(19)日本国特許庁(JP)　(12)特許公報(B2)　(11)特許番号
特許第7142633号
(P7142633)
(45)発行日　令和4年9月27日(2022.9.27)　(24)登録日　令和4年9月15日(2022.9.15)

(51)国際特許分類		F I		
C07D 205/12	*(2006.01)*	C07D	205/12	CSP
C07D 221/20	*(2006.01)*	C07D	221/20	
A61K 31/397	*(2006.01)*	A61K	31/397	
A61K 31/4747	*(2006.01)*	A61K	31/4747	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12	

請求項の数　28　（全77頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-522808(P2019-522808)
(86)(22)出願日　平成29年10月26日(2017.10.26)
(65)公表番号　特表2019-537584(P2019-537584A)
(43)公表日　令和1年12月26日(2019.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/058405
(87)国際公開番号　WO2018/081343
(87)国際公開日　平成30年5月3日(2018.5.3)
審査請求日　令和2年10月21日(2020.10.21)
(31)優先権主張番号　62/413,166
(32)優先日　平成28年10月26日(2016.10.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/413,162
(32)優先日　平成28年10月26日(2016.10.26)
最終頁に続く

(73)特許権者　513137422
コンステレーション・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＣＯＮＳＴＥＬＬＡＴＩＯＮ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、マサチューセッツ　０２１４２、ケンブリッジ、ファースト・ストリート　２１５、スイート２００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100120112
中西　基晴
(74)代理人　100122644
最終頁に続く

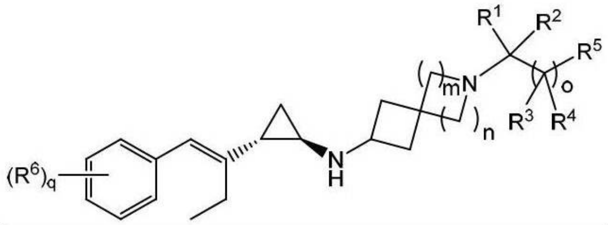
(54)【発明の名称】　ＬＳＤ１阻害剤およびその医学的使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式：

【化１】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

ｎが、１または２であり；

ｍが、１または２であり；

ｏが、０または１であり；

ｑが、０、１、２、または３であり；

Ｒ^{1}が、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり；

Ｒ^{2}が、水素または任意選択でＯＨもしくは（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシで置換された（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり；

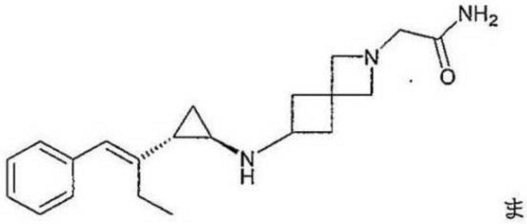
R^3およびR^4が存在する場合、水素、ハロ、ＯＨ、および（C_1～C_6）アルキルからそれぞれ独立に選択され；

R^5が、NH_2、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキルＯ（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキル、ＯＨ、－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、－SO_2NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ［（C_1～C_6）アルキル］$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキルＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキルＯ（C_1～C_6）アルキル、およびＯＨで置換された（C_1～C_4）アルキルから選択され；かつ

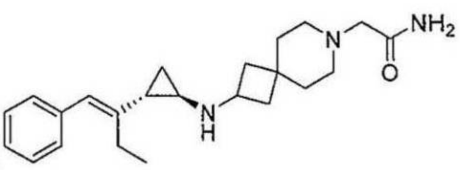
R^6が存在する場合、（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ、およびシアノから選択され；

ただし前記化合物が、式：

【化２】



または



の化合物；あるいはその塩でない、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

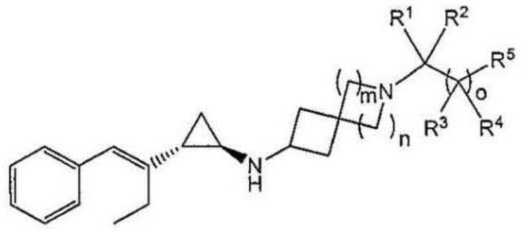
【請求項２】

R^6が、メチル、エチル、ハロメチル、ハロエチル、メトキシ、ハロメトキシ、ハロ、およびシアノから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式：

【化３】

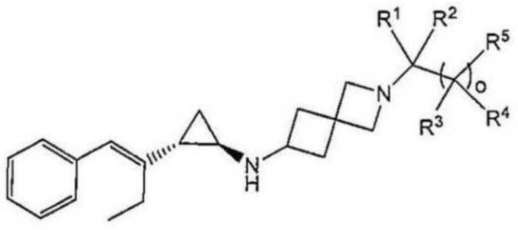


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

式：

【化４】

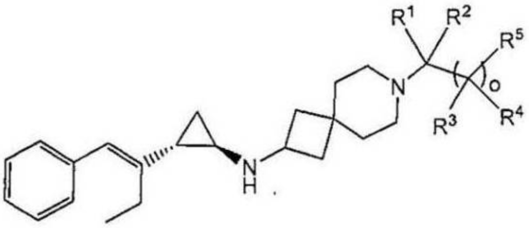


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

式：

【化５】

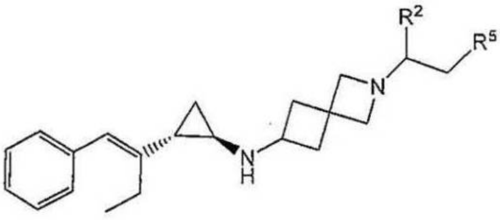


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

式：

【化６】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R^2が、水素，メチル、またはヒドロキシ（C_1～C_4）アルキルである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】

R^2が、ヒドロキシ（C_1～C_4）アルキルである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。

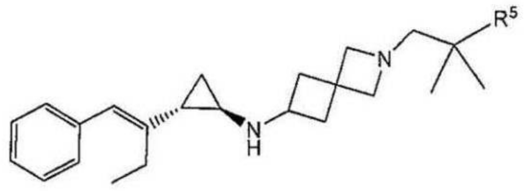
【請求項９】

R^2が、ヒドロキシ（C_1～C_2）アルキルである、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０】

式：

【化７】

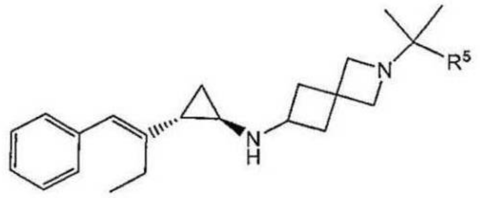


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

式：

【化８】

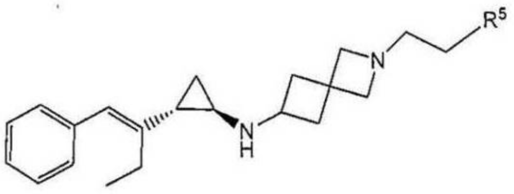


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

式：

【化９】

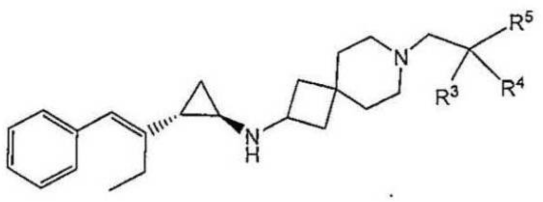


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

式：

【化１０】

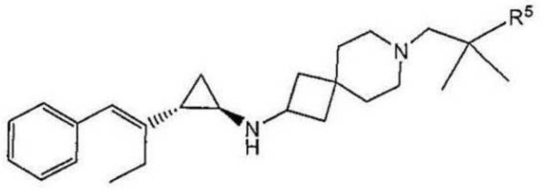


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

式：

【化１１】

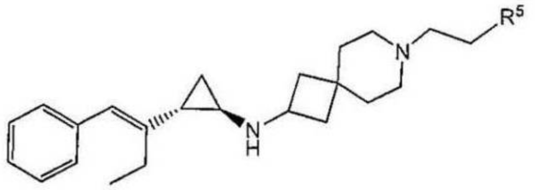


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

式：

【化１２】

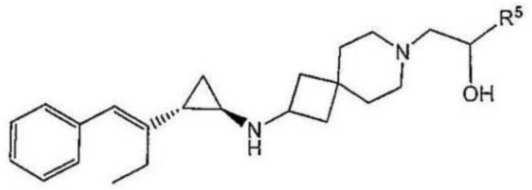


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

式：

【化１３】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｒ^{5}が、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルＯＨ、またはＯＨで置換された（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$）アルキルである、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物。

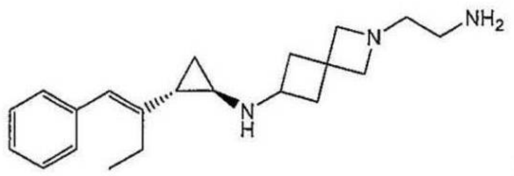
【請求項１８】

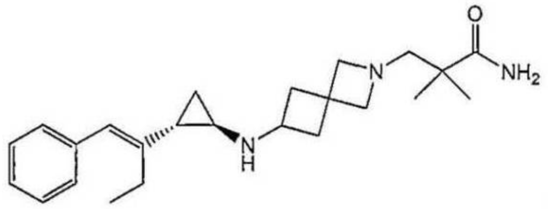
Ｒ^{5}が、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）シクロプロピル、ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、または－ＣＨ$_{2}$ＯＨである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物。

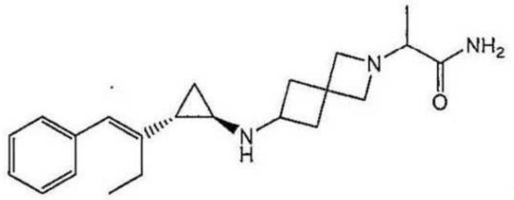
【請求項１９】

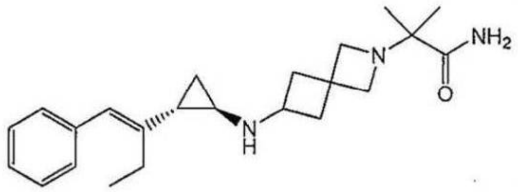
Ｒ^{5}が、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、または－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＨ$_{3}$である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

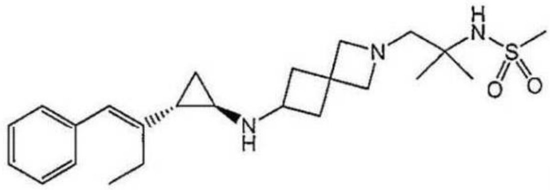
【請求項２０】
Ｒ^{5}が、ＯＨである、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
【化１４－１】

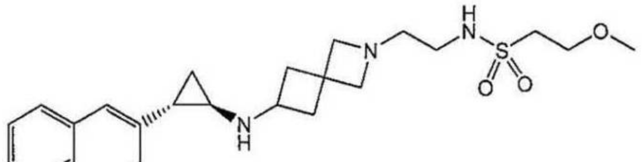

；

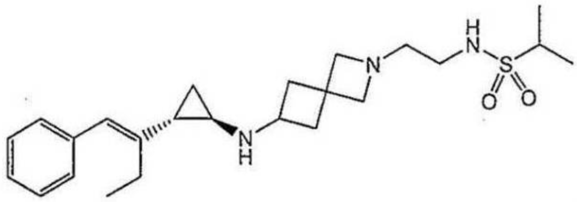

；


；

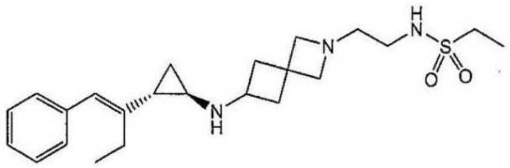

；


；

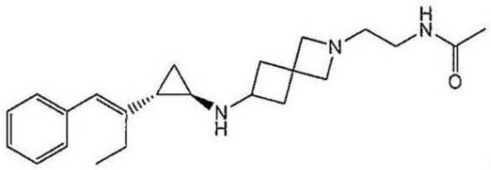

；


；

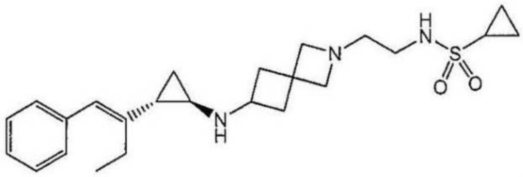
【化１４－２】



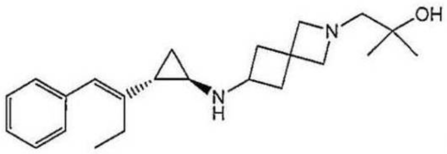
;



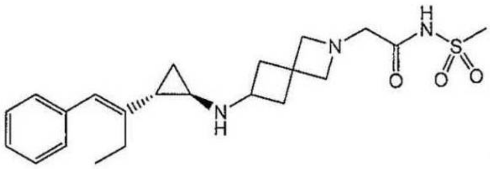
;



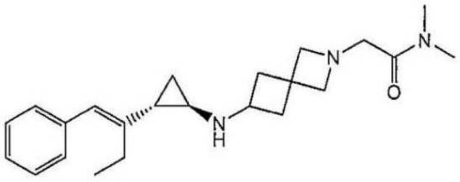
;



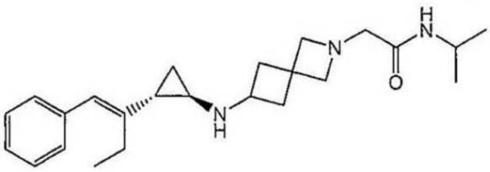
;



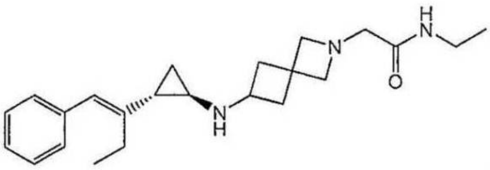
;



;

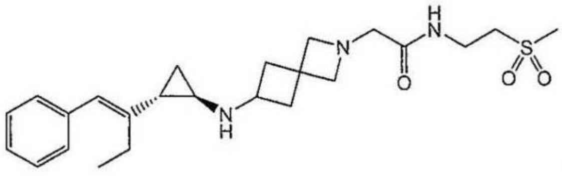


;

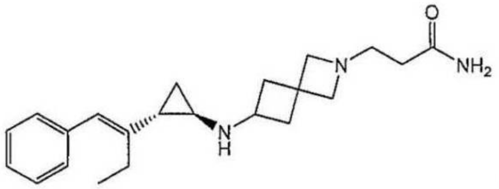


;

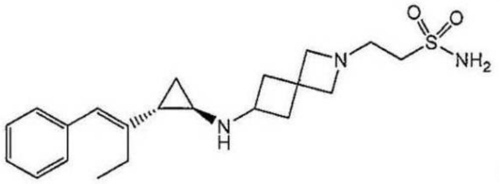
【化１４－３】



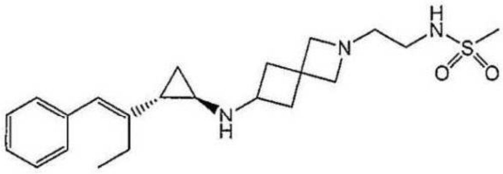
;



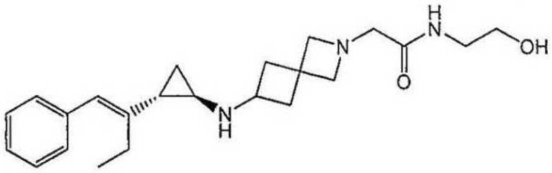
;



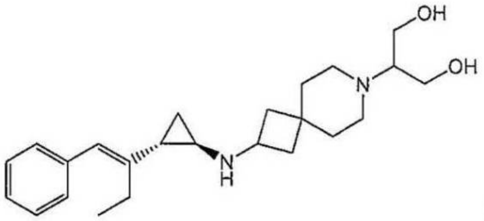
;



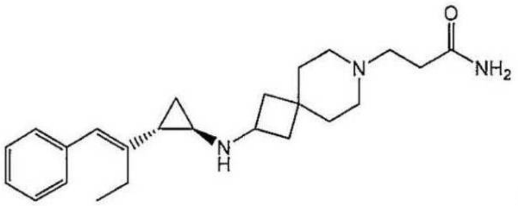
;



;

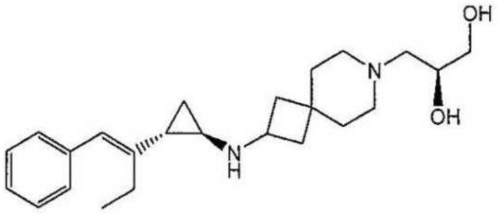


;

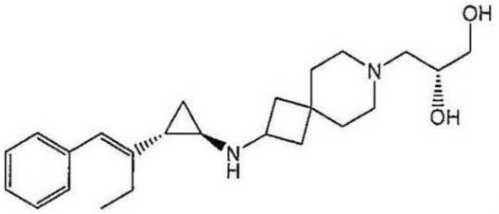


;

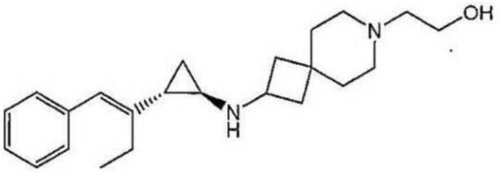
【化１４－４】



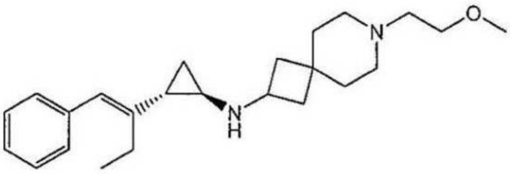
;



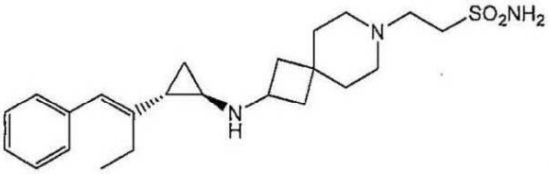
;



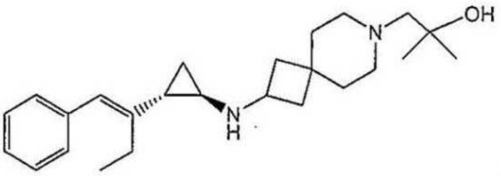
;



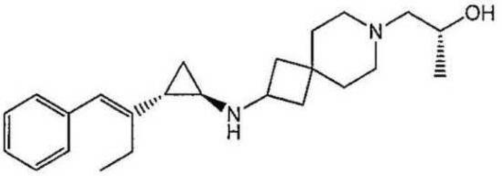
;



;



; および

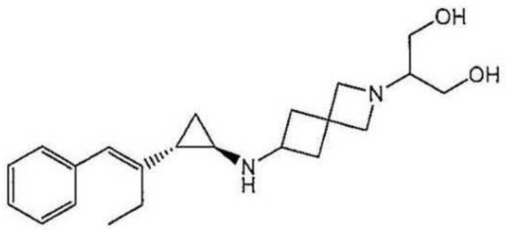


から選択される式の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項２２】

式

【化１５】

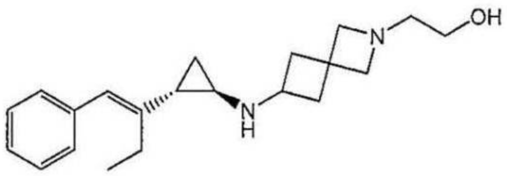


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項２３】

式

【化１６】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項２４】

請求項１～２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項２５】

請求項１～２３のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩の有効量、または請求項２４に記載の組成物；および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項２６】

ＬＳＤ１の過剰発現に関連した疾患または病態を治療する方法に使用するための、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

疾患または病態が癌である、請求項２６に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｔ細胞急性リンパ性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、神経芽腫、乳癌、前立腺癌、単純ヘルペスウイルス再活性化、およびＨＩＶ感染症から選択される疾患または病態を治療する方法に使用するための、請求項２６に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願）

［0001］ 本願は、２０１６年１０月２６日に出願された米国仮特許出願第６２／４１３，１６２号および２０１６年１０月２６日に出願された米国仮特許出願第６２／４１３，１６６号の優先権を主張するものであり、上記出願それぞれの内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

［0002］ リジン（Ｋ）特異的デメチラーゼ１Ａ（ＬＳＤ１）としても知られるリジン特異的デメチラーゼ（ＬＳＤ１）は、ＫＤＭ１Ａ遺伝子によってコードされ、酸化還元過程を介してモノメチル化またはジメチル化ヒストンＨ３リジン４（Ｈ３Ｋ４）およびＨ３リ

ジン９（Ｈ３Ｋ９）を特異的にジメチル化する、ヒトのタンパク質である（Biochimica et Biophysica Acta 1829 (2013) 981-986）。ＬＳＤ１は、前立腺癌（Cancer Res., 66 (2006), pp. 11341-11347）から膀胱癌（Mol. Carcinog., 50 (2011), pp.931-944）、神経芽腫（Cancer Res., 69 (2009), pp. 2065-2071)、肺癌（PLoS One, 7 (2012), p. e35065）、肉腫および肝細胞癌（Tumour Biol. (2012)）に及ぶ数種類の癌の発癌特性を有することがわかっている。ＬＳＤ１の薬理学的阻害剤は、例えば、白血病（Nat. Med., 18 (2012), pp. 605-611）および固形腫瘍（Tumour Biol. (2012)）も治療することが示されている。

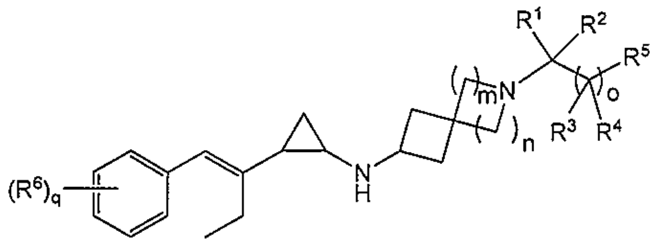
【発明の概要】

【０００３】

[0003] 現在、構造式：

【０００４】

【化１】



【０００５】

の化合物であって、式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、ｍ、ｎ、ｏおよびｑがそれぞれ本明細書で定義され記載される通りのものである化合物またはその薬学的に許容される塩ならびにこの式の化合物を含む組成物がＬＳＤ１の効果的な阻害剤であることがわかっている。のちの例示の節の表６を参照されたい。本開示の化合物によって治療される病態を本明細書に記載する。

【図面の簡単な説明】

【０００６】

【図１】[0004] 中間体（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸塩のＸ線結晶構造を示す図である。

【図２】[0005] 化合物２の一クエン酸塩のＸ線結晶構造を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【０００７】

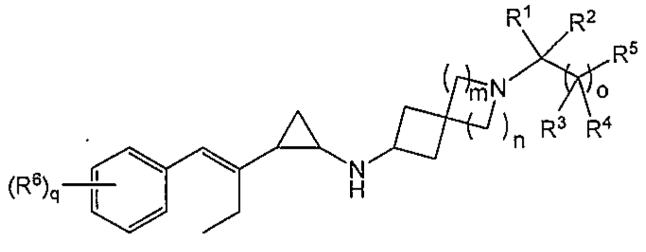
（特定の実施形態の詳細な説明）

１．化合物の全般的説明

[0006] ある特定の実施形態では、本開示は式Ｉ：

【０００８】

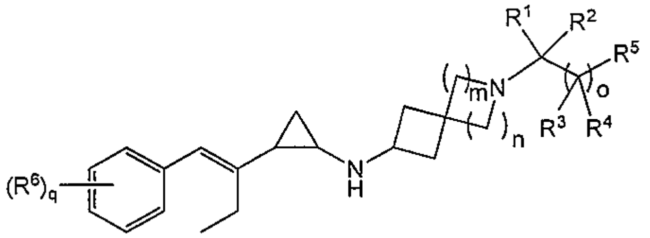
【化２】



（Ｉ）

【０００９】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

nが、１または２であり；
mが、１または２であり；
oが、０または１であり；
qが、１、２、または３であり；
R^1が、水素または（C_1～C_6）アルキルであり；
R^2が、水素または任意選択でＯＨもしくは（C_1～C_6）アルコキシで置換された（C_1～C_6）アルキルであり；
R^3およびR^4が存在する場合、それはそれぞれ水素、ハロ、ＯＨ、および（C_1～C_6）アルキルから独立に選択され；
R^5が、NH_2、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキルＯ（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキル、ＯＨ、－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、－SO_2NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ［（C_1～C_6）アルキル］$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキルＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキルＯ（C_1～C_6）アルキル、およびＯＨで置換された（C_1～C_4）アルキルから選択され；
R^6が、（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ、およびシアノから選択される、
化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【００１０】
［0007］ある特定の実施形態では、本開示は式Ｉａ’：
【００１１】
【化３】

（Ｉａ’）

【００１２】
の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
nが、１または２であり；
mが、１または２であり；
oが、０または１であり；
qが、０、１、２、または３であり；
R^1が、水素または（C_1～C_6）アルキルであり；
R^2が、水素または任意選択でＯＨもしくは（C_1～C_6）アルコキシで置換された（C_1～C_6）アルキルであり；
R^3およびR^4が存在する場合、それはそれぞれ水素、ハロ、ＯＨ、および（C_1～C_6）アルキルから独立に選択され；
R^5が、NH_2、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキルＯ（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_1～C_6）アルキル、－ＮＨ（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキル、ＯＨ、－Ｏ（C_1～C_6）アルキル、－SO_2NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ［（C_1～C_6）アルキル］$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_6）アルキル（SO_2）（C_1～C_6）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ

$_2$）（C_3～C_6）シクロアルキル、－C（O）NH（C_1～C_6）アルキルOH、－C（O）NH（C_1～C_6）アルキルO（C_1～C_6）アルキル、およびOHで置換された（C_1～C_4）アルキルから選択され；

R^6が存在する場合、それは（C_1～C_6）アルキル、ハロ（C_1～C_6）アルキル、（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、ハロ、およびシアノから選択される、

化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１３】

２．<u>化合物および定義</u>

[0008] 本明細書で使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、F）、塩素（クロロー、Cl）、臭素（－ブロモ、Br）、およびヨウ素（ヨードー、－I）から選択される原子を指す。

【００１４】

[0009] 単独で、または「アルコキシ」、「ハロアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、飽和直鎖状または飽和分岐鎖状の一価炭化水素ラジカルを意味する。特に明記されない限り、アルキル基は通常、１～６個の炭素原子を有し、すなわち、（C_1～C_6）アルキルである。本明細書で使用される「（C_1～C_6）アルキル」基は、直鎖状または分岐鎖状に配置された１～６個の炭素原子を有するラジカルを意味する。

【００１５】

[0010] 「ハロアルキル」という用語は、ハロゲンがフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素から独立に選択される、モノハロアルキル基、ポリハロアルキル基、およびペルハロアルキル基を包含する。

【００１６】

[0011] 「アルコキシ」は、酸素結合原子を介して結合され、－O－アルキルによって表されるアルキルラジカルを意味する。例えば、「（C_1～C_4）アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロプロキシ（proproxy）、およびブトキシを含む。

【００１７】

[0012] 複数の結合点を有し得る化学基を記載するのに関連してハイフン（－）を使用する場合、それは、その化学基のそれを定義する可変物への結合点を表す。例えば、－NH（SO_2）（C_3～C_6）シクロアルキルは、この基の結合点が窒素原子上にあることを意味する。

【００１８】

[0013] 本開示の化合物は様々な立体異性体の形で存在する。立体異性体は、それらの原子の空間的配置のみが異なる化合物である。化合物中の空間的配置の差は、例えば、キラル炭素原子（すなわち、キラル中心）周囲の４つの異なる置換基の配向、二重結合周囲の２つ以上の置換基の配向、またはシクロアルキル環上の２つ以上の置換基の配向に起因し得る。

【００１９】

[0014] エナンチオマーは、１つまたは複数のキラル中心から生じ得る立体異性体の１つのタイプである。エナンチオマーは、それらの鏡像が重なり合わない立体異性体の対であり、重なり合わない最も一般的な理由は、それらがキラル中心（１つまたは複数）としての役割を果たす非対称に置換された１つまたは複数の炭素原子を含むためである。「R」および「S」は、１つまたは複数のキラル炭素原子周囲の置換基の絶対配置を表し、キラル中心の立体配置が右回り（時計回り）であるか左回り（反時計回り）であるかによって、各キラル中心に接頭辞「R」または「S」が付けられる。回転がキラル炭素の周囲に時計回り、つまり右回りである場合、記号は右を表す「R」である。回転がキラル炭素の周囲に反時計回り、つまり左回りである場合、記号は左を表す「S」である。

【００２０】

[0015] エナンチオマー純度は、ある化合物の一方のエナンチオマーが、その化合物の

他方のエナンチオマーより優勢に存在する程度を示す。それは、多い方のエナンチオマーの％組成から、存在する少ない方のエナンチオマーの％組成を減算することによって求められる。例えば、ラセミ混合物はエナンチオマー純度０％を有し、単一の完全に純粋なエナンチオマーはエナンチオマー純度１００％を有する。一方のエナンチオマーが７０％、他方のエナンチオマーが３０％の組成物は、エナンチオマー純度４０％（７０％－３０％）を有する。

【００２１】

[0016]　ジアステレオマーは、物体および鏡像として関連性がなくかつエナンチオマーではない、立体異性体である。互いに鏡像であり重なり合わないエナンチオマーとは異なり、ジアステレオマーは互いの鏡像ではなく、かつ重なり合わない。ジアステレオマーは２つ以上のキラル中心を有する。

【００２２】

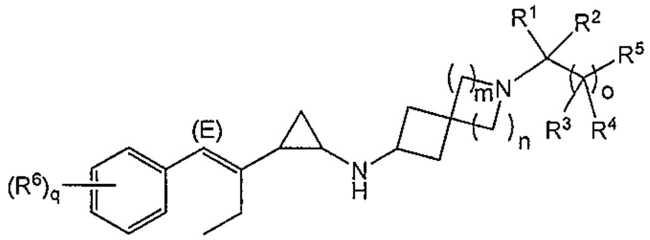
[0017]　幾何異性体は、二重結合または環上の２つ以上の置換基が、二重結合または環構造の存在のため互いに対し異なる空間的配向を有し得る場合に生じる。幾何異性体の置換基の配向が二重結合の反対側にある場合、これらの置換基は互いに「トランス」であると言われるか、または「Ｅ」の文字によって表される。幾何異性体の置換基の配向が二重結合の同じ側にある場合、これらの置換基は互いに「シス」であると言われるか、または「Ｚ」の文字によって表される。

【００２３】

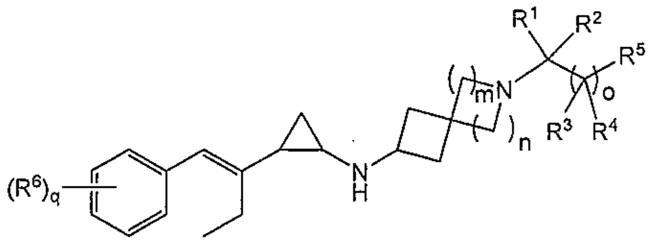
[0018]　二重結合周囲の２つ以上の置換基の立体配置が、構造；「Ｅ」もしくは「Ｚ」の記号；「シス」もしくは「トランス」；または上記のものの組合せによって表される場合、その二重結合に関して示される立体化学的純度は、少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％であることが理解されるべきである。二重結合に関する重量による立体化学的純度は、組成物中の示される二重結合周囲の立体化学を有する化合物の重量％を意味する。例えば、式ＩまたはＩａ’を有する化合物では、二重結合が

【００２４】

【化４】



または



【００２５】

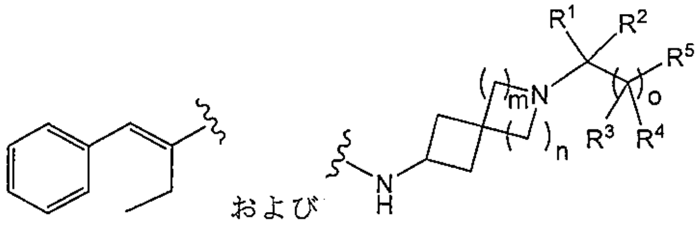
によって表される場合、その化合物は、示される二重結合周囲のトランス（Ｅ）立体化学に関して一定の立体化学的純度を有する、すなわち、組成物中の化合物の少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％が、示されるトランス（すなわち、Ｅ）二重結合を含むことが理解されるべきである。

【００２６】

[0019] 幾何異性体は、環状基周囲の２つ以上の置換基の配向に基づき生じることもある。例えば、式ＩまたはＩａ’の化合物では、シクロプロピル周囲の

【００２７】

【化５】

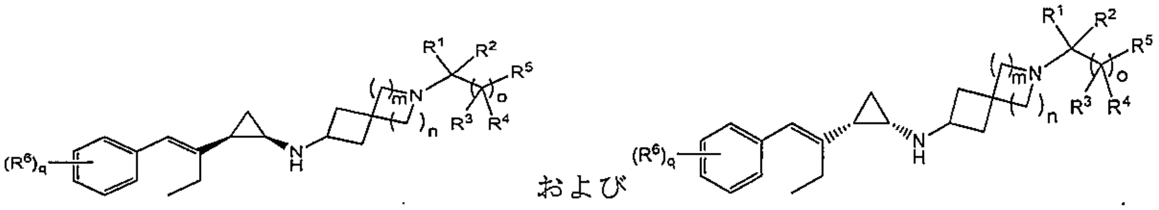


【００２８】

の配向が２つの異なるシス立体配置（

【００２９】

【化６】

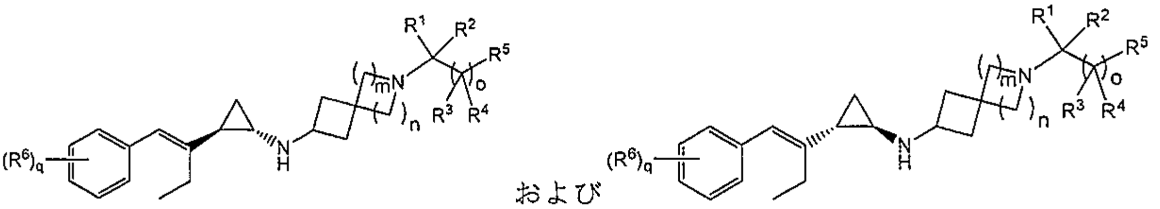


【００３０】

として）；ならびに２つの異なるトランス立体配置（

【００３１】

【化７】

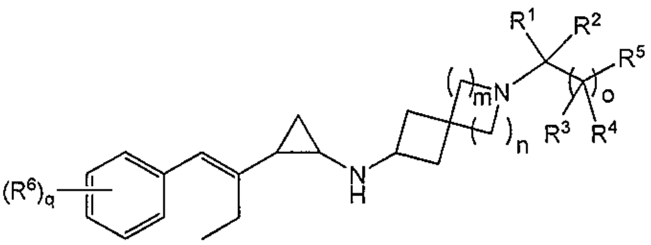


【００３２】

として）を与え得る。シクロプロピル周囲の立体化学が、

【００３３】

【化８】



【００３４】

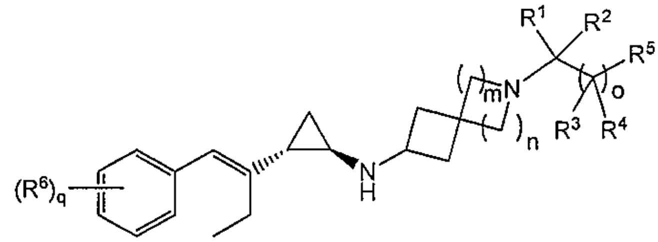
でのように明記されてない場合、その構造は、他のシス立体異性体およびトランス立体異性体を含まないシス異性体またはトランス異性体の一方、あるいはシス立体異性体とトランス立体異性体の任意の混合物を含む。

【００３５】

［００２０］ 式ＩまたはＩａ’の化合物においてシクロプロピル周囲の立体化学が構造のみによって示される場合、その構造は、シクロプロピルのキラル中心の一方における他方のキラル中心の立体化学に対する相対立体化学を示すと意図され、シクロプロピル中のいずれかのキラル中心における絶対立体化学を示すものではない。例えば、シクロプロピル周囲の立体化学がトランスであると構造のみによって示される場合、示されるシクロプロピル周囲のトランス立体配置に関するその化合物の立体化学的純度は、少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％であり、すなわち、シクロプロピル周囲のトランス立体化学を有する組成物中の化合物の重量％は、少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％である。例えば、式：

【００３６】

【化９】

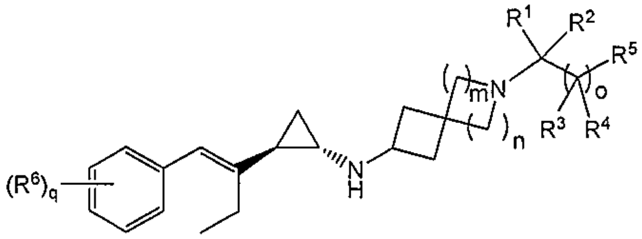


【００３７】

によって表される化合物は、組成物中の化合物の少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％もしくは少なくとも９９重量％が、示されるシクロプロピル周囲のトランス立体配置を有する；組成物中の化合物の少なくとも少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％もしくは少なくとも９９重量％が

【００３８】

【化１０】



【００３９】

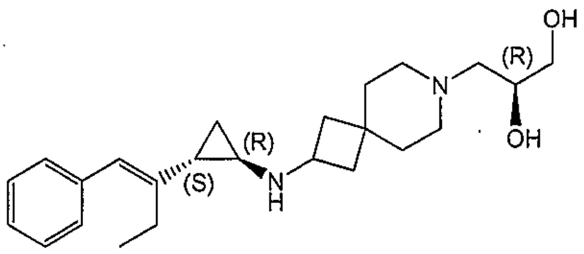
である他方のトランス立体配置を含む；または組成物中の化合物の少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％もしくは少なくとも９９重量％が２つのトランス立体配置の混合物であることを意味する。

【００４０】

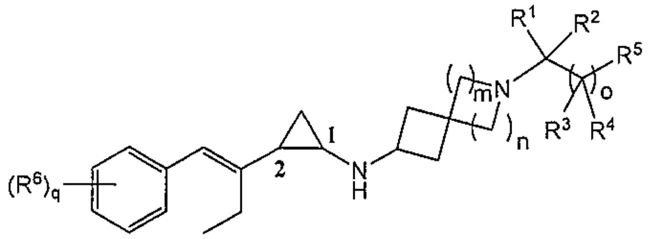
［００２１］ ある化合物のキラル中心の絶対立体化学が構造的におよび「Ｒ」または「Ｓ」の記号によって示される場合、その表示は、少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％の、すなわち、組成物中の化合物の示される立体異性体の上記重量％の立体化学的純度での示される立体異性体を意味することが理解されるべきである。例えば、式：

【００４１】

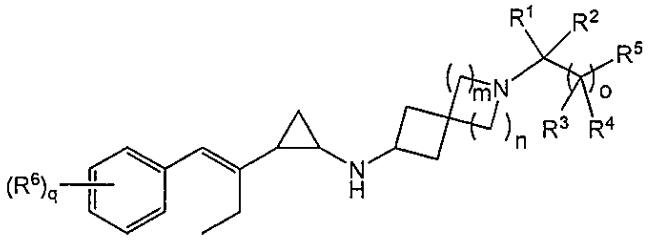
【化１１】

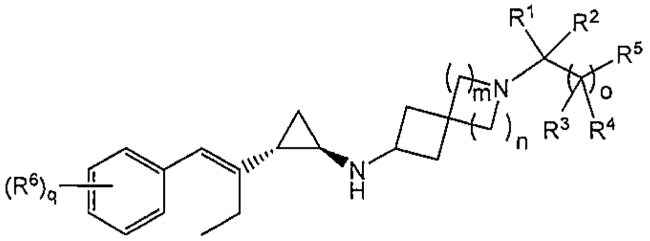


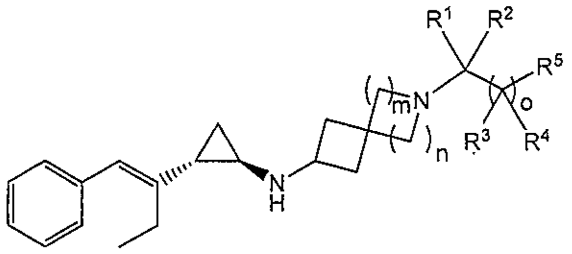
【００４２】
によって表される式ＩまたはＩａ’の化合物は、組成物中の式Ｉの化合物の少なくとも８５重量％、少なくとも９０重量％、少なくとも９５重量％、少なくとも９７重量％、少なくとも９８重量％または少なくとも９９重量％が、示される立体異性体を含むことを意味する。構造および「Ｒ」または「Ｓ」の記号によって示される構造が単一のエナンチオマーである場合、エナンチオマー純度は少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％または少なくとも９９．９％）である。
【００４３】
［0022］ある化合物が、キラル中心における立体化学を示さずに構造的に示される場合、その構造は、そのキラル中心におけるいずれかの立体配置、またはそのキラル中心における立体配置の任意の混合物を含むことが理解されるべきである。
【００４４】
［0023］シクロプロピル環の１位および２位は以下の：
【００４５】
【化１２】



【００４６】
を表す。
［0024］本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在し得る。医薬に使用する場合、本発明の化合物の塩は無毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩の形態は、薬学的に許容される酸性／アニオン塩または塩基性／カチオン塩を含む。本明細書に記載される化合物の適切な薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、および硫酸など）の塩および有機酸（酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、およびｐ－トルエンスルホン酸など）の塩が挙げられる。カルボン酸などの酸性基を有する本教示の化合物は、薬学的に許容される塩基（１つまたは複数）と薬学的に許容される塩を形成し得る。適切な薬学的に許容される塩基性塩としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩およびカリウム塩など）およびアルカリ土類金属塩（マグネシウム塩およびカルシウム塩など）が挙げられる。第四級アンモニウム基を有する化合物は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、過塩素酸イオンなどの対アニオンも含む。このような塩のその他の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。
【００４７】

［0025］「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用され得、治療を必要とする哺乳動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。対象は通常、治療を必要とするヒトである。
【００４８】
３．<u>例示的化合物の説明</u>
［0026］第１の実施形態では、本開示は式Ｉもしくは Ｉａ’：
【００４９】
【化１３】

（Ｉもしくは Ｉａ’）

【００５０】
の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、可変物は上に記載した通りのものである。
［0027］第２の実施形態では、本開示は式Ｉａ：
【００５１】
【化１４】

（Ｉａ）

【００５２】
の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、可変物は上に記載した通りのものである。
［0028］第３の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、またはＩａ中のR^6は、メチル、エチル、ハロメチル、ハロエチル、メトキシ、ハロメトキシ、ハロ、およびシアノから選択され、残りの可変物は、式Ｉ、Ｉａ’、または第２の実施形態に記載される通りのものである。
【００５３】
［0029］第４の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、またはＩａの化合物は式ＩＩ：
【００５４】
【化１５】

（ＩＩ）

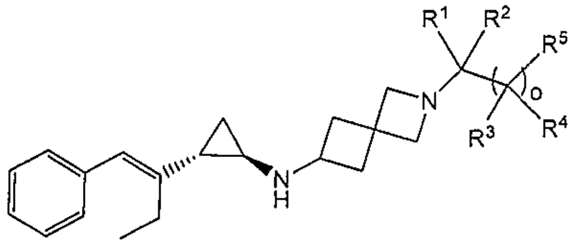
【００５５】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0030] 第５の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、またはＩＩの化合物は式ＩＩＩ：

【００５６】

【化１６】



（ＩＩＩ）

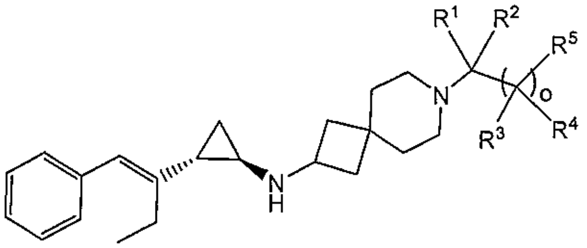
【００５７】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0031] 第６の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、またはＩＩの化合物は式ＩＶ：

【００５８】

【化１７】



（ＩＶ）

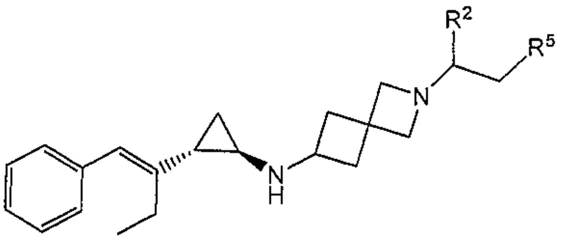
【００５９】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0032] 第７の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、またはＩＩＩの化合物は式Ｖ：

【００６０】

【化１８】



（Ｖ）

【００６１】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0033] 第８の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物中のＲ^{2}は、水素、メチル、またはヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルであり、式中、残りの可変物は、式Ｉまたは第３の実施形態に記載される通りのものである。あるいは、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶ中の化合物のＲ^{2}はヒドロキシ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルであり、式中、残りの可変物は、式Ｉおよび第３の実施形態に記載され

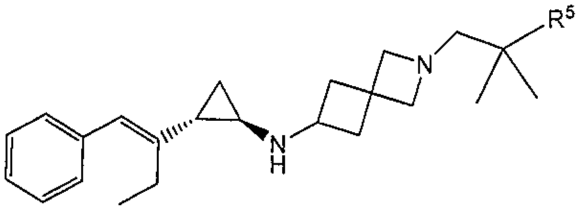
る通りのものである。また別の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物中のＲ^{2}はヒドロキシ（Ｃ$_1$〜Ｃ$_2$）アルキルであり、式中、残りの可変物は、式Ｉおよび第３の実施形態に記載される通りのものである。

【００６２】

[0034] 第９の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、またはＩＩＩの化合物は式：

【００６３】

【化１９】



（ＶＩ）

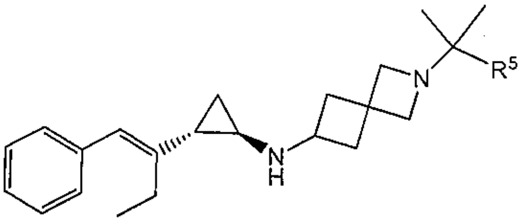
【００６４】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0035] 第１０の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、またはＩＩＩの化合物は式：

【００６５】

【化２０】



（ＶＩＩ）

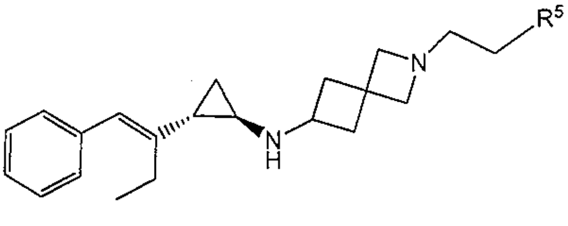
【００６６】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0036] 第１１の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、またはＩＩＩの化合物は式：

【００６７】

【化２１】



（ＶＩＩＩ）

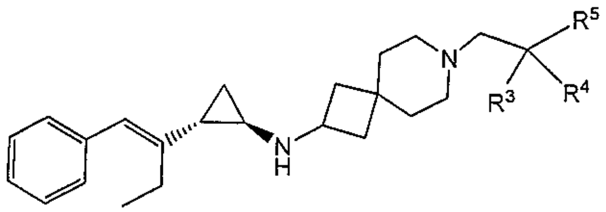
【００６８】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

[0037] 第１２の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、またはＩＶの化合物は式：

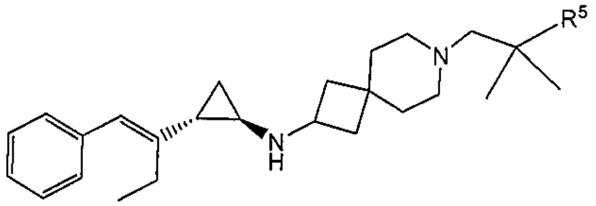
【００６９】

【化２２】



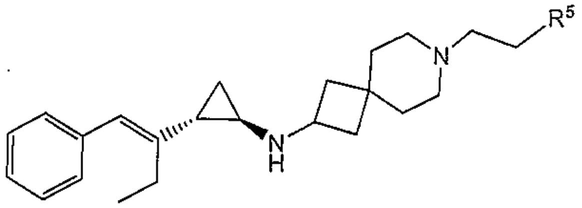
（ＩＸ）

【００７０】
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。
［0038］ 第１３の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＶまたはＩＸは式：
【００７１】
【化２３】



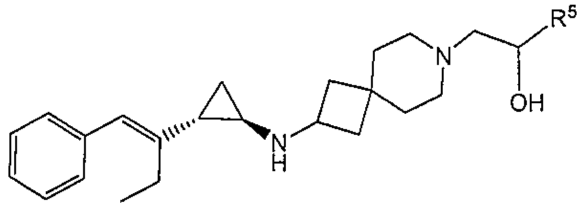
（Ｘ）

【００７２】
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。
［0039］ 第１４の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＶ、またはＩＸの化合物は式：
【００７３】
【化２４】



（ＸＩ）

【００７４】
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。
［0040］ 第１５の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＶ、またはＩＸの化合物は式：
【００７５】
【化２５】



（ＸＩＩ）

【００７６】

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’に記載される通りのものである。

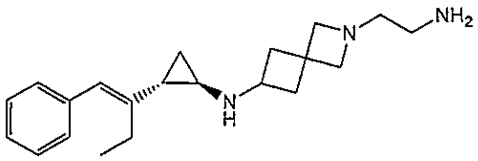
［0041］第１６の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩのいずれか１つの化合物中のＲ^{5}は、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルO（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨＣ（O）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）シクロアルキル、ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（O）ＮＨ$_2$、－Ｃ（O）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（O）ＮＨ（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（O）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（O）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルＯＨ、またはＯＨで置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）アルキルであり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’、および第３または第８の実施形態に関して記載される通りのものである。あるいは、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩのいずれか１つの化合物中のＲ^{5}は、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（O）ＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）シクロプロピル、ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（O）ＮＨ$_2$、－Ｃ（O）ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（O）ＮＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（O）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（O）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（O）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（O）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、または－ＣＨ$_2$ＯＨであり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’および第３または第８の実施形態に関して記載される通りのものである。また別の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩのいずれか１つの化合物中のＲ^{5}は、－Ｃ（O）ＮＨ$_2$、ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、または－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$であり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’および第３または第８の実施形態に関して記載される通りのものである。また別の実施形態では、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩのいずれか１つの化合物中のＲ^{5}はＯＨであり、式中、残りの可変物は、式ＩまたはＩａ’および第３または第８の実施形態に関して記載される通りのものである。

【００７７】

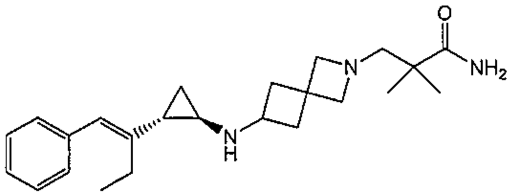
［0042］第１７の実施形態では、式Ｉａ’の化合物は、

【００７８】

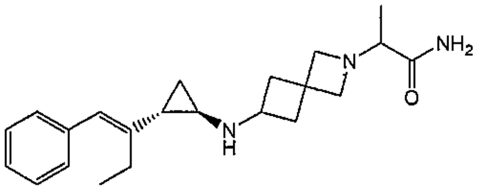
【化２６－１】



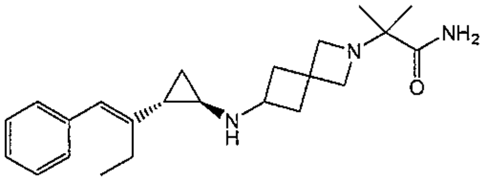
;



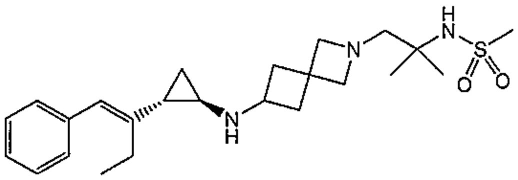
;



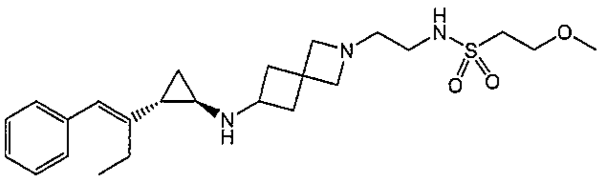
;



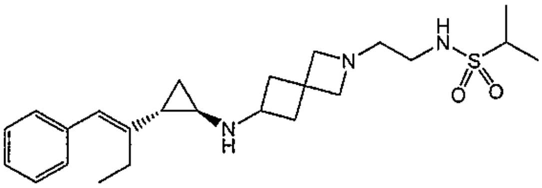
;



;



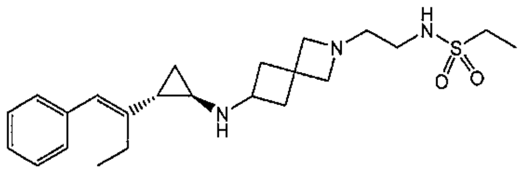
;



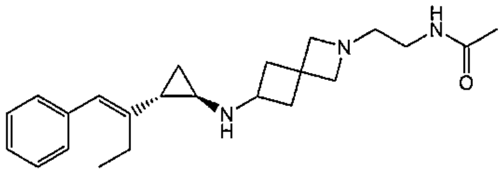
;

【００７９】

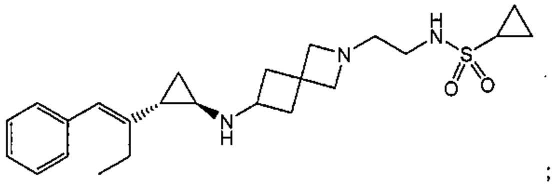
【化２６－２】



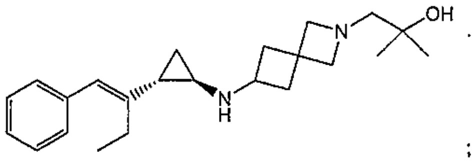
;



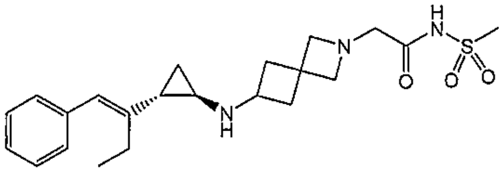
;



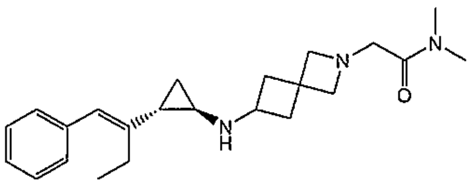
;



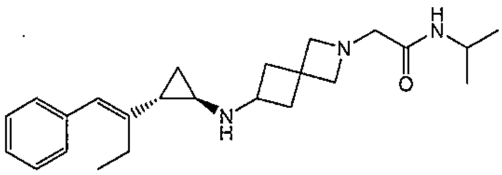
;



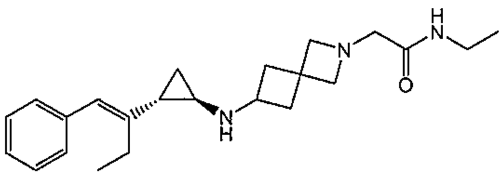
;



;



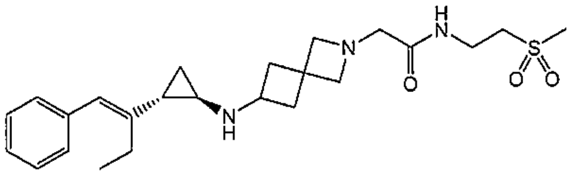
;



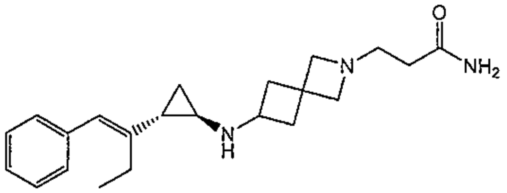
;

【００８０】

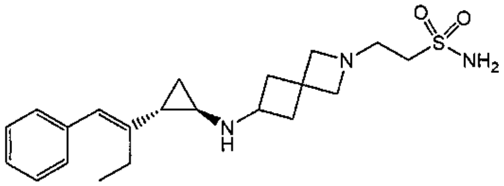
【化２６－３】



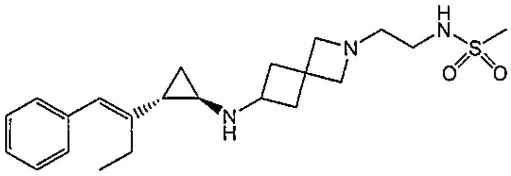
;



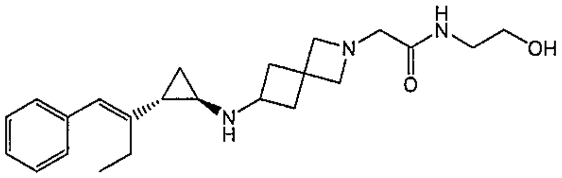
;



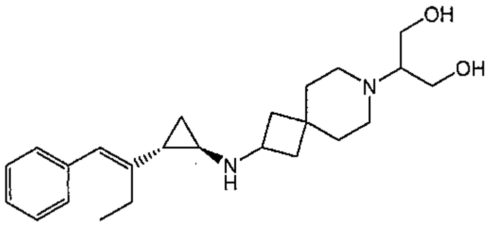
;



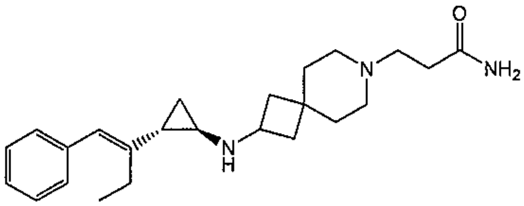
;



;



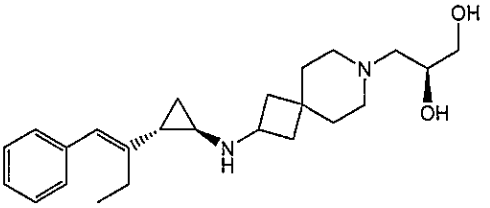
;



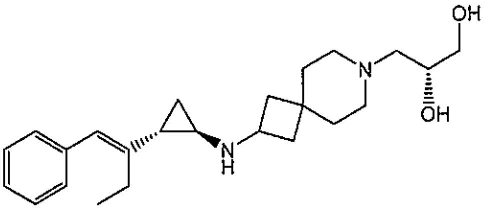
;

【００８１】

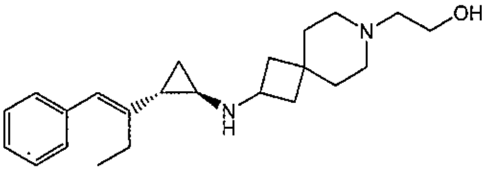
【化２６－４】



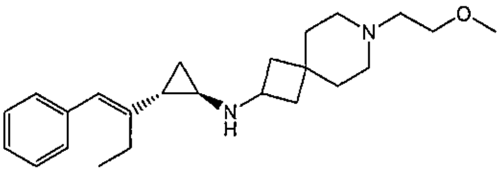
;



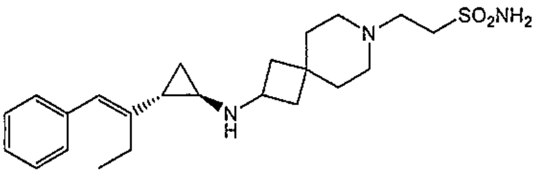
;



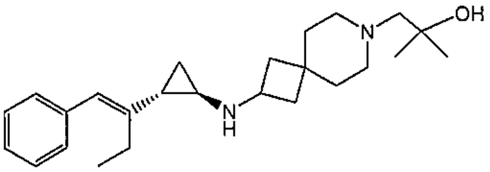
;



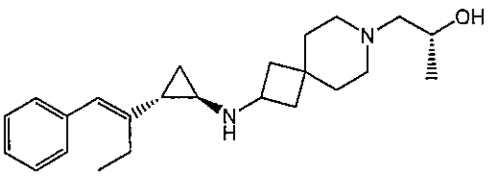
;



;



; および



;

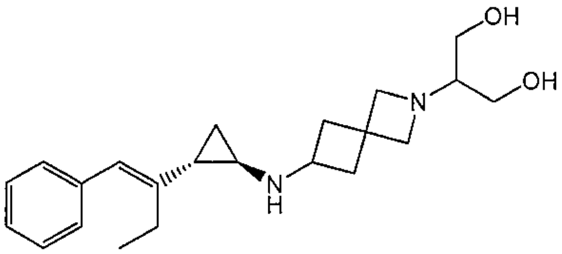
【００８２】

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

［0043］ 第１８の実施形態では、式Ｉａ’の化合物は：

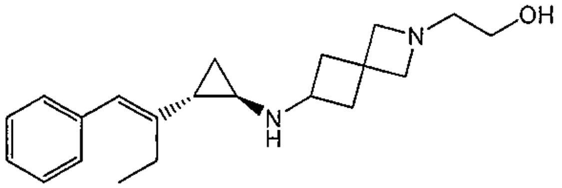
【００８３】

【化２７】



；

【００８４】
またはその薬学的に許容される塩である。
［0044］ 第１９の実施形態では、式Ｉａ’の化合物は：
【００８５】
【化２８】



；

【００８６】
またはその薬学的に許容される塩である。
［0045］ 第２０の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩおよび第１７～第１９の実施形態の化合物）は、少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、または少なくとも９９．９％）のエナンチオマー純度を有する単一のエナンチオマーである。
【００８７】
［0046］ 第２１の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩおよび第１７～第１９の実施形態の化合物）中のシクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置は１Ｒ，２Ｓである。
【００８８】
［0047］ 第２２の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩおよび第１７～第１９の実施形態の化合物）中のシクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置は１Ｒ，２Ｓであり、化合物は、少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、または少なくとも９９．９％）のエナンチオマー純度を有する単一のエナンチオマーである。
【００８９】
［0048］ 第２３の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩおよび第１７～第１９の実施形態の化合物）中のシクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置は１Ｓ，２Ｒである。
【００９０】
［0049］ 第２４の実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉ、Ｉａ’、Ｉａ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩ、またはＸＩＩおよび第１７～第１９の実施形態の化合物）中のシクロプロピル環周囲の立体化学的立

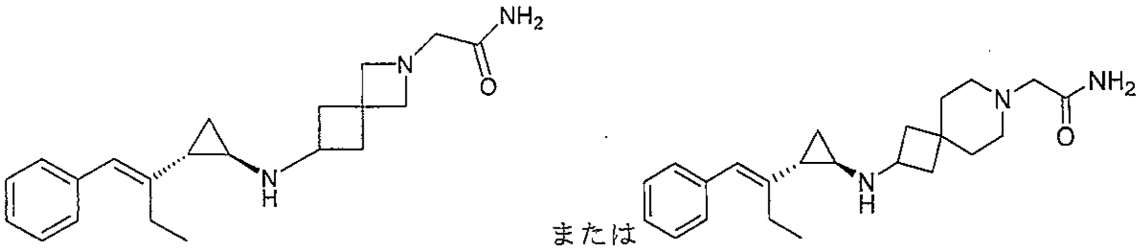
体配置は１Ｓ，２Ｒであり、化合物は、少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、または少なくとも９９．９％）のエナンチオマー純度を有する単一のエナンチオマーである。

【００９１】

［0050］ 一態様では、本明細書に記載される化合物は、

【００９２】

【化２９】



【００９３】

またはその塩ではない。

［0051］ 一態様では、本明細書に記載される化合物中のｑが０であり、ｍが１であり、ｎが１であり、ｏが０であり、$Ｒ^1$および$Ｒ^2$がともに水素である場合、$Ｒ^5$は－$ＣＯＮＨ_2$ではない。別の態様では、本明細書に記載される化合物中のｑが０であり、ｍが２であり、ｎが２であり、ｏが０であり、$Ｒ^1$および$Ｒ^2$がともに水素である場合、$Ｒ^5$は－$ＣＯＮＨ_2$ではない。

【００９４】

［0001］ 化合物の具体例は「例示」の節に記載され、これらは本明細書の第１４の実施形態の一部として含まれる。「例示」の化合物の薬学的に許容される塩および中性型も含まれる。

【００９５】

４．製剤化および投与

［0052］ 一態様では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物が本明細書に提供される。

【００９６】

［0053］ 別の態様では、組成物は、薬学的に許容される担体、補助剤または溶剤をさらに含む。組成物中の化合物の量は、生体試料中のまたは患者におけるＬＳＤ１またはその変異体を測定可能に調節するのに効果的な量、すなわち、「有効量」または「治療的有効量」である。

【００９７】

［0054］ ある特定の態様では、本明細書に記載される組成物は、このような組成物を必要とする患者に投与するよう製剤化される。いくつかの態様では、本明細書に記載される組成物は、患者に経口投与するよう製剤化される。

【００９８】

［0055］ 「薬学的に許容される担体、補助剤または溶剤」または「薬学的に許容される担体」という用語は、それと一緒に製剤化される化合物の薬理活性を損なわない無毒性の担体、補助剤、または溶剤を指す。本明細書に記載される組成物に使用し得る薬学的に許容される担体、補助剤または溶剤としては、特に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、プロタミン硫酸塩など、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ロウ、ポリエチレン－ポリオキ

シプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。
【００９９】
［0056］本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、特に限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む任意の経口的に許容される剤形の形で経口投与し得る。経口使用する錠剤の場合、よく用いられる担体として、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常添加される。カプセル形態での経口投与には、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁剤が必要とされる場合、有効成分は乳化剤および懸濁化剤と組み合わされる。必要に応じて、特定の甘味料、香味料または着色剤も添加され得る。
【０１００】
［0057］本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、注射可能な形態で調製してもよい。注射用製剤、例えば、無菌注射用水性懸濁剤または油性懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて既知の技術により製剤化され得る。無菌注射用製剤は、例えば１，３－ブタンジオール溶液のような無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液またはエマルションであってもよい。使用し得る許容される溶剤および溶媒は、水、リンガー溶液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、溶媒または懸濁媒として無菌不揮発性油が通常使用される。この目的には、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無菌不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射用剤の調製に使用される。
【０１０１】
［0058］本明細書に記載される薬学的に許容される組成物は、特に治療標的が、眼球、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセスできる領域または器官を含む場合、局所投与されてもよい。適切な局所製剤がこれらの領域または器官のそれぞれのために容易に調製される。下部腸管への局所適用は、直腸内坐剤製剤（上を参照されたい）または適切な浣腸製剤の形で実施し得る。局所経皮貼付剤を使用してもよい。
【０１０２】
［0059］担体材料と組み合わせて単一剤形の組成物を作製し得る本明細書に記載される化合物の量は、治療する宿主および具体的な投与様式によって異なる。いくつかの実施形態では、組成物は、これらの組成物を受ける患者に０．０１～１００ｍｇ／（ｋｇ体重・日）、例えば０．１～１００ｍｇ／（ｋｇ体重・日）などの用量の阻害剤が投与され得るように、製剤化されるべきである。
【０１０３】
［0060］任意の特定の患者に対する具体的な用量および治療計画は、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物の組合せ、ならびに治療を実施する医師の判断および治療される具体的な疾患の重症度を含む、様々な因子に左右されることも理解するべきである。組成物中の本明細書に記載される化合物の量も組成物中の具体的な化合物に左右される。
【０１０４】
５．化合物および薬学的に許容される組成物の使用
［0061］いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、ＬＳＤ１の過剰発現および／または変異体型のＬＳＤ１、例えばＬＳＤ１の基質活性を変化させる変異体型の発現に関連する疾患および／または障害の治療に有用である。
【０１０５】
［0062］いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、細胞増殖に関連する疾患および／または障害の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、細胞周期またはＤＮＡ修復の誤制御に関連する疾患および／または障害の治療に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、癌の治療に有用である。癌の例示的種類としては、乳癌、前立腺癌、大腸癌、腎細胞癌、多形神経膠芽腫癌、膀胱癌、メラノーマ、気管支癌、

リンパ腫および肝臓癌が挙げられる。

【０１０６】

[0063] いくつかの実施形態では、本開示は、対象においてＬＳＤ１の活性を低下させる方法であって、本明細書に記載される化合物または本明細書のいずれかの化合物を含む組成物を投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象において野生型ＬＳＤ１の活性を低下させる方法であって、本明細書に記載される化合物または上記のいずれかの化合物を含む組成物を投与する段階を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象において変異体型のＬＳＤ１の活性を低下させる方法であって、本明細書に記載される化合物または上記のいずれかの化合物を含む組成物を投与する段階を含む、方法を提供する。

【０１０７】

[0064] いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、皮膚癌、乳腺癌、脳癌、子宮頸癌、精巣癌腫などの腫瘍を含む癌に関連する疾患または病態を治療する方法を提供する。一態様では、本明細書に記載される組成物および方法によって治療され得る癌としては、特に限定されないが星状細胞、乳腺、子宮頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺および甲状腺の癌腫および肉腫などの腫瘍タイプが挙げられる。

【０１０８】

[0065] いくつかの実施形態では、本開示は、以下の１つまたは複数のものから選択される疾患または病態を治療する方法を提供する：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性肺癌（扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸管：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ＶＩＰ産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛状腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、テラトーマ、胎児性癌、奇形腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフローマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌腫）、顆粒膜包膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性テラトーマ）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫）；血液系：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽腫。

【０１０９】

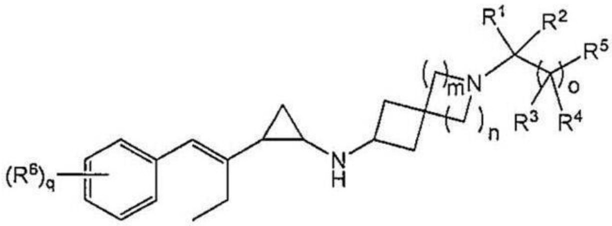
[0066] 一実施形態では、本開示は、ＣＭＬ、Ｔ－ＡＬＬ、神経芽腫、乳癌、前立腺癌、単純ヘルペスウイルス再活性化、およびＨＩＶ感染症から選択される疾患または病態を

治療する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、方法を提供する。ある別の実施形態では、疾患または病態は、ＣＭＬ、Ｔ－ＡＬＬ、および神経芽腫から選択される。

本願は以下の発明を包含する。

［項目１］　式：

【化１】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

ｎが、１または２であり；

ｍが、１または２であり；

ｏが、０または１であり；

ｑが、０、１、２、または３であり；

Ｒ^{1}が、水素または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり；

Ｒ^{2}が、水素または任意選択でＯＨもしくは（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシで置換された（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルであり；

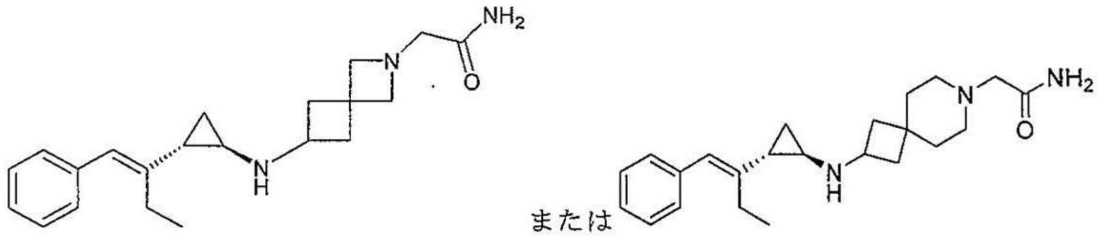
Ｒ^{3}およびＲ^{4}が存在する場合、水素、ハロ、ＯＨ、および（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルからそれぞれ独立に選択され；

Ｒ^{5}が、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ［（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル］$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、およびＯＨで置換された（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルから選択され；かつ

Ｒ^{6}が存在する場合、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルコキシ、ハロ、およびシアノから選択され；

ただし前記化合物が、式：

【化２】

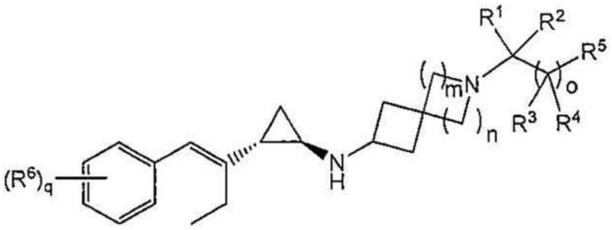


の化合物；あるいはその塩でない、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

［項目２］　式：

【化３】

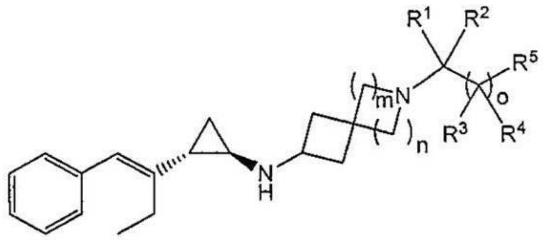


の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１に記載の化合物。

［項目３］　Ｒ６が、メチル、エチル、ハロメチル、ハロエチル、メトキシ、ハロメトキシ、ハロ、およびシアノから選択される、項目１または２に記載の化合物。

［項目４］　式：

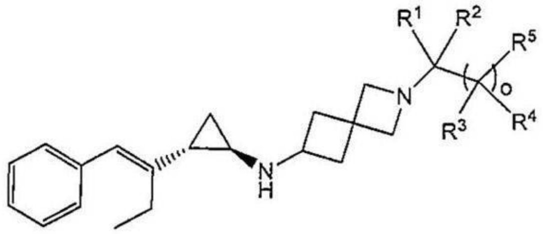
【化４】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１または２に記載の化合物。

［項目５］　式：

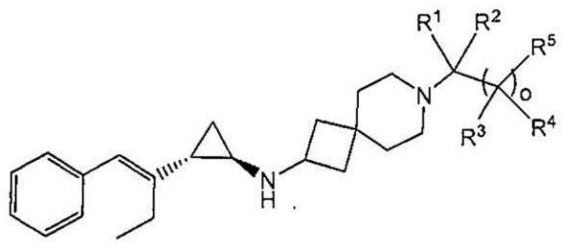
【化５】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１または２に記載の化合物。

［項目６］　式：

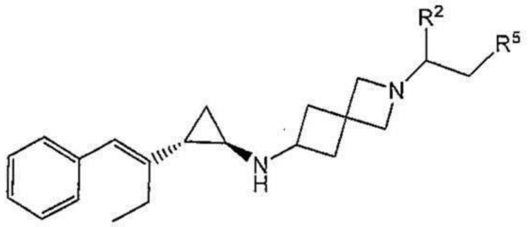
【化６】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１または２に記載の化合物。

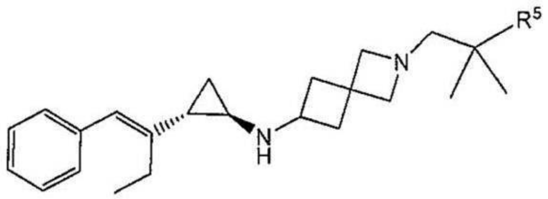
［項目７］　式：

【化７】



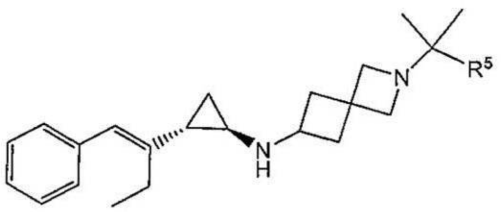
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２および５に記載の化合物。
［項目８］　R^2が、水素，メチル、またはヒドロキシ（C_1～C_4）アルキルである、項目１～７のいずれか１項に記載の化合物。
［項目９］　R^2が、ヒドロキシ（C_1～C_4）アルキルである、項目１～８のいずれか１項に記載の化合物。
［項目１０］　R^2が、ヒドロキシ（C_1～C_2）アルキルである、項目１～９のいずれか１項に記載の化合物。
［項目１１］　式：

【化８】



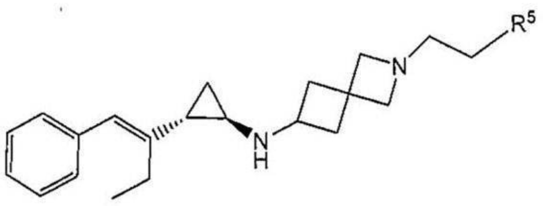
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２および５のいずれか１項に記載の化合物。
［項目１２］　式：

【化９】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２および５のいずれか１項に記載の化合物。
［項目１３］　式：

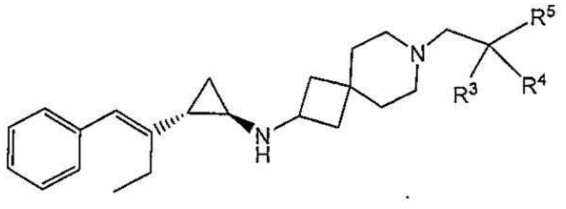
【化１０】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２および４のいずれか１項に記載の化合物。

［項目１４］　式：

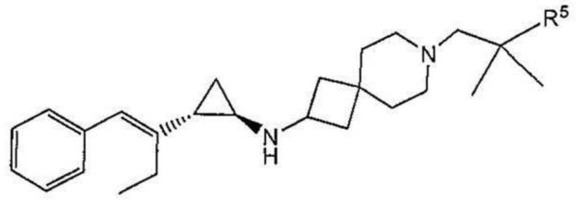
【化１１】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２および６のいずれか１項に記載の化合物。

［項目１５］　式：

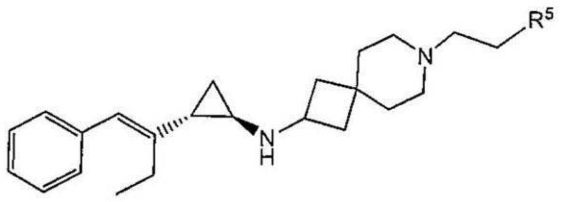
【化１２】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２、６および１４のいずれか１項に記載の化合物。

［項目１６］　式：

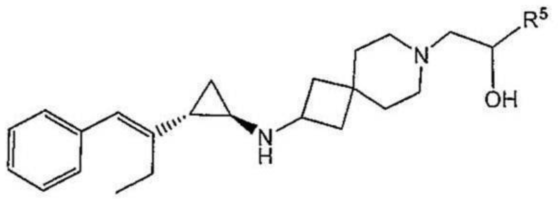
【化１３】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２、６および１４のいずれか１項に記載の化合物。

［項目１７］　式：

【化１４】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１、２、６および１４のいずれか１項に記載の化合物。

［項目１８］　Ｒ^{5}が、ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（

Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル（ＳＯ$_2$）（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルＯＨ、またはＯＨで置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_2$）アルキルである、項目１～１７のいずれか１項に記載の化合物。

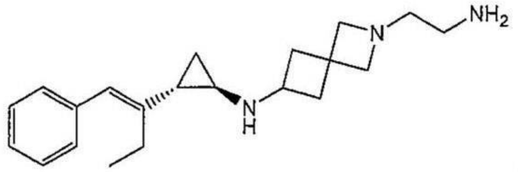
［項目１９］　Ｒ^{5}が、ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）シクロプロピル、ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、または－ＣＨ$_2$ＯＨである、項目１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

［項目２０］　Ｒ^{5}が、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、または－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＨ$_3$である、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物。

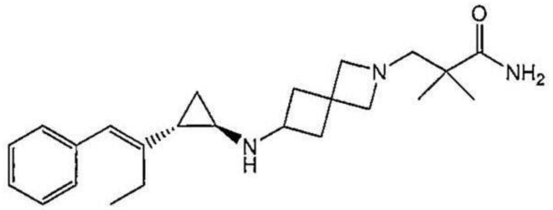
［項目２１］　Ｒ^{5}が、ＯＨである、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物。

［項目２２］

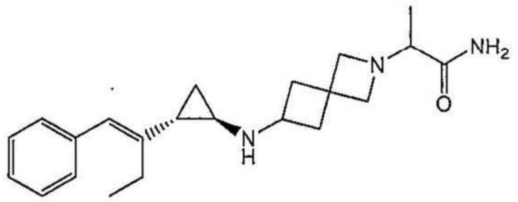
【化１５－１】



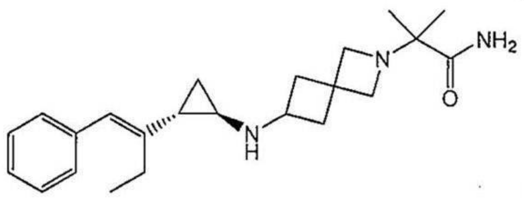
;



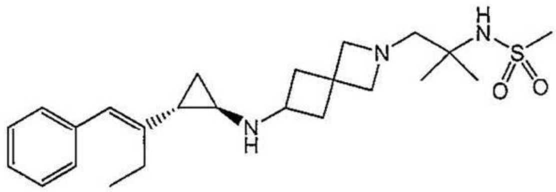
;



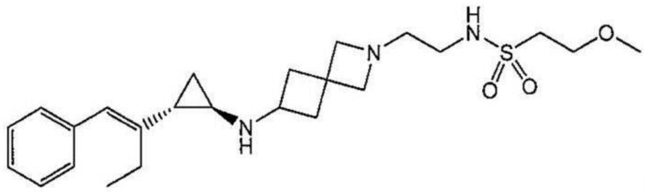
;



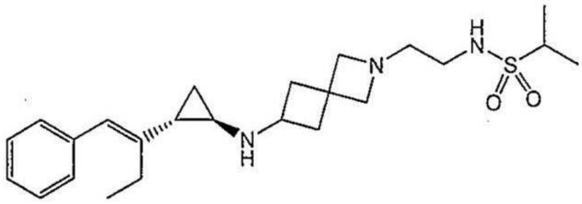
;



;

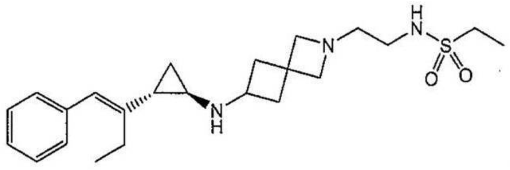


;

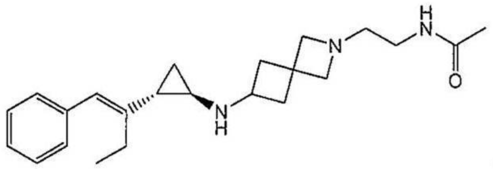


;

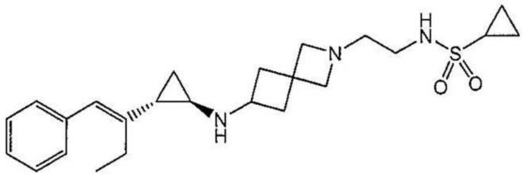
【化１５－２】



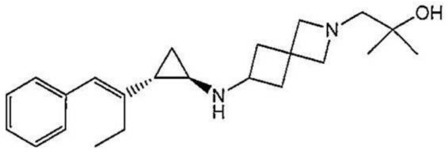
;



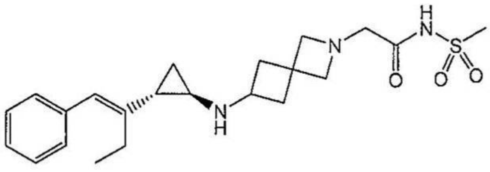
;



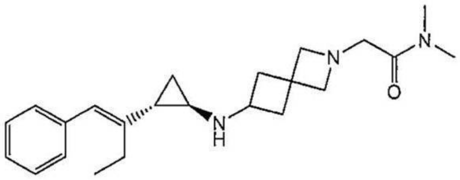
;



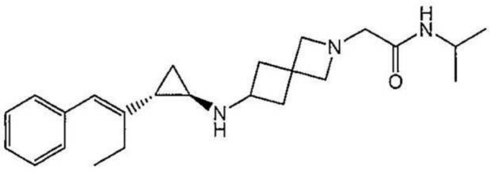
;



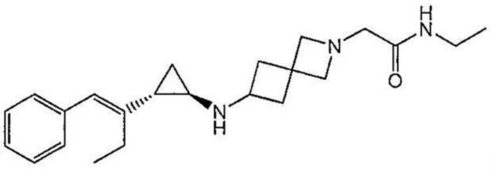
;



;

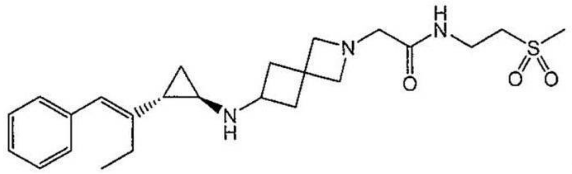


;

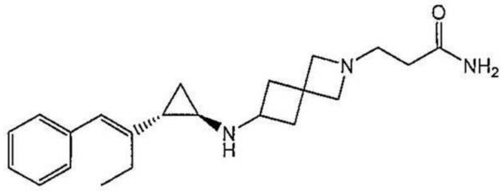


;

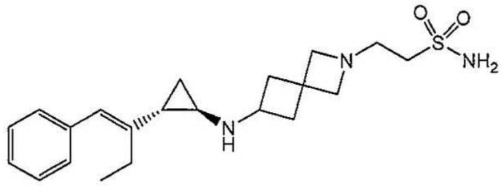
【化１５－３】


H
N
N
S
O
O
O
NH

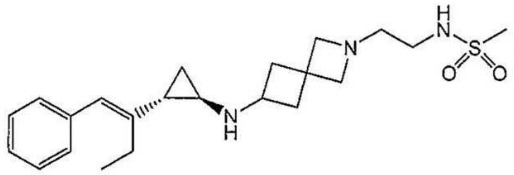
;


O
N
NH_2
NH

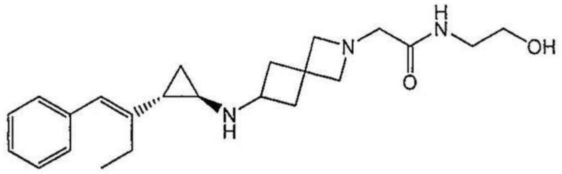
;


O
O
N
S
NH_2
NH

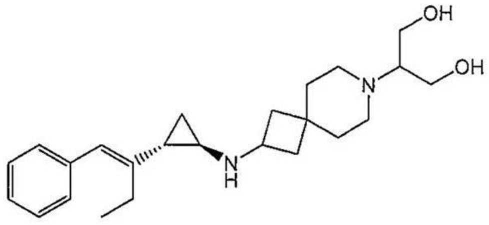
;


H
N
N
S
O
O
NH

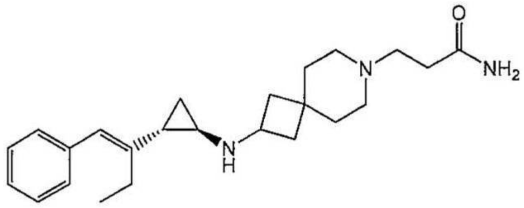
;


H
N
N
OH
O
NH

;

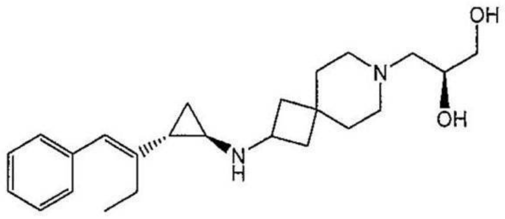

OH
N
OH
NH

;

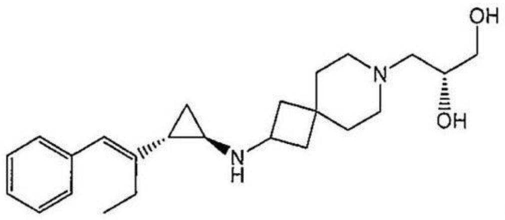

O
N
NH_2
NH

;

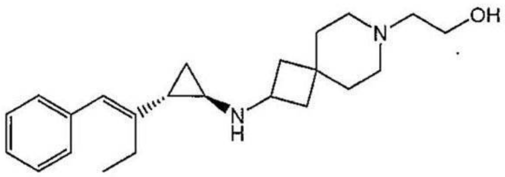
【化１５－４】



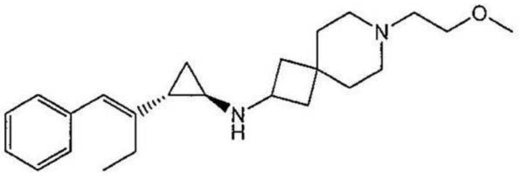
;



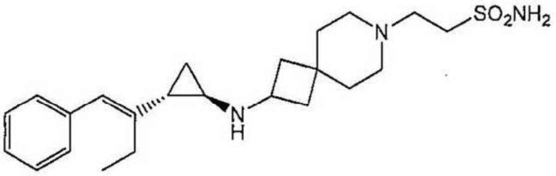
;



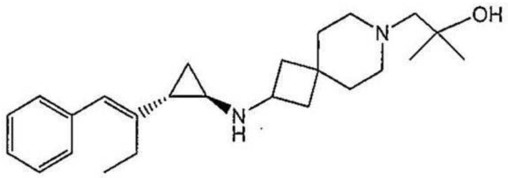
;



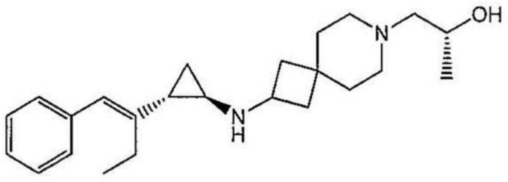
;



;



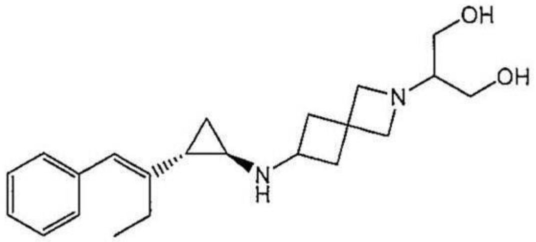
; および



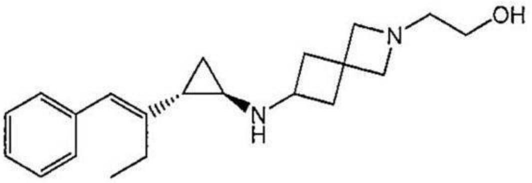
から選択される式の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１に記載の化合物。

［項目２３］　式

【化１６】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１に記載の化合物。
［項目２４］　式
【化１７】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である、項目１に記載の化合物。
［項目２５］　少なくとも９５％のエナンチオマー純度を有する単一のエナンチオマーである、項目１～２４のいずれか１項に記載の化合物。
［項目２６］　シクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置が、１Ｒ，２Ｓである、項目１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
［項目２７］　シクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置が、１Ｓ，２Ｒである、項目１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
［項目２８］　項目１～２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量；および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
［項目２９］　項目１～２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。
［項目３０］　少なくとも９５％のエナンチオマー純度を有する単一のエナンチオマーである、項目２９に記載の組成物。
［項目３１］　前記シクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置が、１Ｒ，２Ｓである、項目２９または３０に記載の組成物。
［項目３２］　前記シクロプロピル環周囲の立体化学的立体配置が、１Ｓ，２Ｒである、項目２９または３０に記載の組成物。
［項目３３］　それを必要とする対象に項目１～２７のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩または項目２８～３２のいずれか１項に記載の組成物を投与する段階を含むＣＭＬ、Ｔ－ＡＬＬ、神経芽腫、乳癌、前立腺癌、単純ヘルペスウイルス再活性化、およびＨＩＶ感染症から選択される疾患または病態を治療する方法。
［項目３４］　前記疾患または病態が、ＣＭＬ、Ｔ－ＡＬＬ、および神経芽腫から選択される、項目３３に記載の方法。
【０１１０】
（例示）
［0067］以下の代表的な例は、本開示の説明を補助することを意図するものであって、記載される事柄の範囲を限定することを意図するものでも、そのように理解されるべきものでもない。当業者には、本明細書に図示および記載されるものに加えて、修正およびさらなる実施形態が明らかになるであろう。
【０１１１】
［0068］さらに、本開示（例示を含む）は本明細書に記載される個々の化合物を企図す

るものであることが理解されよう。例示される個々の化合物が塩として、例えばトリフルオロ酢酸塩として単離され、かつ／または特徴付けられる場合、本開示は、その塩の遊離塩基およびその遊離塩基の他の薬学的に許容される塩を企図する。

【０１１２】

[0069] 特に言及されない限り、溶媒、化学薬品および試薬はいずれも、購入し精製せずに使用した。^{1}H NMRスペクトルは、ＯＸＦＯＲＤ（Ｖａｒｉａｎ社）でD_2O，$CDCl_3$，d_6－ＤＭＳＯ，CD_3ODまたはd_6－アセトン中、２５℃、４００ＭＨｚにて、内部標準としてのＴＭＳに対して報告された化学シフト（δ、ｐｐｍ）により取得した。ＨＰＬＣ－ＭＳのクロマトグラムおよびスペクトルは、島津ＬＣ－ＭＳ－２０２０システムを用いて取得した。キラル分析および精製は、Ｙｉｌｉｔｅ　Ｐ２７０を用いて得られた。

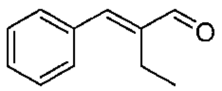
【０１１３】

<u>（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセタート</u>

[0070] 段階１：

【０１１４】

【化３０】



（Ｅ）－２－ベンジリデンブタナール

【０１１５】

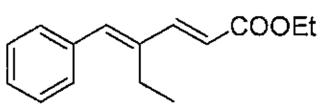
[0071] ＭｅＯＨ（１１００．０ｋｇ）中のベンズアルデヒド（１３０．０ｋｇ、１２２６．４ｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（水溶液）（１０％、５００．０ｋｇ）を加えた。次いで、ブタナール（９２．７ｋｇ、１２８７．５ｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を１０℃で１０時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＨＣｌ（水溶液、４Ｎ）によりｐＨ５に酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｋｇ＋２００ｋｇ）で抽出し、ブライン（１００ｋｇ×２）で洗浄した。有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を真空下（８５～９５℃、２～１０ｍｍｈｇ（約２６７～１３３３Ｐａ））で蒸留して、（Ｅ）－２－ベンジリデンブタナール（１３０．０ｋｇ、ＧＣ＞９５％）を帯黄色の油として得た。

【０１１６】

[0072] 段階２：

【０１１７】

【化３１】



エチル（Ｅ）－４－（(Ｅ）－ベンジリデン）ヘキサ－２－エノアート

【０１１８】

[0073] エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセタート（１８２．０ｋｇ、８１２．５ｍｏｌ）をＴＨＦ（２２００ｋｇ）に溶かし、０℃に冷却した。カリウムｔｅｒｔ－ブタノラート（１０５．０ｋｇ、９３７．５ｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を０℃で１５分間激しく撹拌した。反応混合物に（Ｅ）－２－ベンジリデンブタナール（１３０．０ｋｇ、８１２．５ｍｏｌ、１．０ｅｑ）を加え、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３２０．０ｋｇ）で反応停止させ、ＥｔＯＡｃ（３６０．０ｋｇ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。減圧下で溶媒を蒸発させて

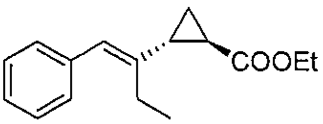
、粗生成物を油として得た。この油を石油エーテル（５６０．０ｋｇ）に溶かし、シリカゲルのパッド（３０．０ｋｇ）でろ過し、ろ塊を石油エーテルで洗浄した。合わせたろ液を濃縮して、エチル（Ｅ）－４－（（Ｅ）－ベンジリデン）ヘキサ－２－エノアートを油として得た（１７０．０ｋｇ）。この物質をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【０１１９】

[0074] 段階３：

【０１２０】

【化３２】



エチル（トランス）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル)シクロプロパン－１－カルボキシラート

【０１２１】

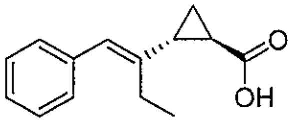
[0075] カリウムｔｅｒｔ－ブタノラート（１０３．５ｋｇ、９２４．１ｍｏｌ）を不活性雰囲気下でＤＭＳＯ（１９００ｋｇ）に溶かした。混合物を２５℃で１５分間攪拌した後、トリメチルスルホキソニウムヨージド（２１０．０ｋｇ、９５９．０ｍｏｌ）を加えた。この混合物を２５℃で４５分間攪拌した後、エチル（Ｅ）－４－（（Ｅ）－ベンジリデン）ヘキサ－２－エノアート（１７０．０ｋｇ、７３８．０ｍｏｌ）を加えた。反応物を５０～５５℃に温め、１６時間攪拌した。反応物を水（６００ｋｇ）で反応停止させた。混合物を石油エーテル（８００ｋｇ）で抽出した。石油エーテル相を減圧下で蒸発させて、エチル（トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキシラート（７６．５ｋｇ）を褐色の液体として得た。この物質をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【０１２２】

[0076] 段階４：

【０１２３】

【化３３】



(トランス）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル)シクロプロパン－１－カルボン酸

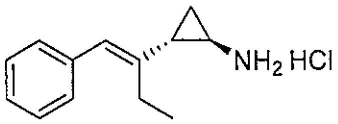
【０１２４】

[0077] エチル（トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキシラート（７６．５ｋｇ、３１３．１ｍｏｌ）を水（３２０ｋｇ）／メタノール（３６０ｋｇ）に溶かした。この溶液に水酸化ナトリウム（４１．０ｋｇ、１０２５ｍｏｌ）を加え、溶液を５０℃で３時間攪拌した。混合物を約３００Ｌに濃縮し、ＨＣｌ（水溶液、４Ｎ）を用いてｐＨ４に酸性化した。この溶液をＥｔＯＡｃ（５２０ｋｇ）で抽出し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して（トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（６２．５ｋｇ）を得た。この物質をさらに精製せずに次の段階で使用した。

【０１２５】

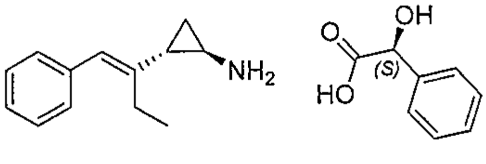
[0078] 段階５：

【０１２６】
【化３４】



（トランス）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）
シクロプロパン－１－アミン塩酸塩

【０１２７】
[0079] トルエン（２７０ｋｇ）中の（トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（２６．０ｋｇ、１２０．４ｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（３６．３ｋｇ、３５９ｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（３８．０ｋｇ、１３８．１ｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０～１０℃で３時間攪拌した。水（１００ｋｇ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（８０．０ｋｇ）で抽出し、真空下で有機層を濃縮して粗油を得た。この粗油を石油エーテル（５０ｋｇ）に溶かした。懸濁液をシリカゲルのパッドでろ過し、ろ塊を石油エーテルで洗浄した。合わせたろ液を濃縮して粗アシルアジドを得た。この粗アシルアジドをトルエン（１００ｋｇ）に溶かし、溶液を８５℃に２時間加熱した。有機層を約６０Ｌに濃縮した。トルエン混合物にカリウムトリメチルシラノラート（２３．０ｋｇ、１７７．９ｍｏｌ）を室温で加え、１．５時間攪拌した。反応物を次いで、ＨＣｌ（２Ｎ水溶液、１２０ｋｇ）で処理し、攪拌した。層を分離した。有機層をＨＣｌ（２Ｎ水溶液、２０ｋｇ）で２回抽出し、水層の抽出物を合わせた。水層をＭＴＢＥ（３０ｋｇ）で１回抽出し、次いで、水酸化ナトリウム（４７ｋｇ、３０％水溶液）でｐＨ１０～１１に塩基性化した。水層を次いでＭＴＢＥ（１５０ｋｇ）で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。このＭＴＢＥ溶液にＨＣｌ（２３．５ｋｇ、ジエチルエーテル中１２％）を加え、溶液から白色の固体を沈殿させた。この固体を収集して（トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン塩酸塩（１６．５ｋｇ、７３．８ｍｏｌ）を得た。
【０１２８】
[0080] 段階６：
【０１２９】
【化３５】



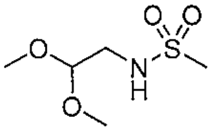
（１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－
１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセタート

【０１３０】
[0081] （トランス）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン塩酸塩（１６．５ｋｇ、７３．８ｍｏｌ）を反応器に入れ、K_3PO_3（４６Ｌ、３７ｗｔ％）、次いでＥｔＯＡｃ（１５０ｋｇ）を加えた。反応混合物を０～１０℃で３時間攪拌した。有機層を分離し、濃縮して乾燥させて、油を得た。Ｓ－マンデル酸（８．４ｋｇ、５５．３５ｍｏｌ）および９５％ＥｔＯＨ（１６５ｋｇ）を反応器に入れ、反応物を室温で７２時間（ｅｅ＞９９％になるまで）攪拌した。ろ過により固体を収集して（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸塩（５．８ｋ

ｇ、１７．１ｍｏｌ）を得た。LCMS m/z 188 [M+H]$^+$。Ｘ線結晶構造解析により絶対立体化学を決定した。図１を参照されたい。

【０１３１】

【化３６】



Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）メタンスルホンアミド

【０１３２】

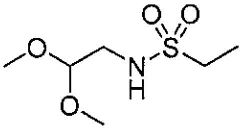
[0082] ジクロロメタン（４．７５ｍＬ）中の２，２－ジメトキシエタンアミン（５１８μＬ、４．７５ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（１．３２ｍＬ、９．５０ｍｍｏｌ）、次いでメタンスルホニルクロリド（５５０μＬ、７．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、粗化合物１．１８ｇを淡黄色の油として得た。粗混合物を次いで、アセトン：水（１：１、４ｍＬ）で希釈し、ａｍｂｅｒｌｙｓｔ－１５水素型（１．２ｇ）で処理した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。懸濁液をセライトでろ過し、減圧下で濃縮して、粗Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）メタンスルホンアミド（９００ｍｇ）を黄色の油として得た。この生成物をさらに精製せずに使用した。^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.13 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.36 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.02 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.90 (s, 3H).

Ｎ－（２－オキソエチル）エタンスルホンアミド

[0083] 段階１：

【０１３３】

【化３７】



Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）エタンスルホンアミド

【０１３４】

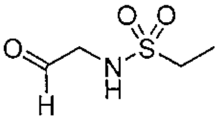
[0084] ＤＣＭ（１．９ｍＬ）中の２，２－ジメトキシエタンアミン（２４７μＬ、２．２８ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（６３４μＬ、４．５６ｍｍｏｌ）、次いでエタンスルホニルクロリド（２１２μＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄した。水層をＤＣＭで２回、逆抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、粗Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）エタンスルホンアミドを褐色の油として得た。

【０１３５】

[0085] 段階２：

【０１３６】

【化３８】



Ｎ－（２－オキソエチル）エタンスルホンアミド

【０１３７】

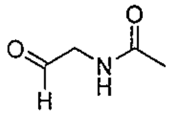
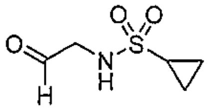
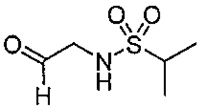
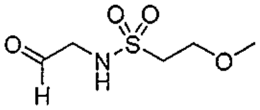
［0086］アセトン：水（１：１、４ｍＬ）中の粗Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）エタンスルホンアミドの溶液にＡｍｂｅｒｌｙｓｔ－１５水素型（１．０ｇ）を加えた。得られた混合物を室温で２日間にわたって撹拌した。懸濁液をセライトでろ過し、減圧下で濃縮して、粗Ｎ－（２－オキソエチル）エタンスルホンアミド（６１４ｍｇ）を黄色の油として得た。さらに精製せずに使用した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, J=1.1Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.07 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.4Hz, 3H).

［0087］Ｎ－（２－オキソエチル）エタンスルホンアミドに関して記載した合成手順を用い、適切な出発物質および変更を用いて、以下の表１の中間体を合成した。

【０１３８】

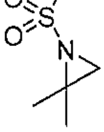
【表１】

表１

構造	名称
	Ｎ－（２－オキソエチル）アセトアミド
	Ｎ－（２－オキソエチル）シクロプロパンスルホンアミド
	Ｎ－（２－オキソエチル）プロパン－２－スルホンアミド
	２－メトキシ－Ｎ－（２－オキソエチル）エタン－１－スルホンアミド

【０１３９】

【化３９】



２，２－ジメチル－１－（メチルスルホニル）アジリジン

【０１４０】

［0088］ＤＣＭ（２２．４ｍＬ）中の２－アミノ－２－メチルプロパン－１－オール（１．０ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルアミン（７．７９ｍＬ、５６．０ｍｍｏｌ）、次いでメタンスルホニルクロリド（２．１６ｍＬ、２８．０ｍｍｏｌ）を０℃で

加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、一晩放置して室温に温めた。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄した。水層をＤＣＭで１回抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、粗２，２－ジメチル－１－（メチルスルホニル）アジリジン（１．９５ｇ）化合物を褐色の油として得た。

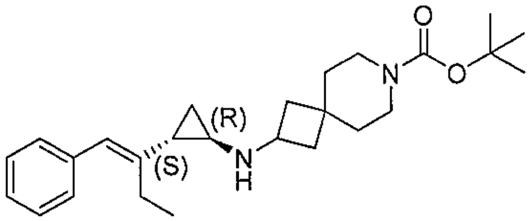
【０１４１】

2，2，2－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）アセトアミド塩酸塩

[0089] 段階１：

【０１４２】

【化４０】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート

【０１４３】

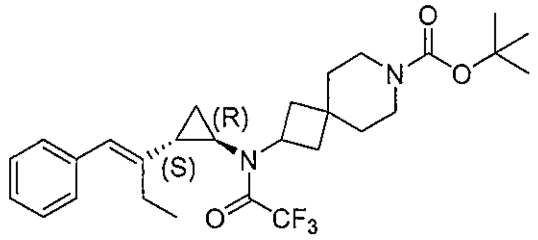
[0090] １，２－ジクロロエタン（７５ｍＬ）中の（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパンアミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸塩（３．５ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の懸濁液にｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（２．５８ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４．７８ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を放置して２３℃に温め、４時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（１２３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３２８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を次いで加え、反応混合物を２３℃で２時間撹拌した。反応混合物を次いで飽和Ｋ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をＢｉｏｔａｇｅ（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ勾配）により精製してｔｅｒｔ－ブチル２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（３．２３５ｇ）を得た。LCMS (ESI) m/z 411.3 [M+H]$^+$。

【０１４４】

[0091] 段階２：

【０１４５】

【化４１】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート

【０１４６】

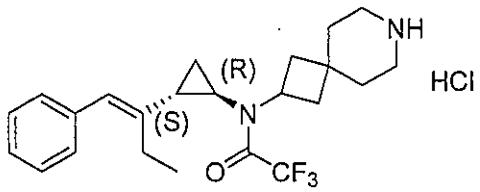
[0092] ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（３．２２６ｇ、７．８４ｍｍｏｌ）の溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０３ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）、次いで無水トリフルオロ酢酸（１．４０ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を放置して２３℃に温め、４時間撹拌した。反応混合物を次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、２つの層を分離した。有機層を飽和NH_4Cl水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をＢｉｏｔａｇｅ（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ勾配）により精製してｔｅｒｔ－ブチル２－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（３．２５８ｇ）を得た。LCMS (ESI) m/z: 529.2 $[M+Na]^+$。

【０１４７】

[0093] 段階３：

【０１４８】

【化４２】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）アセトアミド塩酸塩

【０１４９】

[0094] ジオキサン（３２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（３．２５４ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの４．０Ｍジオキサン（１２．８ｍＬ、５１．２ｍｍｏｌ）溶液を２３℃で滴加した。反応混合物を２３℃で２時間撹拌した。追加のＨＣｌ（１２．８ｍＬ、５１．２ｍｍｏｌ、４．０Ｍジオキサン溶液）を次いで加え、反応混合物を２３℃で２時間撹拌した。反応混合物を次いで減圧下で濃縮して、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－

１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）アセトアミド塩酸塩を黄色の粗泡状物質（３．１８５ｇ）として得た。LCMS (ESI) m/z: 407.2 [M+H]+。

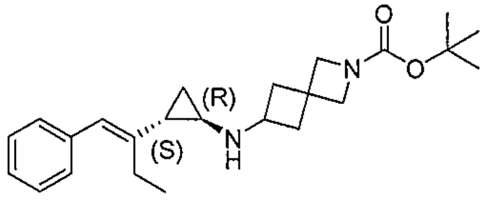
【０１５０】

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート

[0095] 段階１：

【０１５１】

【化４３】



ｔｅｒｔ－ブチル６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

【０１５２】

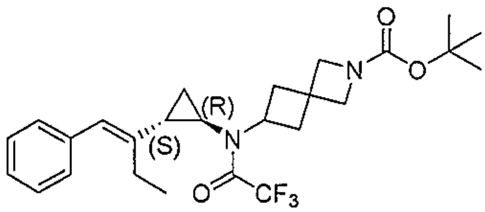
[0096] １，２－ＤＣＥ（１００ｍＬ）中の（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパンアミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセタート（８．６５ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（５．１５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）の溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１０．８ｇ、５１ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後に、K_2CO_3（水溶液）で反応を停止させ、ＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。有機相を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５０ｇカラム、５％～１００％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）により精製してｔｅｒｔ－ブチル６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（４．６１ｇ）を得た。LCMS m/z: 383.7 [M+H]+。

【０１５３】

[0097] 段階２：

【０１５４】

【化４４】



ｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

【０１５５】

[0098] ＤＣＭに溶かしたｔｅｒｔ－ブチル６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［

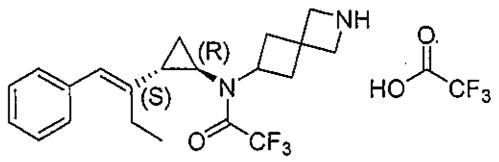
３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（４．６１ｇ、１２ｍｍｏｌ）にジイソプロピルエチルアミン（２．８１ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を０℃に冷却した後、無水トリフルオロ酢酸（２．０８ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温めながら２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて粗ｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートを得た。LCMS m/z 479 [M+H]$^{+}$。

【０１５６】

[0099] 段階３：

【０１５７】

【化４５】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート

【０１５８】

[00100] ｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（５．７４ｇ、１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８０ｍＬ）に溶かし、１０℃に冷却した後、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を放置して室温に温め、３時間撹拌した。反応物を濃縮して粗２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタートを得た。LCMS m/z 379.2 [M+H]$^{+}$。

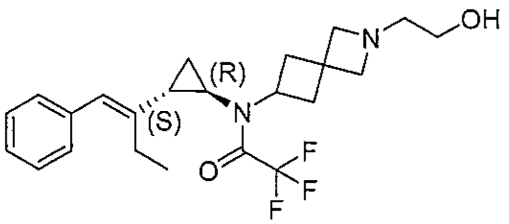
【０１５９】

<u>化合物１：　２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタノール</u>

[00101] 段階１：

【０１６０】

【化４６】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド

【０１６１】

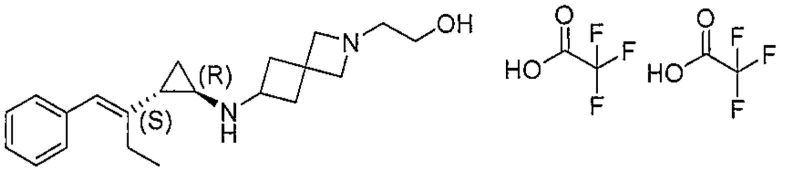
[00102] メタノール中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート（７．５７ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）とグリコアルデヒド二量体（５．５１ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）の溶液を酢酸（２．０ｍＬ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．８８ｇ、４５．９ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を６０℃に加熱し、ＬＣＭＳによりモニターした。１時間後に、１０％炭酸カリウム水溶液で反応を停止させてｐＨ８にした。揮発性物質を次いで、真空下で除去した。粗混合物を２－メチルテトラヒドロフランで２回抽出した。有機層を次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、揮発性物質を真空下で除去した。所望の生成物２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミドをさらに精製せずに使用した。LCMS (ESI) m/z: 423.1 $[M+H]^+$。

【０１６２】

[00103] 段階２：

【０１６３】

【化４７】



２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタノールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

【０１６４】

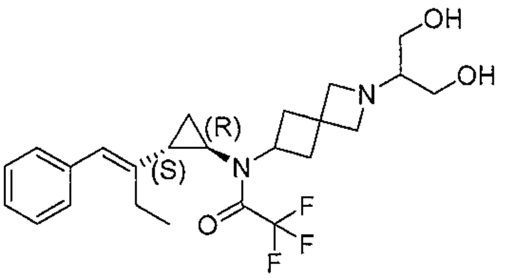
[00104] 丸底フラスコに２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（６．４６ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）を入れメタノール（７５ｍＬ）に溶かし、０℃に冷却し、１０ｍＬの１０％水酸化ナトリウム水溶液で処理した。反応物を窒素雰囲気下で３０分間攪拌し、２，２，２－トリフルオロ酢酸で反応を停止させてｐＨ２．０にした。真空下で揮発性物質を除去した。１０～３０％のCH_3CN／０．１％の２，２，２－トリフルオロ酢酸を用いる逆相カラムクロマトグラフィーにより所望の生成物を精製した。純粋な画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタノールビス－（２，２，２－トリフルオロ酢酸）（２．９０ｇ）を得た。LCMS (ESI) m/z: 327.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (br s, 1H), 9.21 (br s ,2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.30-21.8 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.6Hz, 3H).

<u>化合物２：　２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール</u>

[00105] 段階１：

【０１６５】

【化４８】



Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド

【０１６６】

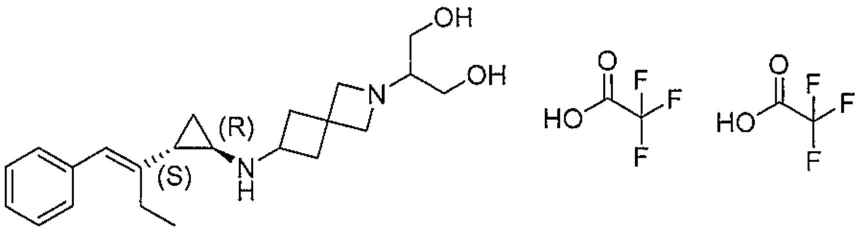
[00106] 丸底フラスコに２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート（２．７５ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）を入れメタノール（１８．６ｍＬ）に溶かし、１，３－ジヒドロキシプロパン－２－オン（３．０ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）および酢酸（１０滴）を加えた。溶液を次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．０９ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）で処理し、１時間撹拌した。反応を次いで、１０％炭酸カリウム水溶液を用いて停止させてｐＨ８にし、真空下で揮発性物質を除去した。粗混合物を２－メチルテトラヒドロフランで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで１回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミドを得た。粗生成物をさらに精製せずに使用した。LCMS (ESI) m/z: 453.4 [M+H]$^{+}$。

【０１６７】

[00107] 段階２：

【０１６８】

【化４９】



２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

【０１６９】

[00108] Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（２．５２ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）をメタノールに溶かし、氷浴中で冷却し、１０％ＮａＯＨで処理し、室温に達するまで放置した。３０分後に、ＴＦＡを用いて反応を停止させ

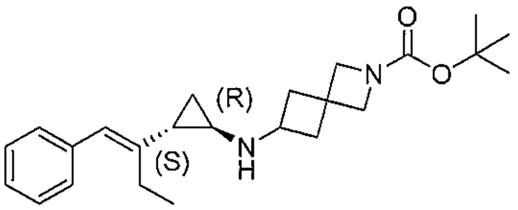
てｐＨ２にし、減圧下で揮発性物質を除去した。溶離液に１０～３０％のＭｅＣＮ／０．１％のＴＦＡ水溶液を用いる逆相カラムクロマトグラフィー（６０ｇ）により粗混合物を生成した。画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）を白色の非晶質固体（７４０ｍｇ）として得た。LCMS (ESI) m/z: 357.4 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ10.00 (s br, 1H), 9.33 (s br, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.28 (s br, 2H), 4.30 (t, J=15.6Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.86-3.68 (m, 1H), 3.58 (dd, J=12.7, 9.6Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.15 (dt, J=15.1, 5.9Hz, 5H).

<u>スケールアップおよび２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオールの一クエン酸塩の生成</u>

［00109］ 段階１：

【０１７０】

【化５０】



ｔｅｒｔ－ブチル６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

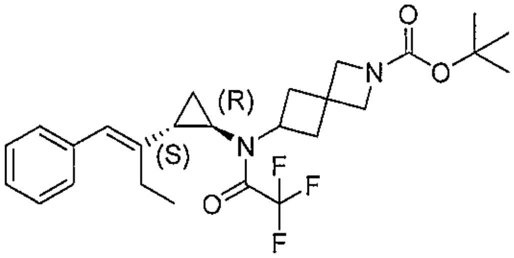
【０１７１】

［00110］ （１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸塩（１６０ｇ、１．０当量）を３Ｌのフラスコに入れ、ＤＣＭ（１０００ｍＬ）に溶かす。このフラスコに１０％K_2CO_3（５００ｍＬ）と水（５００ｍＬ）の溶液を加えた。溶液を分間攪拌した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×、３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4（１００ｇ）で乾燥し、ろ過し、濃縮して、（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミンを淡黄色の油として得た。この物質を２－ＭｅＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶かし、濃縮した。この物質を次いで２－ＭｅＴＨＦ（１０００ｍＬ）に溶かし、１０Ｌのフラスコに移した。この１０Ｌのフラスコに２－ＭｅＴＨＦ（１０００ｍＬ）を加えて遊離塩基を完全に溶かし、この溶液にｔｅｒｔ－ブチル６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１００ｇ）を加えた。反応物を１０分間攪拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２００ｇ、２．０当量）を加えた。反応物を室温で４時間攪拌した。追加のＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８ｇ、０．０８当量）を加え、溶液を室温で２時間攪拌した。この溶液を１０％のK_2CO_3溶液（９５０ｍＬ）の添加によってｐＨ８に塩基性化し、反応物を室温で３０分間攪拌した。層を分離し、水層をＤＣＭ（１×、５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して（浴温度４５℃未満）粗ｔｅｒｔ－ブチル６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２２０ｇ）を得た。

【０１７２】

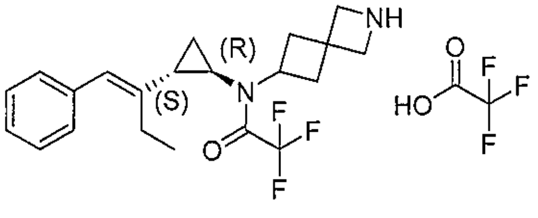
［00111］ 段階２：

【０１７３】
【化５１】



ｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

【０１７４】
［00112］粗ｔｅｒｔ－ブチル６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２００ｇ）を入れたフラスコにＤＣＭ（２０００ｍＬ）およびヒューニッヒ塩基（１００ｍＬ）を加えた。反応物を０℃に冷却した後、無水トリフルオロ酢酸（１２０ｇ）を３０分かけて加えた。反応物を０℃で撹拌した後、１０～２０℃に温め、１６時間撹拌した。この反応物に水（２０００ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を濃縮して粗生成物（２６４ｇ）を得た。この粗油をヘプタン（５００ｍＬ）に溶かし、３０分間撹拌して懸濁液を得た。この物質を次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（１．５ｋｇ、１００～２００メッシュシリカゲル；勾配：１：２０ｍの酢酸エチル：ヘプタン；１：１０の酢酸エチルヘプタン；１：５の酢酸エチル：ヘプタン）により精製してｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラートを得た（画分Ａ：１１４ｇ、純度９６％；画分Ｂ：７２ｇ、純度８６％）。
【０１７５】
［00113］段階３：
【０１７６】
【化５２】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート

【０１７７】
［00114］ｔｅｒｔ－ブチル６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１０４ｇ）を入れたフラスコにＤＣＭ（１０５０ｍＬ）を加え、溶液を０℃に冷却した。この溶液にＴＦＡ（２４０ｇ、１０当量）を加え、溶液を室温に温めた。反応物を２時間撹拌した後、追加の

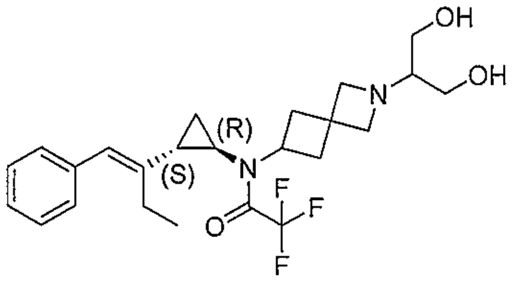
ＴＦＡ（４０ｇ、２．０当量）を加えた。反応物を１時間撹拌した後、濃縮して褐色の油を得た。この褐色の油をＭｅＯＨ（５００ｍＬ）に溶かし、濃縮した。この段階を（３回）繰り返して粗２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート（３６５．７ｇ）を得た。

【０１７８】

［00115］段階４：

【０１７９】

【化５３】



Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド

【０１８０】

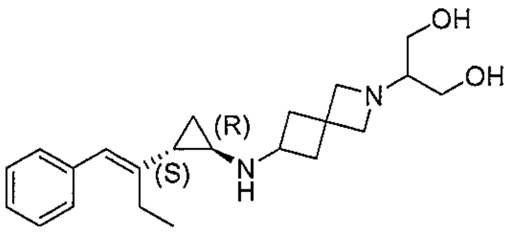
［00116］粗２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート（３６５．７ｇ、１．０当量）を入れたフラスコにＭｅＯＨ（１５００ｍＬ）を加えた。この溶液に１，３－ジヒドロキシプロパン－２－オン（１２０ｇ、１．３３当量）を加え、溶液を室温で２０分間撹拌した後、ＡｃＯＨ（２０ｍＬ、１．４１当量）を加えた。反応物を１０分間撹拌した後、$NaBH_3CN$（８４ｇ、６．０１当量）を加えた。反応物を冷浴に入れて温度を４０℃未満に維持した。反応物を１時間撹拌し、反応過程で混合物が淡黄色に変化した。この溶液を１０％のK_2CO_3溶液（４００ｍＬ）の添加によりｐＨ８に塩基性化した。混合物を濃縮して（浴温度４５℃未満）ＭｅＯＨを除去した。得られた溶液をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶かし、水（２００ｍＬ）を加えた。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（１１０．６ｇ）を得た。

【０１８１】

［00117］段階５：

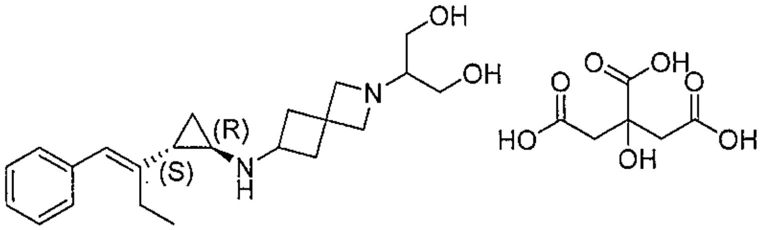
【０１８２】

【化５４】



２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール

【０１８３】
[00118] 粗Ｎ－（２－（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（１１０．６ｇ）を入れたフラスコに２－ＭｅＴＨＦ（１１００ｍＬ）を加えた。この混合物にＮａＯＨ溶液（水５００ｍＬに溶かした２０ｇのＮａＯＨ）を緩徐に加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。層を分離し、水層を２－ＭｅＴＨＦ（２×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して黄色の油（１９０ｇ）を得た。この黄色の油を酢酸エチルに溶かし、ブラインで洗浄した。有機層を濃縮して（浴温度４５℃未満）、２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール（７６．４ｇ）を淡黄色の固体として得た。
【０１８４】
[00119] 段階６：
【０１８５】
【化５５】



２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール２－ヒドロキシプロパン－１，２，３－トリカルボキシラート

【０１８６】
[00120] ２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール（５０ｇ、１．０当量）を入れたフラスコにＤＣＭ：ＭｅＯＨの混合物（５００ｍＬ：４０ｍＬ）を加えた。この溶液を室温で１０分間撹拌した後、ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）に溶かしたクエン酸（４０ｇ、１．４３当量）を滴加した。混合物を室温で１時間撹拌した後、ろ過により沈殿を収集した。固体をＭｅＯＨ：ＤＣＭの混合物（３：２０、２００ｍＬ）で洗浄した。ろ塊を真空下にて４０℃で１６時間乾燥して、２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール２－ヒド

ロキシプロパン－１，２，３－トリカルボキシラート（７７．４ｇ）を結晶性の生成物として得た。^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ=7.46-7.33 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.93 (quin, J=8.1Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.40 (quin, J=4.6Hz, 1H), 2.90-2.52 (m, 9H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.8Hz, 3H).構造をＸ線結晶構造解析により解析した。図２を参照されたい。

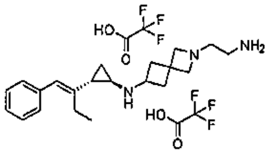
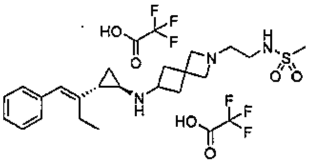
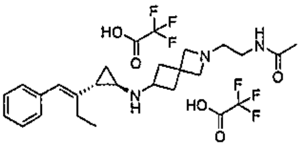
【０１８７】

[00121] 適切な出発物質および変更を用いて、以下の表２の化合物を、化合物１に関して記載した合成手順を用いて合成した。ページ長を抑えるため、表には１Ｒ，２Ｓ異性体のみを示す。

【０１８８】

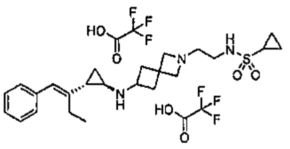
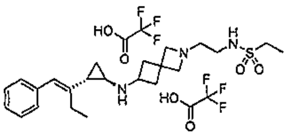
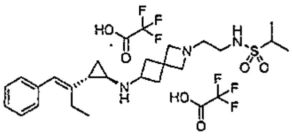
【表２－１】

表２

化合物	構造／名称	1H NMR	LCMS m/z
3	 ２－（２－アミノエチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－アミンビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.43(s,3H),9.25(s,13H),7.98(s,17H),7.33(t,J=7.5Hz,15H),7.28-7.11(m,22H),6.18(s,7H),4.08(s,20H),3.77(s,9H),2.93(s,19H),2.71(s,13H),2.58(s,14H),2.44-2.35(m,12H),2.30-2.16(m,17H),1.95(s,8H),1.25-1.06(m,38H)。	326.4[M+H]$^+$
4	 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）メタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.91(br s,1H),9.22(br s,2H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),7.30(t,J=6.0Hz,1H),7.26-7.17(m,3H),6.21(s,1H),4.28-4.19(m,1H),4.19-4.06(m,3H),3.88-3.70(m,1H),3.28-3.20(m,2H),3.20-3.11(m,2H),2.96(s,3H),2.82-2.64(m,2H),2.63-2.52(m,1H),2.47-2.35(m,1H),2.29-2.17(m,2H),2.02-1.89(m,1H),1.17(t,J=7.3Hz,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	404.1[M+H]$^+$
5	 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.81(br s,1H),9.21(br s,2H),8.05(t,J=5.6Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.27-7.17(m,3H),6.21(s,1H),4.27-4.18(m,1H),4.15-4.05(m,3H),3.85-3.74(m,1H),3.26-3.10(m,4H),2.80-2.70(m,1H),2.70-2.63(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.47-2.36(m,1H),2.30-2.18(m,2H),2.00-1.91(m,1H),1.83(s,3H),1.21-1.14(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	368.4[M+H]$^+$

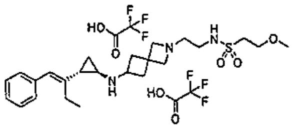
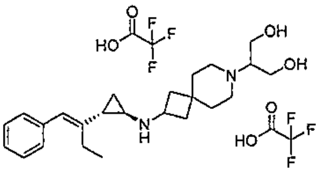
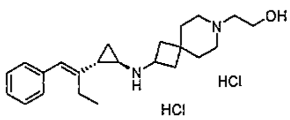
【０１８９】

【表２－２】

6	 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）シクロプロパンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.91(br s,1H),9.20(br s,2H),7.42-7.31(m,3H),7.28-7.16(m,3H),6.21(s,1H),4.27-4.19(m,1H),4.19-4.15(m,1H),4.15-4.06(m,2H),3.87-3.72(m,1H),3.27-3.14(m,4H),2.81-2.66(m,2H),2.66-2.60(m,1H),2.60-2.52(m,1H),2.47-2.35(m,1H),2.30-2.17(m,2H),2.01-1.91(m,1H),1.21-1.15(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H),1.04-0.95(m,2H),0.95-0.87(m,2H)。	430.4[M+H]$^+$
7	 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）エタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.92(br s,1H),9.22(br s,2H),7.40-7.29(m,3H),7.29-7.15(m,3H),6.21(s,1H),4.28-4.19(m,1H),4.19-4.03(m,3H),3.79(br s,1H),3.26-3.17(m,2H),3.16-3.10(m,2H),3.07(q,J=7.4Hz,2H),2.80-2.64(m,2H),2.64-2.52(m,1H),2.47-2.35(m,1H),2.31-2.17(m,2H),2.03-1.90(m,1H),1.19(t,J=7.4Hz,3H),1.17-1.15(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	418.1[M+H]$^+$
8	 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）プロパン－２－スルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.93(br s,1H),9.25(br s,2H),7.40-7.28(m,3H),7.27-7.15(m,3H),6.21(s,1H),4.28-4.20(m,1H),4.20-4.06(m,3H),3.86-3.73(m,1H),3.26(dd,J=13.4,6.6Hz,1H),3.23-3.09(m,4H),2.80-2.64(m,2H),2.64-2.53(m,1H),2.48-2.36(m,1H),2.32-2.17(m,2H),2.03-1.92(m,1H),1.22(d,J=6.8Hz,6H),1.20-1.15(m,J=12.4,5.3Hz,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	432.2[M+H]$^+$

【０１９０】

【表２－３】

9	 2－メトキシ－N－（2－（6－（((1R，2S)－2－((E)－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル)エチル)エタンスルホンアミドビス(2，2，2－トリフルオロアセタート)	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.83(br s,1H),9.15(brs,2H),7.39-7.33(m,2H),7.31(t,J=6.1Hz,1H),7.27-7.17(m,3H),6.21(s,1H),4.29-4.19(m,1H),4.19-4.06(m,3H),3.87-3.72(m,1H),3.65(t,J=6.0Hz,2H),3.51-3.42(m,1H),3.27(s,3H),3.21(s,2H),3.18-3.08(m,2H),2.81-2.64(m,2H),2.64-2.53(m,1H),2.46-2.35(m,1H),2.29-2.18(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.21-1.15(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)	448.3[M+H]$^+$
10	 2－（2－（((1R，2S)－2－((E)－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル)アミノ)－7－アザスピロ[3．5］ノナン－7－イル）プロパン－1，3－ジオールビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ10.01-9.78(m,2H),9.59(br s,1H),7.37-7.31(m,2H),7.25-7.18(m,3H),6.20(s,1H),5.39(br s,2H),3.89-3.81(m,1H),3.77(d,J=4.5Hz,4H),3.44-3.39(m,2H),3.23-3.15(m,2H),3.13-3.05(m,1H),2.69-2.61(m,1H),2.38-2.31(m,1H),2.29-2.20(m,3H),2.19-2.09(m,3H),1.99-1.86(m,4H),1.36-1.27(m,1H),1.17-1.09(m,4H)	385.5[M+H]$^+$
11	 2－（2－（((1R，2S)－2－((E)－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル)アミノ)－7－アザスピロ[3．5］ノナン－7－イル）エタノール二塩酸塩	(500MHz,DMSO-d6)δ9.89(br s,1H),9.84(br s,1H),9.79(br s,1H),7.37-7.32(m,2H),7.25-7.19(m,3H),6.20(s,1H),5.31(br s,1H),3.89-3.82(m,1H),3.78-3.72(m,2H),3.43-3.37(m,2H),3.14-3.06(m,2H),3.02-2.82(m,2H),2.69-2.62(m,1H),2.38-2.30(m,1H),2.29-2.20(m,3H),2.17-2.09(m,3H),1.97-1.81(m,4H),1.34-1.28(m,1H),1.17-1.09(m,4H)	355.3[M+H]$^+$

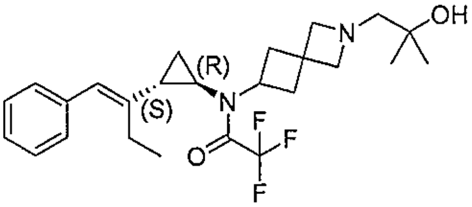
【０１９１】

化合物１２：　２－メチル－１－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－２－オールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

［00122］段階１：

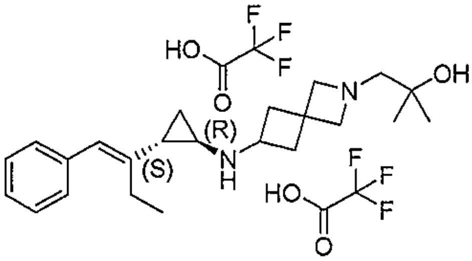
【０１９２】

【化５６】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（(１Ｒ，２Ｓ）－２－((Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド

【０１９３】
［00123］密閉チューブに２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－Ｎ－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）アセトアミド２，２，２－トリフルオロアセタート（２００ｍｇ、４０６μｍｏｌ）、２，２－ジメチルオキシラン（５４．０μＬ、６０９μｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（２１０μＬ、１．２１ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（４．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、次いで１Ｎ　ＨＣｌで反応停止させた。層を分離し、水層を酢酸エチルで１回抽出した。合わせた有機層をブラインで１回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミドの黄色の油（２９６ｍｇ）を得た。LCMS m/z 451.3 $[M+H]^+$。
【０１９４】
［00124］段階２：
【０１９５】
【化５７】



２－メチル－１－（６－(((１Ｒ，２Ｓ）－２－((Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－２－オールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

【０１９６】
［00125］ＭｅＯＨ（２．８ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（２５０ｍｇ、５５４μｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（１Ｍ、２．７７ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で６０分間撹拌した。混合物をＴＦＡで反応停止させ、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてＭｅＣＮ／０．１％ＴＦＡ　H_2Oを以下の勾配（２ＣＶ　０％、２０ＣＶ　０～３０％、３ＣＶ　３０％）で用いる３０ｇのＣ－１８カラムで精製して、凍結乾燥後に２－メチル－１－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）

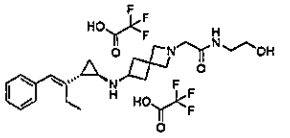
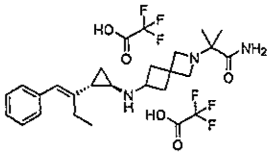
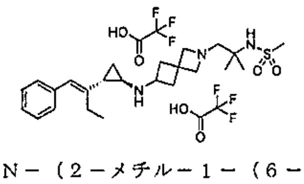
シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－２－オールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）（２２．０ｍｇ）を得た。LCMS m/z 355.3 [M+H]+。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (br s, 1H), 9.27 (br s, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 3H), 3.83-3.64 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.6Hz, 3H).

［00126］ 適切な出発物質および変更を用いて、以下の表３の例を、化合物１２に関して記載した合成手順を用いて合成した。ページ長を抑えるため、表には１Ｒ，２Ｓ異性体のみを示す。

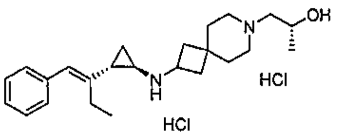
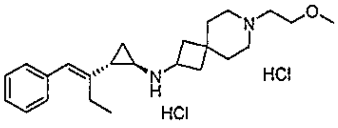
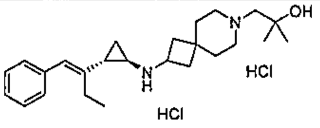
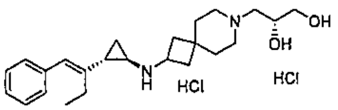
【０１９７】

【表３－１】

表３

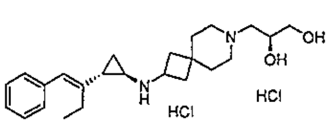
化合物	構造／名称	1H NMR	LCMS m/z
13	 Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ)－２－（(Ｅ)－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.5(s br,1H),9.3(s br,2H),8.46(s br,1H),7.4-7.3(m,2H),7.3-7.2(m,3H),6.20(s,1H),4.79(s,1H),4.23(s,1H),4.2-4.0(m,3H),3.96(m,2H),3.76(s,1H),3.15(2H),2.72-2.68(m,2H),2.58(m,1H),2.43(m,1H),2.24(m,2H),1.96(m,1H),1.12(m,5H)	384.2[M+H]$^+$
14	 ２－メチル－２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ)－２－（(Ｅ)－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.51(s br,1H),9.44(s br,2H),8.79(s br,1H),7.75(d,J=59.3Hz,2H),7.35(d,J=7.6Hz,2H),7.28-7.14(m,3H),6.20(s,1H),4.20(d,J=14.2Hz,1H),4.04(dd,J=12.5,6.9Hz,1H),3.92(dd,J=12.1,6.4Hz,1H),3.76(s,1H),2.72(s,1H),2.58(ddd,J=16.3,12.1,6.0Hz,2H),2.47-2.35(m,1H),2.30-2.16(m,2H),1.98(s,1H),1.42(s,6H),1.29-1.05(m,5H)。	368.7[M+H]$^+$
15	 Ｎ－（２－メチル－１－（６－（((１Ｒ，２Ｓ)－２－（(Ｅ)－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－２－イル）メタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.54(s,1H),9.18(br s,2H),7.39-7.32(m,2H),7.27-7.17(m,3H),7.15(s,1H),6.21(s,1H),4.41-4.30(m,1H),4.30-4.17(m,3H),3.87-3.70(m,1H),3.20(s,2H),3.03(s,3H),2.81-2.65(m,3H),2.64-2.52(m,1H),2.48-2.35(m,2H),2.31-2.16(m,2H),1.97(s,1H),1.29(s,3H),1.21-1.15(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	432.2[M+H]$^+$

【０１９８】
【表３－２】

16	 （Ｒ）－１－（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－２－オール二塩酸塩	(400MHz,DMSO-d6)δ9.99-9.76(m,2H),9.52(br s,1H),7.37-7.32(m,2H),7.25-7.18(m,3H),6.20(s,1H),5.46(d,J=4.2Hz,1H),4.17-4.08(m,1H),3.89-3.80(m,1H),3.44-3.37(m,2H),3.09-3.01(m,1H),2.99-2.84(m,3H),2.69-2.62(m,1H),2.37-2.29(m,1H),2.29-2.20(m,3H),2.18-2.09(m,3H),1.96-1.83(m,4H),1.35-1.27(m,1H),1.16-1.07(m,7H)	369.3[M+H]$^+$
17	 ７－（２－メトキシエチル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－アミン二塩酸塩	(400MHz,DMSO-d6)δ10.02(br s,1H),9.95-9.79(m,2H),7.37-7.31(m,2H),7.25-7.18(m,3H),6.20(s,1H),3.89-3.81(m,1H),3.69(t,J=4.9Hz,2H),3.37-3.31(m,2H),3.30(s,3H),3.25-3.18(m,2H),3.03-2.92(m,1H),2.92-2.80(m,1H),2.70-2.61(m,1H),2.37-2.29(m,1H),2.29-2.19(m,3H),2.19-2.08(m,3H),1.97-1.80(m,4H),1.35-1.27(m,1H),1.17-1.09(m,4H)	369.3[M+H]$^+$
18	 ２－メチル－１－（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－２－オール二塩酸塩	(400MHz,DMSO-d6)δ9.96-9.82(m,2H),9.11(br s,1H),7.38-7.32(m,2H),7.25-7.18(m,3H),6.20(s,1H),5.26(s,1H),3.89-3.81(m,1H),3.45-3.38(m,2H),3.09-3.03(m,3H),3.01-2.94(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.35-2.21(m,4H),2.18-2.10(m,3H),2.05-1.94(m,2H),1.92-1.82(m,2H),1.35-1.27(m,1H),1.25(s,6H),1.17-1.10(m,4H)	383.3[M+H]$^+$
19	 （Ｒ）－３－（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－１，２－ジオール二塩酸塩	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.90(br.s.,2H),9.58(br.s.,1H),7.43-7.14(m,5H),6.19(s,1H),5.54(br.s.,1H),4.98(br.s.,1H),4.03-3.77(m,2H),3.16(d,J=7.0Hz,1H),2.95(dd,J=9.8,13.5Hz,3H),2.64(br.s.,1H),2.40-2.06(m,7H),2.01-1.71(m,4H),1.38-1.25(m,1H),1.13(s,4H)	385.3[M+H]$^+$

【０１９９】

【表３－３】

20	 （Ｓ）－３－（２－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－１，２－ジオール二塩酸塩	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.06-9.79(m,2H),9.60(br.s.,1H),7.45-7.30(m,2H),7.26-7.15(m,3H),6.19(s,1H),5.55(br.s.,1H),4.99(br.s.,1H),3.95(br.s.,1H),3.84(d,J=5.5Hz,2H),3.38-3.24(m,2H),3.22-3.10(m,1H),3.05-2.77(m,2H),2.65(br.s.,1H),2.33(br.s.,1H),2.29-2.19(m,2H),2.19-2.06(m,4H),2.01-1.76(m,4H),1.38-1.24(m,1H),1.19-1.04(m,4H)	385.3[M+H]$^+$

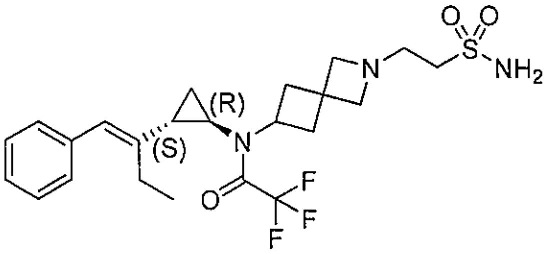
【０２００】

化合物２１：　２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミド

［00127］段階１：

【０２０１】

【化５８】



２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミド

【０２０２】

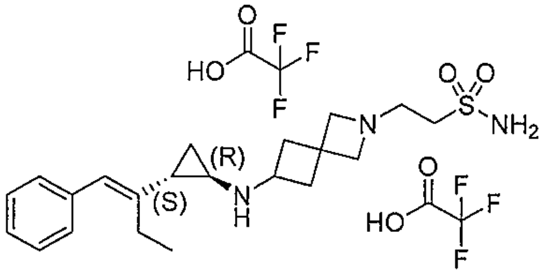
［00128］２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（０．１６１０ｇ、３２６μｍｏｌ）Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドおよび炭酸ナトリウム（１００ｍｇ、９４３μｍｏｌ）を入れた密閉バイアルにエテンスルホンアミド（８０．１ｍｇ、７４８μｍｏｌ）を室温で加えた。バイアルを次いで密閉し、油浴中で一晩、６０℃に加熱した。粗混合物を２－メチルテトラヒドロフランと水の間で分離した。有機相を水／ブライン（１：１ｖ／ｖ）で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させて粗２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミドを得た。この粗生成物をさらに精製せずに使用した。LCMS (ESI) m/z: 485.9 [M+H]$^+$。

【０２０３】

［00129］段階２：

【０２０４】

【化５９】



化合物３２：　２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

【０２０５】

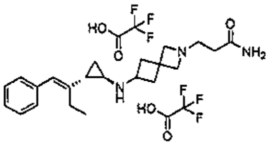
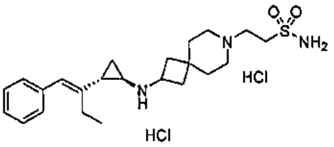
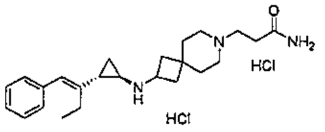
[00130] 粗２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミドをメタノール（２．０ｍＬ）に溶かし、０℃にて３０分間、１０％ＮａＯＨ水溶液（０．５ｍＬ）で処理した。反応混合物を、１０～３０％ＭｅＣＮ／０．１％ＴＦＡ水溶液を溶離液とする逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせ、凍結し、３日間にわたって凍結乾燥した。所望の生成物２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）を白色の非晶質固体（４９．６ｍｇ）として得た。LCMS (ESI) m/z: 390.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500MHz, MeOD) δ7.34-7.28 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.92 (p, J=8.1Hz, 1H), 3.67 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.40 (s, 2H), 1.33-1.20 (m, 3H), 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H).

[00131] 適切な出発物質および変更を用いて、以下の表４の例を、化合物２１に関して記載した合成手順を用いて合成した。ページ長を抑えるため、表には１Ｒ，２Ｓ異性体のみを示す。

【０２０６】

【表４】

表４

化合物	構造／名称	1H NMR	LCMS m/z
22	 ３－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(500MHz,MeOD)δ7.35-7.28(m,2H),7.24-7.16(m,3H),6.26(s,1H),4.45-4.12(m,4H),3.97-3.87(m,1H),3.44(t,J=6.4Hz,2H),2.92-2.73(m,3H),2.70(s,1H),2.64-2.53(m,4H),2.39-2.25(m,2H),2.09-1.99(m,1H),1.32-1.20(m,2H),1.17(t,J=7.6Hz,3H)。	354.4[M+H]$^+$
23	 ２－（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）エタンスルホンアミド二塩酸塩	(400MHz,DMSO-d6)δ10.73(br s,1H),9.91-9.73(m,2H),7.38-7.32(m,2H),7.25(br s,2H),7.23-7.18(m,3H),6.20(s,1H),3.91-3.82(m,1H),3.62-3.57(m,2H),3.46-3.37(m,4H),3.07-2.98(m,1H),2.94-2.86(m,1H),2.69-2.62(m,1H),2.39-2.30(m,1H),2.29-2.21(m,3H),2.17-2.08(m,3H),1.99-1.79(m,4H),1.34-1.26(m,1H),1.14(app-t,J=7.4Hz,4H)	418.2[M+H]$^+$
24	 ３－（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパンアミド二塩酸塩	1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.33-10.17(m,1H),9.90(br.s.,2H),7.61(br.s.,1H),7.39-7.28(m,2H),7.28-7.14(m,3H),7.09(br.s.,1H),6.19(s,1H),3.84(br.s.,1H),3.34-3.16(m,4H),2.92(d,J=12.3Hz,2H),2.67-2.55(m,3H),2.33(br.s.,1H),2.24(q,J=7.5Hz,2H),2.19-2.06(m,2H),2.00-1.73(m,3H),1.37-1.27(m,1H),1.13(dt,J=1.3,7.5Hz,4H)	382.3[M+H]$^+$

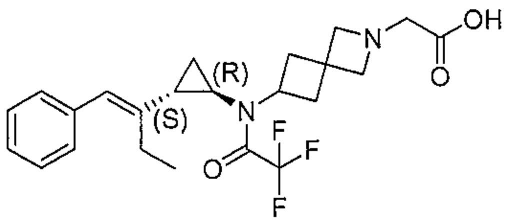
【０２０７】

<u>化合物２５：　Ｎ－エチル－２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）</u>

［００１３２］　段階１：

【０２０８】

【化６０】

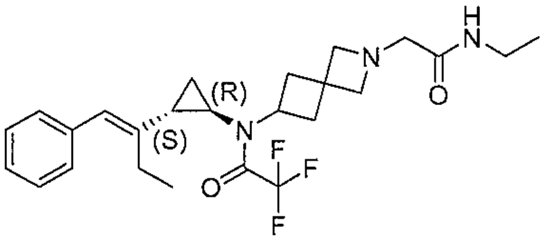


２－（６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸

【０２０９】
[00133] ＭｅＯＨ（１６．２ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（８００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）と２－オキソ酢酸水和物（２９８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）と５滴のＡｃＯＨの溶液をシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３０５ｍｇ、４．８６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。１時間後、追加の２－オキソ酢酸水和物を加え（２９８ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、反応物を４５℃で１．５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をＤＣＭで希釈し、次いで飽和ＮａＨＣＯ３で反応停止させた。層を分離し、水層をＤＣＭで１回抽出した。合わせた有機層をブラインで１回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて粗２－（６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸（５２２ｍｇ）を得た。LCMS m/z 437.2 $[M+H]^+$。

【０２１０】
[00134] 段階２：

【０２１１】
【化６１】



Ｎ－（２－（２－（エチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド

【０２１２】
[00135] ＤＭＦ（２．８ｍＬ）中の２－（６－（２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸（１７５ｍｇ、４００μｍｏｌ）とエチルアンモニウムクロリド（４０．４ｍｇ、４９６μｍｏｌ）とジイソプロピルエチルアミン（２１５μＬ、１．２４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（２３６ｍｇ、６２１μｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を放置して温め、室温で３時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有

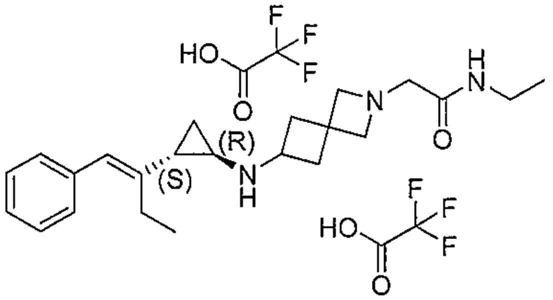
機相をブラインで１回洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、次いで濃縮して、粗Ｎ－（２－（２－（エチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（１９９ｍｇ、４３０μｍｏｌ）を残留ＤＭＦとともに黄色の油として得た。LCMS m/z 464.2 [M+H]$^+$。

【０２１３】

[00136] 段階３：

【０２１４】

【化６２】



Ｎ－エチル－２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－（(Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）

【０２１５】

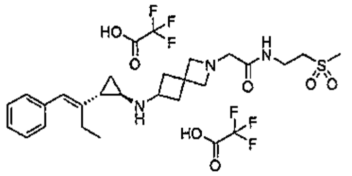
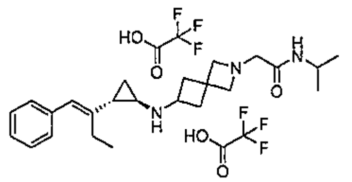
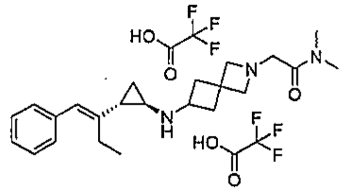
[00137] ＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）中のＮ－（２－（２－（エチルアミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アセトアミド（１９０ｍｇ、４０９μｍｏｌ）の溶液にＮａＯＨ（１Ｍ、２．０４ｍＬ、２．０４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をＴＦＡ／水に溶かし、溶離液としてＭｅＣＮ／０．１％ＴＦＡ Ｈ２Ｏを以下の勾配（２ＣＶ ０％、２０ＣＶ ０～３０％、５ＣＶ ３０％）で用いる１２ｇのＣ－１８カラムで精製して、凍結乾燥後にＮ－エチル－２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）（８６．７ｍｇ）を白色の固体として得た。LCMS m/z 368.1 [M+H]+。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ10.23 (br s, 1H), 9.23 (br s, 2H), 8.45-8.33 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.27-7.14 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.27-4.10 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H).

[00138] 適切な出発物質および変更を用いて、以下の５の例を、化合物２５に関して記載した合成手順を用いて合成した。ページ長を抑えるため、表には１Ｒ，２Ｓ異性体のみを示す。

【０２１６】

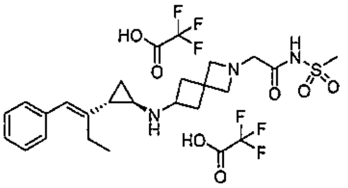
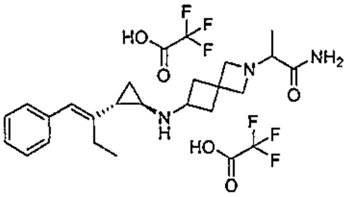
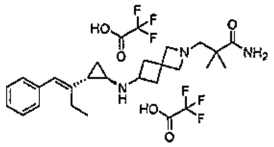
【表５－１】

表５

化合物	構造／名称	1H NMR	LCMS m/z
26	 Ｎ－（２－（メチルスルホニル）エチル）－２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 10.26(br s,1H),9.15(br s,2H),8.70(t,J=5.7Hz,1H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),7.27-7.17(m,3H),6.21(s,1H),4.31-4.19(m,1H),4.17-4.12(m,1H),4.12-4.05(m,2H),4.04-3.96(m,1H),3.52(q,J=6.5Hz,2H),3.27(t,J=6.6Hz,2H),3.02(s,3H),2.75(s,1H),2.71-2.64(m,1H),2.63-2.52(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.29-2.18(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.20-1.14(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	446.3[M+H]$^{+}$
27	 Ｎ－イソプロピル－２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 10.21(br s,1H),9.25(br s,2H),8.31(d,J=7.5Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.26-7.18(m,3H),6.21(s,1H),4.29-4.19(m,1H),4.15-4.11(m,1H),4.11-4.04(m,2H),3.96-3.90(m,2H),3.84(sept,J=6.6Hz,1H),3.80-3.70(m,1H),2.79-2.65(m,2H),2.62-2.52(m,1H),2.47-2.35(m,1H),2.28-2.20(m,2H),2.02-1.91(m,1H),1.22-1.14(m,2H),1.12(t,J=5.9Hz,3H),1.07(d,J=6.6Hz,6H)。	382.2[M+H]$^{+}$
28	 Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（６－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 10.08(br s,1H),9.16(br s,2H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),7.27-7.18(m,3H),6.21(s,1H),4.32-4.27(m,2H),4.27-4.23(m,1H),4.18-4.10(m,2H),4.10-4.03(m,1H),3.77(br s,1H),2.87(d,J=8.9Hz,6H),2.79-2.71(m,1H),2.71-2.64(m,1H),2.65-2.54(m,1H),2.48-2.35(m,1H),2.29-2.18(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.20-1.15(m,2H),1.12(t,J=7.6Hz,3H)。	368.1[M+H]$^{+}$

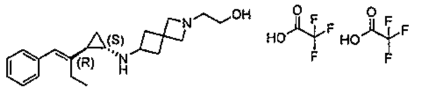
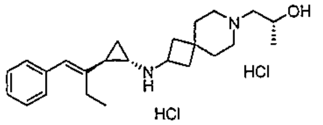
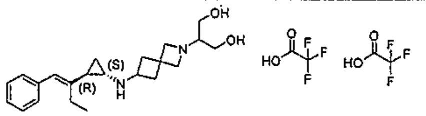
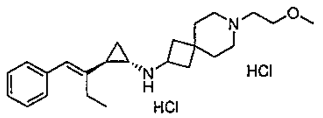
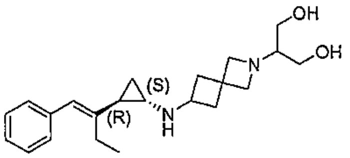
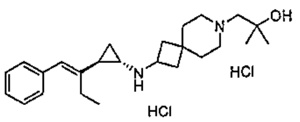
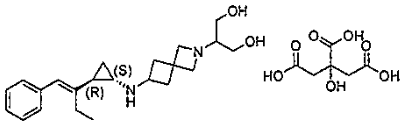
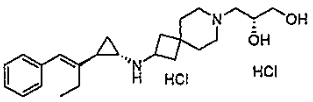
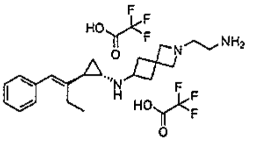
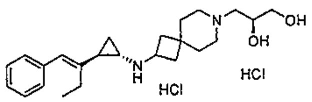
【０２１７】

【表５－２】

29	 Ｎ－（メチルスルホニル）－２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－((Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 10.32(br s,1H),9.18(br s,2H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),7.29-7.14(m,3H),6.21(s,1H),4.22(s,2H),4.13(s,2H),4.11-4.04(m,1H),3.84-3.71(m,1H),3.18(d,J=1.0Hz,3H),2.80-2.70(m,1H),2.70-2.57(m,2H),2.49-2.39(m,2H),2.29-2.17(m,2H),2.02-1.86(m,1H),1.22-1.14(m,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	418.3[M+H]$^+$
30	 ２－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－((Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 10.33(br s,1H),9.28(br s,2H),7.95(s,1H),7.64(s,1H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),7.29-7.16(m,3H),6.21(s,1H),4.28-4.13(m,1H),4.13-3.88(m,J=1·6.5,9.8Hz,3H),3.87-3.70(m,1H),2.81-2.63(m,J=20.1Hz,2H),2.62-2.52(m,1H),2.46-2.34(m,J=8.4Hz,1H),2.29-2.18(m,2H),2.04-1.90(m,1H),1.27(d,J=6.8Hz,3H),1.22-1.14(m,J=12.7,5.5Hz,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。	354.2[M+H]$^+$
31	 ２，２－ジメチル－３－（６－（((１Ｒ，２Ｓ）－２－((Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	1H NMR(400MHz,dmso)δ9.39(br s,1H),9.18(br s,2H),7.47(s,1H),7.39-7.32(m,2H),7.30(s,1H),7.27-7.17(m,3H),6.20(s,1H),4.36-4.27(m,1H),4.24-4.08(m,3H),3.82-3.69(m,1H),3.29-3.18(m,2H),2.82-2.64(m,2H),2.64-2.53(m,1H),2.50-2.31(m,2H),2.31-2.17(m,2H),2.06-1.84(m,1H),1.21-1.15(m,2H),1.14(s,6H),1.11(t,J=7.6Hz,3H)。	382.4[M+H]$^+$

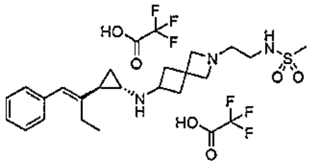
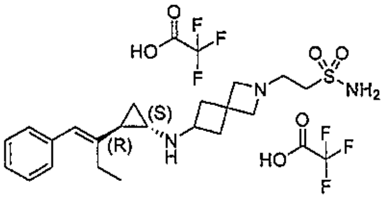
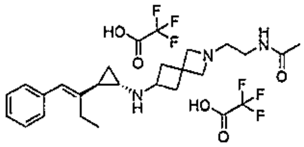
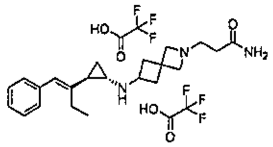
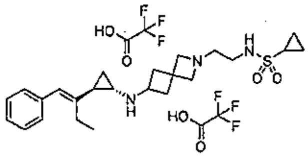
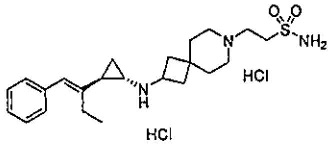
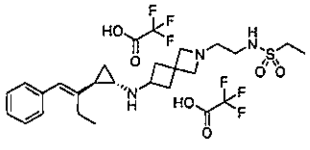
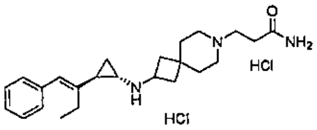
【０２１８】
［００１３９］上に記載した手順および（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセタートの代わりに中間体（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロパン－１－アミン（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセタートを用いて上記の例のそれぞれを再現して、反対のエナンチオマー（すなわち、１Ｓ，２Ｒ）を得ることができる。これらのエナンチオマーの構造を下の表に示す。
【０２１９】

【表６－１】

構造／名称	構造／名称
 ２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタノールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 （Ｒ）－１－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－２－オール二塩酸塩
 ２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオールビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 ７－（２－メトキシエチル）－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－アミン二塩酸塩
 ２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール	 ２－メチル－１－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－２－オール二塩酸塩
 ２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン－１，３－ジオール２－ヒドロキシプロパン－１，２，３－トリカルボキシラート	 （Ｒ）－３－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－１，２－ジオール二塩酸塩
 ２－（２－アミノエチル）－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－アミンビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 （Ｓ）－３－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパン－１，２－ジオール二塩酸塩

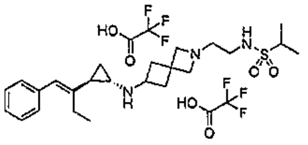
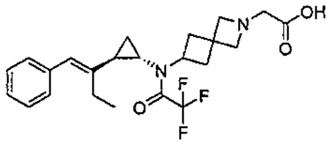
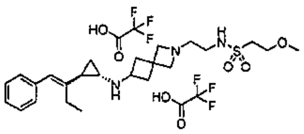
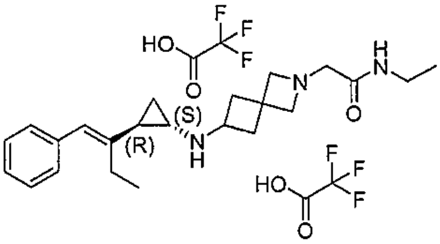
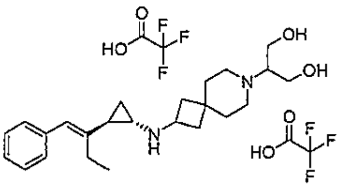
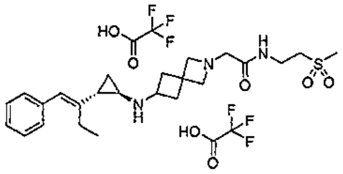
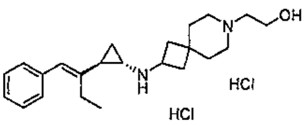
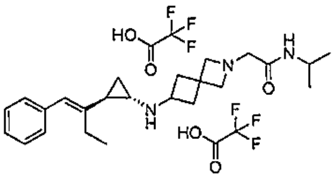
【０２２０】

【表６－２】

 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）メタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 ２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）
 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）アセトアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 ３－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）
 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）シクロプロパンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 ２－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）エタンスルホンアミド二塩酸塩
 Ｎ－（２－（６－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル）エタンスルホンアミドビス（２，２，２－トリフルオロアセタート）	 ３－（２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（（Ｅ）－１－フェニルブト－１－エン－２－イル）シクロプロピル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）プロパンアミド二塩酸塩

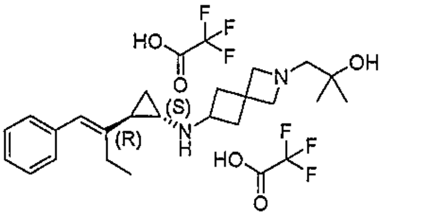
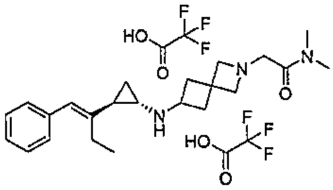
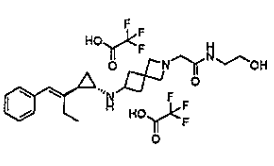
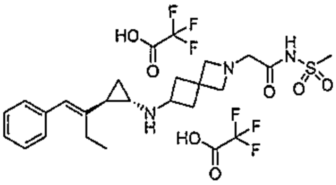
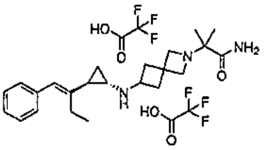
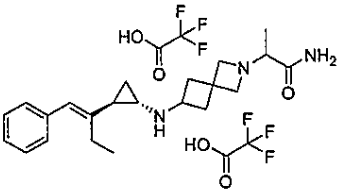
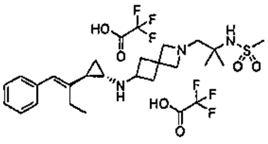
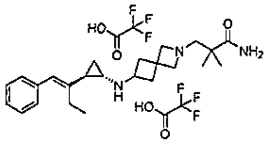
【０２２１】

【表６－３】

 N－（2－（6－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）エチル）プロパン－2－スルホンアミドビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）	 2－（6－（2，2，2－トリフルオロ－N－（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アセトアミド）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）酢酸
 2－メトキシ－N－（2－（6－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）エチル）エタンスルホンアミドビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）	 N－エチル－2－（6－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）アセトアミドビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）
 2－（2－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－7－アザスピロ［3．5］ノナン－7－イル）プロパン－1，3－ジオールビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）	 N－（2－（メチルスルホニル）エチル）－2－（6－（（（1R，2Sまたは1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）アセトアミドビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）
 2－（2－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－7－アザスピロ［3．5］ノナン－7－イル）エタノール二塩酸塩	 N－イソプロピル－2－（6－（（（1S，2R）－2－（（E）－1－フェニルブト－1－エン－2－イル）シクロプロピル）アミノ）－2－アザスピロ［3．3］ヘプタン－2－イル）アセトアミドビス（2，2，2－トリフルオロアセタート）

【０２２２】

【表６−４】

 ２−メチル−１−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）プロパン−２−オールビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）	 Ｎ，Ｎ−ジメチル−２−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）アセトアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）
 Ｎ−（２−ヒドロキシエチル）−２−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）アセトアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）	 Ｎ−（メチルスルホニル）−２−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）アセトアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）
 ２−メチル−２−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）プロパンアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）	 ２−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）プロパンアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）
 Ｎ−（２−メチル−１−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）プロパン−２−イル）メタンスルホンアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）	 ２，２−ジメチル−３−（６−（（（１Ｓ，２Ｒ）−２−（（Ｅ）−１−フェニルブト−１−エン−２−イル）シクロプロピル）アミノ）−２−アザスピロ［３．３］ヘプタン−２−イル）プロパンアミドビス（２，２，２−トリフルオロアセタート）

【０２２３】

<u>ＬＳＤ１ ＴＲ−ＦＲＥＴアッセイ</u>

[00140] ＬＳＤ１デメチラーゼ反応を５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１００ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ−２０および０．１ｍｇ／ｍＬ ＢＳＡ中で実施した。全ての酵素反応を１０μＬの体積で５０分間、室温にて実施した。５μＬの８μＭビオチン化Ｈ３Ｋ４ｍｅ１ペプチド溶液を、化合物８０ｎＬを含む黒色３８４ウェル透明底アッセイプレートの各ウェルに加えた（０．８％ＤＭＳＯおよび４μＭ基質の最終濃度）。反応を、２０ｎＭのＬＳＤ１および８０ｎＭのＦＡＤを含有する混合物（５μＬ）の添加により開始させた。ＬＳＤ１およびＦＡＤの最終濃度はそれぞれ１０

ｎＭおよび４０ｎＭであった。酵素活性を、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、５００ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ－２０および０．１ｍｇ／ｍＬ　ＢＳＡからなる高塩緩衝液を９０μＬ添加することにより停止させた。反応停止させた反応混合物１０μＬを黒色３８４ウェルＰｒｏｘｉＰｌａｔｅに移した。１０μＬの検出混合物をＰｒｏｘｉＰｌａｔｅに加え、ユウロピウム標識抗体およびストレプトアビジンＡＰＣをそれぞれ０．３ｎＭおよび２００ｎＭの最終濃度で用いた（総アッセイ体積２０μＬ）。抗Ｈ３Ｋ４ｍｅ０抗体およびストレプトアビジンＡＰＣによる生成ペプチドの捕捉を室温で６０分間進行させた後、ＴＲ－ＦＲＥＴシグナルを測定した。プレートをパーキンエルマーＥｎＶｉｓｉｏｎで読み取った。％阻害を、最大値（阻害剤無し）および最小値（停止緩衝液で反応停止される）の対照を用いて算出し、阻害曲線をプロットしてＩＣ$_{５０}$値を求めた。

【０２２４】

ＬＳＤ１　ＬＹ９６　Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅアッセイ

[00141]　ＭＶ４－１１細胞を９６ウェルプレートで１ウェル当たり４×１０^{４}個の密度で培養し、１０μＭから始まり最大で０．０００５μＭの様々な用量の阻害剤で１６時間処理した。ＬＹ－９６　ｍＲＮＡ誘導を、Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅ　２．０システム（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ社）を用いて定量化した。細胞を、プロテイナーゼＫを含有するＬｙｓｉｓ　Ｍｉｘｔｕｒｅで溶解した。ＲＮＡを捕捉するワーキング試薬を、Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅハンドブックの「Ｃａｐｔｕｒｉｎｇ　Ｔａｒｇｅｔ　ＲＮＡ　ｆｒｏｍ　Ｃｕｌｔｕｒｅｄ　Ｃｅｌｌ　ｏｒ　Ｂｌｏｏｄ　Ｌｙｓａｔｅｓ」に詳述される段階に従い調製した。それに続くＬＹ－９６プローブによるハイブリダイゼーション、シグナル増幅および検出の段階をマニュアルに記載される通りに実施した。化学発光を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（パーキンエルマー社）を用いて読み取り、Ａｂａｓｅ（ＩＤＢＳ社のソフトウェア）を用いて用量反応曲線をプロットし、ＩＣ$_{５０}$を算出した。

【０２２５】

Ｋａｓｕｍｉ－１　ＧＩ$_{５０}$アッセイ

[00142]　細胞を、４倍希釈による０～１０ｍＭの範囲の１０点用量曲線で配列させたツール化合物を含む９６ウェル組織培養皿に１ウェル当たり５，０００個で播き、３日置きに固定比で分割してＤＭＳＯ処理対照用の５，０００個／ウェルの密度を再確立した。細胞処理を計１２日間実施した。４日目の分割の都度、生存細胞数を、ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）マルチラベル・プレートリーダー（パーキンエルマー社、ウォルサム、マサチューセッツ州、米国）を用いるセルタイターＧｌｏ発光細胞生存アッセイ（プロメガ社、マディソン、ウィスコンシン州、米国）を用いて求めた。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ６（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ社、ラホヤ、カリフォルニア州、米国）をカーブフィッティングおよびＧＩ$_{５０}$値の決定に用いた。

【０２２６】

【表７】

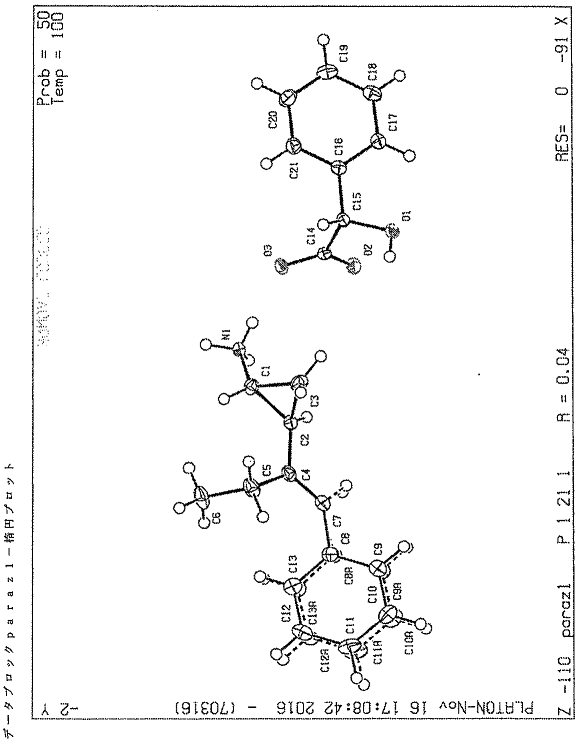
表６

化合物	LSD1 TR-FRET IC_{50}	LSD1 LY96 EC_{50}	Kasumi-1 GI_{50}
1	A	A	A
2	A	A	A
4	A	A	A
5	ND	A	A
6	ND	A	A
7	ND	A	A
8	ND	A	A
9	ND	A	A
10	ND	A	A
11	A	A	A
13	A	A	A
14	ND	A	A
15	ND	A	A
16	ND	A	A
17	A	A	A
18	ND	A	A
19	ND	A	A
20	ND	A	A
22	A	A	A
23	A	A	A
24	ND	A	A
26	ND	A	A
27	ND	A	A
28	ND	A	A
29	ND	A	A
30	ND	A	A
32	A	A	A

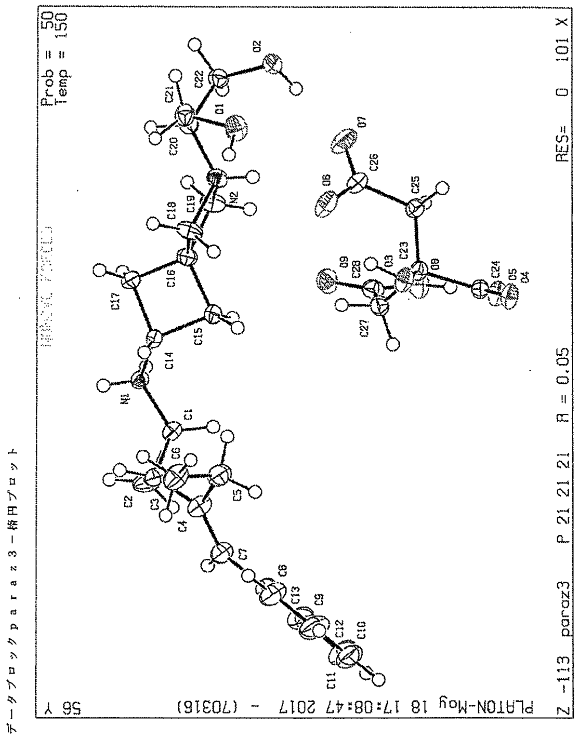
IC_{50}、EC_{50}およびGI_{50}を以下の通りに報告する：　「A」はIC_{50}値が１００ｎＭ未満であることを示し；「B」はIC_{50}値が１００ｎＭ～１μＭであることを示し；「C」は各酵素に対してIC_{50}値が１μＭ超、１０μＭ未満であることを示し；「D」は各酵素に対してIC_{50}値が１０μＭ超であることを示し；「（ＸμＭ）」は最高濃度（すなわち、ＸμＭ）濃度の被験化合物で阻害が観察されなかったことを示し；「ＮＤ」は未決定であることを示す。

【図面】

【図１】


Prob = 50
Temp = 100
RES= 0 -91 X
R = 0.04
P 1 21 1
Z -110 paraz1
PLATON-Nov 16 17:08:42 2016 - (70316)
-2 Y

【図２】


Prob = 50
Temp = 150
RES= 0 101 X
R = 0.05
P 21 21 21
Z -113 paraz3
PLATON-May 18 17:08:47 2017 - (70316)
56 Y

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　　　　　　　　ＦＩ

Ａ６１Ｐ	***31/18***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/18
Ａ６１Ｐ	***35/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/00
Ａ６１Ｐ	***35/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/02

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

弁理士　寺地　拓己
(72)発明者　ブリュセル，フランソワ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ロジャース・ストリート　１０，アパートメント　３０８
(72)発明者　ゲーリング，ビクター・エス
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４４，サマービル，ウェア・ストリート　１０，リア・ユニット
(72)発明者　カンナ，アビナッシュ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１，ケンブリッジ，ハーレイ・ストリート　６３，アパートメント　１エル
審査官　阿久津　江梨子

(56)参考文献　特表２０１４－５３２６１９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／１２３３８７（WO，Ａ１）
国際公開第２０１６／１７２４９６（WO，Ａ１）
山中 宏、宮崎 浩、村上尚道，光学活性体のプレパレーション・生理活性・利用，季刊 化学総説 光学異性体の分離，日本，株式会社学会出版センター，1999年06月10日，No.6，P.8-9,124,212-213，甲第３号証
周東智，有機医薬分子論，2刷，2012年，p.83-7
Expert Opin Ther Pat，2016年03月，Vol.26, No.5，p.565-80
Expert Opin Investig Drugs，2016年07月，Vol.25, No.7，p.771-80
Expert Opin Ther Targets，2012年，Vol.16, No.12，p.1239-49

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２０５／１２
Ｃ０７Ｄ　２２１／２０
Ａ６１Ｋ　３１／３９７
Ａ６１Ｋ　３１／４７４７
Ａ６１Ｐ　３１／１２
Ａ６１Ｐ　３１／１８
Ａ６１Ｐ　３５／００
Ａ６１Ｐ　３５／０２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）