

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7181857号

(P7181857)

(45)発行日 令和4年12月1日(2022.12.1)

(24)登録日 令和4年11月22日(2022.11.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 5/078(2006.01)

C 0 7 K 5/078

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 37 (全325頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-512307(P2019-512307)

(86)(22)出願日 平成29年8月31日(2017.8.31)

(65)公表番号 特表2019-533639(P2019-533639  
A)

(43)公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/049768

(87)国際公開番号 WO2018/045246

(87)国際公開日 平成30年3月8日(2018.3.8)

審査請求日 令和2年8月19日(2020.8.19)

(31)優先権主張番号 62/383,202

(32)優先日 平成28年9月2日(2016.9.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/478,496

(32)優先日 平成29年3月29日(2017.3.29)

最終頁に続く

(73)特許権者 521440389

レセプトス・リミテッド・ライアビリテ  
ィ・カンパニー

R e c e p t o s L L C

アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク

州ニューヨーク、イースト・トゥウェン

ティナインス・ストリート 4 3 0、フォ

ーティーンズ・フロア

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 イェーガー, アダム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1

2 1, サンディエゴ, サイエンス パ

最終頁に続く

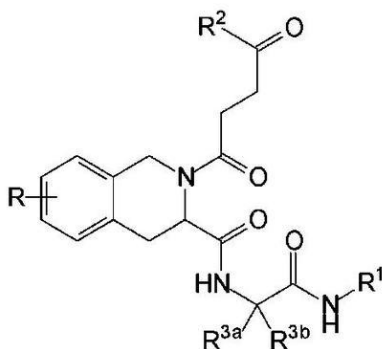
(54)【発明の名称】 C X C R 3 受容体アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

[ 式中 :

R は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロまたは - O S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>6</sup> であり ;R <sup>1</sup> は、アリールまたはヘテロアリールでありかつ 0 ~ 4 個の R <sup>4</sup> 基で置換されており ;R <sup>2</sup> は、アリールもしくはヘテロアリールでありかつ 0 ~ 3 個の R <sup>5</sup> 基で置換されている  
か、

または  $R^2$  は  $-NR^8R^9$  であり；

$R^{3a}$  は、水素もしくはアルキルであり、 $R^{3b}$  は、0～4個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルであるか、または  $R^{3b}$  は、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$  もしくは0～4個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルで置換されているアルキルであり、式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか、

または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それらが結合している炭素と一緒に、0～4個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成し；

$R^4$  および  $R^5$  は、出現する毎に、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、ヘテロシクリル、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$  または  $-NR^6R^7$  であり；

$R^6$  および  $R^7$  は、出現する毎に、水素またはアルキルであり；

$R^8$  は、水素もしくはアルキルであり、 $R^9$  は、0～4個の  $R^4$  基で置換されている、アルキルもしくはアリールであるか、

または  $R^8$  および  $R^9$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、0～4個の  $R^4$  基で置換され、かつオキソ( $=O$ )もしくはチオキソ( $=S$ )で任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成している]

の構造を有する化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項2】

$R^1$  が、0～4個の  $R^4$  基で置換されているアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R^1$  が、0～4個の  $R^4$  基で置換されているヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^2$  が、0～3個の  $R^5$  基で置換されているアリールである、請求項1に記載の化合物。

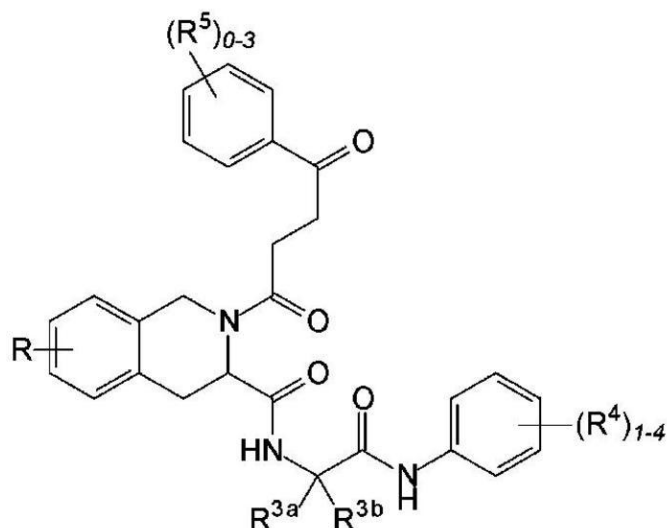
【請求項5】

$R^2$  が、0～3個の  $R^5$  基で置換されているヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R^1$  および  $R^2$  がフェニルであり、前記化合物が、式II：

【化2】



II

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^1$  が、少なくとも 2 個の  $R^4$  基で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が、少なくとも 3 個の  $R^4$  基で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^1$  が、ハロおよびアルキルから個々に選択される少なくとも 3 個の  $R^4$  基で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

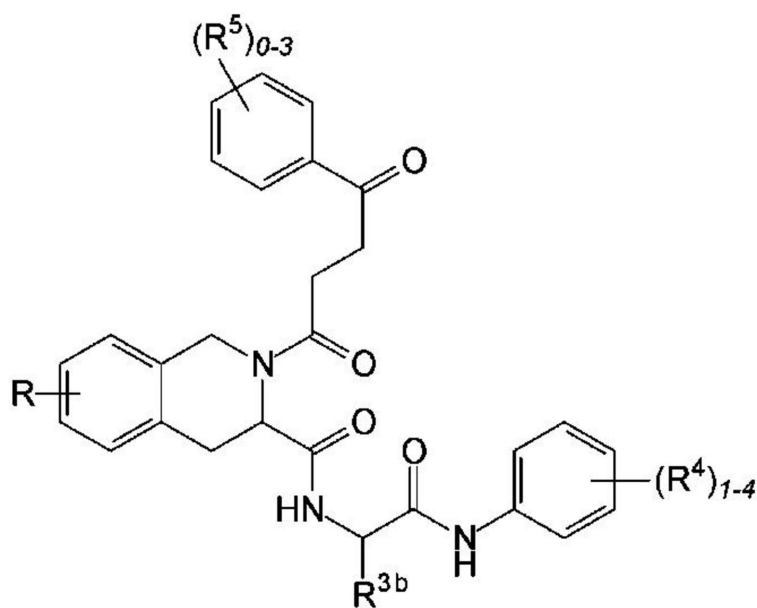
【請求項 10】

$R^2$  が、ゼロ個の  $R^5$  基で置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^1$  および  $R^2$  がフェニルであり、 $R^{3a}$  が水素であり、前記化合物が、式 III :

【化 3】



20

30

III

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

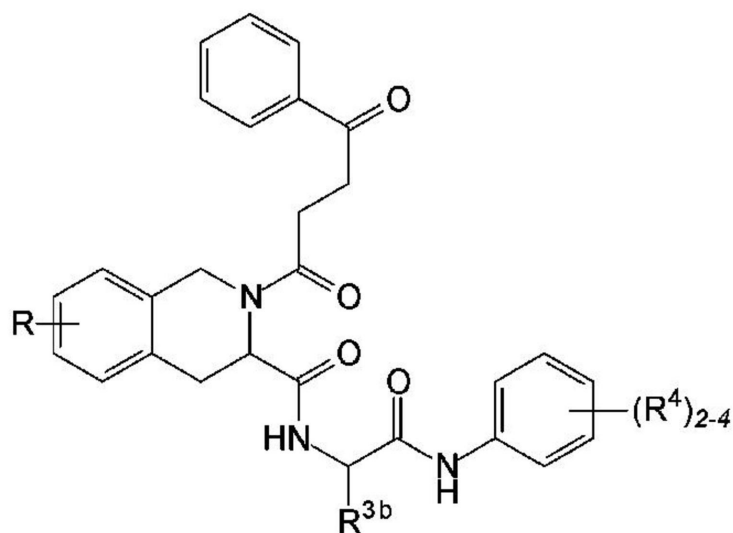
【請求項 12】

$R^1$  および  $R^2$  がフェニルであり、 $R^{3a}$  が水素であり、前記化合物が式 IV :

40

50

## 【化 4】



10

IV

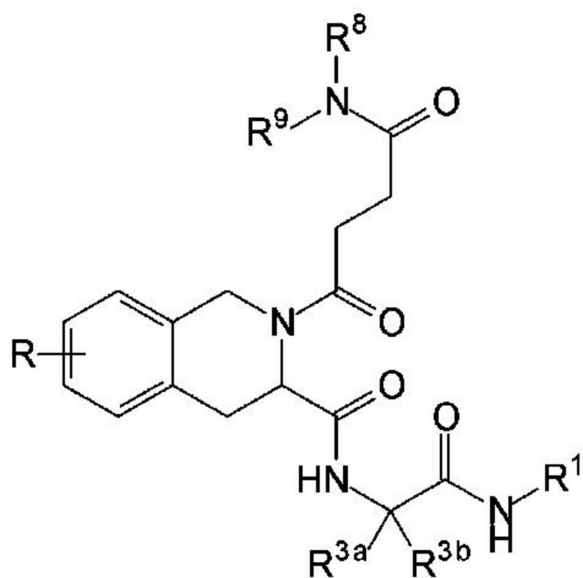
の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 3】

20

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、前記化合物が、式 V :

## 【化 5】



30

V

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 1 4】

$R^8$  が、水素またはアルキルであり、 $R^9$  が、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換されている、アルキルまたはアリールである、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換され、かつオキソ (=O) またはチオキソ (=S) で任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成している、請求項 1 3 に記載の化合物。

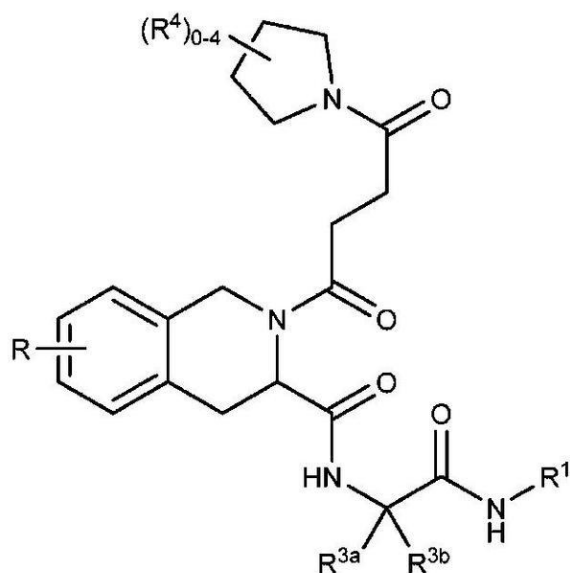
## 【請求項 1 6】

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に

50

になってヘテロシクリルを形成し、前記化合物が、式 V I :

【化 6】



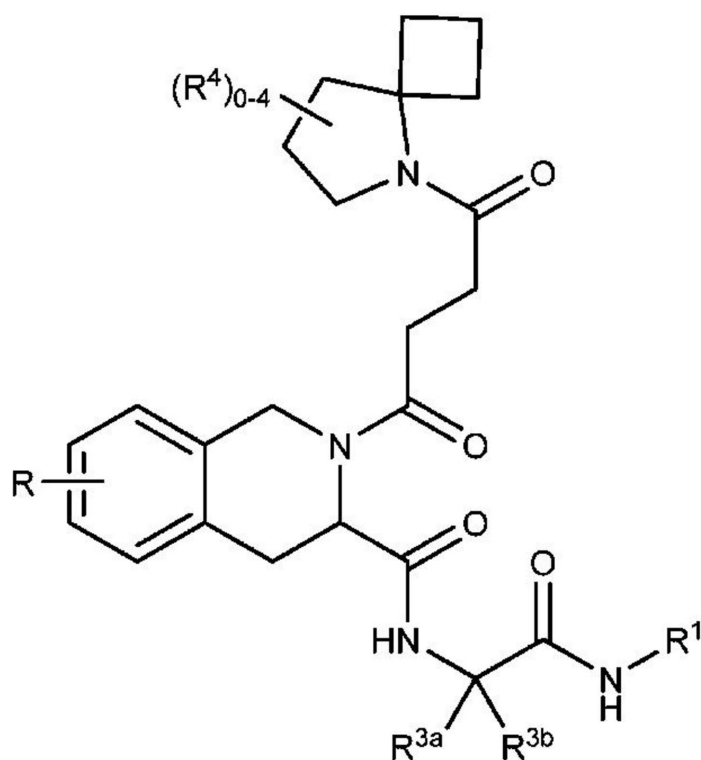
VI

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にになってヘテロシクリルを形成し、前記化合物が、式 V I I :

【化 7】



VII

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にになってヘテロシクリルを形成し、前記化合物が、式 V I I I :

10

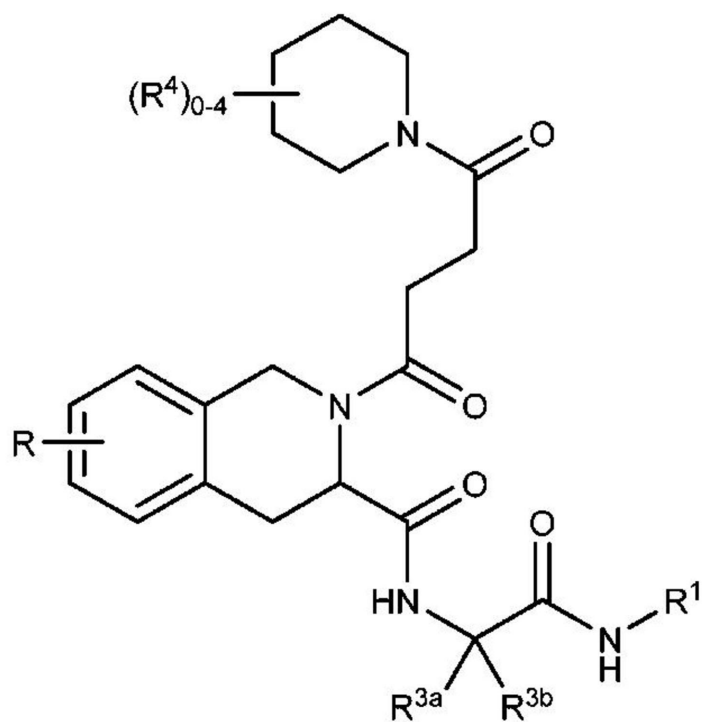
20

30

40

50

【化 8】



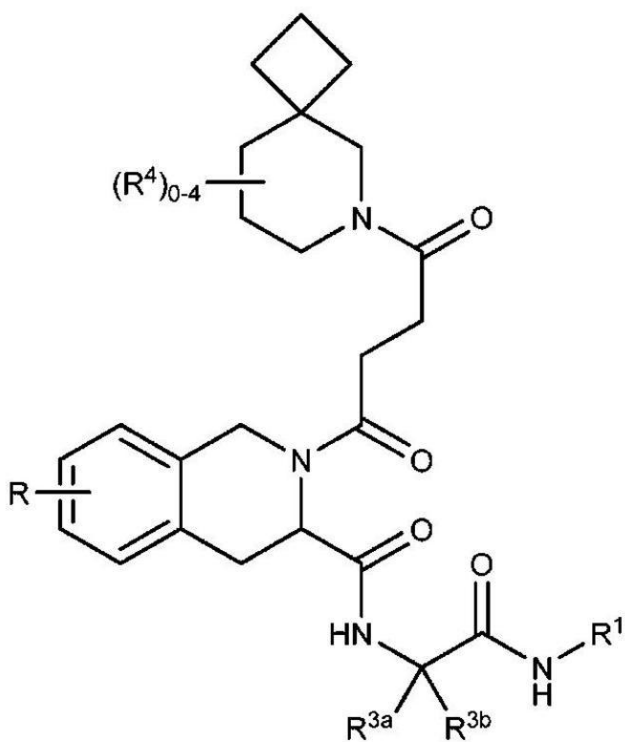
VIII

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロシクリルを形成し、前記化合物が、式 IX :

【化 9】



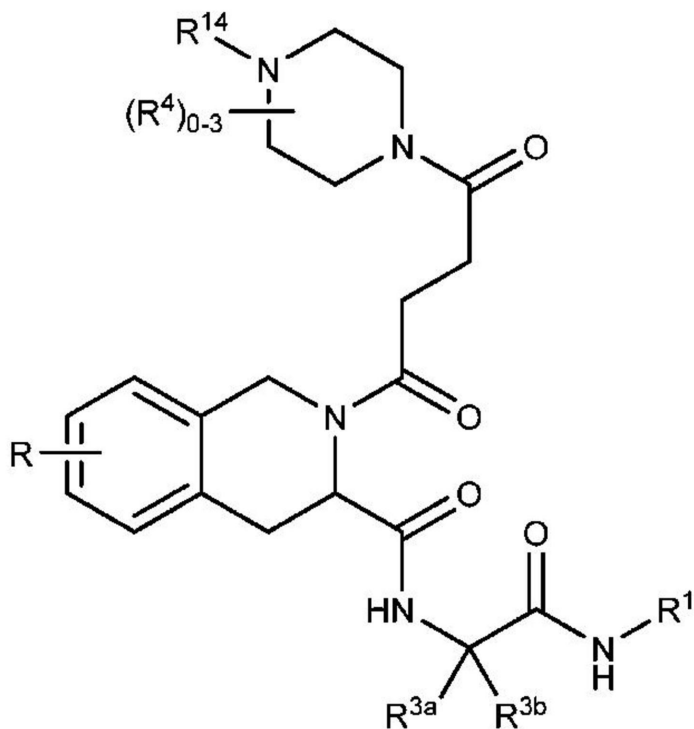
IX

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 20】

$R^2$  が、 $-NR^8R^9$  であり、 $R^8$  および  $R^9$  が、それらが結合している窒素原子と一緒に  
 になってヘテロシクリルを形成し、前記化合物が、式 X：

## 【化 10】



X

[ 式中、 $R^{14}$  は、H または  $R^4$  である ]

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、水和物、溶媒和物、  
 同位体もしくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 21】

$R^{3a}$  が、水素である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R^{3b}$  が、 $-NR^{10}R^{11}$  または  $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$  で置換されているアルキルで  
 ある、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R^{3b}$  が、 $-(CH_2)_2 \sim 4NH_2$  である、請求項 22 に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$R^{3b}$  が、 $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$  で置換されているアルキルである  
 、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

$R^{3b}$  が、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$  または  $-N$   
 $R^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$  で置換されているアルキルである、請求項 21 に記  
 載の化合物。

## 【請求項 26】

$R^{3b}$  が、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルで置換されている  
 アルキルである、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が、それらが結合している炭素と一緒に、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で  
 置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成している、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項  
 に記載の化合物。

## 【請求項 28】

前記化合物が、表 A の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

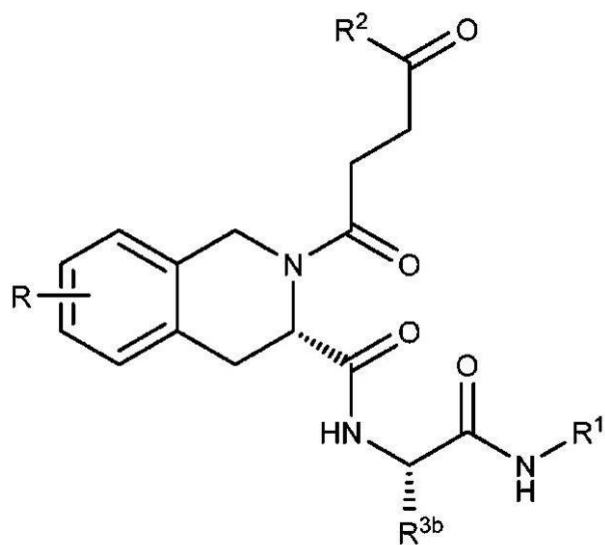
## 【請求項 29】

前記化合物が、表 B の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

$R^{3a}$  が、H であり、請求項 1 に記載の化合物が、式 X I :

## 【化 11】



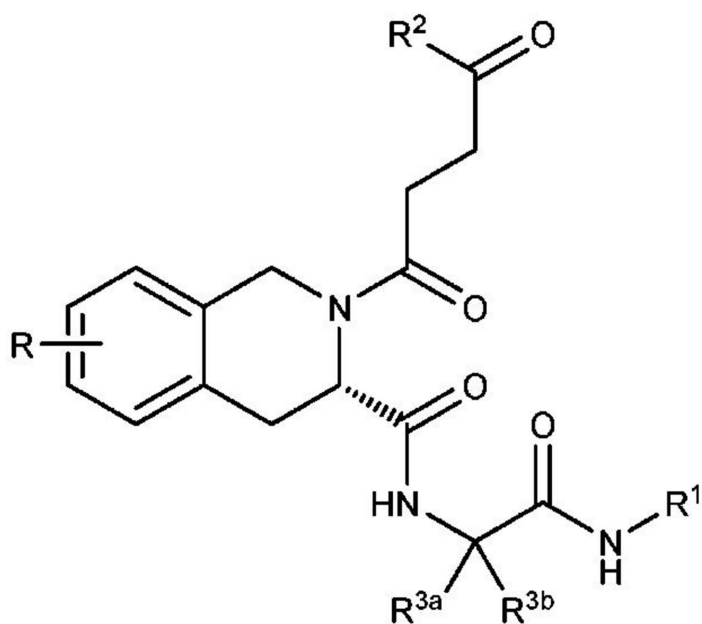
XI

の構造を有する立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 31】

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が、それらが結合している炭素と一緒に、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成し、請求項 1 に記載の化合物が、式 X I I :

## 【化 12】



XII

の構造を有する立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物、またはその水和物、溶媒和物、同位体もしくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 32】

R が、水素である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 33】



請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 4】

細胞のケモカイン受容体をアゴナイズするための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分とする治療剤であって、前記細胞を、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物と接触させるように用いられる治療剤。

【請求項 3 5】

前記ケモカイン受容体が、C X C R 3 である、請求項 3 4 に記載の治療剤。

【請求項 3 6】

C X C R 3 受容体の活性化が医学的に適応となる被験体における疾患または状態を処置するための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分とする治療剤。

10

【請求項 3 7】

治療を必要とする被験体における関節リウマチ、多発性硬化症または炎症性腸疾患を処置するための、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分とする治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本開示は、ケモカイン受容体 C X C R 3 の低分子アゴニスト、およびそれを含有する生成物、ならびにそのような低分子アゴニストの使用に関する方法を対象とする。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

ケモカイン受容体 C X C R 3 は、7 回膜貫通型 G タンパク質共役型受容体 ( G P C R ) スーパーファミリーのメンバーである。C X C R 3 は、主として、活性化された T リンパ球および N K 細胞上に発現する。C X C L 9 / M i g、C X C L 1 0 / I P - 1 0 および C X C L 1 1 / I - T A C は、C X C R 3 に対する天然のケモカインリガンドであり、活性化された T 細胞および N K 細胞などの他の細胞を炎症部位へと導くことに関与している。C X C R 3 は T h 1 細胞媒介炎症に関わり、数例を挙げると炎症性腸疾患 ( I B D )、多発性硬化症 ( M S )、関節リウマチ ( R A ) および糖尿病などの、T 細胞に関与するいくつかの疾患において、C X C R 3 のアップレギュレーションが示されてきた。

30

【0 0 0 3】

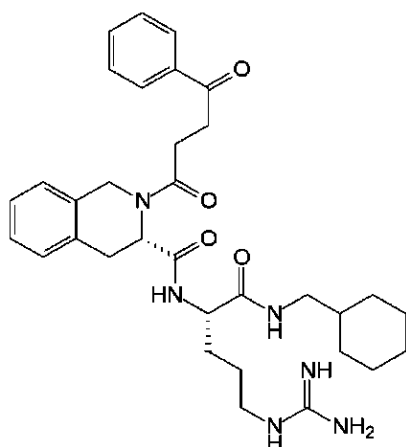
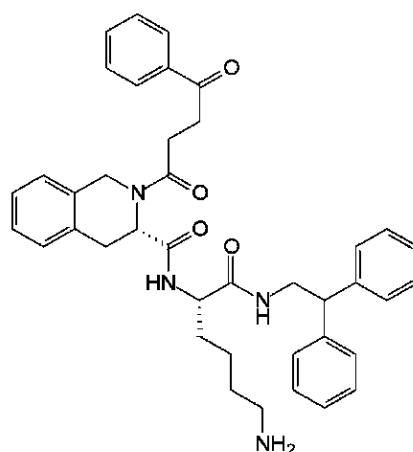
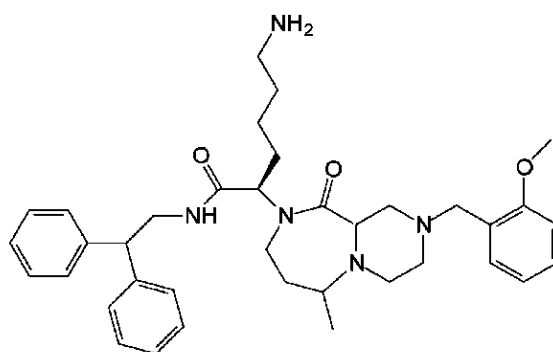
C X C R 3 受容体アゴニストは、活性化された T リンパ球および N K 細胞の遊走を阻害する。O'Boyle ら (「Chemokine receptor CXCR3 agonist prevents human T-cell migration in a humanized model of arthritic inflammation」PNAS、1 0 9 巻 ( 1 2 号 ) : 4 5 9 8 ~ 4 6 0 3 頁、2 0 1 2 年) によって記載されているように、全般的なケモカイン受容体脱感作は、活性化された T 細胞の表面上の C X C R 3 受容体の特異的刺激により誘起され得、結果として、通常は引き起こされる炎症性応答の阻害をもたらす。事実上、C X C R 3 受容体アゴニストは、ケモカイン受容体脱感作を通して、機能的アンタゴニストとして作用し得る。

40

【0 0 0 4】

C X C R 3 の低分子アゴニストの同定に向けた努力がこれまでなされており、数種の化合物の同定がもたらされた。Stroke ら (「Identification of CXCR3 receptor agonists in combinatorial small-molecule libraries」、Biochemical and Biophysical Research Communication、3 4 9 巻 : 2 2 1 ~ 2 2 8 頁、2 0 0 6 年) によって記載されているように、コードされたコンビナトリアルライブラリーの高処理量スクリーニングにより、2 クラスの受容体アゴニストが同定された。一方のクラスでは、化合物 A および B が同定され、他方のクラスは化合物 C を含む：

## 【化 1】

**A****B****C**

この分野において進歩がとげられる一方、C X C R 3 の低分子アゴニスト、ならびにそれに関する生成物および方法が依然としてかなり必要とされている。本開示は、以下の詳細な説明に、より詳細に記載されるように、これらの必要性および他の必要性を満たす。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0005】

【文献】「Chemokine receptor CXCR3 agonist prevents human T-cell migration in a humanized model of arthritic inflammation」PNAS、109巻(12号)：4598～4603頁、2012年

「Identification of CXCR3 receptor agonists in combinatorial small-molecule libraries」、Biochemical and Biophysical Research Communication、349巻：221～228頁、2006年

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

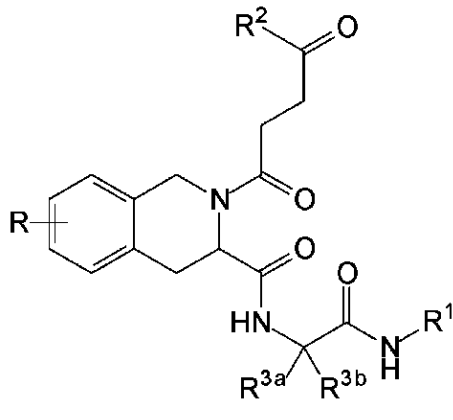
## 発明の要旨

本開示は、一般に、ケモカイン受容体C X C R 3 のアゴニストとしての機能を果たす化合物、およびそれを含有する組成物、ならびにそれらの調製および使用の方法を対象とする。

## 【0007】

一実施形態では、以下の式I：

## 【化 2】



I

【式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、以下に定義される通りである】  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体、または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

## 【0008】

一実施形態では、式 I の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。

## 【0009】

一実施形態では、医薬の調製を含む式 I の化合物の使用方法が提供される。

## 【0010】

一実施形態では、 $CXCR3$  受容体のアゴニズムの方法であって、受容体を、式 I の化合物、またはそれを含む医薬組成物と接触させることを含む方法が提供される。

## 【0011】

一実施形態では、 $CXCR3$  受容体のアゴニズムが医学的に適応となる被験体における疾患または状態の処置のための方法であって、被験体に式 I の化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

## 【0012】

一実施形態では、それを必要とする被験体における関節リウマチ、多発性硬化症、または炎症性腸疾患を処置する方法であって、被験体に式 I の化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

発明の詳細な説明

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈よりそうでない旨が明確に示されない限り、複数の指示対象を含む。

## 【0014】

一実施形態では、以下の式 I :

10

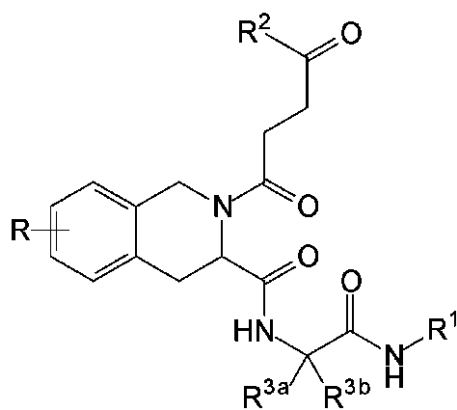
20

30

40

50

## 【化 3】



I

[ 式中：

R は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロまたは  $-OS(=O)_2R^6$  であり；

R<sup>1</sup> は、アリールまたはヘテロアリールでありかつ 0 ～ 4 個の R<sup>4</sup> 基で置換されており；

R<sup>2</sup> は、アリールもしくはヘテロアリールでありかつ 0 ～ 3 個の R<sup>5</sup> 基で置換されているか、

または R<sup>2</sup> は  $-NR^8R^9$  であり；

R<sup>3a</sup> は、水素もしくはアルキルであり、R<sup>3b</sup> は、炭素、少なくとも 1 個の窒素原子および水素の、窒素もしくはアミン含有部分であるか、

または R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は、それらが結合している炭素と一緒に、炭素、少なくとも 1 個の窒素原子および水素の、環式の窒素もしくはアミン含有部分を形成し；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、出現する毎に、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、ヘテロシクリル、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6N^7$  または  $-NR^6R^7$  であり；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、出現する毎に、水素またはアルキルであり；

R<sup>8</sup> は、水素もしくはアルキルであり、R<sup>9</sup> は、0 ～ 4 個の R<sup>4</sup> 基で置換されている、アルキルもしくはアリールであるか、

または R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、それらが結合している窒素原子と一緒に、0 ～ 4 個の R<sup>4</sup> 基で置換され、かつオキソ(=O)もしくはチオキソ(=S)で任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成している]

を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体、または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

## 【0015】

本明細書で使用される場合、「アルキル」基は、1 ～ 約 20 個の炭素原子、および典型的には 1 ～ 12 個の炭素(C<sub>1</sub> ～ C<sub>12</sub> アルキル)、または、いくつかの実施形態では、1 ～ 8 個の炭素原子(C<sub>1</sub> ～ C<sub>8</sub> アルキル)、または、いくつかの実施形態では、1 ～ 4 個の炭素原子(C<sub>1</sub> ～ C<sub>4</sub> アルキル)を有する直鎖および分枝状のアルキル基およびシクロアルキル基を含む。シクロアルキル基の場合は、そのような基は、より具体的に以下に定義されるように 3 ～ 20 個の炭素原子を有する。直鎖アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、および n-オクチル基を含むが、これらに限定されない。分枝状アルキル基の例は、イソプロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、および 2,2-ジメチルプロピル基を含むが、これらに限定されない。

## 【0016】

「アルケニル」基は、2 個の炭素原子の間に少なくとも 1 個の二重結合が存在することを除いて、上に定義した直鎖および分枝状の鎖状および環状のアルキル基を含む。したがって、アルケニル基は、2 ～ 約 20 個の炭素原子、および典型的には 2 ～ 12 個の炭素、

または、いくつかの実施形態では、2～8個の炭素原子を有する。例として、数ある中でも特に、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、ビニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルを含むが、これらに限定されない。

#### 【0017】

「アルキニル」基は、2個の炭素原子の間に少なくとも1個の三重結合が存在することを除いて、直鎖および分枝鎖のアルキル基を含む。したがって、アルキニル基は、2～約20個の炭素原子、および典型的には2～12個の炭素、または、いくつかの実施形態では、2～8個の炭素原子を有する。例として、数ある中でも特に、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、および $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ を含むが、これらに限定されない。

10

#### 【0018】

「シクロアルキル」基は、環構造を形成するアルキル基であり、置換または非置換であり得、環は、完全に飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和のいずれかであり、不飽和がある場合、環中のパイ電子の共役が芳香族性を生じることではない。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3～8個の環員を有し、一方、他の実施形態では、環炭素原子の数は3～5、3～6、または3～7の範囲である。シクロアルキル基は、これらに限定されないが、ノルボルニル、アダマンチル、ボルニル、カンフェニル、イソカンフェニル、およびカレニル基などの多環式シクロアルキル基、ならびにこれに限定されないが、デカリニルなどの縮合環を更に含む。

20

#### 【0019】

「(シクロアルキル)アルキル」基はまた、「シクロアルキルアルキル」とも称され、アルキル基の水素または炭素結合が、上に定義したシクロアルキル基との結合で置き換えられている、上に定義したアルキル基である。

#### 【0020】

用語「シクロアルケニル」は、単独でまたは組み合わせて、少なくとも1個の二重結合が環構造中に存在する環状アルケニル基を表す。シクロアルケニル基は、2個の隣接する炭素原子の間に、少なくとも1個の二重結合を有するシクロアルキル基を含む。したがって例えば、シクロアルケニル基は、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキサジエニル基、ならびに多環系および/またはアダマンチンなどの架橋環系を含むが、これらに限定されない。

30

#### 【0021】

「(シクロアルケニル)アルキル」基はまた、「シクロアルキルアルキル」とも称され、アルキル基の水素または炭素結合が、上に定義したシクロアルケニル基との結合で置き換えられている、上に定義したアルキル基である。

40

#### 【0022】

用語「炭素環式」および「カルボシクリル」は、環の原子が炭素である環構造を表す。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは3～8個の環員を有し、一方、他の実施形態では、環炭素原子の数は4、5、6、または7である。カルボシクリルは、例えば、シクロアルキルおよびシクロアルケニルを含む。

#### 【0023】

「(カルボシクリル)アルキル」基はまた、「カルボシクリルアルキル」とも称され、アルキル基の水素または炭素結合が、上に定義したカルボシクリルとの結合で置き換えられている、上に定義したアルキル基である。

#### 【0024】

50

「非芳香族カルボシクリル」または「非芳香族カルボシクリルアルキル」は、カルボシクリルまたはカルボシクリルアルキルの炭素環式環が、完全に飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和なカルボシクリルである基であり、不飽和がある場合、炭素環式環のπ電子の共役が芳香族性を生じることはない。

#### 【0025】

「アリール」基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基は、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ピフェニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ピフェニレニル、アントラセニル、およびナフチル基を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、基の環部に6～14個の炭素を含有する。「アリール基」という語句は、縮合芳香族・脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含有する基を含む。

10

#### 【0026】

「アラルキル」基は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の水素原子が、上に定義したアリール基で置き換えられている、上に定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である。代表的なアラルキル基は、ベンジル（-CH<sub>2</sub>フェニル）、フェニルエチル（-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>フェニル）およびフェニルエチレン（-CH=CHフェニル）基および4-エチル-インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基を含む。アラルキル基は、アリール部分、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル部分、またはその両方上で置換され得る。

20

#### 【0027】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は、3個またはそれよりも多い環員を含有し、その環員の1つまたは複数が、これらに限定されないが、N、O、S、またはPなどのヘテロ原子である、芳香族および非芳香族の環部分を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～20個の環員を含み、一方、他のそのような基は、3～15個の環員を有し、例えば5、6または7個の環員を含有する単環系を含む。少なくとも1個の環はヘテロ原子を含有するが、多環系の全ての環がヘテロ原子を含有する必要はない。例えば、ジオキサニル環およびベンズジオキサニル環系（メチレンジオキシフェニル環系）は、本明細書の意味の内で両方ともヘテロシクリル基である。C<sub>2</sub>-ヘテロシクリルと表されたヘテロシクリル基は、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を伴う5-環、2個の炭素原子および4個のヘテロ原子を伴う6-環などであり得る。同じく、C<sub>4</sub>-ヘテロシクリルは、1個のヘテロ原子を伴う5-環、2個のヘテロ原子を伴う6-環などであり得る。炭素原子の数とヘテロ原子の数を加えた合計は、環原子の総数と等しい。

30

#### 【0028】

用語「ヘテロシクリル」は、縮合した芳香族基および非芳香族基を有する環を含む縮合環種を含む。この語句はまた、これらに限定されないが、キヌクリジルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどのヘテロ原子を含有する多環系および/または架橋環系も含む。本明細書に定義したヘテロシクリル基は、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む、ヘテロアリール基または部分的にもしくは完全に飽和の環状基であり得る。ヘテロシクリル基は、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジャゾリル、オキサジャゾリル、イミダゾリニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジアゼパニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニル、グアニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基を含むが、これらに限定されない。

40

50

## 【 0 0 2 9 】

「ヘテロアリール」基は、5個またはそれよりも多い環員を含有し、その環員の1つまたは複数が、これらに限定されないがN、O、およびSなどのヘテロ原子である、芳香族環部分である。C<sub>2</sub>-ヘテロアリールと表されたヘテロアリール基は、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を伴う5-環、2個の炭素原子および4個のヘテロ原子を伴う6-環などであり得る。同じく、C<sub>4</sub>-ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を伴う5-環、2個のヘテロ原子を伴う6-環などであり得る。炭素原子の数とヘテロ原子の数を加えた合計は、環原子の総数と等しい。ヘテロアリール基は、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアジアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チアゾリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノキサリニルおよびキナゾリニル基などの基を含むが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール基」は、少なくとも1個の環が、必ずしも全ての環である必要はないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリルおよび2, 3-ジヒドロインドリルを含む芳香族であるなどの縮合環化合物を含む。

## 【 0 0 3 0 】

アリールおよびヘテロアリール基の付加的な例は、フェニル、ビフェニル、インデニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、N-ヒドロキシテトラゾリル、N-ヒドロキシトリアゾリル、N-ヒドロキシイミダゾリル、アントラセニル(1-アントラセニル、2-アントラセニル、3-アントラセニル)、チオフェニル(2-チエニル、3-チエニル)、フリル(2-フリル、3-フリル)、インドリル、オキサジアゾリル(1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)、イソオキサゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル(2-ピロリル)、ピラゾリル(3-ピラゾリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、トリアゾリル(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、ピリジニル(2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピラジニル、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル)、ピラゾロ(prazolo)[1, 5- ]ピリジニル、キノリル(2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、ベンゾ[b]フラニル(2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル)、イソベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル(2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、3-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、5-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、6-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、7-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、ベンゾ[b]チオフェニル(2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル、7-ベンゾ[b]

チオフェニル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル、(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]チオフェニル)、インドリル(1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、インダゾール(1-インダゾール、3-インダゾール、4-インダゾール、5-インダゾール、6-インダゾール、7-インダゾール)、ベンゾイミダゾール(1-ベンゾイミダゾール、2-ベンゾイミダゾール、4-ベンゾイミダゾール、5-ベンゾイミダゾール、6-ベンゾイミダゾール、7-ベンゾイミダゾール、8-ベンゾイミダゾール)、ベンゾオキサゾール(1-ベンゾオキサゾール、2-ベンゾオキサゾール)、ベンゾチアゾール(1-ベンゾチアゾール、2-ベンゾチアゾール、4-ベンゾチアゾール、5-ベンゾチアゾール、6-ベンゾチアゾール、7-ベンゾチアゾール)、ベンゾ[*d*]イソオキサゾール、カルバゾール(1-カルバゾール、2-カルバゾール、3-カルバゾール、4-カルバゾール)、5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン(5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-1-イル、5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-2-イル、5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-3-イル、5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-4-イル、5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-5-イル)、10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン(10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-1-イル、10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-2-イル、10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-3-イル、10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-4-イル、10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-5-イル)などを含むが、これらに限定されない。

#### 【0031】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の水素または炭素結合が、上に定義したヘテロシクリル基との結合で置き換えられている、上に定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である。代表的なヘテロシクリルアルキル基は、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イルメチル(-ピコリル)、ピリジン-3-イルメチル(-ピコリル)、ピリジン-4-イルメチル(-ピコリル)、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、およびインドール-2-イルプロピルを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクリルアルキル基は、ヘテロシクリル部分、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル部分、またはその両方上で置換され得る。

#### 【0032】

「ヘテロアリールアルキル」基は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の水素または炭素結合が、上に定義したヘテロアリール基との結合で置き換えられている、上に定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリール部分、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル部分、またはその両方上で置換され得る。

#### 【0033】

「任意選択で置換されている」ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルは、付加的な置換基を有しない(すなわち、非置換)または1つもしくは複数の置換基を有する(すなわち、置換されている)、上に定義したヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキルまたはヘテロアリールアルキルを指し、そのような置換基は、独立して、上に定義した1つまたは複数のR<sup>4</sup>基であり、2個の置換基を有する単一の炭素原子の場合はオキソ(=O)およびチオキソ(=S)を含む。

#### 【0034】

「環系」により、用語が本明細書で使用される場合、1個、2個、3個またはそれよりも多い環を含む部分を意味し、それは、非環基もしくは他の環系でまたはその両方で置換



され得、その部分は、完全に飽和、部分的に不飽和、完全に不飽和、または芳香族であり得、環系が単環より多い環を含む場合、環は、縮合、架橋、またはスピロであり得る。「スピロ」により、当技術分野で周知のように、2個の環が単一の四面体炭素原子において結合している構造のクラスを意味する。

#### 【0035】

「単環式、二環式または多環式、芳香族または部分的芳香族環」は、用語が本明細書で使用される場合、 $4n + 2$ 個のパイ電子を持つ不飽和環、またはその部分的に還元された（水素化された）形態を含む環系を指す。芳香族環または部分的芳香族環は、それ自体は芳香族または部分的芳香族ではない付加的な縮合環、架橋環、またはスピロ環を含み得る。例えば、ナフタレンおよびテトラヒドロナフタレンは、本明細書の意味の内で両方とも「単環式、二環式または多環式、芳香族または部分的芳香族環」である。また、例えば、ベンゾ-[2.2.2]-ピシクロオクタンもまた、本明細書の意味の内で、架橋二環系に縮合したフェニル環を含有する「単環式、二環式または多環式、芳香族または部分的芳香族環」である。完全に飽和の環は、その中に二重結合を有さず、本明細書の意味の内で、ヘテロ原子の存在に応じて炭素環式または複素環式である。

10

#### 【0036】

2個の「R」基が、共に結合するかまたは一緒になって環を形成していると言われる場合、それらが結合している炭素原子または非炭素原子（例えば、窒素原子）と共に、それらが環系を形成し得ることを意味する。一般に、それらは互いに結合して、3員環～7員環、または5員環～7員環を形成する。非限定的な具体例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジニルである。

20

#### 【0037】

用語「アルコキシ」は、上に定義したシクロアルキル基を含む、アルキル基に連結した酸素原子を指す。直鎖アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシなどを含むが、これらに限定されない。分枝状アルコキシの例は、イソプロポキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、イソペンチルオキシ、イソヘキシルオキシなどを含むが、これらに限定されない。環状アルコキシの例は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含むが、これらに限定されない。

30

#### 【0038】

用語「アリールオキシ」および「アリールアルコキシ」は、それぞれ、酸素原子に結合したアリール基およびアルキル部分において酸素原子に結合したアルキル基を指す。例は、フェノキシ、ナフチルオキシ、およびベンジルオキシを含むが、これらに限定されない。

#### 【0039】

「アシル」基は、用語が本明細書で使用される場合、カルボニル部分を含有する基を指し、基はカルボニル炭素原子を介して結合する。カルボニル炭素原子はまた、アルキル、アリール、アルキル シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル基などの一部であり得る別の炭素原子に結合する。カルボニル炭素原子が水素に結合している特別な場合には、その基は、その用語が本明細書に定義されているアシル基である「ホルミル」基である。アシル基は、カルボニル基に結合する0から約12～20個の付加的な炭素原子を含み得る。アシル基は、本明細書の意味の内で、二重または三重結合を含み得る。アクリロイル基は、アシル基の例である。アシル基はまた、本明細書の意味の内で、ヘテロ原子も含み得る。ニコチノイル基（ピリジル-3-カルボニル）基は、本明細書の意味の内で、アシル基の例である。他の例は、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、ピリジルアセチル、シンナモイル、およびアクリロイル基などを含む。カルボニル炭素原子に結合している炭素原子を含有する基がハロゲンを含有する場合、基は「ハロアシル」基と称される。

40

50

例はトリフルオロアセチル基である。

【 0 0 4 0 】

用語「アミン」は、一級、二級、および例えば式  $N(基)_3$  を有する三級アミンを含み、各基は、独立して、Hまたはアルキル、アリールなどの非Hであり得る。アミンは、 $R-NH_2$ 、例えばアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン； $R_2NH$ 、式中、各Rは独立して選択され、例えばジアルキルアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン、ヘテロシクリルアミンなど；および $R_3N$ 、式中、各Rは独立して選択され、例えばトリアルキルアミン、ジアルキルアリールアミン、アルキルジアリールアミン、トリアリールアミンなどを含むが、これらに限定されない。用語「アミン」はまた、本明細書で使用される場合、アンモニウムイオンも含む。

10

【 0 0 4 1 】

「アミノ」基は、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ の形態の置換基であり、式中、各Rは独立して選択され、それぞれのプロトン化された形態である。したがって、アミノ基で置換されている任意の化合物は、アミンと見られ得る。

【 0 0 4 2 】

「アンモニウム」イオンは、非置換のアンモニウムイオン $NH_4^+$ を含むが、特に指定がない限り、アンモニウムイオンはまたアミンの任意のプロトン化または四級化された形態も含む。したがって、トリメチルアンモニウム塩酸塩および塩化テトラメチルアンモニウムは、本明細書の意味の内で、アンモニウムイオンおよびアミンの両方である。

【 0 0 4 3 】

用語「アミド (amide)」(または「アミド (amido)」) は、C - アミド基およびN - アミド基、すなわち、それぞれ  $-C(O)NR_2$  および  $-NRC(O)R$  基を含む。したがって、アミド基は、カルバモイル基 ( $-C(O)NH_2$ ) およびホルムアミド基 ( $-NHC(O)H$ ) を含むが、これらに限定されない。「カルボキサミド」基は、式  $C(O)NR_2$  の基であり、式中、Rは、H、アルキル、アリールなどであり得る。

20

【 0 0 4 4 】

用語「ヒドロキシル」は  $-OH$  基を指す。

【 0 0 4 5 】

用語「ヒドロキシアルキル」は  $-アルキル-OH$  基を指す。

【 0 0 4 6 】

用語「シアノ」は  $-CN$  基を指す。

30

【 0 0 4 7 】

用語「カルボニル」は  $-C(=O)-$  基を指す。

【 0 0 4 8 】

「ハロ」、「ハロゲン」、「および「ハロゲン化物」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

【 0 0 4 9 】

用語「ペルハロアルキル」は、全ての水素原子がハロゲン原子により置き換えられたアルキル基を指す。ペルハロアルキル基は、 $-CF_3$  および  $-C(CF_3)_3$  を含むが、これらに限定されない。用語「ハロアルキル」は、水素原子の必ずしも全てである必要はないが、いくつかハロゲン原子により置き換えられたアルキル基を指す。ハロアルキル基は、 $-CHF_2$  および  $-CH_2F$  を含むが、これらに限定されない。

40

【 0 0 5 0 】

用語「ペルハロアルコキシ」は、全ての水素原子がハロゲン原子により置き換えられたアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基は、 $-OCF_3$  および  $-OC(CF_3)_3$  を含むが、これらに限定されない。用語「ハロアルコキシ」は、水素原子の必ずしも全てである必要はないが、いくつかハロゲン原子により置き換えられたアルコキシ基を指す。ハロアルコキシ基は、 $-OCHF_2$  および  $-OCH_2F$  を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 1 】

本明細書に開示される化合物は、中性化合物の形態、または遊離酸もしくは遊離塩基の

50

形態であり得る。あるいは、本明細書に開示される化合物は、対イオンと会合し得、塩形態であり得る。一実施形態では、化合物は、医薬的用途において有用性をもたらす範囲内で毒性プロファイルを持つ塩を指す「薬学的に許容される」塩の形態である。

【0052】

「水和物」は、水分子を伴う組成物中として存在する化合物である。組成物は、一水和物または二水和物などの化学量論量の水を含むことができるか、または無秩序な量の水を含むことができる。用語が本明細書で使用される場合、「水和物」は固体形態を指す（すなわち、それが水和されている可能性があるとはいえ、水溶液中の化合物は、用語が本明細書で使用される場合、水和物ではない）。

【0053】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が水に置き換わることを除いて、同様の組成物である。例えば、メタノールまたはエタノールは、「アルコール」を形成することができ、これもまた化学量論的または非化学量論的であり得る。用語が本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、固体形態を指す（すなわち、それが溶媒和されている可能性があるとはいえ、溶媒中の溶液状の化合物は、用語が本明細書で使用される場合、溶媒和物ではない）。

【0054】

プロドラッグは、患者の体内で、酵素などの生化学物質の作用により活性医薬成分に *in vivo* で変換される、患者に投与され得る物質である。プロドラッグの例は、カルボン酸基のエステルを含み、これはヒトおよび他の哺乳動物の血流内に見出される内因性エステラーゼにより加水分解され得る。本発明の一実施形態では、患者の体内で、酵素などの生化学物質の作用により、式 (I) ~ (IV) の任意の1つの構造を有する化合物に *in vivo* で変換される、患者に投与され得る物質が提供される。

【0055】

用語「同位体」は、同一数の陽子を有するが異なる数の中性子を有する原子を指し、式 (I) の化合物の同位体は、1つまたは複数の原子がその原子の同位体により置き換えられている、任意のそのような化合物を含む。例えば、炭素 12 は、最も一般的な形態の炭素であり、6 個の陽子および 6 個の中性子を有し、一方、炭素 13 は 6 個の陽子および 7 個の中性子を有し、炭素 14 は 6 個の陽子および 8 個の中性子を有する。水素は、2 個の安定な同位体の、重水素（1 個の陽子および 1 個の中性子）ならびに三重水素（1 個の陽子および 2 個の中性子）を有する。一方、フッ素はいくつかの同位体を有し、フッ素 19 が最も寿命が長い。したがって、式 (I) の構造を有する化合物の同位体は、1つもしくは複数の炭素 12 原子が炭素 13 および / もしくは 14 原子により置き換えられた、1つもしくは複数の水素原子が重水素および / もしくは三重水素で置き換えられた、ならびに / または 1つもしくは複数のフッ素原子がフッ素 19 により置き換えられた式 (I) の化合物を含むが、これらに限定されない。

【0056】

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の表現で記載される場合、当業者は、本発明がまた、それによりマーカッシュ群の任意の個々の構成員または構成員のサブグループに関しても記載されていることを認識する。例えば、X が、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されると記載される場合、X が臭素である請求項ならびに X が臭素および塩素である請求項が完全に記載されている。その上、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の表現で記載される場合、当業者は、本発明がまた、それによりマーカッシュ群の個々の構成員または構成員のサブグループの任意の組合せに関しても記載されていることを認識する。したがって、例えば、X が、臭素、塩素、およびヨウ素からなる群から選択されると記載され、そして Y が、メチル、エチル、およびプロピルからなる群から選択されると記載される場合、X が臭素でありかつ Y がメチルである請求項が完全に記載されている。

【0057】

特定の立体化学または異性体が特に示されない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態が意図される。本発明の化合物は、叙述から明らかなように任意のま

10

20

30

40

50

たは全ての不斉原子における、任意の富化度における、富化または分割された光学異性体を含む。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方とも、ならびに個々の光学異性体は、そのエナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まないように合成され得、これらは全て本発明のある特定の実施形態の範囲内である。

【0058】

「単離された光学異性体」とは、同一の式の対応する光学異性体（複数可）から実質的に精製された化合物を意味する。一実施形態では、単離された異性体は、重量で少なくとも約80%純粋、または重量で少なくとも80%純粋、または重量で少なくとも85%純粋である。他の実施形態では、単離された異性体は、重量で少なくとも90%純粋、または重量で少なくとも98%純粋、または重量で少なくとも99%純粋である。

10

【0059】

「実質的にエナンチオマー的にまたはジアステレオマー的に」純粋とは、1つのエナンチオマーの、他のエナンチオマーまたはジアステレオマーに対する、少なくとも80%のエナンチオマーまたはジアステレオマーの富化レベルを意味し、他の実施形態では、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%または99.9%の過剰を意味する。

【0060】

エナンチオマーは、純粋なエナンチオマーが平面偏光を特定の方向に回転させるため、光学異性体と呼ばれることがある。光線が時計回りに回転する場合、そのエナンチオマーは右旋性の「(+)」または「d」と名称付けされ、その対をなすエナンチオマーは光線を反時計回りに回転させ、左旋性の「(-)」または「l」と名称付けされる。

20

【0061】

用語「ラセミ体」および「ラセミ混合物」は、高い頻度で互換的に使用される。ラセミ体は2つのエナンチオマーの等量混合物である。ラセミ体は、光学活性ではない（すなわち、その構成要素のエナンチオマーが互いに打ち消し合うので、平面偏光をどちらの方向にも回転させない）ため、「(±)」と名称付けされる。

【0062】

請求項に包含される全ての構造は「化学的に実現可能」であり、それは、請求項により記載されることが意図される、任意選択の置換基の任意の組合せまたは副組合せにより示される構造が、構造化学の法則によりかつ実験により決定され得るように、少なくともいくつかの安定性を伴い物理的に存在可能であることを意味する。化学的に実現可能でない構造は、特許請求された化合物の組内には含まれない。更に、示された原子の同位体（水素の場合は重水素および三重水素など）は、本発明の範囲内に包含される。

30

【0063】

「提供するのに好適な条件下」または「産出するのに十分な条件下」などの語句は、合成方法の文脈において、本明細書で使用される場合、実験者が変化させるのに通常の技術範囲内であり、反応生成物の有用な量または収率を提供する、時間、温度、溶媒、反応物濃度などの反応条件を指す。所望の反応生成物が単離され得るかまたは単離されずに更に使用され得るならば、所望の反応生成物が唯一の反応生成物であるかまたは出発材料が完全に消費される必要はない。

40

【0064】

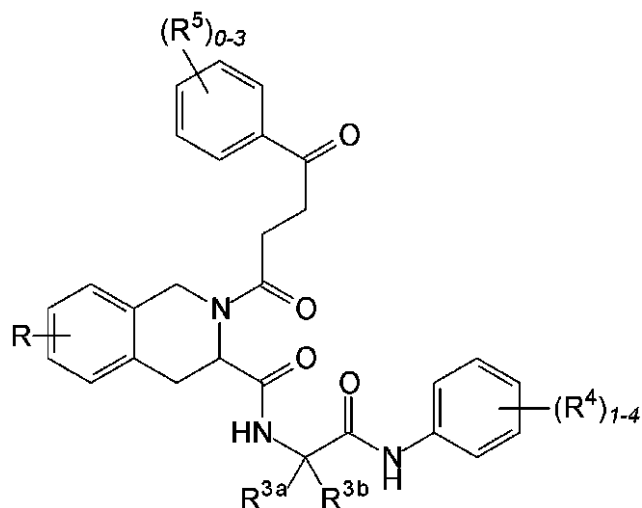
用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用される場合、炭素と共有結合を形成できる非炭素および非水素原子を指し、他の点では限定されない。典型的なヘテロ原子はN、O、およびSである。硫黄(S)に言及する場合、硫黄は、それが見出される酸化状態のいずれかであり得、したがって、酸化状態が規定されない限り、スルホキシド(R-S(O)-R')およびスルホン(R-S(O)<sub>2</sub>-R')を含み；したがって、用語「スルホン」は、硫黄のスルホン形態のみを包含し；用語「スルフィド」は、硫黄のスルフィド(R-S-R')形態のみを包含することが理解される。

【0065】

一実施形態では、以下の式II：

50

【化 4】



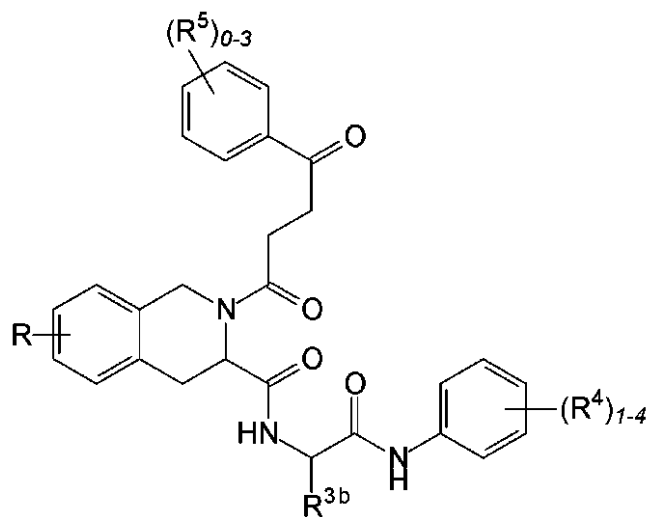
II

[ 式中、R、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

【 0 0 6 6 】

一実施形態では、以下の式 I I I :

【化 5】



III

[ 式中、R、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、以下の式 I V :

10

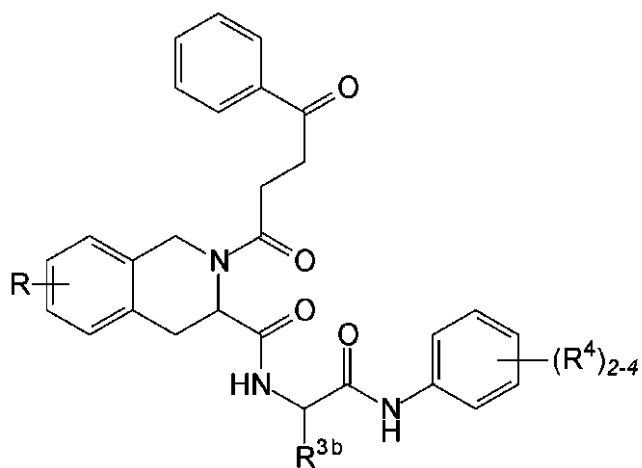
20

30

40

50

【化 6】



10

IV

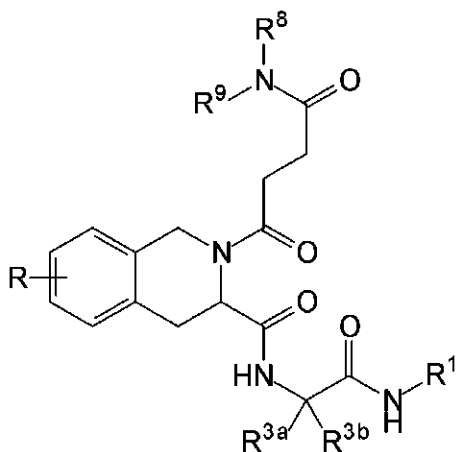
[ 式中、R、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4</sup>は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、以下の式 V :

20

【化 7】



30

V

[ 式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

【 0 0 6 9 】

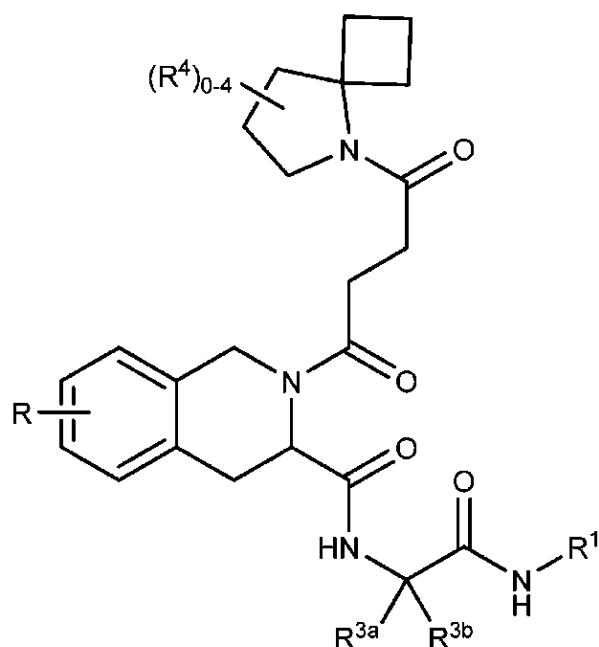
一実施形態では、以下の式 V I :

40

VI

【 0 0 7 0 】

【化 9】

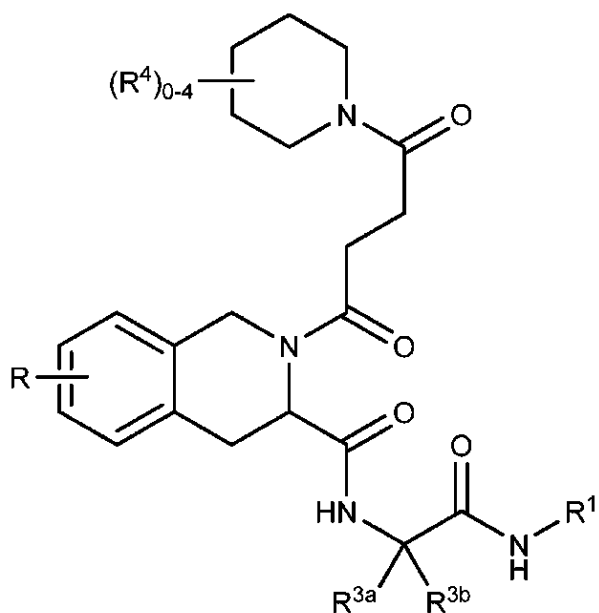


VII

【 0 0 7 1 】

一実施形態では、以下の式ⅤⅠⅠⅠ：

【化 1 0】



VIII

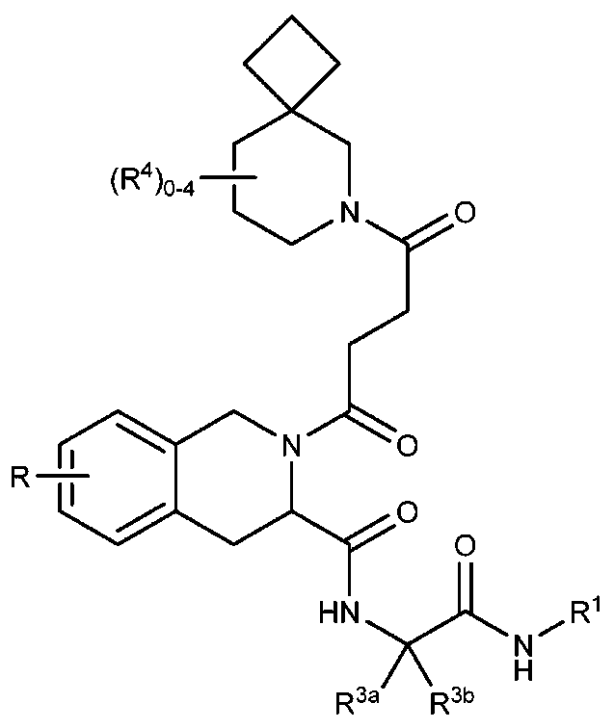
[ 式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^4$ は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

20

【 0 0 7 2】

一実施形態では、以下の式 IX :

【化 1 1】



IX

[ 式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^4$ は、上に定義された通りである ]  
 の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

40

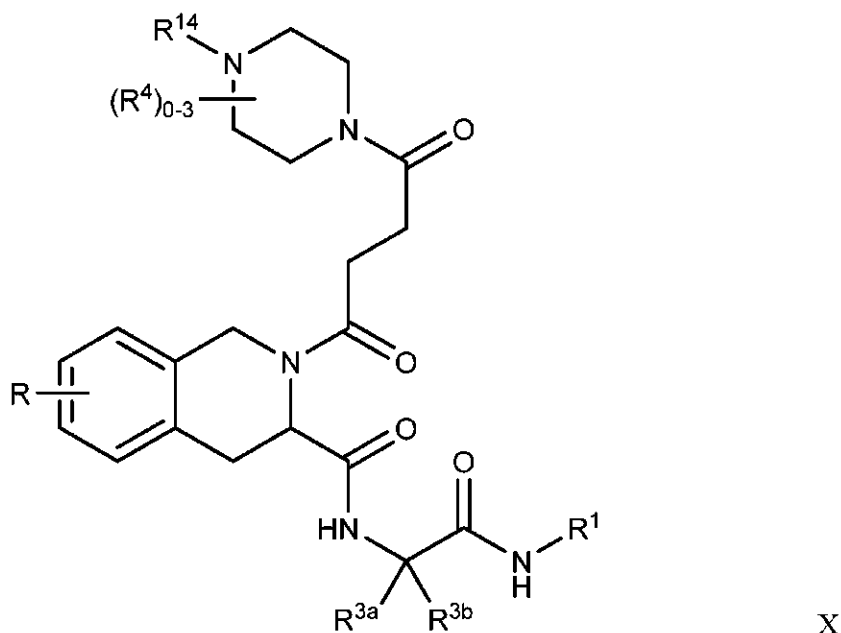
【 0 0 7 3】

一実施形態では、以下の式 X :

50



## 【化 1 2】



10

[ 式中、 $R^{14}$  は H または  $R^4$  であり、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  および  $R^4$  は、上に定義された通りである ]

20

の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

## 【0074】

以下のより具体的な実施形態では、様々な「 $R$ 」基が、更に定義される  $R$  基に適用できるように、式 I から V のそれぞれの化合物に関してより詳細に明示される。例えば、以下の  $R^1$  への言及は、式 I、V および VI の化合物を更に限定することを意図するが、式 II、III および IV の化合物は限定しない ( $R^1$  は、既にこれらの構造において更に限定されているため)。同様に、以下の  $R^{3b}$  への言及は、式 I から VI のそれぞれに、そのような構造が  $R^{3a}$  を可変基として列挙しているため、適用できる。

30

## 【0075】

－実施形態では、 $R^1$  はアリールである。

## 【0076】

－実施形態では、 $R^1$  は、1～4 個の  $R^4$  基で置換されているアリールである

## 【0077】

－実施形態では、 $R^1$  は、0 個の  $R^4$  基で置換されているアリールである。

## 【0078】

－実施形態では、 $R^1$  はヘテロアリールである。

## 【0079】

－実施形態では、 $R^1$  は、1～4 個の  $R^4$  基で置換されているヘテロアリールである。

40

## 【0080】

－実施形態では、 $R^1$  は、0 個の  $R^4$  基で置換されているヘテロアリールである。

## 【0081】

－実施形態では、 $R^1$  は、少なくとも 1 個の  $R^4$  基で置換されている。別の実施形態では、 $R^1$  は、少なくとも 2 個の  $R^4$  基で置換されている。別の実施形態では、 $R^1$  は、少なくとも 3 個の  $R^4$  基で置換されている。

## 【0082】

－実施形態では、 $R^4$  は、ハロおよびアルキルから選択される。－実施形態では、 $R^4$  はハロである。別の実施形態では、 $R^4$  はアルキルである。

## 【0083】

50

一実施形態では、 $R^1$ は、ハロおよびアルキルから選択される少なくとも3個の $R^4$ 基で置換されている。

【0084】

一実施形態では、 $R^2$ はアリールである。

【0085】

一実施形態では、 $R^2$ はヘテロアリールである。

【0086】

一実施形態では、 $R^2$ は、ゼロ個の $R^5$ 基で置換されている。別の実施形態では、 $R^2$ は、少なくとも1個の $R^5$ 基で置換されている。別の実施形態では、 $R^2$ は、少なくとも2個の $R^5$ 基で置換されている。別の実施形態では、 $R^2$ は、3個の $R^5$ 基で置換されている。

10

【0087】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は水素である。

【0088】

別の実施形態では、 $R^{3a}$ は、アルキルである。

【0089】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、少なくとも1個の窒素原子および水素を伴う、炭素の窒素またはアミン含有部分である。

【0090】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ で置換されているアルキルであり、式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、独立して水素または $R^4$ である。別の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである。

20

【0091】

別の実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、 $-NR^{10}R^{11}$ または $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}$ で置換されているアルキルである。

【0092】

別の実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、 $-(CH_2)_{2-4}NH_2$ である。

30

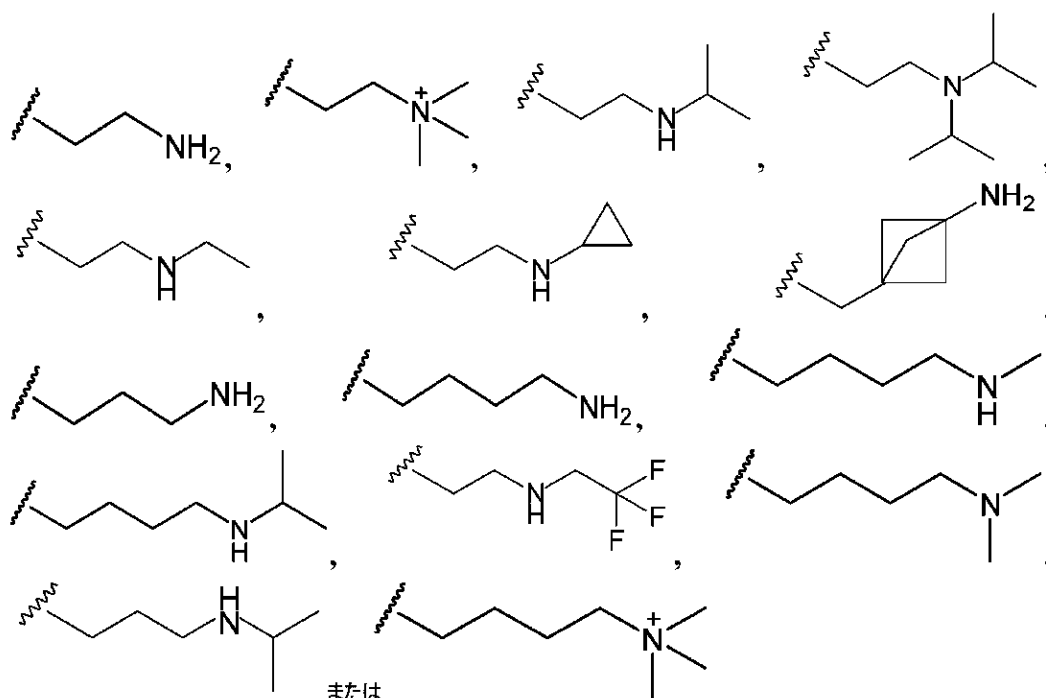
【0093】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

40

50

【化 1 3】



または

である。

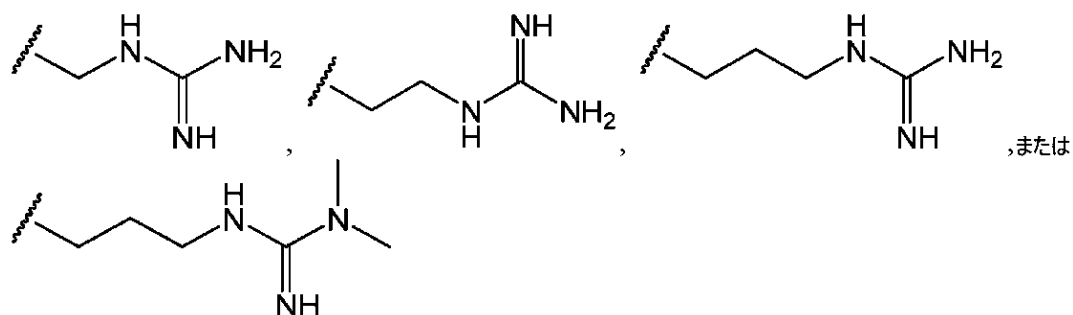
【 0 0 9 4 】

別の実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、 $-NR^{12}N(=NR^{13})NR^{10}R^{11}$ で置換されているアルキルである。

【 0 0 9 5 】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

## 【化 1 4】



、または

である。

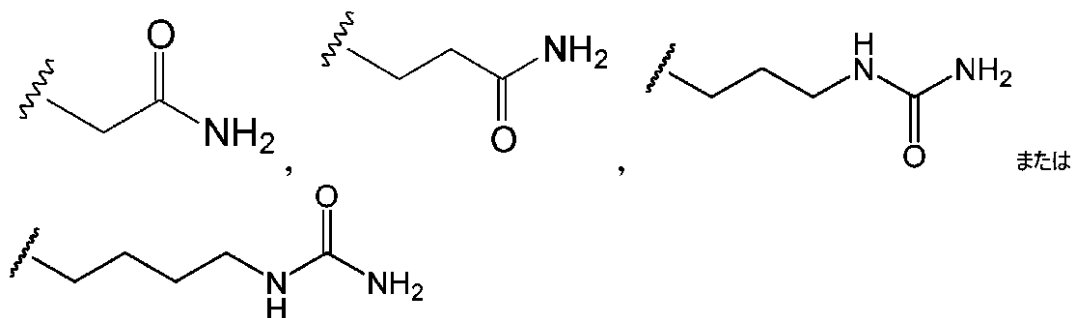
【 0 0 9 6 】

別の実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ または $-NR^{12}C(=O)CH_2NR^{10}R^{11}$ で置換されているアルキルである。

【 0 0 9 7 】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

## 【化 1 5】



10

である。

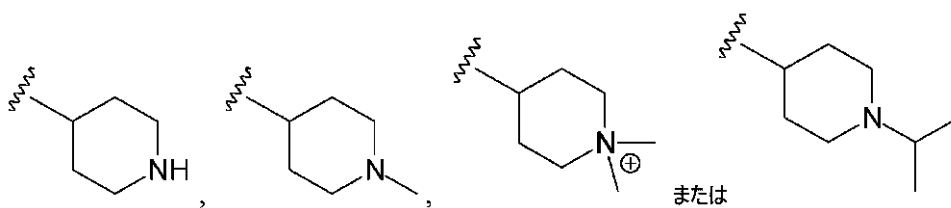
## 【0098】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、0～4個の $R^4$ 基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルである。

## 【0099】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

## 【化 1 6】



20

である。

## 【0100】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、0～4個の $R^4$ 基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルで置換されているアルキルである。

## 【0101】

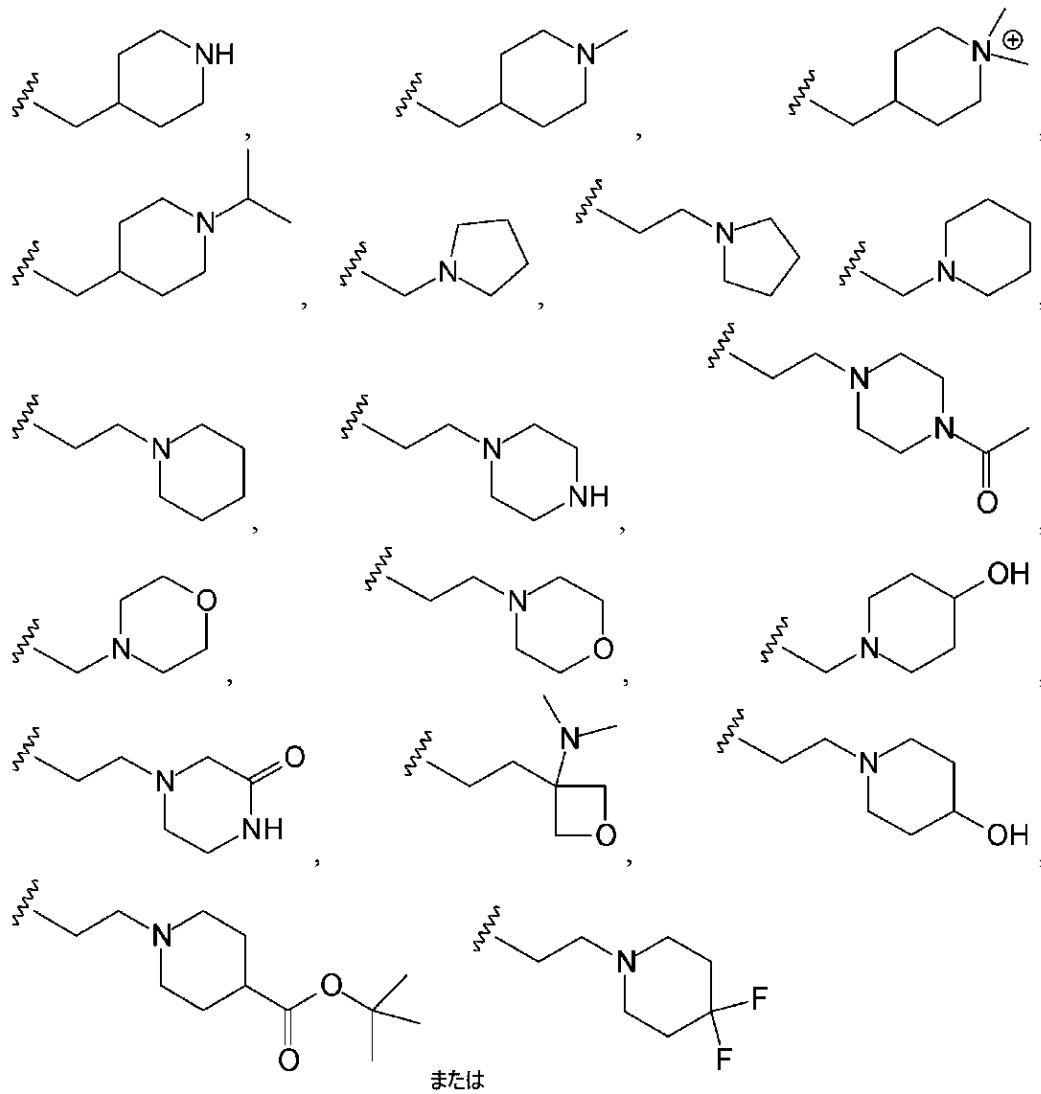
一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

30

40

50

## 【化 17】



である。

## 【0102】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、0～4個の $R^4$ 基で置換されているヘテロアリールである。

## 【0103】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、0～4個の $R^4$ 基で置換されているヘテロアリールで置換されているアルキルである。

## 【0104】

一実施形態では、 $R^{3a}$ は、水素であり、 $R^{3b}$ は、

10

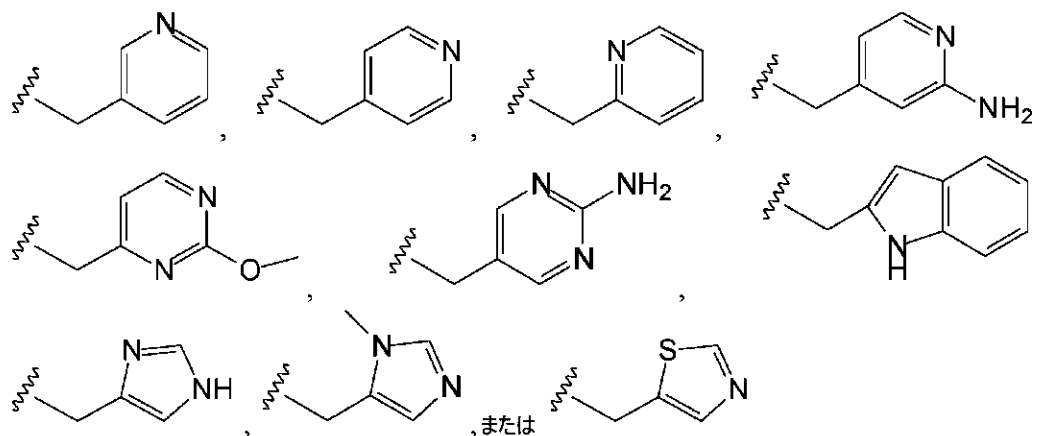
20

30

40

50

## 【化 18】



10

である。

## 【0105】

一実施形態では、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、炭素、少なくとも 1 個の窒素原子および水素の、環式の窒素またはアミン含有部分を形成している。

## 【0106】

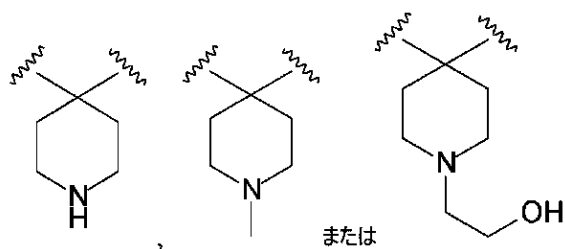
一実施形態では、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成している。

20

## 【0107】

一実施形態では、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

## 【化 19】



30

を形成している。

## 【0108】

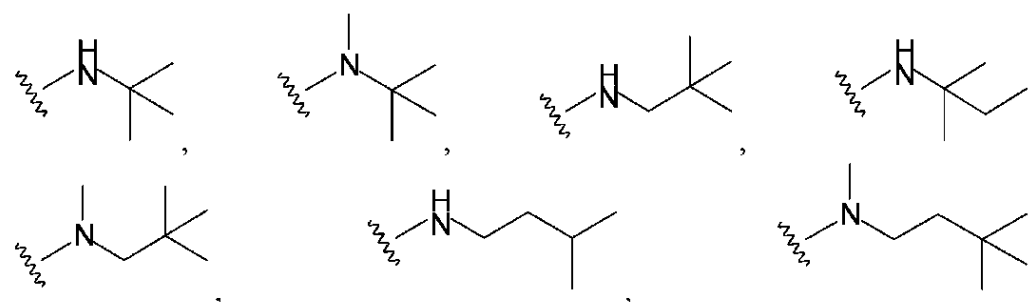
一実施形態では、 $R^2$  は、 $-NR^8R^9$  であり、式中、 $R^8$  は、水素またはアルキルであり、 $R^9$  は、0 ~ 4 個の  $R^4$  基で置換されている、アルキルまたはアリールである。

## 【0109】

一実施形態では、 $-NR^8R^9$  は、

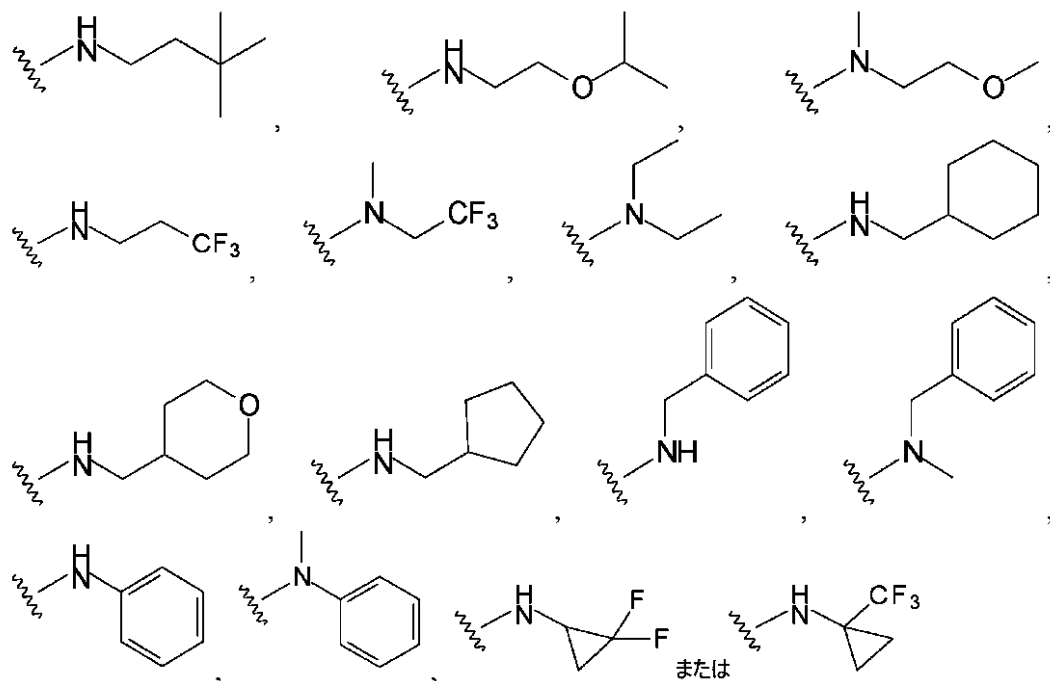
40

## 【化 20】



50

## 【化 2 1】



である。

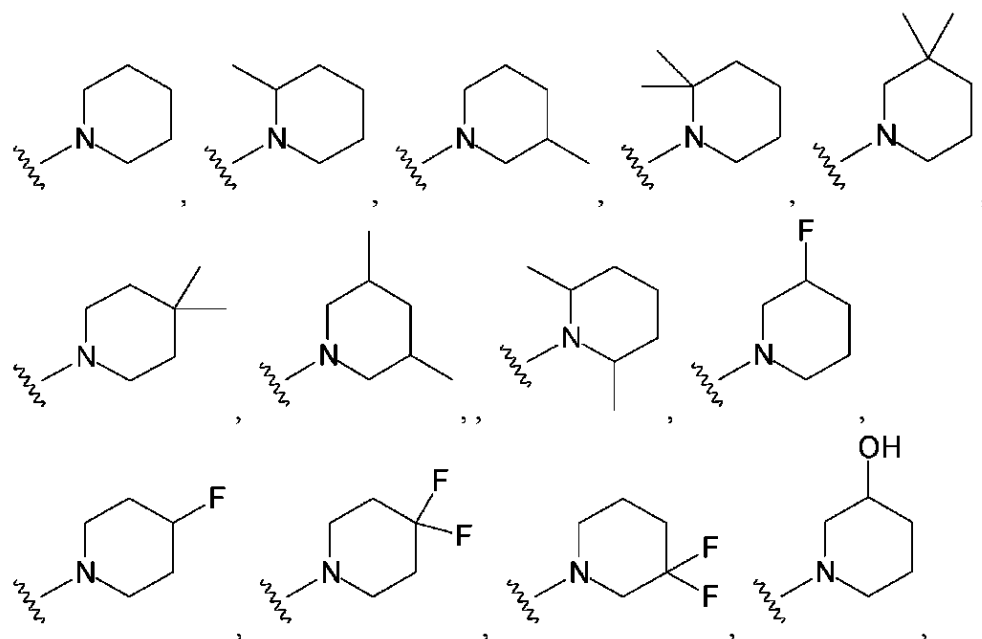
## 【0 1 1 0】

一実施形態では、 $R^2$ は、 $-NR^8R^9$ であり、 $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、0～4個の $R^4$ 基で置換され、かつオキソ(=O)またはチオキソ(=S)で任意選択で置換されているヘテロシクリルを形成している。

## 【0 1 1 1】

一実施形態では、 $-NR^8R^9$ は、

## 【化 2 2】



10

20

30

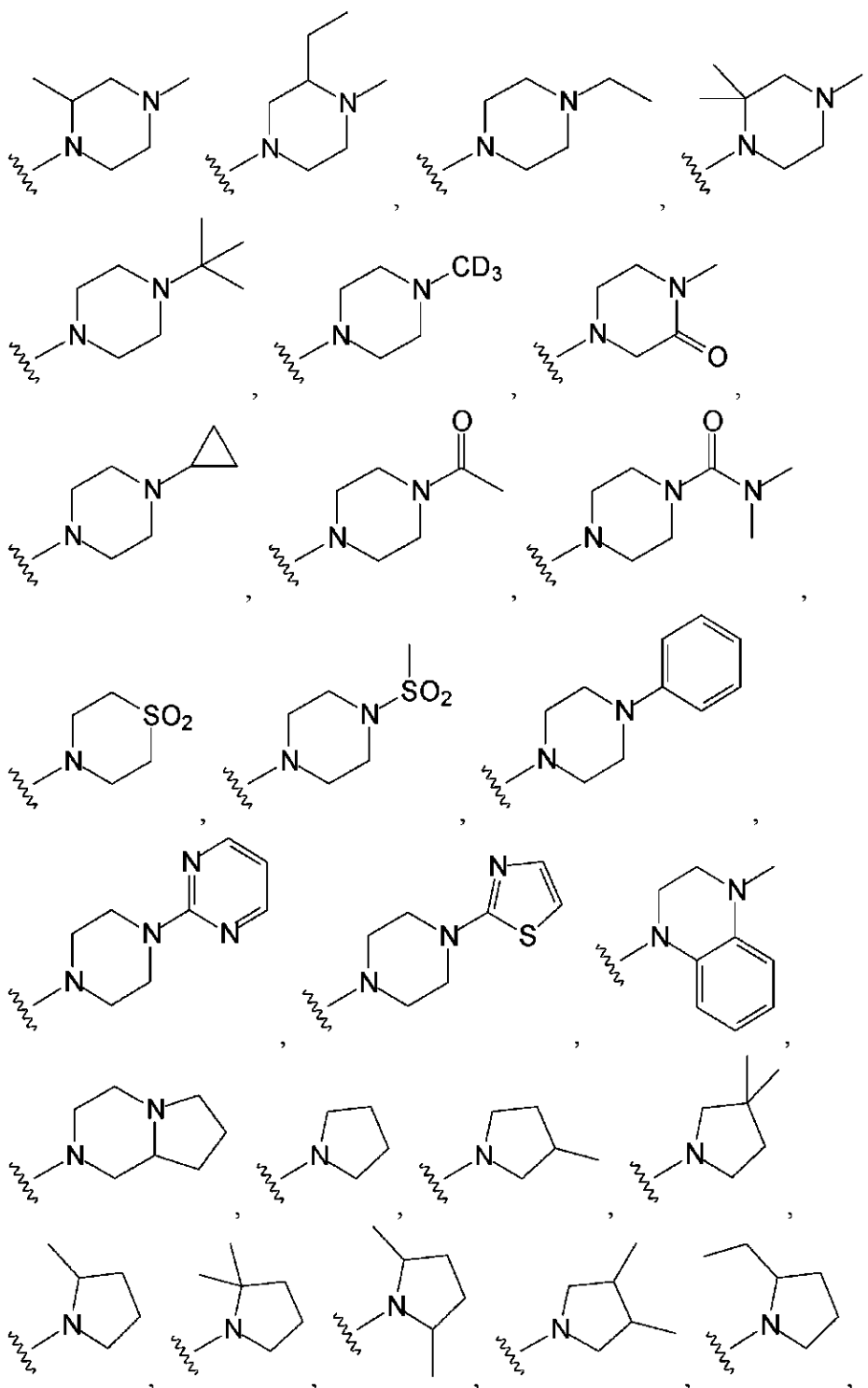
40

50

40



【化 2 4】



10

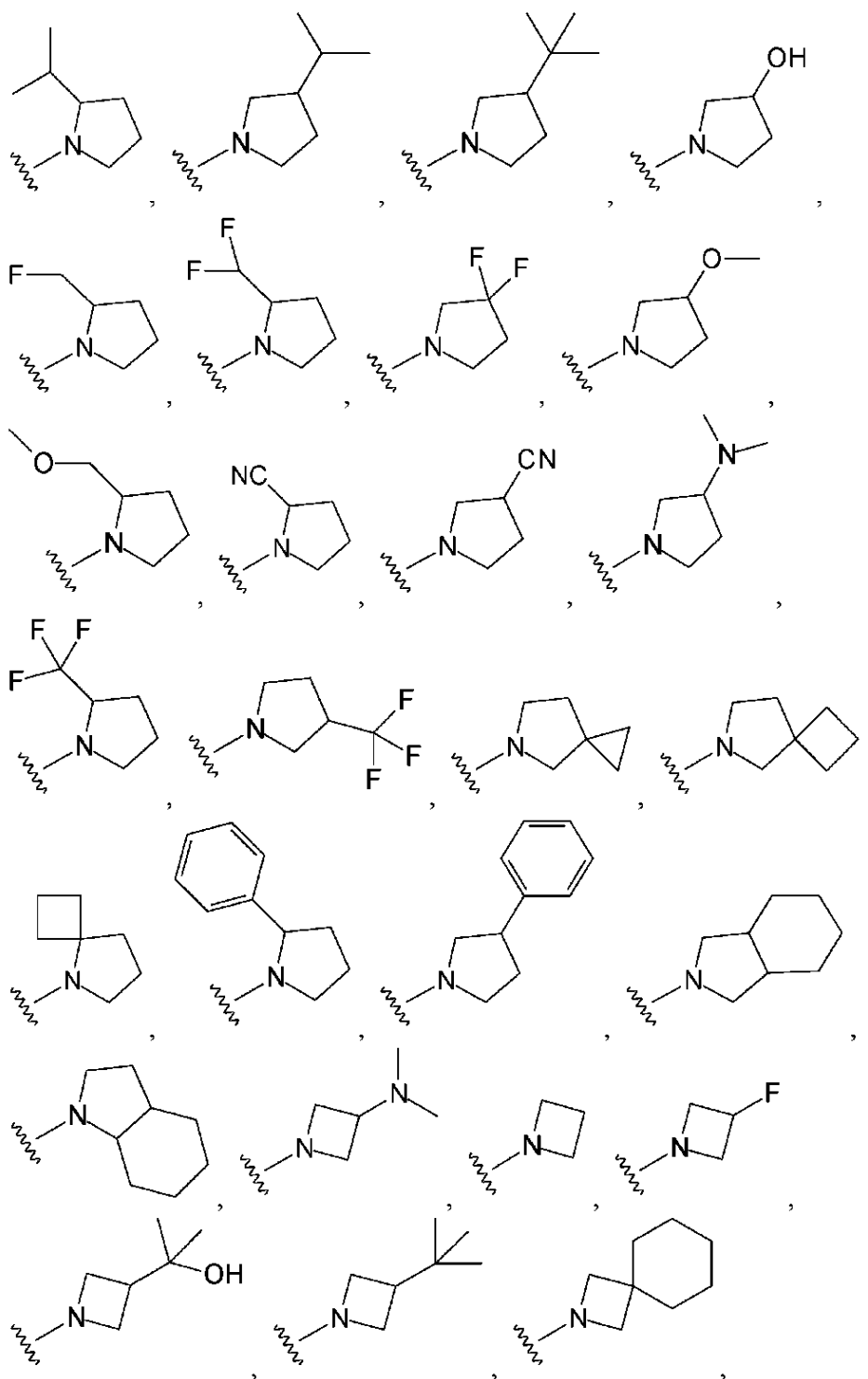
20

30

40

50

【化 2 5】



10

20

30

40

50

10



【 0 1 1 2 】

【化 2 7】

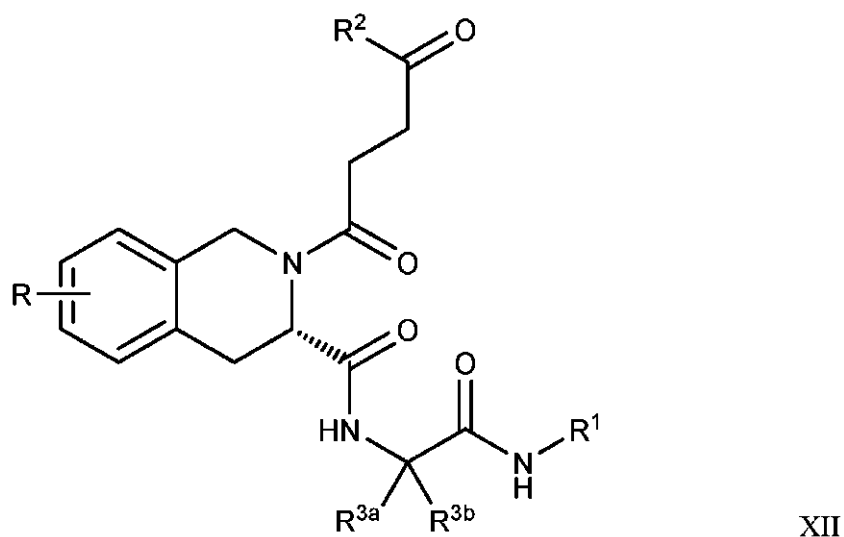


40

【 0 1 1 3 】

一実施形態では、以下の式X I I：

【化 2 8】



10

[ 式中、 $R$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、上に定義された通りであり；  
 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、それらが結合している炭素と一緒に、炭素の環式の窒素またはアミン含有部分を形成している ]  
 の構造を有する化合物が、その水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

20

【 0 1 1 4】

別の実施形態では、以下の表 A に示される構造を有する化合物が提供される。

30

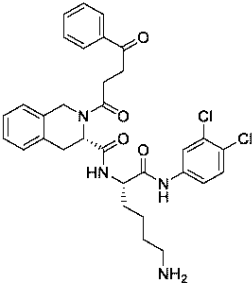
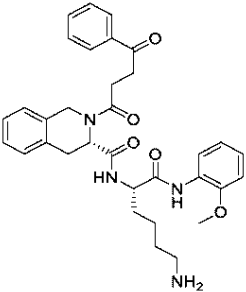
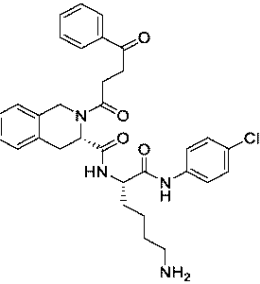
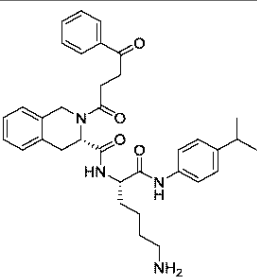
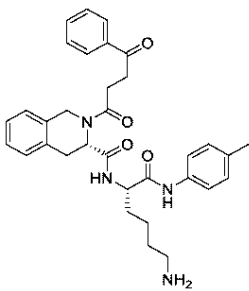
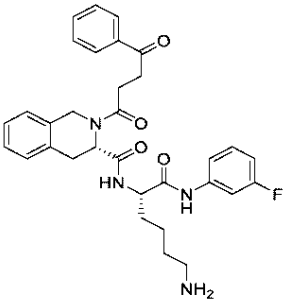
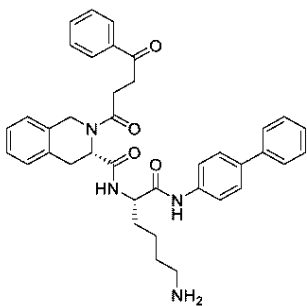
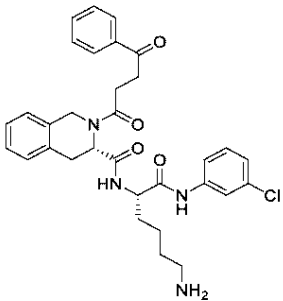
40

50

【表 A - 1】

表 A

代表的な化合物

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	<b>1-1</b>		<b>1-6</b>
	<b>1-2</b>		<b>1-7</b>
	<b>1-3</b>		<b>1-8</b>
	<b>1-5</b>		<b>1-9</b>

10

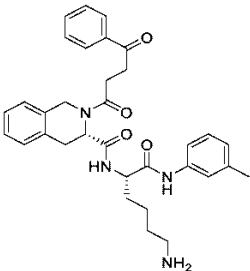
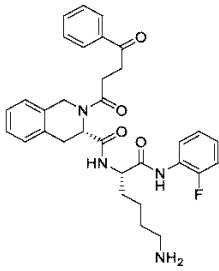
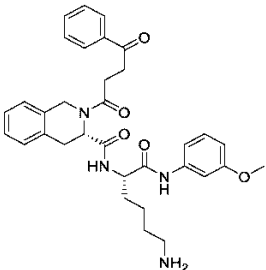
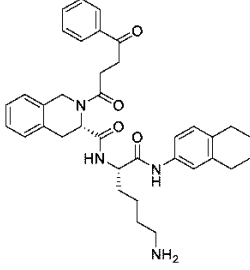
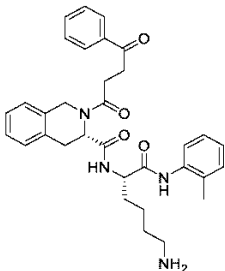
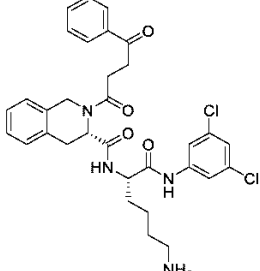
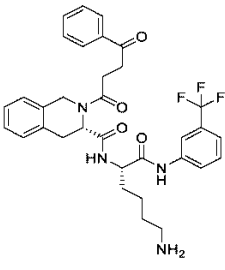
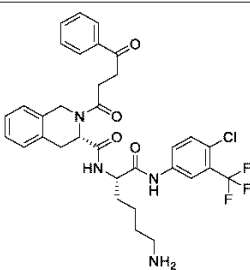
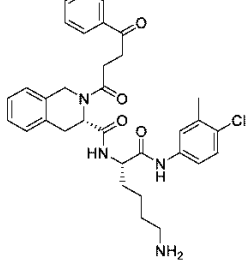
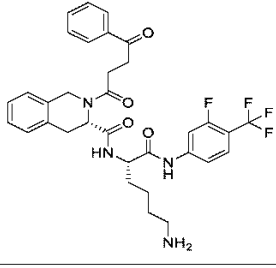
20

30

40

50

【表 A - 2】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	<b>1-10</b>		<b>1-15</b>
	<b>1-11</b>		<b>1-16</b>
	<b>1-12</b>		<b>1-17</b>
	<b>1-13</b>		<b>1-18</b>
	<b>1-14</b>		<b>1-19</b>

10

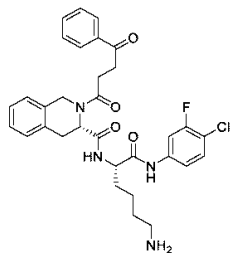
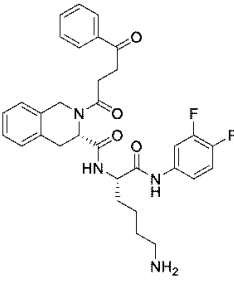
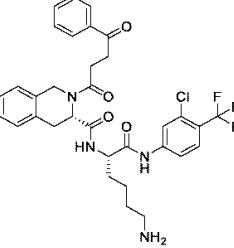
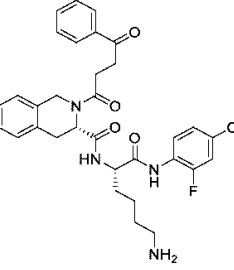
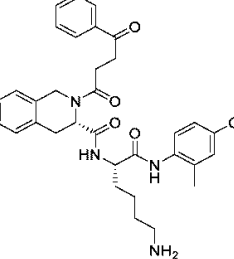
20

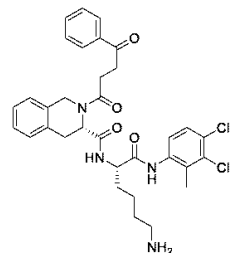
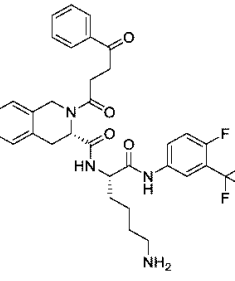
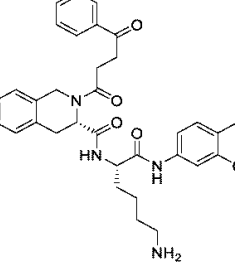
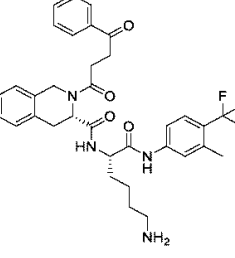
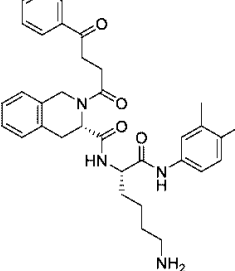
30

40

50

【表 A - 3】

構造	化合物番号
	1-20
	1-21
	1-22
	1-23
	1-24

構造	化合物番号
	1-25
	1-26
	1-27
	1-28
	1-29

10

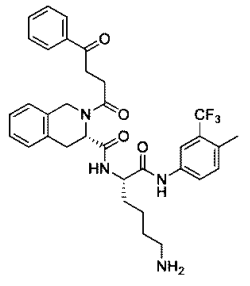
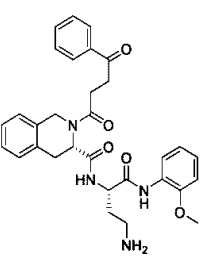
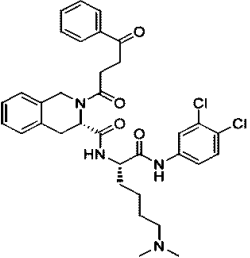
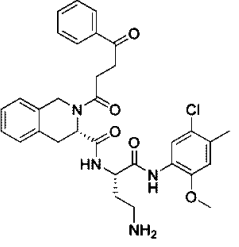
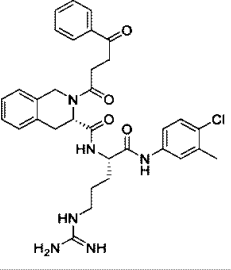
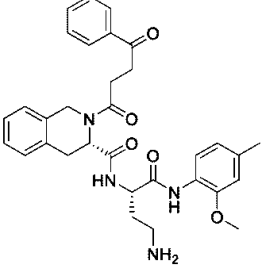
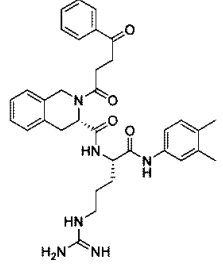
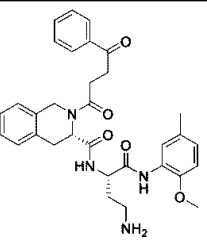
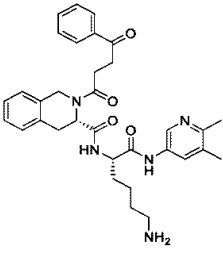
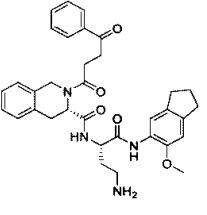
20

30

40

50

【表 A - 4】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	1-30		1-35
	1-31		1-36
	1-32		1-37
	1-33		1-38
	1-34		1-39

10

20

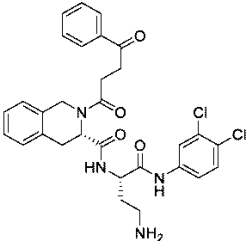
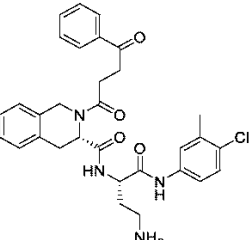
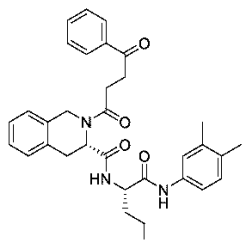
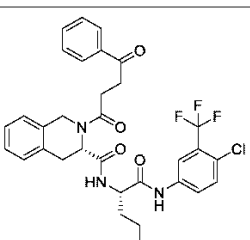
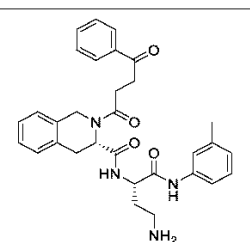
30

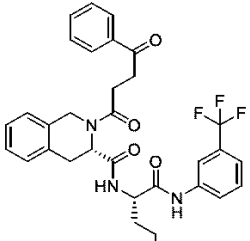
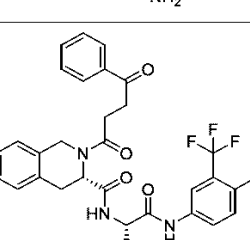
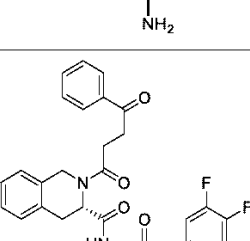
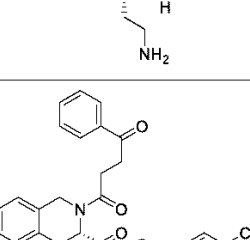
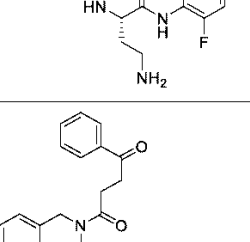
40

50



【表 A - 5】

構造	化合物番号
	2-1
	2-2
	2-3
	2-4
	2-5

構造	化合物番号
	2-6
	2-7
	2-8
	2-9
	2-10

10

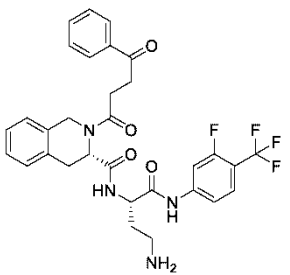
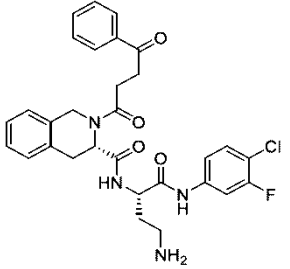
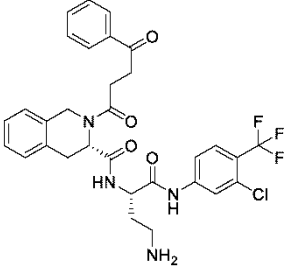
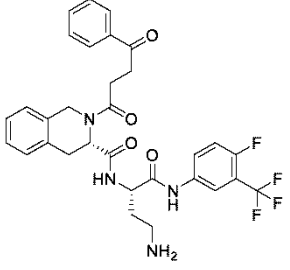
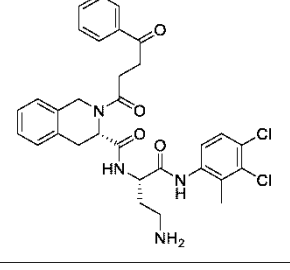
20

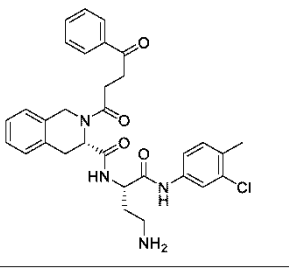
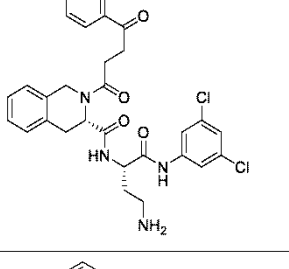
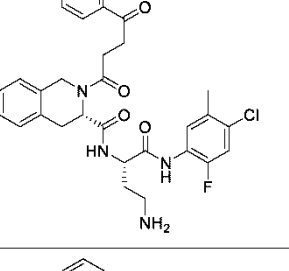
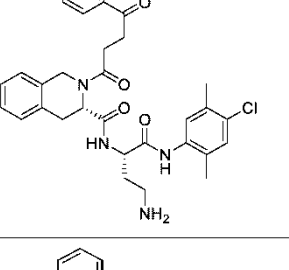
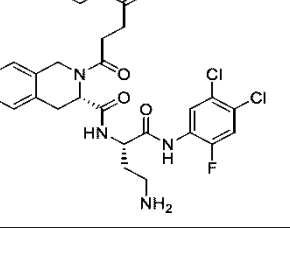
30

40

50

【表 A - 6】

構造	化合物番号
	<b>2-11</b>
	<b>2-12</b>
	<b>2-13</b>
	<b>2-14</b>
	<b>2-15</b>

構造	化合物番号
	<b>2-16</b>
	<b>2-17</b>
	<b>2-18</b>
	<b>2-19</b>
	<b>2-20</b>

10

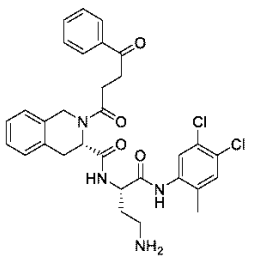
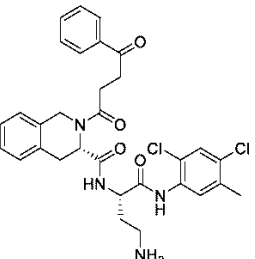
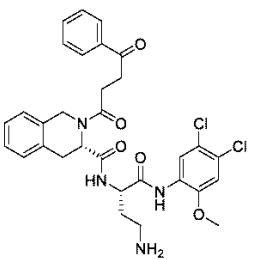
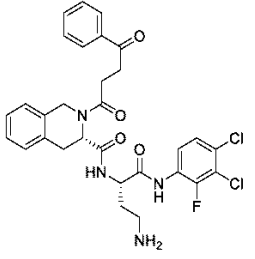
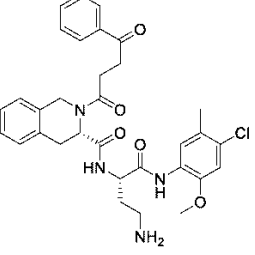
20

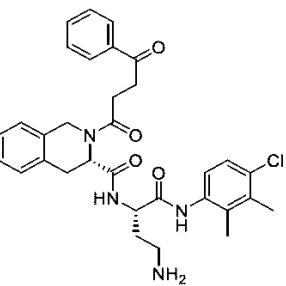
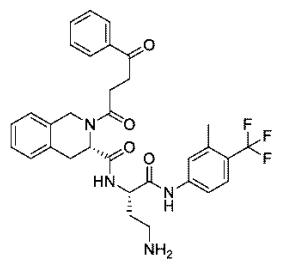
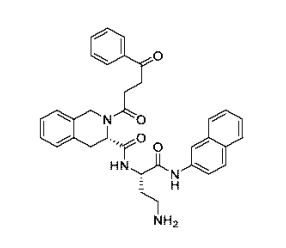
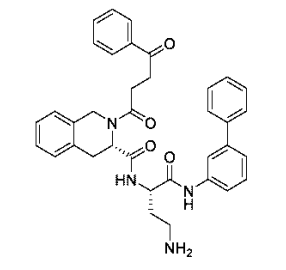
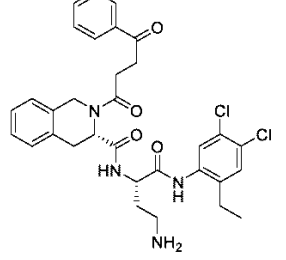
30

40

50

【表 A - 7】

構造	化合物番号
	2-21
	2-22
	2-23
	2-24
	2-25

構造	化合物番号
	2-26
	2-27
	2-28
	2-29
	2-30

10

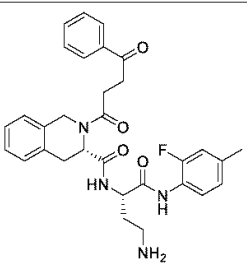
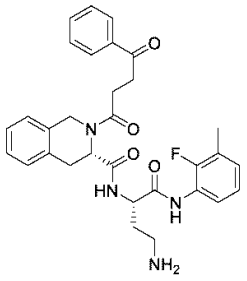
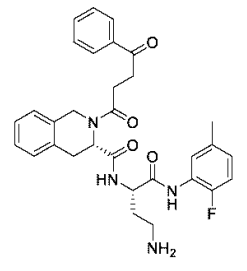
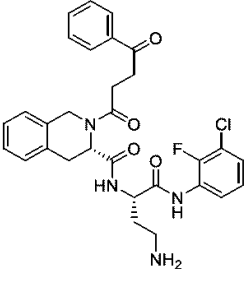
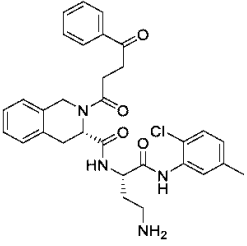
20

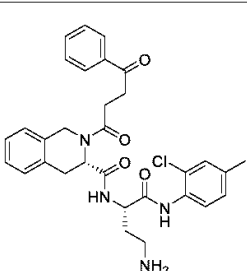
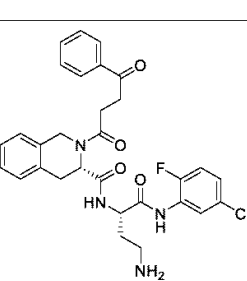
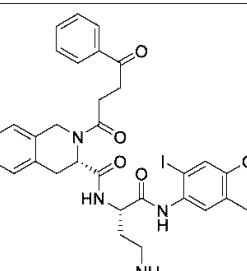
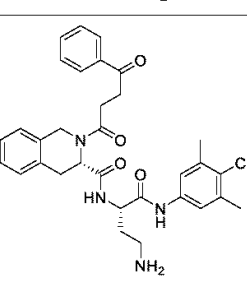
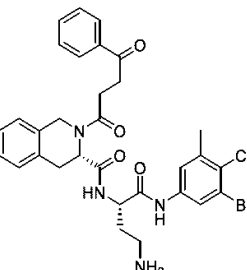
30

40

50

【表 A - 8】

構造	化合物番号
	2-31
	2-32
	2-33
	2-34
	2-35

構造	化合物番号
	2-36
	2-37
	2-38
	2-39
	2-40

10

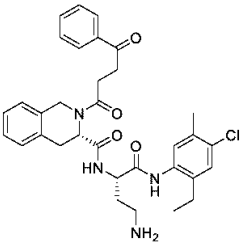
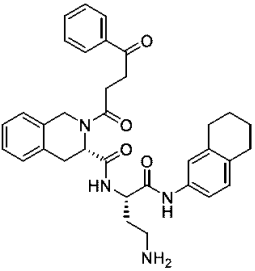
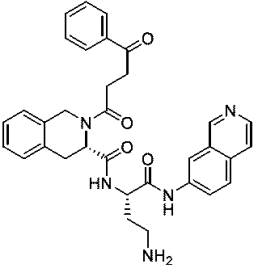
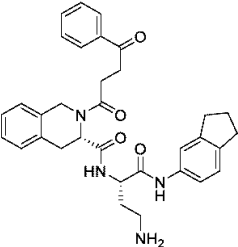
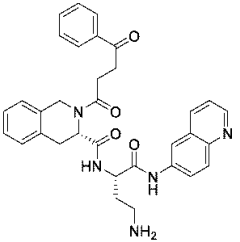
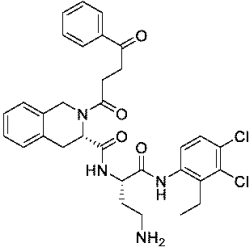
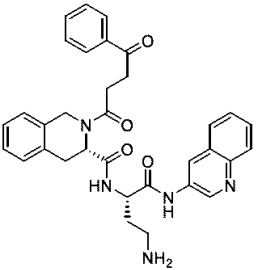
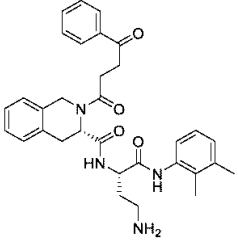
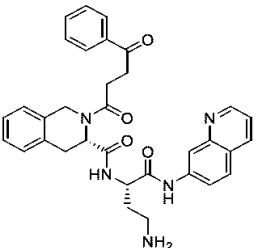
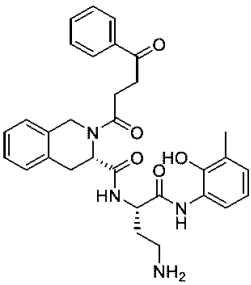
20

30

40

50

【表 A - 9】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	2-41		2-46
	2-42		2-47
	2-43		2-48
	2-44		2-49
	2-45		2-50

10

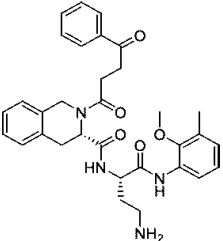
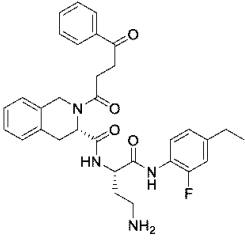
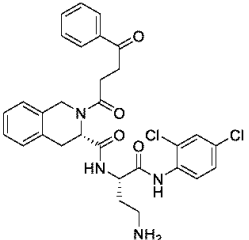
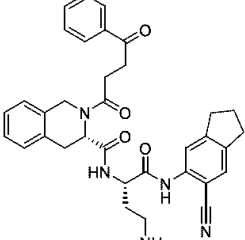
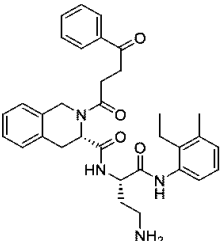
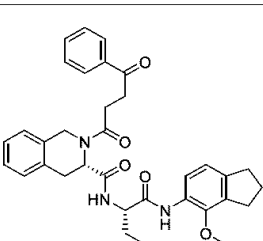
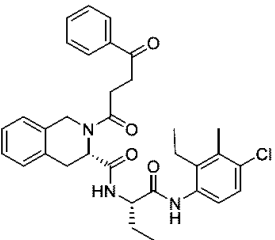
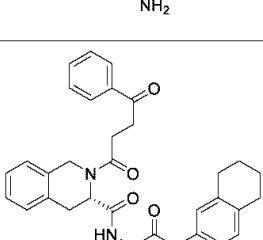
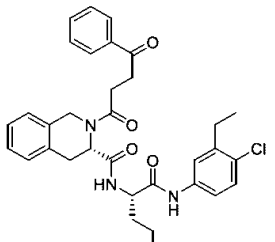
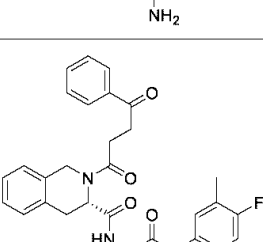
20

30

40

50

【表 A - 10】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	2-51		2-56
	2-52		2-57
	2-53		2-58
	2-54		2-59
	2-55		2-60

10

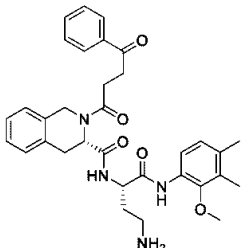
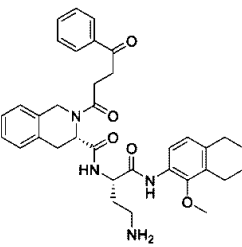
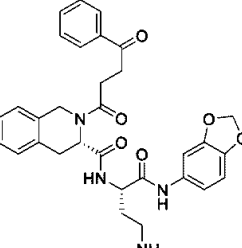
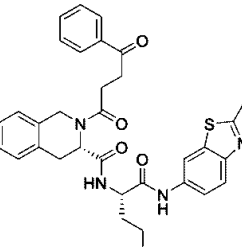
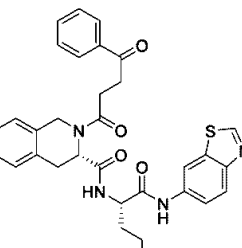
20

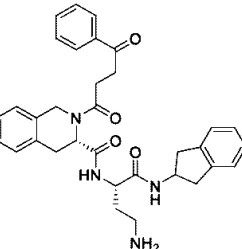
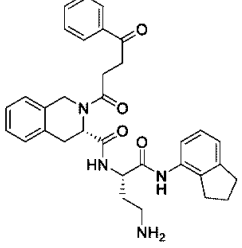
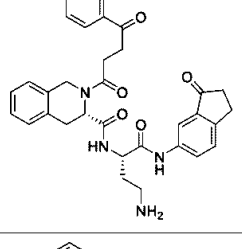
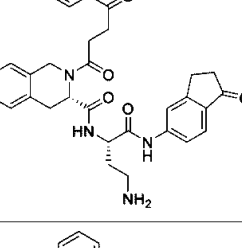
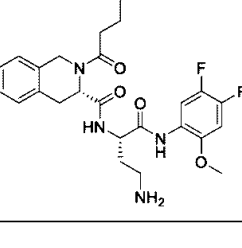
30

40

50

【表 A - 1 1】

構造	化合物番号
	<b>2-61</b>
	<b>2-62</b>
	<b>2-63</b>
	<b>2-64</b>
	<b>2-65</b>

構造	化合物番号
	<b>2-66</b>
	<b>2-67</b>
	<b>2-68</b>
	<b>2-69</b>
	<b>2-70</b>

10

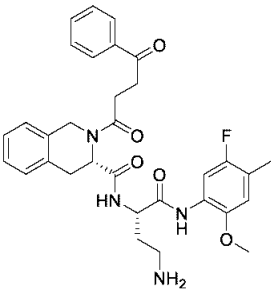
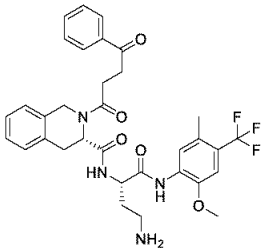
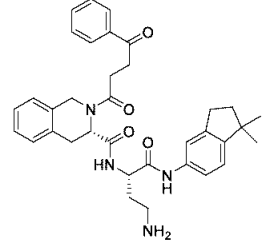
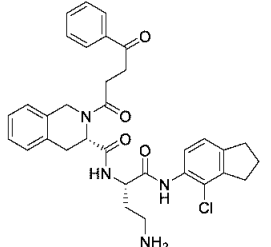
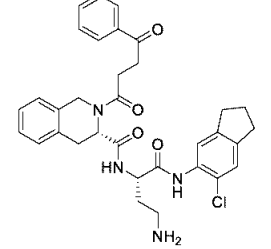
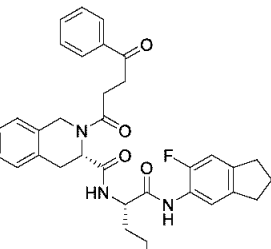
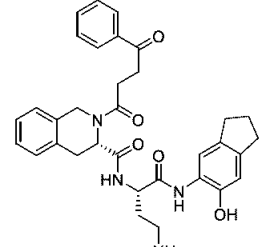
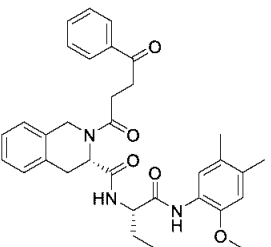
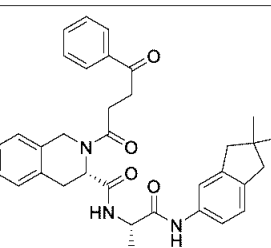
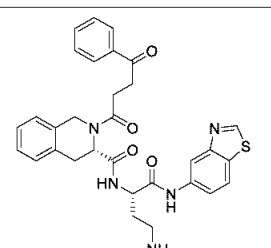
20

30

40

50

【表 A - 1 2】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	2-71		2-76
	2-72		2-77
	2-73		2-78
	2-74		2-79
	2-75		2-80

10

20

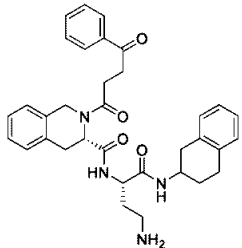
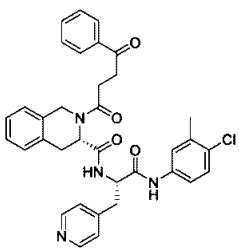
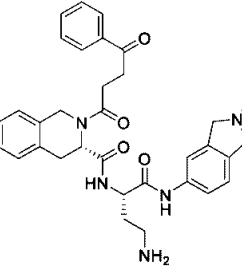
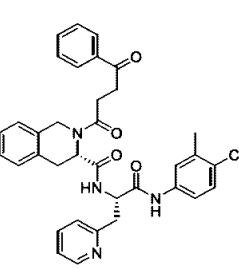
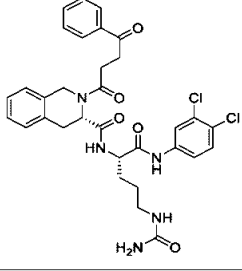
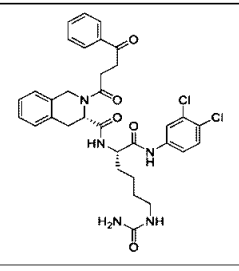
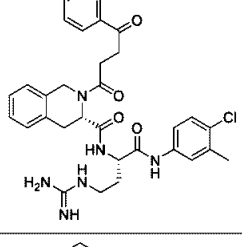
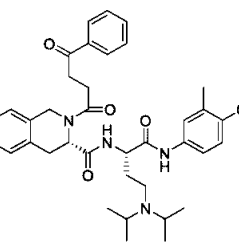
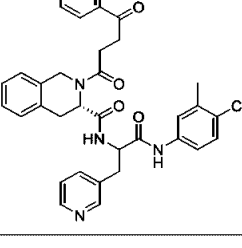
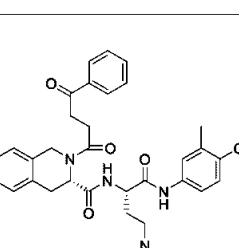
30

40

50



【表 A - 13】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	2-81		3-4
	2-82		3-5
	3-1		3-6
	3-2		3-7
	3-3		3-8

10

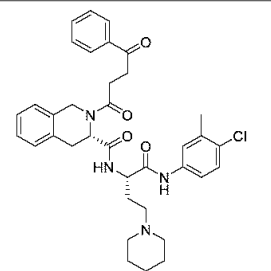
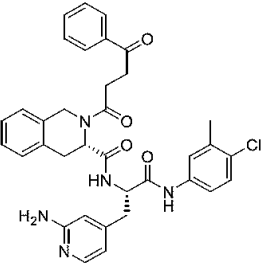
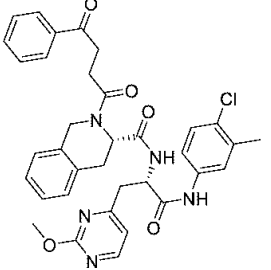
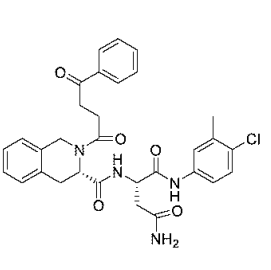
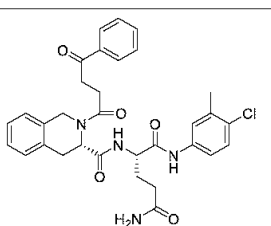
20

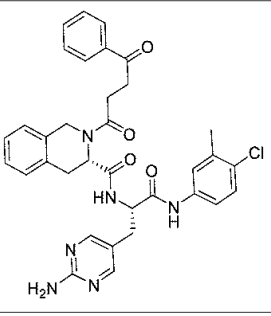
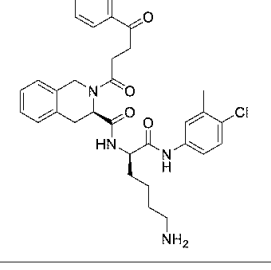
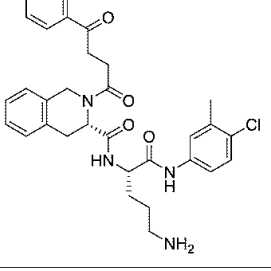
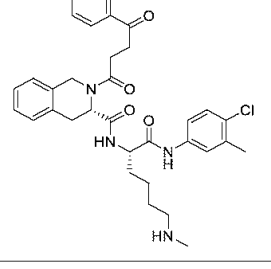
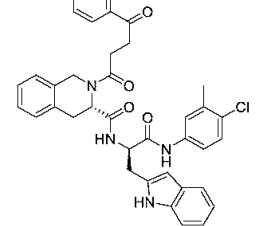
30

40

50

【表 A - 1 4】

構造	化合物番号
	3-9
	3-10
	3-11
	3-12
	3-13

構造	化合物番号
	3-14
	4-2
	4-3
	4-4
	4-5

10

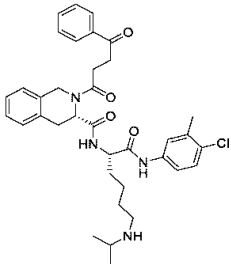
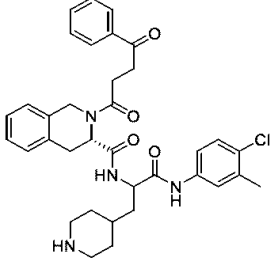
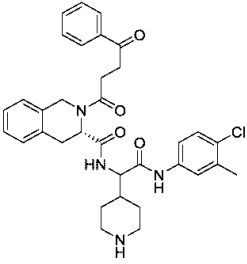
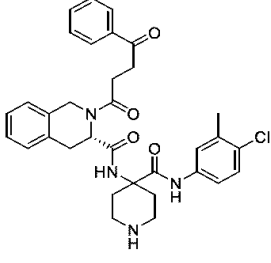
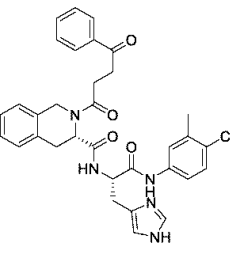
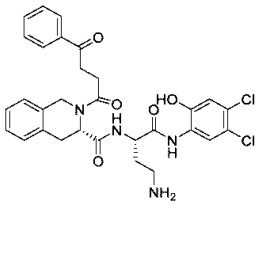
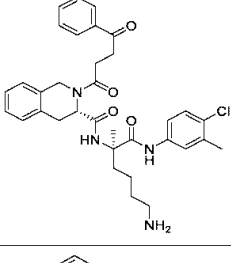
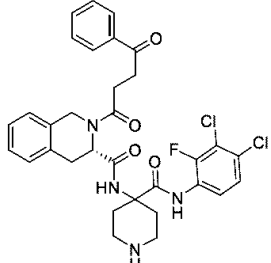
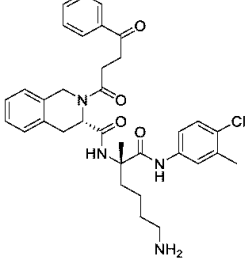
20

30

40

50

【表 A - 15】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	4-6		4-11
	4-7		4-12
	4-8		4-13
	4-9		4-14
	4-10		

10

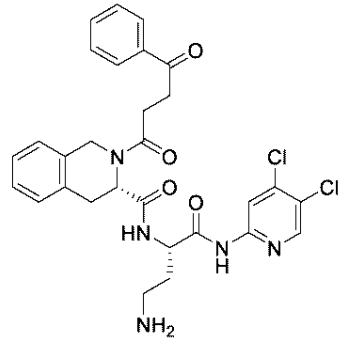
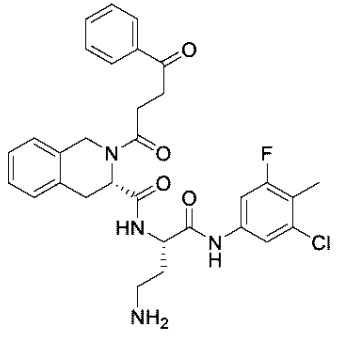
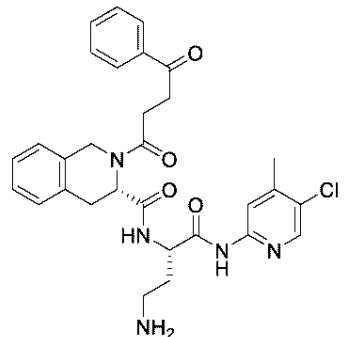
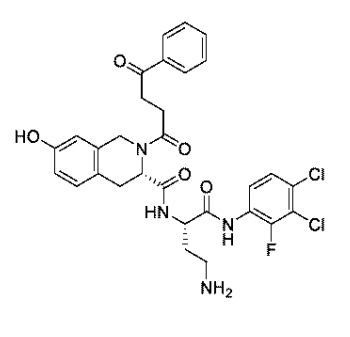
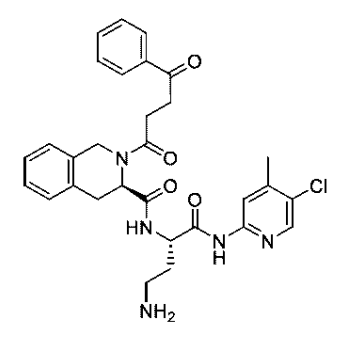
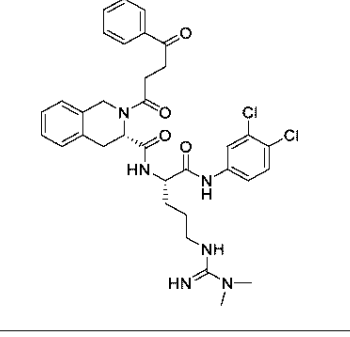
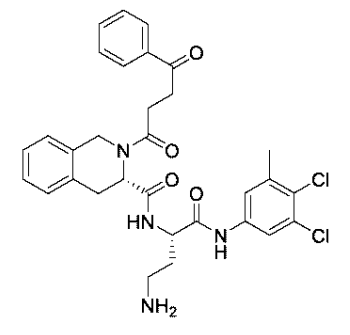
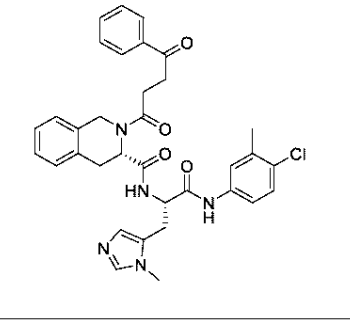
20

30

40

50

【表 A - 16】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	4-15		4-19
	4-16		4-20
	4-17		5-1
	4-18		5-2

10

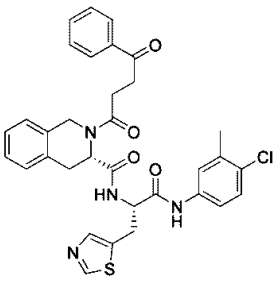
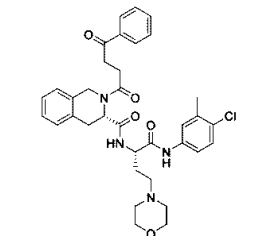
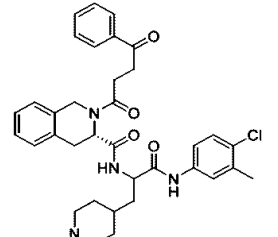
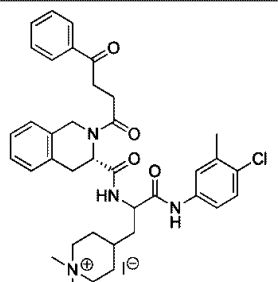
20

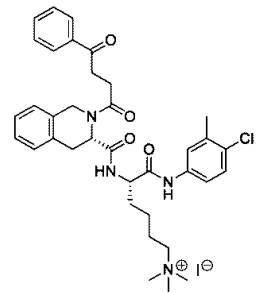
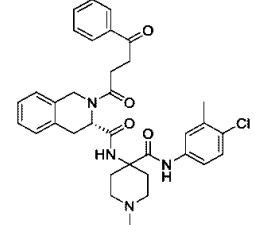
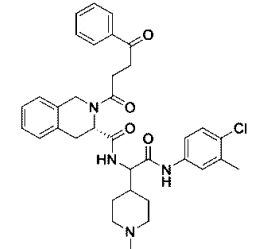
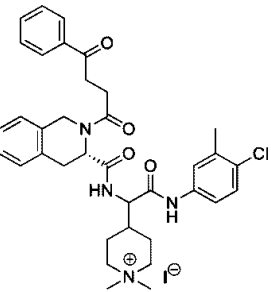
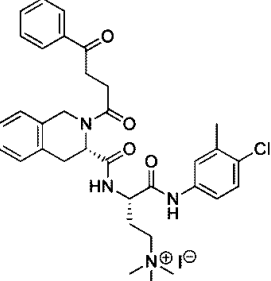
30

40

50

【表 A - 17】

構造	化合物番号
	5-3
	5-4
	6-1
	6-2

構造	化合物番号
	6-3
	6-4
	6-5
	6-6
	6-7

10

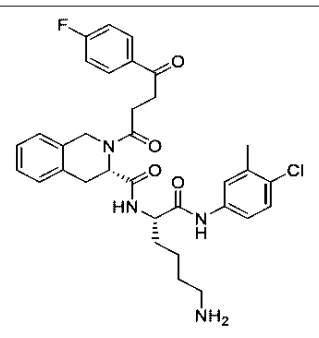
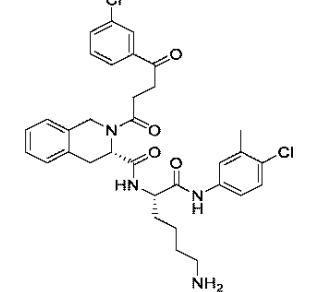
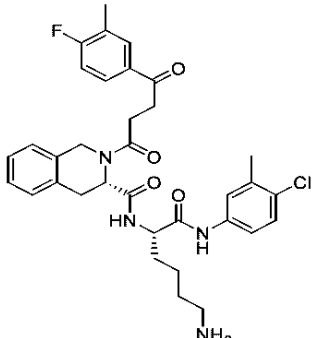
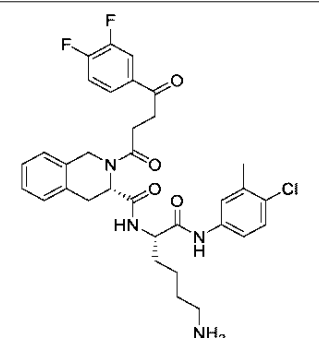
20

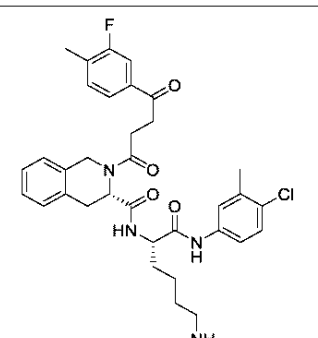
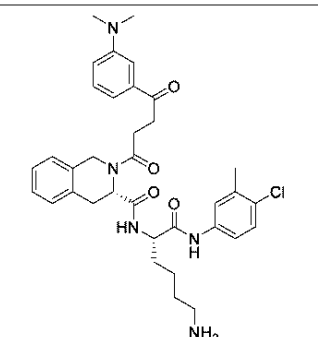
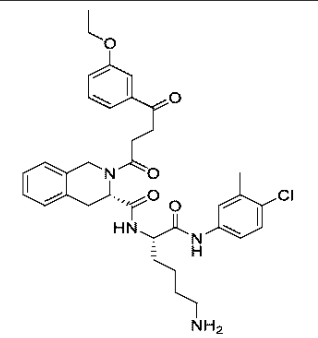
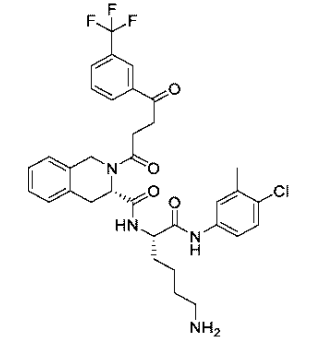
30

40

50

【表 A - 18】

構造	化合物番号
	<b>7-1</b>
	<b>7-2</b>
	<b>7-3</b>
	<b>7-4</b>

構造	化合物番号
	<b>7-5</b>
	<b>7-6</b>
	<b>7-7</b>
	<b>7-8</b>

10

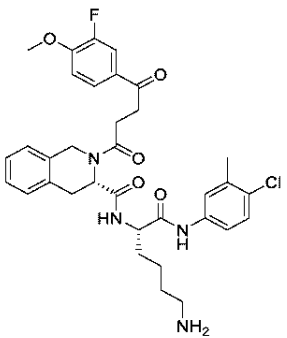
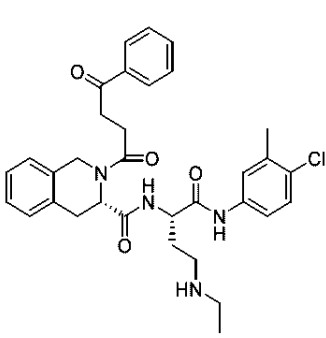
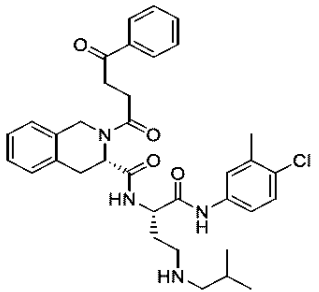
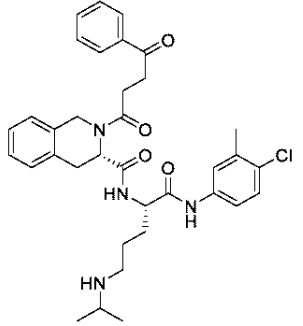
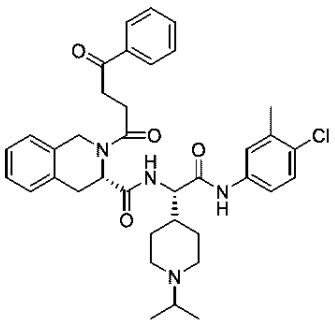
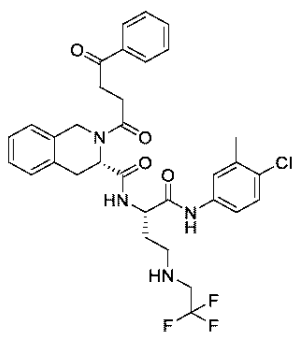
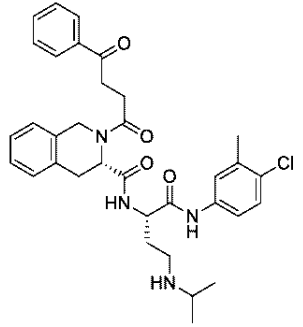
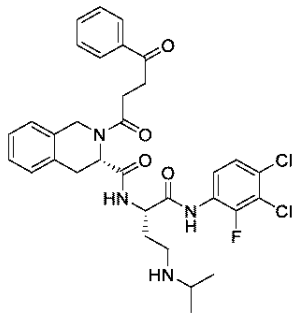
20

30

40

50

【表 A - 19】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	7-9		8-4
	8-1		8-5
	8-2		8-6
	8-3		8-7

10

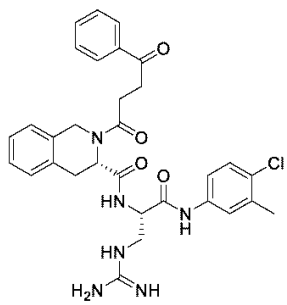
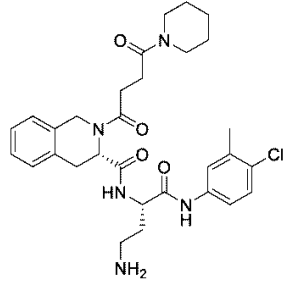
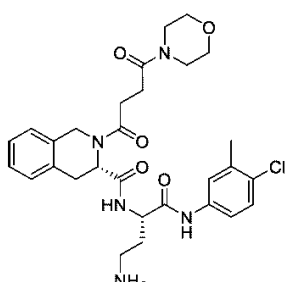
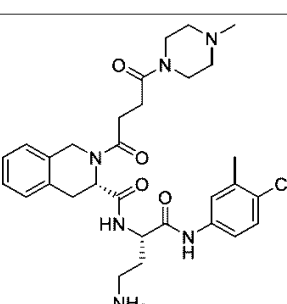
20

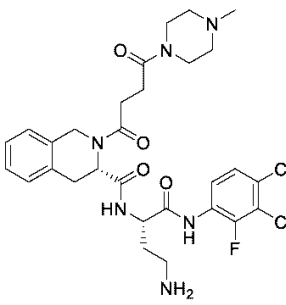
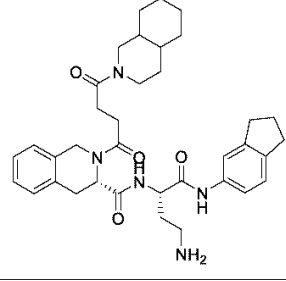
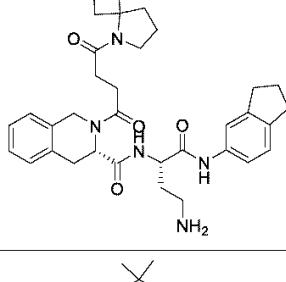
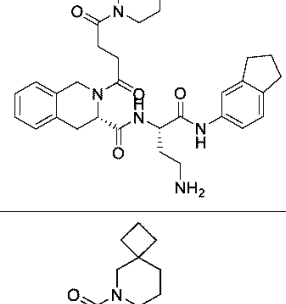
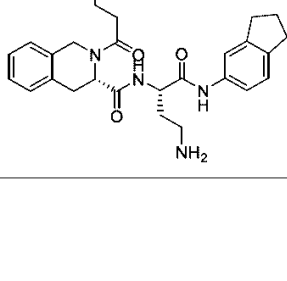
30

40

50

【表 A - 20】

構造	化合物番号
	9-1
	10-1
	10-2
	10-3

構造	化合物番号
	10-4
	10-5
	10-6
	10-7
	10-8

10

20

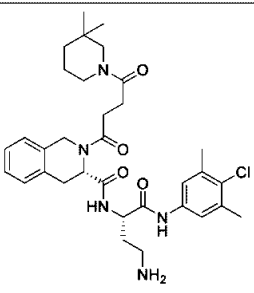
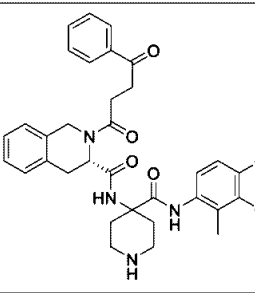
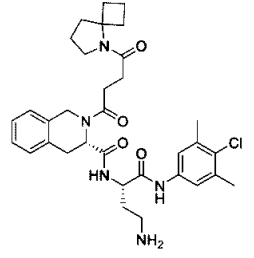
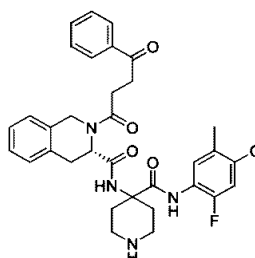
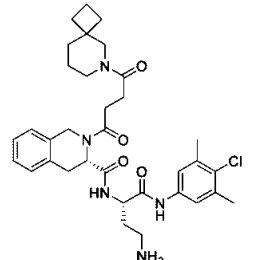
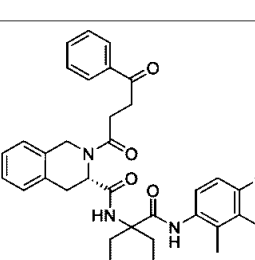
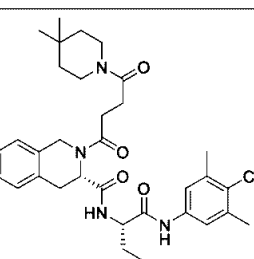
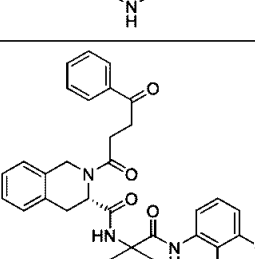
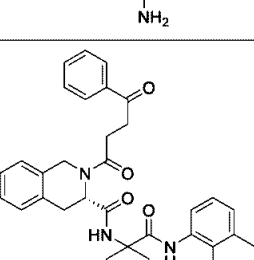
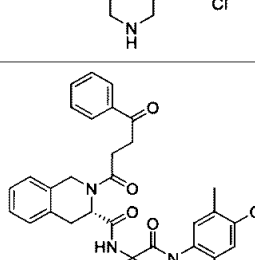
30

40

50



【表 A - 2 1】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	10-9		11-2
	10-10		11-3
	10-11		11-4
	10-12		11-5
	11-1		11-6

10

20

30

40

50

【表 A - 22】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-1		12-6
	12-2		12-7
	12-3		12-8
	12-4		12-9
	12-5		12-10

10

20

30

40

50

【表 A - 23】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-11		12-16
	12-12		12-17
	12-13		12-18
	12-14		12-19
	12-15		

10

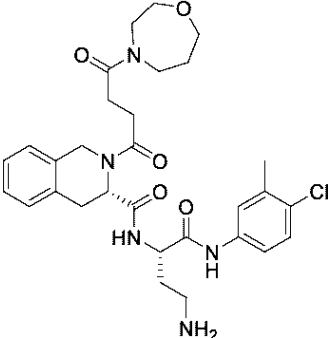
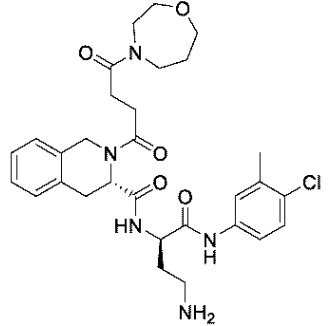
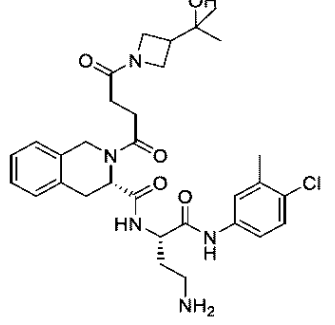
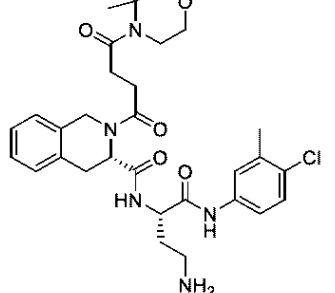
20

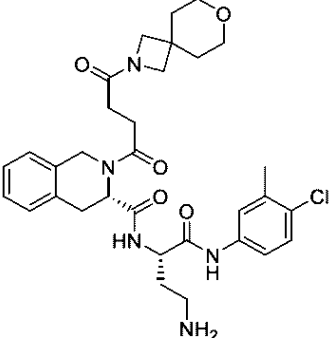
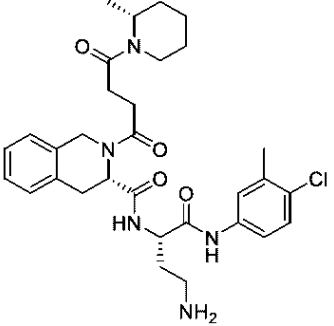
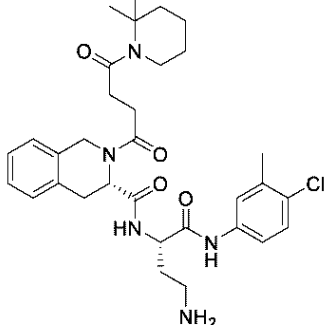
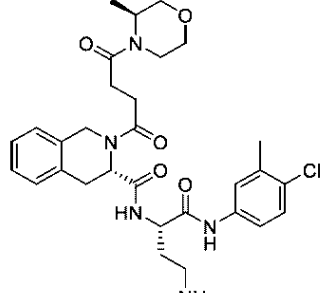
30

40

50

【表 A - 2 4】

構造	化合物番号
	12-20
	12-21
	12-22
	12-23

構造	化合物番号
	12-24
	12-25
	12-26
	12-27

10

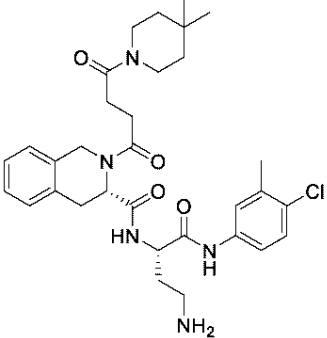
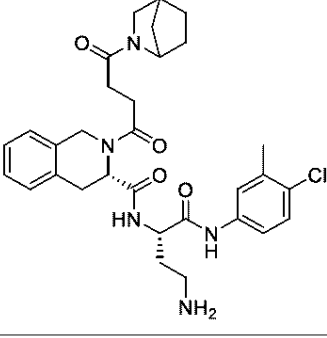
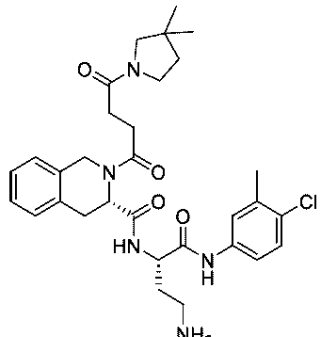
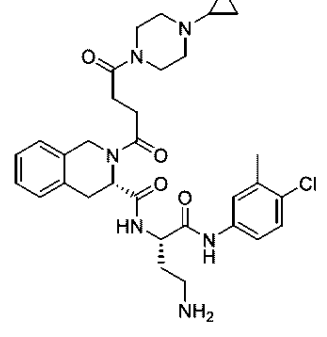
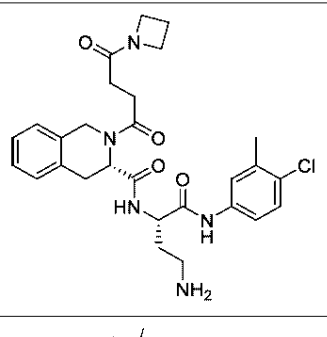
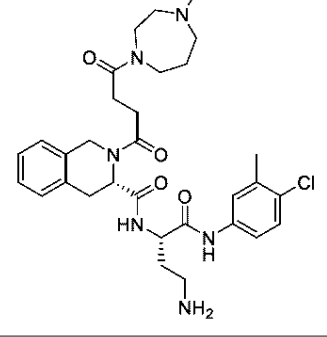
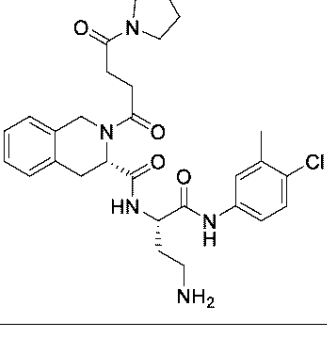
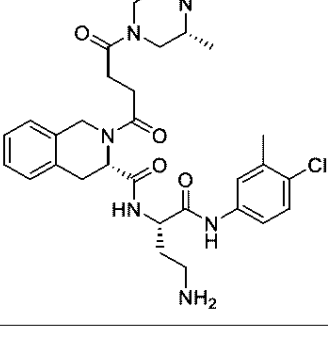
20

30

40

50

【表 A - 25】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-28		12-32
	12-29		12-33
	12-30		12-34
	12-31		12-35

10

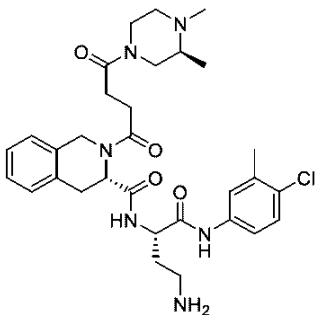
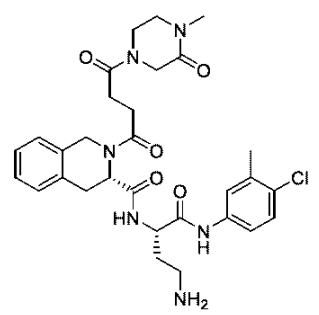
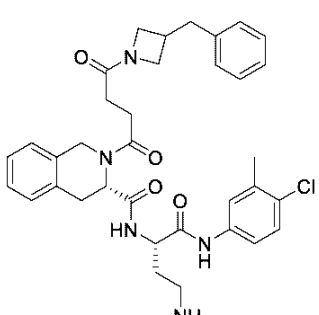
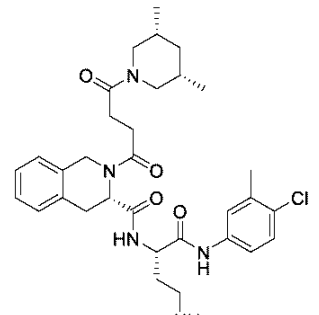
20

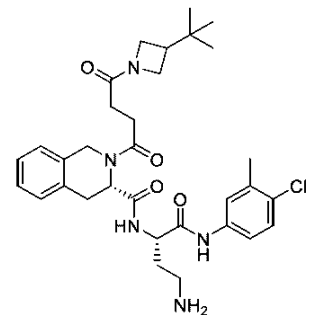
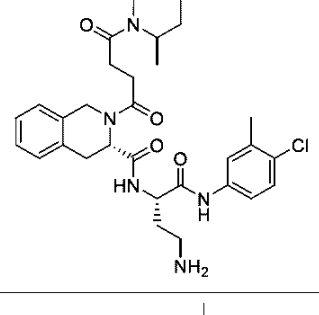
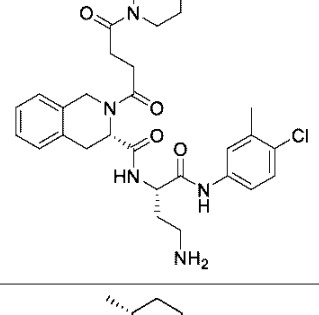
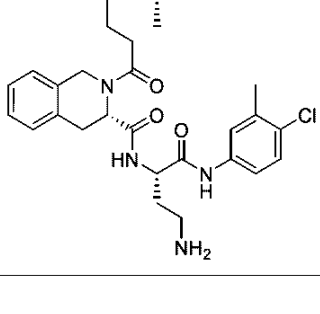
30

40

50

【表 A - 26】

構造	化合物番号
	12-36
	12-37
	12-38
	12-39

構造	化合物番号
	12-40
	12-41
	12-42
	12-43

10

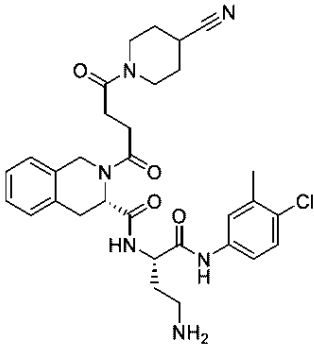
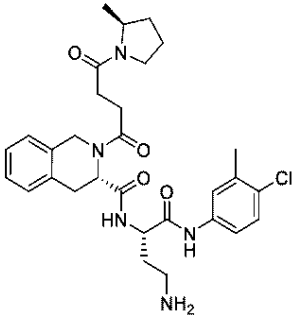
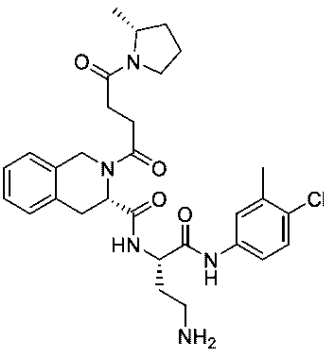
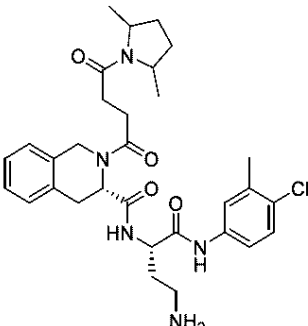
20

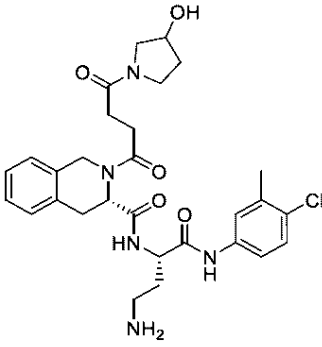
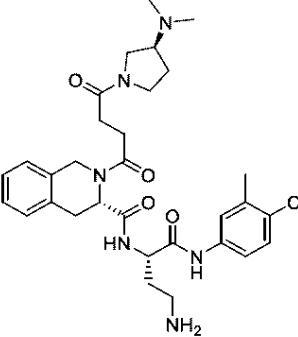
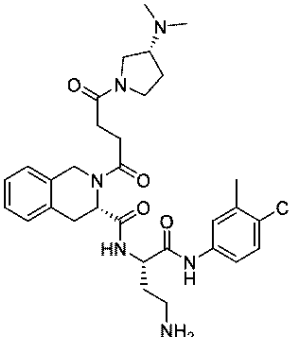
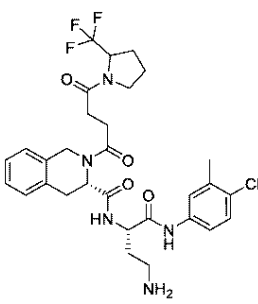
30

40

50

【表 A - 27】

構造	化合物番号
	<b>12-44</b>
	<b>12-45</b>
	<b>12-46</b>
	<b>12-47</b>

構造	化合物番号
	<b>12-48</b>
	<b>12-49</b>
	<b>12-50</b>
	<b>12-51</b>

10

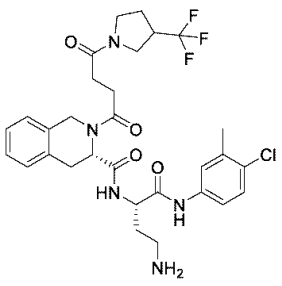
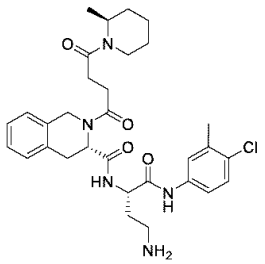
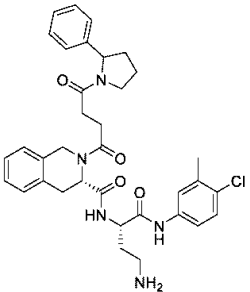
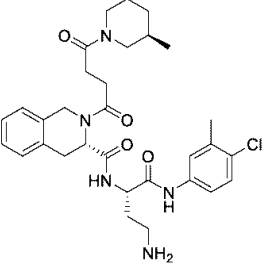
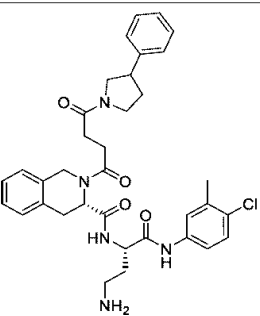
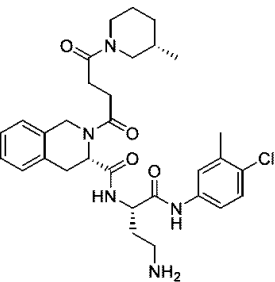
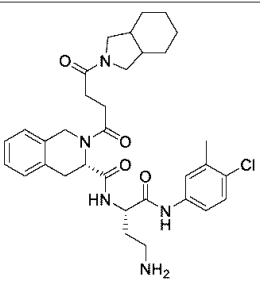
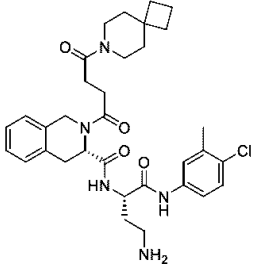
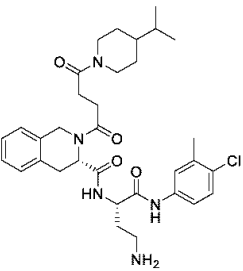
20

30

40

50

【表 A - 28】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-52		12-56
	12-53		12-57
	12-54		12-58
	12-55		12-59
			12-60

10

20

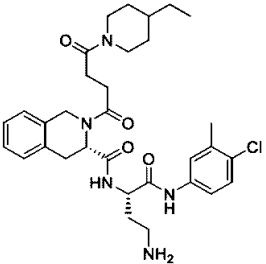
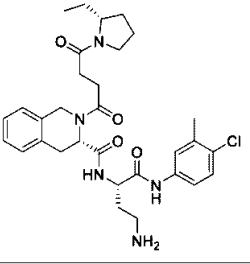
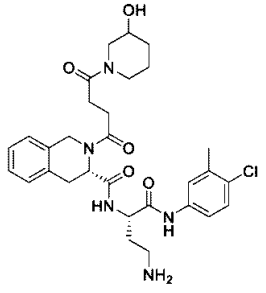
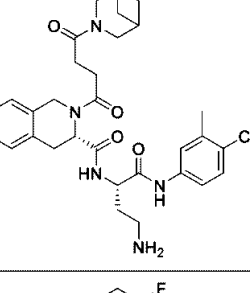
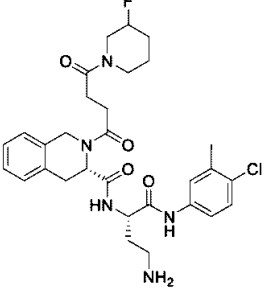
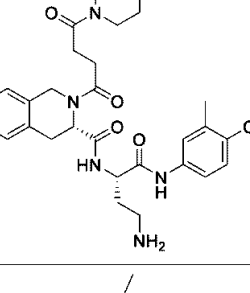
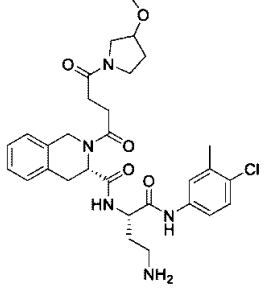
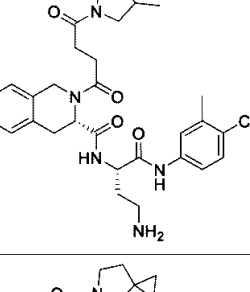
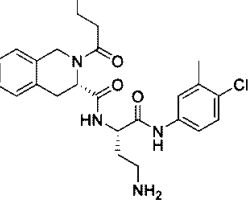
30

40

50



【表 A - 29】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-61		12-65
	12-62		12-66
	12-63		12-67
	12-64		12-68
			12-69

10

20

30

40

50

【表 A - 30】

構造	化合物番号
	12-70
	12-71
	12-72
	12-73

構造	化合物番号
	12-74
	12-75
	12-76
	12-77

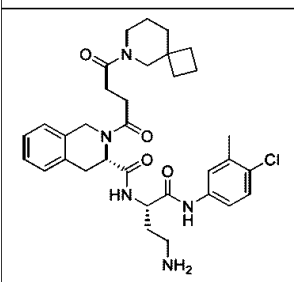
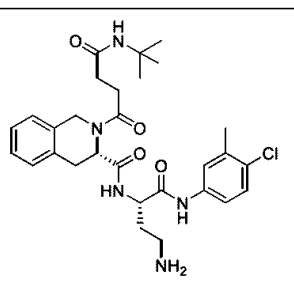
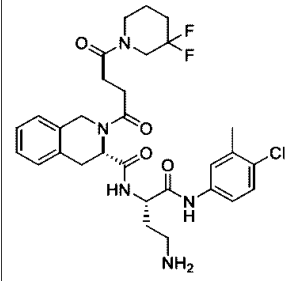
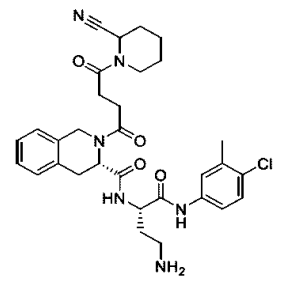
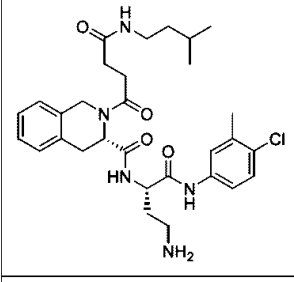
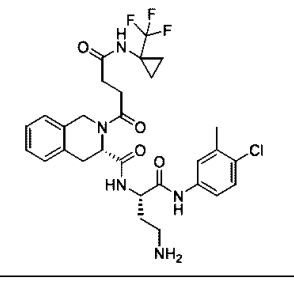
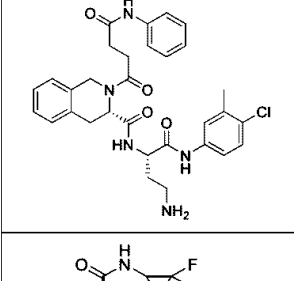
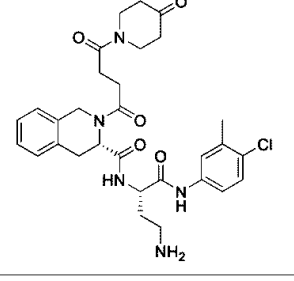
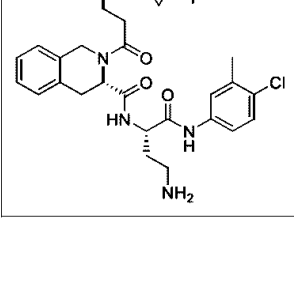
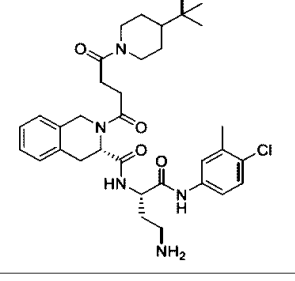
10

20

30

40

【表 A - 3 1】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-78		12-83
	12-79		12-84
	12-80		12-85
	12-81		12-86
	12-82		12-87

10

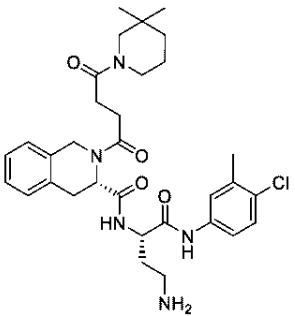
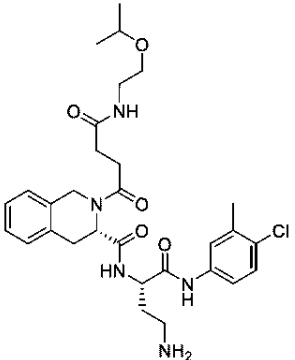
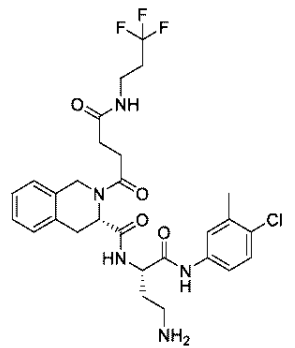
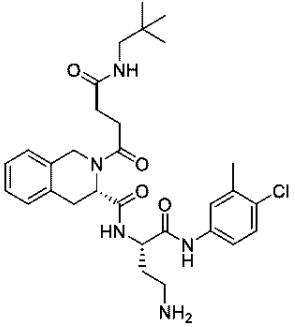
20

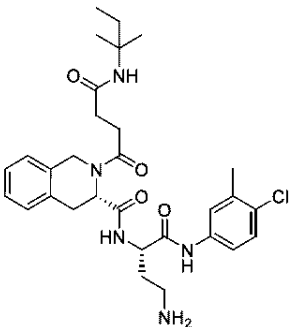
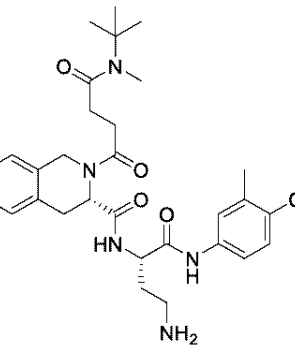
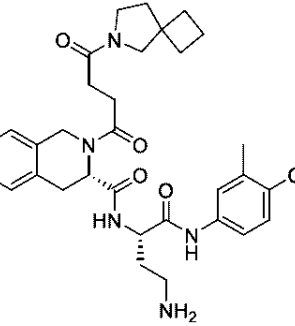
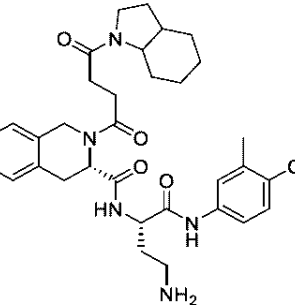
30

40

50

【表 A - 3 2】

構造	化合物番号
	<b>12-88</b>
	<b>12-89</b>
	<b>12-90</b>
	<b>12-91</b>

構造	化合物番号
	<b>12-92</b>
	<b>12-93</b>
	<b>12-94</b>
	<b>12-95</b>

10

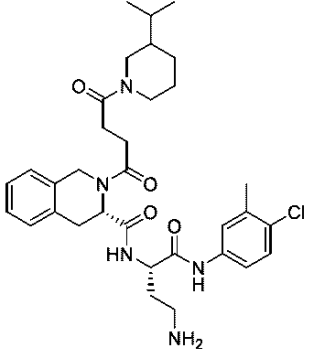
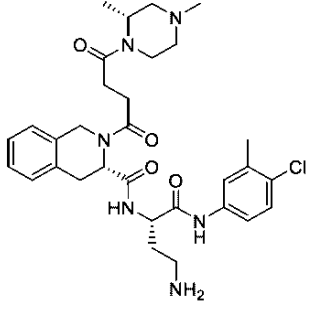
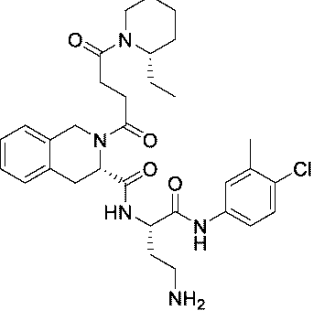
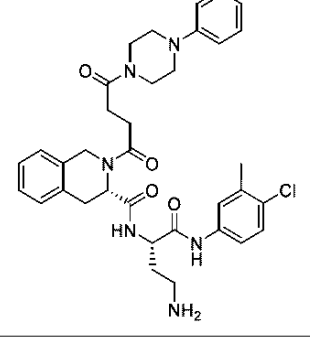
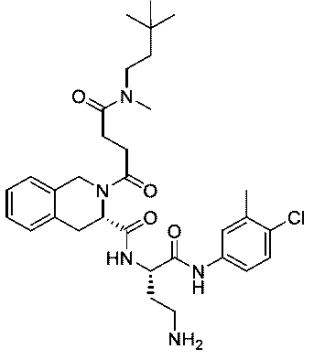
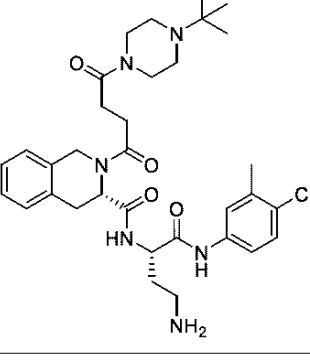
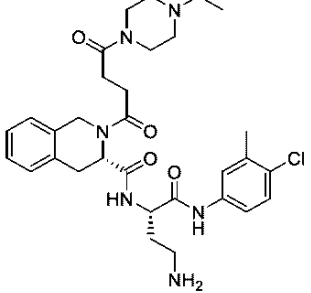
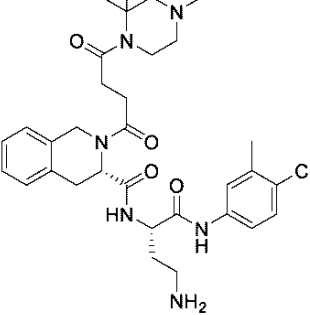
20

30

40

50

【表 A - 33】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-96		12-100
	12-97		12-101
	12-98		12-102
	12-99		12-103

10

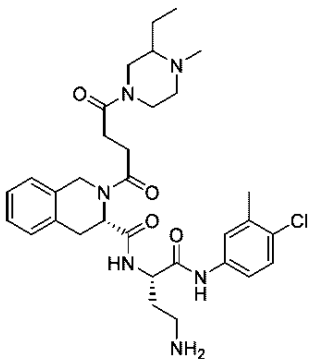
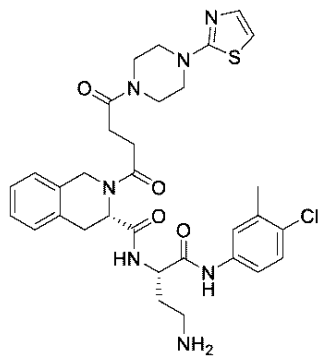
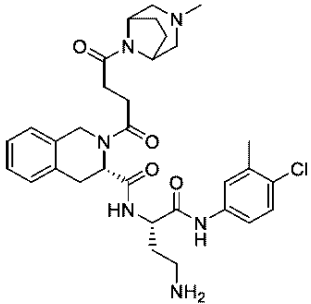
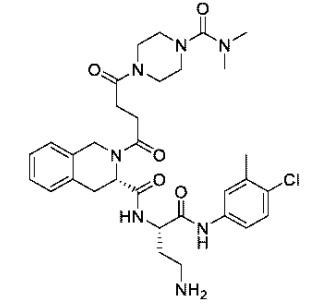
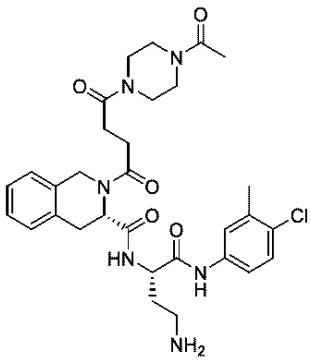
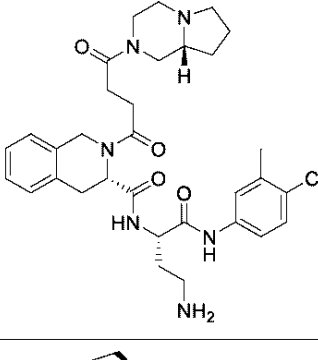
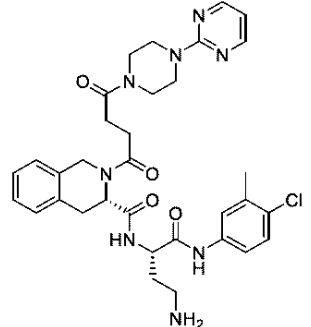
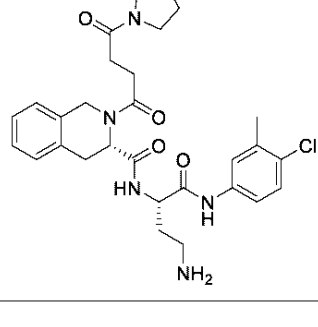
20

30

40

50

【表 A - 3 4】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	<b>12-104</b>		<b>12-108</b>
	<b>12-105</b>		<b>12-109</b>
	<b>12-106</b>		<b>12-110</b>
	<b>12-107</b>		<b>12-111</b>

10

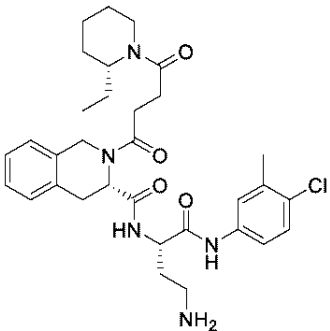
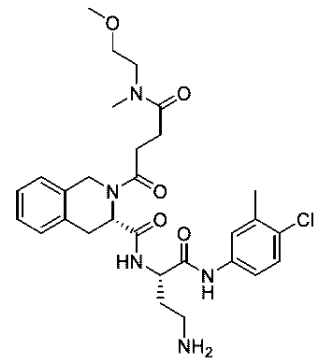
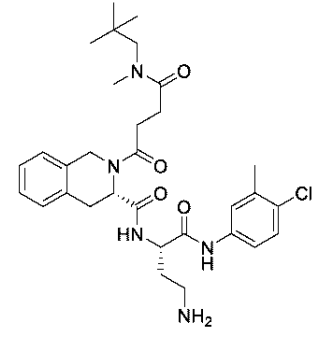
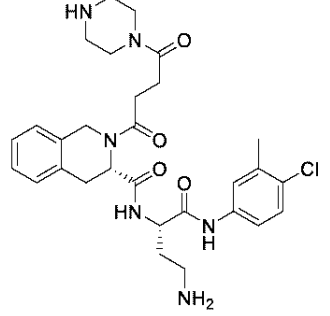
20

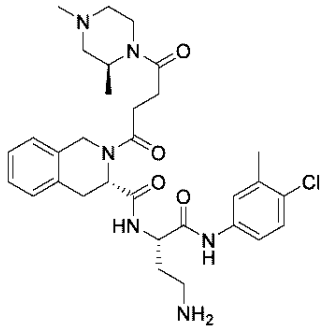
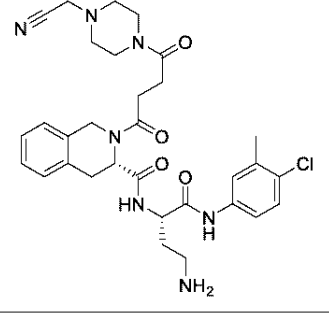
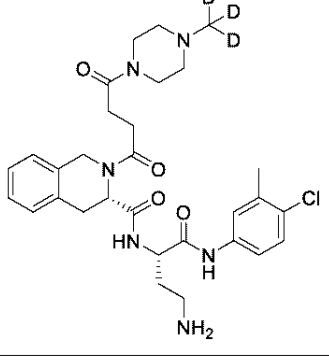
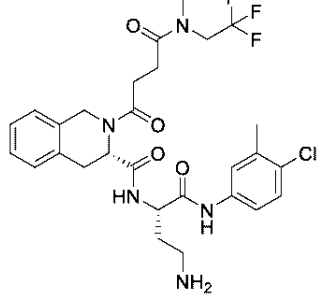
30

40

50

【表 A - 3 5】

構造	化合物番号
	<b>12-112</b>
	<b>12-113</b>
	<b>12-114</b>
	<b>12-115</b>

構造	化合物番号
	<b>12-116</b>
	<b>12-117</b>
	<b>12-118</b>
	<b>12-119</b>

10

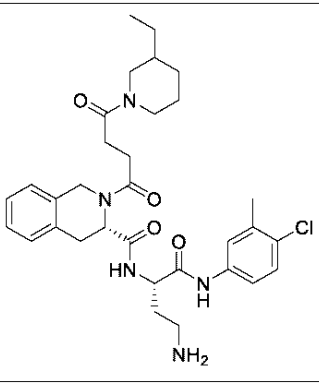
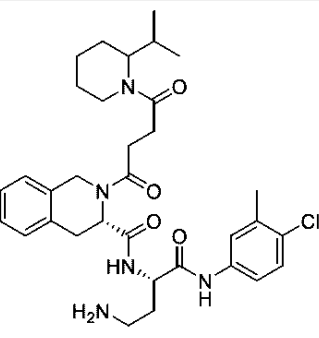
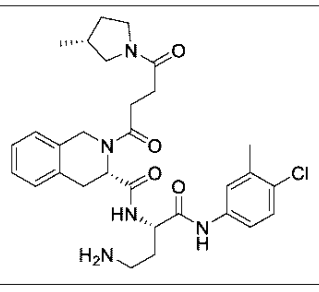
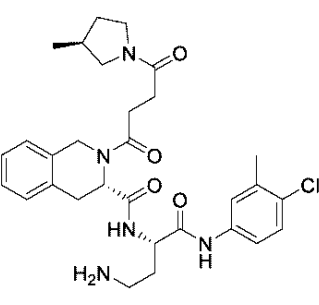
20

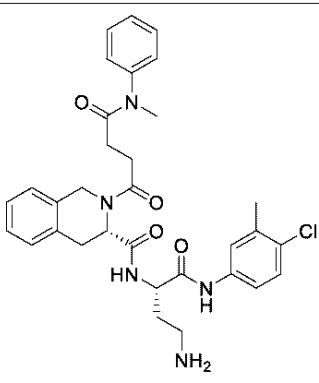
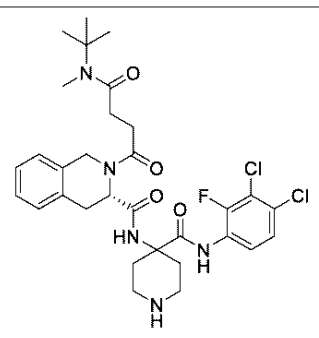
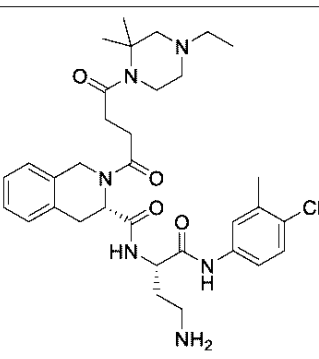
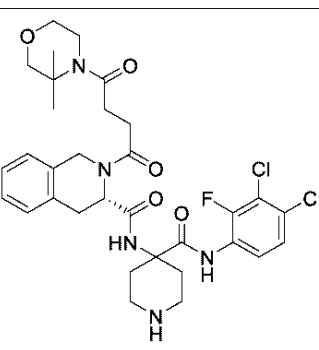
30

40

50

【表 A - 3 6】

構造	化合物番号
	<b>12-120</b>
	<b>12-121</b>
	<b>12-122</b>
	<b>12-123</b>

構造	化合物番号
	<b>12-124</b>
	<b>12-125</b>
	<b>12-126</b>
	<b>12-127</b>

10

20

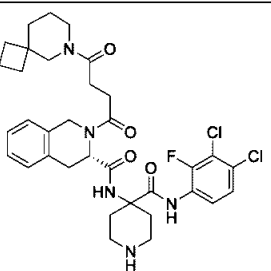
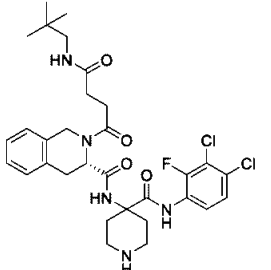
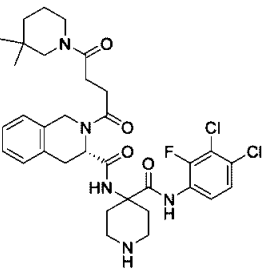
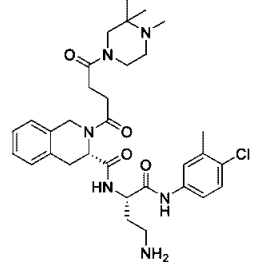
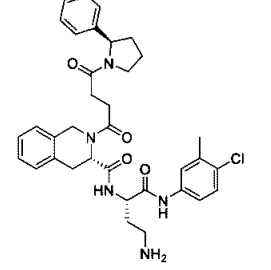
30

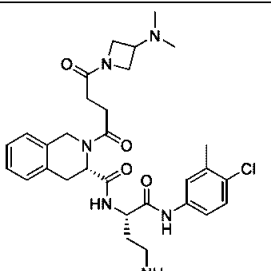
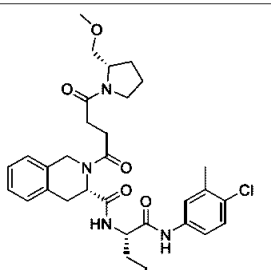
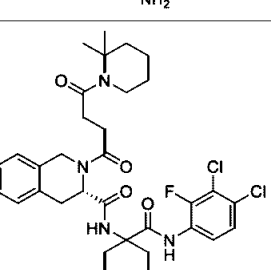
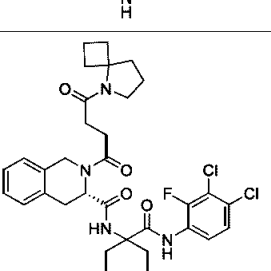
40

50



【表 A - 37】

構造	化合物番号
	12-128
	12-129
	12-130
	12-131
	12-132

構造	化合物番号
	12-133
	12-134
	12-135
	12-136

10

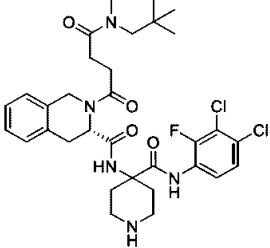
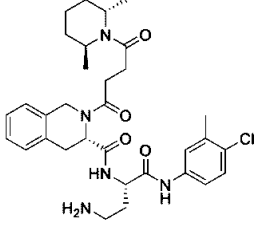
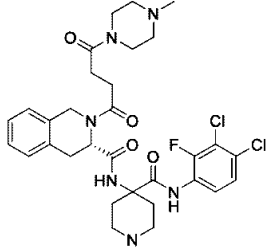
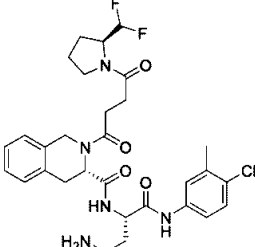
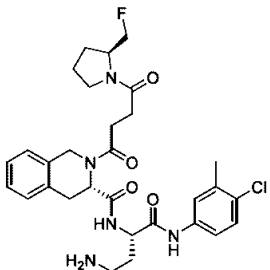
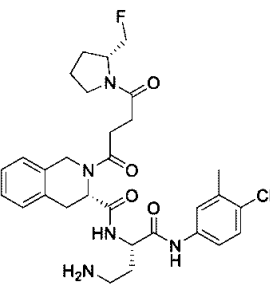
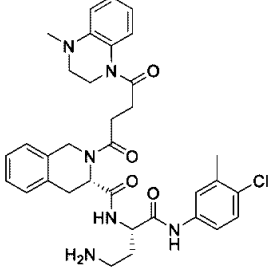
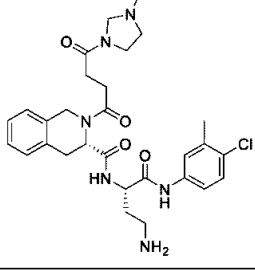
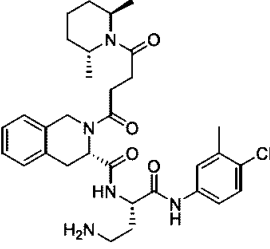
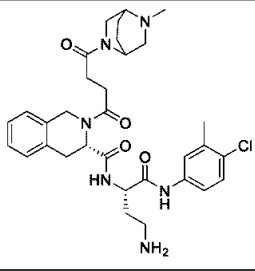
20

30

40

50

【表 A - 38】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-137		12-142
	12-138		12-143
	12-139		12-144
	12-140		12-145
	12-141		12-146

10

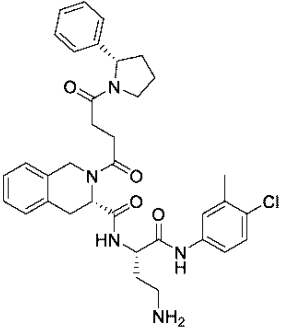
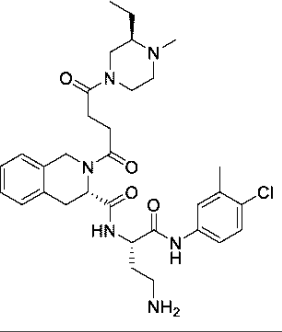
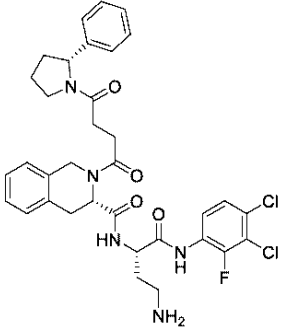
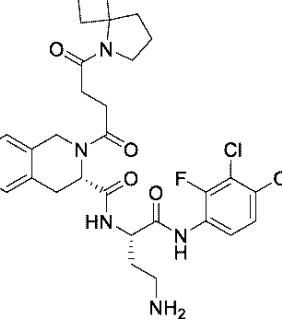
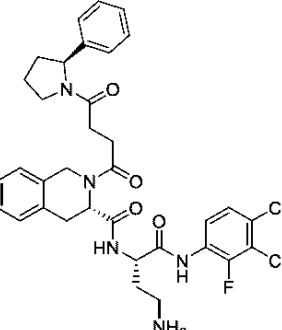
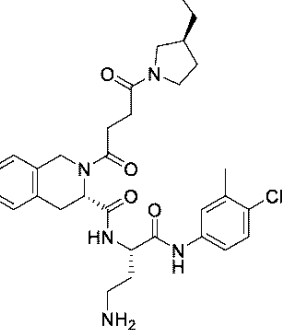
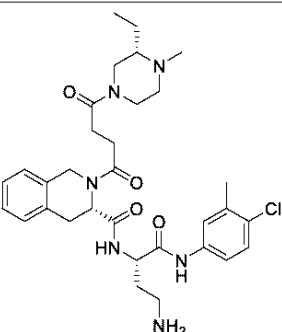
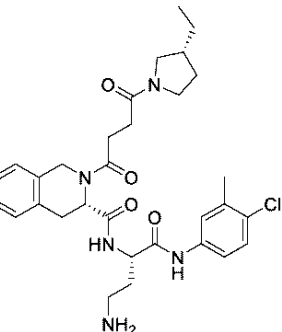
20

30

40

50

【表 A - 3 9】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	<b>12-147</b>		<b>12-151</b>
	<b>12-148</b>		<b>12-152</b>
	<b>12-149</b>		<b>12-153</b>
	<b>12-150</b>		<b>12-154</b>

10

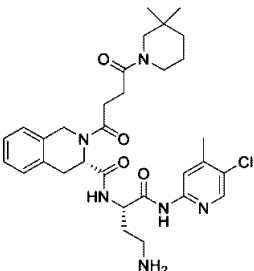
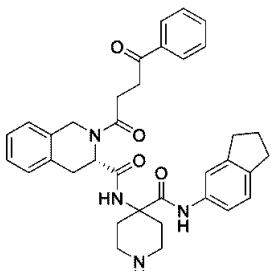
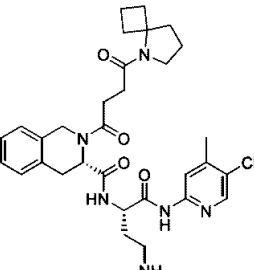
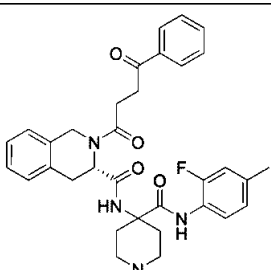
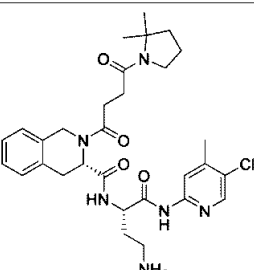
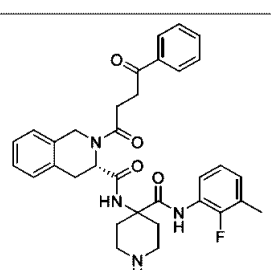
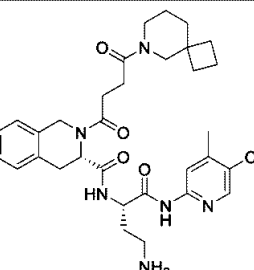
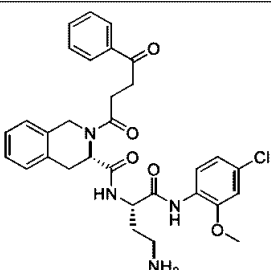
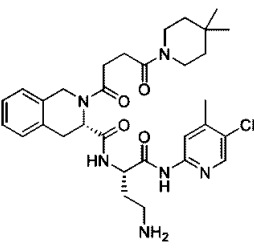
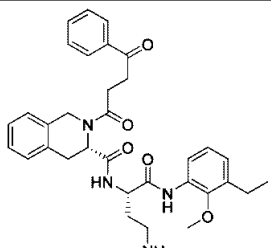
20

30

40

50

【表 A - 40】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	12-155		13-1
	12-156		13-2
	12-157		13-3
	12-158		13-4
	12-159		13-5

10

20

30

40

50

【表 A - 4 1】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	13-6		14-3
	13-7		14-4
	14-1		14-5
	14-2		14-6

10

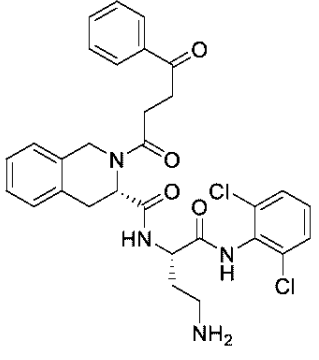
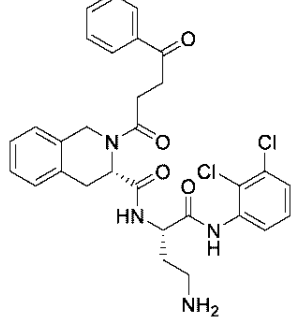
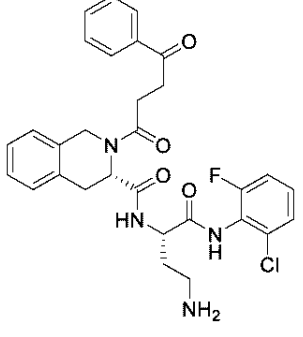
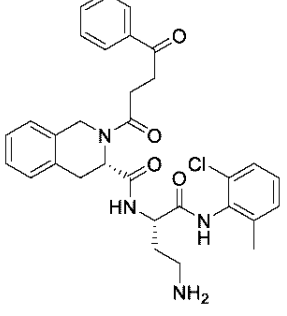
20

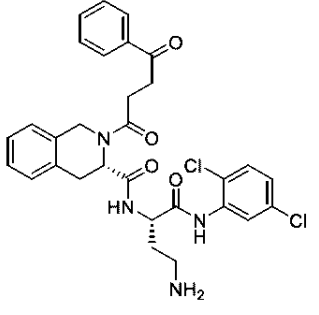
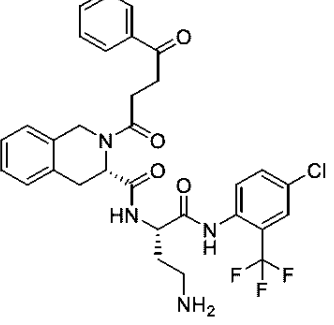
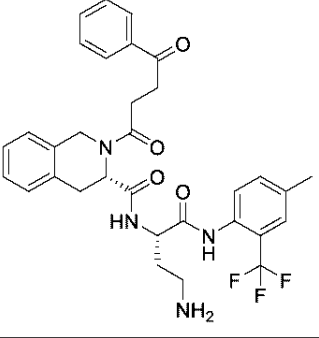
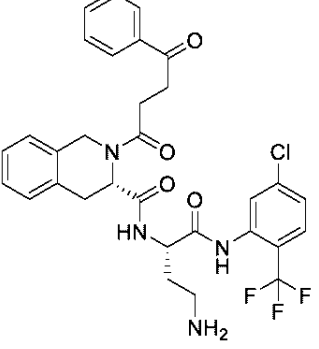
30

40

50

【表 A - 4 2】

構造	化合物番号
	14-7
	14-8
	14-9
	14-10

構造	化合物番号
	14-11
	14-12
	14-13
	14-14

10

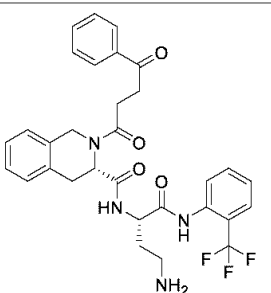
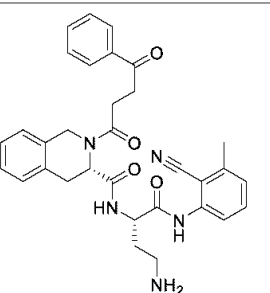
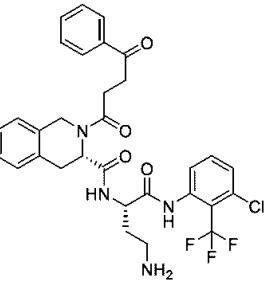
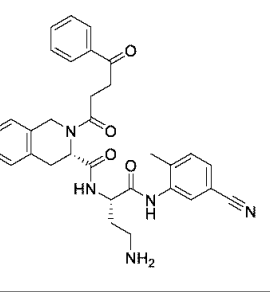
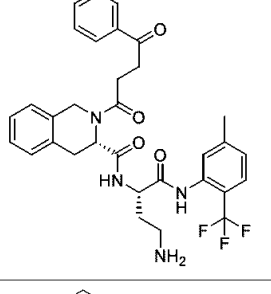
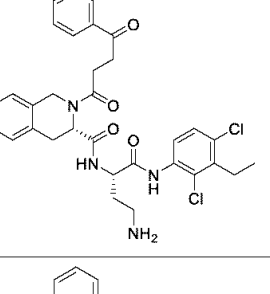
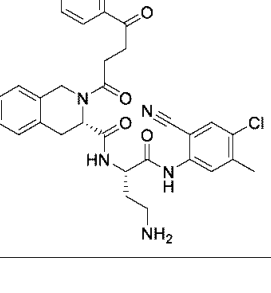
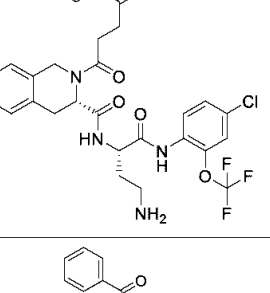
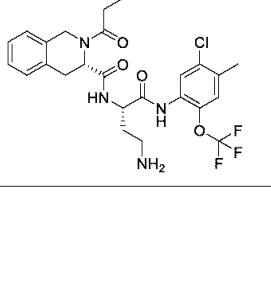
20

30

40

50

【表 A - 4 3】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	14-15		14-19
	14-16		14-20
	14-17		14-21
	14-18		14-23
			14-24

10

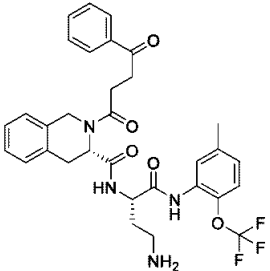
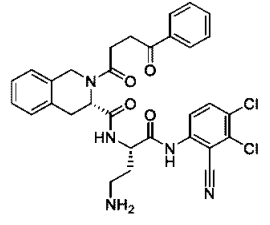
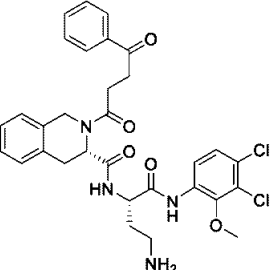
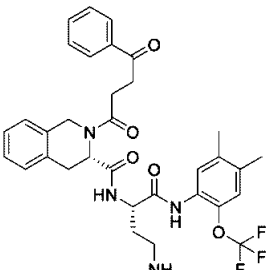
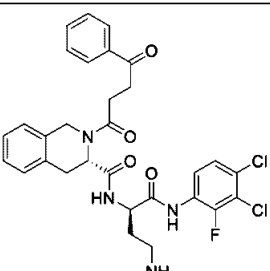
20

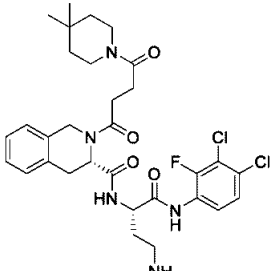
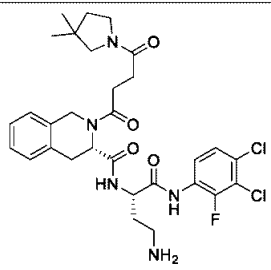
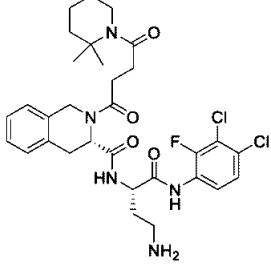
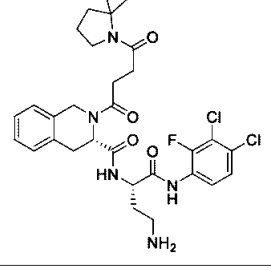
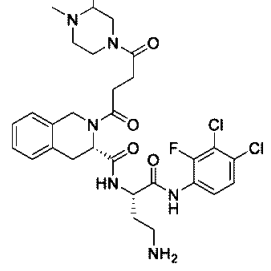
30

40

50

【表 A - 4 4】

構造	化合物番号
	14-25
	14-26
	14-27
	14-28
	14-29

構造	化合物番号
	15-1
	15-2
	15-3
	15-4
	15-5

10

20

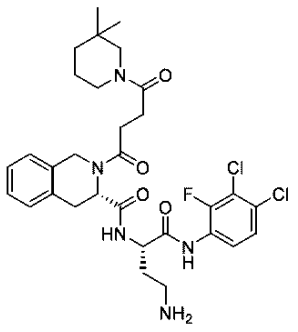
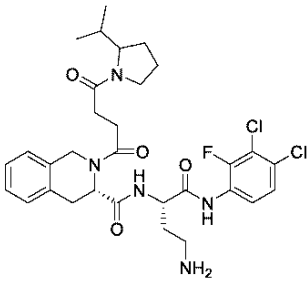
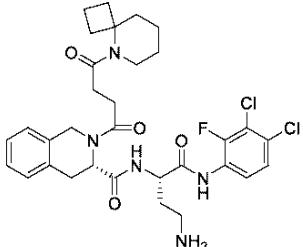
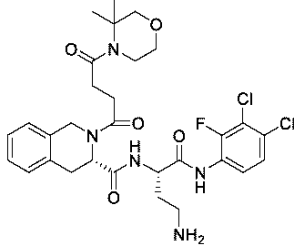
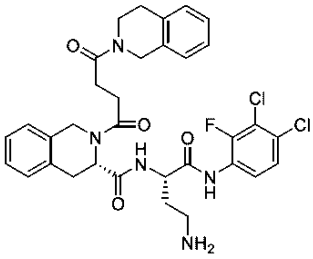
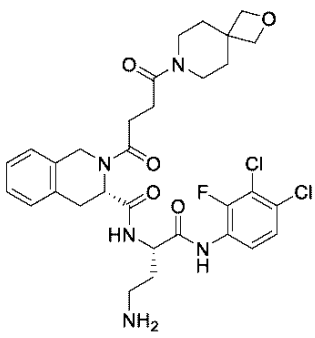
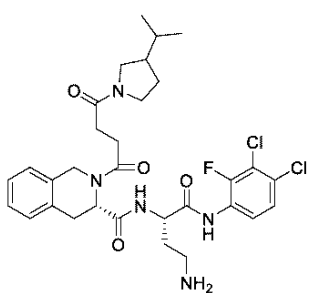
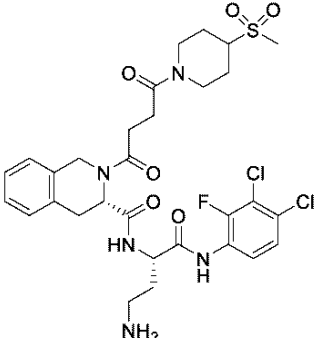
30

40

50



【表 A - 4 5】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-6		15-10
	15-7		15-11
	15-8		15-12
	15-9		15-13

10

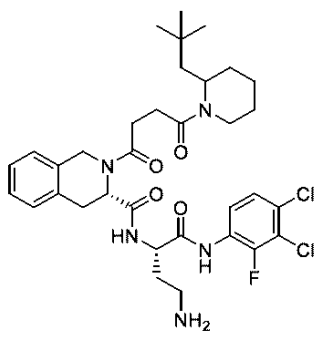
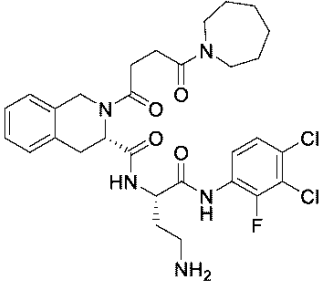
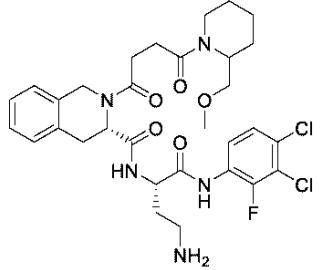
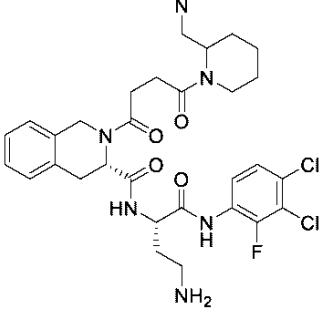
20

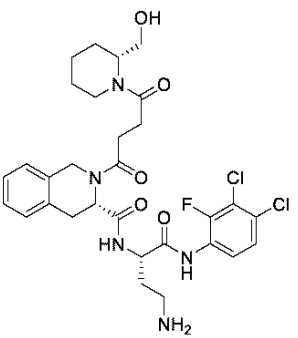
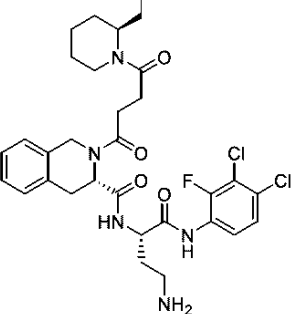
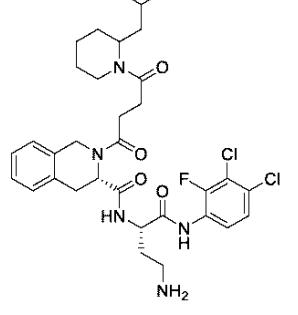
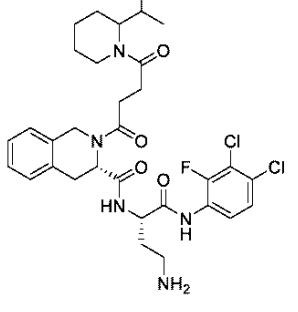
30

40

50

【表 A - 4 6】

構造	化合物番号
	<b>15-14</b>
	<b>15-15</b>
	<b>15-16</b>
	<b>15-17</b>

構造	化合物番号
	<b>15-18</b>
	<b>15-19</b>
	<b>15-20</b>
	<b>15-21</b>

10

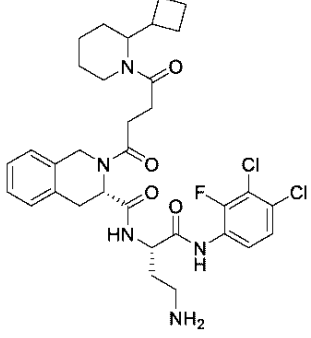
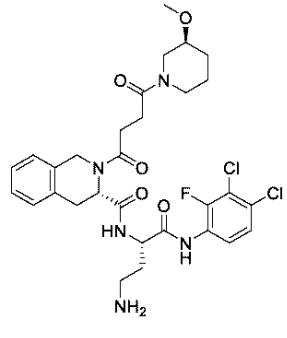
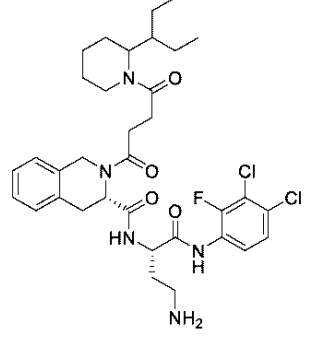
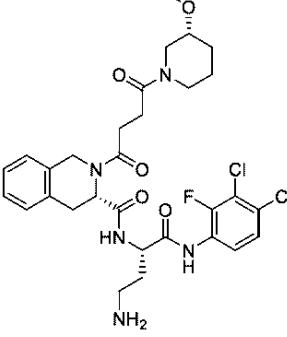
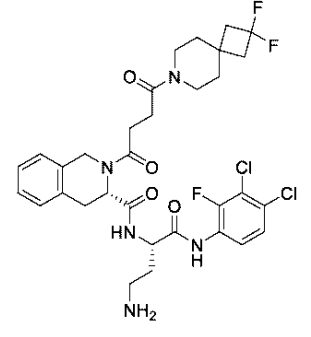
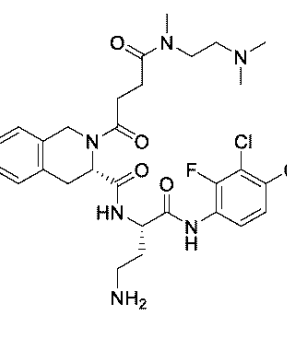
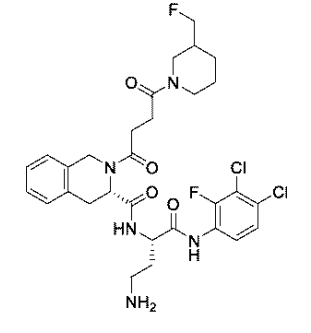
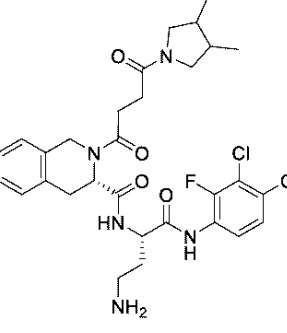
20

30

40

50

【表 A - 47】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-22		15-26
	15-23		15-27
	15-24		15-28
	15-25		15-29

10

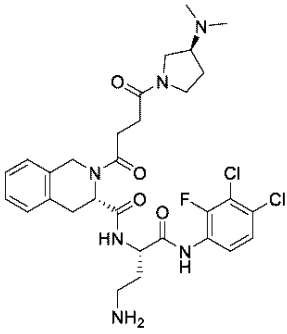
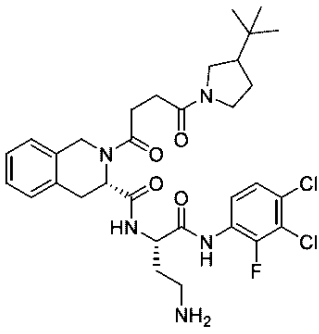
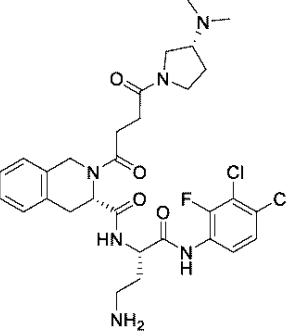
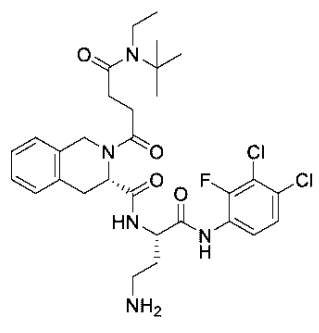
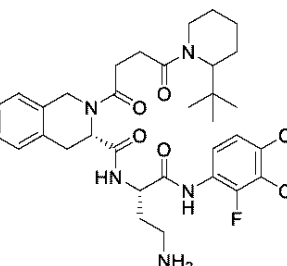
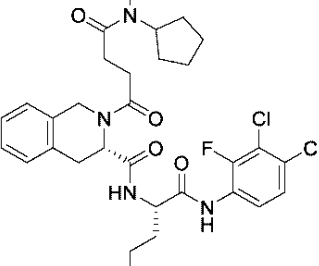
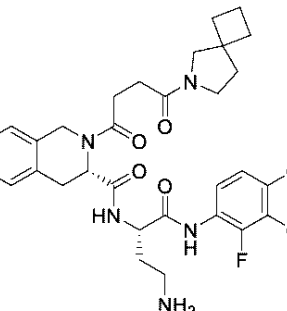
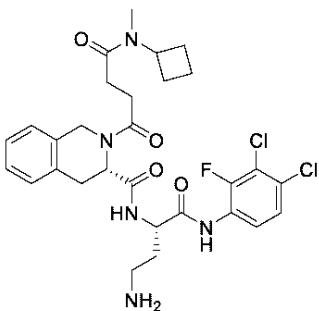
20

30

40

50

【表 A - 48】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-30		15-34
	15-31		15-35
	15-32		15-36
	15-33		15-37

10

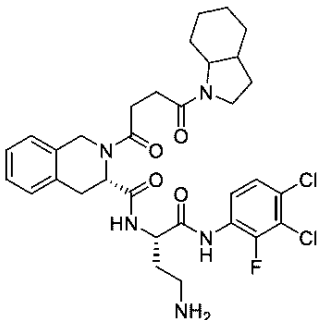
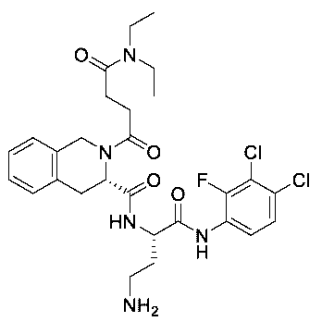
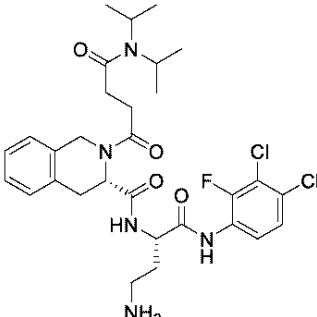
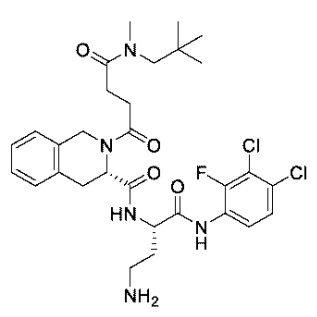
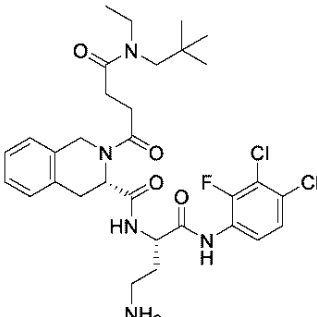
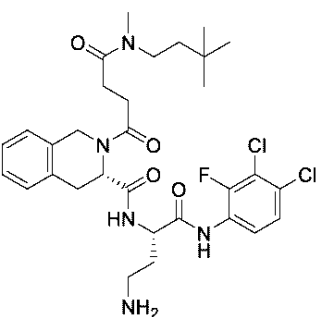
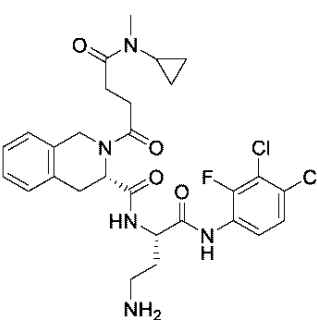
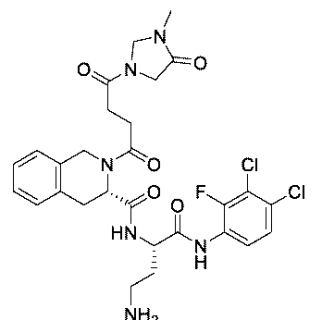
20

30

40

50

【表 A - 49】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-38		15-42
	15-39		15-43
	15-40		15-44
	15-41		15-45

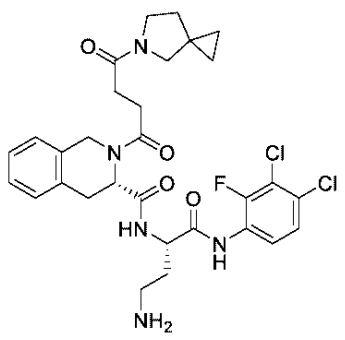
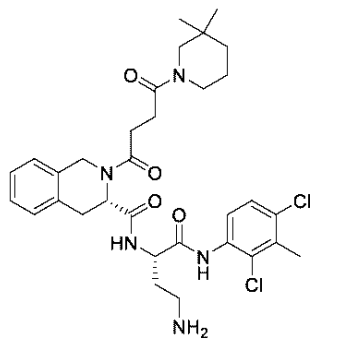
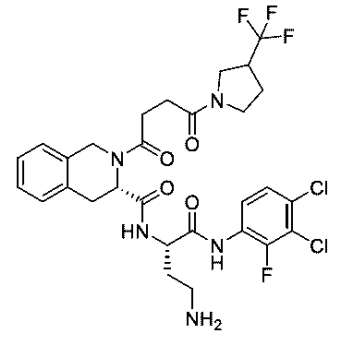
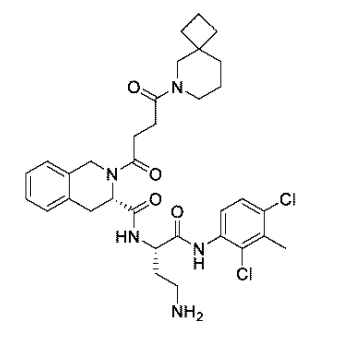
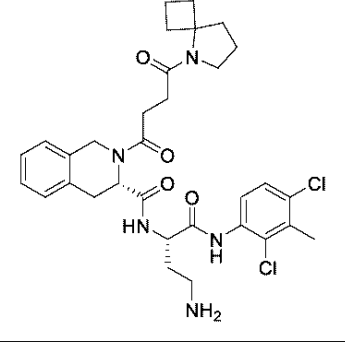
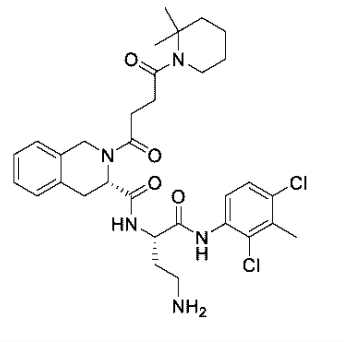
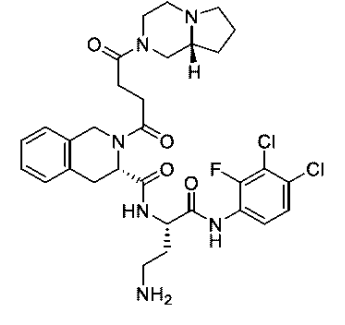
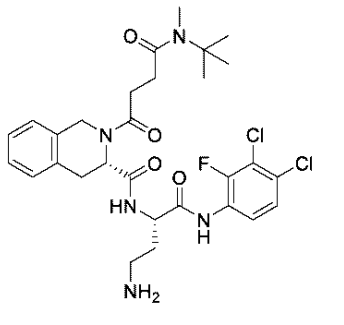
10

20

30

40

【表 A - 50】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-46		15-50
	15-47		15-51
	15-48		15-52
	15-49		15-53

10

20

30

40

【表 A - 5 1】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-54		15-58
	15-55		15-59
	15-56		15-60
	15-57		15-61

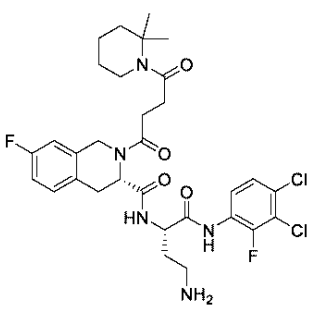
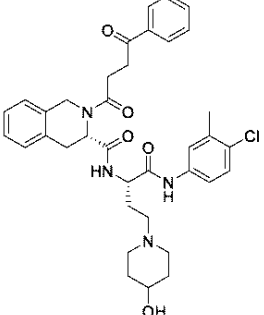
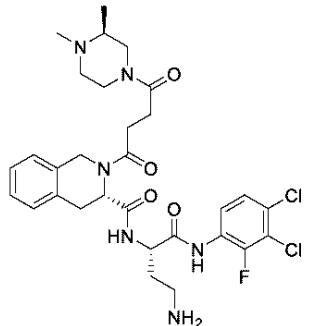
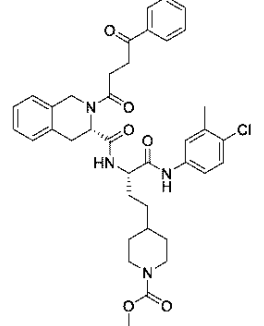
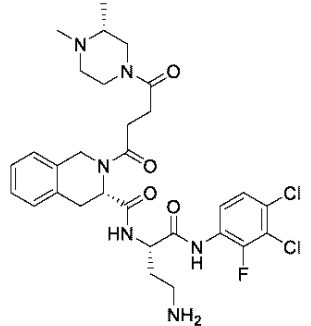
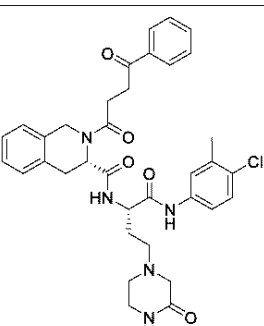
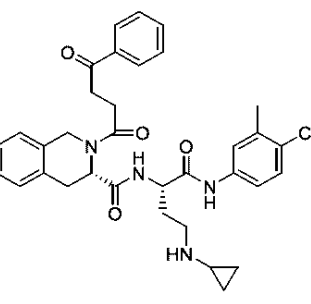
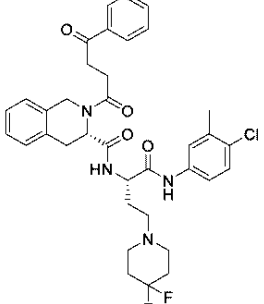
10

20

30

40

【表 A - 5 2】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	15-62		17-1
	15-63		17-2
	15-64		17-3
	16-1		17-4

10

20

30

40

50



【表 A - 5 3】

構造	化合物番号
	18-1
	19-1
	20-1
	21-1

構造	化合物番号
	22-1
	22-2
	22-3
	23-1

10

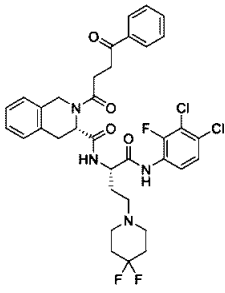
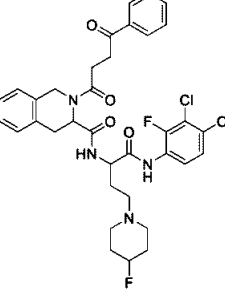
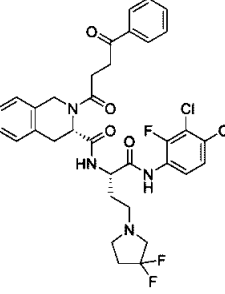
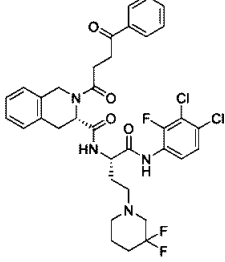
20

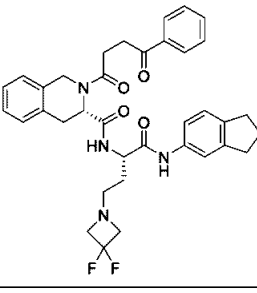
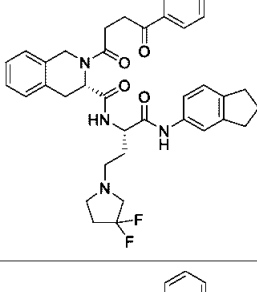
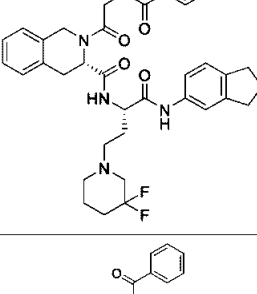
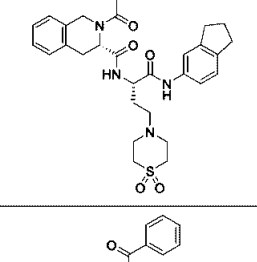
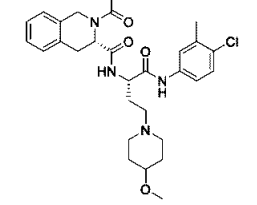
30

40

50

【表 A - 5 4】

構造	化合物番号
	<b>23-2</b>
	<b>23-3</b>
	<b>23-4</b>
	<b>23-5</b>

構造	化合物番号
	<b>23-6</b>
	<b>23-7</b>
	<b>23-8</b>
	<b>23-9</b>
	<b>24-1</b>

10

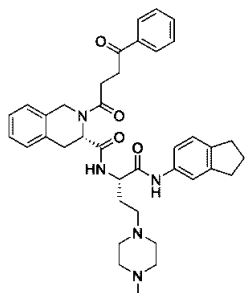
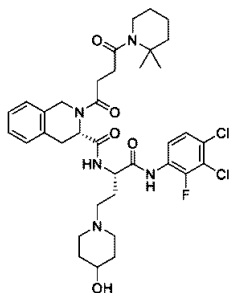
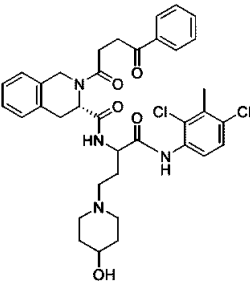
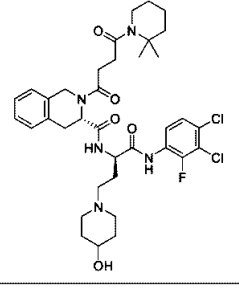
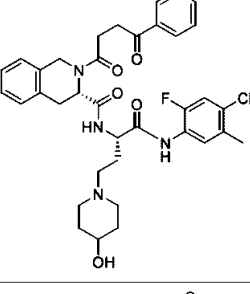
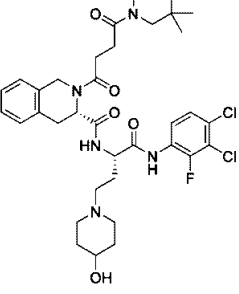
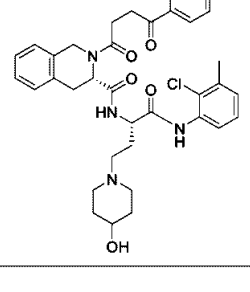
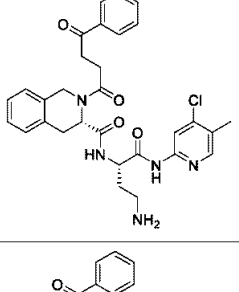
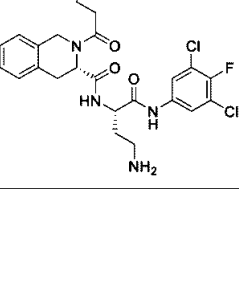
20

30

40

50

【表 A - 5 5】

構造	化合物番号	構造	化合物番号
	24-2		26-1
	25-1		26-2
	25-2		26-3
	25-3		27-1
			27-2

10

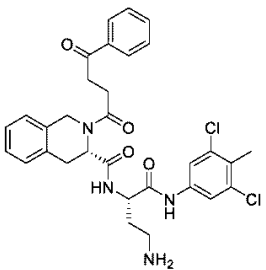
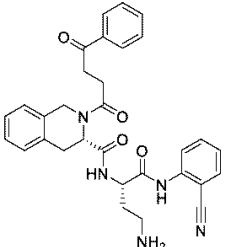
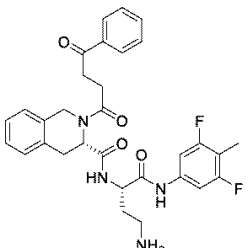
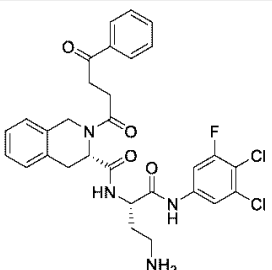
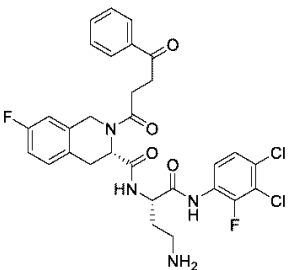
20

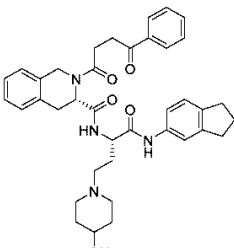
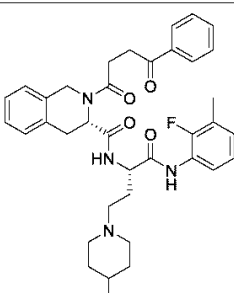
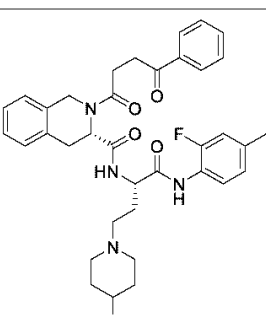
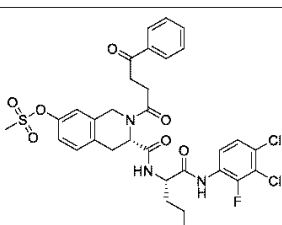
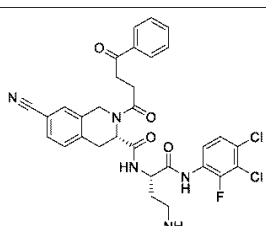
30

40

50

【表 A - 5 6】

構造	化合物番号
	<b>27-3</b>
	<b>27-4</b>
	<b>27-5</b>
	<b>27-6</b>
	<b>27-7</b>

構造	化合物番号
	<b>28-1</b>
	<b>28-2</b>
	<b>28-3</b>
	<b>29-1</b>
	<b>30-1</b>

10

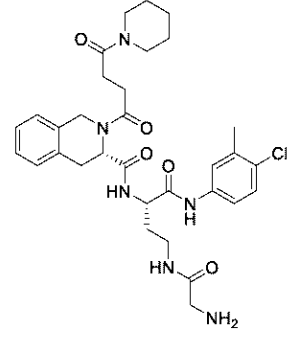
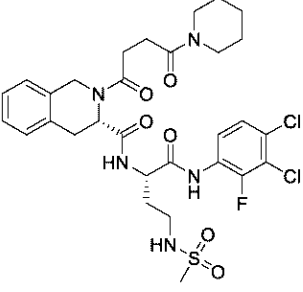
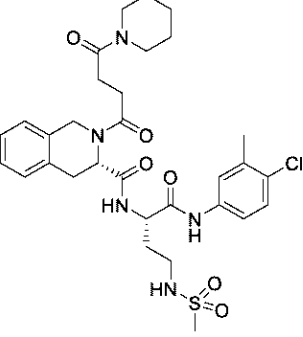
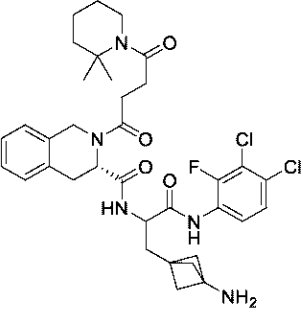
20

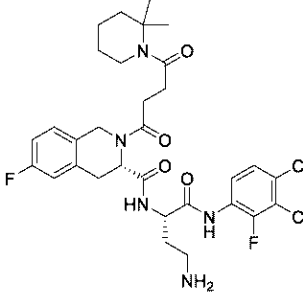
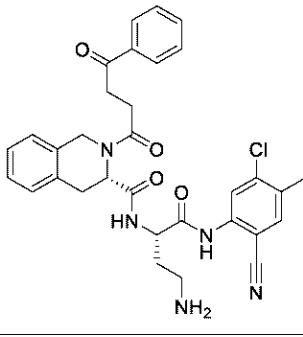
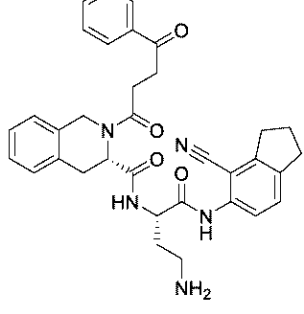
30

40

50

【表 A - 57】

構造	化合物番号
	<b>31-1</b>
	<b>32-1</b>
	<b>32-2</b>
	<b>33-1</b>

構造	化合物番号
	<b>34-1</b>
	<b>35-2</b>
	<b>35-1</b>

【0115】

一実施形態では、以下の式 I :

10

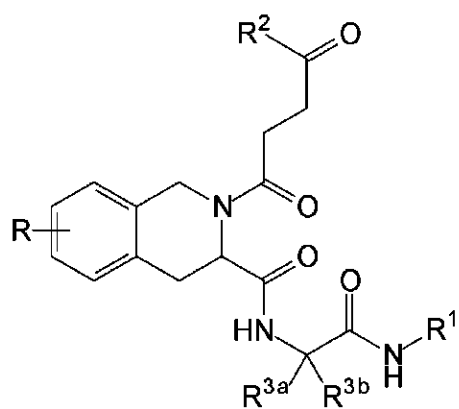
20

30

40

50

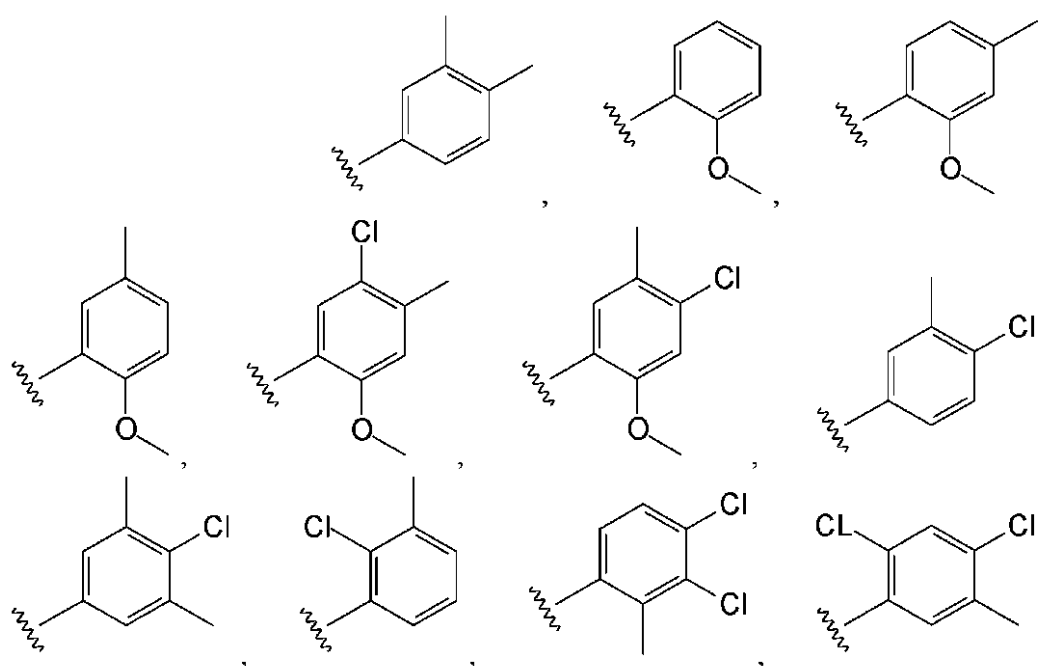
【化 2 9】



10

[ 式中、  
R は、H であり；  
R<sup>1</sup> は、

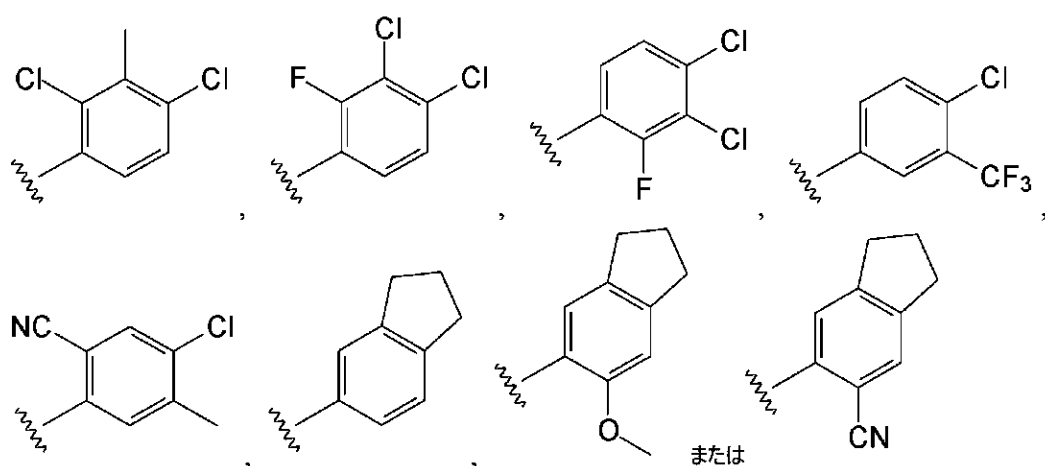
【化 3 0】



20

30

【化 3 1】



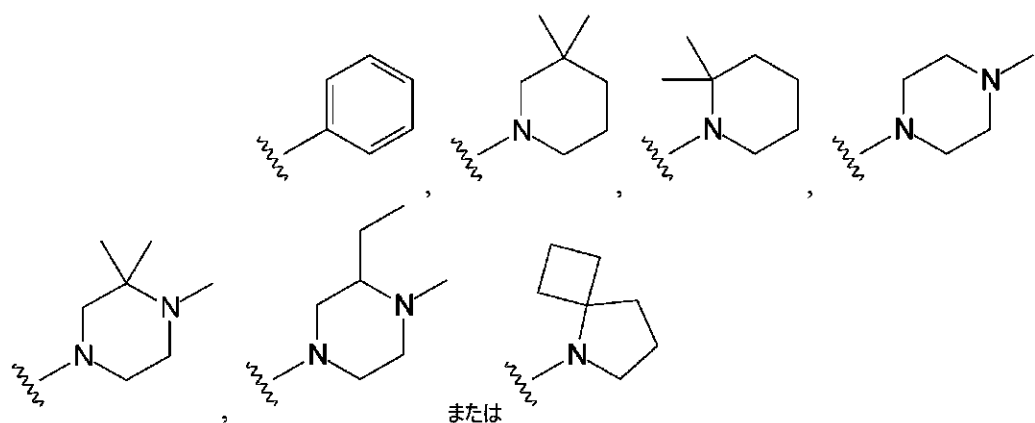
40

50

であり；

$R^2$  は、

【化 3 2】

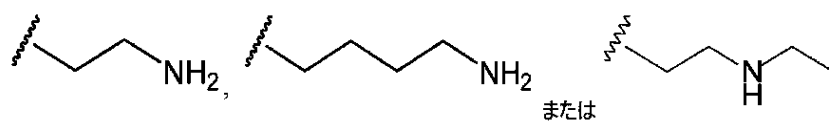


10

であり；

$R^{3a}$  は、水素であり、 $R^{3b}$  は、

【化 3 3】

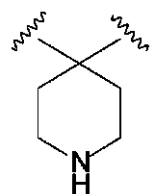


20

であるか、

または  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、それらが結合している炭素と一緒に、

【化 3 4】



30

である]

の構造を有する化合物が、その立体異性体、水和物、溶媒和物、同位体または薬学的に許容される塩を含めて、提供される。

【0116】

別の実施形態では、以下の表 B に列挙される化合物が提供される。

40

50

【表 B】

表 B

## 代表的な化合物

<b>1-14</b>	<b>1-18</b>	<b>1-29</b>	<b>1-35</b>	<b>1-36</b>
<b>1-37</b>	<b>1-38</b>	<b>1-39</b>	<b>2-2</b>	<b>2-15</b>
<b>2-22</b>	<b>2-24</b>	<b>2-25</b>	<b>2-39</b>	<b>2-57</b>
<b>4-12</b>	<b>4-14</b>	<b>8-4</b>	<b>10-3</b>	<b>12-73</b>
<b>12-88</b>	<b>12-104</b>	<b>12-131</b>	<b>12-136</b>	<b>13-1</b>
<b>14-3</b>	<b>14-6</b>	<b>14-18</b>	<b>15-3</b>	<b>15-6</b>
<b>18-1</b>				

10

20

【0117】

本明細書で使用される場合、「個体」（処置の被験体または患者の場合）とは、哺乳動物および非哺乳動物の両方を意味する。哺乳動物は、例えば、ヒト；非ヒト霊長類、例えば、類人猿およびサル；ウシ；ウマ；ヒツジ；およびヤギを含む。非哺乳動物は、例えば、魚および鳥を含む。

【0118】

「受容体」は、当技術分野で周知のように、生命体において構造クラスのリガンドまたは単一の天然型リガンドに特異的に結合する、通例、タンパク質を含む生体分子実体であり、その結合により受容体は、結合シグナルを、結合事象が発生したことを細胞にシグナル伝達するなどの別の種類の生物学的作用に変換し、それにより細胞は何らかの手法でその機能を変化させる。受容体に結合し、シグナル変換のために受容体を活性化する任意の分子は、天然に存在するものもそうでないものも、「アゴニスト」または「活性化因子」と称される。受容体に結合するが、シグナル変換を引き起こさず、かつアゴニストの結合およびその結果として起こるシグナル変換を阻止し得る任意の分子は、天然に存在するものもそうでないものも、「アンタゴニスト」と称される。ある特定の分子は、その天然リガンドの結合部位以外の位置で受容体に結合し、そのようなアロステリック結合分子は、受容体を増強するか、活性化するかまたはアゴナイズし得、かつ天然リガンドまたは共投与されたりガンドの効果を亢進し得る。

30

【0119】

「CXCR3化合物」または「CXCR3アゴニスト」または「CXCR3活性化因子」または「CXCR3調節因子」または「CXCR3アンタゴニスト」または「CXCR3増強因子」または「CXCR3調節因子」は、用語が本明細書で使用される場合、何らかの方法でCXCR3受容体と相互作用する化合物を指す。これらはアゴニスト、増強因子、もしくは活性化因子であり得るか、またはこれらはアンタゴニストもしくは阻害因子であり得、かつCXCR3受容体ファミリーの作用に選択性であり得る。

40

【0120】

用語「疾患」または「障害」または「異常状態」は互換的に使用され、CXCR3受容体とその疾患もしくは異常状態またはその症状（複数可）に関与する生化学的機構において役割を果たし、その結果、CXCR3受容体に作用することにより治療上有益な効果が達成され得る疾患または状態を指すために使用される。

50



## 【 0 1 2 1 】

「実質的に」は、用語が本明細書で使用される場合、完全にまたはほとんど完全にを意味し、例えば、成分を「実質的に含まない」組成物は、成分を全く含まないかもしくは組成物の任意の関連する機能特性がその微量の存在により影響されないような微量を含有するかのいずれかであり、または化合物が「実質的に純粋」とは、ほんの無視できる微量の不純物が存在することである。

## 【 0 1 2 2 】

「処置すること」または「処置」は、本明細書の意味の内で、障害もしくは疾患に関連する症状の軽減、またはこれらの症状の更なる進行もしくは悪化の阻害、または疾患もしくは障害の防止もしくは予防を指す。

## 【 0 1 2 3 】

「有効量」という表現は、C X C R 3 受容体により媒介される障害または異常状態に苦しんでいる患者に対する治療の提供における本発明の化合物の使用を記載するために使用される時、C X C R 3 が障害に関係がある個体の組織内でアゴニストとしてまたはアンタゴニストとしてC X C R 3 受容体に結合するのに有効である本発明の化合物の量であって、そのような結合が患者に有益な治療効果をもたらすのに十分な程度起きる、量を指す。同様に、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の「有効量」または「治療有効量」は、障害もしくは状態に関連する症状を全体的にもしくは部分的に軽減するか、またはこれらの症状の更なる進行もしくは悪化を止めるかもしくは遅くするか、または障害もしくは状態を防止するかもしくはその予防をもたらす化合物の量を指す。特に、「治療有効量」は、必要な投薬量および期間において、C X C R 3 活性のアゴニストとして作用することにより所望の治療的結果を達成するのに有効な量を指す。治療有効量はまた、治療上有益な効果が、本発明の化合物の任意の有毒なまたは有害な効果を上回る量でもある。例えば、C X C R 3 受容体の活性化により媒介される異常状態を処置する文脈において、本発明のC X C R 3 受容体アンタゴニストの治療有効量は、異常状態を制御するか、異常状態の進行を穏やかにするか、または異常状態の症状を和らげるのに十分な量である。

## 【 0 1 2 4 】

以下の開示では、「式 I の化合物」への言及は、式 I I ~ X I I のより具体的な実施形態、ならびに上記の表 A および B に列挙される化合物を含むことを意図する。

## 【 0 1 2 5 】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。

## 【 0 1 2 6 】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物を用いて、C X C R 3 受容体を活性化するか、増強するか、またはアゴナイズする（すなわち、アゴニスト効果を有し、アゴニストとして作用する）ための方法が提供される。方法は、受容体を、好適な濃度の式 I の化合物と接触させて、受容体の活性化を引き起こすことを含む。接触は、*in vitro* で、例えば、規制当局承認のための提出に関する実験を受けている化合物の、C X C R 3 受容体を活性化する活性を決定するためのアッセイ実行中に起こり得る。

## 【 0 1 2 7 】

ある特定の実施形態では、C X C R 3 受容体を活性化する方法は、*in vivo* で；すなわち、ヒト患者または試験動物などの哺乳動物の生体内で実行され得る。式 I の化合物は、生命体に、好適な経路を介して（例えば、経口的に）供給され得るか、または身体組織内に局所的に提供され得る。

## 【 0 1 2 8 】

一実施形態では、C X C R 3 受容体の活性化が医学的に適応となる被験体または患者における疾患または状態の処置のための方法であって、被験体または患者が治療有効量の式 I の化合物を投与される方法が提供される。

## 【 0 1 2 9 】

一実施形態では、疾患または状態を処置または予防する方法であって、式 I の化合物を

10

20

30

40

50

、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物を、それを必要とする被験体または患者に投与することを含む方法が提供される。

#### 【0130】

より具体的な実施形態では、被験体または患者は、関節リウマチ、多発性硬化症、または炎症性腸疾患に苦しめられているか、またはそれを発症する危険性がある。

#### 【0131】

ある特定の実施形態では、医薬の調製用に、式Iの化合物の使用が提供される。

#### 【0132】

ある特定の実施形態では、本明細書に更に十分に例証される本発明の化合物を含む、式Iの化合物の合成のための方法が提供される。ある特定の他の実施形態では、本発明は、  
10 本明細書に例証されるような合成方法に関連するある特定の中間体化合物を提供する。

#### 【実施例】

#### 【0133】

本発明は、以下の実施例により更に例証される。以下の実施例は非限定的なものであり、単に本発明の様々な態様の代表的なものに過ぎない。本明細書中に開示される構造の中の実線および点線のくさび形は、相対立体化学を図示し、絶対立体化学は、明確に述べられるかまたは描写されるときのみ示される。

一般的な方法

NMRスペクトル

#### 【0134】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) および  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) を重水素化クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) またはジメチルスルホキシド ( $d_6$ -DMSO) の溶液中で得た。NMRスペクトルは、MestReNova 6.0.3-5604を使用して処理した。

LCMSデータ

#### 【0135】

質量スペクトル (LCMS) は、2つのシステムの1つを使用して得た。システム1：移動相Aとして0.05% TFAを含む水および移動相Bとして0.05% TFAを含むアセトニトリルを1 mL / 分の流量で使用する、Agilent Eclipse XDB-C18、3.5  $\mu$ m (4.6  $\times$  150 mm) カラムを装備したAgilent 1100 HPLCシステム。方法1：12分かけて5% B (95% A) から95% B、次いで3分間95% Bで保持、1分かけて5% Bにする。方法2：4分かけて50% B (50% A) から95% B、次いで4分間95% Bで保持、0.1分かけて50% Bにする。システム2：移動相Cとして5 mM 酢酸アンモニウムを含む水および移動相Dとして5 mM 酢酸アンモニウムを含むアセトニトリルを1 mL / 分の流量で使用する、Agilent Poroshell 120 EC-C8、2.7  $\mu$ m (50  $\times$  3 mm) カラムを装備したAgilent 1100/6110 HPLCシステム。方法3：12分かけて5% D (95% C) から95% D、次いで2.8分間95% Dで保持、次いで0.2分かけて5% Dにする。移動相Aとして0.1% ギ酸を含む水および移動相Bとして0.1% ギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Waters Sect CSH C18 3.5  $\mu$ m (4.6  $\times$  50 mm) カラムを装備したAgilent 1260 LCMS。方法4：勾配は、2.5 mL / 分の流量で3.0分かけて5~95% 移動相B、次いで4.5 mL / 分の流量で0.6分間95% で保持するものであった。方法5：勾配は、2.5 mL / 分の流量で13.0分かけて5~95% 移動相B、次いで4.5 mL / 分の流量で1.0分間95% で保持するものであった。  
30 40

反応条件および略語

#### 【0136】

当該手順において使用されたピリジン、ジクロロメタン (DCM)、テトラヒドロフラン (THF) およびトルエンは、Aldrich Sure-Seal ボトルまたはAcros AcroSeal 乾燥溶媒からのものであり、窒素 ( $\text{N}_2$ ) 下で維持した。すべての反応物は磁氣的に攪拌し、温度は外部反応温度である。以下の略語を使用する：アン  
50

モニア (NH<sub>3</sub>)、テトラヒドロフラン (THF)、塩酸 (HCl)、重炭酸ナトリウム (NaHCO<sub>3</sub>)、ジクロロエタン (DCE)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>)、水素 (H<sub>2</sub>)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE)、硝酸 (HNO<sub>3</sub>)、酢酸エチル (EA)、1-メチル (methy)-2-ピロリジノン (NMP)、トリエチルアミン (TEA)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート (Boc<sub>2</sub>O)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、酢酸 (AcOH)、塩酸 (HCl)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、*tert*-ブタノール (t-BuOH)、水素化ナトリウム (NaH)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (Na(OAc)<sub>3</sub>BH)、エタノール (EtOH)、メタノール (MeOH)、硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ジクロロメタン (DCM)、アセトニトリル (ACN)、水 (H<sub>2</sub>O)、室温 (rt)、時間 (h)、分 (min) およびシリカゲル (SiO<sub>2</sub>)。

精製

#### 【0137】

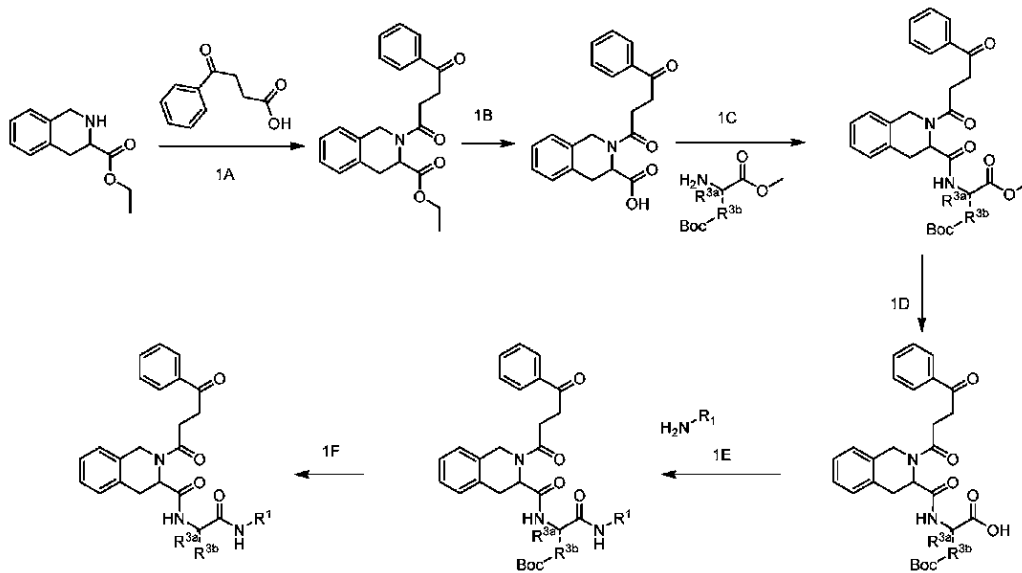
クロマトグラフィーは、RediSep (Teledyne Isco)、Telos (Kinesis) もしくは Grace Resolve (Grace Davison Discovery Sciences) シリカゲル (SiO<sub>2</sub>) または RediSep Rf Gold C18 カラムを装備した Combiflash Rf フラッシュ精製システム (Teledyne Isco) を使用して行った。分取 HPLC 精製は、2つのシステムの1つを使用して行った。システム1：移動相Aとして0.1%ギ酸を含有する水および移動相Bとして0.1%ギ酸を含むメタノールを使用する、Waters-Sunfire Prep-C18、OBD、5 μm (30 × 150 mm) カラムを装備した Dionex Ultimate 3000 システム。勾配は、10 mL / 分の流量で、2分間10%移動相Bで保持、次いで13分かけて10~95%移動相B、7分間95%で保持、次いで0.1分かけて10%に戻すものであった。フラクションは、254 nmでのUV検出により集めた。システム2：MeCN中0.1%ギ酸および0.1%ギ酸水溶液の勾配またはMeCNおよび10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液) の勾配の何れかを使用する、Waters X-Select CSH C18、5 μm、19 × 50 mm または Waters X-Bridge BEH C18、5 μm、19 × 50 mm カラム。Gilson 215 上での可変波長検出器により測定された単一波長でのUVによる、または質量イオン、ならびにポジティブおよびネガティブイオンエレクトロスプレーを有する ZQ シングル四重極質量分析計により測定された単一波長でのUV検出および Waters FractionLynx LCMS 上での二波長検出の何れかによる検出に従って、フラクションを集めた。システム3：移動相Aとして0.1%ギ酸を含有する水および移動相Bとして0.1%ギ酸を含むアセトニトリルを使用する、Agilent Prep-C18、5 μm (21.2 × 50 mm) カラムを装備した Waters FractionLynx システム。勾配は、28 mL / 分の流量で、12分かけて20~95%移動相B、4分間95%で保持、次いで1.5分かけて20%に戻すものであった。フラクションは、254 nmでのUV検出によりまたは質量により集め、Genevac EZ-2 を使用して濃縮した。

化合物を調製するための合成方法

#### 【0138】

本発明の分子実施形態は、当業者に公知である標準の合成技術を使用して合成できる。本発明の化合物は、スキーム1~22に示した一般的合成手順を使用して合成できる。

スキーム 1  
【化 3 5】

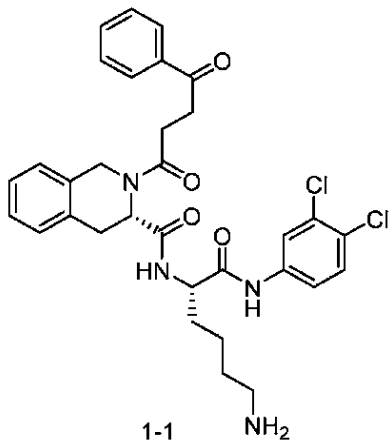


10

(実施例 1)

(S)-N-((S)-6-アミノ-1-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 1-1) の合成  
【化 3 6】

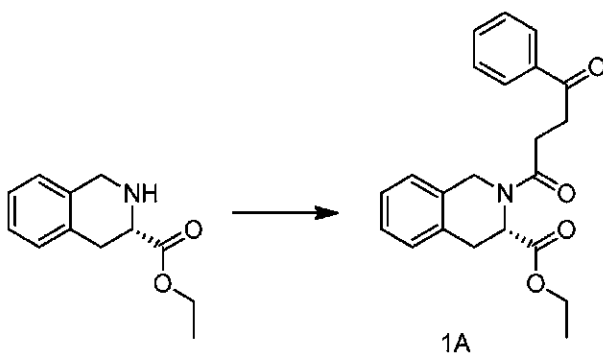
20



30

ステップ 1 A : エチル (S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート (中間体 1 A)。  
【化 3 7】

40



【 0 1 3 9 】

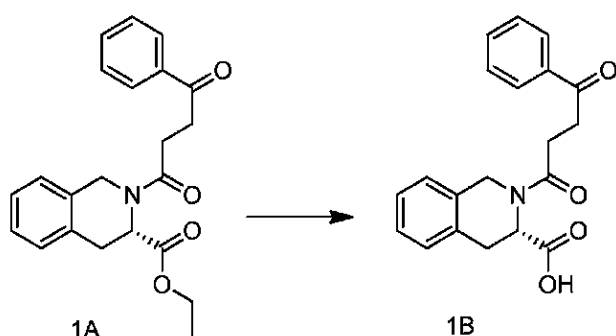
50

THF (100 mL) および DMF (20 mL) 中の、エチル (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート HCl (4.5 g、18.5 mmol)、4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 (3.0 g、16.8 mmol) および DIEA (20.3 mmol、58.9 mmol) を含有する THF (100 mL) および DMF (20 mL) の攪拌溶液を 0 に冷却した。HATU (6.7 g、17.7 mmol) を 5 分かけて加え、反応混合物を室温に加温し、2 時間攪拌した。混合物を EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出し、合わせた有機フラクションを Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、中間体 1A を得た。収量 4.9 g (81%)。LCMS (m/z) C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> の計算値: 365.2; 実測値 366 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.43 分 (方法 1)。

10

ステップ 1B: (S) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (中間体 1B)。

## 【化 38】



20

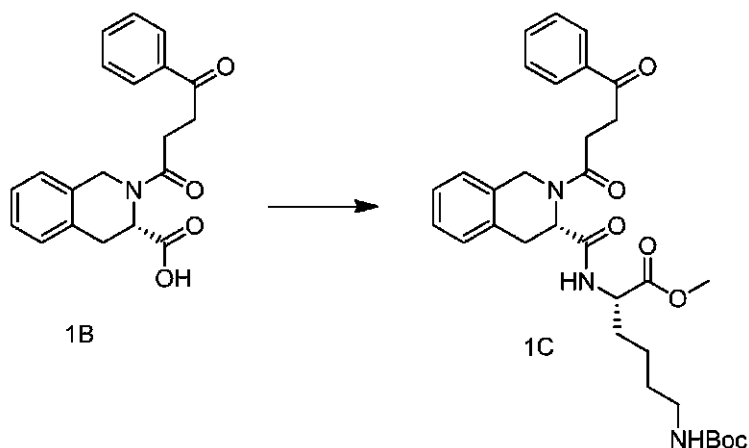
## 【0140】

中間体 1A (7.7 g、20.5 mmol) の THF (40 mL) および水 (10 mL) 中混合物中に、1.0 M LiOH (24.6 mL、24.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで水で希釈した。THF を真空で除去した。水性層をエーテルで洗浄し、1 N HCl で酸性化し、EA で抽出した。EA 層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮して、中間体 1B (5.8 g、82%) を得た。LCMS (m/z) C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> の計算値: 337.1; 実測値 338.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 10.78 分 (方法 1)。

30

ステップ 1C: メチル N<sup>6</sup> - (tert - ブトキシカルボニル) - N<sup>2</sup> - ((S) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル) - L - リシネート (中間体 1C)。

## 【化 39】



40

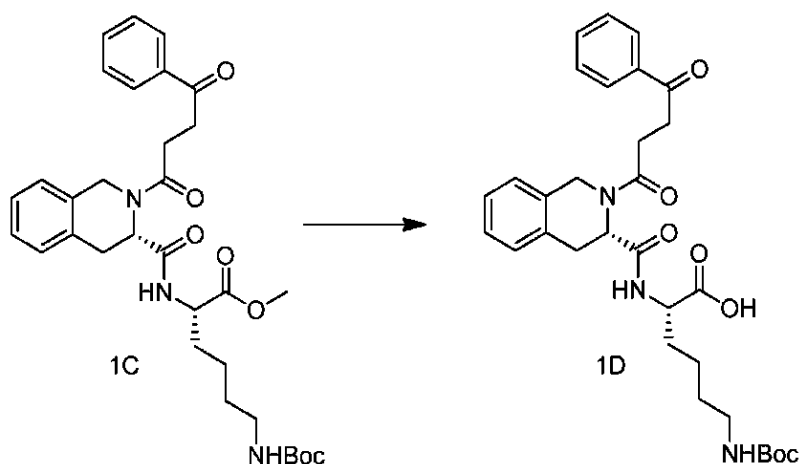
## 【0141】

50

中間体 1 B ( 1 . 2 g 、 3 . 6 m m o l ) 、 H - l y s ( B o c ) O M e H C l ( 1 . 0 g 、 3 . 4 m m o l ) および D I E A ( 2 . 0 5 m L 、 1 1 . 8 m m o l ) の T H F ( 3 0 m L ) 中撹拌溶液を 0 に冷却した。 H A T U ( 1 . 3 g 、 3 . 5 m m o l ) の T H F ( 8 m L ) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、 2 時間撹拌し、次いで E A で希釈し、 N a H C O <sub>3</sub> ( 飽和水溶液 ) で洗浄した。水性フラクションを E A で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( E A / ヘキサン次いで M e O H / D C M ) により精製して、中間体 1 C ( 1 . 5 g 、 7 6 % ) を得た。 L C M S ( m / z ) C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> の計算値 : 5 7 9 . 3 ; 実測値 5 8 0 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>、 t <sub>R</sub> = 1 7 分 ( 方法 1 ) 。

ステップ 1 D : N <sup>6</sup> - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - N <sup>2</sup> - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボニル ) - L - リシン ( 中間体 1 D ) 。

## 【化 4 0】



## 【 0 1 4 2】

中間体 1 C ( 1 . 5 g 、 2 . 6 m m o l ) の T H F ( 2 5 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 5 m L ) 中混合物中に、 1 . 0 M L i O H ( 3 . 1 m L 、 3 . 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで H <sub>2</sub> O で希釈した。 T H F を真空で除去した。水性層をエーテルで洗浄し、 1 N H C l で酸性化し、 E A で抽出した。 E A 層を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濃縮して、中間体 1 D ( 1 . 2 g 、 7 9 % ) を得た。 L C M S ( m / z ) C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> の計算値 : 5 6 5 . 3 ; 実測値 5 6 6 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>、 t <sub>R</sub> = 1 1 . 7 2 分 ( 方法 1 ) 。

ステップ 1 E : t e r t - ブチル ( ( S ) - 6 - ( ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 6 - オキソ - 5 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ヘキシル ) カルバメート ( 中間体 1 E ) 。

10

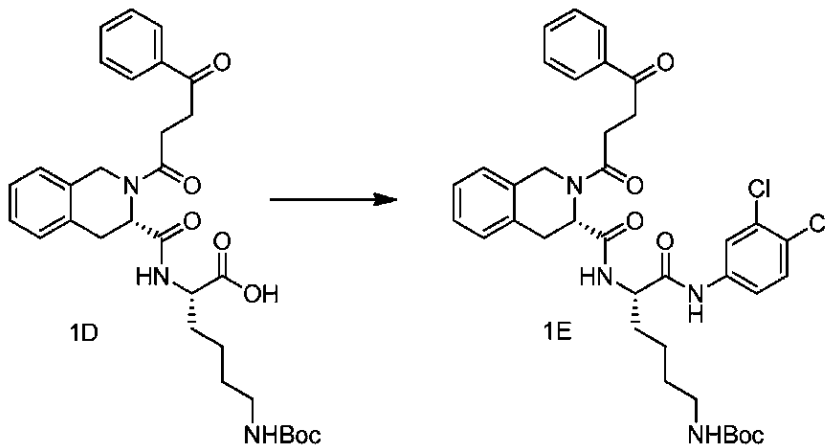
20

30

40

50

## 【化 4 1】



10

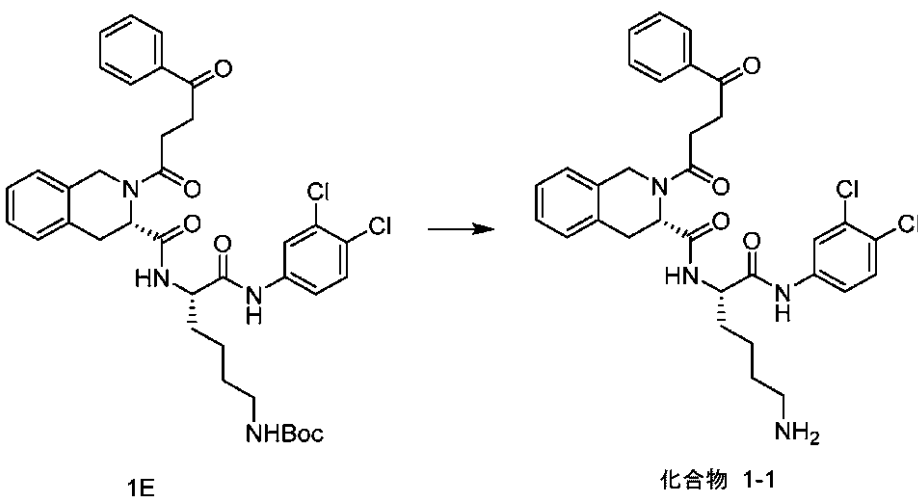
## 【 0 1 4 3】

中間体 1D (30 mg、0.053 mmol)、3,4-ジクロロアニリン (8.2 mg、0.05 mmol) および DIEA (0.023 mL、0.13 mmol) の THF (5 mL) 中撹拌溶液を 0 に冷却した。HATU (20 mg、0.05 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間撹拌し、次いで EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、次いでカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン次いで MeOH/DCM) により精製して、中間体 1E (28 mg、78%) を得た。LCMS (m/z) C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 708.3; 実測値 609.0 [M - Boc]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 13.25 分 (方法 1)。

ステップ 1F: (S)-N-((S)-6-アミノ-1-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 1-1)

20

## 【化 4 2】



30

40

## 【 0 1 4 4】

4N HCl のジオキサン中溶液 (0.03 mL、0.1 mmol) を、DCM (0.5 mL) 中の中間体 1E (28 mg、0.04 mmol) に加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで真空で濃縮し、ジエチルエーテル中で懸濁した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、化合物 1-1 を得た。LCMS (m/z) C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 608.2; 実測値 609.2 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 11.31 分 (方法 1)。

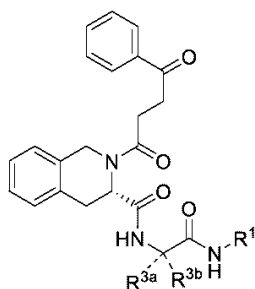
50

【 0 1 4 5 】

上記スキーム 1 に示した通りの手順に従い、以下の表 1 の化合物を適切な  $R^1$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  試薬を使用して調製した。

【表 1 - 1】

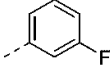

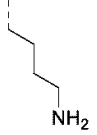
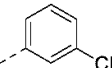

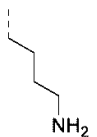
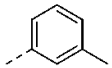

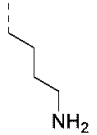
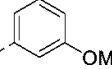

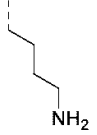
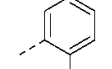

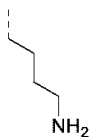
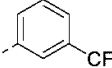

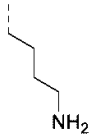
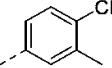

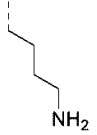
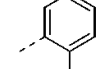


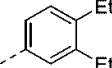

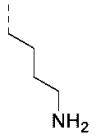
表 1



化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	$R^{3a}, R^{3b}$ 立体 化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
1-1		H		S	608.2	609.2	11.31	1
1-2		H		S	574.2	575.0	10.70	1
1-3		H		S	554.3	555.5	10.42	1
1-5		H		S	616.3	617.3	11.28	1
1-6		H		S	570.3	571.9	10.15	1
1-7		H		S	582.3	583.3	11.38	1



【表 1 - 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体 化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
1-8				S	558.3	559.3	10.29	1
1-9				S	574.2	576.0	10.73	1
1-10				S	554.3	555.2	10.41	1
1-11				S	570.3	571.3	10.27	1
1-12				S	554.3	555.1	10.14	1
1-13				S	608.3	609.2	10.83	1
1-14				S	588.3	589.2	10.95	1
1-15				S	558.3	559.1	9.78	1
1-16				S	596.3	597.3	11.65	1

10

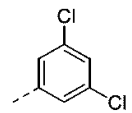

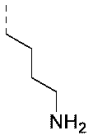
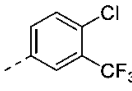

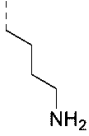
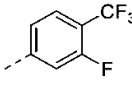

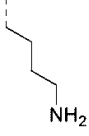
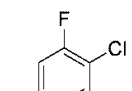

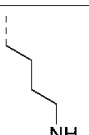
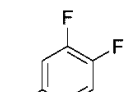


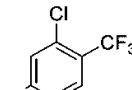

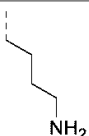
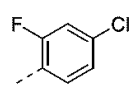

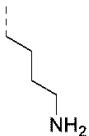
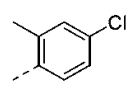

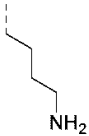
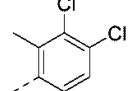

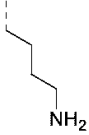
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体 化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
1-17				S	608.2	609.2	10.36	1
1-18				S	642.2	643.3	12.42	1
1-19				S	626.3	627.0	11.03	1
1-20				S	592.2	593.0	11.88	1
1-21				S	576.3	577.5	10.22	1
1-22				S	642.2	643.2	11.39	1
1-23				S	592.2	593.2	11.86	1
1-24				S	588.3	588.9	12.03	1
1-25				S	622.2	623.2	12.43	1

10

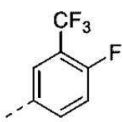
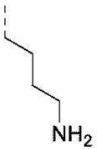
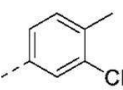
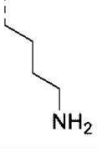
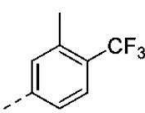
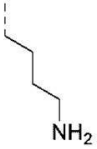
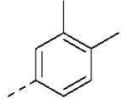
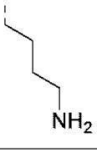
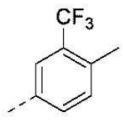
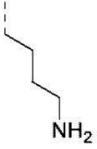
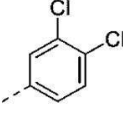
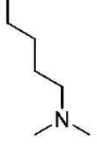
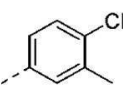
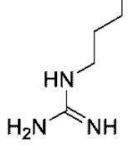
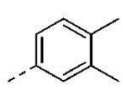
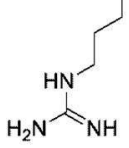
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体 化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
1-26		H		S	626.3	627.4	10.82	1
1-27		H		S	588.3	589.3	12.21	1
1-28		H		S	622.2	623.0	11.12	1
1-29		H		S	568.3	569.3	10.51	1
1-30		H		S	622.3	623.3	11.10	1
1-31		H		S	636.2	637.3	10.42	1
1-32		H		S	616.3	617.0	12.27	1
1-33		H		S	596.3	596.0	11.95	1

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体 化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
1-34		H		S	569.3	570.3	9.02	1
1-35		H		S	542.3	543.1	11.23	1
1-36		H		S	590.2	592.0	11.9	1
1-37		H		S	556.3	557.0	11.67	1
1-38		H		S	556.3	557.2	11.78	1
1-39		H		S	582.3	583.4	12.26	1

スキーム 2

10

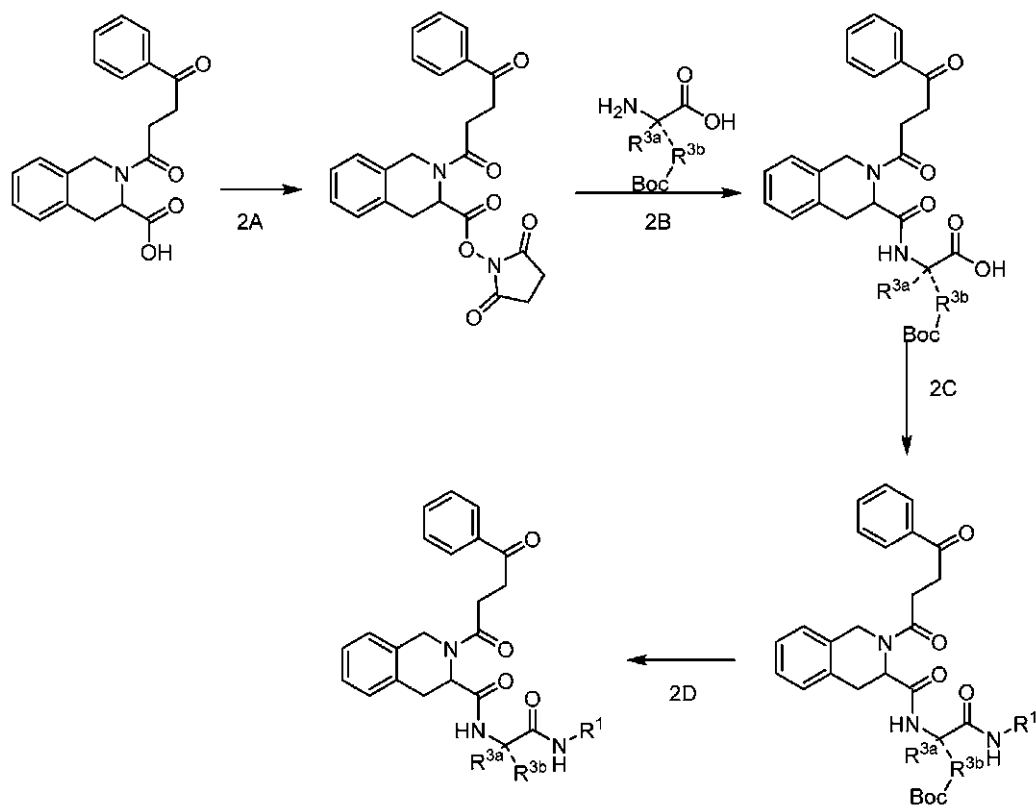
20

30

40

50

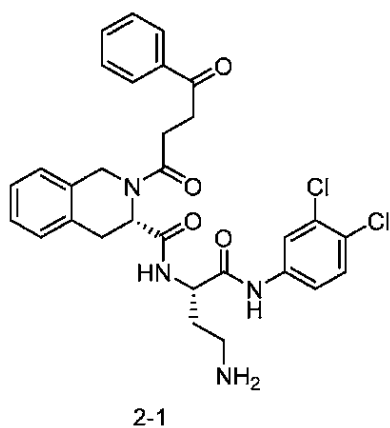
## 【化 4 3】



## ( 実施例 2 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 - 1 ) の合成

## 【化 4 4】



ステップ 2 A : 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 A ) 。

10

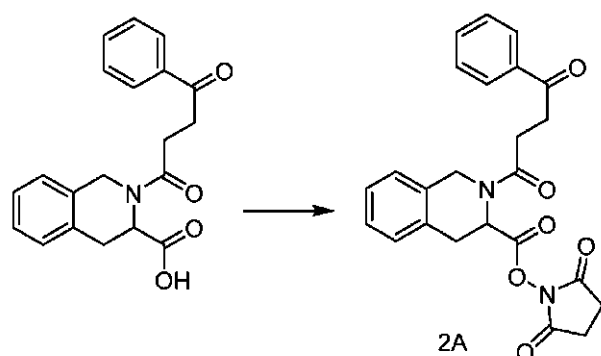
20

30

40

50

## 【化 4 5】



10

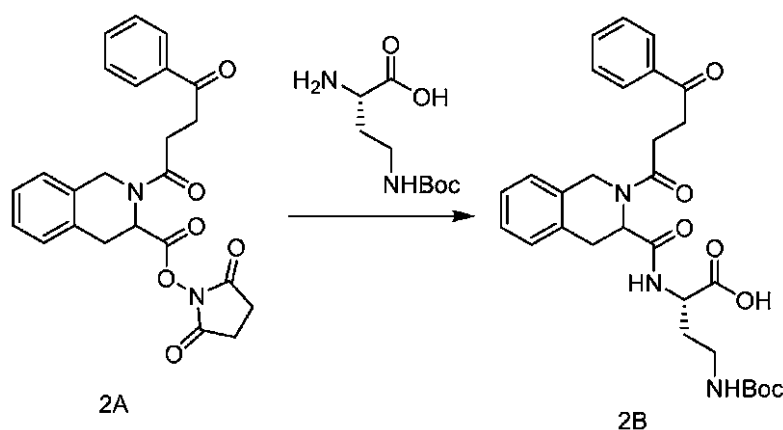
## 【 0 1 4 6】

EDCI (4.9 g、26 mmol) を、N - ヒドロキシスクシンイミド (2.96 g、26 mmol) および (S) - 2 - (4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (中間体 1B) (6.2 g、18 mmol) の DCM (25 mL) 中溶液に加えた。終夜撹拌した後、反応混合物を濃縮し、SiO<sub>2</sub> (EA / ヘキサン) で精製して、中間体 2A (5.6 g、70%) を得た。LCMS (m/z) C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 434.2; 実測値 434.9 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.99 分 (方法 2)。

20

ステップ 2B: (S) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - (4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) ブタン酸 (中間体 2B)。

## 【化 4 6】



30

## 【 0 1 4 7】

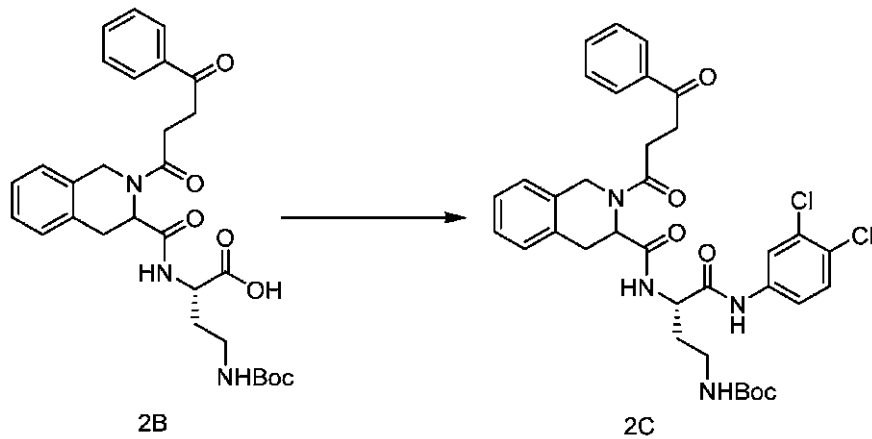
DIEA (0.5 mL、2.8 mmol) を、(S) - 2 - アミノ - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン酸 (0.27 g、1.23 mmol) および中間体 2A (0.5 g、1.15 mmol) の DCM (2.5 mL) 中溶液に加え、終夜撹拌した。反応混合物を EA で希釈し、1N HCl および水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮し、SiO<sub>2</sub> (MeOH / DCM) で精製した。得られた物質を THF / Et<sub>2</sub>O から再結晶化して、中間体 2B (0.3 g、49%) を得た。LCMS (m/z) C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 537.3; 実測値 537.9 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.67 分 (方法 2)。

40

ステップ 2C: tert - ブチル ((S) - 4 - ((3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ) - 4 - オキシ - 3 - ((S) - 2 - (4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) ブチル) カルバメート (中間体 2C)。

50

## 【化 4 7】



10

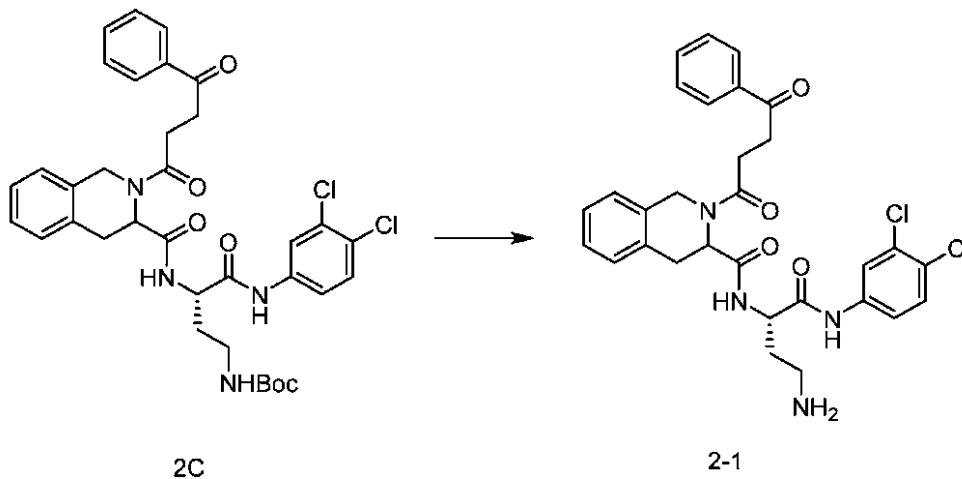
## 【 0 1 4 8】

HATU (233 mg、0.61 mmol) および DIEA (0.25 mL、1.4 mmol) を、中間体 2B (0.3 g、0.6 mmol) および 3,4-ジクロロアニリン (99 mg、0.61 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に加えた。終夜撹拌した後、反応混合物を濃縮し、EA で希釈し、0.1 M HCl、0.1 M NaOH、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水およびブラインで洗浄した。得られた物質 (中間体 2C) を更には精製せずに使用した。LCMS (m/z) C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 680.2; 実測値 681.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 13.28 分 (方法 1)。

20

ステップ 2D: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 2-1)。

## 【化 4 8】



30

40

## 【 0 1 4 9】

4 M HCl のジオキサン中溶液 (4.4 mL、17.6 mmol) を、0 で中間体 2C (0.3 g、0.44 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に加えた。DCM (5 mL) を加えて得られた沈殿物を溶解させた。4 時間後、反応混合物を濃縮し、RP-分取 HPLC により精製して、化合物 2-1 (31 mg、12%) を得た。LCMS (m/z) C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 580.2; 実測値 582.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 12.42 分 (方法 1)。

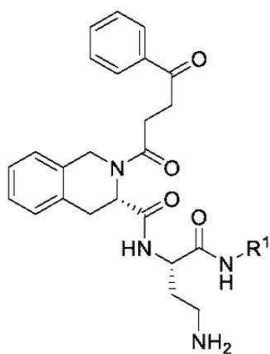
## 【 0 1 5 0】

上記実施例 2 に示した通りの手順に従い、以下の表 2 の化合物を適切な R<sup>1</sup> 試薬を使用して調製した:

50

【表 2 - 1】

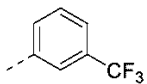
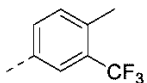
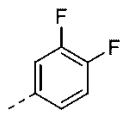
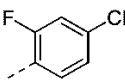
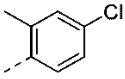
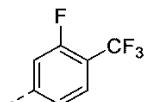
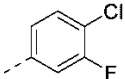
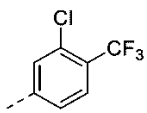
表 2



化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-1		580.2	582.0	12.42	1
2-2		560.2	561.2	12.23	1
2-3		540.3	541.0	10.43	1
2-4		614.2	615.0	10.09	1
2-5		526.3	527.1	11.50	1



【表 2 - 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-6		580.2	581.0	11.48	1
2-7		594.3	595.0	12.19	1
2-8		548.2	549.0	11.6	1
2-9		564.2	565.3	11.81	1
2-10		560.2	561.3	12.03	1
2-11		598.2	599.0	12.06	1
2-12		564.2	565.0	11.96	1
2-13		614.2	615.0	12.4	1

10

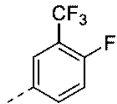
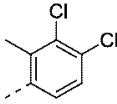
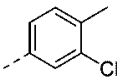
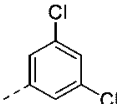
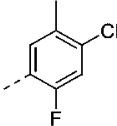
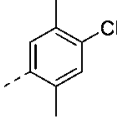
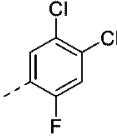
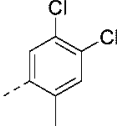
20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-14		598.2	599.0	12.67	1
2-15		594.2	595.0	12.38	1
2-16		560.2	561.0	12.16	1
2-17		580.2	581.0	12.59	1
2-18		578.2	579.0	12.07	1
2-19		574.2	575.1	12.28	1
2-20		598.2	598.9	12.22	1
2-21		594.2	595.0	12.3	1

10

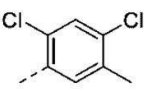
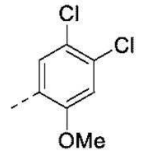
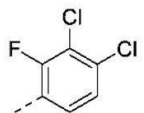
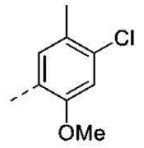
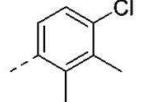
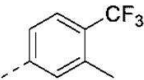
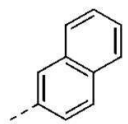
20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-22		594.2	595.2	12.49	1
2-23		610.2	611.0	12.22	1
2-24		598.2	599.0	12.35	1
2-25		590.2	591.3	12.22	1
2-26		574.2	575.0	12.14	1
2-27		594.2	595	12.32	1
2-28		562.3	563.4	11.98	1

10

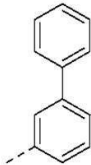
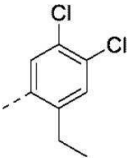
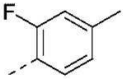
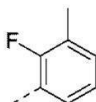
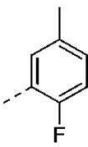
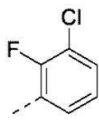
20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-29		588.3	589.2	12.38	1
2-30		608.2	609.5	12.74	1
2-31		544.3	545.4	11.5	1
2-32		544.3	544.6	11.54	1
2-33		544.3	545.0	11.5	1
2-34		564.2	565.0	11.69	1

10

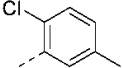
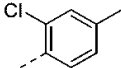
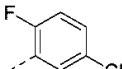
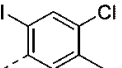
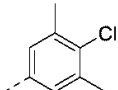
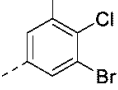
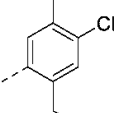
20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-35		560.2	561.0	11.79	1
2-36		560.2	561.0	11.83	1
2-37		564.2	565.0	11.72	1
2-38		686.1	687.0	12.6	1
2-39		574.2	575.0	11.55	1
2-40		638.1	640.0	12.77	1
2-41		588.3	589.0	12.51	1

10

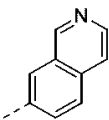
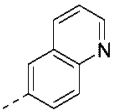
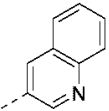
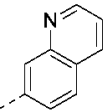
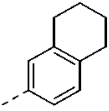
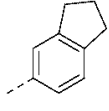
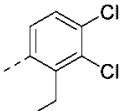
20

30

40

50

【表 2 - 7】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-42		563.3	564.0	8.89	1
2-43		563.3	564.0	8.69	1
2-44		563.3	564.0	8.75	1
2-45		563.3	564.0	8.75	1
2-46		566.3	566.7	12.3	1
2-47		552.3	553.0	12.07	1
2-48		608.2	609.0	12.52	1

10

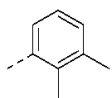
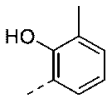
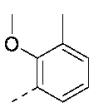
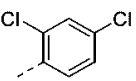

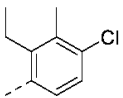
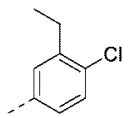
20

30

40

50

【表 2 - 8】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-49		540.3	541.0	11.42	1
2-50		542.3	543.0	11.42	1
2-51		556.3	557.0	11.64	1
2-52		580.2	581.2	12.23	1
2-53		554.3	555.4	11.72	1
2-54		588.3	589.0	12.42	1
2-55		574.2	575.0	12.38	1

10

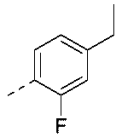
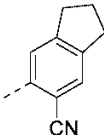
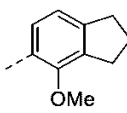
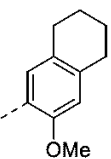
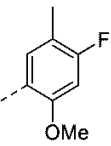
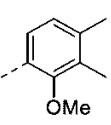
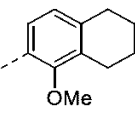
20

30

40

50

【表 2 - 9】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-56		558.3	559.0	11.77	1
2-57		577.3	578.0	11.52	1
2-58		582.3	583.2	12.12	1
2-59		596.3	597.3	12.57	1
2-60		574.3	575.5	11.86	1
2-61		570.3	571.2	11.92	1
2-62		596.3	597.3	12.48	1

10

20

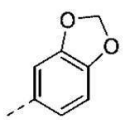
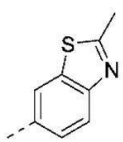
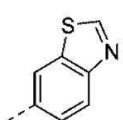
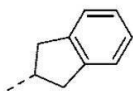
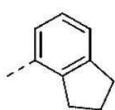
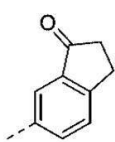
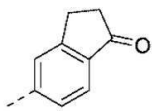
30

40

50



【表 2 - 1 0】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-63		556.2	557.2	10.76	1
2-64		583.2	584.2	12.43	1
2-65		569.2	570.4	10.48	1
2-66		552.3	553.3	11.85	1
2-67		552.3	553.3	11.97	1
2-68		566.3	567.5	10.42	1
2-69		566.3	567.3	10.34	1

10

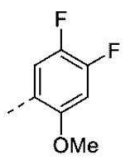
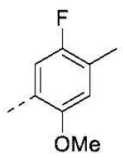
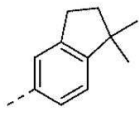
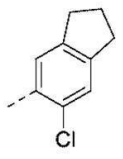
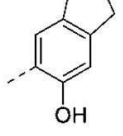
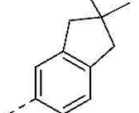
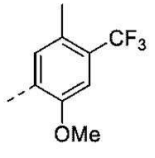
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-70		578.2	579.3	11.53	1
2-71		574.3	575.3	11.61	1
2-72		580.3	581.2	12.71	1
2-73		586.2	587.2	12.03	1
2-74		568.3	569.1	11.61	1
2-75		580.3	581.2	12.77	1
2-76		624.3	625.5	12.09	1

10

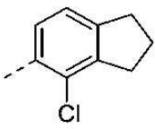
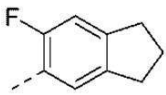
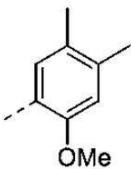
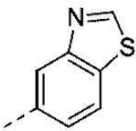
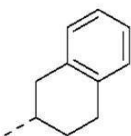
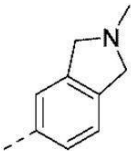
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
2-77		586.2	587.2	12.09	1
2-78		570.3	571.2	11.84	1
2-79		570.3	571.2	12.00	1
2-80		569.2	570.2	10.67	1
2-81		566.3	567.5	12.06	1
2-82		567.3	568.1	8.89	1

スキーム 3

10

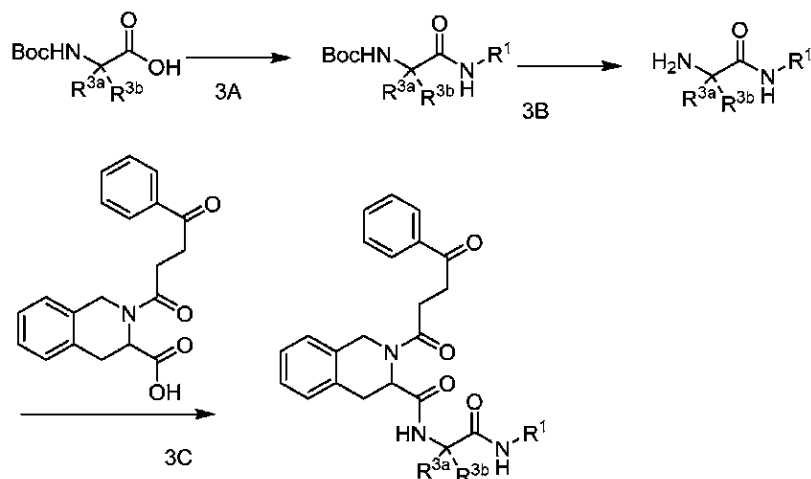
20

30

40

50

## 【化 4 9】



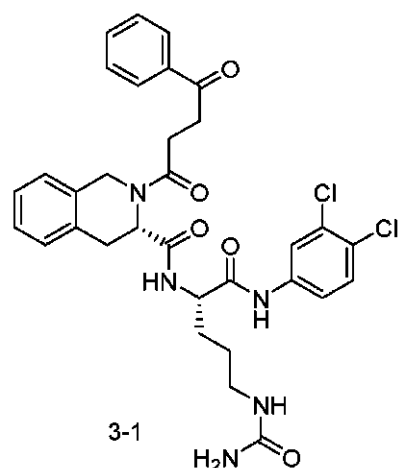
10

## ( 実施例 3 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 3 - 1 ) の合成

## 【化 5 0】

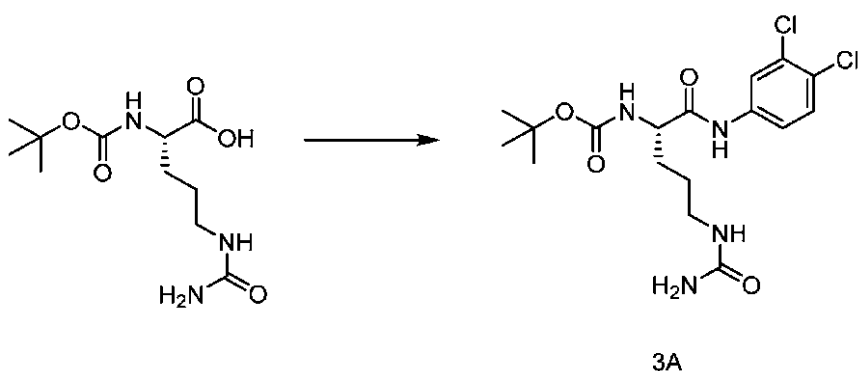
20



30

ステップ 3 A : tert - ブチル ( S ) - ( 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソ - 5 - ウレイドペンタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 3 A ) の合成。

## 【化 5 1】



40

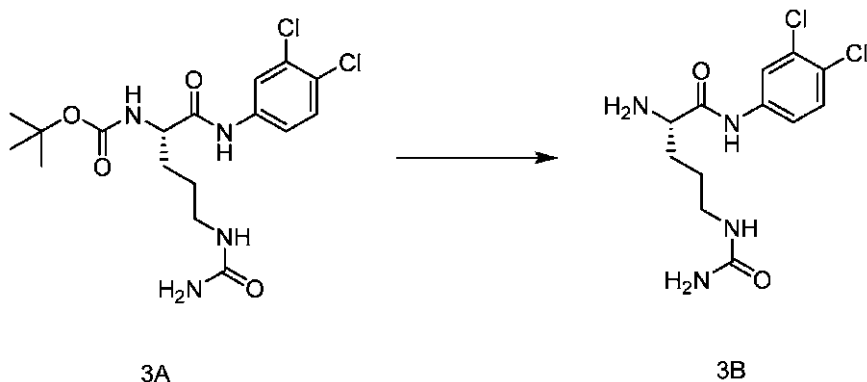
## 【 0 1 5 1】

( S ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 5 - ウレイドペンタン酸 ( 1 . 0 g 、 3 . 6 m m o l ) 、 3 , 4 - ジクロロアニリン ( 0 . 5 6 g 、 3 . 5 m m o

50

1) および DIEA (1.5 mL、8.7 mmol) の THF 10 mL 中搅拌溶液を 0 に冷却した。HATU (1.4 g、3.6 mmol) の THF 1 mL 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間搅拌した。混合物を EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液) で洗浄した。有機溶媒を濃縮し、水を加えた。得られた固体を濾過し、乾燥して、中間体 3A を得た。LCMS (m/z) C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 418.1; 実測値 419 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.73 分 (方法 2)。ステップ 3B: (S)-2-アミノ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ウレイドペンタンアミド (中間体 3B) の合成。

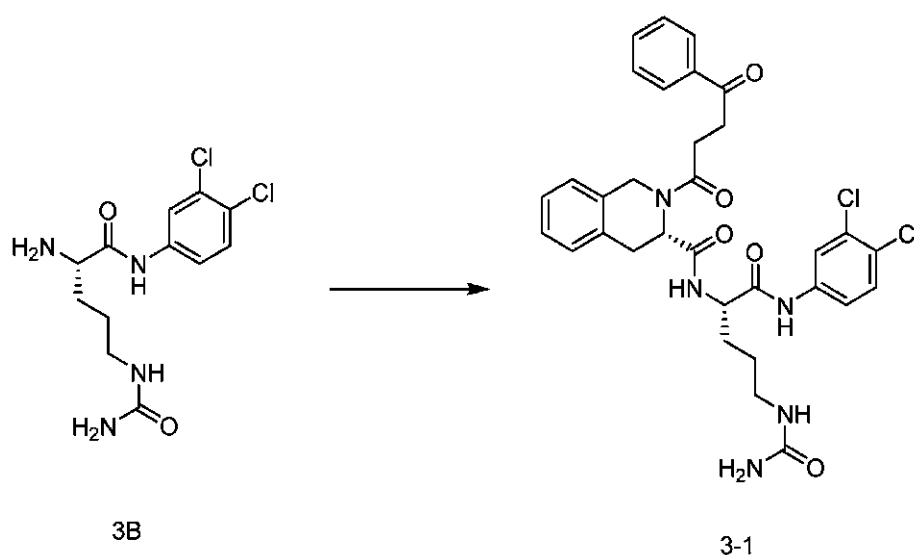
## 【化 5 2】



## 【0152】

4N HCl のジオキサン中溶液 (3.3 mL、13.1 mmol) を、DCM (10 mL) 中の中間体 3A (1.1 g、2.6 mmol) に加えた。混合物を終夜搅拌し、次いで濃縮した。ジエチルエーテルを加え、得られた固体を濾過して集めて、中間体 3B を得た。LCMS (m/z) C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の計算値: 318.1; 実測値 319 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.08 分 (方法 2)。ステップ 3C: (S)-N-((S)-1-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)-1-オキソ-5-ウレイドペンタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 3-1) の合成。

## 【化 5 3】



## 【0153】

中間体 1B (50 mg、0.15 mmol)、中間体 3B (50 mg、0.14 mmol) および DIEA (0.09 mL、0.5 mmol) の THF (3 mL) 中搅拌溶液を

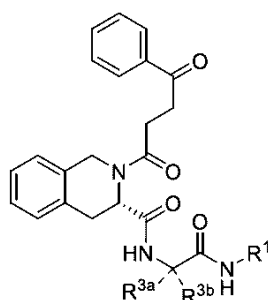
0 に冷却した。HATU (56 mg、0.15 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間攪拌し、次いで EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、次いで濃縮し、分取 HPLC により精製して、化合物 3-1 を得た。LCMS (m/z) C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 637.2; 実測値 638.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 11.94 分 (方法 1)。

【0154】

上記実施例 3 に示した通りの手順に従い、以下の表 3 の化合物を適切な R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> 試薬を使用して調製した:

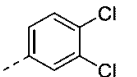
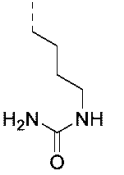
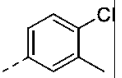
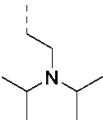
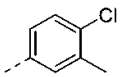
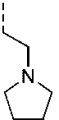
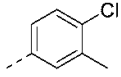
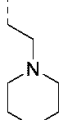
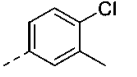
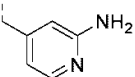
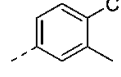
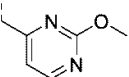
【表 3 - 1】

表 3



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
3-1		H		S	637.2	638.0	11.94	1
3-2		H		S	602.2	603.3	12.24	1
3-3		H		ラセミ体	608.2	609.0	12.37	1
3-4		H		S	608.2	609.0	12.22	1
3-5		H		S	608.2	609.0	12.58	1

【表 3 - 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
3-6		H		S	651.2	652.5	12.01	1
3-7		H		S	644.3	645.4	4.88	5
3-8		H		S	614.3	615.3	4.55	5
3-9		H		S	628.3	629.3	4.71	5
3-10		H		S	623.2	624.2	4.61	5
3-11		H		S	639.2	640.3	7.03	5

10

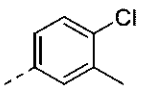
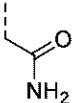
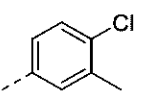
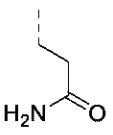
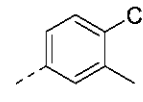
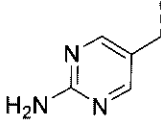
20

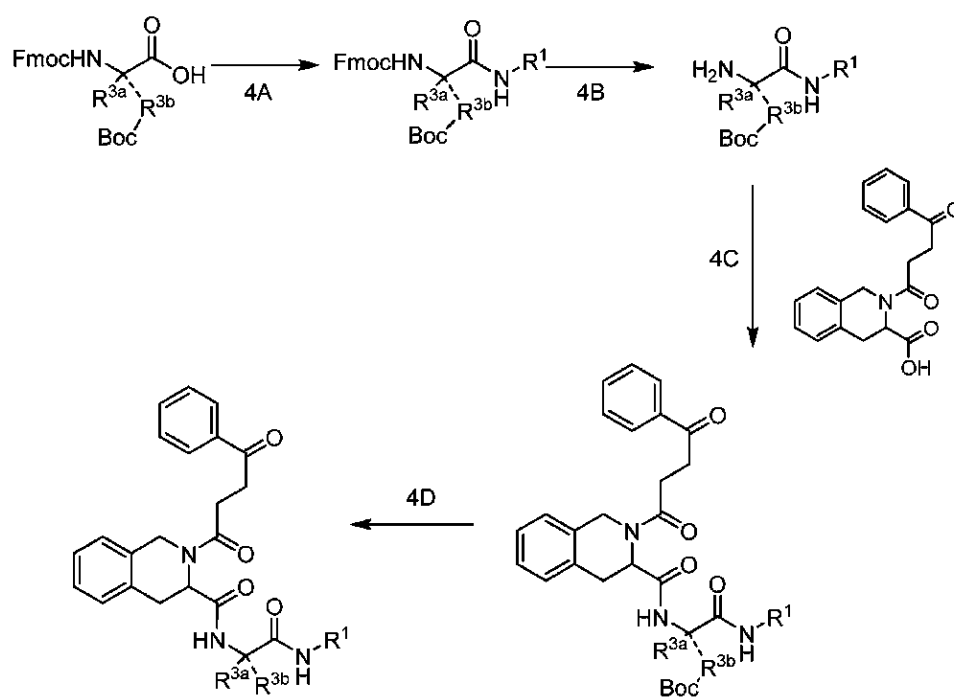
30

40

50

【表 3 - 3】

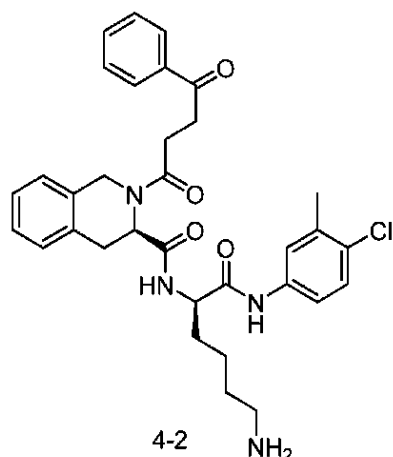
化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> , R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
3-12		H		S	574.2	575.2	6.24	5
3-13		H		S	588.2	589.2	6.36	5
3-14		H		S	624.2	625.0	5.35	5

スキーム 4  
【化 5 4】

(実施例 4)  
(S) - N - ((S) - 6 - アミノ - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ



) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 2) の合成  
【化 5 5】

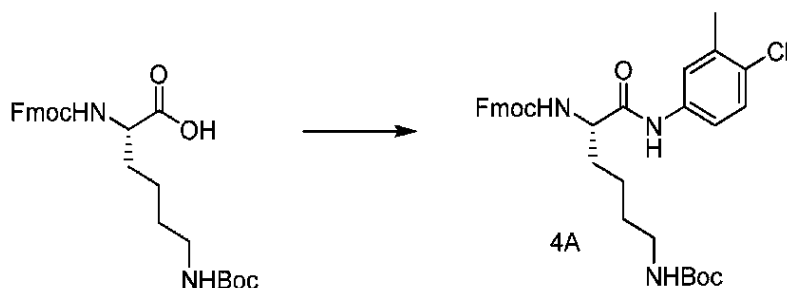


10

ステップ 4 A : (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル tert - ブチル (6 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン - 1, 5 - ジイル) (S) - ジカルバメート (中間体 4 A) の合成。

【化 5 6】

20



【0155】

30

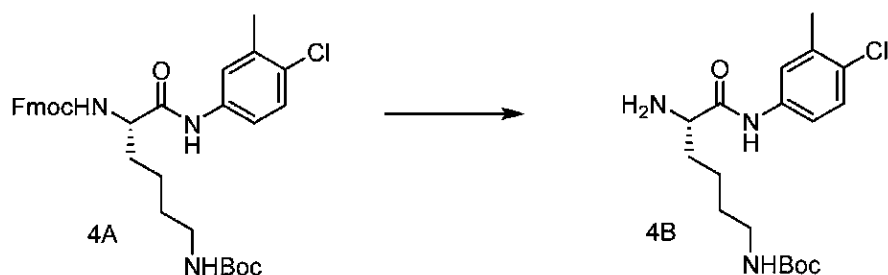
$N^2$  - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) -  $N^6$  - (tert - ブトキシカルボニル) - L - リシン (2.0 g、4.3 mmol)、4 - クロロ - 3 - メチルアニリン (0.58 g、4.1 mmol) および DIEA (1.77 mL、10.2 mmol) の THF (15 mL) 中撹拌溶液を 0 に冷却した。HATU (1.62 g、4.3 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間撹拌し、次いで EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、次いで濃縮して、2 g (83%) の粗製の中間体 4 A を得た。LCMS (m/z) C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 591.3; 実測値 592.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.4 分 (方法 2)。

40

ステップ 4 B : tert - ブチル (S) - (5 - アミノ - 6 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 6 - オキソヘキシル) カルバメート (中間体 4 B) の合成。

50

## 【化 5 7】



10

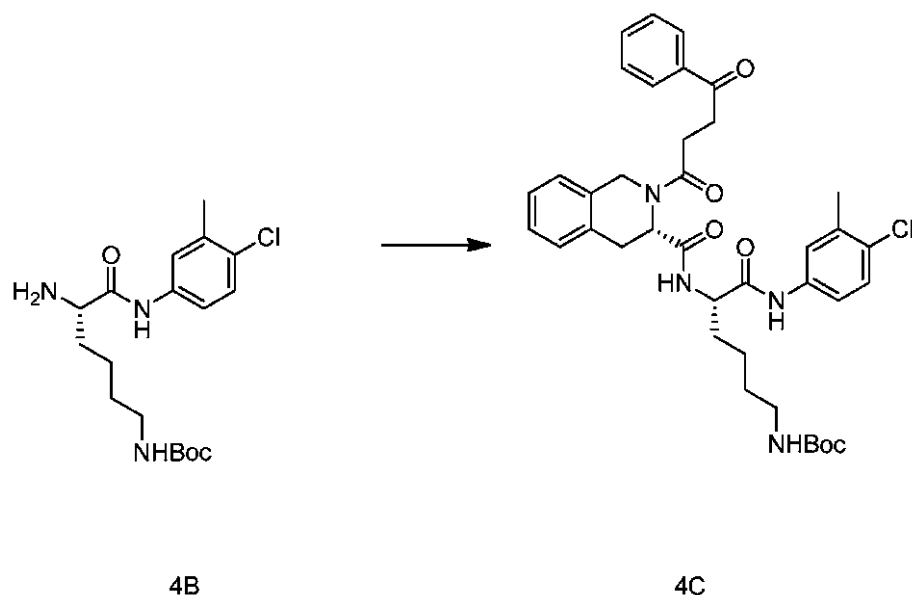
## 【 0 1 5 6】

50%ピペリジンのDMF中溶液(1mL)を、中間体4A(2.0g、3.4mmol)のDCM(25mL)中溶液に加え、混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣(中間体4B)を精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS(m/z)  $C_{18}H_{27}ClN_3O_3$  の計算値: 369.2; 実測値 370.0 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R = 4.5$  分(方法2)。

ステップ4C: tert-ブチル((S)-6-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-6-オキソ-5-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ヘキシル)カルバメート(中間体4C)の合成。

20

## 【化 5 8】



30

## 【 0 1 5 7】

中間体1B(80mg、0.24mmol)、中間体4B(88mg、0.24mmol)およびDIEA(0.87mL、0.6mmol)のTHF(5mL)中撹拌溶液を0に冷却した。HATU(90mg、0.24mmol)のTHF(1mL)中溶液を5分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌し、次いでEAで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(飽和水溶液)で洗浄した。水性フラクションをEAで逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、次いで濃縮して、粗製の中間体4Cを得た。LCMS(m/z)  $C_{38}H_{45}ClN_4O_6$  の計算値: 688.3; 実測値 689.0 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R = 4.5$  分(方法2)。

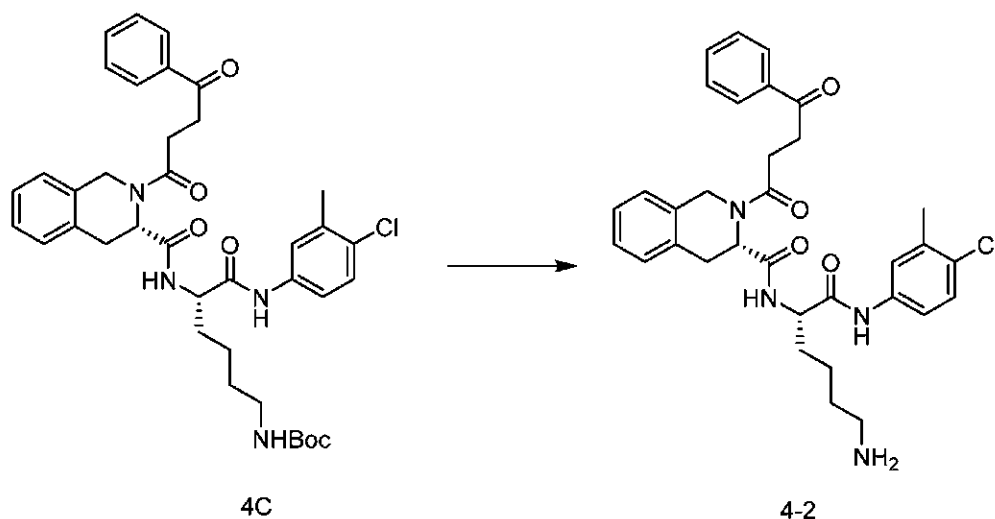
40

ステップ4D: (S)-N-((S)-6-アミノ-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合

50

物 4 - 2 ) の合成。

【化 5 9】



10

【 0 1 5 8】

4 N H C l のジオキサン中溶液 ( 0 . 5 m L 、 2 m m o l ) を、中間体 4 C ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中溶液に加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を真空で濃縮し、R P - 分取 H P L C により精製して、化合物 4 - 2 を得た。LCMS [ m / z ] C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 5 8 8 . 3 ; 実測値 : 5 8 9 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1 1 . 0 5 分 ( 方法 1 )。

20

【 0 1 5 9】

上記実施例 4 に示した通りの手順に従い、以下の表 4 の化合物を適切な R <sup>1</sup>、R <sup>3 a</sup> および R <sup>3 b</sup> 試薬を使用して調製した。

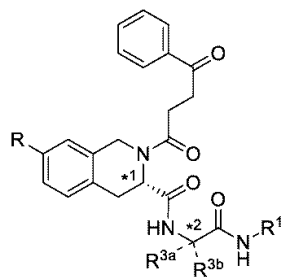
30

40

50

【表 4 - 1】

表 4



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	* <sup>1</sup> 中心 立体化学	* <sup>2</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計 算値	MS 実 測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
4-2				R	R	588.3	589.0	11.05	1
4-3				S	S	574.2	575.0	10.97	1
4-4				S	S	602.3	603.0	12.28	1
4-5				S	R	646.2	647.0	11.13	1
4-6				S	S	630.3	631.0	12.43	1
4-7				S	ラセミ 体	600.3	601.3	12.66	1
4-8				S	S	597.2	598.0	12.3	1

10

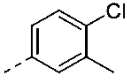
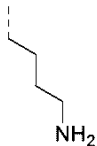
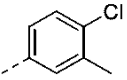
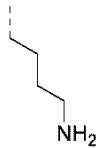
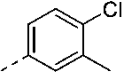
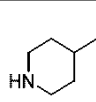
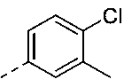
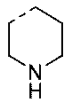
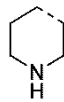
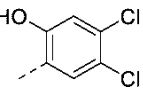
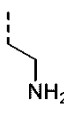
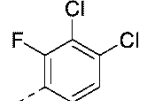
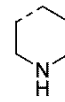
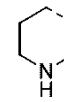
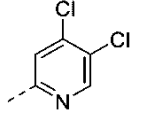
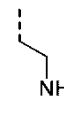
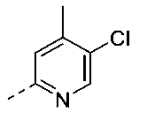
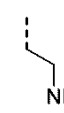
20

30

40

50

【表 4 - 2】

4-9			Me	S	R	602.3	604.0	12.52	1
4-10		Me		S	S	602.3	604.0	12.32	1
4-11		H		S	ラセミ体	614.3	615.0	12.22	1
4-12				S	NA	586.2	587.2	12.21	1
4-13		H		S	ラセミ体	596.2	599	6.04	4
4-14				S	NA	624.2	626.9	6.59	4
4-15		H		S	S	581.2	582	3.98	5
4-16		H		S	S	561.2	562	3.78	5

10

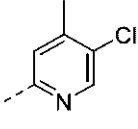

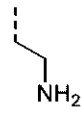
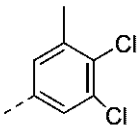

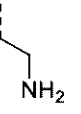
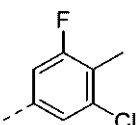

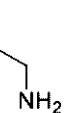
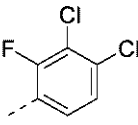

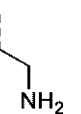
20

30

40

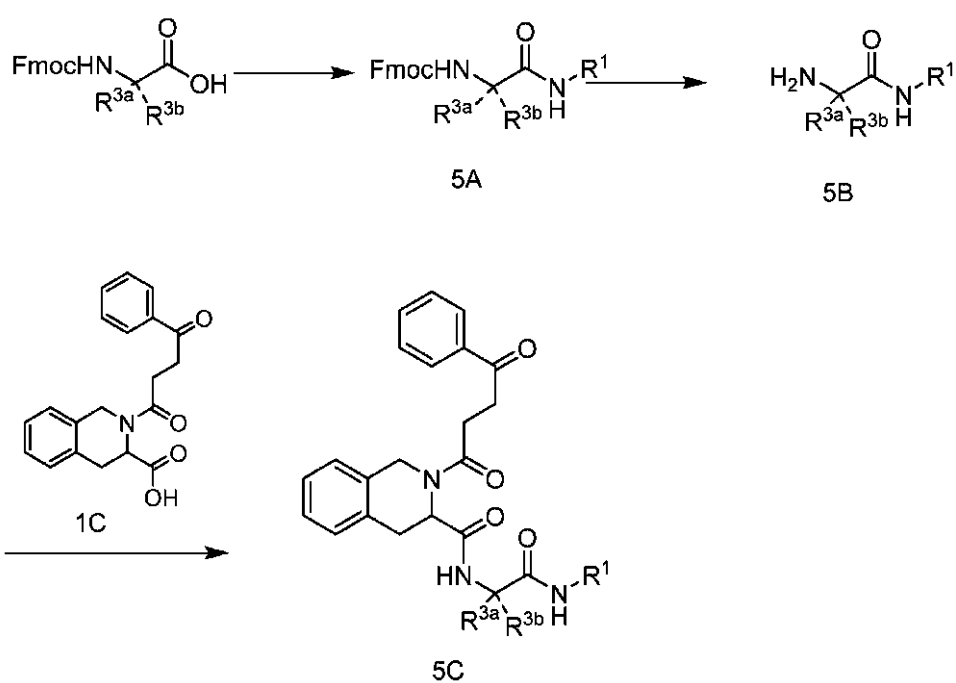
50

【表 4 - 3】

4-17				R	S	561.2	562.1	4.12	5
4-18				S	S	594.2	595.3	4.76	5
4-19				S	S	578.2	579.3	4.61	5
4-20				S	S	614.2	615.2	3.99	5

スキーム 5

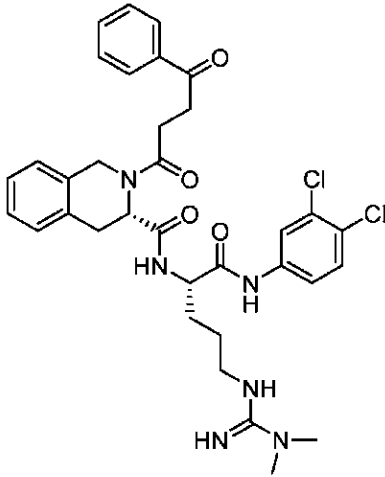
【化 60】



## (実施例 5)

(S) - N - ( (S) - 1 - ( (3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ) - 5 - (3, 3 - ジメチルグアニジノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 5 - 1) の合成。

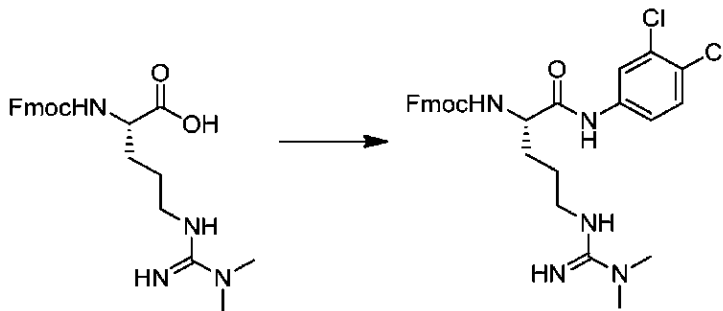
## 【化 6 1】



5-1

ステップ 5 A . (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (S) - ( 1 - ( (3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ) - 5 - (3, 3 - ジメチルグアニジノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメート (中間体 5 A) の合成。

## 【化 6 2】



5A

## 【0160】

$N^2$  - ( (9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N , N - ジメチル - L - アルギニン (0.20 g、0.47 mmol)、3, 4 - ジクロロアニリン (0.076 g、0.47 mmol) および DIEA (0.2 mL、1.2 mmol) の THF (8 mL) 中撹拌溶液を 0 に冷却した。HATU (0.18 g、0.47 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間撹拌し、次いで EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、次いで濃縮して、粗製の中間体 5 A を得た。LCMS (m/z) C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値: 567.2; 実測値 568.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.2 (方法 2)。

ステップ 5 B . (S) - 2 - アミノ - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 3 - ジメチルグアニジノ) ペンタンアミド (中間体 5 B) の合成。

10

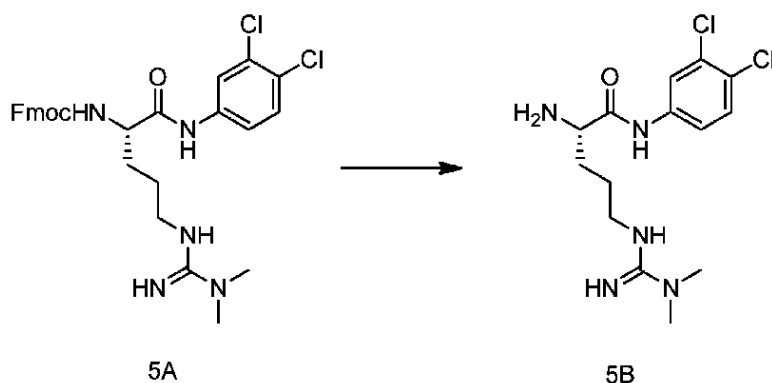
20

30

40

50

## 【化 6 3】



10

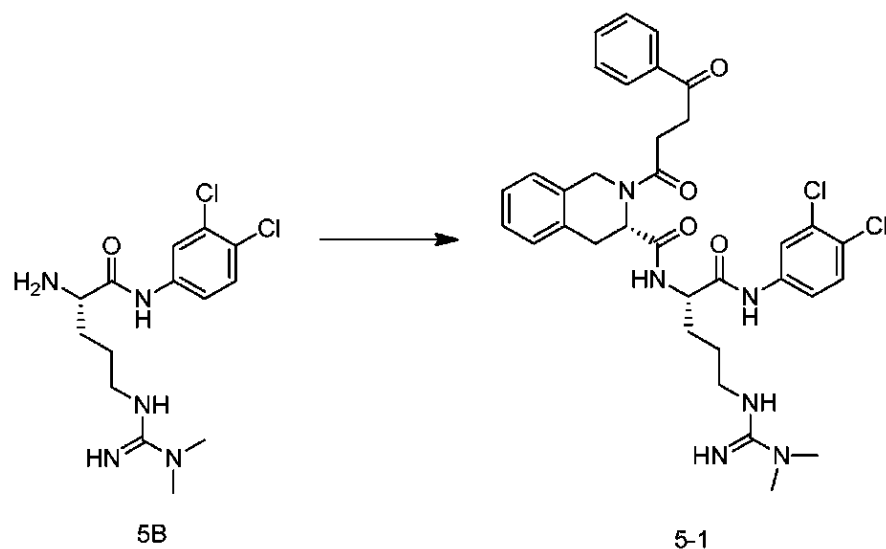
## 【 0 1 6 1】

50% ピペリジンの DMF 中溶液 (10 mL) を、中間体 5A (70 mg、0.12 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣 (中間体 5B) を精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS ( $m/z$ )  $C_{14}H_{21}Cl_2N_5O$  の計算値: 345.1; 実測値 346.0  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 2.7$  分 (方法 2)。

ステップ 5C: (S)-N-((S)-1-((3,4-ジクロロフェニル)アミノ)-5-((3,3-ジメチルグアニジノ)-1-オキソペンタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 5-1) の合成。

20

## 【化 6 4】



30

## 【 0 1 6 2】

中間体 1D (30 mg、0.09 mmol)、中間体 5B (31 mg、0.09 mmol) および DIEA (0.054 mL、0.31 mmol) の THF (10 mL) 中撹拌溶液を 0 に冷却した。HATU (36 mg、0.09 mmol) の THF (8 mL) 中溶液を 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 時間撹拌し、次いで EA で希釈し、 $NaHCO_3$  (飽和水溶液) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出した。合わせた有機フラクションを乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、次いで濃縮して、粗製物を得、これを RP-分取 HPLC により精製して、生成物化合物 5-1 を得た。LCMS [ $m/z$ ]  $C_{34}H_{38}Cl_2N_6O_4$  の計算値: 665.6; 実測値 666.9  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 11.56$  分 (方法 1)。

40

## 【 0 1 6 3】

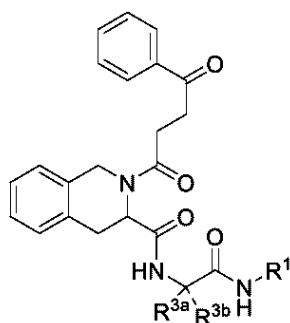
50



上記実施例 5 に示した通りの手順に従い、以下の表 5 の化合物を適切な R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>および R<sup>3b</sup>試薬を使用して調製した。

【表 5】

表 5



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 中心立体化学	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
5-1		H		S	S	664.2	666.9	11.56	1
5-2		H		S	S	611.2	612	12.45	1
5-3		H		S	S	614.2	615	13.6	1
5-4		H		S	S	630.3	631	4.5	5

スキーム 6

10

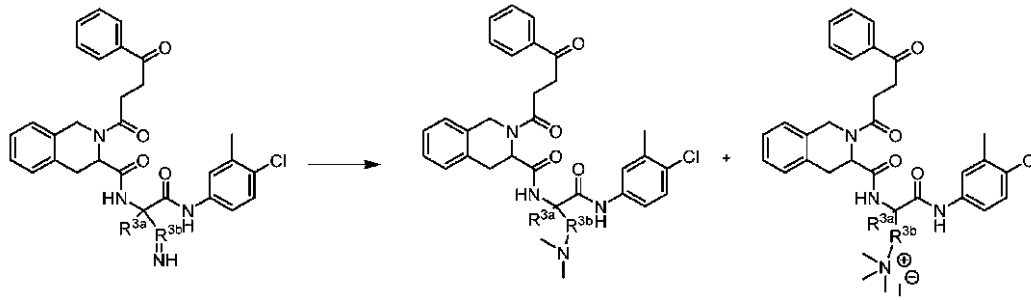
20

30

40

50

## 【化 6 5】

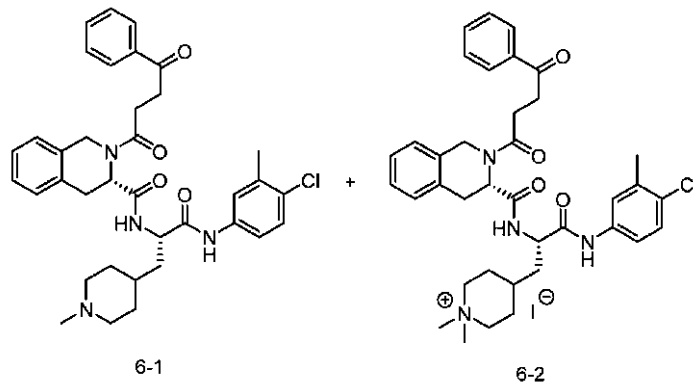


10

## ( 実施例 6 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 3 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 6 - 1 ) および 4 - ( ( S ) - 3 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 3 - オキソ - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) プロピル ) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムヨージド ( 化合物 6 - 2 ) の合成

## 【化 6 6】



20

30

## 【 0 1 6 4 】

化合物 4 - 11 ( 15 mg、0.024 mmol ) を DMF ( 1 mL ) に溶解した。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 20 mg、0.06 mmol ) を加え、混合物を脱気した ( N<sub>2</sub> バブリング ) 。 MeI ( 3.5 mg、0.024 mmol ) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌し、遮光した。反応混合物を濃縮し、RP - HPLC により精製して、化合物 6 - 1、LCMS [ m / z ] C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 628.3 ; 実測値 629.0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 12.33 分 ( 方法 1 ) および化合物 6 - 2、LCMS [ m / z ] C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 643.3 ; 実測値 643.0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 12.34 分 ( 方法 1 ) の両方を得た。

## 【 0 1 6 5 】

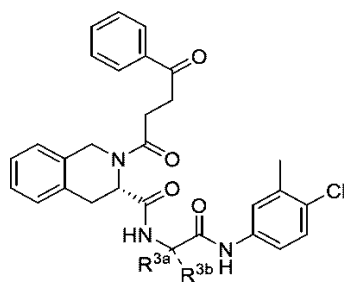
上記実施例 6 に示した通りの手順に従い、以下の表 6 の化合物を適切なアミン出発材料から調製した。

40

50

【表 6】

表 6



化合物番号	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS 実測 値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持 (分)	純度 方法
6-1	H		ラセミ体	628.3	629.0	12.33	1
6-2	H		ラセミ体	643.3	643.0	12.34	1
6-3	H		S	631.3	631.0	12.17	1
6-4			立体中心 なし	600.3	600.8	12.14	1
6-5	H		ラセミ体	614.3	615.0	12.63	1
6-6	H		ラセミ体	629.3	629.0	12.38	1
6-7	H		S	603.3	603.3	12.11	1

スキーム 7

10

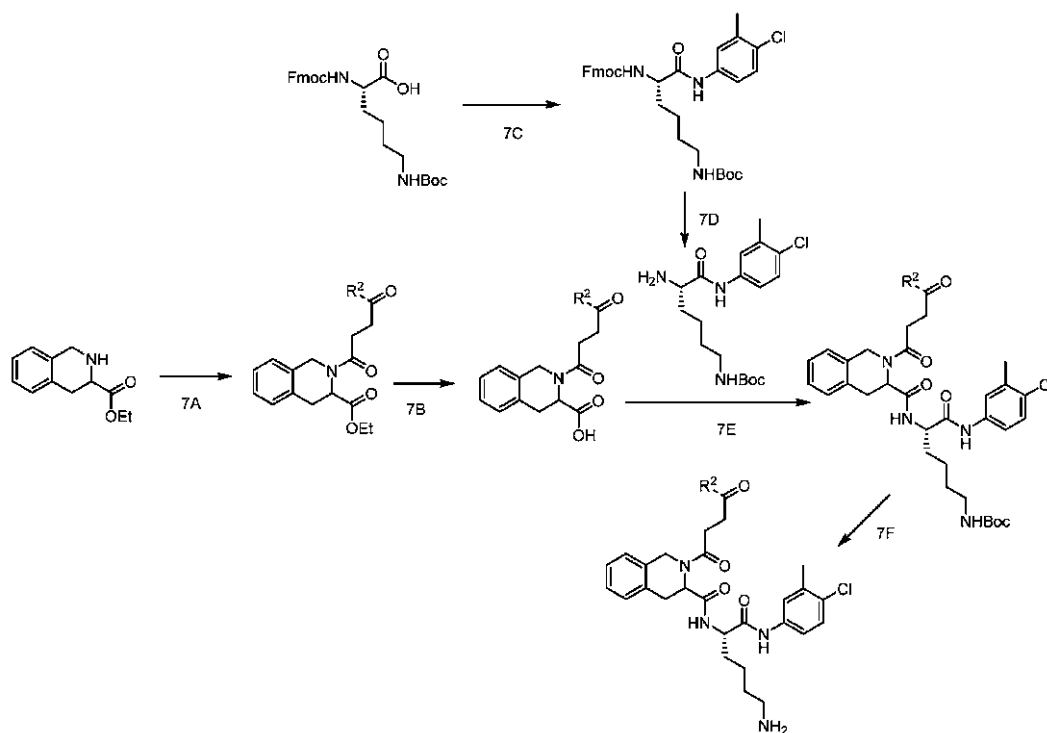
20

30

40

50

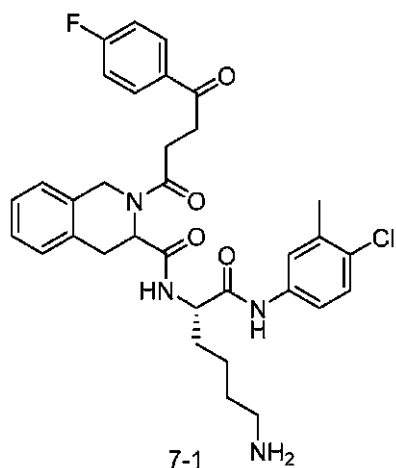
## 【化 6 7】



## ( 実施例 7 )

N - ( ( S ) - 6 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキシヘキサン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキシブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 7 - 1 ) の合成。

## 【化 6 8】



ステップ 7 A . 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキシブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 7 A ) の合成。

10

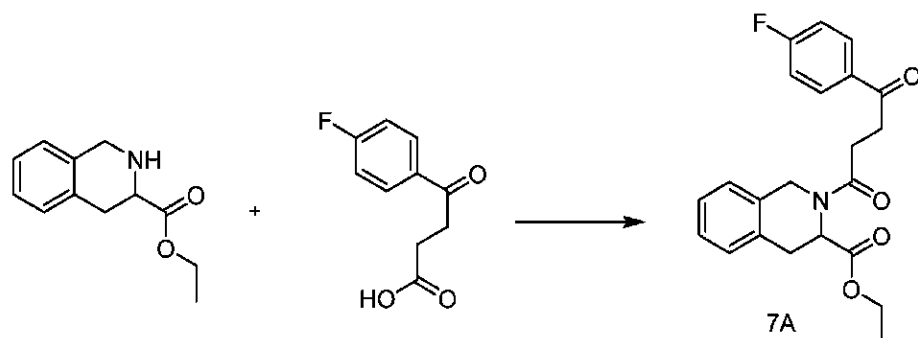
20

30

40

50

## 【化 6 9】



10

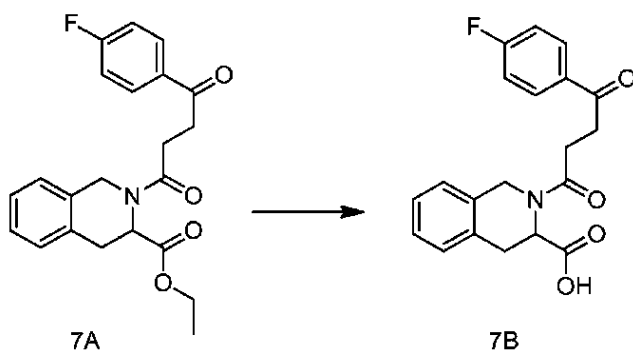
## 【0166】

エチル 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート HCl ( 680 mg、2.8 mmol)、4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソブタン酸 ( 500 mg、2.55 mmol) および DIEA ( 1.6 ml、8.9 mmol) の THF ( 8 mL) および DMF ( 2 mL) 中攪拌溶液を 0 に冷却した。HATU ( 1.0 g、2.7 mmol) を 5 分かけて加え、反応混合物を室温に加温し、2 時間攪拌した。反応混合物を EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和水溶液) で洗浄した。水性フラクションを EA で逆抽出し、合わせた有機フラクションを乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、次いでセライト上に濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( EA / ヘキサン) により精製して、中間体 7A ( 980 mg、46% ) を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 383.2 ; 実測値 384.0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.96 分 ( 方法 2 )。

ステップ 7B . 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 7B ) の合成。

20

## 【化 7 0】



30

## 【0167】

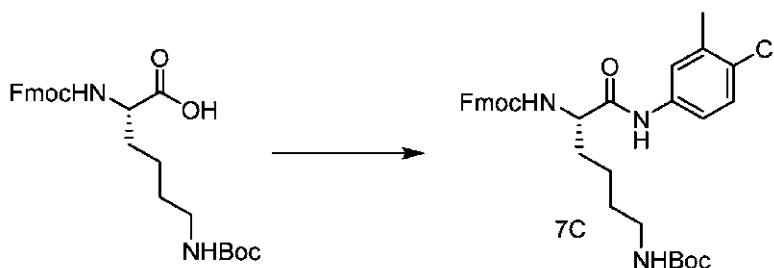
1.0 M LiOH の溶液 ( 10.9 mL、10.9 mmol) を、中間体 7A ( 400 mg、1.1 mmol) の THF ( 16 mL) および H<sub>2</sub>O ( 3 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、H<sub>2</sub>O で希釈し、THF を真空で除去した。水性層をジエチルエーテルで洗浄し、1 N HCl で酸性にし、EA で抽出した。有機層を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、次いで濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 7B ( 250 mg、66% ) を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 355.1 ; 実測値 338.0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.4 分 ( 方法 2 )。

ステップ 7C . ( 9H - フルオレン - 9 - イル ) メチル tert - ブチル ( 6 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 6 - オキソヘキサン - 1, 5 - ジイル ) ( S ) - ジカルバメート ( 中間体 7C ) の合成。

40

50

## 【化 7 1】

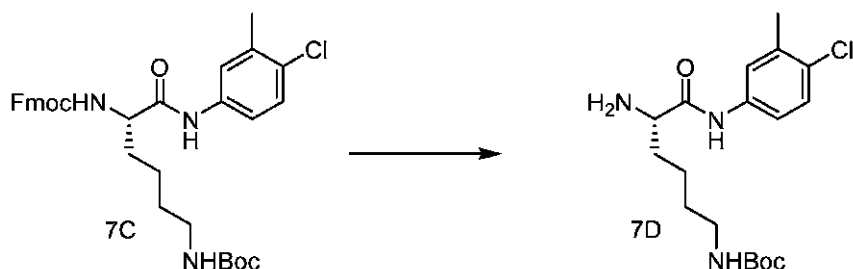


## 【0168】

N<sup>2</sup> - ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) - N<sup>6</sup> - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - L - リシン ( 4 . 0 g 、 8 . 5 2 m m o l ) 、 4 - クロロ - 3 - メチルアニリン ( 1 . 2 g 、 8 . 2 m m o l ) および D I E A ( 3 . 5 m L 、 2 0 . 3 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 中攪拌溶液を 0 に冷却した。H A T U ( 3 . 2 g 、 8 . 5 m m o l ) の T H F ( 2 m L ) 中溶液を 5 分かけて滴下添加し、混合物を室温に加温し、2 時間攪拌し、次いで E A で希釈し、N a H C O<sub>3</sub> ( 飽和水溶液 ) で洗浄した。水性フラクションを E A で逆抽出し、合わせた有機フラクションを乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、5 g の中間体 7 C を得た。L C M S ( m / z ) C<sub>33</sub> H<sub>38</sub> C l N<sub>3</sub> O<sub>5</sub> の計算値 : 5 9 1 . 3 ; 実測値 4 9 2 . 0 [ M - B o c ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6 . 5 分 ( 方法 2 )。

ステップ 7 D . t e r t - ブチル ( S ) - ( 5 - アミノ - 6 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 6 - オキソヘキシル ) カルバメート ( 中間体 7 D ) の合成。

## 【化 7 2】



## 【0169】

ピペリジン ( 1 . 8 g 、 8 4 . 4 m m o l ) の D M F ( 1 m L ) 中溶液を、中間体 7 C ( 5 g 、 8 . 4 4 m m o l ) の D C M ( 5 0 m L ) 中溶液に加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣、中間体 7 D を精製せずに次のステップに直接使用した。L C M S ( m / z ) C<sub>18</sub> H<sub>28</sub> C l N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> の計算値 : 3 6 9 . 2 ; 実測値 3 7 0 . 0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1 1 . 2 3 分 ( 方法 1 )。

ステップ 7 E . t e r t - ブチル ( ( 5 S ) - 6 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 5 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) - 6 - オキソヘキシル ) カルバメート ( 中間体 7 E ) の合成。

10

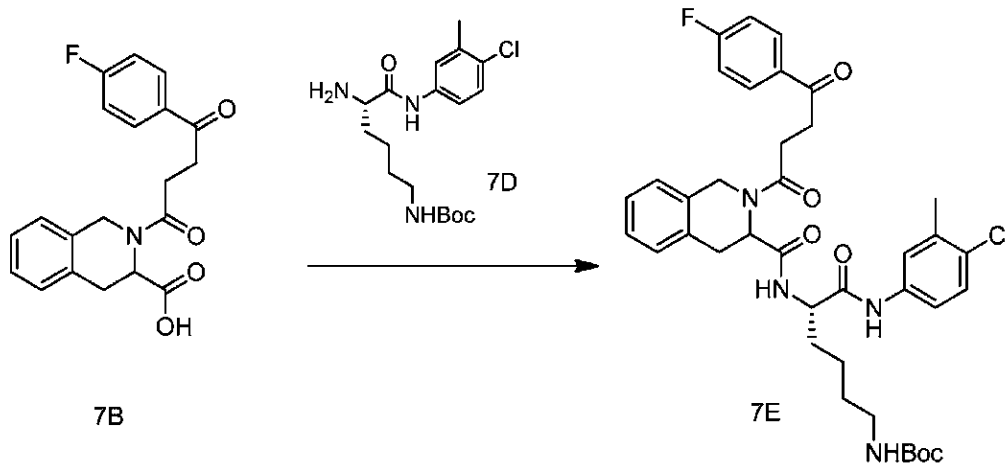
20

30

40

50

## 【化 7 3】



10

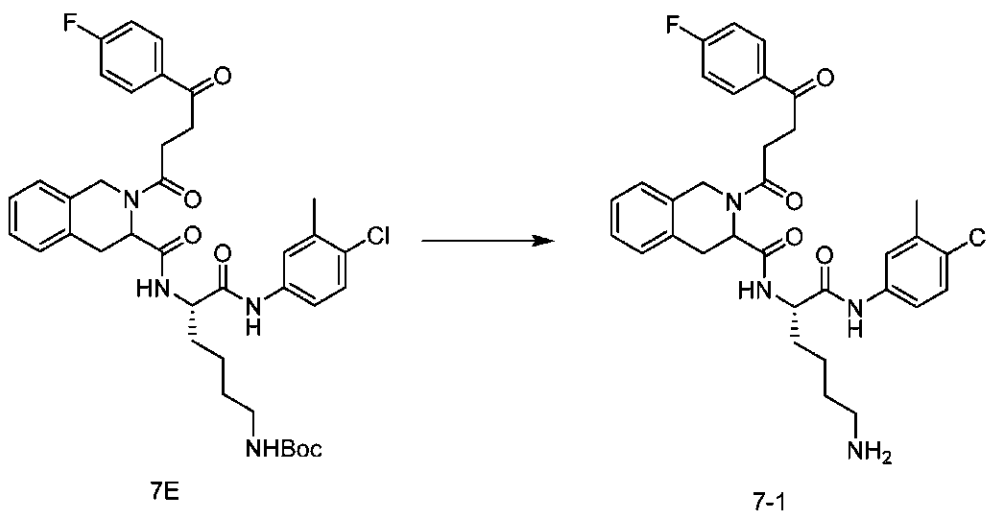
## 【 0 1 7 0】

中間体 7 B ( 7 0 m g、0 . 2 m m o l )、中間体 7 D ( 7 0 m g、0 . 2 m m o l ) および D I E A ( 0 . 0 8 3 m L、0 . 4 7 m m o l ) の T H F ( 2 . 5 m L ) 中 攪 拌 溶 液 を 0 ℃ に 冷 却 し た。H A T U ( 7 5 m g、0 . 2 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 中 溶 液 を 5 分 か け て 滴 下 添 加 し た。反 応 混 合 物 を 室 温 に 加 温 し、2 時 間 攪 拌 し、次 い で E A で 希 釈 し、N a H C O <sub>3</sub> ( 飽 和 ) で 洗 浄 し た。水 性 フ ラ ク シ ョ ン を E A で 逆 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 フ ラ ク シ ョ ン を 乾 燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濃 縮 し、カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て、中 間 体 7 E ( 2 0 m g、1 5 % ) を 得 た。L C M S [ m / z ] C <sub>38</sub> H <sub>44</sub> C l F N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の 計 算 値 : 7 0 6 . 3 ; 実 測 値 7 0 7 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1 2 . 3 分 ( 方 法 2 )。

20

ス テ ッ プ 7 F . N - ( ( S ) - 6 - ア ミ ノ - 1 - ( ( 4 - ク ロ ロ - 3 - メ チ ル フェ ニ ル ) ア ミ ノ ) - 1 - オ キ ソ ヘ キ サ ン - 2 - イ ル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フ ル オ ロ フェ ニ ル ) - 4 - オ キ ソ プ タ ノ イ ル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ ト ラ ヒ ド ロ イ ソ キ ノ リ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( 化 合 物 7 - 1 ) の 合 成。

## 【化 7 4】



30

40

## 【 0 1 7 1】

4 N H C l の ジ オ キ サ ン 中 溶 液 ( 0 . 5 m l、2 m m o l ) を、中 間 体 7 E ( 2 0 m g、0 . 0 3 m m o l ) の D C M ( 0 . 5 m L ) 中 溶 液 に 加 え た。反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し、次 い で 濃 縮 し、分 取 H P L C に よ り 精 製 し て、化 合 物 7 - 1 ( 6 m g、3 0 % ) を 得 た。L C M S [ m / z ] C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> C l F N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の 計 算 値 : 6 0 6 . 2 ; 実 測

50

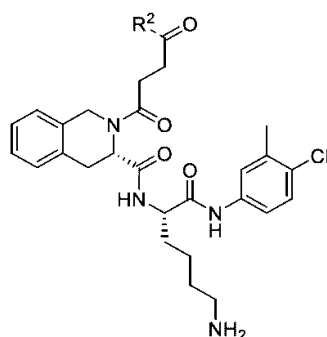
値 607.0 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R = 11.20$  分 (方法 1)。

【0172】

上記実施例 7 に示した通りの手順に従い、以下の表 7 の化合物を適切な R<sup>2</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 7 - 1】

表 7



化合物番号	R <sup>2</sup>	MS 計算値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度方法
7-1		606.2	607.0	11.20	1
7-2		622.2	623.0	11.47	1
7-3		620.3	621.0	11.49	1
7-4		624.2	625.0	11.2	1
7-5		620.3	621.0	11.55	1
7-6		631.3	632.0	10.73	1
7-7		632.3	633.1	記録されていない	1
7-8		656.2	657.0	11.29	1

10

20

30

40

50

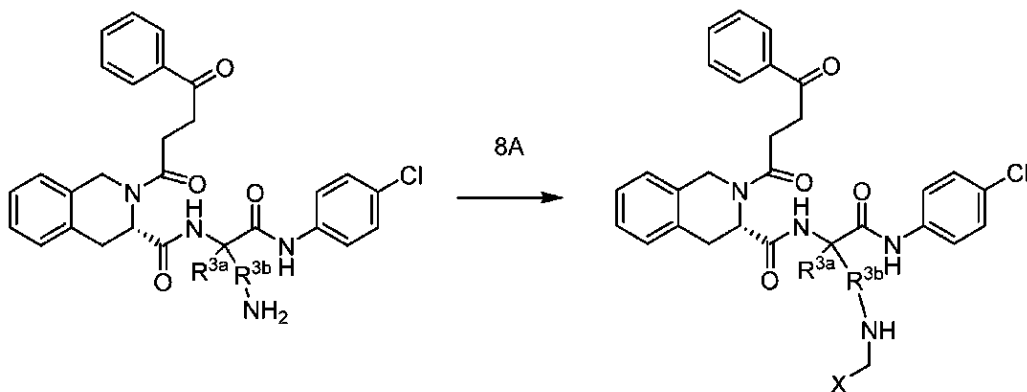


【表 7 - 2】

化合物番号	R <sup>2</sup>	MS 計算値	MS 実測値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度方法
7-9		636.3	638.3	10.81	1

スキーム 8

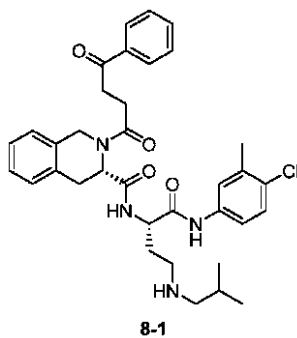
【化 7 5】



(実施例 8)

(S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - (イソブチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 8 - 1) の合成。

【化 7 6】



ステップ 8 A . (S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - (イソブチルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 8 - 1) の合成。

10

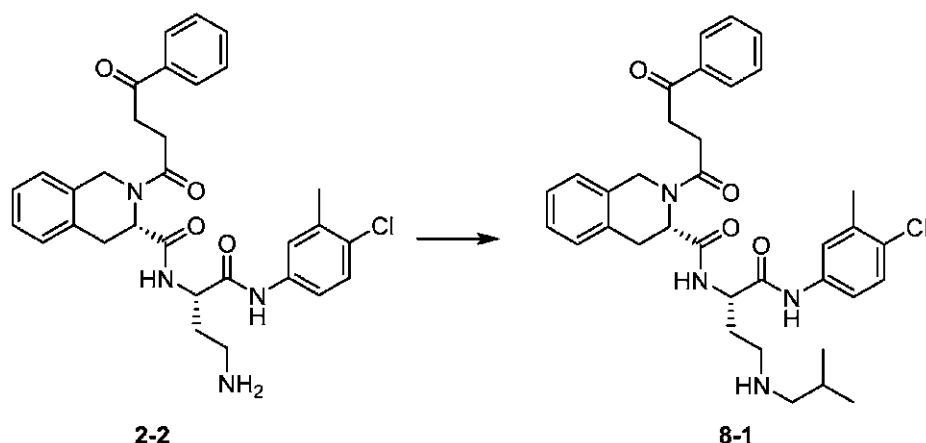
20

30

40

50

## 【化 7 7】



10

## 【 0 1 7 3 】

化合物 2 - 2 ( 1 8 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の D C E ( 5 m L ) 中溶液に、イソブチルアルデヒド ( 3 8 . 5  $\mu$  L 、 0 . 4 2 2 m m o l ) および A c O H ( 4 6 . 4  $\mu$  L 、 0 . 8 1 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 1 7 2 m g 、 0 . 8 1 1 m m o l ) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を N a H C O <sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 5 m L ) でクエンチし、2 0 分間撹拌した。D C M ( 1 0 m L ) を加え、層を相分離カートリッジを使用して分離した。水性層を D C M ( 1 0 m L ) で再度抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( N H <sub>3</sub> を含む M e O H / D C M ) により精製して、化合物 8 - 1 ( 2 5 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 収率 1 2 % ) を白色泡状物として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 6 1 6 . 3 ; 実測値 6 1 7 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 、 t <sub>R</sub> = 4 . 9 4 分 ( 方法 3 ) 。

20

## 【 0 1 7 4 】

上記実施例 8 に示した通りの手順に従い、以下の表 8 の化合物を適切なアミンおよびアルデヒドビルディングブロックを使用して作製した。

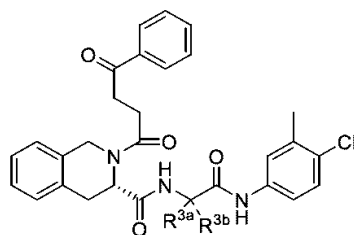
30

40

50

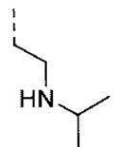
【表 8 - 1】

表 8



化合物番号	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS 実測 値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
8-1	H		S	616.3	617.3	4.94	3
8-2	H		S	642.3	643.4	4.63	3
8-3	H		S	602.3	604.3	7.5	4
8-4	H		S	588.3	589.3	4.49	5
8-5	H		S	616.3	617.4	4.53	5
8-6	H		S	642.2	643.0	6.3	5

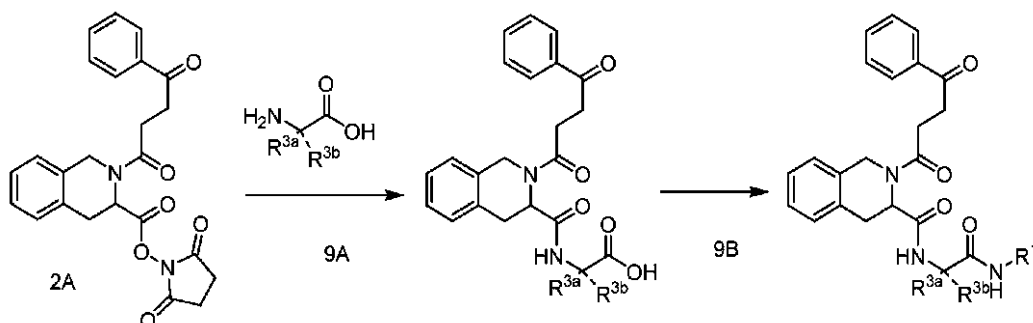
【表 8 - 2】

化合物番号	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS 実測 値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
8-7	H		S	640.2	642	7.3	3

10

## スキーム 9

## 【化 7 8】

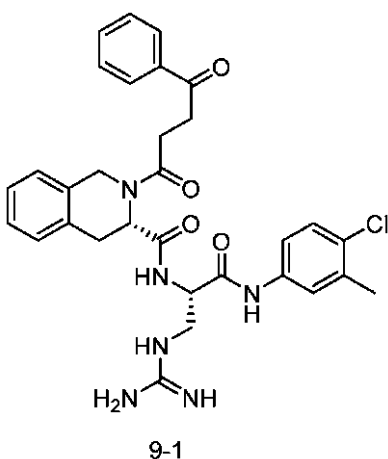


20

## (実施例 9)

(S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - グアニジノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 9 - 1) の合成

## 【化 7 9】



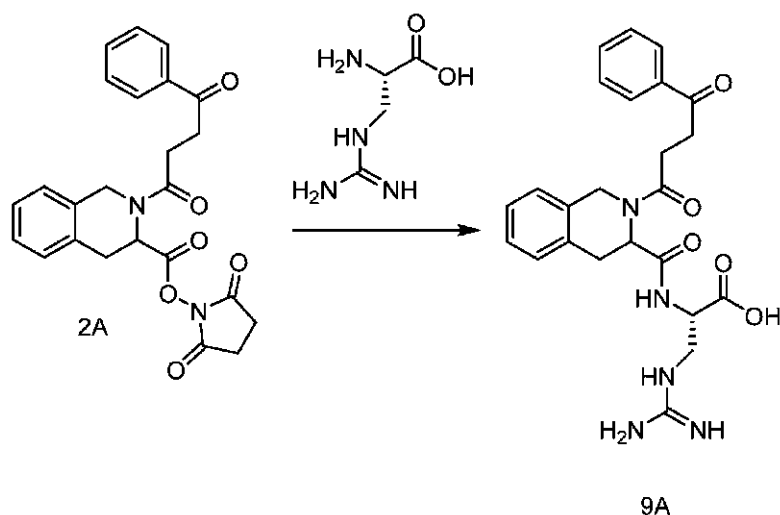
30

40

ステップ 9 A . (2S) - 3 - グアニジノ - 2 - (2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) プロパン酸 (中間体 9 A) の合成

50

## 【化 8 0】



10

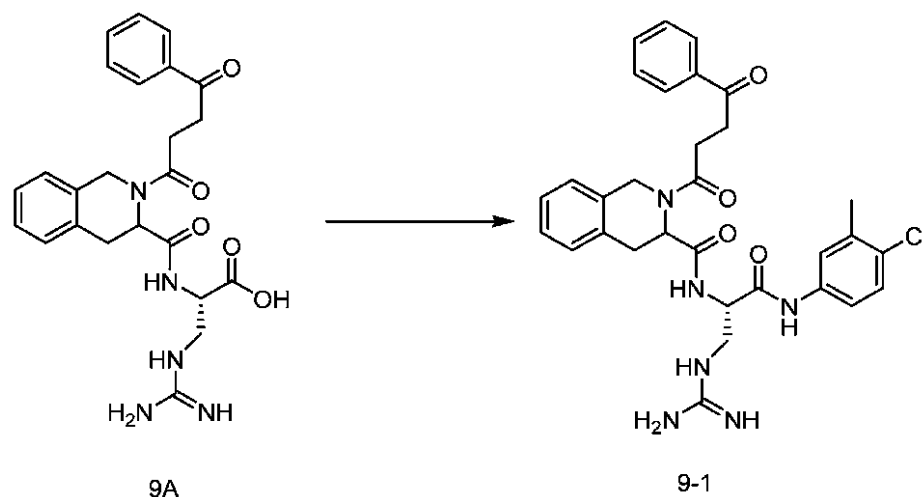
## 【 0 1 7 5】

中間体 2 A ( 4 0 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l ) 、 N - ヒドロキシスクシンイミド ( 1 9 1 m g 、 1 . 6 6 m m o l ) および H A T U ( 4 5 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l ) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。H - グアニジン ( D A P ) - O H ( 2 3 8 m g 、 1 . 3 m m o l ) および D I E A ( 4 6 0  $\mu$  L 、 3 . 6 m m o l ) を加えた。2 時間後、反応混合物を 0 . 5 M H C l ( 水溶液 ) でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を H <sub>2</sub> O およびブラインで洗浄し、次いで乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮して中間体 9 A を得、これを更には精製せずに使用した。

20

ステップ 9 B . ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 3 - グアニジノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 9 - 1 ) の合成。

## 【化 8 1】



30

40

## 【 0 1 7 6】

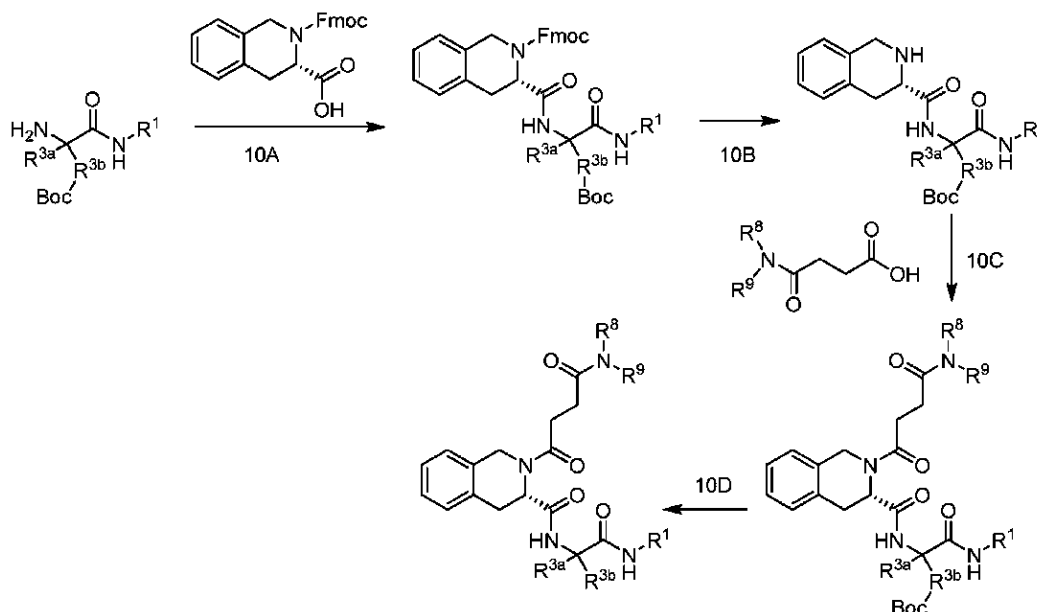
中間体 9 A ( 2 5 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l ) 、 4 - クロロ - 3 - メチルアニリン ( 1 0 6 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) および D I E A ( 2 7 7  $\mu$  L 、 0 . 2 1 m m o l ) を D M F ( 1 . 2 5 m L ) 中で撹拌した。H A T U ( 2 6 5 m g 、 0 . 7 m m o l ) を加え、混合物を終夜撹拌した。混合物を E A で希釈し、H <sub>2</sub> O 、 N a H C O <sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、次いで乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮した。得られた物質を R P - クロマトグラフィーにより精製して、4 . 8 m g ( 1 . 5 % ) の化合物 9 - 1 を得た。L C M S

50

[ m / z ] C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 589.1 ; 実測値 589.3 [ M + H ]  
 +、t<sub>R</sub> = 12.43 分 ( 方法 2 )。

スキーム 10

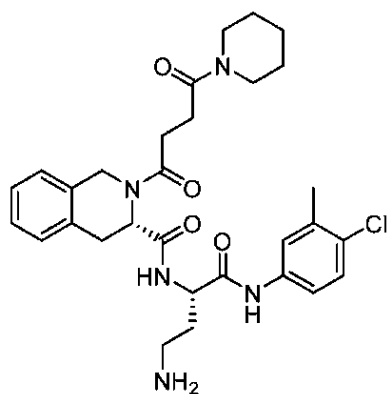
【化 8 2】



( 実施例 10 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキシブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 10 - 1 ) の合成

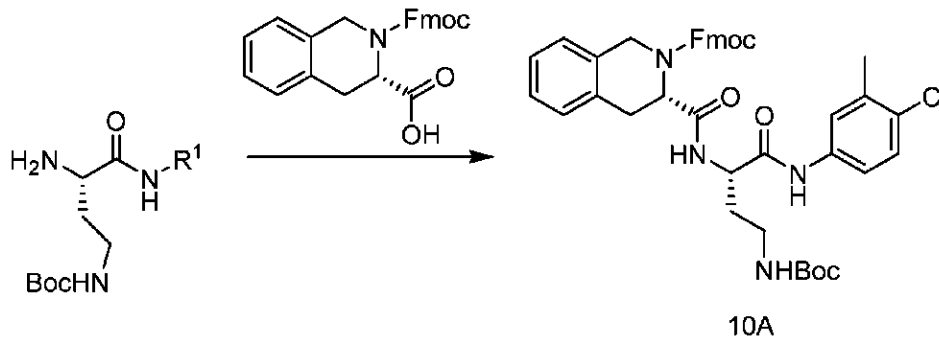
【化 8 3】



10-1

ステップ 10 A . ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキシブタン - 2 - イル ) カルバモイル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 中間体 10 A ) の合成。

## 【化 8 4】



10

## 【 0 1 7 7】

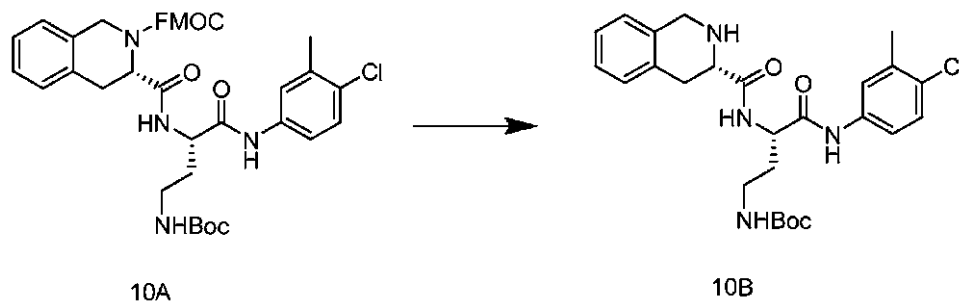
(S) - tert - ブチル ( 3 - アミノ - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - オキソブチル ) カルバメート ( 2 . 0 6 g 、 6 . 0 3 m m o l ) の D M F ( 2 0 m L ) 中溶液中に、0 で ( S ) - 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 2 . 1 9 g 、 5 . 4 8 m m o l ) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 2 . 8 6 m L 、 1 6 . 4 4 m m o l ) を加えた。5 分後、H A T U ( 3 . 1 2 g 、 8 . 2 2 m m o l ) を少しずつ加え、混合物を 0 で 2 時間攪拌した。水 ( 2 0 m L ) を加え、得られた白色沈殿物を濾過して集めた。固体を D C M に溶解し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮して、オレンジ色油状物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー ( E A / イソヘキサン ) により精製して、3 . 2 g ( 7 7 % ) の中間体 1 0 A を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> , 3 6 3 K ) 9.49 ( s , 1 H ) , 7.92 - 7.81 ( m , 2 H ) , 7.75 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.68 - 7.56 ( m , 2 H ) , 7.47 - 7.37 ( m , 3 H ) , 7.37 - 7.28 ( m , 3 H ) , 7.26 ( d , J = 8.6 H z , 1 H ) , 7.23 - 7.09 ( m , 4 H ) , 6.15 ( s , 1 H ) , 4.75 ( t , J = 5.6 H z , 1 H ) , 4.64 ( d , J = 15.7 H z , 1 H ) , 4.53 ( d , J = 15.7 H z , 1 H ) , 4.48 - 4.20 ( m , 4 H ) , 3.22 - 3.09 ( m , 2 H ) , 2.95 - 2.77 ( m , 2 H ) , 2.27 ( s , 3 H ) , 1.93 - 1.78 ( m , 1 H ) , 1.71 ( dtd , J = 13.9 , 8.0 , 6.1 H z , 1 H ) , 1.36 ( s , 9 H ) .

20

ステップ 1 0 B . tert - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ブチル ) カルバメート ( 中間体 1 0 B ) の合成。

30

## 【化 8 5】



40

## 【 0 1 7 8】

中間体 1 0 A ( 3 . 2 g 、 4 . 4 m m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中溶液を、ジエチルアミン ( 1 5 m L ) で処理した。1 時間後、反応混合物を濃縮し、トルエン中で再度懸濁し、濃縮した ( 2 回 ) 。得られた粗生成物をクロマトグラフィー ( M e O H 、 0 . 3 % N H <sub>3</sub> / D C M ) により精製して、1 . 6 6 g ( 7 5 % ) の中間体 1 0 B を白色固体として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 5 0 0 . 2 ; 実測値 5 0 1 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> = 1 . 7 2 分 ( 方法 4 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 10.15 ( s , 1 H ) , 8.14 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.63 - 7.54 ( m , 1 H ) , 7.

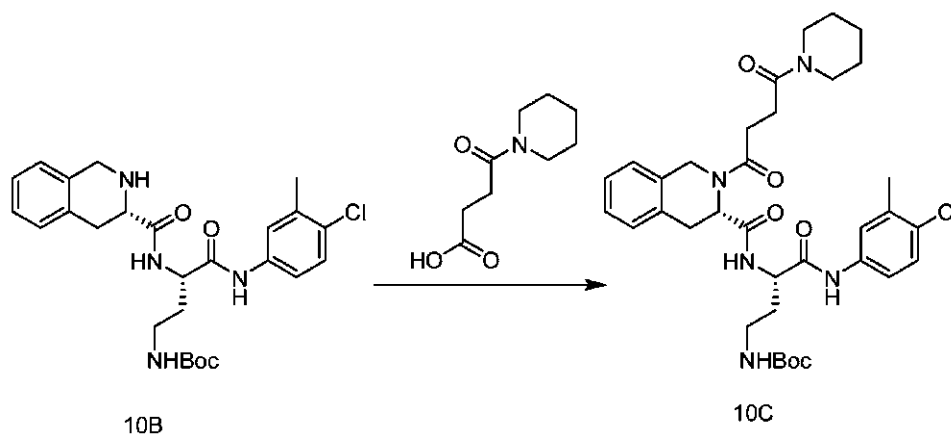
50

4.5 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.75 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.45 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 2H), 3.49 (dd,  $J = 10.0, 4.7$  Hz, 1H), 3.06 - 2.86 (m, 3H), 2.82 - 2.58 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 - 1.66 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

ステップ 10C: *tert*-ブチル((*S*)-4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-3-((*S*)-2-(4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブチル)カルバメート(中間体 10C)の合成。

【化 8 6】

10



20

【0179】

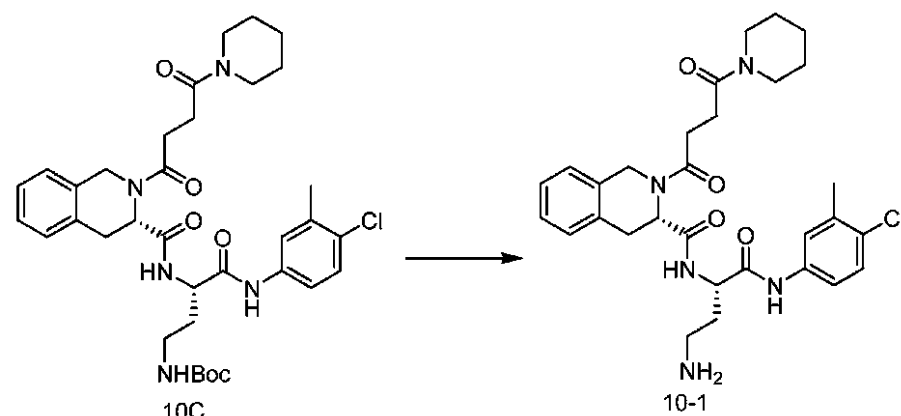
中間体 10B (60 mg、0.12 mmol) および 4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタン酸 (33 mg、0.18 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液を、DIEA (83  $\mu$ L、0.48 mmol) および HATU (91 mg、0.24 mmol) で処理した。12 時間後、反応混合物を DCM (5 mL) と 1M HCl 水溶液 (5 mL) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、次いで DCM (5 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、Boc 保護化中間体 10C を得た。LCMS [ $m/z$ ]  $C_{35}H_{46}ClN_5O_6$  の計算値: 667.3; 実測値 668.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>、 $t_R = 2.65$  分 (方法 4)。

30

【0180】

ステップ 10D: (*S*)-N-((*S*)-4-アミノ-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 10-1) の合成。

【化 8 7】



40

【0181】

50



粗製の間mediate 10 C を D C M ( 5 m L ) および T F A ( 1 m L ) に溶解した。4 時間後、溶媒を真空下で除去し、得られた粗生成物をクロマトグラフィー ( 0 . 7 M N H <sub>3</sub> / M e O H / D C M ) により精製して、43 m g ( 63 % ) の化合物 10 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 567 . 3 ; 実測値 568 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 11 分 ( 方法 4 )。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363 K) 7.61 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.37 - 6.79 (m, 6H), 5.21 - 4.50 (m, 3H), 4.43 - 4.23 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.96 (br s, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.58 (dt, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.51 (br s, 2H), 1.37 (br s, 4H), NH<sub>2</sub>, NHAr は観測されず。

10

【 0 1 8 2 】

上記実施例 10 に示した通りの手順で、以下の表 10 の化合物を適切な R<sup>1</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> 試薬を使用して調製した。

20

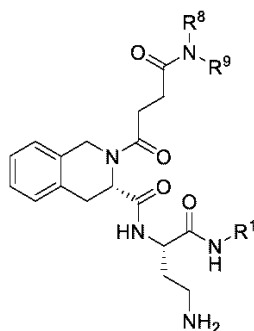
30

40

50

【表 10 - 1】

表 10



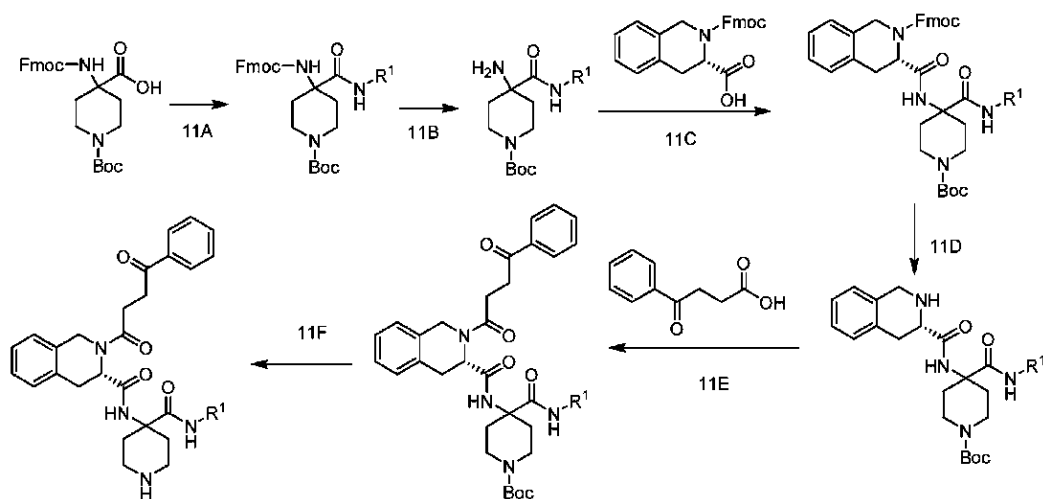
化合物番号	$\begin{array}{c} R^8 \\   \\ \text{---}N\text{---} \\   \\ R^9 \end{array}$	$R^1$	MS 計算 値	MS 実測 値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
10-1			567.3	568.3	4.11	5
10-2			569.2	570.3	3.29	5
10-3			582.3	583.4	1.92	5
10-4			620.2	621	1.95	5
10-5			613.4	614.1	7.49	5
10-6			585.3	586.1	5.94	5

【表 10 - 2】

10-7			587.4	588.1	6.18	5
10-8			599.4	600.1	6.49	5
10-9			609.3	611	7.19	5
10-10			607.3	609	7.15	5
10-11			621.3	623	7.51	5
10-12			609.3	611	7.57	5

## スキーム 11

【化 88】



## (実施例 11)

(S)-N-(4-((2-クロロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物 11-1)の合成

10

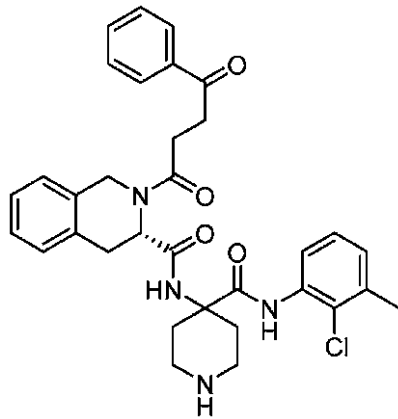
20

30

40

50

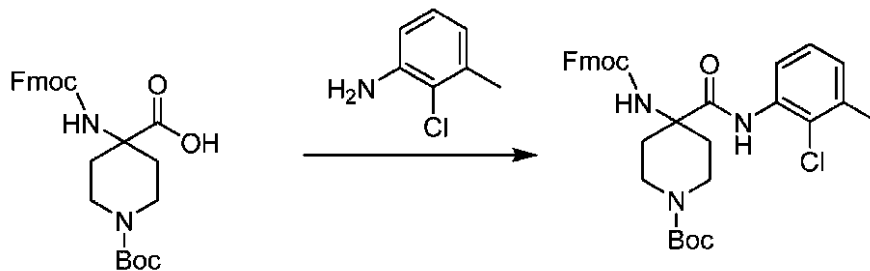
## 【化 8 9】



11-1

ステップ 11 A . *tert* - ブチル 4 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( ( 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 中間体 11 A ) の合成。

## 【化 9 0】



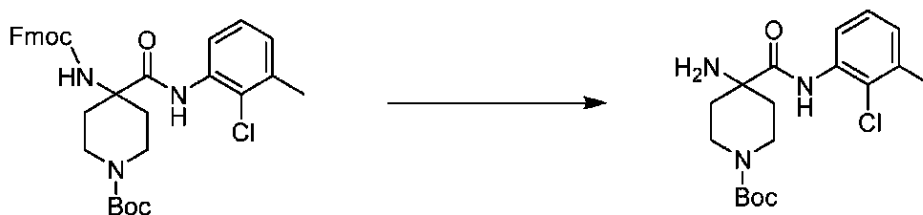
11A

## 【 0 1 8 3】

4 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 1 - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 130 mg、0.28 mmol ) の DCM ( 3 mL ) 中溶液を、1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチルプロパ - 1 - エン - 1 - アミン ( 74 μL、0.56 mmol ) で処理した。1 時間後、ピリジン ( 1 mL ) 中の 2 - クロロ - 3 - メチルアニリン ( 79 mg、0.56 mmol ) を加えた。終夜攪拌した後、反応混合物を DCM と HCl の 1 M 水溶液 ( 各 5 mL ) との間で分配した。相を相分離カートリッジに通し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をクロマトグラフィー ( EA / イソヘキサン ) により精製して、144 mg ( 87% ) の中間体 11 A を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : 589.2 ; 実測値 612.0 [ M + Na ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.04 分 ( 方法 4 )。

ステップ 11 B . *tert* - ブチル 4 - アミノ - 4 - ( ( 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 中間体 11 B ) の合成。

## 【化 9 1】



11A

11B

10

20

30

40

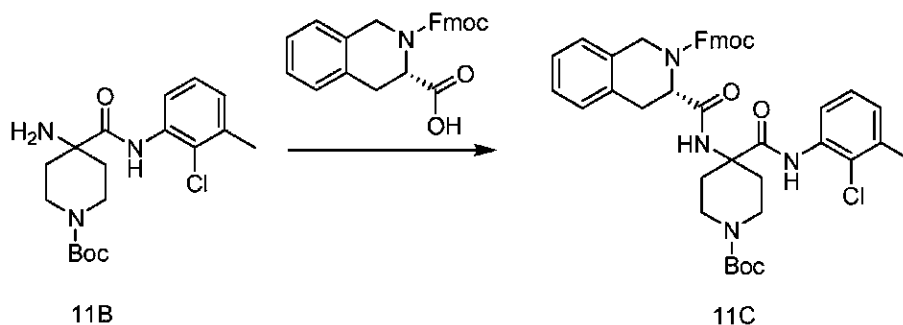
50

## 【 0 1 8 4 】

中間体 11A (144 mg、0.24 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液を、ジエチルアミン (1 mL) で処理した。6 時間後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を DCM / トルエンで共蒸発させ、クロマトグラフィー (MeOH (0.7 N NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、96 mg (50%) の中間体 11B を得た。LCMS [m/z] C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> の計算値: 367.2; 実測値 268.1 [M+H-Boc]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.51 分 (方法 4)。

ステップ 11C: tert-ブチル (S)-4-((2-クロロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 11C) の合成。

## 【 化 9 2 】

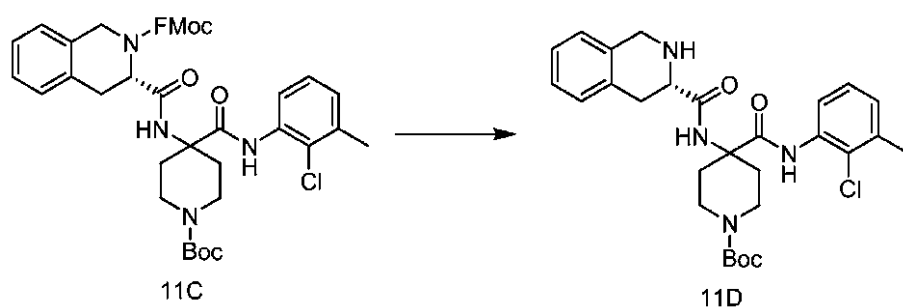


## 【 0 1 8 5 】

中間体 11B (95 mg、0.26 mmol) および (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (155 mg、0.39 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液を、DIEA (225 μL、0.26 mmol) および HATU (295 mg、0.8 mmol) で処理した。終夜撹拌した後、反応混合物を DCM と HCl の 1 M 水溶液 (各 5 mL) との間で分配した。水性層を DCM (5 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、208 mg (38%) の中間体 11C を得た。LCMS [m/z] C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 748.3; 実測値 771.0 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.85 分 (方法 4)。

ステップ 11D: tert-ブチル (S)-4-((2-クロロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 11D) の合成。

## 【 化 9 3 】



## 【 0 1 8 6 】

中間体 11C (206 mg、0.28 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液を、ジエチルアミン (1 mL) で処理した。6 時間後、反応混合物を濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー (MeOH (0.7 N NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、75 mg (35%) の中間体 11D を得た。LCMS [m/z] C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 526

10

20

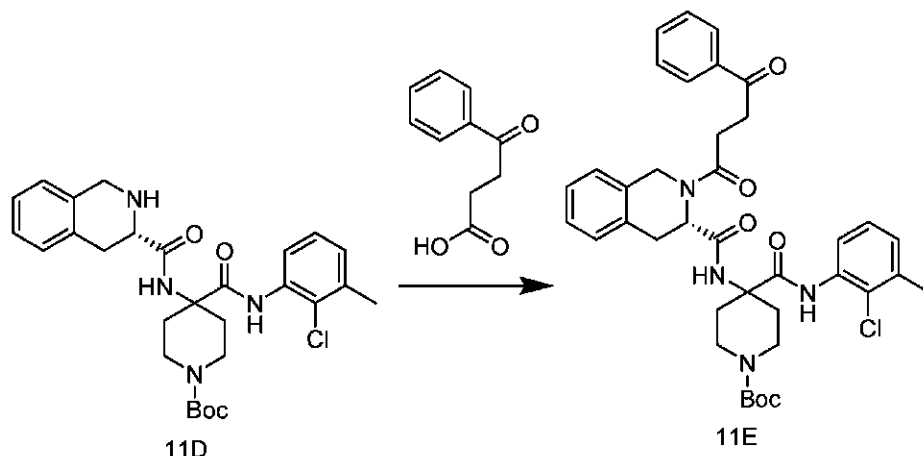
30

40

50

. 2 ; 実測値 527.1  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 1.63$  分 (方法 4)。  
 ステップ 11E . tert - ブチル (S) - 4 - ( ( 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル )  
 カルバモイル ) - 4 - ( 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4  
 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート  
 ( 中間体 11E ) の合成。

【化 9 4】

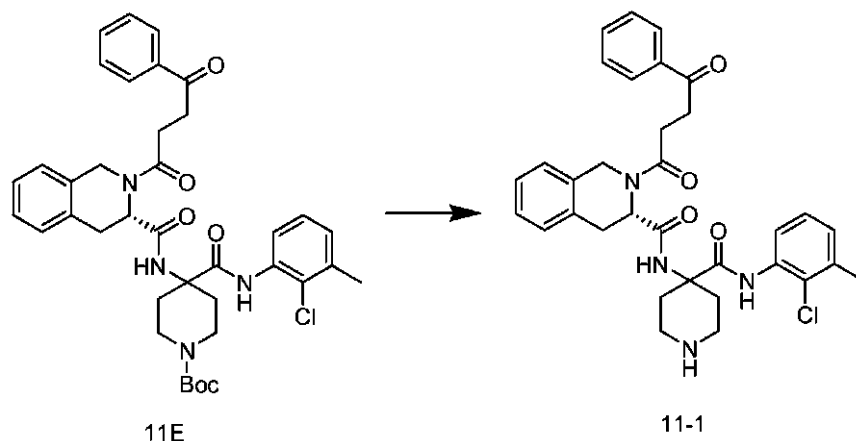


【0187】

中間体 11D (75 mg、0.14 mmol) および 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン  
 酸 (51 mg、0.29 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液を、N - エチル - N - イソ  
 プロピルプロパン - 2 - アミン (120  $\mu$ l、0.71 mmol) および HATU (16  
 2 mg、0.43 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合  
 物を DCM (5 mL) と 1M HCl 水溶液との間で分配した。層を相分離カートリッジ  
 を使用して分離し、次いで DCM (5 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を濃縮し、  
 粗生成物をクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、56 mg (57  
 %) の中間体 11E を得た。LCMS  $[m/z]$   $C_{38}H_{43}ClN_4O_6$  の計算値：686  
 6.3 ; 実測値 709  $[M+Na]^+$ 、 $t_R = 2.72$  分 (方法 4)。

ステップ 11F . (S) - N - ( 4 - ( ( 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル )  
 ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 ,  
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 11 - 1 ) の合成

【化 9 5】



【0188】

中間体 11E (56 mg、0.08 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液中に TFA (1 mL)  
 を加え、反応混合物を室温で撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物をクロマトグラ  
 フィー (0.7M  $NH_3$  / MeOH) / DCM) により精製して、34 mg (39%)

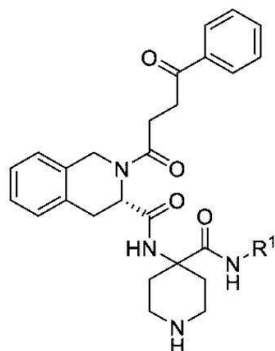
の化合物 11-1 を得た。LCMS [m/z]  $C_{33}H_{35}ClN_4O_4$  の計算値：586.2；実測値 587.1 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R = 3.99$  分（方法 4）。

【0189】

上記実施例 11 に示した通りの手順に従い、以下の表 11 の化合物を適切な R<sup>1</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 11-1】

表 11



化合物 番号	R <sup>1</sup>	MS 計算 値	MS 実測値 (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度方法
11-1		586.2	587.1	3.99	5
11-2		620.2	621	4.58	5
11-3		604.2	605.1	4.33	5
11-4		600.3	601.1	4.44	5
11-5		606.2	607	4.12	5

10

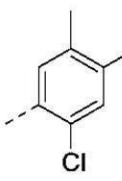
20

30

40

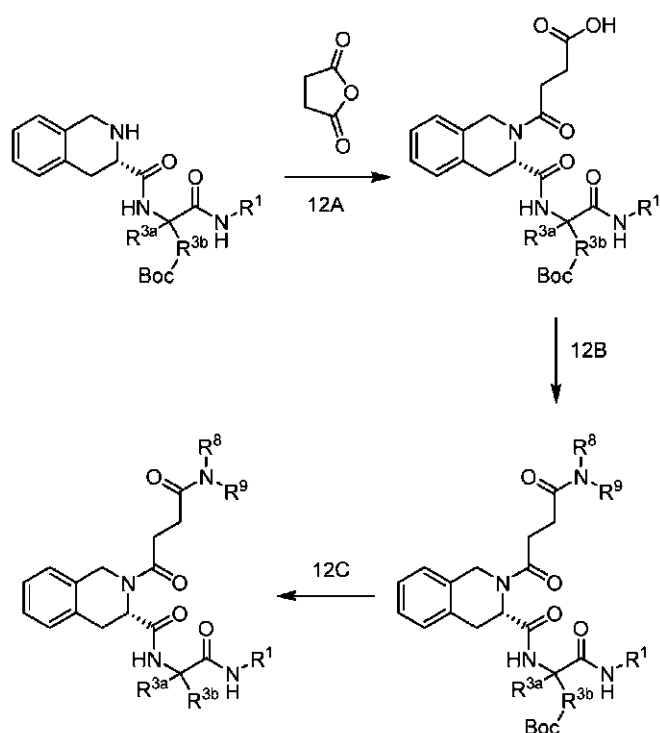
50

【表 1 1 - 2】

11-6		620.2	621	4.51	5
------	---	-------	-----	------	---

スキーム 1 2

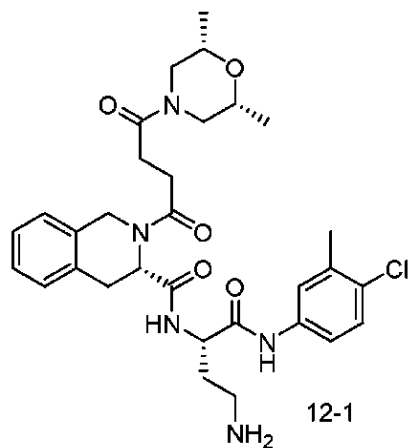
【化 9 6】



( 実施例 1 2 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 2 - 1 ) の合成

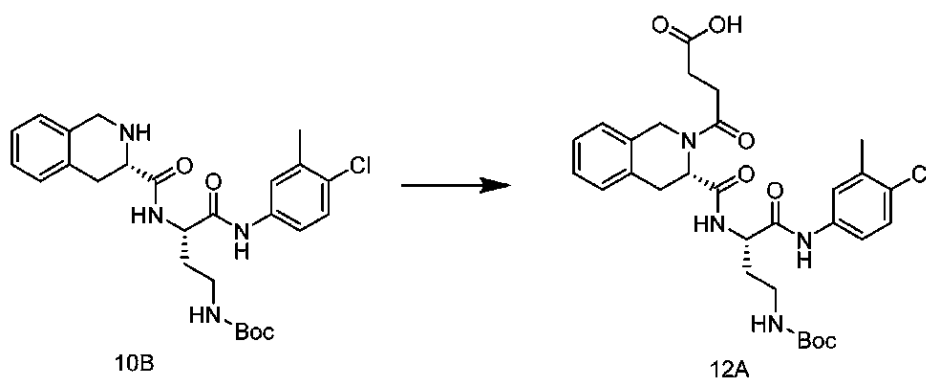
【化 9 7】





ステップ 12 A . 4 - ( ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 1 - オキシブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル) - 4 - オキシブタン酸 ( 中間体 12 A ) の合成。

【化 9 8】

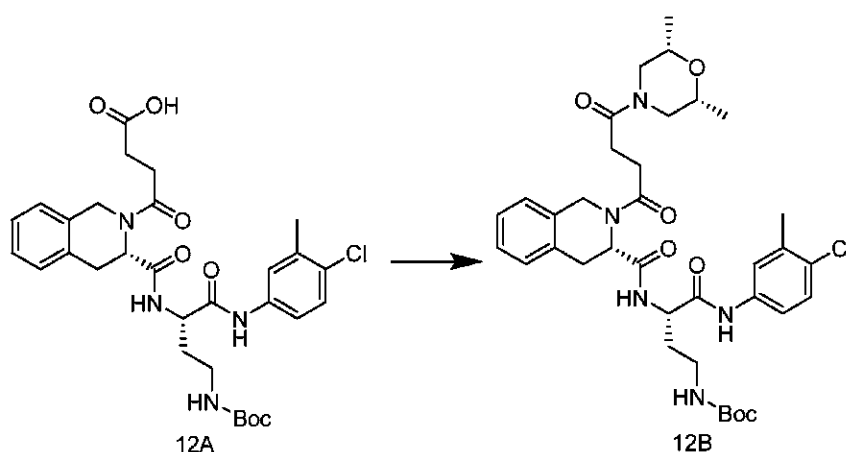


【 0 1 9 0】

DCM ( 10 mL ) 中の無水コハク酸 ( 0 . 23 g、2 . 26 mmol ) を、N<sub>2</sub> 下中間体 10 B ( 1 . 13 g、2 . 3 mmol ) の DCM ( 40 mL ) 中溶液に滴下添加した。36 時間後、溶媒を真空で除去し、粗生成物をクロマトグラフィー ( MeOH ( + 0 . 1 % AcOH ) / DCM ) により精製して、1 . 22 g ( 85 % ) の中間体 12 A を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> の計算値 : 600 . 2 ; 実測値 501 . 1 [ M - Boc ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2 . 35 分 ( 方法 4 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363K ) 11.68 ( br s, 1H ), 9.30 ( br s, 1H ), 7.52 ( br s, 1H ), 7.46 - 7.36 ( m, 1H ), 7.29 ( d, J = 8.7 Hz, 1H ), 7.26 - 7.15 ( m, 4H ), 6.16 ( br s, 1H ), 4.92 ( t, J = 5.4 Hz, 1H ), 4.83 - 4.74 ( m, 1H ), 4.66 ( br s, 1H ), 4.35 - 4.25 ( m, 1H ), 3.23 - 3.07 ( m, 2H ), 2.90 - 2.66 ( m, 4H ), 2.55 ( t, J = 6.3 Hz, 2H ), 2.32 ( s, 3H ), 1.86 ( dq, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H ), 1.68 ( dq, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H ), 1.39 ( s, 9H ), NH は観測されず。

ステップ 12 B . t e r t - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( ( 2 R , 6 S ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン) - 4 - オキシブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 4 - オキシブチル) カルバメート ( 中間体 12 B ) の合成。

【化 9 9】



【 0 1 9 1】

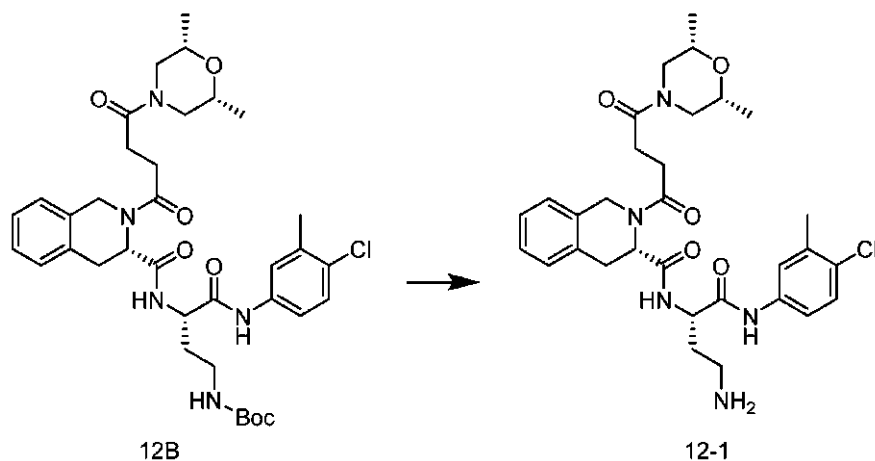
中間体 12 A ( 50 mg、0 . 083 mmol ) および ( 2 S , 6 R ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン ( 0 . 03 mL、0 . 21 mmol ) を DCM ( 3 mL ) に溶解した。D

IEA (0.07 mL、0.42 mmol) を、続いて10分後HATU (95 mg、0.25 mmol) を加えた。2時間後、反応混合物をDCM (5 mL) とHClの1 M水溶液 (5 mL) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層をDCM (5 mL) で再度抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮して中間体12Bを得、これを更には精製せずに直接使用した。

(S)-N-((S)-4-アミノ-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物12-1) の合成

【化100】

10



20

【0192】

中間体12BをDCM (4 mL) およびTFA (1 mL) の溶液中で2時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた粗製物をクロマトグラフィー (0.7 Mアンモニア / MeOH) / DCM) により精製して、46 mg (88%) の化合物12-1を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 597.3; 実測値 598.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.79分 (方法4)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363 K) 7.61 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.38 - 7.06 (m, 6H), 5.10 - 4.65 (m, 3H), 4.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.39 - 3.13 (m, 3H), 2.99 (br s, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 - 2.15 (br s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.78 (br s, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), NH<sub>2</sub>, NHArは観測されず。

30

【0193】

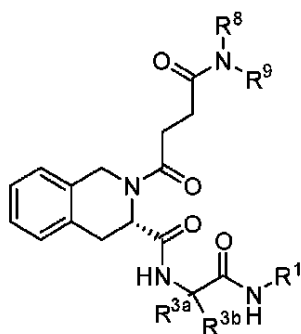
上記実施例12に示した通りの手順に従い、以下の表12の化合物を適切なR<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>試薬を使用して調製した。

40

50

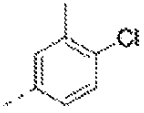
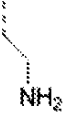

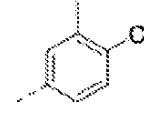

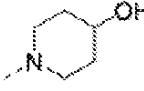
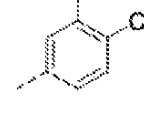
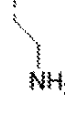

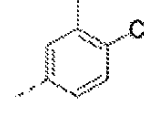

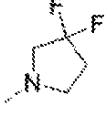
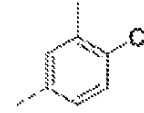

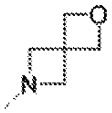
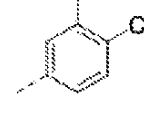
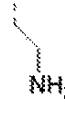

【表 12 - 1】

表 12



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	R <sup>8</sup> N(R <sup>8</sup> )R <sup>9</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-1		H		S		597.3	598.1	3.79	5
12-2		H		S		583.3	584.1	4.56	5
12-3		H		S		595.3	596.1	4.68	5
12-4		H		S		603.2	604.1	4.08	5

【表 1 2 - 2】

化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	*1 $R^{3a}/R^{3b}$ 立体化学	$R^8$ $N$ $R^9$	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-5		H		S		553.3	554.1	3.77	5
12-6		H		S		583.3	584.1	3.15	5
12-7		H		S		607.3	608.1	4.94	5
12-8		H		S		589.2	590.1	3.86	5
12-9		H		S		581.2	582.1	3.24	5
12-10		H		S		581.3	582.1	4.4	5

10


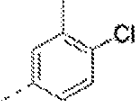
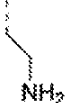
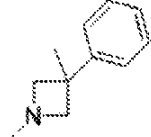
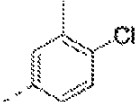

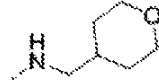
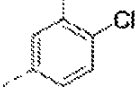
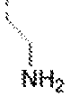
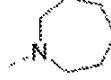
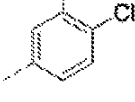
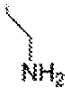

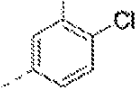

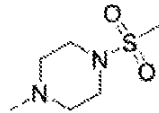
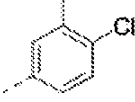

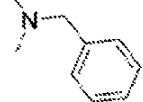
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-11		H		S		629.3	630.1	4.87	5
12-12		H		S		597.3	598.1	3.4	5
12-13		H		S		581.3	582.1	4.41	5
12-14		H		S		555.3	556.1	4.04	5
12-15		H		S		646.2	647	3.41	5
12-16		H		S		603.3	604.1	4.58	5

10


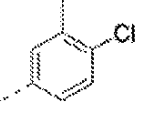
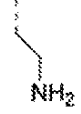
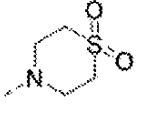
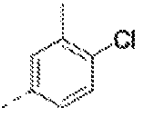
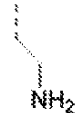
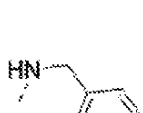
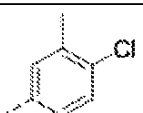

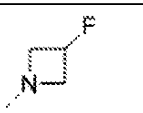
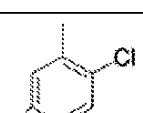

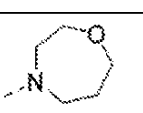
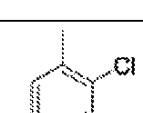
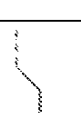
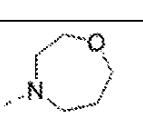
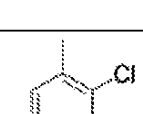
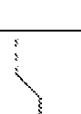
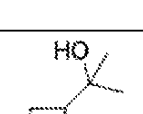
20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-17		H		S		617.2	618	3.17	5
12-18		H		S		589.2	590	4.15	5
12-19		H		S		557.2	558	3.44	5
12-20		H		S		583.3	584.1	3.39	5
12-21		H		R		583.3	584.1	3.39	5
12-22		H		S		597.3	598.1	3.47	5

10

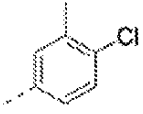
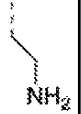
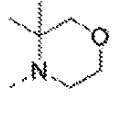
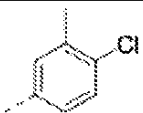


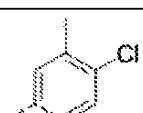

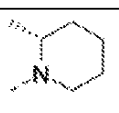
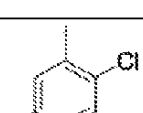

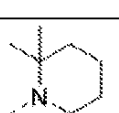
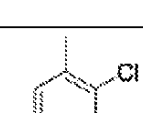
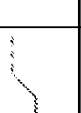
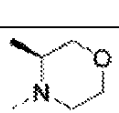
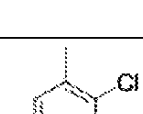
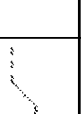
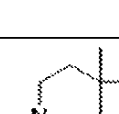
20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	*1 $R^{3a}/R^{3b}$ 立体化学	$R^8$ $N$ $R^9$	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-23		H		S		597.3	598.1	3.79	5
12-24		H		S		609.3	610.1	3.51	5
12-25		H		S		581.3	582.1	4.27	5
12-26		H		S		595.3	596.1	4.69	5
12-27		H		S		583.3	584.1	3.4	5
12-28		H		S		595.3	596.1	4.65	5

10

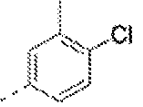
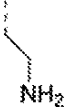

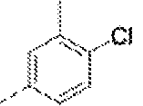

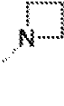
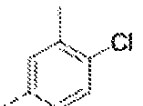

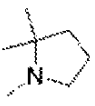
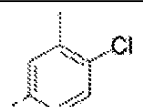


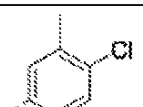

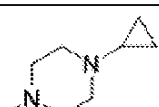
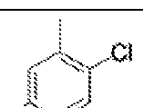

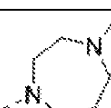
20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	*1 $R^{3a}/R^{3b}$ 立体化学	$R^8$ $R^9$	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-29		H		S		581.3	582.1	4.34	5
12-30		H		S		539.2	540	3.36	5
12-31		H		S		581.3	582.1	4.26	5
12-32		H		S		579.3	580.1	4.1	5
12-33		H		S		608.3	609.1	1.97	5
12-34		H		S		596.3	597.1	1.71	5

10

20

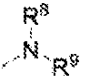
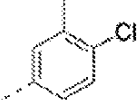


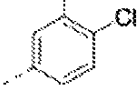

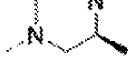
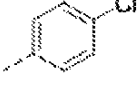
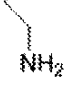
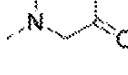
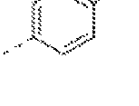
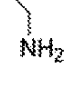

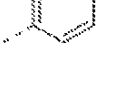
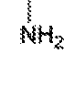


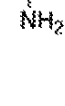
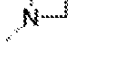
30

40

50



【表 1 2 - 7】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-35		H		S		596.3	597.1	1.68	5
12-36		H		S		596.3	597.1	1.93	5
12-37		H		S		596.3	597.1	2.9	5
12-38		H		S		629.3	630.1	4.74	5
12-39		H		S		595.3	596.1	4.67	5
12-40		H		S		595.3	596.1	4.6	5

10


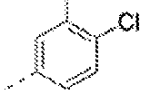

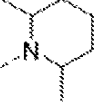
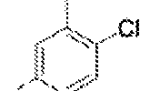

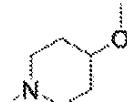
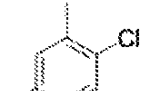

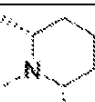
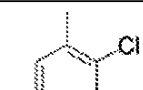

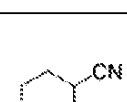
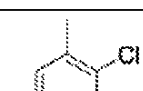


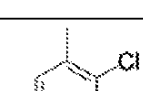


20

30

40

50

【表 1 2 - 8】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-41		H		S		595.3	596.1	4.61	5
12-42		H		S		597.3	598.1	3.66	5
12-43		H		S		595.3	596.1	4.62	5
12-44		H		S		592.3	593.1	3.51	5
12-45		H		S		567.3	568.1	3.89	5
12-46		H		S		567.3	568.1	3.94	5

10


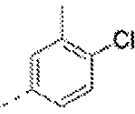
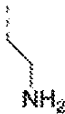
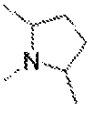
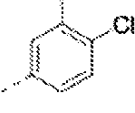


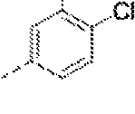
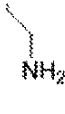
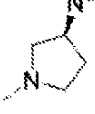
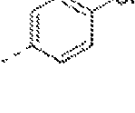
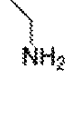
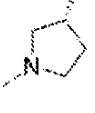
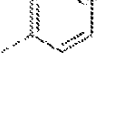
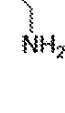
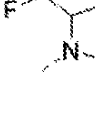
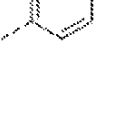
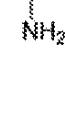

20

30

40

50

【表 1 2 - 9】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-47		H		S		581.3	582.1	4.01	5
12-48		H		S		569.2	570.1	3.07	5
12-49		H		S		596.3	597.1	2	5
12-50		H		S		596.3	597.1	1.91	5
12-51		H		S		621.2	622.1	4.26	5
12-52		H		S		621.2	622.1	4.18	5

10


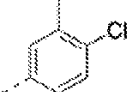

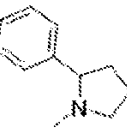
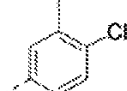


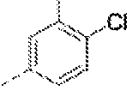

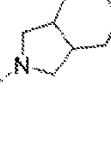
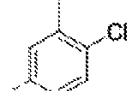

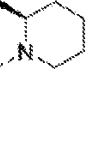
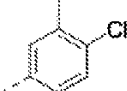

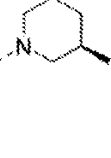
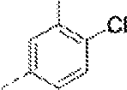

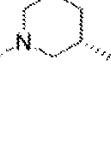
20

30

40

50

【表 12 - 10】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-53		H		S		629.3	630.1	1.77	5
12-54		H		S		629.3	630.1	4.84	5
12-55		H		S		607.3	608.1	4.67	5
12-56		H		S		581.3	582.1	4.22	5
12-57		H		S		581.3	582.1	4.31	5
12-58		H		S		581.3	582.1	4.29	5

10


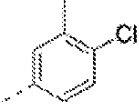
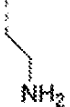
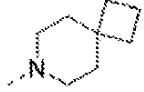
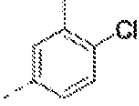

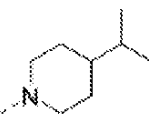
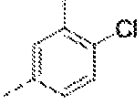

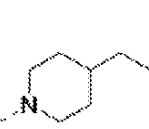
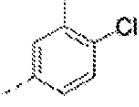

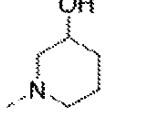
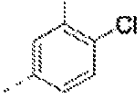

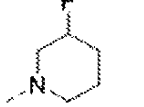
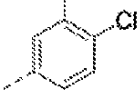
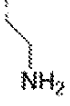

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 1】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-59		H		S		607.3	608.1	4.74	5
12-60		H		S		609.3	610.1	4.92	5
12-61		H		S		595.3	596.1	4.67	5
12-62		H		S		583.3	584.1	3.21	5
12-63		H		S		585.3	586.1	3.64	5
12-64		H		S		583.3	584.1	3.41	5

10


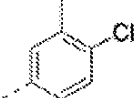


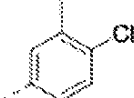


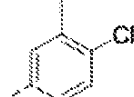

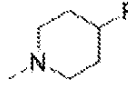
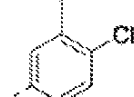

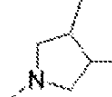
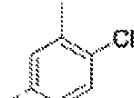

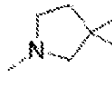
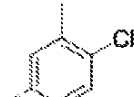


20

30

40

50

【表 1 2 - 1 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-65		H		S		581.3	582.1	4.15	5
12-66		H		S		579.3	580	4.08	5
12-67		H		S		585.3	586.1	3.62	5
12-68		H		S		581.3	582.1	3.97	5
12-69		H		S		579.3	580.1	4.11	5
12-70		H		S		578.2	579	3.27	5

10


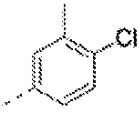
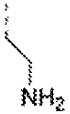
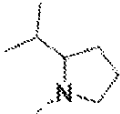
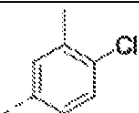

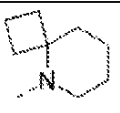
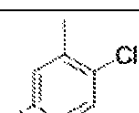

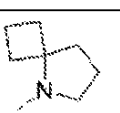
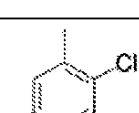
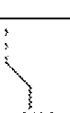
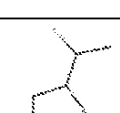
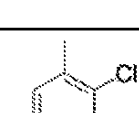
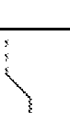
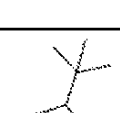
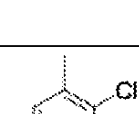
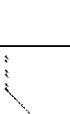
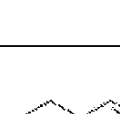
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 3】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-71		H		S		595.3	596.1	4.2	5
12-72		H		S		607.3	608.1	4.7	5
12-73		H		S		593.3	594.1	4.44	5
12-74		H		S		595.3	596.1	4.7	5
12-75		H		S		609.3	610.1	4.88	5
12-76		H		S		615.3	616.3	4.17	5

10


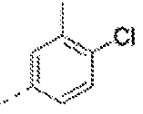

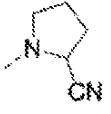
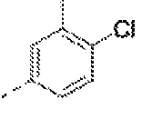
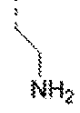
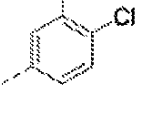
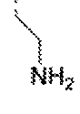
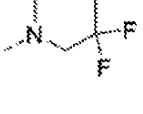
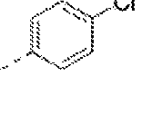
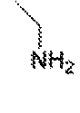
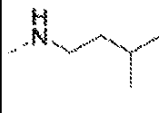
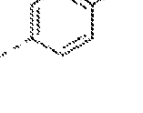
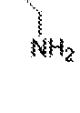
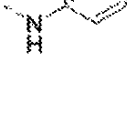
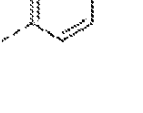
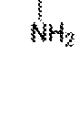

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 4】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-77		H		S		578.2	579.1	3.31	5
12-78		H		S		607.3	608.1	4.39	5
12-79		H		S		603.2	604.1	3.87	5
12-80		H		S		569.3	570.1	5.02	5
12-81		H		S		575.2	576.1	4.76	5
12-82		H		S		575.2	576	4.33	5

10

20


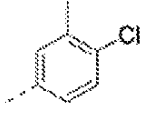

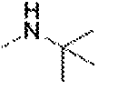
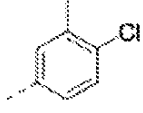
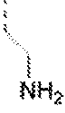
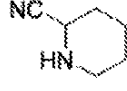
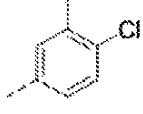

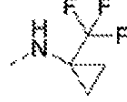
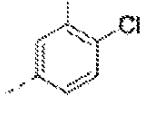

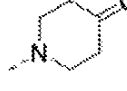
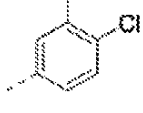

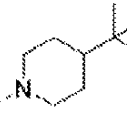
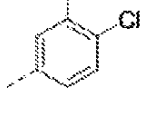
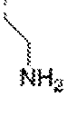
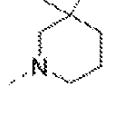
30

40

50



【表 1 2 - 1 5】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-83		H		S		555.3	556.1	4.7	5
12-84		H		S		592.3	593.1	3.6	5
12-85		H		S		607.2	608	3.61	5
12-86		H		S		581.2	582.1	2.89	5
12-87		H		S		623.3	624.1	5.22	5
12-88		H		S		595.3	596.1	4.61	5

10


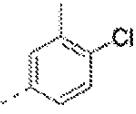
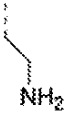

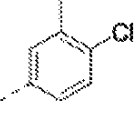

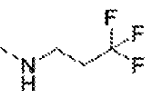
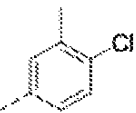

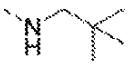
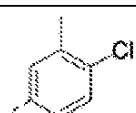

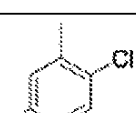


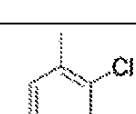

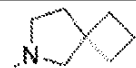
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 6】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-89		H		S		585.3	586.1	3.64	5
12-90		H		S		595.2	596	3.74	5
12-91		H		S		569.3	570.1	4.09	5
12-92		H		S		569.3	570.1	4.11	5
12-93		H		S		569.3	570.1	4.23	5
12-94		H		S		593.3	594.1	4.45	5

10

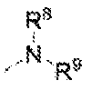
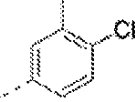
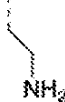
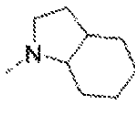
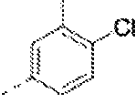

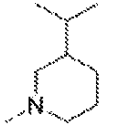
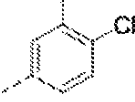

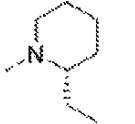
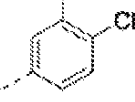
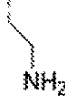
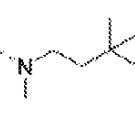
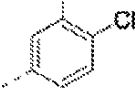
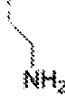
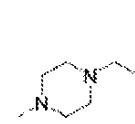
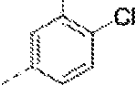
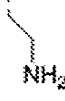
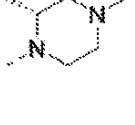
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 7】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-95		H		S		607.3	608.1	4.61	5
12-96		H		S		609.3	610.1	4.93	5
12-97		H		S		595.3	596.1	4.53	5
12-98		H		S		597.3	598.1	4.98	5
12-99		H		S		596.3	597.1	1.85	5
12-100		H		S		596.3	597.1	1.9	5

10

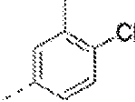
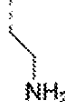
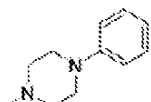
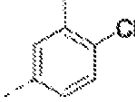
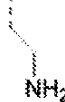
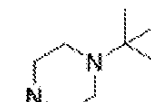
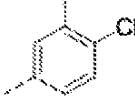

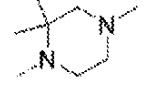
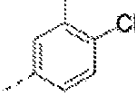

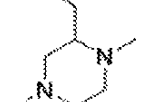
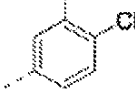
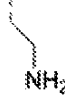
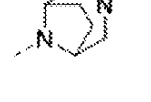
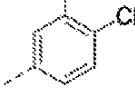
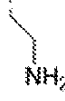
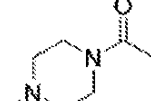
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 8】

化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	*1 $R^{3a}/R^{3b}$ 立体化学	$R^8$ $R^9$	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-101		H		S		644.3	645.1	4.46	5
12-102		H		S		624.3	625.1	2.05	5
12-103		H		S		610.3	611.1	2.18	5
12-104		H		S		610.3	611.1	2.02	5
12-105		H		S		608.3	609.1	2.01	5
12-106		H		S		610.3	611.1	3.02	5

10

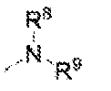
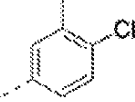
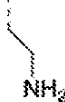
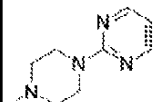
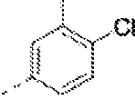

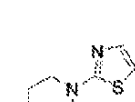
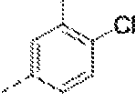

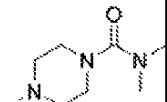
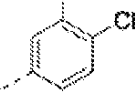
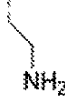

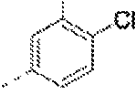
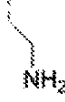
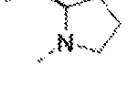
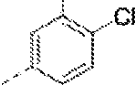
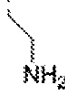
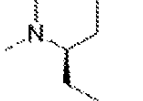
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 9】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-107		H		S		646.3	647.1	3.72	5
12-108		H		S		651.2	652	3.31	5
12-109		H		S		639.3	640.1	3.39	5
12-110		H		S		608.3	609.1	2	5
12-111		H		S		581.3	582.1	4.2	5
12-112		H		S		595.3	596.1	4.51	5

10


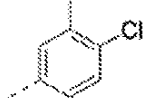

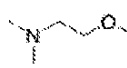
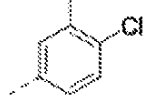


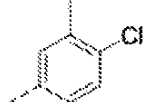

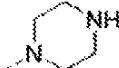
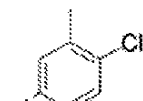

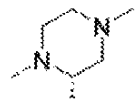
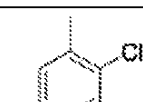


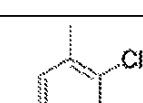

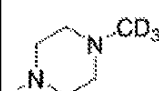
20

30

40

50

【表 1 2 - 2 0】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-113		H		S		571.3	572.1	3.45	5
12-114		H		S		583.3	584.1	4.5	5
12-115		H		S		568.3	569.1	1.78	5
12-116		H		S		596.3	597.1	1.86	5
12-117		H		S		607.3	608.1	3.33	5
12-118		H		S		585.3	586.1	1.83	5

10


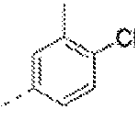
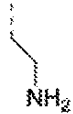
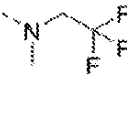
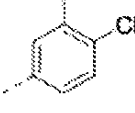
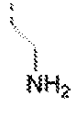
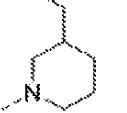
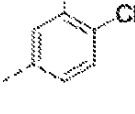
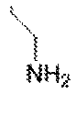
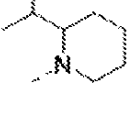
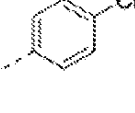
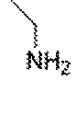
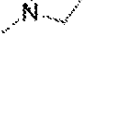
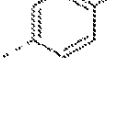
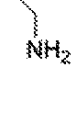

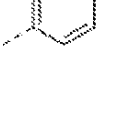
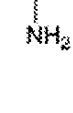
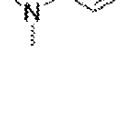
20

30

40

50

【表 1 2 - 2 1】

化合物 番号	$R^1$	$R^{3a}$	$R^{3b}$	*1 $R^{3a}/R^{3b}$ 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12- 119		H		S		595.2	596	3.96	5
12- 120		H		S		595.3	596.1	4.31	5
12- 121		H		S		609.3	610.1	4.87	5
12- 122		H		S		567.3	568.1	4.04	5
12- 123		H		S		567.3	568.1	4.05	5
12- 124		H		S		589.3	590	4.43	5

10


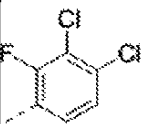

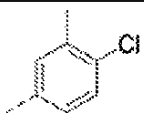

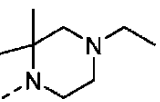
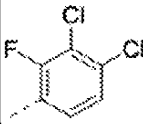
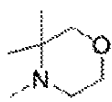
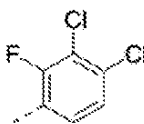
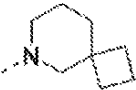
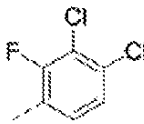

20

30

40

50

【表 1 2 - 2 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-125				NA		633.2	636	4.41	5
12-126		H		S		624.3	625.1	2.34	5
12-127				NA		661.2	664	3.89	5
12-128				NA		671.2	674	4.51	5
12-129				NA		633.2	636	4.34	5

10

20


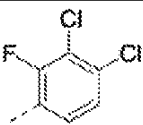
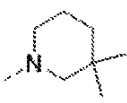
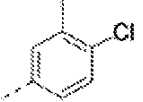

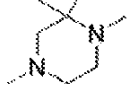
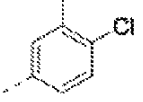

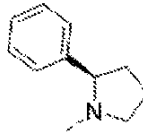
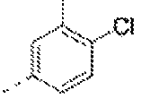

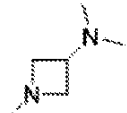
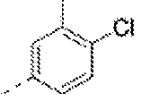
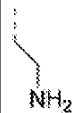

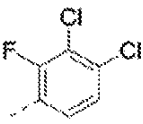

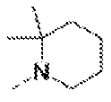
30

40

50



【表 1 2 - 2 3】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-130				NA		659.2	662.1	4.74	5
12-131		H		S		610.3	611.1	1.52	5
12-132		H		S		629.3	630.1	4.6	5
12-133		H		S		582.3	583.1	1.86	5
12-134		H		S		597.3	598.1	3.77	5
12-135				NA		659.2	662.1	4.42	5

10


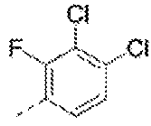


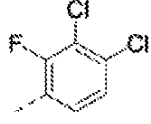

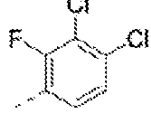


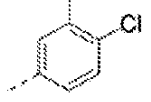
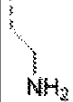

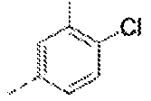
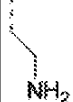
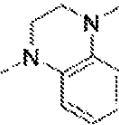
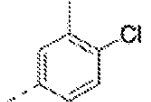


20

30

40

50

【表 1 2 - 2 4】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-136				NA		657.2	660	4.32	5
12-137				NA		647.2	650	4.29	5
12-138				NA		646.2	649	2.15	5
12-139		H		S		585.3	586.1	3.88	5
12-140		H		S		630.3	631.1	4.7	5
12-141		H		S		595.3	596.1	4.53	5

10


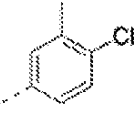


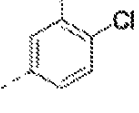

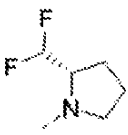
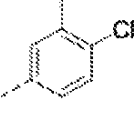


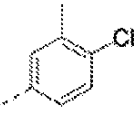

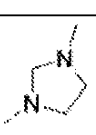
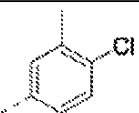

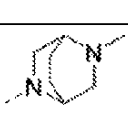
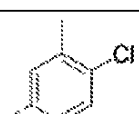

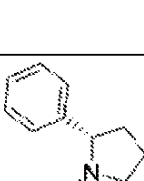
20

30

40

50

【表 1 2 - 2 5】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-142		H		S		595.3	596.1	4.59	5
12-143		H		S		603.2	604.1	4.04	5
12-144		H		S		585.3	586.1	3.94	5
12-145		H		S		568.3	569.1	1.91	5
12-146		H		S		608.3	609.1	2.00	5
12-147		H		S		629.3	631.1	4.87	5

10

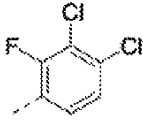

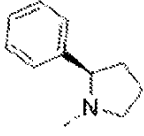
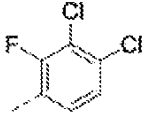

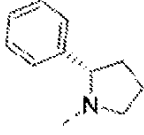
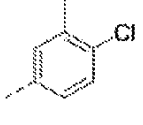

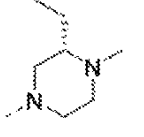
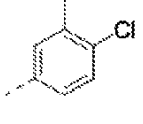
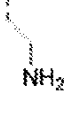
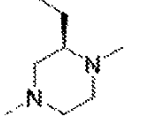
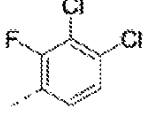


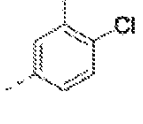

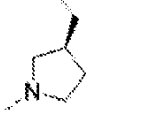
20

30

40

50

【表 1 2 - 2 6】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	R <sup>8</sup> N R <sup>9</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12- 148		H		S		667.2	668	4.65	5
12- 149		H		S		667.2	668	4.75	5
12- 150		H		S		610.3	611.1	4.49	5
12- 151		H		S		610.3	611.1	4.32	5
12- 152		H		S		631.2	632	4.5	5
12- 153		H		S		581.3	582.1	4.45	5

10


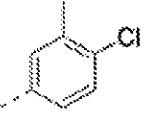
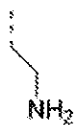
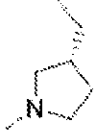
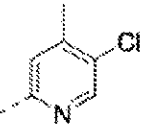

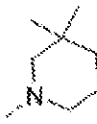
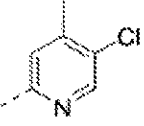

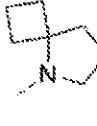
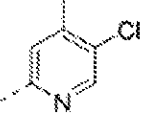
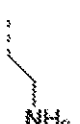
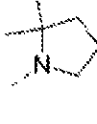
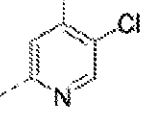


20

30

40

50

【表 1 2 - 2 7】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*1 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学		MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	純度 RT	純度 方法
12-154		H		S		581.3	582.1	4.38	5
12-155		H		S		596.3	597.3	3.94	5
12-156		H		S		594.3	595.3	3.82	5
12-157		H		S		582.3	583.4	3.79	5
12-158		H		S		608.3	609.4	4.24	5

スキーム 1 3

10

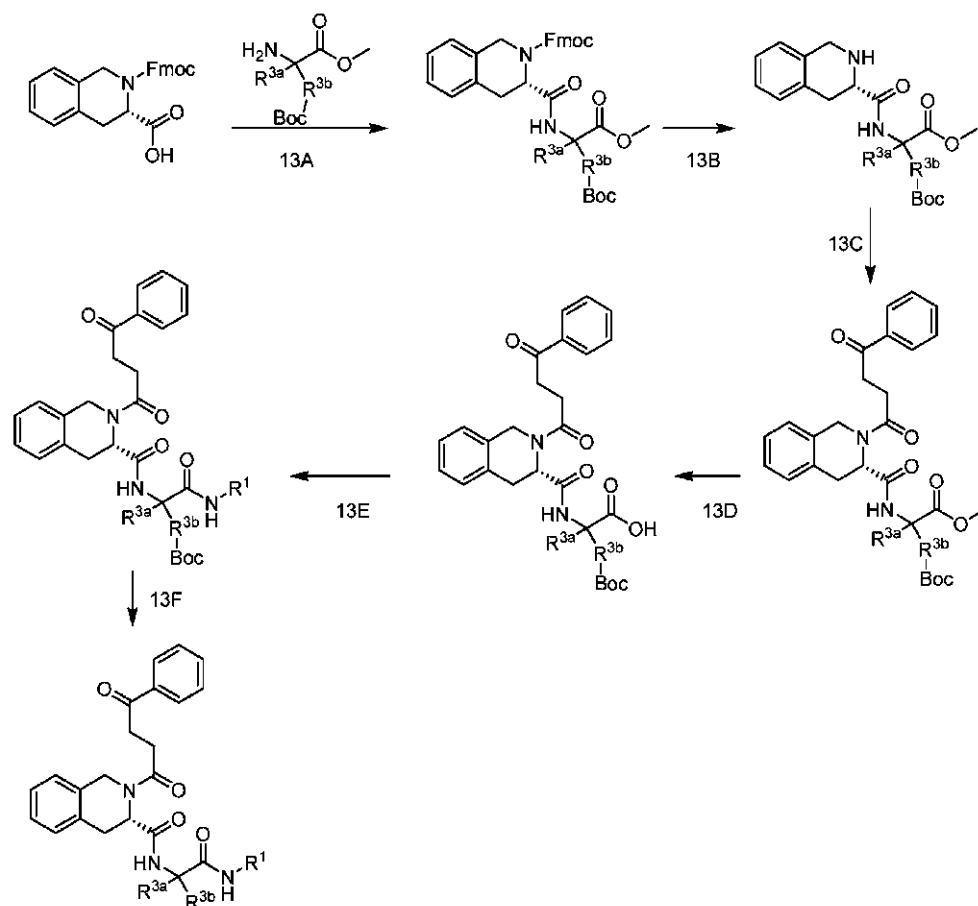
20

30

40

50

## 【化 1 0 1】



10

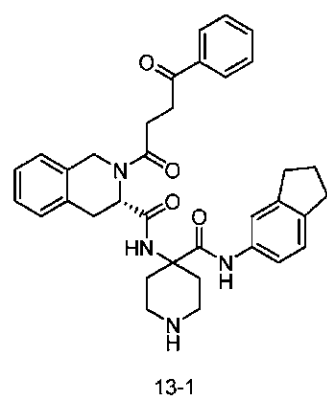
20

## ( 実施例 1 3 )

( ( S ) - N - ( 4 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) カルバモイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 3 - 1 ) の合成

30

## 【化 1 0 2】

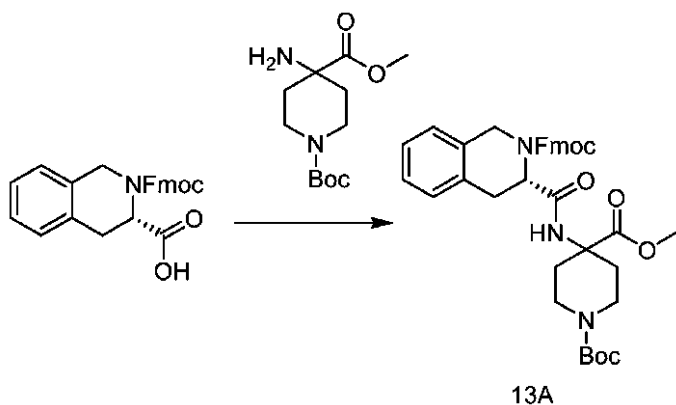


40

ステップ 1 3 A . 1 - ( tert - ブチル ) 4 - メチル ( S ) - 4 - ( 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート ( 中間体 1 3 A ) の合成。

50

## 【化 103】



10

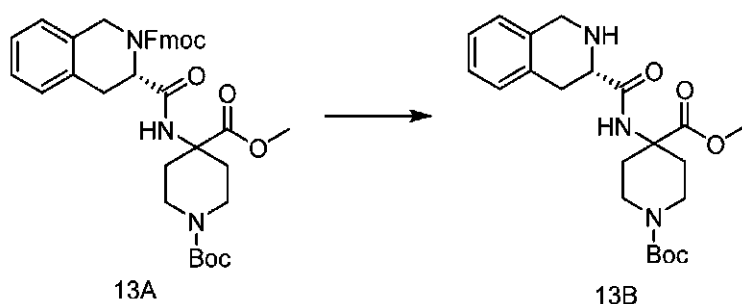
## 【0194】

(S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(1.7 g、4.3 mmol)および1-tert-ブチル4-メチル4-アミノピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1.0 g、3.9 mmol)のDCM(100 mL)中溶液中に、DIEA(3.0 mL、19.4 mmol)を、20分後HATU(4.4 g、11.6 mmol)を加えた。2時間後、反応混合物をDCM(5 mL)とHClの1 M水溶液(100 mL)との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層をDCM(100 mL)で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(EA/イソヘキサン)により精製して、2.6 g(93%)の中間体13を白色泡状固体として得た。LCMS[m/z]C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 639.3; 実測値662.1[M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=2.85分(方法4)。

20

ステップ13B. 1-(tert-ブチル)4-メチル(S)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(中間体13B)の合成。

## 【化 104】



30

## 【0195】

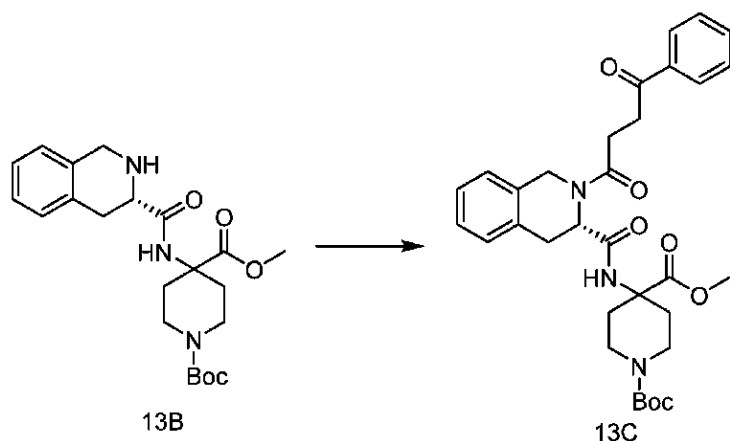
ジエチルアミン(5 mL、38.7 mmol)を、中間体13A(2.6 g、4.06 mmol)のDCM(8 mL、4.06 mmol)中溶液に加えた。30分後、反応混合物を真空で濃縮し、トルエン/DCMに溶解し、再度濃縮した(2回)。粗生成物をクロマトグラフィー(MeOH(+1% NH<sub>3</sub>)/DCM)により精製して、1.6 g(94%)の中間体13を白色粘着性固体として得た。LCMS[m/z]C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 417.2; 実測値418.2[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=1.36分(方法4)。

ステップ13C. (S)-1-tert-ブチル4-メチル4-(2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(中間体13C)の合成。

40

50

## 【化 105】



10

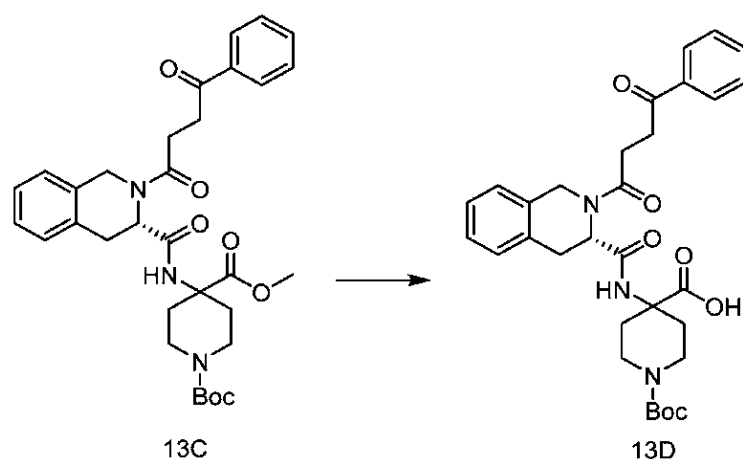
## 【0196】

中間体 13B (1.5 g、3.6 mmol) および 4-オキソ-4-フェニルブタン酸 (1.3 g、7.2 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液中に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3.13 mL、17.96 mmol) を加えた。10 分後、HATU (4.10 g、10.78 mmol) を加えた。2 時間後、反応混合物を DCM (20 mL) と HCl の 1 M 水溶液 (20 mL) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM (20 mL) で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、1 g (43%) の中間体 13C を粘着性黄色ゴム状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 577.7; 実測値 600.1 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.34 分 (方法 4)。

20

ステップ 13D. (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-4-カルボン酸 (中間体 13D) の合成。

## 【化 106】



30

40

## 【0197】

中間体 13C (1.06 g、1.835 mmol) の H<sub>2</sub>O / THF の混合物 (3 / 1、12 mL) 中溶液に、LiOH (0.439 g、18.35 mmol) を加えた。反応混合物を 36 時間撹拌し、次いで DCM (20 mL) で希釈した。水性層を 1 M HCl 水溶液 (15 mL) で酸性化した。層を分離し、水性層を DCM (20 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をクロマトグラフィー (EA (+1% AcOH) / イソヘキサン) により精製して、1.1 g (97%) の中間体 13D を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>

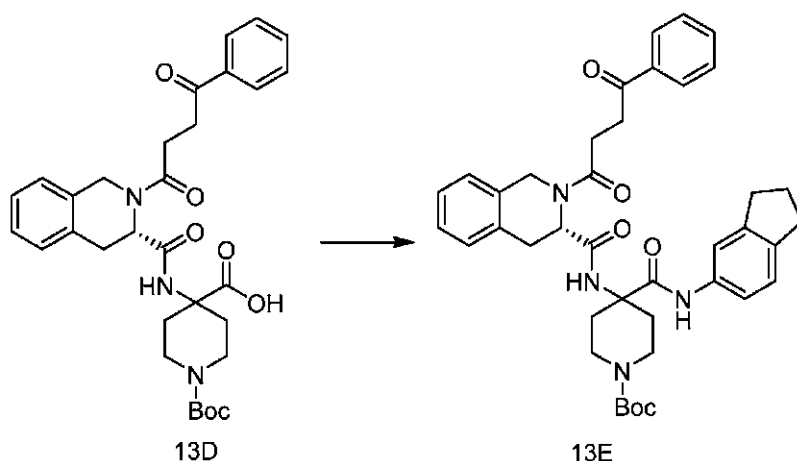
50



O<sub>7</sub>の計算値：563.3；実測値586.1 [M + Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.21分（方法4）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）12.36 (br s, 1H), 8.14 (br s, 0.5H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.78 (br s, 0.5H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.11 (m, 4H), 5.06 (見かけt, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.43 (d, J = 16.3 Hz, 0.5H), 3.60 (br s, 2H), 3.48 - 2.99 (m, 5H), 2.97 - 2.66 (m, 3H), 2.05 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (d, J = 4.6 Hz, 9H). ステップ13E: tert-ブチル(S)-4-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)-4-((2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体13D)の合成。

10

## 【化107】



20

## 【0198】

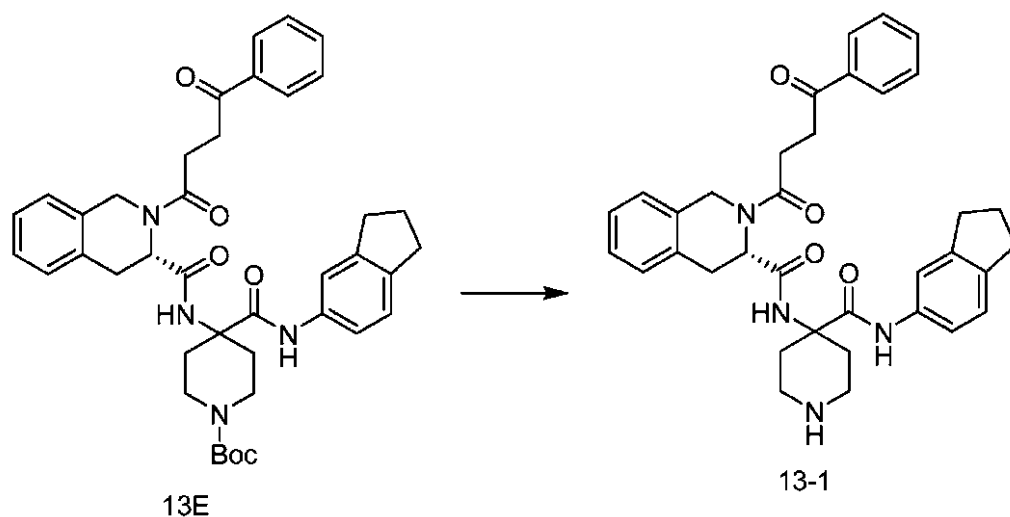
中間体13D（50mg、0.09mmol）および2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（35.4mg、0.27mmol）のDMF（3mL）中溶液中に、DIEA（0.08mL、0.44mmol）を加えた。反応混合物を50℃で10分間加熱し、HATU（101mg、0.266mmol）を加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌し、次いでDCM（5mL）とHClの1M水溶液（5mL）との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層をDCM（5mL）で再度抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮し、得られた粗製物をクロマトグラフィー（MeOH/DCM）により精製して、汚れた中間体13Eを得、これを更には精製せずに使用した。ステップ13F: ((S)-N-(4-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)カルバモイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物13-1)の合成。

30

40

50

## 【化 1 0 8】



10

## 【 0 1 9 9】

中間体 13E を DCM ( 5 mL ) および TFA ( 1 mL ) に溶解した。4 時間後、溶媒を除去し、粗生成物をクロマトグラフィー ( 0 . 7 M NH<sub>3</sub> / MeOH ) / DCM ) により精製して、16 mg ( 30 % ) の化合物 13 - 1 を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 578 . 3 ; 実測値 579 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 31 分 ( 方法 5 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363 K) 8.68 ( br s, 1H), 8.00 - 7.83 ( m, 2H), 7.62 ( t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 ( t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 ( br s, 2H), 7.25 - 7.18 ( m, 4H), 6.97 ( d, J = 8 . 2 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 ( m, 3H), 3.34 ( br s, 2H), 3.21 ( br s, 2H), 2 . 97 - 2.82 ( m, 4H), 2.79 - 2.73 ( m, 4H), 2.68 - 2.64 ( m, 1H), 2.62 - 2.55 ( m, 1H), 2.18 - 1.74 ( m, 6H), CH<sub>2</sub>NH, NHAr は観測されず。

20

## 【 0 2 0 0】

上記実施例 13 に示した通りの手順に従い、以下の表 13 の化合物を適切な R<sup>1</sup> 試薬を使用して調製した。

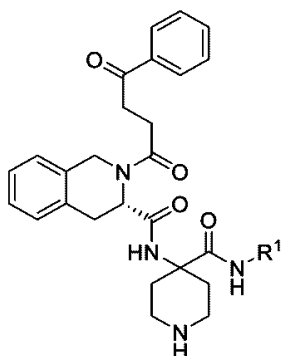
30

40

50

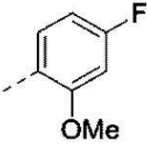
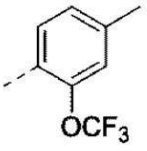
【表 13 - 1】

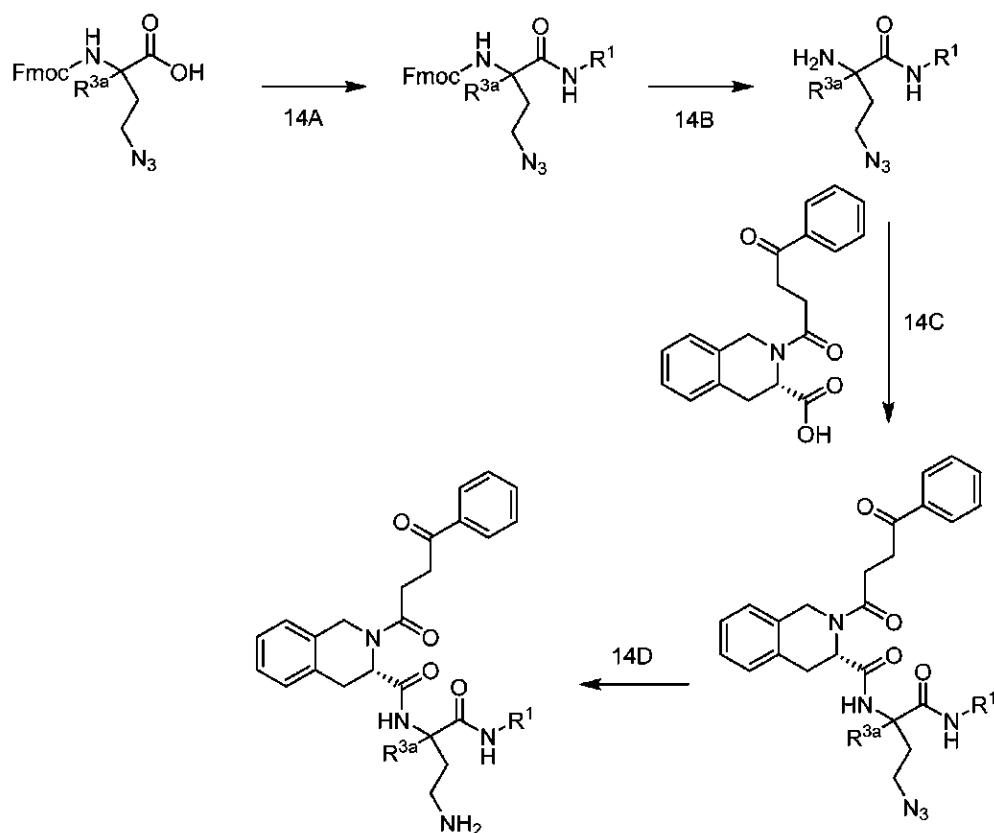
表 13



化合物番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
13-1		578.7	579.1	4.31	5
13-2		570.6	571.1	3.87	5
13-3		570.6	571.1	3.79	5
13-4		576.2	577.3	12.01	2
13-5		570.3	571.1	12.19	2

【表 13 - 2】

化合物番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度方法
13-6		560.2	561.1	11.22	2
13-7		610.2	611.1	11.89	2

スキーム 14  
【化 109】

(実施例 14)

(S)-N-((S)-4-アミノ-1-((2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物 14-1)の合成

10

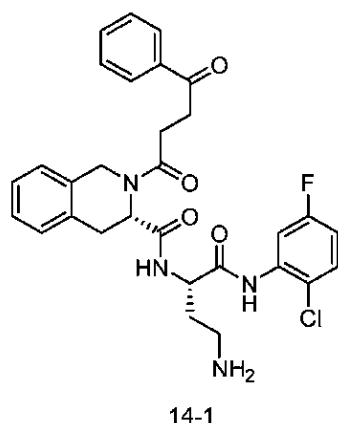
20

30

40

50

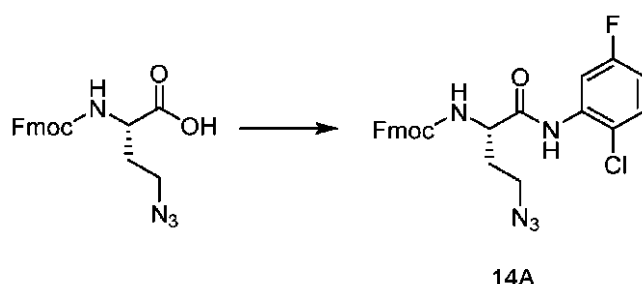
## 【化 1 1 0】



10

ステップ 1 4 A . ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( S ) - ( 4 - アジド - 1 - ( ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 1 4 A ) の合成。

## 【化 1 1 1】



20

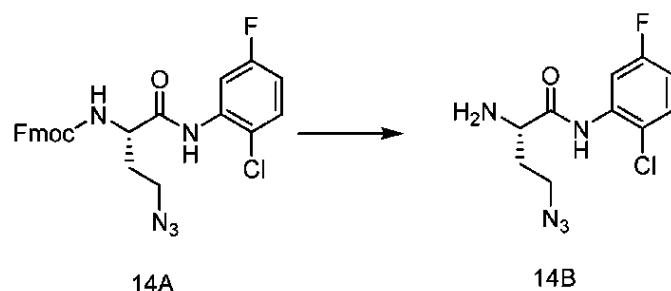
## 【 0 2 0 1】

( S ) - 2 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - アジドブタン酸 ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) の無水 D C M ( 1 5 m L ) 中溶液を、フレイムドライした丸底フラスコ中  $N_2$  下で 0 に冷却した。1 - クロロ - N , N - 2 - トリメチルプロパ - 1 - エン - 1 - アミン ( 0 . 1 8 m L 、 1 . 5 m m o l ) を加えた。1 0 分後、2 - クロロ - 5 - フルオロアニリン ( 1 0 8 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) の 1 : 1 D C M : ピリジン 2 m L 中溶液を加えた。1 0 分後、反応物を D C M で希釈し、ブライン ( 2 回 ) で洗浄した。有機層を乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) し、濃縮して粗製の中間体 1 4 A を得、これを更には精製せずに使用した。LCMS [ m / z ]  $C_{25}H_{21}ClFN_5O_3$  の計算値 : 4 9 3 . 1 ; 実測値 4 9 4 . 3 [ M + H ]  $^+$ 、 $t_R = 5 . 9$  分 ( 方法 1 ) 。

30

ステップ 1 4 B . ( S ) - 2 - アミノ - 4 - アジド - N - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ブタンアミド ( 中間体 1 4 B ) の合成。

## 【化 1 1 2】



40

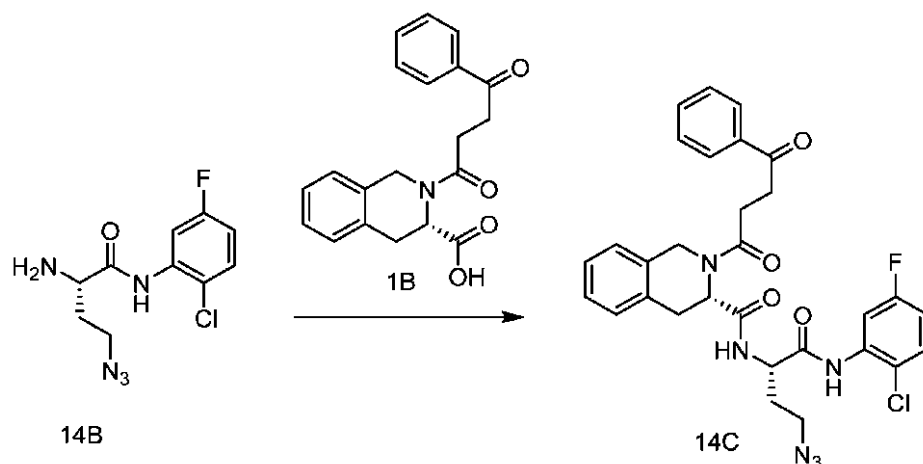
## 【 0 2 0 2】

50

ピロリジン (1 mL) を、中間体 14A の DCM (2 mL) 中溶液に加えた。30 分後、反応混合物を真空で濃縮した。得られた粗製物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、201 mg (75%) の中間体 B を得た。LCMS [m/z] C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算値: 271.1; 実測値 272.4 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.8 分 (方法 1)。

ステップ 14C: (S)-N-((S)-4-アジド-1-((2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (中間体 14C) の合成。

【化 113】

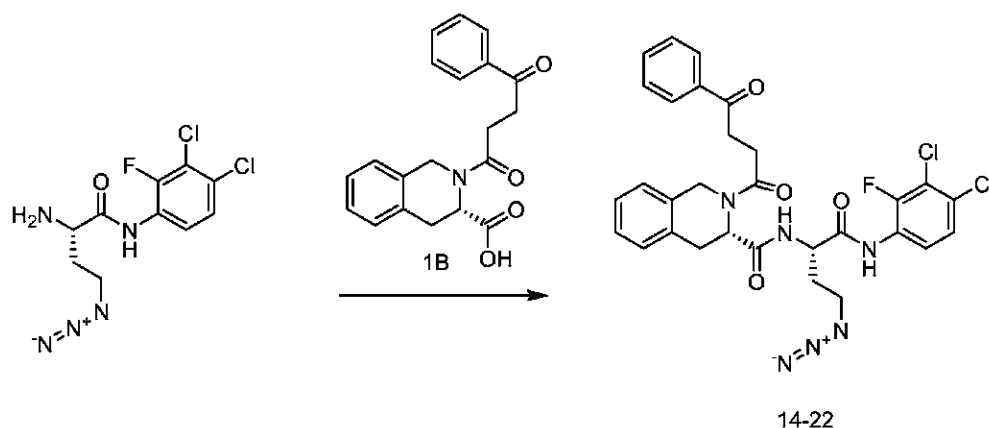


【0203】

中間体 14B (150 mg、0.55 mmol) および中間体 1B (170 mg、0.55 mmol) の DMF (2 mL) および THF (2 mL) 中溶液中に、DIEA (0.22 mL、1.26 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、HATU (191 mg、0.55 mmol) を加えた。反応混合物を 6 時間攪拌し、次いで EA で希釈し、水 (3 回)、NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した。得られた粗製物をクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製して、150 mg (51%) の中間体 14C を得た。LCMS [m/z] C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 590.2; 実測値 591.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.41 分 (方法 1)。

(S)-N-((S)-4-アジド-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 14-22) の合成

【化 114】



【0204】

10

20

30

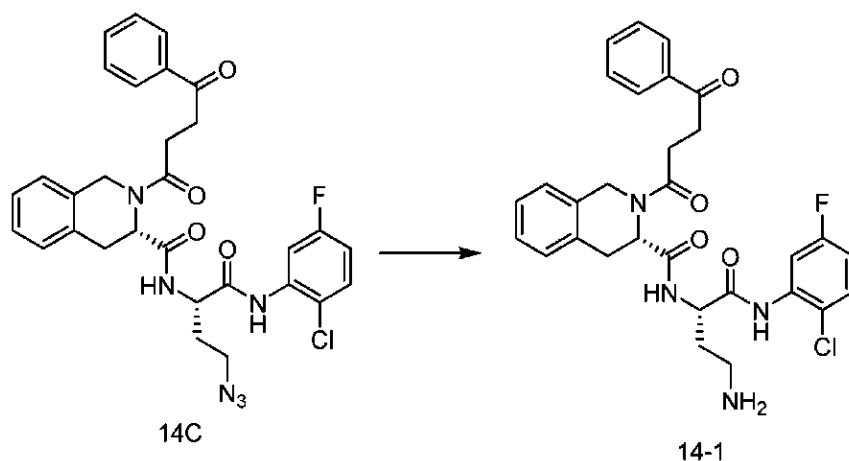
40

50

ステップ 14C に従い、(S)-2-アミノ-4-アジド-N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)ブタンアミドから化合物 14-22 を合成した。LCMS [m/z] C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 625.5; 実測値 627.9 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 8.33 分 (方法 3)。

ステップ 14D: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 14-1) の合成

【化 115】



【0205】

中間体 14C (150 mg、0.25 mmol) の THF (5 mL) 中溶液中に、H<sub>2</sub>O (0.2 mL) および PS-PPh<sub>3</sub> 樹脂 (250 mg、0.5 mmol 当量) を加えた。24 時間振盪した後、樹脂をセライトに通して濾過して除いた。得られた溶液を濃縮し、RP-HPLC (MeOH/H<sub>2</sub>O) により精製して、22.4 mg (16%) の化合物 14-1 を得た。LCMS [m/z] C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 564.2; 実測値 565.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 11.33 分 (方法 1)。

【0206】

上記実施例 14 に示した通りの手順に従い、以下の表 14 の化合物を適切な R<sup>1</sup> 試薬を使用して調製した。

10

20

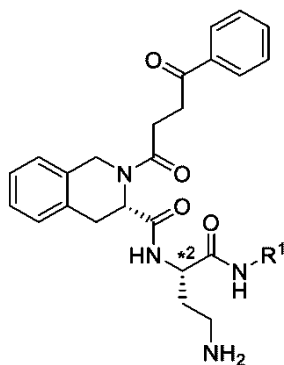
30

40

50

【表 14 - 1】

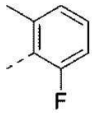
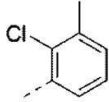
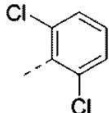
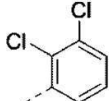
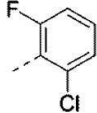
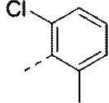
表 14



化合物番号	R <sup>1</sup>	* <sup>2</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
14-1		S	564.2	565	11.33	1
14-2		S	648.2	649.5	12.56	1
14-3		S	594.2	596.9	12.38	1
14-4		S	614.1	615	11.68	1



【表 1 4 - 2】

化合物番号	R <sup>1</sup>	* <sup>2</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
14-5		S	544.3	545	10.3	1
14-6		S	560.2	561.3	11.76	1
14-7		S	580.2	581.3	11.24	1
14-8		S	580.2	581	11.91	1
14-9		S	564.2	565.4	10.92	1
14-10		S	560.2	561.1	11.3	1

10

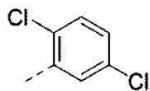
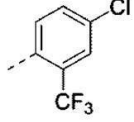
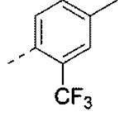
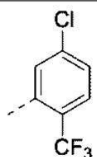
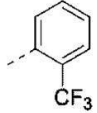
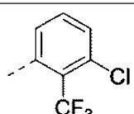
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

化合物番号	R <sup>1</sup>	* <sup>2</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
14-11		S	580.2	581	11.8	1
14-12		S	614.2	615	12.14	1
14-13		S	594.3	595	11.69	1
14-14		S	614.2	615	11.93	1
14-15		S	580.2	581	11.34	1
14-16		S	614.2	615	11.73	1

10

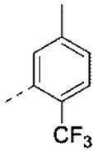
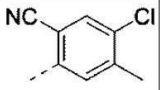
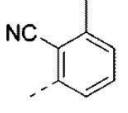
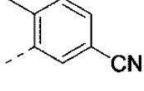
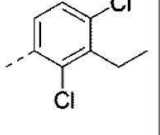
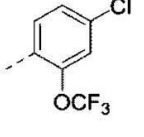
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

化合物番号	R <sup>1</sup>	* <sup>2</sup> R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
14-17		S	594.3	595	11.7	1
14-18		S	585.2	586	11.64	1
14-19		S	551.3	552.4	10.88	1
14-20		S	551.3	552	10.83	1
14-21		S	608.2	609	12.82	1
14-23		S	630.2	631.3	12.49	1

10

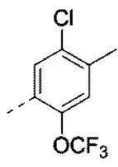
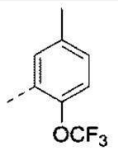
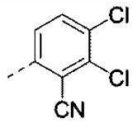
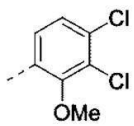
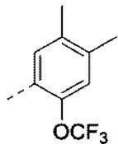
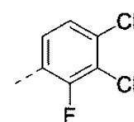
20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

化合物番号	R <sup>1</sup>	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
14-24		S	644.2	645.2	12.5	1
14-25		S	610.2	611.3	11.94	1
14-26		S	605.2	606	4.27	5
14-27		S	610.2	613.1	12.36	1
14-28		S	624.3	625.1	12.13	1
14-29		R	598.2	600.9	6.66	3

スキーム 1 5

10

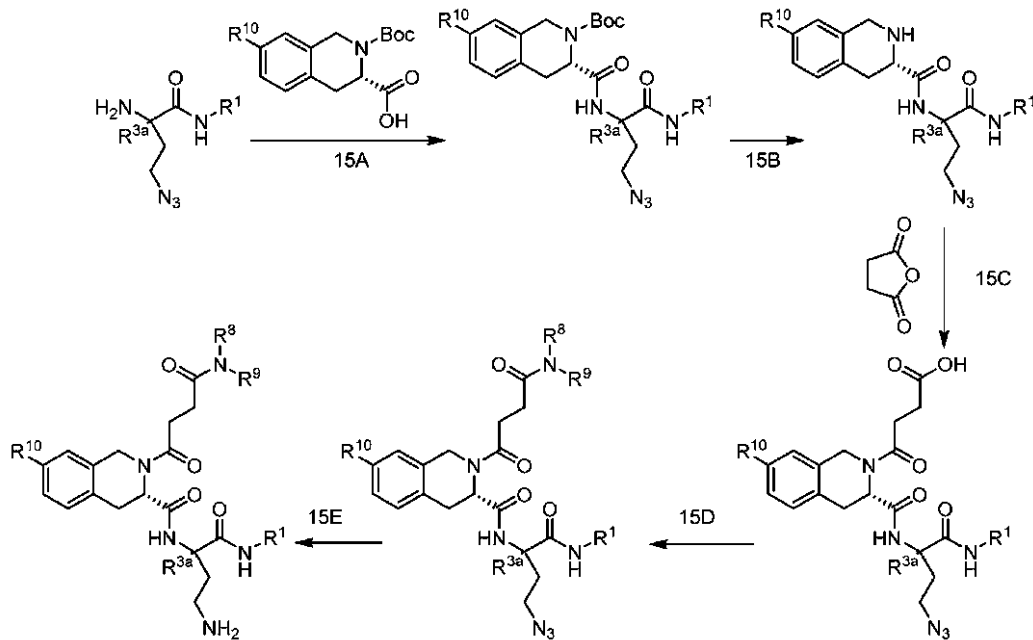
20

30

40

50

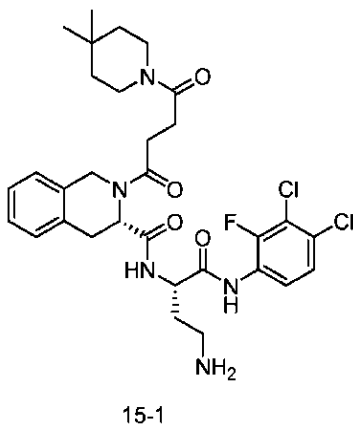
## 【化 1 1 6】



## ( 実施例 1 5 )

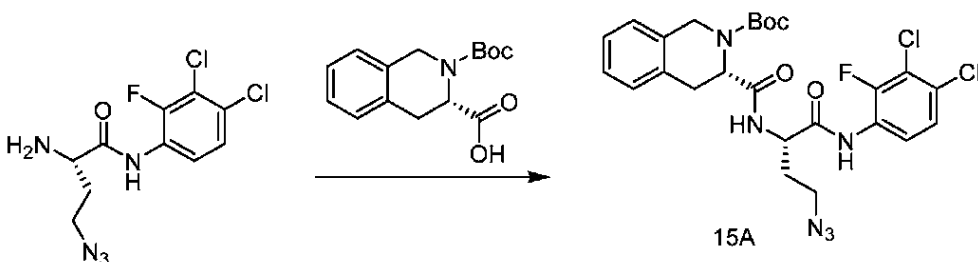
( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 5 - 1 ) の合成

## 【化 1 1 7】



ステップ 1 5 A . tert - ブチル ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 4 - アジド - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバモイル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 中間体 1 5 A ) の合成。

## 【化 1 1 8】



10

20

30

40

50

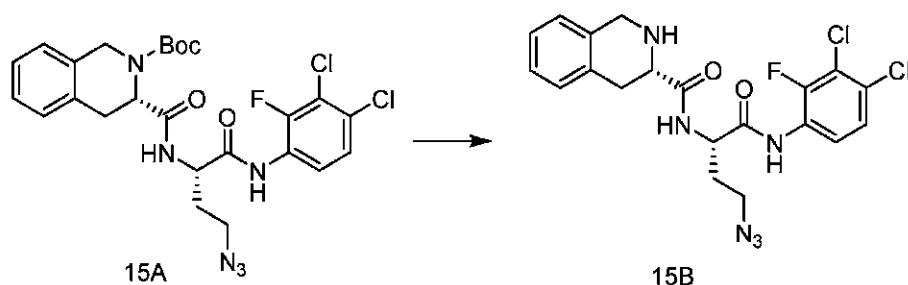
## 【0207】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(500mg、1.8mmol)および(S)-2-アミノ-4-アジド-N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)ブタンアミド(600mg、1.98mmol)のDMF(3mL)およびTHF(8mL)中溶液中に、0 でDIEA(0.79mL、4.5mmol)を、続いてHATU(0.69g、1.8mmol)を加えた。5時間後、反応物をEAで希釈し、H<sub>2</sub>O(3回)およびNaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、次いで乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、660mg(65%)の中間体15Aを得た。LCMS[m/z]C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>の計算値:564.2;実測値564.4[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=6.1分(方法1)。

10

ステップ15B.(S)-N-((S)-4-アジド-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(中間体15B)の合成。

## 【化119】



20

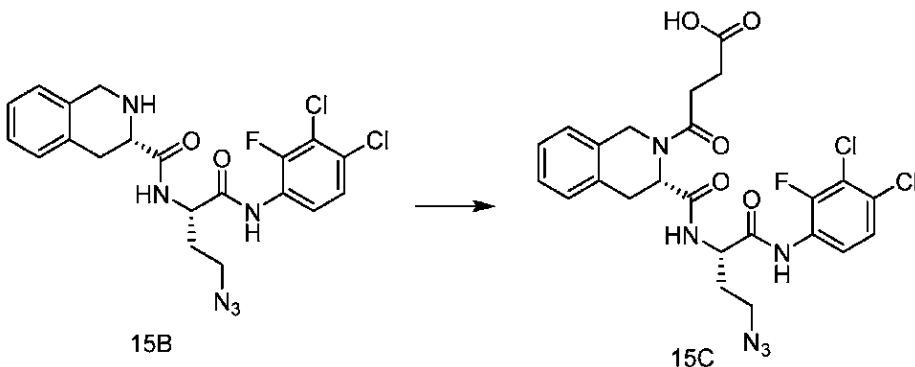
## 【0208】

中間体15A(2.1g、3.7mmol)のDCM(8mL)中溶液中に、ジオキサン中4N HCl(2.79mL、11.17mmol)を加えた。5時間後、反応物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、1.5g(87%)の中間体15Bを得た。LCMS[m/z]C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の計算値:464.1;実測値465.1[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=4.3分(方法1)。

30

ステップ15C.4-((S)-3-((S)-4-アジド-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-4-オキソブタン酸(中間体15C)の合成。

## 【化120】



40

## 【0209】

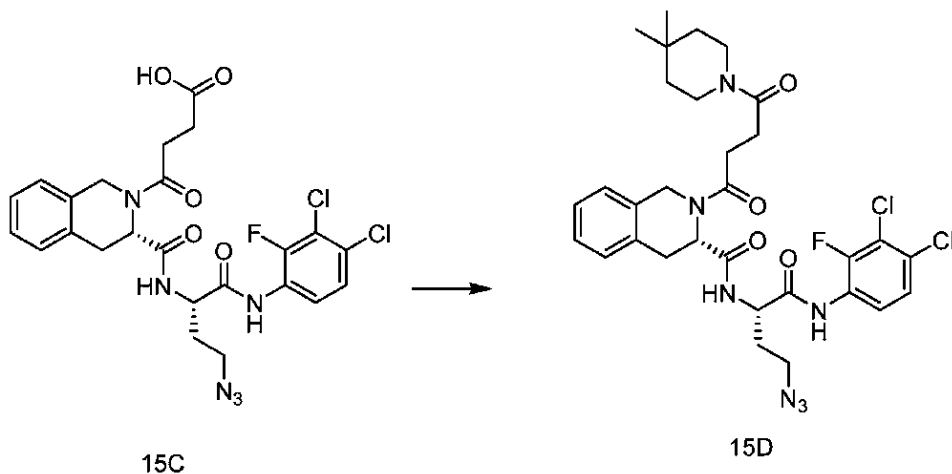
中間体15B(1.5g、3.2mmol)のDCM(10mL)中溶液中に、NEt<sub>3</sub>(0.45mL、3.2mmol)および無水コハク酸(0.32g、3.2mmol)を加えた。18時間後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH/DC

50

M)により精製して、1.5 g (83%)の中間体15Cを得た。LCMS [m/z] C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 564.1; 実測値 565.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.08分(方法1)。

ステップ15D: (S)-N-((S)-4-アジド-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-((4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(中間体15D)の合成。

【化121】

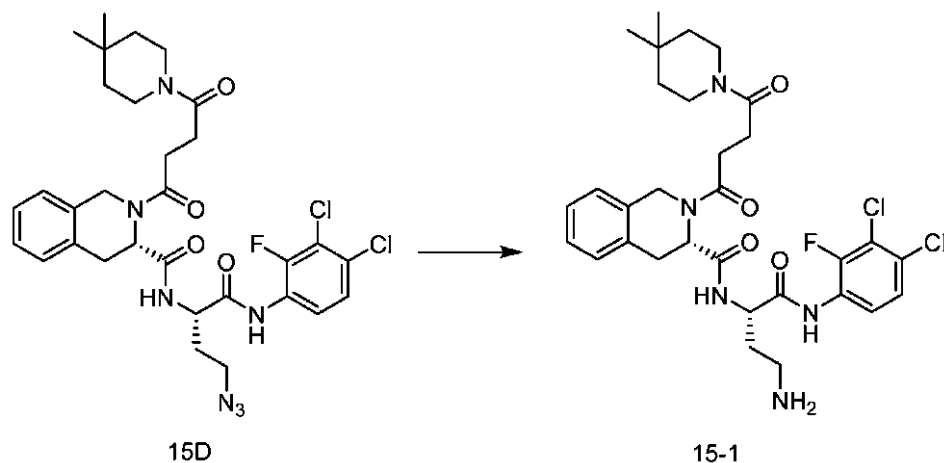


【0210】

中間体15C(0.2 g、0.35 mmol)のDMF(2 mL)中溶液中に、0 で DIEA(0.22 mL、1.2 mmol)、4,4-ジメチルピペリジン(52 mg、0.35 mmol)およびHATU(0.14 g、0.37 mmol)を加えた。2時間後、反応物をEAで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン)により精製して、0.2 g(86%)の中間体15Dを得た。LCMS [m/z] C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>の計算値: 659.2; 実測値 660.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.04分(方法1)。

ステップ15E: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-((4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物15-1)の合成。

【化122】



【0211】

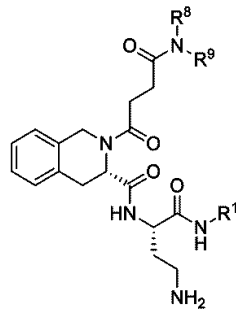
中間体15D(92 mg、0.14 mmol)のTHF(5 mL)中溶液中に、H<sub>2</sub>O

(0.1 mL) および PS-PPh<sub>3</sub> 樹脂 (210 mg、0.42 mmol 当量) を加えた。24 時間振盪した後、樹脂をセライトに通して濾過して除いた。得られた溶液を濃縮し、RP-カラムクロマトグラフィー (MeOH/H<sub>2</sub>O) により精製して、10.4 mg (12%) の化合物 15-1 を得た。LCMS [m/z] C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 633.2; 実測値 634.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.75 分 (方法 1)。  
【0212】

上記実施例 15 に示した通りの手順に従い、以下の表 15 の化合物を適切な N R<sup>8</sup> および N R<sup>9</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 15 - 1】


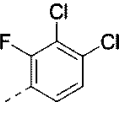
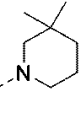
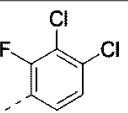
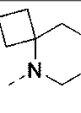
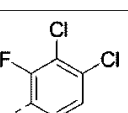
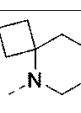
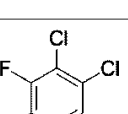
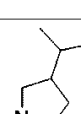
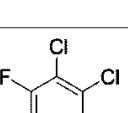
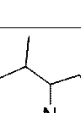
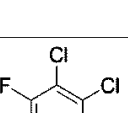
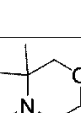
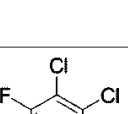
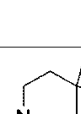
表 15



化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-1	H			633.2	634	12.63	1
15-2	H			619.2	620	12.19	1
15-3	H			633.2	634.3	12.69	1
15-4	H			619.2	620.5	12.43	1
15-5	H			634.2	635	10.25	1



【表 15 - 2】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-6	H			633.2	634	12.65	1
15-7	H			645.2	647	7.14	3
15-8	H			653.2	655.8	6.56	3
15-9	H			633.2	635	6.93	3
15-10	H			633.2	635	6.83	3
15-11	H			635.2	637.9	5.49	3
15-12	H			647.2	648	3.61	5

10


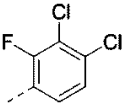
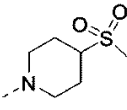
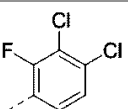
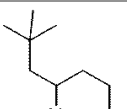
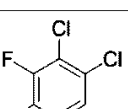
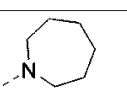
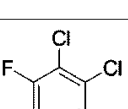
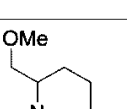
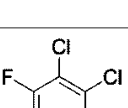
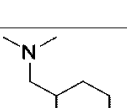
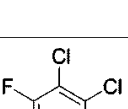
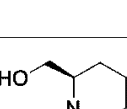
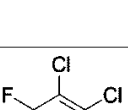
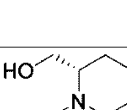
20

30

40

50

【表 15 - 3】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-13	H			683.2	683.9	3.42	5
15-14	H			675.3	676	5.8	5
15-15	H			619.2	620	4.47	5
15-16	H			649.2	650	4.37	5
15-17	H			662.3	663	2.75	5
15-18	H			635.2	636	3.76	5
15-19	H			635.2	636	3.8	5

10


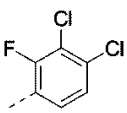
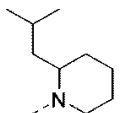
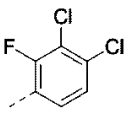
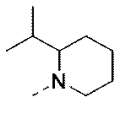
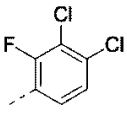
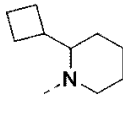
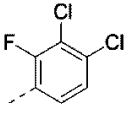
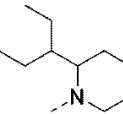
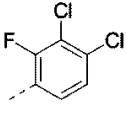
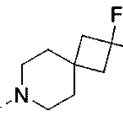
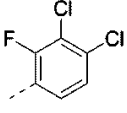
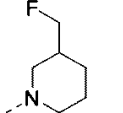
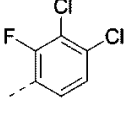
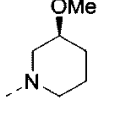
20

30

40

50

【表 15 - 4】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-20	H			661.3	662	5.57	5
15-21	H			647.2	648	5.05	5
15-22	H			659.2	660	5.12	5
15-23	H			675.3	676	5.54	5
15-24	H			681.2	682	4.38	5
15-25	H			637.2	638	3.91	5
15-26	H			635.2	636	3.67	5

10


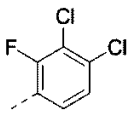
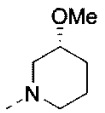
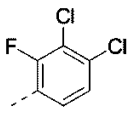
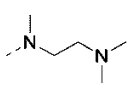
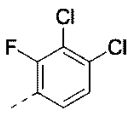
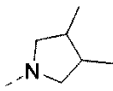
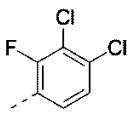
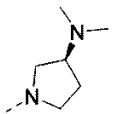
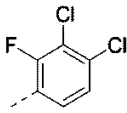
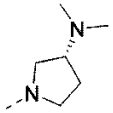
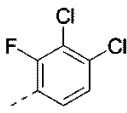
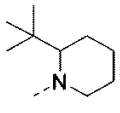
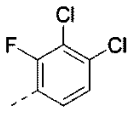
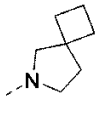
20

30

40

50

【表 15 - 5】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-27	H			635.2	636	3.56	5
15-28	H			622.2	623	2.08	5
15-29	H			619.2	620	4.04	5
15-30	H			634.2	635.3	4.32	5
15-31	H			634.2	635.2	4.51	5
15-32	H			661.3	683	5.64	5
15-33	H			631.2	632	4.9 2	5

10


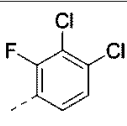
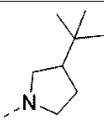
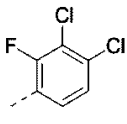
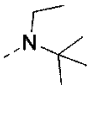
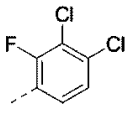
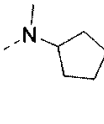
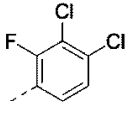
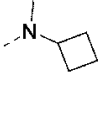
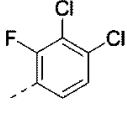
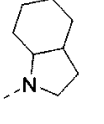
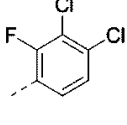
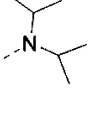
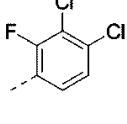
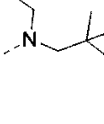
20

30

40

50

【表 15 - 6】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-34	H			647.2	648	5.37	5
15-35	H			621.2	622.3	4.78	5
15-36	H			619.2	620.3	4.61	5
15-37	H			605.2	606.3	4.33	5
15-38	H			645.2	646.3	4.79	5
15-39	H			621.2	622.3	4.67	5
15-40	H			635.2	636.3	4.92	5

10


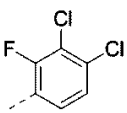

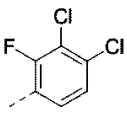

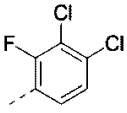
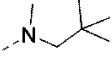
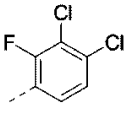
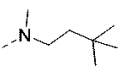
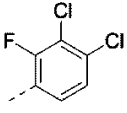
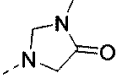
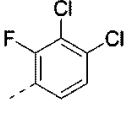
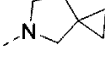
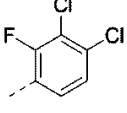
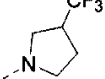
20

30

40

50

【表 15 - 7】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-41	H			591.2	592.2	3.85	5
15-42	H			593.2	594.3	3.97	5
15-43	H			621.2	622.3	4.61	5
15-44	H			635.2	636.3	4.98	5
15-45	H			620.2	621.2	3.09	5
15-46	H			617.2	618.3	4.16	5
15-47	H			659.2	660.2	4.29	5

10


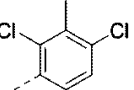

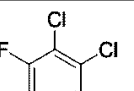
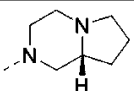
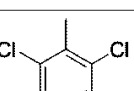

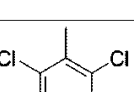

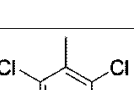

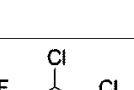

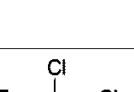
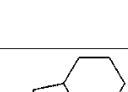
20

30

40

50

【表 15 - 8】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-48	H			627.2	629	5.25	3
15-49	H			646.2	647.3	2.27	5
15-50	H			629.3	632	5.98	3
15-51	H			641.3	643	6.43	3
15-52	H			629.3	632	6.22	3
15-53	H			607.2	608.3	3.8	5
15-54	H			645.2	646.3	4.52	5

10


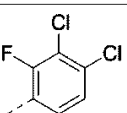
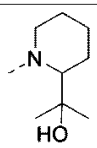
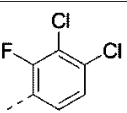
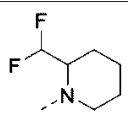
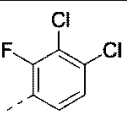
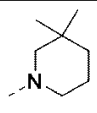
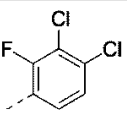
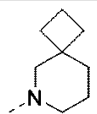
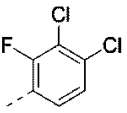
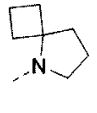
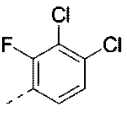
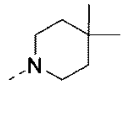
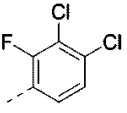
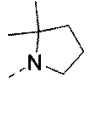
20

30

40

50

【表 15 - 9】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-55	H			663.2	664.3	4.31	5
15-56	H			655.2	656.3	4.49	5
15-57	F			651.2	652.3	4.7	5
15-58	F			663.2	664.3	5.06	5
15-59	F			649.2	650.3	4.71	5
15-60	F			651.2	652.3	4.77	5
15-61	F			637.2	638.3	4.39	5

10

20

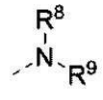
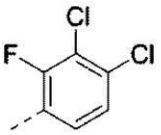
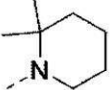
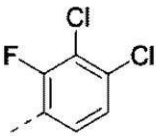
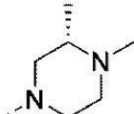
30

40

50

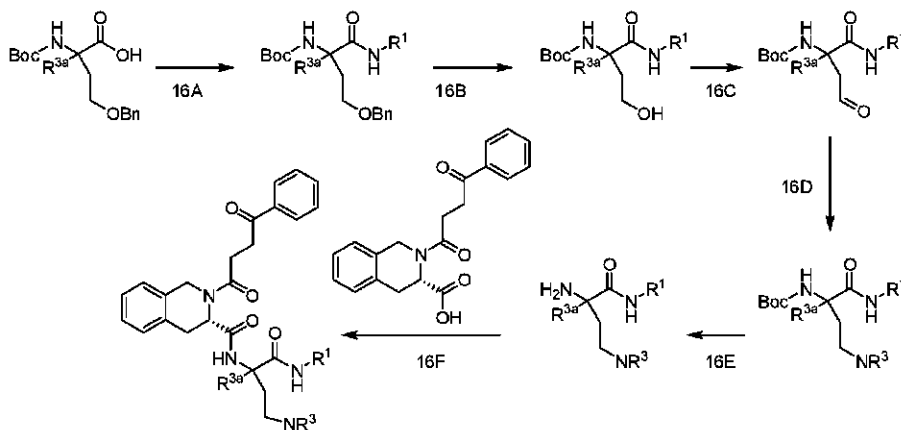


【表 15 - 10】

化合物 番号	R <sup>10</sup>	R <sup>1</sup>		MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度 方法
15-62	F			651.2	652	4.89	5
15-63	H			634.2	653.3	10.46	1

## スキーム 16

【化 123】



## (実施例 16)

(S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 16 - 1) の合成

10

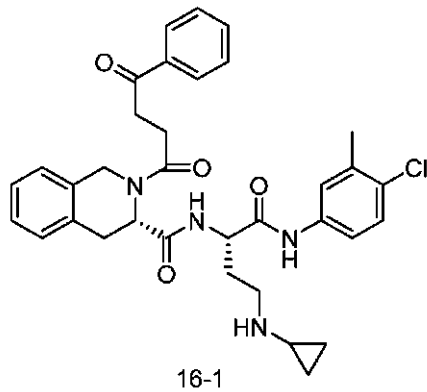
20

30

40

50

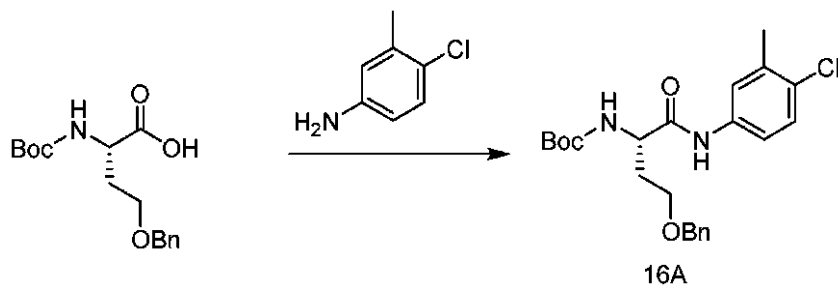
## 【化 1 2 4】



10

ステップ 1 6 A . *tert* - ブチル ( *S* ) - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 1 6 A ) の合成。

## 【化 1 2 5】



20

## 【 0 2 1 3】

DIEA ( 5 . 6 3 m L 、 3 2 . 3 m m o l ) を、0 で *O* - ベンジル - *N* - ( *tert* - ブトキシカルボニル ) - *L* - ホモセリン ( 2 . 5 g 、 8 . 1 m m o l ) および 4 - クロロ - 3 - メチルアニリン ( 1 . 3 g 、 8 . 9 m m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中溶液に、続いて H A T U ( 6 . 2 g 、 1 6 . 6 m m o l ) を加えた。2 時間後、反応物を D C M ( 5 0 m L ) と H <sub>2</sub> O ( 4 0 m L ) との間で分配した。層を相分離器を使用して分離し、水性層を D C M ( 5 0 m L ) で再度抽出した。合わせた有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( E A / イソヘキサン ) により精製して、3 . 2 g ( 8 7 % ) の中間体 1 6 A を泡状白色固体として得た。L C M S [ *m/z* ] C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> C l N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 4 3 2 . 2 ; 実測値 4 5 5 . 2 [ *M* + *N a* ] <sup>+</sup>、*t* <sub>R</sub> = 2 . 7 9 分 ( 方法 4 )。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 10.05 ( b r s , 1 H ) , 7.60 ( d , *J* = 2.5 H z , 1 H ) , 7.46 ( d d , *J* = 8.6 , 2.5 H z , 1 H ) , 7.37 - 7.20 ( m , 6 H ) , 7.09 ( d , *J* = 7.8 H z , 1 H ) , 4.45 ( q , *J* = 12.0 H z , 2 H ) , 4.28 - 4.15 ( m , 1 H ) , 3.59 - 3.44 ( m , 2 H ) , 2.29 ( s , 3 H ) , 2.04 - 1.90 ( m , 1 H ) , 1.90 - 1.75 ( m , 1 H ) , 1.39 ( s , 9 H ) .

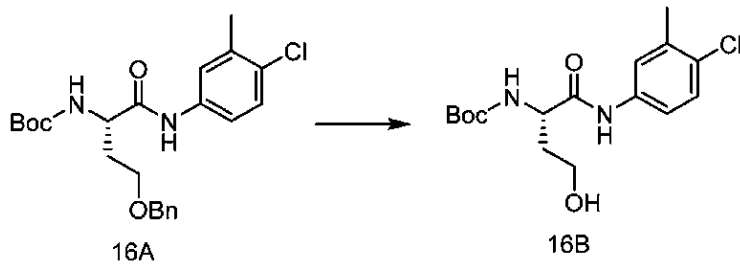
ステップ 1 6 B . *tert* - ブチル ( *S* ) - ( 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 1 6 B ) の合成。

30

40

50

## 【化 1 2 6】



## 【 0 2 1 4】

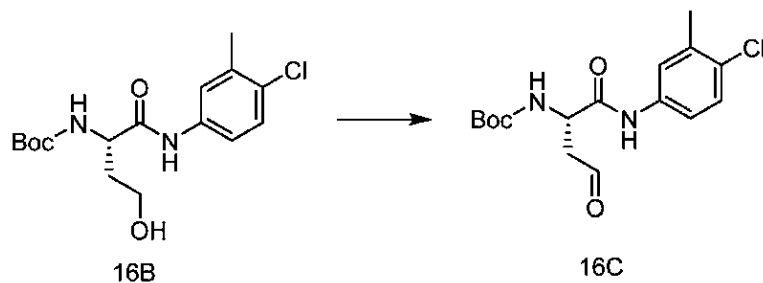
10

炭素担持パラジウム（10%）（280 mg、2.6 mmol）を、中間体 16 A（2.8 g、6.4 mmol）の EtOH（105 mL）中溶液に加えた。溶液を N<sub>2</sub>（3回）および H<sub>2</sub>（3回）でパージし、次いで水素（1 bar）下 40 分間撹拌した。反応混合物を極細繊維ガラスフィルターに通して濾過し、EtOH でリンスした。溶液を真空で濃縮して、黄色油状物（1.8 g）を得、これを RP-C18 フラッシュクロマトグラフィー（0.1% 酢酸を含む MeCN / H<sub>2</sub>O）により精製して、1.4 g（64%）の中間体 16 B を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値：342.1；実測値 365.1 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.08 分（方法 4）。

ステップ 16 C . tert - ブチル（S）-（1 -（（4 - クロロ - 3 - メチルフェニル）アミノ）- 1, 4 - ジオキソブタン - 2 - イル）カルバメート（中間体 16 C）の合成。

20

## 【化 1 2 7】



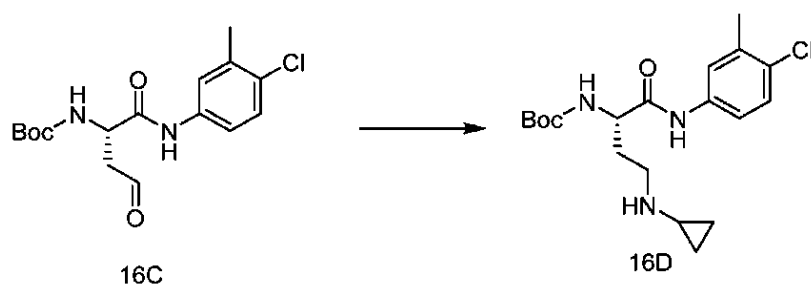
30

## 【 0 2 1 5】

二塩化オキサリル（199 μL、2.35 mmol）を、-78 で DMSO（332 μL、4.67 mmol）の DCM（6 mL）中溶液に滴下添加した。15 分後、中間体 16 B（450 mg、1.313 mmol）の DCM（4 mL）中溶液をゆっくり加えた。-78 で 45 分後、NEt<sub>3</sub>（951 μL、6.83 mmol）を滴下添加した。1 時間後、混合物を 0 に加温し、次いで NaHCO<sub>3</sub>（20 mL）でクエンチし、疎水性フリットに通して分離し、DCM で洗浄した。溶媒を除去して、447 mg（100%、仮定）の中間体 16 C を白色固体として得、これを更には精製も分析もせずに使用した。ステップ 16 D . tert - ブチル（S）-（1 -（（4 - クロロ - 3 - メチルフェニル）アミノ）- 4 -（シクロプロピルアミノ）- 1 - オキソブタン - 2 - イル）カルバメート（中間体 16 D）の合成。

40

## 【化 1 2 8】



50

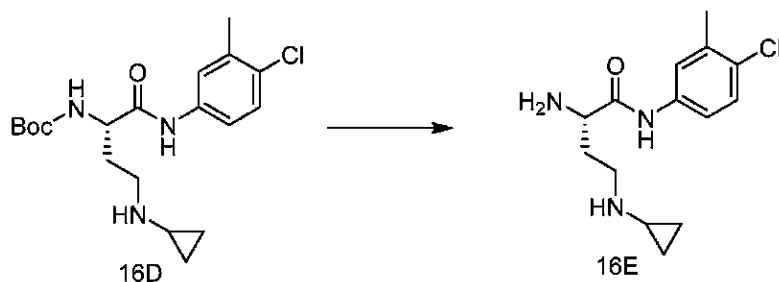
## 【 0 2 1 6 】

中間体 1 6 C ( 2 2 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l ) の D C E ( 5 m L ) 中溶液に、A c O H ( 9 4  $\mu$  l 、 1 . 6 4 m m o l ) およびシクロプロパンアミン ( 1 3 6 m L 、 1 . 9 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を 3 0 分間撹拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 3 5 0 m g 、 1 . 6 4 m m o l ) を加えた。終夜撹拌した後、更にシクロプロパンアミン ( 1 4 0  $\mu$  l 、 1 . 9 6 m m o l ) 、 A c O H ( 9 4  $\mu$  l 、 1 . 6 4 m m o l ) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 3 4 7 m g 、 1 . 6 3 6 m m o l ) を加えた。2 時間後、更にシクロプロパンアミン ( 1 3 6  $\mu$  l 、 1 . 9 6 m m o l ) を加え、反応混合物を 3 時間撹拌した。反応混合物を N a H C O <sub>3</sub> ( 1 0 m L ) でクエンチし、5 分間撹拌した。D C M ( 2 0 m L ) を加え、層を相分離カートリッジを使用して分離した。水性層を D C M ( 1 5 m L ) で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( ( M e O H + N H <sub>3</sub> ) / D C M ) により精製して、7 6 m g ( 3 0 % ) の中間体 1 6 D を無色油状物として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> C l N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> の計算値 : 3 8 1 . 2 ; 実測値 3 8 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1 . 5 7 分 ( 方法 4 ) 。

10

ステップ 1 6 E : ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) ブタンアミド ( 中間体 1 6 E ) の合成。

## 【 化 1 2 9 】



20

## 【 0 2 1 7 】

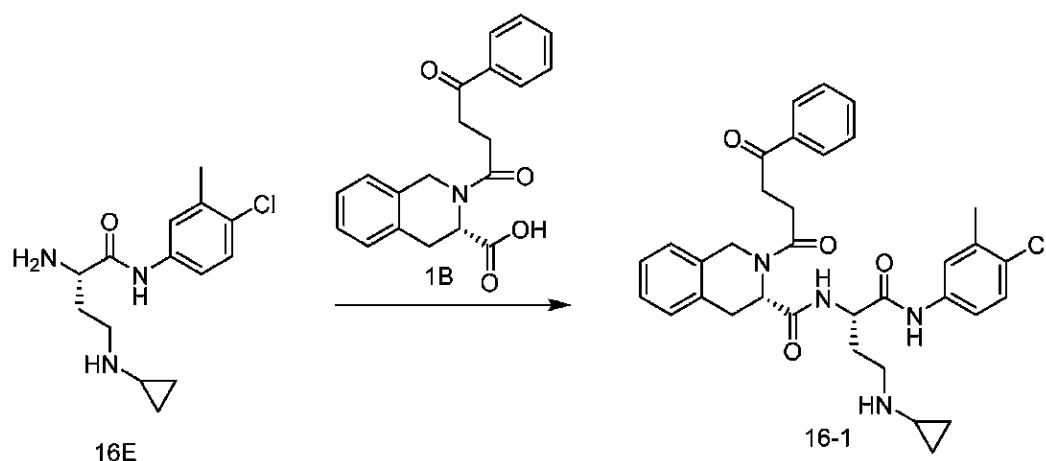
中間体 1 6 D ( 7 7 m g 、 0 . 2 m m o l ) の D C M ( 6 m L ) 中溶液を、T F A ( 1 m l 、 1 2 . 9 m m o l ) で処理し、1 時間撹拌し、次いで濃縮し、トルエンで共蒸発させた。粗生成物を D C M ( 5 m L ) と N a H C O <sub>3</sub> ( 5 m L ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を D C M ( 2 x 5 m L ) で再度抽出した。溶媒を除去して、2 8 m g ( 6 8 % ) の中間体 1 6 E を無色油状物として得、これを更には精製せずに使用した。L C M S [ m / z ] C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> C l N <sub>3</sub> O の計算値 : 2 8 1 . 1 ; 実測値 2 8 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 0 . 3 3 分 ( 方法 4 ) 。

30

ステップ 1 6 F : ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルプタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 6 - 1 ) の合成

40

## 【化 1 3 0】



10

## 【 0 2 1 8】

中間体 1 B ( 4 0 . 2 m g、0 . 1 2 m m o l ) および中間体 1 6 E ( 2 8 m g、0 . 1 m m o l ) の D M F ( 4 m L ) 中溶液を、0 で D I E A ( 5 2  $\mu$  l、0 . 3 m m o l ) および H A T U ( 7 6 m g、0 . 2 m m o l ) で処理した。反応混合物を 0 で 2 時間 20 攪拌し、次いで D C M ( 5 m L ) と N a H C O <sub>3</sub> ( 5 m L ) との間で分配した。層を分離し、D C M ( 5 m L ) で再度抽出した。合わせた有機層を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( M e O H ( 1 % N H <sub>3</sub> を含む ) / D C M ) ) により精製して、1 3 m g ( 2 1 % ) の化合物 1 6 を白色固体として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> の計算値 : 6 0 0 . 2 ; 実測値 6 0 1 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 8 3 分 ( 方法 5 )。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z, D M S O - d <sub>6</sub>, 3 6 3 K ) 7 . 7 6 - 7 . 6 3 ( m, 2 H), 7 . 4 3 - 7 . 3 5 ( m, 1 H), 7 . 3 0 - 7 . 2 2 ( m, 3 H), 7 . 1 4 ( d d, J = 8 . 6, 2 . 6 H z, 1 H), 7 . 0 7 - 6 . 9 7 ( m, 5 H), 4 . 8 2 - 4 . 4 2 ( m, 3 H), 3 . 1 1 ( b r s, 2 H), 2 . 9 6 ( b r s, 2 H), 2 . 7 1 - 2 . 5 4 ( m, 2 H), 2 . 2 3 - 2 . 1 4 ( m, 1 H), 2 . 0 2 ( s, 3 H), 1 . 8 7 - 1 . 7 5 ( m, 1 H), 1 . 6 1 ( d d, J = 1 3 . 9, 7 . 5 H z, 1 H), 1 . 5 1 - 1 . 4 2 ( m, 1 H), 0 . 9 7 - 0 . 8 4 ( m, 2 H), 0 . 1 3 ( d, J = 6 . 5 H z, 2 H), 0 . 0 3 - 0 . 0 2 ( m, 2 H), 3 x N H は観測されず。

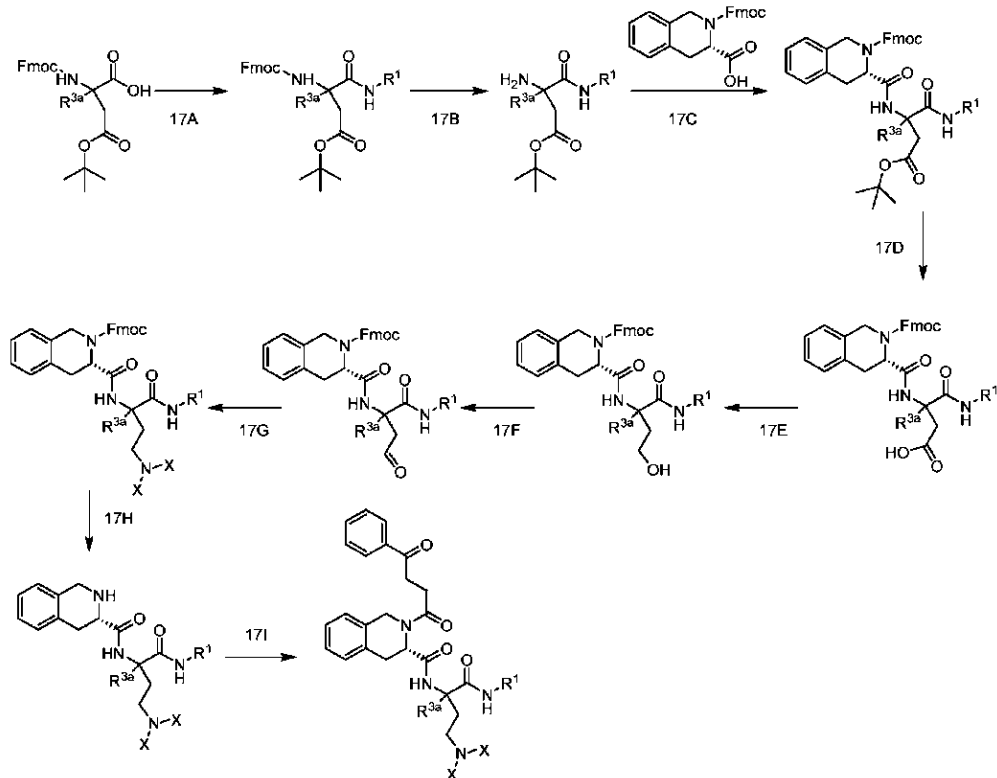
30

スキーム 1 7

40

50

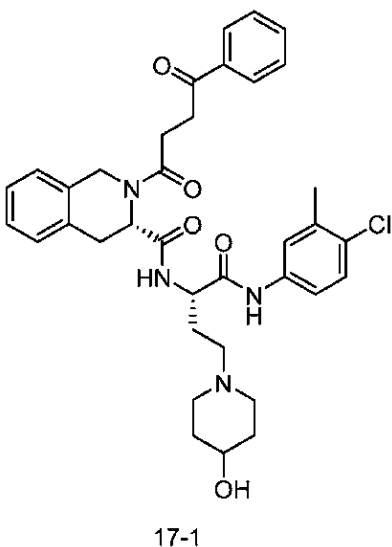
## 【化 1 3 1】



## ( 実施例 1 7 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 7 - 1 ) の合成

## 【化 1 3 2】



ステップ 1 7 A : tert - ブチル ( S ) - 3 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - オキソブタノエート ( 化合物 1 7 A ) の合成

10

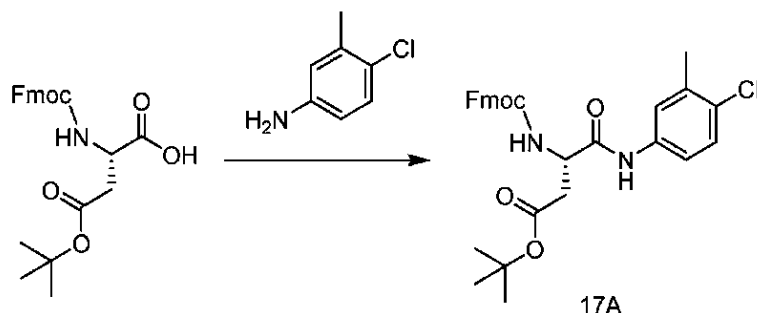
20

30

40

50

## 【化 1 3 3】



10

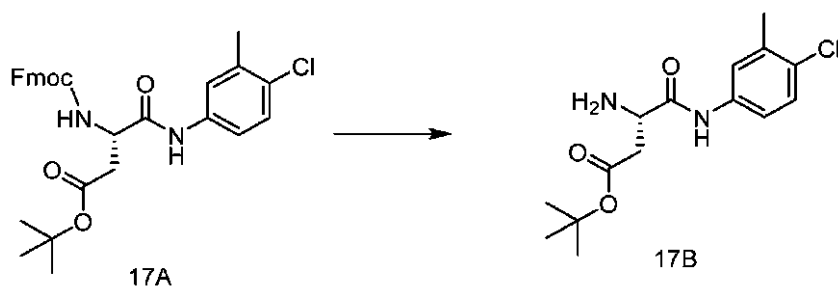
## 【0 2 1 9】

(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸(10 g、24.30 mmol)および4-クロロ-3-メチルアニリン(5.16 g、36.5 mmol)のDCM(150 mL)中溶液を、0 でDIEA(16.93 mL、97 mmol)で処理し、に冷却した。10分後、HATU(18.48 g、48.6 mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を0 で1時間攪拌し、反応混合物をEA(50 mL)と1M HCl水溶液(200 mL)との間で分配した。層を分離し、有機層を1M HCl水溶液(2×200 mL)およびブライン(200 mL)で再度洗浄した。合わせた有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、18.7 g(101%)の中間体17Aをベージュ色固体として得た。LCMS[m/z]C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 534.2; 実測値 557.2 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=3.01分(方法4)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.17 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 3H), 7.78 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.29 (m, 6H), 4.50 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.15 (m, 3H), 2.71 (dd, J = 15.9, 5.9 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

20

ステップ17B: tert-ブチル(S)-3-アミノ-4-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソブタノエート(化合物17B)の合成

## 【化 1 3 4】



30

## 【0 2 2 0】

ジエチルアミン(25.1 mL、243 mmol)を、中間体17A(13 g、24.3 mmol)のDCM(25 mL、24.3 mmol)中溶液に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエン/DCMに再度溶解し、濃縮した(2回)。粗生成物をDCMに溶解し、H<sub>2</sub>O(100 mL)で洗浄し、次いでEA(100 mL)に再度溶解し、水(2×50 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、濃縮して、13 g(103%)の中間体17Bを茶褐色油状物として得、これを静置して結晶化した。LCMS[m/z]C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の計算値: 312.1; 実測値 257 [M+H-tBu]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=1.46分(方法4)、60%純度、さらに精製せずに使用。

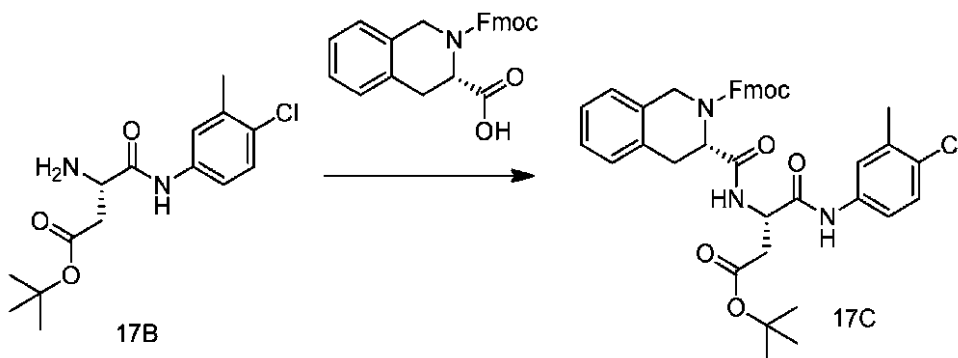
40

ステップ17C: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-4-(tert-ブトキシ)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1,4

50

- ジオキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 化合物 1 7 C ) の合成

【化 1 3 5】



10

【 0 2 2 1】

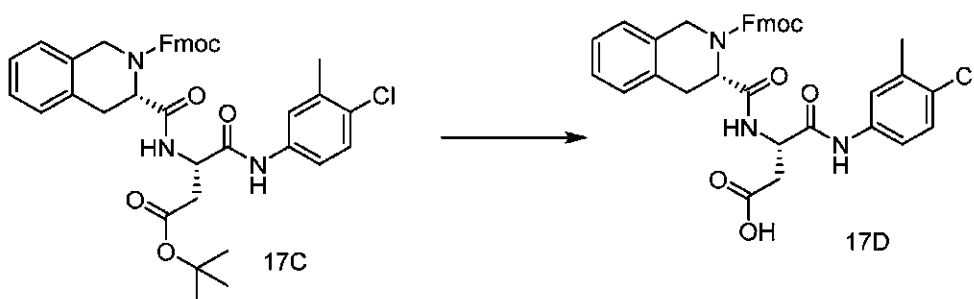
( S ) - 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 1 0 . 5 g 、 2 6 . 2 m m o l ) および中間体 1 7 B ( 1 3 g 、 2 4 . 9 m m o l ) の D C M ( 1 0 0 m L ) 中溶液を、0 で D I E A ( 1 7 . 4 m l 、 1 0 0 m m o l ) で処理し、1 0 分後、H A T U ( 1 8 . 9 6 g 、 4 9 . 9 m m o l ) を 0 で少しずつ加えた。反応混合物を 0 で 3 時間撹拌した。反応混合物を D C M ( 2 0 0 m L ) と 1 M H C l 水溶液 ( 2 0 0 m L ) との間で分配した。層を分離し、有機層を 1 M H C l 水溶液 ( 2 × 2 0 0 m L ) およびブライン ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥 ( M g S O 4 ) し、濾過し、濃縮した。得られた粗製物をクロマトグラフィー ( E A / イソヘキサン) により精製して、1 3 . 6 g ( 6 5 % ) の中間体 1 7 C を白色泡状物として得た。L C M S [ m / z ] C 4 0 H 4 0 C l N 3 O 6 の計算値：6 9 3 . 3 ; 実測値 7 1 6 [ M + N a ] + 、 t R = 3 . 1 3 分 ( 方法 4 ) 。

20

ステップ 1 7 D : ( S ) - 3 - ( ( S ) - 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 ( 化合物 1 7 D ) の合成

30

【化 1 3 6】



40

【 0 2 2 2】

中間体 1 7 C ( 1 3 . 6 g 、 1 9 . 6 m m o l ) の D C M ( 3 0 m L ) 中溶液を、T F A ( 2 0 m L 、 2 6 0 m m o l ) で処理し、3 . 5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンに再度溶解し、再度濃縮した ( 2 回 ) 。粗生成物をクロマトグラフィー ( E A ( + 1 % A c O H ) / イソヘキサン) により精製して、9 . 6 g ( 7 3 % ) の中間体 1 7 D を白色固体として得た。L C M S [ m / z ] C 3 6 H 3 2 C l N 3 O 6 の計算値：6 3 7 . 2 ; 実測値 6 3 8 [ M + H ] + 、 t R = 2 . 7 8 分 ( 方法 4 ) 。

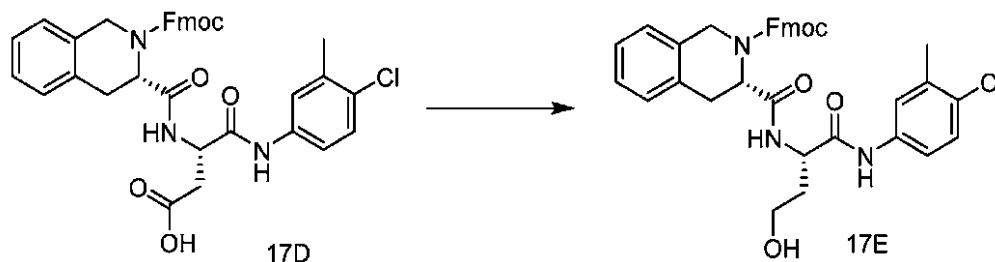
ステップ 1 7 E : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレ

50



ート (化合物 17E) の合成

【化 137】



10

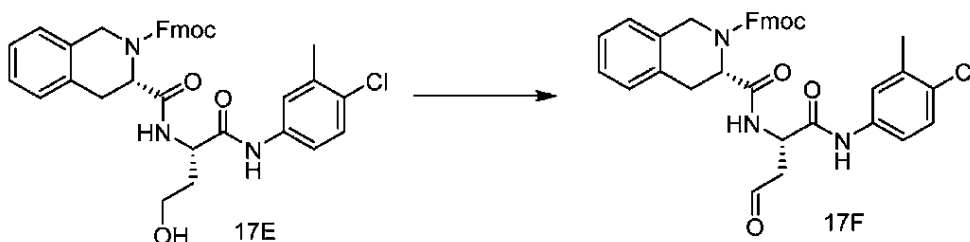
【0223】

中間体 17D (9.5 g、14.9 mmol) を THF (200 mL) に溶解した。N-メチルモルホリン (1.64 mL、14.9 mmol) を加え、得られた混合物を氷/塩浴を使用して -5 に冷却した。エチルクロロホルメート (1.43 mL、14.9 mmol) を加え、1 時間後、形成した沈殿物を相分離カートリッジを使用して濾別した。濾液を冷却 (-5) し、水素化ホウ素ナトリウム (0.73 g、19.4 mmol) の H<sub>2</sub>O / THF (1 / 1) 30 mL 中溶液を加えた。得られた混合物を -5 で攪拌し、次いで室温に終夜加温した。溶媒を蒸発させ、残渣を EA (100 mL) に溶解し、1 M HCl 溶液 (100 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)、H<sub>2</sub>O (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した。濾過し、蒸発させて粗生成物を得、これをクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、5 g (51.1%) の中間体 17E を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 623.2; 実測値 624 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.76 分 (方法 4)。

20

ステップ 17F: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (化合物 17F) の合成

【化 138】



30

【0224】

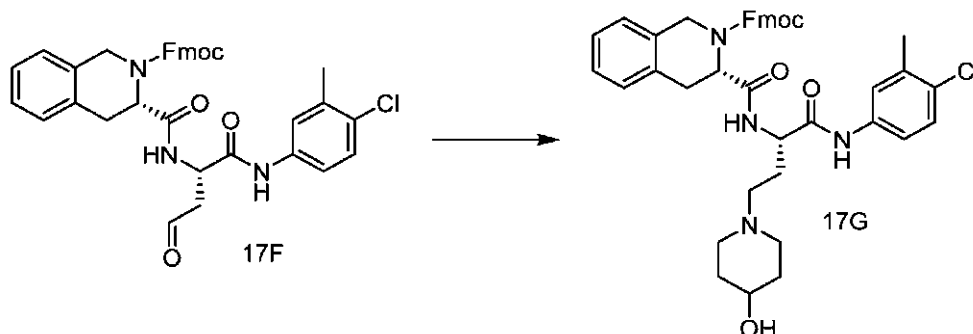
DMSO (0.73 mL、10.3 mmol) の DCM (12 mL) 中攪拌溶液を、-78 で二塩化オキサリル (0.44 mL、5.2 mmol) で滴下処理した。-78 で 15 分後、中間体 17E (2.0 g、3.2 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液をゆっくり加えた。-78 で 45 分後、ヒューニツヒ塩基 (2.96 mL、16.0 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を -70 で終夜攪拌した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) でクエンチし、次いで疎水性フリットに通し、DCM で洗浄した。溶液を濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、1.6 g (84%) の中間体 17F を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 621.2; 実測値 622 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.7 分 (方法 4)。

40

ステップ 17G: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1

50

-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(化合物17G)の合成  
【化139】



10

## 【0225】

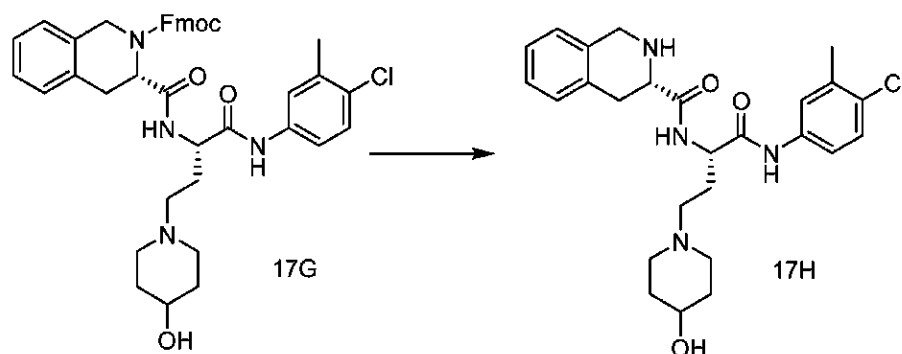
中間体17F(320mg、0.51mmol)のDCM(6mL)中溶液に、ピペリジン-4-オール(175mg、1.73mmol)および酢酸(138μL、2.41mmol)を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(382mg、1.8mmol)を加え、反応混合物を終夜撹拌した。更にピペリジン-4-オール(2当量)、AcOH(138μL、2.4mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(382mg、1.8mmol)およびTHF(2mL)を加えた。反応混合物を45℃に4時間かけて、45℃で終夜加熱した。反応混合物を相分離カートリッジを使用してDCM(10mL)と1M HCl水溶液(10mL)との間で分配し、水性層をDCM(10mL)で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(0.7M NH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM)により精製して、220mg(61%)の中間体17Gを白色固体として得た。LCMS[m/z] C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算値:706.3;実測値707.0[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=2.12分(方法4)。

20

ステップ17H:(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(化合物17H)の合成

30

## 【化140】



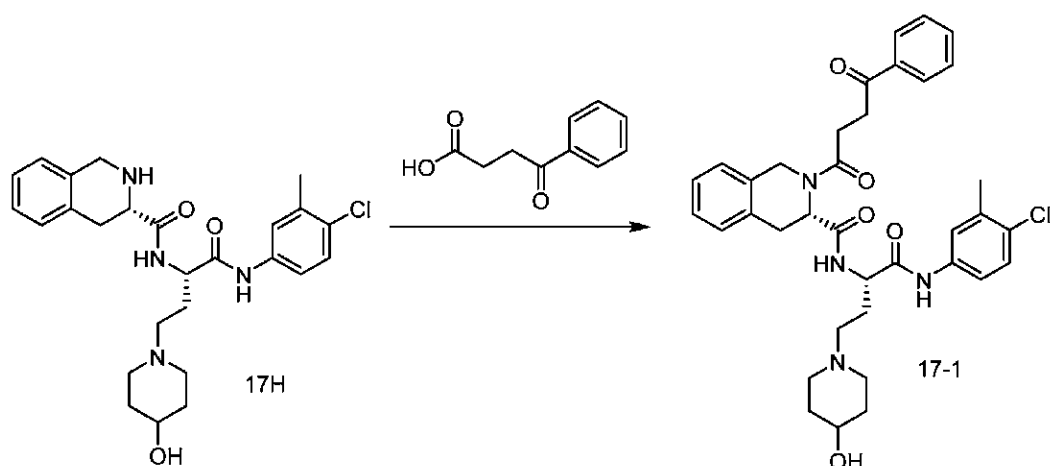
40

## 【0226】

ジエチルアミン(0.32mL、3.1mmol)を、中間体17GのDCM(5mL)中溶液に加え、混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンに溶解し、再度濃縮した。得られた粗生成物をクロマトグラフィー(MeOH(+1%NH<sub>3</sub>)/DCM)により精製して、130mg(72%)の中間体17Hを得た。LCMS[m/z] C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>の計算値:484.2;実測値485.3[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=1.7分(方法4)。

50

ステップ 17 I : ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 17 - 1 ) の合成  
【化 141】



10

## 【 0 2 2 7 】

20

中間体 17 H ( 130 mg、0.27 mmol ) および 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 ( 71.6 mg、0.40 mmol ) の DCM ( 10 mL ) 中溶液を、DIEA ( 280  $\mu$ l、1.61 mmol ) で処理した。10 分後、HATU ( 153 mg、0.40 mmol ) を加えた。反応混合物を 5 時間攪拌し、更に 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 ( 71.6 mg、0.40 mmol )、DIEA ( 280  $\mu$ l、1.61 mmol ) および HATU ( 153 mg、0.40 mmol ) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで DCM ( 10 mL ) と HCl の 1 M 水溶液 ( 10 mL ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM ( 10 mL ) で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( MeOH / DCM ) により精製して、25 mg ( 14% ) の化合物 17 - 1 を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : 644.3 ; 実測値 645.2 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.5 分 ( 方法 4 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 363 K) 9.87 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.03 - 7.76 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 5H), 4.91 (br s, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.20 (br s, 3H), 3.05 - 2.87 (m, 3H), 2.77 - 2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H), 1.90 (br s, 3H), 1.63 (br s, 2H).

30

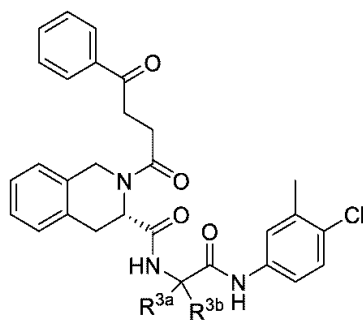
## 【 0 2 2 8 】

上記スキーム 17 に示した通りの手順に従い、以下の表 17 の化合物を適切な R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> 試薬を使用して調製した。

40

【表 17】

表 17



化合物番号	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	*2 R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算値	MS 実測値(MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持(分)	純度方法
17-1	H		S	644.3	645	4.59	5
17-2	H		S	728.3	730.1	5.65	5
17-3	H		S	643.3	644.1	4.76	5
17-4	H		S	664.3	665.1	4.84	5

スキーム 18

10

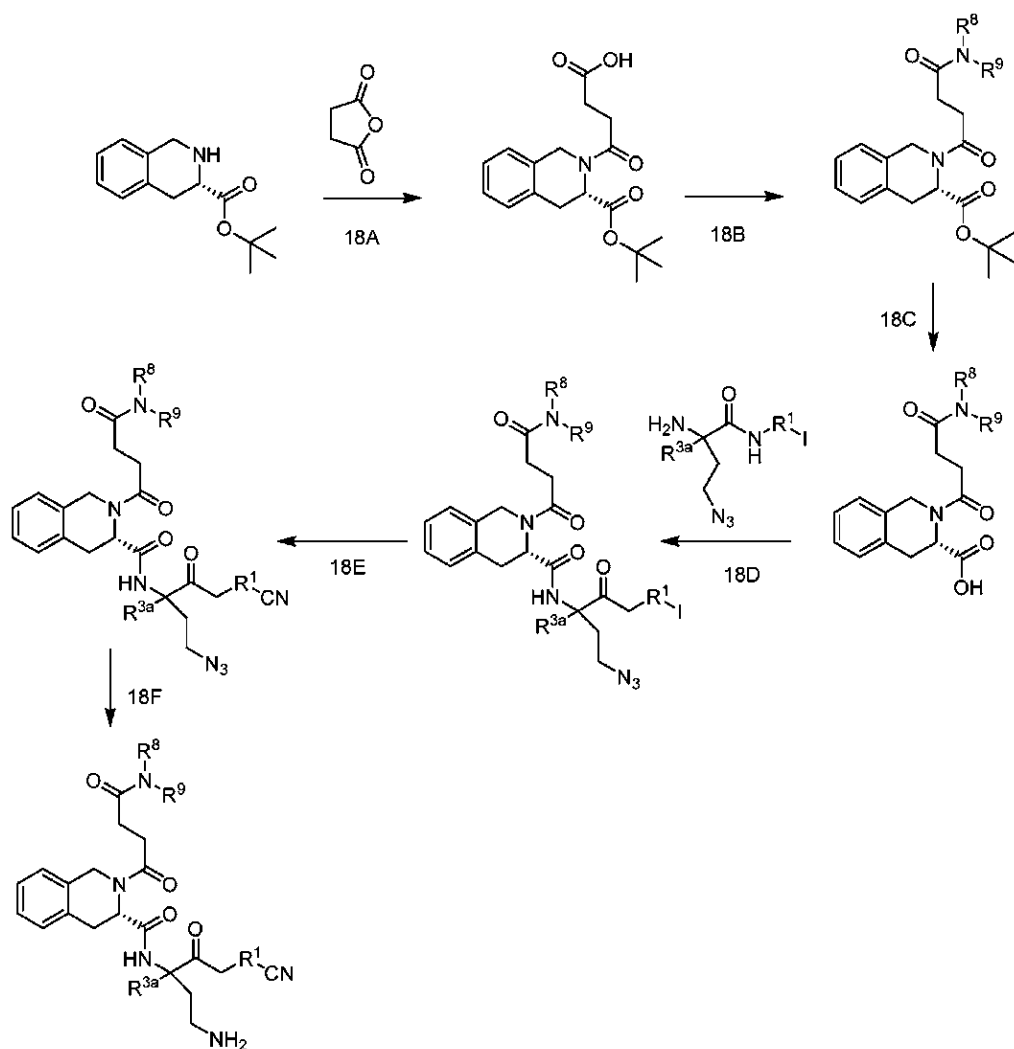
20

30

40

50

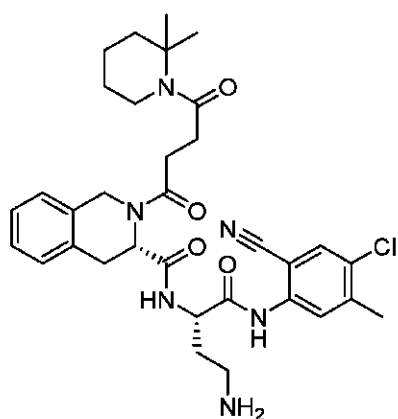
## 【化 1 4 2】



## ( 実施例 1 8 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 2 - シアノ - 5 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 8 - 1 ) の合成

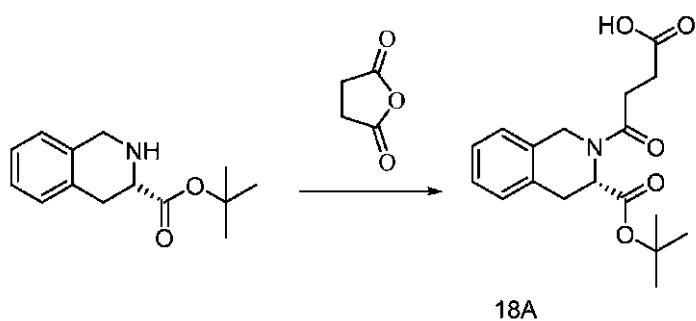
## 【化 1 4 3】



18-1

ステップ 1 8 A : ( S ) - 4 - ( 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 , 4 - ジヒ

ドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 4 - オキソブタン酸 ( 化合物 1 8 A ) の合成  
【化 1 4 4】



10

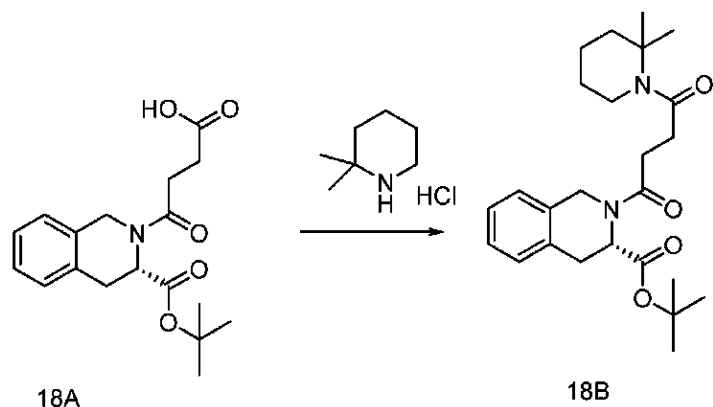
## 【 0 2 2 9 】

NEt<sub>3</sub> ( 3 mL、21.4 mmol ) を、tert - ブチル ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 5.0 g、21.4 mmol ) の DCM ( 10 mL ) 中溶液に加えた。5 分後、無水コハク酸 ( 3.21 g、32.2 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中溶液を滴下添加した。2 日後、更に無水コハク酸 ( 1.1 g、10.7 mmol ) を加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー ( MeOH / DCM ) により精製して、5 g ( 70 % ) の中間体 1 8 A を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> の計算値 : 333.2 ; 実測値 334.3 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.41 ( 方法 2 )。

20

ステップ 1 8 B : tert - ブチル ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 化合物 1 8 B ) の合成

## 【化 1 4 5】



30

## 【 0 2 3 0 】

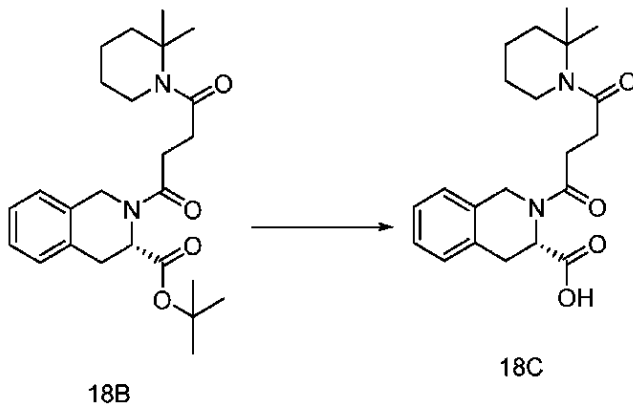
HATU ( 855 mg、2.25 mmol ) を、0 で中間体 1 8 A ( 500 mg、1.5 mmol )、2,2 - ジメチルピペリジン、HCl ( 224 mg、1.5 mmol ) および DIEA ( 0.92 mL、5.25 mmol ) の DMF ( 3 mL ) 中溶液に加えた。3 時間後、混合物を濃縮し、EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) で洗浄した。有機層を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、クロマトグラフィー ( EA / hex ) により精製して、620 mg ( 96 % ) の中間体 1 8 B を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : 428.3 ; 実測値 429.7 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.75 ( 方法 2 )。

40

ステップ 1 8 C : ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 化合物 1 8 C ) の合成

50

## 【化 1 4 6】



10

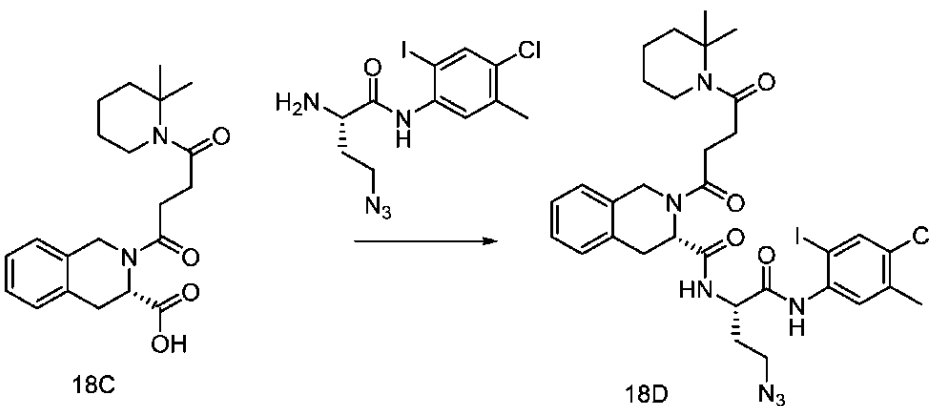
## 【 0 2 3 1】

TFA (1 mL) を、中間体 18B (620 mg、1.45 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液に加えた。16 時間後、混合物を EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮して、232 mg (43%) の中間体 18C を得た。LCMS [m/z] C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 372.2; 実測値 373.4 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.79 (方法 2)。

ステップ 18D: (S)-N-((S)-4-アジド-1-((4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 18D) の合成

20

## 【化 1 4 7】



30

## 【 0 2 3 2】

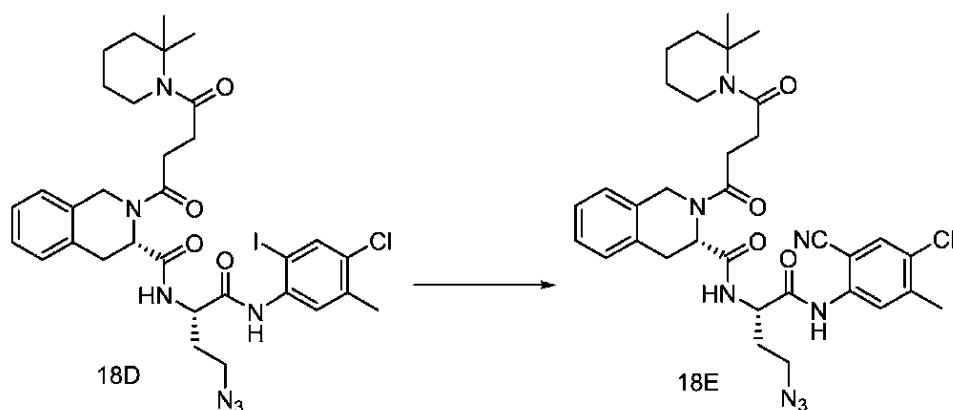
HATU (356 mg、0.93 mmol) を、中間体 18C (232 mg、0.62 mmol)、(S)-2-アミノ-4-アジド-N-((4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェニル)ブタンアミド (245 mg、0.62 mmol、スキーム 14、ステップ B に示した通りに調製した) および DIEA (0.22 mL、1.3 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に加えた。3 時間後、混合物を濃縮し、EA で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、クロマトグラフィー (EA/hex) により精製して、466 mg (43%) の中間体 18D を得た。LCMS [m/z] C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClIN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 747.2; 実測値 748 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.31 (方法 2)。

40

ステップ 18E: (S)-N-((S)-4-アジド-1-((4-クロロ-2-シアノ-5-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 18E) の合成

50

## 【化 1 4 8】



10

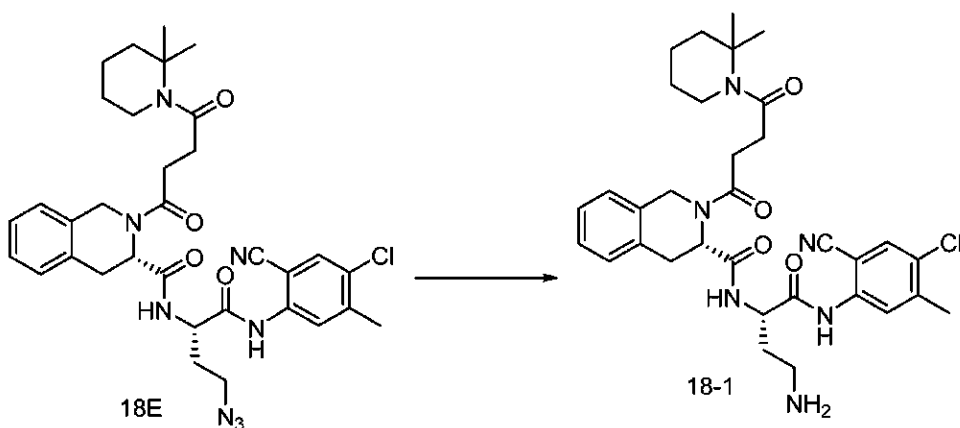
## 【 0 2 3 3】

DMF (8 mL) 中の 18D (201 mg、0.27 mmol) および  $Zn(CN)_2$  (33 mg、0.28 mmol) を含むフラスコを、 $N_2$  パージすることにより 2 分間脱気し、その後  $Pd(PPh_3)_4$  を加えた。更に脱気した (1 分) 後、反応混合物を 90 で 2 時間加熱し、次いで EA で希釈し、50%  $NH_4OH/H_2O$  で洗浄した。有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、46.2 mg (27%) の化合物 18E を得た。LCMS [ $m/z$ ]  $C_{33}H_{39}ClN_8O_4$  の計算値: 646.3; 実測値 647.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>、 $t_R = 5.81$  (方法 2)。

20

ステップ 18F: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((4-クロロ-2-シアノ-5-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-((4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 18-1) の合成

## 【化 1 4 9】



30

## 【 0 2 3 4】

中間体 18E (46.2 mg、0.07 mmol) の THF (3 mL) 中溶液中に、水 (0.5 mL) および PS-PPH<sub>3</sub> 樹脂 (135 mg、0.3 mmol 当量) を加えた。24 時間振盪した後、樹脂をセライトに通して濾過して除いた。得られた溶液を濃縮し、RP-HPLC (MeOH/ $H_2O$ ) により精製して、3.6 mg (8%) の化合物 18-1 を得た。LCMS [ $m/z$ ]  $C_{33}H_{41}ClN_6O_4$  の計算値: 620.3; 実測値 621.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>、 $t_R = 12.47$  分 (方法 1)。

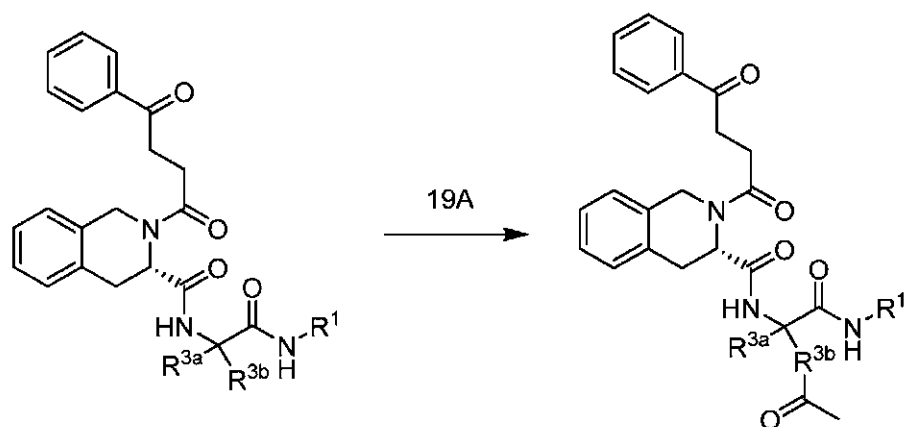
40

スキーム 19

50



## 【化 1 5 0】



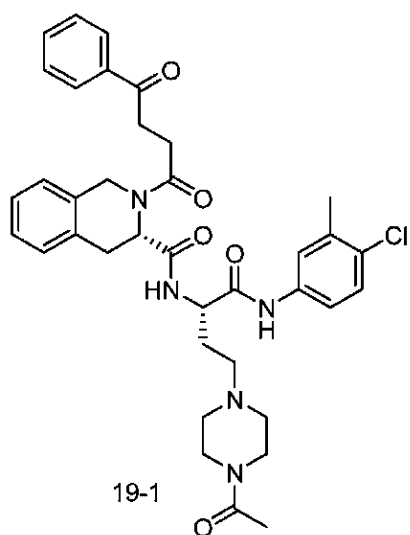
10

## ( 実施例 1 9 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 9 - 1 ) の合成

## 【化 1 5 1】

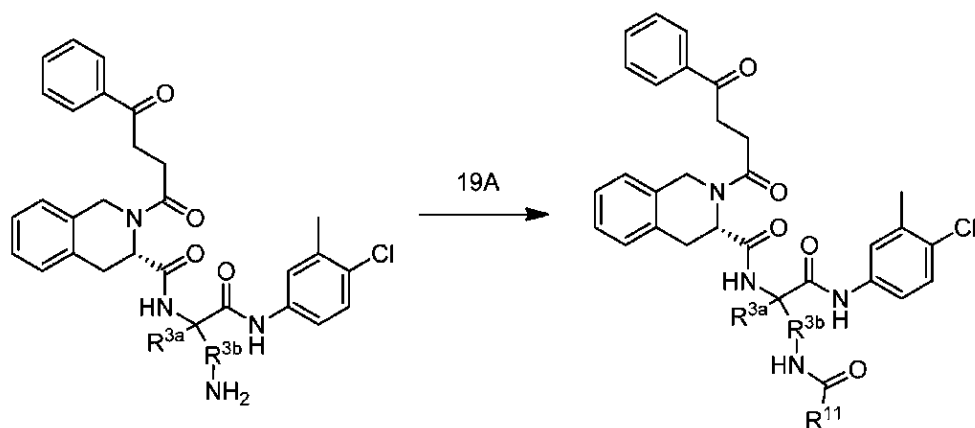
20



30

## スキーム 1 9

## 【化 1 5 2】

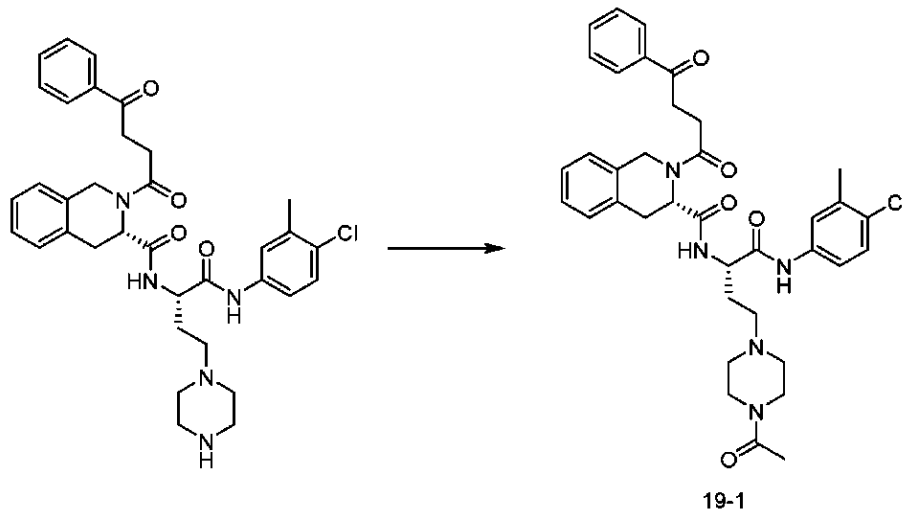


40

ステップ 1 9 A : ( S ) - 4 - ( 3 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 , 4 - ジヒ

50

ドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 4 - オキソブタン酸 ( 化合物 19 - 1 ) の合成  
【化 153】



10

## 【0235】

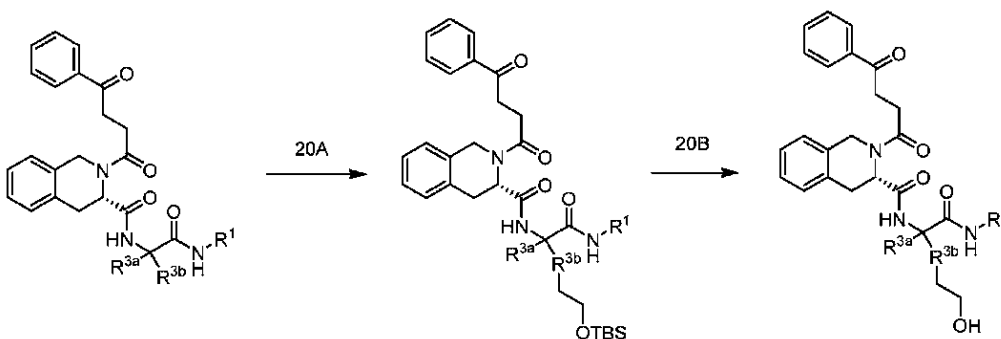
CH<sub>3</sub>CN ( 2 mL ) 中の ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、HCl ( 57 mg、0.09 mmol、スキーム 17 により作製した ) に、DIEA ( 0.07 mL、0.43 mmol ) を、続いて無水酢酸 ( 0.03 mL、0.34 mmol ) を加えた。1 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を DCM ( 5 mL ) と NaHCO<sub>3</sub> ( 飽和 ) ( 5 mL ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM ( 5 mL ) で再度抽出した。合わせた有機相を濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー ( MeOH / DCM ) により精製して、20 mg ( 33 % ) の化合物 19 - 1 を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : 671.3 ; 実測値 672.1 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.48 分 ( 方法 2 )。

20

スキーム 20

30

## 【化 154】



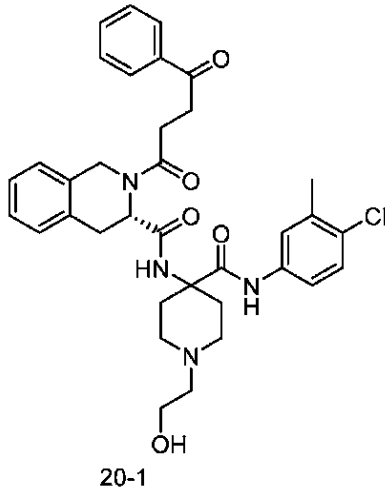
40

## ( 実施例 20 )

( S ) - N - ( 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 20 - 1 ) の合成

50

## 【化 1 5 5】

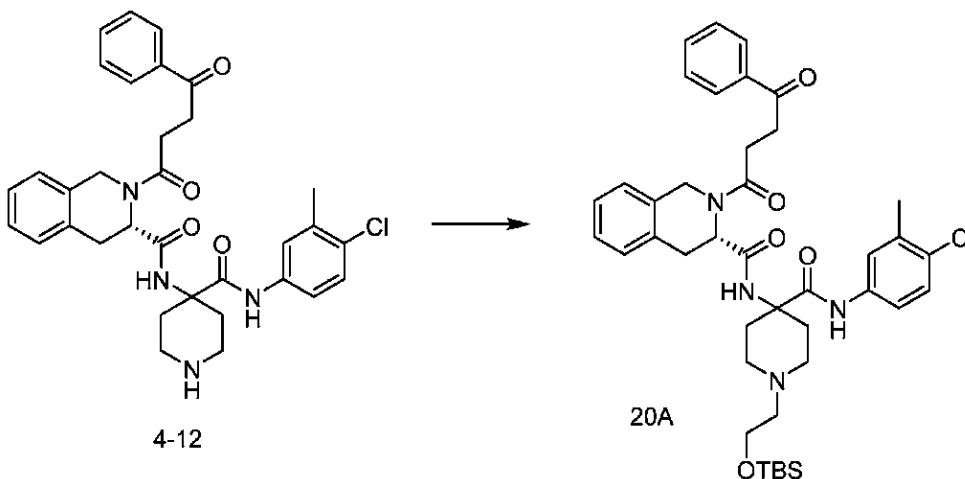


10

ステップ 20 A : ( S ) - N - ( 1 - ( 2 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 20 A ) の合成

## 【化 1 5 6】

20



30

## 【 0 2 3 6】

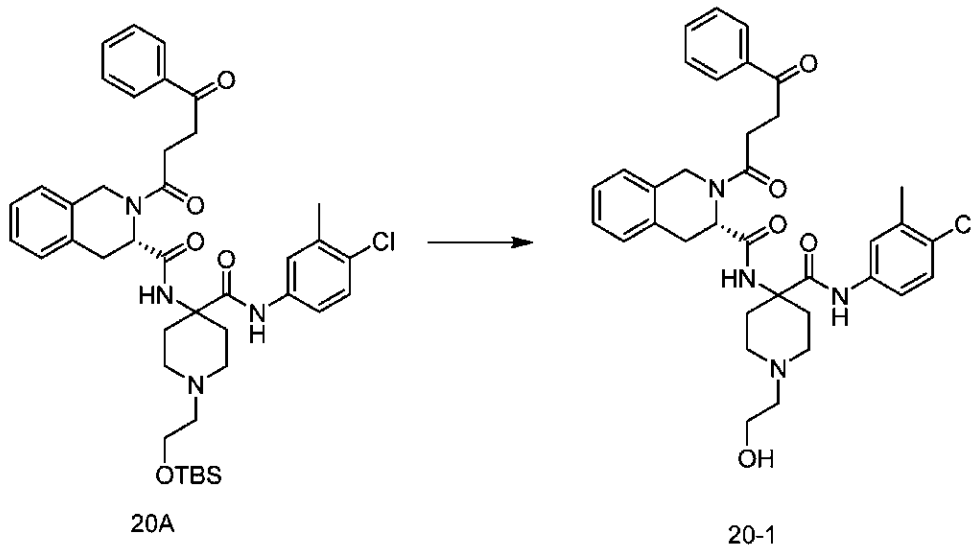
$\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 . 5 mL ) 中の化合物 4 - 1 2 ( 50 mg、0 . 09 mmol ) に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 23 . 5 mg、0 . 17 mmol ) および 2 - プロモエトキシ - t e r t - ブチルジメチルシラン ( 54 mg、0 . 26 mmol ) を加えた。混合物を 40 に加熱した。18 時間後、反応混合物を E A ( 100 mL ) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  ( 飽和 ) ( 100 mL ) で洗浄した。有機層を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濃縮し、クロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、30 . 3 mg ( 48 % ) の中間体 20 A を白色固体として得た。LCMS [ m / z ]  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{Si}$  の計算値 : 744 . 4 ; 実測値 746 . 1 [ M + H ]  $^+$ 、 $t_R$  = 4 . 61 分 ( 方法 4 )。

40

ステップ 20 B : ( S ) - N - ( 4 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) カルバモイル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 20 - 1 ) の合成

50

## 【化 1 5 7】



10

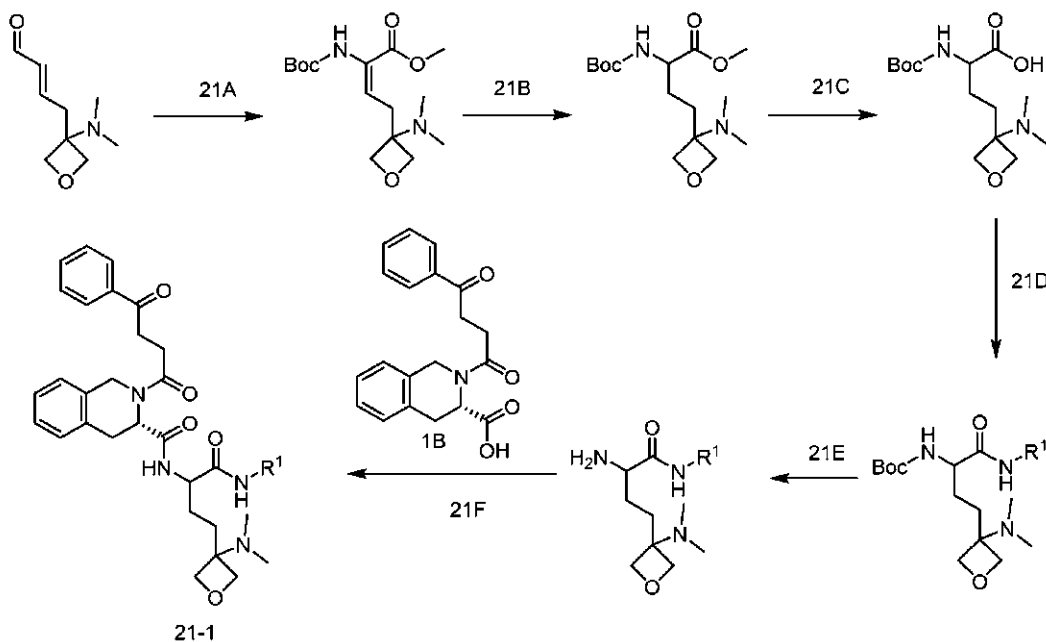
## 【 0 2 3 7】

1 M T B A F の T H F 中溶液 ( 5 1  $\mu$  L ) を、中間体 2 0 A ( 3 0 m g 、 0 . 0 5 m o l ) の T H F ( 2 . 5 m L ) 中溶液に加えた。2 時間後、反応混合物を濃縮し、R P - H P L C により精製して、1 3 . 6 m g ( 4 3 % ) の化合物 2 0 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> の計算値：6 3 0 . 3 ；実測値 6 3 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、 $t_R$  = 7 . 0 4 分 ( 方法 3 )。

20

スキーム 2 1

## 【化 1 5 8】



30

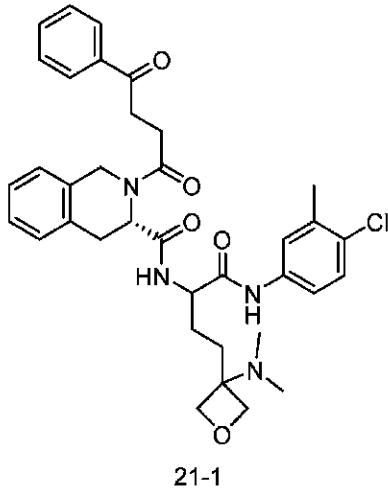
40

## ( 実施例 2 1 )

( 3 S ) - N - ( 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) オキセタン - 3 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 1 - 1 ) の合成

50

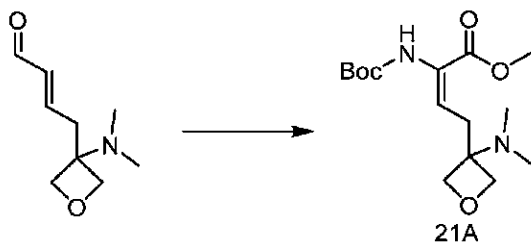
## 【化 1 5 9】



10

ステップ 2 1 A : メチル ( E ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) オキセタン - 3 - イル ) ブタ - 2 - エノエート ( 中間体 2 1 A ) の合成

## 【化 1 6 0】



20

## 【 0 2 3 8】

触媒量の DBU ( 0 . 0 4 6 m L 、 0 . 3 1 m m o l ) の乾燥 T H F ( 5 m L 、 3 . 1 m m o l ) 、ジメチルアミン ( 1 . 8 4 m L 、 3 . 7 m m o l ) 中溶液に、 - 1 5 でジメチルアミン ( 1 . 8 4 m L 、 3 . 7 m m o l ) を、続いて 2 - ( オキセタン - 3 - イリデン ) アセトアルデヒド ( 5 0 0 m g 、 3 . 1 m m o l ) の乾燥 T H F ( 3 m L ) 中溶液を加えた。 - 1 5 で 5 0 分後、溶液を、 0 で更にメチル 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - ( ジメトキシホスホリル ) アセテート ( 1 0 9 1 m g 、 3 . 7 m m o l ) の乾燥 T H F ( 5 0 m L ) および DBU ( 0 . 4 6 m l 、 3 . 1 m m o l ) 中溶液に加えた。 3 0 分後、混合物を 6 0 に 3 0 分間加温し、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を 1 M H C l ( 1 0 m L ) でクエンチし、揮発物を濃縮により除去した。トルエンを加え、混合物を D C M ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機相を 1 M H C l ( 5 0 m L ) 、ブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、有機物を乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、濃縮し、得られた物質を M e O H 中 S C X ( 5 g ) のカラム上にロードした。カラムを洗浄 ( 3 × 1 0 m l M e O H ) し、次いで生成物を M e O H ( 0 . 7 M N H <sub>3</sub> ) で溶出した。得られた混合物を濃縮して、 4 0 0 m g ( 3 5 % ) の中間体 2 1 A を無色油状物として得た。 L C M S [ m / z ] C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> の計算値 : 3 1 4 . 2 ; 実測値 3 1 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、 t <sub>R</sub> = 0 . 7 分 ( 方法 4 ) 。

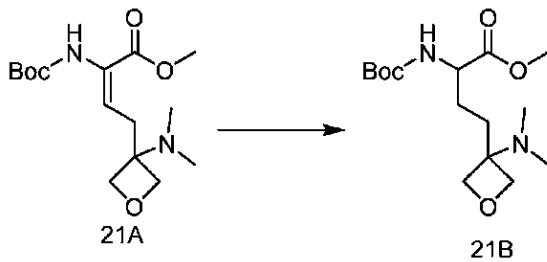
30

40

ステップ 2 1 B : メチル 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 4 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) オキセタン - 3 - イル ) ブタノエート ( 中間体 2 1 B ) の合成

50

## 【化 1 6 1】

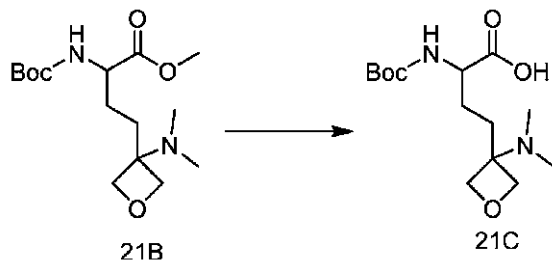


## 【 0 2 3 9】

10

中間体 21A (400 mg、1.3 mmol) を MeOH (20 mL) に溶解し、AcOH (1 mL) を加えた。反応混合物を H-Cube (10% Pd/C、30 × 4 mm、水素充填、60、1 mL/分) 中で水素化した。溶媒を蒸発させて、176 mg (44%) の中間体 21B を無色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 316.2; 実測値 317.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.54 分 (方法 4)。  
ステップ 21C: 2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)ブタン酸 (中間体 21C) の合成

## 【化 1 6 2】



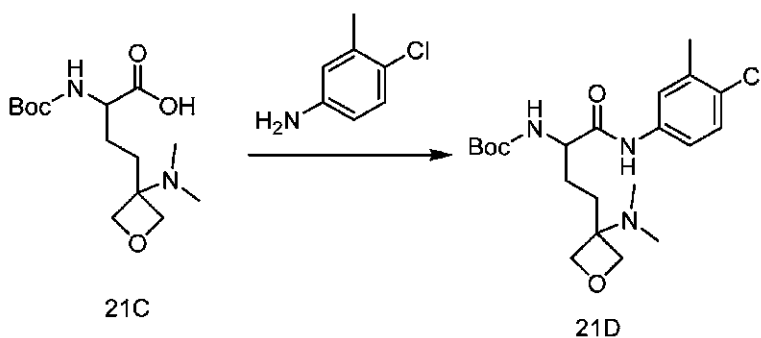
20

## 【 0 2 4 0】

水酸化リチウム (8.48 mg、0.35 mmol) を、中間体 21B (56 mg、0.18 mmol) の MeOH (2 mL、49.4 mmol) 中溶液に加え、反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。溶媒を除去して、54 mg (99%) の中間体 21C を得、これを更には精製せずに使用した。LCMS [m/z] C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 302.2; 実測値 303.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 0.84 分 (方法 4)。  
ステップ 21D: tert-ブチル(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート (中間体 21D) の合成

30

## 【化 1 6 3】



40

## 【 0 2 4 1】

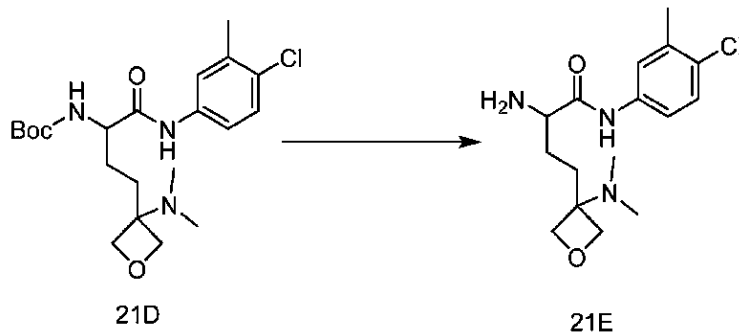
中間体 21C (54 mg、0.18 mmol) を DCM (3 mL、0.18 mmol) に溶解した。4-クロロ-3-メチルアニリン (27.2 mg、0.19 mmol) および DIEA (0.091 mL、0.52 mmol) を、続いて HATU (100 mg、0

50

、26 mmol) および DMF (1 mL) を加えて、試薬を溶解させた。終夜撹拌した後、混合物を DCM (20 mL) で希釈し、反応物を 10% クエン酸 (20 mL) でクエンチした。相を分離し、有機相を NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、揮発物を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー [MeOH (0.7 N NH<sub>3</sub>) / DCM] により精製して、38.9 mg (47%) の中間体 21D をオレンジ色油状固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 425.2; 実測値 426.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.49 分 (方法 4)。

ステップ 21E: 2-アミノ-N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)ブタンアミド (中間体 21E) の合成

【化 164】

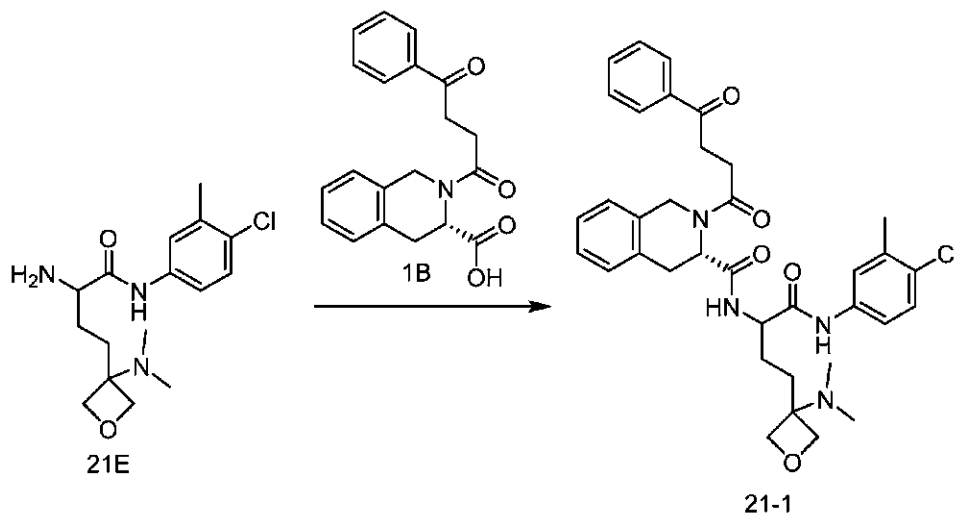


【0242】

TFA (0.2 mL、2.6 mmol) を、中間体 21E (37 mg、0.09 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液に加えた。4 時間後、更に TFA (0.2 mL、2.6 mmol) を加えた。終夜撹拌した後、揮発性溶媒を除去して、中間体 21E (100% と仮定) を得、これを更には精製せずに使用した。LCMS [m/z] C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 325.2; 実測値 326.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.59 分 (方法 4)。

ステップ 21F: (3S)-N-(1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 21-1) の合成

【化 165】



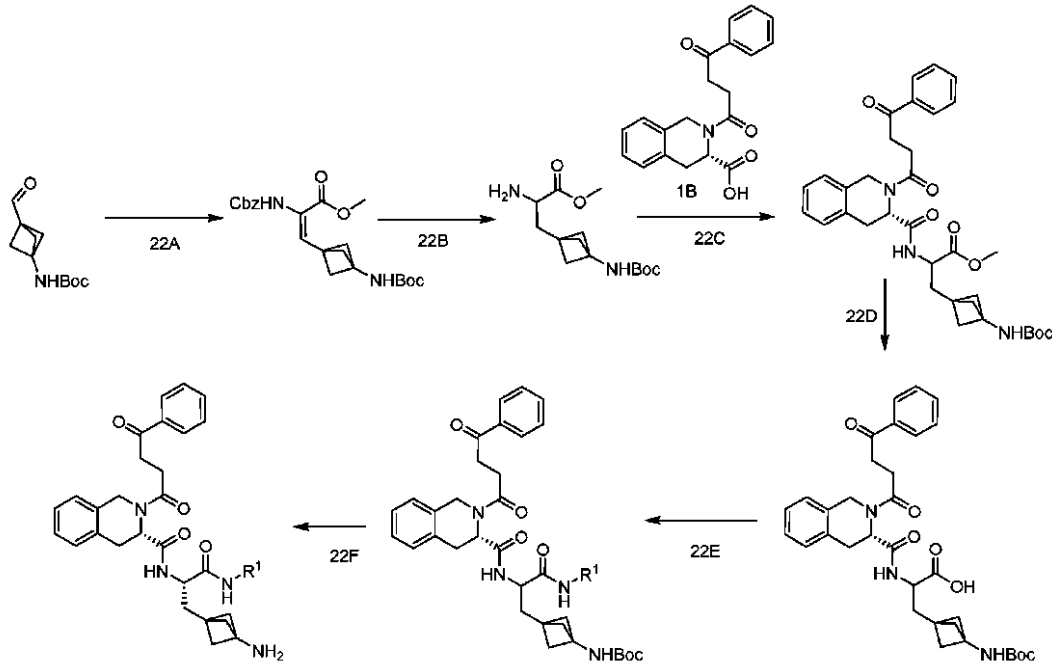
【0243】

DIEA (75 μL、0.43 mmol) を、中間体 21E (28.3 mg、0.09 mmol) および中間体 1B (32.2 mg、0.1 mmol) の DCM (3 mL) 中溶

液に加えた。HATU (50 mg、0.13 mmol) を加えた。1 時間後、溶液を DCM (10 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (MeOH (0.7 N NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、25 mg (42%) の化合物 21-1 を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 644.3; 実測値 645.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.85 分 (方法 4)。

スキーム 22

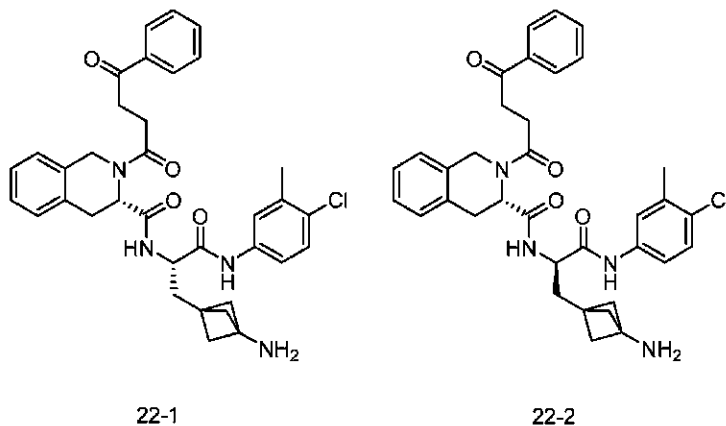
【化 166】



(実施例 22)

((S)-N-((S)-3-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 22-1) および (S)-N-((R)-3-(3-アミノビシクロ(BICYCLE)[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 22-2) の合成

【化 167】



ステップ 22A: (E)-メチル 2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3

10

20

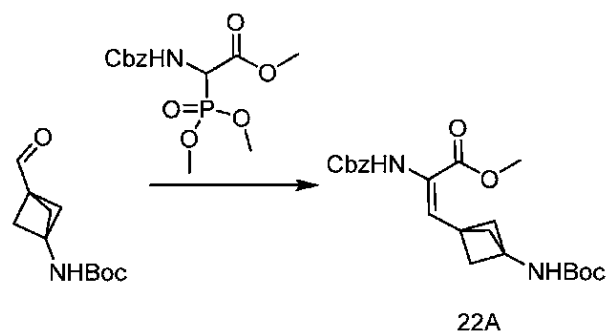
30

40

50



- (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) アクリレート (中間体 22 A) の合成  
【化 168】



10

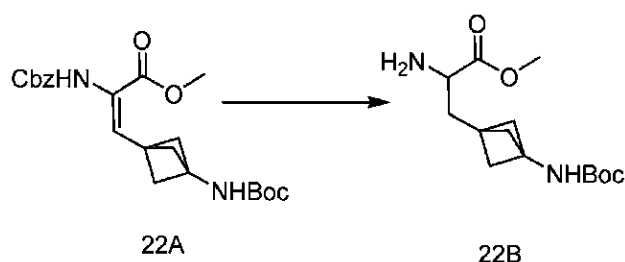
## 【0244】

DBU (102  $\mu$ L, 0.68 mmol) を、0 で tert - ブチル (3 - ホルミル ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (110 mg, 0.52 mmol) およびメチル 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) アセテート (224 mg, 0.68 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に加えた。室温で終夜撹拌した後、反応混合物を 1 M HCl でクエンチし、2 相を分離カートリッジにより分離した。有機層を濃縮し、得られた粗製物をクロマトグラフィー (E A / イソヘキサン) により精製して、144 mg (60%) の中間体 22 A を得た。LCMS [m/z]  $C_{22}H_{28}N_2O_6$  の計算値: 416.2; 実測値 417.3 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 2.31 分 (方法 4)。

20

ステップ 22 B: メチル 2 - アミノ - 3 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) プロパノエート (中間体 22 B) の合成

## 【化 169】



30

## 【0245】

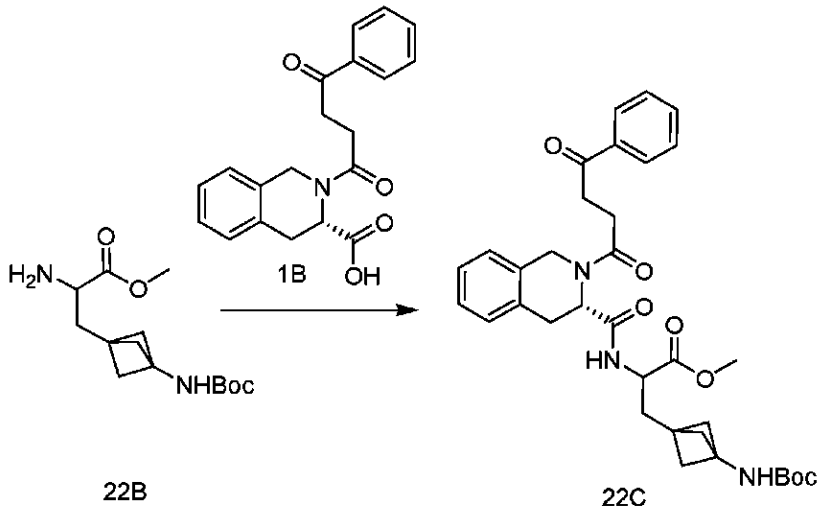
中間体 22 A (144 mg, 0.35 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、溶液を  $N_2$  で脱気した。Pd - C (36.8 mg, 0.35 mmol) を加え、混合物を 5 atm の  $H_2$  下終夜振盪した。混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、85 mg (74%) の中間体 22 B を得、これを更には精製せずに使用した。LCMS [m/z]  $C_{14}H_{42}N_2O_4$  の計算値: 284.2; 実測値 197.3 [M+H - <sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 0.19 分 (方法 4)。

40

ステップ 22 C: (3 - ((3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル) - 2 - ((S) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) プロパン酸 (中間体 22 C) の合成

50

## 【化 170】



10

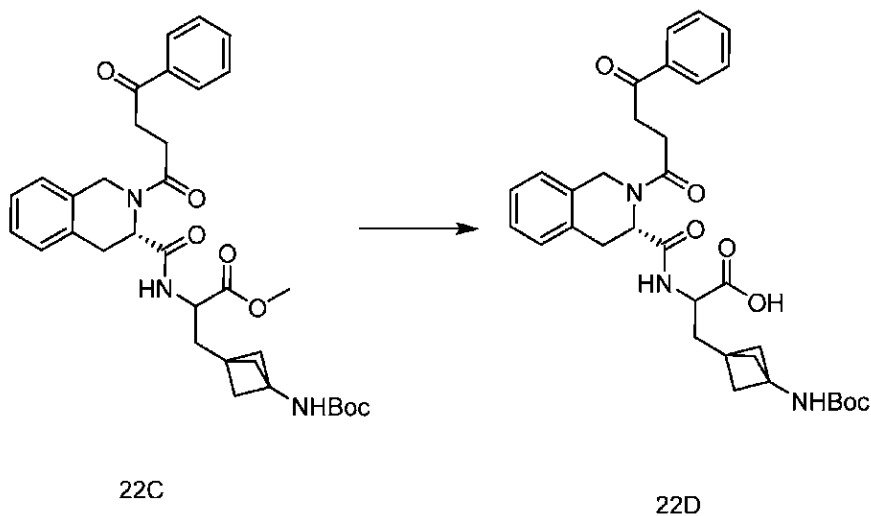
## 【0246】

DIEA (300  $\mu$ L、1.7 mmol) を、中間体 22B (98 mg、0.35 mmol) および中間体 1B (128 mg、0.38 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加えた。HATU (157 mg、0.41 mmol) を加えた。2 時間後、反応物を 1 M HCl (3 mL) で希釈し、2 相を分離カートリッジで分離した。有機層を濃縮し、得られた粗製物をクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、60 mg (27%) の中間体 22C を得た。LCMS [m/z]  $C_{34}H_{41}N_3O_7$  の計算値: 603.3; 実測値 604.3 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 2.65 分 (方法 4)。

20

ステップ 22D: 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)プロパン酸 (中間体 22D) の合成

## 【化 171】



30

40

## 【0247】

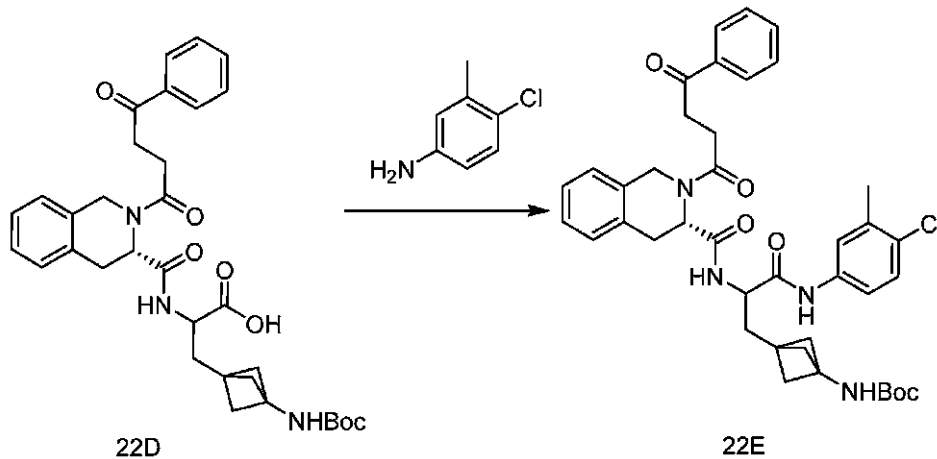
LiOH (39.7 mg、1.7 mmol) を、中間体 22C (100 mg、0.17 mmol) の THF (2.5 mL) および MeOH (2.5 mL) 中溶液に加えた。3 時間後、溶媒を除去し、得られた粗製物を 1 M HCl 水溶液 (10 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮して、102 mg (99%) の中間体 22D を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。L

50

CM S [ m / z ] C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> の計算値 : 589.3 ; 実測値 590.3 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.69 分 ( 方法 4 )。

ステップ 22 E : tert - ブチル ( 3 - ( 3 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 3 - オキソ - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) プロピル ) ピシクロ [ 1.1.1 ] ペンタン - 1 - イル ) カルバメート ( 中間体 22 E ) の合成

【化 172】

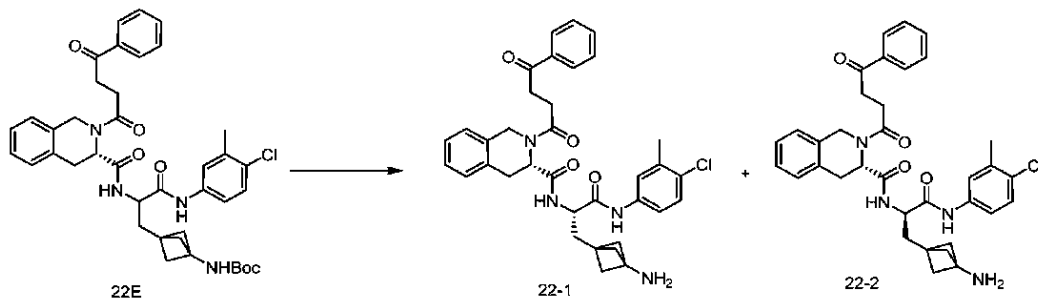


【 0248】

DIEA ( 0.12 mL、0.67 mmol ) および HATU ( 82 mg、0.22 mmol ) を、中間体 22 D ( 98 mg、0.17 mmol ) の DCM ( 30 mL ) 中溶液に加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、4 - クロロ - 3 - メチルアニリン ( 28.2 mg、0.2 mmol ) を加えた。2 時間後、反応物を THF で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機層を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー ( EA / イソヘキサン ) により精製して、110 mg ( 85% ) の中間体 22 E を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>40</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 712.3 ; 実測値 713 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.97 分 ( 方法 4 )。

ステップ 22 F : ( S ) - N - ( ( S ) - 3 - ( 3 - アミノピシクロ [ 1.1.1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 22 - 1 ) および ( S ) - N - ( ( R ) - 3 - ( 3 - アミノピシクロ [ 1.1.1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 22 - 2 ) の合成

【化 173】



【 0249】

中間体 22 E ( 100 mg、0.14 mmol ) の DCM ( 2 mL ) 中溶液を、TFA ( 0.1 mL ) で処理した。3 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製物を DCM (

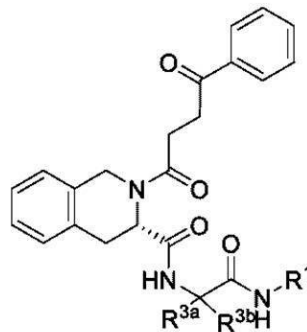
10 mL) と 1 M HCl (10 mL) との間で分配した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、15 mg (17%) の化合物 22-1 および 12 mg (13%) の化合物 22-2 を得た。化合物 22-1: LCMS [m/z] C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 612.3; 実測値 613.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.51 分 (方法 5)。化合物 22-2: LCMS [m/z] C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 612.3; 実測値 613.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.67 分 (方法 5)。

【0250】

上記スキーム 22 に示した通りの手順に従い、以下の表 2 の化合物を適切な R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 22】

表 22



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間(分)	純度 方法
22-1		H		S	612.3	613.1	4.51	5
22-2		H		R	612.3	613.1	4.67	5
22-3		H		ラセミ体	650.2	651	6.08	5

スキーム 23

10

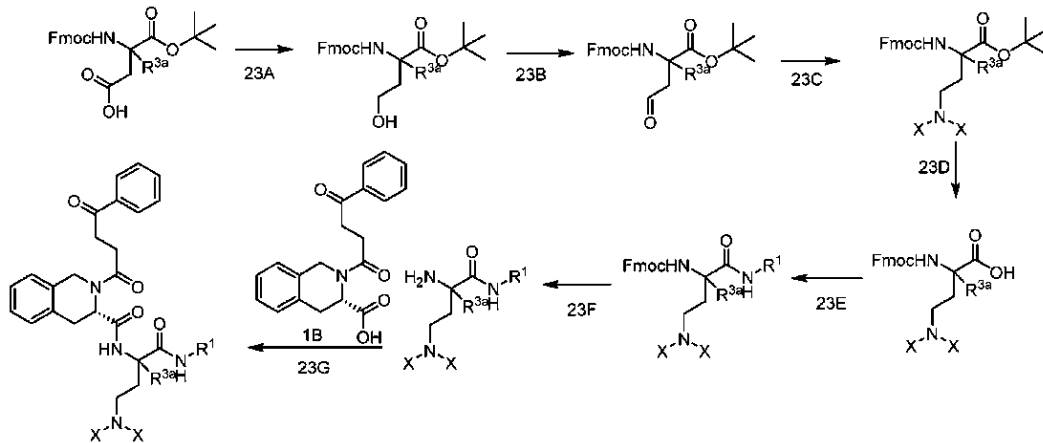
20

30

40

50

## 【化 1 7 4】



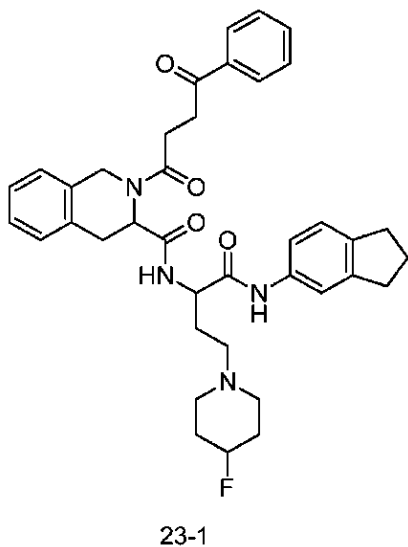
10

## ( 実施例 2 3 )

N - ( 1 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 3 - 1 ) の合成

## 【化 1 7 5】

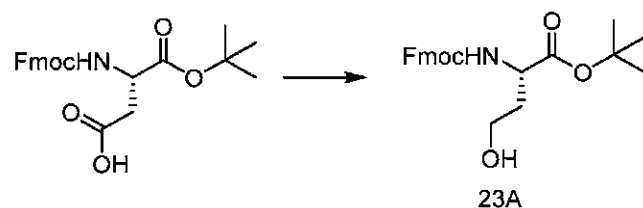
20



30

ステップ 2 3 A : tert - ブチル ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) - L - ホモセリネート ( 中間体 2 3 A ) の合成

## 【化 1 7 6】



40

## 【 0 2 5 1】

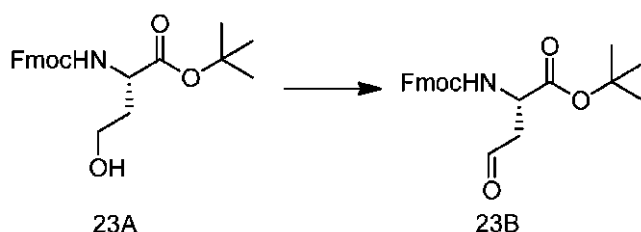
( S ) - 3 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( tert - ブトキシ ) - 4 - オキソブタン酸 ( 6 . 7 g 、 1 6 . 3 m m o l ) の T H F ( 6 5 . 1 m L 、 1 6 . 3 m m o l ) 中 攪 拌 溶 液 に、 N - メチルモルホリン ( 1 .

50

8 mL、16.3 mmol)を加えた。反応物を0 に冷却し、続いてエチルクロロホルメート(1.6 mL、16.3 mmol)をゆっくり加えた。無色沈殿物が直ちに形成し始めた。反応物を室温に加温し、1時間撹拌した。形成した沈殿物を相分離カートリッジを使用して濾別し、THF(10 mL)でリンスした。濾液を0 に再度冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(0.8 g、21.2 mmol)のH<sub>2</sub>O/THF(1:1)21 mL中溶液を加えた。得られた混合物を0 で撹拌し、続いて室温に1時間かけてゆっくり加温した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEA(120 mL)に溶解し、1 M HCl(2×50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を真空で除去して、7.3 g(104%)の中間体22Aを無色油状物として得た。LCMS[m/z] C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>の計算値: 397.2; 実測値 420.0 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.55分(方法4)。

10

ステップ23B: tert-ブチル(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-オキソブタノエート(中間体23B)の合成【化177】



20

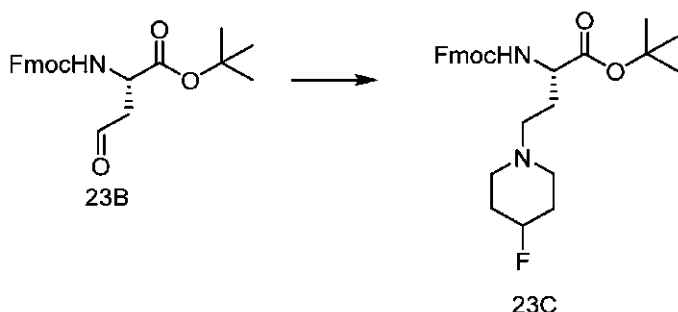
## 【0252】

DCM(70 mL、17.5 mmol)中の中間体23A(7.3 g、16.9 mmol)を含む丸底フラスコに、0 でDMP(7.8 g、18.4 mmol)を加えた。反応物を室温に加温した。溶液をNaHCO<sub>3</sub>(3×75 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA/イソヘキサン)により精製して、中間体23B(4.4 g、9.9 mmol、収率57%)を無色濃厚油状物として得た。LCMS[m/z] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>の計算値: 395.2; 実測値 418.1 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.54分(方法4)。

ステップ23C: tert-ブチル(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ブタノエート(中間体23C)の合成

30

## 【化178】



40

## 【0253】

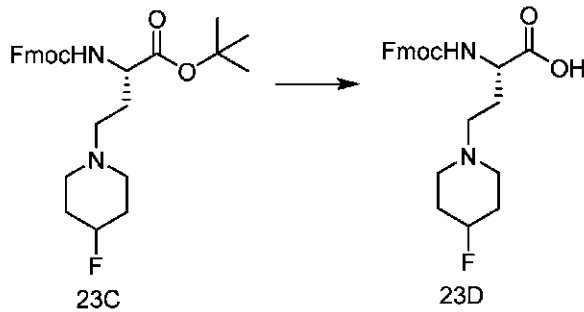
DCM(1.8 mL)およびTHF(6.3 mL)中の中間体23B(500 mg、1.3 mmol)を含む丸底フラスコに、4-フルオロピペリジン、HCl(194 mg、1.4 mmol)を、続いて酢酸(80 μl、1.4 mmol)を加えた。反応物をN<sub>2</sub>下室温で15分間撹拌し、次いで0 に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(670 mg、3.2 mmol)を反応混合物に少しずつ加えた。次いで反応物を室温に終夜加温した。反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(2×30 mL

50

で洗浄した後、疎水性フリットに通した。溶媒を真空で除去して、中間体 23C (695 mg、1.3 mmol、収率 100%) を無色油状物として得た。LCMS [m/z]  $C_{28}H_{35}FN_2O_4$  の計算値：482.3；実測値 483.1 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 1.8 分 (方法 4)。

ステップ 23D：(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ブタン酸 (中間体 23D) の合成

【化 179】



10

【0254】

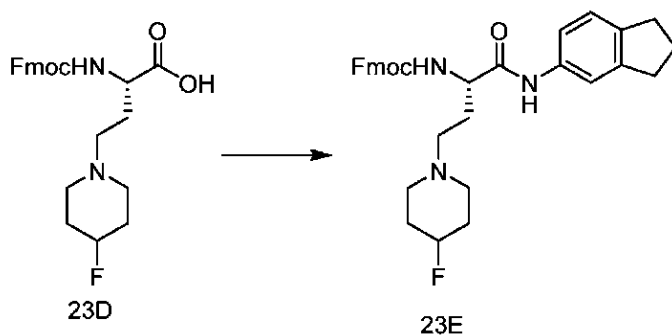
中間体 23C (675 mg、1.4 mmol) を DCM (3 mL) に溶解した。TFA (1 mL、12.9 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。更に TFA (1 mL) を加えた。1.5 時間後、溶媒を真空で除去し、トルエン (2 × 5 mL) を加えた後、DCM (3 mL) を加え、混合物を室温で終夜静置した。イソヘキサン (10 mL) を得られた油状物に加え、混合物を超音波処理した後、溶媒を真空で除去して、中間体 23D (662 mg、1.4 mmol、収率 100%) を白色固体として得た。LCMS [m/z]  $C_{24}H_{27}FN_2O_4$  の計算値：426.2；実測値 427.0 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 1.54 分 (方法 4)。

20

ステップ 23E：(9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-((1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル))-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート (中間体 23E) の合成

30

【化 180】



40

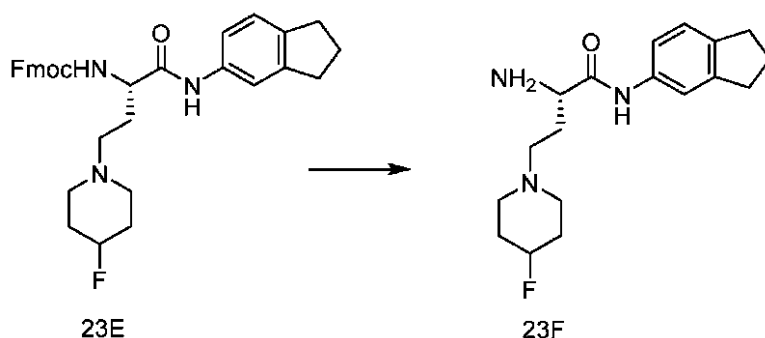
【0255】

2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (68.3 mg、0.51 mmol) を含むバイアルに、DCM (2 mL) 中の中間体 23D (182 mg、0.43 mmol) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、続いて DIEA (0.22 mL、1.28 mmol) および HATU (244 mg、0.64 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで室温に加温した。更に DCM (3 mL) を加えた。1.5 時間後、反応混合物を DCM (10 mL) および飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (10 mL) で希釈し、混合物を分離漏斗に移した。層を分配し、水性層を DCM (2 × 10 mL) で更に抽出した。合わせた有機物を乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、濾過し、溶媒を真空で除去した。物質をク

50

ロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、191 mg (74%) の中間体 23E を透明無色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> の計算値: 541.3; 実測値 542.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.95 分 (方法 4)。

ステップ 23F: (S)-2-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ブタンアミド (中間体 23F) の合成【化 181】



10

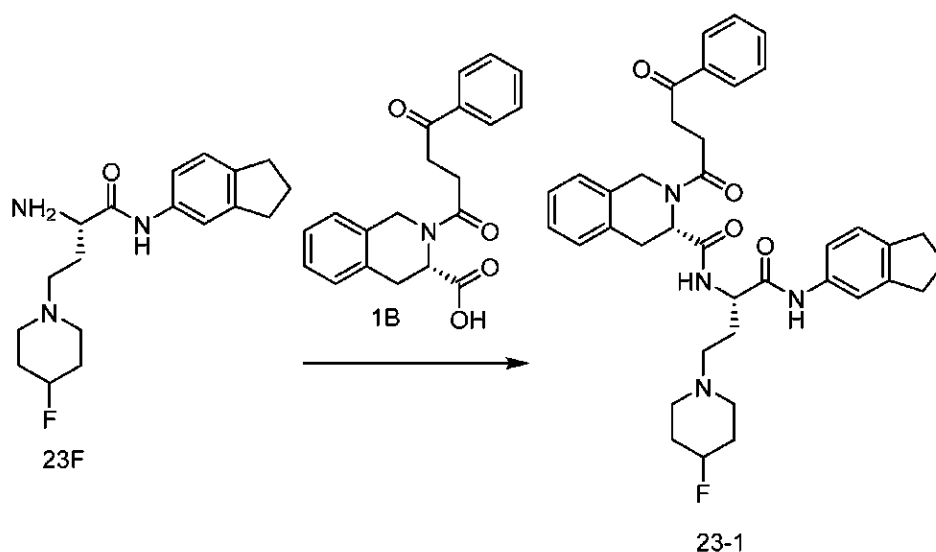
#### 【0256】

中間体 23E (191 mg、0.32 mmol) を DCM (4 mL) に溶解した。ジエチルアミン (1 mL) を加え、混合物を 2.5 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、DCM / PhMe (2 回) で共蒸発させて、29 mg (28%) の粗製の中間体 23F を透明オレンジ色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O の計算値: 319.2; 実測値 320.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 0.45 分 (方法 4)。

20

ステップ 23G: N-(1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 23-1) の合成

#### 【化 182】



30

40

#### 【0257】

バイアルに、DCM (0.9 mL) 中の中間体 1B (35.7 mg、0.11 mmol) および中間体 23F (29 mg、0.09 mmol) を合わせた。混合物を 0 ° に冷却し、続いて DIEA (0.08 mL、0.44 mmol) を加えた。0 ° で 10 分間攪拌した後、HATU (67.1 mg、0.18 mmol) を加え、反応物を N<sub>2</sub> の雰囲気下 0 ° で攪拌した。1.5 時間攪拌した後、反応混合物を DCM (10 mL) および飽和 N

50



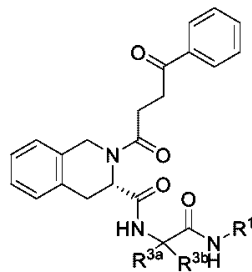
H<sub>4</sub>Cl 水溶液 (10 mL) で希釈した。層を分配し、水性相を DCM (5 mL) で更に抽出した。合わせた有機抽出物を相分離カートリッジに通して濾過し、溶媒を真空で除去した。粗製物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>)) により精製して、5 mg (9%) の化合物 23-1 をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS [m/z] C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 638.3; 実測値 639.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.79 分 (方法 4)。

【0258】

上記スキーム 23 に示した通りの手順に従い、以下の表 23 の化合物を適切な R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 23 - 1】

表23



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
23-1		H		ラセミ体	638.3	639.1	4.79	5
23-2		H		S	702.2	702.9	5.16	5
23-3		H		ラセミ体	684.2	685	4.92	5
23-4		H		S	688.2	690.9	5.43	5

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
23-5		H		S	702.2	704.9	5.43	5
23-6		H		S	628.3	629.1	5.26	5
23-7		H		S	642.3	643.1	5.11	5
23-8		H		S	656.3	657.1	5.13	5
23-9		H		S	670.3	671.1	6.01	5

スキーム 2 4

10

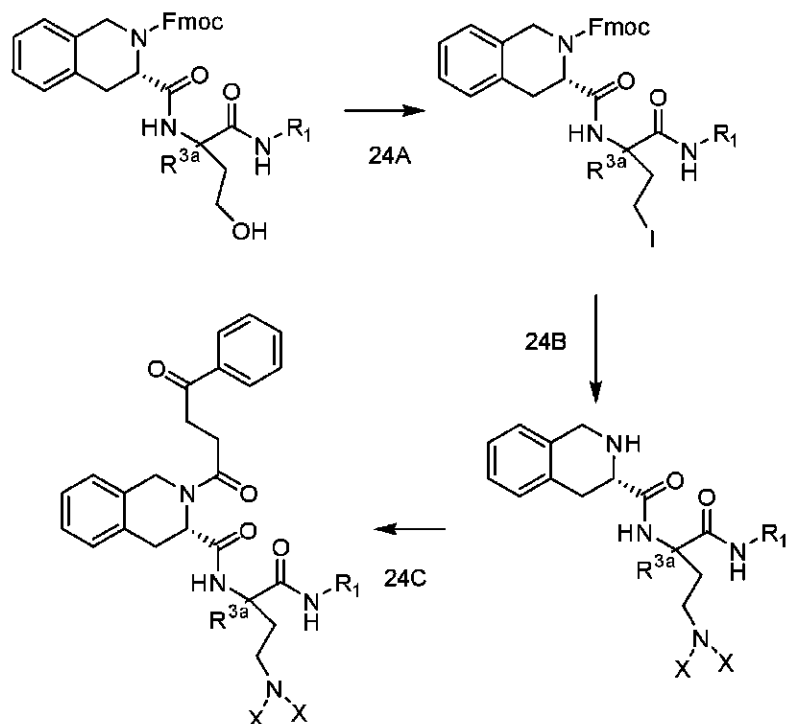
20

30

40

50

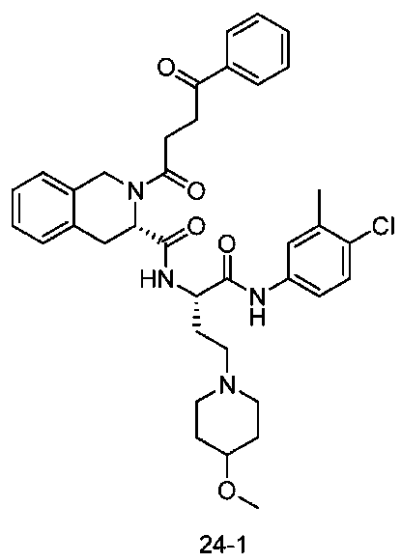
## 【化 1 8 3】



## ( 実施例 2 4 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキシ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 4 - 1 )

## 【化 1 8 4】



ステップ 2 4 A : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ヨード - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバモイル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 中間体 2 4 A ) の合成

10

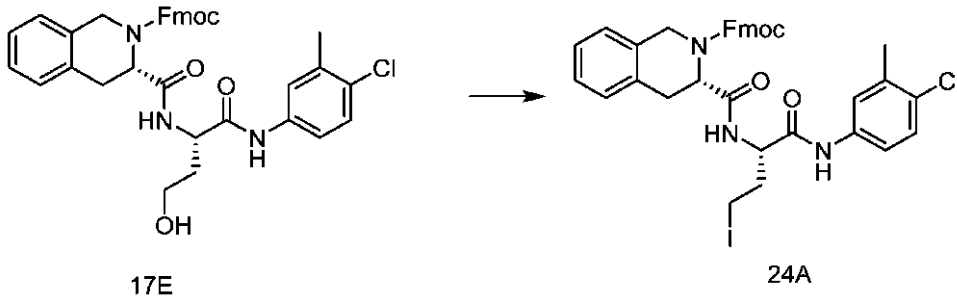
20

30

40

50

## 【化 1 8 5】



10

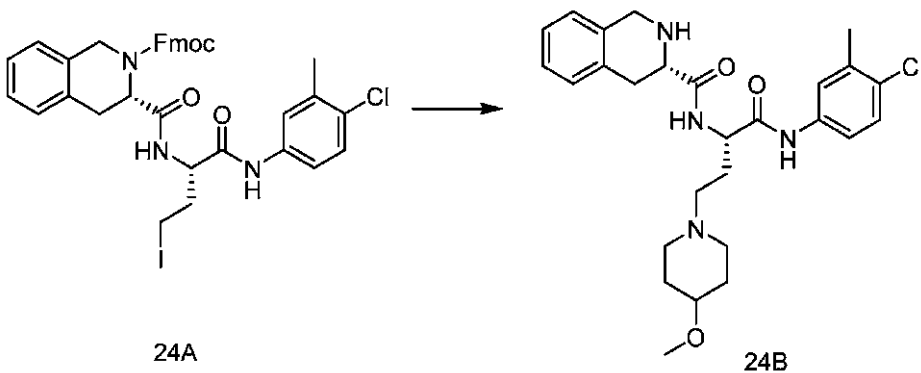
## 【 0 2 5 9】

ヨウ素 (89 mg、0.35 mmol) を、0 でトリフェニルホスフィン (triphenyl phosphine) (92 mg、0.35 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加えた。1 分後、イミダゾール (28.4 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を 10 分撹拌した。中間体 17E (200 mg、0.32 mmol) を加え、反応混合物を室温に加熱し、終夜撹拌した。水 (5 mL) を加え、層を相分離カートリッジを使用して分離した。有機相を真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (EA / イソヘキサン) により精製して、125 mg (48%) の中間体 24A を黄色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 733.1; 実測値 756.1 [M + Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.14 分 (方法 4)。

20

ステップ 24B: (S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (中間体 24B) の合成

## 【化 1 8 6】



30

## 【 0 2 6 0】

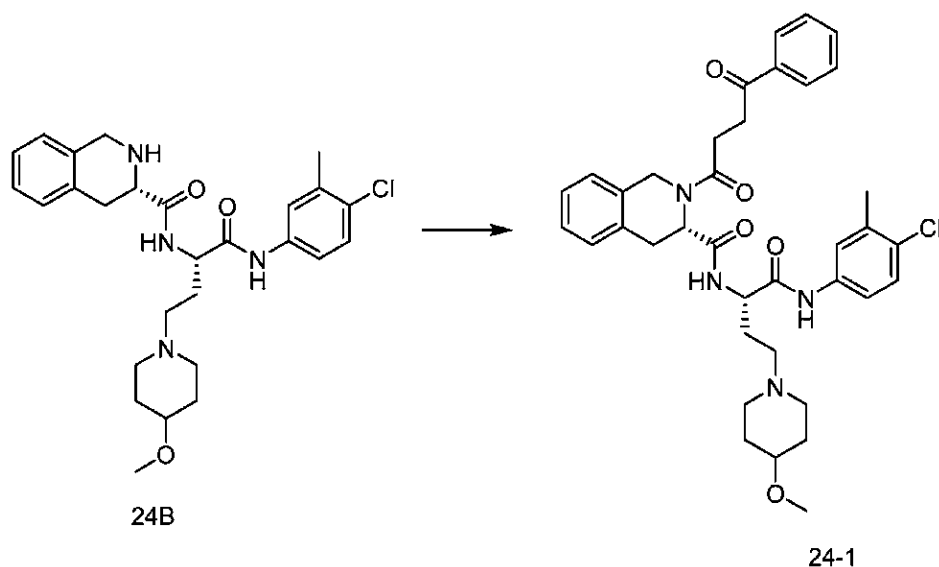
中間体 24A (98 mg、0.13 mmol) のジオキサン (2 mL) 中溶液に、4 - メトキシピペリジン (76.0 mg、0.67 mmol) を加えた。反応物を 50 で終夜撹拌した。反応物を NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) で希釈し、EA (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、真空で濃縮して、67 mg (99%) の中間体 24B を得た。LCMS [m/z] C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> の計算値: 498.2; 実測値 499.3 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.17 分 (方法 4)。

40

ステップ 24C: (S) - N - ((S) - 1 - ((4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (中間体 24 - 1) の合成

50

## 【化 1 8 7】



10

## 【0 2 6 1】

中間体 2 4 B ( 6 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) および 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 ( 5 9 . 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) の D C M ( 2 m L ) 中溶液を、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 1 1 7  $\mu$  l 、 0 . 6 7 m m o l ) および H A T U ( 1 5 3 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を D C M ( 5 m L ) と N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 5 m L ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、次いで D C M ( 5 m L ) で再度抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( 0 . 7 M アンモニア / M e O H ) / D C M ) により精製して、2 6 m g ( 2 8 % ) の化合物 2 4 - 1 を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C <sub>37</sub> H <sub>43</sub> C l N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> の計算値 : 6 5 8 . 3 ; 実測値 6 5 9 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 8 1 分 ( 方法 5 )。

20

## 【0 2 6 2】

上記スキーム 2 4 に示した通りの手順に従い、以下の表 2 4 の化合物を適切な R <sup>1</sup>、R <sup>3 a</sup> および R <sup>3 b</sup> 試薬を使用して調製した。

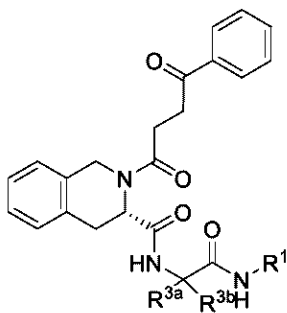
30

40

50

【表 2 4】

表 24



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
24-1		H		S	658.3	659.1	4.81	5
24-2		H		S	635.3	636.1	4.28	5

スキーム 2 5

10

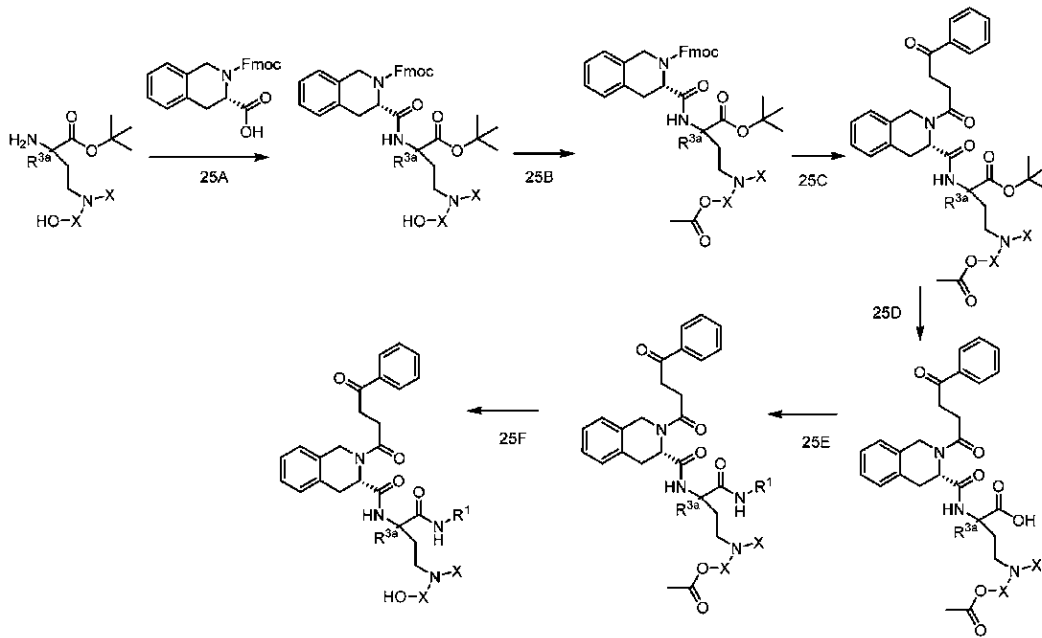
20

30

40

50

## 【化 1 8 8】

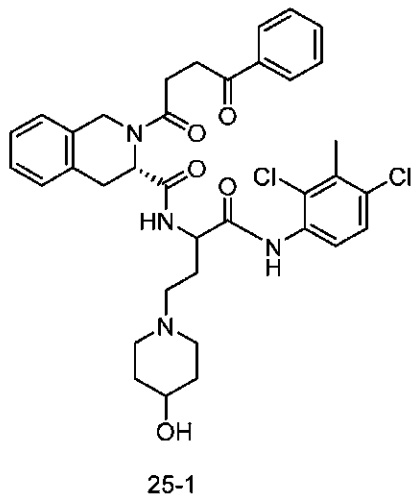


10

## ( 実施例 2 5 )

( 3 S ) - N - ( 1 - ( ( 2 , 4 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 5 - 1 )

## 【化 1 8 9】



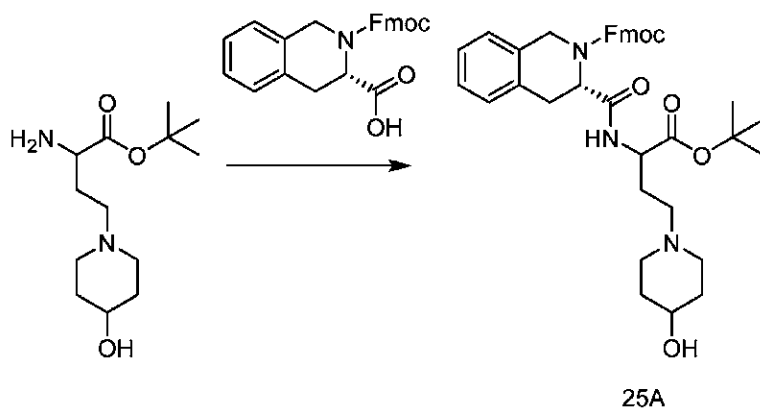
30

ステップ 2 5 A : ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル ( 3 S ) - 3 - ( ( 1 - ( t e r t - ブトキシ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバモイル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 中間体 2 5 A ) の合成

40

50

## 【化 1 9 0】



10

## 【0 2 6 3】

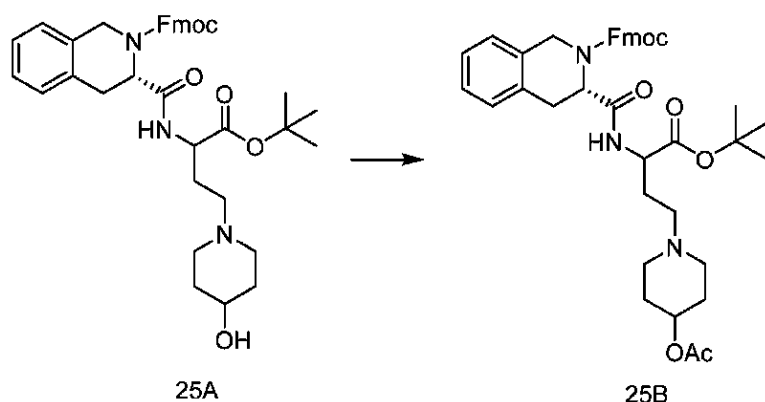
粗製の *tert*-ブチル 2-アミノ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブタノエート (1.3 g, 5.2 mmol) (スキーム 23 より) を DCM (52.2 mL) に溶解した。このフラスコ中に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3.64 mL, 20.9 mmol) および (S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (2.5 g, 6.3 mmol) を加え、混合物を 0 に冷却した。HATU (3.97 g, 10.4 mmol) を少しずつ加えた。3 時間後、更に DCM (50 mL) を加え、有機層を 2M HCl (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製して、1.45 g (40%) の中間体 25A を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 639.3; 実測値 640.6 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.65 分 (方法 4)。

20

ステップ 25B: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(3S)-3-((4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)-1-(*tert*-ブトキシ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (中間体 25B) の合成

30

## 【化 1 9 1】



40

## 【0 2 6 4】

無水酢酸 (0.56 mL, 5.9 mmol) を、中間体 25A (3.16 g, 4.9 mmol) およびピリジン (0.64 mL, 7.9 mmol) の DCM (24.7 mL, 4.9 mmol) 中溶液に滴下添加した。1 時間後、反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、次いで 1M HCl (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、次いで減圧下で濃縮した。粗製の中間体 25B (3.42 g, 収率 96%) を更には精製せずに使用した。LCMS [m/z] C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 681.3; 実測値 682

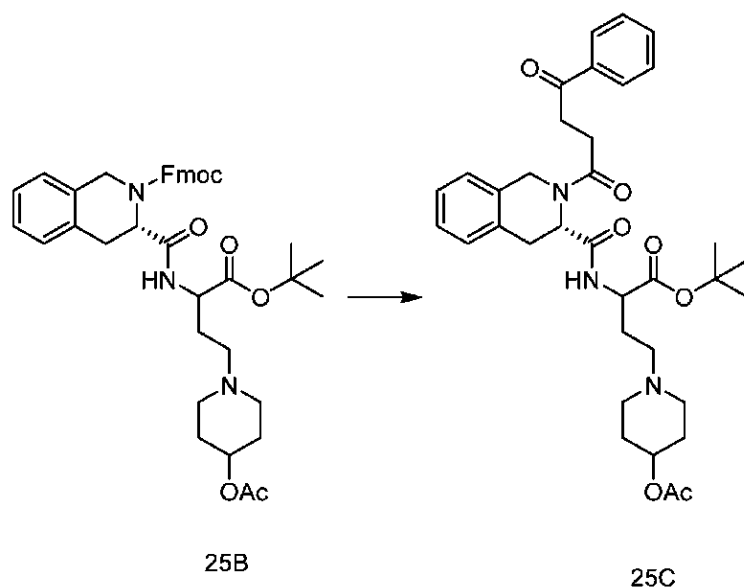
50



. 6 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.89 分 (方法 4)。

ステップ 25C: tert-ブチル 4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)-2-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブタノエート (中間体 25C) の合成

【化 192】



【0265】

ジエチルアミン (15.49 mL、148 mmol) を中間体 25B (3.37 g、4.9 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に加えた。1 時間後、トルエン (100 mL) を加え、混合物を減圧下で濃縮して、過剰のジエチルアミンを除去した。粗製物を DCM (25 mL) に再度溶解し、DIEA (3.45 mL、19.8 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却し、4-オキソ-4-フェニルブタン酸 (1.06 g、5.9 mmol) を、続いて HATU (3.76 g、9.9 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、更に 4-オキソ-4-フェニルブタン酸 (0.5 g、2.9 mmol) および HATU (1 g、2.6 mmol) を加えた。6 時間後、混合物を DCM (70 mL) で希釈し、1 M HCl (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、次いで減圧下で濃縮した。

粗製物をクロマトグラフィー (MeOH / DCM / ヘキサン) により精製して、813 mg (19%) の中間体 25C を黄色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 619.3; 実測値 620.1 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.6 分 (方法 4)。

ステップ 25D: 4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)-2-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブタン酸 (中間体 25D) の合成

10

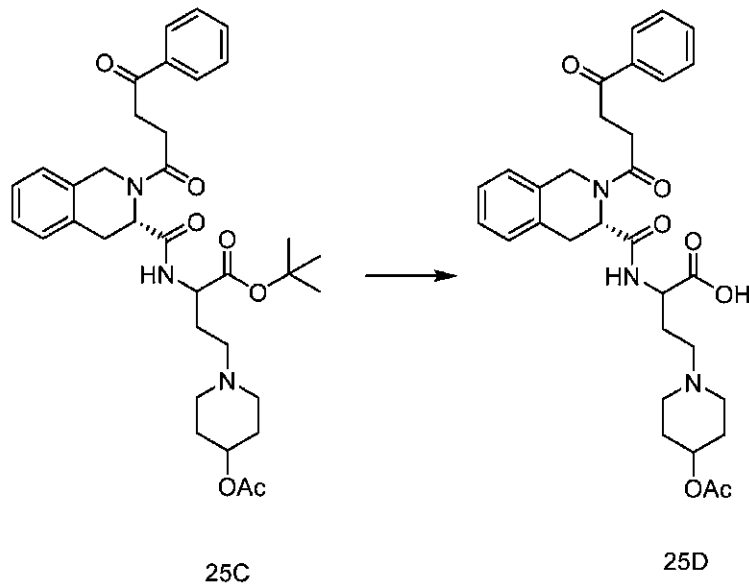
20

30

40

50

## 【化 1 9 3】



10

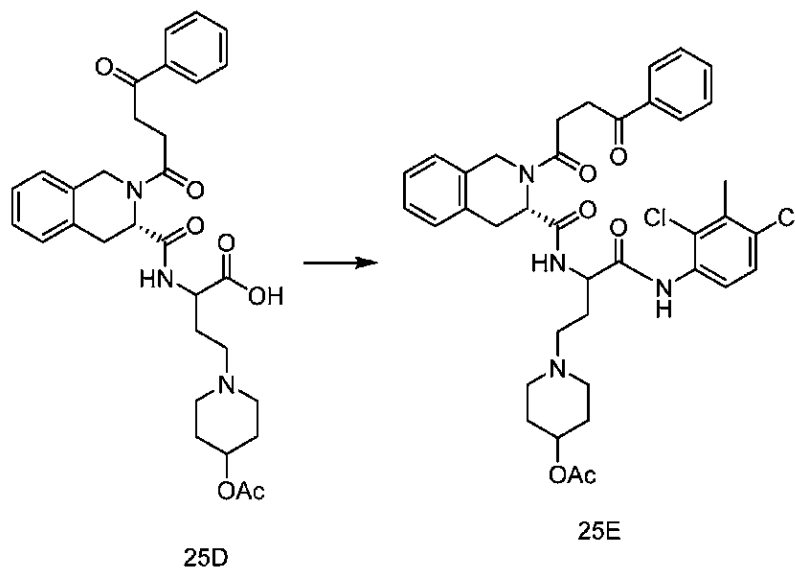
## 【 0 2 6 6】

中間体 25C (800 mg、1.291 mmol) を DCM (3 mL) および TFA (1.3 mL) 中で懸濁した。6 時間後、混合物をトルエン (20 mL) で希釈し、減圧下で濃縮して、770 mg (85%) の中間体 25D を淡黄色固体として得た。LCMS [ $m/z$ ]  $C_{31}H_{37}N_3O_7$  の計算値: 563.3; 実測値 564.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 0.98 分 (方法 4)。

20

ステップ 25E: 1-(4-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-3-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブチル)ピペリジン-4-イルアセテートの (化合物 25-E) の合成

## 【化 1 9 4】



30

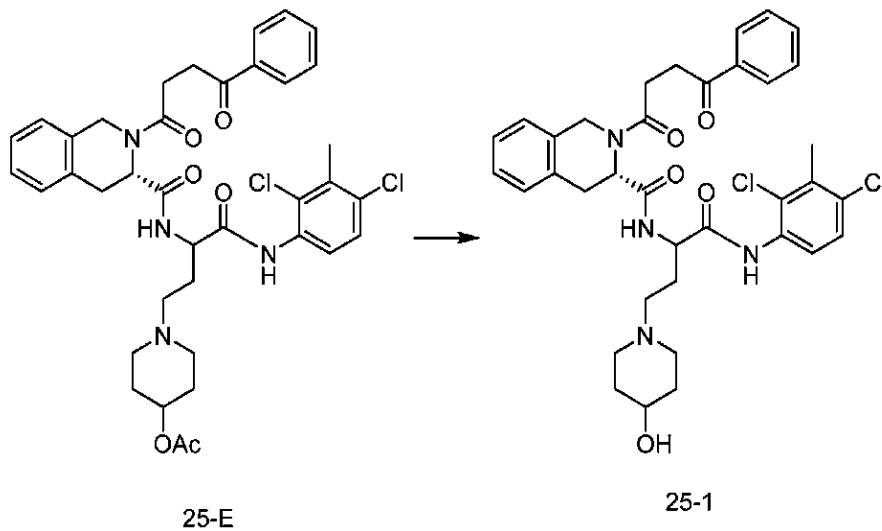
40

## 【 0 2 6 7】

中間体 25D (100 mg、0.18 mmol) を DCM (0.8 mL) 中で懸濁し、DCM (0.7 mL) 中の 1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン (47.4 mg、0.355 mmol) を滴下添加した。20 分後、ピリジン (0.5 mL、0.177 mmol) 中の 2,4-ジクロロ-3-メチルアニリン (46.8

50

mg、0.27 mmol)を滴下添加した。2日後、混合物をDCM(4 mL)で希釈し、1 M HCl(3 × 3 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮して、153 mg(36%)の中間体25Eを得た。LCMS[m/z] C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 720.3; 実測値 720.3 [M]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.7分(方法4)。  
 ステップ25F: (3S)-N-(1-((2,4-ジクロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物25-1)の合成  
 【化195】



#### 【0268】

中間体25E(153.3 mg、0.212 mmol)をMeOH(8 mL)に溶解した。炭酸カリウム(117 mg、0.85 mmol)を加えた。3時間後、混合物をDCM(4 mL)で希釈し、ブライン(3 × 4 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、次いで減圧下で濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー(MeOH/DCM/0.7 M NH<sub>3</sub>)により精製して、18 mg(12%)の化合物25-1を得た。LCMS[m/z] C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 678.2; 実測値 679.0 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.49分(方法5)。

#### 【0269】

上記スキーム25に示した通りの手順に従い、以下の表25の化合物を適切なR<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>試薬を使用して調製した。

10

20

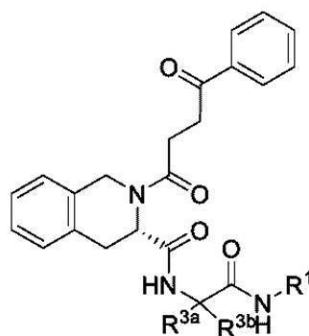
30

40

50

【表 2 5】

表 25



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化学	MS 計算 値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時 間(分)	純度 方法
25-1		H		ラセミ体	678.2	679	4.49	5
25-2		H		ラセミ体	662.3	663	4.18	5
25-3		H		ラセミ体	644.3	645.1	3.88	5

スキーム 2 6

10

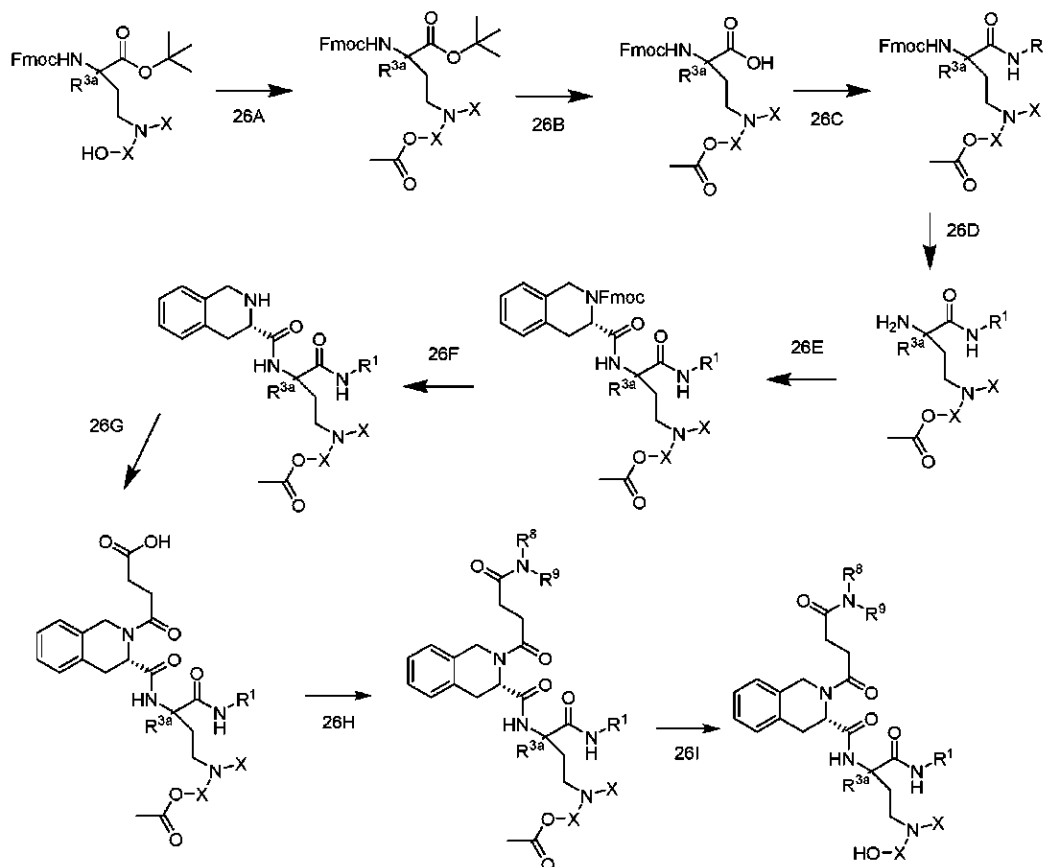
20

30

40

50

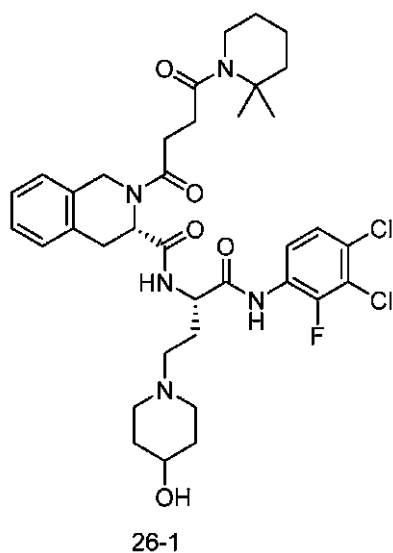
## 【化 1 9 6】



## ( 実施例 2 6 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 6 - 1 )

## 【化 1 9 7】



ステップ 2 6 A : tert - ブチル ( S ) - 2 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - アセトキシピペリジン - 1 - イル ) ブタノエート ( 中間体 2 6 A ) の合成

10

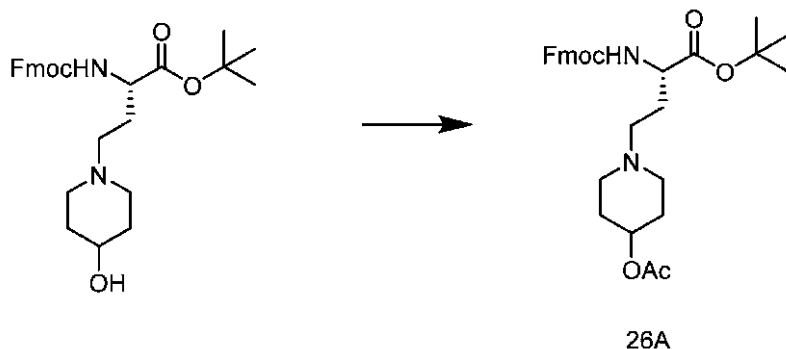
20

30

40

50

## 【化 1 9 8】



10

## 【0 2 7 0】

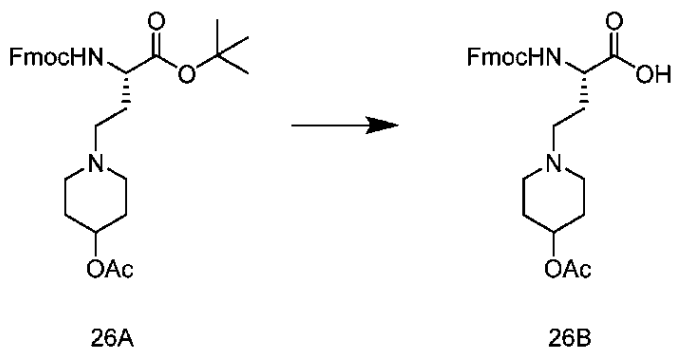
tert - ブチル ( S ) - 2 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) ブタノエート ( スキーム 23 により調製、 4 . 9 5 g、 10 . 3 m m o l ) を含む丸底フラスコに、 D C M ( 51 . 5 m L ) およびピリジン ( 1 . 3 m L、 16 . 5 m m o l ) を加えた。次いで無水酢酸 ( 1 . 1 7 m L、 12 . 4 m m o l ) を反応混合物に滴下添加し、反応物を N<sub>2</sub> の雰囲気下室温で終夜撹拌した。更に、ピリジン ( 1 . 3 m L、 16 . 5 m m o l ) および無水酢酸 ( 1 . 1 7 m L、 12 . 4 m m o l ) を加えた。3 時間後、 D M A P ( 0 . 1 3 g、 1 . 0 3 m m o l ) を加え、 2 時間撹拌した後、次いで反応混合物を D C M ( 70 m L )

20

で希釈し、分離漏斗に移し、 1 M H C l 水溶液 ( 2 × 70 m L ) で洗浄した。次いで有機相を乾燥 ( M g<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、溶媒を真空で除去して、 5 . 6 4 g ( 94 % ) の中間体 26 A を黄色濃厚油状物として得た。 L C M S [ m / z ] C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 522 . 3 ; 実測値 523 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>、 t<sub>R</sub> = 1 . 81 分 ( 方法 4 )。

ステップ 26 B : ( S ) - 2 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - アセトキシピペリジン - 1 - イル ) ブタン酸 ( 中間体 26 B ) の合成

## 【化 1 9 9】



30

## 【0 2 7 1】

D C M ( 32 . 2 m L ) 中の中間体 26 B ( 5 . 6 4 g、 10 . 8 m m o l ) を含む丸底フラスコに、 T F A ( 21 . 5 m L、 280 m m o l ) を加えた。反応物を N<sub>2</sub> の雰囲気下撹拌した。 3 . 5 時間撹拌した後、溶媒を真空下で除去し、得られた物質をトルエン / D C M ( 3 回 ) および E A ( 1 回 ) と共蒸発させた。次いで粗製物をイソヘキサンでスラリー化して淡黄色固体を得、これを濾過して集め、真空乾燥機中 40 ° で 2 時間乾燥した。物質を D C M / トルエン中で再度懸濁し、真空下で濃縮して、黄色濃厚油状物を得た。次いで物質を最少量の D C M に溶解し、イソヘキサン ( およそ 100 m L ) を加えて沈殿させ、淡黄色固体を濾過して集め、真空乾燥機中 40 ° で乾燥して、 1 . 91 g ( 32 % ) の中間体 26 B を得た。 L C M S [ m / z ] C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> の計算値 : 466 . 2 ; 実測値 467 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>、 t<sub>R</sub> = 1 . 60 分 ( 方法 4 )。

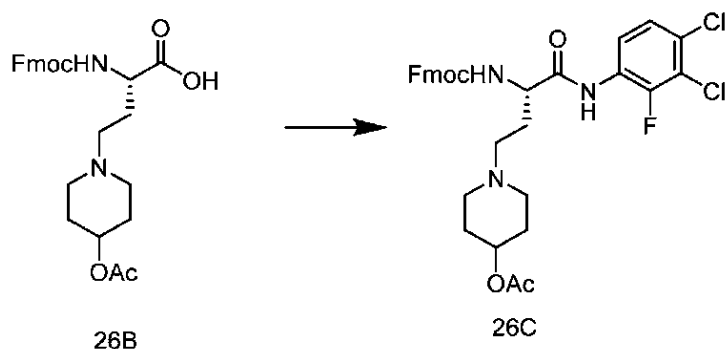
40

ステップ 26 C : ( S ) - 1 - ( 3 - ( ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ )

50

カルボニル)アミノ)-4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イルアセテート(中間体26C)の合成

【化200】



10

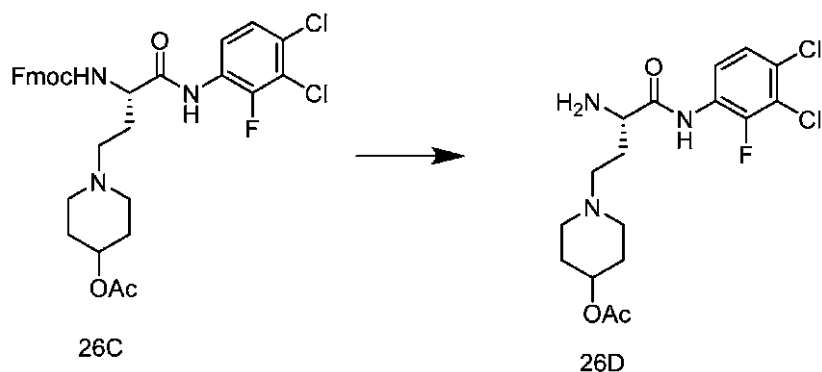
【0272】

オープン乾燥した丸底フラスコに、中間体26B(16.4mL、4.1mmol)を合わせた。1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン(1.083mL、8.19mmol)を反応混合物に加え、これをN<sub>2</sub>の雰囲気下10分間撹拌した。次いで3,4-ジクロロ-2-フルオロアニリン(1.47g、8.2mmol)をピリジン(1.61mL、20mmol)中溶液として反応混合物に加えた。添加完了後、反応混合物をN<sub>2</sub>の雰囲気下2時間撹拌し、次いでDCM(70mL)で希釈し、分離漏斗に移し、これを1M HCl(水溶液)で洗浄した。有機相を乾燥(Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、溶媒を真空で除去して、粗生成物を黄色油状物として得た。物質をカラムクロマトグラフィー(MeOH(0.7M NH<sub>3</sub>を含む)/DCM)により精製して、1.36g(51%)の中間体26Cを得た。LCMS t<sub>R</sub>=1.59分(方法4)。

20

ステップ26D: (S)-1-(3-アミノ-4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イルアセテート(中間体26D)の合成

【化201】



30

【0273】

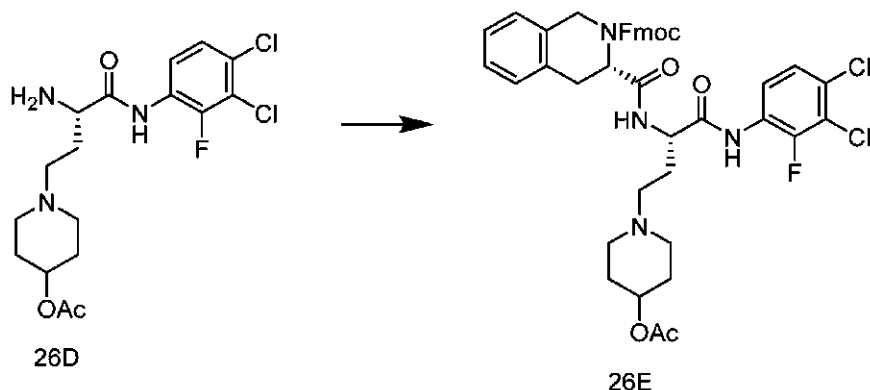
フラスコ中に中間体26C(1.36g、2.16mmol)およびDCM(10mL)を加えた。ジエチルアミン(2mL、19.1mmol)を加え、反応混合物を4時間撹拌し、真空で濃縮(DCM/トルエンで共蒸発)して、粗生成物を得た。物質を更には精製も分析もせず収率100%および純度100%と仮定して次のステップに直接使用した。LCMS t<sub>R</sub>=1.59分(方法4)。

40

ステップ26E: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-4-(4-アセトキシピペリジン-1-イル)-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(中間体26E)の合成

50

## 【化 2 0 2】



10

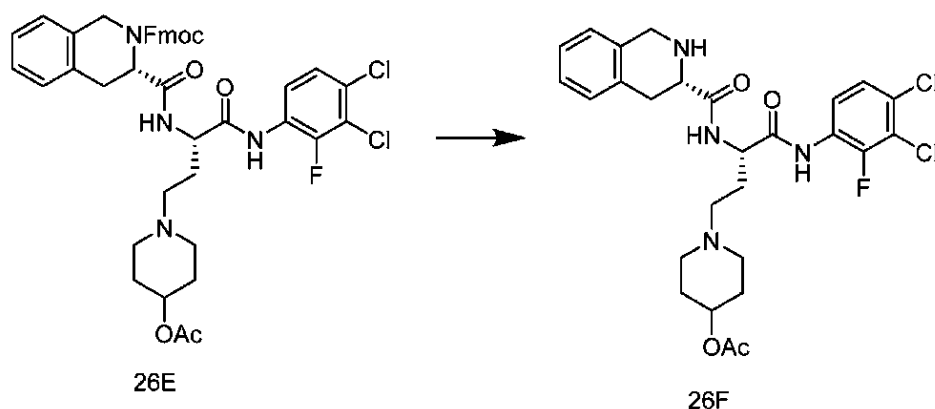
## 【 0 2 7 4】

丸底フラスコに中間体 26D (879 mg、2.16 mmol) および DCM (21.6 mL) を合わせた。DIEA (1.13 mL、6.5 mmol) を混合物に加え、反応物を氷/水浴を使用して 0℃ に冷却した。HATU (1232 mg、3.24 mmol) を少しずつ加えた。添加完了後、反応物を 0℃ で 5 分間撹拌した後、室温に加温し、N<sub>2</sub> の雰囲気下撹拌した。室温で 1 時間撹拌した後、反応混合物を DCM (50 mL) および 1 M HCl (水溶液) (50 mL) で希釈し、混合物を分離漏斗に移した。層を分配し、水性層を DCM (50 mL) で更に抽出した。次いで合わせた有機物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を真空で除去して、粗生成物を透明の黄色濃厚油状物として得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、929 mg (48%) の中間体 26E を得た。LCMS [m/z] C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 786.2; 実測値 787.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.24 分 (方法 4)。

ステップ 26F: 1 - ((S) - 4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 3 - ((S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) プチル) ピペリジン - 4 - イルアセテート (中間体 26F) の合成

20

## 【化 2 0 3】



30

## 【 0 2 7 5】

丸底フラスコに中間体 26E (929 mg、1.18 mmol) および DCM (8 mL) を合わせた。ジエチルアミン (4 mL、38.3 mmol) を加え、反応混合物を N<sub>2</sub> の雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮 (DCM/トルエンで共蒸発) して、粗生成物をオレンジ色濃厚油状物として得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、417 mg (62%) の中間体 26F を粘性性灰白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 564.2; 実測値 565.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.5 分 (方法 4)。

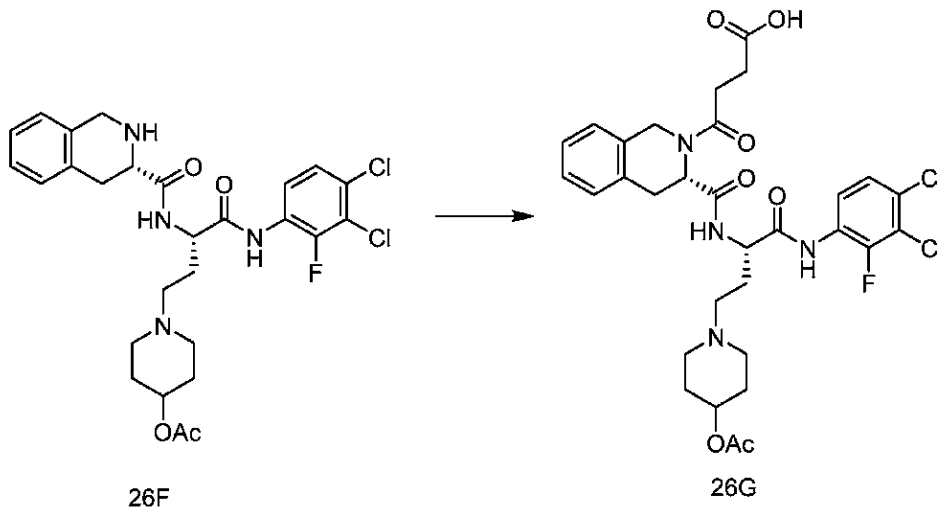
40

50



ステップ 26 G : 4 - ( ( S ) - 3 - ( ( ( S ) - 4 - ( 4 - アセトキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバモイル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル ) - 4 - オキソブタン酸 ( 中間体 26 G ) の合成

【化 204】



10

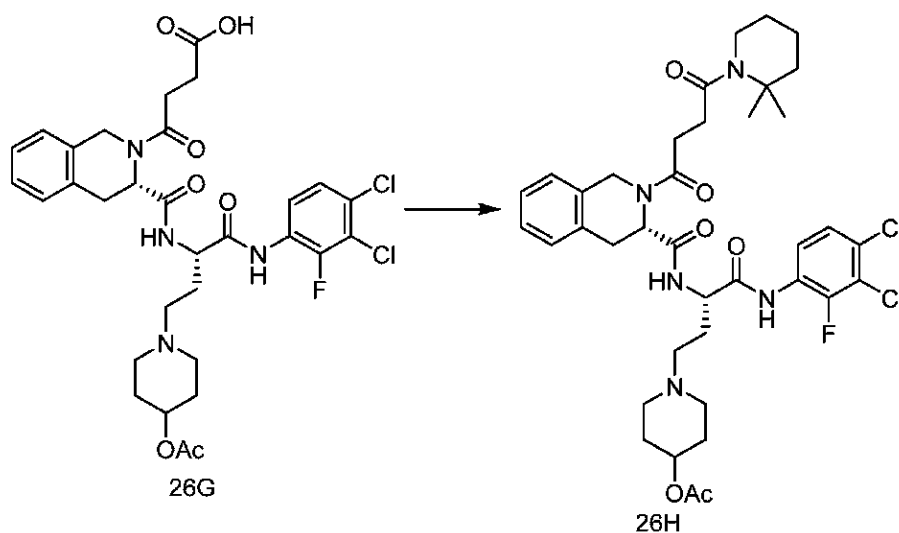
20

【0276】

丸底フラスコ中に中間体 26 F ( 417 mg、0.74 mmol )、DCM ( 9.8 mL ) および THF ( 1 mL ) を合わせた。ジヒドロフラン - 2 , 5 - ジオン ( 77 mg、0.77 mmol ) を加えた。N<sub>2</sub> 下室温で終夜撹拌した後、反応物を真空中で濃縮し、更には精製せずに直接使用した。LCMS [ m / z ] C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> の計算値 : 664.2 ; 実測値 665.2 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.59 分 ( 方法 4 )。

ステップ 26 H : 1 - ( ( S ) - 4 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 3 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) - 4 - オキソブチル ) ピペリジン - 4 - イルアセテート ( 中間体 26 H ) の合成

【化 205】



30

40

【0277】

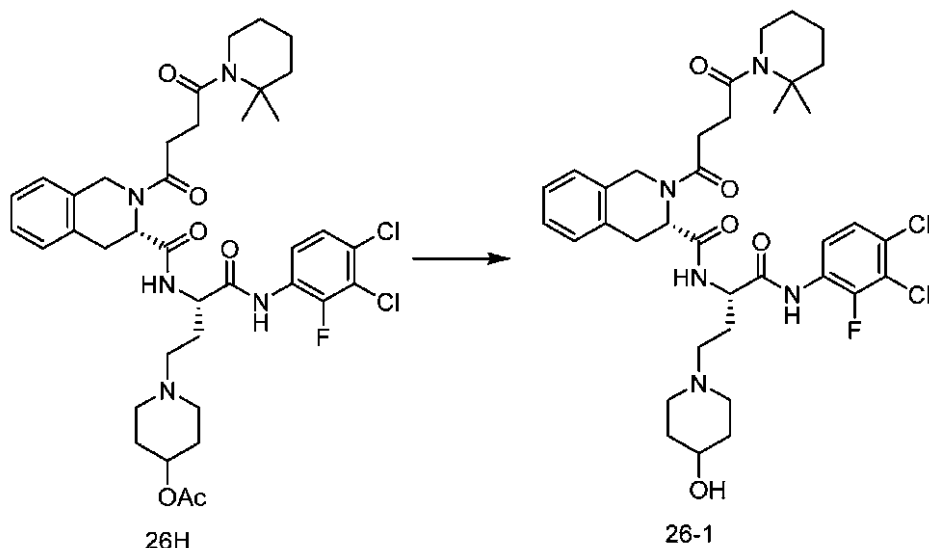
バイアル中に、DCM ( 1.5 mL ) 中の 2 , 2 - ジメチルピペリジン ( 22.12 mg、0.195 mmol ) および中間体 26 A ( 100 mg、0.15 mmol ) を合わせた。DIPEA ( 0.079 mL、0.45 mmol ) を加え、混合物を 0 に冷却し

50

た。次いでHATU (86 mg、0.23 mmol)を加え、反応混合物を0 で10分間攪拌し、次いで室温に加温した。室温で1.5時間攪拌した後、混合物をDCM (10 mL)および1 M HCl (水溶液) (10 mL)で希釈し、混合物を分離漏斗に移した。層を分配し、水性層をDCM (10 mL)で更に抽出した。次いで合わせた有機物をNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を真空で除去して、114 mg (100%)の中間体26Hをオレンジ色油状物として得た。

ステップ26I: (S)-N-((S)-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物26-1)の合成

【化206】



【0278】

丸底フラスコ中に、N<sub>2</sub>の雰囲気下中間体26H (114 mg、0.15 mmol)およびMeOH (1.5 mL)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg、0.6 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を濃縮し、続いてDCM (20 mL)およびブライン (10 mL)に溶解した。混合物を分離漏斗に移し、層を分配した。有機相をブライン (10 mL)で更に洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を真空で除去して、粗製物を透明オレンジ色油状物として得た。粗製物をクロマトグラフィー (DCM中のMeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>))により精製して、21.5 mg (19%)の化合物26-1を得た。(LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 717.3; 実測値 718.1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 4.72分 (方法5))。

【0279】

上記スキーム26に示した通りの手順に従い、以下の表26の化合物を適切なR<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>試薬を使用して調製した。

10

20

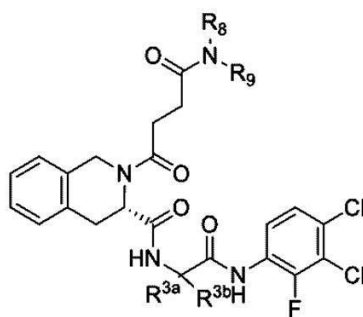
30

40

50

【表 2 6】

表 26



化合物 番号	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>3a</sup> /R <sup>3b</sup> 立体化 学	R <sup>8</sup> N-R <sup>9</sup>	MS 計 算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
26-1	H		S		717.3	718.1	4.72	5
26-2	H		R		717.3	718.1	4.98	5
26-3	H		S		717.3	718.1	4.69	5

スキーム 2 7

10

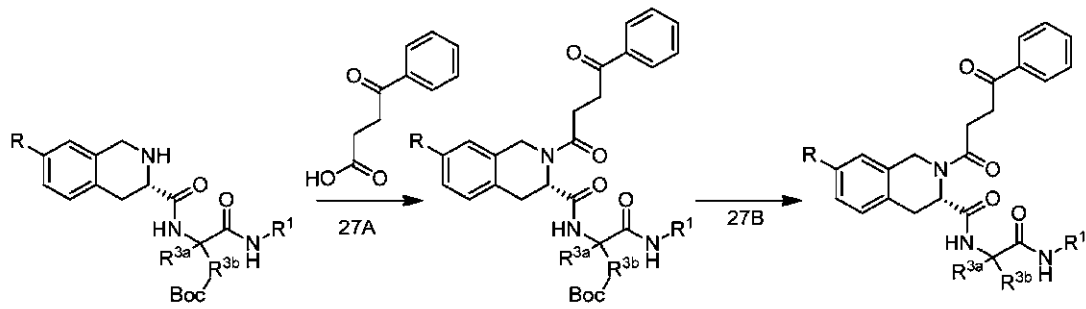
20

30

40

50

【化 2 0 7】

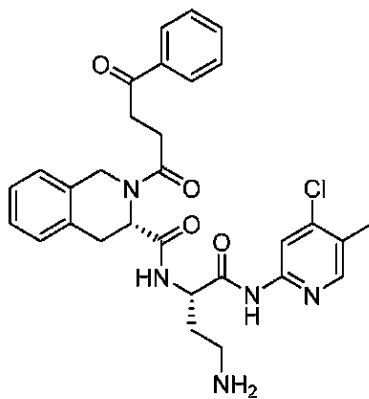


10

( 実施例 2 7 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 7 - 1 )

【化 2 0 8】

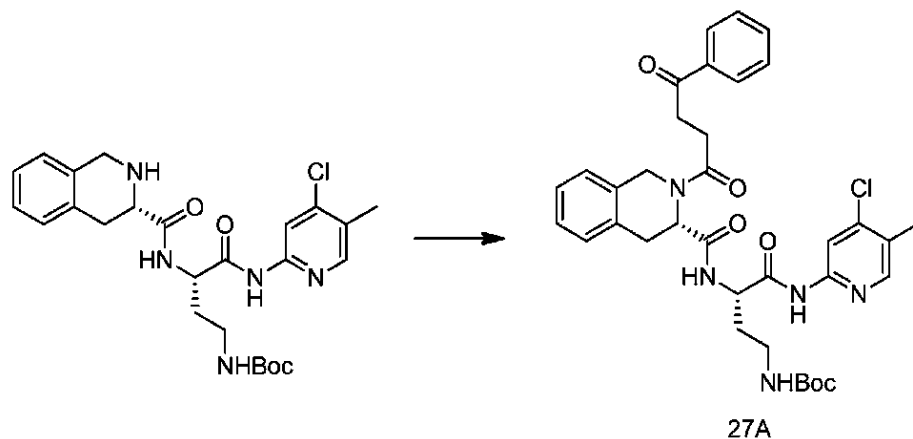


27-1

20

ステップ 2 7 A : tert - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ブチル ) カルバメート ( 中間体 2 7 A ) の合成

【化 2 0 9】



27A

40

【 0 2 8 0】

tert - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) ア

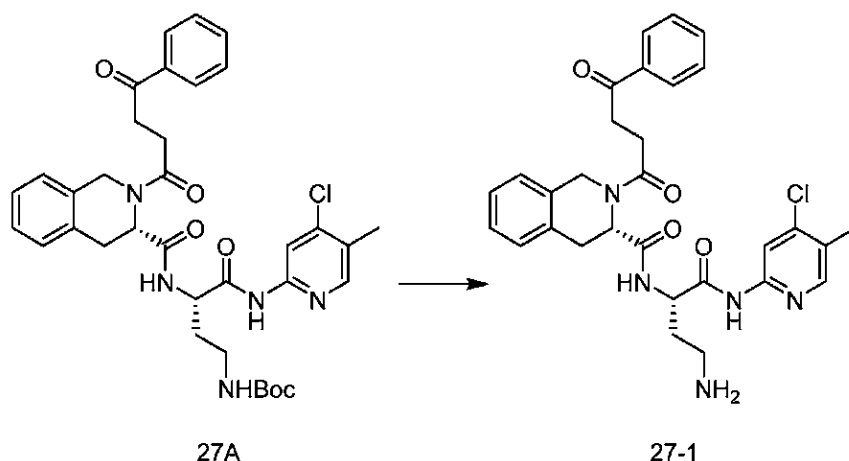
50

ミノ) - 4 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) ブチル) カルバメート ( スキーム 10 により作製、60 mg、0.12 mmol ) および 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 ( 42.6 mg、0.24 mmol ) を DCM ( 3 mL ) に溶解した。DIEA ( 0.1 mL、0.6 mmol ) を加えた。10 分後、HATU ( 136 mg、0.36 mmol ) を加えた。1 時間後、反応混合物を DCM ( 5 mL ) と NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液 ( 5 mL ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM ( 5 mL ) で再度抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮した。粗製物をクロマトグラフィー ( MeOH / DCM ) により精製して、80 mg ( 99% ) の中間体 27A を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値：661.3；実測値 662.1 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.57 分 ( 方法 4 )。

10

ステップ 27B：( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 27 - 1 ) の合成

【化 210】



20

【0281】

30

中間体 27A ( 80 mg、0.12 mmol ) の DCM ( 5 mL ) 中溶液中に、TFA ( 1 mL ) を加えた。30 分後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をクロマトグラフィー ( ( 0.7 M アンモニア / MeOH ) / DCM ) により精製して、灰白色固体を得た。生成物を DCM ( 5 mL ) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM ( 5 mL ) で再度抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮して、47 mg ( 66.5% ) の化合物 27 - 1 を白色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> の計算値：561.2；実測値 562.0 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.74 分 ( 方法 5 )。

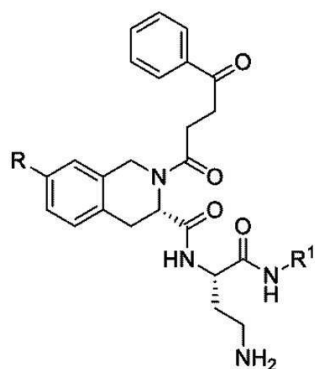
【0282】

上記スキーム 27 に示した通りの手順に従い、以下の表 27 の化合物を適切な R<sup>1</sup> および R<sup>10</sup> 試薬を使用して調製した。

40


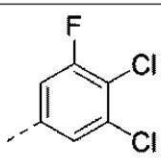
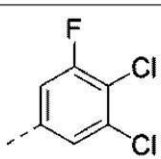
【表 27 - 1】

表 27



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	MS 計 算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
27-1		H	561.2	562	7.74	5
27-2		H	598.2	599	4.69	5
27-3		H	594.2	595	4.89	5
27-4		H	537.2	538.1	3.2	5

【表 2 7 - 2】

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>10</sup>	MS 計 算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間 (分)	純度 方法
27-5		H	562.2	563.1	4.44	5
27-6		H	598.2	599	5.11	5
27-7		F	616.1	617.2	4.59	5

スキーム 2 8

10

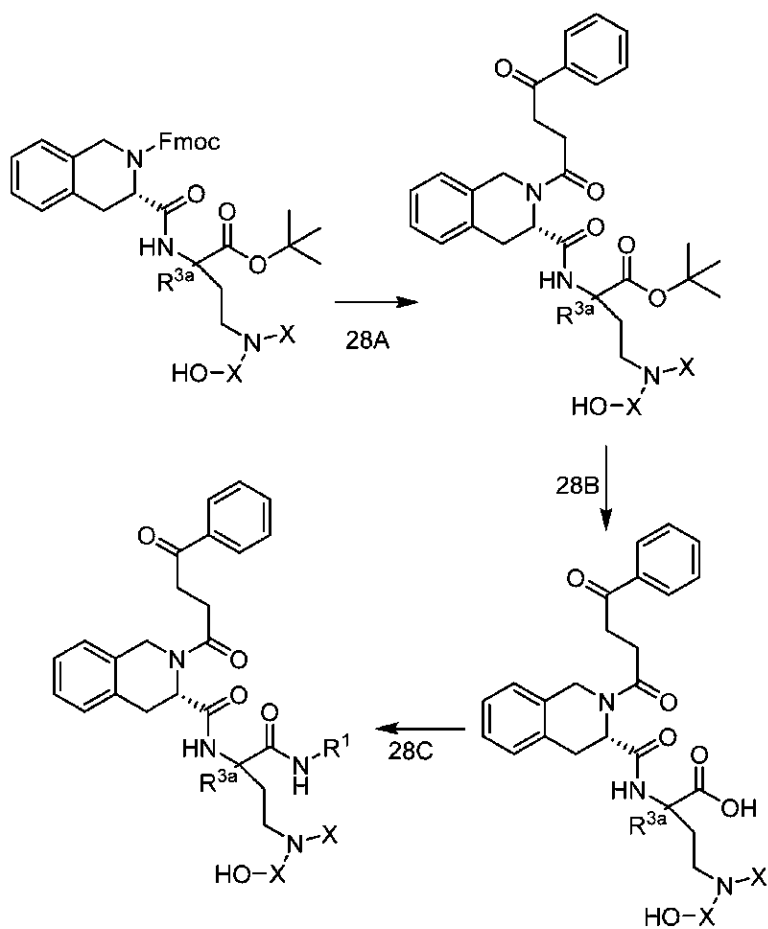
20

30

40

50

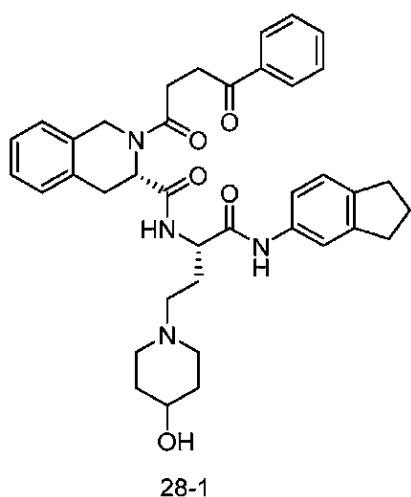
## 【化 2 1 1】



## ( 実施例 2 8 )

( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アミノ ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 8 - 1 )

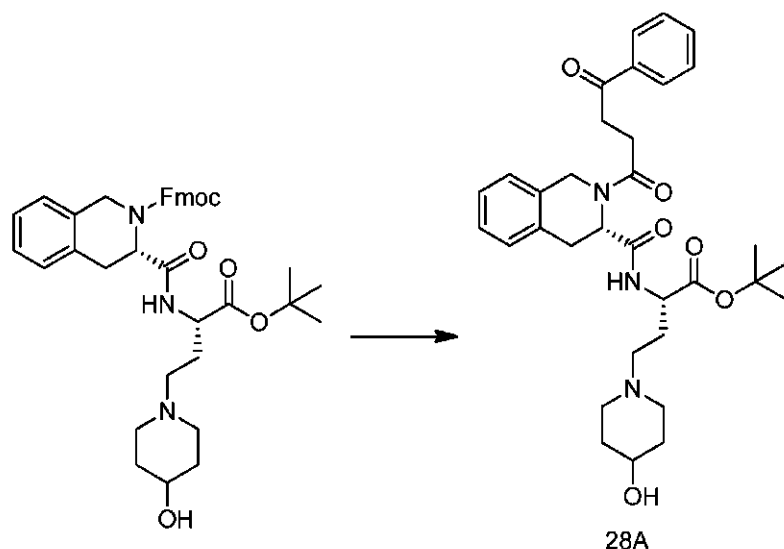
## 【化 2 1 2】



ステップ 2 8 A : t e r t - ブチル ( S ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ブタノエート ( 中間体 2 8 A ) の合成



## 【化 2 1 3】



10

## 【 0 2 8 3】

ジエチルアミン (4.85 mL、46.9 mmol) を (S) - (9H - フルオレン - 9 - イル) メチル 3 - ( ( (S) - 1 - (tert - ブトキシ) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (スキーム 25 により作製した) (1 g、1.56 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加えた。16 時間後、トルエン (2 × 50 mL) を加え、混合物を減圧下で濃縮して、多少の過剰のジエチルアミンを除去した。得られた残渣を DCM (40 mL) に溶解した。DIEA (1.09 mL、6.3 mmol) および 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 (0.33 g、1.88 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却し、HATU (1.19 g、3.1 mmol) を加えた。4 時間後、反応混合物を 1 M HCl (2 × 50 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、431 mg (46%) の中間体 28A を無色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 577.3; 実測値 578.5 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.28 分 (方法 4)。

20

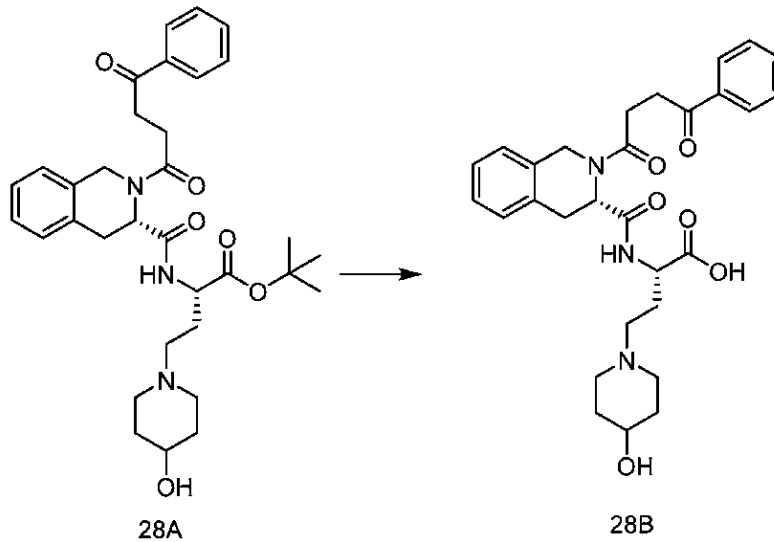
30

ステップ 28B: (S) - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - ( (S) - 2 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) ブタン酸 (中間体 28B) の合成

40

50

## 【化 2 1 4】



10

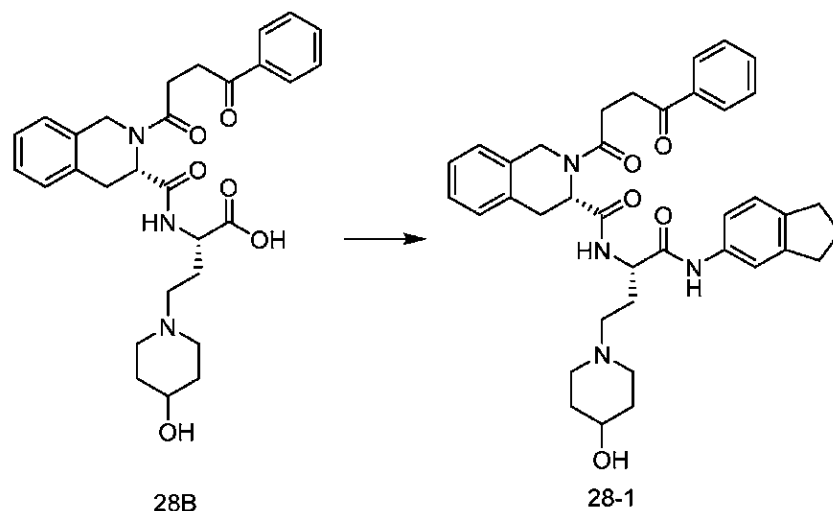
## 【 0 2 8 4】

中間体 28A (331 mg、0.57 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液中に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (570  $\mu$ l、7.5 mmol) を加えた。3 時間後、混合物をトルエンで希釈し、減圧下で濃縮して、348 mg (99%) の中間体 28B を得た。LCMS [m/z]  $C_{29}H_{35}N_3O_6$  の計算値: 521.3; 実測値 522.3 [M + H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 1.29 分 (方法 4)。

20

ステップ 28C: (S)-N-((S)-1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 28-1) の合成

## 【化 2 1 5】



30

40

## 【 0 2 8 5】

中間体 28B (100 mg、0.19 mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン (30.6 mg、0.23 mmol) および DIEA (167  $\mu$ l、0.96 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に、HATU (87 mg、0.23 mmol) を加えた。3 時間後、1 M HCl 水溶液 (2 mL) を加え、層を分離カートリッジを使用して分離した。水性層を DCM (3 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製した。分取 HPLC により更に精製して、13 mg (10%) の化合物 28-1 を得た。LCMS [m/z]  $C_{38}H_{44}N_4O_5$  の計算値: 636.3; 実測値 637.1 [M + H]<sup>+</sup>、 $t_R$  = 4.0 分 (方法 4)。

50

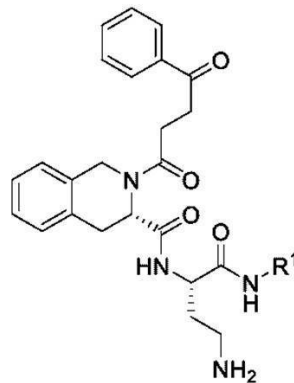
24分（方法5）。

【0286】

上記スキーム28に示した通りの手順に従い、以下の表28の化合物を適切なR<sup>1</sup>試薬を使用して調製した。

【表28】

表 28

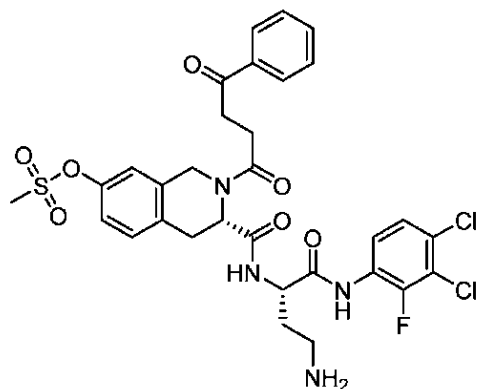


化合物番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間	純度 方法
28-1		636.3	637.1	4.24	5
28-2		628.3	629.1	3.79	5
28-3		628.3	629.1	3.78	5

（実施例29）

（S）-3-（（（S）-4-アミノ-1-（（3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）-1-オキソブタン-2-イル）カルバモイル）-2-（4-オキソ-4-フェニルブタノイル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメタンスルホネート（化合物29-1）

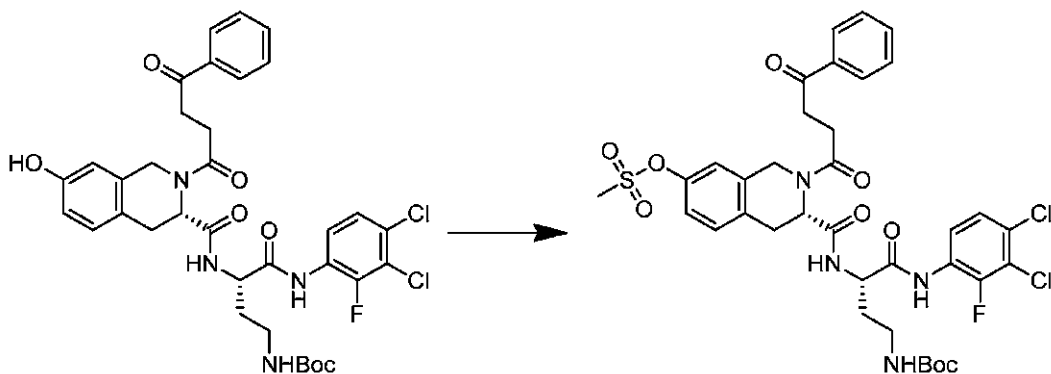
## 【化 2 1 6】



10

ステップ 29A: (S)-3-((S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメタンスルホネート(中間体 29A)の合成

## 【化 2 1 7】



29A

20

30

## 【0 2 8 7】

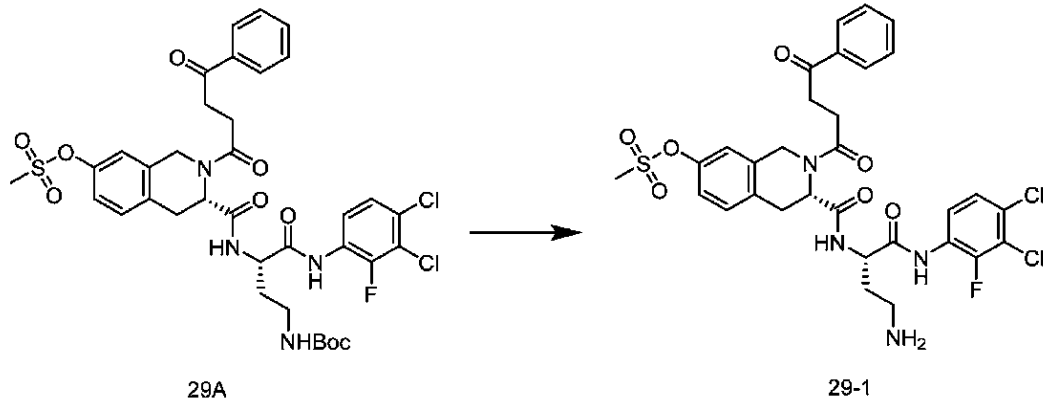
メタンスルホニル-Clの溶液(DCM中2M)(0.038mL、0.077mmol)を、室温でtert-ブチル((S)-4-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-((S)-7-ヒドロキシ-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)-4-オキソブチル)カルバメート(スキーム4により調製、0.05g、0.07mmol)およびDIEA(0.018mL、0.105mmol)のDCM(0.7mL)中溶液に加えた。混合物を終夜攪拌し、DCM(10mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(10mL)でクエンチした。層を分離し、有機層を真空で濃縮した。クロマトグラフィー(MeOH/DCM)により精製して、0.041g(73%)の中間体を白色固体として得た。LCMS[m/z]C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>Sの計算値:792.2;実測値793.3[M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub>=2.63分(方法4)。

40

ステップ 29B: (S)-3-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルメタンスルホネート(化合物 29-1)の合成

50

## 【化 2 1 8】



10

## 【 0 2 8 8】

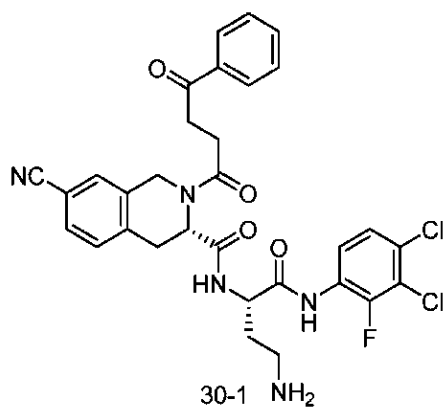
中間体 29A (0.041 g、0.052 mmol) を、DCM (1 mL) および TFA (0.5 mL) 中で 1.5 時間攪拌した。揮発物を真空で除去し、残渣を MeOH に溶解し、SCX カラム上に移した。カラムを MeOH (12 mL) で洗浄した。生成物を MeOH 中 0.7 M NH<sub>3</sub> (12 mL) で溶出して、0.030 g (80%) の化合物 29-1 を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S の計算値: 692.1; 実測値 693.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.42 分 (方法 5)。

20

(実施例 30)

(S)-N-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-シアノ-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 30-1)

## 【化 2 1 9】



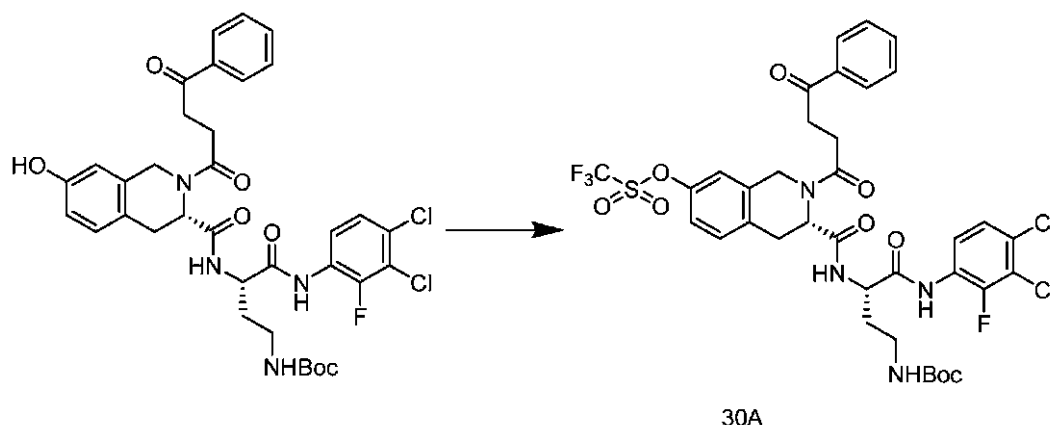
30

ステップ 30A: tert-ブチル((S)-4-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-オキソ-3-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-7-((トリフルオロメチル)スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブチル)カルバメート (中間体 30A) の合成

40

50

## 【化 2 2 0】



10

## 【 0 2 8 9】

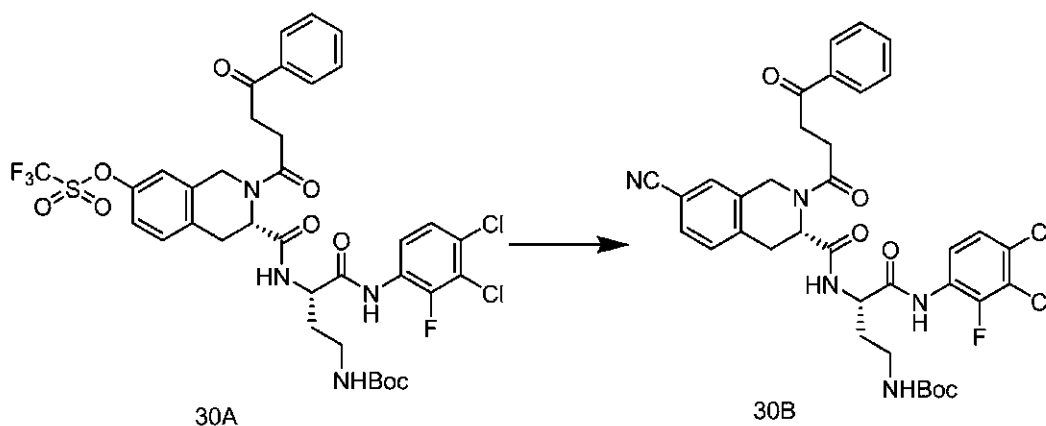
tert - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 3 - ( ( S ) - 7 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) - 4 - オキソブチル ) カルバメート ( スキーム 4 により調製、 0 . 1 3 g、 0 . 1 8 m m o l )、D I E A ( 0 . 0 4 1 m L、 0 . 2 4 m m o l ) および 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) メタンスルホンアミド ( 0 . 0 7 8 g、 0 . 2 2 m m o l ) を、D C M ( 1 . 5 m L ) 中室温で終夜撹拌した。反応混合物を D C M ( 1 0 m L ) で希釈し、 1 0 % クエン酸溶液 ( 5 m L )、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 5 m L ) およびブライン ( 5 m L ) で洗浄した。乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) した後、溶媒を真空で除去した。クロマトグラフィー ( M e O H / D C M ) により精製して、 0 . 1 3 3 g ( 8 6 % ) の中間体 3 0 A を白色固体として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> C l <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S の計算値： 8 4 6 . 2 ; 実測値 8 4 7 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2 . 9 7 分 ( 方法 4 )

20

ステップ 3 0 B : tert - ブチル ( ( S ) - 3 - ( ( S ) - 7 - シアノ - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) - 4 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 4 - オキソブチル ) カルバメート ( 中間体 3 0 B ) の合成

30

## 【化 2 2 1】



40

## 【 0 2 9 0】

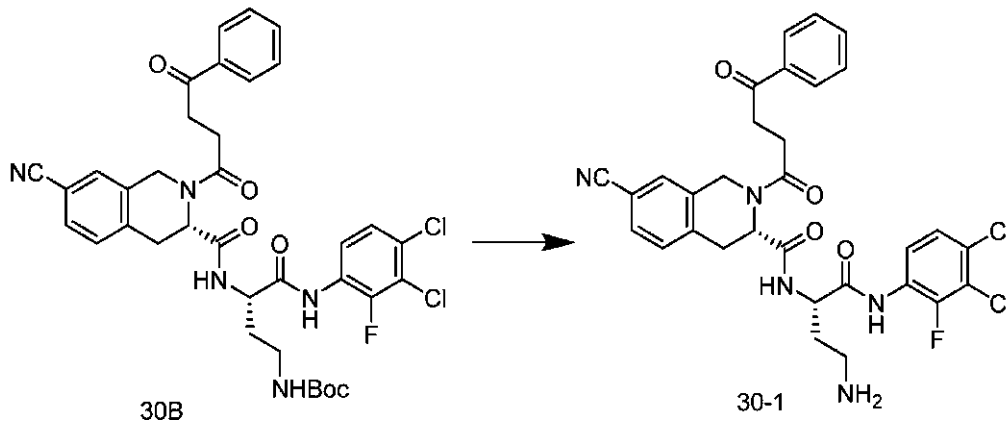
P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub> ( 8 . 8 6 m g、 7 . 7 μ m o l ) を、中間体 3 0 A ( 0 . 0 6 5 g、 0 . 0 8 m m o l ) およびシアン化亜鉛 ( 0 . 0 1 2 g、 0 . 1 m m o l ) の脱気した D M F ( 0 . 7 m L ) 中溶液に加えた。反応混合物を更に 1 0 分間脱気し、N<sub>2</sub> 下 8 0 に 2 . 5 時間加熱した。更に P d ( P h <sub>3</sub> P ) <sub>4</sub> ( 8 . 8 6 m g、 7 . 7 μ m o l ) を加え、温度を 1 2 0 に上げ、 6 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、E A ( 5 m

50

L)で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(2×3 mL)およびブライン(3 mL)で洗浄した。有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー(EA/iHex)により、0.013 g(23.2%)の中間体30Bを無色油状物として得た。LCMS[m/z]  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_6$ の計算値: 723.2; 実測値 746.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 $t_R = 2.67$ 分(方法4)。

ステップ30C: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-7-シアノ-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物30-1)の合成

【化222】



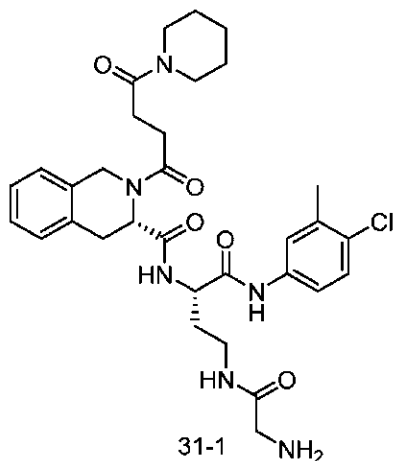
【0291】

中間体30B(0.013 g、0.018 mmol)をDCM(1 mL)およびTFA(0.5 mL)中で1時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残渣をMeOHに溶解し、SCXカラム上に移した。樹脂をMeOH(15 mL)で洗浄し、生成物をMeOH中0.7 M  $\text{NH}_3$ (13 mL)で溶出して、0.009 g(76%)の化合物30-1をベージュ色固体として得た。LCMS[m/z]  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_4$ の計算値: 623.2; 実測値 624.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 $t_R = 4.55$ 分(方法5)。

(実施例31)

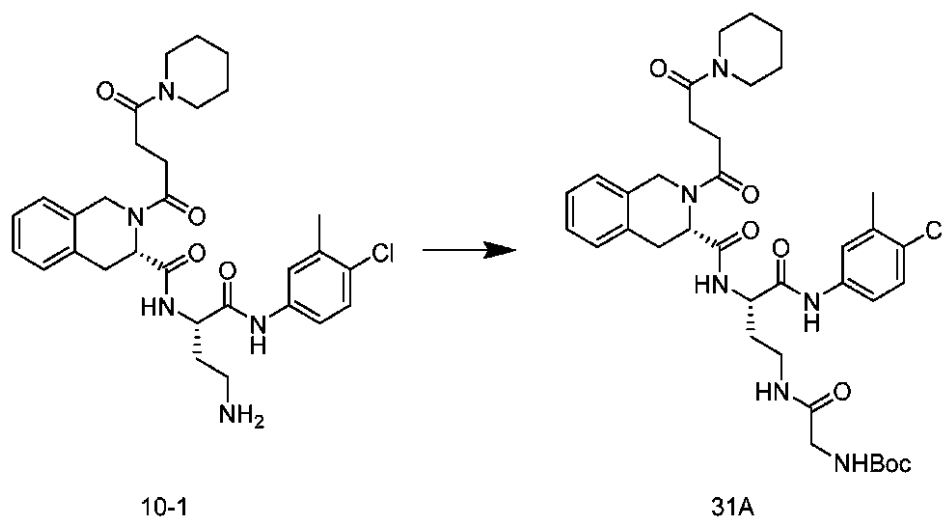
(S)-N-((S)-4-(2-アミノアセトアミド)-1-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド(化合物31-1)

【化223】



ステップ31A: tert-ブチル(2-((S)-4-((4-クロロ-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-3-((S)-2-(4-オキソ-4-(ピペリジン

- 1 - イル) ブタノイル) - 1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) ブチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート (中間体 31A) の合成  
【化 224】



# 【 0 2 9 2 】

化合物 10 - 1 ( 1 2 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) および 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸 ( 5 5 . 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の D C M ( 4 m L ) 中溶液を、 D I P E A ( 1 8 4  $\mu$  l 、 1 . 0 6 m m o l ) および H A T U ( 1 6 1 m g 、 0 . 4 2 m m o l ) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を D C M ( 5 m L ) と 1 M H C l 水溶液 ( 5 m L ) との間で分配した。有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 m L ) およびブライン ( 1 0 m L ) で洗浄した後、プールした水性層を D C M ( 2 0 m L ) で抽出した。プールした有機物を相分離器に通した。生成物をクロマトグラフィー ( M e O H / D C M ) により精製して、生成物を粘着性黄色油状物として得た。溶媒を真空で除去し、粘着性黄色油状物をデシケータ中 4 0 ° で終夜乾燥した。生成物に M T B E ( 2 m L ) を加え、これを 3 0 秒間超音波処理した。濾液をデカント除去し、プロセスを 4 回繰り返した。残った溶媒を真空で除去して、 3 6 m g ( 2 2 % ) の中間体 31A をふわふわした白色固体として得た。 L C M S [ m / z ] C <sub>37</sub> H <sub>49</sub> C l N <sub>6</sub> O <sub>7</sub> の計算値 : 7 2 4 . 3 ; 実測値 7 2 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、 t <sub>R</sub> = 6 . 8 3 分 ( 方法 5 ) 。

ステップ 31B : ( S ) - N - ( ( S ) - 4 - ( 2 - アミノアセトアミド) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル) ブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 31 - 1 ) の合成

10

20

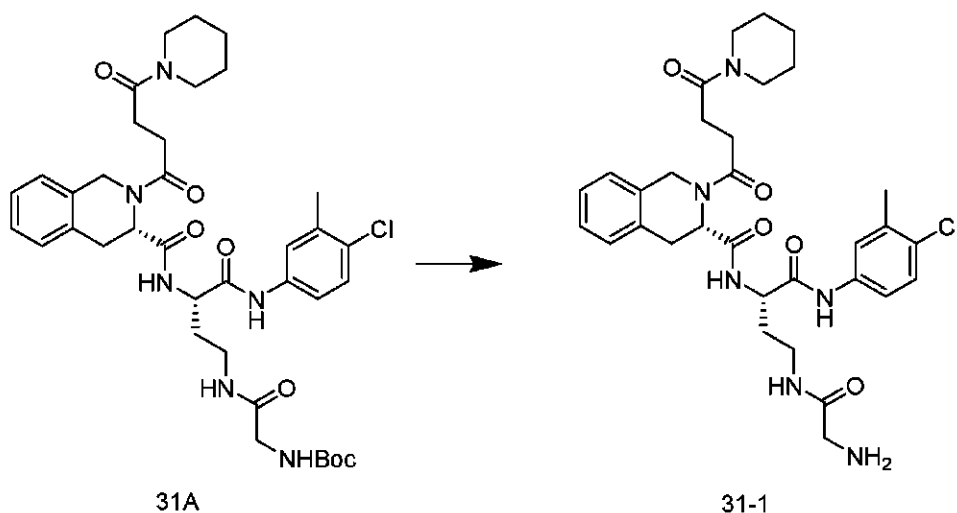
30

40

50



## 【化 2 2 5】



10

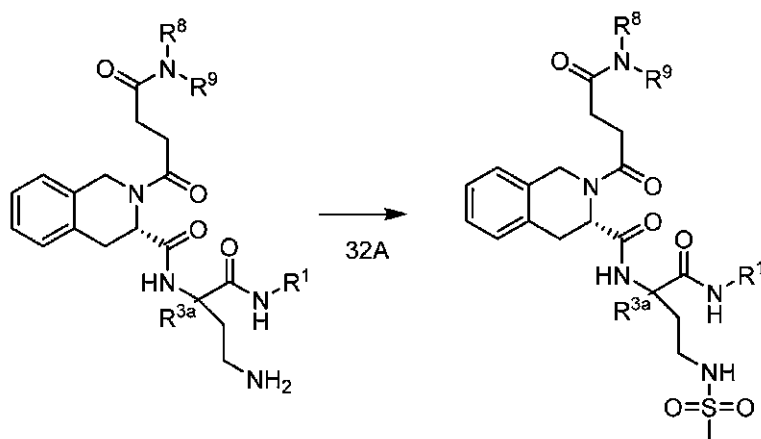
## 【 0 2 9 3】

中間体 31A (30 mg、0.04 mmol) を DCM (3 mL) および TFA (0.3 mL) に溶解した。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、トルエンに溶解し、再度濃縮した (2 × 10 mL)。残渣を DCM (10 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を加えた後、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) で洗浄した。プールした水性層を DCM (10 mL) で抽出し、有機物を相分離器に通し、溶媒を真空で除去した。粗生成物をクロマトグラフィー (0.7 M NH<sub>3</sub> / MeOH) / DCM) により精製して、4 mg (15%) の化合物 31-1 を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 624.3; 実測値 625.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.12 分 (方法 5)。

20

スキーム 3 2

## 【化 2 2 6】



30

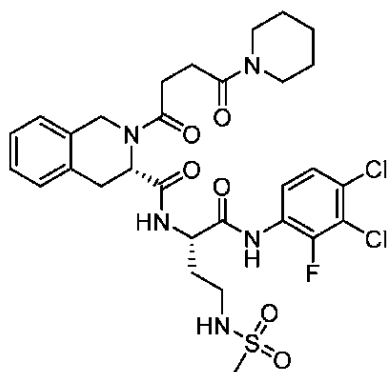
40

## ( 実施例 3 2 )

(S)-N-((S)-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチルスルホンアミド)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-(ピペリジン-1-イル)ブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 32-1)

50

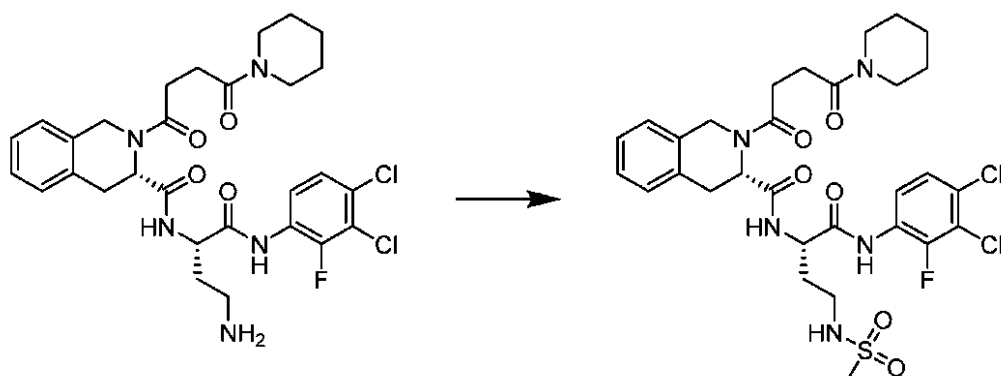
## 【化 2 2 7】



32-1

ステップ 3 2 A : ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 4 - ( メチルスルホンアミド ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 3 2 - 1 ) の合成

## 【化 2 2 8】



32-1

## 【 0 2 9 4】

メタンスルホニルクロリド ( 1 4 . 0 4  $\mu$  l 、 0 . 1 8 m m o l ) を、 ( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( スキーム 1 5 により調製、 1 1 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) および D I E A ( 6 3 . 2  $\mu$  l 、 0 . 3 6 m m o l ) の D C M ( 1 . 8 m L ) 中溶液に滴下添加した。2 時間後、D C M ( 4 m L ) を加え、1 M 塩酸 ( 2  $\times$  5 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー ( M e O H / D C M ) により精製して無色固体を得、これを ( 炭酸アンモニウム / アセトニトリル ) を使用する逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより更に精製して、2 9 m g ( 2 3 % ) の化合物 3 2 - 1 を無色固体として得た。L C M S [ m / z ] C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> C l <sub>2</sub> F N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S の計算値 : 6 8 3 . 2 ; 実測値 6 8 3 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup>、t <sub>R</sub> = 6 . 4 7 分 ( 方法 5 ) 。

## 【 0 2 9 5】

上記スキーム 3 2 に示した通りの手順に従い、以下の表 3 2 の化合物を適切な R <sup>1</sup> 試薬を使用して調製した。

10

20

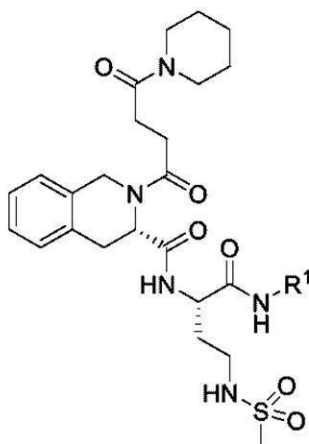
30

40

50

【表 3 2】

表 32



化合物番号	R <sup>1</sup>	MS 計算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間	純度 方法
32-1		683.2	683.9	6.47	5
32-2		645.2	646	6.27	5

( 実施例 3 3 )

( 3 S ) - N - ( 3 - ( 3 - アミノピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 3 3 - 1 )

10

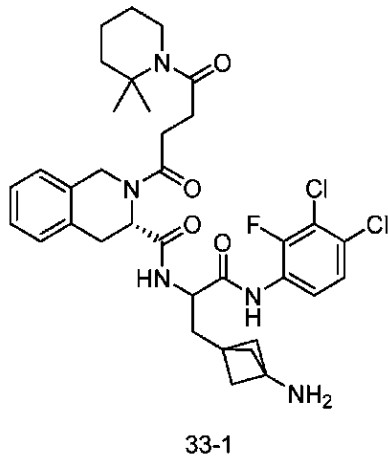
20

30

40

50

## 【化 2 2 9】

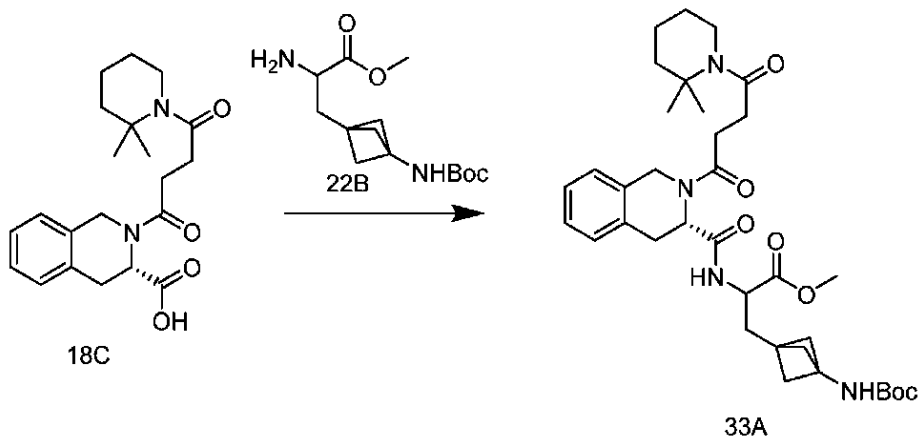


10

ステップ 3 3 A : メチル 3 - ( 3 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) プロパノエート ( 中間体 3 3 A ) の合成

## 【化 2 3 0】

20



30

## 【 0 2 9 6】

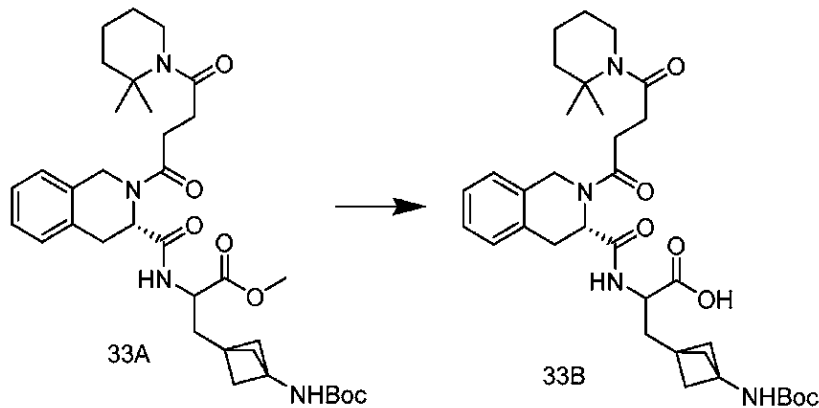
DCM ( 1 1 . 5 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) 中 の 中 間 体 1 8 C ( 0 . 2 4 g 、 0 . 5 6 m m o l ) 、 中 間 体 2 2 B ( 0 . 1 8 g 、 0 . 6 3 m m o l ) お よ び D I P E A ( 0 . 3 0 m L 、 1 . 7 3 m m o l ) を 含 む フ ラ ス コ 中 に 、 0 で H A T U ( 0 . 6 5 6 g 、 1 . 7 3 m m o l ) を 加 え た 。 0 で 1 . 5 時 間 後 、 1 M H C l ( 5 0 m L ) を 加 え 、 混 合 物 を 3 0 分 間 攪 拌 し 、 次 い で 相 分 離 器 に 通 し た 。 水 性 層 を D C M ( 2 0 m L ) で 更 に 洗 浄 し 、 有 機 物 を 含 む せ 、 濃 縮 し 、 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( E A / ヘ キ サ ン ) に よ り 精 製 し て 、 0 . 3 6 2 g ( 9 4 % ) の 中 間 体 3 3 A を 灰 白 色 固 体 と し て 得 た 。 L C M S [ m / z ] C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> の 計 算 値 : 6 3 8 . 4 ; 実 測 値 6 3 9 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> 、 t<sub>R</sub> = 2 . 5 6 分 ( 方 法 4 ) 。

40

ステップ 3 3 B : 3 - ( 3 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) プロパン酸 ( 中間体 3 3 - B ) の合成

50

## 【化 2 3 1】



10

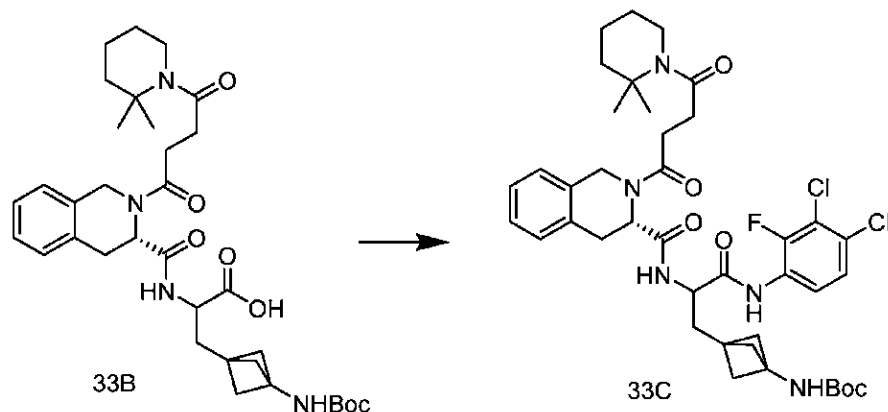
## 【 0 2 9 7】

中間体 33A (0.362 g、0.57 mmol) の THF (3.8 mL) および水 (1.4 mL) の混合物中溶液に、LiOH (0.02 g、0.85 mmol) を加えた。0 で 2 時間撹拌した後、溶媒を真空で除去し、粗製物を 1 M HCl 水溶液 (5 mL) と DCM (5 mL) との間で分配した。層を相分離カートリッジを使用して分離し、水性層を DCM (10 mL) で再度抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、所望の化合物を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。LCMS [m/z] C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 624.4; 実測値 625.6 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.54 分 (方法 4)。

20

ステップ 33C: tert-ブチル (3 - (3 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 3 - オキソプロピル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (中間体 33 - C) の合成

## 【化 2 3 2】



30

## 【 0 2 9 8】

DCM (11.33 mL) 中の中間体 33B (0.354 g、0.57 mmol)、3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロアニリン (0.122 g、0.68 mmol) および DIEA (0.297 mL、1.7 mmol) を含むバイアル中に、0 で HATU (0.646 g、1.7 mmol) を加えた。0 で 1.5 時間後、1 M HCl (10 mL) を加え、混合物を相分離器に通した。有機物を集め、濃縮し、クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、0.315 g (68.5%) の中間体 33C を灰白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 785.3; 実測値 786.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.03 分 (方法 4)。

40

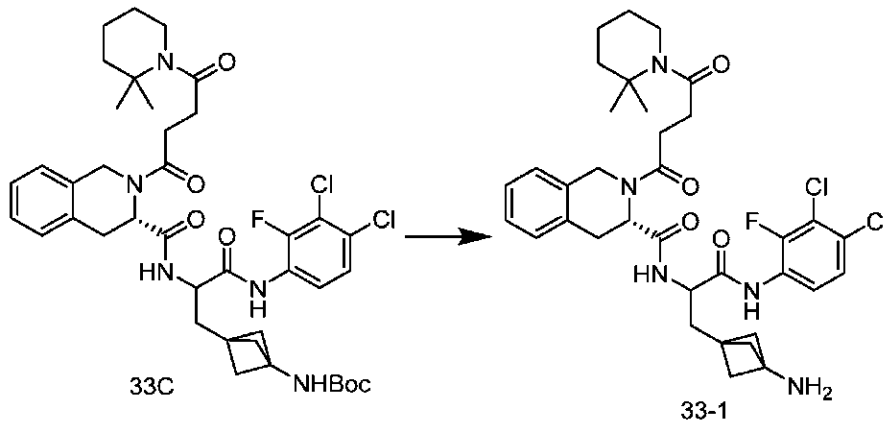
ステップ 33D: (3S) - N - (3 - (3 - アミノピシクロ [1.1.1] ペンタン -

50

1 - イル) - 1 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 1 - オキソ  
 プロパン - 2 - イル) - 2 - (4 - (2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - オ  
 キソブタノイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (

化合物 33 - 1) の合成

【化 2 3 3】



【0 2 9 9】

中間体 33C (0.315、0.40 mmol) の DCM (2 mL、31.1 mmol)  
 ) 中溶液を、TFA (0.308 mL、4.0 mmol) で処理した。2 時間後、反応混  
 合物を真空で濃縮し、粗製物を DCM (10 mL) と NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) との間で  
 分配した。混合物を相分離器に通し、有機物を濃縮し、クロマトグラフィー (MeOH (1% NH<sub>3</sub>) / DCM) により精製して、0.09 g (31%) の化合物 33 - 1 を灰白  
 色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 685.  
 3; 実測値 686 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6.76 分 (方法 5)。

スキーム 3 4

10

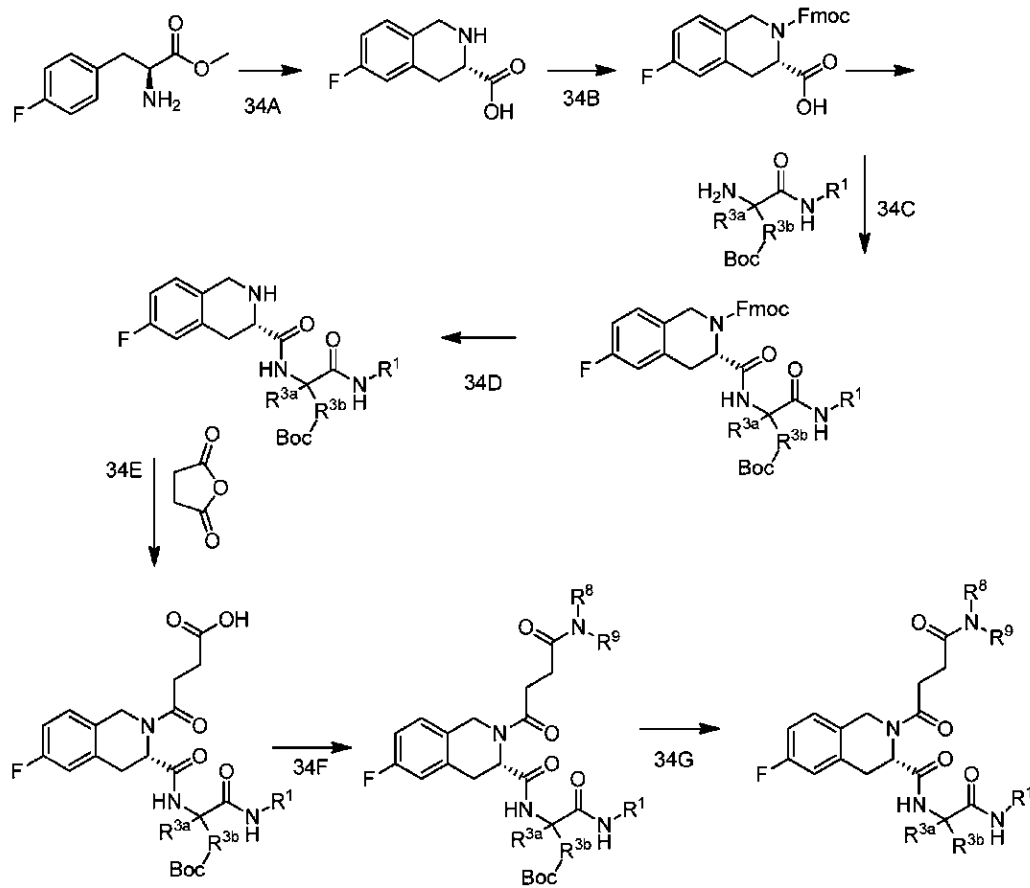
20

30

40

50

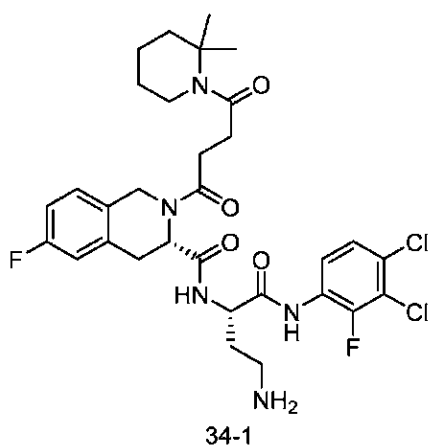
## 【化 2 3 4】



## ( 実施例 3 4 )

( S ) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 4 - オキソブタノイル ) - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 3 4 - 1 )

## 【化 2 3 5】



ステップ 3 4 A : ( S ) - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 3 4 A ) の合成

10

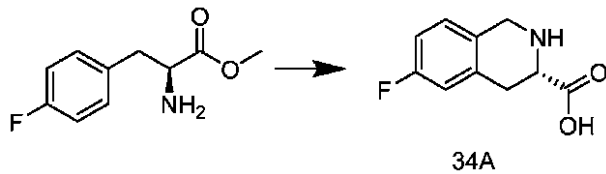
20

30

40

50

## 【化 2 3 6】



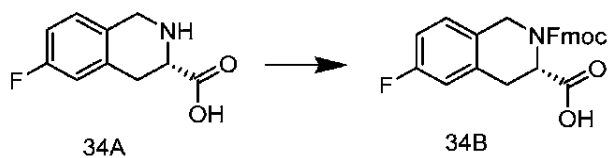
## 【0 3 0 0】

(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロパン酸、HCl (250 mg、1.14 mmol) の濃 HCl (2500  $\mu$ l、82 mmol) 中懸濁液中に、水中ホルムアルデヒド (1000  $\mu$ l、13.4 mmol) を加えた。混合物を 90 で 1 時間加熱し、次いで室温で 2 日間静置した。溶媒を真空下で除去し、固体を MTBE で摩砕し、濾過して、261 mg (収率 94%) の中間体 34A を黄色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FN O<sub>2</sub> の計算値: 195.1; 実測値 196.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 0.41 分 (方法 4)。

10

ステップ 34B: (S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (中間体 34B) の合成

## 【化 2 3 7】



20

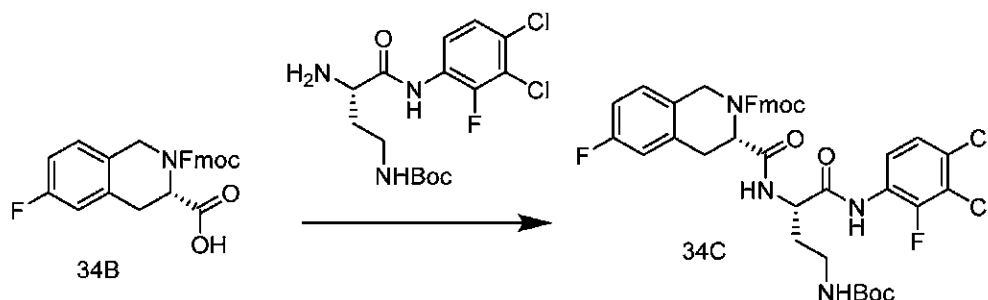
## 【0 3 0 1】

中間体 34A (261 mg、1.13 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (2250  $\mu$ l、4.51 mmol) の THF (3 mL) および水 (2 mL) 中溶液中に、(9H-フルオレン-9-イル)メチルカルボノクロリデート (350 mg、1.35 mmol) を加えた。2 時間後、反応物を HCl の 1 M 水溶液 (20 mL) で希釈し、EA (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、真空で濃縮して、粗製物 501 mg を得、これをクロマトグラフィー (EA/イソヘキサン) により精製して、260 mg (48%) の中間体 34B を無色油状物として得た。LCMS [m/z] C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>FN O<sub>4</sub> の計算値: 417.1; 実測値 418.1 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.59 分 (方法 4)。

30

ステップ 34C: (9H-フルオレン-9-イル)メチル(S)-3-(((S)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (中間体 34C) の合成

## 【化 2 3 8】



40

## 【0 3 0 2】

中間体 34B (0.135 g、0.32 mmol) を DCM (3 mL) に溶解した。こ

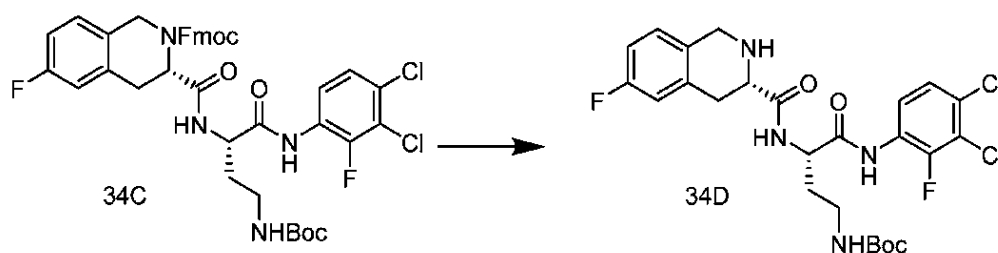
50



の溶液中に、0 で (S) - tert - ブチル (3 - アミノ - 4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - オキソブチル) カルバメート (スキーム 4 により調製、0.123 g、0.32 mmol)、DIEA (0.169 mL、0.97 mmol) および HATU (0.135 g、0.36 mmol) を加えた。混合物を 0 で 2 時間および室温で終夜撹拌した。次いで混合物を DCM (3 mL) で希釈し、水 (3 mL) でクエンチした。層を分離し、有機物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、0.17 g (64%) の中間体 34C を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 778.2; 実測値 800.9 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.10 分 (方法 4)。

ステップ 34D: tert - ブチル ((S) - 4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 - ((S) - 6 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド) - 4 - オキソブチル) カルバメート (中間体 34D) の合成

#### 【化 2 3 9】

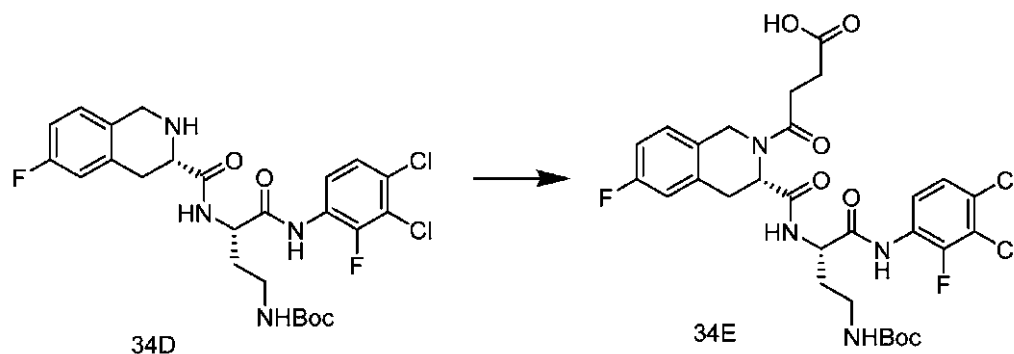


#### 【0303】

中間体 34C (0.170 g、0.22 mmol) を、DCM (2 mL) およびジエチルアミン (1 mL、9.6 mmol) 中室温で 5 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残渣をトルエン (5 mL) と共沸させた。得られた残渣のクロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM) により、0.060 g (44.6%) の中間体 34D をベージュ色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の計算値: 556.2; 実測値 557.1 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 1.87 分 (方法 4)。

ステップ 34E: 4 - ((S) - 3 - ((S) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 4 - オキソブタン酸 (中間体 34E) の合成

#### 【化 2 4 0】

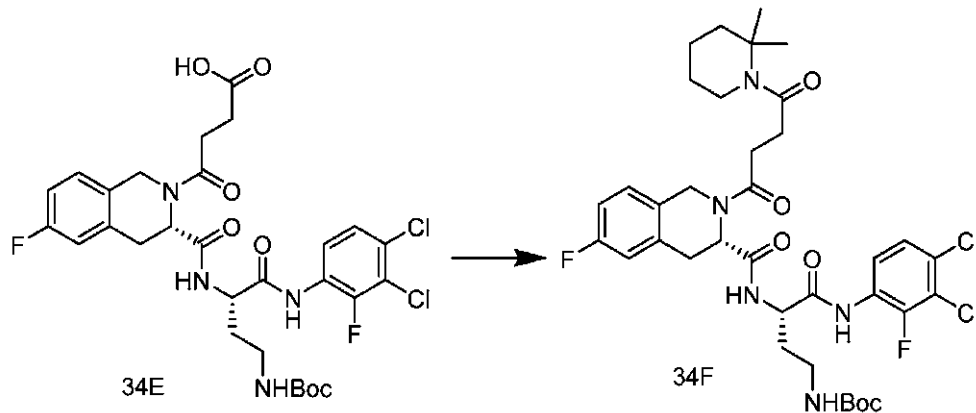


#### 【0304】

無水コハク酸 (11 mg、0.11 mmol) を、室温で中間体 34D (60 mg、0.11 mmol) および DIEA (0.056 mL、0.32 mmol) の DCM (2 mL) 中溶液に加えた。終夜撹拌した後、混合物を DCM (2 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (3 mL) で洗浄した。有機相を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (EA / イ

ソヘキサン)により精製して、56 mg (76%) の中間体 34E を白色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> の計算値: 656.2; 実測値 678.9 [M+Na]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.35 分 (方法 4)。

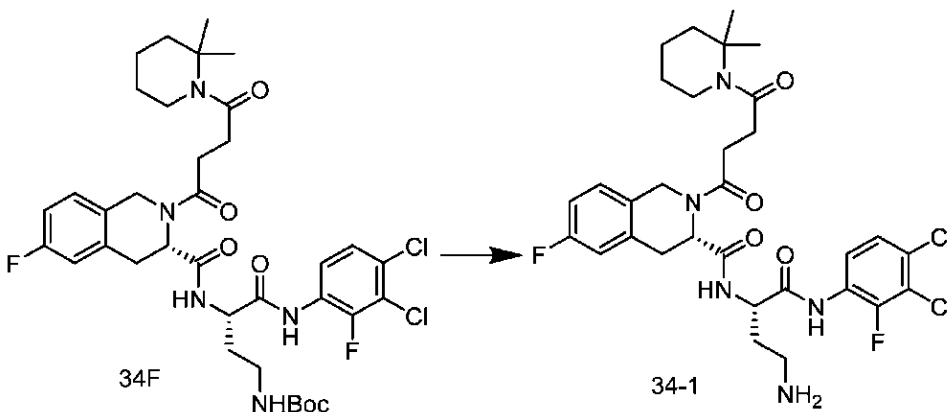
ステップ 34F: tert-ブチル((S)-4-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-3-((S)-2-(4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)-4-オキソブチル)カルバメート (中間体 34F) の合成【化 241】



#### 【0305】

HATU (42 mg、0.11 mmol) を、室温で 2,2-ジメチルピペリジン (15 μl、0.11 mmol)、中間体 34E (56 mg、0.09 mmol) および DIEA (45 μl、0.26 mmol) の DCM (1.5 mL) 中溶液に加えた。混合物を 2 時間攪拌し、DCM (3 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (3 mL) で洗浄した。有機相を真空で濃縮して、64 mg (100%) の中間体 34F を黄色油状物として得、これを更には精製も分析もせずに次に進めた。LCMS [m/z] C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 751.3; 実測値 752 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.35 分 (方法 4)。

ステップ 34G: (S)-N-((S)-4-アミノ-1-((3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-(2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 34-1) の合成【化 242】



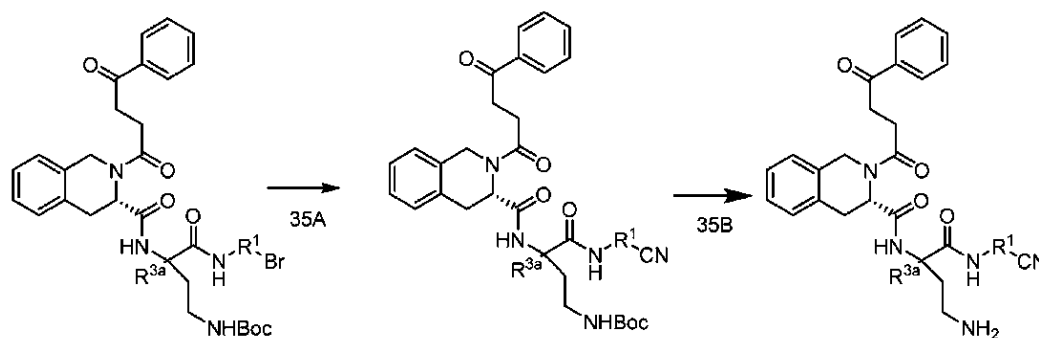
#### 【0306】

中間体 34F (61 mg、0.09 mmol) を、DCM (2 mL) および TFA (1 mL) 中室温で 2 時間攪拌した。揮発物を真空で除去し、残渣をトルエン (4 mL) と共沸させた。得られた残渣のクロマトグラフィー (MeOH (0.7 M NH<sub>3</sub>) / DCM

により、7 mg (13%) の化合物 34-1 を白色固体として得た。LCMS [m/z]  $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_5O_4$  の計算値：651.2；実測値 652.0 [M+H]<sup>+</sup>、 $t_R = 4.79$  分 (方法 5)。

スキーム 35

【化 243】



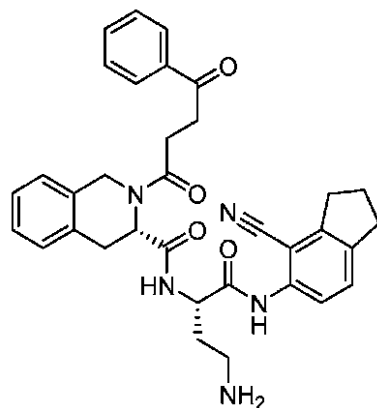
10

(実施例 35)

(S)-N-((S)-4-アミノ-1-((4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド (化合物 35-1)

20

【化 244】



35-1

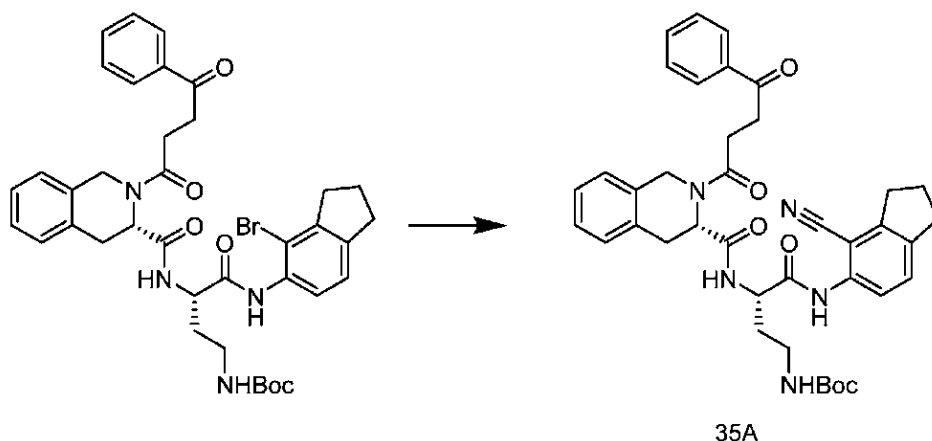
30

ステップ 35A: tert-ブチル((S)-4-((4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アミノ)-4-オキソ-3-((S)-2-(4-オキソ-4-フェニルブタノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ブチル)カルバメート (中間体 35A) の合成

40

50

## 【化 2 4 5】



10

## 【 0 3 0 7】

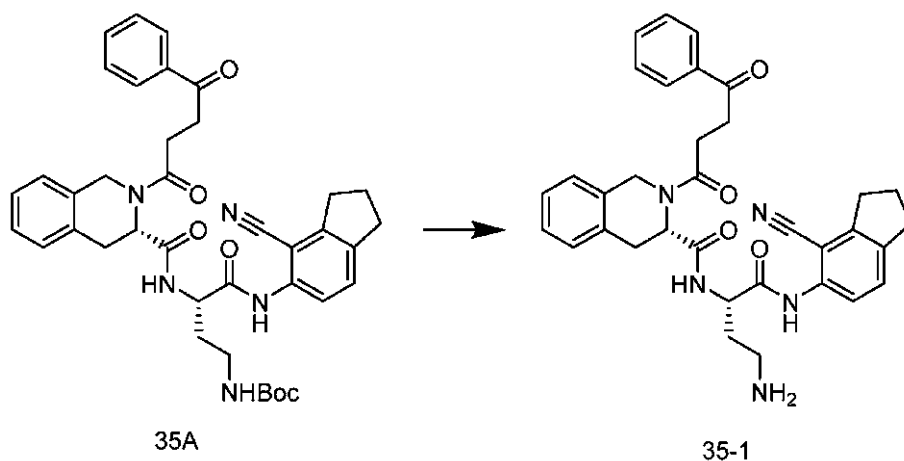
tert - ブチル ( ( S ) - 4 - ( ( 4 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド ) ブチル ) カルバメート ( 4 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ) を使用してスキーム 4 により調製、200 mg、0.27 mmol の DMF 中攪拌溶液に、N<sub>2</sub> 下 CuCN (29 mg、0.33 mmol) を加えた。反応物を 140 ° に加熱し、終夜攪拌し、室温に冷却し、H<sub>2</sub>O で希釈し、DCM で抽出した。有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、分離し、次いで乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、溶媒を除去した。得られた残渣をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、123 mg (66%) の中間体 35A を得た。LCMS [m/z] C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> の計算値：677.3；実測値 678.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.35 分 (方法 4)。

20

ステップ 35B：(S) - N - ( ( S ) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノイル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (化合物 35 - 1) の合成

30

## 【化 2 4 6】



40

## 【 0 3 0 8】

中間体 35A (100 mg (0.15 mmol)) の DCM (2 mL) 中溶液中に、TFA (2 mL) を加えた。20 分後、溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC により精製した。フラクションを合わせ、濃縮し、MeOH / H<sub>2</sub>O から凍結乾燥して、34 mg (44%) の化合物 35 - 1 を得た。LCMS [m/z] C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> の計算値：577.3；実測値 578.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.31 分 (方法 4)。

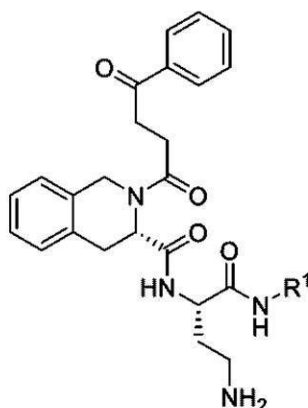
50

【 0 3 0 9 】

上記スキーム 3 5 に示した通りの手順に従い、以下の表 3 5 の化合物を適切な R<sup>1</sup> 試薬を使用して調製した。

【表 3 5】

表 35



化合物番号	R <sup>1</sup>	MS 計 算値	MS (MH) <sup>+</sup>	LCMS 保持時間	純度 方法
35-1		577.3	578.3	11.35	1
35-2		585.2	586.3	4.18	5

( 実施例 3 6 )

4 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 3 6 - 1 )

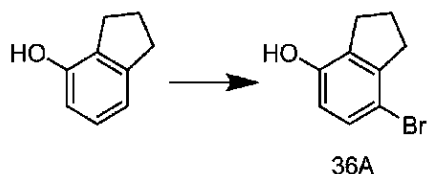
【化 2 4 7】



36-1

ステップ 36A: 7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール(中間体 36A)の合成

【化248】

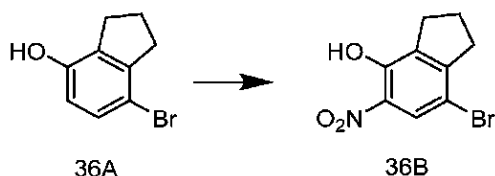


【0310】

Br<sub>2</sub> (519 mg、3.3 mmol) の CCl<sub>4</sub> (1.5 mL) 中 2 M 溶液を、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール (400 mg、3.0 mmol) の DCM (11 mL) 中溶液に加えた。1 時間後、反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、200 mg (31%) の中間体 36A を得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO の計算値: 212.0; 実測値 213.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.14 分 (方法 4)。

ステップ 36B: 7-ブロモ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール(中間体 36B)の合成

【化249】

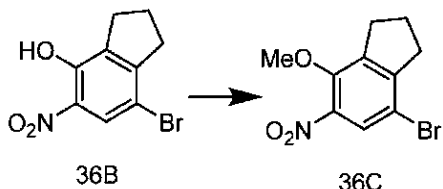


【0311】

中間体 36A (1.64 g、7.7 mmol) を AcOH (2.3 mL) および H<sub>2</sub>O (0.46 mL) に溶解した。5 で冷却した後、AcOH (0.9 mL) 中の発煙 HNO<sub>3</sub> (0.13 mL) を滴下添加した。混合物を 5 で 15 分攪拌し、H<sub>2</sub>O で希釈し、DCM で抽出し、水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮し、クロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、400 mg (20%) の中間体 36B を得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>3</sub> の計算値: 257.0; 実測値 258.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.13 分 (方法 4)。

ステップ 36C: 7-ブロモ-4-メトキシ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデネン(indenene)(中間体 36C)の合成

【化250】



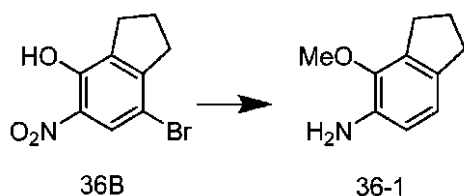
【0312】

DMF (5 mL) 中の中間体 36B (350 mg、1.4 mmol) に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 mg、2.7 mmol) および CH<sub>3</sub>I (290 mg、2 mmol) を加えた。終夜攪拌した後、溶媒を真空で除去し、残渣を DCM に溶解し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮し、クロマトグラフィー (EA/ヘキサン) により精製して、200 mg (54%) の中間体 36C を得た。LCMS [m/z] C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub> の計算値: 271; 実測値 272.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.73 分 (方法 4)。

ステップ 36D: 4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン(中間

体 3 6 - 1 ) の合成

【化 2 5 1】



【 0 3 1 3 】

10

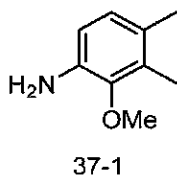
中間体 3 6 B ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 4 m m o l ) を M e O H ( 2 m L ) および T H F ( 2 m L ) の混合物に溶解し、10% P d / C ( 2 0 0 m g ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> でパージし、H<sub>2</sub> 下 2 4 時間撹拌した。濾過し、真空中で蒸発させた後、固体を得、これをエーテル中で再結晶化して、7 0 m g ( 5 8 % ) の中間体 3 6 - 1 を灰色固体として得た。LCMS [ m / z ] C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO の計算値 : 1 6 3 . 1 ; 実測値 1 6 4 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2 . 4 5 分 ( 方法 4 )。

( 実施例 3 7 )

2 - メトキシ - 3 , 4 - ジメチルアニリン ( 中間体 3 7 - 1 )

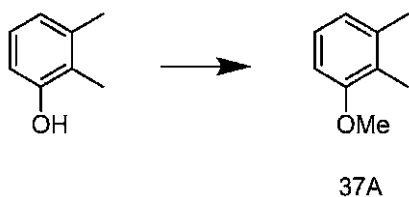
【化 2 5 2】

20



ステップ 3 7 A : 2 , 3 - ジメチルフェノール ( 中間体 3 7 A ) の合成

【化 2 5 3】



30

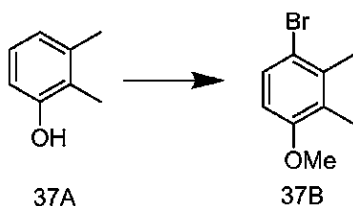
【 0 3 1 4 】

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 1 g 、 7 9 . 7 m m o l ) および CH<sub>3</sub>I ( 8 . 7 g 、 6 1 . 4 m m o l ) を、2 , 3 - ジメチルフェノール ( 5 g 、 4 1 m m o l ) の DMF ( 2 0 m L ) 中溶液に加えた。終夜撹拌した後、反応混合物を DCM で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濃縮し、クロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、4 . 1 g ( 7 4 % ) の中間体 3 7 A を得た。分析データは取得しなかった。

ステップ 3 7 B : 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 , 3 - ジメチルベンゼン ( 中間体 3 7 B ) の合成

40

【化 2 5 4】

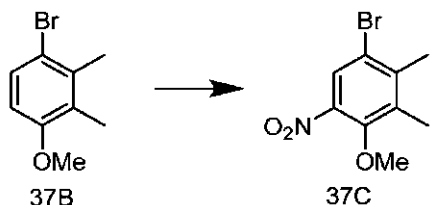


【 0 3 1 5 】

50

Br<sub>2</sub> (5.3 g、33.2 mmol) の CCl<sub>4</sub> (15 mL) 中溶液を、中間体 37 B (4.1 g、30.2 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液に加え、得られた溶液を 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、1.7 g (26%) の中間体 37 B を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).  
ステップ 37 C: 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2, 3 - ジメチルベンゼン (中間体 37 C) の合成

【化 2 5 5】



10

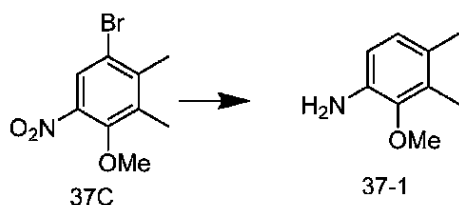
【0 3 1 6】

中間体 37 B (1.5 g、7 mmol) を AcOH (9.2 mL) および H<sub>2</sub>O (1.6 mL) に溶解した。5 で冷却した後、AcOH (3.6 mL) 中の発煙 HNO<sub>3</sub> (0.49 mL) を滴下添加した。混合物を 5 で 15 分撹拌し、H<sub>2</sub>O を加え、混合物を DCM で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮し、クロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、1.2 g (66%) の中間体 37 C を得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub> の計算値: 259.0; 実測値 261.1 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.60 分 (方法 4)。

20

ステップ 37 D: 2 - メトキシ - 3, 4 - ジメチルアニリン (中間体 37 - 1) の合成

【化 2 5 6】



30

【0 3 1 7】

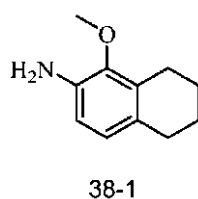
中間体 37 C (1.0 g、3.9 mmol) を MeOH (2 mL) および THF (2 mL) の混合物に溶解した。10% Pd/C (0.2 g) を加え、混合物を H<sub>2</sub> でフラッシュし、H<sub>2</sub> の雰囲気下 24 時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これをジエチルエーテルから結晶化して、0.2 g (34%) の中間体 37 - 1 を灰色固体として得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO の計算値: 151.0; 実測値 152 [M + H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.31 分 (方法 4)。

(実施例 3 8)

1 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン (中間体 38 - 1)

40

【化 2 5 7】

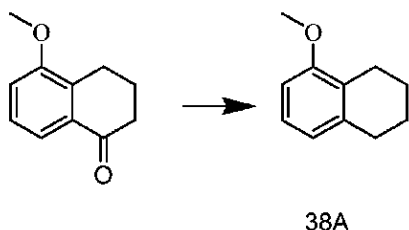


ステップ 38 A: 5 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (中間体 38 A) の合成

50



## 【化 2 5 8】



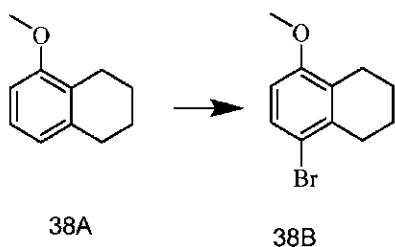
## 【 0 3 1 8】

5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 1 ( 2 H ) - オン ( 3 g 、 1 . 7 m m o l ) の M e O H ( 6 0 m L ) および T H F ( 1 6 m L ) 中溶液中に、2 0 % P d ( O H )<sub>2</sub> / C ( 0 . 5 g ) を加えた。溶液を N<sub>2</sub> で脱気し、次いで H<sub>2</sub> ( 1 a t m ) 下 2 4 時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、1 . 5 g ( 5 4 % ) の中間体 3 8 A を得た。L C M S [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O の計算値 : 1 6 2 . 1 ; m / z は観測されず ; t<sub>R</sub> = 6 . 1 4 分 ( 方法 4 ) 。

10

ステップ 3 8 B : 5 - ブロモ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 中間体 3 8 B ) の合成

## 【化 2 5 9】



20

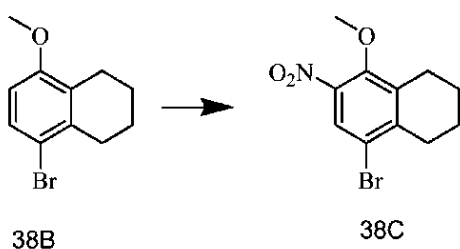
## 【 0 3 1 9】

Br<sub>2</sub> ( 1 . 6 g 、 1 0 . 2 m m o l ) の C C l<sub>4</sub> ( 3 m L ) 中溶液を、中間体 3 8 A ( 1 . 5 g 、 9 . 3 m m o l ) の D C M ( 2 0 m L ) 中溶液に加え、得られた溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、1 . 2 g ( 5 4 % ) の中間体 3 8 B を得た。L C M S [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO の計算値 : 2 4 0 . 1 ; 実測値 2 4 1 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6 . 5 分 ( 方法 4 ) 。

30

ステップ 3 8 C : 8 - ブロモ - 5 - メトキシ - 6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン ( 中間体 3 8 C ) の合成

## 【化 2 6 0】



40

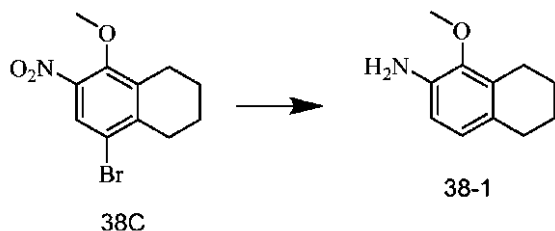
## 【 0 3 2 0】

中間体 3 8 B ( 1 . 2 g 、 5 . 0 m m o l ) を A c O H ( 5 m L ) に溶解し、5 に冷却した。A c O H ( 1 m L ) 中の発煙 H N O<sub>3</sub> ( 0 . 4 1 m L ) を加えた。混合物を 5 で 1 5 分間攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O を加えた。溶液を D C M で抽出し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) し、濃縮し、クロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、0 . 8 5 g ( 6 0 % ) の中間体 3 8 C を得た。L C M S [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrN O

50

3 の計算値：285.0；実測値286.0  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 5.42$ 分（方法4）。  
 ステップ38D：1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン  
 （中間体38-1）の合成

【化261】



10

【0321】

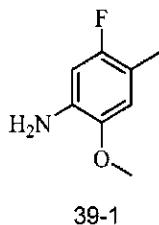
中間体38C（0.85g、2.97mmol）をMeOH（2mL）およびTHF（2mL）の混合物に溶解した。10%Pd/C（200mg）を加え、混合物をH<sub>2</sub>でフラッシュし、H<sub>2</sub>の雰囲気下24時間撹拌した。濾過し、真空で蒸発させた後、固体を得、これをジエチルエーテルから結晶化して、200mg（38%）の中間体38-1を灰色固体として得た。LCMS  $[m/z]$  C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NOの計算値：177.1；実測値178.4  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 2.8$ 分（方法4）。

（実施例39）

5-フルオロ-2-メトキシ-4-メチルアニリン（中間体39-1）

20

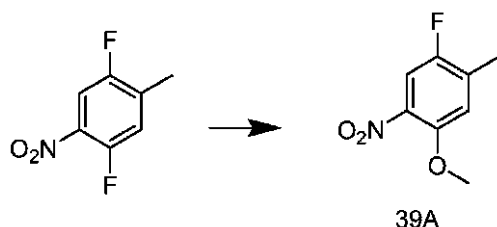
【化262】



ステップ39A：1-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン（中間体39A）の合成

30

【化263】



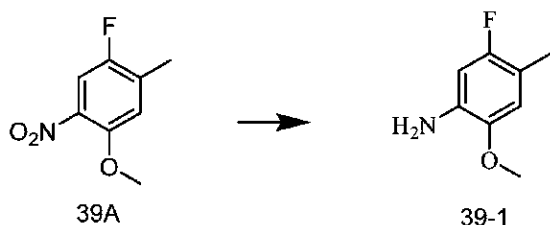
【0322】

NaH（200mg、5mmol）のTHF（10mL）中懸濁液に、MeOH（203μL、5mmol）を滴下添加し、混合物を30分間撹拌した。1,4-ジフルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン（865mg、5mmol）を加え、混合物を60℃に12時間加熱した。内容物をH<sub>2</sub>O中に注ぎ入れ、EAで抽出した。有機相を希釈NaOH、次いでH<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、濾過し、溶媒を真空で除去した。得られた残渣をクロマトグラフィー（EA/ヘキサン）により精製して、640mg（68%）の中間体39Aを得た。LCMS  $[m/z]$  C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN Oの計算値：185.1；実測値186.4  $[M+H]^+$ 、 $t_R = 4.2$ 分（方法4）。  
 ステップ39B：1-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン（中間体39-1）の合成

40

50

【化 2 6 4】



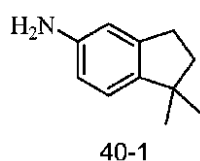
【 0 3 2 3 】

Fe ( 1 2 9 0 m g 、 2 3 m m o l ) 、 A c O H ( 0 . 4 m L ) 、 T H F ( 2 . 4 m L ) および H<sub>2</sub>O の溶液中に、中間体 3 9 A ( 4 2 5 m g 、 2 . 3 m m o l ) を加えた。混合物を 1 0 0 に 6 時間加熱し、次いで室温に冷却した。固体を集め、E A で希釈した。混合物をセライトのパッドに通して濾過した。有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去して、2 9 4 m g ( 8 3 % ) の中間体 3 9 - 1 を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN O の計算値：1 5 5 . 1 ; 実測値 1 5 6 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2 . 2 6 分 ( 方法 4 )。

( 实施例 40 )

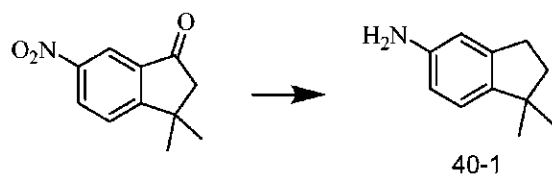
1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (中間体 40 A)

【化 2 6 5】



ステップ 40 A : 1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (中間体 40 - 1) の合成

【化 2 6 6】



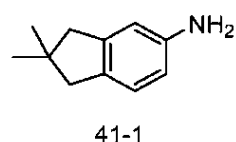
【 0 3 2 4 】

3, 3 - ジメチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン ( 6 0 0 m g 、 2 . 9 3 m m o l ) を M e O H ( 5 m L ) に溶解し、P d / C ( 2 0 重量 % 、 0 . 2 当量 ) および C H <sub>3</sub> S O <sub>3</sub> H ( 0 . 3 7 m L 、 3 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を H <sub>2</sub> でパージし、混合物を H <sub>2</sub> の雰囲気下 2 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、2 0 0 m g ( 4 2 % ) の中間体 4 0 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N の計算値 : 1 6 1 . 1 ; 実測値 1 6 2 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3 . 1 1 分 ( 方法 4 )。

( 实施例 4 1 )

2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (中間体 41 - 1)

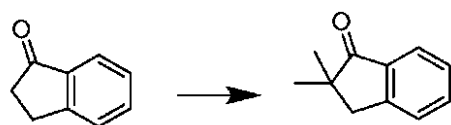
【化 2 6 7】



ステップ 4 1 A : 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン (

中間体 4 1 A ) の合成

【化 2 6 8】



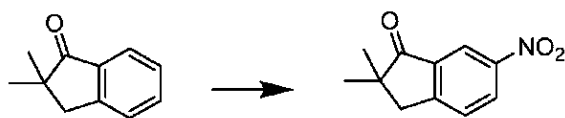
41A

【0 3 2 5】

NaH ( 1 . 9 g 、 4 7 m m o l ) の DMF ( 1 5 m L ) 中冷却 ( 0 ) 溶液に、 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン ( 2 . 5 g 、 1 9 m m o l ) を加えた。混合物を 2 0 分間撹拌した後、MeI ( 3 . 5 m L 、 5 7 m m o l ) を滴下添加した。混合物を 2 時間撹拌し、次いで MeOH および H<sub>2</sub>O でクエンチし、EA で抽出した。有機層を集め、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を真空で除去した。得られた残渣をクロマトグラフィー ( EA / ヘキサン ) により精製して、2 . 8 g ( 9 0 % ) の中間体 4 1 A を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O の計算値 : 1 6 0 . 1 ; 実測値 1 6 1 . 4 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 3 分 ( 方法 4 ) 。

ステップ 4 1 B : 2 , 2 - ジメチル - 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン ( 中間体 4 1 B ) の合成

【化 2 6 9】



41A

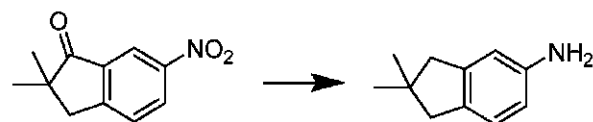
41B

【0 3 2 6】

中間体 4 1 A ( 6 0 0 m g 、 3 . 8 m m o l ) の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 5 m L ) 中溶液中に、0 で H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中 KNO<sub>3</sub> ( 2 m L ) を加えた。混合物を 0 で 1 時間撹拌し、次いで室温に加温し、終夜撹拌した。反応物を氷でクエンチし、EA で抽出し、次いで H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー ( EA / ヘキサン ) により精製して、6 8 0 m g ( 8 8 % ) の中間体 4 1 B を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> の計算値 : 2 0 5 . 1 ; 実測値 2 0 6 . 5 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 2 分 ( 方法 4 ) 。

ステップ 4 1 C : 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 4 1 - 1 ) の合成

【化 2 7 0】



41B

41-1

【0 3 2 7】

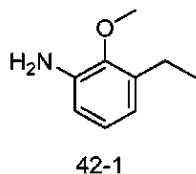
中間体 4 1 B ( 6 8 0 m g 、 3 . 3 m m o l ) を MeOH ( 6 m L ) および THF ( 1 m L ) の混合物に溶解した。1 0 % Pd / C ( 8 0 0 m g 、 3 . 3 2 m m o l ) およびメタンスルホン酸 ( 2 8 0 μ L 、 4 . 3 m m o l ) を加えた。混合物を N<sub>2</sub> でフラッシュし、パージし、次いで H<sub>2</sub> の雰囲気下室温で 2 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、真空で濃縮し、クロマトグラフィー ( EA / ヘキサン ) により精製した。得られた物質を EA に溶解し、H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、真空で濃縮した。得られた物質を再度ク

ロマトグラフィー (MeOH / DCM) にかけて、400 mg (75%) の中間体 41-1 を得た。LCMS [m/z] C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N の計算値: 161.1 実測値 162.4 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3.61 分 (方法 4)。

(実施例 42)

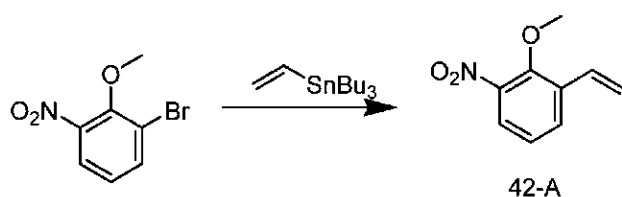
3-エチル-2-メトキシアニリン (中間体 42-1)

【化 271】



10

ステップ 42A: 2-メトキシ-1-ニトロ-3-ビニルベンゼン (中間体 42A) の合成  
【化 272】



20

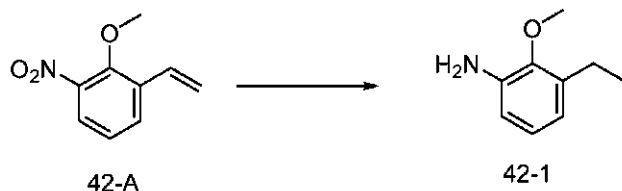
【0328】

50 mL のフラスコに、1-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン (1 g、4.31 mmol)、トリブチル(ビニル)スチラン (1.26 mL、4.31 mmol) およびトルエン (8 mL) を加えた。混合物を 1 分間 N<sub>2</sub> をバブリングすることにより脱気した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104 mg、0.22 mmol) を混合物に加え、これを 1 分間 N<sub>2</sub> をバブリングすることにより再度パージした。反応混合物を N<sub>2</sub> 下 110 °C で 18 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、1 M KF (水溶液) でクエンチし、次いで EA で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、500 mg (65%) の中間体 42A を得、これを更には分析評価せずに使用した。

30

ステップ 42B: 3-エチル-2-メトキシアニリン (中間体 42-1) の合成

【化 273】



【0329】

中間体 42A (500 mg、2.8 mmol) を含むフラスコに、Pd/C (10%、500 mg、0.28 mmol) および MeOH (8 mL) を加えた。フラスコを真空下 1 分間置き、次いで H<sub>2</sub> 風船を装着し、反応物を室温で終夜撹拌した。

40

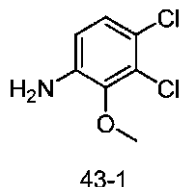
反応物を濾過し、濃縮して、420 mg (99%) の中間体 42-1 を得、これを更には精製せずに使用した。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO の計算値: 151.1 実測値 152.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 2.9 分 (方法 4)。

(実施例 43)

3,4-ジクロロ-2-メトキシアニリン (中間体 43-1)

50

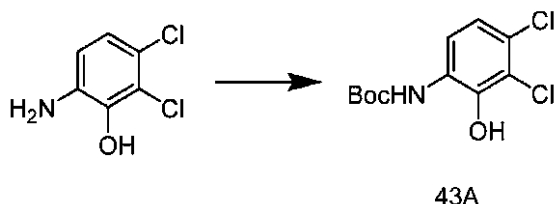
## 【化 2 7 4】



ステップ 4 3 A : *tert* - ブチル ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) カルバメート ( 中間体 4 3 A ) の合成

## 【化 2 7 5】

10



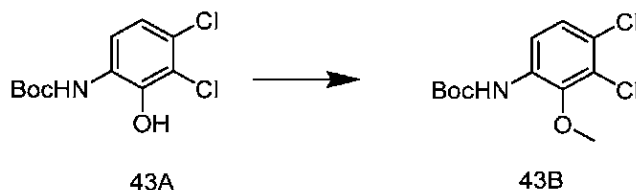
## 【 0 3 3 0】

6 - アミノ - 2 , 3 - ジクロロフェノール ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) の D C M ( 5 m L ) 中溶液に、Boc<sub>2</sub>O ( 3 7 0 m g ( 1 . 7 m m o l ) および ZnCl<sub>2</sub> ( 7 7 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、EAで希釈し、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機層を集め、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー ( EA / ヘキサン ) により精製して、1 1 6 m g ( 7 4 % ) の中間体 4 3 A を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> の計算値 : 2 7 7 . 0 実測値 2 7 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5 . 3 3 分 ( 方法 4 ) 。

20

ステップ 4 3 B : *tert* - ブチル ( 3 , 4 - ジクロロ - 2 - メトキシフェニル ) カルバメート ( 中間体 4 3 B ) の合成

## 【化 2 7 6】



30

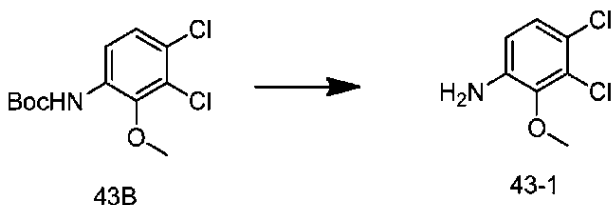
## 【 0 3 3 1】

中間体 4 3 A ( 1 7 3 m g 、 0 . 6 2 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 2 9 m g 、 0 . 9 3 m m o l ) を加えた。MeI ( 5 8 μ L 、 0 . 9 3 m m o l ) を 5 分後に加えた。反応混合物を N<sub>2</sub> の雰囲気下室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を EA で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機層を集め、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー ( EA / ヘキサン ) により精製して、9 5 m g ( 5 2 % ) の中間体 4 3 B を得た。LCMS [ m / z ] C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> の計算値 : 2 9 1 . 0 、実測値 2 9 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5 . 8 1 分 ( 方法 4 ) 。

40

ステップ 4 3 C : 3 , 4 - ジクロロ - 2 - メトキシアニリン ( 中間体 4 3 - 1 ) の合成

## 【化 2 7 7】



50

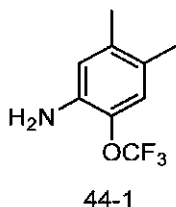
## 【 0 3 3 2 】

中間体 4 3 B ( 9 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の D C M ( 4 m L ) 中溶液に、T F A ( 1 m L ) を加えた。反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次いで D C M で希釈し、数回濃縮して残った T F A を除去して、5 1 m g ( 6 2 % ) の中間体 4 3 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> C l <sub>2</sub> N O の計算値：1 9 1 . 0 、実測値 1 9 2 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 1 8 分 ( 方法 4 ) 。

( 実施例 4 4 )

4 , 5 - ジメチル - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) アニリン ( 中間体 4 3 - 1 )

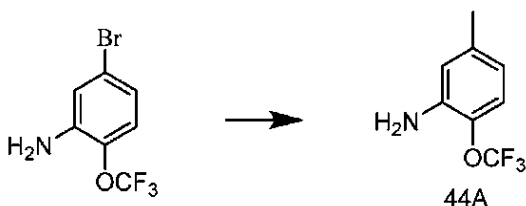
## 【 化 2 7 8 】



10

ステップ 4 4 A : 5 - メチル - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) アニリン ( 中間体 4 4 A ) の合成

## 【 化 2 7 9 】



20

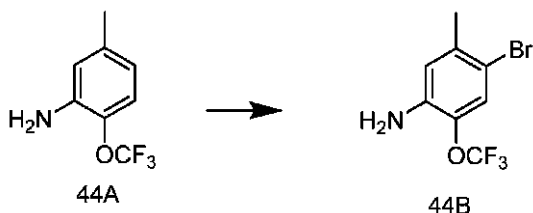
## 【 0 3 3 3 】

5 - プロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) アニリン ( 2 g 、 7 . 8 m m o l ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 . 7 g 、 1 9 . 5 m m o l ) および 2 , 4 , 6 - トリメチル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリボリン ( T H F 中 5 0 % 、 4 . 4 m L 、 1 5 . 6 m m o l ) のジオキサン ( 6 0 m L ) 中混合物を N <sub>2</sub> で 2 0 分間脱気した。P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 1 9 m g 、 0 . 3 9 m m o l ) を加え、混合物を 1 0 分間更に脱気し、次いで 1 0 0 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、1 . 4 9 g ( 7 4 % ) の中間体 4 4 A を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N O の計算値：1 9 1 . 1 実測値 1 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4 . 2 2 分 ( 方法 4 ) 。

30

ステップ 4 4 B : 4 - プロモ - 5 - メチル - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) アニリン ( 中間体 4 4 B ) の合成

## 【 化 2 8 0 】



40

## 【 0 3 3 4 】

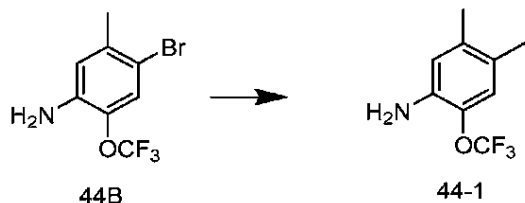
中間体 4 4 A ( 1 . 1 1 g 、 5 . 8 m m o l ) を D C M ( 2 0 m L ) に溶解した。B r <sub>2</sub> ( 3 3 0 μ L 、 6 . 4 m m o l ) の C C l <sub>4</sub> ( 6 m L ) 中溶液を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮し、残った固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した。次いで洗浄

50

した固体をDCMに溶解し、 $\text{NaHCO}_3$ （水溶液）で洗浄して、 $1.31\text{ g}$ （ $83.8\%$ ）の中間体44Bを得た。LCMS  $[m/z]$   $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrF}_3\text{NO}$ の計算値： $269.0$  実測値 $270.4$   $[M+H]^+$ 、 $t_R = 5.18$ 分（方法4）。

ステップ44C：4,5-ジメチル-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン（中間体44-1）の合成

【化281】



10

【0335】

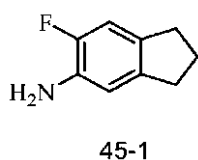
中間体44B（ $1.3\text{ g}$ 、 $4.9\text{ mmol}$ ）、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （ $1.7\text{ g}$ 、 $12.2\text{ mmol}$ ）および2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン（THF中50%、 $2.7\text{ mL}$ 、 $9.7\text{ mmol}$ ）のジオキサン（ $60\text{ mL}$ ）中混合物を、20分間 $\text{N}_2$ をバブリングして脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （ $197\text{ mg}$ 、 $0.24\text{ mmol}$ ）を加え、混合物を10分間更に脱気した。反応混合物を100に1時間加熱し、次いで室温に冷却し、セライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー（EA/ヘキサン）により精製して、 $602\text{ mg}$ （60%）の中間体44-1を得た。LCMS  $[m/z]$   $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ の計算値： $205.1$  実測値 $206.3$   $[M+H]^+$ 、 $t_R = 4.16$ 分（方法4）。

20

（実施例45）

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（中間体45-1）

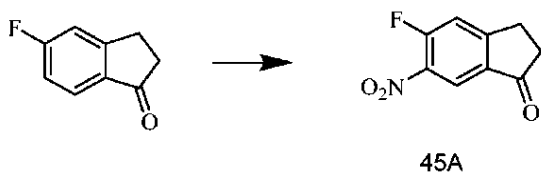
【化282】



30

ステップ45A：5-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（中間体45A）の合成

【化283】



40

【0336】

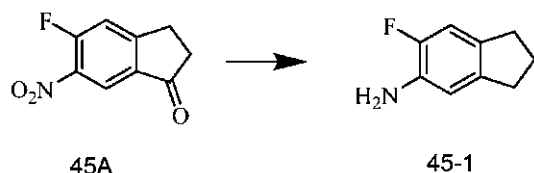
発煙 $\text{HNO}_3$ （ $31.3\text{ mmol}$ ）を、0で5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（ $4.7\text{ g}$ 、 $31.3\text{ mmol}$ ）に滴下添加した。反応混合物を1.5時間撹拌した。反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$ （ $50\text{ mL}$ ）を加えてクエンチした。沈殿した固体を濾過して集め、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄した。得られた粗製の残渣（ $2\text{ g}$ 、33%）を高真空下で乾燥し、更には精製せずに使用した。LCMS  $[m/z]$   $\text{C}_9\text{H}_6\text{FNO}_3$ の計算値： $195.0$  実測値 $196.2$   $[M+H]^+$ 、 $t_R = 3.15$ 分（方法4）。

ステップ45B：6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン（中間体45-1）の合成

50



## 【化 2 8 4】



## 【 0 3 3 7】

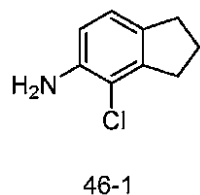
中間体 4 5 A ( 1 . 3 g、6 . 7 m m o l ) の M e O H ( 2 0 m L ) および T H F ( 1 0 m L ) 中溶液に、M e S O <sub>3</sub> H ( 0 . 8 3 g、8 . 6 6 m m o l ) を、続いて P d / C ( 1 0 %、6 5 0 m g ) を加えた。反応混合物を排気し、H<sub>2</sub>を充填した。混合物をH<sub>2</sub>の雰囲気下終夜撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、M e O H で洗浄した。溶媒を真空で除去し、得られた粗製の残渣をクロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、6 1 4 m g ( 6 1 % ) の中間体 4 5 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FN の計算値 : 1 5 1 . 1 実測値 1 5 2 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 7 . 8 3 分 ( 方法 5 ) 。

10

( 実施例 4 6 )

4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 4 6 - 1 )

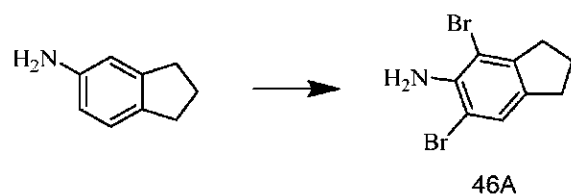
## 【化 2 8 5】



20

ステップ 4 6 A : 4 , 6 - ジブromo - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 4 6 A ) の合成

## 【化 2 8 6】



30

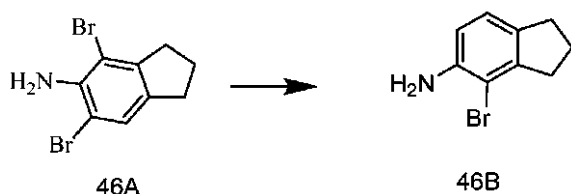
## 【 0 3 3 8】

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 2 . 5 g、1 8 . 8 m m o l ) の A c O H ( 1 0 0 m L ) 中溶液に、B r <sub>2</sub> ( 3 . 0 g、1 8 . 8 m m o l ) を加えた。1 時間後、反応混合物を約 2 0 m L に濃縮した。D C M および H<sub>2</sub>O を加えた。混合物を N a H C O<sub>3</sub> ( 飽和 ) で p H を約 5 に中和した。D C M を分離し、濃縮した。得られた粗製物をクロマトグラフィーにより精製して、5 . 5 g ( 5 5 % ) の中間体 4 6 A を得た。L C M S [ m / z ] C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>N の計算値 : 2 8 8 . 9 実測値 2 8 9 . 9 [ M + H ]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 6 . 0 8 分 ( 方法 4 ) 。

40

ステップ 4 6 B : 4 - ブromo - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 4 6 B ) の合成

## 【化 2 8 7】



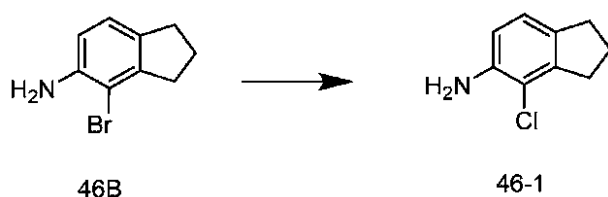
## 【 0 3 3 9】

中間体 4 6 A ( 6 . 4 g、2 2 . 2 m m o l ) の A c O H ( 3 0 m L ) および H C l ( 濃 ) ( 2 4 m L ) 中溶液に、塩化錫 ( 6 g、2 6 . 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を 1 2 0 ° で 3 0 分間攪拌し、次いで室温に冷却した。溶媒を真空で除去し、D C M で希釈し、N a O H で中和した。有機層を集め、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、真空で濃縮して、3 . 7 6 g ( 8 1 % ) の中間体 4 6 B を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> B r N の計算値：2 1 1 . 0 実測値 2 1 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3 . 8 1 分 ( 方法 4 ) 。

ステップ 4 6 C : 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - アミン ( 中間体 4 6 - 1 ) の合成

10

## 【化 2 8 8】



20

## 【 0 3 4 0】

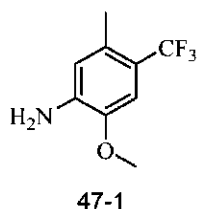
密封管に、C u <sub>2</sub> O ( 7 0 m g、0 . 5 m m o l )、B u <sub>4</sub> N C l ( 2 . 6 2 g、9 . 4 m m o l )、中間体 4 6 B ( 1 . 0 g、4 . 7 m m o l )、プロリン ( 1 0 0 m g、0 . 9 4 m m o l ) および E t O H ( 3 m L ) を加えた。混合物を 1 1 0 ° で 2 4 時間加熱した。反応混合物を E A で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub>、H <sub>2</sub> O およびブラインで連続的に洗浄し、次いで濃縮した。得られた粗製の残渣をクロマトグラフィー ( E A / ヘキサン ) により精製して、1 0 3 m g ( 1 3 % ) の中間体 4 6 - 1 を得た。L C M S [ m / z ] C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> C l N の計算値：1 6 7 . 1 実測値 1 6 7 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 3 . 4 2 分 ( 方法 4 ) 。

30

( 実施例 4 7 )

2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 中間体 4 7 - 1 )

## 【化 2 8 9】

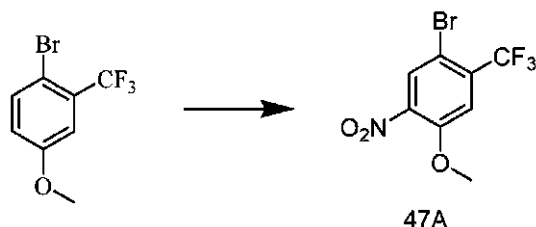


40

ステップ 4 7 A : 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 5 - ニトロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン ( 中間体 4 7 A ) の合成

50

## 【化 2 9 0】



## 【 0 3 4 1】

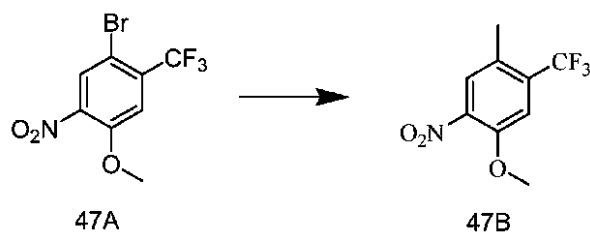
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 mL) 中の 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (2.0 g、7.88 mmol) に、0 で H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) 中の KNO<sub>3</sub> (0.53 mL、7.88 mmol) を加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を氷でクエンチし、EA で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、500 mg (22%) の中間体 47A を得た。LCMS [m/z] C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> の計算値: 298.9 実測値 300.2 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 5.01 分 (方法 4)。

10

ステップ 47B: 1 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (中間体 47B) の合成

## 【化 2 9 1】

20



## 【 0 3 4 2】

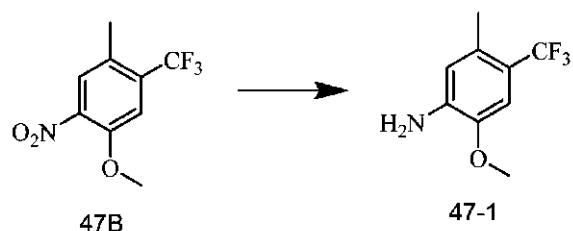
中間体 47A (500 mg、1.67 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (691 mg、5 mmol) および 2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリボリン (420 mg、3.34 mmol) のジオキサン (30 mL) 中混合物を、N<sub>2</sub> で 20 分間脱気した。PdCl<sub>2</sub> (pddf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mg、0.08 mmol) を加え、混合物を 10 分間更に脱気した。混合物を N<sub>2</sub> 下 80 で 2 時間加熱した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮し、得られた粗製物をクロマトグラフィー (EA / ヘキサン) により精製して、250 mg (63%) の中間体 47B を得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> の計算値: 235.1 実測値 236.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.81 分 (方法 4)。

30

ステップ 47C: 2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン (中間体 47-1) の合成

## 【化 2 9 2】

40



## 【 0 3 4 3】

Fe (596 mg、10.6 mmol)、AcOH (0.092 mL)、THF (1.5 mL) および H<sub>2</sub>O (1.5 mL) の溶液に、中間体 47B (250 mg、1.1 mmol)

50

o 1) を加えた。混合物を 100 に 2 時間加熱し、次いで室温に冷却した。固体を集め、EA で希釈し、次いでセライトのパッドに通して濾過した。有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去して、148 mg (68%) の中間体 47-1 を得た。LCMS [m/z] C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO の計算値: 205.1 実測値 206.3 [M+H]<sup>+</sup>、t<sub>R</sub> = 4.06 分 (方法 4)。

(実施例 48)

生物学的アッセイ

CXCR3 cAMP アッセイ

【0344】

cAMP Hunter (商標) CHOK1 CXCR3 Gi 細胞系を、Discover Rx から購入した。細胞を、96-ウェル白色アッセイプレートに、50,000 細胞/ウェル/94 μl アッセイ緩衝液 (Hank 緩衝食塩水溶液、10 mM の HEPES、0.1% の脂肪酸不含 BSA、pH 7.4) で播種し、懸濁液中で直ちにアッセイした。0~10 μM における 12 点用量応答曲線の化合物 (100% の DMSO 中の 1 μl の 100x ストック) と同時に、フォルスコリンを 20 μM (5 μl の 400 μM ストック) まで添加し、細胞を 30 分間インキュベートした。cAMP 検量線をアッセイ対照として用いて実験を行う。最大有効性を決定するために、CXCL11 用量応答を含めた。cAMP の直接検出を、Discover Rx HitHunter cAMP キットを使用して製造業者の使用説明書に準拠して実行し、発光を SpectraMax M5 プレートリーダーを使用して読み取った。

CXCR3 活性

【0345】

代表的な CXCR3 アゴニストに関する活性データを表 36 に示す。CXCR3 cAMP アゴニストアッセイ化合物 EC<sub>50</sub> を以下の通りに表示する: + は、0.050 μM 未満の活性を表し、++ は 0.050 ~ 0.25 μM の間の活性を表し、+++ は 0.25 ~ 0.5 μM の間の活性を表し、++++ は 0.5 μM より大きい活性を表す。

10

20

30

40

50

## 【表 3 6 - 1】

表 36

CXCR3 活性

化合物番号	活性
1-1	++
1-2	+++
1-3	++
1-5	++++
1-6	+++
1-7	++++
1-8	++++
1-9	++
1-10	++
1-11	+++
1-12	+++
1-13	++
1-14	+
1-15	+++
1-16	++
1-17	++
1-18	+
1-19	+++
1-20	++
1-21	++++
1-22	+++

化合物番号	活性
1-23	++
1-24	++
1-25	+
1-26	+
1-27	+
1-28	++
1-29	+
1-30	+
1-31	+++
1-32	+
1-33	+
1-34	+
1-35	+++
1-36	+
1-37	++
1-38	+
1-39	+
2-1	++
2-2	+
2-3	+
2-4	++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

化合物番号	活性
2-5	+
2-6	++
2-7	+
2-8	++++
2-9	++
2-10	+++
2-11	+++
2-12	+++
2-13	++++
2-14	+
2-15	+
2-16	+
2-17	++
2-18	+
2-19	+
2-20	++
2-21	+
2-22	+
2-23	+
2-24	+
2-25	+
2-26	+
2-27	++
2-28	+

化合物番号	活性
2-29	+++
2-30	++
2-31	++
2-32	+
2-33	+
2-34	+
2-35	++
2-36	+++
2-37	++
2-38	+
2-39	+
2-40	+
2-41	++
2-42	++++
2-43	++
2-44	+
2-45	+++
2-46	+
2-47	+
2-48	++
2-49	+
2-50	+++
2-51	++
2-52	++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 3】

化合物番号	活性
2-53	++
2-54	++++
2-55	+
2-56	+++
2-57	+
2-58	++
2-59	+++
2-60	++
2-61	++++
2-62	++
2-63	++
2-64	+++
2-65	++
2-66	+
2-67	+
2-68	++
2-69	++++
2-70	+++
2-71	++
2-72	+
2-73	+
2-74	++
2-75	++
2-76	++

化合物番号	活性
2-77	++
2-78	+
2-79	+
2-80	+++
2-81	++
2-82	+
3-1	++
3-2	+
3-3	+++
3-4	++
3-5	++
3-6	+++
3-7	+
3-8	+
3-9	+
3-10	++
3-11	+++
3-12	++
3-13	++
3-14	+++
4-2	+++
4-3	+
4-4	+
4-5	++++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 4】

化合物番号	活性
4-6	+
4-7	++++
4-8	+
4-9	++
4-10	++
4-11	++
4-12	++
4-13	++
4-14	+
4-15	+++
4-16	+
4-17	++++
4-18	++
4-19	+
4-20	+
5-1	+
5-2	++
5-3	++
5-4	++
6-1	++
6-2	++
6-3	++
6-4	++
6-5	++

化合物番号	活性
6-6	+
6-7	++
7-1	++
7-2	++
7-3	++
7-4	+++
7-5	++++
7-6	++
7-7	++
7-8	+
7-9	++++
8-1	+
8-2	+
8-3	+
8-4	+
8-5	+
8-6	++
8-7	+
9-1	+
10-1	+
10-2	++
10-3	+
10-4	+
10-5	+

10

20

30

40

50



【表 3 6 - 5】

化合物番号	活性
10-6	+
10-7	+
10-8	+
10-9	+
10-10	+
10-11	+
10-12	+
11-1	++++
11-2	+++
11-3	+
11-4	++
11-5	++++
11-6	+
12-1	++
12-2	+
12-3	++
12-4	+
12-5	+
12-6	++
12-7	+
12-8	++
12-9	++++
12-10	++
12-11	+

化合物番号	活性
12-12	++++
12-13	+
12-14	++
12-15	++
12-16	++++
12-17	++
12-18	++++
12-19	+++
12-20	+
12-21	+
12-22	+
12-23	+
12-24	+++
12-25	+
12-26	+
12-27	++
12-28	+
12-29	+
12-30	++
12-31	+
12-32	+
12-33	++
12-34	++
12-35	+

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 6】

化合物番号	活性
12-36	+
12-37	++
12-38	+++
12-39	+
12-40	+
12-41	+
12-42	+
12-43	+
12-44	+
12-45	+
12-46	+
12-47	+
12-48	++
12-49	+
12-50	+
12-51	+
12-52	+
12-53	+
12-54	++
12-55	+
12-56	+
12-57	+
12-58	+
12-59	+

化合物番号	活性
12-60	+
12-61	+
12-62	+
12-63	+
12-64	+
12-65	+
12-66	+
12-67	+
12-68	+
12-69	+
12-70	++
12-71	+
12-72	+
12-73	+
12-74	+
12-75	+
12-76	+
12-77	+
12-78	+
12-79	+
12-80	+
12-81	+
12-82	+++
12-83	++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 7】

化合物番号	活性
12-84	+
12-85	++++
12-86	+++
12-87	+
12-88	+
12-89	++++
12-90	++
12-91	+
12-92	++
12-93	+
12-94	+
12-95	+
12-96	+
12-97	+
12-98	+
12-99	++
12-100	+
12-101	++++
12-102	++
12-103	+
12-104	+
12-105	++++
12-106	+++
12-107	++

化合物番号	活性
12-108	++
12-109	+++
12-110	+
12-111	+
12-112	+
12-113	+++
12-114	+
12-115	++++
12-116	++
12-117	++
12-118	+
12-119	+++
12-120	+
12-121	+
12-122	+
12-123	+
12-124	+++
12-125	++
12-126	++
12-127	++
12-128	+
12-129	+++
12-130	+
12-131	+

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 8】

化合物番号	活性
12-132	++
12-133	++
12-134	++
12-135	+
12-136	+
12-137	++
12-138	+
12-139	+
12-140	+
12-141	+
12-142	+
12-143	+
12-144	+
12-145	+
12-146	++++
12-147	+
12-148	+++
12-149	+
12-150	+
12-151	+
12-152	+
12-153	+
12-154	+
12-155	+

化合物番号	活性
12-156	+
12-157	+
12-158	+
12-159	+
13-1	+
13-2	++
13-3	++
13-4	++
13-5	++
13-6	++++
13-7	++
14-1	+++
14-2	+
14-3	+
14-4	+
14-5	+++
14-6	+
14-7	++++
14-8	+
14-9	+++
14-10	++++
14-11	++
14-12	++
14-13	+++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 9】

化合物番号	活性
14-14	++
14-15	+++
14-16	+++
14-17	+
14-18	+
14-19	++
14-20	+++
14-21	++
14-22	+++
14-23	++
14-24	+
14-25	+
14-26	++
14-27	++++
14-28	+
14-29	+++
15-1	+
15-2	+
15-3	+
15-4	+
15-5	+
15-6	+
15-7	+
15-8	+

化合物番号	活性
15-9	+
15-10	+
15-11	+
15-12	+++
15-13	++++
15-14	++
15-15	+
15-16	+
15-17	++++
15-18	+
15-19	++
15-20	+
15-21	++
15-22	+
15-23	++
15-24	+++
15-25	+
15-26	+
15-27	+
15-28	++++
15-29	+
15-30	++
15-31	+
15-32	+++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 0】

化合物番号	活性
15-33	+
15-34	+
15-35	+
15-36	+
15-37	++
15-38	+
15-39	+++
15-40	++
15-41	++++
15-42	+++
15-43	+
15-44	+
15-45	+++
15-46	+
15-47	+
15-48	+
15-49	+
15-50	+
15-51	+
15-52	+
15-53	++
15-54	+
15-55	+
15-56	+

化合物番号	活性
15-57	+
15-58	+
15-59	+
15-60	+
15-61	+
15-62	+
15-63	+
15-64	++
16-1	+
17-1	+
17-2	+++
17-3	++
17-4	++
18-1	+
19-1	+++
20-1	++
21-1	++
22-1	+
22-2	+++
22-3	+
23-1	++++
23-2	++
23-3	+
23-4	++

10

20

30

40

50

【表 3 6 - 1 1】

化合物番号	活性	化合物番号	活性
23-5	+++	27-4	+
23-6	++	27-5	+
23-7	+++	27-6	++
23-8	+++	27-7	+
23-9	++	28-1	+
24-1	++	28-2	+
24-2	++	28-3	+++
25-1	++	29-1	++
25-2	++	30-1	++
25-3	+++	31-1	+
26-1	+	32-1	++
26-2	+	32-2	+
26-3	+	33-1	+
27-1	+	34-1	+
27-2	+++	35-1	+
27-3	+	35-2	+

( 実施例 4 9 )

D M P K アッセイ

製剤化および投薬

【 0 3 4 6 】

化合物を、H<sub>2</sub>O中の5%DMSO/5%Tween 20中で配合し、超音波処理し、ボルテックスし、10mL/kgの用量体積で攪拌プレート上に終夜置いた。Balb/C (Jackson laboratories) またはC57bl/6 (Taconic Biosciences) マウス(8~9週齢)を、投薬前に3日間コロニーに順応させた。水および食物を不断給餌した(ab libitum)。化合物を、強制経口投与した。6匹の動物の群は、1回の最終放血を伴い1日当たり3~4回の採血を受けた。時点は30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間であった。遠心分離を介して血漿を収集し、薬物濃度に関して分析した。

分析のためのLC-MS/MSによる研究試料および標準試料の調製

【 0 3 4 7 】

50  $\mu$ Lの血漿を、96ディープウェルポリプロピレンプレート(2 mL)に一定分量取り、それに5  $\mu$ LのDMSOを添加した。標準試料として、DMSO中の10 $\times$ 標準濃度における5  $\mu$ Lの試験化合物を、96ディープウェルポリプロピレンプレート中の50  $\mu$ Lのブランクマトリックスに添加した。例えば、300 nM標準試料に関して、10 $\times$ DMSO濃度は3  $\mu$ Mであった。希釈を必要とする研究試料を、適切なブランクマトリックスで希釈する。例えば、10 $\times$ 希釈に関して、5  $\mu$ Lの研究試料を45  $\mu$ Lのブランクマトリックスに添加する。タンパク質を、150  $\mu$ Lのアセトニトリルの添加を用いて、研究試料および標準試料から沈殿させた。清浄なプレートマップを96-ウェルプレート上面の上しっかりと配置した後、ベンチトップ型振盪機を1分間使用して、タンパク質の完全な沈殿を確実にした。沈殿したタンパク質を、3,000 rpmで10分間20

10

M/RM検出を伴うLC/MSを用いた研究試料および標準試料の分析

【0348】

バイナリポンプを備えたAgilent 1200 HPLCおよび高速洗浄オートサンプラーを備えたLeap CTCを使用して、試料を質量分析計に導入した。逆相クロマトグラフィー法は以下の表37に示されている通りであった。

【表37】

20

表 37

時間(分)	%A: 水中の 0.1% ギ酸	%B: アセトニトリル 中の 0.1%ギ酸	流速( $\mu$ L/分)
0	95	5	1000
0.5	95	5	1000
1.25	0	100	1000
2.5	0	100	1000
3	95	5	1000
4	95	5	1000

30

【0349】

使用したカラムは、セキュリティガードを備えたPhenomenex Luna C8 30 $\times$ 2 mm 5  $\mu$ mであった。質量検出を、Applied Biosystems 4000 QtrapによりM/RMモードにおいて実施し、ポジティブエレクトロスプレーにより500 のソース温度でイオン化を達成した。イオン転移、脱分極電位および衝突エネルギーは、特定の分析物に依存した。

【0350】

40

調製した試料を、通例、検量線を一括化して扱い逆時系列順で分析した。典型的には、少なくとも6標準試料が、+/-20%の百分率正確度が認められたLLQにおける以外は全ての標準試料に対して+/-15%の百分率正確度を伴い、数量化のために使用された。濃度時間プロファイルを、Phoenix WinNonLin 6.4を使用して、投薬の適応可能なモードに1コンパートメントモデルを使用して適合させた。

【0351】

これらのアッセイの結果を以下の表38、39および40に示す。

50



【表 3 8】

表 38

## 薬物動態特性

BALB/c、10mg/kg、PO、雄のマウス

化合物番号	クリアランス (mL/分/kg)	C <sub>max</sub> (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM*hr)
A	BQL	0.004	BLQ
B	BQL	0.007	BLQ
1-20	527	0.23	0.53
1-25	782	0.07	0.34
1-26	41000	0.003	0.006
2-1	66	1.8	4.3
2-2	—	3.5	—
2-3	403	0.4	0.8
2-5	389	0.5	0.8
2-7	86	1.9	3.3
2-18	47	2.9	6.2
2-19	59	1.3	4.9
2-21	65	0.9	4.3
2-22	10	4.2	27
2-24	23	3.3	12.3
2-26	76	0.9	3.8
4-3	4627	0.03	0.06
4-4	10709	0.02	0.03
4-6	158	1.2	1.7
8-3	56	0.8	4.9

BQL:定量限界(限度量)未満

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 39

薬物動態特性C57BL/6、10mg/kg、PO、雄のマウス

化合物番号	クリアランス(mL/分/kg)	C <sub>max</sub> (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM*hr)
A	BQL	0.002	BQL
B	9000	0.03	0.029
1-14	27000	0.006	0.011
2-2	176	0.9	1.7
2-15	37	0.97	7.5
2-22	19	2.9	15.1
2-24	38	1	7
4-6	2346	0.07	0.11
4-12	32	3.3	9
6-4	33	0.81	8.3
8-2	112	0.71	2.3
8-3	246	0.33	1.2

BQL:定量限界(限度量)未満 | ND:未決定

## 【表 4 0】

表 40

## 薬物動態特性

C57BL/6、60mg/kg、PO

化合物番号	マウス性別	クリアランス (mL/分/kg)	C <sub>max</sub> (mM)	AUC <sub>0-24</sub> (mM*hr)
2-2	雄	266	2.7	6.7
2-23	雄	88	3.9	19
2-24	雄	58	3	29
2-47	雌	66	7.6	27.5
2-49	雌	131	7.1	14.1
2-55	雌	176	3	9.9
2-57	雌	393	1.5	4.4
4-14	雌	16	5.2	99
10-8	雌	431	1.5	3.9
10-9	雌	132	4.3	12.4
12-88	雌	280	3.1	6
12-100	雌	ND	0.37	BQL
12-114	雌	823	0.6	2.1
12-138	雌	851	0.5	1.8
12-152	雌	190	2.8	8.3
14-17	雌	22	22	78
14-18	雌	222	3.2	7.7
14-28	雌	47	5.2	33.8
15-2	雌	347	1.8	4.6
15-3	雌	666	0.6	2.4
15-6	雌	90	5.7	17.6
15-48	雌	98	6.7	16.3
15-62	雌	1100	0.6	1.4
18-1	雌	565	1.2	2.9
22-1	雌	34	7.3	48
27-3	雌	143	5.1	11.7
27-7	雌	92	4.3	17.6

BQL:定量限界(限度量)未満 | ND:未決定

## 【 0 3 5 2】

本明細書で参照され、かつ／または出願データシートに列記される、全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、2016年9月2日出願された米国仮特許出願第62/383,202号および2017年3月29日出願された同62/478,496号を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。実施形態の態様は、改変され、必要ならば、様々な特許、出願および刊行物の概念を採用して、また更なる実施形態を提供することができる。

## 【 0 3 5 3】

本発明の特定の実施形態を例証および説明してきたが、上述の様々な実施形態は、組み

合わせて更なる実施形態を提供することができること、ならびに本発明の趣旨および範囲から逸脱することなくそこに様々な変更を行うことができることが容易に理解される。上記の詳細な説明を考慮して、これらのおよび他の変更を、実施形態に対して行うことができる。

【 0 3 5 4 】

一般に、以下の特許請求の範囲の中で、使用される用語は、特許請求の範囲を、本明細書および特許請求の範囲に開示される特定の実施形態に限定すると解釈されるべきではなく、そのような特許請求の範囲が権利を与えられる全範囲の同等物と共に、全ての可能な実施形態を含むと解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示により限定されない。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 38/05

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ーク ロード 3 0 3 3 , スイート 3 0 0

## (72)発明者 タンプル, フィリップ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 , サンディエゴ, サイエンス パーク ロード 3 0 3 3 , スイート 3 0 0

## (72)発明者 ジャン, リン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9 , サンディエゴ, ブリッケリア ストリート 1 2 4 5 5

## (72)発明者 ファン, ジュンファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0 , サンディエゴ, シルバーブッシュ クリーク ストリート 6 2 8 4

## (72)発明者 田宮 淳子

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 , サンディエゴ, サイエンス パーク ロード 3 0 3 3 , スイート 3 0 0

## (72)発明者 スタインバーグ, マルコス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 , サンディエゴ, サイエンス パーク ロード 3 0 3 3 , スイート 3 0 0

## (72)発明者 ファウラー, トム

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガムシャー, ペニーフット ストリート, バイオシティ

## (72)発明者 ベネルケビー, ハナ

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガムシャー, ペニーフット ストリート, バイオシティ

## (72)発明者 パスケリ, ラファエル

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガムシャー, ペニーフット ストリート, バイオシティ

## (72)発明者 イエヴァ, マリア

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガムシャー, ペニーフット ストリート, バイオシティ

## (72)発明者 グラント, ケヴァン

イギリス国 エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガムシャー, ペニーフット ストリート, バイオシティ

## (72)発明者 トラン, ヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 , サンディエゴ, パシフィック メサ コート 5 9 4 0 , スイート 2 0 2

審査官 上村 直子

## (56)参考文献 Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, Vol.55, pp.10572-10583

British Journal of Pharmacology, 2012年, Vol.166, pp.898-911

Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006年, Vol.349, pp.221-228

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 K 5 / 0 7 8

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )