

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-529666

(P2015-529666A)

(43) 公表日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 235/02 (2006. 01)</b>	C O 7 D 235/02 C S P E	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4184	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 403/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 403/04	4 H O O 6
<b>A 6 1 K 31/506 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>C O 7 D 405/06 (2006. 01)</b>	C O 7 D 405/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-529886 (P2015-529886)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成25年8月26日 (2013. 8. 26)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成27年4月27日 (2015. 4. 27)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/056566		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02014/035860		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成26年3月6日 (2014. 3. 6)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	61/788, 839		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)	(71) 出願人	509235556
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ヴァイティアー ファーマシューティカルズ
(31) 優先権主張番号	61/693, 512		, インコーポレイテッド
(32) 優先日	平成24年8月27日 (2012. 8. 27)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0
(33) 優先権主張国	米国 (US)		3 4 フォート ワシントン, ウェスト
(31) 優先権主張番号	61/816, 458		オフィス センター ドライブ 5 0 2
(32) 優先日	平成25年4月26日 (2013. 4. 26)	(74) 代理人	110001508
(33) 優先権主張国	米国 (US)		特許業務法人 津国
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】  $\beta$ -セクレターゼの阻害剤

## (57) 【要約】

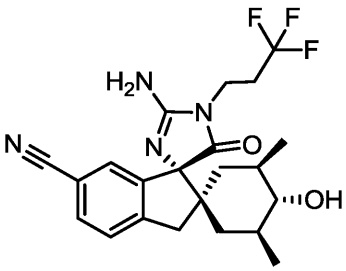
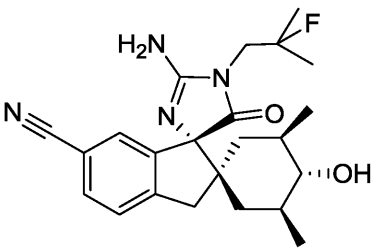
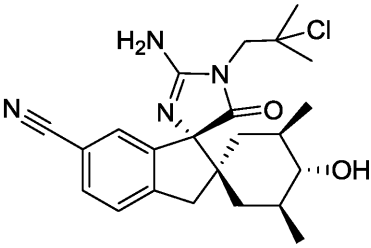
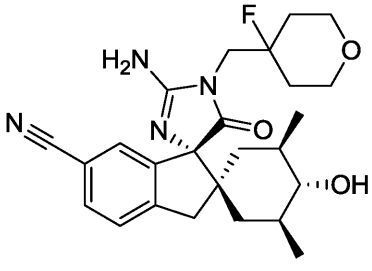
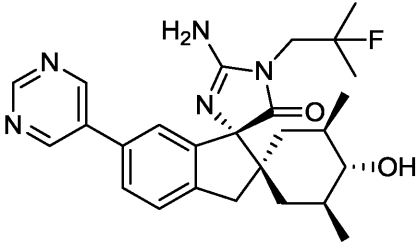
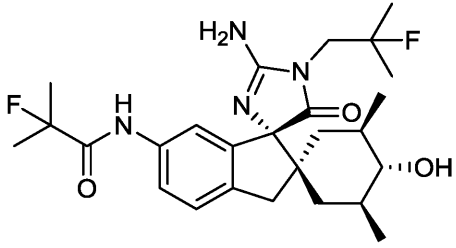
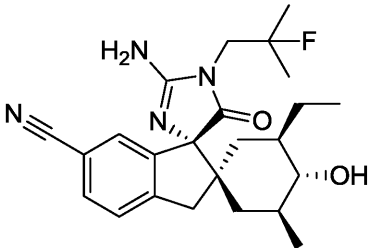
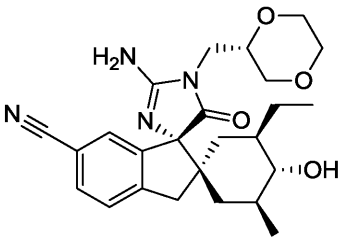
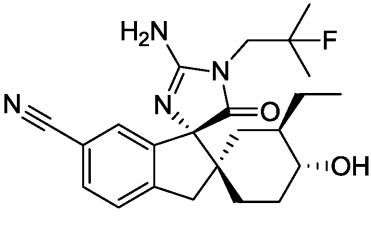
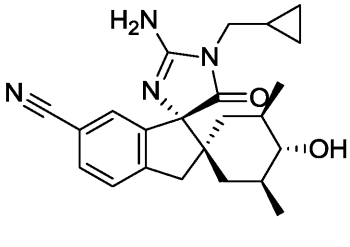
本発明は、スピロ環アシルグアニジン及び  $\beta$ -セクレターゼ酵素 (BACE1) 活性の阻害剤としてのその使用、それを含有する医薬組成物、ならびに神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害により特徴付けられる障害、認知症、及び  $\beta$ -アミロイド凝集体の産生により特徴付けられる疾患の処置における治療薬としてそれを使用する方法に関する。

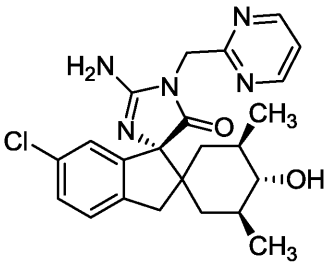
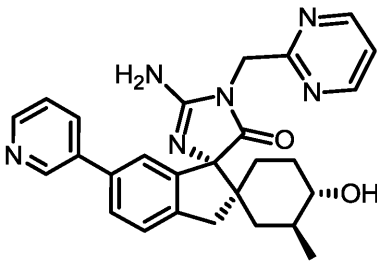
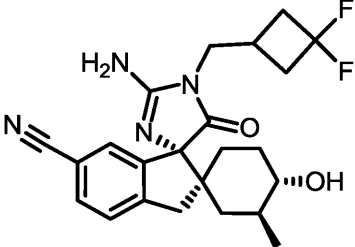
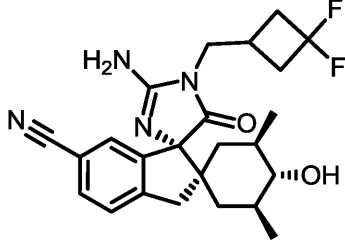
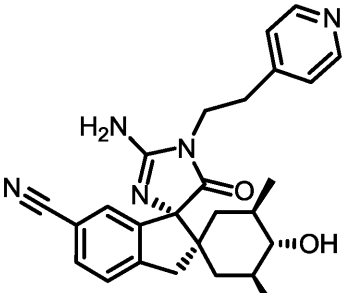
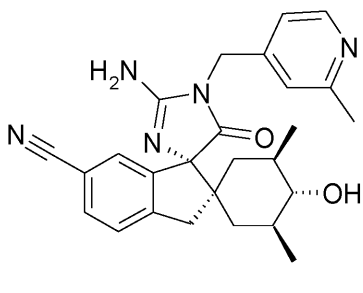
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記：

## 【表 5】

		10
		20
		30
		30
		40

10

20

30

40

50

より選択される構造式によって表される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

医薬としての使用のための、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

薬学的に許容し得る佐剤、希釈剤及び / 又は担体と混合した、請求項 1 記載の少なくとも 1 つの化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

BACE1 媒介の障害又は疾患の処置における使用のための、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

BACE1 媒介の障害又は疾患が、神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害、認知症、及び - アミロイド沈着又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患からなる群より選択される、請求項 4 記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

障害又は疾患が、アルツハイマー病、トリソミー 21 (ダウン症)、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血 (HCHWA-D)、老年認知症、脳アミロイド血管症、変性認知症、血管及び変性由来の混合型認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺に関連する認知症、皮質基底変性に関連する認知症、アルツハイマー病のびまん性レビー小体型、萎縮型加齢黄斑変性症 (AMD) 及び緑内障からなる群より選択される、請求項 5 記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 7】

疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項 6 記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 8】

疾患又は障害が緑内障である、請求項 6 記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 9】

対象における B A C E 1 媒介の障害の処置用の医薬の製造のための、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

## 【請求項 10】

10

B A C E 1 媒介の疾患又は障害が、神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害、認知症、及び - アミロイド沈着又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患からなる群より選択される、請求項 9 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

## 【請求項 11】

疾患又は障害が、アルツハイマー病、トリソミー 21 (ダウン症)、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血 (H C H W A - D)、老年認知症、脳アミロイド血管症、変性認知症、血管及び変性由来の混合型認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺に関連する認知症、皮質基底変性に関連する認知症、アルツハイマー病のびまん性レビー小体型、萎縮型加齢黄斑変性症 (A M D) 及び緑内障からなる群より選択される、請求項 10 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

20

## 【請求項 12】

疾患又は障害がアルツハイマー病である、請求項 11 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

## 【請求項 13】

疾患又は障害が緑内障である、請求項 11 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

## 【請求項 14】

対象における B A C E 1 媒介の障害又は疾患を処置する方法であって、対象に有効量の請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む、方法。

## 【請求項 15】

30

B A C E 1 媒介の障害又は疾患が、神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害、認知症、及び - アミロイド沈着又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患からなる群より選択される、請求項 14 記載の方法。

## 【請求項 16】

障害又は疾患が、アルツハイマー病、トリソミー 21 (ダウン症)、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血 (H C H W A - D)、老年認知症、脳アミロイド血管症、変性認知症、血管及び変性由来の混合型認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺に関連する認知症、皮質基底変性に関連する認知症、アルツハイマー病のびまん性レビー小体型、萎縮型加齢黄斑変性症 (A M D) 及び緑内障からなる群より選択される、請求項 15 記載の方法。

40

## 【請求項 17】

障害又は疾患がアルツハイマー病である、請求項 16 記載の方法。

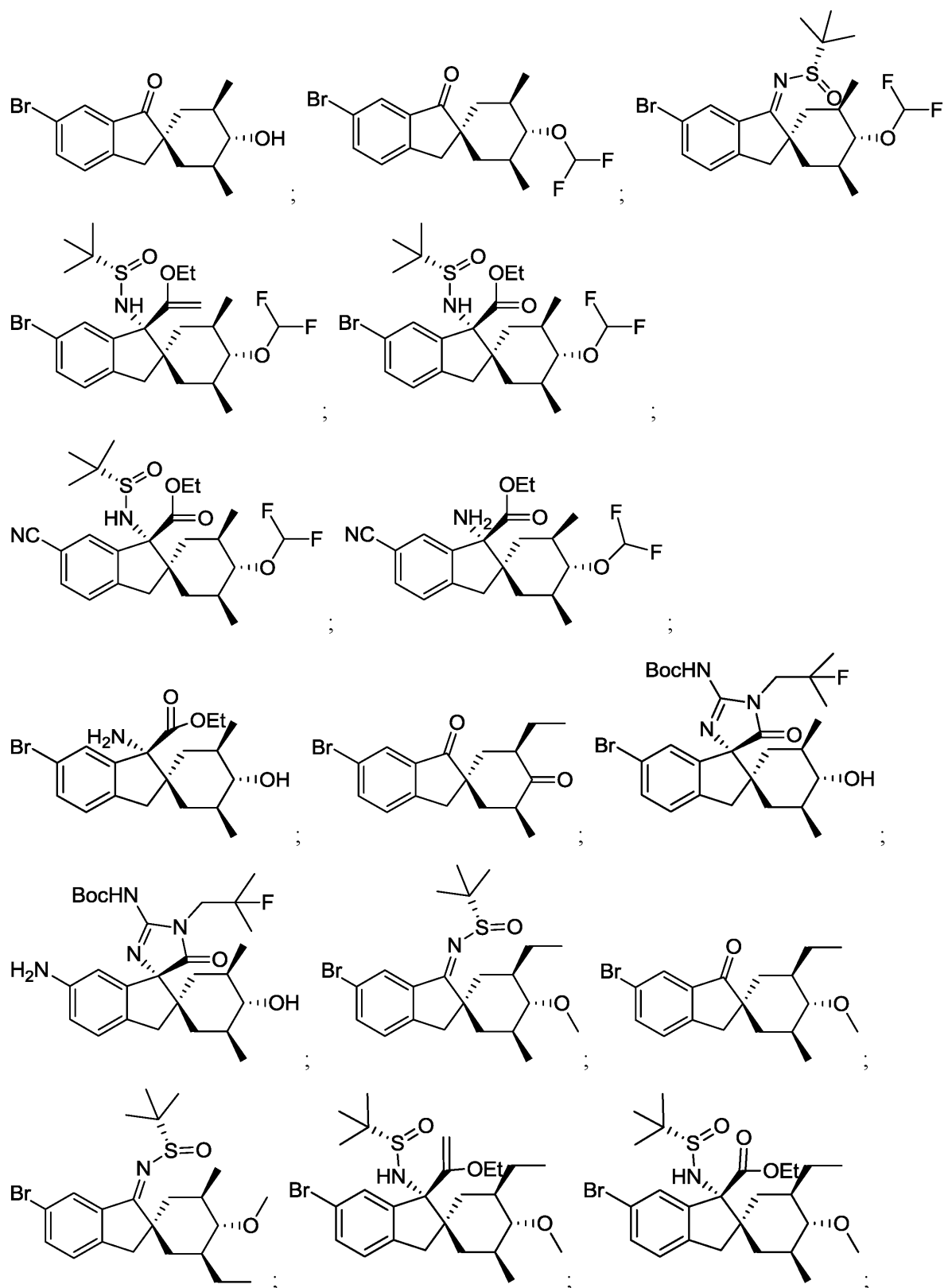
## 【請求項 18】

障害又は疾患が緑内障である、請求項 16 記載の方法。

## 【請求項 19】

下記：

【化 1 1 0】

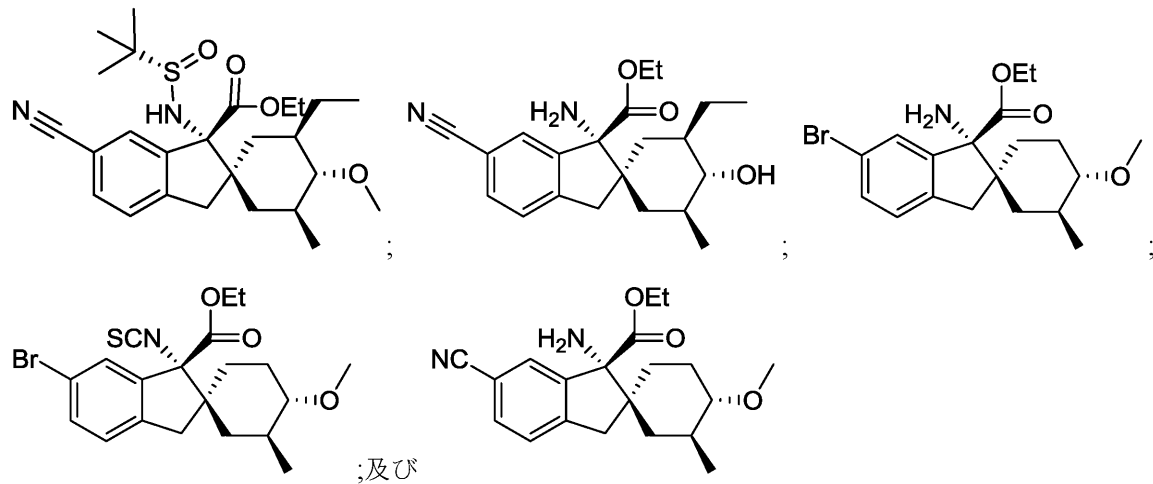


10

20

30

40



10

からなる群より選択される化合物；又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願

20

本出願は、2012年8月27日出願の米国特許仮出願第61/693512号、2013年3月15日出願の米国特許仮出願第61/788839号、及び2013年4月26日出願の米国特許仮出願第61/816458号の利益を主張する。上記出願の各々の全教示が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、スピロ環アシルグアニジン及び - セクレターゼ酵素（BACE1）活性の阻害剤としてのその使用、それを含有する医薬組成物、ならびに神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害により特徴付けられる障害、認知症、ならびに - アミロイド沈着及び / 又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患の処置における治療薬としてそれを使用する方法に関する。

30

【0003】

発明の背景

- アミロイド（また、本明細書において「Aベータ」又は「A」とも称する）沈着及び神経原線維変化は、アルツハイマー病（AD）に関連する2つの主要な病理学的特徴である。臨床的に、ADは、記憶、認知、思考、判断及び見当識の喪失によって特徴付けられる。同様に、疾患が進行するにつれて、多重認知機能の全体的障害が発生するまで、運動能力、知覚能力及び言語能力も影響を受ける。これらの認知損失は徐々に生じるが、典型的には4～12年で重度の障害そして最終的に死に至る。

【0004】

- アミロイド沈着は、優勢的にAペプチドの凝集体であり、これは換言するとAPPのタンパク質分解の産物である。より詳細には、Aペプチドは、一つ以上の - セクレターゼによるC末端でのAPPの切断、及び - セクレターゼ酵素（BACE1）（また、 - アミロイド生成経路の一部として、アスパルチルプロテアーゼ及びメマブシン2としても公知である）によるN末端でのAPPの切断の結果として生じる。

40

【0005】

BACE活性は、APPからのAペプチドの産生に直接的に相関し、そして研究は、ますます、BACEの阻害がAペプチドの産生を阻害することを指摘している。

【0006】

アミロイド発生プラーク及び血管アミロイド脈管障害もまた、トリソミー21（ダウン症）、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血（HCHWA-D）、及び他の神経変性

50

障害の患者の脳を特徴付ける。神経原線維変化はまた、認知症を誘発する障害を含む他の神経変性疾患で起こる。

【0007】

カスパーゼ-3媒介の異常なアミロイド前駆体タンパク質プロセッシング、実験的緑内障でのRGCにおけるA $\beta$ の発現の増加、及び緑内障の患者における硝子体A $\beta$ レベルの低下（網膜A $\beta$ 沈着と一致する）の証拠により、近年、A $\beta$ は、緑内障における網膜神経節細胞（RGC）のアポトーシスの発症に関与することが報告されている。アミロイド沈着はまた、萎縮型（dry）加齢黄斑変性症（AMD）に罹患している患者及びAMDの動物モデルにおける黄斑変性症とも関連している。

【0008】

WO 2010/021680、WO2011/106414及びWO 2010/105179は、 $\beta$ -セクレターゼ阻害剤としてスピロ環骨格を有するスピロ環アシルグアニジンを開示している。

10

【0009】

発明の概要

本発明は、BACE1の阻害剤であり、かつ患者における高い $\beta$ -アミロイド沈着又は $\beta$ -アミロイドレベルによって特徴付けられる疾患又は障害の処置における治療薬として有用な化合物を提供する。開示されたBACE1阻害剤は、以下の特徴：

- （1）BACE1酵素活性の強力な阻害（アッセイ1）
  - （2）細胞アッセイにおける心臓hERGチャネルに対する高い選択性（アッセイ2）、
  - （3）細胞リン脂質症アッセイにおけるリン脂質症の誘起に対する低い性向（アッセイ3）
  - 及び
  - （4）肝細胞における代謝分解に対する高い安定性（アッセイ4）
- を有する。

20

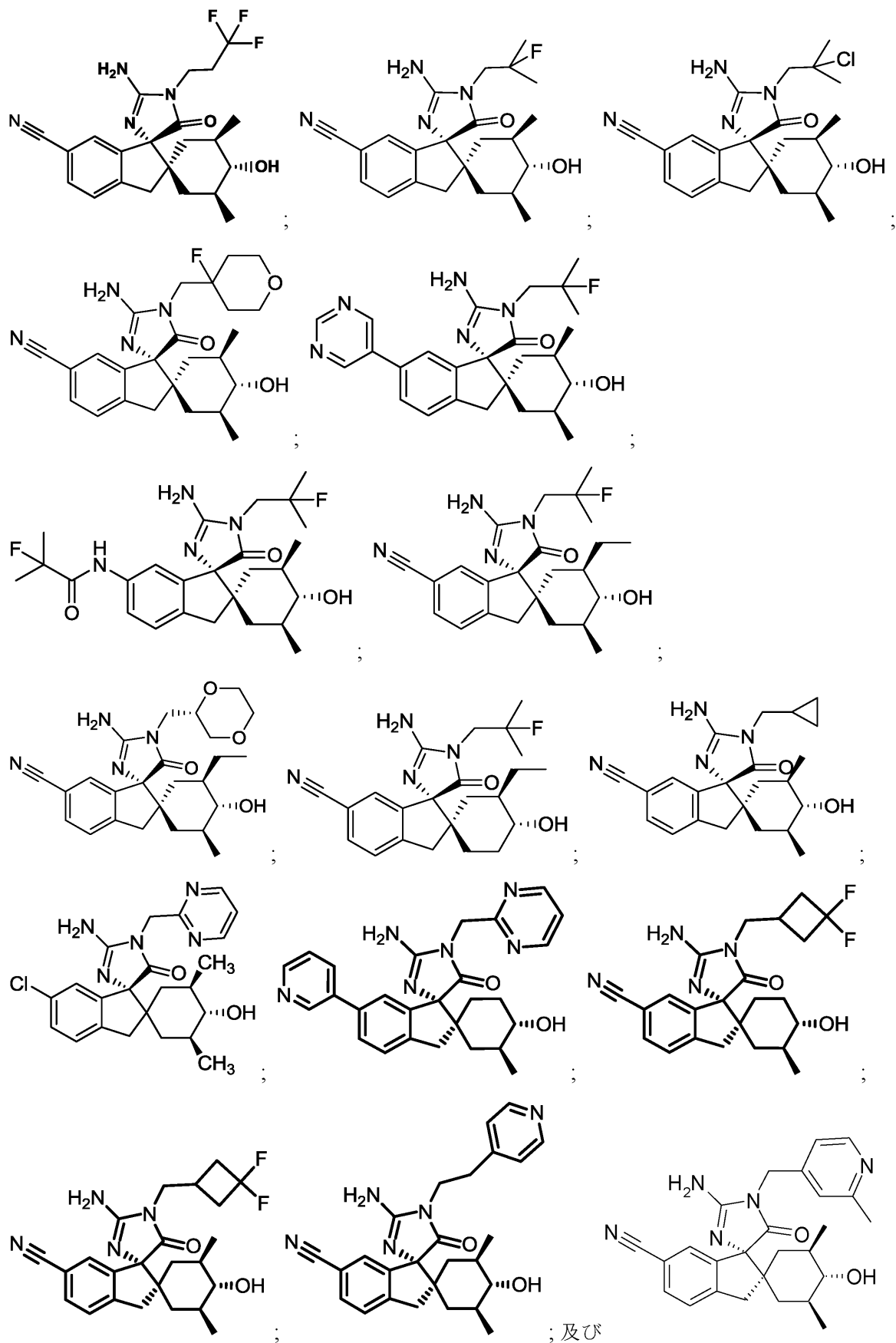
【0010】

したがって、本発明は、BACE1阻害剤、心臓hERGチャネルに対する高い選択性、及び低いリン脂質症活性、及び代謝分解に対する高い安定性としての高い効力の組み合わせを示す化合物を提供する。

【0011】

本発明の一つの実施態様は、下記：

## 【化 1】



より選択される構造式によって表される化合物、又は前述の化合物の任意の薬学的に許容し得る塩である。直前に記載の化合物は、本明細書において「本発明の化合物」と呼ぶ。



## 【 0 0 1 2 】

本発明の別の実施態様は、医薬としての使用のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

## 【 0 0 1 3 】

本発明の別の実施態様は、薬学的に許容し得る佐剤、希釈剤又は担体と混合した、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物である。

## 【 0 0 1 4 】

本発明の別の実施態様は、対象における B A C E 1 媒介の障害又は疾患の処置における使用のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

## 【 0 0 1 5 】

本発明の別の実施態様は、対象における B A C E 1 媒介の障害の処置用の医薬の製造のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用である。

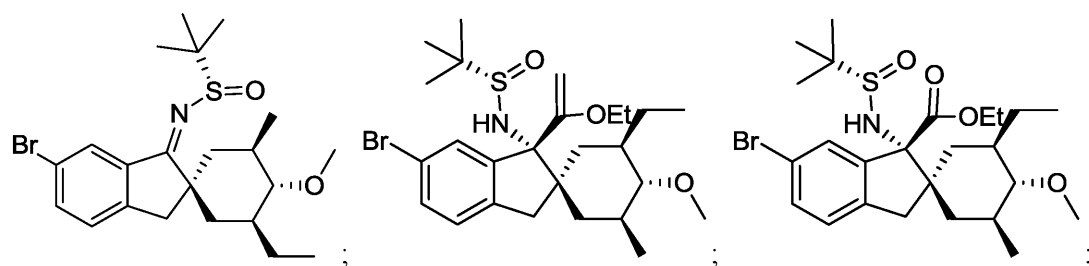
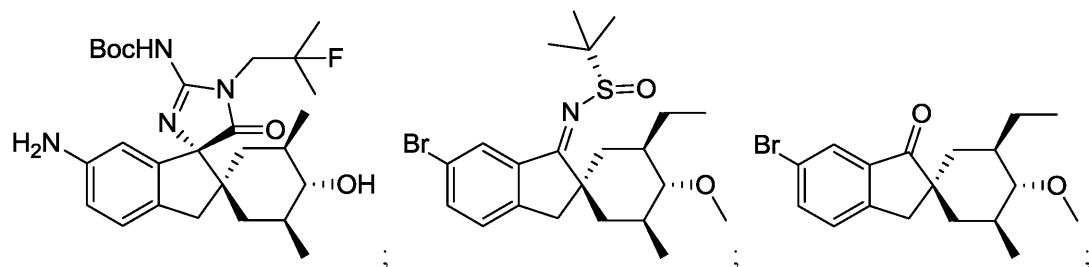
## 【 0 0 1 6 】

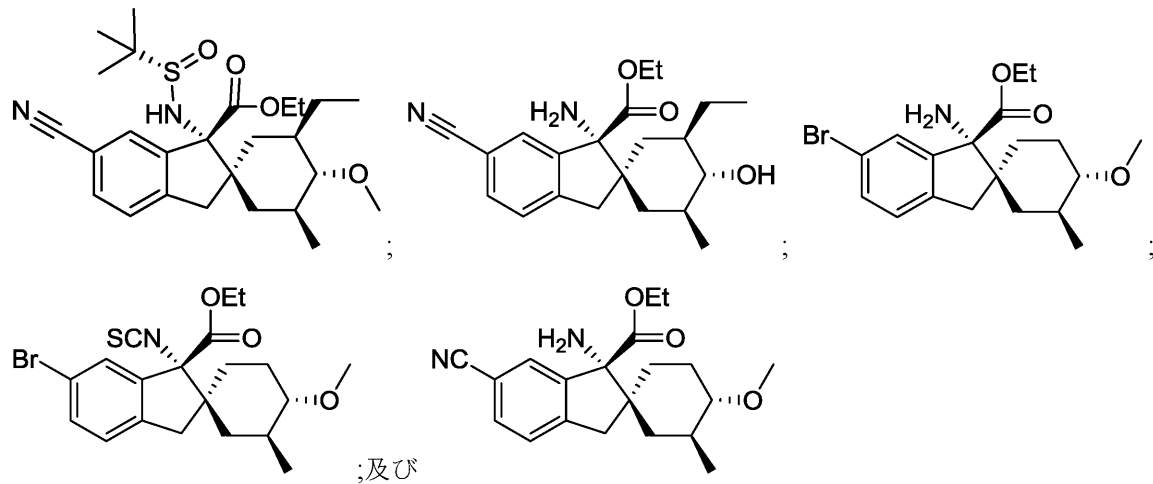
本発明の別の実施態様は、B A C E 1 媒介の疾患又は障害を有する対象を処置する方法であって、対象に有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、方法である。

## 【 0 0 1 7 】

さらに本発明の別の実施態様は、本発明の化合物の調製において使用される中間体である。これらの中間体は、下記：

10





10

より選択される構造式によって表されるか、又は前述の化合物の任意の塩である。

#### 【0018】

##### 発明の詳細な記載

本発明の化合物は、hERGチャネルに対する高い選択性、リン脂質症の誘起に対する低い性向、及び高い代謝安定性と共に、BACE1酵素及びA $\beta$ の生成に対して強力な活性を呈する。例えば、本発明の化合物は、 $IC_{50} < 15 \text{ nM}$ でBACE1阻害、 $10 \mu\text{M}$ で35%未満のhERG阻害、少なくとも $100 \mu\text{M}$ の第1有効濃度(FEC)でリン脂質症、及び $1 \mu\text{M}$ で肝血流の25%未満の代謝安定性を示した。これらを合わせた特性は、ヒトにおける病理学的状態の処置のために、特にアルツハイマー病、ならびにBACE1によって媒介される他の障害及び疾患の処置のために、本発明の化合物を有用にしている。

20

#### 【0019】

生体異物によるhERG (human Ether-a-go-go-Related Gene / ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子) チャネルの阻害、そしてそれに続く心再分極の遅延は、Sanguinetti et al. (1995, Cell, Apr. 21, 81(2):299-307) 及びそれに続く大量の証拠により確認されたように、特異的な多形性心室性頻脈性不整脈、心室性不整脈 (torsade de pointes) のリスクの増大と関連する。早い段階でこのリスクを回避するために、hERGチャネルの異種発現を用いてインビトロ系内のhERG相互作用に対するスクリーニングが一般的に実践されており、このタイプのアッセイはまた、ICHガイドラインS7Bにより推奨されるように、後に前臨床候補プロファイリングの重要な部分でもある (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S7B: The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization; (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals ([www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html)))。このように、本発明の化合物により示されるもののような、低いhERGチャネル阻害は、治療上非常に望ましい。

30

40

#### 【0020】

リン脂質症は、過剰なリン脂質が細胞内に蓄積する脂質貯蔵障害である。薬物誘発性リン脂質症は、望ましくない薬物反応である。したがって、有害な副作用を回避するために、リン脂質症の可能性が低い化合物は、ヒトの治療的使用のために好ましい。

#### 【0021】

代謝安定性は、良好な薬物動態特性を有する薬物を選択する及び/又は設計する状況において生体内分解に対する化合物の感受性を指す。多くの薬物のための代謝の主要部位は、肝臓である。インタクトな肝細胞は、チトクロムP450 (CYP)、他の非P450酵素、及び第II相酵素、例えばスルホトランスフェラーゼ及びグルクロノシルトランスフェラーゼを含有し、よって、インビトロで薬物代謝を研究するための主要なモデル系を表

50

している。増強された代謝安定性は、増加した生物学的利用能及びより長い半減期を含む幾つかの利点と関連しており、これは、患者の投与頻度を低下させかつ少なくすることができる。したがって、増強された代謝安定性は、薬物のために使用される予定の化合物にとって有利な特徴である。

#### 【0022】

以下の表1に提供するデータは、本発明の化合物が、強力なBACE1阻害活性、心臓hERGに対する選択性、リン脂質症の誘起に対する低い性向、及び高い代謝安定性の組み合わせを有することを示している。表2は、WO 2010/105179に記載されている特定の比較化合物が、これらの基準の1つ以上を満たしていないことを表すデータを提供している。

10

#### 【0023】

本明細書において明確に定義されてない用語については、本開示及び本文に照らして当業者によりそれらに与えられる意味が与えられるべきである。しかし、本明細書で使用するように、特に断りがない限り、下記の用語は指定の意味を有し、下記の慣例が順守される。

#### 【0024】

本発明の化合物が、すべての互変異性形態を示さずに名称又は構造で記述される場合、該化合物及びその薬学的に許容し得る塩はすべての互変異性体を包含することを理解されたい。

#### 【0025】

20

本発明の化合物が、立体化学を明記せずに名称又は構造で記述される場合、該化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、すべての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等）及びそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、又は前述の形態のうちの任意のものの混合物を包含することを理解されたい。

#### 【0026】

立体異性体、光学異性体又は幾何異性体が名称又は構造で記述される場合、命名又は描写された立体異性体、光学異性体又は幾何異性体の立体的純度、光学的純度及び/又は幾何的純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%（重量）純粋であることを理解されたい。立体異性体、光学異性体及び幾何異性体の純度は、混合物中の命名又は描写された立体異性体、光学異性体及び幾何異性体の重量を、混合物中のすべての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体の総重量で割ることによって決定される。

30

#### 【0027】

本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が構造により命名される又は描写される場合、該化合物の溶媒和物、水和物及び無水形態、ならびにその薬学的に許容し得る塩の溶媒和物、水和物及び無水形態が本発明に包含されることを理解されたい。「溶媒和物」は、溶媒分子が結晶化の間に結晶格子中に取り込まれた結晶形態を指す。溶媒和物には、水、又は非水性溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、及びEtOAcが含まれ得る。水が結晶格子中に取り込まれた溶媒分子である溶媒和物は、典型的には「水和物」と称される。水和物は、化学量論的量の水和物も、種々な量の水を含有する組成物も含む。「無水形態」は、溶媒もしくは水を含まない、又は実質的に結晶構造中に溶媒もしくは水を組み込まれていない化合物を指す（例えば、化合物に対する溶媒又は水の1:10、1:20、1:100又は1:200未満のモル比）。

40

#### 【0028】

塩

句「薬学的に許容し得る」は、本明細書において、堅実な医学判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題又は合併症がなく、かつ妥当な有益性/リスク率に相応している、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適している、化合物、材料、

50

組成物及び／又は剤形を指すために使用される。

#### 【0029】

本明細書において使用されるとき、「薬学的に許容し得る塩」とは、その酸性又は塩基性塩を作ることにより親化合物が修飾されている、開示化合物の誘導体のことを指す。薬学的に許容し得る塩の例は、非限定的に、アミンのような塩基性残基の鉱酸又は有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ又は有機塩；等を包含する。例えば、そのような塩は、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2, 2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2, 2', 2"-ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2, 2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2, 5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、硫酸ドデシル、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、リジン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸からの塩を含む。好ましい塩は、L-マンデル酸及びマレイン酸である。さらなる薬学的に許容し得る塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からのカチオンで形成されることができる(また、Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。

#### 【0030】

本発明の薬学的に許容し得る塩は、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から、慣用の化学的方法により合成することができる。一般に、かかる塩は、遊離の酸又は塩基の形態のこれらの化合物を、水中、又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルのような有機希釈剤中、又はそれらの混合物中、十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって、調製することができる。

#### 【0031】

例えば、本発明の化合物を精製するか又は単離するために有用な、上記以外の酸の塩(例えば、トリフルオロ酢酸塩)もまた、本発明の一部を構成する。

#### 【0032】

生物学的データ

BACE1アッセイ(アッセイ1)

化合物の阻害活性を、市販の基質 HiLyte Fluor (商標) 488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys- (QXL (商標) 520) -OH (配列番号: 1) (AnaSpec, San Jose, CA)、及び切断型ヒト  $\gamma$ -セクレターゼ (myc-his タグに融合され、かつ HEK293/BACE<sub>ect</sub> 細胞から OptiMEM (商標) (Invitrogen) 中に分泌された BACE1 (アミノ酸 1-454)) を用いて、BACE1 活性の蛍光クエンチングアッセイによって評

価した。基質をDMSO中、1 mg/mLで溶解した。

#### 【0033】

アッセイは、384ウェルプレート内で、総アッセイ容量50 µL中、BACE1の細胞外ドメインを含むOptiMEM(商標)(24時間かけて採取し、遠心分離により細胞片を排除した上清)の存在下、所望の2倍の濃度の試験化合物及び2% DMSOを含有する水25 µL、1 µM 基質ペプチド、20 mM NaOAc(pH 4.4)、及び0.04% Triton-X100で実施した。一般に、化合物希釈液25 µLをプレートに入れ、続いて、0.2% Triton X-100を含む水で1:10に希釈したOptiMEM(商標)を含有するBACE1 10 µLを添加した。反応を、NaOAc緩衝液中の基質15 µLの添加により開始した。反応物を室温(暗所)でインキュベートし、Envision(登録商標) Multilabel Reader(Perkin Elmer)により、基質の切断を、60分間の動力学的として記録した(励起波長: 485 nm、蛍光波長: 538 nm)。酵素を含有しないブランクウェルを各プレートに含めた。

#### 【0034】

蛍光強度は、384個のウェルすべてで反応の速度を導出するために、時間に対して回帰した。これらの速度は、1% DMSOを含有する無阻害対照を100%として及び酵素の非存在下で行われたブランク対照を0%として用いて、パーセントコントロールを計算するために使用した。IC<sub>50</sub>値は、Assay Explorer(登録商標)を使用して試験化合物濃度に対するパーセントコントロールを当て嵌めて計算した。

#### 【0035】

hERG-チャネルアッセイ(アッセイ2)

細胞: HEK(ヒト胚腎臓)293細胞を、hERG cDNAで安定的にトランスフェクトした。

#### 【0036】

ピペットと溶液:

細胞を、下記を含有する浴溶液で灌流した(mM): NaCl(137)、KCl(4.0)、MgCl<sub>2</sub>(1.0)、CaCl<sub>2</sub>(1.8)、グルコース(10)、HEPES(10)、pH 7.4(NaOHを用いて)。パッチピペットは、水平ブラーを使用してハウケイ酸ガラス管から作製されており、下記を含有するピペット溶液で充填した(mM): K-アスパラギン酸(130)、MgCl<sub>2</sub>(5.0)、EGTA(5.0)、K<sub>2</sub>ATP(4.0)、HEPES(10.0)、pH 7.2(KOHを用いて)。微小電極の抵抗値は、2~5 MΩの範囲であった。

#### 【0037】

刺激及び記録:

膜電流を、EPC-10パッチクランプ増幅器及びPatchMasterソフトウェアを用いて記録した。hERG媒介膜電流を、パッチクランプ技術の全細胞構成を使用して、35°Cで記録した。トランスフェクトされたHEK293細胞を、-60 mVの保持電位に固定し、hERG媒介不活性化テール(tail)電流を、15秒間隔で繰り返される固定振幅を有するパルスパターン(活性化/不活性化: 2000 ms間に40 mV; リカバリー: 2 ms間に-120 mV; 2 msで40 mVに上昇; テール電流の不活性化: 50 ms間に40 mV)を使用して誘発した。各パルス間のインターバルの間に、0.2倍に縮小した4つのパルスを、P/nリーク電流差し引き法のために記録した。安全に許容できるリングングのない記録レベルまで、R<sub>s</sub>補償を用いた。

#### 【0038】

化合物の調製及び適用:

試験化合物の様々な濃度を、検査される様々な細胞のそれぞれに順次適用した。ベースライン電流の定常状態レベルを、第1試験化合物濃度の適用前に、少なくとも6つのスイープについて測定した。

#### 【0039】

試験化合物をDMSOに溶解してマスターストック溶液を生成し、これをDMSOでさらに希釈して、より低い濃度のために必要なストック溶液とした。細胞外緩衝液中の最終

希釈は、実験を開始する前にそれぞれ、1 : 1 0 0 0 希釈工程によりこれらのストックから新たに調製した。

【0040】

データ分析：

ピーク電流振幅は、+ 4 0 mVまでのランプの後で3 ms測定した。ベースライン及び各濃度について、次の濃度を適用する前の最後の3つのスイープのピーク電流を平均した。残留電流 ( $I / I_0$ ) は、実際の平均ピーク電流と平均ベースラインピーク電流の割合として、各細胞について計算した。

【0041】

インビトロ・リン脂質症アッセイ (アッセイ3)

10

試験化合物のリン脂質形成 (phospholipidogenic) 電位を、ヒト造血U937細胞株を用いてアッセイした。試験原理は、細胞を蛍光色素ナイルレッドで染色することによりリン脂質含量を分析することであった。

【0042】

U937細胞を、10% FBS、1% DMSO、及び0.005% ゲンタマイシンを含むRPMI培地中、 $0.5 \times 10^6$  細胞/mLで細胞培養プレートに播種した。細胞を、標準的培養条件下、様々な濃度の試験化合物を含むか又は含まずに、48時間培養した。

【0043】

収集のために、細胞を130 × gで4分間遠心分離し、PBSで1回洗浄した。次に、 $2 \times 0.5$  mLの細胞懸濁液を、非固定細胞の測定のために調製した (ヨウ化プロピジウム (PI) の生存能力測定用に0.5 mL及びナイルレッド測定用に0.5 mL)。

20

【0044】

残りの細胞を、3.7%ホルムアルデヒドで30分間固定した。さらなる遠心分離工程の後、細胞をナイルレッド処理溶液1.3 mL (1 µg/mL) で再懸濁し、室温で5分間インキュベートした。次いで、細胞懸濁液をPBS 3 mLで2回洗浄し、130 × gで4分間遠心分離した。上清を廃棄し、細胞をPBS 0.5 mLで再懸濁し、フローサイトメトリ測定のために保持した。

【0045】

0.5 mLの非固定細胞サンプルのナイルレッド染色のために、使用準備済ナイルレッド溶液50 µL (10 µg/mL) をサンプル毎に加えた。サンプルを、氷上に5分間保持した。その後、それらを、PBS 4 mLで1回洗浄 (4、250 × g、8分間) し、最後にPBS 400 µLに再懸濁し、フローサイトメトリ測定のために保持した。

30

【0046】

生存率測定のために、使用準備済PI溶液12.5 µL (10 µg/mL) を非固定細胞懸濁液0.5 mLに添加した。15分間の氷上でのインキュベーションの後、サンプルをCoulter Epics XL/MCL フローサイトメーターを使用するフローサイトメトリにより測定した。

【0047】

各サンプルの細胞の生存率を、チャンネル2 (568 ~ 590 nm) でのPI含有量のフローサイトメトリ測定によって決定した。生細胞と死細胞との間の蛍光依存分化のためのカットオフゲートは、細胞培養培地対照サンプルの解析に基づいて規定された。

40

【0048】

対照サンプルに対して90%以上の細胞生存率を有するサンプルだけを、リン脂質症について分析した。各ナイルレッドサンプル (非固定サンプル及び固定サンプル) を、チャンネル1 (504 ~ 541 nm) 及びチャンネル4 (660 ~ 680 nm) でのフローサイトメトリによって測定した。

【0049】

各チャンネル毎に、試験サンプルの相対ナイルレッド蛍光強度を、対照サンプルと比較して計算し、対照蛍光強度のパーセントとして表した。試験化合物のリン脂質形成電位及び

50

第一の有効濃度 (FEC) の評価は、固定細胞及び非固定細胞についての両方の波長における蛍光強度に基づいて手作業で行われた。

#### 【0050】

インビトロ肝細胞安定性アッセイ (アッセイ4)

試験化合物の代謝分解を、肝細胞懸濁液中でアッセイした。凍結保存肝細胞を、5% 菌種血清を含有する適切な緩衝系 (例えば、ダルベッコ改変イーグル培地 + グルカゴン 3.5  $\mu\text{g}$  / 500 mL、インスリン 2.5 mg / 500 mL、及び 3.75 mg / ヒドロコルチゾン 500 mL) 中でインキュベートした。インキュベーター (37、10%  $\text{CO}_2$ ) 中で30分間のプレインキュベーション (37、10%  $\text{CO}_2$ ) に続き、試験化合物溶液 5  $\mu\text{L}$  (80  $\mu\text{M}$ ; DMSOストック溶液中の2mMから調製し、培地で1:25に希釈した) を、肝細胞懸濁液 395  $\mu\text{L}$  (0.25 ~ 5  $\times 10^6$  細胞/mL範囲中の細胞密度、典型的には1  $\times 10^6$  細胞/mL; 試験化合物の最終濃度 1  $\mu\text{M}$ 、最終DMSO濃度 0.05%) 中に加えた。

#### 【0051】

細胞を6時間インキュベート (インキュベーター、Orbitalシェーカー) し、試料 (25  $\mu\text{L}$ ) を0、0.5、1、2、4及び6時間時に採取した。試料をアセトニトリル中に移し、遠心分離 (5分間) によりペレット化した。上清を新しい96 DeepWell (商標) プレートに移し、窒素下で蒸発させ、再懸濁した。化合物の減少は、HPLC-MS/MSによって分析した。CL<sub>int</sub> (インビトロ肝固有クリアランス (hepatic intrinsic clearance)) を、以下のように算出した：

$$CL_{int} = \text{用量} / AUC = (C_0 / CD) / AUC + C_{last} / k \times 1000 / 60$$

$C_0$  : インキュベーション中の初期濃度 [ $\mu\text{M}$ ] ;

CD : 生細胞の細胞密度 [細胞/mL] ;

AUC : 曲線下面積 [ $\mu\text{M} \times \text{h}$ ] ;

$C_{last}$  : 最後のデータ点の濃度 [ $\mu\text{M}$ ] ;

k : 化合物の減少についての回帰直線の傾き (slope) [ $\text{h}^{-1}$ ] 。

#### 【0052】

算出したインビトロ肝固有クリアランスを、固有インビボ肝クリアランス (CL<sub>int, in vivo</sub>) にスケールアップし、かつ以下のように、算出したインビトロ肝固有クリアランスを用いて肝臓モデル (ウェル・スタード (well-stirred) モデル) の使用により肝インビボ血液クリアランス (CL) を予測した：

$$CL_{int, in vivo} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] = (CL_{int} [\mu\text{L} / \text{分} / 10^6 \text{細胞}] \times \text{肝細胞充実性 (hepatocellularity)} [10^6 \text{細胞} / \text{g 肝臓}] \times \text{肝臓因子} [\text{g} / \text{kg 体重}]) / 1000$$

$$CL [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] = CL_{int, in vivo} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] \times \text{肝血流量} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] / (CL_{int, in vivo} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] + \text{肝血流量} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}])$$

#### 【0053】

インビボ血中クリアランスを肝血流量のパーセントに変換した (% Q<sub>h</sub>) :

$$\% Q_h = CL [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] / \text{肝血流量} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] \times 100$$

肝細胞充実性、ヒト : 1.2  $\times 10^7$  細胞 / g 肝臓 ;

肝臓因子、ヒト : 25.7 g / kg 体重 ;

肝血流量、ヒト : 21 mL / (分  $\times$  kg) 。

#### 【0054】

ラット脳 A 低減アッセイ (アッセイ5)

本発明の化合物のインビボ有効性を、ラット脳 A 低減 (減少) アッセイにおいて実証し、データを表3に示す。5 ~ 6週齢の雄性Sprague-Dawleyラットを使用して、脳アミロイドペプチド A 1-x を低減する本発明の化合物の能力を実証した。化合物は、表3に示すように、単一用量で、1% ポリソルベート-80及び0.5% Natrosol (登録商標) で強制経口投与した。動物を、投与の3時間後に屠殺し、脳を切除し、小脳と左右の脳と



に解剖し、液体窒素中で急速冷凍した。

【0055】

プロテアーゼ阻害剤 (cOmplete, Roche Applied Science) を補填した 20 mM Tris - HCL、pH 8.5、0.2 % Triton-X100 中、ガラス製 Dounce ホモジナイザーを用いて、  
10 脳を、4 でホモジナイズ (重量当たり 5 容量) した。ホモジネートを 120,000 × g で 4 にて 60 分間遠心分離し、上清を回収し、化学発光検出 (Meso-Scale Discovery (MSD), Rockville, MD) を用いるイムノアッセイを使用して A<sub>1-x</sub> を分析した。

【0056】

ストレプトアビジン 96 ウェルプレート (MSD) を、Orbital シェーカー上で室温にて 1 時間、5 % Blocker A 溶液 (MSD) を用いてプレブロックし、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で 4 回洗浄した。ウェルを、ビオチン化抗体 SIG-39155 (クローン M3.2、齧歯類 A のアミノ酸の 10-15 に対して特異的) の 20 ng / ウェルで室温にて 1 時間プリコーティングし、PBS で 4 回洗浄した。A<sub>1-x</sub> の分析のために、切除された脳の溶解物又は A<sub>1-40</sub> 標準物質 (8 ~ 500 pg / mL、2 倍増量) のいずれかの 25 µL を、絶えず振盪しながら室温で 1 時間インキュベートした。ウェルを PBS で 4 回洗浄し、検出抗体 (MSD により供給される Sulfo-TAG 標識 抗-A<sub>40</sub> 抗体) 25 µL を加え、室温で 1 時間インキュベートした。PBS で 4 回洗浄の後、化学発光検出試薬 (Read Buffer T, MSD) 150 µL を加え、プレートを MSD Sector Imager 6000 機器で読み取った。校正曲線を、非線形 4 パラメーター回帰モデルに当て嵌め、A<sub>1-x</sub> の濃度を、  
20 切除された脳の溶解物を含有する各ウェル毎に計算した。A<sub>1-x</sub> 低減の割合を、溶剤のみで処置した動物からの脳について得られた平均 A<sub>1-x</sub> 濃度との差異に基づいて算出した。

【0057】

表 1 は、本発明の化合物の下記の特性を示す： アッセイ 1 で測定された BACE1 阻害能力、アッセイ 2 で測定された hERG 阻害、アッセイ 3 で測定されたリン脂質症の第一有効濃度 (FEC)、及びアッセイ 4 で測定された代謝安定性。

【0058】

【表 1】

表 1.

実施例#	BACE1 IC <sub>50</sub> nM (アッセイ 1)	%阻害 hERG @ 10 $\mu$ M (アッセイ 2)	リン脂質症 FEC IC <sub>50</sub> $\mu$ M (アッセイ 3)	インビトロヒト 肝細胞 % Qh @ 1 $\mu$ M (アッセイ 4)
1	14.6	13	400	0
2	10.3	4.5	400	1.6
3	3.0	20	200	3.1
4	2.7	13	800	6.1
5	2.6	12	400	6.1
6	6.3	1.8	400	11
7	3.4	15	400	13
8	1.9	6	800	19.1
9	10.7	2.5	400	12.4
10	10.6	33	>100	0
11	14.6	19	200	0
12	6.8	15	100	0
13	8.7	12	200	4.2
14	4.5	27	200	5.2
15	9.7	15.2	800	22.9
16	9.4	1.4	200	19

10

20

30

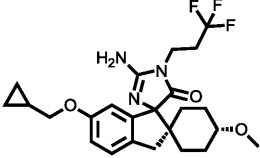
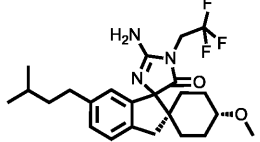
## 【 0 0 5 9 】

表 2 は、WO 2010/105179に記載されている特定の比較化合物と比べて、本発明の化合物が以下の特性の少なくとも一つを有することを示すデータを提供する： 1) B A C E 1 酵素アッセイにおいて有意により低い I C <sub>50</sub> 阻害値、h E R G の有意により低いパーセント阻害、リン脂質症の誘起に対する有意により低い性向、及び有意により大きな代謝安定性。

## 【 0 0 6 0 】

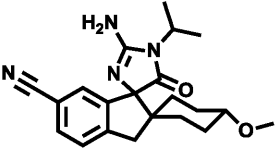
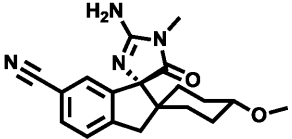
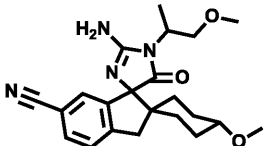
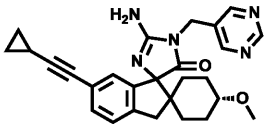
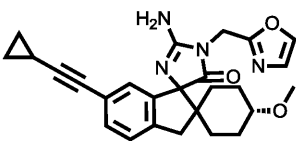
【表 2】

表 2.

実施例#	BACE1 IC50 nM (アッセイ 1)	%阻害 hERG @ 10 $\mu$ M (アッセイ 2)	リン脂質症 FEC IC50 $\mu$ M (アッセイ 3)	インビトロヒト 肝細胞% Qh @ 1 $\mu$ M (アッセイ 4)
比較 1				
1	14.6	13	400	0
 WO2010/105179 中の 428	8.3	87	-	-
 WO2010/105179 中の 512	3.5	89	-	88

10

20

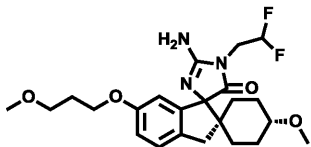
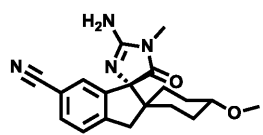
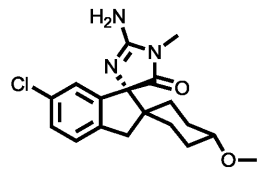
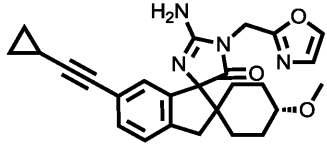
比較 2				
10	10.6	33	>100	0
 WO2010/105179 中の 121	107	-	-	-
 WO2010/105179 中の 174	16	90	400	14
比較 3				
3	3.0	20	200	3.1
 WO2010/105179 中の 251	256	-	-	-
比較 4				
12	6.8	15	100	0
 WO2010/105179 中の 255	1.1	60	25	36
 WO2010/105179 中の 249	5.1	60	-	8.5

10

20

30

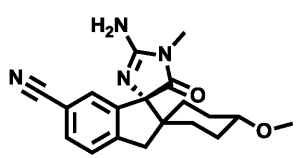
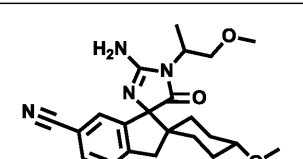
40

比較 5				
2	10.3	4.5	400	1.6
 WO2010/105179 中の 602	7.3	36	50	43
 WO2010/105179 中の 174	16	90	400	14
比較 6				
11	14.6	19	200	0
 WO2010/105179 中の 172	19	58	100	-
 WO2010/105179 中の 249	5.1	60	-	8.5

10

20

30

比較 7				
8	1.9	6	800	19.1
 WO2010/105179 中の 174	16	90	400	14
 WO2010/105179 中の 251	256	-	-	-

10

20

## 【 0 0 6 1 】

アッセイ 5 に記載のように、脳 A を減少させる本発明の化合物の能力をラットにおいて実証し、そしてインビボでの有効性のデータを表 3 に示す。

## 【 0 0 6 2 】

## 【 表 3 】

表 3.

実施例	用量 (mg/kg)	% A $\beta$ 減少
1	25	25
2	12.5	40
4	12.5	21
7	25	58
9	25	42

30

## 【 0 0 6 3 】

## 処置方法

本発明は、対象において上昇した  $\beta$ -アミロイド沈着又は  $\beta$ -アミロイドレベルにより特徴付けられる障害又は疾患の処置において有用である化合物に関し、 $\beta$ -セクレターゼ酵素 (BACE 1) 活性の阻害は、神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害により特徴付けられる障害、認知症、ならびに  $\beta$ -アミロイド沈着及び / 又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患の治療、寛解又は予防を含むがこれらに限定されず、治療上有効である。

40

## 【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は、アルツハイマー病、トリソミー 21 (ダウン症)、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血 (HCHWA-D)、老年認知症、脳アミロイド血管症、変性認知症、血管及び変性由来の混合型認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺に関連する認知症、皮質基底変性に関連する認知症、アルツハイマー病のびまん

50

性レビー小体型、萎縮型加齢黄斑変性症（A M D）及び緑内障の処置に有用である。「中央地理的萎縮」としても知られている、A M Dの「萎縮（dry）」形態は、神経感覚網膜下の網膜色素上皮層への萎縮に起因し、これが、目の中央部の光受容体（桿体及び錐体）の損失により視力低下を引き起こす。この病態に対して医学的又は外科的処置は現在のところ利用不可能である。これまでのところ利用可能な処置（例えば、国立眼研究所（National Eye Institute）によって提案された）は、萎縮黄斑変性症の進行を遅らせ得る抗酸化剤である、ルテイン及びゼアキサンチンの高用量と一緒にビタミンサプリメントの使用が含まれる。緑内障は、目内部の流体圧力が増し、それにより視神経及び視力の低下に不可逆的な損傷を引き起こす疾患である。A は、実験的緑内障においてアポトーシス網膜神経節細胞と共同在し、かつ用量及び時間依存的様式で有意な網膜神経節細胞のアポトーシスを誘導する。

10

【0065】

したがって、本発明は、医薬としての、化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0066】

さらに、本発明は、 $\alpha$ -セクレターゼ酵素（BACE1）活性の阻害が治療上有効である、疾患及び/又は病態の処置における化合物の使用に関する。

【0067】

さらに、本発明は、神経変性障害、認知機能低下、認知機能障害により特徴付けられる障害、認知症、及び $\beta$ -アミロイド沈着又は神経原線維変化の産生により特徴付けられる疾患の処置における化合物の使用に関する。

20

【0068】

したがって、本発明は、アルツハイマー病、トリソミー21（ダウン症）、オランダ型遺伝性アミロイドーシス脳出血（HCHWA-D）、老年認知症、脳アミロイド血管症、変性認知症、血管及び変性由来の混合型認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上性麻痺に関連する認知症、皮質基底変性に関連する認知症、アルツハイマー病のびまん性レビー小体型、萎縮型A M D、及び緑内障の処置における本発明の化合物の使用に関する。

【0069】

本発明はまた、それを必要とする患者における過剰なBACE1活性に関する又は関連する障害の処置のための方法であって、該患者に有効量の開示化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、方法を提供する。本発明はまた、それを必要とする対象におけるBACE1活性を阻害するための方法であって、有効量の少なくとも1つの開示化合物又はその薬学的に許容し得る塩を対象に投与すること及び/又は対象の受容体と有効量の少なくとも1つの開示化合物又はその薬学的に許容し得る塩とを接触させることを含む、方法を提供する。本発明はまた、それを必要とする対象における $\beta$ -アミロイド沈着を寛解させるための方法であって、該対象に有効量の少なくとも1つの開示化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0070】

本発明は、それを必要とする対象におけるBACE1媒介の障害を処置する又は寛解するための治療法であって、それを必要とする対象に有効量の本明細書において記載された本発明の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩もしくはその組成物を投与することを含む、治療法を含む。

40

【0071】

本明細書において使用されるとき、用語「対象」及び「患者」は、互換的に使用してもよく、処置を必要とする哺乳動物、例えば、ペット（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には、対象は処置を必要とするヒトである。

【0072】

本明細書において使用されるとき、用語「処置すること」又は「処置」は、所望の薬理

50

学的及び／又は生理学的効果を得ることを指す。効果は、予防的（すなわち、障害又は疾患が発生する可能性を減少させること）又は治療的であることができ、これには、部分的又は十分に、以下の結果の一つ以上を達成することを含む：疾患、障害または症候群の程度を部分的に又は完全に減少させること；臨床症状又は障害に関連する指標を寛解する又は改善すること；あるいは疾患、障害又は症候群の進行の可能性を遅らせる、阻害する又は減少させること。

#### 【 0 0 7 3 】

1日当たり利用可能な本発明の化合物の用量範囲は、通常、0.1～3000mg、好ましくは1～2000mg、より好ましくは10～1000mg、最も好ましくは50～500mgである。各用量単位は、好都合には0.1～1000mg、好ましくは25～250mgを含有し得る。

10

#### 【 0 0 7 4 】

実際の薬学的有効量又は治療用量は、当然、当業者に公知の要素、例えば、患者の年齢及び体重、投与の経路ならびに疾患の重篤度に依存するであろう。いずれの場合でも、本組み合わせ（combination）は、患者の特有の状態に基づき、薬学的に有効な量を送達することを可能にする用量及び方法で投与されるであろう。

#### 【 0 0 7 5 】

##### 医薬組成物

本発明の化合物を投与するための適切な製剤は、当業者には明らかであろうし、かつ例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サッシェ剤、注射剤、吸入剤、及び粉末剤等を含む。医薬活性化合物の含量は、組成物全体の0.1～95wt.-%、好ましくは5～90wt.-%の範囲内にあるべきである。

20

#### 【 0 0 7 6 】

適切な錠剤は、例えば、1種以上の本発明の化合物を、公知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、佐剤、界面活性剤、結合剤及び／又は滑沢剤と混合することによって得てもよい。錠剤はまた、幾つかの層からなってもよい。

#### 【 0 0 7 7 】

##### 併用療法

一つの実施態様において、本発明は、本明細書において記載された疾患又は障害を処置する又は寛解するための併用療法を含む。併用療法は、本発明の少なくとも1つの化合物を、下記群より選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて投与することを含む：例えば、

30

セクレターゼ阻害剤又はモジュレーター；Aオリゴマー又はA原線維の形成をブロックするアミロイド凝集阻害剤（例えば、ELND-005）；直接的又は間接的に作用する神経保護及び／又は疾患修飾物質；抗-酸化体（例えば、ビタミンE又はギンコライド）；抗炎症作用物質（例えば、COX阻害剤である、付加的に又は排他的にA低下特性を有するNSAID）；HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネベジル、リバスチグミン、タクリン、及びガランタミン）；NMDA受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）；AMPA受容体アゴニスト；AMPA受容体陽性モジュレーター、AMPAkinase、モノアミン受容体再取り込み阻害剤、神経伝達物質の濃度又は放出を調節する物質；成長ホルモンの分泌を誘導する物質（例えば、イブタモレン・メシラート及びカプロモレリン）；CB-1受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト；抗生物質（例えば、ミノサイクリン又はリファンピシン）；PDE2、PDE4、PDE5、PDE9、PDE10阻害剤、GABAA受容体インバースアゴニスト、GABAA受容体アンタゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト又は部分アゴニスト又は陽性モジュレーター、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性受容体アゴニスト又は部分アゴニスト又は陽性モジュレーター、 $\alpha_7$ ニコチン性受容体アゴニスト又は部分アゴニスト又は陽性モジュレーター；ヒスタミンH3アンタゴニスト、5HT-4アゴニスト又は部分アゴニスト、5HT-6アンタゴニスト、 $\alpha_2$ -アドレノ受容体アンタゴニスト、カルシウムアンタゴニスト、ムスカリン受容体M1アゴニスト又は部分アゴニスト又は陽

40

50



性モジュレーター、ムスカリン受容体 M 2 アンタゴニスト、ムスカリン受容体 M 4 アンタゴニスト、代謝型グルタミン酸 - 受容体 5 陽性モジュレーター、抗うつ薬、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン及びトラゾドン；抗不安薬、例えば、ロラゼパム及びオキサゼパム；抗精神病薬、例えば、アリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン及びジブラシドン、ならびに本発明の化合物の効力及び／又は安全性を増大させ、及び／又は望ましくない副作用が低減されるようなやり方で受容体又は酵素を調節する他の物質。本発明の化合物はまた、上記の疾患及び病態の処置のための免疫療法（例えば、A もしくはその一部との能動免疫化、又はヒト化抗 - A 抗体もしくはナノボディとの受動免疫化）と組み合わせて使用し得る。

10

#### 【0078】

併用療法は、本発明の化合物と1つ以上の他の薬剤の併用投与（co-administration）、該化合物及び1つ以上の他の薬剤の連続投与（sequential administration）、化合物及び1つ以上の他の薬剤を含有する組成物の投与、又は該化合物及び1つ以上の他の薬剤を含有する別個の組成物の同時投与（simultaneous administration）を含む。

#### 【0079】

##### 実験の部

##### 化合物の調製方法

本発明の化合物は、容易に入手可能な試薬及び出発物質を利用する慣用の方法を用いて調製することができる。本発明の中間体の調製において使用される試薬は、商業的に得ることができるか、又は文献に記載された標準的な手順によって調製することができるかのいずれかである。

20

#### 【0080】

マイクロ波反応は、Discover SPシステムを使用してCEM反応器中、又はBiotage, Initiator 60 EXP中で行った。NMRデータが提示される場合、スペクトルは、Varian-400（400MHz）で得られた。スペクトルは、重水素化溶媒を基準として括弧内に示されるプロトンの数、多重度及び、特定の場合、結合定数と共にテトラメチルシランからのppm低磁場として報告される。化合物は、以下に記載するような基本的な分取HPLC法によって精製した。

#### 【0081】

##### 方法1：

移動相A：水（0.05% NH<sub>4</sub>OHを含む）；移動相B：ACN；流速：2.5 mL / 分；検出：UV 220 nm / 254 nm；カラム：Phenomenex Gemini C18 250 \* 30 mm \* 5 µm；カラム温度：30。

時間（分単位）	% A	% B
0.0	6.8	3.2
12.00	3.8	6.2
12.20	0	10.0
13.5	0	10.0
13.7	9.0	1.0

40

#### 【0082】

##### 方法2：

移動相A：水（0.05% NH<sub>4</sub>OHを含む）；移動相B：ACN；流速：2.5 mL / 分；検出：UV 220 nm / 254 nm；カラム：Durashell C18 250 \* 30 mm \* 5 µm；カラム温度：30。

時間（分単位）	% A	% B
0.0	6.7	3.3
12.00	4.7	5.3
12.20	0	10.0
13.5	0	10.0

50

1 3 . 7

9 0

1 0

## 【 0 0 8 3 】

L C - M S データは、以下のクロマトグラフィー条件を利用することによって得られた  
:

## 【 0 0 8 4 】

方法 1 :

H P L C システム : Waters ACQUITY ; カラム : Waters ACQUITY CSH ( 商標 ) C18 1 . 7  
μ M

ガードカラム : Waters Assy. Frit、0 . 2 μ M、2 . 1 mm ; カラム温度 : 4 0

移動相 A : T F A : 水 ( 1 : 1 0 0 0、v : v )、移動相 B : T F A : A C N ( 1 : 1 0  
0 0、v : v ) ; 流速 : 0 . 6 5 mL / 分 ; 注入量 : 2 μ L ; 収集時間 : 約 1 . 5 分間

10

## 【 0 0 8 5 】

勾配プログラム :

時間 ( 分 )	B %
0	1 0
0 . 8	9 0
1 . 2 0	9 0
1 . 2 1	1 0

## 【 0 0 8 6 】

質量分析計パラメータ

20

質量分析計 : Waters SQD ; イオン化 : 陽性エレクトロスプレーイオン化 ( E S I ) ; モ  
ードスキャン ( 0 . 2 秒毎に 1 0 0 ~ 1 4 0 0 m/z ) ; E S キャピラリー電圧 : 3 . 5 kV  
; E S コーン電圧 : 2 5 V ; ソース温度 : 1 2 0 ; 脱溶媒和温度 : 5 0 0 ; 脱溶  
媒和ガス流 : 窒素設定 6 5 0 ( L / 時間 ) ; コーンガス流 : 窒素設定 5 0 ( L / 時間 )

## 【 0 0 8 7 】

方法 2 :

H P L C システム : D A - 及び M S - 検出器を備えた Waters Alliance ; カラム : Water  
s XBridge C18 4 . 6 × 3 0 mm、3 . 5 μ m ; カラム温度 : 6 0 .

移動相 : A : T F A : 水 ( 1 : 1 0 0 0、v : v ) 移動相 B : M e O H ; 流速 : 4 mL  
/ 分

30

勾配プログラム :

時間 ( 分 )	B %
0	5
1 . 6	1 0 0
1 . 8 5	1 0 0
1 . 9	1 0 0

## 【 0 0 8 8 】

方法 3 :

H P L C システム : D A - 及び M S - 検出器を備えた Waters Alliance ; カラム : Water  
s XBridge C18 4 . 6 × 3 0 mm、3 . 5 μ m ; カラム温度 : 6 0 .

40

移動相 : A : T F A : 水 ( 1 : 1 0 0 0、v : v ) 移動相 B : A C N ; 流速 : 5 mL / 分

勾配プログラム :

時間 ( 分 )	B %
0	3
0 . 2	3
1 . 6	1 0 0
1 . 7	1 0 0

## 【 0 0 8 9 】

方法 4 :

H P L C システム : D A - 及び M S - 検出器を備えた Waters Alliance Detector ; カラ

50

Δ : Waters XBridge C18 4 . 6 × 3 0 mm、3 . 5 μ m ; カラム温度 : 6 0 。

移動相 : A : T F A : 水 ( 1 : 1 0 0 0 、 v : v ) 移動相 B : M e O H ; 流速 : 4 mL / 分

勾配プログラム :

時間 ( 分 )	B %
0	5
0 . 2	5
1 . 5	1 0 0
1 . 7 5	1 0 0
1 . 8 5	5

10

【 0 0 9 0 】

化合物の S F C 分離及び特性を、以下の方法により実施した :

【 0 0 9 1 】

方法 A :

機器 : Thar SFC 80 ; カラム : A D 2 5 0 mm \* 3 0 mm、5 μ m ; 移動相 : A : 超臨界 C O<sub>2</sub>、B : I P A ( 0 . 0 5 % D E A )、6 0 mL / 分で A : B = 8 0 : 2 0 ; カラム温度 : 3 8 ; ノズル圧力 : 1 0 0 Bar ; ノズル温度 : 6 0 ; 蒸発温度 : 2 0 ; トリマー温度 : 2 5 ; 波長 : 2 2 0 nm。

【 0 0 9 2 】

方法 B

機器 : SFC MG2 ; カラム : O J 2 5 0 mm \* 3 0 mm、5 μ m ; 移動相 : A : 超臨界 C O<sub>2</sub>、B : M e O H ( 0 . 0 5 % D E A )、7 0 mL / 分で A : B = 9 0 : 1 0 ; カラム温度 : 3 8 ; ノズル圧力 : 1 0 0 Bar ; ノズル温度 : 6 0 ; 蒸発温度 : 2 0 ; トリマー温度 : 2 5 ; 波長 : 2 2 0 nm。

20

【 0 0 9 3 】

本発明は、以下の略語が使用され得る、以下の実施例により例示される。

【 0 0 9 4 】

【表 4】

略語	意味
ACN	アセトニトリル
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル又は <i>t</i> -ブトキシカルボニル
Boc <sub>2</sub> O	二炭酸ジ- <i>tert</i> -ブチル
brine	飽和 NaCl 水溶液
DAST	(ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド
DCM	塩化メチレン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et	エチル
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDCI	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
EtI	ヨウ化エチル
Et <sub>3</sub> N	トリエチルアミン
Et <sub>2</sub> O	エチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
min	分
MeOH	メタノール
MeI	ヨウ化メチル
Me	メチル
Me <sub>2</sub> S	ジメチルスルフィド
MsCl	メタンスルホンクロリド

10

20

30

40

50

略語	意味
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
mg	ミリグラム
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NCS	N-クロロスクシンアミド
PdCl <sub>2</sub> dppf	[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム(II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0)
PE	石油エーテル
rt	室温
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
<i>t</i> -BuOK	カリウム <i>tert</i> ブトキシド
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> ブチルリチウム
<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> -BH <sub>3</sub>	<i>tert</i> ブチルアミン-ボラン錯体
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> ブチルペルオキシド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
Ti(OEt) <sub>4</sub>	チタンテトラエトキシド
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMSI	ヨウ化トリメチルシリル
v	容量
XPhos	ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソ-プロピル-1,1'-ビフェニル
Zn(CN) <sub>2</sub>	シアン化亜鉛

10

20

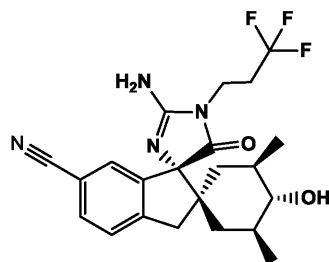
30

40

【 0 0 9 5 】

実施例 1

## 【化 3】

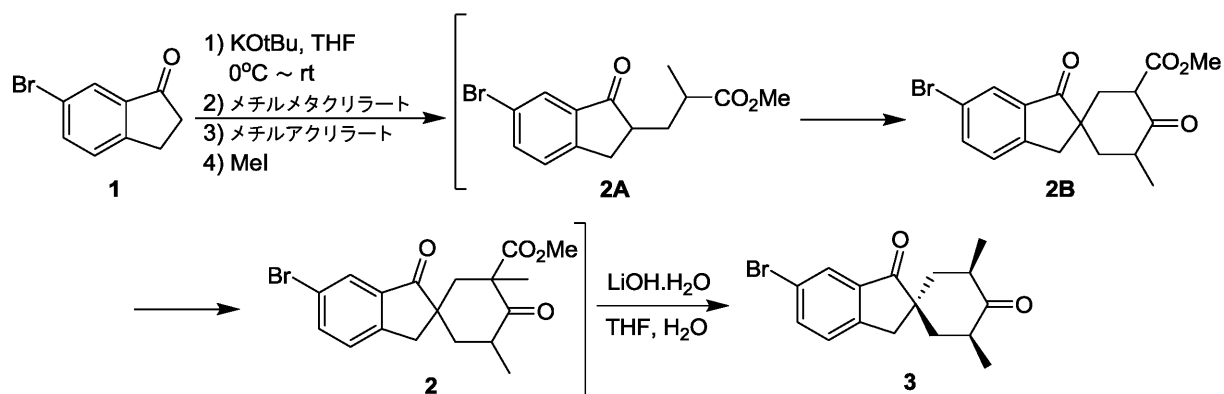


## 【 0 0 9 6 】

10

工程 1： 中間体 3 の合成

## 【化 4】



20

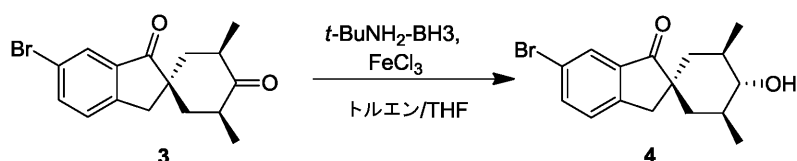
無水 THF (1 L) 中の 6 - プロモ - インダン - 1 - オン (100.00 g、473.8 mmol) の混合物に、0 で、*t*-BuOK (58.5 g、521.2 mmol) を加えた。5 分後、混合物を室温に温め、さらに 10 分間撹拌した後、メチルメタクリレート (49.8 g、53.2 mL、497.5 mmol、1.05 当量) を一度に加えた。2 時間後、メチルアクリレート (49.0 g、51.2 mL、568.6 mmol、1.2 当量) を反応混合物に加えた。室温で 3 時間の撹拌の後、MeI (101 g、44.3 mL、710.7 mmol、1.5 当量) を反応混合物に加え、混合物をさらに 16 時間撹拌した。H<sub>2</sub>O (1 L) を加え、続いて LiOH · H<sub>2</sub>O (79.5 g、1895 mmol、4.0 当量) を加えた。混合物を室温で 28 時間撹拌した。THF を減圧下で除去した。残留物を H<sub>2</sub>O (1 L) で希釈し、濾過し、濾液が中性になるまで H<sub>2</sub>O で洗浄した。生成物を MeOH で洗浄して、中間体 3 (50 g) を与えた。

30

## 【 0 0 9 7 】

工程 2： 中間体 4 の合成

## 【化 5】



40

FeCl<sub>3</sub> (6.0 g、37.0 mmol) とトルエン (60 mL) との混合物を、0 に冷却した。THF (48 mL) 中の中間体 3 (11.9 g、37.0 mmol) の混合物を、上記混合物に加えた。混合物を 0 で 5 分間撹拌し、次に -10 に冷却した。THF (12 mL) 中の *t*-BuNH<sub>2</sub> · BH<sub>3</sub> (3.5 g、40.7 mmol) の溶液を、反応混合物に -10 で滴下した。反応混合物を約 -10 で 30 分間撹拌し、HCl 水溶液 (6N、10 mL) でクエンチし、約 0 で 30 分間撹拌し、次に室温に温まるにまかせた。混合物を

50

濃縮してTHFを除去し、トルエン(60 mL)を加えた。水層を除去し、有機相を水(3 × 60 mL)で洗浄した。有機相を半分の容量に濃縮し、50 に加熱して溶液を得て、次に1時間かけて0 に冷却し、0 で1時間保持した。固体を濾過し、冷(0 )トルエン(12 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物4(9.93 g)を与えた。

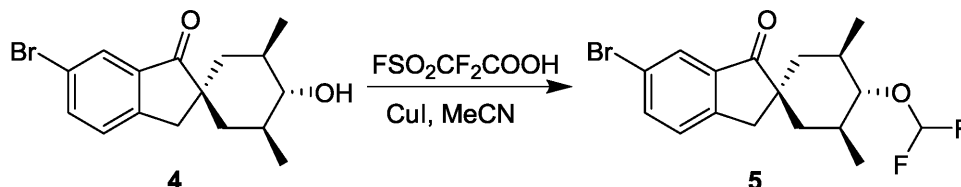
LC-MS (方法1):  $t_R = 1.24$ 分, MS (ESI)  $m/z$  323.1  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): : 7.889-7.894 (s, 1H), 7.671-7.696 (d, 1H), 7.311-7.332 (d, 1H), 3.605 (s, 1H), 2.981 (s, 2H), 1.769-1.797 (m, 4H), 1.072-1.082 (m, 2H), 1.019-1.056 (m, 6H).

【0098】

工程3: 中間体5の合成

【化6】

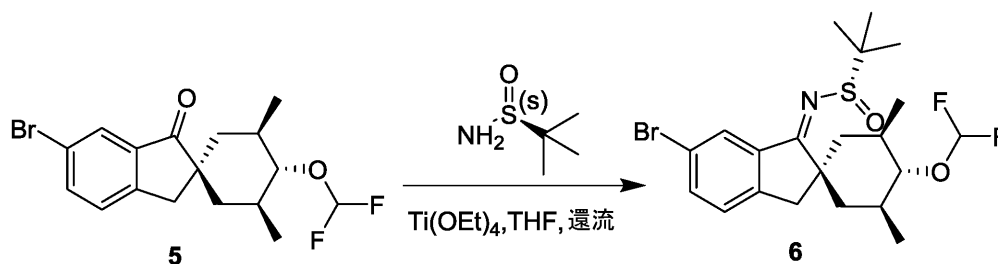


ACN(120 mL)中の中間体4(6.0 g、18.6 mmol)とCuI(0.71 g、3.72 mmol、0.2当量)との混合物を、60 に加熱し、2-(フルオロスルホニル)ジフルオロ酢酸(13.2 g、74.4 mmol)を加えた。混合物を60 で20分間撹拌した。混合物を冷却し、 $H_2O$ でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を $H_2O$ 及びブラインで洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物15 gを与え、これをシリカゲルカラム(溶離剤: 石油エーテル: 酢酸エチル 300:1~50:1)により精製して、中間体5(4.6 g)を与えた。

【0099】

工程4: 中間体6の合成

【化7】



乾燥THF(40 mL)中の中間体5(3.4 g、9.2 mmol)とチタン(IV)エトキシド(21 g、92 mmol)との混合物を、室温で1時間撹拌した。(S)-N-tert-ブチルスルフィンアミド(4.5 g、36.8 mmol)を加え、得られた混合物を $N_2$ 雰囲気下、80 で12時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水(400 mL)を加えた。混合物を濾過し、水層を酢酸エチル(3 × 400 mL)で抽出した。分離した有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1)により精製して、中間体6(3.9 g)を生成した。

【0100】

工程5: 中間体7の合成

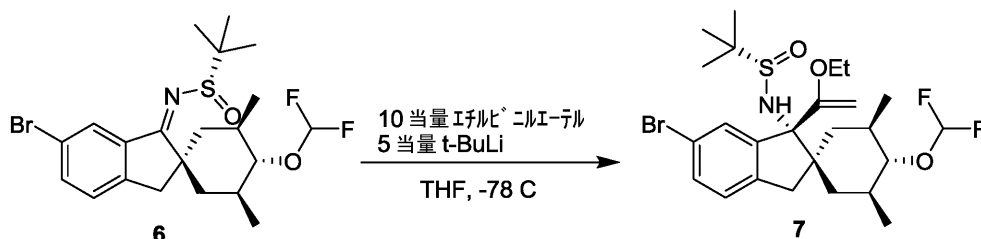
10

20

30

40

## 【化 8】

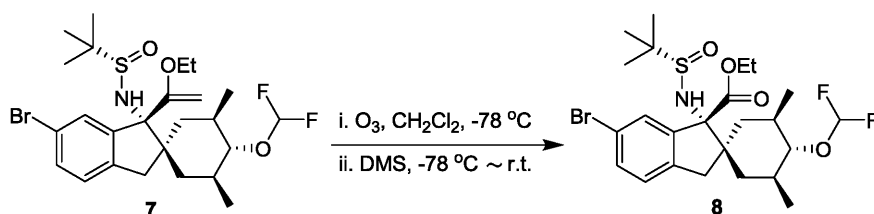


t - B u L i 溶液 ( 3 2 mL、4 1 . 0 mmol、ヘキサン中 1 . 3 M ) を、無水 T H F ( 5 0 mL ) 中のエチルビニルエーテル ( 7 . 0 5 g、8 2 mmol ) の溶液に N<sub>2</sub> 雰囲気下、- 7 8 °C で滴下し、混合物を 2 0 分間撹拌した。得られた混合物を 0 °C でさらに 4 5 分間撹拌し、次に - 7 8 °C に冷却した。無水 T H F ( 8 0 mL ) 中の中間体 6 ( 3 . 9 g、8 . 2 mmol ) を含有している、- 7 8 °C で予め冷却した溶液を滴下し、混合物を - 7 8 °C で 2 時間撹拌した。反応物を飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液 ( 5 0 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 3 0 0 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 H P L C ( 方法 2 ) により精製して、中間体 7 ( 3 . 3 g ) を与えた。

## 【 0 1 0 1】

工程 6 : 中間体 8 の合成

## 【化 9】

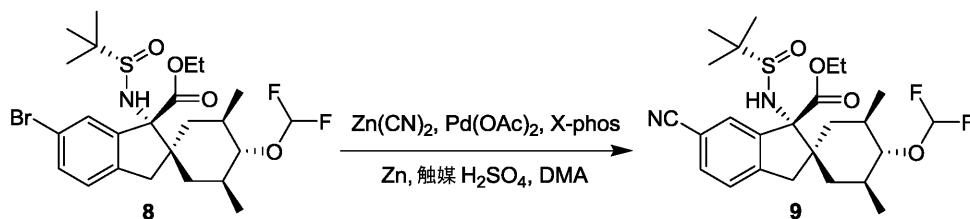


中間体 7 ( 1 0 g、1 8 . 2 mmol ) を D C M ( 5 : 1、1 0 0 mL ) 中の M e O H の溶液に加え、- 7 8 °C に冷却した。オゾン混合物中に 2 0 分間泡立て入れた。1 0 分間のさらなる撹拌の後、混合物を N<sub>2</sub> で 1 5 分間パージし、次に M e<sub>2</sub> S ( 2 0 mL ) で - 7 8 °C にて処理した。それが室温に温まるにまかせ、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 : 1 ~ 5 : 1 ) により精製して、中間体 8 ( 6 g ) を生成した。

## 【 0 1 0 2】

工程 7 : 中間体 9 の合成

## 【化 1 0】



濃硫酸 ( 4 8 μL ) を D M A ( 2 0 mL ) に加え、溶媒を N<sub>2</sub> で 2 0 分間パージした。5 0 mL 容量の丸底フラスコに、P d ( O A c )<sub>2</sub> ( 0 . 3 g ) 及び X p h o s ( 1 . 2 5 g ) を N<sub>2</sub> 下に加え、次に上記溶媒を移し入れた。得られた混合物を 8 0 °C で 3 0 分間加熱して、混合物 A を与えた。

## 【 0 1 0 3】



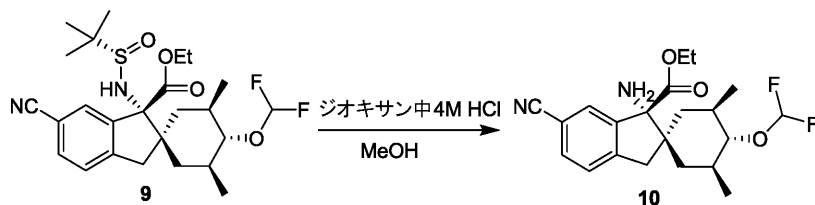
別のフラスコ中、DMA (50 mL) を  $N_2$  でパージし、中間体 8 (2.2 g、4.0 mmol)、 $Zn(CN)_2$  (0.5 g、4.0 mmol) 及び亜鉛粉末 (14.1 mg) を加えた。混合物 A をこの溶液に加え、得られた混合物を 90 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) で希釈し、10 分間撹拌した。混合物を Celite を通して濾過し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュカラム (石油エーテル：酢酸エチル；20：1～3：1) により精製して、中間体 9 (1.5 g) を生成した。

【0104】

工程 8： 中間体 10 の合成

10

【化 11】



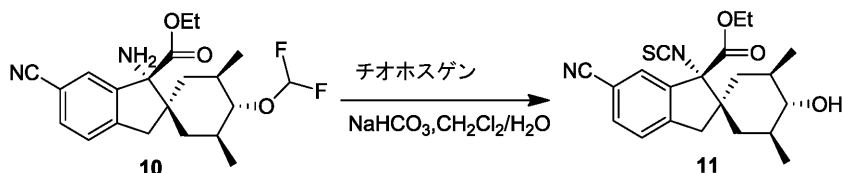
MeOH (11 mL) 中の中間体 9 (0.5 g、1.01 mmol) の混合物に、ジオキサン中の HCl (4M、2.25 mL) を加えた。得られた混合物を 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 10 (529 mg) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使

20

【0105】

工程 9： 中間体 11 の合成

【化 12】



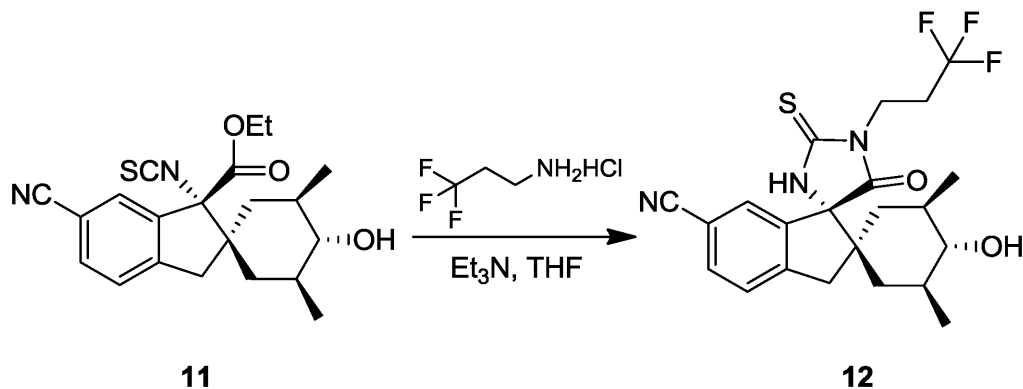
30

DCM (6 mL) 中の中間体 10 (529 mg、1.35 mmol) の溶液に、 $H_2O$  (6 mL) 及び  $NaHCO_3$  (1.13 g、13.5 mmol) を室温に加えた。チオホスゲン (310 mg、2.7 mmol) を激しく撹拌しながら加え、混合物を 1 時間撹拌した。有機層を分離し、水層を DCM (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 11 (520 mg) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使

【0106】

工程 10： 中間体 12 の合成

## 【化 1 3】



10

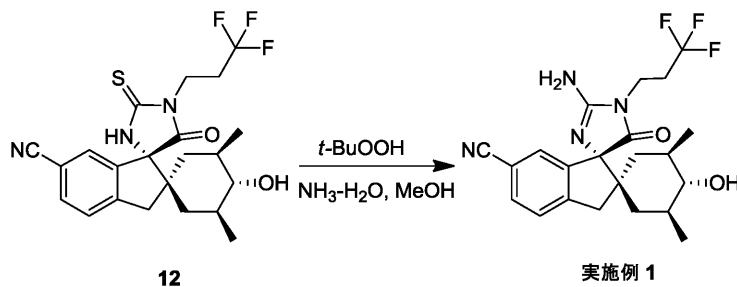
THF (10 mL) 中の中間体 11 (200 mg、0.52 mmol) の混合物に、3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミン塩酸塩 (156 mg、1.04 mmol) 及び TEA (526 mg、5.2 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル； 1：1) により精製して、中間体 12 (265 mg) を与えた。

20

## 【0107】

工程 11： 実施例 1 の合成

## 【化 1 4】



30

MeOH (10 mL) 中の中間体 12 (265 mg、0.59 mmol) の混合物に、水酸化アンモニウム水溶液 (1.5 mL) 及び t-BuOOH (0.8 mL、ノナン中 5.0 M 溶液) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、次に飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (0.5 mL) でクエンチした。残留物を EtOAc (20 mL) と H<sub>2</sub>O (10 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (方法 2) により精製して、実施例 1 (86.9 mg) を与えた。

40

LC-MS (方法 1): tR = 0.92 分, MS (ESI) m/z 435.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.82-3.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 3H), 1.23-1.79 (m, 5H), 0.956-1.02 (m, 7H).

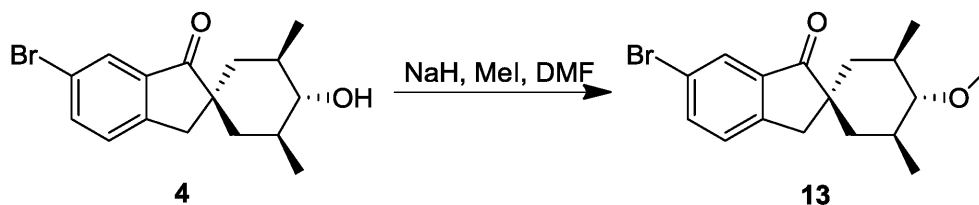
<sup>19</sup>F NMR: -66.64.

## 【0108】

中間体 20 の合成

工程 1： 中間体 13 の合成

## 【化 15】

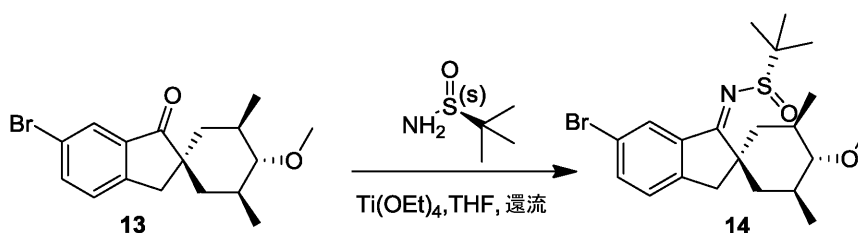


DMF (200 mL) 中の中間体 4 (20.0 g、61.9 mmol) の混合物に、NaH (5.0 g、123.8 mmol) を 0 で加え、混合物を 0 で 15 分間撹拌した。ヨウ化メチル (17.6 g、123.8 mmol) を 0 で加え、混合物を室温に温め、室温で 1.5 時間撹拌した。混合物を H<sub>2</sub>O でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O で、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を与え、これをシリカゲルカラム (石油エーテル：酢酸エチル； 30：1～5：1) により精製して、中間体 13 (20 g) を与えた。

## 【0109】

工程 2： 中間体 14 の合成

## 【化 16】

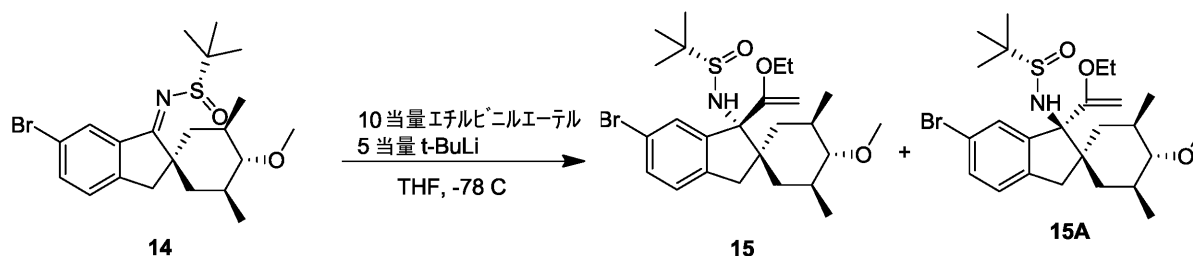


乾燥 THF (200 mL) 中の中間体 13 (20.0 g、59.3 mmol) とチタン (IV) エトキシド (108.2 g、474.4 mmol) との混合物を、室温で 1 時間撹拌した。(S)-N-tert-ブチルスルフィンアミド (29 g、237.2 mmol) を加え、得られた混合物を 80 で N<sub>2</sub> 雰囲気下、一晚撹拌した。反応混合物を冷却し、水 (400 mL) を加えた。混合物を濾過し、水層を酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体を与えた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル； 20：1) により精製して、中間体 14 (18.4 g) を生成した。

## 【0110】

工程 3： 中間体 15 の合成

## 【化 17】



t-BuLi (131 mL、170.3 mmol、ヘキサン中 1.3 M) を、無水 THF (100 mL) 中のエチルビニルエーテル (12.3 g、170.3 mmol、5.0 当量) の溶液に -78 で N<sub>2</sub> 下、滴下し、混合物を 20 分間撹拌した。得られた混合物を 0 でさらに 45 分間撹拌し、-78 に再冷却した。無水 THF (50 mL) 中の中間体 14 (15.0 g、34.1 mmol) の予め冷却した溶液を -78 で滴下し、混合物を -78 で 2

時間撹拌した。反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3 × 300 mL) で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮して、残留物を与え、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル ; 50 : 1 ~ 3 : 1) により精製して、それぞれ中間体 15 (11 g) 及び 15A (1.44 g) を与えた。

LC-MS (方法 1)  $t_R = 5.67$  分; MS (ESI)  $m/z$  514.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

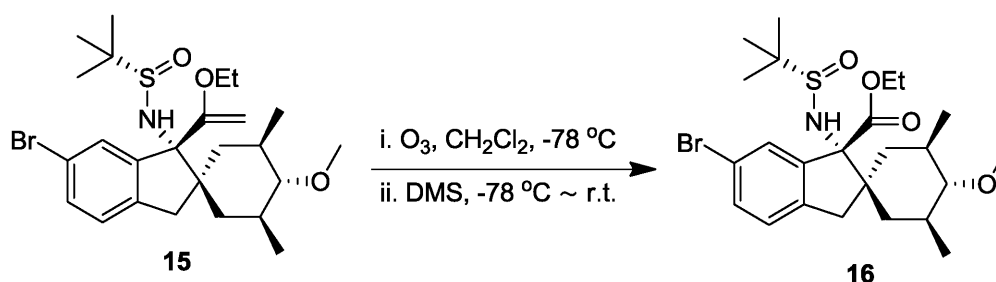
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.546 (s, 1H), 7.454-7.479 (d, 1H), 7.208-7.228 (d, 1H), 4.620-4.755 (d, 1H), 4.373-4.381 (m, 1H), 4.048-4.055 (m, 1H), 3.844-3.903 (m, 2H), 3.458-3.474 (s, 3H), 2.986-3.000 (m, 2H), 2.326-2.377 (m, 1H), 1.969-2.001 (m, 1H), 1.671 (s, 1H), 1.457-1.520 (t,  $J = 12$  Hz, 3H), 1.373-1.408 (m, 2H), 1.328 (s, 9H), 1.169-1.278 (m, 5H), 1.073-1.106 (d, 3H).

10

【0111】

工程 4 : 中間体 16 の合成

【化 18】



20

中間体 15 (4.8 g、9.37 mmol) を、 $\text{MeOH}$  中の  $\text{DCM}$  の混合物 (5 : 1、40 mL) に加え、混合物を -78 に冷却した。オゾン混合物中に 20 分間泡立て入れた。混合物を  $\text{N}_2$  で 10 分間パージし、 $\text{Me}_2\text{S}$  (10 mL) で -78 にて処理した。混合物が室温に温まるにまかせ、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル ; 20 : 1 ~ 8 : 1) により精製して、中間体 16 (3.5 g) を与えた。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 1.30$  分; MS (ESI)  $m/z$  516.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

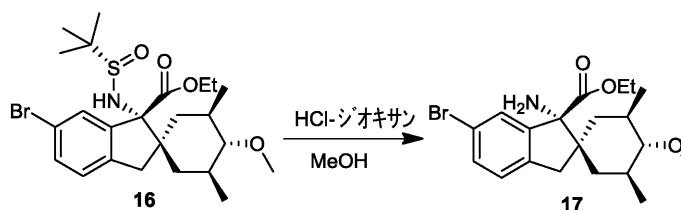
30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.84 (s, 1H), 7.42-7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.09-7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.26-4.39 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93-2.97 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 2.70-2.74 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.22-2.30 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 1.06-1.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.89-0.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.67-0.74 (m, 1H).

【0112】

工程 5 : 中間体 17 の合成

【化 19】



40

$\text{MeOH}$  (10 mL) 中の中間体 16 (5.1 g、10 mmol) の混合物に、ジオキサン中の  $\text{HCl}$  (4.0 M、8.0 mL) を加えた。得られた混合物を 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 17 (6.0 g) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

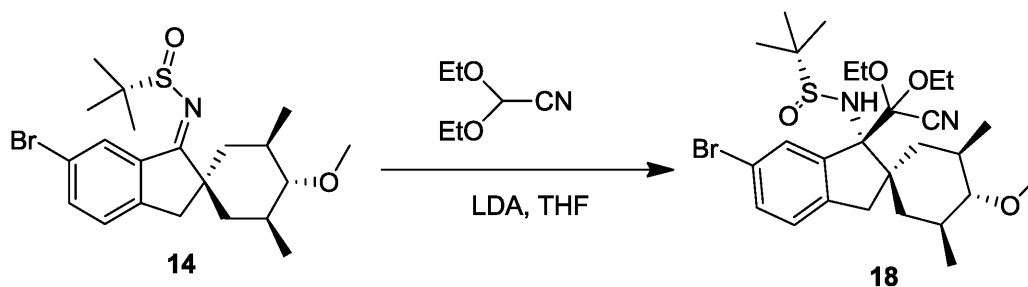
50

## 【 0 1 1 3 】

中間体 1 7 の代替合成

工程 1 . 中間体 1 8 の合成

## 【 化 2 0 】



10

中間体 1 4 ( 5 . 0 0 g 、 1 1 . 4 mmol ) 、 ジエトキシアセトニトリル ( 3 . 5 mL 、 2 4 . 4 mmol ) 及び T H F ( 5 0 mL ) の混合物を、 - 7 ℃ に冷却し、 L D A ( 2 5 . 0 mL 、 4 5 . 0 mmol 、 T H F / ヘプタン / エチルベンゼン中 1 . 8 M ) で滴下処理した。混合物を - 7 ℃ ~ - 2 ℃ で 2 時間攪拌し、次に水 ( 5 0 mL ) 及び飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 2 5 mL ) でクエンチした。ヘキサン ( 1 0 0 mL ) を加え、層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して、粗中間体 1 8 ( 9 . 0 0 g ) を与え、これを次の工程で直接使用した。

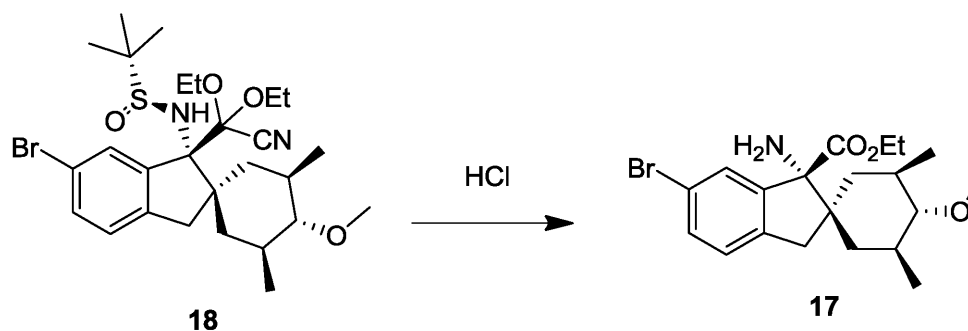
20

LC-MS ( 方法 1 ) : tR = 3.74 分, MS ( ESI ) m/z 523.2/525.2 [ M-OEt+H ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 1 4 】

工程 2 . 中間体 1 7 の合成

## 【 化 2 1 】



30

E t O H ( 3 0 mL ) 中の上記中間体 1 8 ( 9 . 0 0 g 、 1 1 . 4 mmol ) の混合物を、 H C l 水溶液 ( 6 N 、 2 0 mL ) で処理した。反応混合物を 7 5 ℃ で 2 4 時間加熱し、室温に冷ました。反応物をトルエン ( 5 0 mL ) で抽出し、水相 ( p H = 8 ) を N a O H 水溶液 ( 2 N 、 約 6 0 mL ) で塩基性化した。トルエン ( 1 0 0 mL ) を加え、混合物を 1 0 分間攪拌した。有機層を分離し、 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。ヘキサンを加え、溶液を減圧下で濃縮して、粗中間体 1 7 ( 3 . 4 7 g ) を与え、これを次の工程で直接使用した。

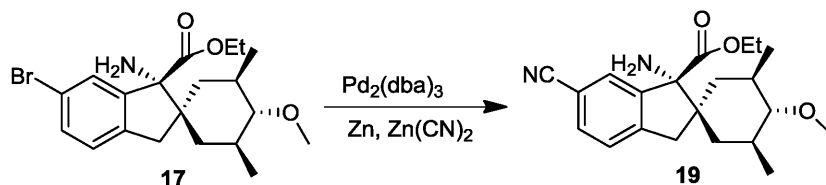
40

LC-MS : tR = 0.86 分, MS ( ESI ) m/z 410.2/412.2 [ M+H ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 1 5 】

工程 6 : 中間体 1 9 の合成

## 【化 2 2】



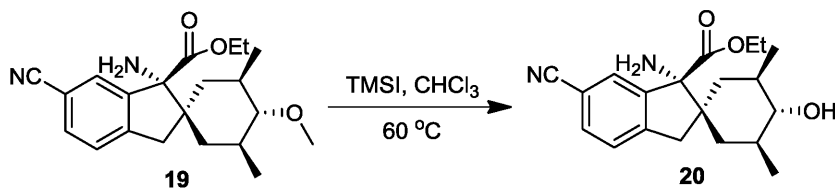
窒素下、DMF (15 mL) 中の化合物 17 (500 mg、1.9 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (300 mg、2.6 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (150 mg、0.16 mmol)、dppf (160 mg、0.32 mmol) 及び Zn 粉末 (60 mg、0.9 mmol) の混合物を、CEM マイクロ波反応器中、120 に 3 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (溶離剤：石油エーテル：酢酸エチル；20：1～8：1) により精製して、中間体 19 (300 mg) を与えた。

LC-MS: t<sub>R</sub> = 0.880; MS (ESI) m/z 308.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0116】

工程 7： 中間体 20 の合成

## 【化 2 3】



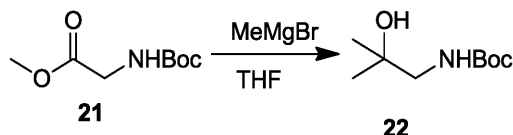
CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 中の中間体 19 (3.1 g、7.4 mmol) の溶液に、TMSI (10 mL) を加え、65 で 2 時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を加え、混合物を 10 分間撹拌した。残留物を DCM (40 mL) と H<sub>2</sub>O (10 mL) とに分配した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 20 (2.6 g) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

## 【0117】

中間体 26 の合成

工程 1： 中間体 22 の合成

## 【化 2 4】



無水 THF (20 mL) 中の中間体 21 (2.0 g、10.6 mmol) の混合物を、メチルマグネシウムブロミド (14 mL、42 mmol、Et<sub>2</sub>O 中 3.0 M) に -30 で N<sub>2</sub> 雰囲気下、加えた。混合物を撹拌 -30 で 4 時間撹拌し、次に 0 で撹拌しながら、H<sub>2</sub>O (40 mL) 及び HCl 水溶液 (1M、50 mL) の添加によりクエンチした。混合物を分離し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 22 (2.1 g) を与え、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 4.97 (br, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

## 【0118】

10

20

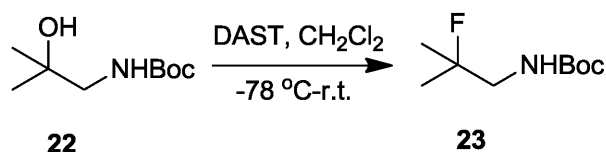
30

40

50

## 工程 2 : 中間体 23 の合成

## 【化 25】



無水 D C M ( 50 mL ) 中の中間体 22 ( 3.0 g、15.9 mmol ) の混合物に、D A S T ( 2.3 mL、17.4 mmol ) を - 78 で N<sub>2</sub> 雰囲気下、加えた。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次に一晩室温に温まるにまかせた。混合物を 0 に冷却し、攪拌しながら 0 で飽和 N a H C O<sub>3</sub> の水層 ( 30 mL ) のゆるやかな添加によりクエンチした。混合物を分離し、水層を D C M ( 2 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 30 mL ) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 23 ( 2.5 g ) を生成し、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

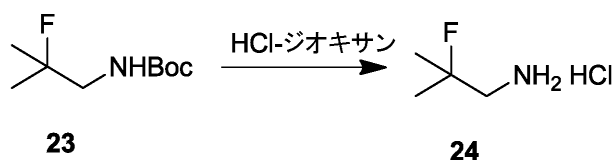
<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 4.82 (br, 1H), 3.30-3.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

<sup>19</sup>F NMR: (CDCl<sub>3</sub>): -144.93.

## 【 0 1 1 9 】

## 工程 3 : 中間体 24 の合成

## 【化 26】



無水 D C M ( 10 mL ) 中の中間体 23 ( 2.0 g、10.5 mmol、粗 ) の混合物に、ジオキサン中の H C l ( 4 M、10 mL、40 mmol ) を攪拌しながら加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、D C M - 石油エーテルの混合物 ( 1 : 1、3 × 10 mL ) で処理し、沈殿物を回収し、減圧下で乾燥させて、粗中間体 24 ( 1.1 g ) を生成し、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 3.15-3.25 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

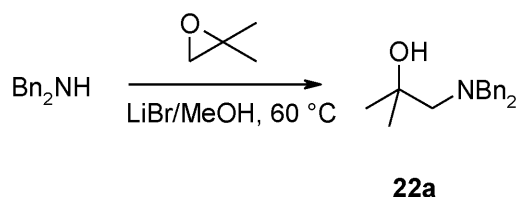
<sup>19</sup>F NMR: (CDCl<sub>3</sub>): -147.59.

## 【 0 1 2 0 】

中間体 24 は、下記の手順に従ってジベンジルアミンから代替的に得ることができる :

## 工程 1 : 中間体 22a の合成

## 【化 27】



M e O H ( 3.8 mL ) 中の L i B r ( 1.66 g、19.06 mmol、0.2 当量 ) のスラリーに、B n<sub>2</sub> N H ( 18.80 g、95.30 mmol、1.0 当量 ) を約 20 ~ 25 で加えた。イソブチレンオキシド ( 10.31 g、142.95 mmol、1.5 当量 ) を、温度を 65 未満に維持できる速度で加えた。添加が完了した後、バッチを約 60 で 6 時間攪拌した。バッチを約 20 に冷却し、トルエン ( 37.6 mL ) 及び水 ( 18.8 mL

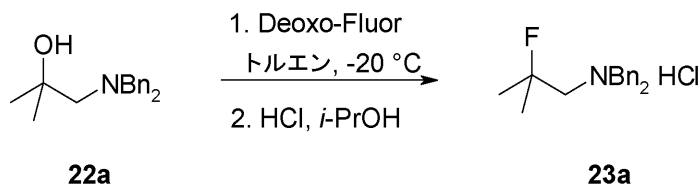
をを加えた。約 5 分間の撹拌の後、層を分離した。有機相を減圧下で濃縮して油状物とし、トルエンを加え、溶液を再び蒸留して油状物とした。化合物 22a を、収率 99% でトルエン溶液 (33.88 g、75.1 wt.%) として得て、次の工程で直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.11 (s, 6H), 2.42 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 7.23-7.35 (m, 10H).

【0121】

工程 2: 中間体 23a の合成

【化 28】



10

無水トルエン (40 mL) 中の中間体 22a (10.32 g、75.1 wt.%, 28.7 mmol) の溶液を、-20 に冷却した。温度を -10 未満に維持しながら、Deoxo-Fluor (7.0 g、31.64 mmol、1.10 当量) を滴下した。混合物を -20 ~ -10 で 3 時間撹拌した。次に、温度を 10 未満に維持しながら、反応物を KOH 水溶液 (85 wt.% KOH ペレットの 6.46 g、96.86 mmol、水 25.84 g 中 3.40 当量) の添加によりクエンチした。混合物を室温に温め、層を分離した。有機層を水 (3 × 25 mL) で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、水含有が < 200 ppm となるまでヘプタンで繰り返し蒸留した。粗生成物をヘプタン (25 mL) で希釈し、シリカゲルパッド (シリカゲル 8 g) を通して濾過した。シリカゲルパッドをヘプタン (2 × 20 mL) で濯ぎ、合わせたヘプタンの濾液を最小容量まで減圧下で蒸留し、イソプロパノールで繰り返し蒸留した。イソプロパノール (40 mL) を加え、溶液を -10 に冷却した。温度を 30 未満に維持しながら、イソプロパノール中の塩化水素溶液 (8.3 mL、5.2 N、43.16 mmol、1.50 当量) を加えた。20 ~ 25 で 1 時間撹拌した後、混合物を 75 に加熱して、清澄な溶液を得て、この温度で 15 分間保持した。混合物を 20 ~ 25 に冷却し、この温度で 2 ~ 3 時間撹拌した。固体を濾過し、ヘプタンで洗浄し、20 ~ 25 にて減圧下で乾燥させて、生成物を白色の固体 (5.74 g、91 wt.%) として収率 65% で与えた。

20

30

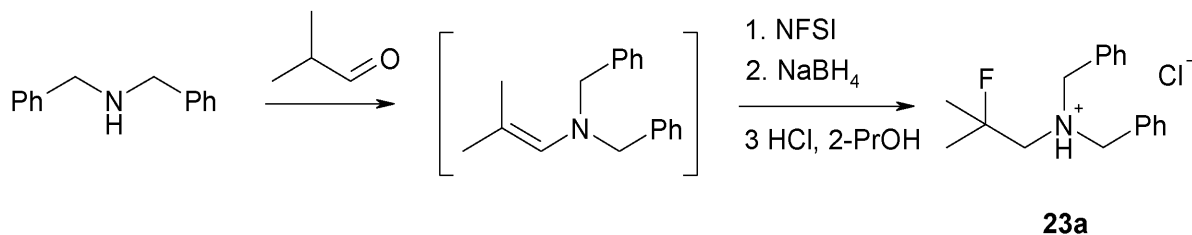
$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.31-1.35 (d,  $J = 21.5$  Hz, 6H), 3.35-3.38 (d,  $J = 18.8$  Hz, 2H), 4.39-4.45 (dd,  $J = 18.6$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 4H), 7.50-7.62 (m, 10H).

$^{19}\text{F NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): -143.58.

【0122】

中間体 23a は、下記の手順に従ってジベンジルアミンから代替的に得ることができる:

【化 29】



40

Dean-Starkトラップ (イソブチルアルデヒドを予め充填した) を備えた反応容器に、ジベンジルアミン (40.06 g、203.06 mmol)、イソブチルアルデヒド (19.04 g、264.98 mmol、1.30 当量) 及びトルエン (20 mL) を入れた。温度を徐々

50



に約 115 に上げながら、混合物を窒素下、加熱還流して水（約 3.8 mL）を約 4 時間で除去した。次に過剰量のイソブチルアルデヒド及びトルエンを減圧下で蒸留した。粗液体を -10 に冷却し、N,N'-ジメチルアセトアミド（100 mL）中の N-フルオロベンゼンスルホンイミド（NFSI、76.84 g、243.67 mmol、1.20 当量）の溶液を、20 未満でゆっくりと加えた。完全に変換するまで（5~20 時間）、混合物を室温で撹拌した。混合物を 0 に冷却し、N,N'-ジメチルアセトアミド（48 mL）中の NaBH<sub>4</sub>（4.22 g、111.68 mmol、0.55 当量）の溶液を 20 未満で加えた。添加の後、混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。混合物を 10 に冷却し、水（40 mL）中の NaOH 溶液（10.56 g、263.98、1.50 当量）をゆっくりと加え（ガスが放出した）、続いて水 200 mL を加えた。混合物を室温で 0.5 時間撹拌し、ヘプタン（250 mL）で抽出した。有機層を水（2 × 150 mL）で洗浄し、常圧で蒸留（115 まで）した。2-プロパノール（150 mL）を加え、混合物を蒸留して溶媒（50 mL）を除去した。無水酢酸（2.07 g、20.29 mmol、0.10 当量）を約 30 で加え、0.5 時間撹拌した。混合物に、2-プロパノール中の 4.5 M HCl（54 mL、243.67 mol、1.20 当量）を、約 30 で加えた。得られた懸濁液を 60 で 1 時間撹拌し、次に 20 に 1 時間冷却した。固体を濾過し、2-プロパノール（50 mL）で濯ぎ、乾燥させて、白色の固体（23a）（47.46 g、純度 97.7%）を収率 74% で与えた。

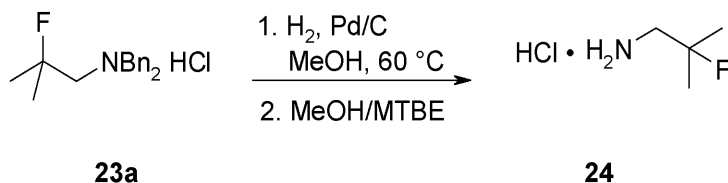
10

【0123】

工程 3： 中間体 24 の合成

20

【化 30】



水素化容器に、10%パラジウム担持炭素（水で50%湿潤、0.53 g、0.25 mmol、0.01 当量）、23a（8.74 g、89.5 wt.%、25.41 mmol、1.00 当量）及びメタノール（24 mL）を入れた。混合物を 60 にて H<sub>2</sub> 400 psi で 5~8 時間水素化した。20~25 に冷却したあと、混合物を、Celiteパッドを通して濾過し、パッドを MeOH で濯いだ。溶媒を 4~5 mL の容量まで減圧下で 50 にて蒸留した。MTBE（25 mL）を撹拌しながらバッチに滴下して、スラリーを形成した。50 で 30 分間の撹拌の後、バッチを 20~25 に冷却し、この温度で 1 時間保持し、濾過した。固体を MTBE で濯ぎ、次に 25 で 4 時間、減圧下で乾燥させた。化合物 24 を白色の固体（3.24 g、96 wt.%）として収率 96% で得た。<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 1.44-1.49 (d, J = 21.2 Hz, 6H), 3.13-3.18 (d, J = 19.7 Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR: (CDCl<sub>3</sub>): -147.55.

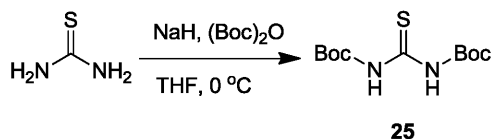
30

【0124】

40

工程 4： 中間体 25 の合成

【化 31】



THF（5.0 L）中のチオウレア（23.0 g、302 mmol）の撹拌した混合物に、アルゴン下、0 で NaH（29.9 g、755 mmol、鉱油中 60%）を加えた。5 分後

50

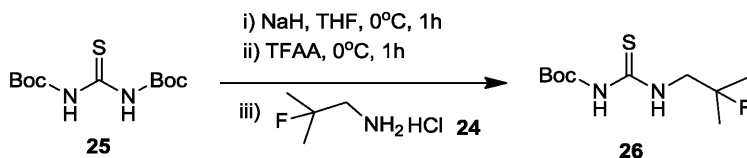
、氷浴を取り外し、反応混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を0℃に冷却し、Boc<sub>2</sub>O (138 g、635 mmol)を加えた。その温度で30分間の撹拌の後、氷浴を取り外した。得られたスラリーを室温でさらに2時間撹拌した。反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500 mL)でクエンチし、水(5.0 L)に注ぎ、EtOAc (3 × 2.0 L)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体25 (80.0 g)を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

LCMS (方法 1):  $t_R = 1.15$  分, MS (ESI)  $m/z$  575.2 [2M+Na]<sup>+</sup>.

【0125】

工程5: 中間体26の合成

【化32】



中間体25 (3.9 g、14.2 mmol)と無水THF (285 mL)との混合物に、NaH (0.68 g、17.0 mmol、鉱油中60%)を0℃で加え、混合物を1時間撹拌し、次にTFAA (2.20 mL、15.6 mmol)を加え、撹拌をさらに1時間続けた。無水THF (130 mL)中の中間体24 (2.0 g、15.6 mmol)とEt<sub>3</sub>N (3.96 mL、28.40 mmol)との予め混合した混合物を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。水(150 mL)を加えて反応物をクエンチし、混合物をEtOAc (3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤:石油エーテル:酢酸エチル 50:1~8:1)により精製して、中間体26 (2.49 g)を与えた。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 1.08$  分, MS (ESI)  $m/z$  194.8 [M-55]<sup>+</sup>.

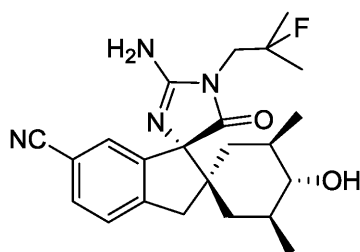
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3.88-3.93 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

<sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>OD): -144.15

【0126】

実施例2

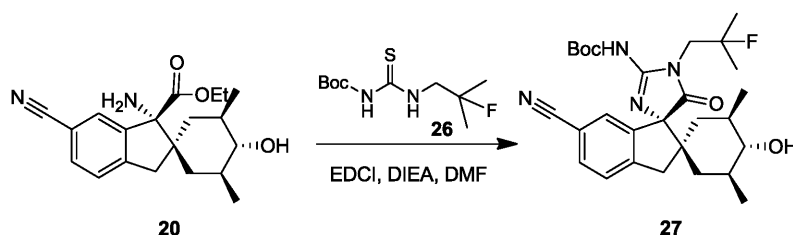
【化33】



【0127】

工程1: 中間体27の合成

【化34】



10

20

30

40

50

D M F ( 5 mL ) 中の中間体 2 0 ( 5 5 0 mg、 1 . 6 1 mmol ) の溶液に、中間体 2 6 ( 4 2 5 mg、 1 . 6 9 mmol )、E D C I ( 6 1 4 mg、 3 . 2 2 mmol ) 及び D I E A ( 4 1 6 mg、 3 . 2 2 mmol ) を加えた。混合物を室温で 3 6 時間撹拌した。E t O A c ( 2 0 0 mL ) を、続いて水 ( 2 0 mL ) を加え、混合物を 1 0 分間撹拌した。有機層を分離し、水 ( 3 × 2 0 mL )、ブライン ( 3 × 5 0 mL ) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を生成した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル ; 5 : 1 ) により精製して、中間体 2 7 ( 5 4 7 mg ) を生成した。

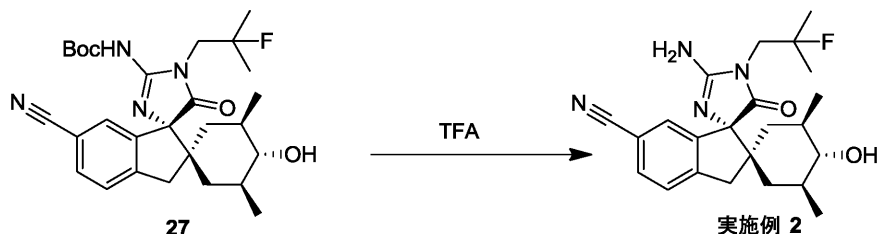
LC-MS:  $t_R = 1.14$ ; MS (ESI)  $m/z$  513.3  $[M+H]^+$ .

【 0 1 2 8 】

工程 2 : 実施例 2 の合成

10

【 化 3 5 】



D C M ( 5 mL ) 中の中間体 2 7 ( 4 0 0 mg、 0 . 5 6 mmol ) の混合物に、T F A ( 1 mL ) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物に、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 1 0 mL ) を加え、1 0 分間撹拌した。混合物を D C M ( 1 0 mL ) と H <sub>2</sub> O ( 1 0 mL ) とに分配した。有機層を分離し、ブライン ( 1 0 mL ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 H P L C ( 基本方法 1 ) 及び S F C の方法 A により精製して、実施例 2 の化合物 ( 3 0 3 . 9 mg ) を与えた。

20

LC-MS ( 方法 1 ):  $t_R = 0.90$  分, MS (ESI)  $m/z$  413.2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.63-7.65 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.49-7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.55-2.59 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.27-1.63 (m, 11H), 1.03-1.09 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.00-1.01 (t,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 0.96-0.97 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H)

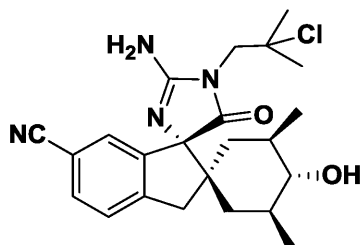
30

. <sup>19</sup>F NMR: (CD<sub>3</sub>OD): -139.5.

【 0 1 2 9 】

実施例 3

【 化 3 6 】

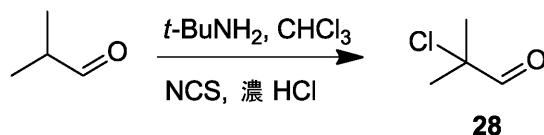


40

【 0 1 3 0 】

工程 1 : 中間体 2 8 の合成

【 化 3 7 】



50

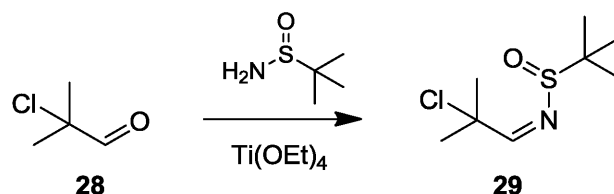
2-メチルプロパナル(9.3 g、129 mmol)をt-BuNH<sub>2</sub>(4.75 g、129 mmol)に0 で加え、室温で2時間撹拌した。この混合物に、CHCl<sub>3</sub>(130 mL)を加え、混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。得られた溶液に、NCS(18.20 g、136 mmol)を0 で加え、続いて室温で5時間撹拌した。水(100 mL)を反応混合物に注ぎ、混合物をCHCl<sub>3</sub>(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残留物に、濃HClを加えた。混合物を室温で5時間撹拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(200 mL)を加えた。生成物をCHCl<sub>3</sub>で抽出し、残留物を大気圧で蒸留して、中間体28(2 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9.44 (s, 1H), 1.65 (s, 6H).

【0131】

工程2: 中間体29の合成

【化38】



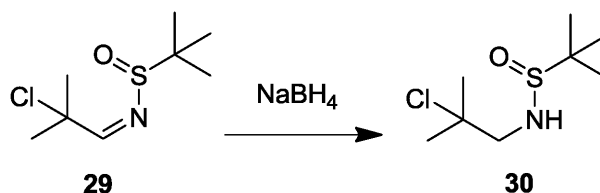
無水THF(22 mL)中の中間体28(1.06 g、10 mmol)とチタン(IV)エトキシド(2.72 mL、12 mmol)との混合物に、(±)N-tert-ブチルスルフィンアミド(1.21 g、9 mmol)を加えた。得られた混合物を還流下、N<sub>2</sub>雰囲気下、4時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水(20 mL)を加えた。得られた混合物を濾過し、水層を酢酸エチル(3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体29(1 g)を与えた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.94 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).

【0132】

工程3: 中間体30の合成

【化39】



無水THF(5 mL)中の中間体29(0.7 g、3.33 mmol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(0.25 g、6.66 mmol)を0 で加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(5 mL)、KHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)、及びEtOAc(20 mL)でクエンチした。水層をEtOAc(2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体30(260 mg)を生成して、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.40-3.45 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 1.55-1.57 (m, 6H), 1.23 (s, 9H).

【0133】

工程4: 中間体31の合成

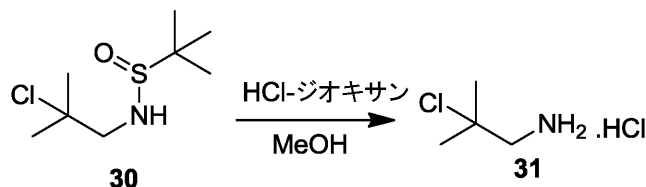
10

20

30

40

## 【化 4 0】



乾燥 MeOH (3 mL) 中の中間体 30 (450 mg、2.12 mmol) の混合物に、ジオキサン中の HCl (4 M、2 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物 31 を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使

10

## 【0134】

実施例 3 を、実施例 1 と同様の方法で、工程 10 で中間体 31 を使用して合成した。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 0.86$  分, MS (ESI)  $m/z$  429.2  $[M+H]^+$ .

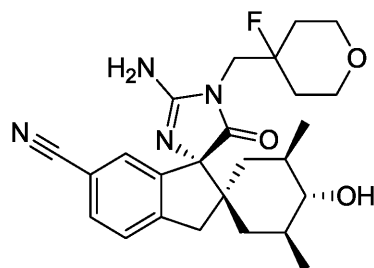
$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.60-7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45-7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 1.57-1.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.42-1.52 (m, 9H), 1.23-1.26 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 1H), 0.97-0.99 (m, 3H), 0.93-0.94 (m, 3H) ppm.

20

## 【0135】

## 実施例 4

## 【化 4 1】

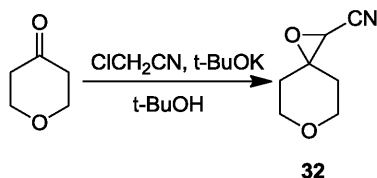


30

## 【0136】

工程 1 : 中間体 32 の合成

## 【化 4 2】



40

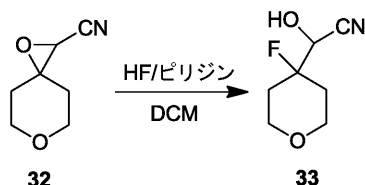
tert-ブタノール (50 mL) 中のジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (50.0 g、500 mmol) と 2-クロロアセトニトリル (35.0 g、350 mmol) との混合物を、30 分間撹拌した。この混合物に、tert-ブタノール (500 mL) 中の t-BuOK (60 g、550 mmol) の溶液を 40 分間かけて加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。それを水 (100 mL) で希釈し、HCl (10% 水溶液、20 mL) でクエンチした。反応混合物をその元の容量の 1/3 に濃縮し、Et<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗中間体 32 (57 g) を与え、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

## 【0137】

工程 2 : 中間体 33 の合成

50

## 【化 4 3】



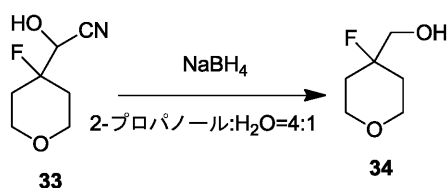
ポリプロピレン瓶中の D C M ( 2 0 0 mL ) 中の中間体 3 2 ( 5 7 g ) の混合物に、0 で、7 0 % フッ化水素 - ピリジン ( 5 0 mL ) をゆっくりと加えた。混合物が一晩室温に温まるにまかせた。反応混合物を E t O A c ( 5 0 0 mL ) で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 mL ) に注いだ。泡立ちが停止するまで、さらなる固体 N a H C O <sub>3</sub> を使用して混合物を注意深く中和した。水層を E t O A c ( 3 × 5 0 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を、H C l 水溶液 ( 1 %、2 0 0 mL )、ブラインで洗浄し、濃縮乾固して、粗中間体 3 3 ( 5 4 g ) を与え、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 4.37 (m, 2H), 3.96-2.70 (m, 4H), 1.97 - 1.81 (m, 4H).

## 【 0 1 3 8 】

工程 3 : 中間体 3 4 の合成

## 【化 4 4】



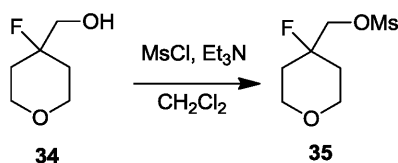
2 - プロパノール ( 1 0 0 0 mL ) 及び水 ( 2 5 0 mL ) 中の中間体 3 3 ( 5 4 g ; 3 4 0 mmol ) の混合物に、0 で、N a B H <sub>4</sub> ( 2 0 g、5 0 9 mmol ) を加えた。混合物を撹拌し、3 時間かけて室温に温まるまかせた。反応物をアセトン ( 5 0 mL ) でクエンチし、さらに 1 時間撹拌した。清澄な液体をデカンテーションにより固体から分離した。E t O A c ( 1 0 0 mL ) を使用して固体を洗浄し、濾液を合わせた。合わせた有機溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 5 ~ 2 0 % 酢酸エチル ) により精製して、中間体 3 4 ( 2 2 g ) を与えた。

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 3.82-3.77 (m, 4H), 3.72-3.52 (dd, J = 20.8, 6.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H).

## 【 0 1 3 9 】

工程 4 : 中間体 3 5 の合成

## 【化 4 5】



M s C l ( 2 5 . 8 g、2 2 5 mmol ) を、D C M ( 2 0 0 mL ) 中の中間体 3 4 ( 2 0 g、1 5 0 mmol ) と T E A ( 2 2 . 7 g、2 2 5 mmol ) との混合物に 0 で加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌し、次に水 ( 1 0 0 mL ) を加えた。水層を D C M ( 2 × 2 0 0 mL ) で抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 3 5 ( 3 0 g ) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用する。

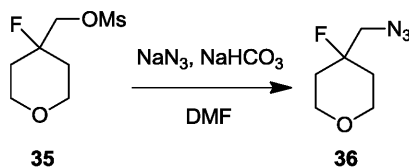
<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 4.22 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.06 (s, 3H),

1.88-1.68 (m, 4H).

【 0 1 4 0 】

工程 5 : 中間体 3 6 の合成

【 化 4 6 】



10

D M F ( 1 5 0 m L ) 中 の 中 間 体 3 5 ( 1 0 g 、 4 7 m m o l ) の 混 合 物 に 、 N a N <sub>3</sub> ( 1 6 g 、 2 5 0 m m o l ) 及 び N a H C O <sub>3</sub> ( 9 . 3 g 、 1 0 0 m m o l ) を 室 温 で 加 え た 。 混 合 物 を 1 2 0 ° で 2 0 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 で 室 温 に て ク エ ン チ し 、 E t O A c ( 2 × 2 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 有 機 相 を 合 わ せ 、 乾 燥 さ せ 、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し て 、 粗 中 間 体 3 6 ( 8 g ) を 与 え 、 こ れ を さ ら な る 精 製 を せ ず に 次 の 工 程 で 使 用 し た 。

【 0 1 4 1 】

工程 6 : 中間体 3 7 の合成

【 化 4 7 】



20

E t O A c ( 1 0 0 m L ) 中 の 中 間 体 3 6 ( 8 g 、 5 0 m m o l ) の 混 合 物 に 、 N <sub>2</sub> 雰 囲 気 下 、 1 0 % P d / C ( 0 . 8 g ) を 加 え 、 混 合 物 を 脱 気 し 、 水 素 と 3 回 交 換 し た 。 最 終 混 合 物 を 室 温 で 水 素 雰 囲 気 1 a t m 下 、 2 4 時 間 攪 拌 し た 。 触 媒 を 、 C e l i t e パ ッ ド を 通 し て 濾 別 し 、 E t O A c ( 2 × 5 0 m L ) で 洗 浄 し た 。 合 わ せ た 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 中 間 体 3 7 ( 5 . 3 g ) を 生 成 し た 。

<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 3.83-3.79 (m, 4H), 2.76-2.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H).

30

<sup>19</sup>F NMR: (CD<sub>3</sub>OD) : -169.66.

【 0 1 4 2 】

実施例 4 を 、 実施例 1 と 同 様 の 方 法 で 、 工 程 1 0 で 中 間 体 3 7 を 使 用 し て 合 成 し た 。

LC-MS (方法 1): t<sub>R</sub> = 0.80 分, MS (ESI) m/z 455.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 7.61-7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.63-3.83 (m, 6H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.52-2.57 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.48-1.82 (m, 7H), 1.38-1.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23-1.28 (m, 1H), 0.97-1.05 (m, 4H), 0.94-0.95 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

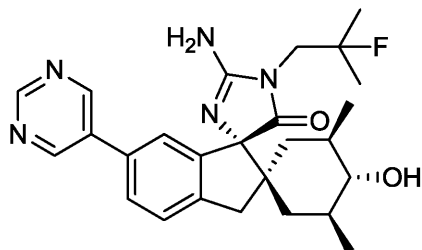
<sup>19</sup>F NMR: (CD<sub>3</sub>OD): -160.48

40

【 0 1 4 3 】

実施例 5

## 【化 4 8】

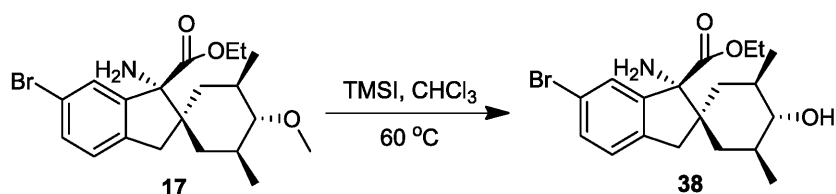


## 【 0 1 4 4】

10

工程 1： 中間体 3 8 の合成

## 【化 4 9】



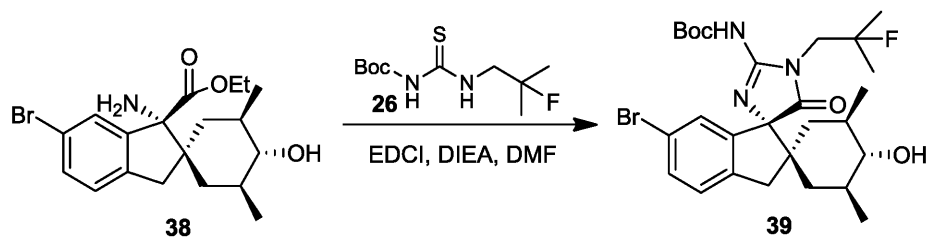
CHCl<sub>3</sub> (25 mL) 中の中間体 17 (3.6 g、7.4 mmol) の溶液に、TMSI (10 mL) を加え、混合物を 65 で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) と H<sub>2</sub>O (10 mL) とに分配した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 38 (2.6 g) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で利用した。

20

## 【 0 1 4 5】

工程 2： 中間体 3 9 の合成

## 【化 5 0】



30

DMF (20 mL) 中の中間体 38 (2.5 g、6.4 mmol) の混合物に、中間体 26 (1.8 g、7.0 mmol、1.1 当量)、EDCI (2.5 g、13 mmol) 及び DIEA (1.7 g、13 mmol) を加えた。混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を与え、これをカラム (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製して、中間体 39 (2.8 g) を与えた。

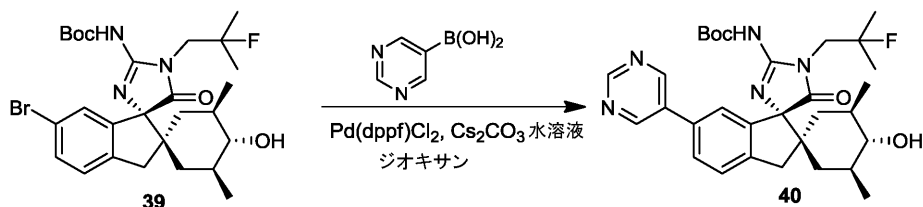
40

## 【 0 1 4 6】

工程 3： 中間体 4 0 の合成



## 【化 5 1】

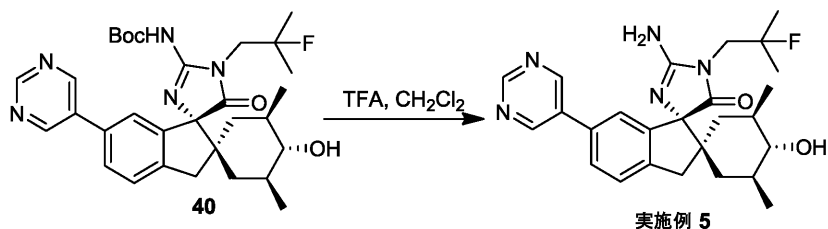


ジオキサン ( 5 mL ) 中の中間体 39 ( 350 mg、0.6 mmol ) の溶液に、 $N_2$  雰囲気下、5 - ピリジンボロン酸 ( 90 mg、0.66 mmol ) 及び  $Cs_2CO_3$  水溶液 ( 2 mL、水中 2 M ) を加えた。 $N_2$  流を 5 分間泡立てることによって混合物をバージし、次に  $Pd(dppf)Cl_2$  ( 40 mg、0.06 mmol ) を加えた。混合物を 110 で  $N_2$  雰囲気下、2 時間撹拌した。反応物を室温に冷まし、EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を  $Na_2CO_3$  水溶液 ( 5 mL ) で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗中間体 40 ( 300 mg ) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

## 【 0 1 4 7 】

工程 4 : 実施例 5 の合成

## 【化 5 2】



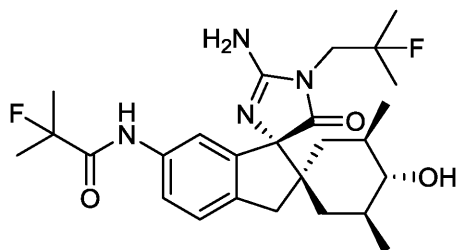
DCM ( 5 mL ) 中の中間体 40 ( 300 mg、0.53 mmol ) の溶液に、TFA ( 1 mL ) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物に、飽和  $NaHCO_3$  溶液 ( 10 mL ) を加え、10 分間撹拌した。残留物を DCM ( 10 mL ) と  $H_2O$  ( 10 mL ) とに分配した。有機層を分離し、ブライン ( 10 mL ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC ( 基本、方法 1 ) により精製して、実施例 5 ( 141 mg ) を与えた。

LC-MS ( 方法 1 ): MS (ESI)  $m/z$  466.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR: ( $CD_3OD$ ): 9.12 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.64-7.62 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.59 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 1.85 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 1.65-1.32 (m, 10H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H).  $^{19}F$  NMR: ( $CD_3OD$ ): -139.27.

## 【 0 1 4 8 】

実施例 6

## 【化 5 3】



## 【 0 1 4 9 】

10

20

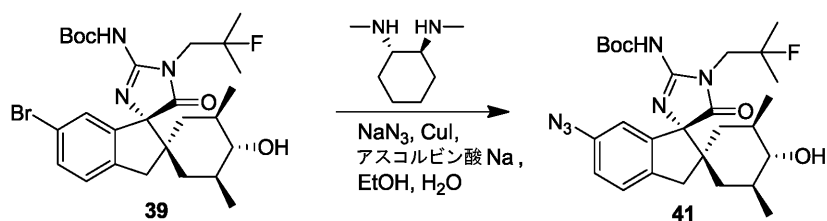
30

40

50

## 工程 1 : 中間体 4 1 の合成

## 【化 5 4】



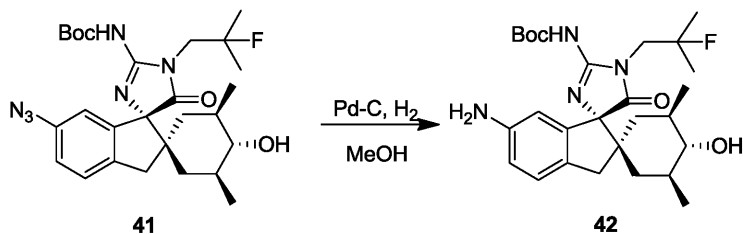
10

エタノール ( 2 3 mL ) 及び水 ( 1 0 mL ) 中の中間体 3 9 ( 1 . 0 g 、 1 . 8 mmol ) の混合物に、 $\text{NaN}_3$  ( 3 0 0 mg 、 3 . 6 mmol ) 、 $\text{CuI}$  ( 4 0 mg 、 1 0 % ) 、アスコルビン酸ナトリウム ( 4 0 mg 、 0 . 2 0 mmol 、 5 % ) 及び  $N,N'$ -ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン ( 4 0 mg 、 0 . 2 8 mmol 、 1 5 % ) を  $\text{N}_2$  雰囲気下、加えた。混合物を 9 0 で  $\text{N}_2$  雰囲気下、3 時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、 $\text{EtOAc}$  で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、粗中間体 4 1 ( 8 3 0 mg ) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

## 【 0 1 5 0 】

## 工程 2 : 中間体 4 2 の合成

## 【化 5 5】



20

$\text{MeOH}$  ( 1 0 mL ) 中の中間体 4 1 ( 8 3 0 mg 、 1 . 6 mmol ) の混合物に、窒素雰囲気下、1 0 %  $\text{Pd/C}$  ( 0 . 1 g ) を加え、混合物を脱気し、水素と 3 回交換した。混合物を室温で水素雰囲気 1 atm 下、4 時間撹拌した。混合物を、Celite パッドを通して濾過し、 $\text{EtOAc}$  ( 2  $\times$  1 0 mL ) で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を減圧下で濃縮して、中間体 4 2 ( 0 . 7 g ) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

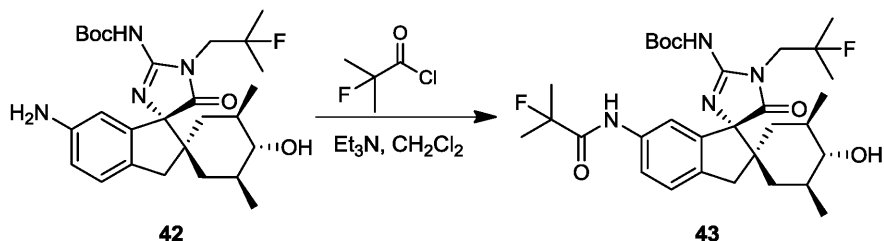
30

LC-MS ( 方法 1 ) :  $t_R = 0.99$  分、MS (ESI)  $m/z$  503.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【 0 1 5 1 】

## 工程 3 : 中間体 4 3 の合成

## 【化 5 6】



40

$\text{DCM}$  ( 5 mL ) 中の中間体 4 2 ( 3 5 0 mg 、 0 . 7 mmol ) の混合物に、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 2 mL 、 1 . 2 mmol 、 2 . 0 当量 ) 及び塩化 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル ( 1 5 0 mg 、 2 mmol ) を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、 $\text{DCM}$  ( 2  $\times$  1 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3  $\times$  1 5 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 4 3 ( 3 2 0 mg ) を与え、こ

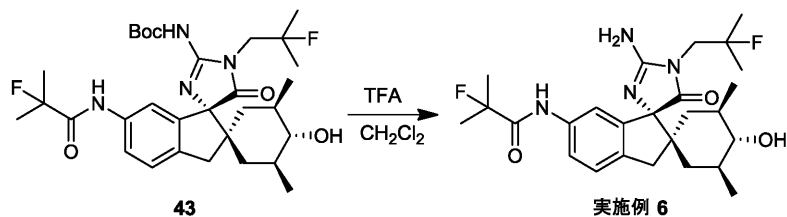
50

れをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

【 0 1 5 2 】

工程 4 : 実施例 6 の合成

【 化 5 7 】



10

D C M ( 5 mL ) 中 の 中 間 体 4 3 ( 3 2 0 mg、 0 . 5 4 mmol ) の 混 合 物 に、 T F A ( 1 mL ) を 加 え、 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た。 反 応 物 を 飽 和 N a H C O <sub>3</sub> 水 溶 液 ( 1 0 mL ) で ク エ ン チ し た。 混 合 物 を D C M ( 1 0 mL ) と H <sub>2</sub> O ( 1 0 mL ) と に 分 配 し た。 有 機 層 を 分 離 し、 プ ラ イ ン ( 1 0 mL ) で 洗 浄 し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ、 濾 過 し、 減 圧 下 で 濃 縮 し た。 残 留 物 を 分 取 H P L C ( 基 本 方 法 1 ) に よ り 精 製 し て、 実 施 例 6 ( 1 7 9 . 9 mg ) を 与 え た。

LC-MS ( 方 法 1 ): LC-MS t<sub>R</sub> = 0.86 分, MS (ESI) m/z 491.2[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.59 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 8H), 1.42-1.34 (m, 8H), 1.08-0.96 (m, 7H).

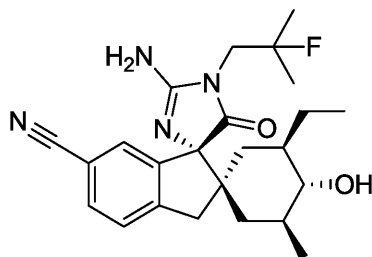
<sup>19</sup>F NMR: (CD<sub>3</sub>OD): -138.95, -147.61.

20

【 0 1 5 3 】

実施例 7

【 化 5 8 】

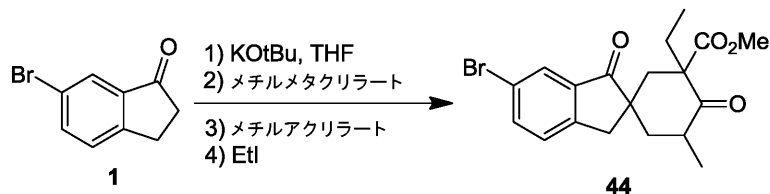


30

【 0 1 5 4 】

工程 1 : 中 間 体 4 4 の 合 成

【 化 5 9 】



40

T H F ( 2 . 0 L、 0 . 2 4 M ) に 溶 解 し た 6 - ブ ロ モ - イ ン ダ ン - 1 - オ ン ( 1 0 0 . 0 g、 0 . 4 8 mol ) の 溶 液 に、 t - B u O K ( 6 4 . 0 g、 0 . 5 7 mol ) を 0 で 一 度 に 加 え た。 反 応 物 を 0 で 5 分 間 攪 拌 し、 室 温 で さ ら に 1 0 分 間 攪 拌 し た。 メ チ ル メ タ ク リ ラ ー ト ( 5 6 . 0 mL、 0 . 5 3 mol ) を 一 度 に 加 え た。 3 0 分 後、 メ チ ル ア ク リ ラ ー ト ( 5 2 . 0 mL、 0 . 5 7 mol ) を 一 度 に 加 え、 混 合 物 を 一 晩 攪 拌 し た。 こ の 反 応 混 合 物 に、 D M F ( 2 6 0 mL、 1 . 8 M ) 及 び E t I ( 7 6 . 0 mL、 0 . 9 6 mol ) を 加 え、 混

50

合物を一晩撹拌した。反応物を飽和クエン酸水溶液 (200 mL) でクエンチし、有機層を分離した。EtOAc を減圧下で除去し、粗物質を H<sub>2</sub>O (3 L) で希釈し、EtOAc (3 × 3 L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 44 (200 g) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

【0155】

工程 2 : 中間体 45 の合成

【化 60】



10

中間体 44 (200.0 g、0.51 mol) を DMSO (1.0 L、0.5 M) と混合し、LiCl (215.0 g、5.1 mol) を加えた。混合物を 120 に 4 日間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 30 : 1) により精製して、粗中間体を与えた。中間体を最少量の MeOH に溶解し、MeOH 中の NaOMe (30%、20 mL) を加えた。20 分後、混合物を濾過して、中間体 45 (40 g) を与えた。

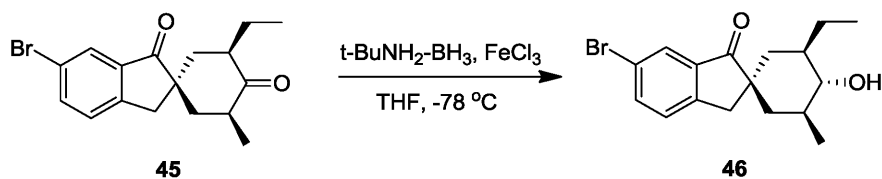
20

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.76-1.99 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 1H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 9.6 Hz, 3H) ppm.

【0156】

工程 3 : 中間体 46 の合成

【化 61】



30

中間体 46 を、中間体 45 から、実施例 1 の工程 2 に記載されている方法と同様の方法により合成した。

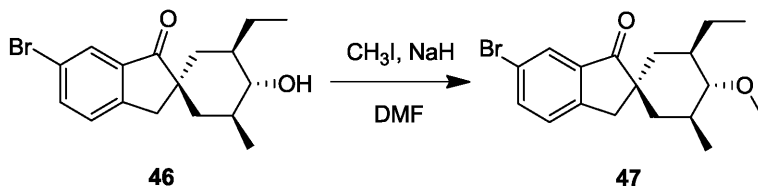
<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.76-1.99 (m, 5H), 1.21-1.30 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

40

【0157】

工程 4 : 中間体 47 の合成

## 【化 6 2】



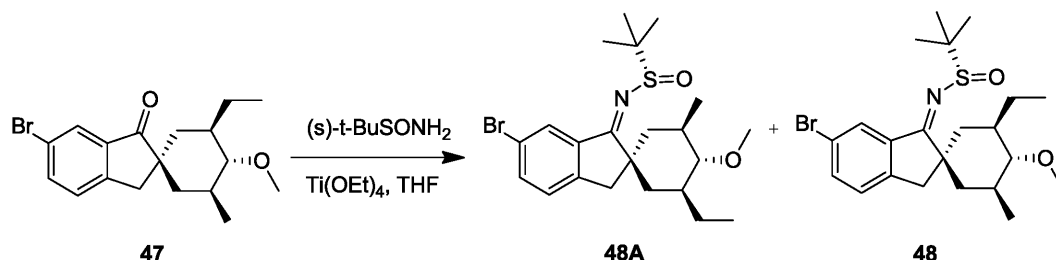
DMF (500 mL) 中の中間体 46 (30.0 g、0.08 mol) の溶液に、NaH (8.0 g、0.16 mol) を 0 で加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に MeI (25.0 mL、0.4 mol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を H<sub>2</sub>O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1) により精製して、中間体 47 (22.0 g) を与えた。

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (m, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.46-2.52 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.29-1.47 (m, 5H), 1.08-1.15 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

## 【0158】

工程 5 : 中間体 48 の合成

## 【化 6 3】

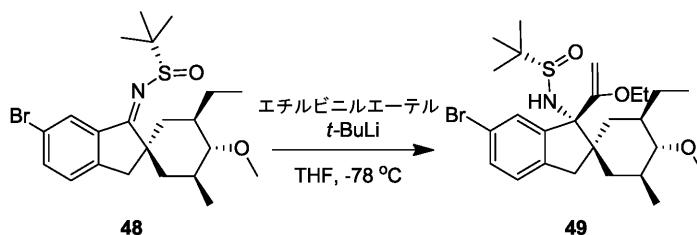


乾燥 THF (400 mL) 中の中間体 47 (22.0 g、0.06 mol) とチタン (IV) エトキシド (130 mL、0.62 mol) との混合物を、室温で 1 時間攪拌した。(S) - N - tert - ブチルスルフィンアミド (30.0 g、0.25 mol) を加え、得られた混合物を N<sub>2</sub> 下、80 で一晩攪拌した。反応混合物を冷却し、水 (200 mL) を加えた。混合物を濾過し、水層を EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 20 : 1) により精製して、それぞれ中間体 48A (7.0 g) 及び 48 (10.0 g) を与えた。

## 【0159】

工程 6 : 中間体 49 の合成

## 【化 6 4】



無水 THF (50 mL) 中のエトキシ - エテン (4.7 mL、49.5 mmol) の混合物に、

- 78 で、 $t\text{-BuLi}$  (38.0 mL、49.5 mmol、ヘキサン中 1.3 M) を 20 分間かけて滴下し、混合物を 20 分間撹拌した。得られた混合物を 0 でさらに 45 分間撹拌し、次に - 78 に冷却し戻した。

【0160】

無水 THF (60 mL) 中の中間体 48 (4.5 g、9.9 mmol) の予め冷却した溶液を、- 78 で、上記溶液に 30 分間かけて滴下し、混合物を - 78 で 2.5 時間撹拌した。反応物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、残留物を与え、これをカラムクロマトグラフィー (石油エーテル :  $\text{EtOAc}$  = 20 : 1) により精製して、中間体 49 (3.5 g) を与えた。

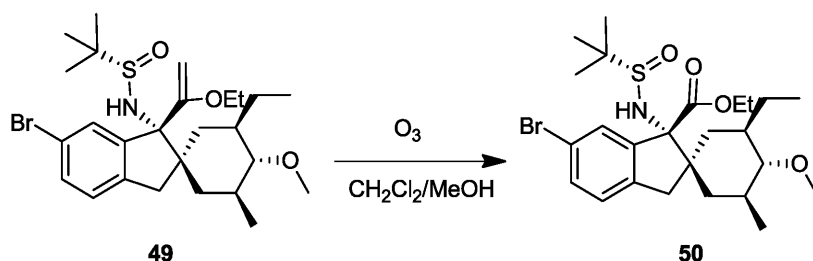
10

LC-MS (方法 1):  $t_R$  = 5.94 分, MS (ESI)  $m/z$  528.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0161】

工程 7 : 中間体 50 の合成

【化 6 5】



20

中間体 49 (3.5 g、6.60 mmol) を、DCM と MeOH との混合物 (5 : 1 ; 40 mL) に溶解し、- 78 に冷却した。オゾン混合物に 20 分間泡立て入れた。反応物をさらに 10 分間撹拌し、その後、混合物を  $\text{N}_2$  でバージし、 $\text{Me}_2\text{S}$  で - 78 にて処理した。反応物が室温に温まるにまかせ、さらに 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油 /  $\text{EtOAc}$  = 15 / 1) により精製して、中間体 50 (2.3 g) を与えた。

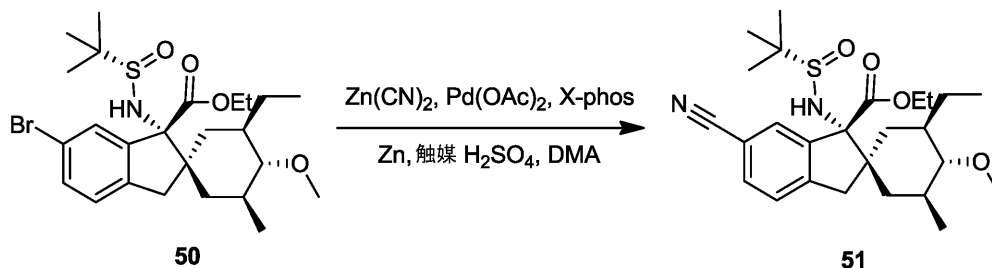
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.83 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.26-4.43 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 2.68 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.31-1.40 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 0.90-0.95 (m, 6H), 0.68 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H).

30

【0162】

工程 8 : 中間体 51 の合成

【化 6 6】



40

濃硫酸 (49  $\mu\text{L}$ ) を DMA (20 mL) に加え、溶媒を  $\text{N}_2$  で 20 分間バージした。50 mL 容量の丸底フラスコに、 $\text{N}_2$  下、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.35 g) 及び Xphos (3.15 g) を入れ、上記溶液に移した。得られた混合物を 80 で 30 分間加熱して、混合物 A を与えた。

50

## 【0163】

別のフラスコ中、DMA (30 mL) を  $N_2$  下、20 分間パージし、中間体 50 (2.3 g、4.50 mmol)、 $Zn(CN)_2$  (527 mg、4.50 mmol) 及び  $Zn$  粉末 (15 mg) を加え、続いて混合物 A を加えた。得られた混合物を 90 で 40 分間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、水 (80 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈した。10 分間の攪拌の後、混合物を、Celite を通して濾過し、有機層を分離した。水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油 : EtOAc = 10 : 1) により精製して、中間体 51 (1.8 g) を与えた。

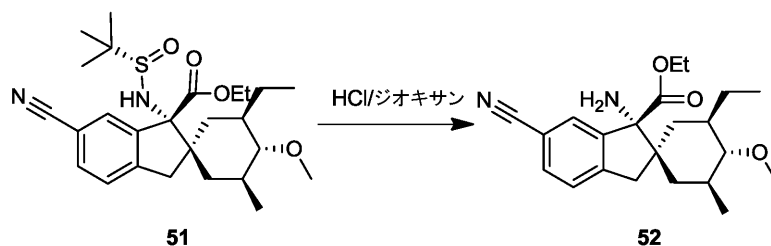
LC-MS (方法 1):  $t_R = 1.19$  分, MS (ESI)  $m/z$  475.2  $[M+H]^+$ .

10

## 【0164】

工程 9 : 中間体 52 の合成

## 【化 67】



20

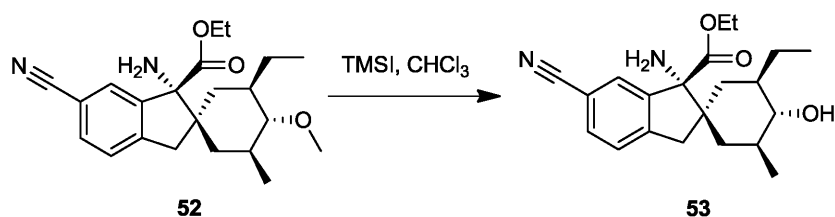
MeOH (10 mL) 中の中間体 51 (590 mg、1.24 mmol) の混合物に、ジオキサン中の 4 M HCl 溶液 (2 mL) を加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 52 (550 mg) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 0.88$  分, MS (ESI)  $m/z$  322.1  $[M-48]^+$ .

## 【0165】

工程 10 : 中間体 53 の合成

## 【化 68】



30

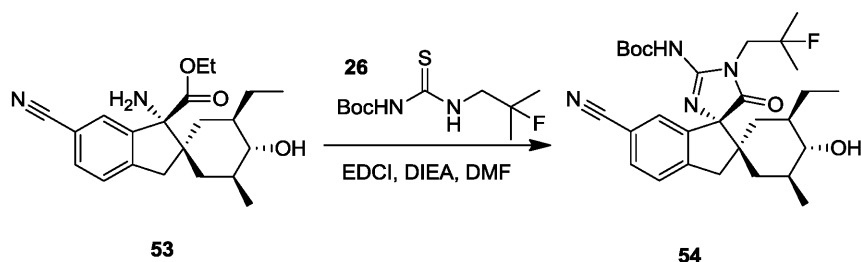
$CHCl_3$  (10 mL) 中の中間体 52 (550 mg、1.59 mmol) の混合物に、TMSI (2.5 mL、15.9 mmol) を室温でゆっくりと加えた。混合物を 60 で 2 時間攪拌し、次に室温に冷えるにまかせた。MeOH (5 mL) 及び飽和  $Na_2S_2O_3$  (5 mL) 溶液を 10 分間かけて加えた。層を分離し、水層を  $CH_2Cl_2$  (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 × 40 mL) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 53 (400 mg) を生成した。

40

## 【0166】

工程 11 : 中間体 54 の合成

## 【化 6 9】



10

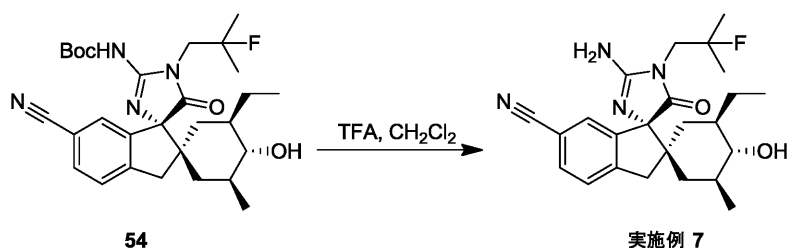
DMF (15 mL) 中の中間体 53 (1.2 g、3.30 mmol) の混合物に、中間体 26 (850 mg、3.30 mmol)、EDCI (1.28 g、6.60 mmol) 及び DIEA (1.2 mL、6.60 mmol) を加えた。混合物を 30 で一晩撹拌した。溶液を室温に冷まし、EtOAc (20 mL) 及び水 (20 mL) を加えた。有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1) により精製して、54 (760 mg) を与えた。

## 【0167】

工程 12: 実施例 7 の合成

## 【化 7 0】

20



DCM (8 mL) 中の中間体 54 (750 mg、1.43 mmol) の混合物に、TFA (2 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液の添加により、反応混合物の pH を 8.5 に調整した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、粗生成物を生成した。残留物を、分取 HPLC (基本、方法 2) により精製して、実施例 7 (465 mg) を与えた。

30

LC-MS (方法 1):  $t_R = 0.85$  分, MS (ESI)  $m/z$  427.2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR: (CD<sub>3</sub>OD): 7.65 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.12-3.29 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.32-1.50 (m, 9H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.00-1.20 (m, 4H), 0.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

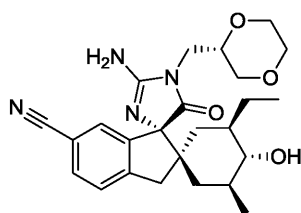
<sup>19</sup>F-NMR: (CD<sub>3</sub>OD): -139.444.

## 【0168】

実施例 8

40

## 【化 7 1】



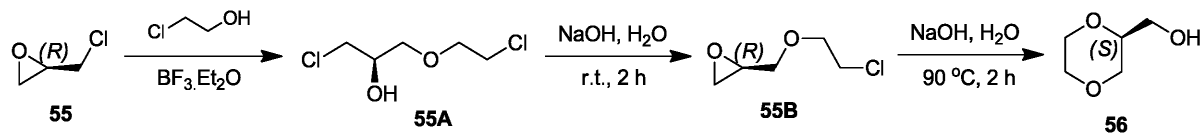
## 【0169】

工程 1: 中間体 56 の合成

50



## 【化 7 2】



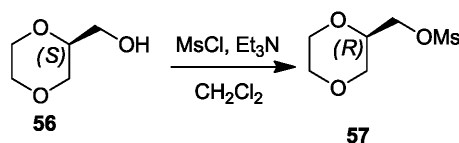
トルエン (200 mL) 中の (R) - 2 - (クロロメチル) オキシラン (55、10.9 mL、1.62 mol) と  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.4 mL、0.027 mol) との混合物を、30 の内部温度に加熱し、反応温度を 36 ~ 38 に維持するために十分な速さで 2 - クロロエタノール (49 g、0.53 mol) を滴下した。得られた混合物を 36 で 20 分間熟成させた。混合物を 16 に冷却し、反応温度を 20 未満に維持しながら、NaOH 水溶液 (250 mL、23%) を激しく撹拌しながら 1 時間かけて加えた。混合物を室温で 1 時間熟成させた。2 つの層を分離し、水相をトルエン (130 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、生成物の損失について蒸留物をモニターしながら得られた有機層を低容量まで蒸発させて、最終中間体 56 (23 g) を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.33-3.84 (m, 9H)。

## 【0170】

工程 2 : 中間体 57 の合成

## 【化 7 3】

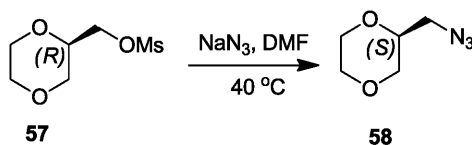


DCM (500 mL) 中の中間体 56 (81.0 g、0.686 mol) の混合物に、TEA (196 mL、1.37 mol) 及び  $\text{MsCl}$  (80 mL、1.029 mol) を 0 で加えた。混合物を室温で 5 時間撹拌し、水 (200 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、粗中間体 57 (132.8 g) を与え、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

## 【0171】

工程 3 : 中間体 58 の合成

## 【化 7 4】



DMF (640 mL) 中の中間体 57 (132.8 g、0.677 mol) の混合物に、 $\text{NaN}_3$  (88.0 g、1.35 mol)、 $\text{NaHCO}_3$  (170.6 g、2.03 mol) 及び  $\text{NaI}$  (20.3 g、0.135 mol) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、次に酢酸エチル (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で、次にブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体 58 (96 g) を与え、これを精製せずに次の工程で直接使用した。

## 【0172】

工程 4 : 中間体 59 の合成

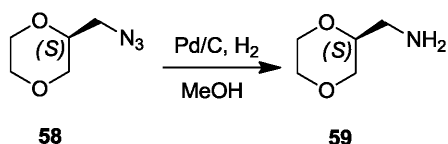
10

20

30

40

## 【化 7 5】



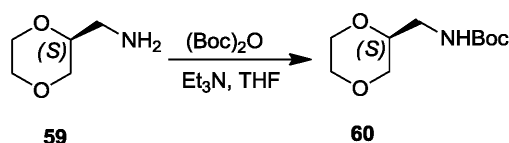
MeOH (100 mL) 中の中間体 58 (3.6 g、25.48 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下、Pd/C (0.4 g、10% 含有) を加え、混合物を脱気し、水素と 3 回交換した。最終混合物を水素バルーン下、室温で 24 時間撹拌した。触媒を、Celite パッドを

10

## 【0173】

工程 5： 中間体 60 の合成

## 【化 7 6】



20

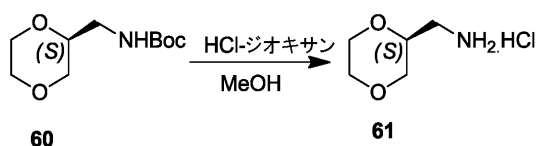
THF (50 mL) 中の中間体 59 (1.1 g、10 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (3.0 g、30 mmol) 及び (Boc)<sub>2</sub>O (2.6 g、12 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与え、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル； 100：1 ~ 20：1) により精製して、純粋な中間体 60 (500 mg) を与えた。

## 【0174】

工程 6： 中間体 61 の合成

30

## 【化 7 7】



中間体 60 (20 g、92 mmol) を MeOH (150 mL) に溶解し、次にジオキサン中の HCl の溶液 (4 M、30 mL、120 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。MeOH を減圧下で除去して、純粋な中間体 61 (14 g) を生成し、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。

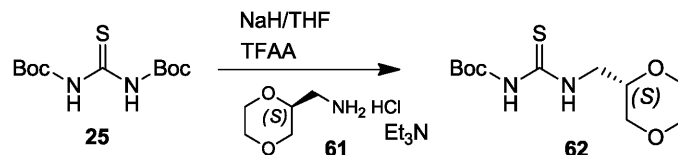
40

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3.62-3.90 (m, 6H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.01-3.04 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H).

## 【0175】

工程 7： 中間体 62 の合成

## 【化 7 8】



無水 THF (600 mL) 中の中間体 25 (12.3 g、44.55 mmol) の混合物に、NaH (2.1 g、53.46 mmol、鉱油中 60%) を 0 で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、続いて TFAA (6.9 mL、49.0 mmol) を添加し、攪拌をさらに 1 時間続けた。無水 THF (300 mL) 中の中間体 61 (7.5 g、49.0 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (12.4 mL、89.1 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。H<sub>2</sub>O (300 mL) を加えて反応物をクエンチし、混合物を EtOAc (3 × 350 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 50% 酢酸エチル) により精製して、中間体 62 (7.95 g) を与えた。

LCMS (方法 1): t<sub>R</sub> = 0.90 分, MS (ESI) m/z 221.1 [M-55]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 3.80-3.90 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 1.57 (s, 9H).

## 【0176】

実施例 8 を、中間体 53 及び中間体 62 から、実施例 7 の工程 11 及び 12 に記載されている方法に従って合成した。

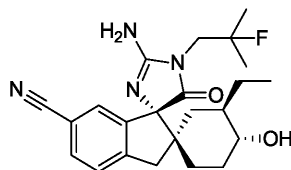
LC-MS (方法 1): t<sub>R</sub> = 0.87 分, MS (ESI) m/z 453.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.64 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51-3.86 (m, 8H), 3.11-3.35 (m, 3H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 4H), 0.78 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

## 【0177】

実施例 9

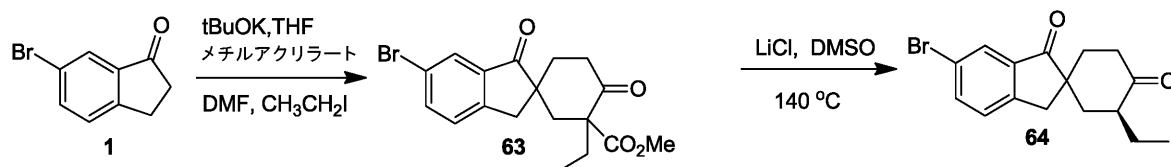
## 【化 7 9】



## 【0178】

工程 1: 中間体 62 の合成

## 【化 8 0】



無水 THF (900 mL) 中の 6-ブロモ-インダン-1-オン 1 (50.0 g、236 mmol) とメチルアクリラート (42.0 g、472 mmol) との混合物を、0 に予め冷却し、t-BuOK (31.8 g、284 mmol、1.1 当量) を 30 分間かけて少しずつ加えた。混合物を 1 時間かけて室温に温め、室温でさらに 40 分間攪拌した。DMF (200 mL) 及び EtI (74 g、472 mmol) をこの反応混合物に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。THF を減圧下で除去した。残留物を H<sub>2</sub>O (300 mL) で希釈し、EtO

Ac (300 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、粗中間体 63 (120.0 g) を与えた。この生成物を次の工程でそのまま使用した。

【0179】

DMSO (900 mL) 中の中間体 63 (120.0 g、310 mmol) と LiCl (130.0 g、3100 mmol) との混合物を、一晚還流した。混合物を水 (3 L) でクエンチし、EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc; 20:1) により精製して、中間体 64 (15 g) を与えた。

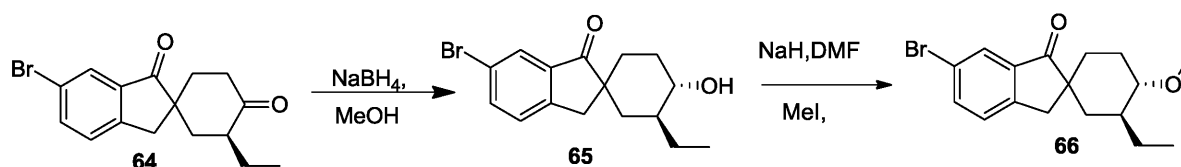
$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.21-1.40 (m, 1H), 0.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).

10

【0180】

工程 2: 中間体 66 の合成

【化 8 1】



20

THF (20 mL) と MeOH (5 mL) との混合物に、-78 で、中間体 64 (6.0 g、18.7 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (355 mg、9.3 mmol) 及び  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (70 mg、0.19 mmol) を加えた。混合物を -78 で 20 分間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (400 mL × 4) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、粗中間体 65 (6.5 g) を与えた。

【0181】

DMF (100 mL) 中の中間体 65 (6.5 g、20.0 mmol) と NaH (3.2 g、80.0 mmol) との混合物に、MeI (11.4 g、80.0 mmol) を 0 で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  でクエンチし、EtOAc で抽出し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与え、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 石油エーテル: 酢酸エチル; 20:1 ~ 15:1) により精製して、中間体 66 (3.5 g) を与えた。

30

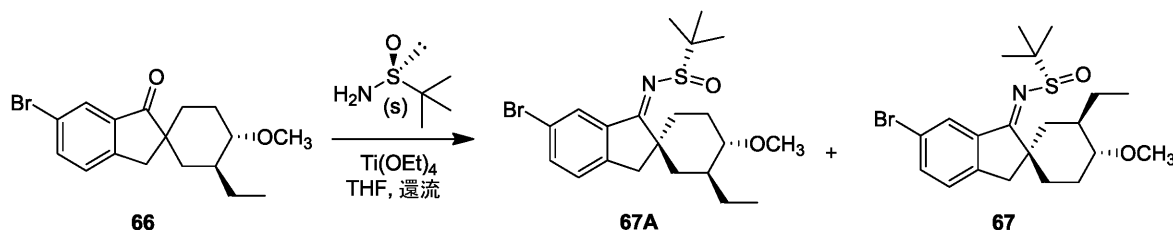
LC-MS (方法 1):  $t_R = 1.32$  分, MS (ESI)  $m/z$  339.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 4H), 1.12-1.39 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).

【0182】

工程 3: 中間体 67 & 67A の合成

【化 8 2】



40

乾燥 THF (40 mL) 中の中間体 66 (3.5 g、10.4 mmol) とチタン (IV) エトキシド (23.7 g、104 mmol) との混合物を、室温で 1 時間攪拌した。(S) - N -

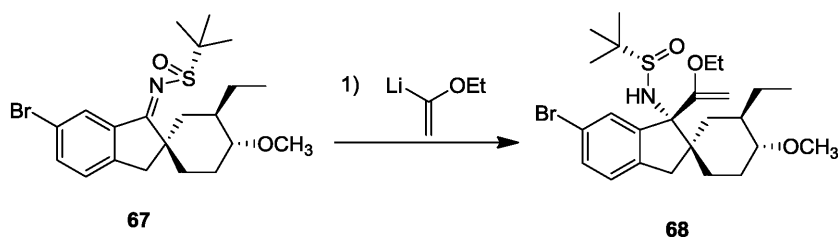
50

tert - ブチルスルフィンアミド ( 1 . 6 g 、 1 1 . 6 mmol ) を加え、得られた混合物を  $N_2$  雰囲気下、80 で一晩撹拌した。反応混合物を冷却し、水 ( 4 0 0 mL ) を加え、濾過した。水層を EtOAc ( 3 × 2 0 0 mL ) で抽出した。分離した有機相を合わせ、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : EtOAc ; 2 0 : 1 ) により精製し、化合物が以下の順番で溶離して、それぞれ中間体 6 7 A ( 1 . 5 g ) 及び 6 7 ( 1 . 5 g ) を与えた。

【 0 1 8 3 】

工程 4 : 中間体 6 8 の合成

【 化 8 3 】



10

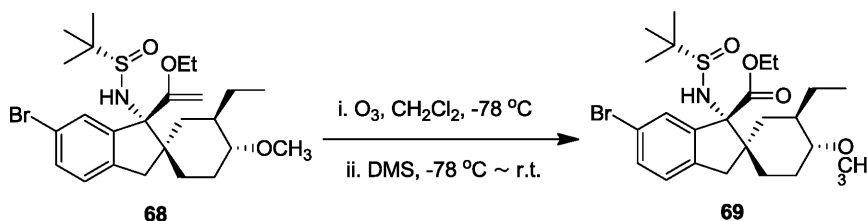
無水 THF ( 2 0 mL ) 中のエトキシ - エテン ( 1 . 3 g 、 1 7 . 0 mmol ) の混合物に、- 7 8 で、 $N_2$  雰囲気下、t - BuLi ( 1 3 . 0 mL 、 1 7 . 0 mmol 、ヘキサン中 1 . 3 M ) を滴下し、2 0 分間撹拌した。得られた混合物を 0 でさらに 4 5 分間撹拌し、次に - 7 8 に冷却し戻した。この混合物に、無水 THF ( 2 0 mL ) 中の中間体 6 7 ( 1 . 5 g 、 3 . 4 mmol ) の予め冷却した溶液を - 7 8 で滴下し、2 . 5 時間撹拌した。反応物を飽和  $NH_4Cl$  ( 5 0 mL ) でクエンチし、次に EtOAc ( 3 × 1 0 0 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を与え、これをシリカゲルカラム ( 石油エーテル : 酢酸エチル ; 2 0 : 1 ) により精製して、中間体 6 8 ( 1 . 2 g ) を与えた。

20

【 0 1 8 4 】

工程 5 : 中間体 6 9 の合成

【 化 8 4 】



30

中間体 6 8 ( 1 . 2 g 、 2 . 4 mmol ) を、DCM 中のメタノールの混合物 ( 5 : 1 、 2 0 mL ) に加え、- 7 8 に冷却した。オゾン混合物に 2 0 分間泡立て入れた。混合物を  $N_2$  でパージし、 $Me_2S$  ( 5 mL ) で - 7 8 にて処理した。反応物が室温に温まるにまかせ、さらに 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 TLC ( 石油エーテル : 酢酸エチル ; 3 : 1 ) により精製して、中間体 6 9 ( 8 6 0 mg ) を与えた。

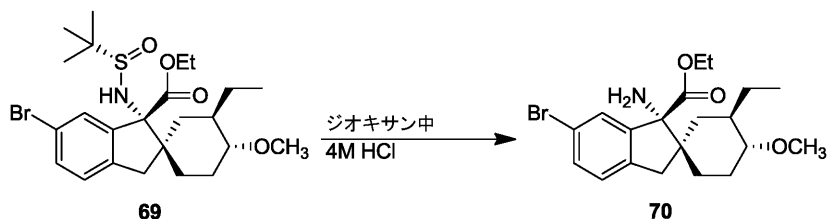
40

LC-MS ( 方法 1 ) :  $t_R$  = 1.35 分, MS (ESI)  $m/z$  516.1  $[M+H]^+$ .

【 0 1 8 5 】

工程 6 : 中間体 7 0 の合成

## 【化 8 5】



MeOH (10 mL) 中の中間体 69 (860 mg、1.7 mmol) に、ジオキサン中の HCl (4 M、2 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗中間体 70 (800 mg) を与え、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用了。

10

## 【0186】

実施例 9 を、中間体 70 から、実施例 7 の工程 10 ~ 工程 12 に記載された方法により合成した。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 0.79$  分, MS (ESI)  $m/z$  413.2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.66 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 3H), 1.78-1.95 (m, 3H), 1.32-1.42 (m, 11H), 1.11-1.18 (m, 1H), 0.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

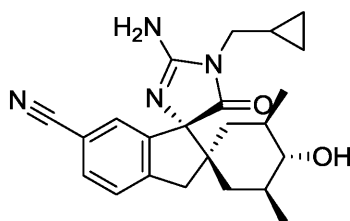
20

$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): -139.768.

## 【0187】

## 実施例 10

## 【化 8 6】



30

実施例 10 を、実施例 1 に記載された方法により、工程 10 でシクロプロピルメチルアミンを使用して調製した。

LC-MS (方法 1):  $t_R = 1.02$  分;  $[M+H]^+ = 393$ .

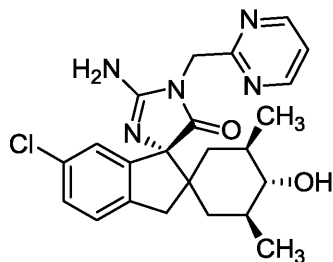
$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (ppm): 7.62 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.54 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 1.79, (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.60 -1.40 (m, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.49 (m, 2H), 0.32 (m, 2H).

40

## 【0188】

## 実施例 11

## 【化 8 7】



10

実施例 11 を、実施例 1 に記載された方法により、第 1 工程で 6 - クロロインダン - 1 - オンを、かつ工程 10 で 2 - アミノメチルピリミジンを使用して調製した。

LC-MS (方法 1)  $t_R = 0.90$  分  $m/z$  440, 442 ( $MH^+$ )

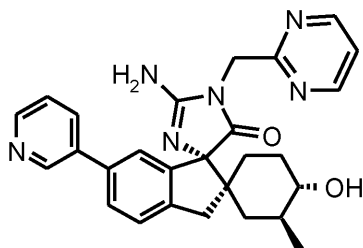
$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) 8.73 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.60 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.01-0.97 (m, 6H).

## 【 0 1 8 9】

## 実施例 12

## 【化 8 8】

20



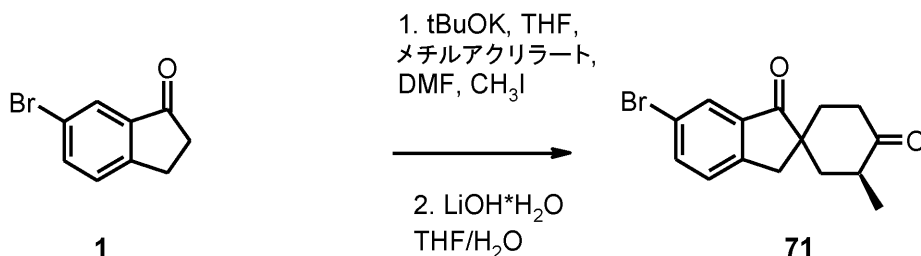
実施例 12

## 【 0 1 9 0】

30

工程 1 : 中間体 71 の合成

## 【化 8 9】



40

6 - ブロモ - インダン - 1 - オン 1 (100 g、474 mmol) 及びメチルアクリラート (86.4 g、995 mmol) を、THF 800 mL と混合し、 $t-BuOK$  (1.0 g) を氷冷却しながら 2 回に分けて加えた。冷却浴を取り外し、残りの  $t-BuOK$  (63.0 g) を等分量に分けて 20 分間かけて加えた (総量 64.0 g、569 mmol)。混合物を室温で 2 時間攪拌した。DMF (240 mL) を反応混合物に加え、続いて MeI (135 g、948 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。反応物を 10% クエン酸溶液でクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、濾過した。ケーキを水で、続いて MeOH で洗浄して、粗中間体を与え、これを THF /  $H_2O$  (1.8 L / 1.8 L) と混合した。 $LiOH \cdot H_2O$  (92.0 g、2.19 mol) を加えた。混合物を室温で 16 時間、

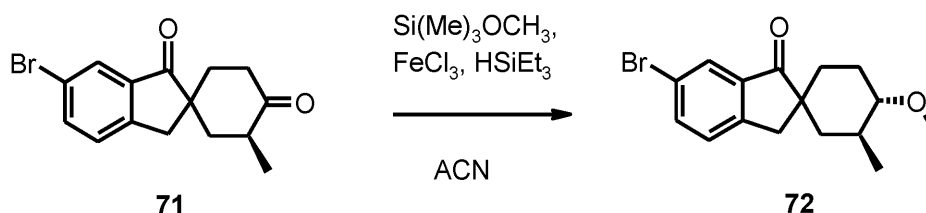
50

次に 70 で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、濾過した。ケーキを  $H_2O$  で洗浄し、次にそれを  $MeOH$  (50 mL) で 5 分間撹拌し、再び濾過し、さらなる量の  $MeOH$  (50 mL) で洗浄した。固体を回収して、中間体 71 (75 g) を与え、これを次の工程でそのまま使用した。

【0191】

工程 2： 中間体 72 の合成

【化90】



10

中間体 71 10.0 g (32.5 mmol) 及び塩化第二鉄 530 mg (3.27 mmol) を、 $THF$  200 mL と混合した。撹拌した混合物に、メトキシトリメチルシラン 14.0 mL (102 mmol) 及びトリエチルシラン 16.0 mL (100 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 35 分間撹拌した。混合物をリン酸緩衝液 (pH 7) に加え、14 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発させた。残留物を  $MPLC$  (シリカ 340 g、シクロヘキサン / 酢酸エチル (60 分間で 100 / 0 ~ 85 / 15)) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、中間体 72 (3.69 g) を生成した。

20

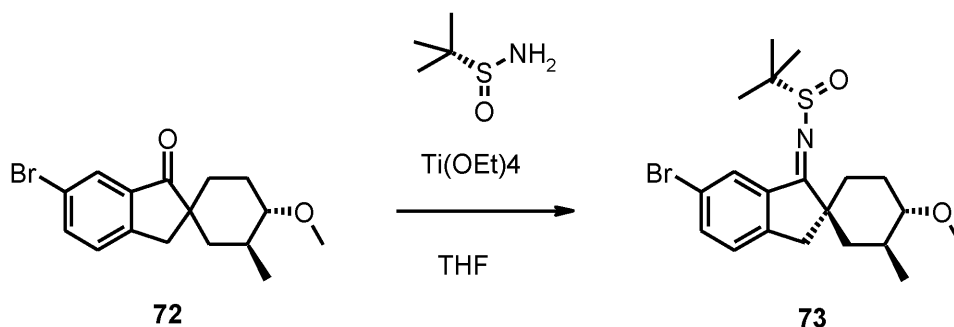
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.53$  分  $m/z$  323/5 Br ( $M+H^+$ )

$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

【0192】

工程 3： 中間体 73 の合成

【化91】



30

中間体 72 (16.0 g、49.5 mmol) を  $THF$  100 mL と混合し、チタン (IV) - エトキシド 57.0 g (249 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 1 時間撹拌した。この後、(S)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド 12.0 g (99.0 mmol) を加え、混合物を窒素下、3 日間還流した。水 200 mL 及び  $DCM$  200 mL を加え、混合物を  $Celite$  を通して濾過した。有機層を分離し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を  $MPLC$  (シリカ 600 g、シクロヘキサン / 酢酸エチル (3 時間で 100 / 0 ~ 75 / 25、15 分間で 95 / 5 ~ 85 / 15、10 分間 0 / 100)) により精製した。生成物を含有する画分を合わせた。混合した画分を  $MPLC$  により再びクロマトグラフィーに付した。所望の生成物が最初に溶離した。溶媒を蒸発させて、中間体 73 (3.69 g) を生成した。

40

LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.61$  分  $m/z$  426/8 Br ( $M+H^+$ )

$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

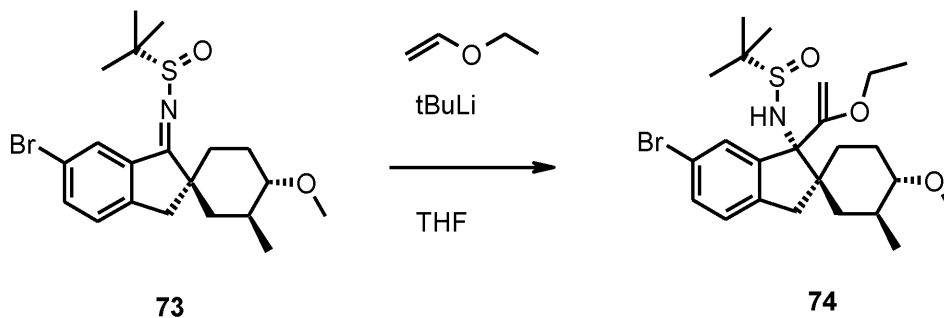
50



## 【 0 1 9 3 】

工程 4 : 中間体 7 4 の合成

## 【 化 9 2 】



10

窒素下、THF 70 mLと混合したエチルビニルエーテル 4.14 mL (43.3 mmol) を -78 に冷却し、tert-ブチルリチウム 2.5 mL (ペンタン中 1.7 M、43.4 mmol) を加えた。混合物を 0 に温め、30 分間攪拌した。混合物をカニューレによって、THF 130 mL中の中間体 73 (3.69 g、8.65 mmol) の混合物に -78 で移した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和水溶液 100 mLを加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMPLC(シリカ 340 g、シクロヘキサン/酢酸エチル(70分で90/10~60/40))により精製した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、中間体 74 (3.62 g) を生成した。

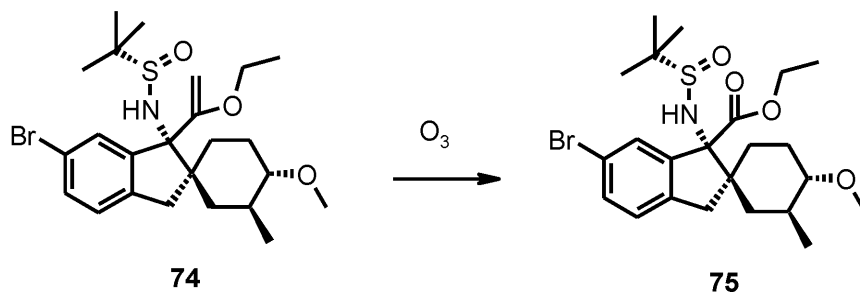
20

LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.20$  分  $m/z$  598/500 Br ( $M+H^+$ ) $^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ )は、所望の生成物と一致する。

## 【 0 1 9 4 】

工程 5 : 中間体 7 5 の合成

## 【 化 9 3 】



30

中間体 74 (3.62 g、95%、6.89 mmol) を、DCM 60 mL及びメタノール 15 mLと混合し、-78 に冷却した。オゾン混合物に20分間泡立を入れた。混合物を  $\text{N}_2$  でパージし、 $\text{Me}_2\text{S}$  (5 mL、68.4 mmol) で -78 にて処理した。反応物が室温に温まるにまかせた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMPLC(シリカ 340 g、シクロヘキサン/酢酸エチル(35分間で95/25~65/35))により精製した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、中間体 75 (2.50 g) を生成した。

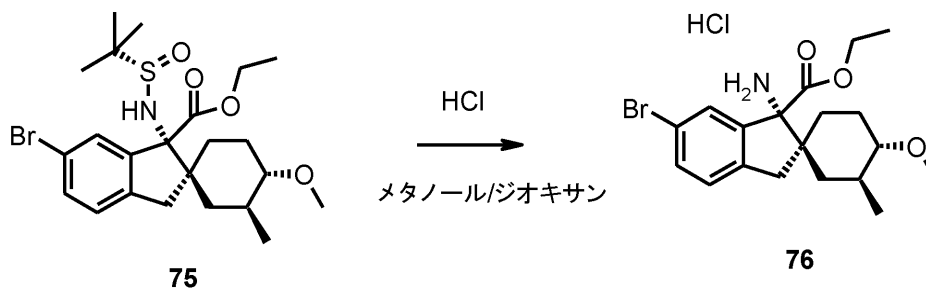
40

LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.20$  分  $m/z$  500/2 Br ( $M+H^+$ ) $^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ )は、所望の生成物と一致する。

## 【 0 1 9 5 】

工程 6 : 中間体 7 6 の合成

## 【化 9 4】



10

中間体 75 (650 mg、0.98 mmol) をメタノール 8 mL と混合し、1,4-ジオキサン中の HCl の 4 M 溶液 1 mL を 0 で加えた。混合物を同じ温度で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、残りの粗生成物 76 を次の工程でそのまま使用した。

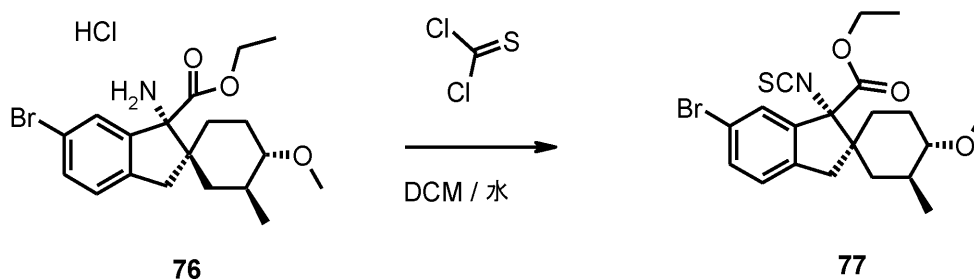
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.20$  分  $m/z$  396/8 Br ( $M+H^+$ )

$^1H$ NMR(DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

## 【0196】

工程 7: 中間体 77 の合成

## 【化 9 5】



20

中間体 76 (530 mg、1.23 mmol) 及び  $NaHCO_3$  (675 mg、8.04 mmol) を、水 8 mL 及び DCM 4 mL と混合した。チオホスゲン 188  $\mu$ L (2.54 mmol) を撹拌しながら 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間撹拌した。混合物を DCM で抽出し、溶媒を蒸発させ、残りの粗生成物 77 を次の工程でそのまま使用した。

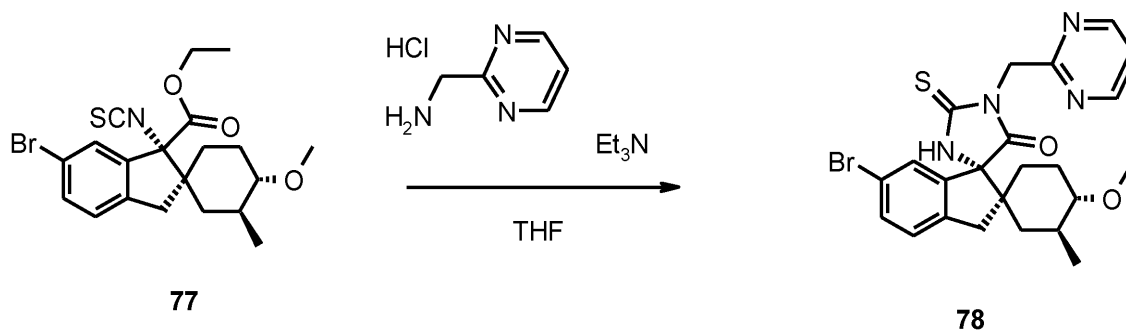
30

LC-MS (方法 2)  $t_R = 1.74$  分  $m/z$  347/9 Br ( $M+H^+$ )

## 【0197】

工程 8: 中間体 78 の合成

## 【化 9 6】



40

2-アミノメチルピリミジン塩酸塩 (510 mg、80%、0.93 mmol) を、THF 3 mL と混合し、トリエチルアミン (290  $\mu$ L、2.07 mmol) を加えた。5 分間の後、THF 7 mL と混合した中間体 77 を加え、混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。トリエチルアミン (290  $\mu$ L、2.07 mmol) を加え、混合物をさらに 2 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物を MPLC (シリカ 25 g、シクロヘキサン/酢酸エチル (50 分

50

間で 110/0 ~ 70/30) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、溶媒を蒸発させて、中間体 78 (305 mg) を生成した。

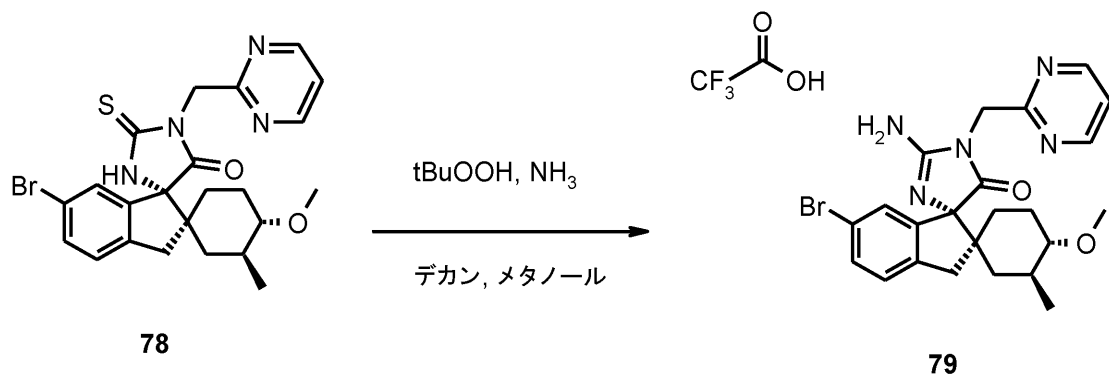
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.00$  分  $m/z$  501/3 Br ( $M+H^+$ )

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

【0198】

工程 9 : 中間体 79 の合成

【化 97】



10

中間体 78 (303 mg、0.60 mmol)、tert-ブチルヒドロペルオキシド (tert-butyl hydroperoxide) (2.65 mL、14.6 mmol、デカン中 5.5 M)、アンモニア 10 mL (70.0 mmol、メタノール中 7 M) を混合し、室温で 14 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物を HPLC (カラム: Waters Sunfire; 溶離剤: A: 水 + 0.1% TFA; 溶離剤 B: MeOH) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、メタノールを蒸発させ、残留物を凍結乾燥させて、中間体 79 (155 mg) をトリフルオロ酢酸塩として生成した。

20

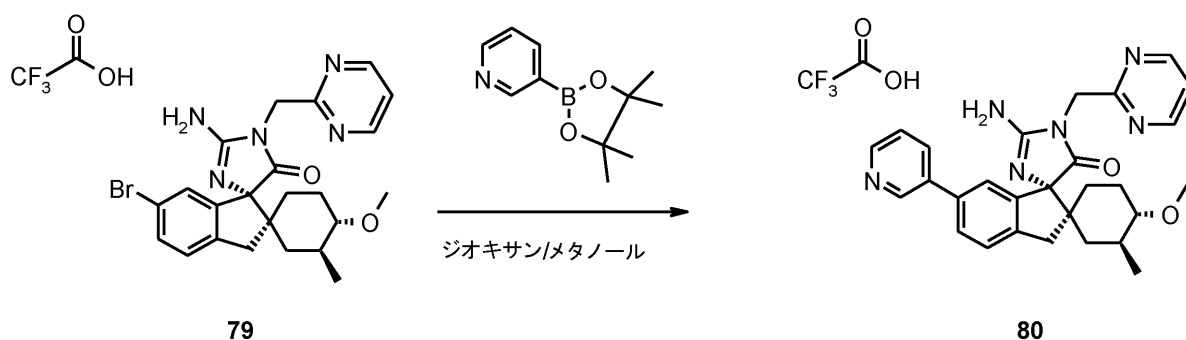
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.00$  分  $m/z$  484/6 Br ( $M+H^+$ )

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

【0199】

工程 10 : 中間体 80 の合成

【化 98】



40

中間体 79 (70 mg、90%、0.11 mmol)、2-(3-ピリジル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (52.5 mg、0.26 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル] パラジウム (II) (16.1 mg、0.022 mmol)、2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (210  $\mu\text{L}$ )、ジオキサン (1.4 mL) 及びメタノール (0.75 mL) をマイクロ波バイアル中で混合し、これにアルゴンを入れた。混合物を、マイクロ波オープン (Biotage) 中 140 ° で 30 分間撹拌した。混合物をチオール・カートリッジ (Agilent Technologies、500 mg、PL-チオール MP SPE) に

50

より濾過し、メタノールを蒸発させて、残留物を H P L C ( カラム : Waters Sunfire ; 溶離剤 A : 水 + 0 . 1 % T F A ; 溶離剤 B : M e O H ) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、メタノールを蒸発させ、残留物を凍結乾燥させて、中間体 8 0 ( 5 6 . 5 mg ) をトリフルオロ酢酸塩として生成した。

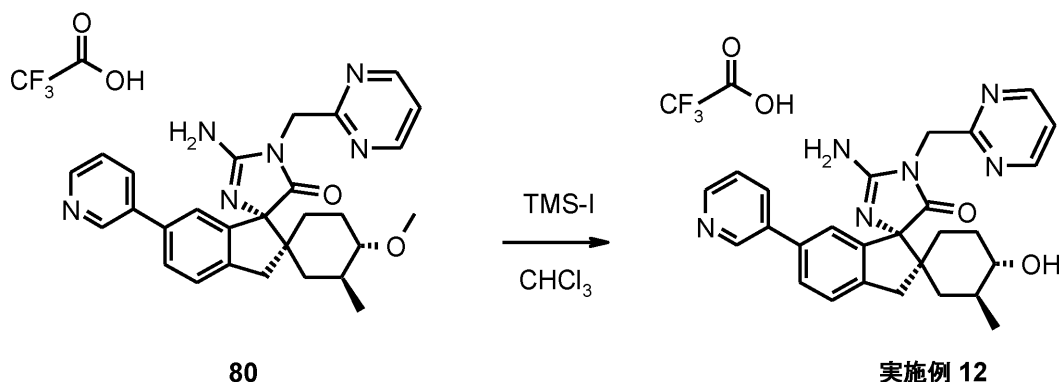
LC-MS ( 方法 2 ) :  $t_R = 1.00$  分  $m/z$  483 ( $M+H^+$ )

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

【 0 2 0 0 】

工程 1 1 : 実施例 1 2 の合成

【 化 9 9 】



クロロホルム ( 1 mL ) 中の中間体 8 0 ( 2 5 mg、0 . 0 4 2 mmol ) の懸濁液に、ヨードトリメチルシラン ( 3 0  $\mu\text{L}$ 、9 7 %、0 . 2 1 mmol ) を加え、混合物を 6 0 分間撹拌した。反応物をメタノール ( 0 . 5 mL ) でクエンチし、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 5 mL ) 及び 1 0 %  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 ( 5 mL ) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、蒸発させ、残留物を H P L C ( カラム : Waters Sunfire ; 溶離剤 A : 水 + 0 . 1 % T F A ; 溶離剤 B : M e O H ) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、メタノールを蒸発させて、残留物を凍結乾燥させて、実施例 1 2 ( 1 5 . 9 mg ) をトリフルオロ酢酸塩として生成した。

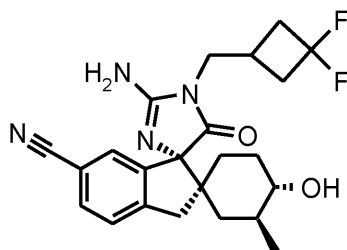
LC-MS ( 方法 2 ) :  $t_R = 0.84$  分  $m/z$  469 ( $M+H^+$ )

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ) : 10.96 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.93 (d, 1H), 8.79 (d, 2H), 8.63 (dd, 1H), 8.14 (br d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (m, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.30 (br s, OH), 3.16 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.24 (m, 6H), 0.92 (d, 3H).

【 0 2 0 1 】

実施例 1 3

【 化 1 0 0 】



実施例 13

【 0 2 0 2 】

工程 1 : 中間体 8 1 の合成

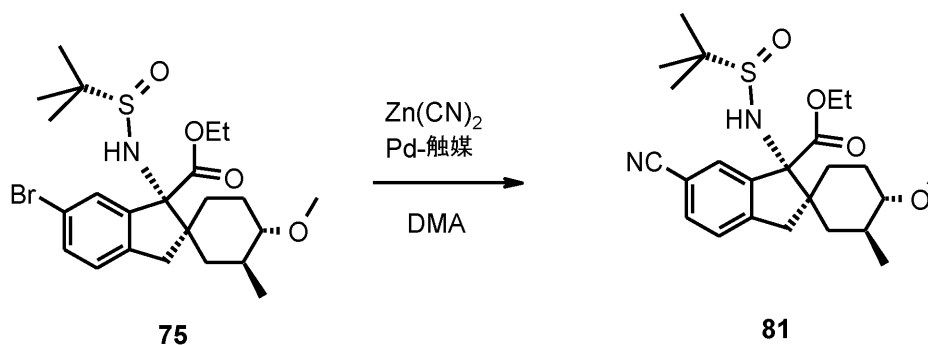
10

20

30

40

## 【化 1 0 1】



10

中間体 75 (1.58 g、90%、2.84 mmol) を、DMA (60 mL) と混合し、アルゴンを混合物に泡立て入れた。シアン化亜鉛 (556 mg、4.74 mmol) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II) (690 mg、0.93 mmol) を室温で加えた。混合物を 120 で 20 分間撹拌した。この後、混合物を 3 mbar で 70 にて蒸発させ、残留物を水及び酢酸エチルと混合し、Celite により濾過し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、乾燥させ、蒸発させた。残留物を MPLC (シリカ 100 g、70 分間で CH/EE 80/20 ~ 55/45) に

20

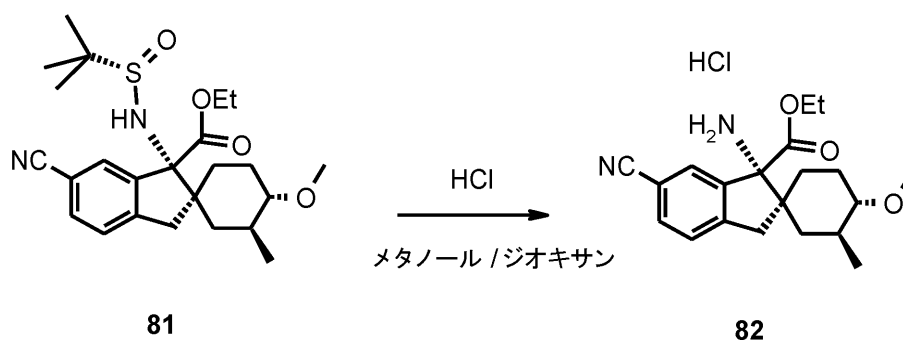
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.40$  分  $m/z$  447 ( $M+H^+$ )

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

## 【0 2 0 3】

工程 2 : 中間体 82 の合成

## 【化 1 0 2】



30

中間体 82 を、実施例 12 の工程 6 に記載された方法により、中間体 81 (4.00 g、80%、7.17 mmol) から合成した。粗生成物 (4.13 g) を得て、次の工程でそのまま使用した。

40

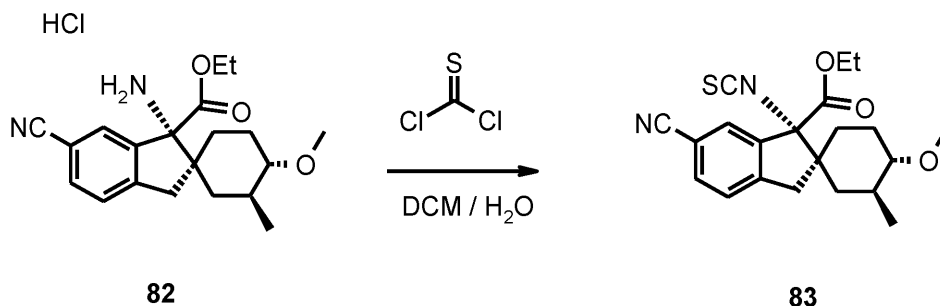
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.11$  分  $m/z$  343 ( $M+H^+$ )

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) は所望の生成物と一致する。

## 【0 2 0 4】

工程 3 : 中間体 83 の合成

## 【化 1 0 3】



10

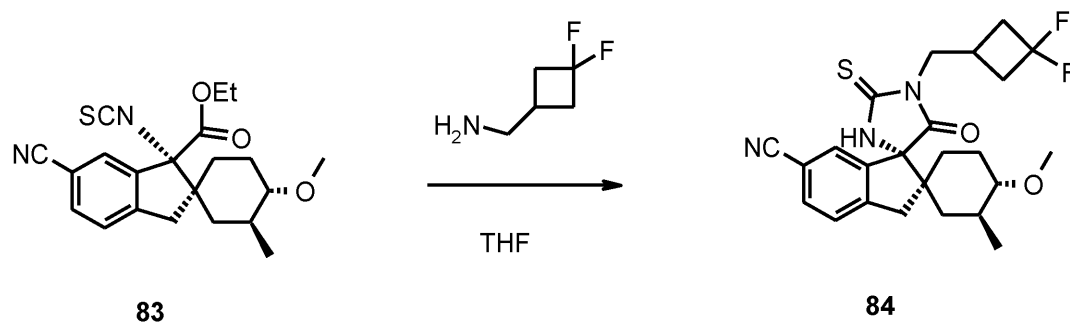
中間体 8 3 を、実施例 1 2 の工程 7 に記載された方法により、中間体 8 2 ( 4 . 1 3 g 、 7 0 % 、 7 . 6 3 mmol ) から合成した。粗生成物 ( 4 . 6 g ) を得て、次の工程でそのまま使用した。

LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.58$  分  $m/z$  294 ( $M+H^+$ )

## 【 0 2 0 5】

工程 4 : 中間体 8 4 の合成

## 【化 1 0 4】



20

中間体 8 4 を、実施例 1 2、工程 8 に記載された方法に従って、中間体 8 3 ( 2 0 0 mg 、 0 . 3 3 mmol ) から合成した。2 - アミノメチルピリミジン塩酸塩の代わりに、3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)メタンアミン ( 6 3 mg、 0 . 4 9 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 3 当量 ) を使用した。粗生成物を M P L C ( シリカ 2 5 g 、 4 5 分間で C H / E E 6 5 / 3 5 ) により精製して、中間体 8 4 ( 1 4 1 mg ) を生成した。

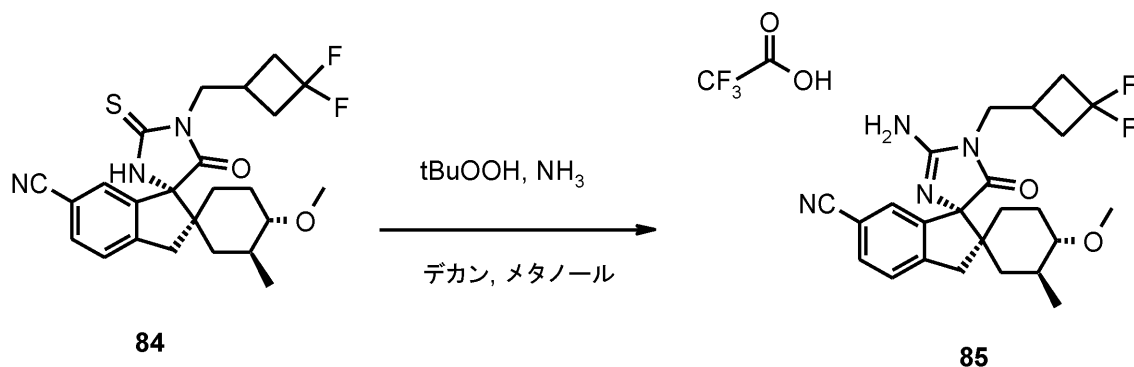
30

LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.53$  分  $m/z$  460 ( $M+H^+$ )

## 【 0 2 0 6】

工程 5 : 中間体 8 5 の合成

## 【化 1 0 5】



40

中間体 8 5 を、実施例 1 2、工程 9 に記載された方法に従って、中間体 8 4 ( 1 3 9 mg 、 0 . 3 0 mmol ) を使用して合成した。粗生成物を H P L C ( カラム : Waters Sunfire

50

; 溶離剤 A : 水 + 0.1% TFA ; 溶離剤 B : MeOH) により精製して、中間体 85 (96.8 mg) をトリフルオロ酢酸塩として生成した。

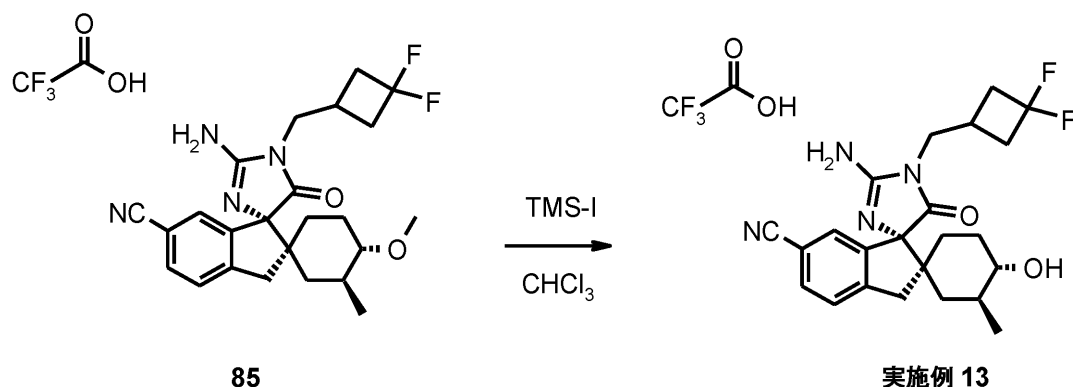
LC-MS (方法 2):  $t_R = 1.19$  分  $m/z$  443 ( $M+H^+$ )

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ) は、所望の生成物と一致する。

【0207】

工程 6 : 実施例 13 の合成

【化 106】



10

実施例 13 を、実施例 12、工程 11 に記載された方法に従って、中間体 85 (40 mg、0.072 mmol) を使用して合成した。粗生成物を HPLC (カラム : Waters Sunfire ; 溶離剤 A : 水 + 0.1% TFA ; 溶離剤 B : MeOH) により精製して、実施例 13 (20 mg) を生成した。

20

LC-MS (方法 2):  $t_R = 0.88$  分  $m/z$  429 ( $M+H^+$ )

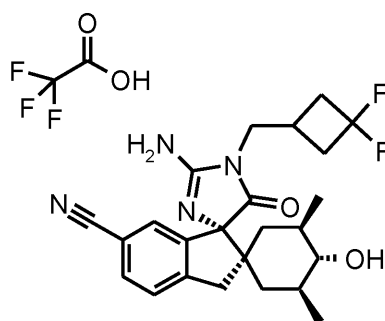
$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.83 (br s, 1H), 9.65 (br s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.35 (br s, OH), 3.78 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.26 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (t, 1H), 0.91 (d, 3H).

【0208】

実施例 14

30

【化 107】



40

実施例 14 を、実施例 13 に記載された方法により、工程 1 で中間体 17 を中間体 75 の代わりに使用して合成した。

LC-MS (方法 3):  $t_R = 0.96$  分  $m/z$  443 ( $M+H^+$ )

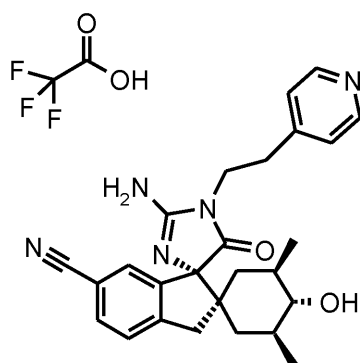
$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.85 (br s, 1H), 9.65 (br s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.40 (br s, OH), 3.78 (m, 2H), 3.20 (d, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.68 - 2.26 (m, 6H), 1.60 - 1.04 (m, 6H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

【0209】

50

## 実施例 15

【化 108】



10

## 実施例 15

実施例 15 を、実施例 13 に記載された方法により、工程 1 で中間体 17 を中間体 75 の代わりに使用し、かつ工程 4 で 2 - ピリジン - 4 - イル - エチルアミンを 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)メタンアミンの代わりに使用して合成した。

LC-MS (方法 3):  $t_R = 0.96$  分  $m/z$  444.5 ( $M+H^+$ )

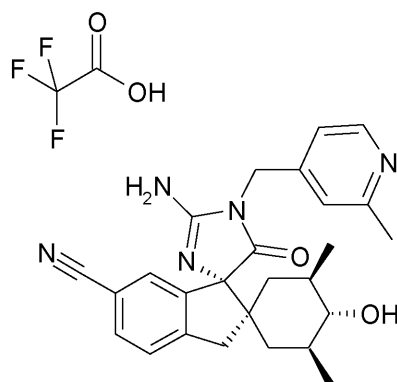
$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.81 (br s, 1H), 9.70 (br s, 2H), 8.55 (d, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.30 (br s, OH), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 4H), 2.40 (t, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.86 (d, 3H).

20

【0210】

## 実施例 16

【化 109】



30

## 実施例 16

実施例 16 を実施例 13 に記載された方法により、工程 1 で中間体 17 を中間体 75 の代わりに使用し、かつ工程 4 で (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - メチルアミンを 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)メタンアミンの代わりに使用して合成した。

40

LC-MS (方法 4):  $t_R = 0.82$  分  $m/z$  444 ( $M+H^+$ )

$^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.96 (br s, 1H), 9.70 (br s, 2H), 8.52 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.30 (br s, OH), 3.20 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.59 - 1.10 (m, 6H), 0.90 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

【配列表】

2015529666000001.app



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/056566

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/02 C07D401/06 C07D403/04 A61K31/4184 A61P25/28  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/105179 A2 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; CACATIA) 16 September 2010 (2010-09-16) cited in the application See the examples -----	1-19
A	WO 2011/106414 A1 (DILLARD LAWRENCE W [US]; YUAN JING [US]; LEFOTHERIS KATERINA [US]; VENK) 1 September 2011 (2011-09-01) cited in the application the whole document -----	1-19
E	WO 2013/134085 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]) 12 September 2013 (2013-09-12) the whole document -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 November 2013

Date of mailing of the international search report

08/11/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/056566

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010105179 A2	16-09-2010	AR 075854 A1 AU 2010223937 A1 CA 2753730 A1 CN 102348698 A CO 6450683 A2 EA 201101026 A1 EC SP11011398 A EP 2406240 A2 JP 2012520324 A KR 20120001756 A MA 33240 B1 PE 02192012 A1 SG 173466 A1 TW 201041858 A US 2011071126 A1 UY 32490 A WO 2010105179 A2	04-05-2011 11-08-2011 10-09-2010 08-02-2012 31-05-2012 30-03-2012 30-11-2011 18-01-2012 06-09-2012 04-01-2012 02-05-2012 19-03-2012 29-09-2011 01-12-2010 24-03-2011 29-10-2010 16-09-2010
WO 2011106414 A1	01-09-2011	CN 102812005 A EP 2539322 A1 JP 2013520513 A US 2013053377 A1 WO 2011106414 A1	05-12-2012 02-01-2013 06-06-2013 28-02-2013 01-09-2011
WO 2013134085 A1	12-09-2013	US 2013289050 A1 UY 34654 A WO 2013134085 A1	31-10-2013 30-09-2013 12-09-2013

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 49/697 (2006.01)	C 0 7 C 49/697	
C 0 7 C 49/737 (2006.01)	C 0 7 C 49/737	
C 0 7 C 229/34 (2006.01)	C 0 7 C 229/34	
C 0 7 C 255/58 (2006.01)	C 0 7 C 255/58	
C 0 7 C 313/06 (2006.01)	C 0 7 C 313/06	
C 0 7 C 331/24 (2006.01)	C 0 7 C 331/24	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	Z N A

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

(74)代理人 100078662

弁理士 津国 肇

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(74)代理人 100145104

弁理士 膝舘 祥治

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100125081

弁理士 小合 宗一

(72)発明者 ブフチャロフ, ユーリ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 6 1、ブースウィン、ベルヴェデーレ・ドライブ 1 1  
1 6

(72)発明者 カカティアン, サルヴァシオン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 4 2 8、コンショホッケン、フロント・ストリート 1 6

9

- (72)発明者 ディラード, ローレンス・ウェイン  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19067、ヤードリー、キングス・ロード 496
- (72)発明者 ドゥナー - ツィオセック, コルネリヤ  
ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 フックス, クラウス  
ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 グロス, ウルリケ  
ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ハイネ, ニクラス  
ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ジャ, ランチャー  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19044、ホーシャム、ビーバー・ヒル・ロード 22
- (72)発明者 ララ, ディーパック・エス  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、ローワー・グウィネッド、ケログ・ドライブ  
1619
- (72)発明者 モラレス - ラモス, エンゼル  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19422、ブルー・ベル、バックアイ・サークル 2310
- (72)発明者 シン, スレシュ・ピー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08824、ケンドール・パーク、アダムス・ロード 4
- (72)発明者 ザウアー, アヒム  
ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 173、ベ  
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント
- (72)発明者 ヴェンカトラマン, シャンカール  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19446、ランズデール、カントリー・レーン 114
- (72)発明者 シュー, ツェンロン  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 18914、チャルフォント、ライディング・コート 322  
4
- (72)発明者 ユアン, ジン  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19446、ランズデール、キャンドルメーカー・ウェイ 5  
37
- (72)発明者 ジャオ, イ  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19422、ブルー・ベル、イースト・アベニュー 1025
- (72)発明者 チェン, ヤジュン  
アメリカ合衆国、デラウェア 19707、ホッケシン、ジフィイン・コート 605

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC26 CC29 CC78 CC82 DD12 DD26

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 GA01 GA02 GA07 GA08 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA33 ZC20

4H006 AA01 AA03 AB84 BJ50 BM30 BM73 BN20 BT22 BU44 TN10

TN30 TN60