

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7455133号
(P7455133)

(45)発行日 令和6年3月25日(2024.3.25)

(24)登録日 令和6年3月14日(2024.3.14)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	C S P
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
請求項の数 23 (全93頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-542247(P2021-542247)	(73)特許権者	521129554	
(86)(22)出願日	令和1年9月25日(2019.9.25)		シェンチェン チップスクリーン バイオサイエンスズ カンパニー、リミテッド	
(65)公表番号	特表2022-508532(P2022-508532 A)		中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、ハイ - テック インダストリアル パーク、ファースト アベニュー、ガオシン シー、バイオ - インキュベーター、2 - 6 0 1 ~ 6 0 6	
(43)公表日	令和4年1月19日(2022.1.19)	(74)代理人	110000855	
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/107690		弁理士法人浅村特許事務所	
(87)国際公開番号	WO2020/063618	(72)発明者	イー、ジンディー	
(87)国際公開日	令和2年4月2日(2020.4.2)		中華人民共和国 5 1 8 0 5 7 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェンチェン ハイ - テック	
審査請求日	令和4年8月22日(2022.8.22)		最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	201811128800.6			
(32)優先日	平成30年9月27日(2018.9.27)			
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)			

(54)【発明の名称】 インドールアミン- 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ阻害活性を有するキノロン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

A - X - B - Y - M

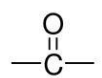
(I)

式中、

A は、1 つ又は複数のハロゲンで任意選択で置換されている、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル及びナフチリジニルからなる群から選択され；

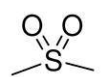
X は、- C (R ¹ R ²) -、

【化 1】



、- O -、- O - C _{1 - 6} アルキレン -、- N R ¹ -、- S -、- S (O) - 又は

【化 2】

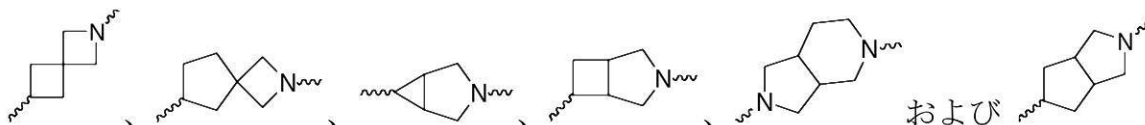


を表し；式中、R ¹ 及び R ² は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C _{1 - 6} アル

キル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-6} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Bは、

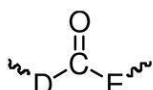
【化3】



からなる群から選択され；ここで、Bが、その環上の窒素原子を介してYに結合され；

Yは

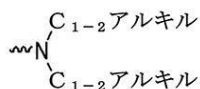
【化4】



を表し、式中、Dは単結合又は C_{1-2} アルキレンを表し、任意選択で C_{1-2} アルキレンは、1つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；Eは単結合、ビニリデン、 $-NH-$ 又は C_{1-2} アルキレン $-NH-$ を表し；

Mは、ベンゼン環；3～7員環の脂肪族炭素環；それぞれが、窒素及び酸素からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員環の単環式芳香族複素環又は8～10員環の二環式芳香族複素環を表し；任意選択で、ベンゼン環、炭素環、5～6員環の単環式芳香族複素環又は8～10員環の二環式芳香族複素環が、ハロゲン、 C_{1-2} アルコキシ、

【化5】



、及び C_{1-2} アルコキシ置換 C_{2-4} アルケニルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換される、

上記一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Aが6-フルオロキノリニルである、

請求項1に記載の一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Xは、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-2}$ アルキレン $-$ 又は NR^1- を表し；式中、 R^1 及び R^2 が、水素及び C_{1-2} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される、

請求項1又は2に記載の一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

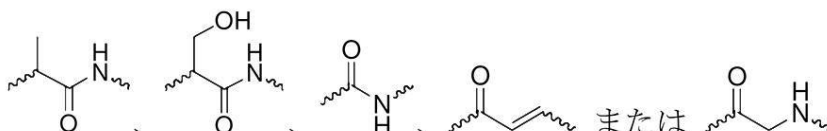
Xは、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(CH_3)-$ を表す、

請求項1又は2に記載の一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Yが $-C(O)-$ 、

【化6】



10

20

30

40

50

を表す、

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

M がベンゼン環、シクロヘキサン環、ピリジン環、2,3-ジヒドロベンゾフラン環、ベンゾ [1,3] ジオキソール環又は 2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキサン環を表し；任意選択で、ベンゼン環は、フッ素、塩素、メトキシ、ジメチルアミノ及びメトキシ置換プロペニルからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で置換される、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

Chemical structures of 20 novel compounds, numbered 1 to 20, showing various derivatives of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and related systems.

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) -

2-アザースピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキサミド、
N-(ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール-5-イル)-6-((6-フルオロキノ
リン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキサミド、
2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービシクロ [3
.1.0] ヘキサン-3-イル)-N-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド、及び
2-(ベンゾ [d] [1,3] ジオキソール-5-イル-アミノ)-1-(4-(2-
(6-フルオロ-5H-イミダゾ [5,1-a] イソインドール-5-イル)-1-ヒド
ロキシエチル)ピペリジン-1-イル)エチル-1-オン
からなる群から選択される、上記医薬組成物。

【請求項10】

1つもしくは複数の他のインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 阻害剤
、及び／又は1つもしくは複数のエピジェネティクス調整剤を更に含む、
請求項8又は9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記IDO阻害剤が、トリプトファン類似体及びIDO1阻害剤からなる群から選択さ
れ；

前記エピジェネティクス調整剤が、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン
メチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤、及びヒストン脱アセ
チル化酵素 (HDAC) 阻害剤からなる群から選択される、

請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記トリプトファン類似体が、インドキシモドであり、

前記IDO1阻害剤が、エパカドスタット又はNLG919であり、

前記DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン (5-Aza) 又はデシ
タビンであり、

前記ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、EZH2阻害剤であり、

前記ヒストン脱メチル化酵素阻害剤が、LSD阻害剤であり、及び／又は

前記HDAC阻害剤が、ベンゾアミドHDAC阻害剤、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤
、環状ペプチドHDAC阻害剤及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤からなる群から選択される、
請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記ベンゾアミドHDAC阻害剤がチダミド (Chidamide) であり、

前記ヒドロキサム酸HDAC阻害剤がボリノスタットであり、

前記環状ペプチドHDAC阻害剤がロミデプシンであり、及び／又は

前記短鎖脂肪酸HDAC阻害剤がバルプロ酸である、

請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

チダミドを更に含む、請求項8又は9に記載の医薬組成物。

【請求項15】

第1の有効成分と第2の有効成分との組み合わせ医薬であって、

第1の有効成分及び第2の有効成分が併用して投与され、かつ

第1の有効成分が、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許
容される塩から選択され；

第2の有効成分がエピジェネティクス調整剤 (modulator) から選択される、
上記組み合わせ医薬。

【請求項16】

前記エピジェネティクス調整剤が、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンメ
チルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤、及びHDAC阻害剤か
らなる群から選択される、

請求項15に記載の組み合わせ医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記 DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤が、アザシチジン又はデシタビンであり、
 前記ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤が、EZH2 阻害剤であり、
 前記ヒストン脱メチル化酵素阻害剤が、LSD 阻害剤であり、及び／又は
 前記 HDAC 阻害剤が、ベンゾアミド HDAC 阻害剤、ヒドロキサム酸 HDAC 阻害剤、
 環状ペプチド HDAC 阻害剤及び短鎖脂肪酸 HDAC 阻害剤からなる群から選択される、
 請求項 16 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 18】

前記ベンゾアミド HDAC 阻害剤が、チダミドであり、
 前記ヒドロキサム酸 HDAC 阻害剤が、ポリノスタットであり、
 前記環状ペプチド HDAC 阻害剤が、ロミデプシンであり、及び／又は
 前記短鎖脂肪酸 HDAC 阻害剤が、バルプロ酸である、
 請求項 17 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 19】

第 1 の有効成分と第 2 の有効成分との組み合わせ医薬であって、
第 1 の有効成分及び第 2 の有効成分が併用して投与され、
第 1 の有効成分が、

前記第 1 の有効成分は、N-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキサミド、
 N-（ベンゾ〔d〕〔1,3〕ジオキサール-5-イル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキサミド、
 2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イル）-N-（4-メトキシフェニル）プロピオンアミド、
 2-（ベンゾ〔d〕〔1,3〕ジオキサール-5-イル-アミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ〔5,1-a〕イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン及び
 その薬学的に許容される塩からなる群から選択され；

前記第 2 の有効成分はチダミドである、
 上記組み合わせ医薬。

【請求項 20】

免疫を調節するための、或いは個体の IDO 発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 8 から 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

免疫を調節するための、或いは個体の IDO 発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／又は治療するための、請求項 15 ～ 19 のいずれか一項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 22】

前記疾患が、腫瘍、自己免疫性疾患、白内障、アルツハイマー病、うつ病性障害および及び不安障害からなる群から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物又は請求項 21 に記載の組み合わせ医薬。

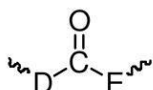
【請求項 23】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の一般式（I）の化合物を調製するための方法であって、以下の方法 1 ～ 3：

方法 1：

Y が

【化 8】



10

20

30

40

50

であり、Dが単結合であり、かつEが-NH-である場合、一般式(I)の化合物は以下の方法により調製され得る：有機溶媒中、塩基が存在する状態で、式I-1の化合物、式I-2の化合物及び尿素化試薬を反応させ、一般式(I)の化合物を得る

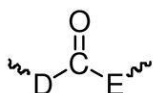
【化9】



方法2：

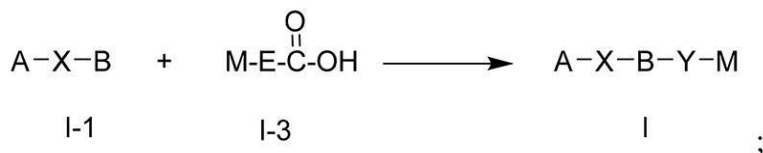
Yが

【化10】



であり、Dが単結合であり、かつEが単結合、ビニリデン又はC₁₋₂アルキレン-NH-である場合、一般式(I)の化合物は以下の方法により調製され得る：式I-1の化合物及び式I-3の化合物をカップリング反応に供し、式(I)の化合物を得る

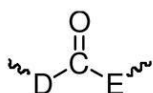
【化11】



方法3：

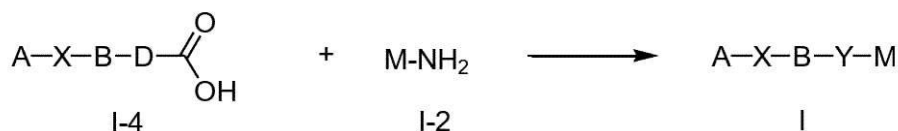
Yが

【化12】



であり、Dが1つ又は複数のヒドロキシル基で場合により置換されたC₁₋₂アルキレンであり、かつEが-NH-である場合、一般式(I)の化合物は以下の方法により調製され得る：式I-4の化合物及び式I-2の化合物をカップリング反応に供し、一般式(I)の化合物を得る

【化13】



のいずれかから選択され、

式中、A、X、B及びMが、請求項1から7のいずれか一項に定義される通りであり、

方法1では、有機溶媒がジクロロメタン、THF、トルエン、酢酸エチル又はベンゼンであり、塩基はトリエチルアミン、ピリジン、DIEA又はNaOHであり；尿素化試薬がイソシアナート、トリホスゲン、ホスゲン、ジホスゲン、クロロホルムアミド、カルボニルジイミダゾール(CDI)及びイソシアヌ酸カリウムからなる群から選択され；

方法2及び／又は方法3では、カップリング反応のための触媒としてのペプチド縮合剤

を使用し；該ペプチド縮合剤は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N，N'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、又は2-（7-アザ-ベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-テトラメチルウレアヘキサフルオロホスファート（HATU）であり、カップリング反応を0～60℃にて実施し；カップリング反応を2～72時間実施し；カップリング反応にて使用される溶媒は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム及びN，N'-ジメチルホルムアミドからなる群から選択され；必要な場合には、カップリング反応のために水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、DMA P及びピリジンからなる群から選択される塩基を使用する、上記方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年9月27日出願の中国特許出願公開番号第201811128800.6号明細書を伴う出願に基づくものであり、その優先権の利益を主張する。本中国特許出願の開示は、その全体が参照として本明細書に組み入れられる。

【0002】

本出願は、免疫調節及びIDO発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患の予防及び／又は治療のための医薬分野に関し、特にインドールアミン2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害活性を有するキノリン誘導体、又はその薬学的に許容される塩、ならびにその医薬組成物、調製方法ならびに薬物の製造におけるその使用に関する。本出願はまた、キノリン誘導体及びエピジェネティクス調整剤（modulator）の配合剤及び抗腫瘍薬物の製造におけるその使用に関する。

20

【背景技術】

【0003】

トリプトファン（Trp）は、人体にとって必須のアミノ酸である。食事から得られるトリプトファンは、タンパク質、ナイアシン及び神経伝達物質であるセロトニンの合成に使用されるが、他方で使用されない残りの分はキヌレニン経路を通して大部分が代謝される（Leklem J. E, Am J Clin Nutr, 1971, 24（6）：659-672）。IDOはこの代謝経路に関連する重要な酵素である。

30

【0004】

IDOは細胞中にヘムを含有する酵素である。これは1967年にウサギの腸管で最初に発見された（Yamaoto S. et al., J Biol Chem, 1967, 242（22）：5260-5266）。また、これは肝臓の外側の唯一の酵素であり、トリプトファン分子内のインドール環の酸素分解の律速段階を触媒することができ、キヌレン酸経路に沿った異化作用を起こす（MacKenzie, CR et al. Curr ent Drug Metabolism, 2007, 8：237-244）。

【0005】

細胞及び組織内でのIDOの発現は、特にIFN- γ 、及び転写レベルにてIDOの発現を刺激するIFN- α 、IFN- β 、TNF- α 及びLPSなどのその他のサイトカインといった種々の炎症性サイトカインに関する（King NJ et al., The Int J Biochem Cell Biol, 2007 39（12）：2167-2172）。加えて、プロスタグランジン、細胞傷害性Tリンパ細胞関連タンパク質（CTLA-4）、CD40、Toll様受容体などといった他の免疫学的な形質転換分子もIDOの発現を調節することができる。

40

【0006】

いくつかの研究では、IDOには2種類存在することが報告されている。すなわち、IDO-1及びIDO-2である。主にIDO-1は免疫抑制の役割を果たすが、その一方で免疫抑制におけるIDO-2の役割はあまりはっきりとはしていない。免疫抑制におけるIDO-1の機構に関連する多くの因子が存在しており、そのうちの1点目は、IDO

50

ー1が高度に発現することにより局所でのL-トリプトファン枯渇が起こり、GCN2及び他の機構を通してTリンパ細胞を包囲することによりこれが感知される点である。これにより、CD8⁺細胞傷害性T細胞の細胞周期の停止又はアポトーシスを引き起こす。2点目は、IDO-1の高度の発現によってトリプトファン代謝キヌレニン(Kyn)が増加する点であり、生成されたキヌレニンは細胞を離れて細胞外マトリクスへと侵入することがある。次に近くのリンパ球に侵入し、内因性芳香族炭化水素受容体(AHR)に結合することでCD8⁺T細胞及び制御性Treg細胞を調節する。例えば、CD8⁺細胞傷害性T細胞の活性は阻害される。他方、制御性Treg細胞は増殖を誘発させ、かつ活性化されると、免疫活性化機能の抑制を引き起こす(Friberg M. et al., Int J Cancer, 2002, 101(2):151-155)。加えて、マクロファージ及び樹状細胞(DC)といった抗原提示細胞上のIDO-1は、T細胞の増殖を阻害することで腫瘍抗原に対するT細胞の免疫寛容を誘発することができる(Ternes P. et al., Blood, 2005, 105(6):2480-2486)。

【0007】

IDOは多くの疾患の病態形成に密接に関連しており、がん、アルツハイマー病、うつ病及び白内障などの主要な疾患に対する標的であることが証明されている(中国特許第101932325B号明細書、中国特許第102579452B号明細書)。IDOは神経疾患に密接に関連する(Roy E. J. et al., Neurosci Lett, 2005, 387(2):95-99)。これはまた、加齢性核性白内障に関連する(Takikawa O. et al. Exp. Eye Res. 2001, 72:271-277)。

【0008】

現在、異なる臨床研究段階にある3種類のIDO阻害剤がある。これには、1)臨床第II相であり、骨髄異形成症候群、メラノーマ及び女性の生殖器系のがんを治療するためのIncyte Co.のエパカドスタット; 2)臨床第II相であり、乳がん、前立腺がん、悪性脳腫瘍、すい臓がん及びメラノーマを治療するためのNewlink Co.のインドキシモド(Indoximod); 3)臨床第I相であり、進行性固形腫瘍を治療するためのRoche Co.のGDC-0919が含まれる。

【0009】

薬物としてのIDO阻害剤は製薬業界において良好な応用展望を有する。ただし、今現在まで、市場における好適なIDO阻害剤は存在しない。更に良好な治療効果を得て市場の要望に完全に合致させるためには、新世代のIDO阻害剤を開発することが理論的に大きな優位性及び適用の価値である。

【0010】

エピジェネティクスは遺伝子研究において現在ホットスポットである。これには、DNAメチル化、ヒストンメチル化、ヒストンアセチル化、リン酸化及びユビキチン化、及びヒストン修飾部位を結合するのに関連する転写因子の活性が主に含まれる。これらのエピジェネティックな変更は遺伝子転写調節において重要な役割を担う。ヒストンはヒト染色体の基盤ユニットであり、ヒストンの転写制御後修飾は、遺伝子発現において決定的な役割を担う。ヒストンのリジン部位又はアルギニン部位のメチル化、特にアセチル化は、重要な修飾方法である。詳細な研究により、がん細胞内におけるヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の過剰発現によって引き起こされたアセチル化の不均衡は、腫瘍の発生につながるが、HDACの阻害は腫瘍形成を良好に阻害することができることが示されている。

【0011】

ただし、トリプトファン代謝に関連する腫瘍又は疾患の治療におけるエピジェネティクス調整剤及びIDO阻害剤の配合剤に関する、任意の関連研究及びレポートはまだ存在していない。

【発明の概要】

【0012】

一態様では、本出願は一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、

10

20

30

40

50



(I)

式中、

Aは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する9～15員環の縮合芳香族複素環を表し；任意選択で、縮合芳香族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン化C₁～6アルキル及びヒドロキシル置換C₁～6アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換され；

Xは、単結合、C(R¹R²)－、

【化1】

、－O－、－O－C₁～6アルキレン－、－NR¹－、－S－、－S(O)－又は

【化2】

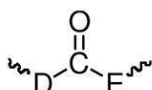


を表し；式中、R¹及びR²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン化C₁～6アルキル及びヒドロキシル置換C₁～6アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Bは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6～12員環の多環式脂肪族複素環を表し；

Yは

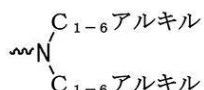
【化3】



を表し、式中、Dは単結合又はC₁～6アルキレンを表し、任意選択で、C₁～6アルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン化C₁～6アルキル及びヒドロキシル置換C₁～6アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換され；Eは単結合、C₁～6アルキレン、C₂～6アルケニレン、－NR³－、又はC₁～6アルキレン－NR³－を表し、式中、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、ハロゲン化C₁～6アルキル及びヒドロキシル置換C₁～6アルキルからなる群から選択され；

Mは、6～10員環の芳香族環；3～7員環の脂肪族炭素環；そのそれぞれが窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、5～10員環の単環式又は多環式芳香族複素環；そのそれぞれが窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する、3～7員環飽和単環式脂肪族複素環もしくは部分的に不飽和である単環式脂肪族複素環又は6～12員環多環式脂肪族複素環を表し；任意選択で、芳香族環、炭素環、芳香族複素環及び脂肪族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルアミノ、

【化4】



、ハロゲン化C₁～6アルコキシ、ヒドロキシル置換C₁～6アルコキシ及びC₁～6アル

コキシ置換 C_{2-6} アルケニルからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で置換される。

【0013】

別の態様では、本出願は、本出願に開示されているような化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0014】

別の態様では、本出願は第 1 の有効成分及び第 2 の有効成分、ならびに任意選択で薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む配合剤を提供し、第 1 の有効成分は、開示されるような化合物又は薬学的に許容される塩、及び他の IDO 阻害剤からなる群から選択され、第 2 の有効成分はエピジェネティクス調整剤から選択される。

10

【0015】

別の態様では、本出願は、IDO 発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／又は治療するための免疫調節剤又は薬物の製造における、開示されているような化合物又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤の使用を提供する。

【0016】

別の態様では、本出願は、免疫の調節時に、又は個体の IDO 発現異常及び／もしくはトリプトファン代謝に関連する疾患の予防及び／もしくは治療時に使用するための、開示されているような化合物又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を提供する。

20

【0017】

別の態様では、本出願は、その必要がある対象に、有効量の本出願に開示されているような化合物、又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を投与することを含む、免疫を調節するための方法を提供する。

【0018】

別の態様では、本出願は、その必要がある対象に、有効量の本出願に開示されているような化合物、又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を投与することを含む、IDO 発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／又は治療するための方法を提供する。

30

【0019】

別の態様では、本出願は開示されるような一般式 (I) の化合物を調製するための方法、及び一般式 (I) の化合物を調製するための方法に関連するそれぞれの中間体の使用を提供する。

【0020】

化合物

一態様では、本出願は一般式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、



(I)

式中、

40

A は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有する 9 ～ 15 員環の縮合ヘテロ芳香族環を表し；任意選択で、縮合ヘテロ芳香族環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-6} アルキルから選択される 1 つ又は複数の置換基で置換され；

X は、単結合、 $-C(R^1R^2)-$ 、

【化 5】



50

、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン、 $-NR^1-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は
【化6】

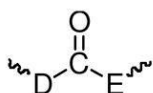


を表し；式中、 R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-6} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Bは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6～12員環の多環式脂肪族複素環を表し；

Yは

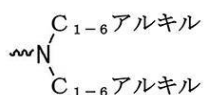
【化7】



を表し、式中、Dは単結合又は C_{1-6} アルキレンを表し、任意選択で、 C_{1-6} アルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換され；Eは単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 $-NR^3-$ 、又は C_{1-6} アルキレン- NR^3- を表し、式中、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

Mは、6～10員環の芳香族環；3～7員環の脂肪族炭素環；窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員環の単環式又は多環式芳香族複素環、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する3～7員環飽和単環式脂肪族複素環もしくは部分的に不飽和である単環式脂肪族複素環又は6～12員環多環式脂肪族複素環を表し；任意選択で、芳香族環、炭素環、芳香族複素環及び脂肪族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、

【化8】



、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル置換 C_{1-6} アルコキシ及び C_{1-6} アルコキシ置換 C_{2-6} アルケニルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換される。

【0021】

いくつかの好ましい実施形態では、Aは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する9～10員環の縮合芳香族複素環を表し；任意選択で、縮合芳香族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの好ましい実施形態では、Aは1～2個の窒素原子を含有する9～10員環の縮合芳香族複素環を表し；任意選択で、縮合芳香族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-2} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-2} アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの好ましい実施形態では、Aは1つ又は複数のハロゲンで任意選択に置換される、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル及

10

20

30

40

50

びナフチリジニルといった群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、Aは6-フルオロキノリニルである。

【0022】

いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、 $-C(R^1R^2)-$ 、

【化9】



、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン-、 $-NR^1-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は

【化10】

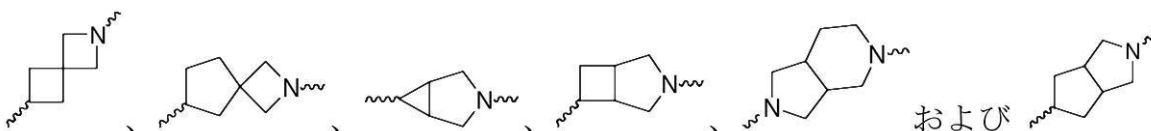


を表し、式中、 R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-4} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-2}$ アルキレン-、又は NR^1- を表し；式中、 R^1 及び R^2 は、水素及び C_{1-2} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 又は $N(CH_3)-$ を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ 又は $N(CH_3)-$ を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Xは $-O-$ 又は $NH-$ を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Xは $-O-$ を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Xは $-N(CH_3)-$ を表す。

【0023】

いくつかの好ましい実施形態では、Bは窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6～9員環の多環式脂肪族複素環を表し；好ましくは、ヘテロ原子のうち少なくとも1つは窒素である。いくつかの好ましい実施形態では、Bは窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6～9員環の二環式脂肪族複素環を表し；好ましくは、ヘテロ原子のうち少なくとも1つは窒素である。いくつかの好ましい実施形態では、Bは、そのそれぞれは1～3個の窒素原子を含有する、6～9員環のスピロ複素環又は6～9員環の縮合複素環を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Bは環上の窒素原子を介してYに結合される。いくつかの好ましい実施形態では、Bは

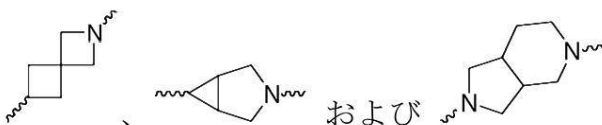
【化11】



から選択される。

いくつかの好ましい実施形態では、Bは

【化12】



から選択される。いくつかの実施形態では、Bは

10

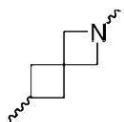
20

30

40

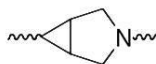
50

【化 1 3】



である。いくつかの実施形態では、Bは

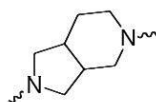
【化 1 4】



10

である。いくつかの実施形態では、Bは である。いくつかの実施形態では、Bは

【化 1 5】



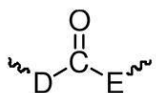
である。

【0 0 2 4】

いくつかの好ましい実施形態では、Yは

20

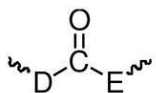
【化 1 6】



を表し、式中、Dは単結合又はC₁－4アルキレンを表し、任意選択でC₁－4アルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁－4アルキル、C₁－4アルコキシ、ハロゲン化C₁－4アルキル及びヒドロキシル置換C₁－4アルキルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換され；Eは、単結合、C₁－4アルキレン、C₂－4アルケニレン、－NR³－又はC₁－4アルキレン－NR³－を表し、式中、R³は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁－4アルキル、ハロゲン化C₁－4アルキル及びヒドロキシル置換C₁－4アルキルからなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、Yは

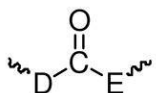
30

【化 1 7】



を表し、式中、Dは単結合又はC₁－2アルキレンを表し、任意選択で、Yは

【化 1 8】

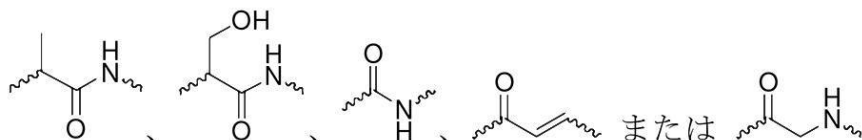


40

を表し、式中、Dは単結合又はC₁－2アルキレンを表し、任意選択で、C₁－2アルキレンは1つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；Eは単結合、ビニリデン、－NH－又はC₁－2アルキレン－NH－を表す。いくつかの好ましい実施形態では、Yは－C(O)－、

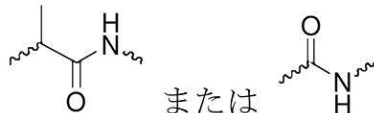
50

【化 19】



を表す。いくつかの実施形態では、Yは—C(O)—、

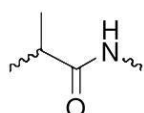
【化 20】



10

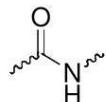
を表す。いくつかの実施形態では、Yは

【化 21】



を表す。いくつかの実施形態では、Yは

【化 22】



20

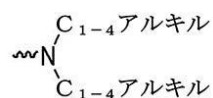
を表す。

【0025】

いくつかの好ましい実施形態では、Mは6～10員環の芳香族環；3～7員環の脂肪族炭素環；そのそれぞれが窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員環の単環式芳香族複素環又は8～10員環の二環式芳香族複素環；そのそれぞれが窒素、酸素及び硫黄からなる1～5個のヘテロ原子を含有する3～6員環の単環式脂肪族複素環又は7～10員環の二環式脂肪族複素環を表し；任意選択で、芳香族環、炭素環、芳香族複素環又は脂肪族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁–4アルキル、C₂–4アルケニル、C₁–4アルコキシ、C₁–4アルキルアミノ、

30

【化 23】

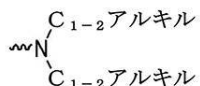


ハロゲン化C₁–4アルコキシ、ヒドロキシル置換C₁–4アルコキシ及びC₁–4アルコキシ置換C₂–4アルケニルからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの好ましい実施形態では、Mはベンゼン環；3～7員環の脂肪族炭素環；そのそれぞれが窒素、酸素及び硫黄からなる1～2個のヘテロ原子を含有する、5～6員環の単環式芳香族複素環又は8～10員環の二環式芳香族複素環；窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含有する3～6員環の単環式脂肪族複素環を表し；任意選択で、ベンゼン環、炭素環、5～6員環の単環式芳香族複素環、8～10員環の二環式芳香族複素環、又は3～6員環の単環式脂肪族複素環は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁–2アルキル、ビニル、C₁–2アルコキシ、C₁–2アルキルアミノ、

40

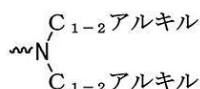
50

【化 2 4】



ハロゲン化 C_{1-2} アルコキシ、ヒドロキシル置換 C_{1-2} アルコキシ及び C_{1-2} アルコキシ置換 C_{2-4} アルケニルからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの好ましい実施形態では、M はベンゼン環；3～7 員環の脂肪族炭素環；そのそれぞれが、窒素及び酸素からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員環の単環式芳香族複素環又は 8～10 員環の二環式芳香族複素環を表し；任意選択で、ベンゼン環、炭素環、5～6 員環の単環式芳香族複素環又は 8～10 員環の二環式芳香族複素環は、ハロゲン、 C_{1-2} アルコキシ、

【化 2 5】



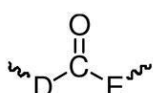
及び C_{1-2} アルコキシ置換 C_{2-4} アルケニルから選択される 1 つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの好ましい実施形態では、M はベンゼン環、シクロヘキサン環、ピリジン環、2, 3-ジヒドロベンゾフラン環、ベンゾ [1, 3] ジオキサソール環又は 2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサソール環を表し；任意選択でベンゼン環は、フッ素、塩素、メトキシ、ジメチルアミノ及びメトキシ置換プロペニルからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、M はベンゼン環、ハロゲン化ベンゼン環（例えば、クロロベンゼン環、フルオロベンゼン環）又はメトキシ置換ベンゼン環を表す。いくつかの実施形態では、M はハロゲン化ベンゼン環を表す。いくつかの実施形態では、M は 4-クロロベンゼン環を表す。

【0 0 2 6】

いくつかの好ましい実施形態では、B は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～9 員環の二環式脂肪族複素環を表し；

Y は

【化 2 6】



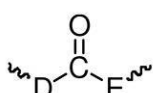
を表し、この場合 D は単結合又は C_{1-4} アルキレンを表し、任意選択で C_{1-4} アルキレンは 1 つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；E は単結合、ビニリデン、 $-\text{NH}-$ もしくは $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン $-\text{NH}-$ を表すか；又は E は単結合、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 $-\text{NR}^3-$ もしくは $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン $-\text{NR}^3-$ を表し、式中、 R^3 は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-4} アルキルから選択される。

【0 0 2 7】

いくつかの好ましい実施形態では、B はそのそれぞれが 1～3 個の窒素原子を含有する 6～9 員環のスピロ複素環又は 6～9 員環の縮合複素環を表し；

Y は

【化 2 7】



10

20

30

40

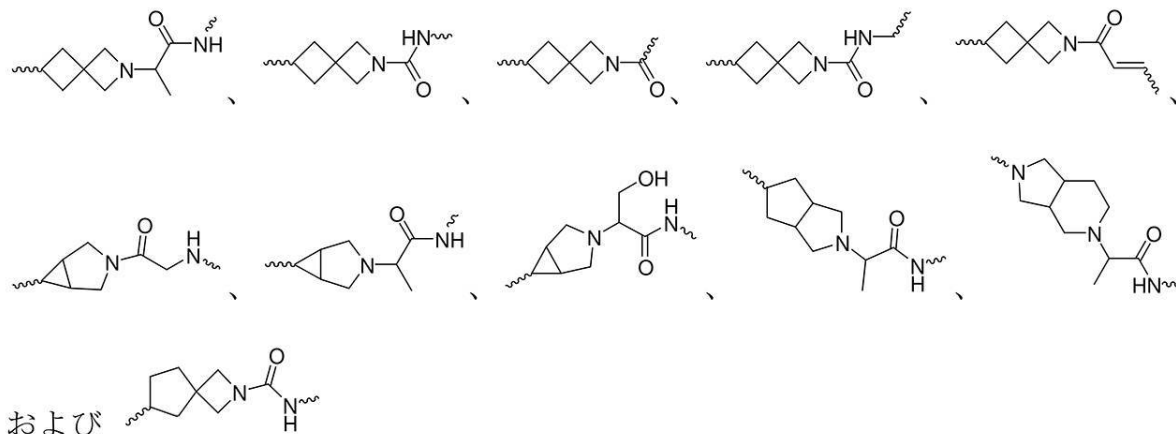
50

を表し、式中、Dは単結合又はC₁–2アルキレンを表し、任意選択で、C₁–2アルキレンは1つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；Eは単結合、ビニリデン、–NH–又はC₁–2アルキレン–NH–を表し；かつBは環上の窒素原子を介してYに結合される。

【0028】

いくつかの好ましい実施形態では、–B–Y–は

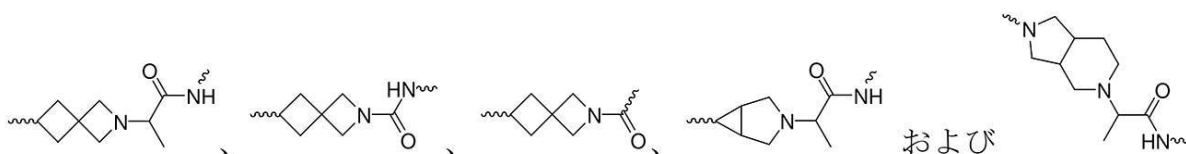
【化28】



10

から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、–B–Y–は

【化29】



20

から選択される。

【0029】

いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、–C(R¹R²)–、

【化30】



30

、–O–、–O–C₁–4アルキレン–、–NR¹–、–S–、–S(O)–又は

【化31】



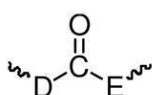
を表し；式中、R¹及びR²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁–4アルキル、C₁–4アルコキシ、ハロゲン化C₁–4アルキル及びヒドロキシル置換C₁–4アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

Bは窒素、酸素及び硫黄から選択される、1～3個のヘテロ原子を含有する6～9員環の二環式脂肪族複素環を表し；

Yは

【化32】



を表し、式中、Dは単結合又はC₁–4アルキレンを表し、任意選択で、C₁–4アルキ

50

レンは1つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；Eは単結合、ビニリデン、 $-\text{NH}-$ 又は C_{1-4} アルキレン $-\text{NH}-$ を表すか；又はEは単結合、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、 $-\text{NR}^3-$ 又は C_{1-4} アルキレン $-\text{NR}^3-$ を表し、式中、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル及びヒドロキシル置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。

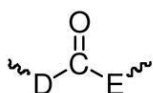
【0030】

いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ アルキレン又は NR^1- を表し；式中、 R^1 及び R^2 は水素及び C_{1-2} アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

Bは、そのそれぞれが1～3個の窒素原子を含有する6～9員環のスピロ複素環又は6～9員環の縮合複素環を表し；

Yは

【化33】



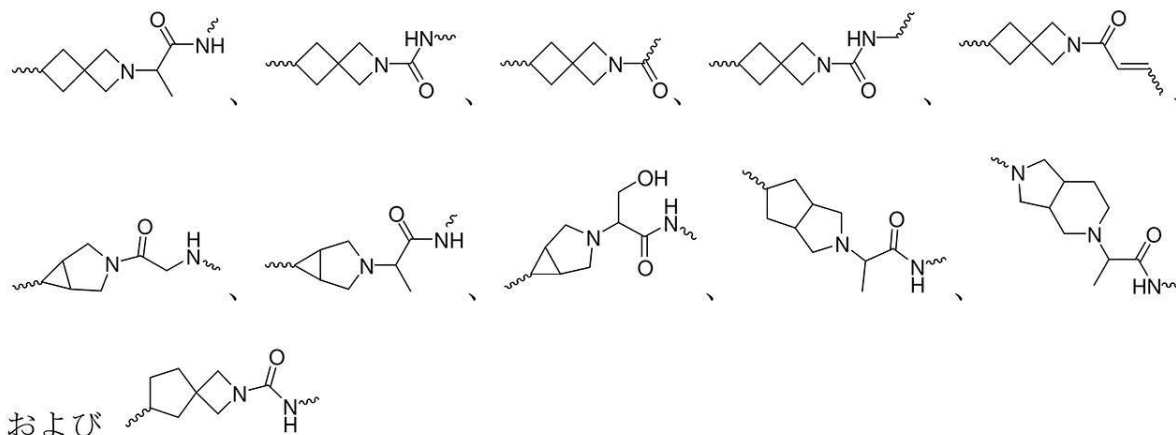
を表し、式中、Dは単結合又は C_{1-2} アルキレンを表し、任意選択で C_{1-2} アルキレンは、1つ又は複数のヒドロキシル基で置換され；Eは単結合、ビニリデン、 $-\text{NH}-$ 又は C_{1-2} アルキレン $-\text{NH}-$ を表し；かつBは環上の窒素原子を介してYに結合される。

【0031】

いくつかの好ましい実施形態では、Xは単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $\text{N}(\text{CH}_3)-$ を表し；

$-\text{B}-\text{Y}-$ は、

【化34】



および

から選択される。

【0032】

いくつかの好ましい実施形態では、本出願の化合物は、

10

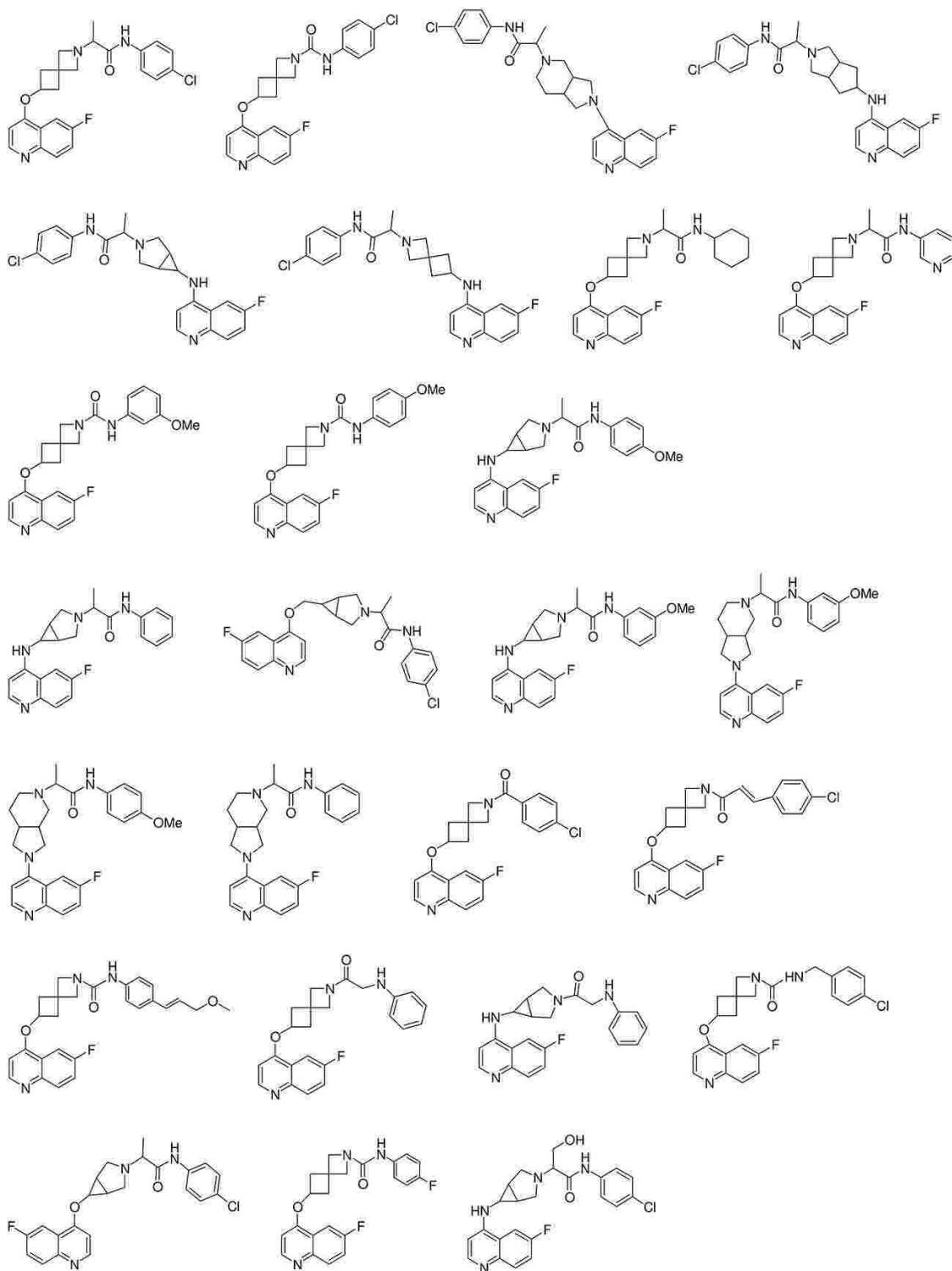
20

30

40

50

【化 3 5 - 1】



10

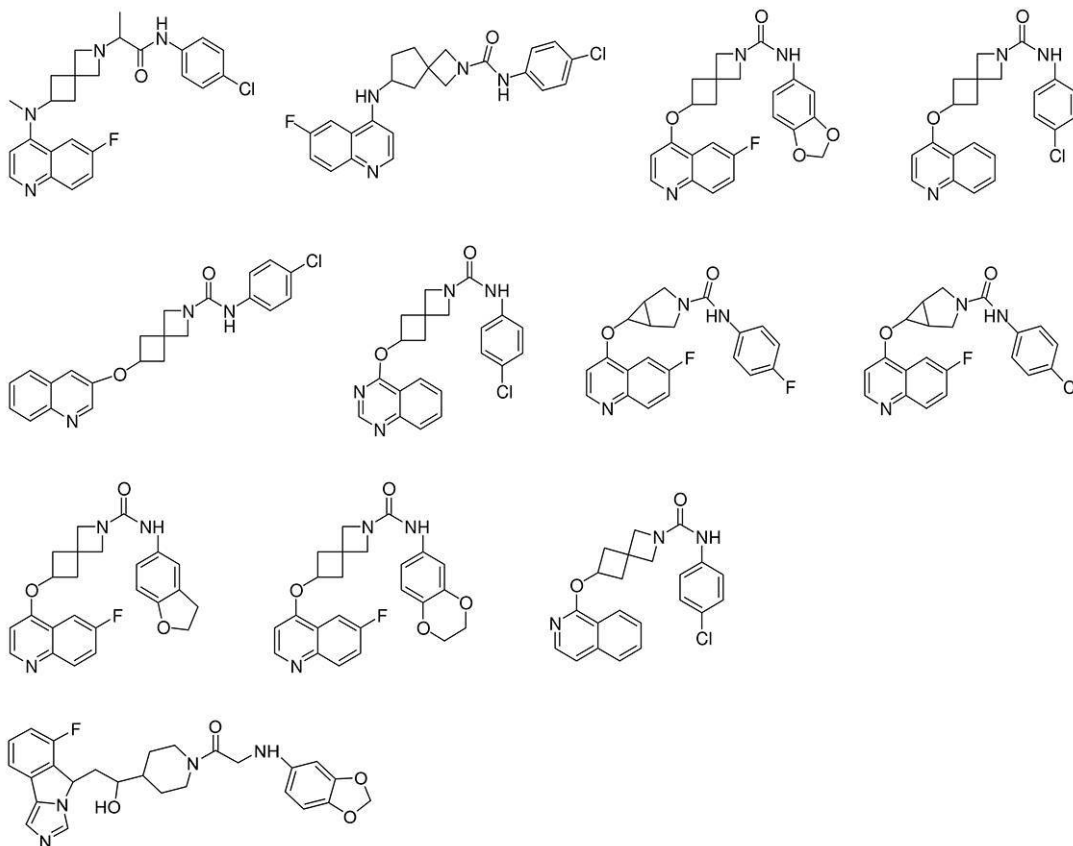
20

30

40

50

【化 3 5 - 2】



10

20

から選択される。

【0033】

このテキスト中、「X」、「B」、「Y」、「D」又は「E」などの一般式(I)の化合物における2箇の構造にとって、その両端は、隣接する構造に結合されることができ、これは好ましくは、表記の形式に従い隣接する構造に結合されている。すなわち、左端は左側構造に結合されており、右端は右側構造に結合されている。いくつかの実施形態では、Eが $-C_{1-6}$ アルキレン- NR^3 -である時、これは左側の C_{1-6} アルキレンを介してY中のカルボニルに結合され得、かつ右側の $-NR^3$ -を介してY中のカルボニルにも結合され得る。

30

【0034】

医薬組成物

医薬品として投与される場合、化合物は医薬組成物の形態で投与され得る。したがって、別の態様では、本出願は、この化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0035】

使用されているような用語「組成物」は、特定の有効成分としての、本出願に開示されているような化合物又はその薬学的に許容される塩を含む生成物、及び有効成分と直接又は間接的に組み合わせられる任意の他の生成物を指す。

40

【0036】

一般には、医薬組成物は少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。用語「薬学的に許容される」は、担体又は賦形剤が、製剤中の他の成分と適合し、かつ、対象に対して無害であることを意味する。本明細書に記載の担体は、送達中の薬物の選択性、有効性及び／又は安全性を向上させるために使用される物質を指す。担体は、薬物の放出を制御するために主に使用され、特に薬物のバイオアベイラビリティといった薬物動態的特性を向上させるためにも使用され得る。賦形剤は、医薬品において有効成分以外の物質を指す。これは長期の安定性を維持し、固形製剤を充填し（そのためこれは多くの場

50

合、特に「フィラー」も指す）、又は生成物の有効性を増強する（例えば吸収を促進する、粘性を低減する、又は可溶性を増加するなど）ために主に使用される。

【0037】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は他のIDO阻害剤も含む。いくつかの好ましい実施形態では、IDO阻害剤はトリプトファン類似体（例えば、インドキシモド）又はIDO1阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919）であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物はエピジェネティクス調整剤も含む。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン（5-Aza）、デシタビン）、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、EZH2阻害剤）、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤（例えば、LSD阻害剤）、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、HDAC阻害剤は、ベンゾアミドHDAC阻害剤（例えばチダミド（Chidamide））、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤（例えば、ポリノスタット）、環状ペプチドHDAC阻害剤（例えば、ロミデプシン）及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤（例えば、バルプロ酸）からなる群から選択される。

【0038】

いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含み；任意選択で、これは1つ又は複数の他の治療薬も含む。いくつかの好ましい実施形態では、他の治療薬は他のIDO阻害剤であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、IDO阻害剤はトリプトファン類似体（例えば、インドキシモド）又はIDO1阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919）であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、他の治療薬はエピジェネティクス調整剤であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン（5-Aza）、デシタビン）、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、EZH2阻害剤）、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤（例えば、LSD阻害剤）、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、HDAC阻害剤は、ベンゾアミドHDAC阻害剤（例えばチダミド）、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤（例えば、ポリノスタット）、環状ペプチドHDAC阻害剤（例えば、ロミデプシン）及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤（例えば、バルプロ酸）からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン又はその薬学的に許容される塩、及びチダミド、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。

【0039】

いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、N-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、N-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-N-（4-メトキシフェニル）プロピオンアミド又は2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含み；任意選択で、これは1つ

又は複数の他の治療薬も含む。いくつかの好ましい実施形態では、他の治療薬は他のIDO阻害剤であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、IDO阻害剤はトリプトファン類似体（例えば、インドキシモド）又はIDO1阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919）であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、他の治療薬はエピジェネティクス調整剤であってよい。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン（5-Aza）、デシタビン）、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、EZH2阻害剤）、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤（例えば、LSD阻害剤）、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、HDAC阻害剤は、ベンゾアミドHDAC阻害剤（例えばチダミド）、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤（例えば、ボリノスタット）、環状ペプチドHDAC阻害剤（例えば、ロミデプシン）及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤（例えば、バルプロ酸）からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物はN-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、N-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-N-（4-メトキシフェニル）プロピオンアミド又は2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン、又はその薬学的に許容される塩及びチダミド、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。

【0040】

配合剤療法

エピジェネティクスは、遺伝子研究の現在のホットスポットである。これには、DNAメチル化、ヒストンメチル化、ヒストンアセチル化、リン酸化、ユビキチン化、及びヒストン修飾部位を結合するのに関連する転写因子の活性などが主に含まれる。こうしたエピジェネティックな変更は、遺伝子転写調節における重要な役割を果たす。DNAメチル化は、ゲノムにおけるCpGジヌクレオチド部位にて主に発生し、DNAメチルトランスフェラーゼによって触媒される。一般には、DNAメチル化と遺伝子発現には負の相関関係が存在する。いくつかの研究は、異常なDNAメチル化は、クロマチン構造ならびに発がん遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子の発現に影響することで腫瘍形成に関与し得ることが示されている。クリニックで一般的に使用されているDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジン（5-Aza）、デシタビンなどである。ヒストンはヒト染色体の基盤ユニットであり、ヒストンの転写制御後修飾は、遺伝子発現において決定的な役割を担う。ヒストンのリジン部位又はアルギニン部位のメチル化、特にアセチル化は、重要な修飾方法である。詳細な研究により、がん細胞内におけるHDACの過剰発現によって引き起こされたアセチル化の不均衡は、腫瘍の発生につながるが、HDACの阻害は腫瘍形成を良好に阻害することができることが示されている。現在、臨床治験研究段階に入っているという点に着目すると、ヒストンメチル化酵素阻害剤であるEZH2阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤であるLSD阻害剤など、及びHDAC阻害剤である、ベンゾアミドHDAC阻害剤（例えばチダミド）、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤（例えばボリノスタット）、環状ペプチドHDAC阻害剤（例えばロミデプシン）及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤（例えばバルプロ酸）が存在する。加えて、プロモ結合ドメインを含有するBETタンパク質ファミリーの一員などのヒストン修飾部位に結合する転写因子は、サイクリン発現、クロマチン可塑性にも関連し、更にはMycなどの発がん遺伝子の異常発現を直接促進して腫瘍形成を誘発するエンハンサとしても機能する。現在、いくつかのBET阻害剤は臨床研究段階に入っている。本出願の発明者らは、Balb/cマウスにおいてCT-26結腸がん細胞を摂取することによって構築された腫瘍モデルにおいて、IDO阻害活性

10

20

30

40

50

を有する化合物及びH D A C阻害剤が卓越したシナジー効果を示し、かつ単独標的のI D O阻害剤又はH D A C阻害剤よりも有意に良好な抗腫瘍活性を示すことを予期せず見いだした。したがって、本出願の別の態様は、第1の有効成分及び第2の有効成分、任意選択で薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む配合剤を提供し、第1の有効成分は本出願に開示されているような化合物又はその薬学的に許容される塩、及び他のI D O阻害剤から選択され、第2の有効成分はエピジェネティクス調整剤から選択される。

【0041】

いくつかの好ましい実施形態では、I D O阻害剤は、トリプトファン類似体（例えば、インドキシモド）、及びI D O 1阻害剤（例えば、エパカドスタット、N L G 9 1 9）からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン（5-A z a）、デシタビン）、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、E Z H 2阻害剤）、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤（例えばL S D阻害剤）及びH D A C阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、H D A C阻害剤は、ベンゾアミドH D A C阻害剤（例えばチダミド）、ヒドロキサム酸H D A C阻害剤（例えばポリノスタット）、環状ペプチドH D A C阻害剤（例えば、ロミデプシン）及び短鎖脂肪酸H D A C阻害剤（例えばバルプロ酸）からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分及び第2の有効成分は、同一の調製単位内にある。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分及び第2の有効成分は、異なる調製単位内にある。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分及び第2の有効成分は同時に、それぞれ又は経時的に投与される。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分は、N-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩であり、第2の有効成分はチダミドである。

【0042】

いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分は2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン又はその薬学的に許容される塩であり；第2の有効成分はエピジェネティクス調整剤から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、アザシチジン（5-A z a）、デシタビン）、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、E Z H 2阻害剤）、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤（例えばL S D阻害剤）、ヒストン脱アセチル化酵素（H D A C）阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、H D A C阻害剤は、ベンゾアミドH D A C阻害剤（例えばチダミド）、ヒドロキサム酸H D A C阻害剤（例えば、ポリノスタット）、環状ペプチドH D A C阻害剤（例えば、ロミデプシン）及び短鎖脂肪酸H D A C阻害剤（例えば、バルプロ酸）からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分は、2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ）-1-（4-（2-（6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル）-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-イル）エチル-1-オン又はその薬学的に許容される塩であり；第2の有効成分はチダミドである。

【0043】

いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分は、N-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、N-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-N-（4-メトキシフェニル）プロピオンアミド及び2-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ

)-1-(4-(2-(6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)エチル-1-オン又はその薬学的に許容される塩から選択され、第2の有効成分は、エピジェネティクス調整剤から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、エピジェネティクス調整剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、アザシチジン(5-Aza)、デシタビン)、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、EZH2阻害剤)、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤(例えば、LSD阻害剤)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、HDAC阻害剤は、ベンゾアミドHDAC阻害剤(例えばチダミド)、ヒドロキサム酸HDAC阻害剤(例えば、ボリノスタット)、環状ペプチドHDAC阻害剤(例えば、ロミデプシン)及び短鎖脂肪酸HDAC阻害剤(例えば、バルプロ酸)からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、第1の有効成分は、2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-1-(4-(2-(6-フルオロ-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-イル)-1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)エチル-1-ケトン又はその薬学的に許容される塩であり;第2の有効成分はチダミドである。

【0044】

使用

上述の通り、IDO1は免疫反応抑制機能を有し、多くの疾患の病態形成に密接に関連する。例えば、これはがん、アルツハイマー病、うつ病及び白内障などの主要な疾患の標的である。加えてこれはまた、加齢性の核性白内障の発生に関連する。活性実験部分では、本出願に開示されているような化合物はhIDO1に対して有意な阻害活性を示す。

【0045】

したがって、別の態様では、本出願は、IDO発現異常及び／もしくはトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／もしくは治療するための、化合物もしくはその薬学的に許容される塩、医薬組成物、又は免疫調節剤もしくは薬物の製造における配合剤の使用を提供する。いくつかの好ましい実施形態では、疾患は腫瘍、自己免疫性疾患、白内障、アルツハイマー病、うつ病性障害及び不安障害からなる群から選択される。

【0046】

本出願は、免疫の調節時に、又は個体のIDO発現異常及び／もしくはトリプトファン代謝に関連する疾患の予防及び／もしくは治療時に使用するための、化合物又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を提供する。いくつかの好ましい実施形態では、疾患は腫瘍、自己免疫性疾患、白内障、アルツハイマー病、うつ病性障害及び不安障害からなる群から選択される。

【0047】

本出願はまた、本出願に開示されているような有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を、その必要がある対象に投与することを含む、免疫を調節するための方法を提供する。

【0048】

本出願はまた、本出願に開示されているような有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩、医薬組成物又は配合剤を、その必要がある対象に投与することを含む、IDO発現異常及び／又はトリプトファン代謝異常に関連する疾患を予防及び／又は治療するための方法も提供する。いくつかの好ましい実施形態では、疾患は腫瘍、自己免疫性疾患、白内障、アルツハイマー病、うつ病性障害及び不安障害からなる群から選択される。

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「対象」又は「個体」は、霊長目の動物(例えばヒト)、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット又はマウスを含むがこれに限定されない動物を指す。「個体」及び「患者」は、本明細書では互換的に使用され、例えばヒト対象などといった哺乳動物対象を指す。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0050】

本明細書で使用する場合、用語「治療」は、状態、障害もしくは疾患、又は状態、障害もしくは疾患に関連する１つもしくは複数の症状の緩和もしくは除去；又は状態、障害もしくは疾患を生じさせる原因それ自身の緩和もしくは除去を含むよう意図される。

【００５１】

本明細書で使用する場合、用語「予防」は、状態、障害もしくは疾患、及び／又は付随する症状の発症の緩和又は除去；状態、障害もしくは疾患の獲得からの個体の予防；又は状態、障害もしくは疾患に罹患する個体のリスクの低減のための方法を含むよう意図される。

【００５２】

用語「有効量」は、所望の効果を得るのに十分な量、又は所望の効果を少なくとも部分的に得るのに十分な量を指す。例えば、予防的に有効な量は、疾患の発生を予防、停止、又は遅延させるのに十分な量を指し；治療的に有効な量は、疾患に既に罹患する患者において、疾患及びその合併症を治療又は少なくとも部分的に予防するのに十分な量を指す。かかる有効量を決定することは、完全に当業者の範囲内にある。例えば、治療目的のための有効量は、治療される疾患の深刻度、患者自身の免疫系の総合的な状態、年齢、体重、性別などの患者の全般的な状態、投与の方法、同時に実施される治療などによって変化する。

10

【００５３】

調製方法

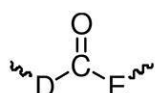
一方、本出願は一般式（Ⅰ）の化合物を調製するための方法を提供し、これは以下の方法：

20

方法１：

Yが

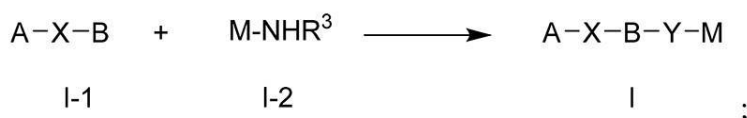
【化３６】



であり、Dが単結合であり、かつEが $-NR^3-$ である場合、一般式（Ⅰ）の化合物は以下の方法により調製され得る：有機溶媒中、塩基が存在する状態で、式Ⅰ－１の化合物、式Ⅰ－２の化合物及び尿素化試薬（ureation reagent）を反応させ、一般式（Ⅰ）の化合物を得る

30

【化３７】



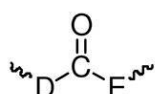
【００５４】

方法２：

Yが

40

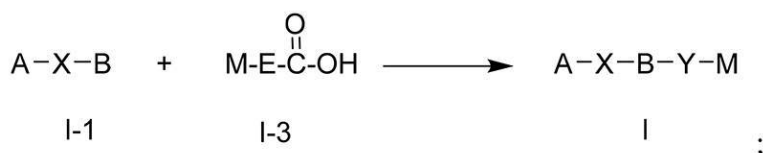
【化３８】



であり、Dが単結合であり、かつEが単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン又は C_{1-6} アルキレン $-NR^3-$ である場合、一般式（Ⅰ）の化合物は以下の方法により調製され得る：式Ⅰ－１の化合物及び式Ⅰ－３の化合物をカップリング反応に供し、式（Ⅰ）の化合物を得る

50

【化 3 9】

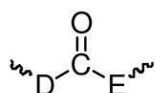


【0 0 5 5】

方法 3 :

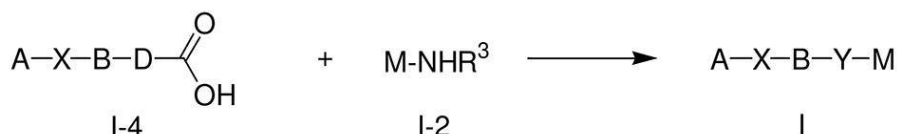
Y が

【化 4 0】



であり、D が置換又は非置換 C_{1-6} アルキレンであり、かつ E が $-NR^3-$ である場合、一般式 (I) の化合物は以下の方法により調製され得る：式 I-4 の化合物及び式 I-2 の化合物をカップリング反応に供し、一般式 (I) の化合物を得る

【化 4 1】



から選択され、式中、A、X、B、 R^3 及び M は上記の通りに定義される。

【0 0 5 6】

いくつかの好ましい実施形態では、一般式 (I) の化合物中の B は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択され、ヘテロ原子の少なくとも 1 個が窒素である 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～12 員環の多環式複素環アルキレンを表し、B は環上の窒素原子を介して Y に結合する。

【0 0 5 7】

いくつかの好ましい実施形態では、方法 1 (1) において、有機溶媒はジクロロメタン、THF、トルエン、酢酸エチル又はベンゼンなどであってよい。いくつかの好ましい実施形態では、方法 1 (1) において、塩基はトリエチルアミン、ピリジン、DIPEA 又は NaOH である。いくつかの好ましい実施形態では、方法 1 (1) において、尿素化試薬はイソシアナート、トリホスゲン、ホスゲン、ジホスゲン、クロロホルムアミド、カルボニルジイミダゾール (CDI) 及びイソシアン酸カリウムから選択される。

【0 0 5 8】

いくつかの好ましい実施形態では、方法 2 及び／又は方法 3 において、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N', N'-テトラメチルウレアヘキサフルオロホスファート (HATU) など、カップリング反応のための触媒としてのペプチド縮合剤を使用する。いくつかの好ましい実施形態では、方法 2 及び／又は方法 3 において、カップリング反応を 0～60℃にて実施する。いくつかの好ましい実施形態では、方法 2 及び／又は方法 3 において、2～72 時間、カップリング反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、方法 2 及び／又は方法 3 において、カップリング反応にて使用される溶媒は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム及び N, N'-ジメチルホルムアミドなどからなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、方法 1 (2) 及び／又は方法 2 において、必要な場合には、カップリング反応のために水酸化ナトリウム

10

20

30

40

50

、トリエチルアミン、DMA P又はピリジンなどの塩基を使用する。

【0059】

一般式(I)の化合物は、抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの一般的な分離方法によって精製され得る。

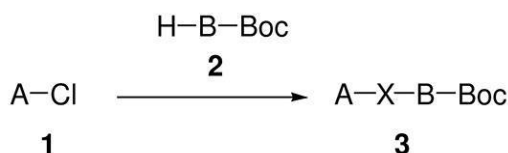
【0060】

式I-1の化合物の調製

加えて、本出願は、工程(a)～(b)、すなわち：

(a) 塩基の作用下で、化合物1及び化合物2を求核置換反応に供して化合物3を得る工程：

【化42】



10

(b) 酸の作用下で、化合物3を脱保護して式I-1を得る工程：

【化43】



20

を含む、式I-1の化合物を調製するための方法を更に提供し、
式中、A、X及びBは上記の通りである。

【0061】

いくつかの好ましい実施形態では、KHMD S、Na H、Na OH、Na₂CO₃又はK₂CO₃は、工程(a)の求核置換反応における脱酸剤として使用される。いくつかの好ましい実施形態では、25～140℃で工程(a)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、2～72時間、工程(a)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、工程(a)における求核置換反応にて使用される溶媒は、水、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、アセトン、N,N'-ジメチルホルムアミド及びDMSOなどからなる群から選択される。

30

【0062】

いくつかの好ましい実施形態では、工程(b)における酸は、トリフルオロ酢酸及び塩酸溶液からなる群から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、工程(b)における塩基はNaOHである。いくつかの好ましい実施形態では、25～140℃で工程(b)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、2～72時間、工程(b)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、工程(b)で使用される溶媒は、水、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、アセトン、N,N'-ジメチルホルムアミド及びDMSOなどからなる群から選択される。

【0063】

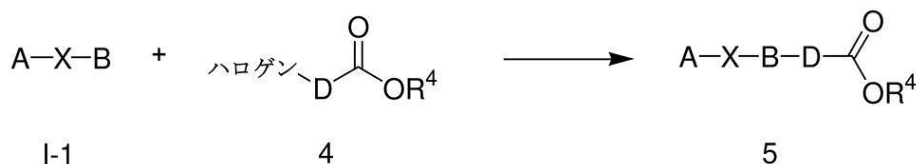
式I-4の化合物の調製

加えて、本出願は、工程(c)～(d)、すなわち：

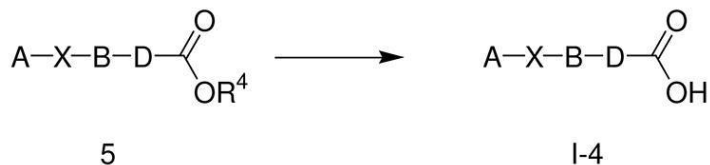
(c) 式I-1の化合物及びハロゲン化カルボン酸エステル4(例えば、クロロホルマート、2-ブロモアセタート、2-ブロモプロピオナート、1-ヒドロキシル-2-ブロモプロピオナート)を、塩基の作用下で求核置換反応に供し化合物5を得る工程；

40

【化 4 4】



(d) 化合物 5 をアルカリ条件下で加水分解反応に供し、式 I-4 の化合物を得る工程；
【化 4 5】



10

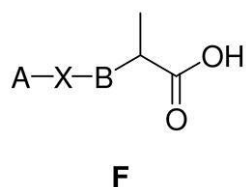
を含む、式 I-4 の化合物を調製するための方法を更に提供し；
式中、 R^4 は C_{1-6} アルキル、A、X、B 及び D は上記の通りである。

【0064】

特に、工程 (c) に記載のハロゲン化カルボン酸エステルが 2-ハロプロピオナートである場合、式 I-4 の化合物は式 F：

20

【化 4 6】



に示された構造を有する。

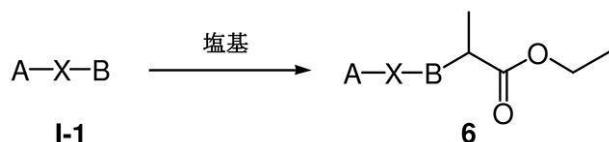
【0065】

したがって、本出願は、工程 (e) ~ (f)、すなわち：

30

(e) 塩基の作用下で、式 I-1 の化合物及び 2-ハロプロピオナート（例えば、2-ブロモプロピオン酸エチル）を、求核置換反応に供して化合物 6 を得る工程；

【化 4 7】



(f) 化合物 4 をアルカリ条件下で加水分解反応に供し、式 F の化合物を得る工程；
【化 4 8】

40



を含む、式 F の化合物を調製するための方法を更に提供する。

【0066】

いくつかの好ましい実施形態では、 NaOH 、 Na_2CO_3 又は K_2CO_3 などは、工程 (c) 及び／又は工程 (e) の求核置換反応のための脱酸剤として使用される。いくつか

50

の好ましい実施形態では、25～140℃で工程(c)及び／又は工程(e)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、2～72時間、工程(c)及び／又は工程(e)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、工程(c)及び／又は工程(e)における反応で使用される溶媒は、水、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、アセトン、N，N'-ジメチルホルムアミド及びDMSOなどからなる群から選択される。

【0067】

いくつかの好ましい実施形態では、NaOH又はLiOHなどは、工程(d)及び／又は工程(f)の加水分解反応のための塩基として使用される。いくつかの好ましい実施形態では、0～60℃で工程(d)及び／又は工程(f)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、0.5～2時間、工程(d)及び／又は工程(f)の反応を実施する。いくつかの好ましい実施形態では、工程(d)及び／又は工程(f)にて使用される溶媒は、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及びN，N'-ジメチルホルムアミドなどからなる群から選択される。

10

【0068】

特に、本出願はまた、本出願に開示されているような一般式(I)の化合物を調製するための上述の調製方法での、各中間体(例えば、式I-1の化合物、式I-4の化合物、式Fの化合物)の使用を提供する。

【0069】

本出願では、特段指定されない限り、本明細書で使用される科学的用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。また本明細書で使用される細胞培養操作工程、分子遺伝学的操作工程、核酸化学的操作工程及び免疫学的なラボでの操作工程は、対応する分野にて広範に使用される従来の方法である。同時に、本開示をよりよく理解するために、関連用語の定義及び説明を以下に提供する。

20

【0070】

本項目では、用語「薬学的に許容される塩」は、(1)本出願に開示されるような化合物中に存在する酸性官能基(例えば-COOH、-OH、-SO₃Hなど)及び適切な無機カチオン又は有機カチオン(塩基)によって生成される塩であって、例えば本出願で開示される化合物及びアルカリ金属又はアルカリ土類金属によって生成される塩、本出願に開示されているような化合物のアンモニウム塩、ならびに本出願に開示されるような化合物及び窒素含有有機塩基によって生成される塩、及び(2)本出願に開示されるような化合物に存在する塩基性官能基(例えば、-NH₂など)及び適切な無機アニオン又は有機アニオン(酸)によって生成される塩であって、例えば本出願に開示されているような化合物及び無機酸又は有機カルボン酸によって生成される塩を指す。

30

【0071】

本項目では、用語「ハロゲン」にはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

【0072】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分枝鎖飽和ヒドロカルボニルを指す。これは例えば、「C₁₋₆アルキル」、「C₁₋₄アルキル」、「C₁₋₃アルキル」、「C₁₋₂アルキル」などを含み、具体例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1,2-ジメチルプロピルなどを含まれるがこれらに限定されない。

40

【0073】

本項目では、用語「アルキレン」は、直鎖又は分枝鎖アルカンの2つの水素原子を失うことによって得られた基を指し、例えばC₁₋₆アルキレン、C₁₋₄アルキレン及びC₁₋₂アルキレンである。これらの具体例としては、メチレン、1,2-エチレン、1,2

50

ーエチレン、1, 3-プロピレン、1, 4-ブチレンなどを含まれるがこれらに限定されない。

【0074】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」は、アルキル-O-の構造を有する基を指し、アルキルは上記の通りである。これは例えば、「C₁₋₆アルコキシ」、「C₁₋₄アルコキシ」、「C₁₋₃アルコキシ」、「C₁₋₂アルコキシ」などである。これらの具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘトキシなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0075】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン化C₁₋₆アルキル」は、ハロゲン原子（例えば、フッ素又は塩素）を有する上述のC₁₋₆アルキルにおいて、少なくとも1個の水素原子（例えば1個、2個又は3個）を置換することで得られた基を指す。これらの具体例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0076】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、例えば、「C₂₋₆アルケニル」、「C₂₋₄アルケニル」などを含む、少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基を指す。具体例としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、1, 3-ペンタジエニル、1, 4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1, 4-ヘキサジエニル、シクロペンテニル、1, 3-シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、1, 4-シクロヘキサジエニルなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0077】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニレン」は、直鎖又は分枝鎖アルケンにおいて2個の水素原子を失うことで得られる基を指し、例えばC₂₋₆アルケニレン及びC₂₋₄アルケニレンである。具体例としては、ビニリデン、1, 3-プロペニレンなどが含まれるがこれに限定されない。

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「炭素環」は、脂肪族炭素環及び芳香族炭素環を含む、全ての環の要素が炭素原子である環状構造を指す。脂肪族炭素環は、芳香族の特性を有しない飽和環構造又は部分的に不飽和である環構造を指す。例えば、3~7員環の脂肪族炭素環、3~6員環の脂肪族炭素環、4~6員環の脂肪族炭素環、5~6員環の脂肪族炭素環などである。具体例としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環などが含まれるがこれに限定されない。

【0079】

本明細書で使用する場合、用語「脂肪族複素環」は、少なくとも1個の環原子がヘテロ原子である非芳香族環を指し、ヘテロ原子は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される。脂肪族複素環には、単環式脂肪族複素環又は多環式脂肪族複素環が含まれ、単環式脂肪族複素環は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~5個（例えば1~2個）のヘテロ原子を含有する飽和又は部分的に不飽和である3~7員環（例えば、3~6員、5~6員環、3員環、4員環、5員環、6員環又は7員環）単環式脂肪族複素環であってよい。具体例としては、オキシラニル、オキソシクロブチル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ホモピペラジニルなどが含まれるがこれに限定されない。

【0080】

多環式脂肪族複素環は例えば、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1~5個のヘテロ原子を含有する6~12員環の多環式複素環であってよく、窒素、酸素及び硫黄

10

20

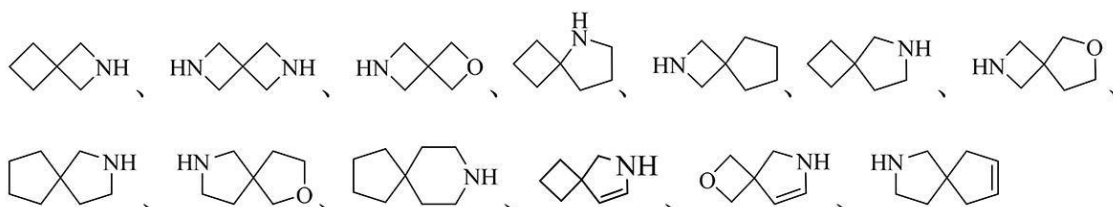
30

40

50

からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～9 員環の多環式脂肪族複素環、又は窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有する 6～12 員環の二環式複素環、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有する 7～10 員環の二環式脂肪族複素環、又は窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～9 員環の二環式脂肪族複素環であってよい。二環式脂肪族複素環はスピロ複素環、架橋複素環又は縮合複素環であり得、スピロ複素環は互いと炭素原子を共有する 2 個の環によって生成され、これは例えば、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個（例えば 1～2 個）のヘテロ原子を含有する 6～9 員環のスピロ複素環である。これらの具体例としては、

【化 4 9】

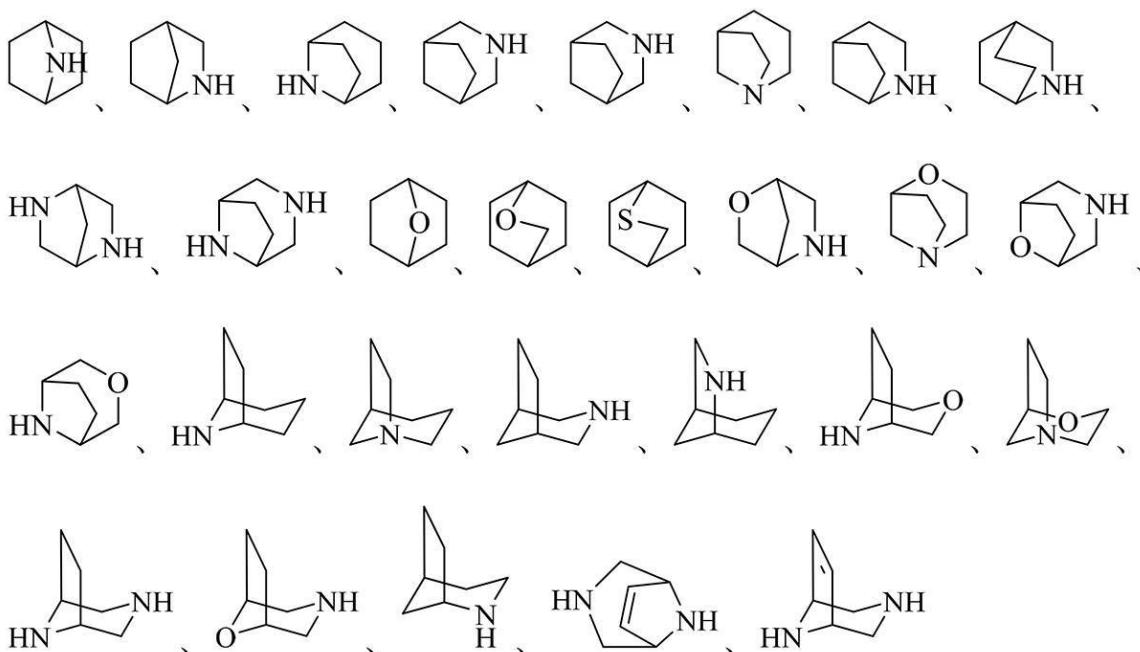


などが含まれるがこれに限定されない。

【0081】

架橋複素環は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～9 員環架橋複素環など、互いの間で 2 個の隣接しない環原子を共有する 2 つ又は 2 より多い環によって生成される。具体例としては、

【化 5 0】

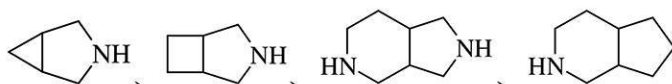


などが含まれるがこれに限定されない。

【0082】

縮合複素環は、例えば、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 6～9 員環の縮合複素環など、互いの間で 2 個の隣接する原子を共有する 2 つ又は 2 より多い環によって生成される。具体例としては、

【化 5 1】



10

20

30

40

50

などが含まれるがこれに限定されない。

【0083】

本項目では、用語「芳香族複素環」は、単環式芳香族複素環及び多環式芳香族複素環（例えば、二環式芳香族複素環）を含む、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である少なくとも1個の環原子を含有する芳香族環基を指す。例えば、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する5～10員環の芳香族複素環、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～4個（例えば1～2個）のヘテロ原子を含有する5～6員環の単環式芳香族複素環、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される1～4個（例えば1～2個）のヘテロ原子を含有する8～10員環の二環式芳香族複素環であり、好ましくは、ヘテロ原子は窒素である。これらの具体例としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、チアゾール環、イソチアゾール環、チアジアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、オキサジアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 5-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 3, 5-トリアジン環、1, 2, 4, 5-テトラジン環、ベンゾイミダゾール、イミダゾピリジン、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル及びナフチリジニルなどが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0084】

本項目では、用語「アリール」は、芳香族単環式ヒドロカルボニル又は芳香族多環式ヒドロカルボニルを指し、例えば6～10員アリールである。これらの具体例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどが含まれるがこれに限定されない。

20

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】例3と組み合わせたチダミドによる、HeLa細胞のIDO酵素活性の阻害を示す。

【図2】例20と組み合わせたチダミドによる、HeLa細胞のIDO酵素活性の阻害を示す。

【図3】例72と組み合わせたチダミドによる、HeLa細胞のIDO酵素活性の阻害を示す。

30

【図4】例87と組み合わせたチダミドによる、HeLa細胞のIDO酵素活性の阻害を示す。

【図5】マウス中のCT-26腫瘍に関し、例3と組み合わせたチダミドの増殖阻害曲線を示す。

【図6】マウス中のCT-26腫瘍に関し、例3と組み合わせたチダミドの重量阻害を示す。

【図7】マウス中のCT-26腫瘍に関し、例20と組み合わせたチダミドの増殖阻害曲線を示す。

【図8】マウス中のCT-26腫瘍に関し、例72と組み合わせたチダミドの増殖阻害曲線を示す。

40

【図9】マウス中のCT-26腫瘍に関し、例87と組み合わせたチダミドの増殖阻害曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0086】

本発明の実施形態は、例を参照することで以下に詳細に記載されるが、当業者は、以下の例が本発明を例示するために使用されるのみであり、本発明の範囲を制限するものとして見なされるべきではないことを理解するであろう。以下、特に指定されない場合には、本発明での材料及び操作方法は当該技術分野において周知である。事例において特定の条件が含まれないものは、従来条件又は製造業者によって推奨されている条件に従って実施

50

される。製造業者を指示することなく使用されている試薬又は機器は、全て市場で得られる従来製品である。

【0087】

例にて使用される試薬の略語によって表される完全名は以下の通りである。

KHMD S カリウムヘキサメチルジシラジド

HATU 2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

EDCI・HCl 1-エチル-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

DMF N，N-ジメチルホルムアミド

THF テトラヒドロフラン

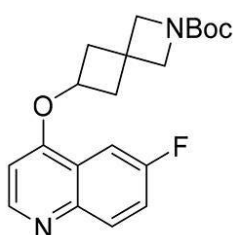
EA 酢酸エチル

DCM ジクロロメタン

【0088】

例1：tert-ブチル6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラートの調製

【化52】



tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラート（2.04 g、9.6 mmol）を、ジオキサン（16 mL）に溶解し、室温で攪拌し、KHMD S（9.6 mL、9.6 mmol）を加えて室温で5分間攪拌し、次にジオキサン（5 mL）中の4-クロロ-6-フルオロキノリン（1.46 g、8.0 mmol）の溶液を加えた。反応液を60℃で30分間攪拌し、加熱を停止することで室温まで冷却して15時間攪拌し、次に水にこれを注いだ。NaHCO₃水溶液を用いて調整してpH値を8～10に到達させ、酢酸エチルを用いて抽出して有機相を混合し、乾燥、濾過、及び減圧下で蒸留して残留物を得た。次に、カラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／石油エーテル＝3／2〕によって分離し、淡黄色の粘性のある油性物質であるtert-ブチル6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラート（1.3 g、収率：45%）を得た。

【数1】

LC-MS (m/z) 359 (M+1)

【0089】

例2：4-（（2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）オキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩の調製

10

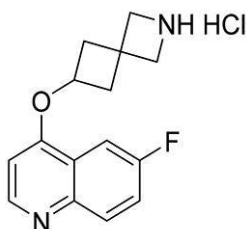
20

30

40

50

【化 5 3】



tert-ブチル（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ
[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート（1.3 g、3.6 mmol）を20 mLの
ジクロロメタンに溶解し、次に濃塩酸（1 mL）を加えた。反応液を室温で16時間攪拌
し、次にこれを直接濃縮し、オフホワイト色の固体である4-（（2-アザースピロ[3.
3]ヘプタン-6-イル）オキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩（1.0 g、収率：
94%）を得た。

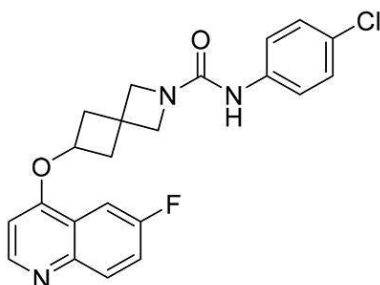
【数 2】

LC-MS (m/z) 259 (M+1)

【0090】

例 3：N-（4-クロロフェニル）-6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキ
シ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 4】



p-クロロアニリン（50 mg、0.39 mmol）を超乾燥テトラヒドロフラン（5
mL）に溶解し、氷浴下でトリホスゲン（116 mg、0.39 mmol）を加え、次に
トリエチルアミン（0.2 mL、1.6 mmol）をゆっくりと滴下した。反応液を25
分間氷浴下で攪拌し、次に減圧下で濃縮させ、超乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（5
mL）を加え、氷浴下でN，N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の4-（（2-アザ
ースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）オキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩（11
5 mg、0.43 mmol）溶液を加えた。次にトリエチルアミン（0.3 mL、2.3
mmol）をゆっくりと滴下した。反応液を氷浴下で10分間攪拌した後、氷浴を取り外
し、反応液を室温で40分間攪拌して次に水にこれを注いだ。固体を沈殿させ、濾過し、
水で洗浄して乾燥させ、得た固体をカラムクロマトグラフィー分離[メタノール／ジクロ
ロメタン=1／20]に供して白色の固体であるN-（4-クロロフェニル）-6-（（
6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2
-カルボキサミド（120 mg、収率：70%）を得た。

【数 3】

10

20

30

40

50

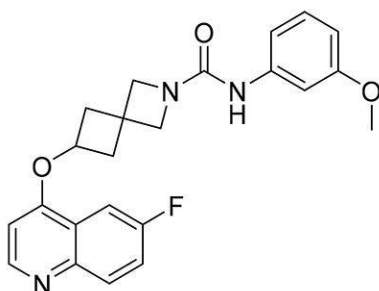
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 412(M+1)

10

【 0 0 9 1 】

例 4 : N - (3 - メトキシフェニル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製
【化 5 5】



20

例 3 の工程と同様の工程に従い、4 - ((2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - 6 - フルオロキノリン塩酸塩 (4 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) と 3 - メトキシアニリン (1 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) から、白色の固体である N - (3 - メトキシフェニル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド (3 2 m g 、 5 7 % 収率) を調製した。

【数 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.49 (ddd, $J = 8.0, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.97 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 2H).

30

LC-MS (m/z) 408(M+1)

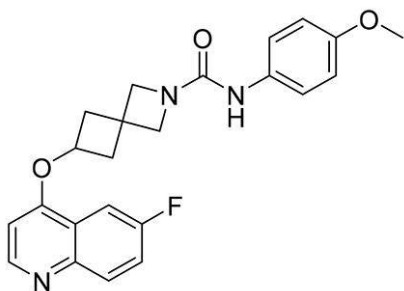
40

【 0 0 9 2 】

例 5 : N - (4 - メトキシフェニル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製

50

【化 5 6】



例 3 の工程と同様の工程に従い、4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(40mg、0.14mmol)と4-メトキシアニリン(18mg、0.14mmol)から、白色の固体であるN-(4-メトキシフェニル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド(26mg、47%収率)を調製した。

【数 5】

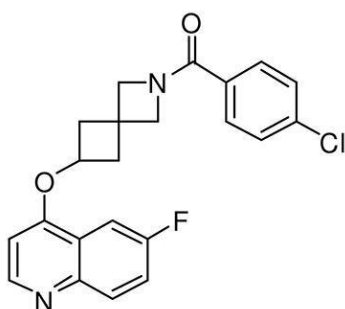
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (s, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H).

LC-MS (m/z) 408(M+1)

【0093】

例 6：(4-クロロフェニル)-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノンの調製

【化 5 7】



4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(60mg、0.2mmol)を10mLのDMFに溶解し、次にp-クロロ安息香酸(38.2mg、0.24mmol)、EDCI(77.8mg、0.4mmol)、HOBT(55mg、0.4mmol)、DIPEA(1mL)を加え、室温で16時間攪拌し、この反応液を40mLの冷水に注ぎ、酢酸エチル(20mL)を用いて2度抽出し、有機相を混合し、飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供して有機相を除去した。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)によってこれを分離し、白色の固体(20mg、25%収率)を得た。

【数 6】

10

20

30

40

50

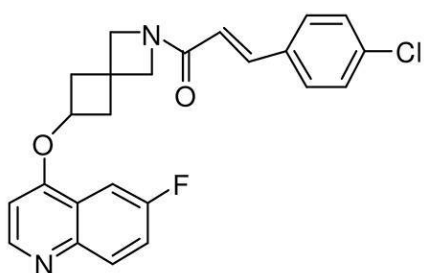
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 17.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

LC-MS (m/z) 397(M+1)

【0094】

例7：(E)－3－(4－クロロフェニル)－1－(6－((6－フルオロキノリン－4－イル)オキシ)－2－アザースピロ[3.3]ヘプタン－2－イル)プロプ－2－エン－1－オンの調製

【化58】



例6の工程と同様の工程に従い、4－((2－アザースピロ[3.3]ヘプタン－6－イル)オキシ)－6－フルオロキノリン塩酸塩(40mg、0.14mmol)と4－クロロケイ皮酸(18mg、0.14mmol)から、白色の固体である(E)－3－(4－クロロフェニル)－1－(6－((6－フルオロキノリン－4－イル)オキシ)－2－アザースピロ[3.3]ヘプタン－2－イル)プロプ－2－エン－1－オン(18mg、21%収率)を調製した。

【数7】

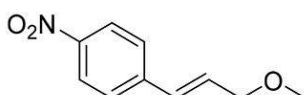
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 15.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 15.6, 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 27.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 27.4$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 13.1, 6.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.46 (ddt, $J = 9.7, 6.2, 3.2$ Hz, 2H).

LC-MS (m/z) 423(M+1)

【0095】

例8：p－ニトロシンナミルメチルエーテルの調製

【化59】



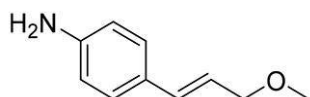
p－ニトロシンナミルアルコール(200mg、1.1mmol)を20mLの乾燥テ

トラヒドロフランに溶解し、完全に溶解するまで窒素保護下で攪拌し、水素化ナトリウム（178 mg、4.4 mmol）を加え、20分間攪拌しながら反応させ、次にヨウ素メチル（174 mg、1.2 mmol）を加え、室温で16時間反応させた。反応液を20 mLの冷水中に注ぎ、酢酸エチル（20 mL）を用いて2度抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供して有機相を除去した。固体カラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／石油エーテル＝1／2〕によってこれを分離し、淡黄色の固体（60 mg、28%収率）を得た。

【0096】

例9：p-アミノシンナミルメチルエーテルの調製

【化60】



p-ニトロシンナミルメチルエーテル（60 mg、0.31 mmol）を10 mLのエタノールに溶解し、鉄粉（52 mg、0.93 mmol）を加え、10分間攪拌し、加熱して2時間還流し、冷水（20 mL）にこれを注ぎ、重炭酸ナトリウムを用いてpH＝8に調整し、酢酸エチル（20 mL）を用いて2度抽出し、有機相を混合して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸留し、残留物を得た。次にカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／石油エーテル＝3／2〕によってこれを分離し、褐色の固体（20 mg、39%収率）を得た。

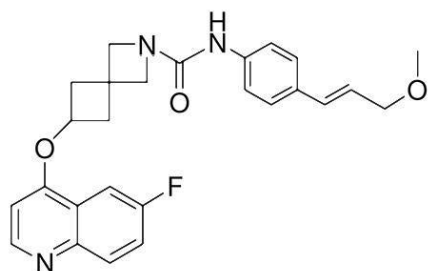
【数8】

LC-MS (m/z)164 (M+1)

【0097】

例10：（E）－（6－（（6－フルオロキノリン－4－イル）オキシ）－N－（4－（3－メトキシプロプ－1－エン－1－イル）フェニル）－2－アザースピロ〔3.3〕ヘプタン－2－カルボキサミドの調製

【化61】



例3の工程と同様の工程に従い、4－（（2－アザースピロ〔3.3〕ヘプタン－6－イル）オキシ）－6－フルオロキノリン塩酸塩（36 mg、0.12 mmol）とp-アミノシンナミルメチルエーテル（20 mg、0.12 mmol）から、白色の固体である（E）－（6－（（6－フルオロキノリン－4－イル）オキシ）－N－（4－（3－メトキシプロプ－1－エン－1－イル）フェニル）－2－アザースピロ〔3.3〕ヘプタン－2－カルボキサミド（6 mg、11%収率）を調製した。

【数9】

10

20

30

40

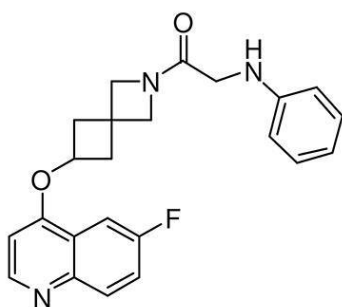
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.3, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.20 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 448 (M+1)

【0098】

例11：1-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザ-シクロ [3.3] ヘプタン-2-イル）-2-（アニリノ）エチル-1-オンの調製
【化62】



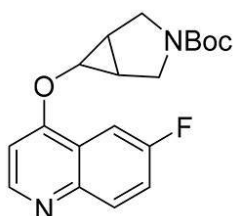
例6の工程と同様の工程に従い、4-（（2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル）オキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩（50 mg、0.17 mmol）と2-（アニリノ）酢酸（30.8 mg、0.2 mmol）から、白色の固体である1-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-2-アザ-シクロ [3.3] ヘプタン-2-イル）-2-（アニリノ）エチル-1-オン（35 mg、52%収率）を調製した。
【数10】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 492(M+1)

【0099】

例12：tert-ブチル6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-3-アザ-シクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラートの調製
【化63】



10

20

30

40

50

tert-ブチル 6-ヒドロキシ-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (603 mg、3.03 mmol) を 30 mL の DMF に溶解し、水素化ナトリウム (550 mg、13.7 mmol) を氷浴下に加え、30 分間攪拌し、次に 6-フルオロ-4-クロロキノリン (500 mg、2.75 mmol) を加え、75 °C に加熱して 2 時間反応させ、冷水 (20 mL) にこれを注ぎ、酢酸エチル (20 mL) を用いて 2 度抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供して溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル = 1：1) によって分離し、白色の固体 (230 mg、24 % 収率) を得た。

【数 11】

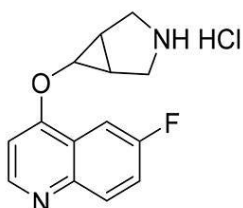
LC-MS (m/z) 345 (M+1)

10

【0100】

例 13：4-((3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサ-4-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩の調製

【化 64】



20

tert-ブチル ((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (50 mg、0.145 mmol) を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、次に濃塩酸 (0.5 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次に直接濃縮し、白色の固体 (38.8 mg、95 % 収率) を得た。

【数 12】

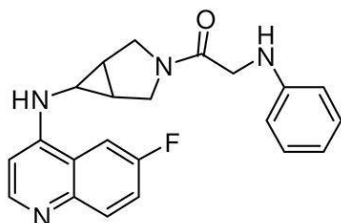
LC-MS (m/z) 245 (M+1)

30

【0101】

例 14：1-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザ-シクロ[3.1.0]ヘプト-3-イル)-2-(アニリノ)エチル-1-オンの調製

【化 65】



40

例 6 の工程と同様の工程に従い、4-((3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサ-4-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩 (50 mg、0.18 mmol) と 2-(アニリノ)酢酸 (33.7 mg、0.21 mmol) から、白色の固体である 1-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザ-シクロ[3.1.0]ヘプト-3-イル)-2-(アニリノ)エチル-1-オン (60 mg、89 % 収率) を調製した。

【数 13】

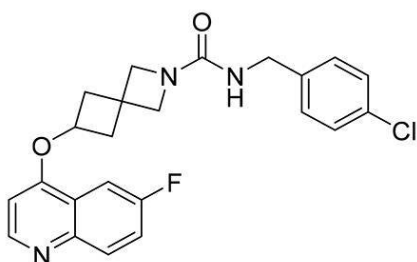
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 9.3, 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 2H), 6.56 (tt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H).

LC-MS (m/z) 377 (M+1)

【 0 1 0 2 】

例 15 : N - (4 - クロロベンジル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製
【化 6 6】



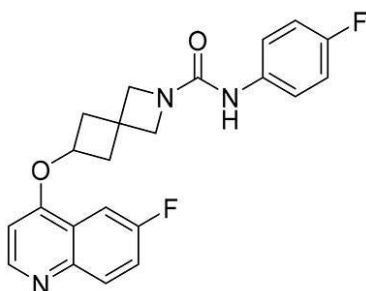
例 3 の工程と同様の工程に従い、4 - ((2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - 6 - フルオロキノリン塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) と 4 - クロロベンジルアミン (4 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) から、白色の固体である N - (4 - クロロベンジル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド (2 0 m g 、 1 4 % 収率) を調製した。
【数 1 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 2H), 4.97 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 426 (M+1)

【 0 1 0 3 】

例 16 : N - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製
【化 6 7】



例 3 の工程と同様の工程に従い、4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(100mg、0.36mmol)と4-フルオロアニリン(40mg、0.36mmol)から、白色の固体であるN-(4-フルオロフェニル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド(20mg、14%収率)を調製した。

【数15】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 2H).

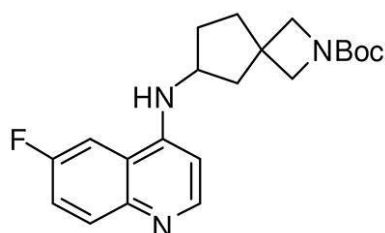
10

LC-MS (m/z) 396 (M+1)

【0104】

例 17: tert-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシラートの調製

【化68】



20

4-クロロ-6-フルオロキノリン(181mg、1.0mmol)、tert-ブチル 6-アミノ-2-アゾ-アゾール[3.4]オクタン-2-カルボキシラート(226mg、1.0mmol)及び炭酸セシウム(980mg、3.0mmol)をジオキサン(5mL)に溶解し、次に、窒素雰囲気下で保護しながら、2-ジシクロヘキシルホスホ-2,4,6-トリイソプロピルビフェニル(48mg、0.1mmol)及びトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(46mg、0.05mmol)を加えた。反応液を123℃に加熱し、7時間攪拌し、次に水にこれを注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出して水で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、残留物を得た。これをカラムクロマトグラフィーによって分離し、tert-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシラート(100mg、27%収率)を得た。

30

【数16】

LC-MS (m/z) 372 (M+1)

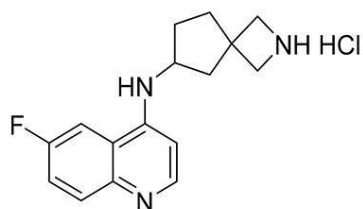
40

【0105】

例 18: 4-((2-アザースピロ[3.4]オクト-6-イル)アミノ)-6-フルオロキノリン塩酸塩の調製

50

【化 6 9】



tert-ブチル（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ
[3.4]オクタン-2-カルボキシラート（100mg、0.27mmol）を5mL
のジクロロメタンに溶解し、次に濃塩酸（1mL）を加えた。反応液を室温で16時間攪
拌し、次にこれを直接濃縮し、オフホワイト色の固体である4-（2-アザースピロ[3
.4]オクト-6-イル）アミノ-6-フルオロキノリン塩酸塩（80mg、94%収率
）を得た。

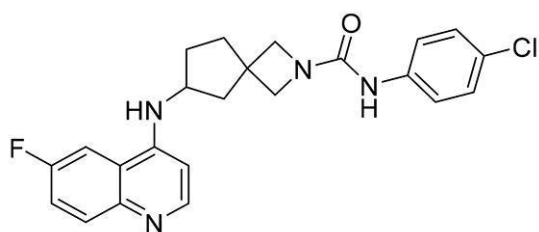
【数 1 7】

LC-MS (m/z) 272(M+1)

【0106】

例 19：N-（4-クロロフェニル）-2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イ
ル）アミノ）-2-アザースピロ[3.4]オクタン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 0】



p-クロロアニリン（30mg、0.24mmol）を超乾燥テトラヒドロフラン（5
mL）に溶解し、氷浴下でトリホスゲン（70mg、0.24mmol）を加え、次にト
リエチルアミン（0.2mL、1.6mmol）をゆっくりと滴下した。反応液を氷浴下
で25分間攪拌し、次に減圧下で濃縮させ、超乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（5m
L）を加え、氷浴下でN，N-ジメチルホルムアミド（1mL）中の4-（2-アザース
ピロ[3.4]オクト-6-イル）アミノ-6-フルオロキノリン塩酸塩（65mg、0
.21mmol）溶液を加えた。次にトリエチルアミン（0.3mL、2.3mmol）
をゆっくりと滴下した。反応液を氷浴下で10分間攪拌し、氷浴を取り外した。反応液を
室温で40分間攪拌し、次に水にこれを注いで固体を沈殿させた。これを濾過し、水で洗
浄し、乾燥させて固体カラムクロマトグラフィー〔メタノール／ジクロロメタン=1／2
0〕によって分離し、白色の固体であるN-（4-クロロフェニル）-2-（6-（（6
-フルオロキノリン-4-イル）アミノ-2-アザースピロ[3.4]オクタン-2-カル
ボキサミド（68mg、70%収率）を得た。

【数 1 8】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H).

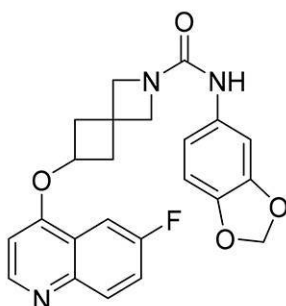
LC-MS (m/z) 425 (M+1)

10

【 0 1 0 7 】

例 20 : N - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 7 1】



20

例 3 の工程と同様の工程に従い、4 - ((2 - アザースピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - 6 - フルオロキノリン塩酸塩 (65 mg、0.22 mmol) と 3, 4 - メチレンジオキシアニリン (33 mg、0.242 mmol) から、白色の固体である N - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド (45 mg、45% 収率) を調製した。

30

【数 1 9】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 422 (M+1)

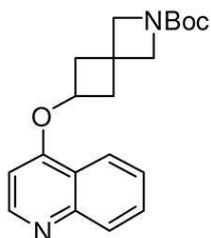
40

【 0 1 0 8 】

例 21 : tert - ブチル 6 - ((キノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3. 4] ヘプタン - 2 - カルボキシラートの調製

50

【化 7 2】



tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (0.717 g、3.3 mmol) を、ジオキサン (20 mL) に溶解し、室温で攪拌し、KHMDs (3.6 mL、3.6 mmol) を加えて室温で30分間攪拌し、次にジオキサン (5 mL) 中の4-クロロキノリン (0.5 g、3.0 mmol) の溶液を加えた。反応液を75℃で60分間攪拌し、加熱を停止することで室温まで冷却して15時間攪拌し、次に20 mLの水にこれを注いだ。酢酸エチル (20 mL) を用いて2度抽出して有機相を混合し、乾燥して濾過し、減圧下で蒸留して残留物を得た。次に、カラムクロマトグラフィー [酢酸エチル/石油エーテル = 3/2] によって分離し、淡黄色の油 (0.35 g、33% 収率) を得た。

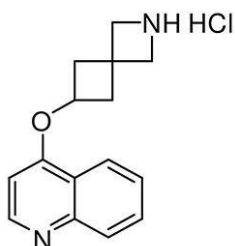
【数 2 0】

LC-MS (m/z) 341.16 (M+1)

【0109】

例 22: 4-(2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) オキシキノリン塩酸塩の調製

【化 7 3】



tert-ブチル 6-((キノリン-4-イル) オキシ)-2-アザースピロ[3.4]ヘプタン-2-カルボキシラート (0.35 g、1.028 mmol) を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、次に濃塩酸 (0.5 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。次に直接濃縮し、オフホワイト色の固体 (0.235 g、95% 収率) を得た。

【数 2 1】

LC-MS (m/z) 241.2 (M+1)

【0110】

例 23: N-(4-クロロフェニル)-6-(キノリン-4-イルオキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

10

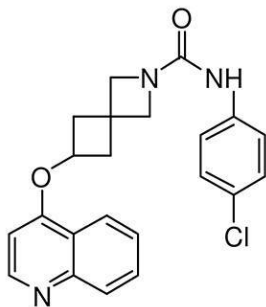
20

30

40

50

【化 7 4】



p-クロロアニリン（25.3 mg、0.198 mmol）を超乾燥ジクロロメタン（10 mL）に溶解し、窒素で保護し、トリホスゲン（21.4 mg、0.072 mmol）を氷浴下に加えた。次にトリエチルアミン（0.5 mL、3.6 mmol）を加え、氷浴下で25分間攪拌し、次にジクロロメタン（5 mL）とトリエチルアミン（0.5 mL）中の4-（2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）オキシキノリン塩酸塩（50 mg、0.18 mmol）の溶液を氷浴下に加え、この反応液を氷浴下で10分間攪拌し、次に氷浴を取り除き、この反応液を室温で120分間攪拌した。5 mLのメタノールを加え、5分間攪拌し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。固体カラムクロマトグラフィー〔メタノール／ジクロロメタン＝1／20〕によって分離し、白色の固体（38 mg、53.6%収率）を得た。

【数 2 2】

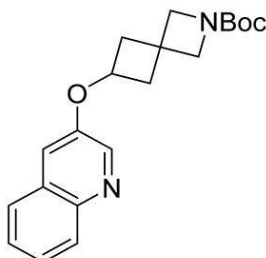
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 394 (M+1)

【0 1 1 1】

例 2 4 : tert-ブチル 6-（（キノリン-3-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.4〕ヘプタン-2-カルボキシラートの調製

【化 7 5】



tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート（98.7 mg、0.458 mmol）を10 mLのDMFに溶解し、水素化ナトリウム（61.1 mg、1.5 mmol）を加え、30分間攪拌し、次に3-クロロキノリン（50 mg、0.3 mmol）を加え、75℃に加熱して1時間反応させ、冷水（20 mL）にこれを注ぎ、酢酸エチル（20 mL）を用いて2度抽出し、有機相を混合して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸留して残留物を得た。次にこれをカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／石油エーテル＝3／2〕によって分離し、白色の固体（30 mg、49%収率）を得た。

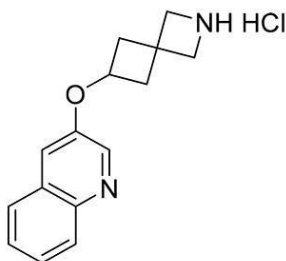
【数 2 3】

LC-MS (m/z)341 (M+1)

【0 1 1 2】

例 2 5：3-（2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）オキシキノリン塩酸塩の調製

【化 7 6】



10

tert-ブチル 6-（（キノリン-3-イル）オキシ）-2-アザースピロ〔3.4〕ヘプタン-2-カルボキシラート（30 mg、0.088 mmol）を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、濃塩酸（0.5 mL）を加え、室温で 3 時間撹拌した。次に直接濃縮し、白色の固体（23.1 mg、95% 収率）を得た。

20

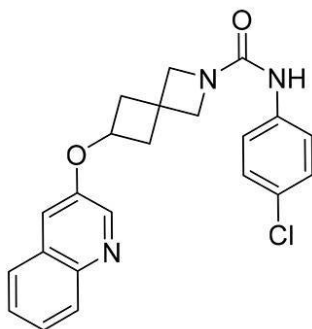
【数 2 4】

LC-MS (m/z) 241 (M+1)

【0 1 1 3】

例 2 6：N-（4-クロロフェニル）-6-（キノリン-3-イルオキシ）-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 7】



30

p-クロロアニリン（13.5 mg、0.1 mmol）を超乾燥ジクロロメタン（10 mL）に溶解し、窒素で保護し、トリホスゲン（13 mg、0.043 mmol）を氷浴下に加えた。次にトリエチルアミン（0.5 mL、3.6 mmol）を加え、氷浴下で 25 分間撹拌し、次にジクロロメタン（5 mL）とトリエチルアミン（0.5 mL）中の 3-（2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）オキシキノリン塩酸塩（23.1 mg、0.08 mmol）の溶液を氷浴下に加え、この反応液を氷浴下で 10 分間撹拌し、次に氷浴を取り除き、この反応液を室温で 120 分間撹拌した。5 mL のメタノールを加え、5 分間撹拌し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。固体カラムクロマトグラフィー〔メタノール／ジクロロメタン＝1／20〕によって分離し、白色の固体（25 mg、79% 収率）を得た。

40

【数 2 5】

50

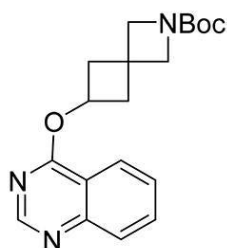
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 394.2(M+1)

【0114】

例27: tert-ブチル6-(キナゾリン-4-イルオキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラートの調製

【化78】



tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート(155.5 mg、0.729 mmol)を20 mLのDMFに溶解し、水素化ナトリウム(120 mg、3 mmol)を氷浴下に加え、30分間攪拌し、次に3-クロロキノリン(100 mg、0.6 mmol)を加え、室温で0.5時間反応させ、冷水(30 mL)にこれを注ぎ、酢酸エチル(20 mL)を用いて2度抽出し、有機相を混合して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で回転蒸発に供して褐色の液体(120 mg、58%収率)を得た。

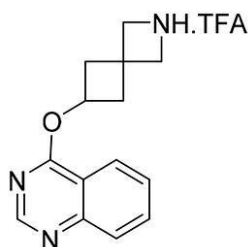
【数26】

LC-MS (m/z) 342 (M+1)

【0115】

例28: 4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシキノザリントリフルオロアセタートの調製

【化79】



tert-ブチル6-(キナゾリン-4-イルオキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート(70 mg、0.2 mmol)を20 mLのジクロロメタンに溶解し、次にトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で3時間攪拌し、直接濃縮して灰色の液体(58.7 mg、95%収率)を得た。

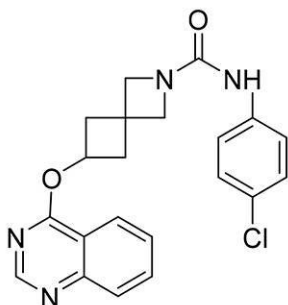
【数27】

LC-MS (m/z) 241 (M+1)

【0116】

例29：N-(4-クロロフェニル)-6-(キナゾリン-4-イルオキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

【化80】



10

p-クロロアニリン (31.3 mg、0.24 mmol) を超乾燥ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、窒素で保護し、トリホスゲン (24 mg、0.08 mmol) を氷浴下で加えた。次にトリエチルアミン (0.5 mL、3.6 mmol) を加え、氷浴下で25分間攪拌し、ジクロロメタン (5 mL) とトリエチルアミン (0.5 mL) 中の4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) オキシキナゾリントリフルオロアセタート (58.7 mg、0.195 mmol) の溶液を氷浴下で加え、この反応液を氷浴下で10分間攪拌し、次に氷浴を取り除き、この反応液を室温で120分間攪拌した。5 mL のメタノールを加え、5分間攪拌し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。固体カラムクロマトグラフィー [メタノール/ジクロロメタン=1/20] によって分離し、白色の固体 (30 mg、39% 収率) を得た。

20

【数28】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 5.40 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H).

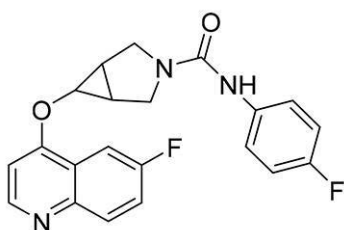
LC-MS (m/z) 395 ($M+1$)

30

【0117】

例30：N-(4-フルオロフェニル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-3-アザシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボキサミドの調製

【化81】



40

p-フルオロアニリン (19.3 mg、0.174 mmol) を超乾燥ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、窒素で保護し、トリホスゲン (17.2 mg、0.058 mmol) を氷浴下で加えた。次にトリエチルアミン (0.5 mL、3.6 mmol) を加え、氷浴下で25分間攪拌し、ジクロロメタン (5 mL) とトリエチルアミン (0.5 mL) 中の4-((3-アザシクロ[3.1.0]ヘキサ-4-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩 (38.8 mg、0.138 mmol) の溶液を氷浴下で加え、この反応液を氷浴下で10分間攪拌し、次に氷浴を取り除き、この反応液を室温で120分間攪

50

拌した。5 mL のメタノールを加え、5 分間攪拌し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。固体カラムクロマトグラフィー [メタノール/ジクロロメタン=1/20] によって分離し、白色の固体 (18 mg、34% 収率) を得た。

【数 29】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.56 (dt, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 2H), 2.17 (dt, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 2H).

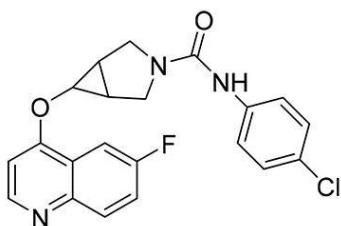
10

LC-MS (m/z) 382 (M+1)

【0118】

例 31: N-(4-クロロフェニル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドの調製

【化 82】



20

p-クロロアニリン (22.3 mg、0.174 mmol) を超乾燥ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、窒素で保護し、トリホスゲン (17.2 mg、0.058 mmol) を氷浴下に加えた。次にトリエチルアミン (0.5 mL、3.6 mmol) を加え、氷浴下で 25 分間攪拌し、ジクロロメタン (5 mL) とトリエチルアミン (0.5 mL) 中の 4-((3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサ-4-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩 (38.8 mg、0.138 mmol) の溶液を氷浴下に加え、この反応液を氷浴下で 10 分間攪拌し、次に氷浴を取り外した。この反応液を室温で 120 分間攪拌した。5 mL のメタノールを加え、5 分間攪拌し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。固体カラムクロマトグラフィー [メタノール/ジクロロメタン=1/20] によって分離し、白色の固体である N-(4-クロロフェニル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-3-アザ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (25 mg、44.9% 収率) を得た。

30

【数 30】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 3.97 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.57 (dt, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 2H), 2.16 (dt, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 2H).

40

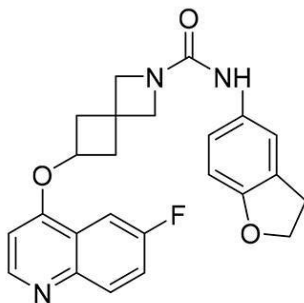
LC-MS (m/z) 398 (M+1)

【0119】

例 32: N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 8 3】



例 3 の工程と同様の工程に従い、4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(45mg、0.15mmol)と2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-アミン(24.9mg、0.18mmol)から、白色の固体であるN-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド(55mg、85%収率)を調製した。

【数 3 1】

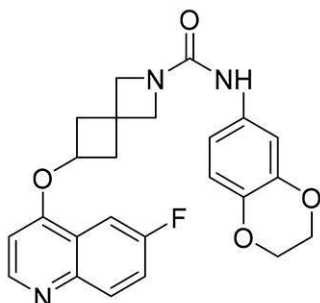
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 420 (M+1)

【0 1 2 0】

例 3 3 : N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 4】



例 3 の工程と同様の工程に従い、4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(45mg、0.15mmol)と2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-アミン(27.8mg、0.18mmol)から、白色の固体であるN-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)-6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド(35mg、52%収率)を調製した。

【数 3 2】

10

20

30

40

50

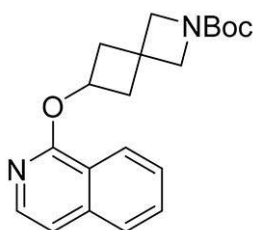
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.97 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H).

LC-MS (m/z) 436 (M+1)

10

【0121】

例34: tert-ブチル6-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラートの調製
【化85】



20

tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート(106mg、0.5mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、水素化ナトリウム(92mg、ミネラル中60%、2.5mmol)を加え、反応液を室温で5分間攪拌し、次に1-クロロイソキノリン(82mg、0.5mmol)を加えた。反応液を室温で15時間攪拌し、水を加えることでクエンチした。水を加えることで固体を沈殿し、濾過して水で洗浄し、淡黄色の固体であるtert-ブチル6-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート(80mg、47%収率)を得た。

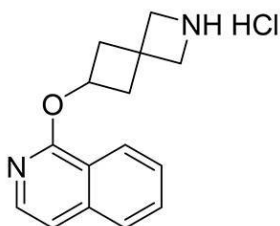
【数33】

30

LC-MS (m/z) 341(M+1)

【0122】

例35: 1-(2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシイソキノリン塩酸塩の調製
【化86】



40

tert-ブチル6-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート(80mg、0.23mmol)を5mLのジクロロメタンに溶解し、次に濃塩酸(1mL)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌し、次にこれを直接濃縮し、オフホワイト色の固体である1-(2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシイソキノリン塩酸塩(100mg、95%収率)を得た。

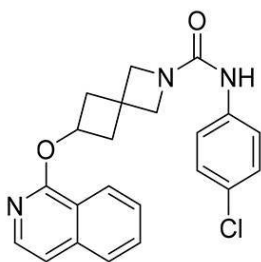
【数34】

50

LC-MS (m/z) 241(M+1)

【 0 1 2 3 】

例 3 6 : N - (4 - クロロフェニル) - 6 - (イソキノリン - 1 - イルオキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミドの調製
【 化 8 7 】



10

p - クロロアニリン (3 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を超乾燥テトラヒドロフラン (5 m L) に溶解し、氷浴下でトリホスゲン (7 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を加え、次にトリエチルアミン (0 . 2 m L 、 1 . 6 m m o l) をゆっくりと滴下した。反応液を氷浴下で 2 5 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮させ、超乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) を加え、氷浴下で N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 中の 1 - (2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシイソキノリン塩酸塩 (6 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の溶液を加えた。次にトリエチルアミン (0 . 3 m L 、 2 . 3 m m o l) をゆっくりと滴下した。反応液を氷浴下で 1 0 分間攪拌し、氷浴を取り外した。反応液を室温で 4 0 分間攪拌し、次に水にこれを注いだ。固体を沈殿させ、濾過し、水で洗浄して乾燥させ、固体カラムクロマトグラフィー [メタノール / ジクロロメタン = 1 / 2 5] によって分離し、白色の固体である N - (4 - クロロフェニル) - 6 - (イソキノリン - 1 - イルオキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキサミド (6 8 m g 、 7 0 % 収率) を得た。

20

【 数 3 5 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 5.32 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H).

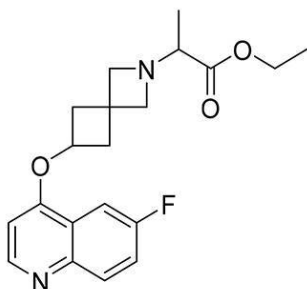
30

LC-MS (m/z) 394 (M+1)

【 0 1 2 4 】

例 3 7 : 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロピオン酸エチルの調製
【 化 8 8 】

40



50

4-((2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)オキシ)-6-フルオロキノリン塩酸塩(600mg、2.0mmol)、2-ブロモプロピオン酸エチル(841mg、4.0mmol)及び炭酸カリウム(962mg、6.0mmol)をアセトニトリル(30mL)中に溶解した。反応液を室温で16時間攪拌し、次に水にこれを注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出し、有機相を混合し、乾燥して濾過し、減圧下で蒸留して残留物を得た。次にこれをカラムクロマトグラフィー[メタノール/ジクロロメタン=1/25]によって分離し、無色の油性物質である2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ))-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル(450mg、61%収率)を得た。

【数36】

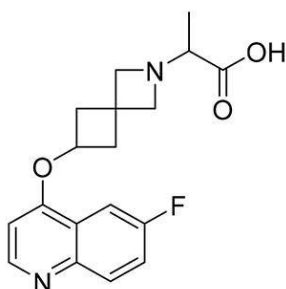
10

LC-MS (m/z) 259 (M+1)

【0125】

例38：2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ))-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸の調製

【化89】



20

エチル2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ))-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオナート(380mg、1.0mmol)をエタノール(8mL)と水(0.5mL)に溶解し、次に水酸化ナトリウム(85mg、2.0mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌し、次に濃塩酸を加えてpHを3~4に調整し、直接濃縮して粗製のオフホワイト色の固体である2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ))-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸(460mg、粗生成物)を得た。これを次の工程で直接使用した。

30

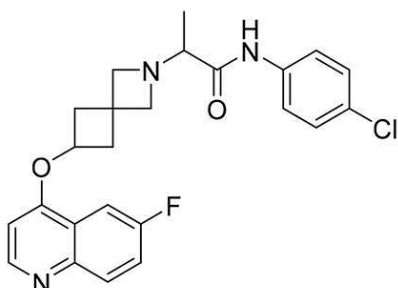
【数37】

LC-MS (m/z) 331 (M+1)

【0126】

例39：N-(4-クロロフェニル)-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ))-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオンアミドの調製

【化90】



40

50

2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸(350mg、1.1mmol)、p-クロロアニリン(270mg、2.2mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.66mL、3.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解した。次に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(223mg、1.6mmol)及び1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(420mg、2.2mmol)を加えた。反応液を室温で15時間攪拌し、次に水にこれを注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてpH8~10に調整し、固体を沈殿させ、濾過して水で洗浄し、乾燥して黄色がかった固体を得た。これをカラムクロマトグラフィー[メタノール/ジクロロメタン=1/25]によって分離し、白色の固体であるN-(4-クロロフェニル)-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオンアミド(130mg、28%収率)を得た。

【数38】

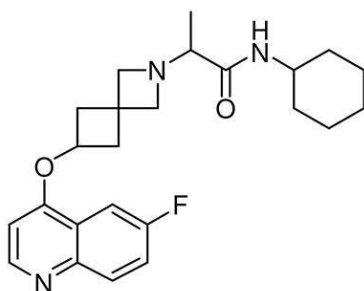
LC-MS (m/z) 440(M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 4H), 2.97 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.34 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0127】

例40：N-シクロヘキシル-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオンアミドの調製

【化91】



例39の工程と同様の工程に従い、2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸(120mg、0.36mmol)とシクロヘキシルアミン(30mg、0.36mmol)から、白色の固体であるN-シクロヘキシル-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオンアミド(56mg、37%収率)を調製した。

【数39】

10

20

30

40

50

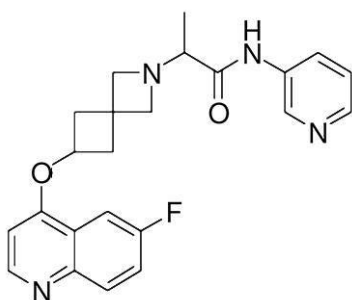
LC-MS (m/z) 412(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 3.21 – 3.19 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.30 – 1.12 (m, 6H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

10

【 0 1 2 8 】

例 4 1 : 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロピオンアミドの調製
【化 9 2】



20

例 3 9 の工程と同様の工程に従い、2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロピオン酸 (1 2 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) と 3 - アミノピリジン (3 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) から、白色の固体である N - シクロヘキシル - 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザースピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロピオンアミド (1 5 m g 、 1 0 % 収率) を調製した。

30

【数 4 0】

LC-MS (m/z) 407(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 – 4.905 (m, 1H), 3.380 – 3.27 (m, 4H), 3.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.34 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

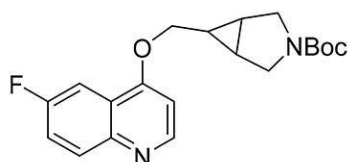
40

【 0 1 2 9 】

例 4 2 : t e r t - ブチル 6 - (((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 3 - アザービシクロ [3 . 1 . 0] ヘキササン - 3 - カルボキシラートの調製

50

【化 9 3】



例 1 の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル 6-（ヒドロキシメチル）-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシラート（388 mg、1.82 mmol）と 4-クロロ-6-フルオロキノリン（270 mg、1.5 mmol）から、白色の固体である tert-ブチル 6-（（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）メチル）-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-カルボキシラート（50 mg、9% 収率）を調製した。

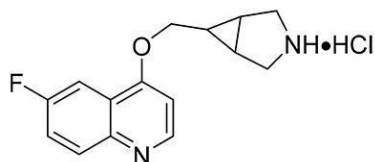
【数 4 1】

LC-MS (m/z) 359(M+1)

【0130】

例 43：4-（（3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル）メトキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩の調製

【化 9 4】



例 2 の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル 6-（（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）メチル）-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシラート（50 mg、0.14 mmol）から、白色の固体である 4-（（3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル）メトキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩（50 mg、90% 収率）を調製した。

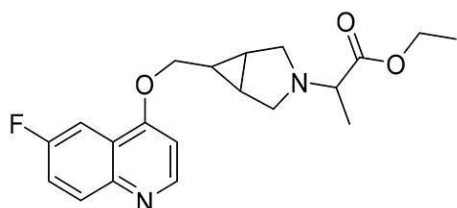
【数 4 2】

LC-MS (m/z) 259(M+1)

【0131】

例 44：2-（6-（（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）メチル）-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチルの調製

【化 9 5】



例 37 の工程と同様の工程に従い、4-（（3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-イル）メトキシ）-6-フルオロキノリン塩酸塩（50 mg、0.19 mmol）と 2-ブロモプロピオン酸エチル（63 mg、0.38 mmol）から、白色の固体で

ある 2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキソ)メチル)-3-アザ-
 ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロピオン酸エチル(30mg、60%収
 率)を調製した。

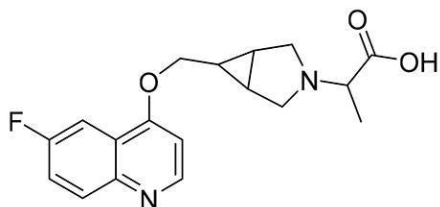
【数 4 3】

LC-MS (m/z) 359(M+1)

【0132】

例 45: 2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキソ)メチル)-3-
 アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロピオン酸の調製
 【化 9 6】

10



例 38 の工程と同様の工程に従い、2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)
)オキソ)メチル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロピオ
 ン酸エチル(30mg、0.08mmol)から、白色の固体である 2-((6-((6-
 フルオロキノリン-4-イル)オキソ)メチル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]
 ヘキサン-3-イル)プロピオン酸(25mg、92%収率)を調製した。

20

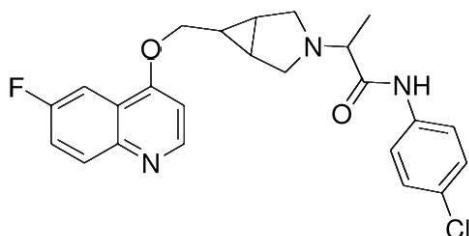
【数 4 4】

LC-MS (m/z) 331(M+1)

【0133】

例 46: N-(4-クロロフェニル)-2-((6-((6-フルオロキノリン-4-
 イル)オキソ)メチル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロ
 ピオンアミド(12659)の調製
 【化 9 7】

30



40

例 39 の工程と同様の工程に従い、2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)
)オキソ)メチル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロピオ
 ン酸(25mg、0.08mmol)と 4-クロロプロピオンアミド(20mg、0.1
 6mmol)から、淡黄色の固体である N-(4-クロロフェニル)-2-((6-((6-
 フルオロキノリン-4-イル)オキソ)メチル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]
]ヘキサン-3-イル)プロピオンアミド(8mg、24%収率)を調製した。

【数 4 5】

50

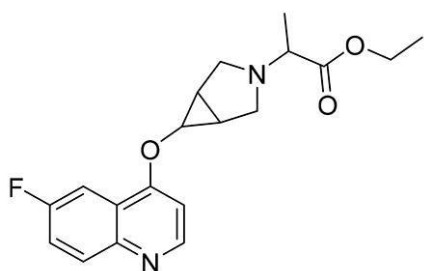
LC-MS (m/z) 440(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 2H), 3.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz, 2H), 2.65 (td, $J = 9.6, 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.59 (tq, $J = 7.2, 4.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

10

【0134】

例47：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキソ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチルの調製
【化98】



20

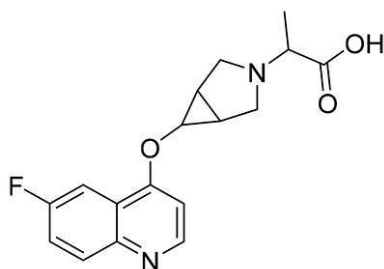
例37の工程と同様の工程に従い、4-（（3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル）オキソ）-6-キノリン塩酸塩（80 mg、0.29 mmol）と2-ブromoプロピオン酸エチル（103 mg、0.58 mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキソ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチル（90 mg、90%収率）を調製した。
【数46】

LC-MS (m/z) 345(M+1)

30

【0135】

例48：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキソ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸の調製
【化99】



40

例38の工程と同様の工程に従い、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキソ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチル（90 mg、0.26 mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキソ）-3-アザービシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸（100 mg、73%収率）を調製した。

【数47】

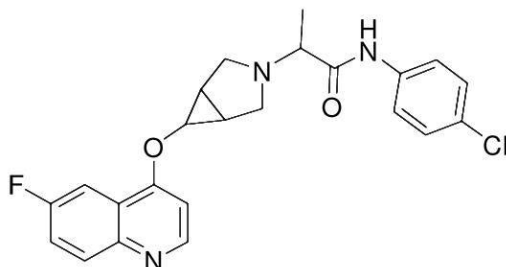
50

LC-MS (m/z) 317(M+1)

【 0 1 3 6 】

例 49：N-（4-クロロフェニル）-2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオンアミドの調製

【化100】



10

例 39 の工程と同様の工程に従い、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸（100mg、0.32mmol）と4-クロロアニリン（37mg、0.29mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）オキシ）-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸（45mg、36%収率）を調製した。

20

【数48】

LC-MS (m/z) 426(M+1)

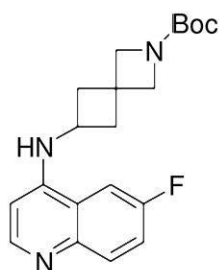
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.24 – 3.21 (m, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

30

【 0 1 3 7 】

例 50：tert-ブチル 6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラートの調製

【化101】



40

4-クロロ-6-フルオロキノリン（271mg、1.5mmol）、tert-ブチル 6-アミノ-2-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート（318mg、1.5mmol）及び炭酸セシウム（1.5g、4.5mmol）をジオキサン（5mL）に溶解し、次に2-ジシクロヘキシルホスホ-2,4,6-トリイソプロピルビフェニル（71mg、0.15mmol）及びトリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（70mg、0.075mmol）を加え、窒素雰囲気下で保護した。反応液を123℃に加熱し、7時間攪拌し、次に水にこれを注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出して水で洗浄

50

した。有機相を減圧下で濃縮し、残留物を得た。これをカラムクロマトグラフィー〔E A〕によって分離し、白色の固体である *tert*-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラート (280mg、52%収率) を得た。

【数 49】

LC-MS (m/z) 358 (M+1)

【0138】

例 51：6-フルオロ-N-(2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩の調製

【化 102】



例 2 の工程と同様の工程に従い、*tert*-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラート (180mg、0.51mmol) から、白色の固体である 6-フルオロ-N-(2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩 (128mg、94%収率) を調製した。

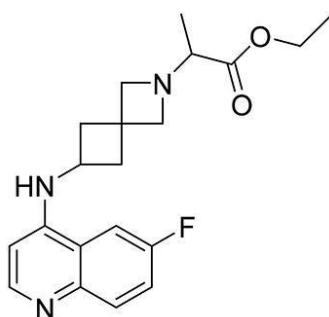
【数 50】

LC-MS (m/z) 258(M+1). LC-MS (m/z) 258(M+1)

【0139】

例 52：2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル)の調製

【化 103】



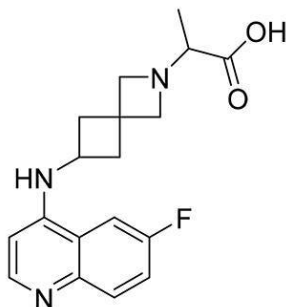
例 37 の工程と同様の工程に従い、6-フルオロ-N-(2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩 (128mg、0.5mmol) と 2-ブロモプロピオン酸エチル (100mg、0.55mmol) から、白色の固体である 2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル (150mg、83%収率) を調製した。

【数 51】

LC-MS (m/z) 358(M+1)

【0140】

例53：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオン酸の調製
【化104】



10

例38の工程と同様の工程に従い、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオン酸エチル（150 mg、0.42 mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオン酸（100 mg、72%収率）を調製した。

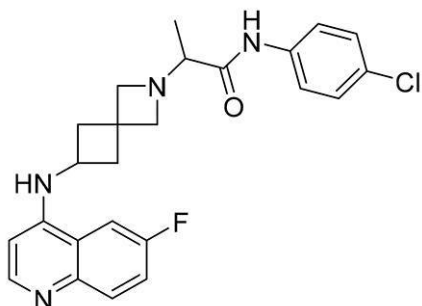
【数52】

20

LC-MS (m/z) 330(M+1)

【0141】

例54：N-（4-クロロフェニル）-2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオンアミドの調製
【化105】



30

例39の工程と同様の工程に従い、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオン酸（100 mg、0.3 mmol）と4-クロロアニリンから、白色の固体であるN-（4-クロロフェニル）-2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）プロピオンアミド（5 mg、4%収率）を調製した。

40

【数53】

LC-MS (m/z) 439(M+1)

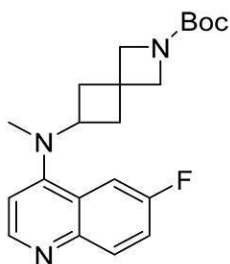
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.51 (m, 5H), 2.74 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.24 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

50

【0142】

例55: *tert*-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラートの調製

【化106】



10

tert-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (150 mg、0.42 mmol) を超乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下で保護しながら、水素化ナトリウム (84 mg、2.1 mmol) を加えた。反応液を室温で5分間攪拌し、次に窒素雰囲気下で保護しながらヨウ化メタン (89 mg、0.63 mmol) を加えた。反応液を60℃に加熱し、7時間攪拌した。次に水を加えることでクエンチし、減圧下で蒸留してテトラヒドロフランを除去し、酢酸エチルを用いて抽出し、水で洗浄し、乾燥して減圧下で濃縮し、残留物を得た。これをカラムクロマトグラフィー [EA] によって分離し、無色の油である *tert*-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (50 mg、32%収率) を得た。

20

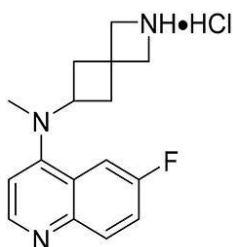
【数54】

LC-MS (m/z) 372 (M+1)

【0143】

例56: 6-フルオロ-N-メチル-N-(2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩の調製

【化107】



30

例2の工程と同様の工程に従い、*tert*-ブチル 6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート (50 mg、0.13 mmol) から、白色の固体である 6-フルオロ-N-メチル-N-(2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩 (50 mg、57%収率) を調製した。

40

【数55】

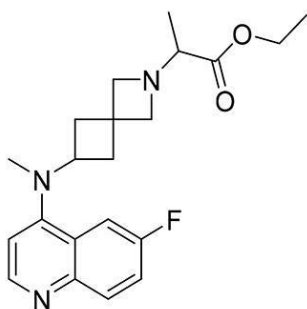
LC-MS (m/z) 272 (M+1)

【0144】

例57: 2-((6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート

50

アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチルの調製
【化108】



10

例37の工程と同様の工程に従い、6-フルオロ-N-メチル-N-(2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩(50mg、0.16mmol)と2-ブロモプロピオン酸エチル(60mg、0.32mmol)から、白色の固体である2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル(50mg、83%収率)を調製した。

【数56】

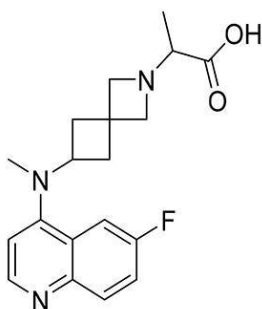
LC-MS (m/z) 372(M+1)

20

【0145】

例58: 2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸の調製

【化109】



30

例38の工程と同様の工程に従い、2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル(50mg、0.13mmol)から、白色の固体である2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオン酸(40mg、82%収率)を調製した。

【数57】

LC-MS (m/z) 344(M+1)

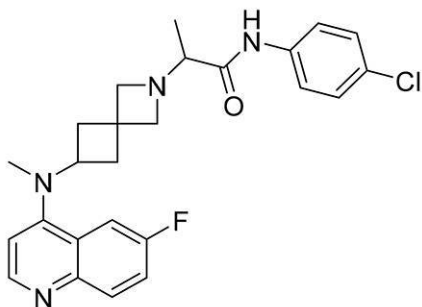
40

【0146】

例59: N-(4-クロロ)-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル)プロピオンアミドの調製

50

【化 1 1 0】



例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(6-(6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸(40 mg、0.12 mmol)と4-クロロアニリン(20 mg、0.16 mmol)から、白色の固体であるN-(4-クロロ)-2-(6-(6-フルオロキノリン-4-イル)(メチル)アミノ)-2-アザースピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオンアミド(6 mg、11%収率)を調製した。

【数 5 8】

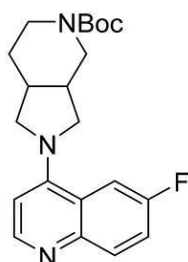
LC-MS (m/z) 453(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 3H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.90–3.83 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.16–2.06 (m, 2H), 1.31–1.25 (m, 4H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0 1 4 7】

例 60: tert-ブチル 2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボキシラートの調製

【化 1 1 1】



例 50 の工程と同様の工程に従い、tert-ブチルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボキシレート(457 mg、1.7 mmol)と4-クロロ-6-フルオロキノリン(350 mg、1.9 mmol)から、白色の固体であるtert-ブチル 2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボキシレート(400 mg、60%収率)を調製した。

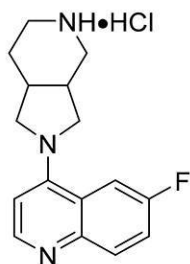
【数 5 9】

LC-MS (m/z) 372(M+1)

【0 1 4 8】

例 61: 6-フルオロ-4-(オクタヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イル)キノリン塩酸塩の調製

【化 1 1 2】



例 2 の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル 2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボキシレート (400 mg、1.0 mmol) から、白色の固体である 6-フルオロ-4-(オクタヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) キノリン塩酸塩 (380 mg、93% 収率) を調製した。

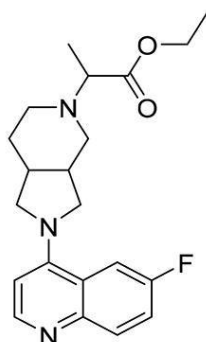
【数 6 0】

LC-MS (m/z) 272(M+1)

【0 1 4 9】

例 6 2 : 2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル)プロピオン酸エチルの調製

【化 1 1 3】



例 3 7 の工程と同様の工程に従い、6-フルオロ-4-(オクタヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) キノリン塩酸塩 (380 mg、1.2 mmol) と 2-ブロモプロピオン酸エチル (362 mg、2.4 mmol) から、淡黄色の油性物質である 2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル)プロピオン酸エチル (380 mg、73% 収率) を調製した。

【数 6 1】

LC-MS (m/z) 372(M+1)

【0 1 5 0】

例 6 3 : 2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル)プロピオン酸の調製

10

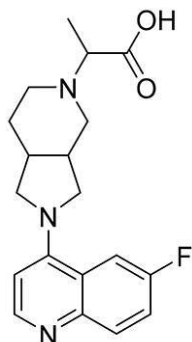
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

例 38 の工程と同様の工程に従い、2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオン酸エチル(380mg、1.0mmol)から、白色の固体である2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオン酸(300mg、85%収率)を調製した。

【数 6 2】

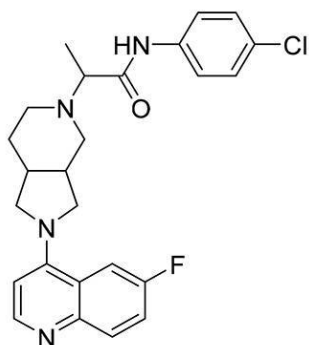
LC-MS (m/z) 344(M+1)

20

【0 1 5 1】

例 64：N-(4-クロロフェニル)-2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオンアミドの調製

【化 1 1 5】



30

例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオン酸(100mg、0.29mmol)と4-クロロアニリン(74mg、0.58mmol)から、白色の固体であるN-(4-クロロフェニル)-2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオンアミド(20mg、15%収率)を調製した。

40

【数 6 3】

50

LC-MS (m/z) 453(M+1)

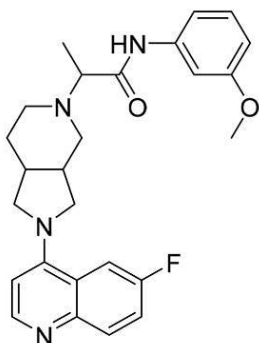
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 0.5H), 9.91 (s, 0.5H), 8.38 (dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 6.54 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 3H).

10

【 0 1 5 2 】

例 6 5 : 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オクタヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) プロピオンアミドの調製

【 化 1 1 6 】



20

例 3 9 の工程と同様の工程に従い、2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オクタヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロピオン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l) と 3 - メトキシアニリン (8 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) から、白色の固体である 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オクタヒドロ - 5 H -

30

ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) プロピオンアミド (1 5 m g 、 1 2 % 収率) を調製した。

【 数 6 4 】

LC-MS (m/z) 449(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 0.5H), 9.76 (s, 0.5H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.66 – 6.62 (m, 1H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.78 – 2.54 (m, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.74 – 1.41 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 3H).

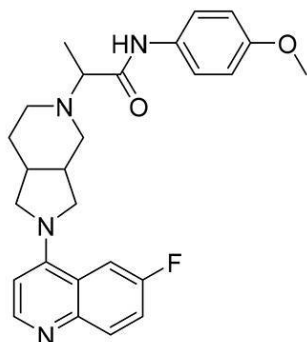
40

【 0 1 5 3 】

例 6 6 : 2 - (2 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル) オクタヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) - N - (4 - メトキシフェニル) プロピオンアミドの調製

50

【化 1 1 7】



10

例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオン酸(85mg、0.24mmol)と4-メトキシアニリン(65mg、0.48mmol)から、白色の固体である2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-N-(3-メトキシフェニル)プロピオンアミド(12mg、11%収率)を調製した。

【数 6 5】

LC-MS (m/z) 449(M+1)

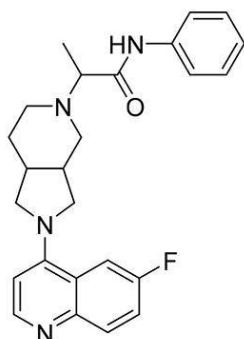
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 0.5H), δ 9.64 (s, 0.5H), 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.615 – 2.55 (m, 2H), 2.33 – 2.296 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 3H).

【0 1 5 4】

30

例 67：2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-N-フェニルプロピオンアミドの調製
【化 1 1 8】



40

例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピオン酸(80mg、0.23mmol)とアニリン(45mg、0.46mmol)から、白色の固体である2-(2-(6-フルオロキノリン-4-イル)オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-N-フェニルプロピオンアミド(10mg、10%収率)を調製した。

【数 6 6】

50

LC-MS (m/z) 419(M+1)

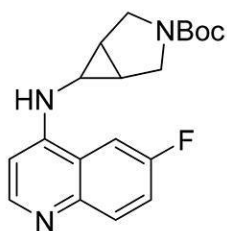
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 0.5H), δ 9.79 (s, 0.5H), 8.42 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.43 – 3.268 (m, 3H), 2.82 – 2.58 (m, 3H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 3H).

10

【0155】

例68: tert-ブチル6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートの調製

【化119】



20

例50の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル6-アミノ-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(440mg、2.2mmol)と4-クロロ-6-フルオロキノリン(365mg、2.0mmol)から、白色の固体であるtert-ブチル6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(390mg、57%収率)を調製した。

【数67】

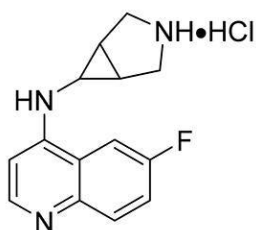
LC-MS (m/z) 344(M+1)

30

【0156】

例69: N-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-6-フルオロキノリン-4-アミン塩酸塩の調製

【化120】



40

例2の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(390mg、1.1mmol)から、白色の固体であるN-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-6-フルオロキノリン-4-アミン塩酸塩(300mg、95%収率)を調製した。

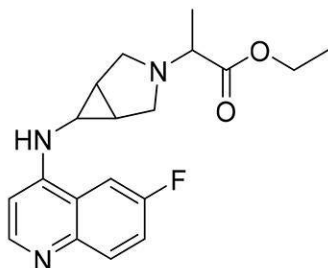
【数68】

50

LC-MS (m/z) 244(M+1)

【0157】

例70：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチルの調製
【化121】



10

例37の工程と同様の工程に従い、6-フルオロ-4-（オクタヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル）キノリン塩酸塩（300mg、1.1mmol）と2-ブロモプロピオン酸エチル（402mg、2.2mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチル（350mg、90%収率）を調製した。

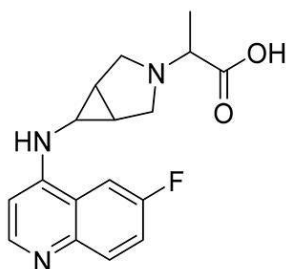
20

【数69】

LC-MS (m/z) 344(M+1)

【0158】

例71：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸の調製
【化122】



30

例38の工程と同様の工程に従い、2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸エチル（350mg、1.0mmol）から、白色の固体である2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）プロピオン酸（320mg、95%収率）を調製した。

40

【数70】

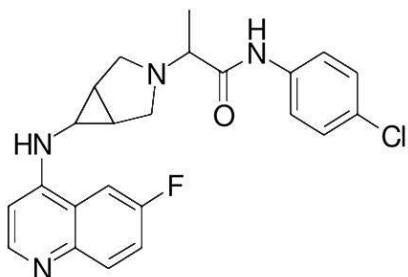
LC-MS (m/z) 316(M+1)

【0159】

例72：2-（6-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）-3-アザービスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-N-（4-メトキシフェニル）プロピオンアミドの調製

50

【化 1 2 3】



例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) プロピオン酸 (80 mg、0.25 mmol) と 4-クロロアニリン (64 mg、0.5 mmol) から、白色の固体である 2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -N-(4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (7 mg、7% 収率) を調製した。

【数 7 1】

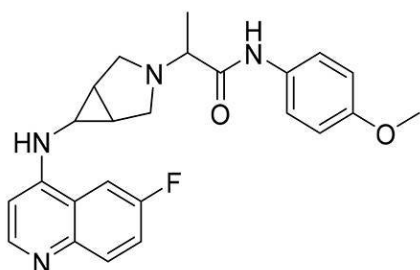
LC-MS (m/z) 421(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0 1 6 0】

例 73 : 2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -N-(4-メトキシフェニル) プロピオンアミドの調製

【化 1 2 4】



例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) プロピオン酸 (80 mg、0.25 mmol) と 4-メトキシアニリン (65 mg、0.5 mmol) から、白色の固体である 2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザービスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) -N-(3-メトキシフェニル) プロピオンアミド (12 mg、11% 収率) を調製した。

【数 7 2】

10

20

30

40

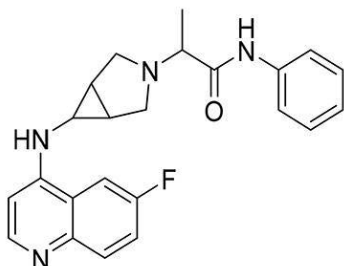
50

LC-MS (m/z) 421(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【 0 1 6 1 】

例 7 4 : 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザービシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - N - フェニル - プロピオンアミドの調製
【 化 1 2 5 】



例 3 9 の工程と同様の工程に従い、2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザービシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) プロピオン酸 (8 0 mg、0 . 2 5 mmol) とアニリン (6 0 mg、0 . 5 mmol) から、白色の固体である 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザービシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - N - フェニル - プロピオンアミド (1 0 mg、9 % 収率) を調製した。

【 数 7 3 】

LC-MS (m/z) 391(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.23 – 3.140 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【 0 1 6 2 】

例 7 5 : 2 - (6 - ((6 - フルオロキノリン - 4 - イル) アミノ) - 3 - アザービシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) - N - (4 - メトキシフェニル) プロピオンアミドの調製

10

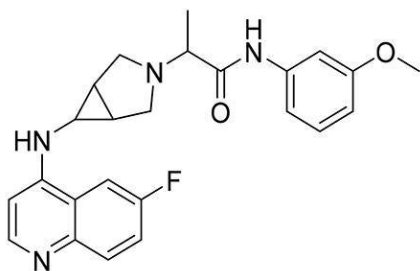
20

30

40

50

【化 1 2 6】



例 39 の工程と同様の工程に従い、2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロピオン酸(80 mg、0.25 mmol)と3-メトキシアニリン(65 mg、0.5 mmol)から、白色の固体である2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-N-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド(20 mg、19%収率)を調製した。

【数 7 4】

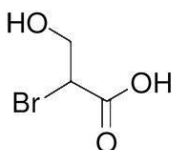
LC-MS (m/z) 421(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.72 – 6.53 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0 1 6 3】

例 76：2-ブロモ-3-ヒドロキシプロピオン酸の調製

【化 1 2 7】



Ｌ-セリン(500 mg、4.8 mmol)と臭化ナトリウムを2.5 Mの硫酸水溶液(10 mL)に溶解し、亜硝酸ナトリウム(460 mg、6.7 mmol)を氷塩浴下にてゆっくりと加えた。反応液を室温にゆっくりと温めて15時間反応させ、次に抽出のため水と酢酸エチルを加え、ブラインと水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して濾過し、減圧下で蒸留して淡黄色の油性物質である2-ブロモ-3-ヒドロキシプロピオン酸(400 mg、30%収率)を得た。

【数 7 5】

LC-MS (m/z) 169(M+1)

【0 1 6 4】

例 77：2-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオンアミドの調製

10

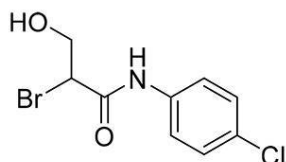
20

30

40

50

【化 1 2 8】



2-ブロモ-3-ヒドロキシプロピオン酸 (200 mg、1.2 mmol)、p-クロロアニリン (100 mg、0.78 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL、3.1 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、次に 2-(7-オキソベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウレアヘキサフルオロホスファート (600 mg、1.6 mmol) を加えた。反応液を室温で 5 時間攪拌し、次にこれを水に注いだ。重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 8~10 に調整し、酢酸エチルを用いて抽出し、水で洗浄して乾燥し、減圧下で濃縮して残留物を得た。これをカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル/石油エーテル=1/2] によって分離し、淡褐色の固体である 2-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオンアミド (100 mg、46% 収率) を得た。

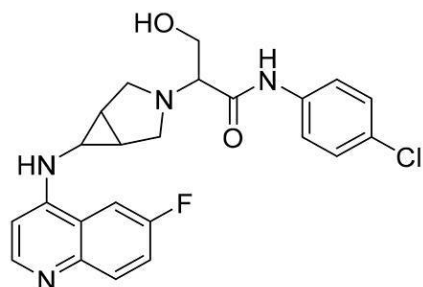
【数 7 6】

LC-MS (m/z) 279(M+1)

【0 1 6 5】

例 78: N-(4-クロロフェニル)-2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-3-ヒドロキシプロピオンアミドの調製

【化 1 2 9】



2-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオンアミド (65 mg、0.23 mmol)、N-(3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-6-フルオロキノリン-4-アミン塩酸塩 (40 mg、0.16 mmol) 及び炭酸カリウム (68 mg、48 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) に溶解した。反応液を 80℃ で 8 時間攪拌し、次に水にこれを注いだ。固体を沈殿して濾過した。残留物をカラムクロマトグラフィー [メタノール/ジクロロメタン=1/25] によって分離し、白色の固体である 2-(6-((6-フルオロキノリン-4-イル)オキシ)-2-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロピオン酸エチル (13 mg、18% 収率) を得た。

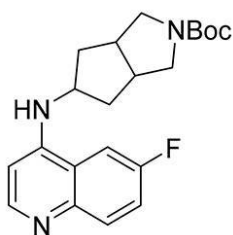
【数 7 7】

LC-MS (m/z) 441(M+1)

【0 1 6 6】

例 79: tert-ブチル 5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサ

ヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラートの調製
【化130】



例50の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル5-アミノ-ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (210mg、0.9mmol) と4-クロロ-6-フルオロキノリン (150mg、0.82mmol) から、白色の固体であるtert-ブチル5-((6-フルオロキノリン-4-イル) アミノ) ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (200mg、65%収率) を調製した。

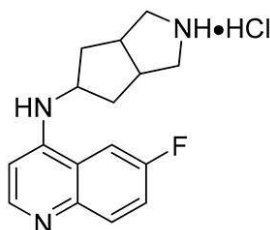
【数78】

LC-MS (m/z) 372(M+1)

【0167】

例80：6-フルオロ-N-(オクタヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-5-イル) キノリン-4-アミン塩酸塩の調製

【化131】



例2の工程と同様の工程に従い、tert-ブチル5-((6-フルオロキノリン-4-イル) アミノ) -ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシラート (200mg、0.54mmol) から、白色の固体である6-フルオロ-N-(オクタヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-5-イル) キノリン-4-アミン塩酸塩 (150mg、91%収率) を調製した。

【数79】

LC-MS (m/z) 272(M+1)

【0168】

例81：2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル) アミノ) -ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) プロピオン酸エチルの調製

10

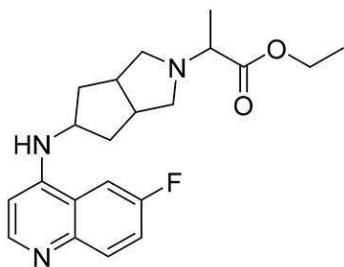
20

30

40

50

【化 1 3 2】



例 3 7 の工程と同様の工程に従い、6-フルオロ-N-(オクタヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-5-イル)キノリン-4-アミン塩酸塩 (150 mg、0.49 mmol) と 2-ブロモプロピオン酸エチル (177 mg、0.98 mmol) から、白色の固体である 2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)プロピオン酸エチル (100 mg、55% 収率) を調製した。

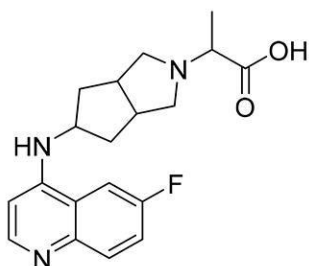
【数 8 0】

LC-MS (m/z) 372(M+1)

【0 1 6 9】

例 8 2：2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)プロピオン酸の調製

【化 1 3 3】



例 3 8 の工程と同様の工程に従い、2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)プロピオン酸エチル (100 mg、0.27 mmol) から、白色の固体である 2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)プロピオン酸 (80 mg、87% 収率) を調製した。

【数 8 1】

LC-MS (m/z) 344(M+1)

【0 1 7 0】

例 8 3：N-(4-クロロフェニル)-2-(5-((6-フルオロキノリン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)プロピオンアミドの調製

10

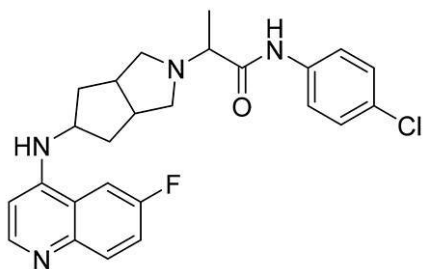
20

30

40

50

【化 1 3 4】



例 39 の工程と同様の工程に従い、2-（5-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）プロピオン酸（80 mg、0.23 mmol）と 4-クロロアニリン（60 mg、0.46 mmol）から、淡黄色の固体である N-（4-クロロフェニル）-2-（5-（（6-フルオロキノリン-4-イル）アミノ）ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2（1H）-イル）プロピオンアミド（15 mg、14% 収率）を調製した。

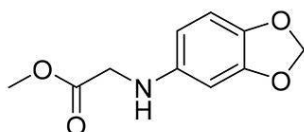
【数 8 2】

LC-MS (m/z) 453(M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.69 – 2.66 (m, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 5H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0 1 7 1】

例 84：メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシナートの調製
【化 1 3 5】



3, 4-メチレンジオキシアニリン（160 mg、1.16 mmol）を 20 mL の DMF に溶解し、炭酸カリウム（480 mg、3.48 mmol）とブromo酢酸エチル（213 mg、1.4 mmol）を加え、室温で 16 時間反応させた。反応液を 40 mL の水に注ぎ、20 mL の酢酸エチルを用いて 2 度抽出し、有機相を混合して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発に供して溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー [酢酸エチル/石油エーテル = 1/6] によって分離し、褐色の油性物質であるメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシナート（175 mg、72% 収率）を得た。

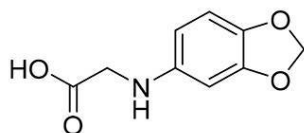
【数 8 3】

LC-MS(m/z)210 (M+H)

【0 1 7 2】

例 85：ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシンの調製

【化 1 3 6】



メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシナート (175 mg、3.42 mmol) を 20 mL のメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム (164 mg、4.1 mmol) を加えて室温で 16 時間反応させ、これを 20 mL の水に注ぎ、塩酸を用いて pH = 4 に調整し、次に 20 mL の酢酸エチルを用いて 2 度抽出した。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、この有機相を回転蒸発に供して褐色の固体であるベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシン (160 mg、98% 収率) を得た。

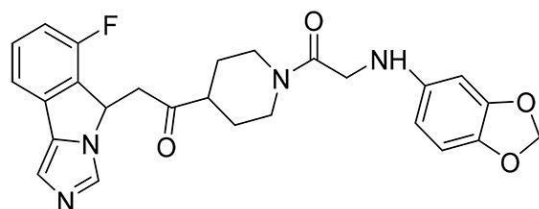
【数 8 4】

LC-MS(m/z)196 (M+H)

【0 1 7 3】

例 8 6 : 2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-アミノ)-1-(4-(2-(6-フルオロ-5H-イミダゾ [5, 1-a] イソインドール-5-イル) アセチル) ピペリジン-1-イル) エチル-1-オンの調製

【化 1 3 7】



1-Boc-4-[2-(6-フルオロ-5H-イミダゾ [5, 1-a] イソインドール-5-イル) アセチル] ピペリジン (100 mg、0.25 mmol) を 20 mL のジクロロメタンに溶解し、次に 0.5 mL の塩酸を加えて室温で 2 時間反応させ、回転蒸発に供して溶媒を除去し、10 mL の DMF を加えた。完全に溶解するまで攪拌し、次にベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-グリシン (58.5 mg、0.3 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (67.7 mg、0.5 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (95.6 mg、0.5 mmol)、1 mL の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。室温で 16 時間反応させ、40 mL の水にこれを注ぎ、30 mL の酢酸エチルを用いて 2 度抽出した。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、この有機相を回転蒸発に供して溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン/メタノール = 100/3] によって分離し、白色の固体である 2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-アミノ)-1-(4-(2-(6-フルオロ-5H-イミダゾ [5, 1-a] イソインドール-5-イル) アセチル) ピペリジン-1-イル) エチル-1-オン (50 mg、42% 収率) を得た。

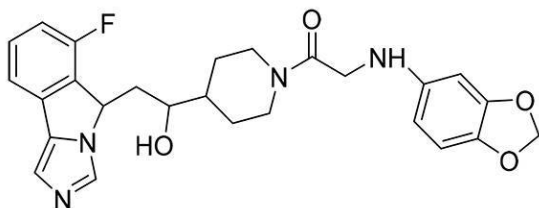
【数 8 5】

LC-MS(m/z)477 (M+H)

【0 1 7 4】

例 8 7 : 2-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル-アミノ)-1-(4-

－（２－（６－フルオロ－５Ｈ－イミダゾ〔５，１－ａ〕イソインドール－５－イル）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）エチル－１－オンの調製
【化１３８】



２－（ベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－５－イル－アミノ）－１－（４－（２－（６－フルオロ－５Ｈ－イミダゾ〔５，１－ａ〕イソインドール－５－イル）アセチル）ピペリジン－１－イル）エチル－１－オン（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのメタノールに溶解し、窒素保護下で氷浴を用いて０℃まで冷却した。次に水素化ホウ素ナトリウム（１１．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させた。１ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて５分間攪拌し、２０ｍＬの水にこれを注ぎ、２０ｍＬの酢酸エチルを用いて２度抽出した。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、有機相を回転蒸発に供して溶媒を除去した。これをカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって分離し、淡褐色の固体である２－（ベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－５－イル－アミノ）－１－（４－（２－（６－フルオロ－５Ｈ－イミダゾ〔５，１－ａ〕イソインドール－５－イル）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）エチル－１－オン（１５ｍｇ、３０％収率）を得た。

【数８６】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 0.7H), 7.97 (s, 0.3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.22 (s, 0.3H), 7.20 (s, 0.7H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.72-5.67 (m, 0.3H), 5.64-5.57 (m, 0.7H), 5.19-5.11 (m, 0.3H), 4.73 (t, J = 4.8 Hz, 0.8H), 4.42 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (s, br, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, br, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 0.7H), 1.87-1.76 (m, 0.3H), 1.74-1.42 (m, 3H), 1.37-0.97 (m, 4H).

LC-MS (m/z) 479 ($M+H$)

【０１７５】

インビトロ生物学的評価

本アッセイの主題は、インビトロでの化合物の酵素阻害活性及びヒトのインドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１（ hIDO1 ）に対する細胞モデルに関して、異なる化合物を包括的に評価することであった。

【０１７６】

例８８：細胞レベルでの阻害活性試験

骨髓由来免疫抑制細胞（ MDSC ）などの免疫細胞における恒常的発現に加えて、 IDO1 はまた、多くの腫瘍細胞において上方制御されるか、又は $\text{IFN-}\gamma$ などのサイトカインによって誘発される。本出願では、発明者らはモデルとして $\text{IFN-}\gamma$ によって誘発された、 IDO1 を発現する HeLa 細胞を使用し、細胞レベルでの化合物の IDO1 阻害活性を試験した。

【０１７７】

主な実験原理

HeLa細胞はヒト子宮頸がんの細胞株である。これはヒトIFN- γ の誘発下で、内因性IDO1の発現を上方制御することができる。基質であるL-トリプトファンを細胞培地に加えることで、細胞上清中に酵素の触媒作用産生物であるキヌレニンが検出された。この実験では、培養されたHeLa細胞を使用し、ヒトIFN- γ の刺激の下、特定の期間で異なる濃度の試験化合物で共培養した。酵素産生物及びp-ジメチルアミノベンゾアルデヒドの呈色反応方法を用いて、試験化合物で処理された細胞のIDO酵素活性における効果を検出した。

【0178】

実験材料及び試薬

組換えヒトIFN- γ サイトカインは、Sangon Biotechnology Co., Ltd., から購入し、細胞培養のためのフェノールレッド不含DMEMはGibcoから購入した。L-トリプトファンなどの検出試薬 (Sangon, A601911-0050)、キヌレニン (Sigma, K8625-100MG)、トリクロロ酢酸 (Sangon, A600968-0250)、p-ジメチルアミノベンゾアルデヒド (Tianjin Damao Chemical Reagent Factory)、細胞培養用の96-ウェル平底プレート (CORNING, costar 3599)。

【0179】

実験方法

従来の細胞培養実験手順に従い、実験を96-ウェル平底プレートで実行した。

【0180】

(1) HeLa細胞を、適切な濃度 (約20,000細胞/ウェル) にて96-ウェル培養プレート中へと播種した。一晚の接着培養後、培地を200 μ MのL-トリプトファンを含有するフェノールレッド不含DMEM培地と交換し、50ng/mlのサイトカインであるヒトIFN- γ ならびに異なる濃度勾配 (最大最終濃度は25 μ M) を有する試験化合物及びNKG919を同時に加え、サイトカイン及びL-トリプトファンを含まない溶媒対照 (DMSO) 及び陰性対照ウェルを同時にセットし、3通りのウェルをセットした。細胞を検出前に48時間連続して培養した。

【0181】

(2) 培養ウェル中の200 μ Lの上清をピペットで取り、40 μ Lの事前調製された30% (w/v) トリクロロ酢酸溶液を加え、65 $^{\circ}$ Cで20分間反応させ、次に12000rpmで15分間遠心分離にかけた。

【0182】

(3) 遠心分離後100 μ Lの上清をピペットで取り、これを96-ウェル平底プレート中へと加え、次に同量の2%の氷酢酸中のp-ジメチルアミノベンゾアルデヒドを加え、ウェルを混合して室温で10分間静置させた。

【0183】

(4) マイクロプレートリーダー (ELX800NB) を使用して各ウェルの吸光度値を検出した。検出波長は492nmであった。

【0184】

(5) 細胞レベルでの試験化合物の酵素阻害率の計算式は、

酵素活性阻害率 (%) = (OD 溶媒対照 - OD 化合物検出ウェル) / (OD 溶媒対照 - OD 陰性対照) * 100%である。

【0185】

加えて、異なる濃度勾配を有する試験化合物の細胞酵素活性阻害率を個別に計算し、それらの細胞酵素活性半数阻害濃度 (EC₅₀) を、EC₅₀計算機を用いて計算した。

【0186】

上述の実験方法に従い、本出願の化合物を細胞学的レベルにてIDO1酵素評価に供した (各試験化合物の濃度は全て100nM)。データ一覧を表1に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：本出願の代表的な化合物の h I D O 1 細胞ベースの阻害率データ

例	h I D O 1 細胞ベースの 阻害率 (%)	例	h I D O 1 細胞ベースの 阻害率 (%)
3	90	39	91
4	49	40	19
5	63	41	23
6	87	46	49
7	31	49	99
10	90	54	69
11	25	59	85
14	13	64	96
15	18	65	59
16	85	66	90
19	61	67	94
20	64	72	88
23	74	73	83
26	15	74	85
29	10	75	47
30	11	78	42
31	46	83	45
32	44	87	23
33	10	NLG919	10
36	26		

【0187】

上述の実験方法に従い、本出願の化合物を h I D O 1 細胞ベースの E C ₅₀ 検出に供した。データ一覧を表 2 に示した。

【表 2】

表 2：本出願の代表的な化合物の h I D O 1 細胞ベースの E C ₅₀ (nM) のデータ

例	E C ₅₀ (nM)
3	14
6	36
16	33
20	46
23	26
39	20
49	5
59	25
72	8

【0188】

例 89：例 3 の化合物と組み合わせたチダミドを使用する、HeLa 細胞における IDO の酵素活性を阻害する実験。

【0189】

実験材料

ヒト子宮頸がん細胞株である HeLa は、中国の科学アカデミーである Shanghai Institute of Biological Science の Cell Resource Center から購入し、37℃で 5% の CO₂ にてルーティン的に培養した。培地は、10% のウシ胎児の血清 (FBS; Gibco) 及び 1% のペニシリン-ストレプトマイシン (HyClone) を含有する DMEM (Gibco) であった。トリプシンは Gibco から購入した。組換えヒト IFN-γ サイトカインは、Sangon Biotech から購入した。細胞培養のためのフェノールレッド不含 DMEM は、Gibco から購入した。L-トリプトファン (Sangon, A601911-0050) が含まれる検出試薬、キヌレニン (Sigma, K8625-100MG)、トリクロロ酢酸 (Sangon, A600968-0250)、p-ジメチルアミノベンゾアルデヒド (Tianjin Damao Chemical Reagent Factory)。細胞培養のための 96-ウェル平底プレート (CORNING, costar 3599)。

【0190】

実験方法

HeLa 細胞をトリプシンによって消化し、採取して数えた。次にこれをウェルあたり 2×10^4 細胞にて 96-ウェル細胞培養プレートに播種し、5% の CO₂ 及び 37℃ で培養した。細胞を一晩播種した後、培地を 200 μM の L-トリプトファンフェノールレッド不含 DMEM 培地と交換し、50 ng/mL のサイトカインであるヒト IFN-γ 及び異なる濃度の薬物 (図 1 に示される群及び最終濃度に従って投与) を同時に加え、溶媒対照 (DMSO) 及びサイトカインを含まない L-トリプトファン陰性対照ウェルを同時にセットし、3通りのウェルをセットした。薬物処理の 48 時間後、培養ウェルから 200 μL の上清をピペットで取り、40 μL の事前調製された 30% (w/v) トリクロロ酢酸溶液を加え、65℃で 20 分間反応させ、次に 12000 rpm で 15 分間遠心分離にかけた。100 μL の上清をピペットで取り、これを 96-ウェル平底プレート中へと加え、次に同量の 2% の氷酢酸中の p-ジメチルアミノベンゾアルデヒドを加え、ウェルを混合して室温で 10 分間静置させた。492 nm の波長での各ウェルの吸光度値は、マイクロプレートリーダー (ELX800NB) で読み取った。各ウェルからの読み取り値から、ブランク対照として細胞不含培地である OD_{492-BLK} を減算した後、検出バックグラウンドを減算した各投薬ウェルの OD_{492-T} 及び薬物不含陽性対照ウェルの OD_{490-T0} を得た。

【0191】

各投薬ウェルの細胞の相対酵素活性阻害率は、次の式：

$$\text{IDO に対する酵素活性阻害率} = (\text{OD}_{492-T0} - \text{OD}_{492-T}) / \text{OD}_{492-T0} \times 100\%$$
、に従って計算された。

【0192】

実験結果

図 1 及び表 3 に示されるように、溶媒対照と比較するとチダミドと例 3 の化合物の両方は、IDO の酵素活性において特定の阻害効果を示したが、2つの薬物の組み合わせは有意なシナジー阻害効果又は付加的な阻害効果を示した。HDAC 阻害剤は IDO プロテアーゼに直接結合せず、かつ IDO プロテアーゼの触媒活性を阻害するが、IDO mRNA を下方制御することで IDO 活性を間接的に阻害して、そのタンパク質発現を低減すること (He YW, et al. Life Sci, 2013, 93 (15): 509-515) を考慮して、したがってエピジェネティクス阻害剤と IDO 阻害剤の組合せは、異なる状態の作用を介して IDO 酵素活性におけるシナジー阻害効果を実際に作用させる。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 3 の化合物の I D O に対する酵素阻害率。

	溶媒対照	チダミド	例 3	2 種類の薬物の 組み合わせ
平均阻害率 (%)	0.5	24	31	49

【0193】

例 90：例 20 の化合物と組み合わせたチダミドを使用する、H e L a 細胞における I D O の酵素活性を阻害する実験。

10

【0194】

例 89 と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 2 及び表 4 に示した。

【表 4】

表 4：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 20 の化合物の I D O に対する酵素阻害率。

	溶媒対照	チダミド	例 20	2 種類の薬物の 組み合わせ
平均阻害率 (%)	0.5	22	16	35

20

【0195】

例 91：例 72 の化合物と組み合わせたチダミドを使用する、H e L a 細胞における I D O の酵素活性を阻害する実験。

【0196】

例 89 と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 3 及び表 5 に示した。

【表 5】

表 5：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 72 の化合物の I D O に対する酵素阻害率。

	溶媒対照	チダミド	例 72	2 種類の薬物の 組み合わせ
平均阻害率 (%)	0.5	23	36	58

30

【0197】

例 92：例 87 の化合物と組み合わせたチダミドを使用する、H e L a 細胞における I D O の酵素活性を阻害する実験。

【0198】

例 89 と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 4 及び表 6 に示した。

【表 6】

表 6：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 87 の化合物の I D O に対する酵素阻害率。

	溶媒対照	チダミド	例 87	2 種類の薬物の 組み合わせ
平均阻害率 (%)	0.5	23	20	47

40

【0199】

例 93：B a l b / c マウス C T - 26 腫瘍モデルにおける、例 3 と組み合わせたチダミドの有効性実験

50

【0200】

実験材料

マウス結腸がん細胞株であるCT-26は、中国の科学アカデミーであるShanghai Institute of Biological ScienceのCell Resource Centerから購入し、37℃、5%のCO₂にてルーティン的に培養した。培地は、10%のウシ胎児の血清（FBS; Gibco）及び1%のペニシリン-ストレプトマイシン（HyClone）を含有するDMEM（Gibco）であり、トリプシンはGibcoから購入した。正常なBalb/cマウスは、Guangdong Medical Experimental Animal Centerから購入した。

【0201】

実験方法

CT-26細胞を培養増殖にかけ、対数増殖状態を維持した。細胞数が要件に適合した後、細胞をトリプシンで消化して採取し、大量のPBSで2度十分に洗浄してトリプシン及び血清成分を除去し、室温で800rpm、10分間遠心分離にかけ、上清を捨てた。細胞をFBS不含DMEM培地に再度懸濁させ、 $3 \times 10^7 / \text{mL}$ の細胞濃度に達するよう調整した。

【0202】

無菌状態で、細胞懸濁液を100μL／針の用量でヌードマウスの背中の皮下へと注射し、Balb/cマウスにつき1度注射した。注射中、1mLの使い捨て医療用シリンジを使用し、各マウスへ針を挿入する位置及び方向が基本的には同じであることを確認した。

【0203】

細胞播種の8日後、腫瘍は約100mm³の平均体積へと成長した。担がんマウスを無作為に4つの群へと分けた（各群に9匹のマウス）。すなわち、溶媒対照群、チダミド群（25mg/kg、胃内投与、1日あたり1度）、例3群（20mg/kg、胃内投与、1日あたり1度）、及びチダミド及び例3の組合せ群である。次にマウスを標識後にケージにて育て、マウスは群によって投与され、毎日腫瘍生成について観察した。投与前に各マウスの体重を計量し、用量を体重のキログラムあたりに従って計算した。これは、溶媒対照群に関しては、体重グラムあたり10μLのCMC-Na溶液、チダミド群に関しては、体重グラムあたり2.5mg/mLのチダミド-CMC-Na懸濁液（25mg/kg）のうち10μL、例3群に関しては、体重グラムあたり2mg/mLの例3の化合物-CMC-Na懸濁液（20mg/kg）のうち10μL、及び組合せ群に関しては、体重グラムあたり2.5mg/mLのチダミド及び2mg/mLの例3の化合物を含有するCMC-Na懸濁液のうち10μLを胃内投与した。腫瘍の最大径（長さ）及び腫瘍に対して垂直な最大径（幅）を、バーニアキャリパによって2日ごとに計測し、腫瘍体積は、式： $TS = \text{長さ} \times (\text{幅})^2 / 2$ によって計算して記録した。各マウスは、規定の時間で1日あたり1度、胃内投与され、17日目の最終投与の後、このマウスを殺し、担がんマウスの腫瘍を取り除いてメータで計量した。

【0204】

各投与群の相対腫瘍阻害率は、次の式：

相対腫瘍阻害率 = (溶媒対照群の平均腫瘍体積 - 投与群の平均腫瘍体積) / 溶媒対照群の平均腫瘍体積 × 100%、に従って計算した。

【0205】

実験結果

図5及び表7に示されるように、溶媒対照群と比較すると、2つの単独薬物群としてのチダミド群（25mg/kg）と例3群（20mg/kg）の両方は、マウスの腫瘍体積に関して一定の阻害を示し、その腫瘍阻害率はそれぞれ33%と20%であった。一方、組合せ群の最終相対腫瘍阻害率（80%）は、2つの単独薬物群の阻害率の合計よりも有意に高かった。図6に示されるように、溶媒対照の2.7gといった平均腫瘍重量と比較すると、単独薬物群としてのチダミド群と例3群の平均腫瘍重量はそれぞれ1.6gと2

10

20

30

40

50

・ 3 g であり、これらは一定の阻害を示した。一方、組合せ群の平均腫瘍重量は 0.35 g に過ぎず、これは 2 つの単独薬物群よりも有意に小さかった。上記の結果は、チダミドと I D O 阻害剤は、担がんマウスにおいて良好なシナジー抗腫瘍活性を有することを示した。

【表 7】

表 7：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 3 の化合物の相対腫瘍阻害率。

	チダミド	例 3	2 種類の薬物の 組み合わせ
相対腫瘍阻害率 (%)	33.6	20.1	80.8

10

【0206】

例 94：B a l b / c マウス C T - 2 6 腫瘍モデルにおける、例 20 と組み合わせたチダミドの有効性実験

【0207】

例 93 の方法と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 7 及び表 8 に示した。

【表 8】

表 8：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 20 の化合物の相対腫瘍阻害率。

	チダミド	例 20	2 種類の薬物の 組み合わせ
相対腫瘍阻害率 (%)	30	8.3	87.7

20

【0208】

例 95：B a l b / c マウス C T - 2 6 腫瘍モデルにおける、例 72 と組み合わせたチダミドの有効性実験

【0209】

例 93 の方法と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 8 及び表 9 に示した。

【表 9】

表 9：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 72 の化合物の相対腫瘍阻害率。

	チダミド	例 72	2 種類の薬物の 組み合わせ
相対腫瘍阻害率 (%)	25.4	7.6	86.9

30

【0210】

例 96：B a l b / c マウス C T - 2 6 腫瘍モデルにおける、例 87 と組み合わせたチダミドの有効性実験

【0211】

例 93 の方法と同様の方法を適用した。得られた実験結果を図 9 及び表 10 に示した。

【表 10】

表 10：単独および組み合わせでの、チダミドおよび例 87 の化合物の相対腫瘍阻害率。

	チダミド	例 87	2 種類の薬物の 組み合わせ
相対腫瘍阻害率 (%)	55	45	89.8

40

【0212】

例 97：h E R G 阻害活性アッセイ（パッチクランプ法）

非心臓薬物は、h E R G（I K r）チャネルを阻害することで心筋活動電位継続時間の

50

延長を引き起こす可能性があり、生命を脅かすトルサード・ド・ポワント（TdP）心室不整脈の可能性を増加させる。この実験では、内因性IKr電流を含まないHEK293細胞株を宿主細胞として使用し（この細胞株はhERGの検出に広範に使用される）、中国特許108203438Aの例85及び本出願の例87の心臓毒性を評価した。

【0213】

1. 細胞培養

（1）hERGカリウムチャネルを安定して発現するHEK293細胞株を、10%のウシ胎児血清及び0.8mg/mLのG418を含有するDMEM培地にて、37℃及び5%のCO₂の条件下にて培養した。

【0214】

（2）細胞継代：古い培地を除去し、細胞をPBSで1回洗浄した。次に1mLのTrypLE（商標）発現溶液を加え、37℃で0.5分インキュベートした。細胞を皿の底から剥離し、37℃に予め加熱した5mLの完全培地を加えた。凝集した細胞の解離のため、細胞懸濁液をピペットで穏やかに打ち叩いた。細胞懸濁液を滅菌した遠心分離管に移し、1000rpmで5分間遠心分離にかけて細胞を採取した。培養物を増殖又は維持した後、細胞を6cmの細胞培養皿に、各細胞培養皿に対して 2.5×10^5 個の細胞の播種量（最終体積：5mL）で播種した。

【0215】

（3）細胞の電気生理学的活性を維持させるため、細胞密度は80%を超えてはならない。

【0216】

（4）パッチクランプ検出：実験前に、細胞をTrypLE（商標）発現によって分離し、 3×10^3 個の細胞をカバーガラス上に広げ、24-ウェルプレートにて培養し（最終体積：500μL）、18時間後に検出を実施した。

【0217】

2. 液状製剤

ホールセルパッチクランプ実験にて使用される細胞外液の成分は、140mMのNaCl、1mMのMgCl₂、3.5mMのKCl、10mMのグルコース、10mMのHEPES、1.25mMのNaH₂PO₄及び2mMのCaCl₂であった。NaOHを使用してpH値を7.4に調整し、スクロースを使用して浸透圧値を300mOsmに調整した。

【0218】

細胞内液の成分は、20mMのKCl、115mMのK-アスパラギン酸、1mMのMgCl₂、5mMのEGTA、10mMのHEPES及び2mMのNa₂ATPであった。KOHを使用してpH値を7.2に調整し、スクロースを使用して浸透圧値を290mOsmに調整した。

【0219】

3. パッチクランプ検出

ホールセルパッチクランプを用いたホールセルhERGカリウムを記録するための電流電圧刺激スキームは以下の通りである：ホールセルシールを形成し、細胞膜電圧を-80mVでクランプした。次にクランプ電圧を-80mV～-50mVに脱分極させ、0.5秒間維持した（リーク電流の検出のために使用される）。次に30mVへと段階を踏み、2.5秒間維持した。次に急速に-50mVに戻し、4秒間維持してhERGチャネルのテール電流を刺激した。データは10秒ごとに繰り返し採取され、hERGテール電流に関する薬物の効果を観察した。0.5秒間の-50mVの刺激は、リーク電流の検出のために使用された。実験データはEPC-10アンプ（HEKA）によって採取され、PatchMaster（HEKA）ソフトウェアに保存された。

【0220】

キャピラリーガラス管を、微小電極プラーを使用して記録電極中へと引き込んだ。微小電極マニピュレータを倒立顕微鏡の下で操作し、記録電極を置いて細胞と接触させ、陰圧

10

20

30

40

50

吸引を実施してGΩシールを形成した。GΩシールを形成した後、迅速な容量補正を実施した。次に陰圧を連続してかけて細胞膜を吸引かつ破壊し、ホールセル記録状態を形成した。次に、ゆっくりと容量補正を実施し、膜容量及び直列抵抗を記録した。リーク補正は行わなかった。

【0221】

ホールセル記録のhERG電流が安定した際に薬物を投与した。各薬物濃度を5分間適用した後（又は電流が安定するまで）、次の濃度を試験し、各試験サンプルに関する複数の濃度を試験した。広げられた細胞を有するカバーガラスを倒立顕微鏡の記録チャンバに配置し、試験サンプルの作動流体及び化合物を含まない細胞外液を、重力灌流によって低濃度から高濃度へと記録チャンバを通して流して細胞上で作用させた。記録中、真空ポンプによって液体交換を実施した。化合物不含細胞外液中の各細胞に関して検出された電流は、それ自体の対照群として使用された。複数の細胞を個別に試験した。全ての電気生理学実験は室温で実施された。

【0222】

薬物濃度は、0.3、1、3、10及び30 μMのように選択された。

【0223】

4. データ分析

最初に、各濃度の作用後の電流及びブランク対照の電流を以下のように正規化した。

【数87】

$$\left(\frac{\text{ピークテール電流化合物}}{\text{ピークテール電流溶媒}} \right)$$

次に各濃度に対応する阻害率を以下のように計算した。

【数88】

$$\left(1 - \frac{\text{ピークテール電流化合物}}{\text{ピークテール電流溶媒}} \right)$$

各濃度に関して、平均数と標準誤差を計算し、次の計算式を使用して各化合物の半数阻害濃度を計算した。

【数89】

$$\text{阻害} = \frac{1}{1 + \left(\frac{IC50}{C} \right)^h}$$

【0224】

上記の計算式を使用して、用量依存効果の非線形解析を実施した。式中、Cは試験サンプルの濃度、IC50は半数阻害濃度、hはヒル係数を表す。曲線解析及びIC50の計算は、IGORソフトウェアを用いて実施した。

【0225】

上述の実験方法に従い、中国特許第108203438A号の例85のhERG阻害EC50値を決定した。このEC50値は1.9 μMであった。本出願の例87のhERG阻害EC50値は、4.6 μMであった。

【0226】

本発明の具体的な実施形態を詳細に記載してきたが、開示されている全ての教示に従い、当業者は本発明の技術的解決策の詳細に対し種々の修正及び置換を行うことができる。これらの変更は全て、本発明の保護範囲内にある。本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲及びその任意の同等物によって与えられる。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

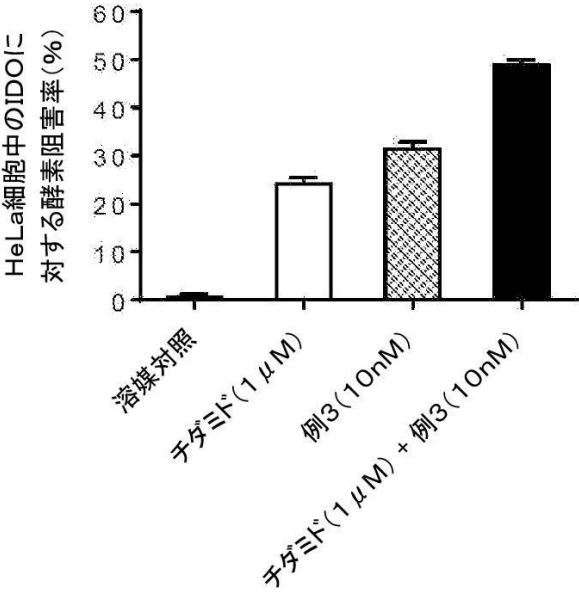


図 1

【図 2】

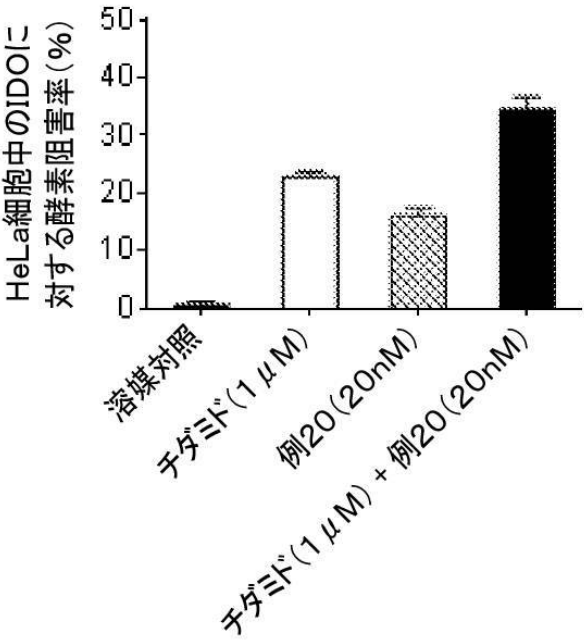


図 2

【図 3】

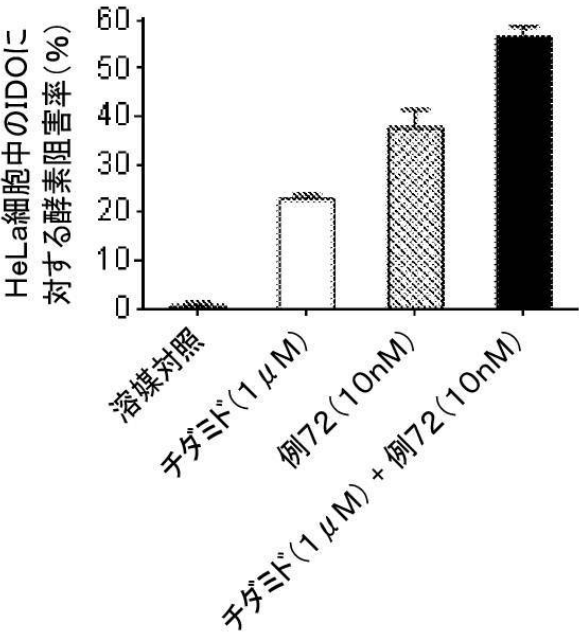


図 3

【図 4】

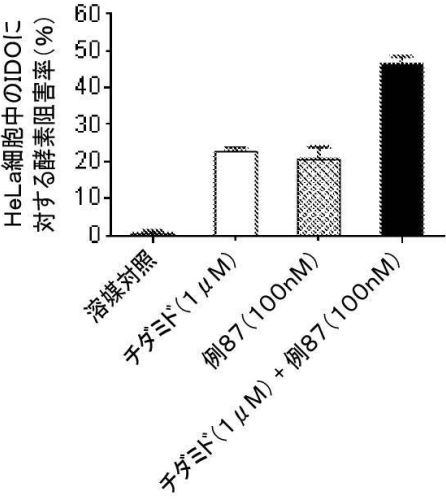


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

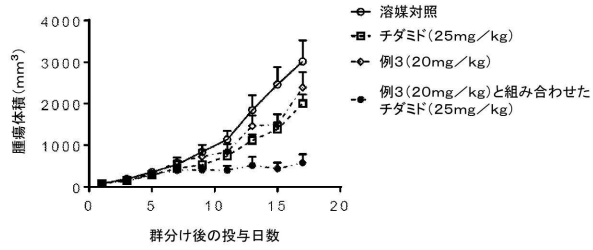


図 5

【図 6】

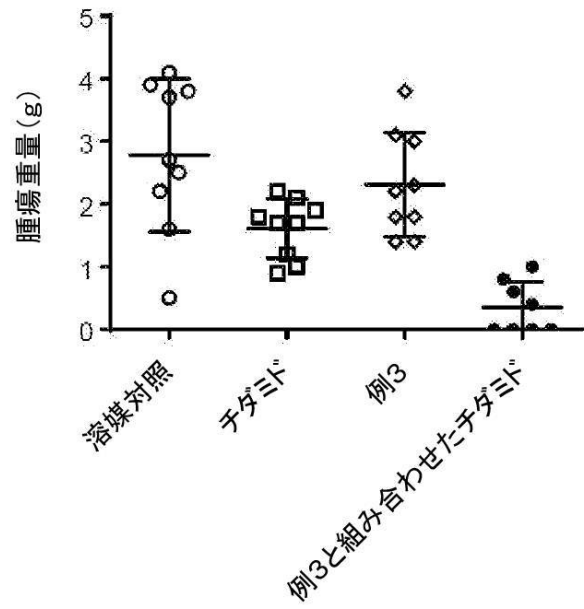


図 6

【図 7】

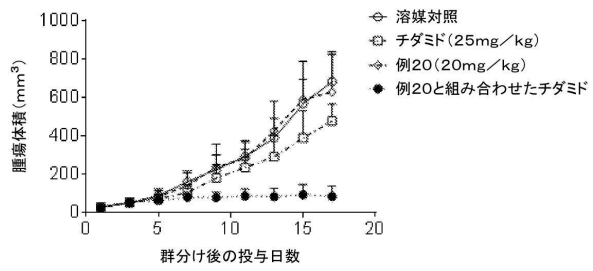


図 7

【図 8】

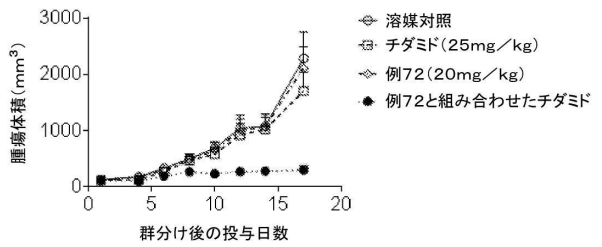


図 8

10

20

30

40

50

【図 9】

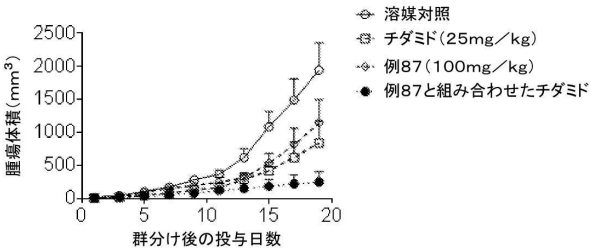


図 9

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/454(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 8
A 6 1 K	31/4406(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
		A 6 1 K	31/4406	

インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ - インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

シン、リージン

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

シャン、ソン

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

ジュー、シャンフェイ

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

ヤン、リン

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

フー、チャオ

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

リー、ジービン

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

(72)発明者

ルー、シェンビン

中華人民共和国 518057 グアンドン、シェンチェン、ナンシャン ディストリクト、シェン
チェン ハイ - テック インダストリアル パーク、1ステイブ.、ガオシン シー、バイオ -
インキュベーター、2-601~606

審査官

高橋 直子

(56)参考文献

国際公開第2018/136437 (WO, A2)

特表2018-527398 (JP, A)

特表2018-513145 (JP, A)

国際公開第2017/192844 (WO, A1)
特表2017-537080 (JP, A)
国際公開第2018/113624 (WO, A1)
特表2015-500845 (JP, A)
国際公開第2017/112768 (WO, A1)
特表2009-501135 (JP, A)
特表2009-506061 (JP, A)
中国特許出願公開第107663159 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
A61P 43/00
A61P 3/00
A61P 37/02
A61P 35/00
A61P 37/06
A61P 27/12
A61P 25/28
A61P 25/24
A61P 25/22
A61K 31/4709
A61K 45/00
C07D 405/14
C07D 403/12
A61K 31/517
A61K 31/4725
C07D 471/04
C07D 487/04
A61K 31/454
A61K 31/4406
CAplus/REGISTRY (STN)