

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-527387

(P2018-527387A)

(43) 公表日 平成30年9月20日(2018.9.20)

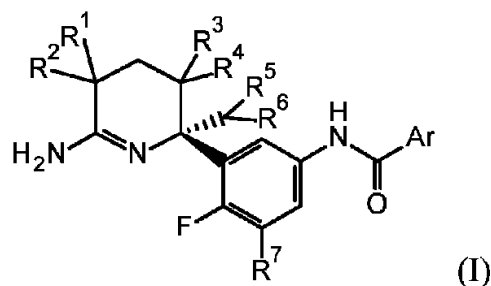
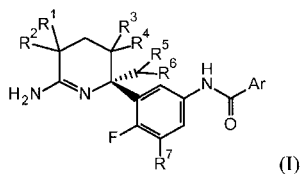
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
<b>A61K 31/497 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	
<b>C07D 413/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	
<b>A61K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-514794 (P2018-514794)	(71) 出願人	397060175
(86) (22) 出願日	平成28年9月23日 (2016.9.23)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(85) 翻訳文提出日	平成30年3月19日 (2018.3.19)		ペー.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/072710		ベルギー国 ペー. - 2 3 4 0 ペルセ
(87) 国際公開番号	W02017/050978		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(87) 国際公開日	平成29年3月30日 (2017.3.30)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	15186394.1		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成27年9月23日 (2015.9.23)	(74) 代理人	100095360
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	16172005.7	(74) 代理人	100093676
(32) 優先日	平成28年5月30日 (2016.5.30)		弁理士 小林 純子
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100194423
			弁理士 植竹 友紀子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-アミン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



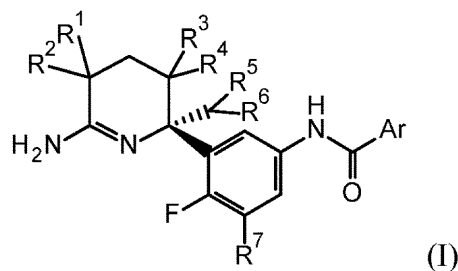
本発明は、式 (I) に示す構造を有する、セクレターゼの阻害剤である 2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-アミン化合物に関し、各基は本明細書で定義したとおりである。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物、そのような化合物および組成物を調製するプロセス、ならびにセクレターゼが関与する障害（例えば、アルツハイマー病 (AD)、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症またはアミロイドに伴う認知症）の予防および処置のための

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

(式中、

$R^1$  は、 $-C_{1\sim3}$  アルキル、 $-C_{1\sim3}$  アルキル-F およびフルオロからなる群から選択され、

$R^2$  は、 $-SO_2C_{1\sim3}$  アルキル、 $-SO_2$  シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OC_{1\sim3}$  アルキル、 $CF_3$  および  $-SO(NCH_3)CH_3$  からなる群から選択され、

20

$Ar$  はホモアリールもしくはヘテロアリールであり、

ここで、ホモアリールは、フェニル、もしくは以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で置換されているフェニルであり：ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1\sim3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1\sim3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシおよび  $HC\equiv CCH_2O$ 、

30

ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル(それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1\sim3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{2\sim3}$  アルキニル、 $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1\sim3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1\sim3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1\sim3}$  アルキルオキシおよび  $HC\equiv CCH_2O$ )、

40

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して、H、フルオロ、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

$R^7$  は水素もしくはフルオロである)

の化合物またはその互変異性体もしくは立体異性体型、またはそれらの薬学的に許容される付加塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

$R^2$  は  $-SO_2C_{1\sim3}$  アルキル、 $-SO_2$  シクロプロピルまたは  $-CN$  である、請求項 1 に記載の化合物。

50

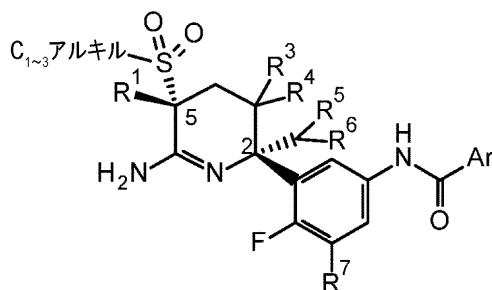
## 【請求項 3】

$>CR^3R^4$  は  $>CH_2$ 、 $>CHF$ 、 $>CF_2$  または  $>C(CH_3)F$  であり、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$ 、 $-CH_2F$  または  $-CHF_2$  である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

式 (I<sup>I</sup>)

## 【化 2】

(I<sup>I</sup>)

10

(式中、 $R^1$  および  $R^3 \sim R^7$  および  $Ar$  は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されたとおりである)

20

を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

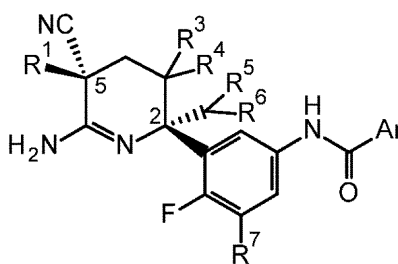
## 【請求項 5】

$R^2$  は  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$  または  $-SO_2CH(CH_3)_2$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項の化合物。

## 【請求項 6】

式 (I<sup>I I</sup>)

## 【化 3】

(I<sup>II</sup>)

30

(式中、 $R^1$  および  $R^3 \sim R^7$  および  $Ar$  は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義されたとおりである)

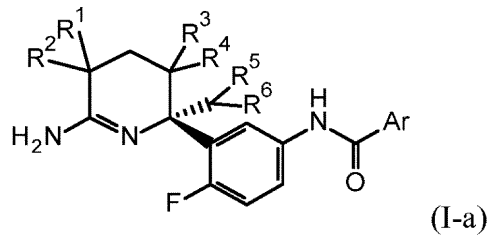
40

を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

式 (I - a)

## 【化 4】



10

(式中、

R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> ~ 2 アルキルもしくはフルオロであり、R<sup>2</sup> は -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、-SO<sub>2</sub>シクロプロピル、-CN、-OC<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、CF<sub>3</sub>もしくは-SO(NCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>であり、

Ar はホモアリールもしくはヘテロアリールであり、

ここで、ホモアリールは、フェニル、もしくは以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で置換されているフェニルであり：ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、シクロプロピル、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、ポリハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、ポリハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシおよび HC(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)O-

20

ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル(それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つもしくは 3 つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、シクロプロピル、C<sub>2</sub> ~ 3 アルキニル、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、ポリハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、ポリハロ-C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシおよび HC(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル)O-)、

30

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立して、H、フルオロおよびメチルから選択される)

を有する式(I)の請求項 1 に記載の化合物またはその互変異性体もしくは立体異性体型、またはそれらの薬学的に許容される付加塩もしくは溶媒和物。

40

## 【請求項 8】

R<sup>1</sup> は CH<sub>3</sub> である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

薬学的に許容される担体と治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物とを混合するステップを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物を調製するプロセス。

## 【請求項 11】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 9

50

に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症または アミロイドに伴う認知症の処置または予防で使用するための請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

アルツハイマー病、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症および アミロイドに伴う認知症からなる群から選択される障害を処置する方法であって、前記方法を必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

10

【請求項 1 4】

部位アミロイド切断酵素の活性を調整する方法であって、前記方法を必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 1 5】

アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症または アミロイドに伴う認知症の処置または予防のための薬剤の製造のための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

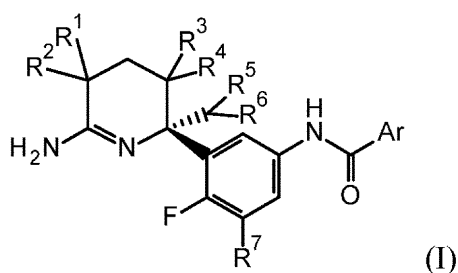
【技術分野】

【0001】

本発明は、

式（I）

【化 1】



30

（式中、各基は本明細書に定義されている）

に示す構造を有する 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - アミンの化合物のセクレターゼ阻害剤に関する。本発明はまた、このような化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製するプロセス、ならびにアルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症、および アミロイドに伴う認知症など、セクレターゼが関与する障害を防止および処置するための、このような化合物および組成物の使用も対象とする。

40

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病（ＡＤ）は、老化に伴う神経変性疾患である。ＡＤ患者は、認知障害および記憶喪失、ならびに不安症などの行動問題を患う。ＡＤに罹患している人の 90 % 超が散発型の障害を有するが、この症例の 10 % 未満は家族性または遺伝性である。米国

50

では、65歳で10人に約1人がADを有するが、85歳では2人に1人がADに罹患している。初期診断からの平均余命は7～10年であり、AD患者は、介護付き生活施設での、または家族による、広範な介護を必要とする。人口に占める高齢者の数が増加するにつれ、ADに対する医学的関心が高まっている。現在使用可能なADの治療は、単にこの疾患の症状を処置するものに過ぎず、それには認知性を改善するためのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ならびにこの病気に伴う行動問題をコントロールするための抗不安薬および抗精神病薬が含まれる。

#### 【0003】

AD患者の脳における顕著な病理学的特徴は、タウタンパク質の過剰リン酸化によって生じる神経原線維変化、および $\beta$ -アミロイド1-42 ( $A\beta$  1-42) ペプチドの凝集によって形成されるアミロイド斑である。 $A\beta$  1-42は、オリゴマー、次いで原線維を形成し、最終的にはアミロイド斑を形成する。オリゴマーおよび原線維はとりわけ神経毒性があると考えられており、ADに関連する神経損傷の大部分を引き起こし得る。 $A\beta$  1-42の形成を防止する薬剤は、ADを処置するための疾患緩和剤となる可能性がある。 $A\beta$  1-42は、770個のアミノ酸から構成されるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から生成する。 $A\beta$  1-42のN末端がセクレターゼ (BACE1) により切断された後、セクレターゼによりC末端が切断される。 $A\beta$  1-42の他に、セクレターゼは、主要な切断産物である $A\beta$  1-40、ならびに $A\beta$  1-38および $A\beta$  1-43も遊離する。これらの $A\beta$ 型も凝集して、オリゴマーおよび原線維を形成し得る。したがって、BACE1の阻害剤は、 $A\beta$  1-42ならびに $A\beta$  1-40、 $A\beta$  1-38および $A\beta$  1-43の形成を防止することが期待され、ADの処置における治療薬となる可能性がある。

#### 【0004】

国際公開第2015/124576号パンフレット (Lundbeck & Co AS) では、2-アミノ-3,5,5-トリフルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロピリジン誘導体と、この誘導体の、神経変性障害の処置用のBACE阻害剤として使用が開示されている。国際公開第2011/009943号パンフレット (Novartis AG) では、BACE阻害特性を有するジヒドロオキサジン誘導体が開示されている。国際公開第2014/059185号パンフレット (Amgen Inc) では、BACE阻害剤としてのジヒドロチアジン誘導体が開示されている。

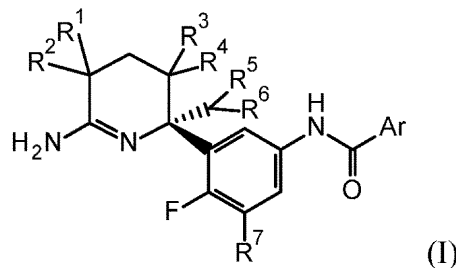
#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

本発明は、式 (I)

#### 【化2】



(式中、

R<sup>1</sup> は、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-C<sub>1-3</sub>アルキル-Fおよびフルオロからなる群から選択され、

R<sup>2</sup> は、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>シクロプロピル、-CN、-OC<sub>1-3</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>および-SO(NCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>からなる群から選択され、

A<sub>r</sub> はホモアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、ホモアリールは、フェニル、または以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で置換されているフェニルであり：ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、シクロプロピル、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、ポリハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、モノハロ - シクロプロピル、ポリハロ - シクロプロピル、モノハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、ポリハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ - シクロプロピルオキシ、ポリハロ - シクロプロピルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシおよび H C C C H<sub>2</sub> O、

10

ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、シクロプロピル、C<sub>2</sub> ~ 3 アルキニル、C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、ポリハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキル、モノハロ - シクロプロピル、ポリハロ - シクロプロピル、モノハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、ポリハロ - C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、モノハロ - シクロプロピルオキシ、ポリハロ - シクロプロピルオキシ、(C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ)C<sub>1</sub> ~ 3 アルキルオキシおよび H C C C H<sub>2</sub> O)、

20

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立して、H、フルオロ、メチルおよびメトキシからなる群から選択され、

R<sup>7</sup> は水素またはフルオロである)

の化合物ならびにその互変異性体ならびに立体異性体型、ならびにそれらの薬学的に許容される付加塩ならびに溶媒和物を対象とする。

#### 【0006】

本発明の例証となるものは、薬学的に許容される担体と上記の化合物のいずれかとを含む医薬組成物である。本発明の例は、上記の化合物のいずれかと薬学的に許容される担体とを混合することによって作製される医薬組成物である。本発明を例証するものは、上記の化合物のいずれかと薬学的に許容される担体とを混合するステップを含む医薬組成物を作製するプロセスである。

30

#### 【0007】

本発明を例示するものとして、セクレターゼ酵素によって媒介される障害を処置する方法であって、当該方法を必要とする対象に、上記の化合物または医薬組成物のいずれかの治療有効量を投与するステップを含む方法がある。

#### 【0008】

本発明をさらに例示するものとして、セクレターゼ酵素を阻害する方法であって、当該方法を必要とする対象に、上記の化合物または医薬組成物のいずれかの治療有効量を投与するステップを含む方法がある。

40

#### 【0009】

本発明の一例として、アルツハイマー病、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症、アミロイドに伴う認知症、好ましくはアルツハイマー病、からなる群から選択される障害を処置する方法であって、当該方法を必要とする対象に、上記の化合物または医薬組成物のいずれかの治療有効量を投与するステップを含む方法がある。

#### 【0010】

本発明の別の例として、上記の化合物のいずれかを必要とする対象の (a) アルツハイマー病、(b) 軽度認知障害、(c) 老衰、(d) 認知症、(e) レビー小体型認知症、

50

( f ) ダウン症候群、( g ) 脳卒中に伴う認知症、( h ) パーキンソン病に伴う認知症、または( i ) アミロイドに伴う認知症の処置において使用するための、上記の化合物のいずれかがある。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、上に定義した式( I )の化合物、ならびにその薬学的に許容される付加塩および溶媒和物を対象とする。式( I )の化合物は、セクレターゼ酵素(別名は部位切断酵素、BACE、BACE1、Asp2もしくはメマブシン2、またはBACE2)の阻害剤であり、アルツハイマー病、軽度認知障害、老衰、認知症、脳卒中に伴う認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、パーキンソン病に伴う認知症、およびアミロイドに伴う認知症、好ましくはアルツハイマー病、軽度認知障害または認知症、より好ましくはアルツハイマー病の処置に有用であり得る。

10

【0012】

特定の実施形態では、本発明は、式( I )

(式中、

$R^1$  は、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-C_{1-3}$  アルキル-F およびフルオロからなる群から選択され、

$R^2$  は、 $-SO_2C_{1-3}$  アルキル、 $-SO_2$  シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $CF_3$  および  $-SO(NCH_3)CH_3$  からなる群から選択され、

$Ar$  はホモアリールまたはヘテロアリールであり、

20

ここで、ホモアリールは、フェニル、または以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換されているフェニルであり：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HCCCH_2O$ 、

30

ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル(それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{2-3}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HCCCH_2O$ )、

40

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して、H、フルオロおよびメチルからなる群から選択され、

$R^7$  は水素またはフルオロである)

の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される付加塩ならびに溶媒和物を対象とする。

【0013】

追加の実施形態では、本発明は式( I )(式中、 $R^1$  は $C_{1-3}$  アルキルおよびフルオロからなる群から選択され、 $R^7$  は水素またはフルオロである)の化合物を対象とする。

【0014】

さらに特定の実施形態では、本発明は式( I )(式中、 $R^1$  は $C_{1-3}$  アルキルおよび

50

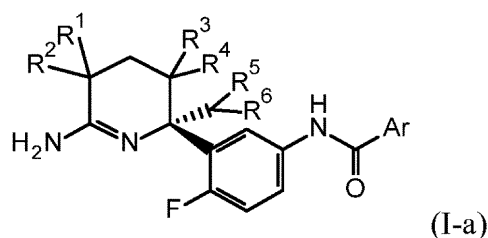


フルオロからなる群から選択され、 $R^7$  は水素である) の化合物を対象とする。

【0015】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I - a)

【化3】



10

(式中、

$R^1$  は  $C_{1-2}$  アルキルまたはフルオロであり、

$R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキル、 $-SO_2$  シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$  アルキル、 $CF_3$  または  $-SO(NCH_3)CH_3$  であり、

$Ar$  はホモアリールまたはヘテロアリールであり、

ここで、ホモアリールは、フェニル、または以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換されているフェニルであり：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HC(CCH_2O)-$ 、

20

ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル(それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{2-3}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HC(CCH_2O)-$ )、

30

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して、H、フルオロおよびメチルから選択される)

40

を有する式 (I) の化合物ならびにその互変異性体ならびに立体異性体型、ならびにそれらの薬学的に許容される付加塩ならびに溶媒和物を対象とする。

【0016】

一実施形態では、 $R^1$  は  $C_{1-2}$  アルキルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0017】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0018】

50

一実施形態では、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキル、 $-SO_2$  シクロプロピルまたは  $-CN$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0019】

一実施形態では、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルまたは  $-CN$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0020】

一実施形態では、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

10

【0021】

一実施形態では、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0022】

一実施形態では、 $R^2$  は  $-CN$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0023】

一実施形態では、ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{2-3}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HC(CCH_2O)-$ ）、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

20

【0024】

一実施形態では、ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、 $C_{2-3}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルキルオキシ、シクロプロピルオキシ、(シクロプロピル) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ-シクロプロピル、ポリハロ-シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、モノハロ-シクロプロピルオキシ、ポリハロ-シクロプロピルオキシ、( $C_{1-3}$  アルキルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシ、(シクロプロピルオキシ) $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $HC(CCH_2O)-$ ）、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

30

40

【0025】

一実施形態では、ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびオキサゾリル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $C_{1-3}$  アルキルオキシ）、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

50

## 【0026】

一実施形態では、ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピル、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$ アルキル、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシ、ポリハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシおよび $C_{1-3}$ アルキルオキシ）、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

## 【0027】

一実施形態では、ヘテロアリールは以下からなる群から選択され：ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニル（それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$ アルキル、シクロプロピルおよび $C_{1-3}$ アルキルオキシ）、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

10

## 【0028】

一実施形態では、Arは、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$ アルキルおよび $C_{1-3}$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

20

## 【0029】

一実施形態では、Arは、ハロ、シアノおよび $C_{1-3}$ アルキルからそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

## 【0030】

一実施形態では、Arは、ハロ、 $C_{1-3}$ アルキルおよび $C_{1-3}$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

## 【0031】

一実施形態では、Arは、1つまたは2つの独立して選択されるハロ置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

30

## 【0032】

一実施形態では、Arは、ハロ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルオキシ、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$ アルキル、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシおよびポリハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

## 【0033】

一実施形態では、Arは、ハロ、 $C_{1-3}$ アルキルおよび $C_{1-3}$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

40

## 【0034】

一実施形態では、Arは、ハロまたは $C_{1-3}$ アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式（I）または（I-a）で説明されているとおりである。

## 【0035】

一実施形態では、Arは、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキル、ポリハロ- $C_{1-3}$ アルキル、モノハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシおよびポリハロ- $C_{1-3}$ アルキルオキシからなる

50

群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0036】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は、 $>CH_2$ 、 $>CHF$ 、 $>CF_2$ 、 $>C(CH_3)F$  および  $>C(CH_3)(OCH_3)$  からなる群から選択され、他の変数は全て本明細書において式 (I) で説明されているとおりである。

【0037】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は、 $>CH_2$ 、 $>CHF$ 、 $>C(CH_3)F$  および  $>C(CH_3)(OCH_3)$  からなる群から選択され、他の変数は全て本明細書において式 (I) で説明されているとおりである。

10

【0038】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は、 $>CH_2$ 、 $>CHF$ 、 $>CF_2$  および  $>C(CH_3)F$  からなる群から選択され、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$ 、 $-CH_2F$  または  $-CHF_2$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0039】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は、 $>CH_2$ 、 $>CHF$  および  $>C(CH_3)F$  からなる群から選択され、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$ 、 $-CH_2F$  または  $-CHF_2$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

20

【0040】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は  $>CH_2$  または  $>CHF$  であり、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$ 、 $-CH_2F$  または  $-CHF_2$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0041】

一実施形態では、 $>CR^3R^4$  は  $>CH_2$  であり、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_2F$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0042】

一実施形態では、 $R^7$  は水素またはフルオロであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) で説明されているとおりである。

30

【0043】

一実施形態では、 $R^7$  はフルオロであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) で説明されているとおりである。

【0044】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$  または  $-SO_2CH(CH_3)_2$  であり、Ar はピリジルまたはピラジニル (それぞれ、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されている：ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルキル、シクロプロピル、モノハロ -  $C_{1-3}$  アルキル、ポリハロ -  $C_{1-3}$  アルキル、モノハロ -  $C_{1-3}$  アルキルオキシ、ポリハロ -  $C_{1-3}$  アルキルオキシおよび  $C_{1-3}$  アルキルオキシ) であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

40

【0045】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2C_{1-3}$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$  であり、Ar は、ハロまたは  $C_{1-3}$  アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0046】

50

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2C_1 \sim 3$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$  であり、 $Ar$  は、ハロまたは  $C_1 \sim 3$  アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0047】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2C_1 \sim 3$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$  または  $-SO_2CH(CH_3)_2$  であり、 $Ar$  は、ハロ、シアノおよび  $C_1 \sim 3$  アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているピリジルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

10

【0048】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2C_1 \sim 3$  アルキルであり、特に  $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_3)_2$  であり、 $Ar$  は、モノハロ -  $C_1 \sim 3$  アルキル、ポリハロ -  $C_1 \sim 3$  アルキル、モノハロ -  $C_1 \sim 3$  アルキルオキシおよびポリハロ -  $C_1 \sim 3$  アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0049】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-CN$  であり、 $Ar$  は、ハロまたは  $C_1 \sim 3$  アルキルオキシからそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているピラジニルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

20

【0050】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2CH_3$  または  $-CN$  であり、 $Ar$  は 5 - メトキシピラジン - 2 - イルであり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0051】

一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-SO_2CH_3$  であり、 $Ar$  は 5 - メトキシピラジン - 2 - イルであり、 $>CR^3R^4$  は  $>CH_2$  であり、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$  または  $-CH_2F$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

30

【0052】

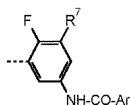
一実施形態では、 $R^1$  は  $CH_3$  であり、 $R^2$  は  $-CN$  であり、 $Ar$  は 5 - メトキシピラジン - 2 - イルであり、 $>CR^3R^4$  は  $>CH_2$  または  $>CHF$  であり、 $-CHR^5R^6$  は  $-CH_3$  または  $-CH_2F$  であり、他の変数は全て本明細書において式 (I) または (I - a) で説明されているとおりである。

【0053】

本明細書で定義されている式 (I) または (I - a) の化合物では、 $-CHR^5R^6$  および

【化 4】

40



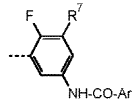
部分で置換されている第四級炭素原子 (本明細書では C - 2 と称する) は、本明細書において構造 (I) または (I - a) で図示されている配置を有し、これらの配置において、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - アミンコアは図面の平面中に存在し、 $-CHR^5R^6$  は (平行線の楔型

## 【化 5】



で示す結合により) 図面の平面の下方に突出しており、

## 【化 6】



10

部分は(太い楔型

## 【化 7】



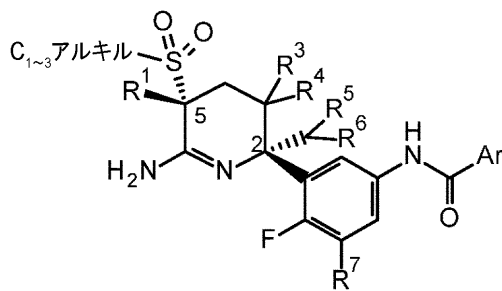
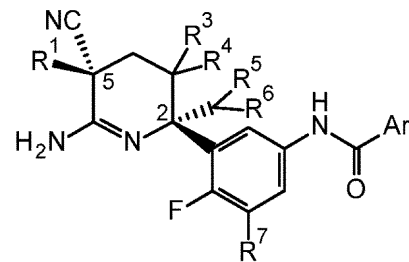
で示す結合により) 図面の平面の上方に突出している。

## 【0054】

さらなる実施形態では、式(I)または(I-a)の化合物では、 $R^1$ および $R^2$ で置換されている第四級炭素原子(即ち $CR^1R^2$ 、本明細書ではC-5と称する)は、以下の構造(I<sup>I</sup>)および(I<sup>II</sup>)で図示されている配置を有し、これらの配置において、例えば-SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルおよび-CNはそれぞれ図面の平面の下方に突出している。(I<sup>I</sup>)および(I<sup>II</sup>)では、全ての変数は本明細書において定義されているとおりである。

20

## 【化 8】

(I<sup>I</sup>)(I<sup>II</sup>)

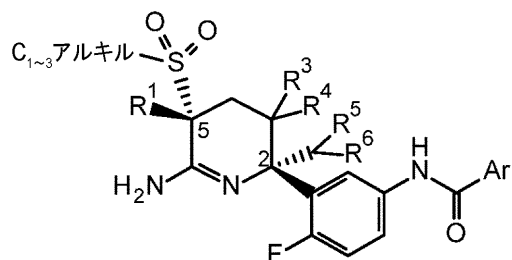
30

## 【0055】

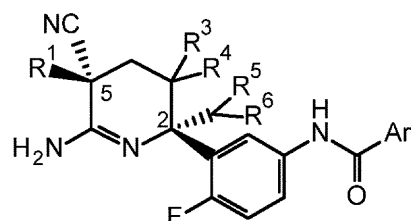
特に、前記(I<sup>I</sup>)および(I<sup>II</sup>)の化合物はそれぞれ、式(I')および(Ia')ならびに(I'')および(Ia'')を有する。(I')、(I'')、(Ia')および(Ia'')では、全ての変数は本明細書において定義されているとおりである。

40

## 【化 9】

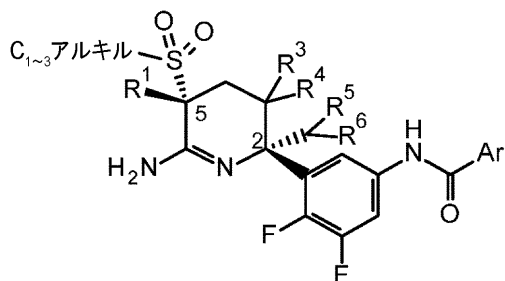


(I')

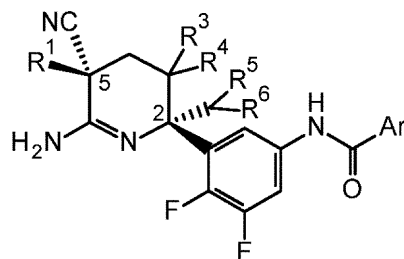


(I'')

10



(Ia')



(Ia'')

20

## 【 0 0 5 6 】

## 定義

「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびプロモを指すものとし、「 $C_1 \sim 2$  アルキル」および「 $C_1 \sim 3$  アルキル」はそれぞれ、1つもしくは2つまたは1つ、2つもしくは3つの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和アルキル基を指し、例えばメチル、エチル、1-プロピルおよび2-プロピルを指すものとし、「 $C_1 \sim 3$  アルキルオキシ」は、 $C_1 \sim 3$  アルキルが上に定義したとおりであるエーテル基を指すものとし、「 $C_2 \sim 3$  アルキニル」は、2つまたは3つの炭素原子のおよび炭素-炭素三重結合を有する非環式の直鎖または分枝鎖の炭化水素を指すものとし、「モノ-およびポリハロ  $C_1 \sim 3$  アルキル」ならびに「モノ-およびポリハロ-シクロプロピル」はそれぞれ、1つ、2つ、3つまたは可能な場合それより多いハロ原子（上に定義）で置換されている  $C_1 \sim 3$  アルキル（上に定義）またはシクロプロピルを指すものとし、「モノ-およびポリハロ  $C_1 \sim 3$  アルキルオキシ」ならびに「モノ-およびポリハロ-シクロプロピル」は、モノ-およびポリハロ  $C_1 \sim 3$  アルキルならびにモノ-およびポリハロシクロプロピルが上に定義したとおりであるエーテル基を指すものとする。

30

## 【 0 0 5 7 】

「対象 (subject)」という用語は、本明細書で使用する場合、処置、観察または実験の目的物 (object) となる、または目的物となった、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

40

## 【 0 0 5 8 】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的反応（処置されている疾患または障害の症状の軽減を含む）を誘発する活性化合物または医薬剤の量を意味する。

## 【 0 0 5 9 】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、特定成分を特定量で含む生成物、および特定成分の特定量での組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包

50

含するものとする。

【0060】

上記および下記で、「式(I)または式(I-a)の化合物」という用語は、その付加塩、溶媒和物および立体異性体を含むものとする。

【0061】

上記および下記で、「立体異性体」または「立体化学的異性体」という用語は、互換的に使用される。

【0062】

本発明は、純粋な立体異性体として、または2種以上の立体異性体の混合物として、式(I)または式(I-a)の化合物の全ての立体異性体を含む。

10

【0063】

鏡像異性体は、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。1対の鏡像異性体の1:1混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。ジアステレオマー(またはジアステレオ異性体)は、鏡像異性体ではない立体異性体であり、即ち、鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置またはZ配置となり得る。化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、置換基は、cis配置またはtrans配置となり得る。したがって、本発明は、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、cis異性体、trans異性体、およびこれらの混合物を含む。

20

【0064】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法に従って特定される。不斉原子における配置は、RまたはSで指定される。絶対配置が不明である分割化合物は、平面偏光を回転させる方向に応じて(+)または(-)で示すことができる。

【0065】

ある特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体を実質的に他の異性体を含まない、即ち、他の異性体を50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、より一層好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満しか伴わないことを意味する。したがって、式(I)または式(I-a)の化合物が例えば(R)として特定される場合、これは、その化合物が実質的に(S)異性体を含まないことを意味し、式(I)または式(I-a)の化合物が例えばEとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にZ異性体を含まないことを意味し、式(I)または式(I-a)の化合物が例えばcisとして特定される場合、これは、その化合物が実質的にtrans異性体を含まないことを意味する。

30

【0066】

医薬で使用される場合、本発明の化合物の付加塩は、毒性のない「薬学的に許容される付加塩」を指す。しかしながら、他の塩が、本発明による化合物またはその薬学的に許容される付加塩の調製に有用となることがある。本化合物の好適な薬学的に許容される付加塩として、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、またはリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合、その好適な薬学的に許容される付加塩として、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；および好適な有機配位子と形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を挙げてもよい。

40

【0067】

薬学的に許容される付加塩の調製に使用することができる代表的な酸として、以下に限定されるものではないが：酢酸、2,2-ジクロロアクトリック酸(dichloroacetic acid)、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-樟脳酸、樟脳スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン

50



酸、シクラミン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルコロン酸 (D - glucuronic acid)、L - グルタミン酸、オキシ - グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸およびウンデシレン酸が挙げられる。薬学的に許容される付加塩の調製に使用することができる代表的な塩基として、以下に限定されるものではないが：アンモニア、L - アルギニン、ベネタミン (benethamine)、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレン - ジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、L - リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛が挙げられる。

10

20

## 【0068】

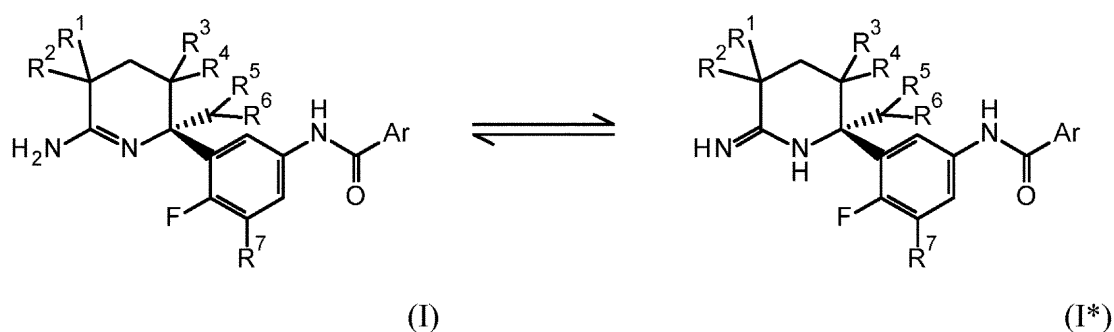
化合物の名称を、Chemical Abstracts Service (CAS) によって決められた命名規則に従い生成した、または International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) によって決められた命名規則に従い生成した。

## 【0069】

式 (I) (特に (I - a)) に係る化合物はその互変異性体型 (I\*) と動的平衡にあり、分離不可能な混合物を形成し得る。このような互変異性体型は、上記の式に明示されていなくても本発明の範囲内に含まれるものとする。

## 【化10】

30



40

## 【0070】

化合物の調製

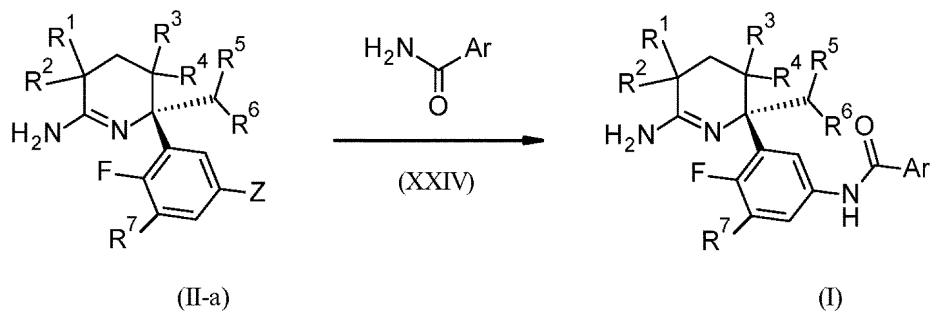
実験手順 1

式 (I) に係る最終化合物を、反応スキーム (1) に従って式 (II - a) の中間化合物と式 (XXIV) の化合物とを反応させることにより調製することができる。この反応を、温度条件 (例えば 16 時間にわたる 100 °C の反応混合物の加熱等) 下で、適切な塩基 (例えばリン酸カリウム (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) 等)、銅触媒 (例えばヨウ化銅 (I) (CuI) 等) およびジアミン (例えば (1R, 2R) - (-) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンまたは N - N' - ジメチルエチレンジアミン等) の存在下にて、適切な反応不活性溶

50

媒（例えばジオキサン等）中で実施する。反応スキーム（１）では、変数は全て式（Ｉ）と同様に定義され、Ｚはハロゲンである。

【化１１】



10

反応スキーム1

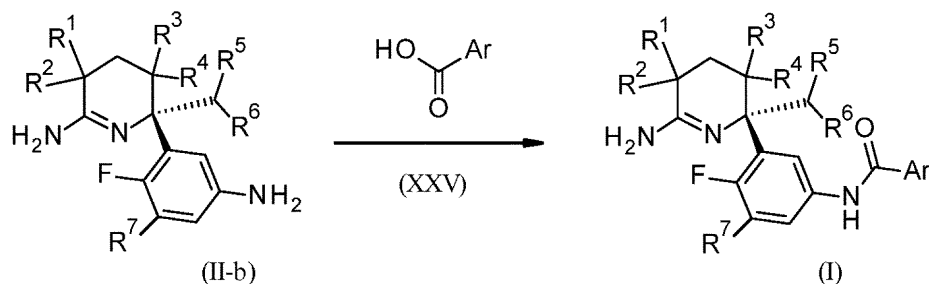
【００７１】

実験手順 2

さらに、式（Ｉ）に係る最終化合物を、反応スキーム（２）に従って式（ＩＩ－ｂ）の中間化合物と式（XXV）の化合物とを反応させることにより調製することができる。この反応を、適切な条件（例えば１０分にわたる２５℃での反応混合物の攪拌等）下で、酸（例えば塩酸等）およびカルボキシル活性化剤（例えば１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド〔EDCI、CAS 1892-57-5〕）の存在下にて、適切な反応不活性溶媒（例えばメタノール（MeOH）等）中で実施する。反応スキーム（２）では、変数は全て式（Ｉ）と同様に定義されている。

20

【化１２】



30

反応スキーム2

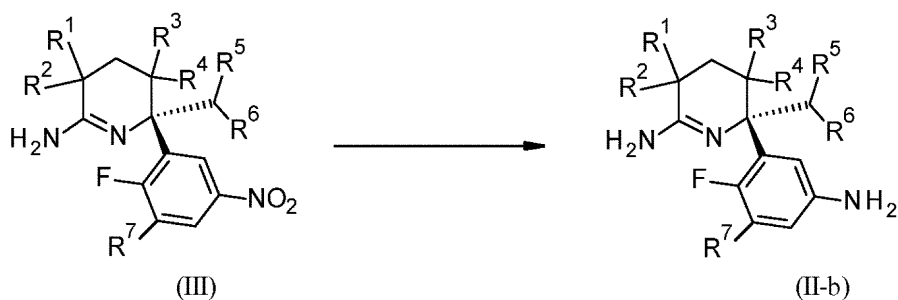
【００７２】

実験手順 3

式（ＩＩ－ｂ）に係る中間化合物を、反応スキーム（３）に従って式（ＩＩＩ）の中間化合物を還元条件に曝すことにより調製することができる。典型的な例は、水素雰囲気下での適切な触媒（例えば、炭素上のパラジウム）による還元、または還元剤（例えば塩化スズ（II）等）の使用である。この反応を概して、適切な溶媒（例えばMeOH等）中でまたは溶媒混合物（例えばテトラヒドロフラン（THF）／エタノール（EtOH））中で実施する。温度条件（例えば混合物の加熱等）により、この反応の結果を改善することができる。反応スキーム（３）では、変数は全て式（Ｉ）と同様に定義されている。

40

## 【化 1 3】



反応スキーム3

10

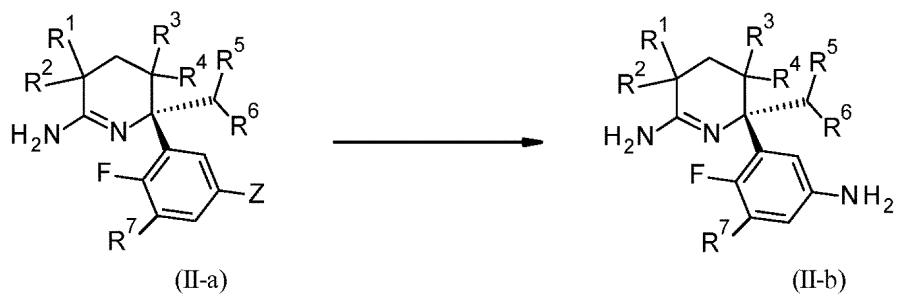
## 【0073】

## 実験手順 4

あるいは、式(II-b)の中間化合物を、反応スキーム(4)に従って式(II-a)の中間体から調製することができる。典型的な手順では、Zがハロ(例えばブロモ)である式(II-a)の化合物とアジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )とを反応させて式(II-b)の中間化合物にする。この反応を、温度条件(例えば16時間にわたる100℃での反応混合物の加熱等)下で、適切な塩基(例えば炭酸ナトリウム( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )等)、銅触媒(例えばヨウ化銅(I)( $\text{CuI}$ )等)およびジアミン(例えばN-N'-ジメチルエチレンジアミン等)の存在下にて、適切な反応不活性溶媒(例えばアセトニトリル等)中で実施する。反応スキーム(4)では、変数は全て式(I)と同様に定義されている。

20

## 【化 1 4】



反応スキーム4

30

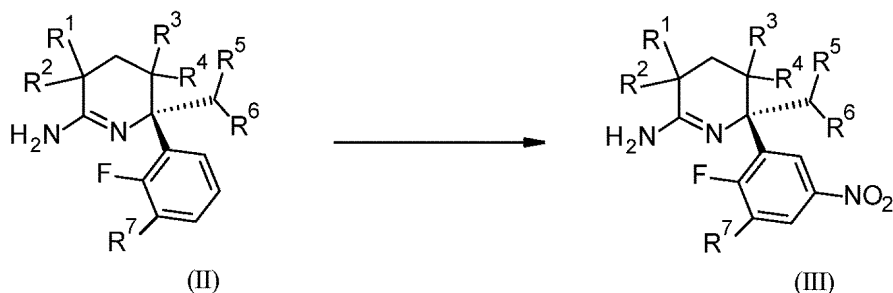
## 【0074】

## 実験手順 5

式(III)に係る中間化合物を、反応スキーム(5)に従う式(II)の中間化合物のニトロ化により調製することができる。典型的な手順は、低温(例えば0℃等)でのニトロニウムイオンの供給源(例えば硝酸カリウム等)による、硫酸に溶解した中間体(II)の処理を含む。反応スキーム(5)では、 $\text{R}^7$ は水素であり、他の変数は全て式(I)と同様に定義されている。

40

## 【化 1 5】



反応スキーム5

10

## 【0075】

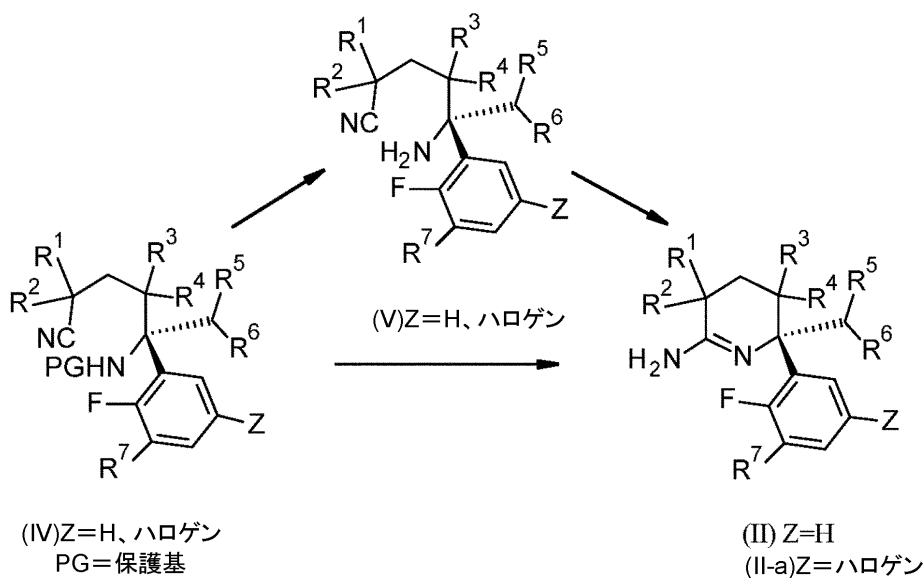
## 実験手順 6

式 (II) および (II-a) に係る中間化合物を、PGが適切な保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル（BOC）、トリフルオロアセチルまたはtert-ブチルスルフィニル等）である式 (IV) の適切な化合物から出発する、反応スキーム (6) に従う1段階または2段階の手順により調製することができる。2段階手順では、最初に、当業者に既知の方法により（例えば、酸（例えばギ酸等）で中間体 (IV) を処理すること等により）中間体 (IV) のアミノ基を脱保護して中間体 (V) を得る。例えば約4時間にわたり80℃で反応混合物を加熱することにより、反応の結果を改善することができる。次いで、単離した中間体 (V) を適切な溶媒（例えばジクロロメタン（DCM）等）に溶解させ、ルイス酸（例えばトリメチルアルミニウム等）の存在下で、対応する中間体 (II) または (II-a) へと環化させる。あるいは、中間体 (IV) を、温度条件（例えば、この反応を完了させるのに十分な期間にわたる約120℃での反応混合物の加熱等）下で、酸（メタノール溶液中のin-situで生成したHCl、または純粋なギ酸）の存在下にて攪拌して、対応する中間体 (II) または (II-a) をワンポットで（in one pot）得ることができる。反応スキーム (6) では、変数は全て式 (I) と同様に定義されており、Zは水素またはハロゲンであり、PGは保護基である。

20

30

## 【化 1 6】



反応スキーム6

40

50

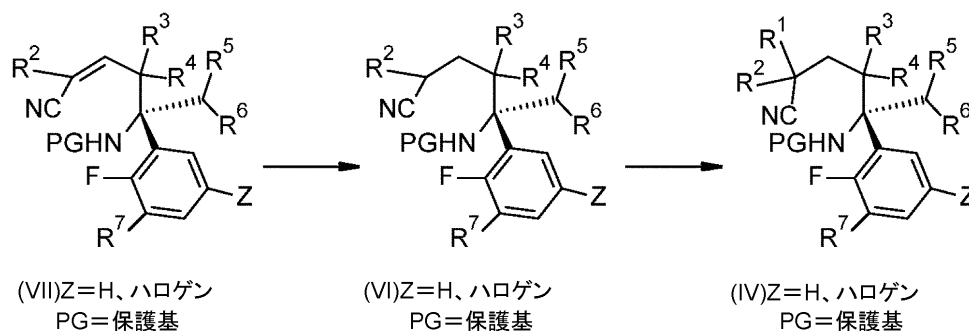
## 【 0 0 7 6 】

## 実験手順 7

式 ( I V ) に係る中間化合物を、反応スキーム ( 7 ) に従って中間体 ( V I I ) から出発する 2 段階手順により得ることができる。適切な溶媒 ( 例えば T H F 等 ) 中の還元剤 ( 例えば水素化ホウ素ナトリウム等 ) による処理によって、中間体 ( V I I ) を中間体 ( V I ) へと変換させることができる。低温 ( 例えば 0 等 ) により、この反応の結果を改善することができる。次いで、標準的なメチル化反応により ( 例えば、適切な溶媒 ( 例えば T H F 等 ) に溶解させた化合物を塩基 ( 例えば水素化ナトリウム等 ) で処理し、結果としてのアニオンの生成を、低温 ( 例えば 0 等 ) でメチル化剤 ( 例えばヨウ化メチル等 ) により停止させることによって ) 中間体 ( V I ) を中間体 ( I V ) へと変換させることができる。反応スキーム ( 7 ) では、変数は全て式 ( I ) と同様に定義されており、Z は水素またはハロゲンであり、P G は保護基 ( 例えば t e r t - ブトキシカルボニル ( B O C ) 、トリフルオロアセチルまたは t e r t - ブチルスルフィニル ) である。

10

20



反応スキーム7

30

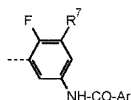
## 【 0 0 7 7 】

## 実験手順 8

式 ( V I I ) に係る中間化合物を、反応スキーム ( 8 ) に従って中間体 ( X I I I ) から出発する 6 段階で調製することができる。適切なアニオンの求核付加により、中間体 ( X I I I ) を中間体 ( X I I ) へと変換させることができる。このアニオンを当業者に既知の方法により生成することができ、典型的な例は、低温 ( 例えば - 7 8 等 ) で不活性溶媒 ( 例えば T H F 等 ) 中において適切な塩基 ( 例えばリチウムジイソプロピルアミド等 ) により所望のアセテート ( 例えば t e r t - ブチルアセテート等 ) を処理すること、または炭素 - 臭素結合中への亜鉛の挿入を促進するのに十分高い温度 ( 例えば 4 0 等 ) で不活性溶媒 ( 例えば T H F 等 ) 中において C u ( I ) の存在下にて亜鉛により対応する - プロモアセテートを処理することである。次いで、このアニオンの溶液を、円滑な反応を可能にする温度 ( 例えば - 7 8 または 0 等 ) にて中間体 ( X I I I ) の適切な溶媒 ( 例えば T H F ) 溶液と反応させて、中間体 ( X I I ) を得ることができる。 t e r t - ブチルスルフィニル基が R - 配置を有する中間体 ( X I I I ) を使用して、

40

## 【 化 1 8 】

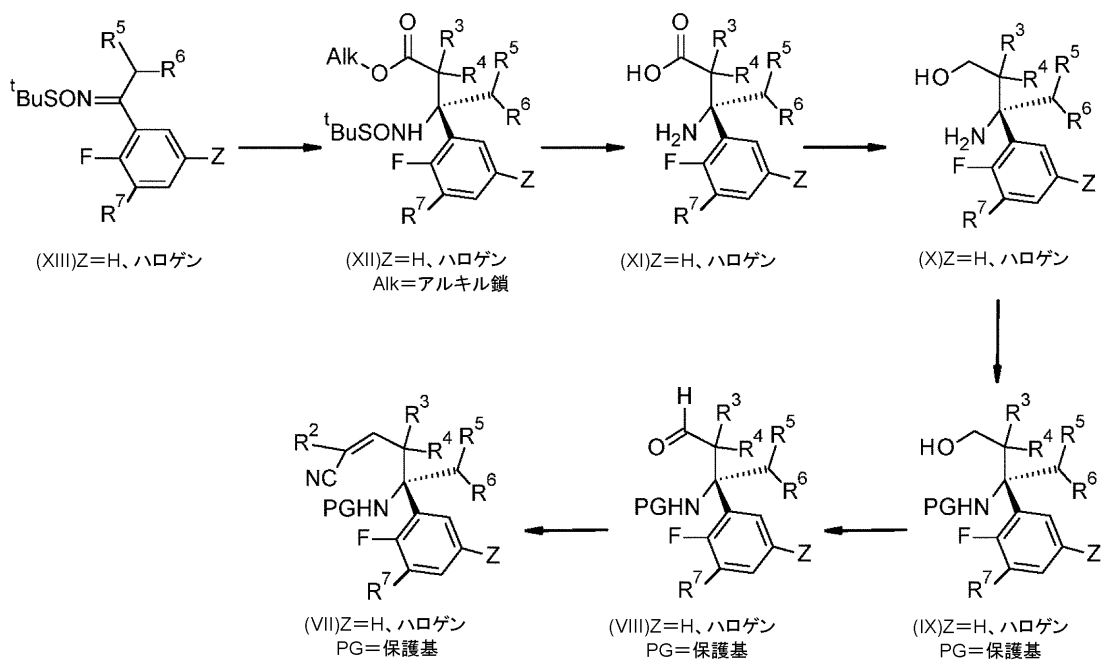


50

部分が（太い楔型  
【化 1 9】

で示す結合により）図面の平面の上方に突出しているキラリティーを富化させることができる。次いで、適切な酸（例えば塩酸等）を選択することにより、中間体（X I I）はワンポットでエステル加水分解および窒素保護基の除去を受けて、中間体（X I）を得ることができる。温度条件下で（例えば5時間にわたり80℃で）この反応を開始することにより、この反応の結果を改善することができる。その後、標準的な還元剤（例えばT H F中のボラン等）による処理によって中間体（X I）を対応するアルコールへと還元させて、中間体（X）を得ることができる。当業者に既知の方法により（例えば、塩基（例えばトリエチルアミンまたは炭酸水素ナトリウム等）の存在下で適切な無水物（例えばトリフルオロ酢酸無水物またはtert-ブトキシカルボニル無水物（B O C - 無水物）等）により中間体（X）（適切な溶媒（例えばD C MまたはT H F等）に溶解している）を処理することによって）中間体（X）のアミノ基を保護することができる。その後、標準的な酸化剤（例えば不活性溶媒（例えばD C M等）中のD e s s - M a r t i nペルヨージナン等）により、保護された中間体（I X）をアルデヒド（V I I I）へと酸化させることができる。最後に、不活性溶媒（例えばM e O H等）中の触媒（例えば酸化マグネシウム等）の存在下での適切な活性水素成分（例えばマロノニトリルまたは2-（メチルスルホニル）アセトニトリル等）によるK n o e v e n a g e l縮合によって、中間体（V I I）を中間体（V I I I）へと変換させることができる。反応スキーム（8）では、変数は全て式（I）と同様に定義されており、Zは水素またはハロゲンであり、P Gは保護基であり、A l kは適切なアルキル鎖（例えばエチル）である。

【化 2 0】



反応スキーム8

【 0 0 7 8】

実験手順 8 - A

10

20

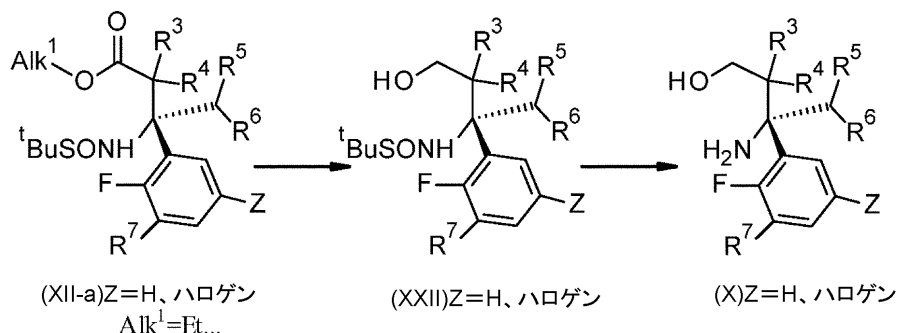
30

40

50

あるいは、式 (X) に係る中間化合物を、反応スキーム (8 - a) に従って、 $\text{Alk}^1$  が適切なアルキル鎖 (例えばエチル等) である中間体 (XII - a) から出発する 2 段階で得ることができる。円滑な反応を可能にする温度 (例えば 0 等) での不活性溶媒 (例えば THF 等) 中のエステル還元剤 (例えば水素化ホウ素リチウム等) による中間体 (XII - a) の処理により中間体 (XXII) が得られ、この中間体 (XXII) は、不活性溶媒 (例えば MeOH 等) 中の適切な酸 (例えば HCl 等) による処理によって中間体 (X) へとさらに脱保護され得る。反応スキーム (8 - a) では、変数は全て式 (I) と同様に定義されており、Z は水素またはハロゲンであり、 $\text{Alk}^1$  は適切なアルキル鎖 (例えばエチル) である。

【化 2 1】



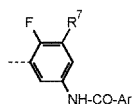
反応スキーム8-a

【0079】

#### 実験手順 9

式 (VII - a) に係る中間化合物を、反応スキーム (9) に従って、中間体 (XII - a) から出発する 3 段階で調製することができる。中間体 (XII - a) (適切な溶媒 (例えば DCM 等) に溶解している) を低温 (例えば -50 等) で適切な求核試薬 (例えばアリルマグネシウムブロミド等) と反応させて、中間体 (XXI) を得ることができる。tert - ブチルスルフィニル基が R - 配置を有する中間体 (XII - a) を使用して、

【化 2 2】



部分が (太い楔型

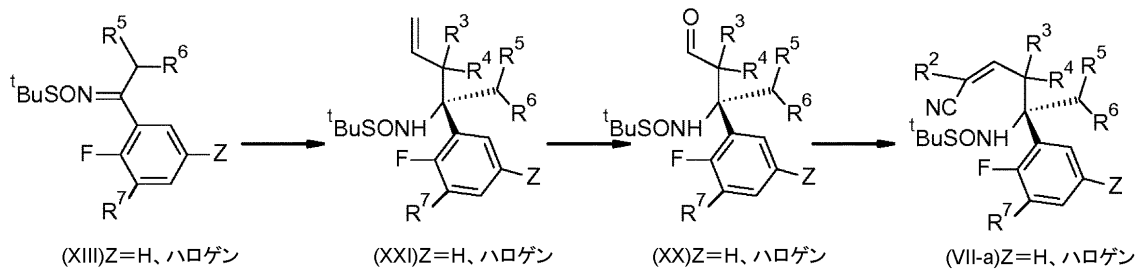
【化 2 3】



で示す結合により) 図面の平面の上方に突出しているキラリティーを富化させることができる。標準的な方法 (例えば低温 (例えば 0 等) でのオゾン分解) による、新たに取り付けられた二重結合の酸化的切断により中間体 (XX) を得、最後に、この中間体 (XX) を、不活性溶媒 (例えば MeOH 等) 中の触媒 (例えば酸化マグネシウム等) の存在下での適切な活性水素成分 (例えばマロノニトリルまたは 2 - (メチルスルホニル) アセトニトリル等) による Knoevenagel 縮合によって中間体 (VII - a) へと変換させることができる。反応スキーム (9) では、変数は全て式 (I) と同様に定義され、

Z は水素またはハロゲンである。

【化 2 4】



10

反応スキーム9

【 0 0 8 0】

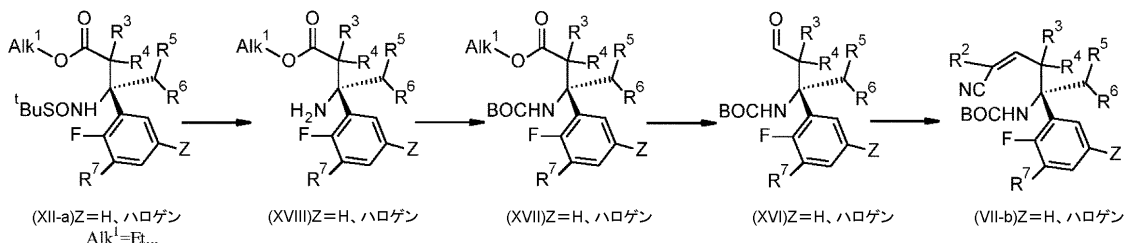
実験手順 1 0

式 (V I I - b) に係る中間化合物を、反応スキーム (1 0) に従って、中間体 (X I I - a) から出発する 4 段階で調製することができる。標準的な脱保護技術により (例えば酸 (例えば H C l 等) で中間体 (X I I - a) (適切な溶媒 (例えば M e O H) に溶解している) を処理することにより)、中間体 (X I I - a) を脱保護して遊離アミノ中間体 (X V I I I) を得ることができる。中間体 (X V I I I) を当業者に既知の条件に提示することにより (例えば、B O C 供給源 (例えば B O C 無水物等) で中間体 (X V I I I) (適切な溶媒 (例えば M e O H 等) に溶解している) を処理することにより)、モノ - B O C 誘導中間体 (X V I I) への変換を達成することができる。この温度を例えば 7 時間にわたり例えば 6 0 まで上昇させることにより、反応の結果を改善することができる。選択的還元剤 (例えば、低温 (例えば - 7 8 等) での水素化ジイソブチルアルミニウムまたは低温 (例えば 0 等) での水素化ホウ素リチウム等) により、中間体 (X V I I) (適切な溶媒 (例えば D C M または T H F 等) に溶解している) を対応するアルデヒド (X V I) へと還元させることができる。標準的な酸化剤により (例えば D C M 中の D e s s - M a r t i n ペルヨージナンを使用することにより)、生じ得る過剰還元アルコール副生成物を中間体 (X V I) へと戻すことができる。最後に、適切な溶媒 (例えば M e O H 等) 中の触媒 (例えば酸化マグネシウム等) の存在下での適切な活性水素成分 (例えばマロノニトリルまたは 2 - (メチルスルホニル) アセトニトリル等) による K n o e v e n a g e l 縮合によって、中間体 (X V I) を中間体 (V I I - b) へと変換させることができる。反応スキーム (1 0) では、変数は全て式 (I) と同様に定義されており、Z は水素またはハロゲンであり、A l k<sup>1</sup> は適切なアルキル鎖である。

20

30

【化 2 5】



40

反応スキーム10

【 0 0 8 1】

薬理学

50



本発明の化合物およびその薬学的に許容される組成物はBACEを阻害し、したがって、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、老衰、認知症、レビー小体型認知症、脳アミロイド血管症、多発梗塞性認知症、ダウン症候群、パーキンソン病に伴う認知症、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、HIV疾患による認知症、頭部外傷による認知症、ハンチントン病による認知症、ピック病による認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症、前頭側頭型認知症、ボクサー認知症、およびアミロイドに伴う認知症の処置または防止に有用であり得る。

【0082】

本明細書で使用する場合、「処置」という用語は、疾患の進行を遅延、中断、阻止または停止し得る全てのプロセス、または症状の軽減を指すものとするが、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではない。

10

【0083】

本発明はまた、AD、MCI、老衰、認知症、レビー小体型認知症、脳アミロイド血管症、多発梗塞性認知症、ダウン症候群、パーキンソン病に伴う認知症、アルツハイマー型認知症、およびアミロイドに伴う認知症からなる群から選択される疾患または病態の処置または防止に使用するための、一般式（I）による化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される酸付加塩もしくは塩基付加塩にも関する。

【0084】

本発明はまた、AD、MCI、老衰、認知症、レビー小体型認知症、脳アミロイド血管症、多発梗塞性認知症、ダウン症候群、パーキンソン病に伴う認知症、アルツハイマー型認知症、およびアミロイドに伴う認知症からなる群から選択される疾患または病態の処置、防止、改善、調節またはそれらのリスクの軽減に使用するための、一般式（I）による化合物、その立体異性体または薬学的に許容される酸付加塩もしくは塩基付加塩にも関する。

20

【0085】

上で既に述べたように、「処置」という用語は、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではないが、上記の障害のいずれかにおける症状の処置も指す場合がある。式（I）の化合物の有効性に鑑みて、上記の疾患のいずれか1つに罹患しているヒトを含む温血動物などの対象を処置する方法または上記の疾患のいずれか1つに罹患しているヒトを含む温血動物などの対象を防止する方法が提供される。

30

【0086】

前記方法は、式（I）の化合物、その立体異性体、その薬学的に許容される付加塩または溶媒和物の治療有効量の、ヒトを含む温血動物などの対象への投与、即ち全身投与または局所投与、好ましくは経口投与を含む。

【0087】

したがって、本発明はまた、上記の疾患のいずれかを防止および/または処置する方法であって、当該方法を必要とする対象に、本発明による化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法にも関する。

【0088】

本発明は、部位アミロイド切断酵素の活性を調整する方法であって、当該方法を必要とする対象に、治療有効量の本発明に記載のおよび請求項で定義される化合物または本発明に記載のおよび請求項で定義される医薬組成物を投与するステップを含む方法にも関する。

40

【0089】

処置方法にはまた、1日に1～4回摂取する投与計画で活性成分を投与するステップを含めることもできる。これらの処置方法では、本発明による化合物は、投与前に製剤化されるのが好ましい。本明細書で下に記載するように、好適な医薬製剤は、既知の手順により、周知の容易に入手可能な成分を使用して調製される。

【0090】

アルツハイマー病またはその症状を処置または防止するのに好適となり得る本発明の化

50

合物は、単独で投与されても、1種または複数種の追加の治療薬と併用投与されてもよい。併用治療には、式(I)の化合物および1種または複数種の追加の治療薬を含有する単一医薬投与製剤の投与、ならびに式(I)の化合物および各追加の治療薬(それ自体個別の医薬投与製剤中)の投与が含まれる。例えば、式(I)の化合物および治療薬は、患者に、錠剤またはカプセル剤などの単一経口投与組成物と一緒に投与されてもよいし、各薬剤が個別の経口投与製剤で投与されてもよい。

#### 【0091】

当業者は、本明細書に記載の疾患または病態の別の命名法、疾病分類および分類体系に精通しているであろう。例えば、American Psychiatric AssociationのDiagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 (商標))第5版は、神経認知障害群(NCD)(重度と軽度の両方)、特に、アルツハイマー病による神経認知障害、外傷性脳損傷(TBI)による神経認知障害、レビー小体病による神経認知障害、パーキンソン病による神経認知障害または血管性NCD(多発性梗塞を伴って存在する血管性NCDなど)などの用語を使用している。このような用語は、本明細書に記載する疾患または病態の一部の別の名称として当業者が使用する場合がある。

10

#### 【0092】

##### 医薬組成物

本発明はまた、アルツハイマー病(AD)、軽度認知障害、老衰、認知症、レビー小体型認知症、ダウン症候群、脳卒中に伴う認知症、パーキンソン病に伴う認知症およびアミロイドに伴う認知症などの、セクレターゼの阻害が有益である疾患を防止または処置するための組成物も提供する。治療有効量の式(I)による化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む前記組成物。

20

#### 【0093】

活性成分を単独で投与することは可能であるが、医薬組成物としてそれを提供することが好ましい。したがって、本発明はさらに、本発明による化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤とともに含む医薬組成物を提供する。担体または希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で、「許容される」ものでなければならない。

#### 【0094】

本発明の医薬組成物は、薬学の技術分野において周知の任意の方法によって調製することができる。治療有効量の特定の化合物は、活性成分として、塩基形態または付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わせられて均質な混合物にされるが、これは投与に所望される製剤の形態に応じて多種多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したものの、もしくはクリーム、ゲル、もしくはシャンプーなどを介したもののなどの局所投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に調製する際、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液剤などの経口液体製剤の場合には、例えば、水、グリコール類、油およびアルコールなど；または、散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、固体担体、例えば、デンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの、通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固体医薬担体が当然使用される。非経口組成物の場合、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を助ける他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤を調製してもよい。注射用懸濁剤も調製することができ、その場合、適切な液体担体および懸濁化剤などを使用してもよい。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、皮膚に大きな有害作用を引き起こさない任意の性質の少量の好適な添加剤と、任意選択により組み合わせて、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択により含む。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にすることができ、および/または所望の組成物の調製に役立ち

30

40

50

得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮貼付剤として、スポットオン製剤として、または軟膏剤として投与することができる。

【0095】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書および特許請求の範囲で使用する単位剤形とは、単位投与量として好適な、物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果が生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。このような単位剤形の例として、錠剤（割線入り錠剤またはコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、散剤小包、カシェ剤、注射用溶液剤または懸濁剤、小さじ量および大さじ量など、ならびにこれらの複数分割量（*segregated multiple*）がある。

10

【0096】

正確な投与量および投与頻度は、当業者に周知のとおり、使用される式（I）の特定の化合物、処置される特定の病態、処置される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態、ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬に依存する。さらに、前記有効1日量が、処置される対象の応答に応じて、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、低減または増加されてもよいことは明らかである。

【0097】

投与方式に応じて、医薬組成物は、活性成分を0.05~99重量%、好ましくは0.1~70重量%、より好ましくは0.1~50重量%、および薬学的に許容される担体を1~99.95重量%、好ましくは30~99.9重量%、より好ましくは50~99.9重量%含むことになる。パーセンテージは全て組成物の総重量に基づくものである。

20

【0098】

本化合物は、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したものの、もしくはクリーム、ゲルもしくはシャンプーなどを介したものの局所投与のために使用することができる。本化合物は経口投与されるのが好ましい。正確な投与量および投与頻度は、当業者に周知のとおり、使用される式（I）による特定の化合物、処置される特定の病態、処置される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態、ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬に依存する。さらに、前記有効1日量が、処置される対象の応答に応じて、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、低減または増加されてもよいことは明らかである。

30

【0099】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる式（I）の化合物の量は、処置される疾患、哺乳動物種および特定の投与方式に応じて変動するであろう。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物についての好適な単位用量は、例えば、好ましくは0.1mg~約1000mgの活性化合物を含有し得る。好ましい単位用量は1mg~約500mgである。より好ましい単位用量は1mg~約300mgである。より一層好ましい単位用量は1mg~約100mgである。このような単位用量は、70kgの成人の総投与量が、1回の投与につき、対象の体重1kg当たり0.001~約15mgの範囲になるように、1日に1回超、例えば1日に2回、3回、4回、5回または6回投与することができるが、好ましくは1日に1回または2回である。好ましい投与量は、1回の投与につき、対象の体重1kg当たり0.01~約1.5mgであり、このような治療は数週間または数カ月間、場合により数年間にわたり得る。しかし、当然のことながら、当業者によく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性；処置される個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与時間および投与経路；排泄率；以前投与された他の薬物；ならびに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することになる。

40

【0100】

典型的な投与量は、1mg~約100mgの錠剤もしくは1mg~約300mgの錠剤

50

を1錠、1日1回もしくは1日数回服用、または活性成分の含量を比例的に多く含有する徐放カプセル剤もしくは錠剤を1つ、1日1回服用とすることができる。徐放効果は、異なるpH値で溶解するカプセル材料により、浸透圧で徐々に放出するカプセルにより、または他の既知の任意の放出制御手段により得ることができる。

#### 【0101】

当業者には明らかなことであろうが、これらの範囲外の投与量を使用することが必要となる場合があり得る。さらに、臨床医または処置医が、個々の患者の応答に応じて、治療を開始、中断、調整または終了する方法および時を知っているであろうことにも留意されたい。

#### 【0102】

上記の組成物、方法およびキットについて、当業者には、それぞれに使用するのに好ましい化合物は、上記で好ましいと記載されている化合物であることが分かるであろう。組成物、方法およびキットについてより一層好ましい化合物は、下記の非限定的な実施例で提供される化合物である。

#### 【実施例】

#### 【0103】

##### 実験の部

以下では、「m.p.」という用語は融点を意味し、「min」は分を意味し、「aq.」は水溶液を意味し、「r.m.」または「RM」は反応混合物を意味し、「r.t.」または「RT」は室温を意味し、「rac」または「RS」はラセミを意味し、「sat.」は飽和を意味し、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーを意味し、「SFC-MS」は超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析法を意味し、「LC-MS」は液体クロマトグラフィー/質量分析法を意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味し、「RP」は逆相を意味し、「UPLC」は超高速液体クロマトグラフィーを意味し、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し、「DSC」は示差走査熱量測定を意味し、「SQD」はシングル四重極検出器を意味し、「QTOF」は四重極-飛行時間を意味し、「BEH」は架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッドを意味し、「CSH」はチャージ表面ハイブリッドを意味し、「R<sub>t</sub>」は保持時間(単位は分)を意味し、「[M+H]<sup>+</sup>」は化合物のプロトン付加質量の遊離塩基を意味し、「wt」は重量を意味し、「LiHMDs」はリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを意味し、「M」はモル濃度を意味し、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「TMSCl」はトリメチルシリルクロリドを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「MeCN」はアセトニトリルを意味し、「BuLi」はブチルリチウムを意味し、「h」は時間を意味し、「Et<sub>2</sub>O」はジエチルエーテルを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「KF」はフッ化カリウムを意味し、「MTBE」はメチ tert -ブチルエーテルを意味し、「BH<sub>3</sub>・THF」はボラン-テトラヒドロフラン複合体を意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「Et<sub>3</sub>N」はトリエチルアミンを意味し、「org.」は有機を意味し、「OL」は有機層を意味し、「N」は規定度を示し、「MeI」はヨードメタンを意味し、「AcCl」は塩化アセチルを意味し、「O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>」はオゾン/酸素混合物を意味し、「sol.」は溶液を意味し、「BOC」は tert -ブトキシカルボニルを意味し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを意味し、「Pd/C」は炭素上のパラジウムを意味し、「AlMe<sub>3</sub>」はトリメチルアルミニウムを意味し、「EtOH」はエタノールを意味し、「iPrNH<sub>2</sub>」はイソプロピルアミンを意味し、「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味し、「NH<sub>4</sub>Ac」は酢酸アンモニウムを意味し、「iPrOH」はイソプロパノールを意味し、「EDCI」は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを意味し、「Sudan III」は1-(4-(フェニルジアゼニル)フェニル)アゾナフタレン-2-オールを意味し、「DIBAL」は水素化ジイソブチルアルミニウムを意味し、「TFA」はトリフルオロ酢酸を意味し、「ACN」はアセトニトリルを意味し、「NP」は順相を意味する。

#### 【0104】

「R S」という表記が本明細書で示されている場合は常に、別途指示しない限り、化合物が示した中心でのラセミ混合物であることを意味する。一部の化合物での中心の立体化学的配置は、この混合物が分離された場合に「R」または「S」と指定されており、一部の化合物に関して、示した中心での立体化学的配置は、この化合物自体が単一の立体異性体として単離されており且つ鏡像異性的に/ジアステレオ異性的に純粋ではあるが絶対立体化学が決定されていない場合に「\* R」または「\* S」と指定されている。本明細書で報告している化合物の鏡像体過剰率を、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）によるラセミ混合物の分析と、その後の分離鏡像異性体のSFC比較とにより決定した。

#### 【0105】

キラル中心の絶対配置（Rおよび/またはSとして示す）を理論的に説明することができる。全ての最終化合物の合成は、文献の前例（例えば中間体20）と一致する既知の絶対配置の中間体から出発した、または適切な合成手順（例えば、中間体3でのEllmanのスルホンアミド（Ellman's sulfonamide）の形成）から得た。次いで、さらなる立体中心の絶対配置の割り当てを、標準的なNMR法により割り当てることができた。

10

#### 【0106】

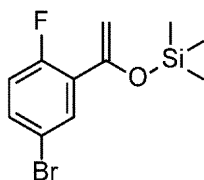
A．中間体の調製

実施例 A 1

中間体 1 の調製

#### 【化26】

20



LiHMDSのTHF（2L）混合物（THF中に1M、719mL、719mmol）を30分にわたり-78℃で撹拌した。5'-ブromo-2'-フルオロアセトフェノン（120g、553mmol）を40分かけて-78℃で滴下し、次いでこの反応混合物を10分にわたり-78℃で撹拌した。TMSCl（78g、719mmol）を40分かけて-78℃で添加し、続いてこの反応混合物を30分にわたり25℃で撹拌した。氷/水中のNH<sub>4</sub>ClおよびEtOAcを添加した。この混合物をEtOAcで抽出し、有機層を乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して粗生成物（155g、純度90%、87%）を得た。

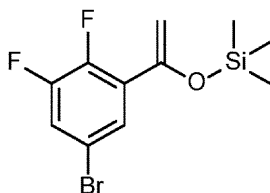
30

#### 【0107】

中間体 66 の調製

#### 【化27】

40



1-(5-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-エタノン[1600511-63-4]から出発して、I-1の調製に関して説明したものと類似の手順に従ってI-66を合成した。

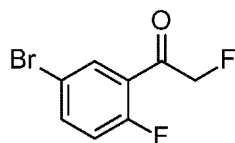
50

## 【0108】

## 実施例 A 2

## 中間体 2 の調製

## 【化 2 8】



10

MeCN (1.5 L) 中の中間体 1 (310 g、1.071 mol) を 5℃ まで冷却した。Selectfluor (商標) (417.4 g、1.178 mol) を少量ずつ (portion wise) 添加し、この反応混合物を 5 分にわたり 5℃ で攪拌し、次いで 80 分にわたり 25℃ で攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ、ろ過し、次いで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ; 石油エーテル / EtOAc 100 / 0 から 20 / 1 へ) で精製して所望の生成物 (242 g、純度 90%、85%) を得た。

## 【0109】

20

## 中間体 2 の調製の代替法 (1)

窒素下にて -70℃ で、ジイソプロピルアミン (7 mL、50 mmol) の THF (125 mL) 溶液に BuLi (ヘキサン中に 2.5 M、20 mL、50 mmol) を滴下した。30 分後、4-ブロモフルオロベンゼン (5 mL、45.5 mmol) を滴下し、この反応混合物を -70℃ で 30 分にわたり攪拌した。次いでフルオロ酢酸エチル (5.3 mL、54.6 mmol) を添加し、この反応混合物を 1 時間にわたり -70℃ で攪拌した。この反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液に注ぐことにより反応を停止させた。生成物を Et<sub>2</sub>O で抽出し、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / DCM 100 / 0 から 0 / 100 へ) で精製した。所望の画分を回収し、溶媒を真空中で蒸発させて生成物を淡黄色固体 (5.1 g、48%) として得た。

30

## 【0110】

## 中間体 2 の調製の代替法 (2)

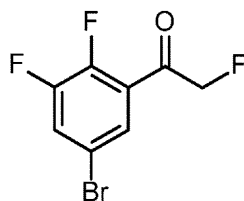
室温で、KF (1.182 g、20 mmol) の MeCN (4 mL) 攪拌混合物に 18-クラウン-6 (185 mg、0.7 mmol) を添加した。この反応混合物を 30 分にわたり 90℃ で攪拌し、次いで 5-ブロモ-2-フルオロフェナシルブロミド (2.959 g、10 mmol) を少量ずつ添加した。この反応混合物を 18 時間にわたり 90℃ で攪拌し、次いで室温に到達させ、溶媒を真空中で除去した。残留物を水と EtOAc との間で分配し、有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / DCM 100 / 0 から 60 / 40 へ) で精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して所望の生成物 (1.1 g、47%) を得た。

40

## 【0111】

## 中間体 67 の調製

【化 2 9】



10

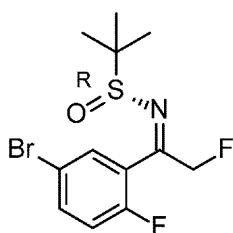
I - 6 6 ( 1 3 . 2 g、4 2 . 9 4 m m o l ) から出発して、中間体 2 の調製に関して説明したもの（最初の方法）と類似の手順に従って I - 6 7 を合成した（収率 4 3 %）。

【 0 1 1 2】

実施例 3

中間体 3 の調製

【化 3 0】



20

中間体 2 から出発して国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 4 3 4 1 A 1 号パンフレットで説明されているものと類似の手順に従って中間体 3 を調製した。この段階では二重結合の立体化学を決定しなかった。

【 0 1 1 3】

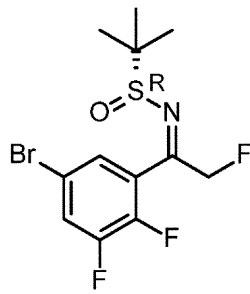
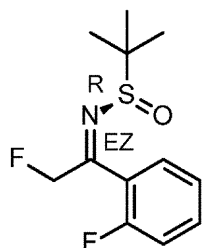
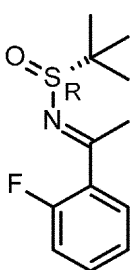
中間体 6 8 ~ 7 0 の調製

30

以下に示す出発物質から I - 3 と類似の方法で中間体 6 8 ~ 7 0 を調製した。

【 0 1 1 4】

【表 1】

中間体	出発物質
 I-68	I-67
 I-69	2-フルオロ-1-(2-フルオロフェニル)- エタノン
 I-70	1-(2-フルオロフェニル)-エタノン

10

20

30

## 【0115】

実施例 A 4

中間体 6 の調製

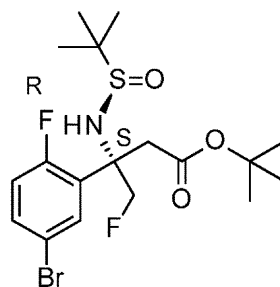
以下に報告する 3 段階手順のいずれかに従って中間体 6 を調製することができる。

## 【0116】

手順 1 :

1) 中間体 4 の調製

## 【化 3 1】



40

ジイソプロピルアミン (2.69 g、26.6 mmol) の THF (50 mL) 混合物を窒素下にて -78 で攪拌した。BuLi (ヘキサン中に 2.5 M、10.6 mL、2

50



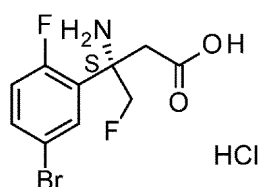
6.6 mmol) を滴下し、この反応混合物を 15 分にわたり -78 で撹拌した。tert-ブチルアセテート (3.09 g、26.6 mmol) を滴下し、この混合物を 30 分にわたり撹拌した。中間体 3 (5 g、13.3 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下し、この混合物を TLC が反応の完了を示すまで 3 時間にわたり -78 で撹拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液で停止させ、続いて EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで濃縮して粗物質を得、この粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカ; 石油エーテル / EtOAc 50 / 1 から 10 / 1 へ) で精製して所望の生成物を油状物 (4 g、純度 90%、60%) として得た。

【0117】

2) 中間体 5 の調製

10

【化 3 2】



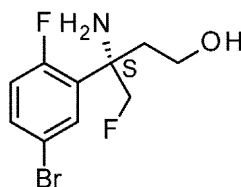
中間体 4 (200 g、396.15 mmol) をジオキサン中の HCl (4 M、1.5 L) に溶解させた。この反応混合物を LC-MS が反応の完了を示すまで 80 で 5 時間にわたり撹拌し、次いで室温まで冷却した。固体を回収し、MTBE で洗浄し (2 回 x 1 L)、真空中で乾燥させて中間体 5 を HCl 塩 (130 g、純度 93%、92%) として得た。

20

【0118】

3) 中間体 6 の調製

【化 3 3】



30

中間体 5 (70 g、211.8 mmol) の THF (120 mL) 混合物を窒素下に 0 で撹拌した。BH<sub>3</sub>・THF (1 M、800 mL、800 mmol) を滴下し、この反応物を 3 時間にわたり室温で撹拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> (200 g) および氷 (2 kg) 中に注いだ。EtOAc (1 L) を添加し、この混合物を室温で撹拌し、次いで EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。真空中での揮発性物質の除去により所望の化合物 (55 g) を得た。このバッチを、使用前にカラムクロマトグラフィーで精製して塩酸で結晶化した (例として本明細書の以下を参照されたい)。

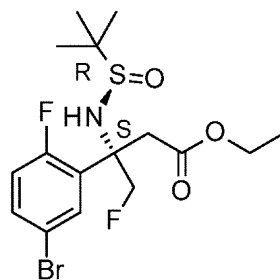
40

【0119】

手順 2 :

1) 中間体 7 の調製

## 【化 3 4】



10

還流冷却器および添加漏斗を備える 250 mL の三つ口丸底フラスコを完全に乾燥させ、次いで Zn 粉末 (11.6 g、177.4 mmol) および CuCl (1.756 g、17.74 mmol) を入れた。これら 2 種の固体を緩やかな窒素流下で混合した。乾燥 THF (40 mL) を添加して薄黒いスラリーを生成した。この結果として得られた反応混合物を加熱して還流させ、30 分にわたり激しく撹拌した。次いで、加熱浴を取り除いたが激しい撹拌を維持し、添加漏斗に乾燥 THF (20 mL) 中のプロモ酢酸エチル (4.92 mL、44.35 mmol) を入れた。この溶液を、溶媒の還流が始まるまで緩やかに且つ注意深く滴下した。次いで、制御可能な還流を維持する速度で添加を続けた。添加が完了すると、この反応混合物を室温でさらに 30 分にわたり撹拌し、次いで 30 分にわたり 50 で撹拌した。この混合物を 0 まで冷却した後、添加漏斗に中間体 3 (6 g、17.74 mmol) および乾燥 THF (20 mL) を入れた。次いで、この溶液を反応混合物に滴下して 0 でさらに 4 時間にわたり撹拌した。続いて、Celite (登録商標) のパッドに通してろ過し、Zn およびフィルターパッドを Et<sub>2</sub>O で洗浄して (× 2 回) 混合物を得、この混合物を 0.25 M の HCl 水溶液で洗浄し、次いで NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液で洗浄し (× 2 回)、最後に塩水で洗浄した。乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) および真空中での濃縮後、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM) で精製して所望の生成物を黄色油状物 (7.19 g、95%) として得た。

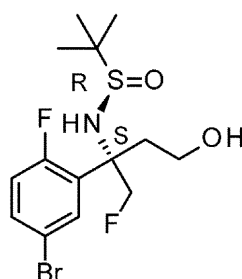
20

## 【0120】

## 2) 中間体 8 の調製

30

## 【化 3 5】



40

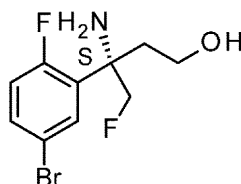
0 にて窒素下で、中間体 7 (773 mg、1.813 mmol) の THF (8 mL) 溶液に LiBH<sub>4</sub> (THF 中に 2 M、1.81 mL、3.626 mmol) を滴下した。この反応混合物を 30 分にわたり 0 で撹拌し、室温で 2 時間にわたり撹拌し、次いで水 (10 mL) 中の酢酸 (0.4 mL) で注意深く停止させた。EtOAc を添加し、EtOAc で水層を抽出し、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮して粗物質を得、この粗物質をそのまま後の反応ステップで使用した (696 mg、定量)。

## 【0121】

## 3) 中間体 6 の調製

50

## 【化 3 6】



中間体 8 ( 6 9 6 m g 、 1 . 8 1 m m o l ) の M e O H ( 5 . 8 m L ) 溶液に H C l ( ジオキサン中に 4 M 、 5 . 8 m L ) を添加し、この混合物を 1 時間にわたり室温で撹拌し、次いで真空中で濃縮し、トルエンと共蒸発させて粗物質を得、この粗物質を後のステップでさらに精製することなく使用した ( 5 0 7 m g 、 定量 ) 。

10

## 【 0 1 2 2 】

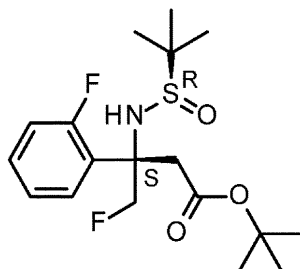
中間体 6 1 5 g のバッチを、勾配 ( D C M / M e O H 中の 7 N  $NH_3$  、 1 : 0 から 9 : 1 へ ) を使用するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物画分を蒸発させて透明なガラスを生成し、このガラスを 6 N H C l / 2 - プロパノールに溶解させ、蒸発乾固し、2 - プロパノールに再び溶解させた。結果として得られた結晶をろ過し、乾燥させて中間体 6 ( 1 3 . 5 g 、 H C l 塩 ) を得た。

20

## 【 0 1 2 3 】

4 ) 中間体 7 1 の調製

## 【化 3 7】



30

ジイソプロピルアミン ( 1 5 6 . 1 g 、 1 . 5 4 m o l ) の T H F ( 1 L ) 撹拌溶液に、 $N_2$  下にて 7 8 で n - B u L i ( 6 1 7 . 0 m L 、 1 . 5 4 m o l ) を滴下し、この混合物を 3 0 分にわたり 7 8 で撹拌し、続いて t e r t - ブチルアセテート 1 7 9 . 2 g 、 1 . 5 4 m o l ) を滴下し、この混合物を 3 0 分にわたり撹拌した。次いで塩化チタントリイソプロポキシド ( 1 . 5 4 L 、 1 . 5 4 m o l ) を滴下し、この混合物を 5 0 分にわたりさらに撹拌した。

## 【 0 1 2 4 】

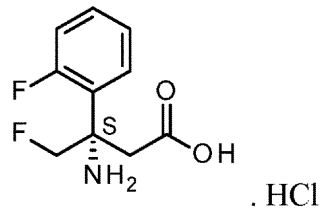
I - 6 9 ( 1 6 0 g 、 0 . 6 2 m o l ) の T H F 溶液を滴下し、この混合物を 3 時間にわたり撹拌した。この反応を  $NH_4Cl$  飽和溶液 ( 2 L ) で停止させ、E t O A c で抽出した ( 3 回  $\times$  3 L ) 。まとめた有機層を乾燥させ (  $Na_2SO_4$  ) 、ろ過し、蒸発させて粗物質を得、この粗物質をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル ; 石油エーテル / E t O A c 5 / 1 ) で精製して I - 7 1 ( 1 3 5 g 、 5 3 % ) を白色固体として得た。

40

## 【 0 1 2 5 】

5 ) 中間体 7 2 の調製

【化 3 8】

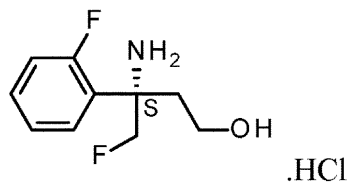


I - 7 1 から出発して、I - 5 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 7 2 を合成した。

【 0 1 2 6】

6) 中間体 7 3 の調製

【化 3 9】



20

I - 7 2 から出発して、I - 6 (手順 1) の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 7 3 を合成した。

【 0 1 2 7】

中間体 7 4 ~ 7 5 の調製

以下に示す出発物質から I - 7 と類似の方法で中間体 7 4 ~ 7 5 を調製した。

【 0 1 2 8】

【表 2】

中間体	出発物質
<p>I-74</p>	I-68
<p>I-75</p>	I-69

30

40

50

## 【 0 1 2 9 】

あるいは、I - 75 を以下のように合成した

LDA (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中に 2 M、100 mL、200 mmol) の THF (450 mL) 溶液に、- 78 でメトキシ酢酸エチル (25 mL、208.9 mmol) を添加した。この溶液を 30 分にわたり攪拌し、続いてクロロトリイソプロポキシチタン (IV) (200 mL、200 mmol) を滴下した。この溶液をさらに 30 分にわたり攪拌し、続いて - 78 で I - 69 (24.5 g、79.5 mmol) の THF (450 mL) 溶液を添加した。この溶液を 2 時間にわたりこの温度で攪拌した。この反応混合物に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を添加し、10 分にわたり攪拌し、dicallite (登録商標) を添加した後にこの反応混合物をろ過し、フィルタケーキを EtOAc ですすいだ。水層を分離して EtOAc で抽出し、まとめた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカでフィルタを満たした; ヘプタン / EtOAc 8 / 2 から 3 / 7 へ) で精製した。生成物を含む画分を濃縮し、55 にて真空オーブン中で一晚乾燥させて、I - 75 (29.2 g、97%、純度 78%) を橙色油状物として得た。

10

## 【 0 1 3 0 】

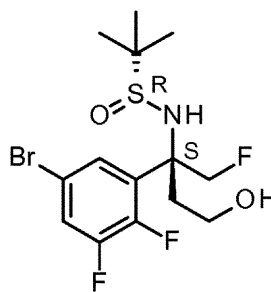
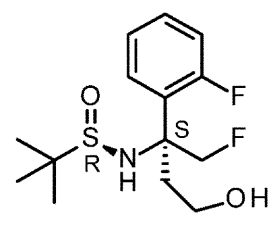
中間体 76 ~ 77 の調製

以下に示す出発物質から I - 8 と類似の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 1 3 1 】

## 【 表 3 】

20

中間体	出発物質
 <p>I-76</p>	I-74
 <p>.C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> I-77</p>	I-75

30

40

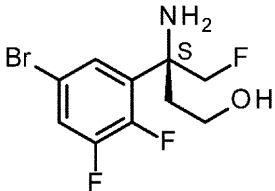
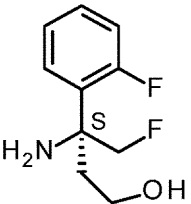
## 【 0 1 3 2 】

中間体 78 および 73 の調製 (代替手順)

以下に示す出発物質から I - 6 (手順 2) と類似の方法で中間体 78 および 73 を調製した。

## 【 0 1 3 3 】

【表 4】

中間体	出発物質
 <p style="text-align: center;">.HCl I-78</p>	I-76
 <p style="text-align: center;">I-73</p>	I-77

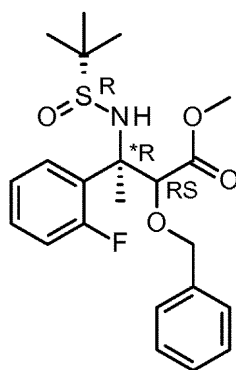
10

## 【0134】

中間体 79 の調製

20

## 【化 40】



30

メチル 2 - (ベンジルオキシ) アセテート ([31600-43-8]、20 g、88 . 79 mmol) の乾燥 THF (分子ふるい用、130 mL) 溶液に、- 78 で LDA (THF / ヘキサン中に 2 M、8 . 57 g、35 . 52 mmol) を滴下した。この溶液を 30 分にわたり - 78 で撹拌した。塩化チタントリイソプロポキシド (ヘキサン中に 1 M、90 mL、90 mmol) を滴下し、結果として生じた混合物を - 78 でさらに 55 分間撹拌した。この溶液に I - 70 (8 . 57 g、35 . 52 mmol) の乾燥 THF (60 mL) 溶液を緩やかに添加し、10 分にわたり - 78 で撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液を緩やかに添加した。この混合物を celite (登録商標) でろ過し、EtOAc で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下で蒸発させて残留物を得、この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / ヘプタン 10 / 90 から 60 / 40 へ) で精製して I - 79 (13 . 5 g、90 %、ジアステレオマーの 26 : 74 混合物) を黄色油状物として得た。

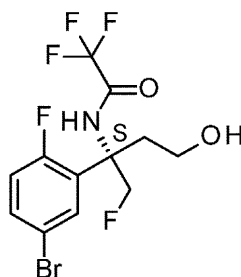
40

## 【0135】

実施例 A 5

中間体 9 の調製

## 【化 4 1】



10

中間体 6 ( 3 . 2 0 g 、 1 1 . 4 2 m m o l ) の D C M ( 1 . 9 m L ) 溶液に 0 で E t <sub>3</sub> N を添加し、続いてトリフルオロ酢酸無水物を滴下した。結果として得られた混合物を L C - M S がほぼ完全な変換を示すまで 7 時間にわたり室温で撹拌した。水を添加し、有機層を分離し、1 N H C l で洗浄し、次いで塩水と N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液との混合物で洗浄した。乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、溶媒を蒸発させて黄色結晶を生成し、この黄色結晶を真空中で乾燥させた ( 4 . 4 2 g 、 純度 9 6 % 、 9 9 % ) 。

## 【 0 1 3 6 】

中間体 9 を中間体 6 塩酸塩からも調製した：

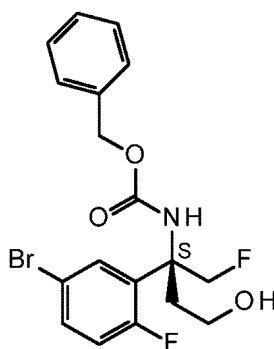
中間体 6 . H C l ( 1 2 . 5 g 、 4 0 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 1 . 5 m L 、 8 3 m m o l ) の D C M ( 1 2 6 . 5 m L ) 溶液に、0 でトリフルオロ酢酸無水物 ( 6 . 0 m L ( 4 3 . 4 m m o l ) ) を添加した。結果として得られた混合物を一晩室温で撹拌した。1 N H C l を添加して層を分離し、次いで 1 N の N a O H を添加して層を分離した。有機層を N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、蒸発させて中間体 9 ( 1 1 . 5 g 、 7 7 % ) を白色固体として得た。

20

## 【 0 1 3 7 】

中間体 4 0 の調製

## 【化 4 2】



30

40

機械的に撹拌している三つ口丸底フラスコ中で中間体 6 ( 3 5 . 5 g 、 1 1 2 m m o l ) を脱塩水 ( 2 1 3 m L ) に溶解させた。炭酸ナトリウム ( 2 3 . 8 g 、 2 2 4 m m o l ) を添加し、この混合物を 0 まで冷却した。次いでクロロギ酸ベンジル ( 2 4 . 0 m L 、 1 6 8 m m o l ) を添加し、この反応物を 1 6 時間にわたり機械的撹拌を使用して撹拌した。次に、この反応物をろ過した。水層を廃棄した。フィルタケーキをヘプタンで粉碎し、ろ過し、真空中で乾燥させて中間体 4 0 を白色固体 ( 4 2 . 2 g 、 9 1 % ) として得た。

## 【 0 1 3 8 】

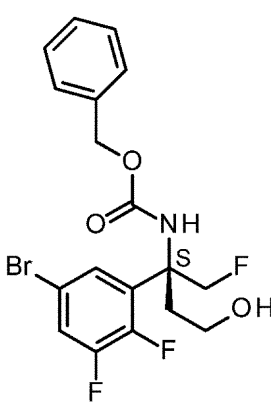
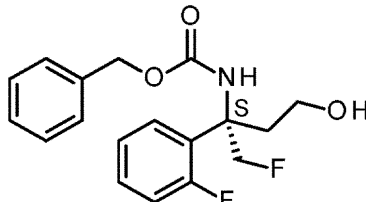
中間体 8 0 ~ 8 1 の調製

以下に示す出発物質から I - 4 0 と類似の方法で中間体 8 0 ~ 8 1 を調製した。

50

【 0 1 3 9 】

【 表 5 】

中間体	出発物質
 <p>I-80</p>	I-78
 <p>I-81</p>	I-73

10

20

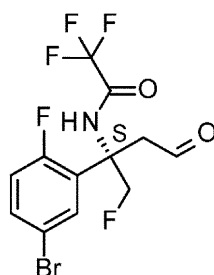
【 0 1 4 0 】

実施例 A 6

中間体 10 の調製

【 化 4 3 】

30



中間体 9 ( 4 . 4 g 、 1 1 . 2 3 m m o l ) の D C M ( 8 0 m L ) 溶液に、D e s s - M a r t i n ペルヨージナン ( 1 1 . 4 3 g 、 2 6 . 9 5 m m o l ) を少量ずつ添加した。この反応物を室温で撹拌した。4 時間後、L C - M S は部分的変換を示した。別の 1 . 2 当量の D e s s - M a r t i n 試薬を少量ずつ添加し、この混合物を 2 時間にわたり撹拌した。L C M S は完全な変換を示した。この反応物を室温で一晩撹拌しつつ、N a H C O <sub>3</sub> 飽和溶液で処理し、次いで N a H S O <sub>3</sub> の 1 0 % 溶液で処理した。次いで有機相を分離し、水相を D C M で抽出した。まとめた有機相を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; ヘプタン / E t O A c 1 0 0 / 0 から 0 / 1 0 0 へ ) で精製した。生成物画分を蒸発させて、中間体 1 0 を透明油状物 ( 3 . 7 4 g 、 8 9 % ) として生成した。

40

【 0 1 4 1 】

50



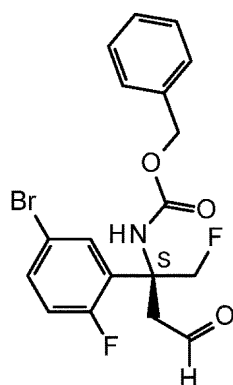
中間体 10 の追加のバッチを以下のようにも合成した：

中間体 9 ( 11.5 g、29 mmol ) の DCM ( 208.6 mL ) 溶液に Dess - Martin ペルヨージナン ( 19.5 g、46 mmol ) を少量ずつ添加した。この反応物を室温で撹拌し、次いで  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で処理し、次いで  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  の 10% 溶液で処理し、室温で 2 時間撹拌した。次いで有機相を分離し、水相を DCM で抽出した。まとめた有機相を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル； EtOAc / ヘプタン 0 / 100 から 40 / 60 ) で精製した。所望の画分を回収し、真空中で蒸発させて中間体 10 ( 10.7 g、97% ) を黄色がかったクリーム油状物として得た。

【 0142 】

中間体 41 の調製

【 化 44 】



中間体 40 ( 37 g、89 mmol ) の DCM ( 635 mL ) 溶液に Dess - Martin ペルヨージナン ( 59 g、140 mmol ) を少量ずつ添加した。この反応物を 1 時間 45 分にわたり室温で撹拌した。次に反応物を  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 ( 100 mL ) で処理し、次いで  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  飽和水溶液 ( 100 mL ) で処理し、その後、室温で 2 時間撹拌した。次いで有機相を分離し、水相を DCM で抽出した。まとめた有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル； EtOAc / ヘプタン 勾配： 0 / 100 から 40 / 60 ) で精製した。所望の画分を回収し、真空中で蒸発させて中間体 41 を黄色クリーム油状物 ( 27.5 g、75% ) として得た。

【 0143 】

中間体 82 ~ 84 および 112 の調製

以下に示す出発物質から I - 41 と類似の方法で中間体 82 ~ 84 および 112 を調製した。

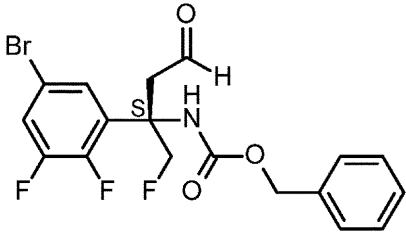
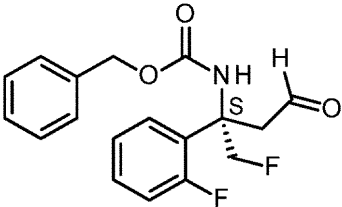
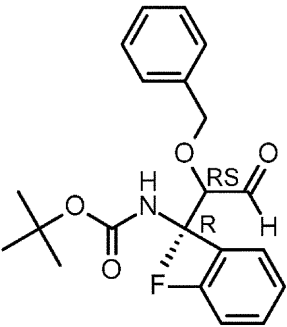
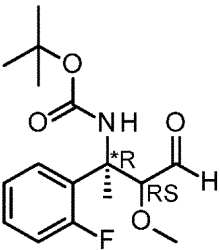
【 0144 】

10

20

30

【表 6】

中間体	出発物質
 I-82	I-80
 I-83	I-81
 I-84	I-97
 I-112	I-111

10

20

30

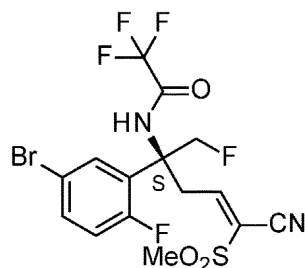
40

【 0 1 4 5 】

実施例 A 7

中間体 1 1 の調製

## 【化 4 5】



10

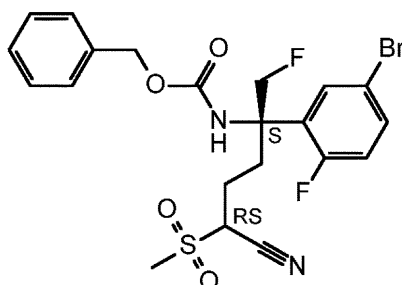
中間体 10 (3.73 g、9.97 mmol) を MeOH (56 mL) に溶解させた。MgO (243 mg、6.037 mmol) を添加し、続いて 2 - (メチルスルホニル) アセトニトリル (1.425 g、11.97 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌し、次いで dicallite (登録商標) でろ過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 0 / 100 へ) で精製して物質を得、この物質を後の反応ステップでさらに精製することなく使用した。

## 【0146】

中間体 42 の調製

20

## 【化 4 6】



30

中間体 41 (27.5 g、66.7 mmol) の MeOH (344 mL) 溶液に、2 - (メチルスルホニル) アセトニトリル (15.9 g、133 mmol) および酸化マグネシウム (4.0 g、100 mmol) を添加した。この混合物を 7 時間にわたり 60 で攪拌した。次いでこの反応混合物を室温に到達させ、dicallite (登録商標) でろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗混合物を THF (1.37 L) に溶解させ、0 まで冷却し、NaBH<sub>4</sub> (2.52 g、66.7 mmol) を添加した。この反応混合物を 30 分にわたり攪拌し、その後、pH が 7 に達するまで HCl (1 N) を添加した。次に 10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (150 mL) および DCM (500 mL) を添加した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、次いで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘプタン、勾配 0 / 100 から 30 / 70 へ) で精製した。所望の画分を蒸発させて中間体 42 を白色発泡体 (28.0 g、81%) として得た。

40

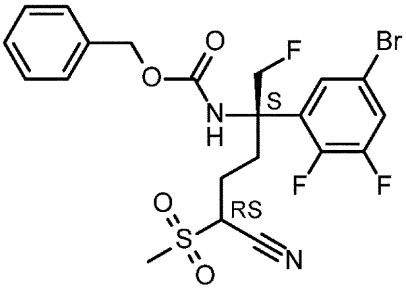
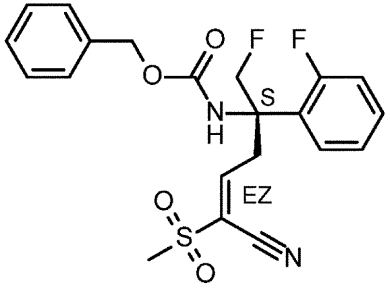
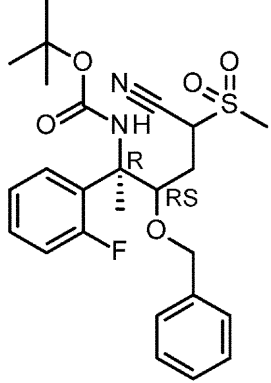
## 【0147】

中間体 85 ~ 87 の調製

以下に示す出発物質から I - 42 と類似の方法で中間体 85 ~ 87 を調製した。

## 【0148】

【表 7】

中間体	出発物質
 <p>I-85</p>	I-82
 <p>I-86</p>	I-83
 <p>I-87</p>	<p>I-84</p> <p>注記:NaBH<sub>4</sub>の添加(溶媒の切り換えなし)まで反応温度0℃、 次いで10℃</p>

10

20

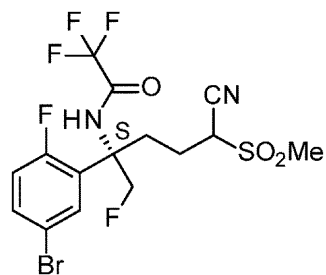
30

【 0 1 4 9 】

実施例 A 8

中間体 1 2 の調製

【 化 4 7 】



40

中間体 1 1 ( 2 . 6 3 g 、 5 . 5 3 m m o l ) を T H F ( 5 3 m L ) 中 で 攪 拌 し 、 0

50

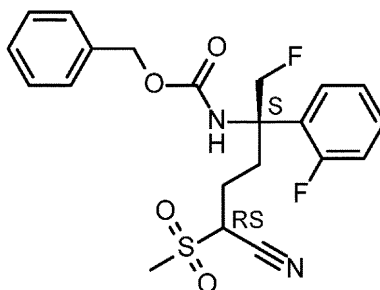
まで冷却した。NaBH<sub>4</sub> (314 mg、8.3 mmol) を添加し、この反応混合物を 0 で 3 時間にわたり攪拌した。氷、過剰な HCl (1 N) および水を添加し、続いて EtOAc を添加した。この氷冷混合物を NaOH (1 N) で塩基性化させ、有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7 N NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 90 / 10 へ) で精製して中間体 12 (678 mg、純度 57%、15%) を得た。

【0150】

中間体 88 の調製

【化 48】

10



20

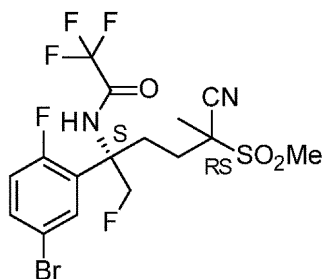
I - 86 から I - 12 と類似の方法で I - 88 を調製した。

【0151】

実施例 A9

中間体 13 の調製

【化 49】



30

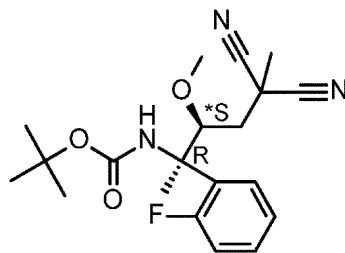
中間体 12 (830 mg、1.74 mmol) を THF (26 mL) に溶解させ、0 にて窒素雰囲気下で攪拌した。NaH (60% 鉱油懸濁液、83 mg、2.09 mmol) を添加し、この混合物を 0 で 15 分にわたり攪拌した。最後に MeI (0.13 mL、2.09 mmol) を添加し、この反応混合物を 0 で 2 時間にわたり攪拌した。この反応を水で停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / MeOH 100 / 0 から 90 / 10 へ) で精製した。溶媒の蒸発後、中間体 13 を透明ガラス (845 mg、99%) として得た。

40

【0152】

中間体 113 の調製

【化 5 0】



10

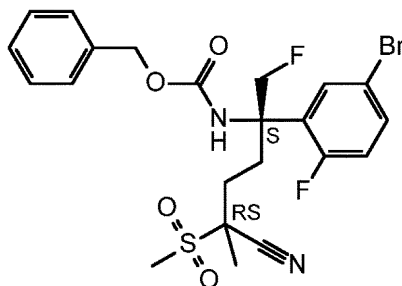
I - 121 (298 mg、0.83 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、0 で  $\text{CH}_3\text{I}$  (0.10 mL、1.65 mmol) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (295.5 mg、0.91 mmol) を添加した。この反応混合物を 1.5 時間にわたり 0 で攪拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  および EtOAc を添加し、層を分離した。有機層を EtOAc で抽出し、まとめた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮して残留物を得、この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Redi sep Gold、24 g; ヘプタン/EtOAc 100/0 から 60/40 へ) で精製して I - 113 (254 mg、82%) を無色油状物として得た。

20

【0153】

中間体 43 の調製

【化 5 1】



30

中間体 42 (28.0 g、54.3 mmol) を THF (808 mL) に溶解させ、10 にて  $\text{N}_2$  雰囲気下で攪拌した。 $\text{NaH}$  (60% 鉱油懸濁液、3.91 g、97.8 mmol) を添加し、 $\text{N}_2$  雰囲気下にて 10 で 15 分にわたり攪拌し続けた。次に  $\text{CH}_3\text{I}$  (3.72 mL、59.8 mmol) を添加し、再び 10 で 45 分にわたり攪拌し続けた。次に反応を  $\text{H}_2\text{O}$  で停止させ、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘプタン、勾配 0/100 から 30/70 へ) で精製した。所望の画分を回収し、真空中で蒸発させて中間体 43 を白色発泡体 (26.6 g、92%) として得た。

40

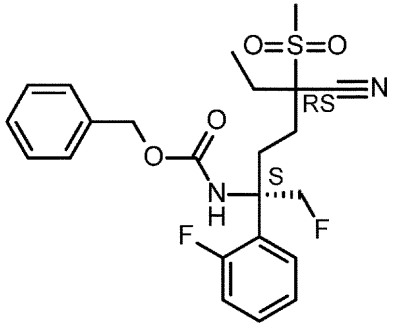
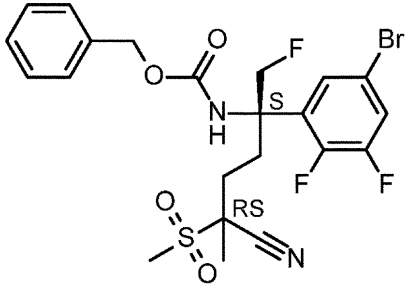
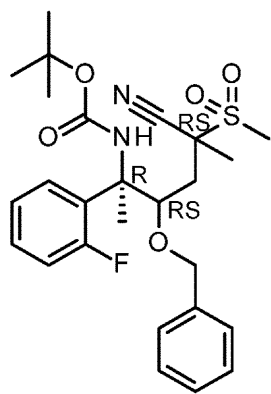
【0154】

中間体 89 ~ 91 の調製

以下に示す出発物質から I - 43 と類似の方法で中間体 89 ~ 91 を調製した。

【0155】

【表 8】

中間体	出発物質
 <p>I-89</p>	<p>I-88</p> <p>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I (添加後、 反応混合物を20時間にわたり攪拌)</p>
 <p>I-90</p>	<p>I-85</p>
 <p>I-91</p>	<p>I-87</p> <p>注記:反応温度0℃</p>

10

20

30

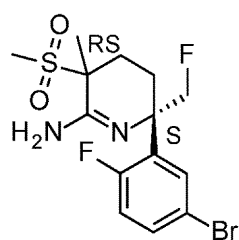
【 0 1 5 6 】

実施例 A 1 0

中間体 1 4 の調製

【 化 5 2 】

40



MeOH ( 8 mL ) の氷冷溶液に AcCl ( 1 . 5 mL 、 2 1 . 1 mmol ) を添加し

50

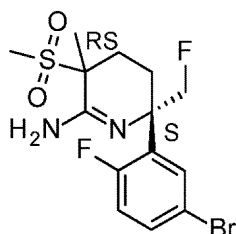
た。次いで、MeOH (2 mL) に溶解した中間体 13 (558 mg、1.136 mmol) を添加し、この反応混合物を、密封した Teflon (登録商標) コーティング容器中において 120 で 32 時間にわたり加熱した。室温への冷却後、この混合物を氷冷した 1N NaOH 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した (×3 回)。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で溶媒を蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7H NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 90 / 10 へ) で精製してジアステレオ異性体の混合物 (198 mg、44%) を得た。

【0157】

中間体 14 の調製の代替法

【化53】

10



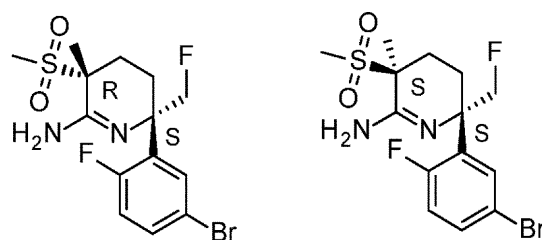
中間体 13 (391 mg、0.80 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液に HCl (水中に 37%、1.2 mL、14.8 mmol) を添加し、この混合物を LC-MS が完全な変換を示すまで 130 で 48 時間にわたり加熱した。室温への冷却後、この混合物を氷冷 NaOH 溶液 (1N) に注ぎ、EtOAc で抽出した (×3 回)。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で溶媒を蒸発させてジアステレオ異性体の混合物を得た。

20

【0158】

中間体 14 a および中間体 14 b への分離

【化54】



中間体 14a

中間体 14b

30

フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 0 / 100 へ) により、中間体 14 をジアステレオ異性体である中間体 14 a (中間体 13 から 28 ~ 31% の収率) および中間体 14 b (中間体 13 から 36 ~ 37% の収率) へと分離することができる。

40

【0159】

中間体 14 a および 14 b の調製の代替法

機械的に攪拌しているハステロイ (耐酸性) オートクレーブ中において、中間体 43 (6.4 g、12.1 mmol) の酢酸 (34.6 mL) 溶液に HCl (H<sub>2</sub>O 中に 9M、44.8 mL) を添加した。結果として得られたスラリーを、140 内部温度 (180 ジャケット温度) で 4 時間加熱した。室温への冷却後、この反応混合物を 1N NaOH および EtOAc で希釈し、室温で 1 時間にわたり攪拌した。次に、この混合物をろ過

50



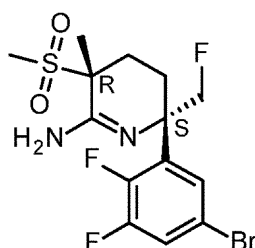
し、残存する固体を化合物が固体で残存しなくなるまで E t O A c および水で洗浄した。ろ液の有機層を分離し、水層を E t O A c で再度抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、E t O A c / ヘプタン、勾配 0 / 1 0 0 から 5 0 / 5 0 へ）で精製した。所望の画分（第 1 の画分）を回収して真空中で蒸発させて中間体 1 4 a を白色固体（1 . 8 4 g、3 8 %）として得た。第 2 の画分を回収して蒸発させて中間体 1 4 b を透明ガラス（1 . 4 6 g、3 1 %）として得た。

【 0 1 6 0 】

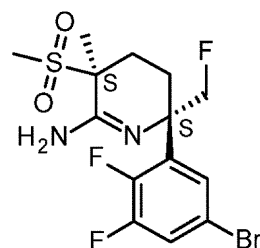
中間体 9 2 A および 9 2 B の調製

【 化 5 5 】

10



I-92a



I-92b

20

ステップ 1 : 0 にて N<sub>2</sub> 雰囲気下で I - 9 0 ( 3 0 1 m g、0 . 5 5 m m o l ) を H B r ( A c O H 中に 3 3 %、4 4 . 5 m g、0 . 5 5 m m o l ) に溶解させ、結果として得られた混合物を 0 で 1 . 5 時間 にわたり 攪拌した。この混合物を E t O A c で希釈し、N a H C O<sub>3</sub> 飽和溶液を添加した。有機層を抽出し、乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；ヘプタン / E t O A c 1 / 0 から 5 / 5 へ）で精製した。生成物画分を回収し、蒸発させて橙色油状物 2 0 7 m g ( 9 1 % ) を得た。

【 0 1 6 1 】

30

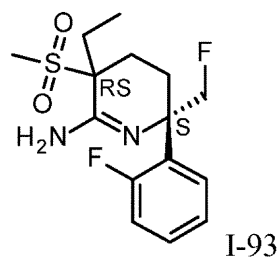
ステップ 2 : マイクロ波管中において、ステップ 1 で単離した油状物 ( 2 0 6 m g、0 . 5 m m o l ) の A c O H ( 1 . 4 3 m L ) 溶液に H C l ( H<sub>2</sub> O 中に 9 M、1 . 8 5 m L、1 6 . 6 m m o l ) を添加し、この混合物を、1 0 時間 にわたり 1 4 0 にてマイクロ波照射下で攪拌した。この混合物に E t O A c および水を添加し、次いで p H が塩基性になるまで N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> を添加した。有機層を分離し、水層を E t O A c で再度抽出した。まとめた有機層を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> )、ろ過し、蒸発させて褐色油状物を得、この油状物を P r e p H P L C ( 固定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 1 0 μ m、3 0 × 1 5 0 m m ; 移動相 : 0 . 2 5 % N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> 水溶液、M e O H ) で精製して、I - 9 2 a ( 2 0 m g、1 0 % ) および I - 9 2 b ( 3 4 m g、1 7 % ) をオフホワイトの固体として得た。

【 0 1 6 2 】

40

中間体 9 3 の調製

## 【化 5 6】



10

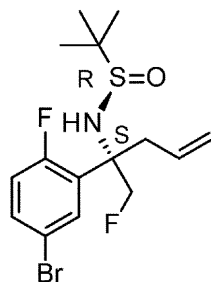
I - 8 9 から出発して、I - 9 2 a および b の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 9 3 を合成した（注記：マイクロ波中のステップ 2 反応時間 = 2 時間）。

## 【 0 1 6 3】

実施例 A 1 1

中間体 1 5 の調製

## 【化 5 7】



20

温度が約 - 5 0 で維持される速度にて窒素雰囲気下で、中間体 3（5 g、1 4 . 7 8 mmol）の D C M 溶液にアリルマグネシウムブロミド（E t <sub>2</sub> O 中に 1 M、2 5 . 1 mL、2 5 . 1 mmol）を滴下した。添加の完了後、反応物を - 5 0 で 3 0 分にわたり 30 攪拌し、次いで - 2 0 に到達させた。窒素雰囲気下で N H <sub>4</sub> C l の 1 0 % 水溶液を滴下した。有機層を分離し、水層を D C M で抽出した。まとめた有機相を乾燥させ（M g S O <sub>4</sub>）、ろ過し、真空中で溶媒を除去して粗物質を得、この粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；ヘプタン / E t O A c 1 0 0 / 0 から 5 0 / 5 0 へ）で精製した。

## 【 0 1 6 4】

生成物画分を回収し、真空中で溶媒を除去して中間体 1 5（3 . 6 g、6 4 %）を得た。

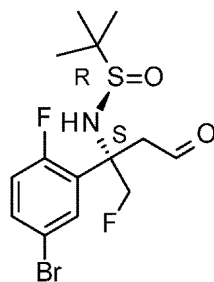
## 【 0 1 6 5】

実施例 A 1 2

中間体 1 6 の調製

40

【化 5 8】



10

中間体 15 ( 1 . 4 2 g、3 . 7 3 4 m m o l ) のアセトン ( 1 5 0 m L ) および水 ( 7 . 5 m L ) の混合溶液に少量の Sudan III を添加した。この溶液を 0 °C まで冷却し、赤色が消失する ( 2 時間 ) まで  $O_3 / O_2$  の混合物をフラスコに通した。次いで、この反応物を 2 分にわたり窒素でパージし、水および DCM で希釈した。有機層を分離し、乾燥させ (  $MgSO_4$  )、ろ過し、真空中で溶媒を除去して中間体 16 ( 1 . 2 g、8 4 % ) を得た。

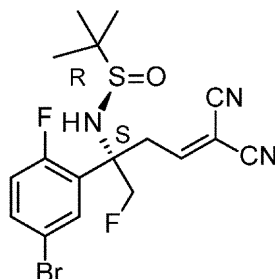
【 0 1 6 6 】

実施例 A 1 3

中間体 17 の調製

20

【化 5 9】



30

中間体 16 ( 2 . 0 5 g、5 . 3 6 3 m m o l ) を MeOH ( 3 0 m L ) に溶解させた。MgO ( 1 3 1 m g、3 . 2 5 m m o l ) を添加し、続いてシアノ酢酸メチル ( 4 2 5 m g、6 . 4 3 5 m m o l ) を添加し、この反応混合物を室温で 8 時間にわたり攪拌した。次いで、この混合物を dicalite (登録商標) でろ過し、MeOH で洗浄し、真空中で溶媒を除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 50 / 50 へ) で精製して中間体 17 ( 2 g、8 7 % ) を得た。

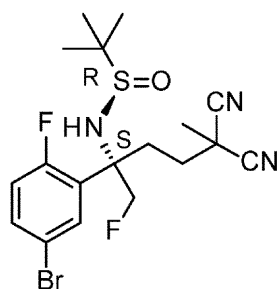
【 0 1 6 7 】

実施例 A 1 4

中間体 18 の調製

40

【化 6 0】



10

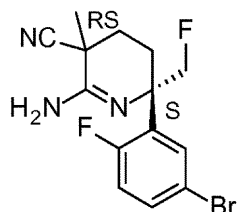
中間体 13 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、中間体 17 から出発して中間体 18 を得た。

【0168】

実施例 A15

中間体 19 の調製

【化 6 1】



20

中間体 18 (380 mg、0.851 mmol) をギ酸 (11.2 mL) に溶解させた。この反応混合物を 80 で 12 時間にわたり加熱した。次いで真空中で溶媒を除去し、残留物を DCM に溶解させた。水層が塩基性化するまで 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を添加した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7N NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 90 / 10 へ) で精製して中間体 19 (160 mg、55%) を得た。

30

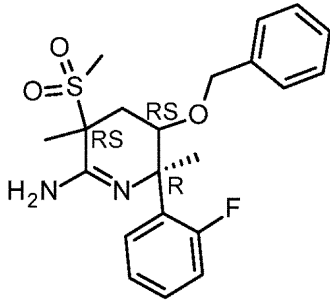
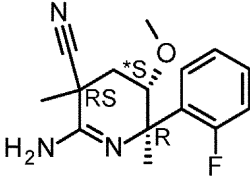
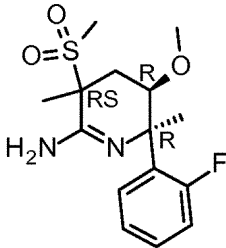
【0169】

中間体 94、114 および 115 の調製

以下に示す出発物質から I-19 と類似の方法で中間体 94、114 および 115 を調製した。

【0170】

【表 9】

中間体	出発物質
 <p>I-94</p>	I-91 (注記:3時間にわたり室温で反応を実施)
 <p>I-114</p>	I-113 (注記:反応温度45℃)
 <p>I-115</p>	I-117 (注記:反応温度50℃)

10

20

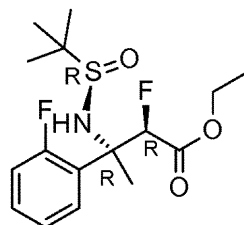
【0171】

実施例 A 1 6

中間体 2 0 の調製

30

【化 6 2】



40

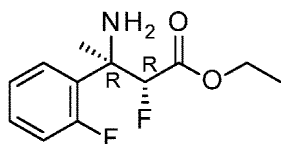
文献（例えば国際公開第 2 0 1 1 1 3 8 2 9 3 A 1 号パンフレットを参照されたい）で説明されているものと同様の合成経路に従って、市販の 2'-フルオロアセトフェノン（CAS：445-27-2）から出発する 2 つのステップで中間体 2 0 を得た。立体化学を文献からのデータに基づいて割り当てた。

【0172】

実施例 A 1 7

中間体 2 1 の調製

## 【化 6 3】



中間体 20 (789.43 g、2.045 mol) を MeOH (3.31 L) に溶解させ、次いで HCl (ジオキサン中に 4 M、639 mL、2.556 mol) を 21 で 60 分かけて添加した。この混合物を室温で 30 分にわたり攪拌し、次いで一晩放置した。次いで溶媒を蒸発させ、残留物を DCM 2 L に溶解させた。水 2 L を添加し、相を分離し、有機層を HCl (水中に 1 N、500 mL) で再度洗浄した。酸性の水層を DCM (2 L) と共に攪拌し、塩基性に達するまで NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (3 L) を添加し、次いで濃 HCl 46 mL で pH を pH 6 ~ 7 にしてエマルジョンを破壊し、別々の層を得た。有機層を分離し、水層を DCM (600 mL) および NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100 mL) で再度処理した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗物質 (390 g、78%) をそのまま後のステップで使用した。

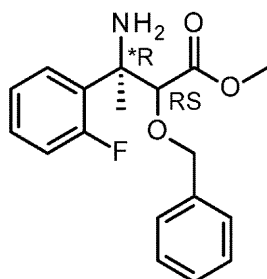
10

## 【0173】

中間体 95 の調製

20

## 【化 6 4】



30

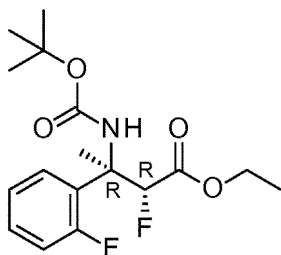
I - 79 から出発して、I - 21 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 95 を合成した。

## 【0174】

実施例 A18

中間体 22 の調製

## 【化 6 5】



40

中間体 21 (26 g、106.88 mmol) を MeOH (116 mL) に溶解させ、次いで BOC 無水物 (69.98 g、320.65 mmol) を添加した。この混合物を 7 時間にわたり 60 で攪拌し、次いで溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロ

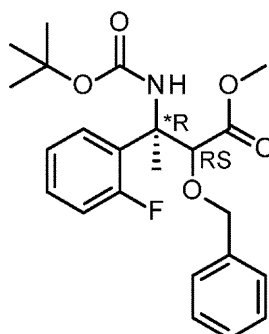
50

マトグラフィー（シリカ；ヘプタン／EtOAc 100／0から80／20へ）で精製した。生成物を黄色がかった油状物（36 g、98％）として得た。

【0175】

中間体96の調製

【化66】



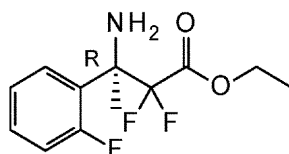
10

I - 95 から出発して、I - 22 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 96 を合成した。

【0176】

中間体45の調製

【化67】



20

エチル（3R）-3- {[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ}-2,2-ジフルオロ-3-（2-フルオロフェニル）ブタノエート（15.1 g、41.32 mmol、CAS：1393802-40-8、米国特許出願公開第2015/0232449号明細書および国際公開第2012/110459号パンフレットで説明されている）をMeOH 67 mLに溶解させ、次いでジオキサン中の4 M HCl（20.7 mL、82.65 mmol）を添加した。この混合物を室温で30分にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を水およびDCMに溶解させ、若干の余分な濃HClを滴下した。有機層を抽出し、1 N HClで再度洗浄した。有機層を除去した。まとめた酸性の水層をDCMで希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を塩基性まで添加した。有機層を分離し、水層をEtOAcで再度抽出した。まとめた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して中間体45（7.8 g、29.86 mmol）を黄色油状物として生成した。

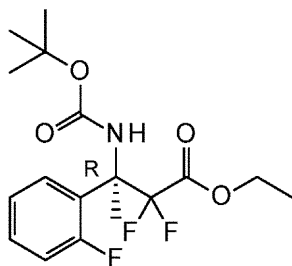
30

40

【0177】

中間体46の調製

## 【化 6 8】



10

中間体 4 5 ( 7 . 6 g 、 2 9 . 1 m m o l ) を M e O H ( 3 3 m L ) に溶解させ、次いで B O C 無水物 ( 1 9 . 0 4 8 g 、 8 7 . 3 m m o l ) を添加した。この混合物を 1 1 時間にわたり 6 0 で攪拌し、次いで 1 1 時間にわたり室温で攪拌した。真空中で溶媒を蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; ヘプタン / E t O A c 1 0 0 / 0 から 8 0 / 2 0 へ ) で精製して中間体 4 6 ( 7 . 5 6 g 、 純度 7 4 % 、 7 1 % ) を得た。

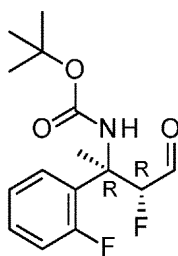
## 【 0 1 7 8 】

## 実施例 A 1 9

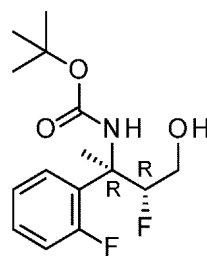
中間体 2 3 および中間体 2 4 の調製

20

## 【化 6 9】



中間体23



中間体24

30

5 L の四つ口丸底フラスコ中において、中間体 2 2 ( 4 0 g 、 1 1 6 . 4 9 2 m m o l ) を D C M ( 4 0 0 m L ) に溶解させ、この混合物を - 7 8 まで冷却した。D I B A L ( ヘプタン中に 1 M 、 3 8 4 . 4 m L 、 3 8 4 . 4 m m o l ) を滴下した。添加の完了後、L C - M S および T L C は出発物質の完全な消費を示した。水 ( 1 . 8 L ) および E t O A c ( 7 0 0 m L ) 中の酒石酸カリウムナトリウム四水和物 ( 4 9 4 g 、 1 . 7 5 m o l ) を添加し、この混合物を 8 0 分にわたり攪拌した。次いで相を分離し、水層を E t O A c で再度抽出した。有機層をまとめ、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、真空中で揮発性物質を除去した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; ヘプタン / E t O A c 1 0 0 / 0 から 8 0 / 2 0 へ ) で精製して、中間体 2 3 ( 2 6 g 、 7 5 % ) および中間体 2 4 ( 5 g 、 1 4 % ) を得た。

40

## 【 0 1 7 9 】

ピリジンの存在下で、中間体 1 0 の合成に関して報告したものと同様の手順により中間体 2 4 を中間体 2 3 へと変換させることができた。

## 【 0 1 8 0 】

中間体 2 3 の調製の代替法

0 にて窒素下で、中間体 2 2 ( 5 6 9 m g 、 1 . 6 5 7 m m o l ) の T H F ( 7 . 4 m L ) 溶液に L i B H <sub>4</sub> ( T H F 中に 2 M 、 1 . 6 5 7 m L 、 3 . 3 1 4 m m o l ) を滴

50



下した。この混合物を、LC-MSが完全な変換を示すまで90分にわたり0 で攪拌し、次いで酢酸（水10mL中に0.4mL）で注意深く停止させた。EtOAcを添加し、有機層を分離し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、ろ過し、真空中で濃縮して中間体23をオフホワイトの油状物として得、この油状物をそのまま後のステップで使用した（499mg、定量）。

【0181】

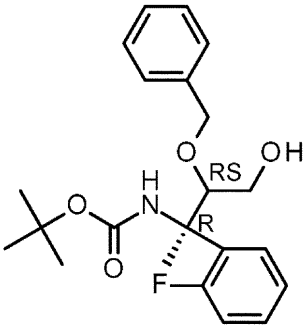
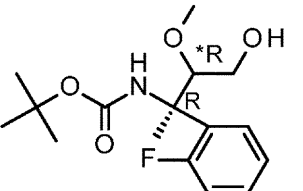
中間体97および116の調製

以下に示す出発物質からI-23（代替法）と類似の方法で中間体97および116を調製した。

【0182】

10

【表10】

中間体	出発物質
 <p>I-97</p>	I-96
 <p>I-116</p>	I-106

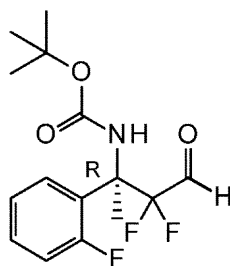
20

30

【0183】

中間体47の調製

【化70】



40

窒素下にて-78 で、中間体46（3.678g、10.2mmol）のDCM（40mL）攪拌溶液にDIBAL（ヘキサン中に1M、33.588mL、33.6mmol）を滴下した。この混合物を-78 で2時間にわたり攪拌した。この混合物をRochelle塩飽和溶液で処理し、EtOAcで希釈した。この混合物を45分にわたり室温で攪拌した。この混合物を塩水で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾

50

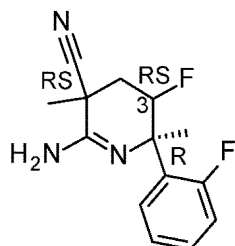
燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 60 / 40 へ) で精製して中間体 47 (2.36 g、純度 100%、73%) を得た。

【0184】

実施例 A20

中間体 25 の調製

【化71】



10

(順に) 中間体 17、中間体 12、中間体 13 および中間体 19 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、中間体 23 から出発して中間体 25 を得ることができた。3 位でのラセミ化を観察した。

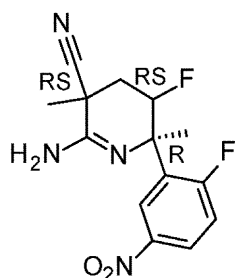
20

【0185】

実施例 A21

中間体 26 の調製

【化72】



30

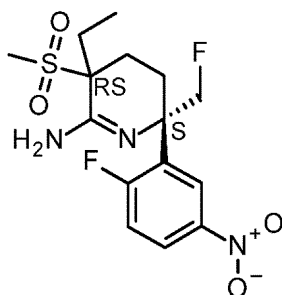
中間体 25 (320 mg、1.215 mmol) を  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (13.6 mL) に溶解させ、0 で攪拌した。 $\text{KNO}_3$  (135 mg、1.337 mmol) を添加し、この反応物を 15 分にわたり 0 で攪拌し、次いで DCM で希釈した。この混合物を、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液および固体の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を使用して 0 で注意深く塩基性化させ、有機層を分離し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、真空中で溶媒を除去して固体 (250 mg、67%) を得、この固体をそのまま後のステップで使用した。

40

【0186】

中間体 98 の調製

## 【化 7 3】



10

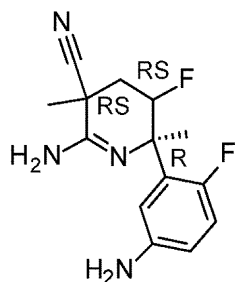
I - 93 から出発して、I - 26 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 98 を合成した。

## 【0187】

実施例 A 22

中間体 27 の調製

## 【化 7 4】



20

窒素流下で Pd / C ( 10 重量 / 重量 %、86 mg、0.08 mmol ) を MeOH ( 30 mL ) 中に懸濁させた。中間体 26 ( 250 mg、0.81 mmol ) を添加し、この反応混合物を LC - MS が反応の完了を示すまで水素雰囲気下で 3 時間にわたり攪拌した。窒素雰囲気下にて dicallite ( 登録商標 ) でろ過し、真空中で溶媒を除去して粗物質を得、この粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; DCM / ( MeOH 中の 7 N NH<sub>3</sub> ) 100 / 0 から 90 / 10 ) で精製した。生成物画分を回収し、真空中で溶媒を除去して中間体 27 ( 160 mg、71 % ) を得、後の反応でさらに精製することなく使用した。

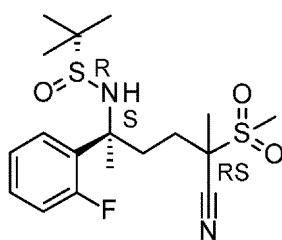
30

## 【0188】

実施例 A 23

中間体 28 の調製

## 【化 7 5】



40

50

(順に) 中間体 15、中間体 11、中間体 12 および中間体 31 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、既知の (R, E) - N - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (CAS: 1312718-98-1) から出発して中間体 28 を得ることができた。

【0189】

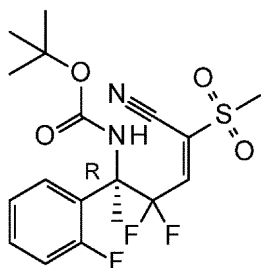
中間体 50 の調製

以下で報告する 3 段階手順のいずれかに従って中間体 50 を調製することができる。

【0190】

1) 中間体 48 の調製

【化 76】



10

20

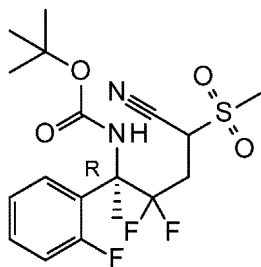
60 にて MeOH (70 mL) 中で中間体 47 (2.36 g、7.4 mmol) を撹拌した。MgO (449.65 mg、11.2 mmol) および Ti(iPrO)<sub>4</sub> (10.9 mL、37.2 mmol) を添加した。THF (15 mL) 中の 2 - (メチルスルホニル) アセトニトリル (2.658 g、22.3 mmol) を添加した。この溶液を 2 時間にわたり 60 で撹拌した。この反応混合物を dicallite (登録商標) でろ過し、EtOAc ですすぎ、真空中でろ液を濃縮した。残留物を EtOAc および H<sub>2</sub>O に溶解させ、次いで dicallite (登録商標) を添加し、この懸濁液をろ過した。ろ液を EtOAc で抽出し、水層を再度抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。中間体 48 (3.052 g、純度 66%、98%) をそのまま後のステップで使用した。

30

【0191】

2) 中間体 49 の調製

【化 77】



40

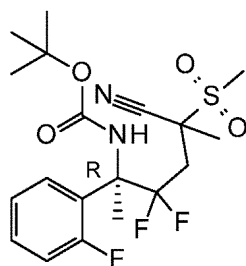
中間体 48 (3.052 g、7.3 mmol) を MeOH (10 mL) および THF (50 mL) に溶解させ、10 で撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (458.36 mg、7.3 mmol) を添加し、10 で 2.5 時間にわたり撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液および EtOAc を添加した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; n-ヘプタン/EtOAc 100/0 から 60/40) で精製して中間体 49 (1.48 g、純度 100%、48%) を得た。

50

【 0 1 9 2 】

3 ) 中間体 5 0 の調製

【 化 7 8 】



10

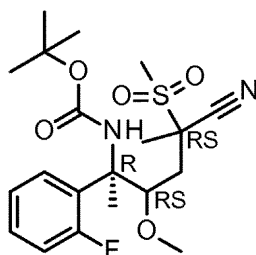
中間体 4 9 ( 1 . 4 8 g 、 3 . 5 m m o l ) を T H F ( 4 0 m L ) に溶解させ、 0 にて  $N_2$  雰囲気下で撹拌した。  $NaH$  ( 3 2 3 . 8 1 1 m g 、 8 . 1 m m o l ) を添加し、  $N_2$  雰囲気下にて 0 で 1 5 分にわたり撹拌した。  $MeI$  ( 0 . 4 m L 、 6 . 0 m m o l ) を添加し、 0 で 2 . 5 時間にわたり撹拌した。  $H_2O$  および  $EtOAc$  を添加した。有機層を分離し、乾燥させ (  $MgSO_4$  ) 、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。中間体 5 0 ( 1 . 6 8 0 g 、 純度 8 3 % 、 1 1 0 % ) をそのまま後のステップで使用した。

20

【 0 1 9 3 】

中間体 1 1 7 の調製

【 化 7 9 】



30

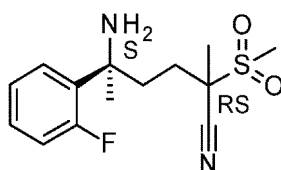
I - 1 1 2 から出発して I - 5 0 の合成に関して報告したものと類似の 3 段階手順を適用することにより、中間体 1 1 7 を得た。

【 0 1 9 4 】

実施例 A 2 4

中間体 2 9 の調製

【 化 8 0 】



40

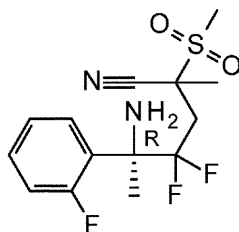
中間体 1 9 ( 定量 ) の合成に関して報告した条件を中間体 2 8 に適用することにより、中間体 2 9 を得た。

50

## 【 0 1 9 5 】

中間体 5 1 の調製

## 【 化 8 1 】



10

中間体 5 0 ( 1 . 6 8 0 g 、 3 . 9 m m o l ) をギ酸 ( 2 1 m L ) に溶解させ、室温で 2 時間にわたり攪拌した。この溶液を 5 時間にわたり 8 0 で放置した。この溶液を一晩室温で攪拌した。この溶液を真空中で濃縮した。残留物を D C M に溶解させ、N a H C O 3 飽和溶液で洗浄し、有機層を分離し、乾燥させ ( M g S O 4 ) 、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。この反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; D C M / M e O H . N H 3 1 0 0 / 0 から 9 6 / 4 へ ) で精製し、中間体 5 1 ( 7 7 8 m g 、純度 9 3 % 、 6 0 % ) を得た。

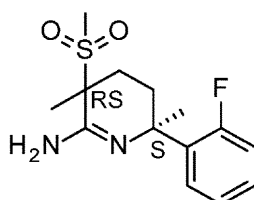
## 【 0 1 9 6 】

20

実施例 A 2 5

中間体 3 0 の調製

## 【 化 8 2 】



30

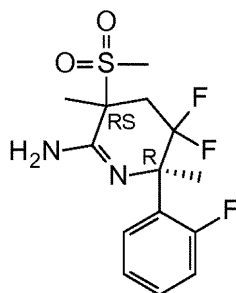
室温で中間体 2 9 ( 7 0 0 m g 、 2 . 3 4 6 m m o l ) を D C M ( 4 0 . 6 m L ) に溶解させ、A l M e 3 ( トルエン中に 2 M 、 3 . 5 2 m L 、 7 . 0 3 8 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 1 6 時間にわたり攪拌し、次いで N a 2 C O 3 飽和溶液で希釈した。水層を E t O A c で抽出し ( × 3 回 ) 、まとめた有機層を乾燥させ ( M g S O 4 ) 、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; D C M / ( M e O H 中の 7 N N H 3 ) 1 0 0 / 0 から 9 0 / 1 0 へ ) で精製した。溶媒の蒸発後、中間体 3 0 を淡黄色油状物として得た。

## 【 0 1 9 7 】

40

中間体 5 2 の調製

## 【化 8 3】



10

中間体 5 1 ( 3 1 4 m g 、 0 . 1 m m o l ) をトルエン ( 6 m L ) に溶解させ、この溶液を窒素下にて 5 0 で撹拌した。トリメチルアルミニウム ( 1 . 4 0 9 m L 、トルエン中に 2 M 、 2 . 8 m m o l ) を添加し、 1 . 5 時間にわたり撹拌した。この混合物を D C M で希釈し、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液で停止させた。有機層を分離し、水層を D C M で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  ) 、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; D C M / M e O H 中の 7 N N  $\text{H}_3$  、 1 0 0 / 0 から 9 8 / 2 へ ) で精製して中間体 5 2 ( 1 8 4 m g 、 純度 1 0 0 % 、 5 9 % ) を得た。

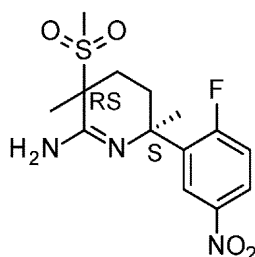
20

## 【 0 1 9 8 】

実施例 A 2 6

中間体 3 1 の調製

## 【化 8 4】



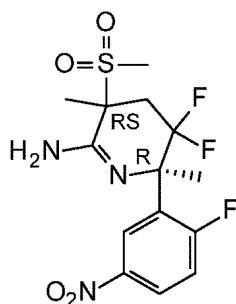
30

中間体 2 6 の合成に関して説明したものと類似の合成手順に従って、中間体 3 0 から出発して中間体 3 1 ( 9 4 % ) を得た。

## 【 0 1 9 9 】

中間体 5 3 の調製

## 【化 8 5】



40

50

0 で中間体 52 (239 mg、0.7 mmol) を TFA (1.6 mL) に溶解させ、次いで -10 °C まで冷却した。H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.381 mL、7.1 mmol) を添加し、この溶液を -10 °C で撹拌した。KNO<sub>3</sub> (79.495 mg、0.8 mmol) を緩やかに添加し、この混合物を 10 分にわたり撹拌した。この反応混合物を氷 / NH<sub>3</sub> / EtOAc エマルジョン (2 mL) に注いだ。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。中間体 53 をそのまま後のステップで使用した (285 mg、純度 93%、定量)。

# 【0200】

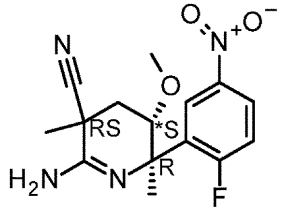
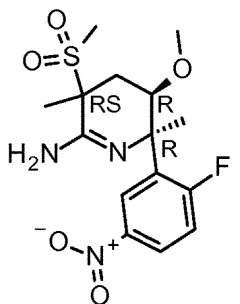
中間体 118 ~ 119 の調製

以下に示す出発物質から I-53 と類似の方法で中間体 118 ~ 119 を調製した。

10

# 【0201】

## 【表 11】

中間体	出発物質
 <p>I-118</p>	I-114
 <p>I-119</p>	I-115

20

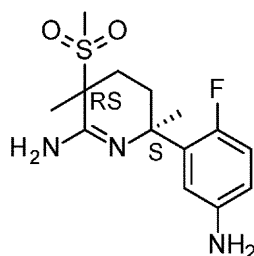
30

# 【0202】

実施例 A27

中間体 32 の調製

## 【化 86】



40

中間体 31 (465 mg、1.355 mmol) の THF (18 mL) および EtOH (3.6 mL) 溶液に SnCl<sub>2</sub> (2.57 g、13.55 mmol) を添加した。この反応混合物を 70 分にわたり 55 °C で撹拌し、次いで真空中で溶媒を除去し、粗物質を EtOAc と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液との間で分配した。水層を DCM でさらに抽出し、ま

50

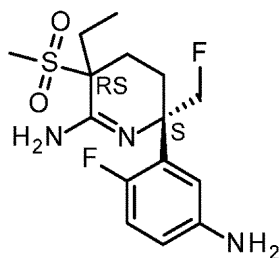


めた有機層を塩水および水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空中で濃縮して中間体 32 を白色固体として得、この白色固体を後のステップでさらに精製することなく使用した (471 mg、定量)。

【0203】

中間体 99 の調製

【化87】



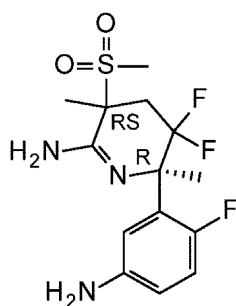
10

I - 98 から出発して、I - 32 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 99 を合成した。

【0204】

中間体 54 の調製

【化88】



30

中間体 53 (285 mg、0.751 mmol) の THF (9 mL) および EtOH (2 mL) 溶液に塩化スズ (1.425 g、7.5 mmol) を添加した。この無色溶液を 2.5 時間にわたり 55 で攪拌した。この溶液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液で処理した。水層を EtOAc で抽出した。まとめた有機層を塩水および水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / MeOH 中の 7 N  $\text{NH}_3$  100 / 0 から 98 / 2 へ) で精製して中間体 54 (113 mg、純度 98%、43%) を得た。

【0205】

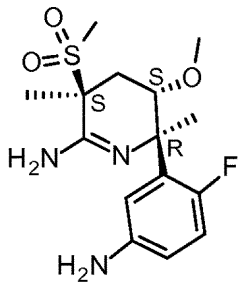
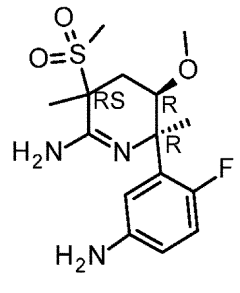
中間体 100 および 120 の調製

以下に示す出発物質から I - 54 と類似の方法で中間体 100 ~ 120 を調製した。

【0206】

40

【表 1 2】

中間体	出発物質
 <p>I-100</p>	I-101
 <p>I-120</p>	I-119

10

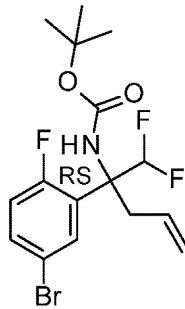
20

【 0 2 0 7 】

実施例 A 2 8

中間体 3 3 の調製

【 化 8 9 】



30

中間体 1 5 の合成に関して説明したものと同様の合成手順に従って、既知の *tert*-ブチル N - [ 1 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - エチリデン ] カルバメート ( C A S : 1 2 6 2 8 5 8 - 9 9 - 0 ) から出発して中間体 3 3 を得た ( 8 9 % ) 。

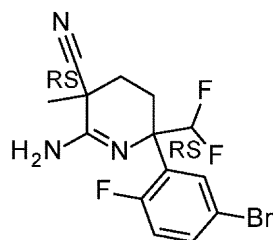
40

【 0 2 0 8 】

実施例 A 2 9

中間体 3 4 の調製

【化 9 0】



10

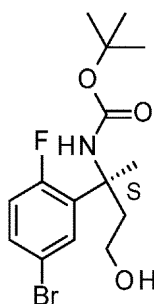
(順に) 中間体 16、中間体 17、中間体 18 および中間体 19 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、中間体 33 から出発して中間体 34 を得ることができた。

【0209】

実施例 A30

中間体 35 の調製

【化 9 1】



20

(3S)-3-アミノ-3-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)ブタン-1-オール (CAS: 1194044-45-5、10 g、38.15 mmol) を THF (174 mL) 中で撹拌した。BOC 無水物 (15 g、68.67 mmol) を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (80 mL) と一緒に添加し、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで DCM を添加し、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン/EtOAc 100/0 から 50/50 へ) で精製した。生成物画分を回収し、真空中で溶媒を除去して中間体 35 (13.5 g、98%) を得た。

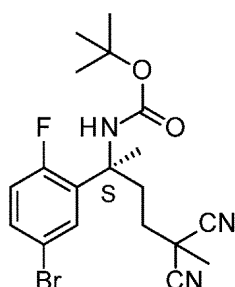
30

【0210】

実施例 A31

中間体 36 の調製

【化 9 2】



40

50

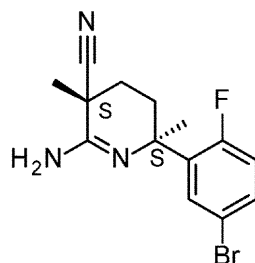
(順に) 中間体 10、中間体 17、中間体 12 および中間体 13 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、中間体 35 から出発して中間体 36 を得ることができた。

【0211】

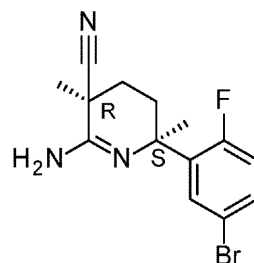
実施例 A32

中間体 37 および 38 の調製

【化93】



中間体 37



中間体 38

10

中間体 36 (1.5 g、3.535 mmol) を室温で 3 時間にわたりギ酸 (25 mL) 中で撹拌した。この時間後、LC-MS 分析は BOC 切断を示した。この反応混合物を 70 °C にて真空中で蒸発させた。さらにギ酸 10 mL を添加し、70 °C の真空中における溶媒の新たな蒸発を実施した。LC-MS は環化生成物への変換を示し、2 種のジアステレオ異性体が形成されていた。次いで DCM および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の 10% 水溶液を添加し、有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで真空中で溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7N NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 90 / 10 へ) による精製によって、中間体 37 (200 mg、17%)、中間体 38 (130 mg、11%) およびいくつかの混合画分を得、この混合画分を廃棄した。

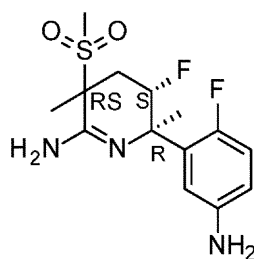
20

【0212】

実施例 A33

中間体 39 の調製

【化94】



30

40

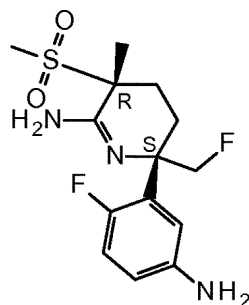
(順に) 中間体 11、中間体 12、中間体 13、中間体 19、中間体 26 および中間体 32 の合成に関して説明したものと同様の合成経路に従って、中間体 23 から出発して中間体 39 を得ることができた。

【0213】

実施例 A34

中間体 44 の調製

## 【化 9 5】



中間体44(遊離塩基)/(HCl)

10

中間体 14 a ( 1 . 8 4 g 、 4 . 6 6 m m o l ) の A C N ( 5 5 m L ) 溶液に、アジ化ナトリウム ( 1 . 0 6 g 、 1 6 . 3 m m o l ) 、 C u I ( 1 . 1 1 g 、 5 . 8 2 m m o l ) および炭酸ナトリウム ( 0 . 9 9 g 9 . 3 1 m m o l ) を添加した。この混合物を N<sub>2</sub> で十分にパージした後、N , N' - ジメチルエチレンジアミン ( 0 . 8 8 m L 8 . 1 5 m m o l ) を添加し、この混合物を 1 0 0 で 1 6 時間 に わ たり 攪 拌 し た ( 密 封 容 器 ) 。この反応物を 2 5 % N H<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、室温で 1 時間 に わ たり 攪 拌 し た。次に、混合物を E t O A c で抽出した。まとめた有機層を塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、この後に減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 8 0 g シリカゲル、D C M / M e O H 中の 7 N N H<sub>3</sub> 、勾配 : 1 : 0 から 9 : 1 へ ) で 2 回 精 製 し た。生成物画分の蒸発後、残留物を D C M に再び溶解させ、6 N H C l / 2 - プロパノールを添加した ( 2 m L ) 。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノールに再び溶解させ、再び蒸発させた。残留物を 5 0 にて真空中で一晩乾燥させ、中間体 4 4 . H C l をピンク色固体 ( 8 1 0 m g 、 4 3 % 、純度 9 2 % ) として生成した。中間体 4 4 を p r e p H P L C ( 固定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 1 0 μ m 、 3 0 × 1 5 0 m m 、移動相 : 0 . 2 5 % N H<sub>4</sub> H C O<sub>3</sub> 水溶液、M e O H ) でさらに精製して、中間体 4 4 ( 遊 離 塩 基 ) を白色固体 ( 2 8 9 m g 、 中 間 体 1 4 a から 3 0 % ) として得た。

20

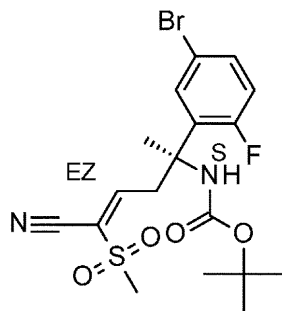
30

## 【 0 2 1 4 】

## 実施例 3 5

## 中間体 5 5 の調製

## 【化 9 6】



40

t e r t - ブチル [ ( 2 S ) - 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル ] カルバメート ( 1 0 . 2 7 g 、 2 8 . 5 1 m m o l 、 C A S : 1 3 7 4 0 0 1 - 2 0 - 3 、 国際公開第 2 0 1 2 0 5 7 2 4 7 号パンフレットで説明されている ) を M e O H 1 7 3 m L に溶解させた。次に、M g O ( 6 9 6 m g 、 1 7 . 2 6 m m o l ) および ( メチルスルホニル ) アセトニトリル ( 6 1 1 4 m g 、 5 1 . 3 2 m m o l )

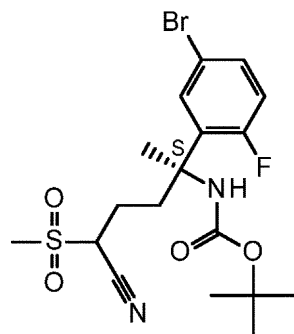
50

）を添加した。次いで、この反応混合物を室温で2時間にわたり攪拌し、dicallit  
e（登録商標）でろ過した。減圧下で溶媒を蒸発させて中間体55を黄色油状物（13.2 g、純度63%、定量）として得た。この生成物をそのままさらに使用した。

【0215】

中間体56の調製

【化97】



10

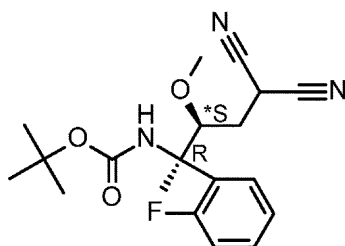
中間体55（13.2 g、18.51 mmol）をTHF 529 mL中で攪拌し、この反応混合物を-5℃まで冷却し、 $\text{NaBH}_4$ （1.62 g、42.77 mmol）を添加し、この反応混合物を0℃で30分にわたり攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液（1 M）およびDCMを添加し、この混合物を週末かけて攪拌した。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させた。この反応混合物を、シリカゲル80 g（勾配n-ヘプタンから100% EtOAcへ）のカラムクロマトグラフィーで2回精製した。生成物画分を回収し、減圧下で溶媒を蒸発させて中間体56を透明ガラス（3.23 g、31%）として得た。

20

【0216】

中間体121の調製

【化98】



30

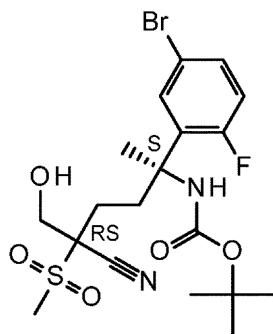
I-222から出発して、I-56の調製に関して説明したものと類似の手順に従って  
I-121を合成した。

40

【0217】

中間体57の調製

【化 9 9】



10

中間体 56 (1 g、2.16 mmol) を 1,4-ジオキサン (27 mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (水中に 37%、0.4 mL、5.39 mmol) およびトリエチルアミン (THF 中に 1 M、0.1 mL、0.11 mmol) を添加した。この反応混合物を LC-MS が反応の完了を示すまで 48 時間にわたり 38 で攪拌し、次いで室温まで冷却した。EtOAc および水を添加し、有機層を分離した。水層を EtOAc で 2 回抽出し、有機層をまとめ、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、次いで真空下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン/EtOAc 1/0 から 5/5

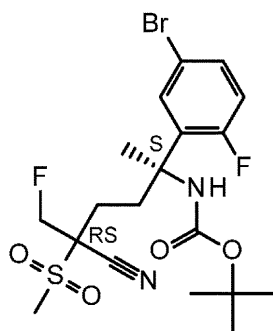
20

【0218】

実施例 A36

中間体 58 の調製

【化 100】



30

0 にて窒素下で、中間体 56 (400 mg、0.81 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に DAST (0.79 mL、6.49 mmol) を滴下した。この反応混合物を室温に温まるまで放置し、1 時間にわたり攪拌し、次いで温度を 50 まで上昇させ、この反応混合物を 20 時間にわたり攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液を添加し、この混合物を DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮して中間 58 を橙色油状物として得、この橙色油状物を次のステップでさらに精製することなく使用した (440 mg、定量)。

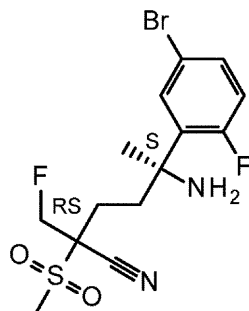
40

【0219】

実施例 A37

中間体 59 の調製

【化 1 0 1】



10

中間体 58 (440 mg、0.89 mmol) を TFA (11 mL) に溶解させ、結果として生じた混合物を LCMS が反応の完了を示すまで室温で 45 分にわたり攪拌した。この反応混合物を DCM および NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液に溶解させた。有機層を分離し、水層を DCM (×3 回) および EtOAc (×1 回) で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空下で濃縮して粗物質を得、この粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM/MeOH 1/0 から 9/1 へ) で精製して中間体 59 を褐色固体 (317 mg、78%) として得た。

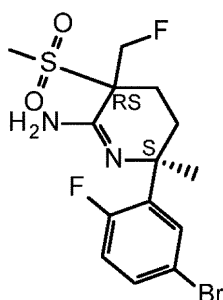
20

【0220】

実施例 A38

中間体 60 の調製

【化 1 0 2】



30

マイクロ波管中において、中間体 59 (280 mg、0.71 mmol) を酢酸 (14 mL) および HCl (水中に 9 M、2 mL) に溶解させ、次いでこの反応混合物を 12 時間にわたり 160 °C にてマイクロ波中で攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物を氷および EtOAc に溶解させ、次いで Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を塩基性まで添加した。有機層を分離し、水層を EtOAc で再度抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、蒸発させて橙色油状物を得、この橙色油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン/EtOAc 1/0 から 5/5 へ) で精製してジアステレオ異性体の混合物を得た。

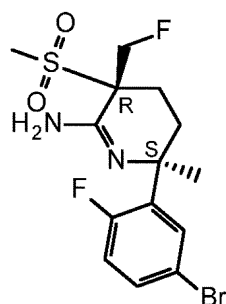
40

【0221】

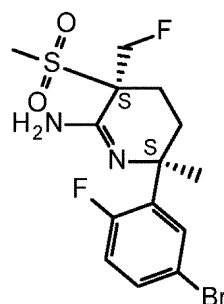
中間体 60 a および 中間体 60 b への分離：



## 【化 1 0 3】



中間体60a



中間体60b

10

分取 HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD - 10  $\mu$ m、30  $\times$  150 mm、移動相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、MeOH) で中間体 60 をジアステレオ異性体である中間体 60a および中間体 60b に分離して、中間体 60a (70 mg、25%) および中間体 60b (40 mg、14%) を得ることができる。

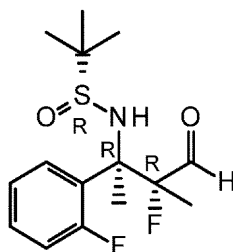
## 【0222】

実施例 A 39

中間体 61 の調製

20

## 【化 1 0 4】



30

[S(R)] - N - [(1R, 2R) - 2 - フルオロ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジメチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (5 g、0.0157 mol; CAS: 1402412-96-7、国際公開第 2012/156284 号パンフレットで説明されている) の DCM (54 ml) 攪拌溶液に、少量の Dess - Martin ペルヨージナン (8 g、0.0189 mol) を添加した。室温での 5 時間後、この反応混合物を飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  および飽和  $\text{NaHCO}_3$  で処理した (注意: ガス発生)。この二相性混合物を 1 時間にわたり激しく攪拌した。次いで有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液で洗浄し ( $\times 3$  回)、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、次いで蒸発させた。残留物をさらに精製することなく使用した (3.4 g、69%)。

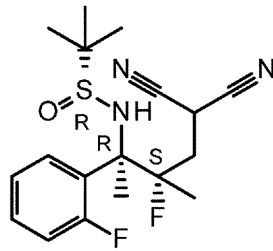
40

## 【0223】

実施例 A 40

中間体 62 の調製

## 【化 1 0 5】



10

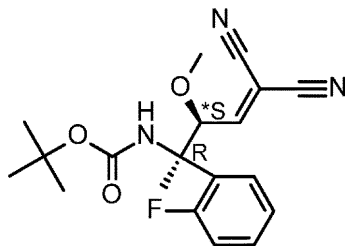
0 で中間体 6 1 の MeOH ( 9 0 m l ) 攪拌溶液に酸化マグネシウム ( 5 9 0 m g 、 1 4 . 6 m m o l ) およびチタン ( I V ) イソプロポキシド ( 8 . 7 m l 、 2 3 . 3 m m o l ) を添加し、続いてマロノニトリル ( 1 . 2 9 g 、 1 9 . 5 m m o l ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 6 1 4 m g 、 9 . 8 m m o l ) を添加した。この反応物を 3 0 分にわたり 0 で攪拌した。残留物を d i c a l i t e ( 登録商標 ) でろ過し、E t O A c で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し、次いで E t O A および水に溶解させた。この二相性溶液に d i c a l i t e ( 登録商標 ) を添加し、次いでろ過し、次いで E t O A c で洗浄した。ろ液を分液漏斗中に移した。有機層を分離させ、水層を E t O A c でさらに抽出した。まとめた有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、次いで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 勾配 : n - ヘプタン / E t O A c 1 0 0 / 0 から n - ヘプタン / E t O A c 5 0 / 5 0 へ ) で精製した。所望の生成物を回収し、減圧下で溶媒を蒸発させて中間体 6 2 ( 1 . 6 g 、 4 5 % ) を得た。

20

## 【 0 2 2 4 】

中間体 1 2 2 の調製

## 【化 1 0 6】



30

I - 1 0 7 から出発して、I - 6 2 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 2 2 を合成した。

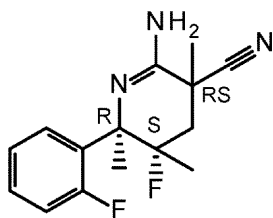
## 【 0 2 2 5 】

40

実施例 A 4 1

中間体 6 3 の調製

## 【化 1 0 7】



10

中間体 6 2 ( 1 . 4 g 、 3 . 8 1 m m o l ) を乾燥 T H F ( 1 0 0 m l ) に溶解させ、0 にて  $N_2$  雰囲気下で撹拌した。NaH ( 鋇油中に 6 0 % ) ( 2 1 3 m g 、 5 . 3 m m o l ) を添加し、 $N_2$  雰囲気下にて 0 で 1 5 分にわたり撹拌した。MeI ( 0 . 4 7 4 m l 、 7 . 6 2 m m o l ) を添加し、0 で 3 0 分にわたり撹拌し、次いで室温で 1 2 0 分にわたり撹拌した。 $N_2$  雰囲気下で  $H_2O$  を注意深く添加し、DCM を添加し、有機層を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、ろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させて中間体 6 3 ( 0 . 6 g 、 5 7 % ) を得た。生成物をさらに精製することなくそのまま使用した。

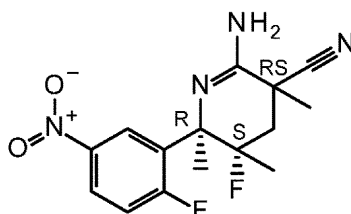
20

## 【 0 2 2 6】

実施例 A 4 2

中間体 6 4 の調製

## 【化 1 0 8】



30

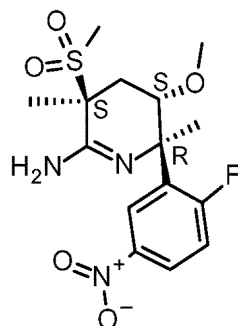
0 で中間体 6 3 ( 5 3 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) の  $H_2SO_4$  ( 1 0 . 2 m l 、 1 9 1 . 1 m m o l ) 混合物に硝酸カリウム ( 2 1 2 m g 、 2 . 1 m m o l ) を添加し、この反応混合物を 0 で 1 5 分にわたり撹拌した。次いで、この反応混合物を氷および  $Na_2CO_3$  飽和溶液に注いだ。次いで DCM を添加し、続いてさらに  $H_2O$  を添加した。この反応混合物を、撹拌しつつ  $Na_2CO_3$  固体を注意深く添加して  $pH > 8$  へと塩基性化させた。さらに DCM を添加した。有機相を分離し、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を  $MgSO_4$  で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて粗生成物 ( 6 0 0 m g 、 9 7 % ) を得、この粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

## 【 0 2 2 7】

中間体 1 0 1 の調製

【化 1 0 9】



10

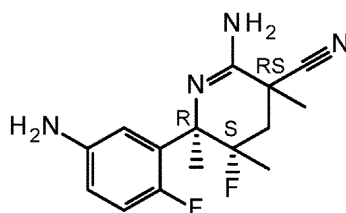
I - 1 0 4 から出発して、I - 6 4 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 1 0 1 を合成した。

【 0 2 2 8】

実施例 A 4 3

中間体 6 5 の調製

【化 1 1 0】



20

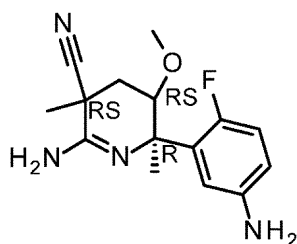
中間体 6 4 ( 6 0 0 m g 、 1 . 8 6 m m o l ) を M e O H ( 9 m l ) および H <sub>2</sub> O ( 2 m l ) の混合物に溶解させた。鉄 ( 8 3 2 m g 、 1 4 . 9 m m o l ) を添加し、続いて塩化アンモニウム ( 1 0 8 1 m g 、 2 0 . 2 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 1 時間にわたり 7 0 で攪拌し、次いで室温まで冷却し、M e O H および D C M を添加し、この混合物を d i c a l i t e ( 登録商標 ) でろ過した。有機層を H <sub>2</sub> O で洗浄し、有機層を分離し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させて中間体 6 5 ( 3 0 0 m g 、 5 5 % ) を得、この中間体 6 5 をさらに精製することなく使用した。

30

【 0 2 2 9】

中間体 1 2 3 の調製

【化 1 1 1】



40

I - 1 1 8 から出発して、I - 6 5 の調製に関して説明したものと類似の手順に従って I - 1 2 3 を合成した ( 注記 : 反応時間 2 3 時間 ) 。

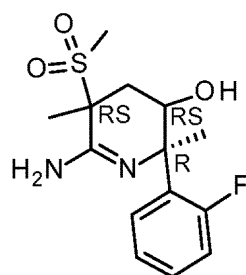
50

【 0 2 3 0 】

実施例 A 4 4

中間体 1 0 2 の調製

【 化 1 1 2 】



10

0 で I - 9 4 ( 1 . 9 g 、 4 . 7 0 m m o l ) の D C M ( 4 5 m L ) 溶液に三臭化ホウ素 ( D C M 中に 1 M 、 1 2 m L 、 1 2 m m o l ) を添加し、この混合物を 4 時間にわたり室温で撹拌した。室温でさらに三臭化ホウ素 ( D C M 中に 1 M 、 4 m L 、 4 m m o l ) を添加し、この反応混合物を室温で 1 6 時間にわたり撹拌した。次いで、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で停止させ、D C M 中における 1 0 % の M e O H 中の 7 N  $\text{NH}_3$  で 2 回抽出した。

20

【 0 2 3 1 】

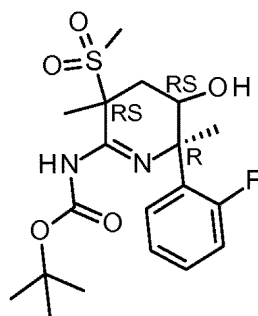
まとめた有機層を乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、ろ過し、次いで真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; M e O H 中の 7 H  $\text{NH}_3$  / D C M 0 / 1 0 0 から 7 / 9 3 へ ) で精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して I - 1 0 2 ( 1 . 4 g 、 9 5 % ) を得た。

【 0 2 3 2 】

実施例 A 4 5

中間体 1 0 3 の調製

【 化 1 1 3 】



30

室温で I - 1 0 2 ( 9 0 0 m g 、 2 . 8 6 m m o l ) の M e O H ( 8 . 2 m L ) 撹拌溶液に B o c 無水物 ( 1 . 8 7 g 、 8 . 5 9 m m o l ) を添加し、この反応混合物を 4 時間にわたり室温で撹拌した。溶媒を蒸発により除去した。残留物を D C M に溶解させ、 $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  ) 、ろ過し、蒸発させて I - 1 0 3 ( 1 . 1 g 、 9 3 % ) を得、この I - 1 0 3 をさらに精製することなく使用した。

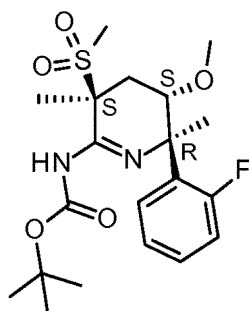
40

【 0 2 3 3 】

実施例 A 4 6

中間体 1 0 4 の調製

## 【化 1 1 4】



10

N<sub>2</sub> 下で I - 103 (675 mg、1.63 mmol) を THF (33 mL) に溶解させ、10℃ まで冷却した。10℃ で NaH (60% の鉱油分散液、195 mg、4.89 mmol) を添加し、この温度で 15 分にわたり攪拌した。次いで 1 時間にわたり 10℃ で CH<sub>3</sub>I (101 μL、1.63 mmol) を添加した。さらに NaH (60% の鉱油分散液、52.1 mg、1.30 mmol) を添加し、1 時間にわたり攪拌し、続いてさらに NaH (60% の鉱油分散液、65.1 mg、1.63 mmol) を添加し、この反応混合物を 48 時間にわたり攪拌した。この反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液で処理し、水層を EtOAc で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、次いでろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / MeOH 100 / 0 から 98 / 2 へ) で精製した。生成物画分を回収し、真空中で濃縮して 2 つの画分を得、これらのうちの 1 つは、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 50 / 50 へ) によるさらなる精製を必要とした。純粋な生成物の画分を回収し、まとめ、真空中で濃縮して I - 104 (103 mg、15%) を得た。

20

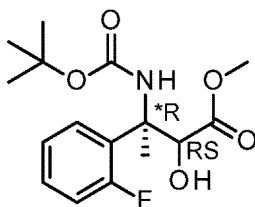
## 【0234】

実施例 A 47

中間体 105 の調製

## 【化 1 1 5】

30



窒素下で I - 96 (6.9 g、16.53 mmol) の MeOH (413 mL) 溶液に Pd / C (10%、703.6 mg、16.53 mmol) を添加した。この混合物を一晚室温で水素化した (大気圧)。

40

## 【0235】

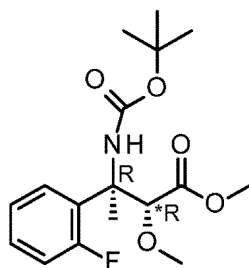
この混合物を celite (登録商標) に通してろ過し、ろ液を真空中で蒸発させて I - 105 (5 g、92%) を無色油状物として得た。

## 【0236】

実施例 A 48

中間体 106 の調製

## 【化 1 1 6】



10

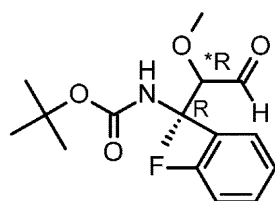
I - 105 (10 g、30.55 mmol) を DMF (200 mL) に溶解させ、次いで  $\text{Ag}_2\text{O}$  (7.08 g、30.55 mmol) および  $\text{CH}_3\text{I}$  (3.80 mL、61.10 mmol) を添加した。この反応混合物を 60 まで加熱し、次いで一晩撹拌した。この混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  に注ぎ、EtOAc で抽出し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Redi sep、120 g シリカ; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 70 / 30 へ) で精製して I - 106 (9.01 g、80%) を得た。

## 【0237】

中間体 107 の調製

20

## 【化 1 1 7】



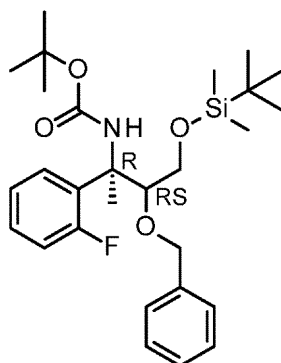
I - 116 (483 mg、1.54 mmol)、4 - メチルモルホリン N - オキシド水和物 (270.84 mg、2.31 mmol) および分子ふるい (粉末、750 mg) の DCM (9.5 mL) 懸濁液に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (27.1 mg、0.08 mmol) を添加し、この反応混合物を 30 分にわたり室温で撹拌し、次いでろ過し、DCM で洗浄し、次いで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 50 / 50 へ) で精製し、I - 107 (364 mg、76%) を無色油状物として得た。

30

## 【0238】

中間体 108 の調製

## 【化 1 1 8】



40

50

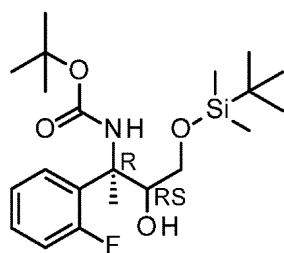
I - 97 (9.5 g、24.39 mmol) の DMF (80 mL) 攪拌溶液にイミダゾール (5.81 g、85.37 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (596 mg、4.88 mmol) を添加し、この反応混合物を 10℃ まで冷却した。次いで、10℃ で tert - ブチルジメチルシリルクロリド (7.35 g、48.79 mmol) を添加した。24 時間後、tert - ブチルジメチルシリルクロリド、イミダゾールおよび 4 - (ジメチルアミノ) ピリジンを同量で再び添加し、この反応混合物を 48 時間にわたり室温で攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O で停止させ、EtOAc で抽出した (×3 回)。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、蒸発により濃縮して残留物を得、この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ISCO 精製システム、Redi sep カラム、330 g、40 分; ヘプタン / EtOAc 100 / 0 から 80 / 20 へ) で精製した。生成物画分を回収し、蒸発により濃縮して I - 108 (8.5 g、69%) を得た。

10

【0239】

中間体 109 の調製

【化 119】



20

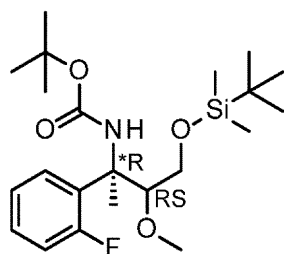
14℃ にて I - 108 (7.2 g、14.29 mmol) を Pd / C (10%、331.8 mg、0.31 mmol) および EtOAc 中の H<sub>2</sub> (141 mL) で水素化した。H<sub>2</sub> の溶解後、この反応混合物を dicallite (登録商標) でろ過した。ろ液を濃縮して完全に乾燥させ、静置すると I - 109 (5.9 g、定量) が凝固した。

30

【0240】

中間体 110 の調製

【化 120】



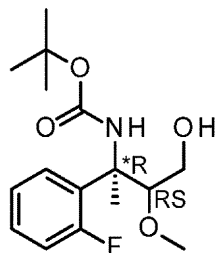
40

I - 109 (4 g、9.67 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解させた。室温で NaOH (H<sub>2</sub>O 中に 50%、24.05 mL、455.5 mmol) を添加し、次いでベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (220.3 mg、0.97 mmol) を添加し、次いで硫酸ジメチル (1.19 mL、12.57 mmol) を添加し、3.5 時間にわたり攪拌した。この反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液で処理した。水層を EtOAc で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、次いでろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、NP、フラッシュ

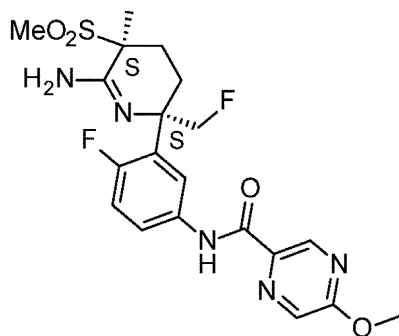
50



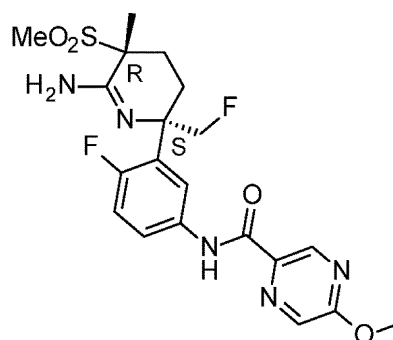
【化 1 2 1】



【化 1 2 2】



化合物1



化合物2

D C M で 2 回 抽 出 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 さ せ (  $M g S O_4$  ) 、 ろ 過 し 、 真 空 中 で 濃

縮して粗物質を生成し、この粗物質を Prep SFC (固定相: Chiralcel Diacel OD 20×250mm; 移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH + 0.4% iPrNH<sub>2</sub>) で精製して2つの画分を得、これらのそれぞれを独立してフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH中の7N NH<sub>3</sub>) 100/0から90/10へ) でさらに精製した。溶媒の除去後、所望の化合物を白色結晶として得た (化合物1: 52mg、22%、化合物2: 58mg、25%)。

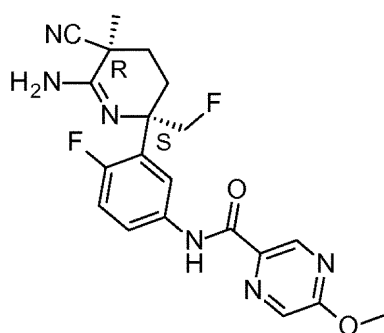
【0243】

実施例 B 2

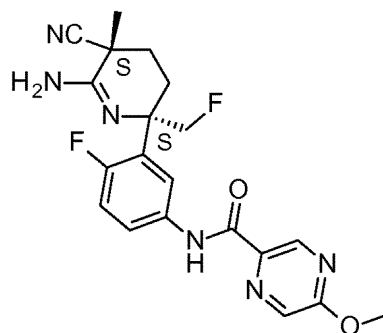
化合物 3、4 および 5 の調製

【化123】

10



化合物4



化合物5

20

窒素雰囲気下で、中間体 19 (130mg、0.38mmol) のジオキサン (10mL) 攪拌溶液に 5 - メトキシ - 2 - ピラジンカルボキサミド (76mg、0.494mmol) を添加した。続いて K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (157mg、1.14mmol)、CuI (72mg、0.38mmol) および N,N'-ジメチルエチレンジアミド (61μL、0.57mmol) を添加し、結果として生じた混合物を 16 時間にわたり 100℃ で攪拌した。次いで、この反応混合物を DCM で希釈し、水中の NH<sub>3</sub> (28%) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で溶媒を除去した。結果として生じた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH中の7N NH<sub>3</sub>) 100/0から93/7へ) で精製した。純粋な画分を回収し、真空中で溶媒を除去した。DIPE への懸濁および 50℃ における窒素流下での乾燥後、化合物 3 (化合物 4 と化合物 5 との混合物) を得た。混合した画分を Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 ODB 5μm 30×250mm; 移動相: 0.5% NH<sub>4</sub>Ac 水溶液 + 10% MeCN、MeCN) でさらに精製し、化合物 4 (22mg、14%) および化合物 5 (30mg、19%) を得た。

30

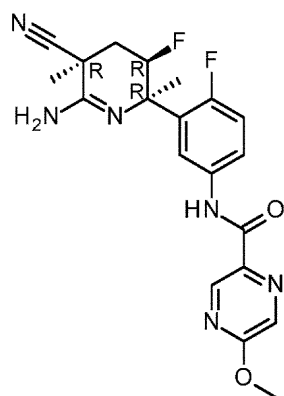
【0244】

実施例 B 3

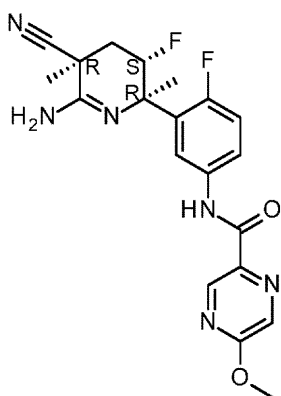
化合物 6、7 および 8 の調製

40

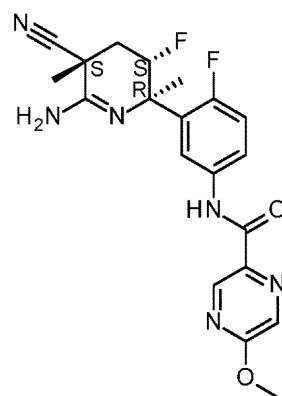
## 【化 1 2 4】



化合物6



化合物7



化合物8

10

室温において中間体 27 (230 mg、0.826 mmol) を MeOH (19.2 mL) 中で攪拌し、HCl (iPrOH 中に 6 M、0.206 mL、1.24 mmol) を添加した。5 分にわたる攪拌後、5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸 (140 mg、0.91 mL) を添加し、続いて 5 分後に EDCI (206 mg、1.07 mmol) を添加した。10 分後に反応が完了し、真空中で溶媒を除去した。残留物を DCM に溶解させ、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7 N NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 90 / 10) で精製した。生成物を含む画分を回収し、Prep SFC (固定相: Kromasil (R, R) Wheelk - O 1 20 × 250 mm; 移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH + 0.4% iPrNH<sub>2</sub>) でさらに精製して、化合物 6 (87 mg、25%)、化合物 7 (42 mg、12%) および化合物 8 (72 mg、21%) を得た。

20

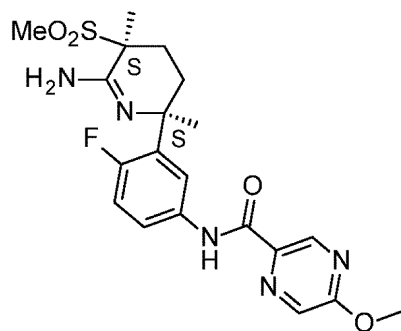
## 【0 2 4 5】

30

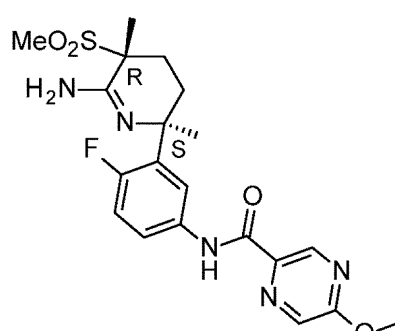
## 実施例 B 4

化合物 9 および 10 の調製

## 【化 1 2 5】



化合物9



化合物10

40

中間体 32 から出発して、実施例 B 3 で報告したものと同様の合成手順に従って、化合物 9 および 10 の混合物を得た。Prep SFC (固定相: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 mm; 移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH) によるさらなる精製によって、化合物 9 (180 mg、28%) および化合物 10 (112 mg、17%) を白

50

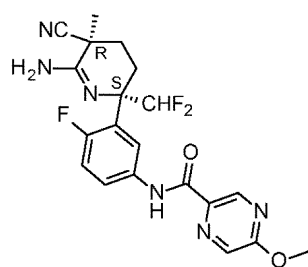
色固体として得た。

【0246】

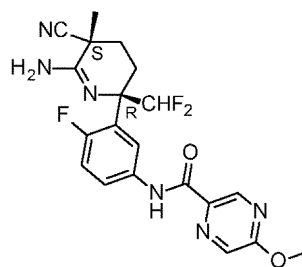
実施例 B 5

化合物 11、12、13 および 14 の調製

【化126】

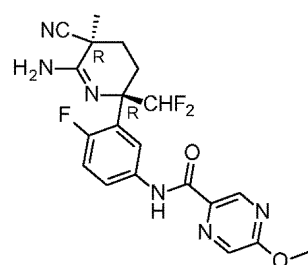


化合物 11

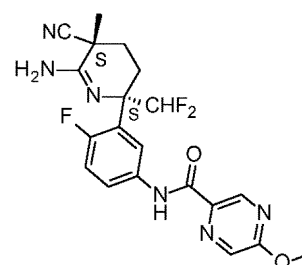


化合物 12

10



化合物 13



化合物 14

20

中間体 34 から出発して、実施例 B 2 で報告したものと同様の合成手順に従って、化合物 11、12、13 および 14 の混合物をそれぞれ含む 2 つの画分を得た。Prep HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 ODB - 5  $\mu$ m 30  $\times$  250 mm; 移動相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、MeCN) および Prep SF C (固定相: Chiralpak Diacel AD 20  $\times$  250 mm; 移動相:  $\text{CO}_2$ 、MeOH + 0.4%  $\text{iPrNH}_2$ ) によるその後の精製によって 4 つの画分を得、これらはそれぞれ 1 種の化合物を含んだ。溶媒の除去、50  $^\circ\text{C}$  での窒素下での濃縮、DIPE による粉砕、および 50  $^\circ\text{C}$  での窒素下でのさらなる濃縮の後に、所望の化合物 11 (8 mg、2%)、化合物 12 (10 mg、3%)、化合物 13 (33 mg、9%) および化合物 14 (39 mg、10%) を得た。

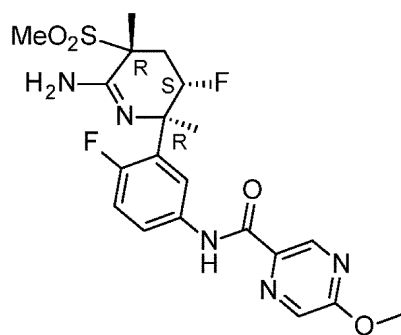
30

【0247】

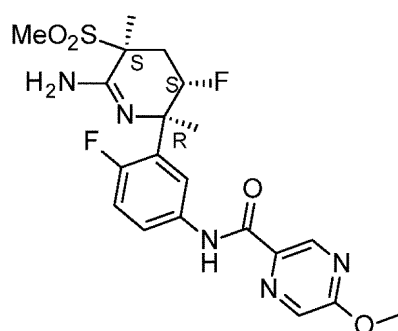
実施例 B 6

化合物 17 および 18 の調製

## 【化 1 2 7】



化合物17



化合物18

10

中間体 3 9 から出発して、実施例 B 3 で報告したものと同様の合成手順に従って粗物質を得、この粗物質を Prep SFC (固定相: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm; 移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH - iPrOH (50 - 50) + 0.4 % iPrNH<sub>2</sub>) で精製した。得られた 2 つの画分をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM / (MeOH 中の 7 N NH<sub>3</sub>) 100 / 0 から 98 / 2 へ) で別々にさらに精製し、DIPE / DCM に溶解させ、Genevac (商標) 中で乾燥させ、次いで 50 °C で真空オープン中に一晩乾燥させた。最終的に化合物 17 (7.6 mg、7 %) および化合物 18 (2.4 mg、2.1 %) を白色固体として得た。

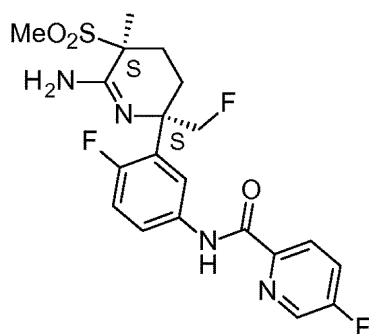
20

## 【0 2 4 8】

実施例 B 7

化合物 1 9 の調製

## 【化 1 2 8】



30

中間体 1 4 b および 5 - フルオロ - 2 - ピリジンカルボキサミドから出発して、実施例 B 1 で報告したものと同様の合成手順に従って粗物質を得、この粗物質を Prep HPLC (RP XBridge Prep C18 OBD - 10 μm 30 x 250 mm; 移動相: 0.25 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、MeOH) でさらに精製した。化合物 19 (2.5 mg、2.5 %) を白色の結晶性固体として得た。

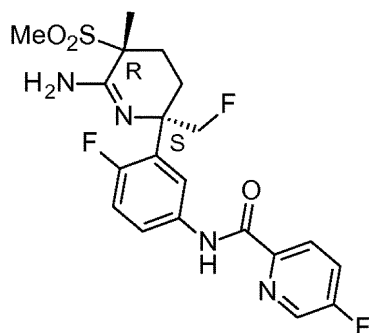
40

## 【0 2 4 9】

実施例 B 8

化合物 2 0 の調製

## 【化 1 2 9】



10

中間体 1 4 a および 5 - フルオロ - 2 - ピリジンカルボキサミドから出発して、実施例 B 1 で報告したものと同様の合成手順に従って粗物質を得、この粗物質を Prep HPLC (RP X Bridge Prep C18 OBD - 5  $\mu$ m 30 x 250 mm ; 移動相 : 0 . 25 %  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、MeOH) をさらに精製した。化合物 2 0 ( 34 mg、25 % ) を白色の結晶性固体として得た。

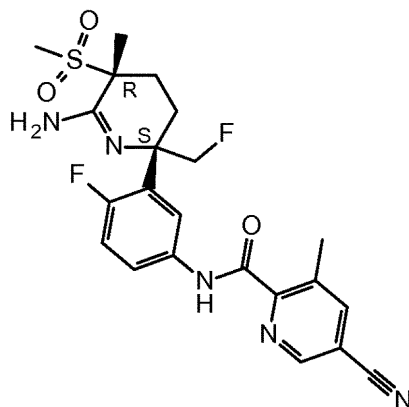
## 【 0 2 5 0】

実施例 B 9

20

化合物 2 1 の調製

## 【化 1 3 0】



30

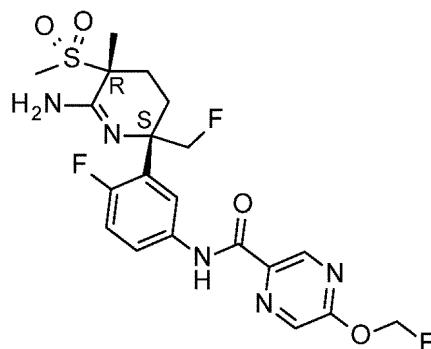
室温にて中間体 4 4 (遊離塩基) (100 mg、0 . 25 mmol) をメタノール (3 . 13 mL) 中で攪拌し、その後に HCl (2 - プロパノール中に 5 M、0 . 057 mL、0 . 29 mmol) を添加した。この反応混合物を 5 分にわたり攪拌した。次いで EDCI (94 . 8 mg、0 . 50 mmol) を添加し、5 分後に 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (80 . 2 mg 0 . 50 mmol) を添加した。15 分後に反応混合物を濃縮した。DCM を添加し、続いて  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液を添加した。有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / (MeOH 中の 7 N  $\text{NH}_3$ )、勾配 : 100 / 0 から 98 / 2 へ) で精製した。生成物画分を回収し、蒸発させ、50  $^\circ\text{C}$  にて真空中で乾燥させて化合物 2 1 を白色固体 (107 mg、91 %) として得た。

40

## 【 0 2 5 1】

化合物 4 1 の調製

## 【化 1 3 1】



10

室温にて中間体 4 4 (遊離塩基) (119 mg、0.359 mmol) を MeOH (4.5 mL) 中で撹拌した。HCl (2-プロパノール中に 5 M、0.060 mL、0.360 mmol) を添加した。この反応混合物を 5 分にわたり撹拌した。次いで 5-(フルオロメトキシ)ピラジン-2-カルボン酸 (116 mg、0.677 mmol) を添加し、5 分後に EDCI (138 mg、0.718 mmol) を添加した。15 分後に LCMS は完全な変換を示した。この反応混合物を蒸発させた。DCM を添加し、続いて Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液を添加した。有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、次いで蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / (7 N NH<sub>3</sub> / MeOH、勾配 100 / 0 から 95 / 5) で精製し、生成物画分を回収し、次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルに溶解させ、ヘプタンを添加した。次に、白色固体が形成されるまでエーテルを緩やかに蒸発させ、白色固体をろ別し、ヘプタンで洗浄し、水で洗浄し、ヘプタンで再度洗浄した。次に、この固体を一晩 55 °C にて真空中で乾燥させ、次いで 2 時間にわたり 75 °C にて真空中で乾燥させ、化合物 4 1 (150 mg、86%) を白色粉末として生成した。

20

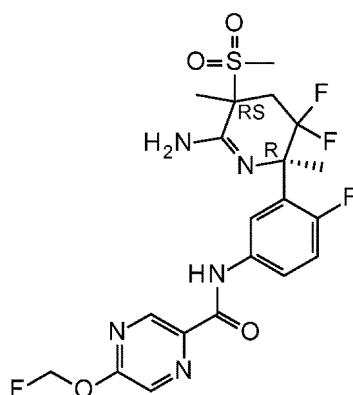
## 【0 2 5 2】

実施例 B 1 0

化合物 4 6 の調製

30

## 【化 1 3 2】



40

室温にて中間体 5 3 (113 mg、0.323 mmol) を MeOH (2.5 mL) 中で撹拌した。HCl (63.176 μL、6 M、0.4 mmol) を添加した。この溶液を 5 分にわたり撹拌した。次いで 5-(フルオロメトキシ)ピラジン-2-カルボン酸 (133.603 mg、0.8 mmol) を添加し、5 分後に EDCI (161.209 mg、0.8 mmol) を添加し、この溶液を 1.5 時間にわたり撹拌した。DCM を添加

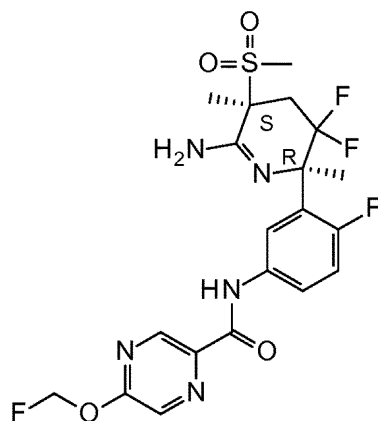
50

し、続いて  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液を添加した。有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配 DCM / (MeOH 中の 7N  $\text{NH}_3$ ) 100 / 0 から 98 / 2 へ) で精製して化合物 46 (34 mg、純度 100%、21%) を得た。

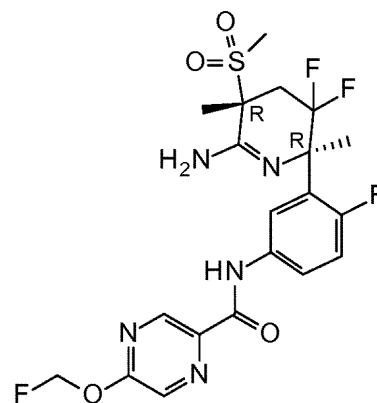
【0253】

化合物 23 および化合物 24 への分離

【化133】



化合物23



化合物24

10

20

化合物 46 のジアステレオマー (34 mg) を Prep HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 OBD - 10  $\mu\text{m}$ 、30  $\times$  150 mm、移動相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、MeOH) で分離した。所望の化合物の画分を蒸発乾固し、ACN と共蒸発させて残余の炭酸水素アンモニウムを除去した。この化合物に DIPE を添加し、一晚窒素流により除去して化合物 24 (16.7 mg、49%) および化合物 23 (1.1 mg、3.2%) を粘着性粉体として得た。

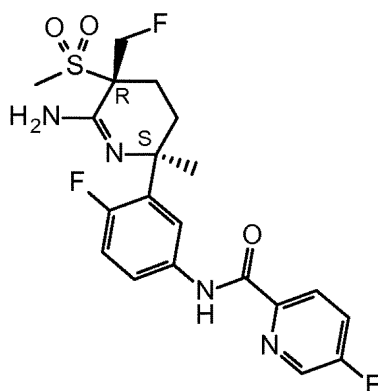
30

【0254】

実施例 B 11

化合物 26 の調製

【化134】



40

マイクロ波管に、1,4-ジオキサン (1.8 mL) 中の中間体 60a (70 mg、0.18 mmol)、5-フルオロピリジン-2-カルボキサミド (59 mg、0.42 mmol)、CuI (71 mg、0.37 mmol) および  $\text{K}_3\text{O}_4\text{P}$  (113 mg、0.18 mmol) を添加し、マイクロ波管を 150  $^\circ\text{C}$  に加熱し、15 分間加熱した。反応液を冷却し、水を加え、有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。まとめた有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配 DCM / (MeOH 中の 7N  $\text{NH}_3$ ) 100 / 0 から 98 / 2 へ) で精製して化合物 26 (1.1 mg、3.2%) を得た。

50



53 mmol)を入れた。この管を、数分にわたる $N_2$ バブリングにより脱気した。次いで(1R, 2R)-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(61  $\mu$ L、0.39 mmol)を添加し、室温での2分にわたる攪拌後、この反応混合物をLCMSが反応の完了を示すまで130℃で一晩加熱した。この混合物をMeOH中の7H NH<sub>3</sub>に注ぎ、次いで1時間にわたり攪拌した。次に水およびDCMを添加し、有機層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して褐色油状物を得た。Prep HPLC(固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu$ m、30 x 150 mm、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液、MeOH)により精製を実施して固体を得、この固体をMeOHに溶解させ、蒸発させ、次いで一晩50℃にてオーブン中で乾燥させて化合物26(27 mg、33%)を得た。

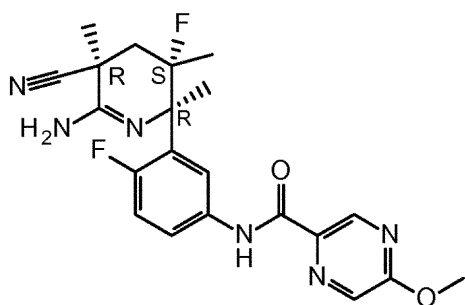
10

【0255】

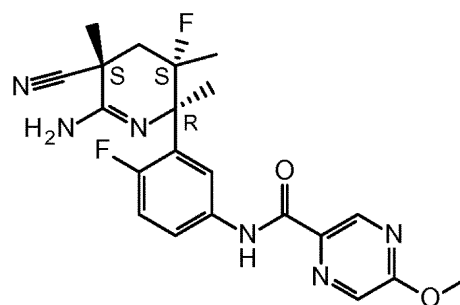
実施例B12

化合物27および化合物28の調製

【化135】



化合物28



化合物27

20

室温にて中間体65(300 mg、1.02 mmol)のMeOH攪拌溶液にHCl(iPrOH中に6M)(0.257 mL、1.54 mmol)を添加し、この反応混合物を5分にわたり攪拌した。次いで5-メトキシピラジン-2-カルボン酸(175 mg、1.1 mmol)を添加し、5分後にEDCI(256 mg、1.33 mmol)を添加した。この反応物を10分にわたり攪拌し、次いで溶媒を蒸発により除去した。残留物をDCMに溶解させ、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM: MeOH(DCM中のNH<sub>3</sub>(7N))100/0から95/5へ)で精製した。純粋な生成物の画分(ジアステレオマーの混合物)を回収し、次いで蒸発させた。

30

【0256】

Prep SFC(固定相: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm、移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH + 0.4 iPrNH<sub>2</sub>)により精製を実施した。様々な生成物の画分を回収し、減圧下で溶媒を蒸発させた。生成物をDIEから懸濁させ、50℃にて $N_2$ 流下で乾燥させて化合物28(63 mg、14%)および化合物27(56 mg、13%)を得た。

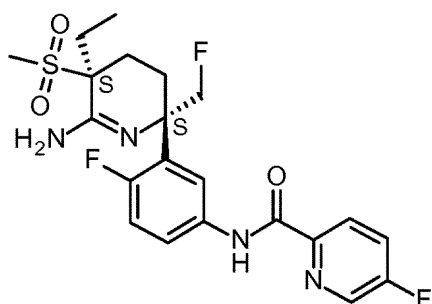
40

【0257】

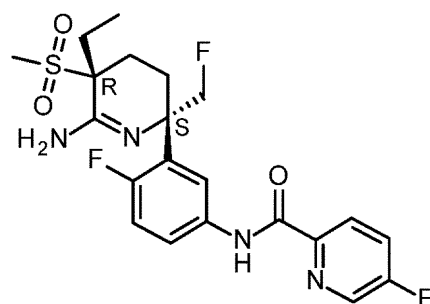
実施例B13

化合物29Aおよび29Bの調製

## 【化 1 3 6】



化合物番号29a



化合物番号29b

10

I - 99 (45 mg、0.13 mmol) および 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボン酸 ([107504-08-5]、21 mg、0.15 mmol) から出発して、実施例 B 3 で報告したものと同様の合成手順に従って化合物 29a および b の混合物を得た。Prep SFC (固定相: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; 移動相: CO<sub>2</sub>、EtOH + 0.4 iPrNH<sub>2</sub>) による精製によって、化合物 29a (7 mg、12%) および化合物 29b (15、25%) を得た。

20

## 【0 2 5 8】

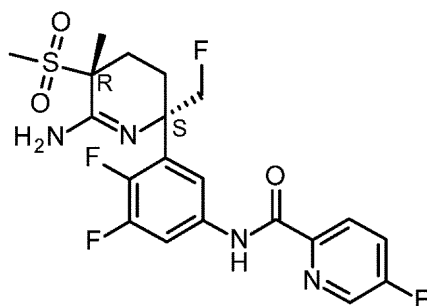
あるいは、実施例 B 1 で報告したものと同様の手順に従って化合物 29a / b を調製することができる。

## 【0 2 5 9】

実施例 B 1 4

化合物 47 の調製

## 【化 1 3 7】



30

I - 92a (47 mg、0.11 mmol) および 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボキサミド (7.3 mg、0.05 mmol) から出発して、実施例 B 1 1 で報告したものと同様の合成手順に従って化合物 47 を得た (53 mg、99%)。Prep HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD - 10 μm、30 x 150 mm、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、CH<sub>3</sub>CN) により精製を実施し、続いて溶出剤を蒸発させ、次いで MeOH と共蒸発させて (x 2 回)、化合物 47 (5.5 mg、26%) を白色固体として得た。

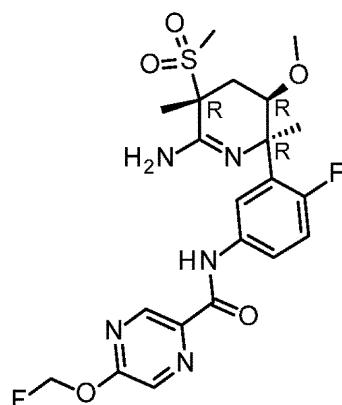
40

## 【0 2 6 0】

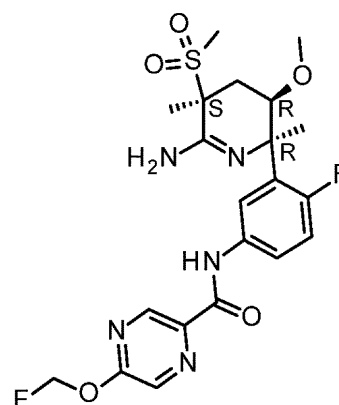
実施例 B 1 5

化合物 48A および 48B の調製

## 【化 1 3 8】



化合物番号48a



化合物番号48b

10

I - 120 (100 mg、0.29 mmol) および 5 - (フルオロメトキシ) ピラジン - 2 - カルボン酸 (120.28 mg、0.70 mmol) から出発して実施例 B 12 で報告したものと同様の合成手順に従い、続いて Prep HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 OBD - 10 μm、30 x 150 mm; 移動相: 0.25 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、MeOH) による精製によって2つの画分を得、これらの画分を濃縮した。ACNを添加し、真空中で溶媒を除去した。これらの画分を48時間にわたり55 °Cにてオープン中で放置した。これらの画分にDIPEを添加し、次いで一晩N<sub>2</sub>をブローして、化合物48a (43.3 mg、42%) および48b (33.3 mg、32%) を白色粉末として得た。

20

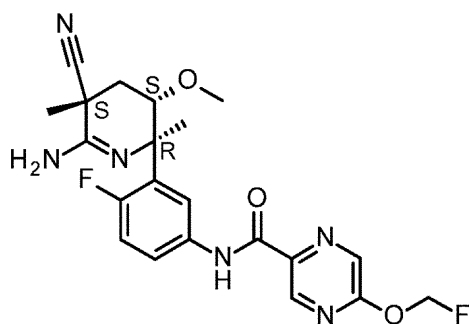
## 【0261】

実施例 B 16

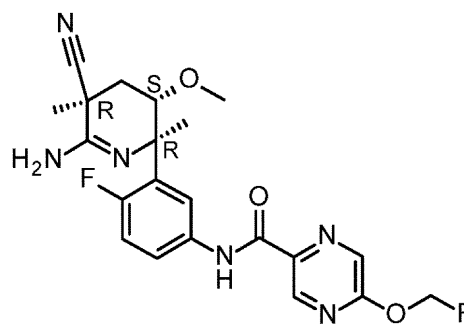
化合物 49 A および 49 B の調製

## 【化 1 3 9】

30



化合物番号49a



化合物番号49b

40

I - 123 (84 mg、0.29 mmol) および 5 - (フルオロメトキシ) - 2 - ピラジんカルボン酸 (54.78 mg、0.32 mmol) から出発して実施例 B 12 で報告したものと同様の合成手順に従い、続いて Prep HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 OBD - 5 μm、30 x 250 mm; 移動相: 0.25 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、MeOH) による精製によって、化合物番号49a (13 mg、10%) および化合物番号49b (14 mg、11%) を得た。

## 【0262】

表 1 a および表 1 b での化合物 1 ~ 49 は、上記の実施例のうちの1つへの類似により

50

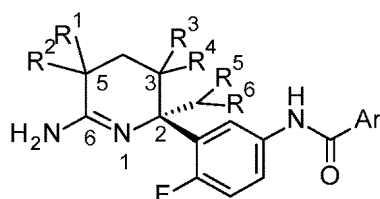
調製された化合物を列挙する。 $R^2$ が例えば $SO_2Et$ 、 $SO_2^iPr$ 、 $SO_2^cPr$ である中間化合物を、例えば中間体11、42および48の調製に関して説明したものと類似した手順において2-(メタンスルホニル)アセトニトリルを市販の2-(エタンスルホニル)アセトニトリル、2-[(1-メチルエチル)スルホニル]-アセトニトリルおよび2-(シクロプロピルスルホニル)-アセトニトリルにそれぞれ置き換えることにより作ることができる。塩形態が示されていない場合、この化合物を遊離塩基として得た。「実施例番号」は化合物を合成したプロトコルに係る実施例の番号を指し、「化合物番号」は化合物の番号を意味する。

【0263】

【表13】

10

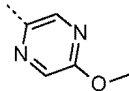
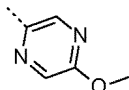
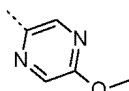
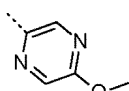
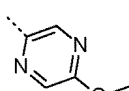
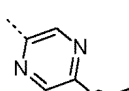
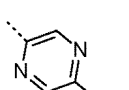
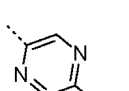
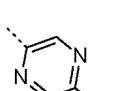
表1A



20

【0264】

【表 1 4】

化合物 番号	实施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
1	B1	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5S)
2	B1	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
3	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5RS)
4	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5R)
5	B2	Me	CN	H	H	F	H		(2S,5S)
6	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3R,5R)
7	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3S,5R)
8	B3	Me	CN	H	F	H	H		(2R,3S,5S)
9	B4	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H		(2S,5S)

10

20

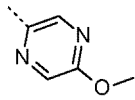
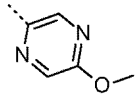
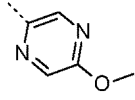
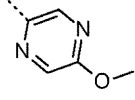
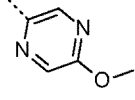
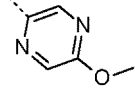
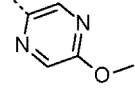
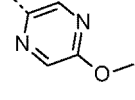
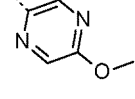
30

40

50

【 0 2 6 5 】

【 表 1 5 】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
10	B4	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H		(2S,5R)
11	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2S,5R)
12	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2R,5S)
13	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2R,5R)
14	B5	Me	CN	H	H	F	F		(2S,5S)
15	B2	Me	CN	H	H	H	H		(2S,5S)
16	B2	Me	CN	H	H	H	H		(2S,5R)
17	B6	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	F	H	H		(2R,3S,5R)
18	B6	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	F	H	H		(2R,3S,5S)

10

20

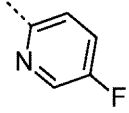
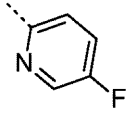
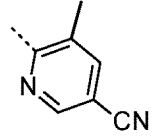
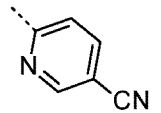
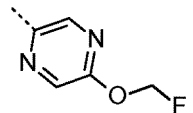
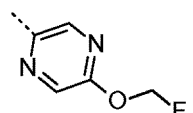
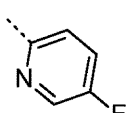
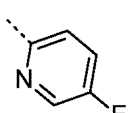
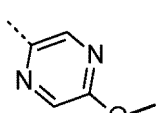
30

40

50

【 0 2 6 6 】

【 表 1 6 】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
19	B7	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5S)
20	B8	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
21	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
22	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
23	B10	Me	SO <sub>2</sub> Me	F	F	H	H		(2R,5S)
24	B10	Me	SO <sub>2</sub> Me	F	F	H	H		(2R,5R)
25	B11	Me	SO <sub>2</sub> <sup>c</sup> Pr	H	H	F	H		(2S,5R)
26	B11	CH <sub>2</sub> F	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H		(2S,5R)
27	B12	Me	CN	Me	F	H	H		(2R,3S,5S)

10

20

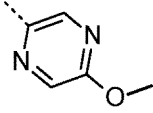
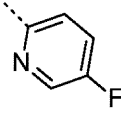
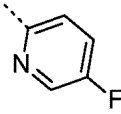
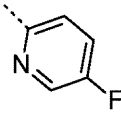
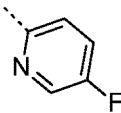
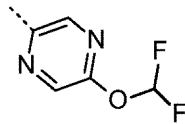
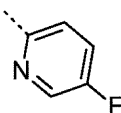
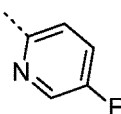
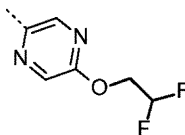
30

40

50

【 0 2 6 7 】

【 表 1 7 】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
28	B12	Me	CN	Me	F	H	H		(2R,3S,5R)
29a	B1/B1 3	Et	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5S)
29b	B13	Et	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
30	B1	Et	SO <sub>2</sub> Et	H	H	F	H		(2S,5R)
31	B11	Me	SO <sub>2</sub> Et	H	H	F	H		(2S,5R)
32	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
33	B1	Me	SO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	H	H	F	H		(2S,5R)
34	B1	Me	SO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	H	H	F	H		(2S,5S)
35	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)

10

20

30

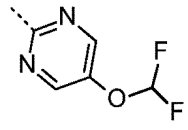
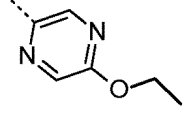
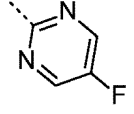
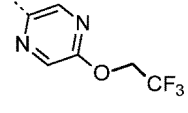
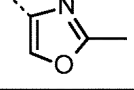
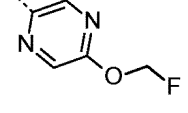
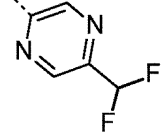
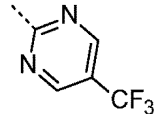
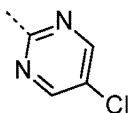
40

50



【 0 2 6 8 】

【表 18】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
36	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
37	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
38	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
39	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
40	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
41	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
42	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
43	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
44	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)

10

20

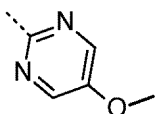
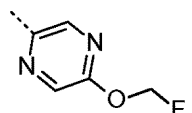
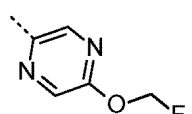
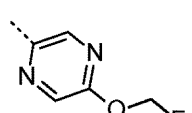
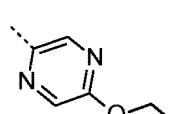
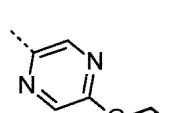
30

40

50

【 0 2 6 9 】

【 表 1 9 】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
45	B9	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)
46	B10	Me	SO <sub>2</sub> Me	F	F	H	H		(2R,5RS)
48a	B15	Me	SO <sub>2</sub> Me	OCH <sub>3</sub>	H	H	H		(2R,3R,5R)
48b	B15	Me	SO <sub>2</sub> Me	OCH <sub>3</sub>	H	H	H		(2R,3R,5S)
49a	B12	Me	CN	OCH <sub>3</sub>	H	H	H		(2R,3S,5S)
49b	B12	Me	CN	OCH <sub>3</sub>	H	H	H		(2R,3S,5R)

<sup>c</sup>Prはシクロプロピルを意味し、<sup>i</sup>Prは*iso*-プロピルを意味する。

10

20

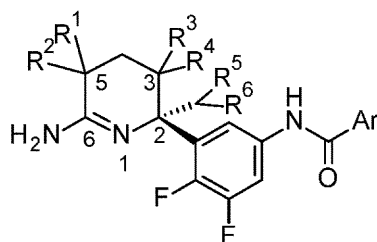
30


40

【 0 2 7 0 】

【表 20】

表1B



化合物 番号	実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Ar	立体化学
47	B14	Me	SO <sub>2</sub> Me	H	H	F	H		(2S,5R)

10

20

【 0 2 7 1 】

## 分析の部

LC - MS (液体クロマトグラフィー / 質量分析法)

## LC - MS 一般手順

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定は、各方法に明記したLCポンプ、ダイオードアレイ（DAD）検出器またはUV検出器およびカラムを使用して行った。必要に応じて、追加の検出器を含めた（下の方法の表を参照）。

【 0 2 7 2 】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を配置構成した質量分析計（MS）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（MW）および／または精密質量モノアイソトピック分子量の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

【 0 2 7 3 】

化合物は、その実測保持時間（ $R_t$ ）およびイオンで表される。データの表に別段の記載がなければ、報告されている分子イオンは、 $[M + H]^+$ （プロトン化分子）および/または  $[M - H]^-$ （脱プロトン化分子）に相当する。化合物が直接イオン化できなかった場合、付加体の種類を明記する（即ち、 $[M + NH_4]^+$ 、 $[M + HCOO]^-$ 、 $[M + CH_3COO]^-$  など）。同位体パターンが複数ある分子（例えば Br、Cl）については、報告されている値は最低同位体質量について得られたものである。全ての結果は、使用した方法に通常付随する実験上の不確実性を伴って得られた。

【 0 2 7 4 】

30

40

【表 2 1】

表 2. LCMS 方法コード(流速を mL/分で表し、カラム温度(T)を℃で表し、分析時間を分で表す)

方法	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム 温度	分析 時間
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : BEH C18 (1.7μm, 2.1*50mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中の 10mM CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ、0.7 分にわたり保持	0.8 ----- 55	2
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8μm, 2.1*100mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中の 10mM CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、0.5 分で 5% A へ	0.7 ----- 55	3.5

10

20

## 【 0 2 7 5 】

## 融点

値はピーク値または融解範囲のいずれかであり、この分析方法に通常付随する実験上の不確実性を伴って得られる。

## 【 0 2 7 6 】

DSC 8 2 3 e ( DSC として示す )

いくつかの化合物に関して、DSC 8 2 3 e ( Mettler - Toledo ) で融点を求めた。融点を 10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は 300 であった。

30

## 【 0 2 7 7 】

## 【表 2 2】

表3. 分析データ – 融点(m.p.)およびLC/MS: R<sub>t</sub>は保持時間(単位:分)を意味し、[M+H]<sup>+</sup>は化合物のプロトン化質量を意味し、[M-H]<sup>-</sup>は化合物の脱プロトン化質量を意味し、方法は(LC)MSに使用した方法を指す。一部の化合物では正確な質量を求めた。

化合物 番号	Mp (°C)	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	[M-H] <sup>-</sup>	LCMS 方法
1		0.82	468	466	1

40

## 【 0 2 7 8 】

【表 2 3】

化合物 番号	Mp (°C)	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	[M-H] <sup>-</sup>	LCMS 方法
2	122.96 (DSC)	0.84	468	466	1
3		1.72 + 1.74	415	413	2
4		1.74	415	413	2
5		1.72	415	413	2
6		1.67	415	413	2
7		1.72	415	413	2
8		1.69	415	413	2
9	214.97 (DSC)	1.5	450	448	2
10		1.51	450	448	2
11		1.78	433	431	2
12		1.78	433	431	2
13		1.79	433	431	2
14		1.79	431	433	2
15		1.62	397	395	2
16		1.57	397	395	2
17		1.63	468	466	2
18		1.63	468	466	2
19		0.83	455	453	1
20	216.68	0.83	455	453	1
		1.66	455	453	2
21		1.7	476	474	2
22		1.61	462	460	2
23		0.91	504	502	1

10

20

30

40

50

【 0 2 7 9 】

【 表 2 4 】

化合物 番号	Mp (°C)	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	[M-H] <sup>-</sup>	LCMS 方法
24		0.91	504	502	1
25		0.89	481	379	1
26		0.86	455.1	453.1	1
27		1.72	429	427	2
28		1.07	429	427	2
29a		0.88	469	467	1
29b	168.45	1.84	469	467	2
30		0.93	483	481	1
31		0.88	469	467	1
32		1.76	504	502	2
33		1.83	483	481	2
34		1.81	483	481	2
35		1.75	518	516	2
36		1.51	504	502	2
37		1.76	482	480	2
38		1.36	456	454	2
39		1.86	536	534	2
40		1.46	441	439	2
41		1.62	486	484	2
42		1.63	488	486	2
43		1.57	506	504	2
44		1.46	472	470	2
45		1.4	468	466	2
46		0.89	504	502	1
47		1.75	473	471	2

10

20

30

40

50

【 0 2 8 0 】

【 表 2 5 】

化合物 番号	Mp (°C)	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	[M-H] <sup>-</sup>	LCMS 方法
48a		0.84	498	496	1
48b		0.84	498	496	1
49a		1.65	445	443	2
49b		1.64	445	443	2

10

【 0 2 8 1 】

S F C - M S 方法

S F C 測定を、二酸化炭素 ( C O 2 ) およびモディファイヤを供給するバイナリポンプ、オートサンプラー、カラムオープン、4 0 0 b a r まで耐用する高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器で構成される分析用超臨界流体クロマトグラフィー ( S F C ) システムを使用して実施した。質量分析計 ( M S ) で構成されている場合、カラムからの流れを ( M S ) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 ( M W ) の特定を可能にするイオンを得るために調整パラメータ ( 例えば、走査範囲、データ取込時間 ) を設定することは当業者の知識の範囲内である。データ取得を適切なソフトウェアで実施した。

20

【 0 2 8 2 】

【 表 2 6 】

表 4. 分析用 SFC-MS 方法(流速を mL/分で表し、カラム温度(T)を℃で表し、分析時間を分で表し、背圧(BPR)を bar で表す。

30

方法	カラム	移動相	勾配	流速	分析時間
				----- カラム温度	----- BPR
1	Daicel Chiralpak® AD- H カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: MeOH+0.2 % iPrNH <sub>2</sub>	20% B を 4 分 保持、1 分で 50%へ 2 分保 持	5	7
				----- 40	----- 110
2	Daicel Chiralpak® AD- H カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	45% B を 4 分 保持、1 分で 50%へ 2 分保 持	5	7
				----- 40	----- 110

40

50



【 0 2 8 3 】

【 表 2 7 】

方法	カラム	移動相	勾配	流速	分析時間
				----- カラム温度	----- BPR
3	WheIk®-O- (R,R)カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	20% B を 4 分 保持、1 分で 50%へ 2 分保 持	5	7
				----- 40	----- 110
4	Daicel Chiralpak® AD カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	40% B を 4 分 保持、1 分で 50%へ、2 分保 持	5	7
				----- 40	----- 110
5	Daicel Chiralpak® OD カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	25% B を 4 分 保持、1 分で 50%へ、2 分保 持	5	7
				----- 40	----- 110
6	Daicel Chiralpak® AD カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub> +3% H <sub>2</sub> O	6 分で 10-40% B から、3.5 分 保持、0.1 分で 20%へ、0.4 分 保持	2.5	10
				----- 40	----- 110
7	Daicel Chiralpak® AS3 カラム(3.0 μm, 150 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	20% B を 6 分 保持、1 分で 50%へ 2.5 分 保持	2.5	9.5
				----- 40	----- 110
8	Daicel Chiralpak® OJ- H カラム(5.0 μm, 250 x 4.6 mm)	A:CO <sub>2</sub> B: EtOH+0.2% iPrNH <sub>2</sub>	勾配 2:6 分で 10-50% B、 3.5 分保持 @50%	2.5	9.5
				----- 40	----- 110

10

20

30

40

【 0 2 8 4 】

【表 2 8】

表5. 分析用SFCデータ –  $R_t$ は保持時間(単位:分)を意味し、 $[M+H]^+$ は化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、鏡像異性的に純粋な化合物の(SFC)MS分析に使用した方法を指す。

化合物 番号	$R_t$	UV 面積%	$[M+H]^+$	異性体 溶出 順序	SFCMS 方法
2	2.71	100.00	468		8
6	2.37	100.00	415	C	3
8	1.63	100.00	415	B	3
7	1.4	100.00	415	A	3
10	2.88	99.40	450	B	2
9	1.47	97.58	450	A	2
14	4.04	100.00	433	D	1
13	2.62	100.00	433	B	1
12	3.03	100.00	433	C	1
11	2.38	100.00	433	A	1
20	1.51	100	455	A	5
34	1.35	100	483	A	4
33	2.61	100	483	B	4
28	3.4	100	429	A	6
27	4.08	100	429	B	6
29b	1.57	100	469	A	7

異性体溶出順序: A は最初に溶出する異性体を意味し、B は2 番目に溶出する異性体を意味し、以下同様。

## 【0 2 8 5】

## NMR

いくつかの化合物に関して、溶媒としてクロロホルム -  $d$  (重水素化クロロホルム、 $CDCl_3$ ) または  $DMSO - d_6$  (重水素化  $DMSO$ 、ジメチル -  $d_6$  スルホキシド) またはベンゼン -  $d_6$  (重水素化ベンゼン、 $C_6D_6$ ) またはアセトン -  $d_6$  (重水素化アセトン、 $(CD_3)_2CO$ ) を使用して、400 MHz で動作する Bruker DPX - 400 分光器で、360 MHz で動作する Bruker DPX - 360 で、または 600 MHz で動作する Bruker Avance 600 分光器で  $^1H$  NMR スペクトルを記録した。化学シフト ( ) を、内部標準として使用したテトラメチルシラン (T

M S ) に対する百万分率 ( p p m ) で報告する。

【 0 2 8 6 】

【 表 2 9 】

表6.  $^1\text{H}$  NMR結果

化合物番号	$^1\text{H}$ NMR結果	
1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H) 2.31 (dt, $J=13.6$ , 3.5 Hz, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.32 - 4.61 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.17 (dd, $J=12.0$ , 8.9 Hz, 1 H) 7.86 (dt, $J=8.6$ , 3.5 Hz, 1 H) 7.91 (dd, $J=7.3$ , 2.6 Hz, 1 H) 8.41 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.88 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 10.47 (s, 1 H)	10
2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 2.24 (ddd, $J=13.6$ , 10.6, 3.2 Hz, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.55 (br d, $J=48.0$ Hz, 2 H) 5.95 (br s, 2 H) 7.15 (dd, $J=12.1$ , 8.9 Hz, 1 H) 7.79 (ddd, $J=8.8$ , 4.1, 2.8 Hz, 1 H) 7.84 (dd, $J=7.3$ , 2.8 Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 8.88 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H)	20
4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, ベンゼン- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.95 (s, 3 H) 1.19 - 1.30 (m, 1 H) 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.95 (ddd, $J=13.8$ , 6.0, 2.8 Hz, 1 H) 3.44 (s, 3 H) 4.40 - 4.75 (m, 2 H) 5.10 (br s, 2 H) 6.79 (dd, $J=11.7$ , 8.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.84 (m, 1 H) 8.39 (dd, $J=7.3$ , 2.8 Hz, 1 H) 9.10 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 9.69 (s, 1 H)	
5	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, ベンゼン- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.95 (s, 3 H) 1.17 (ddd, $J=13.7$ , 10.5, 3.2 Hz, 1 H) 1.77 (ddd, $J=13.4$ , 7.2, 3.6 Hz, 1 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 3.52 (s, 3 H) 4.43 - 4.64 (m, 2 H) 6.75 (dd, $J=11.5$ , 8.7 Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.63 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=6.9$ , 2.8 Hz, 1 H) 9.01 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 9.26 (br s, 1 H)	30
6	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, ベンゼン- $d_6$ + アセトン- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.31 (dd, $J=44.2$ , 15.1 Hz, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 1.84 (s, 3 H) 2.22 (dt, $J=15.0$ , 5.1 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 5.26 (dd, $J=47.4$ , 4.3 Hz, 1 H) 6.45 (br s, 2 H) 6.96 (dd, $J=11.4$ , 8.9 Hz, 1 H) 7.83 - 7.87 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.20 (dd, $J=6.8$ , 2.6 Hz, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H)	40

【 0 2 8 7 】

【表 3 0】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.71 (dd, <i>J</i> =3.2, 2.0 Hz, 3 H) 1.83 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 3 H) 2.00 - 2.22 (m, 1 H) 2.32 (ddd, <i>J</i> =14.8, 8.0, 4.6 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 4.46 (br s, 2 H) 5.20 - 5.40 (m, 1 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.9 Hz, 1 H) 7.40 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.6 Hz, 1 H) 7.97 (ddd, <i>J</i> =8.8, 4.3, 2.6 Hz, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H) 9.01 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 9.46 (br s, 1 H)	10
8	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, ベンゼン- <i>d</i> <sub>6</sub> + アセトン- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.31 (dd, <i>J</i> =44.2, 15.1 Hz, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 1.84 (s, 3 H) 2.22 (dt, <i>J</i> =15.0, 5.1 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 5.26 (dd, <i>J</i> =47.4, 4.3 Hz, 1 H) 6.45 (br s, 2 H) 6.96 (dd, <i>J</i> =11.4, 8.9 Hz, 1 H) 7.83 - 7.87 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.20 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.6 Hz, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H)	
9	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, ベンゼン- <i>d</i> <sub>6</sub> + クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.48 (s, 3 H) 1.49 - 1.56 (m, 1 H) 1.51 - 1.56 (m, 1 H) 1.61 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 3 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 2.50 - 2.54 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 6.85 (dd, <i>J</i> =11.6, 8.7 Hz, 1 H) 7.29 (dt, <i>J</i> =8.5, 3.3 Hz, 1 H) 7.78 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.01 (dd, <i>J</i> =7.2, 2.8 Hz, 1 H) 8.92 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 9.35 (s, 1 H)	20
10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.78 (ddd, <i>J</i> =14.6, 7.4, 3.4 Hz, 1 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.23 - 2.32 (m, 1 H) 2.43 (ddd, <i>J</i> =14.4, 10.6, 3.6 Hz, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 5.07 (br s, 2 H) 7.03 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.9 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.8 Hz, 1 H) 7.80 (ddd, <i>J</i> =8.7, 4.0, 3.0 Hz, 1 H) 8.09 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.97 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 9.48 (br s, 1 H)	30
11	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.73 (s, 3 H) 1.95 - 2.03 (m, 2 H) 2.14 (ddd, <i>J</i> =14.7, 10.3, 4.8 Hz, 1 H) 2.30 - 2.36 (m, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 5.34 (br s, 2 H) 6.20 (t, <i>J</i> =56.1 Hz, 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.9 Hz, 1 H) 7.66 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.8 Hz, 1 H) 8.04 - 8.08 (m, 1 H) 8.07 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 9.60 (br s, 1 H)	
12	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.73 (s, 3 H) 1.90 - 2.05 (m, 2 H) 2.07 - 2.21 (m, 1 H) 2.33 (dt, <i>J</i> =14.5, 4.5 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 5.38 (br s, 2 H) 6.21 (t, <i>J</i> =56.2 Hz, 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.6 Hz, 1 H) 8.04 - 8.10 (m, 2 H) 8.94 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.62 (s, 1 H)	40

【表 3 1】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
13	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, ベンゼン- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.79 (s, 3 H) 1.00 - 1.08 (m, 1 H) 1.67 (ddd, <i>J</i> =13.8, 6.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 5.09 (br s, 2 H) 5.92 (t, <i>J</i> =56.1 Hz, 1 H) 6.73 (dd, <i>J</i> =11.5, 8.7 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H) 8.18 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.7 Hz, 1 H) 8.97 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H) 9.34 (s, 1 H)	10
14	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 2.24 - 2.36 (m, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 5.30 (br s, 2 H) 6.15 (t, <i>J</i> =56.2 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 8.06 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.93 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.53 (s, 1 H)	
15	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.30 (br t, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 1.52 (s, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.71 (br t, <i>J</i> =12.8 Hz, 1 H) 2.05 (br d, <i>J</i> =14.3 Hz, 1 H) 2.21 (br d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 6.35 (br s, 2 H) 7.13 (dd, <i>J</i> =12.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.65 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.2 Hz, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H)	20
16	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.46 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 1.85 - 2.03 (m, 4 H) 4.02 (s, 3 H) 6.06 (br s, 2 H) 7.14 (dd, <i>J</i> =11.8, 8.9 Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.85 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.5 Hz, 1 H) 8.41 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 8.89 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 10.44 (br s, 1 H)	
17	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.63 (s, 3 H) 1.73 (br s, 3 H) 1.75 - 1.91 (m, 1 H) 2.96 - 3.08 (m, 1 H) 3.09 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 3 H) 4.07 (s, 3 H) 5.28 - 5.48 (m, 1 H) 5.65 (br s, 2 H) 7.09 (dd, <i>J</i> =11.3, 8.8 Hz, 1 H) 7.59 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.7 Hz, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 9.01 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 9.49 (br s, 1 H)	30
18	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.69 (dd, <i>J</i> =2.9, 1.1 Hz, 3 H) 1.86 (s, 3 H) 1.92 - 2.14 (m, 1 H) 2.27 (ddd, <i>J</i> =14.9, 7.0, 4.4 Hz, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 5.43 - 5.61 (m, 1 H) 5.53 (br s, 2 H) 7.06 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.60 (dt, <i>J</i> =8.6, 3.6 Hz, 1 H) 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.7 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.93 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 9.48 (s, 1 H)	40
19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 4.35 - 4.60 (m, 2 H) 6.04 (br s, 2 H) 7.18 (dd, <i>J</i> =12.0, 8.7 Hz, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H) 7.97 (td, <i>J</i> =8.7, 2.9 Hz, 1 H) 8.22 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.5 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 10.58 (s, 1 H)	

【 0 2 8 9 】

【 表 3 2 】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果
20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.41 - 1.53 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.85 - 1.99 (m, 1 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 2.34 - 2.45 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.44 - 4.67 (m, 2 H) 6.01 (br s, 2 H) 7.16 (br dd, <i>J</i> =11.8, 8.9 Hz, 1 H) 7.75 - 7.87 (m, 2 H) 7.97 (td, <i>J</i> =8.7, 2.9 Hz, 1 H) 8.22 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.5 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 10.63 (br s, 1 H)
21	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 - 1.49 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 1.82 - 1.96 (m, 1 H) 2.11 - 2.25 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.53 (br s, 3 H) 3.09 (br s, 3 H) 4.39 - 4.69 (m, 2 H) 6.02 (br s, 2 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.6 Hz, 1 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 8.39 (dd, <i>J</i> =2.2, 0.7 Hz, 1 H) 8.98 (dd, <i>J</i> =1.8, 0.7 Hz, 1 H) 10.75 (br s, 1 H)
22	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.40 - 1.52 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H) 2.14 - 2.26 (m, 1 H) 2.33 - 2.45 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.42 - 4.68 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 2 H) 8.28 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H) 8.58 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 9.20 (dd, <i>J</i> =2.2, 0.7 Hz, 1 H) 10.90 (s, 1 H)
23	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.82 (t, <i>J</i> =2.7 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.72 (ddd, <i>J</i> =26.5, 14.6, 4.9 Hz, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 5.41 (br s, 2 H) 6.16 (dq, <i>J</i> =51.2, 2.0 Hz, 2 H) 7.10 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.83 (dt, <i>J</i> =8.8, 3.3 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.06 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.51 (s, 1 H)
24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.84 (s, 3 H) 1.87 (s, 3 H) 2.30 (dt, <i>J</i> =14.3, 10.4 Hz, 1 H) 2.85 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 5.36 (br s, 2 H) 6.16 (d, <i>J</i> =51.3 Hz, 2 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =11.3, 8.9 Hz, 1 H) 7.70 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.6 Hz, 1 H) 7.83 (dt, <i>J</i> =8.6, 3.4 Hz, 1 H) 8.29 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 9.09 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 9.49 (br s, 1 H)
25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.09 - 1.23 (m, 2 H) 1.31 - 1.41 (m, 2 H) 1.68 (s, 3 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 2.10 - 2.18 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 2 H) 2.67 (ddd, <i>J</i> =14.7, 8.6, 3.7 Hz, 1 H) 4.51 (dd, <i>J</i> =47.5, 8.8 Hz, 1 H) 4.85 (ddd, <i>J</i> =47.8, 8.8, 1.5 Hz, 1 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =11.4, 8.8 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.69 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.8 Hz, 1 H) 7.88 (ddd, <i>J</i> =8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H) 8.32 (dd, <i>J</i> =8.6, 4.6 Hz, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1 H) 9.80 (s, 1 H)

10

20

30

40

50

【 0 2 9 0 】

【 表 3 3 】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
26	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.65 (s, 3 H) 2.00 - 2.14 (m, 2 H) 2.27 - 2.37 (m, 1 H) 2.38 - 2.49 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 4.71 (dd, <i>J</i> =46.8, 10.6 Hz, 1 H) 5.08 - 5.33 (m, 3 H) 7.05 (dd, <i>J</i> =11.5, 8.6 Hz, 1 H) 7.59 (td, <i>J</i> =8.3, 2.7 Hz, 1 H) 7.67 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.7 Hz, 1 H) 7.77 (dt, <i>J</i> =7.3, 4.2 Hz, 1 H) 8.31 (dd, <i>J</i> =8.6, 4.6 Hz, 1 H) 8.43 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1 H) 9.78 (s, 1 H)	10
27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.41 (dd, <i>J</i> =22.2, 3.2 Hz, 3 H) 1.81 (t, <i>J</i> =3.4 Hz, 3 H) 1.88 (s, 3 H) 2.00 (dd, <i>J</i> =38.3, 14.5 Hz, 1 H) 2.29 (dd, <i>J</i> =14.9, 4.4 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.71 (br s, 2 H) 7.02 (dd, <i>J</i> =12.1, 8.5 Hz, 1 H) 7.31 (dt, <i>J</i> =8.5, 3.2 Hz, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =7.3, 2.4 Hz, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H) 8.98 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 9.46 (s, 1 H)	20
28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.13 (d, <i>J</i> =22.6 Hz, 3 H) 1.60 (br s, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 2.22 - 2.37 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 6.19 (br s, 2 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 8.40 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 8.89 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H) 10.48 (s, 1 H)	20
29a	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.21 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 3 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 - 2.37 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 4.39 - 4.76 (m, 2 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =11.5, 8.7 Hz, 1 H) 7.54 - 7.65 (m, 2 H) 7.95 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.8 Hz, 1 H) 8.28 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.6 Hz, 1 H) 8.44 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H) 9.76 (s, 1 H)	30
29b	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 0.97 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H) 1.86 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 (dq, <i>J</i> =14.4, 7.3 Hz, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 2 H) 2.38 - 2.53 (m, 2 H) 3.06 (s, 3 H) 4.44 (dd, <i>J</i> =47.4, 8.7 Hz, 1 H) 4.85 (dd, <i>J</i> =47.4, 8.0 Hz, 1 H) 5.48 (br s, 2 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =11.4, 8.8 Hz, 1 H) 7.59 (td, <i>J</i> =8.4, 2.9 Hz, 1 H) 7.74 (dd, <i>J</i> =6.8, 2.6 Hz, 1 H) 7.89 (dt, <i>J</i> =8.7, 3.4 Hz, 1 H) 8.31 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.5 Hz, 1 H) 8.43 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H)	40
30	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 0.95 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H) 1.47 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H) 1.88 (ddd, <i>J</i> =14.6, 10.6, 3.8 Hz, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.15 - 2.25 (m, 1 H) 2.28 (td, <i>J</i> =7.1, 4.4 Hz, 1 H) 2.35 - 2.43 (m, 1 H) 2.43 - 2.50 (m, 1 H) 3.13 - 3.30 (m, 2 H) 4.35 - 4.89 (m, 2 H) 7.07 (dd, <i>J</i> =11.5, 8.7 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.72 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.8 Hz, 1 H) 7.89 (ddd, <i>J</i> =8.9, 4.0, 2.8 Hz, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 8.42 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H) 9.78 (s, 1 H)	40

【 0 2 9 1 】

50

【表 3 4】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.48 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.77 (br d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.53 - 2.60 (m, 1 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 3.20 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H) 4.41 (br dd, <i>J</i> =47.4, 8.3 Hz, 1 H) 4.91 (br dd, <i>J</i> =48.4, 8.5 Hz, 1 H) 5.47 (br s, 2 H) 7.07 (dd, <i>J</i> =11.5, 8.7 Hz, 1 H) 7.60 (td, <i>J</i> =8.3, 2.4 Hz, 1 H) 7.73 (dd, <i>J</i> =6.9, 2.8 Hz, 1 H) 7.88 (br dt, <i>J</i> =8.4, 3.4 Hz, 1 H) 8.33 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.6 Hz, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H)	10
32	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.46 (br t, <i>J</i> =11.3 Hz, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.30 - 2.48 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 4.43 - 4.68 (m, 2 H) 6.04 (br s, 2 H) 7.18 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.54 - 8.05 (m, 3 H) 8.70 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.96 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H)	
33	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.31 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H) 1.35 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H) 1.43 - 1.50 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.99 - 2.04 (m, 1 H) 2.09 - 2.15 (m, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.46 - 4.66 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.7 Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 7.97 (td, <i>J</i> =8.7, 2.9 Hz, 1 H) 8.22 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.6 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H) 10.68 (s, 1 H)	20
34	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.00 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3 H) 1.22 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3 H) 1.63 (s, 3 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.33 (dt, <i>J</i> =13.8, 3.8 Hz, 1 H) 3.47 - 3.56 (m, 1 H) 4.47 (br ddd, <i>J</i> =56.4, 47.7, 8.6 Hz, 2 H) 6.01 (br s, 2 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =11.9, 8.8 Hz, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 7.98 (td, <i>J</i> =8.7, 2.9 Hz, 1 H) 8.01 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.7 Hz, 1 H) 8.22 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.6 Hz, 1 H) 8.74 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H) 10.59 (s, 1 H)	30
35	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 2.33 - 2.43 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.39 - 4.66 (m, 2 H) 4.74 (td, <i>J</i> =15.2, 3.3 Hz, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 6.28 - 6.69 (m, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 7.76 - 7.90 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 10.63 (br s, 1 H)	
36	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.86 - 1.95 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.33 - 2.42 (m, 1 H) 3.10 (br s, 3 H) 4.43 - 4.68 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 1 H) 7.54 (t, <i>J</i> =72.3 Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H) 8.98 (s, 2 H) 10.83 (s, 1 H)	40



【表 3 5】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
37	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 1.42 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.39 - 4.54 (m, 3 H) 4.55 - 4.68 (m, 1 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.39 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 8.86 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 10.55 (s, 1 H)	10
38	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 - 1.50 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.33 - 2.43 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.42 - 4.68 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.18 (dd, <i>J</i> =11.9, 9.0 Hz, 1 H) 7.69 - 7.84 (m, 2 H) 9.11 (s, 2 H) 10.84 (br s, 1 H)	
39	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.39 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.85 - 1.96 (m, 1 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.41 - 4.66 (m, 2 H) 5.16 (q, <i>J</i> =8.9 Hz, 2 H) 6.04 (br s, 2 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =11.9, 8.6 Hz, 1 H) 7.76 - 7.88 (m, 2 H) 8.62 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.91 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 10.67 (br s, 1 H)	20
40	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.37 - 1.48 (m, 1 H) 1.55 (s, 3 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 2.30 - 2.40 (m, 1 H) 2.51 (br s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 4.42 - 4.67 (m, 2 H) 6.02 (br s, 2 H) 7.13 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.63 - 7.71 (m, 1 H) 7.75 (dd, <i>J</i> =7.5, 2.7 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 10.21 (br s, 1 H)	
41	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.33 - 2.43 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.40 - 4.67 (m, 2 H) 6.04 (br s, 2 H) 6.20 (d, <i>J</i> =51.6 Hz, 2 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =11.9, 9.0 Hz, 1 H) 7.76 - 7.89 (m, 2 H) 8.59 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) 10.68 (br s, 1 H)	30
42	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.40 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 2.33 - 2.43 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 4.39 - 4.69 (m, 2 H) 6.05 (br s, 2 H) 7.26 (t, <i>J</i> =53.8 Hz, 1 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =11.9, 9.0 Hz, 1 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H) 7.84 - 7.89 (m, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 10.98 (br s, 1 H)	40
43	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 - 1.50 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.42 - 4.68 (m, 2 H) 6.05 (br s, 2 H) 7.20 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.72 - 7.86 (m, 2 H) 9.50 (s, 2 H) 11.01 (br s, 1 H)	

【 0 2 9 3 】

【 表 3 6 】

化合物番号	<sup>1</sup> H NMR結果	
44	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 2.18 (m, <i>J</i> =11.2, 11.2 Hz, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.43 - 4.68 (m, 2 H) 6.04 (br s, 2 H) 7.18 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.4 Hz, 1 H) 7.74 - 7.87 (m, 2 H) 9.16 (s, 2 H) 10.88 (s, 1 H)	10
45	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 - 1.52 (m, 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.82 - 1.97 (m, 1 H) 2.11 - 2.25 (m, 1 H) 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.43 - 4.67 (m, 2 H) 6.03 (br s, 2 H) 7.16 (dd, <i>J</i> =11.9, 8.6 Hz, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 8.72 (s, 2 H) 10.68 (br s, 1 H)	
47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.80 - 1.95 (m, 4 H) 2.20 - 2.31 (m, 1 H) 2.60 - 2.75 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 4.83 (ddd, <i>J</i> =88.7, 46.9, 9.5 Hz, 2 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.59 (td, <i>J</i> =8.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.02 (br dd, <i>J</i> =10.8, 7.0 Hz, 1 H) 8.28 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.3 Hz, 1 H) 8.45 (br s, 1 H) 10.05 (br s, 1 H)	20
48a	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.61 (s, 3 H) 1.88 (s, 3 H) 2.32 (br dd, <i>J</i> =14.7, 3.8 Hz, 1 H) 2.54 (br d, <i>J</i> =14.1 Hz, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 6.15 (br d, <i>J</i> =51.3 Hz, 2 H) 7.06 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.9 Hz, 1 H) 7.76 - 7.88 (m, 1 H) 7.97 - 8.10 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 9.52 (br s, 1 H)	
48b	<sup>1</sup> H NMR (360 MHz, クロロホルム - <i>d</i> ) δ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.79 (s, 3 H) 2.16 (dd, <i>J</i> =15.9, 3.1 Hz, 1 H) 2.93 (dd, <i>J</i> =16.1, 4.8 Hz, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.92 (m, <i>J</i> =3.3, 3.3 Hz, 1 H) 6.14 (dq, <i>J</i> =51.1, 2.1 Hz, 2 H) 7.06 (dd, <i>J</i> =12.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.86 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 1 H) 8.28 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.06 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1 H) 9.54 (br s, 1 H)	30
49a	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.24 (br d, <i>J</i> =14.2 Hz, 1 H) 1.49 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 2.42 (dd, <i>J</i> =14.7, 4.6 Hz, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 3.71 (br d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1 H) 6.12 - 6.25 (m, 4 H) 7.13 (dd, <i>J</i> =11.8, 8.7 Hz, 1 H) 7.66 (br dd, <i>J</i> =7.0, 1.7 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 8.93 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 10.69 (br s, 1 H)	40
49b	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 2.00 (dd, <i>J</i> =13.6, 9.7 Hz, 1 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 3.80 (dd, <i>J</i> =9.6, 3.3 Hz, 1 H) 5.96 (br s, 2 H) 6.20 (d, <i>J</i> =51.6 Hz, 2 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =11.9, 8.7 Hz, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.58 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 8.96 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) 10.60 (br s, 1 H)	

## 【0294】

## 薬理学的実施例

本発明で提供される化合物は、部位APP-切断酵素1(BACE1)の阻害剤である。アスパラギン酸プロテアーゼであるBACE1の阻害は、アルツハイマー病(AD)の処置に適していると考えられている。-アミロイド前駆体タンパク質(APP)からの-アミロイドペプチド(A $\beta$ )の産生および蓄積は、ADの発症および進行において重要な役割を果たすと考えられている。A $\beta$ は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)からA $\beta$ ドメインのN末端側およびC末端側をそれぞれセクレターゼおよびセクレターゼで順次切断することにより産生される。

10

## 【0295】

式(I)の化合物は、その酵素活性阻害能により、BACE1において実質的にその効果を有すると予想される。そのような阻害剤の挙動を、生化学的蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)に基づくアッセイおよび下記で説明するSKNBE2細胞における細胞Lisaaッセイを使用して試験し、これらのアッセイはそのような化合物の同定に好適であり、とりわけ式(I)に係る化合物の同定に好適であり、表8および表9で示す。

## 【0296】

## BACE1の生化学的FRETに基づくアッセイ

このアッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動アッセイ(FRET)に基づくアッセイである。このアッセイのための基質は、アミロイド前駆体タンパク質(APP)セクレターゼ切断部位の'Swedish' Lys-Met/Asn-Leu変異を含有する、APP由来の13アミノ酸ペプチドである。この基質は2つのフルオロフォアも含有し：(7-メトキシクマリン-4-イル)酢酸(Mca)は320nmの励起波長と405nmの発光とを有する蛍光ドナーであり、2,4-ジニトロフェニル(Dnp)は専有の(proprietary)消光剤アクセプターである。これら2つの基の間の距離は、光励起すると、共鳴エネルギー移動を通して、ドナー蛍光エネルギーがアクセプターにより顕著に消光されるように選択されている。BACE1に切断されると、フルオロフォアMcaが消光基Dnpから分離され、ドナーの十分な蛍光収率が回復される。蛍光の増強は、タンパク質分解速度と直線的に相関する。

20

## 【0297】

## 方法1

簡潔に述べると、384-ウェル方式において、化合物の非存在下または存在下にて、インキュベーション緩衝液(40mMクエン酸緩衝液pH5.0、0.04%PEG、4%DMSO)中で、10 $\mu$ M基質とともに、最終濃度1 $\mu$ g/mLの組換えBACE1タンパク質を室温で120分間インキュベートする。次に、タンパク質分解量を、T=0およびT=120で、蛍光測定(励起320nmおよび発光405nm)によって直接測定する。結果は、T120とT0との間の差としてRFU(相対蛍光単位)で表す。

30

## 【0298】

最小二乗和法により、%対照min対化合物濃度のプロットに対して最良適合曲線をフィットさせる。これから、IC<sub>50</sub>値(活性の50%阻害を引き起こす阻害濃度)を得ることができる。

40

## 【0299】

LC = 低対照値の中央値

= 低対照：酵素を用いない反応

HC = 高対照値の中央値

= 高対照：酵素を用いる反応

%効果 =  $100 - [(試料 - LC) / (HC - LC) * 100]$

%対照 =  $(試料 / HC) * 100$

%対照min =  $(試料 - LC) / (HC - LC) * 100$ 。

## 【0300】

50

次の代表的な化合物を基本的に上記のように試験し、以下の活性が示された。

【 0 3 0 1 】

【 表 3 7 】

表 7.

化合物 番号	生化学的 FRET に 基づくアッセイ – 方法 1 pIC <sub>50</sub>
1	5.58
2	8.64
3	7.29
4	6.07
5	7.27
6	6.84
7	7.1
8	7.89

化合物 番号	生化学的 FRET に 基づくアッセイ – 方法 1 pIC <sub>50</sub>
9	7.11
10	8.41
11+12+ 13+14	6.84
11	6.86
12	5.17
13	<5
14	7.93

10

20

【 0 3 0 2 】

【表 3 8】

化合物 番号	生化学的 FRET に 基づくアッセイ – 方法 1 pIC <sub>50</sub>
15	8.01
16	6.59
17	7.51
18	5.24
19	6.42
20	8.52
21	8.86
22	8.95
23	5.78
24	7.04
25	8.62
26	7.83
27	7.38
28	5.94
29a	6.06
29b	7.3
30	7.8
31	8.77
32	8.98

化合物 番号	生化学的 FRET に 基づくアッセイ – 方法 1 pIC <sub>50</sub>
33	8.37
34	5.44
35	8.43
36	8.37
37	8.43
38	8.41
39	8.89
40	8.34
41	8.66
42	8.42
43	8.04
44	8.44
45	8.5
47	8.45
48	<5
48a	7.62
48b	6.48
49a	7.47
49b	6.77

10

20

30

40

## 【0303】

S K N B E 2 細胞における細胞 L i s a アッセイ

2つの L i s a アッセイにおいて、産生され、ヒト神経芽細胞腫 S K N B E 2 細胞の培地中に分泌される A 1 - 4 2 のレベルとを定量する。このアッセイは、野生型アミロイド前駆体タンパク質 ( h A P P 6 9 5 ) を発現するヒト神経芽細胞腫 S K N B E 2 に基づいている。本化合物を希釈し、これらの細胞に添加し、18時間インキュベートし、次いで A 1 - 4 2 の測定を行う。A 1 - 4 2 は、サンドイッチ L i s a により測定す

50

る。L i s a は、A 1 - 4 2 をそれぞれ検出するために、ストレプトアビジンで被覆したビーズに結合させたビオチン化抗体 A b N / 2 5、および抗体 c A b 4 2 / 2 6 の複合アクセプタービーズを使用するサンドイッチアッセイである。A 1 - 4 2 の存在下で、ビーズは極めて接近する。ドナービーズの励起により一重項酸素分子の放出が起こり、それによりアクセプタービーズで一連のエネルギー移動が起こり、その結果、発光が生じる。発光は1時間のインキュベーション後に測定する（励起 6 5 0 n m および発光 6 1 5 n m ）。

#### 【 0 3 0 4 】

最小二乗和法により、%対照 m i n 対化合物濃度のプロットに対して最良適合曲線をフィットさせる。これから、I C <sub>50</sub> 値（活性の 5 0 % 阻害を引き起こす阻害濃度）を得ることができる。

#### 【 0 3 0 5 】

L C = 低対照値の中央値

= 低対照： L i s a において、化合物なし、ビオチン化 A b なしでプレインキュベートした細胞

H C = 高対照値の中央値

= 高対照：化合物なしでプレインキュベートした細胞

%効果 =  $100 - [(試料 - LC) / (HC - LC) * 100]$

%対照 =  $(試料 / HC) * 100$

%対照 m i n =  $(試料 - LC) / (HC - LC) * 100$

#### 【 0 3 0 6 】

次の代表的な化合物を基本的に上記のように試験し、次の活性が示された。

#### 【 0 3 0 7 】

#### 【表 3 9】

表 8.

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ Aβ42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ 全 Aβ pIC <sub>50</sub>
1	5.87	n.t.

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ Aβ42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ 全 Aβ pIC <sub>50</sub>
2	8.83	n.t.

#### 【 0 3 0 8 】

【表 4 0】

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 $\alpha$ Lisa アッセイ A $\beta$ 42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 $\alpha$ Lisa アッセイ 全 A $\beta$ pIC <sub>50</sub>
3	7.25	n.t.
4	6.16	n.t.
5	7.3	n.t.
6	6.62	n.t.
7	7.18	n.t.
8	7.88	n.t.
9	7.54	n.t.
10	8.95	n.t.
11+12+ 13+14	6.2	n.t.
11	6.47	n.t.
12	<5.05	n.t.
13	<5.05	n.t.
14	7.31	n.t.
15	8.16	n.t.
16	7.35	n.t.
17	7.84	n.t.
18	5.45	n.t.
19	6.42	n.t.
20	8.6	8.59
21	9.09	n.t.
22	8.94	n.t.

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 $\alpha$ Lisa アッセイ A $\beta$ 42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 $\alpha$ Lisa アッセイ 全 A $\beta$ pIC <sub>50</sub>
23	5.35	n.t.
24	6.33	n.t.
25	8.43	n.t.
26	8.28	8.39
27	7.76	7.79
28	6.26	6.3
29a	6.07	6.74
29b	6.89	n.t.
30	7.8	7.87
31	8.72	8.75
32	9.4	9.51
33	8.32	8.37
34	5.56	5.72
35	8.51	8.55
36	8.36	8.36
37	8.46	n.t.
38	8.15	n.t.
39	8.86	8.67
40	8.73	n.t.
41	8.79	n.t.
42	8.62	n.t.
43	8.35	n.t.

10

20

30

40

50

【 0 3 0 9 】

【 表 4 1 】

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ Aβ42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ 全 Aβ pIC <sub>50</sub>
44	8.94	n.t.
45	8.49	n.t.
47	7.78	n.t.
48	<5.05	<5.05

化合物 番号	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ Aβ42 pIC <sub>50</sub>	SKNBE2 細胞における 細胞 αLisa アッセイ 全 Aβ pIC <sub>50</sub>
48a	7.78	n.t.
48b	6.6	n.t.
49a	7.77	n.t.
49b	7.09	n.t.

10

20

【 0 3 1 0 】

BACE2 生化学的 FRET に基づくアッセイ

このアッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動アッセイ (FRET) に基づくアッセイである。このアッセイのための基質は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) セクレターゼ切断部位の 'Swedish' Lys - Met / Asn - Leu 変異を含有する。この基質は2つのフルオロフォアも含有し：(7 - メトキシクマリン - 4 - イル) 酢酸 (Mca) は320 nmの励起波長と405 nmの発光とを有する蛍光ドナーであり、2, 4 - ジニトロフェニル (Dnp) は専有の消光剤アクセプターである。これら2つの基の間の距離は、光励起すると、共鳴エネルギー移動を通して、ドナー蛍光エネルギーがアクセプターにより顕著に消光されるように選択されている。セクレターゼに切断されると、フルオロフォアMcaが消光基Dnpから分離され、ドナーの十分な蛍光収率が回復される。蛍光の増強は、タンパク質分解速度と直線的に相関する。

30

【 0 3 1 1 】

簡潔に述べると、384 - ウェル方式において、化合物の非存在下または存在下にて、インキュベーション緩衝液 (50 mM クエン酸緩衝液 pH 5.0、0.05 % PEG、DMSO なし) 中で、10 μM 基質とともに、最終濃度 0.4 μg / mL の組換え BACE2 タンパク質を室温で450分間インキュベートする。次に、タンパク質分解量を、T = 0 および T = 450 で、蛍光測定 (励起 320 nm および発光 405 nm) によって直接測定する。結果は、T 450 と T 0 との間の差として RFU (相対蛍光単位) で表す。

40

【 0 3 1 2 】

最小二乗和法により、% 対照 min 対化合物濃度のプロットに対して最良適合曲線をフィットさせる。これから、IC<sub>50</sub> 値 (活性の50% 阻害を引き起こす阻害濃度) を得ることができる。

【 0 3 1 3 】

LC = 低対照値の中央値

= 低対照：酵素を用いない反応

HC = 高対照値の中央値

= 高対照：酵素を用いた反応

$$\% \text{効果} = 100 - [ ( \text{試料} - \text{LC} ) / ( \text{HC} - \text{LC} ) * 100 ]$$

50



% 対 照 = ( 試 料 / H C ) \* 1 0 0

% 対 照 m i n = ( 試 料 - L C ) / ( H C - L C ) \* 1 0 0

【 0 3 1 4 】

次の代表的な化合物を基本的に上記のように試験し、次の活性が示された。

【 0 3 1 5 】

【 表 4 2 】

表 9.

化合物 番号	生化学的 FRET に基づくアッセイ pIC <sub>50</sub>
1	<5
2	7.86
3	6.27
4	5.24
5	6.38
6	6.27
7	6.25
8	7.15
9	6.29
10	7.66
11+12+ 13+14	5.75
11	6.05
12	<5

化合物 番号	生化学的 FRET に基づくアッセイ pIC <sub>50</sub>
13	<5
14	6.94
15	7.18
16	5.87
17	7.03
18	<5
19	6.52
20	8.52
21	8.3
22	8.28
23	5.33
24	6.01
25	8.69
26	7.96

10

20

30

【 0 3 1 6 】

【表 4 3】

化合物 番号	生化学的 FRET に基づくアッセイ pIC <sub>50</sub>
27	6.41
28	<5
29a	6.11
29b	7.53
30	7.61
31	8.58
32	7.94
33	8.45
34	5.37
35	7.35
36	7.55
37	7.49
38	8.38

化合物 番号	生化学的 FRET に基づくアッセイ pIC <sub>50</sub>
39	7.6
40	8.48
41	7.78
42	7.65
43	7.19
44	8.47
45	7.87
47	8.36
48	<5
48a	6.35
48b	5.14
49a	6.49
49b	5.72

10

20

30

## 【0317】

## ビーグル犬における薬理学

試験化合物を試験して、単回投与後のイヌの脳脊髄液（CSF）における アミロイド  
プロファイルへの効果を、薬物動態（PK）追跡および制限安全性評価（limited  
safety evaluation）と組み合わせて評価した。

## 【0318】

以下のように、化合物 20、21、22 または 41 のそれぞれに関して、4 匹のビーグル犬（2 匹の雄、2 匹の雌）にビヒクル（1 ml / kg の 20 % シクロデキストリン水溶液）を投与し、12 匹のビーグル犬（1 つの投与群当たり 2 匹の雄および 2 匹の雌）に試験化合物を投与した。

40

## 【0319】

【表 4 4】

化合物	投与量
20	空腹時に、0.16, 0.63 および 1.25 mg/ml の 20 %シクロデキストリン水溶液における 0.16, 0.63 および 1.25 mg/kg
22	空腹時に、0.02, 0.08 および 0.31 mg/ml の 20%シクロデキストリン水溶液における 0.02, 0.08 および 0.31 mg/kg
21	空腹時に、0.08, 0.31 および 0.63 mg/ml の 20 %シクロデキストリン水溶液における 0.08, 0.31 および 0.63 mg/kg
41	空腹時に、0.16, 0.31 および 1.25 mg/ml の 20 %シクロデキストリン水溶液における 0.16, 0.31 および 1.25 mg/kg

10

## 【0 3 2 0】

化合物 39、33 および 31 の場合、空腹時に、2 匹のビーグル犬（1 匹の雄、1 匹の雌）にビヒクル（1 ml / kg の 20 %シクロデキストリン水溶液）を投与し、4 匹のビーグル犬（2 匹の雄および 2 匹の雌）に試験化合物（2、39、33、31 または 32）（0.31 mg / ml の 20 %シクロデキストリン水溶液における 0.31 mg / kg）を投与した。

20

## 【0 3 2 1】

意識のある動物において、投与前にならびに投与後 4、8、25 および 49 時間で、頭蓋にねじ込み且つ皮下組織および皮膚で覆われたカニューレを介して、側脳室から直接 CSF を採取した。投与後 8 時間で、この動物を 30 分にわたり通常の食事にアクセスさせた。PK 追跡のために血液を採取し（0.5、1、2、4、8、25 および 49 時間）、投与前にならびに投与後 8 および 25 時間で、生化学用の血清試料を採取した。CSF 試料を、A 1 - 37、A 1 - 38、A 1 - 40 および A 1 - 42 の測定に使用した。結果を以下の表 10 にまとめる。

30

## 【0 3 2 2】

【表 4 5】

表 10.

化合物 番号	自己ベースラインと 比較した投与後 8 時間での Aβ1-42 の 減少%	自己ベースラインと 比較した投与後 24 時間 <sup>(a)</sup> または 25 時間 <sup>(b)</sup> での Aβ1-42 の減少%	自己ベースラインと 比較した投与後 49 時間での Aβ1-42 の減少%	用量 (mg/kg)
2	56			0.31
20	54	44 <sup>(a)</sup>	-	0.16
	75		29	0.63
	77		65	1.25
22	効果を観測せず			0.02
	50	54 <sup>(a)</sup>	-	0.08
	78		71	0.31
41	71	26 <sup>(b)</sup>	-	0.16
	78	49 <sup>(b)</sup>	-	0.31
	89		41	1.25
39	53	44 <sup>(b)</sup>	-	0.31
21	49			0.08
	78	69 <sup>(b)</sup>	-	0.31
	70			0.63
32	76			0.31
33	34			0.31
31	31			0.31

8 時間でおよび関連する減少(>20%減少)が観測された最後の時点で示す減少%。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/072710

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/4418 A61P25/16 A61P25/28  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/124576 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]) 27 August 2015 (2015-08-27) page 44; example 18a	1-15
Y	----- WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER) 27 January 2011 (2011-01-27) claims 1, 19	1-4, 6, 8-15
Y	----- WO 2014/059185 A1 (AMGEN INC [US]) 17 April 2014 (2014-04-17) claims 1, 41	1-15
	-----	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2016

Date of mailing of the international search report

25/10/2016

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/072710

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015124576 A1		27-08-2015	AU 2015220873 A1	11-08-2016
			CA 2940028 A1	27-08-2015
			SG 11201606812W A	29-09-2016
			TW 201609700 A	16-03-2016
			US 2015232449 A1	20-08-2015
			WO 2015124576 A1	27-08-2015
-----				
WO 2011009943 A1		27-01-2011	AR 077328 A1	17-08-2011
			AU 2010274913 A1	02-02-2012
			CA 2768980 A1	27-01-2011
			CN 102471293 A	23-05-2012
			CO 6491058 A2	31-07-2012
			CR 20120002 A	15-02-2012
			CU 20120013 A7	15-04-2012
			EA 201200174 A1	30-08-2012
			EC SP12011622 A	29-02-2012
			EP 2456763 A1	30-05-2012
			ES 2534315 T3	21-04-2015
			GT 201200016 A	23-09-2013
			HK 1166314 A1	24-07-2015
			IL 217378 A	26-02-2015
			JP 5767214 B2	19-08-2015
			JP 2013500247 A	07-01-2013
			KR 20120039655 A	25-04-2012
			KR 20140004810 A	13-01-2014
			MA 33450 B1	03-07-2012
			NZ 597529 A	29-11-2013
			PE 14402012 A1	06-11-2012
			SG 177397 A1	28-02-2012
			TW 201107316 A	01-03-2011
			US 2011021520 A1	27-01-2011
			US 2012238560 A1	20-09-2012
			US 2014088084 A1	27-03-2014
			US 2014113894 A1	24-04-2014
			US 2015018338 A1	15-01-2015
			UY 32799 A	28-02-2011
			WO 2011009943 A1	27-01-2011
			ZA 201200155 B	26-09-2012
-----				
WO 2014059185 A1		17-04-2014	US 2014107109 A1	17-04-2014
			US 2015259308 A1	17-09-2015
			WO 2014059185 A1	17-04-2014
-----				

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	

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

(74) 代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72) 発明者 ロンボウツ, フレデリック, ヤン, リタ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ・ベー・内

(72) 発明者 ジイセン, ヘンライコ, ヤコブス, マリア

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ・ベー・内

(72) 発明者 ファン ブラント, スウェン, フランシスコ, アンナ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ・ベー・内

(72) 発明者 トラバンコ - スアレス, アンドレ, アヴェリーノ

スペイン国 2 8 0 4 2 マドリッド, カンポ デ ラ ナシオネス, ブランタ ナンバー 5, 5  
- 7, パセオ デ ラ ドセ エストレーラス, ジョンソン アンド ジョンソン エディフィチ  
オ, ヤンセン - チラーク, エス・エー・内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB09 CC12 CC31 CC34 CC52 DD11 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC47 BC69 GA07 GA08 GA09

GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZC20

## 【要約の続き】

そのような化合物および組成物の使用も対象である。