

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7609798号
(P7609798)

(45)発行日 令和7年1月7日(2025.1.7)

(24)登録日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/519(2006.01)	C 0 7 D 487/04	C S P
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1

請求項の数 27 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-557342(P2021-557342)
(86)(22)出願日	令和2年3月25日(2020.3.25)
(65)公表番号	特表2022-521818(P2022-521818 A)
(43)公表日	令和4年4月12日(2022.4.12)
(86)国際出願番号	PCT/US2020/024654
(87)国際公開番号	WO2020/198323
(87)国際公開日	令和2年10月1日(2020.10.1)
審査請求日	令和5年3月24日(2023.3.24)
(31)優先権主張番号	62/823,374
(32)優先日	平成31年3月25日(2019.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/874,773
(32)優先日	令和1年7月16日(2019.7.16)

最終頁に続く

(73)特許権者	508032284 カリフォルニア インスティテュート オブ テクノロジー アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 1 1 2 5, バサデナ, イースト・カリフォルニア・ブルヴァード 1 2 0 0, エムシー 6 - 3 2
(73)特許権者	521035439 1 2 0 0 ファーマ エルエルシー アメリカ合衆国 9 0 2 3 0 カリフォルニア州, カルバー シティ, プリストルパークウェイ 6 1 0 0
(73)特許権者	506115514 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテイ オブ カリフォルニア

最終頁に続く

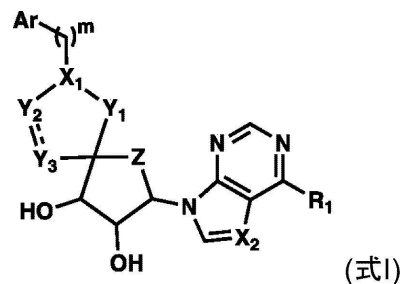
(54)【発明の名称】 P R M T 5 インヒビター及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



10

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

【化2】



は二重結合又は単結合であり、

20

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_1 は $(CH_2)_n$ 若しくは $C(O)$ であり、但し Y_2 若しくは Y_3 が $C(O)$ である場合、 Y_1 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 は CH_2 、 $C(O)$ 、S、 SO_2 、O若しくは NR_a であり、但し

Y_1 若しくは Y_3 が $C(O)$ である場合は Y_2 は $C(O)$ であり得ず、

【化3】

≡

は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくは $C(O)$ であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 が $C(O)$ である場合は Y_3 は $C(O)$ であり得ず、

【化4】

≡

は単結合であり、又は

Y_2 及び Y_3 はCHであり、

【化5】

≡

は二重結合であり、

Zは CH_2 、O、S又はNHであり、

R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

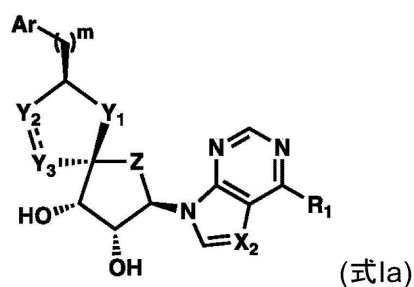
mは0、1、2又は3であり、

nは1又は2である]。

【請求項2】

式Ia:

【化6】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式II:

10

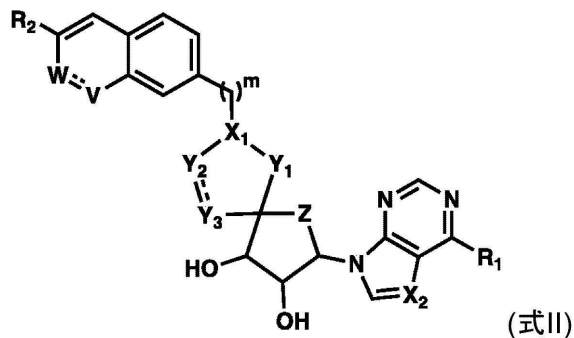
20

30

40

50

【化 7】



10

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

【化 8】

は、各場合において独立に、二重結合又は単結合であり、

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

20

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

WはC(R_b)又はC(O)であり、但しWがC(O)である場合、VはNHであり、WとVとの間の

【化 9】

は単結合であり、

VはCH、NH又はNであり、但しVがCH又はNである場合、WはC(R_b)であり、WとVとの間の

30

【化 10】

は二重結合であり、

X₁及びX₂はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

40

Y₁は(CH₂)_n若しくはC(O)であり、但しY₂若しくはY₃がC(O)である場合、Y₁はC(O)であり得ず、

Y₂はCH₂、C(O)、S、SO₂、O若しくはNR_aであり、但し

Y₁若しくはY₃がC(O)である場合はY₂はC(O)であり得ず、

Y₂とY₃との間の

【化 11】

50

は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくは $C(O)$ であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 が $C(O)$ である場合は Y_3 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 と Y_3 との間の

【化12】



は単結合であり、又は

Y_2 及び Y_3 は CH であり、 Y_2 と Y_3 との間の

【化13】



は二重結合であり、

Z は CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、

R_a は、各場合において独立に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

R_b は H 、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

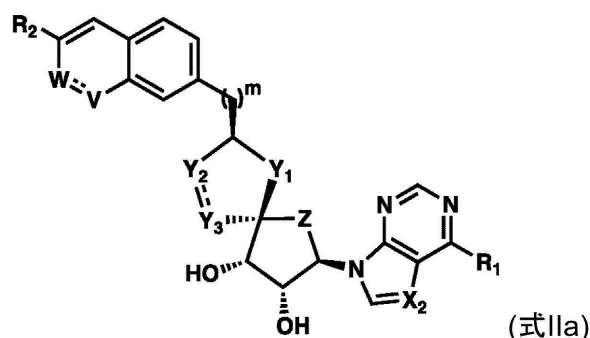
m は0、1、2又は3であり、

n は1又は2である]。

【請求項4】

式IIa:

【化14】

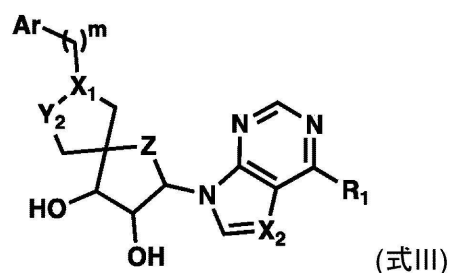


の構造を有する、請求項3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

式III:

【化15】



10

20

30

40

50

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_2 は CH_2 、S、O又は $N(R_a)$ であり、

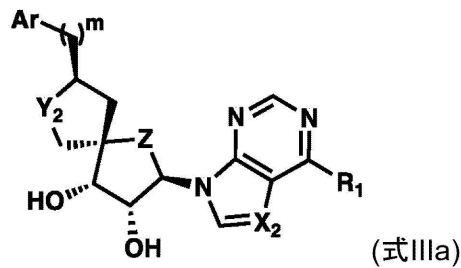
Zは CH_2 、O、S又はNHであり、

R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 m は0、1、2又は3である]。

【請求項6】

式IIIa:

【化16】

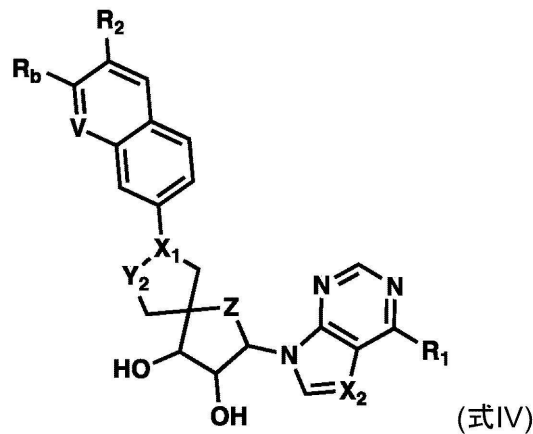


の構造を有する、請求項5に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

式IV:

【化17】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

R_2 はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

10

20

30

40

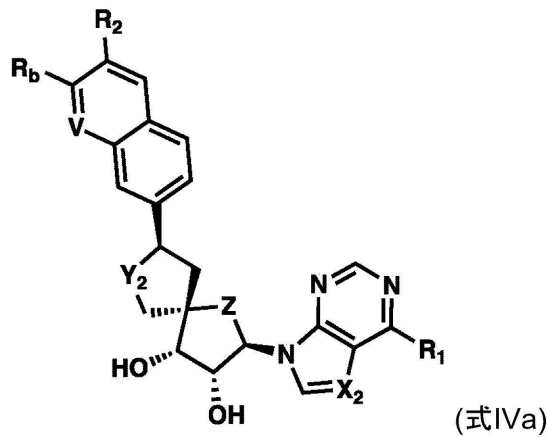
50

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH 又は N であり、
 V は CH 又は N であり、
 Y_2 は CH_2 、S、O 又は $N(R_a)$ であり、
 Z は CH_2 、O、S 又は NH であり、
 R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル 又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル であり、
 R_b は H、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル 又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル である]。

【請求項 8】

式 IVa:

【化 18】

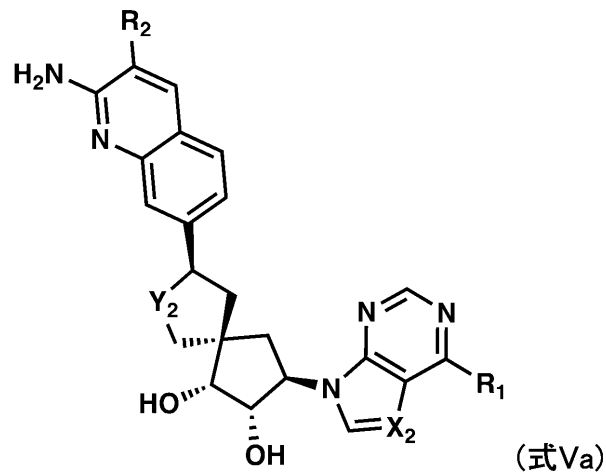


の構造を有する、請求項 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 Va:

【化 19】



の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R_1 は H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル 又は $N(R_a)_2$ であり、

R_2 は H 又はハロゲン であり、

X_2 は CH であり、

10

20

30

40

50

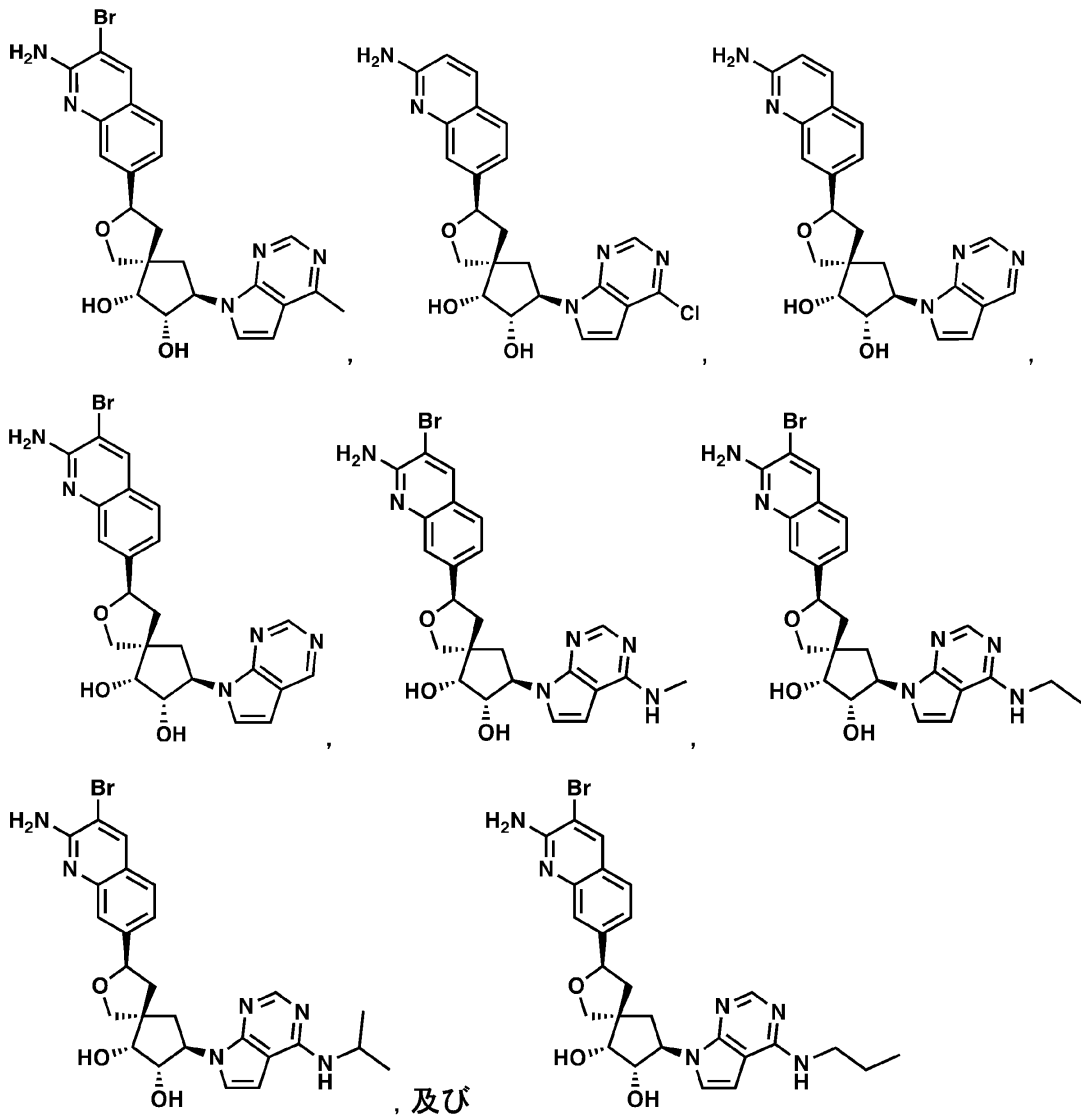
Y₂はOであり、

R_aは、各場合において独立に、H又はC₁~C₄アルキルである]

であって、化合物が100nM以下のPRMT5 IC₅₀を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

【化20】



10

20

30

から選択される構造を有する、請求項9に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項11】

X₁がCHである、請求項1、3、5又は7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

X₂がCHである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

VがNである、請求項3、4、7、又は8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R_bがNH₂である、請求項3、4、7、又は8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

ZがCH₂である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 16】

Y₂がN(H)である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

Y₂がOである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R₁がCl又はNH₂である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

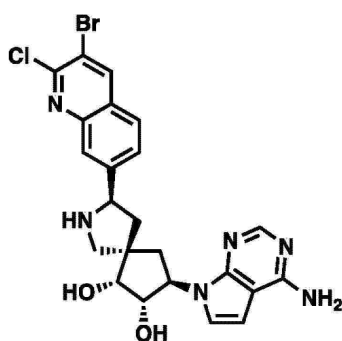
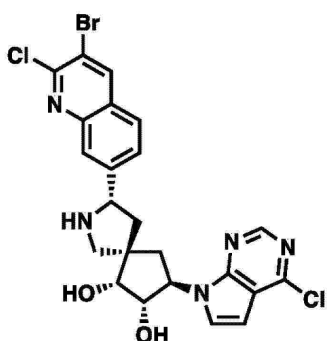
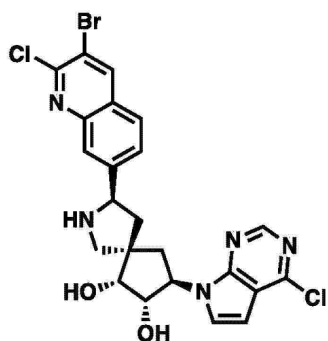
【請求項 19】

R₂がBrである、請求項3から4又は7から9のいずれか一項に記載の化合物。

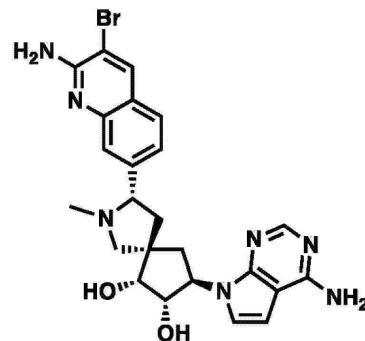
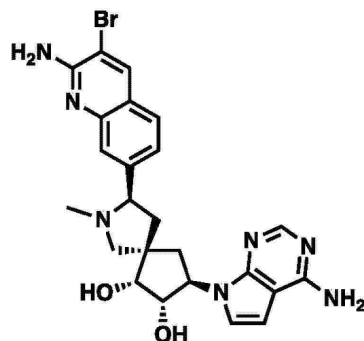
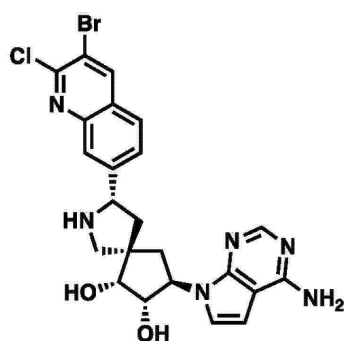
【請求項 20】

【化 21】

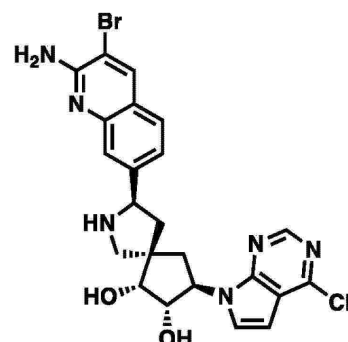
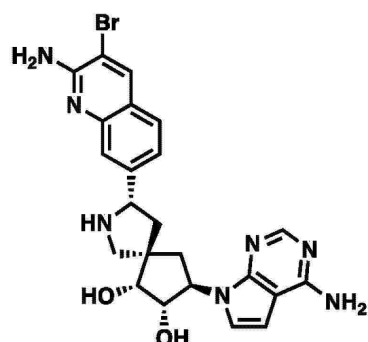
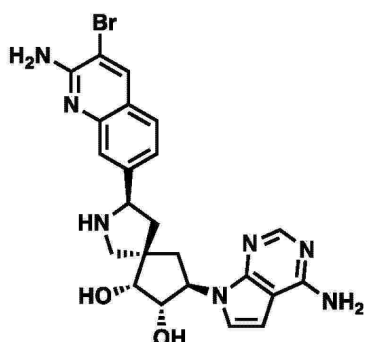
10



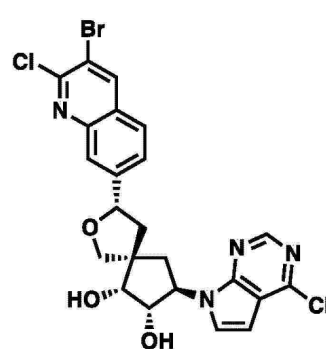
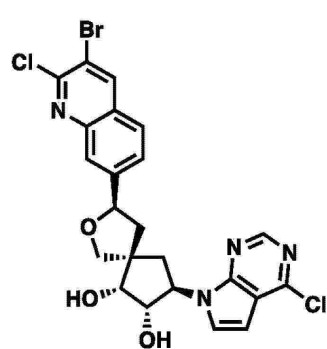
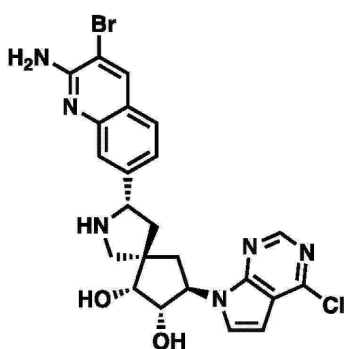
20



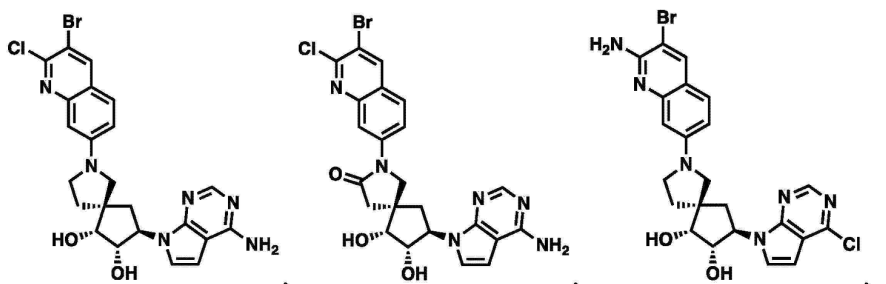
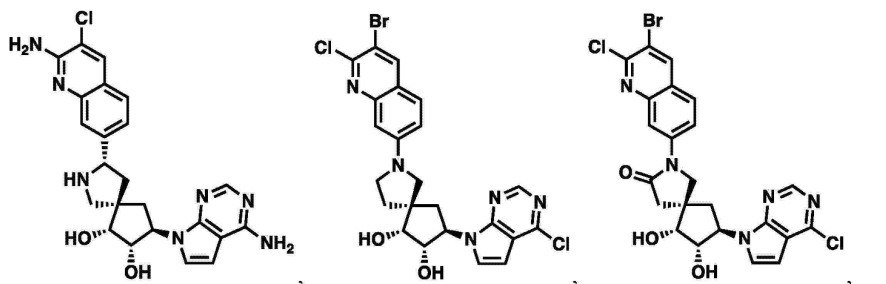
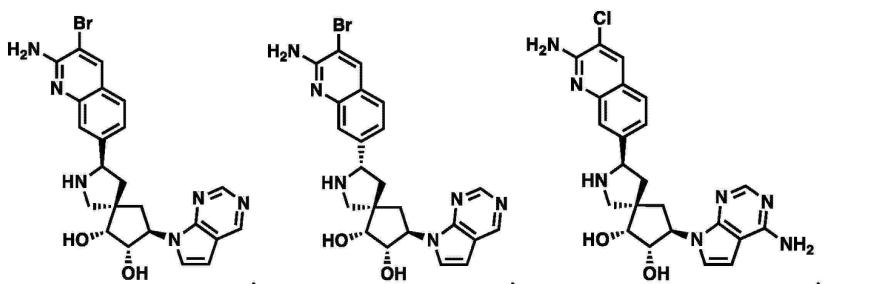
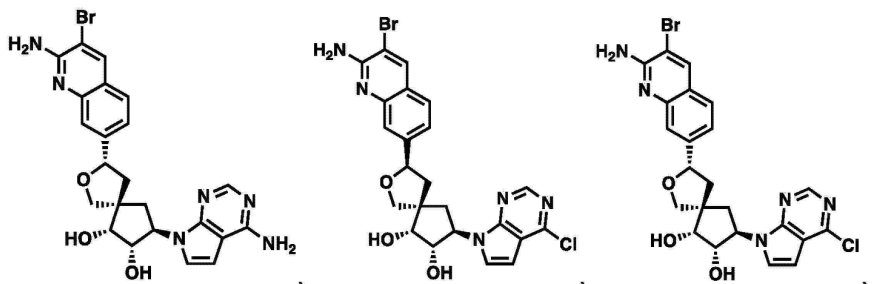
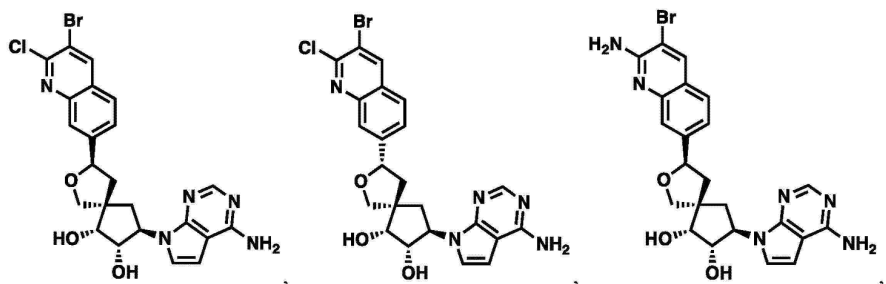
30



40



50



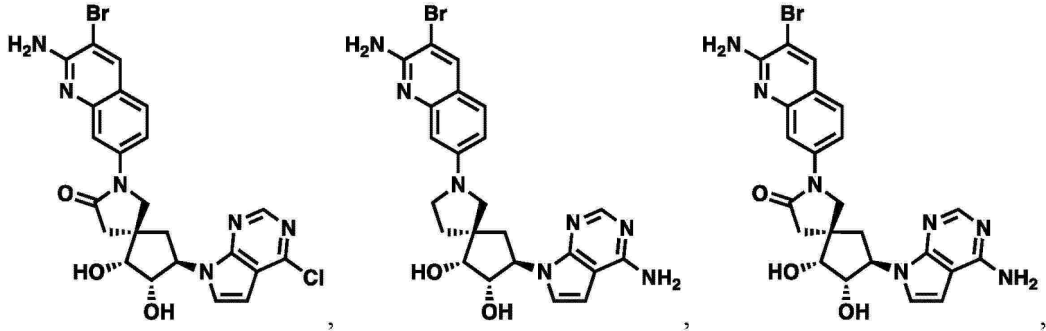
10

20

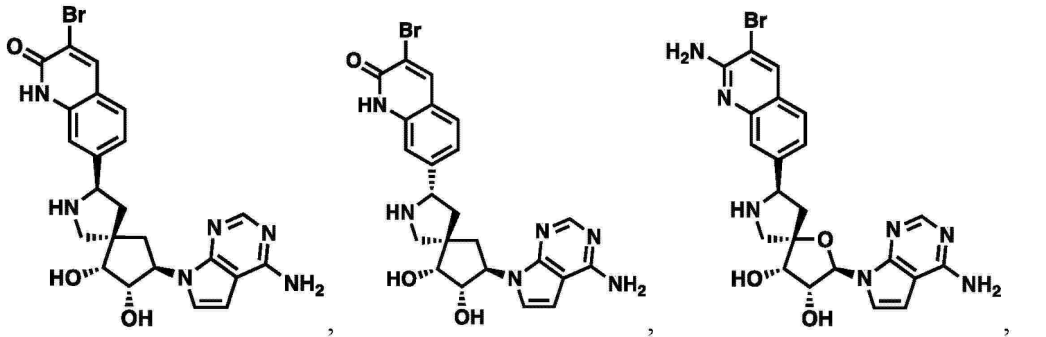
30

40

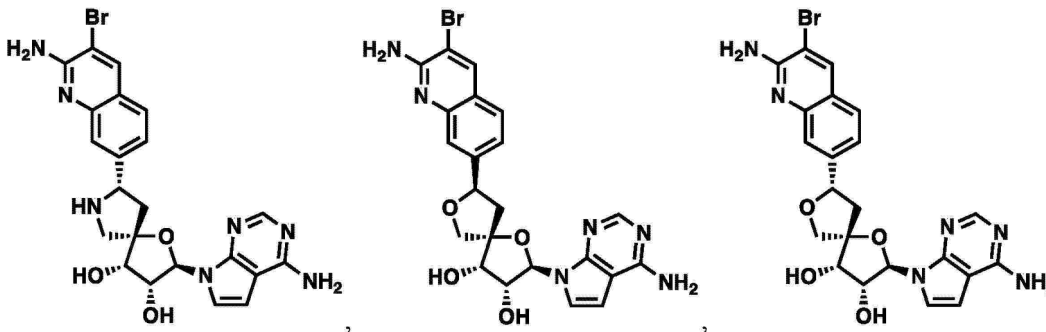
50



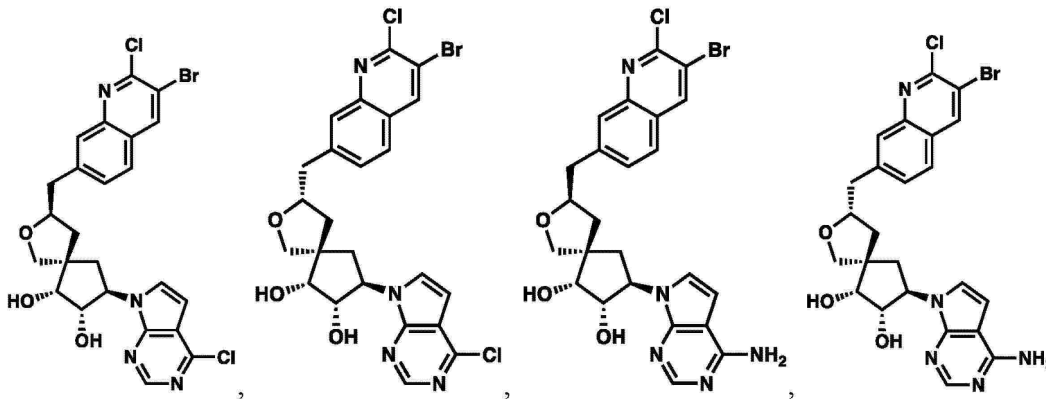
10



20

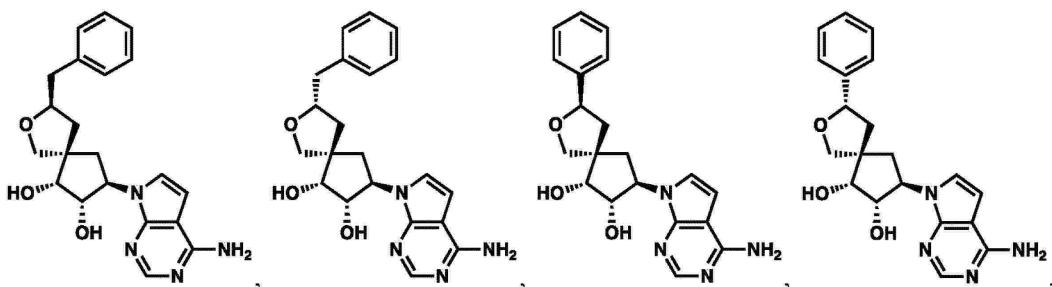
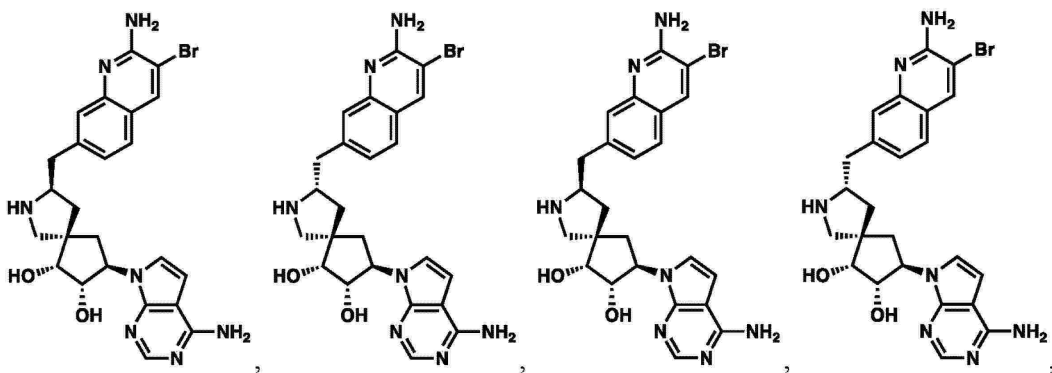
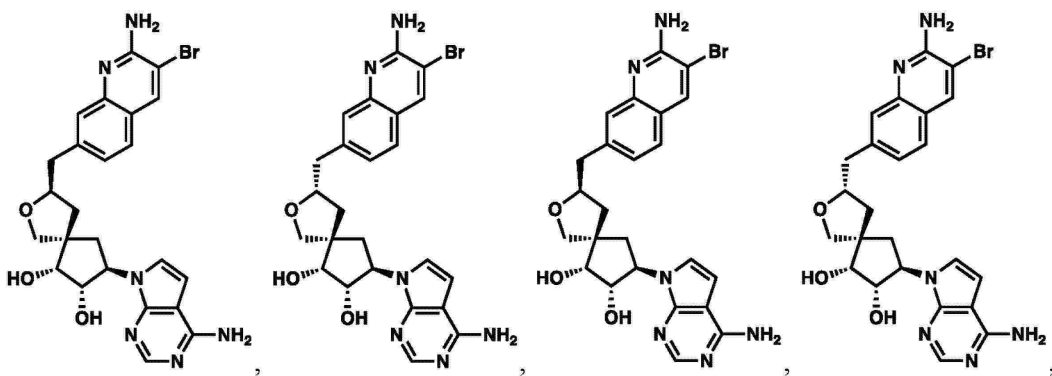
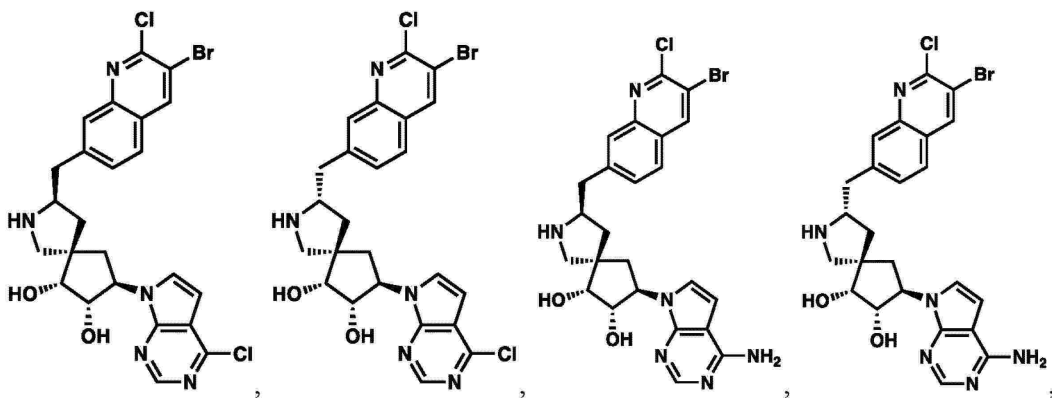


30



40

50



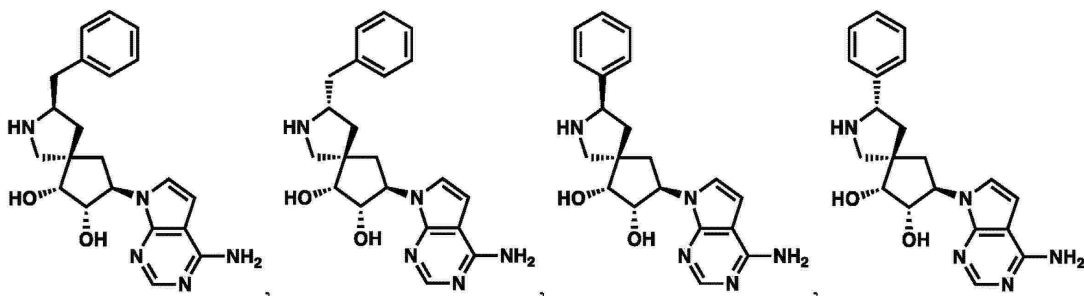
10

20

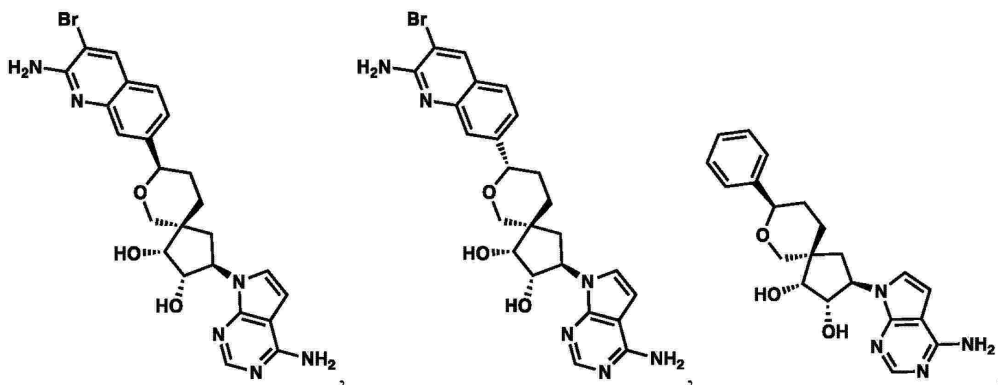
30

40

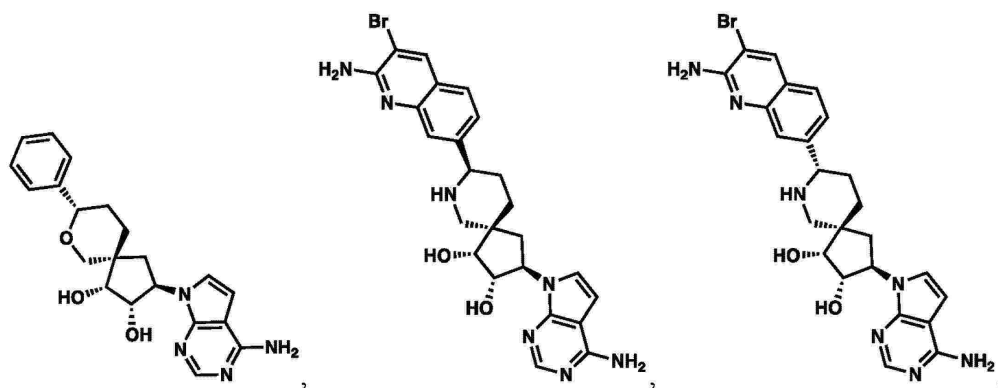
50



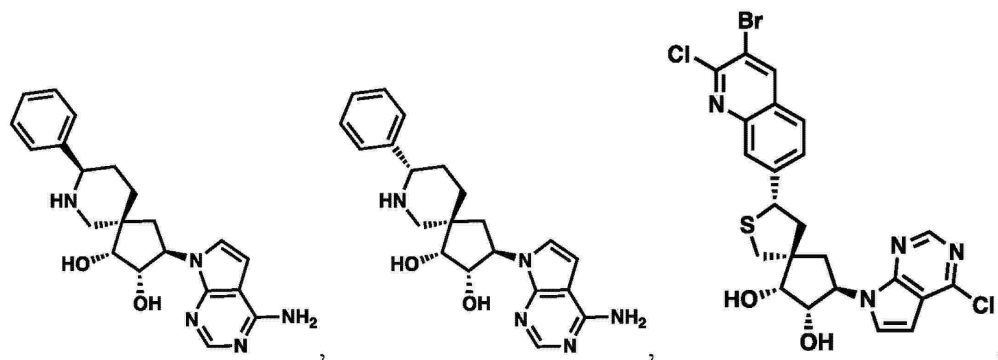
10



20

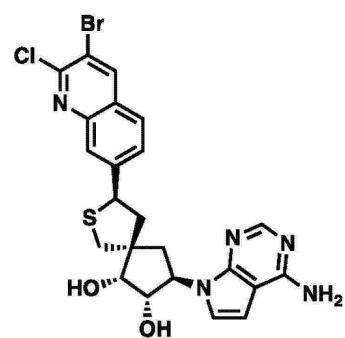
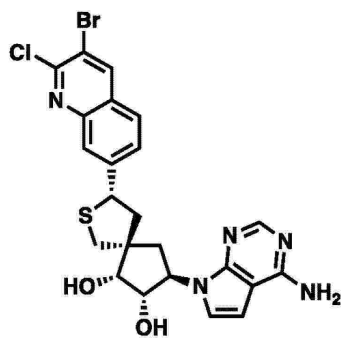
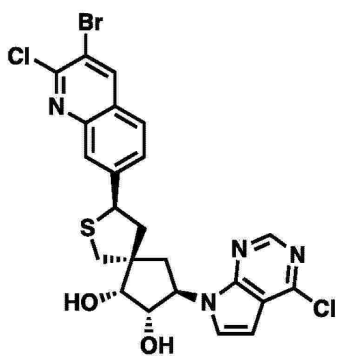


30

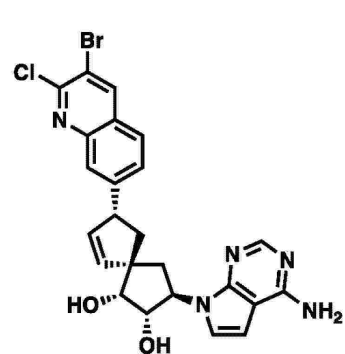
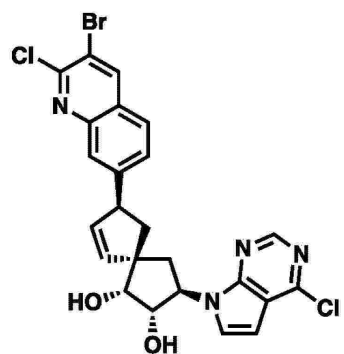
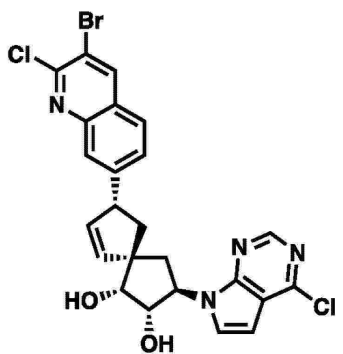


40

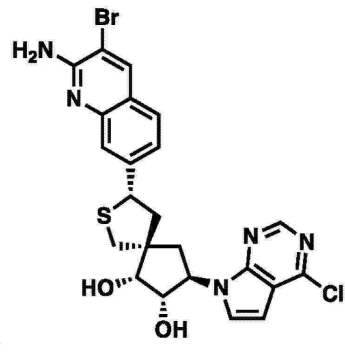
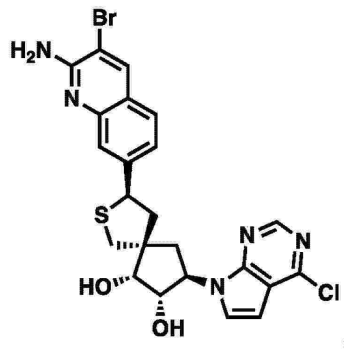
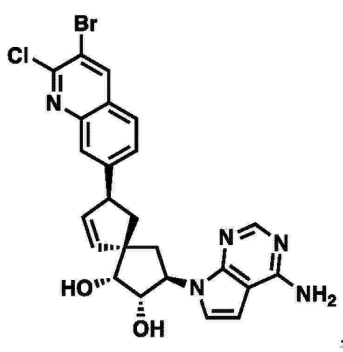
50



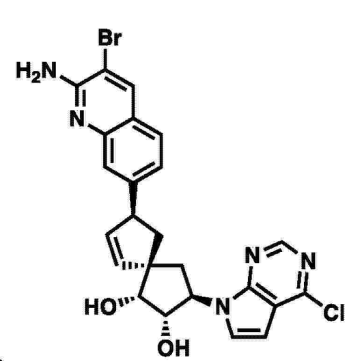
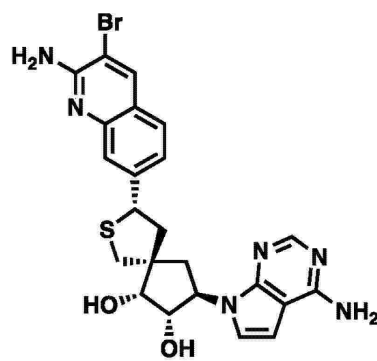
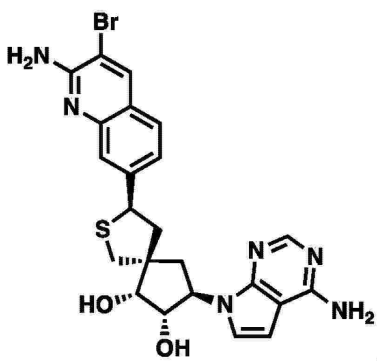
10



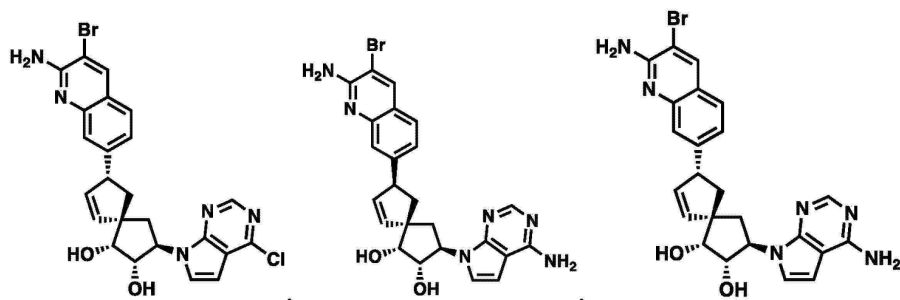
20



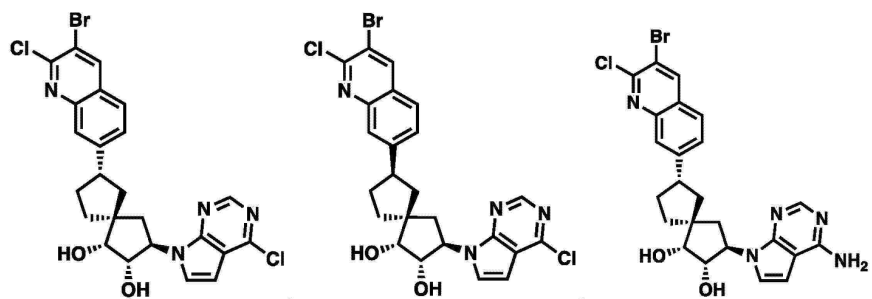
30



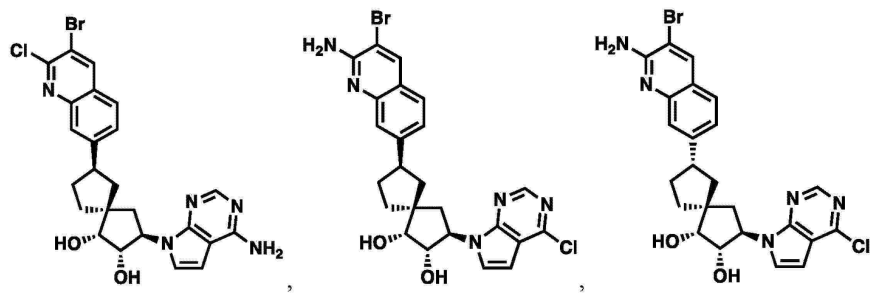
40



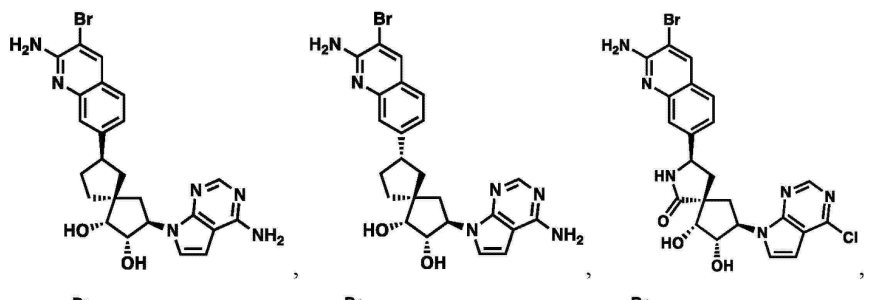
10



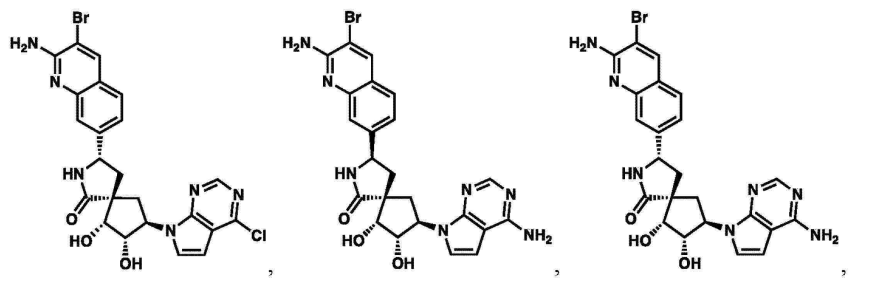
20



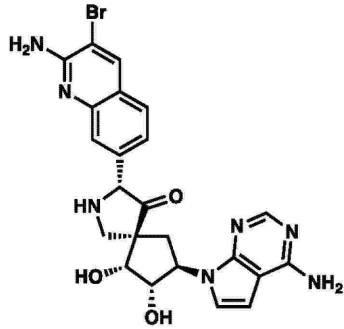
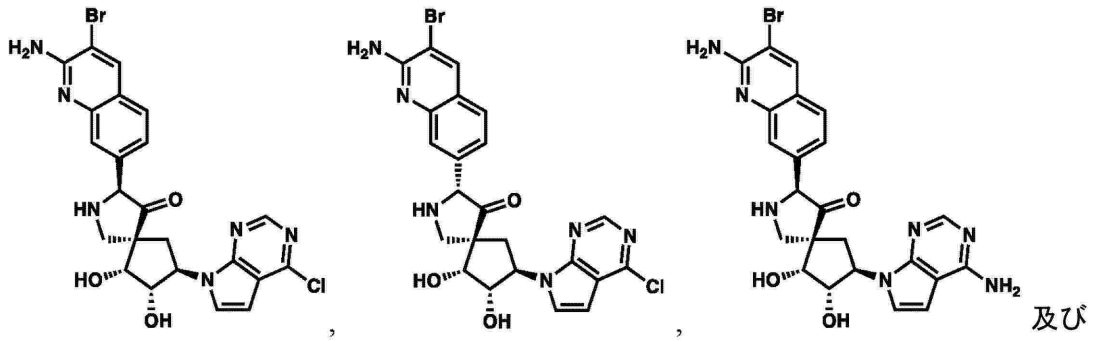
30



40



50



から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項 2 1】

10

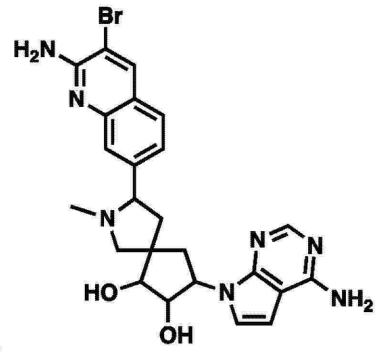
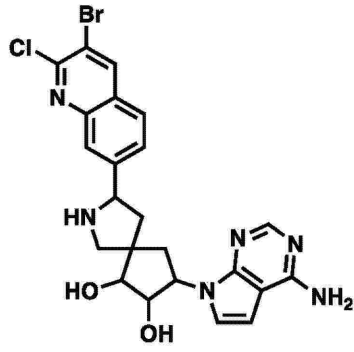
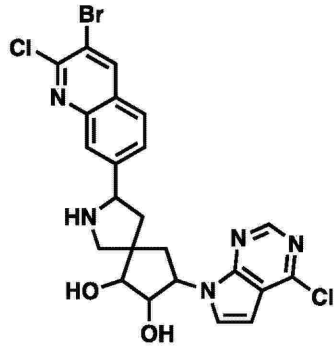
20

30

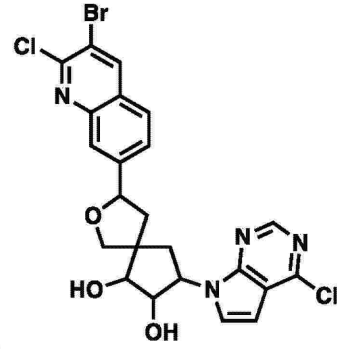
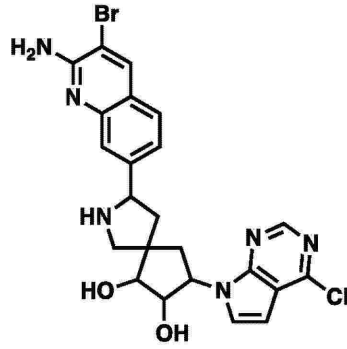
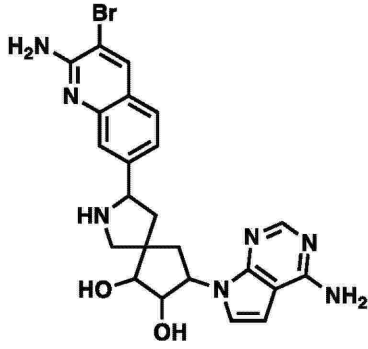
40

50

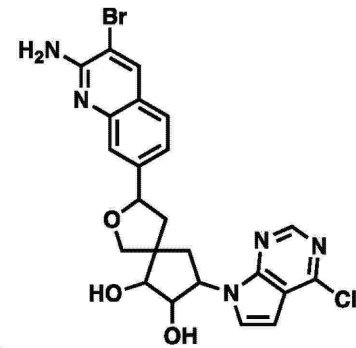
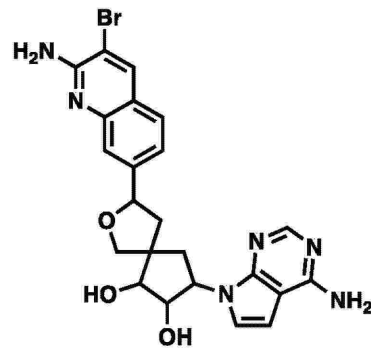
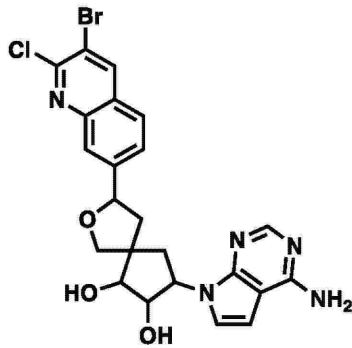
【化 2 2】



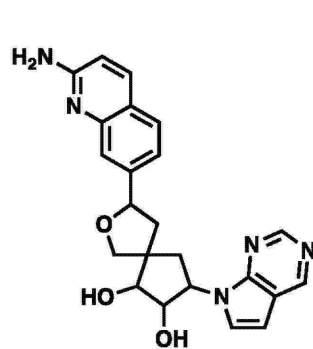
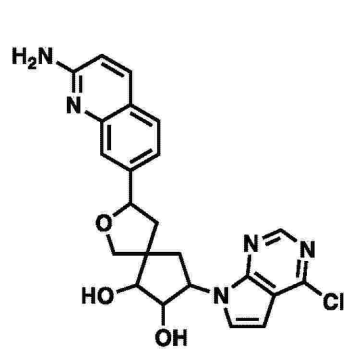
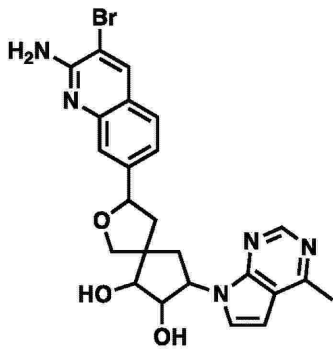
10



20

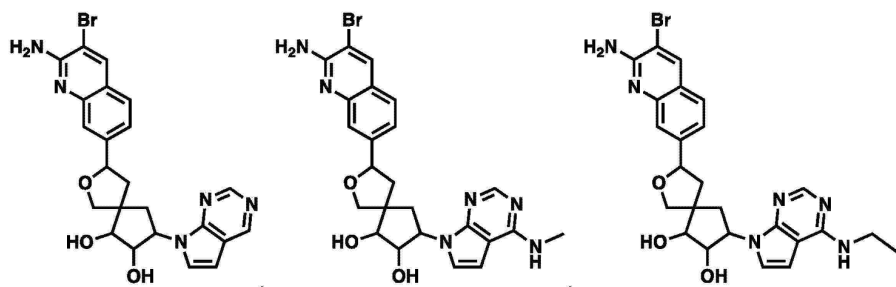


30

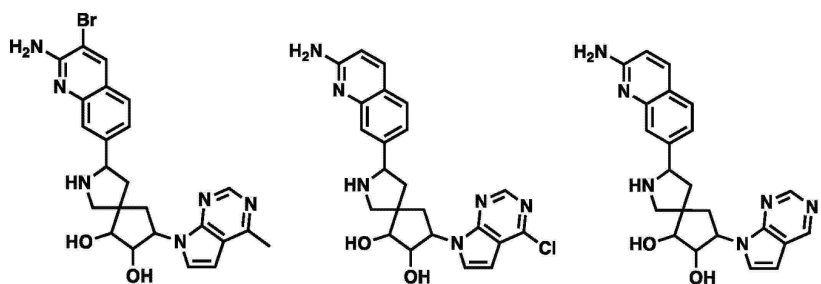
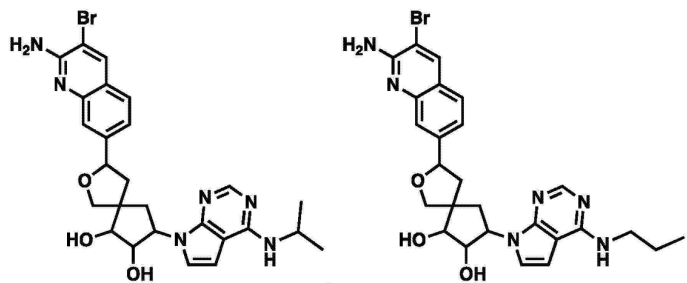


40

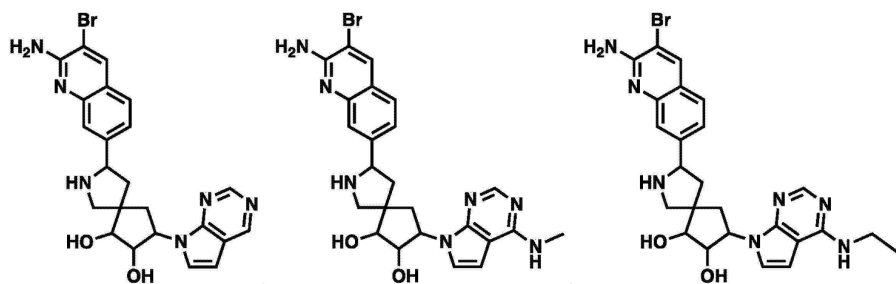
50



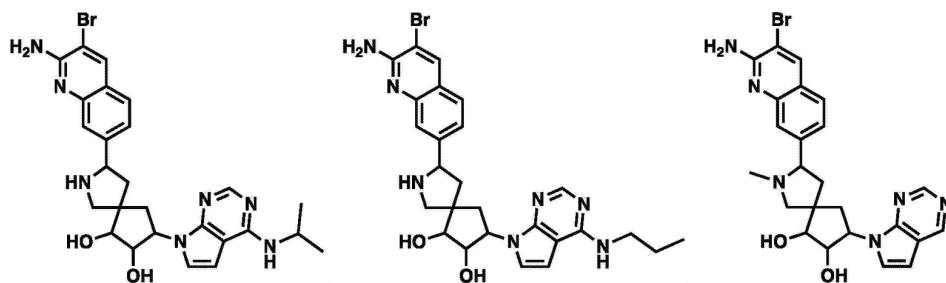
10



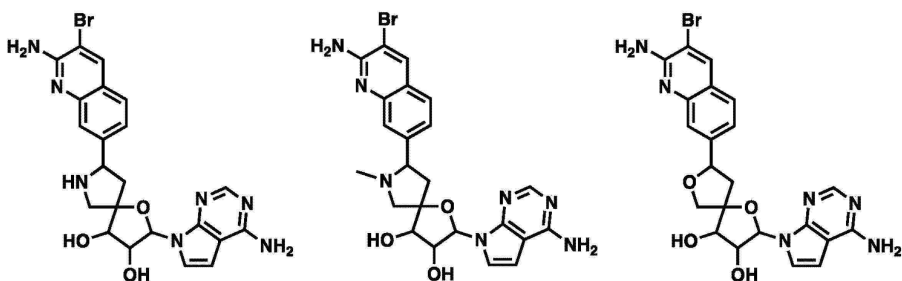
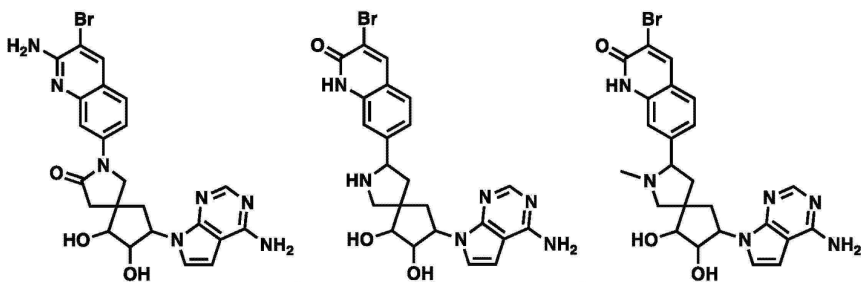
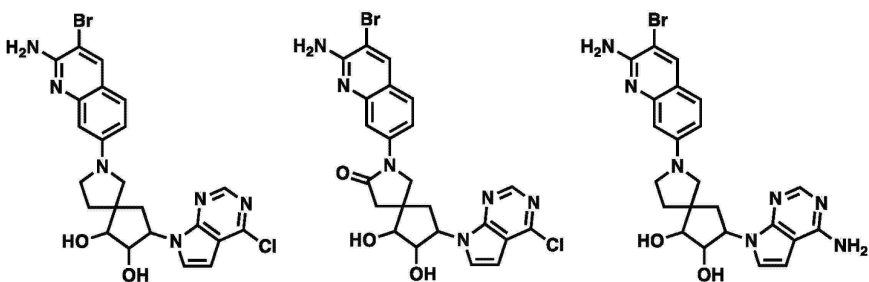
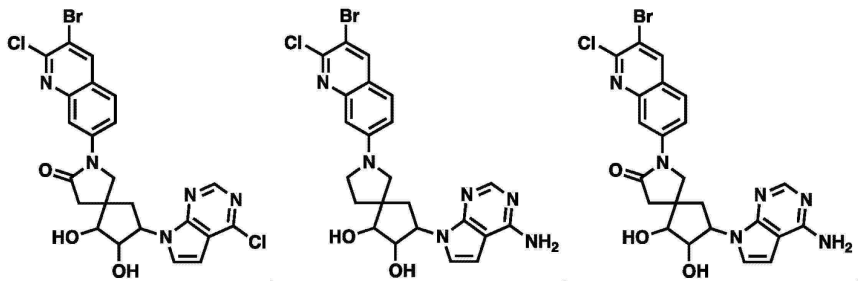
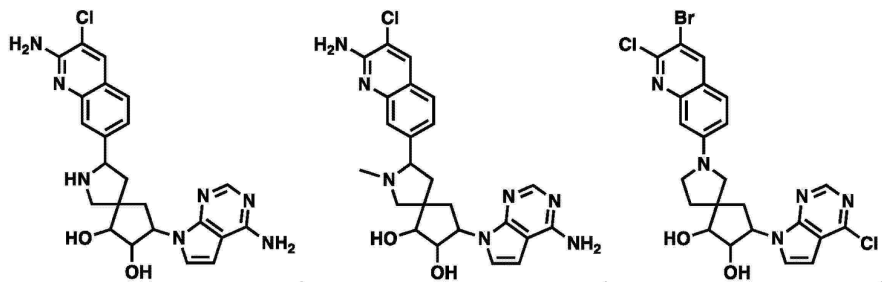
20



30



40



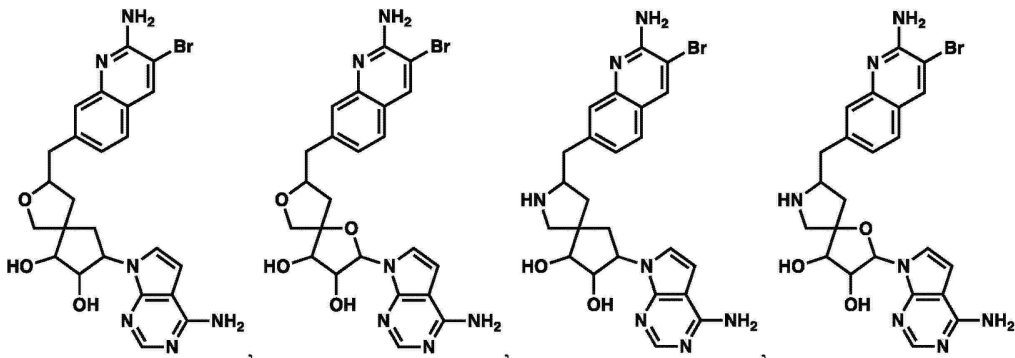
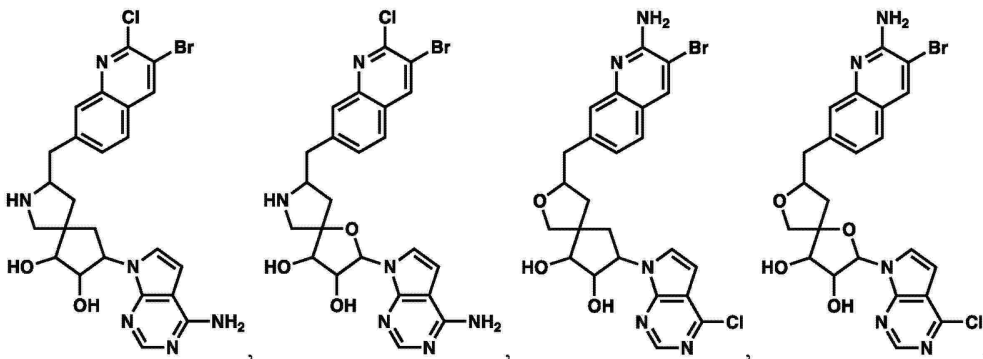
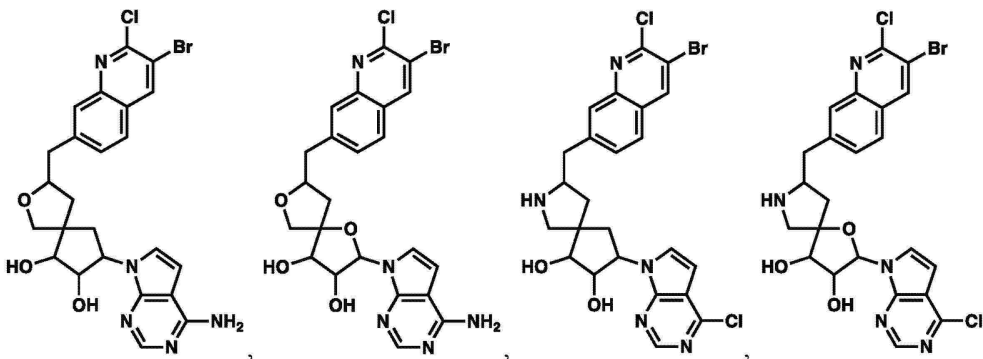
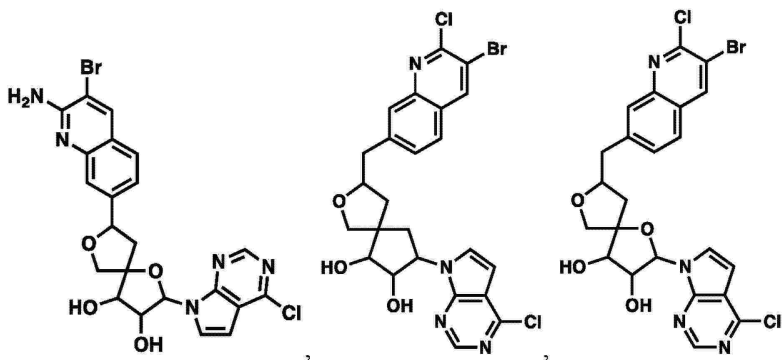
10

20

30

40

50



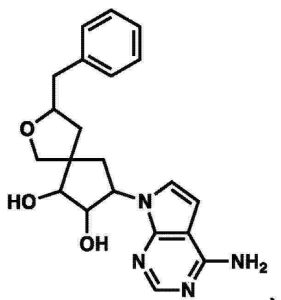
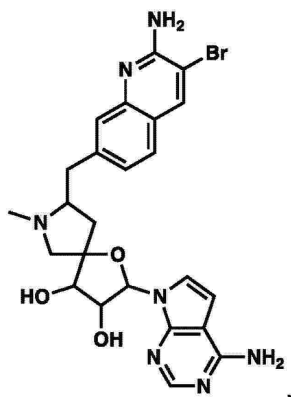
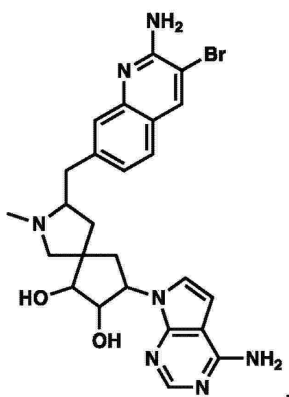
10

20

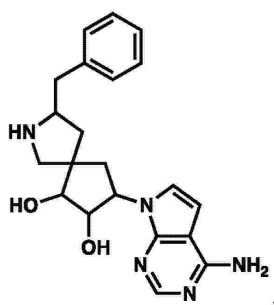
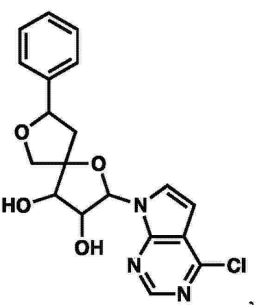
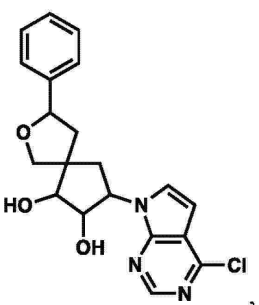
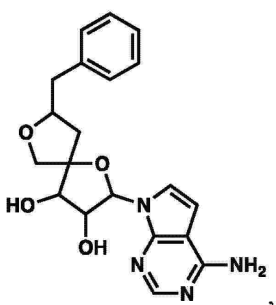
30

40

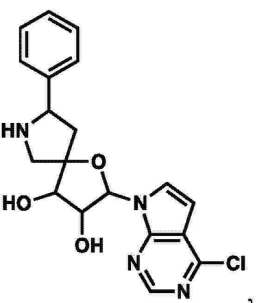
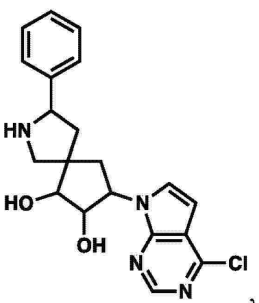
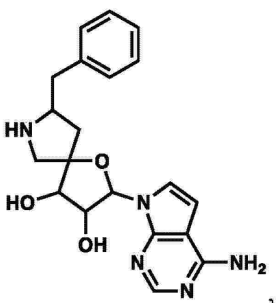
50



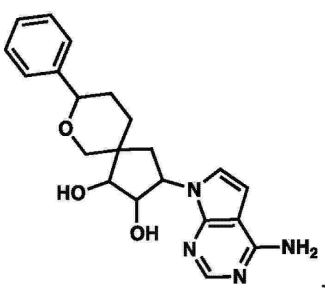
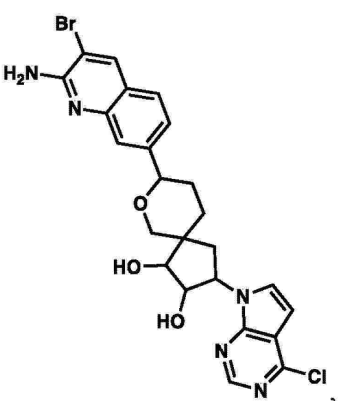
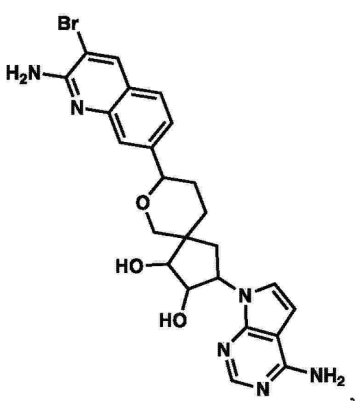
10



20

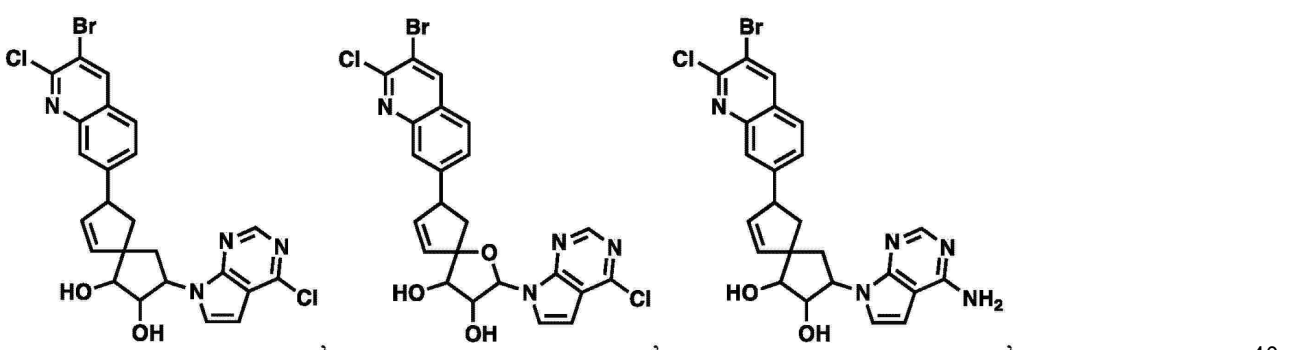
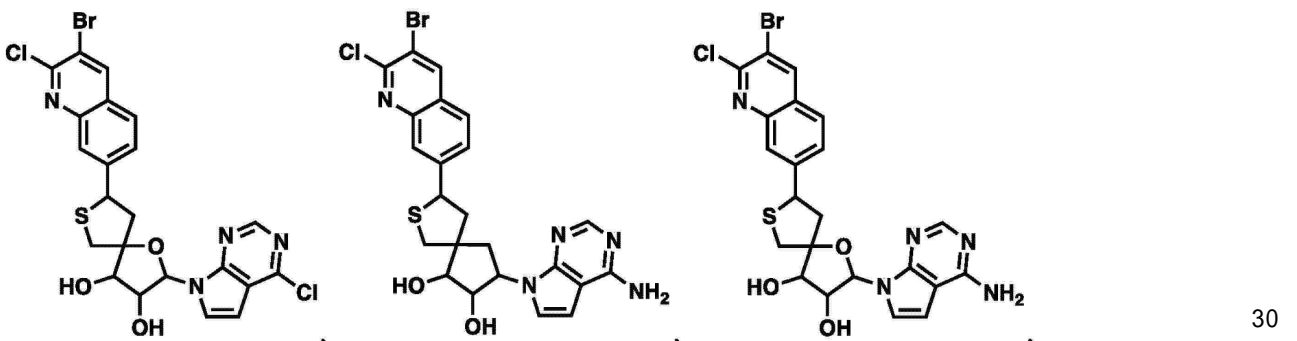
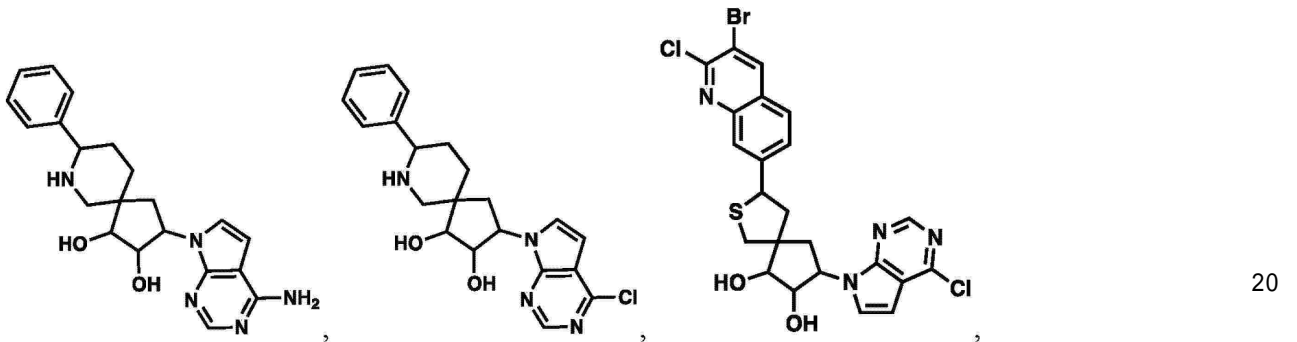
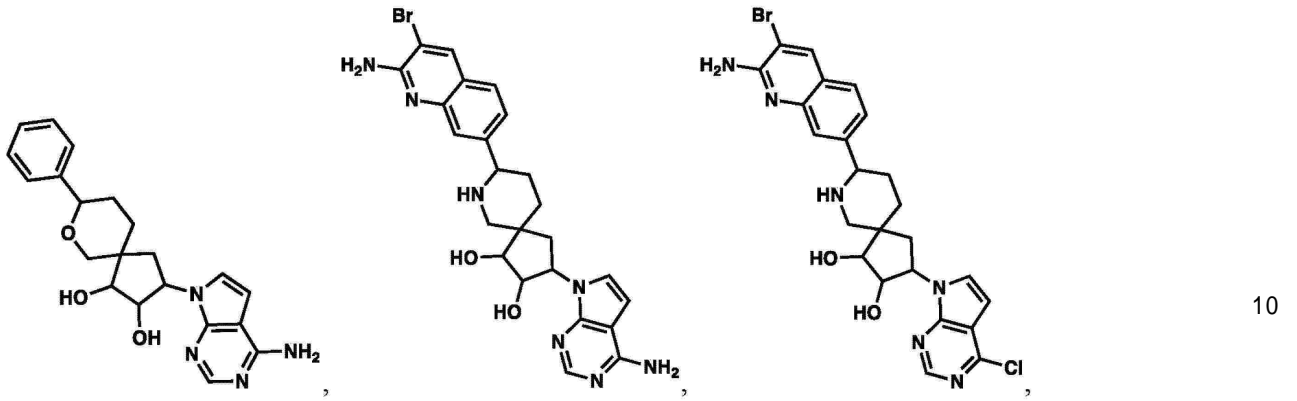


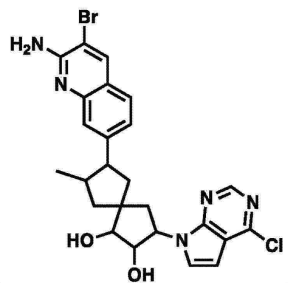
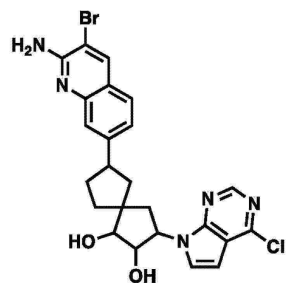
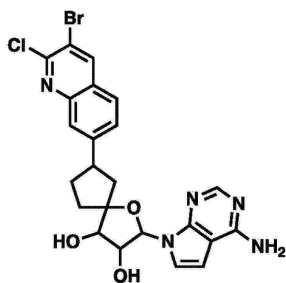
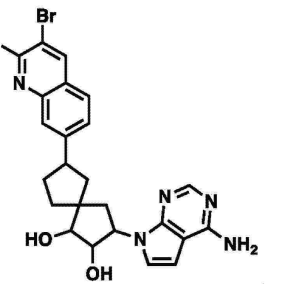
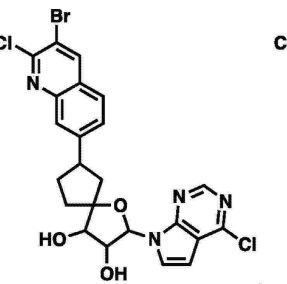
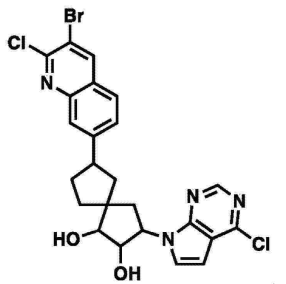
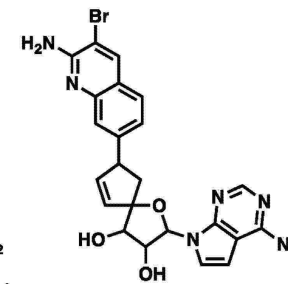
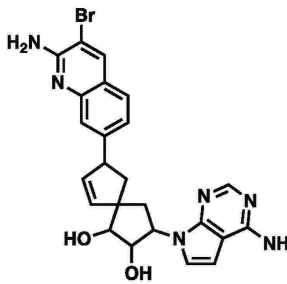
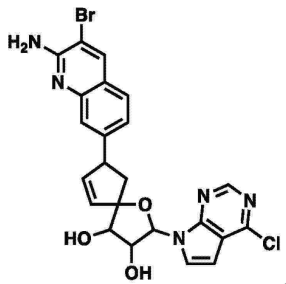
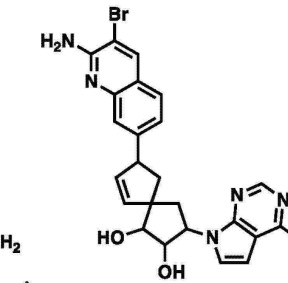
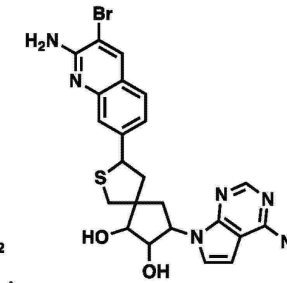
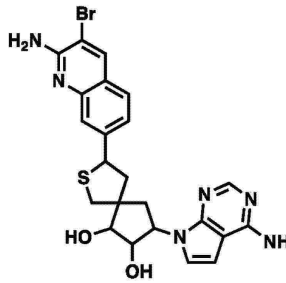
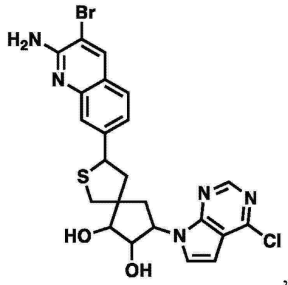
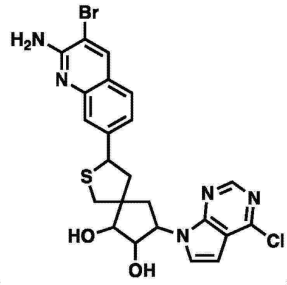
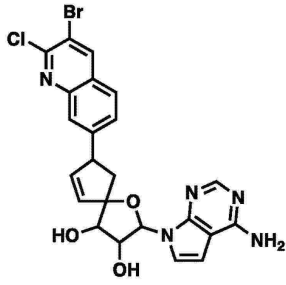
30



40

50





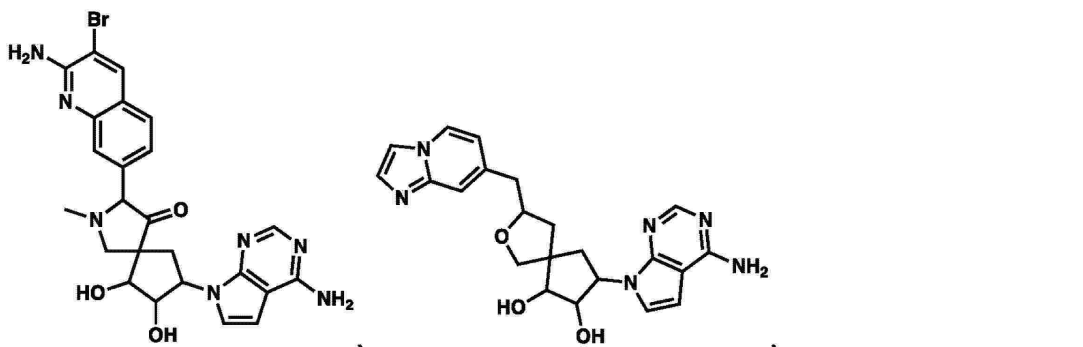
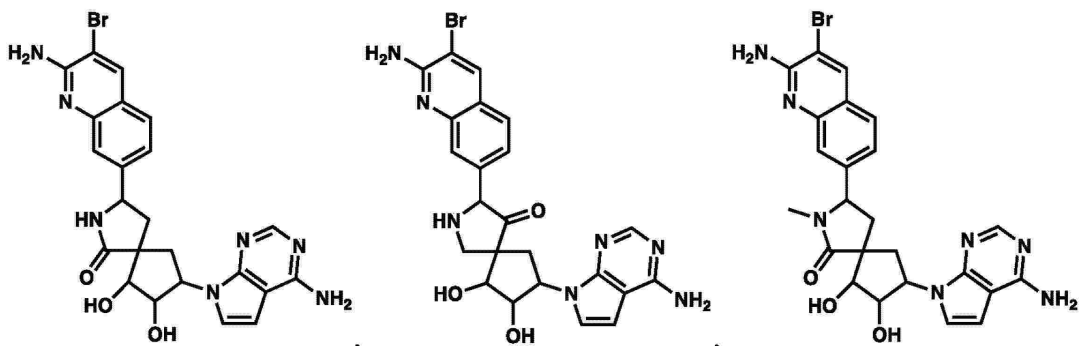
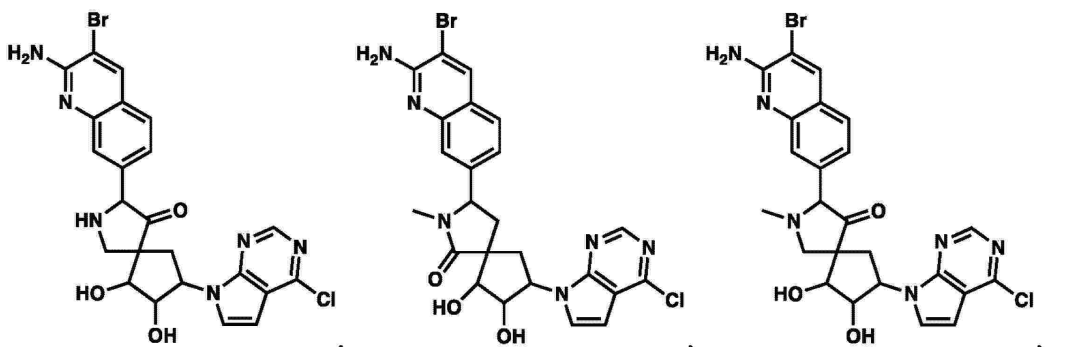
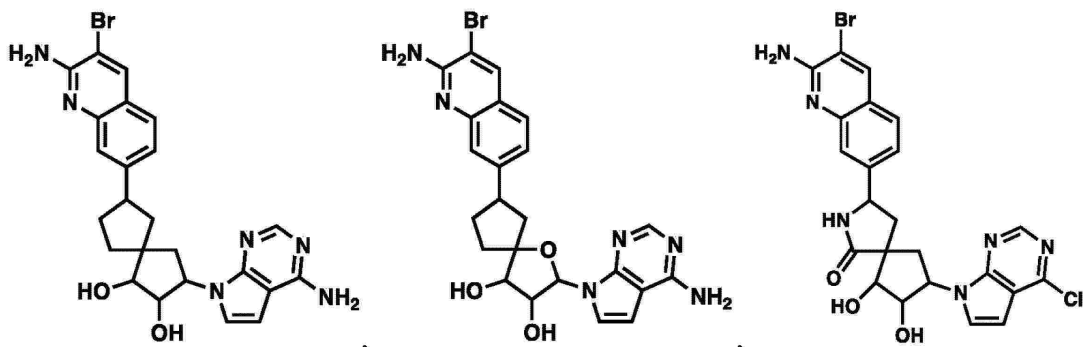
10

20

30

40

50



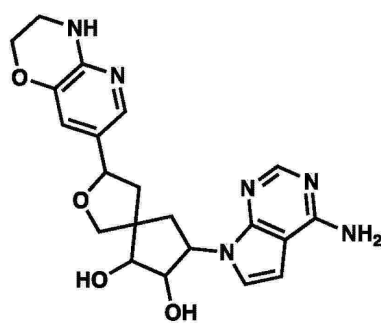
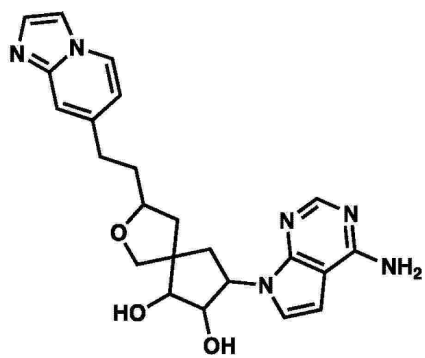
10

20

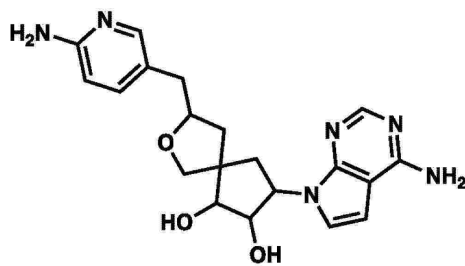
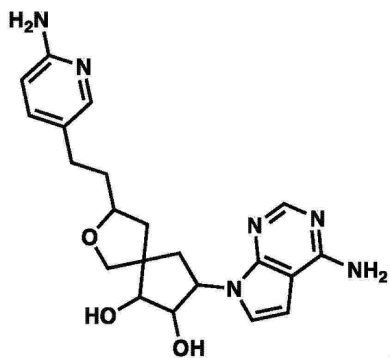
30

40

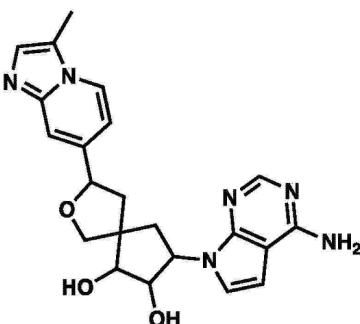
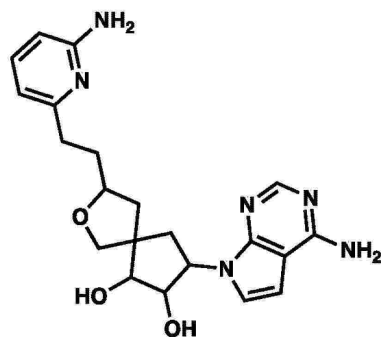
50



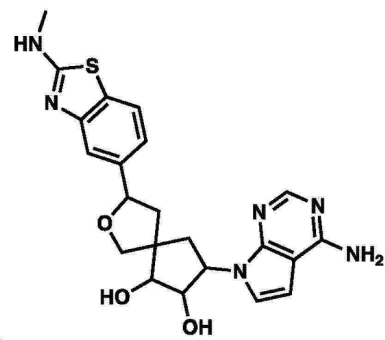
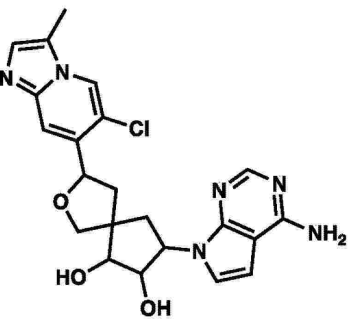
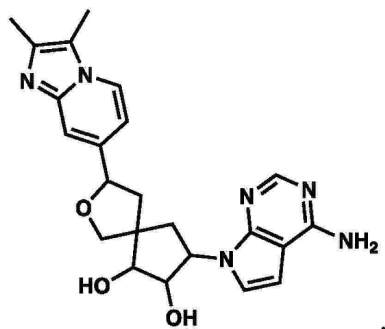
10



20

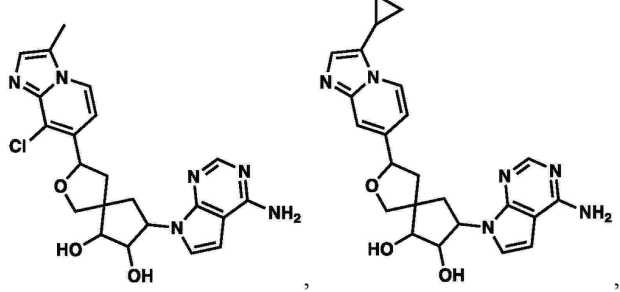
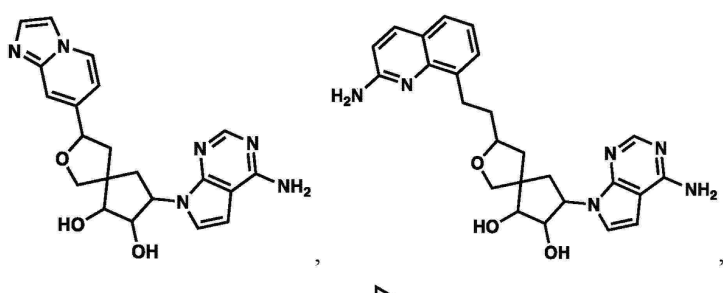
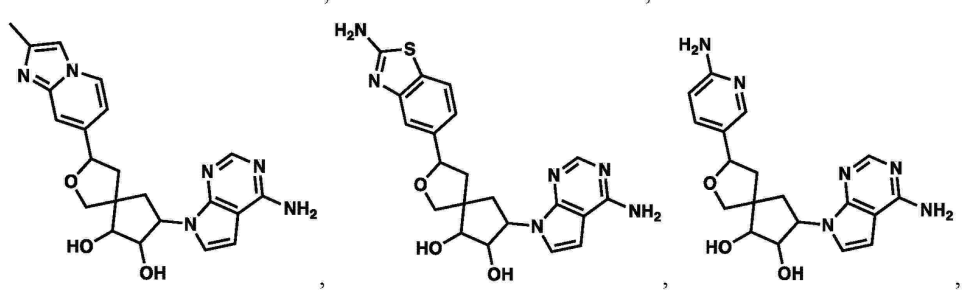
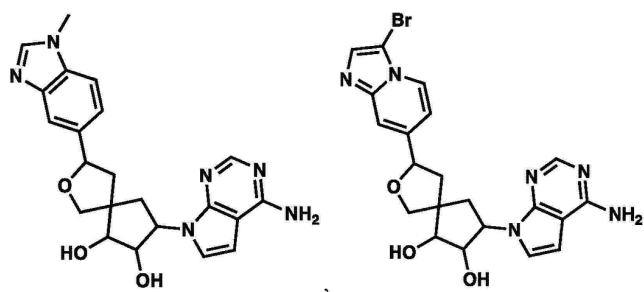
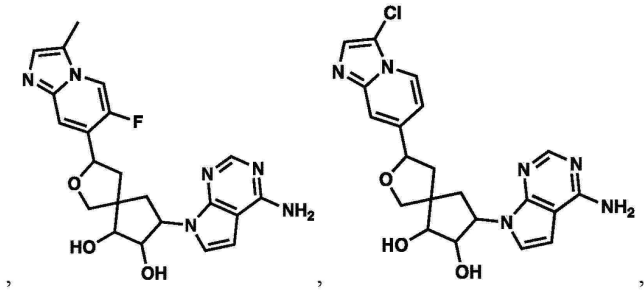


30



40

50



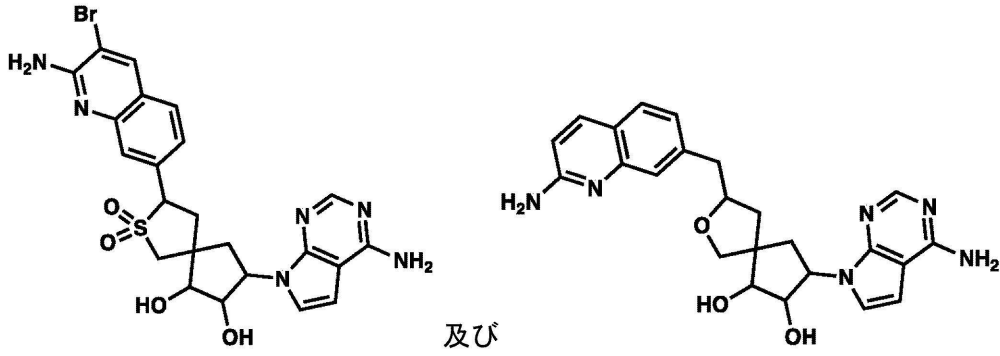
10

20

30

40

50

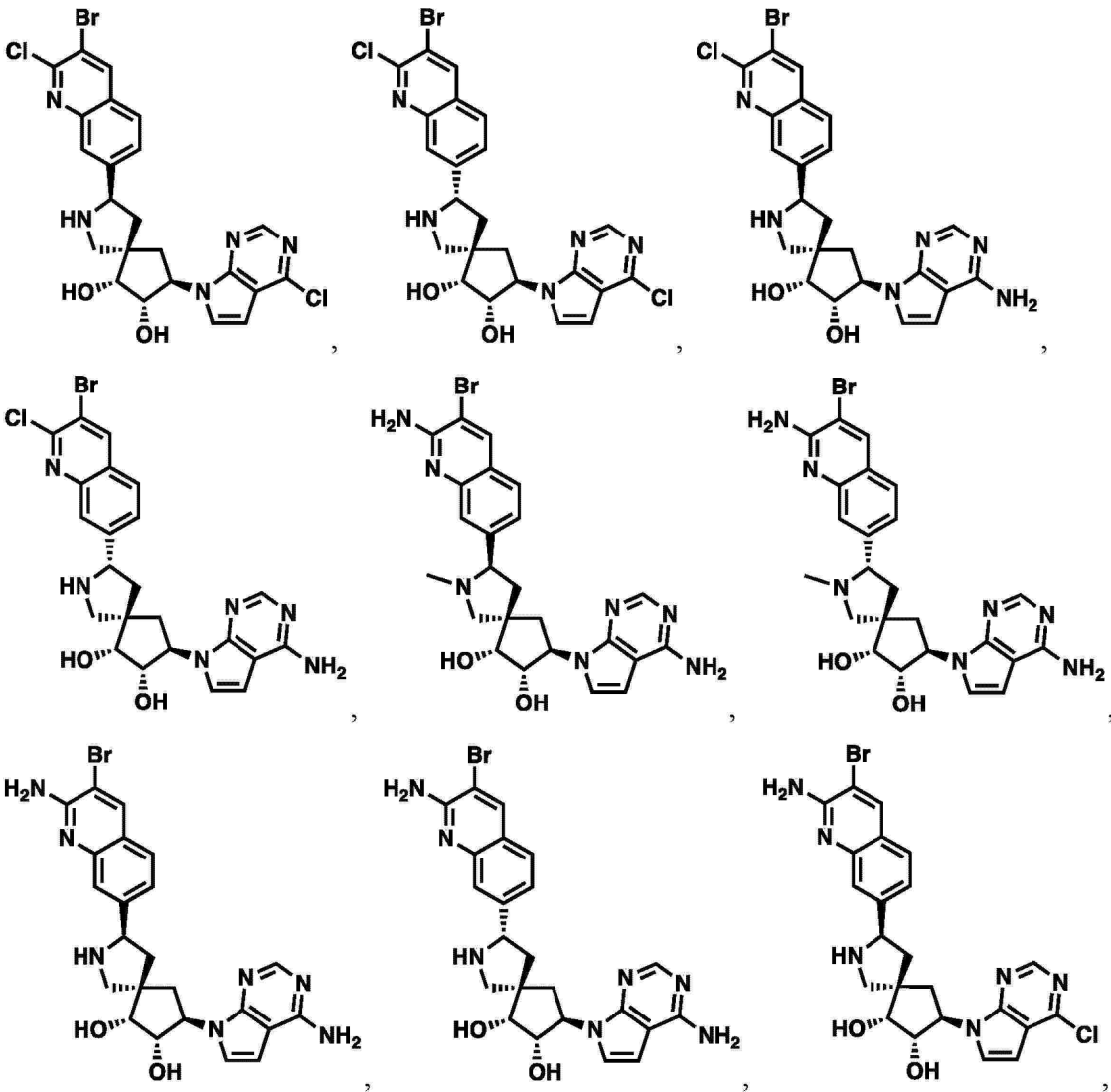


10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

【化 2 3】

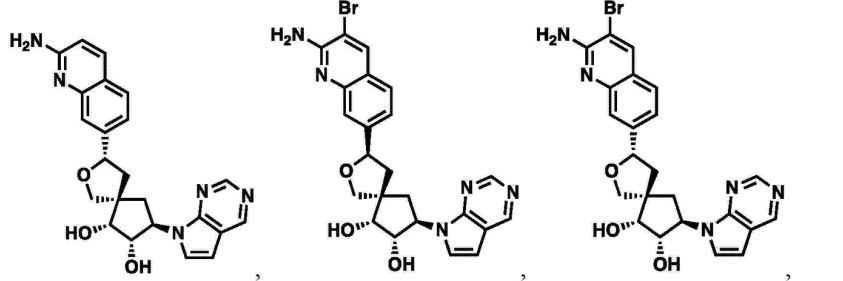
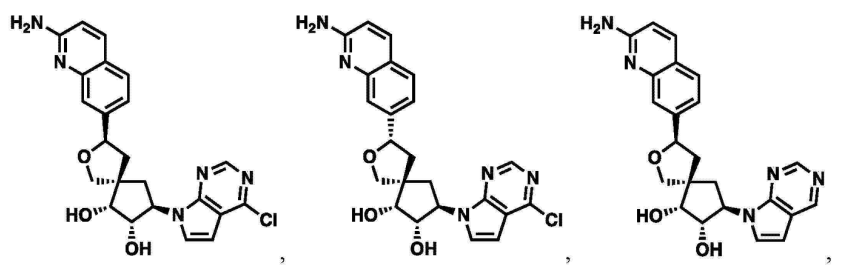
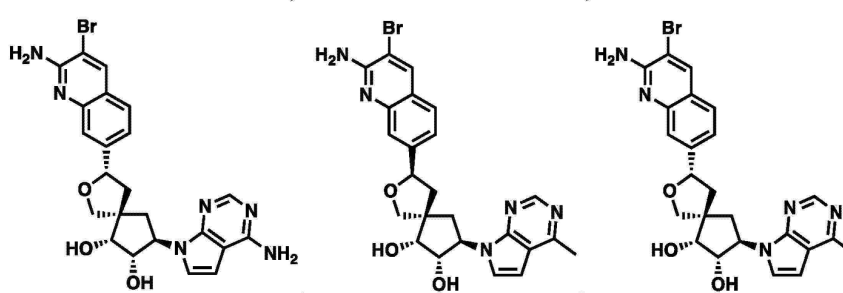
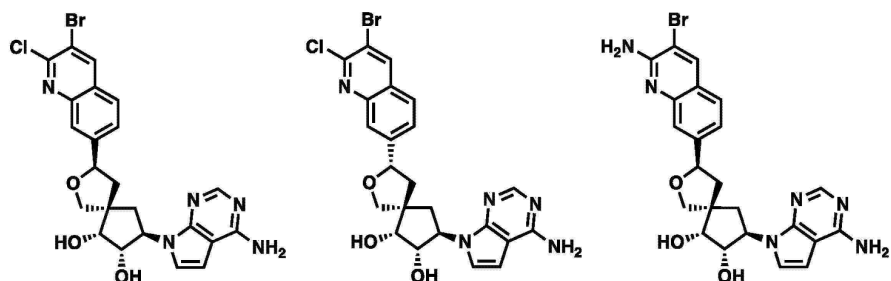
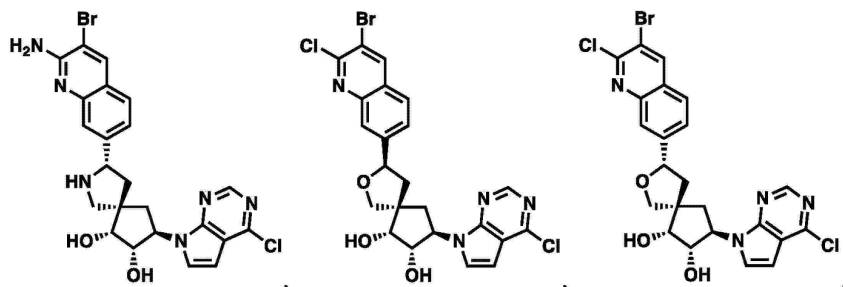


20

30

40

50



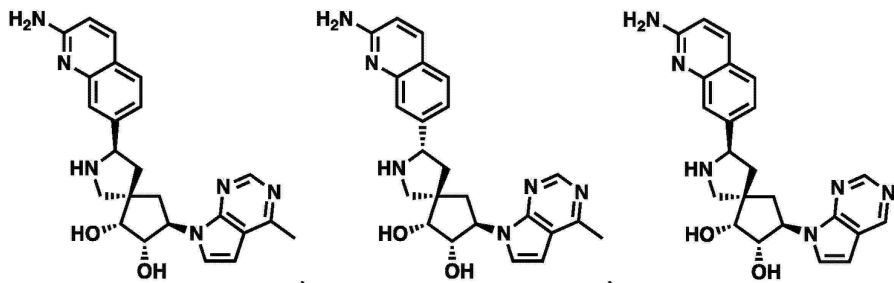
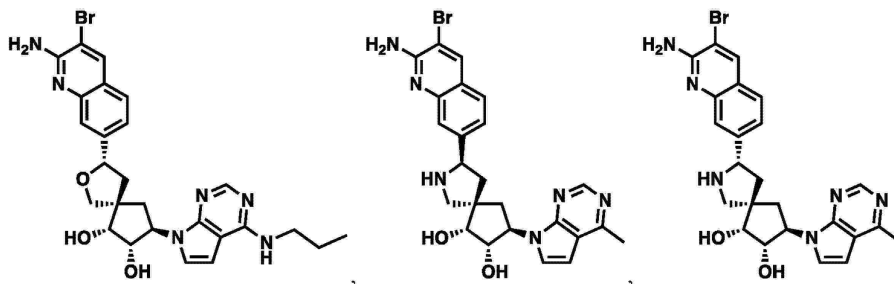
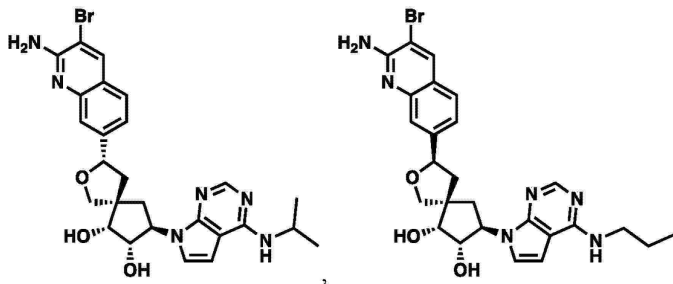
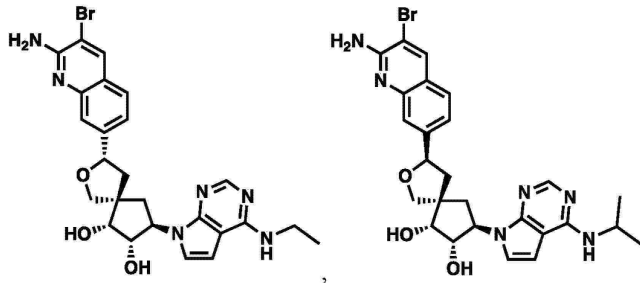
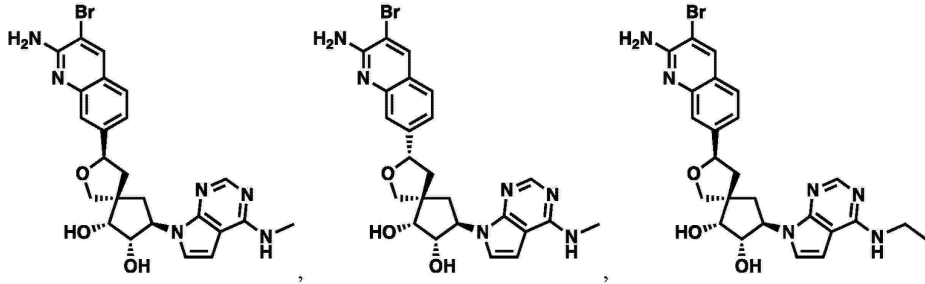
10

20

30

40

50



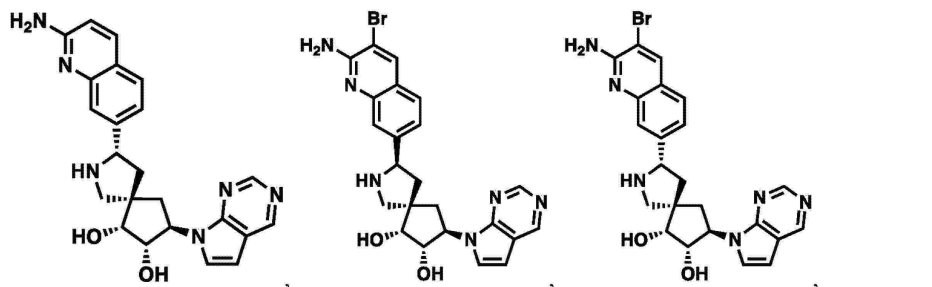
10

20

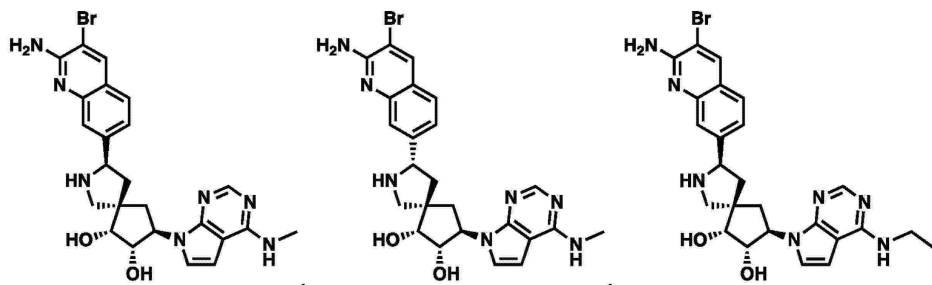
30

40

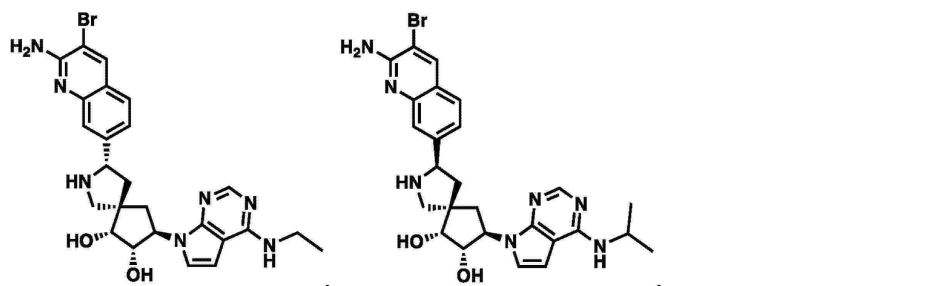
50



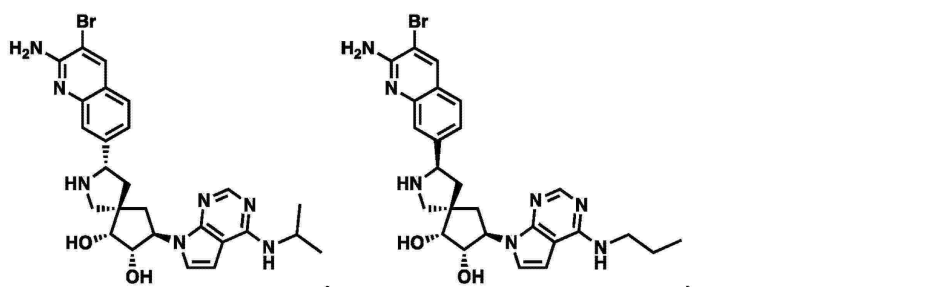
10



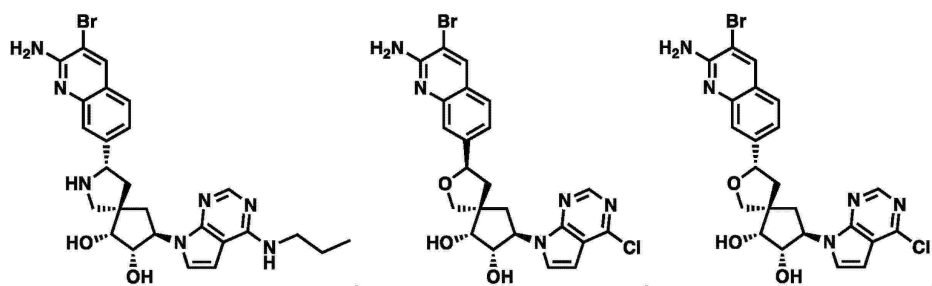
20



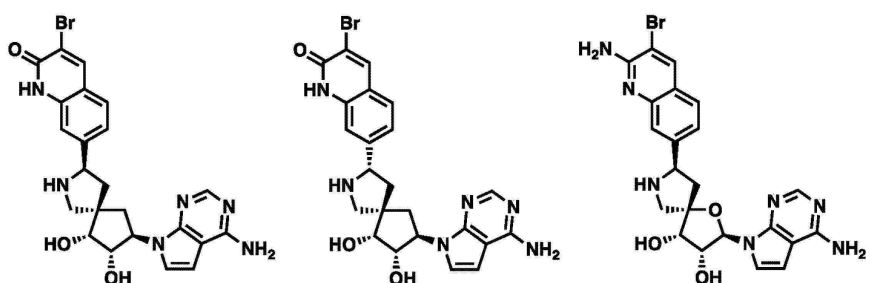
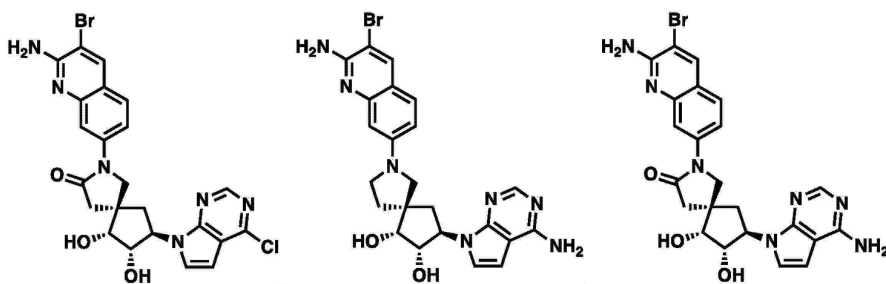
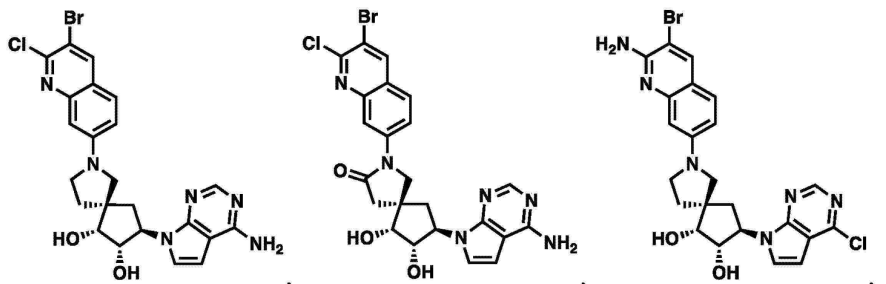
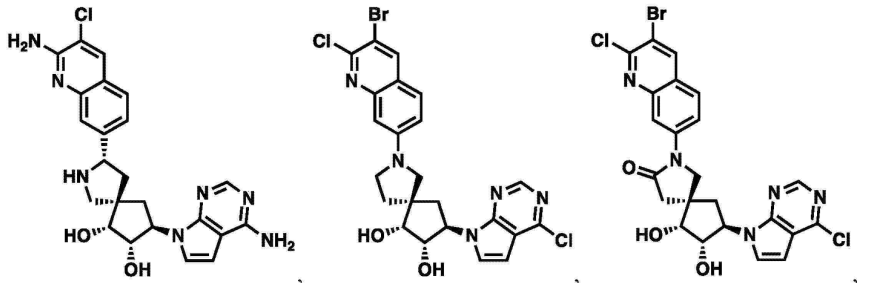
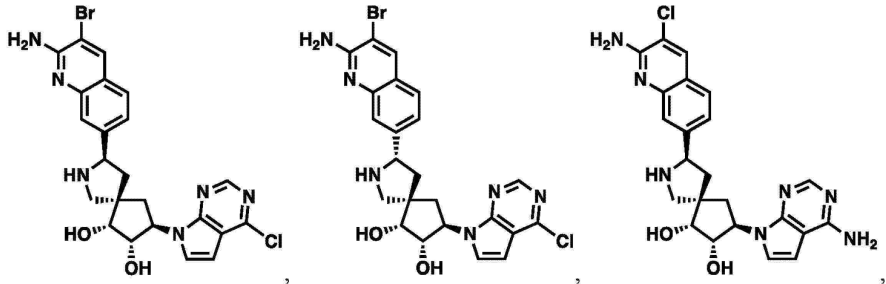
30



40



50



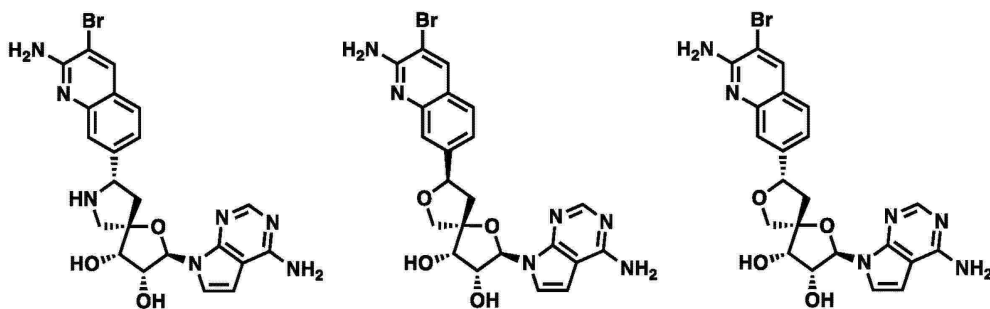
10

20

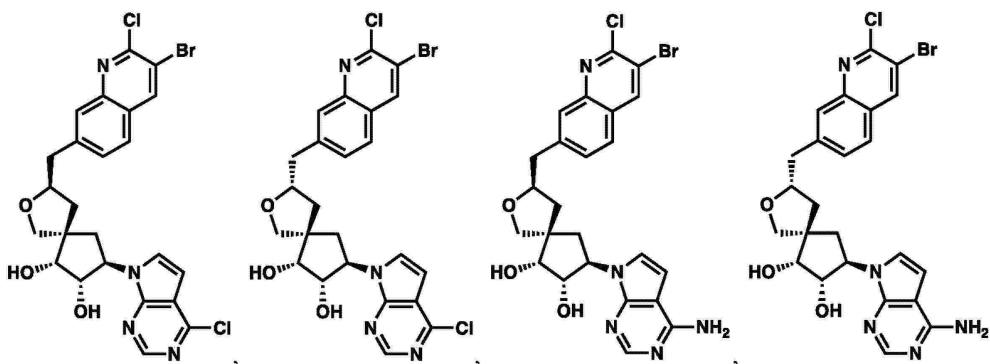
30

40

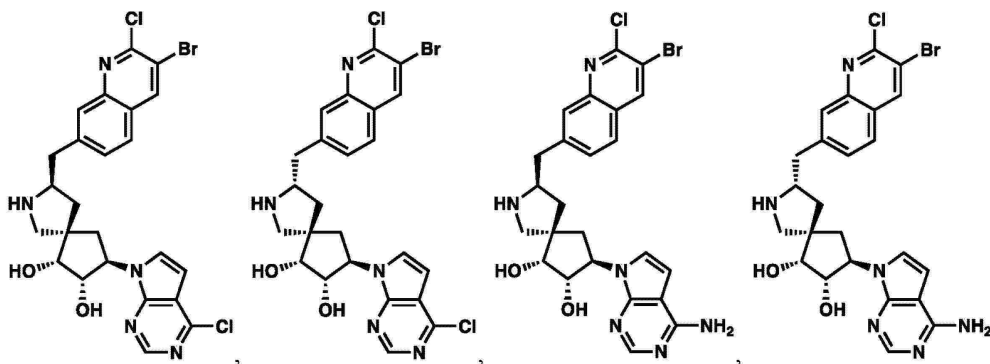
50



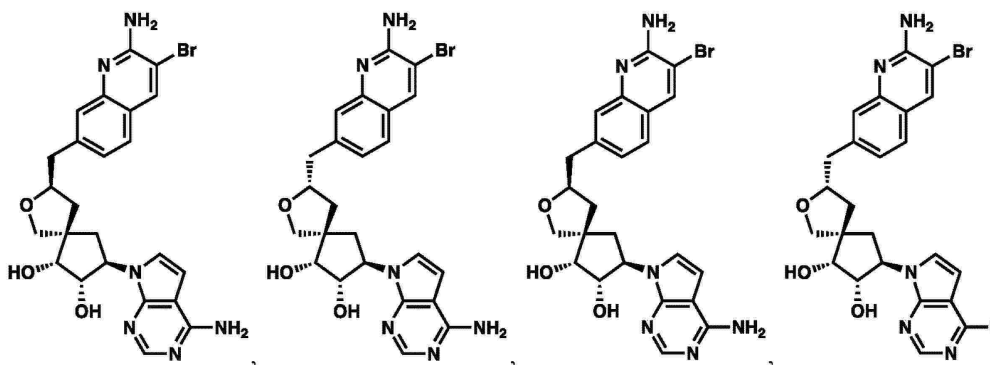
10



20

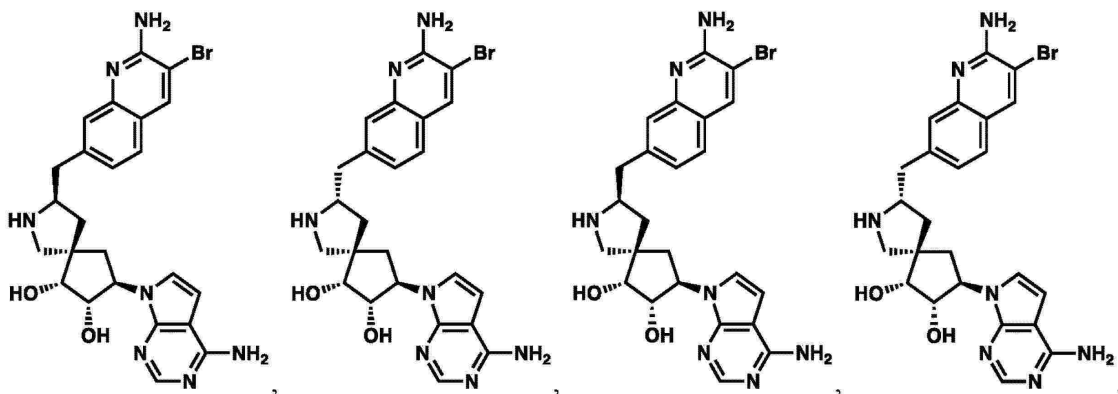


30

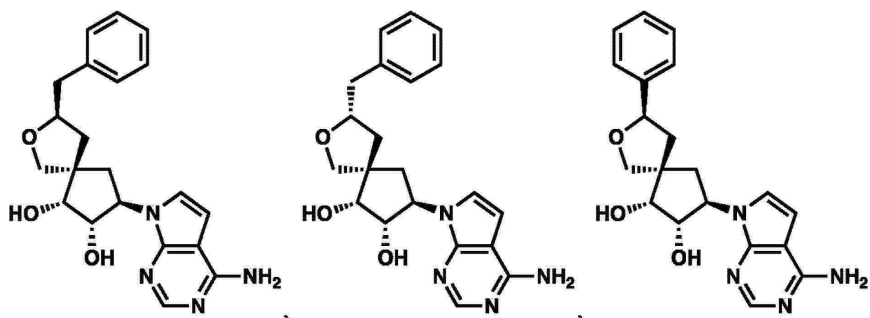


40

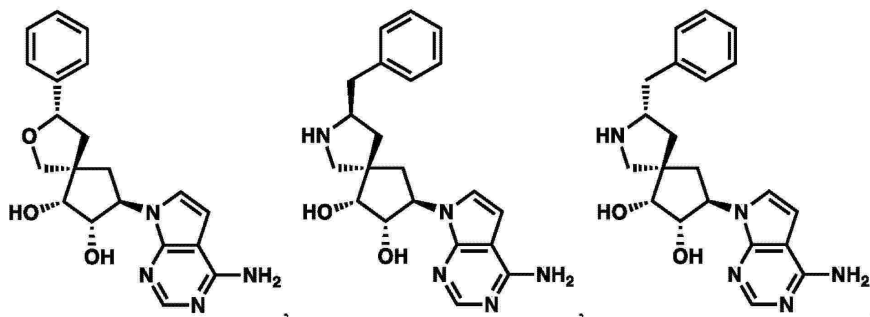
50



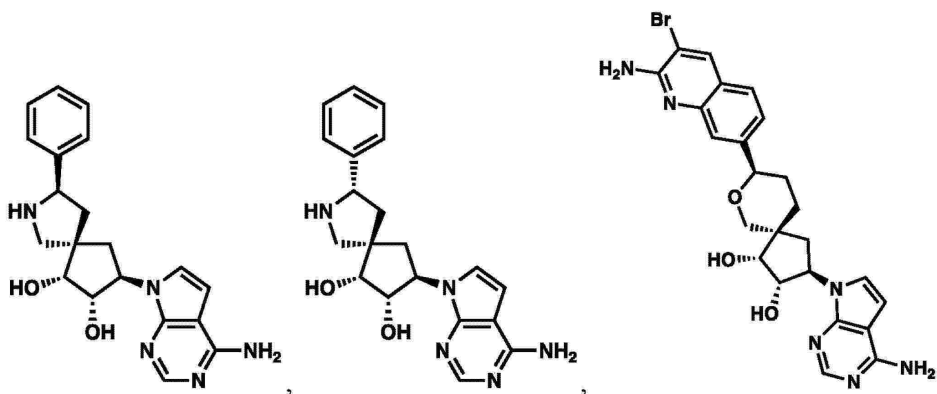
10



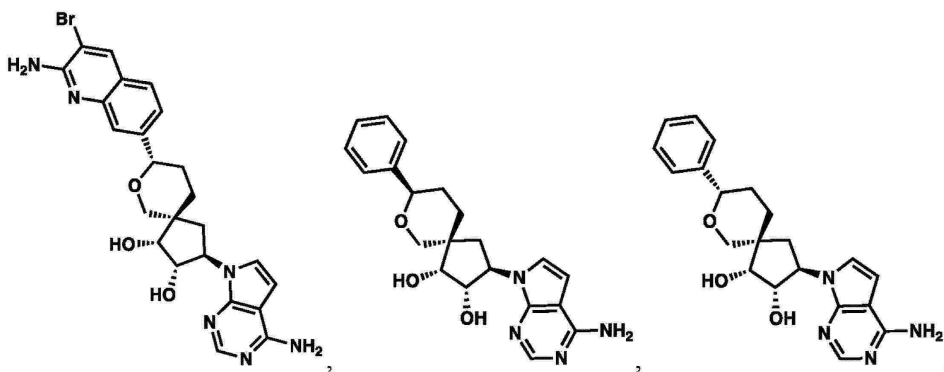
20



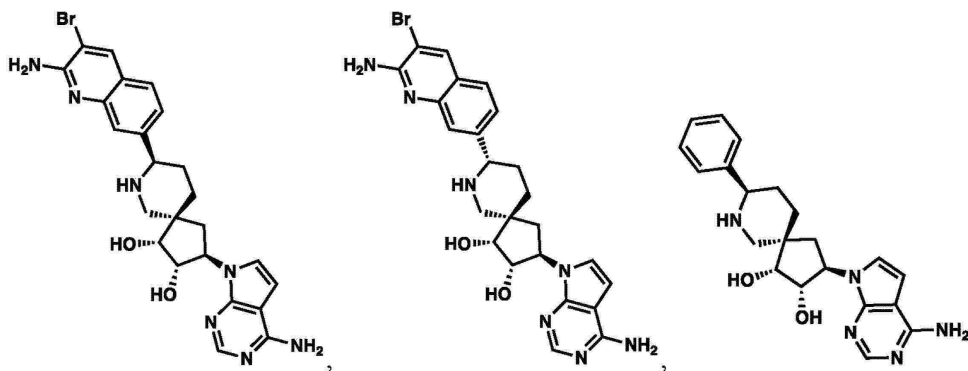
30



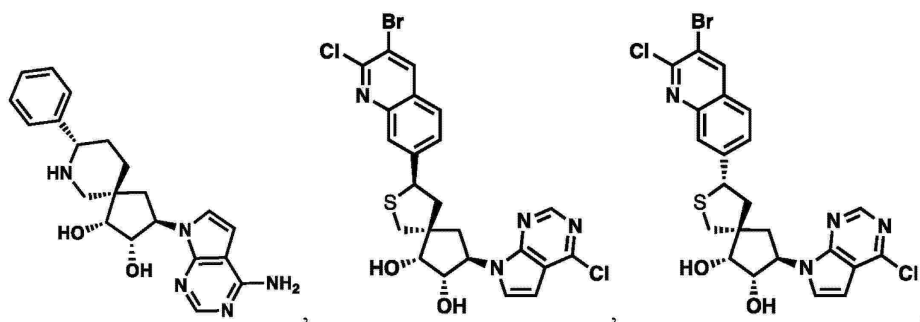
40



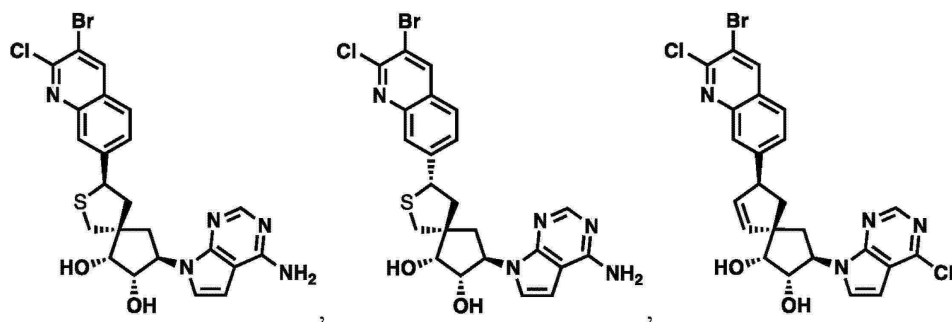
10



20

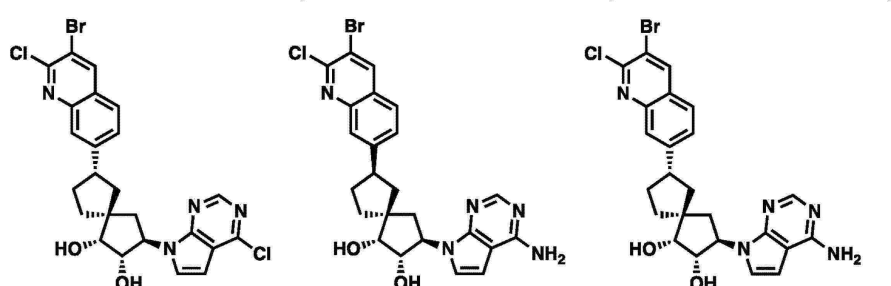
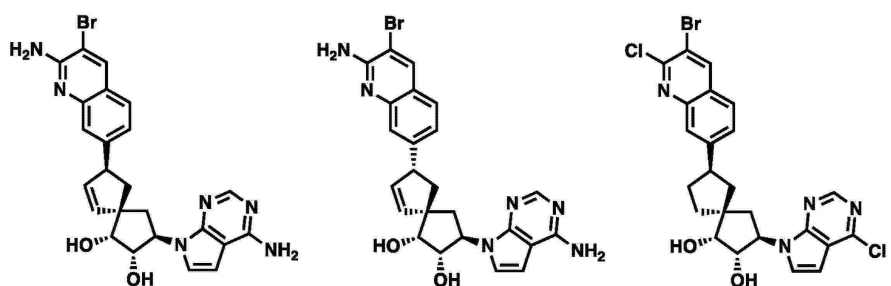
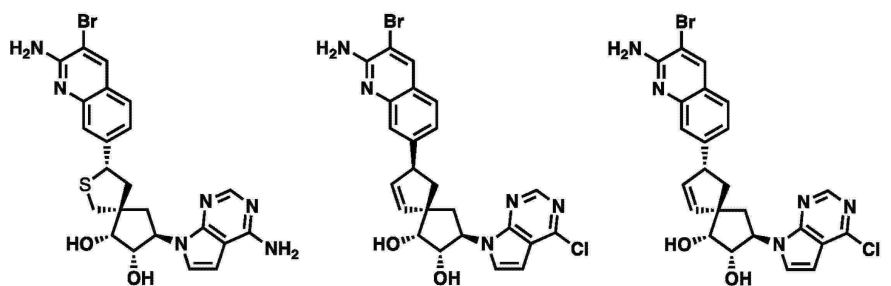
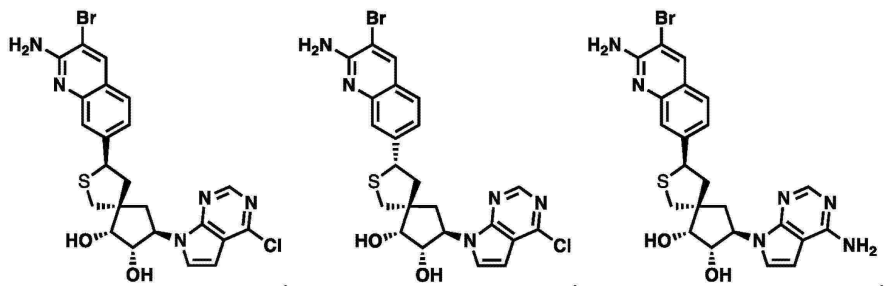
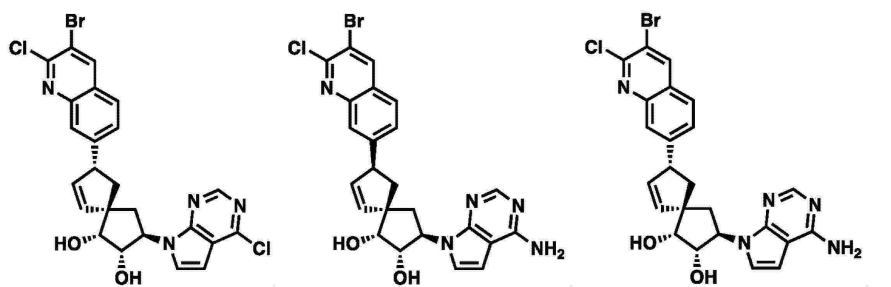


30



40

50



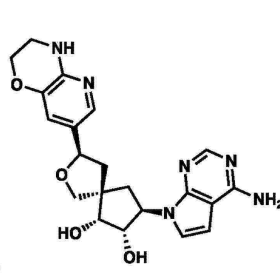
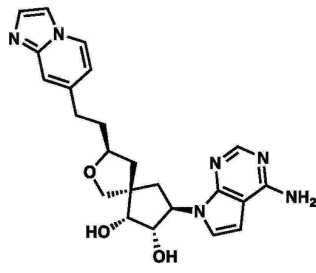
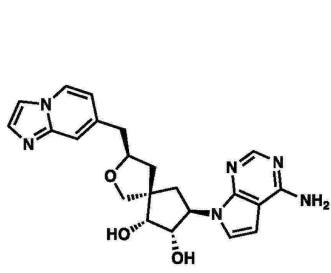
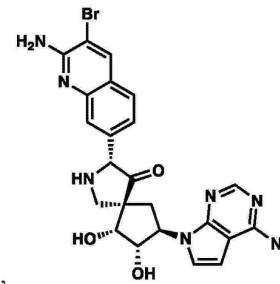
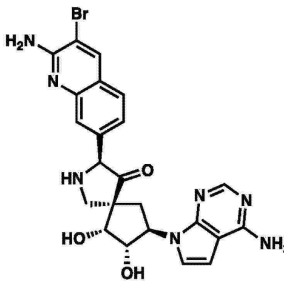
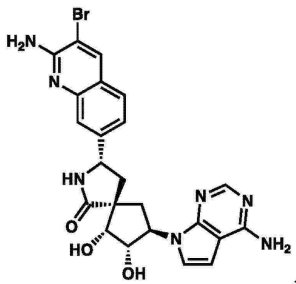
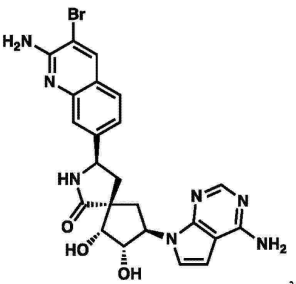
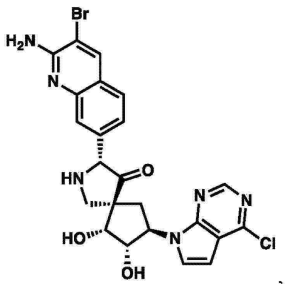
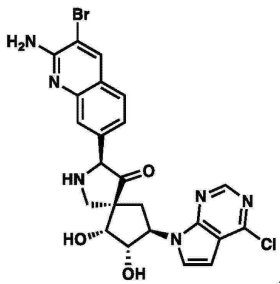
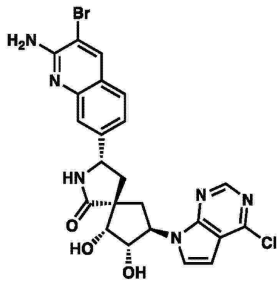
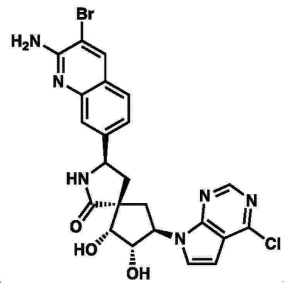
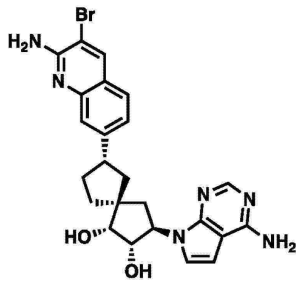
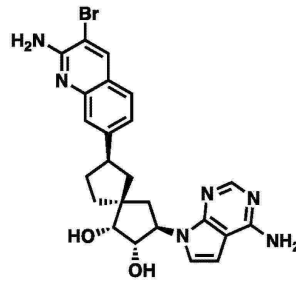
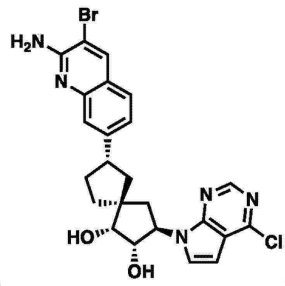
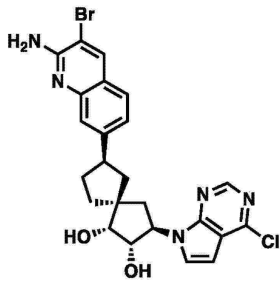
10

20

30

40

50



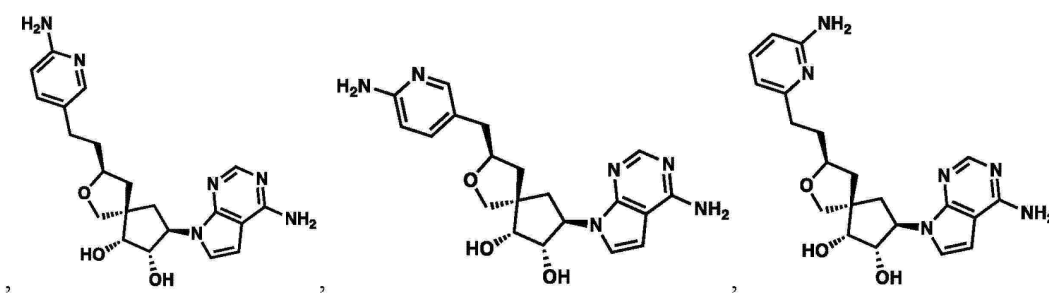
10

20

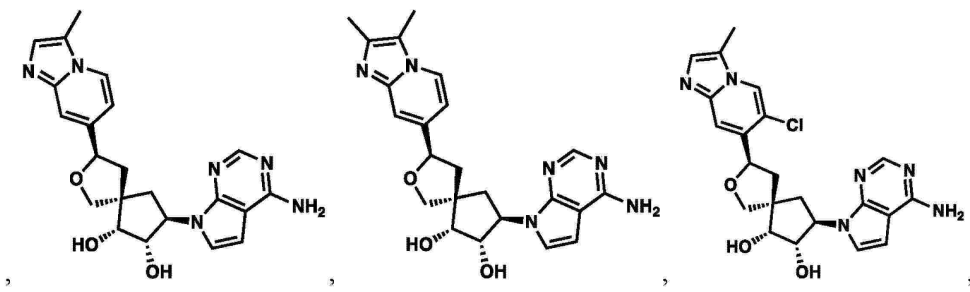
30

40

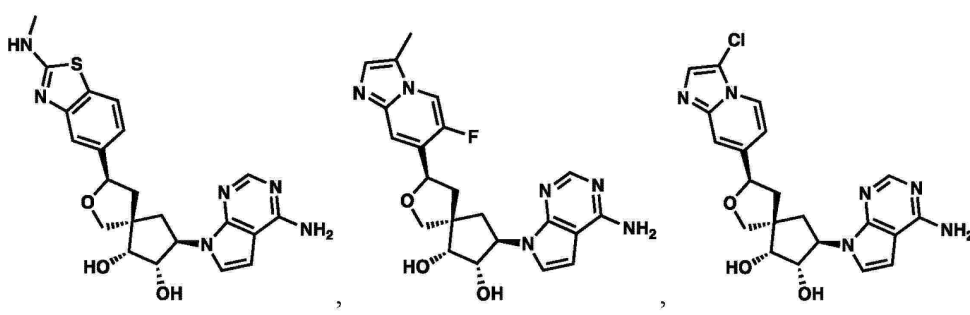
50



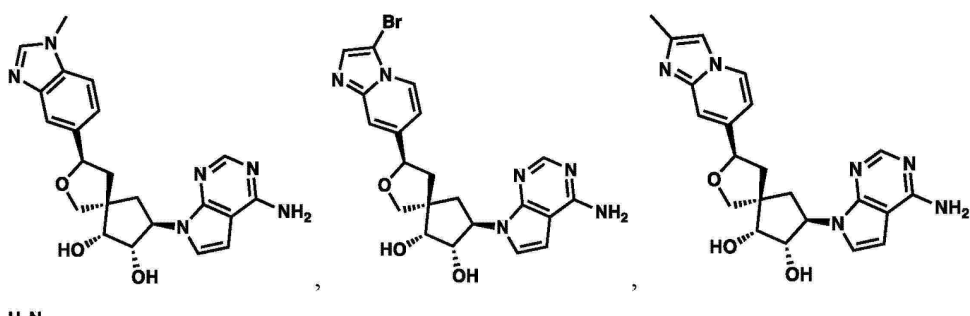
10



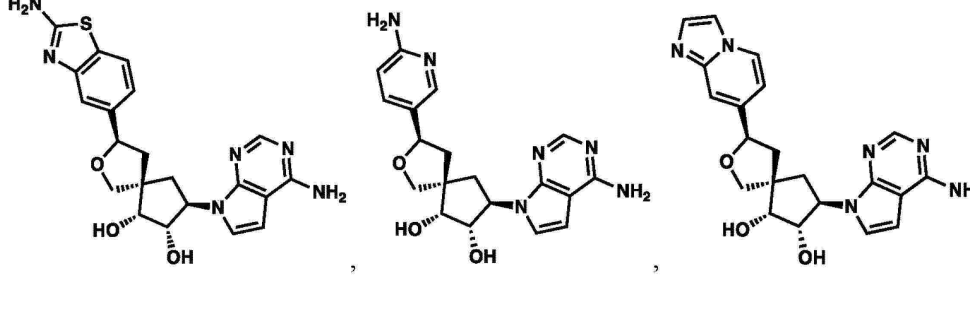
20



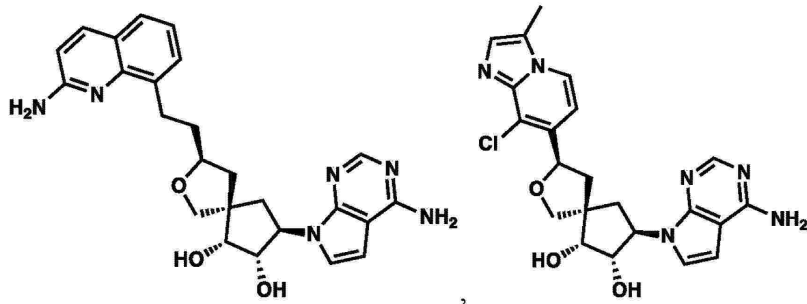
30



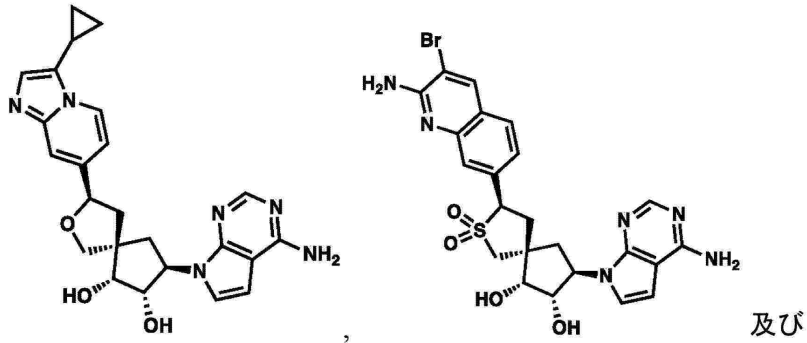
40



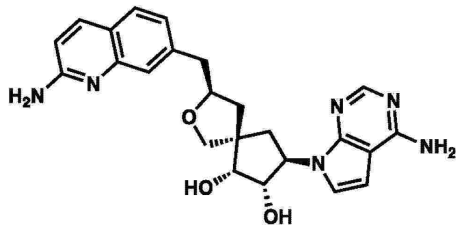
50



10



20



から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

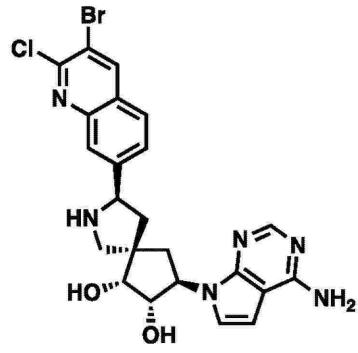
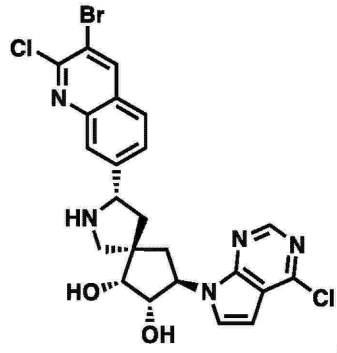
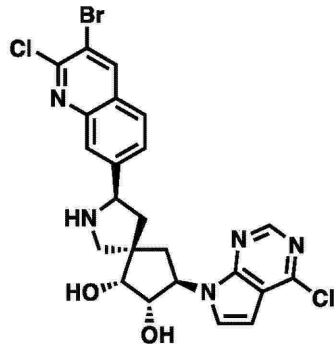
【請求項 2 3】

30

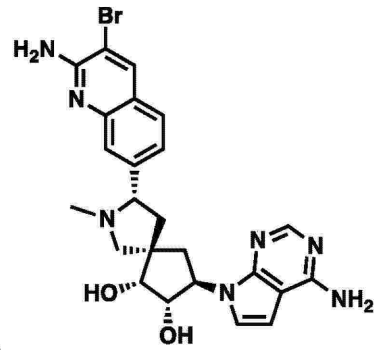
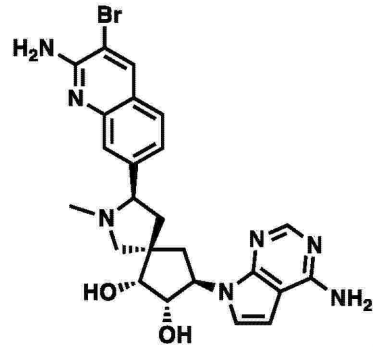
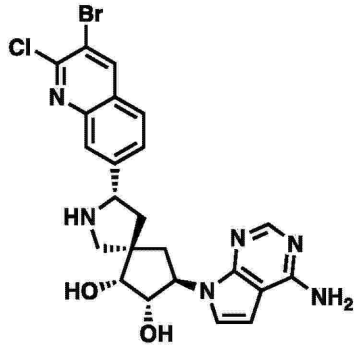
40

50

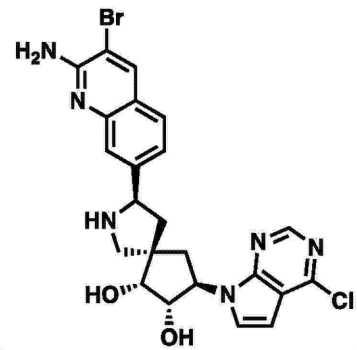
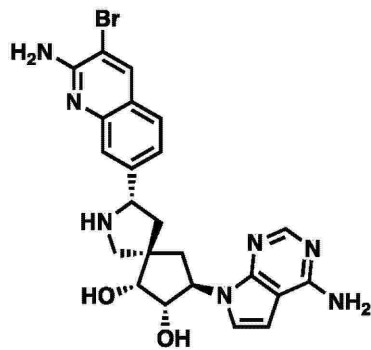
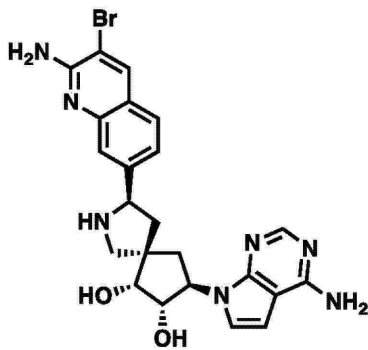
【化 2 4】



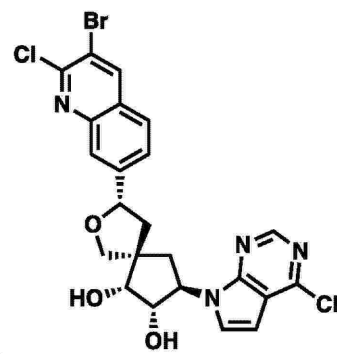
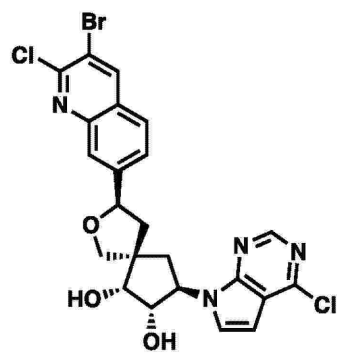
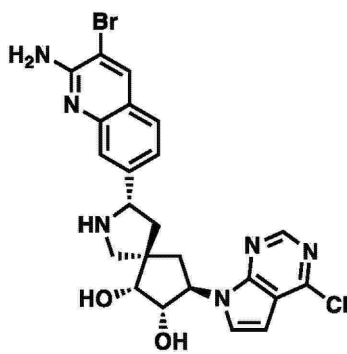
10



20

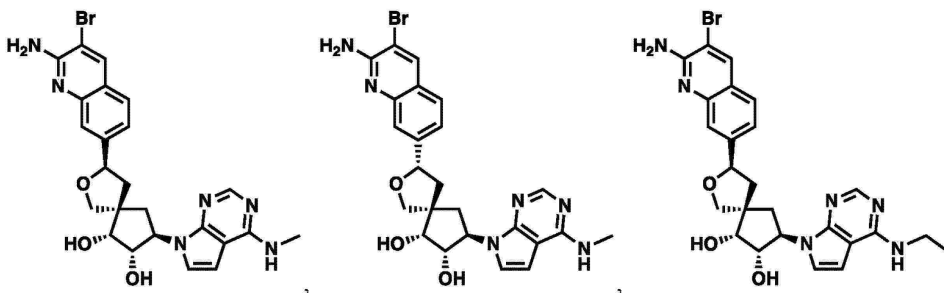
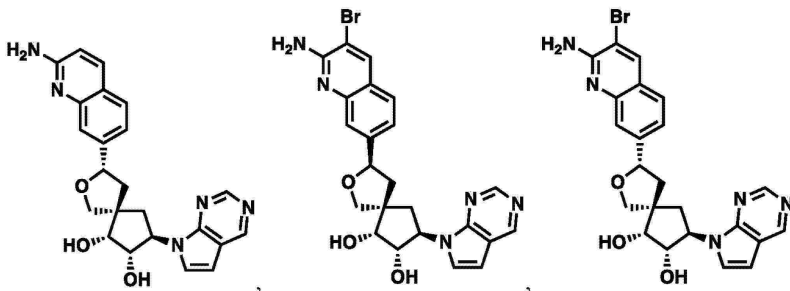
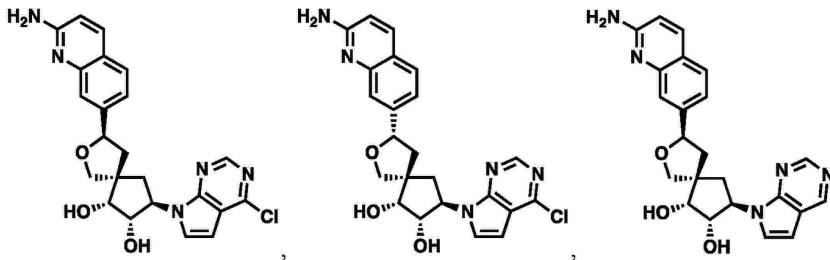
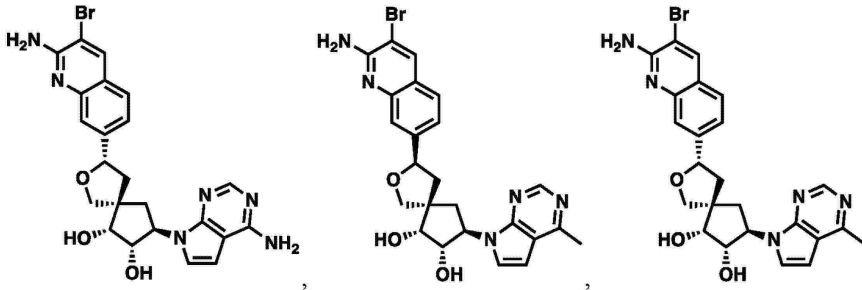
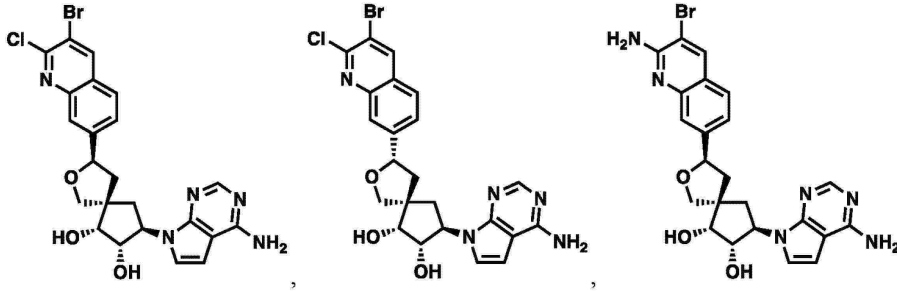


30



40

50



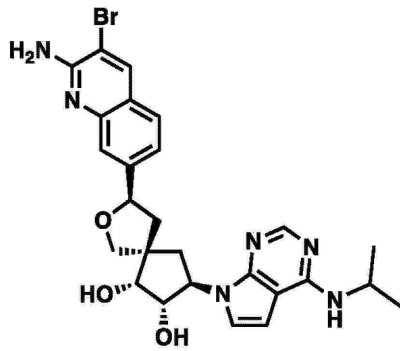
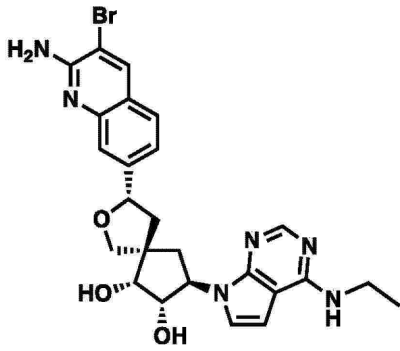
10

20

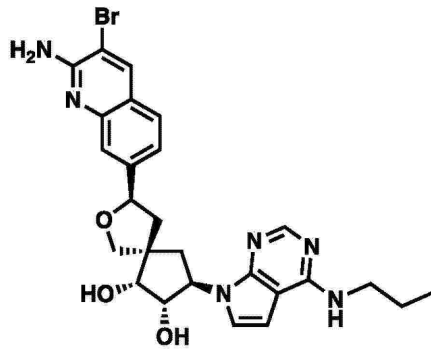
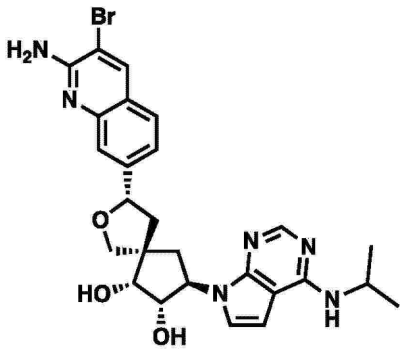
30

40

50

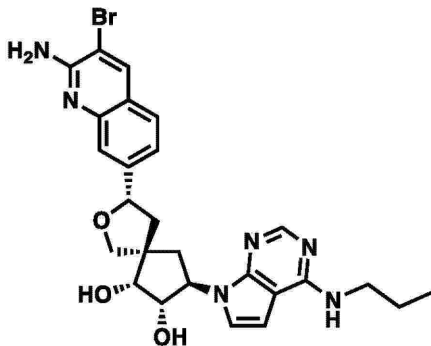


10



及び

20



30

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

PRMT5の発現の増加を特徴とする疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

40

【請求項 2 6】

疾患が、がん、代謝性疾患及び血液疾患から選択され、

がんが、癌腫、肉腫、間葉起源の腫瘍、腎臓癌、表皮癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸部癌、甲状腺癌、鼻癌、頭頸部癌、前立腺癌、皮膚癌、ヒト乳がん、家族性黒色腫、黒色腫、リンパ系統の造血器腫瘍、骨髄系統の造血器腫瘍、中枢又は末梢神経系の腫瘍、精上皮腫、奇形癌、色素性乾皮症、網膜芽細胞腫、角化棘細胞腫、及び甲状腺濾胞がんから選択される、請求項25に記載の使用。

【請求項 2 7】

がんが、子宮内膜、膀胱、乳房、結腸の癌腫、結腸腺癌、結腸腺腫、カポジ肉腫、骨肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、腺癌、小細胞肺がん及び非小細胞肺癌、膵外分泌癌、扁平上皮

50

癌、原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳がん、乳房の浸潤性管腺癌、非類内膜乳がん、白血病、急性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及び神経鞘腫から選択される、請求項26に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本出願は、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる2019年3月25日に出願された米国仮特許出願第62/823,374号、及び2019年7月16日に出願された米国仮特許出願第62/874,773号の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

PRMT5は主要な対称性アルギニンメチルトランスフェラーゼの1つであり、様々な細胞プロセスに関与するため、PRMT5のタンパク質発現の増加はその腫瘍原性に関連している。PRMT5-MEP50タンパク質レベルの上昇及びこの複合体の細胞質蓄積もまたともがん腫瘍原性に関連しており、不良な臨床転帰と相関している。広範ながん及び他の疾患を処置するためにPRMT5活性を阻害する新たな小分子(すなわち化合物)が必要とされている。

20

【発明の概要】

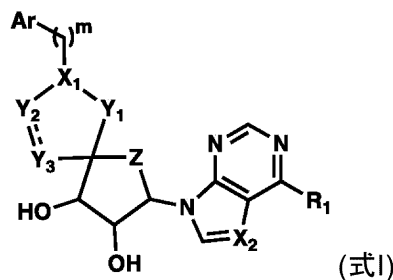
【0003】

ある特定の実施形態において、本発明は、

(a)式I:

【0004】

【化1】



30

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

【0005】

【化2】

≡

40

は二重結合又は単結合であり、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアル

50

【化 7】



は、各場合において独立に、二重結合又は単結合であり、
 R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、
 R_2 はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

W は $C(R_b)$ 又は $C(O)$ であり、但し W が $C(O)$ である場合、 V はNHであり、 W と V との間の

【 0 0 1 1 】

【化 8】



は単結合であり、

V はCH、NH又はNであり、但し V がCH又はNである場合、 W は $C(R_b)$ であり、 W と V との間の

【 0 0 1 2 】

【化 9】



は二重結合であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_1 は $(CH_2)_n$ 若しくは $C(O)$ であり、但し Y_2 若しくは Y_3 が $C(O)$ である場合、 Y_1 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 は CH_2 、 $C(O)$ 、S、 SO_2 、O若しくは NR_a であり、但し

Y_1 若しくは Y_3 が $C(O)$ である場合は Y_2 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 と Y_3 との間の

【 0 0 1 3 】

【化 10】



は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくは $C(O)$ であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 が $C(O)$ である場合は Y_3 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 と Y_3 との間の

【 0 0 1 4 】

10

20

30

40

50

【化 1 1】



は単結合であり、又は
 Y_2 及び Y_3 はCHであり、 Y_2 と Y_3 との間の

【 0 0 1 5】

【化 1 2】



10

は二重結合であり、
 Z は CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、
 R_a は、各場合において独立に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、
 R_b は H 、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

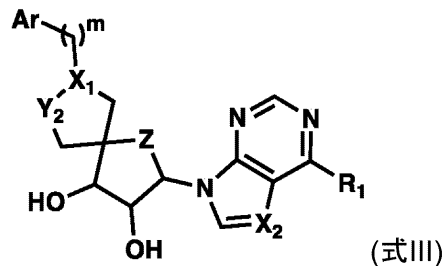
m は0、1、2又は3であり、
 n は1又は2である]、或いは

20

(c)式III:

【 0 0 1 6】

【化 1 3】



(式III)

30

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Ar は場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 は H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

40

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、 CH 又は N であり、

Y_2 は CH_2 、 S 、 O 又は $N(R_a)$ であり、

Z は CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、

R_a は、各場合において独立に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

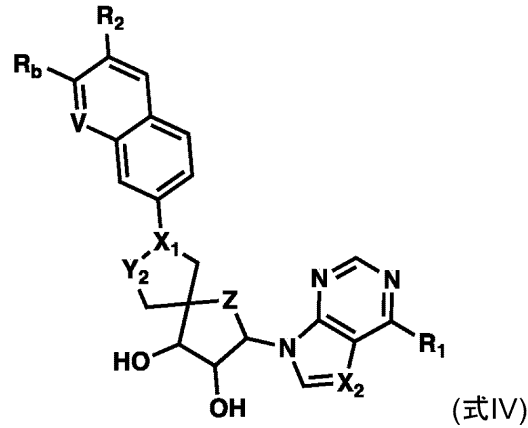
m は0、1、2又は3である]、或いは

(d)式IV:

【 0 0 1 7】

50

【化14】



10

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

20

X₁及びX₂はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

VはCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、

ZはCH₂、O、S又はNHであり、

R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルであり、

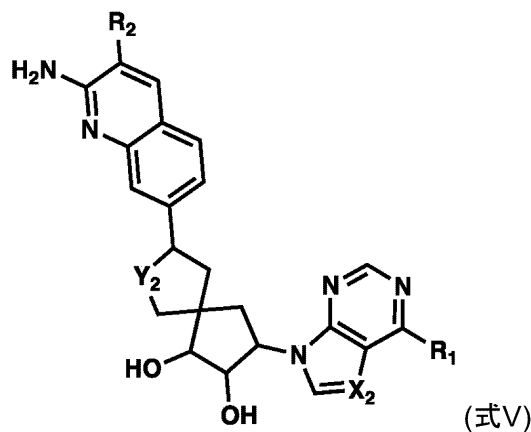
R_bはH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルである]、或いは

30

(e)式V:

【0018】

【化15】



40

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

50

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

X₂はCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、並びに

R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルである]に関する。

【発明を実施するための形態】

【0019】

10

定義

本明細書において別段の定めがない限り、本出願において使用される科学用語及び技術用語は、当業者により一般的に理解される意味を有するものとする。一般的に、本明細書に記載されている、化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学並びにタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法、及びそれらの技術は、当技術分野において周知であり、且つ一般的に使用されているものである。

【0020】

本開示の方法及び技術は、別段の指示がない限り、一般的に、当技術分野で周知の従来の方法に従い、本明細書の全体にわたって引用及び議論される様々な一般的及びより具体的な参考文献に記載されている通りに行われる。例えば、“Principles of Neuroscience”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999);及びGilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照されたい。

20

【0021】

本明細書において使用される化学用語は、本明細書において別段の定めがない限り、“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)により例示されている通りの、当技術分野における従来の用法に従って使用される。

30

【0022】

本明細書で参照されている上記及び任意の他の刊行物、特許及び公開された特許出願の全ては、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾がある場合、本明細書が、その特定の定義を含めて優先するものとする。

【0023】

「患者」、「対象」又は「個体」は、交換可能に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、哺乳動物、例えば、ヒト、霊長類、家畜動物(ウシ、ブタなどを含む)、愛玩動物(例えば、イヌ、ネコなど)及びげっ歯類(例えば、マウス及びラット)が含まれる。

40

【0024】

状態又は患者を「処置すること」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのステップを行うことを指す。本明細書で使用される場合、当技術分野で十分に理解されている通り、「処置」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は所望の臨床結果には、限定するものではないが、検出可能であろうと検出不能であろうと、1種以上の症状又は状態の軽減又は改善、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化(すなわち、悪化していない)、疾患の広がり予防、疾患進行の遅延又は緩徐化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解(部分的であろうと全体的であろうと)が含まれ得る。「処置」はまた、処置を受けなかった場合の予測生存と比較して生存を延長させ

50

ることも意味し得る。

【0025】

用語「予防すること」は、当技術分野において認識されており、状態、例えば、局所再発(例えば、疼痛)、疾患、例えばがん、複合症候群、例えば心不全、又は任意のその他の医学的状态に関連して使用される場合、当技術分野において十分に理解されており、組成物を受けていない対象と比較して、対象における医学的状态の症状の頻度を低減させるか、又はその発症を遅延させる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防は、例えば、統計的及び/又は臨床的に有意な量だけ、未処置対照集団と比較して予防処置を受けている患者の集団における検出可能ながん性増殖の数を低減すること、及び/又は未処置対照集団に比べて処置集団における検出可能ながん性増殖の出現を遅延させることを含む。

10

【0026】

対象に物質、化合物又は薬剤を「投与すること」又はその「投与」は、当業者に公知の様々な方法のうちの1つを使用して実行することができる。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼、舌下、経口(摂取により)、鼻腔内(吸入により)、脊髄内、脳内、及び経皮(例えば、皮膚の管を通じた吸収により)投与することができる。化合物又は薬剤はまた、再チャージ可能な若しくは生分解性のポリマーデバイス若しくは他のデバイス、例えばパッチ及びポンプ、又は製剤によっても適切に導入することができ、これらは、化合物又は薬剤の持続、緩徐又は制御放出を提供する。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び/又は1つ以上の長期間にわたって行うこともできる。

【0027】

物質、化合物又は薬剤を対象に投与する適切な方法はまた、例えば、対象の年齢及び/又は体調、並びに化合物又は薬剤の化学的及び生物学的特性(例えば、溶解度、消化率、生物学的利用能、安定性及び毒性)によっても左右されることになる。いくつかの実施形態において、化合物又は薬剤は、例えば、摂取により対象に経口投与される。いくつかの実施形態において、経口投与される化合物又は薬剤は、持続放出若しくは徐放性製剤中にあるか、又はそのような徐放若しくは持続放出用のデバイスを使用して投与される。

20

【0028】

「アルキル」基又は「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖又は分岐非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖又は分岐アルキル基は、別段の定めがない限り、1~約20個の炭素原子、好ましくは1~約10個の炭素原子、又はより好ましくは1~約3個の炭素原子を有する。直鎖及び分岐アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル及びオクチルが挙げられる。C₁~C₆直鎖又は分岐アルキル基はまた、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

30

【0029】

さらに、用語「アルキル」(又は「低級アルキル」)は、本明細書、実施例及び特許請求の範囲の全体にわたって使用される場合、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、そのうちの后者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基としては、別段の指定がない場合、例えば、ハロゲン(例えばフルオロ)、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル(例えばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル若しくはアシル)、チオカルボニル(例えばチオエステル、チオアセテート若しくはチオホルメート)、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ又はヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ又はヒドロキシルから選択される。適切な場合、炭化水素鎖上で置換された部分はそれ自体が置換され得ることは、当業者には理解される

40

50

であろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、置換型及び非置換型の、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル(ホスホネート及びホスフィネートを含む)、スルホニル(スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む)、及びシリル基、並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル(ケトン、アルデヒド、カルボキシレート及びエステルを含む)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。例示的置換アルキルは、以下に記載される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などでさらに置換され得る。

【0030】

加えて、用語「アルキル」は、本明細書、実施例及び特許請求の範囲の全体にわたって使用される場合、原子価がそれを必要とする場合、用語「アルキレン」(すなわち、アルキルジラジカル又は二価アルキル部分)と交換可能であることが意図される。

10

【0031】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの后者は、アルケニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の二重結合中に含まれるか又は含まれない1個以上の炭素上に存在し得る。さらに、そのような置換基には、安定性により使用が禁止されるような場合を除いて、後述の通り、アルキル基について企図されるもの全てが含まれる。例えば、1個以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

20

【0032】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの后者は、アルキニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の三重結合中に含まれるか又は含まれない1個以上の炭素上に存在し得る。さらに、そのような置換基には、安定性により使用が禁止されるような場合を除いて、上述の通り、アルキル基について企図されるもの全てが含まれる。例えば、1個以上のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

【0033】

用語「 $C_x \sim C_y$ 」は、化学的部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル又はアルコキシと併用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、用語「 $C_x \sim C_y$ アルキル」は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐アルキル基を含む、置換又は非置換飽和炭化水素基を指し、ハロアルキル基が含まれる。好ましいハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合水素を、内部にある場合結合を示す。用語「 $C_2 \sim C_y$ アルケニル」及び「 $C_2 \sim C_y$ アルキニル」は、上記のアルキルと長さ及び可能な置換では類似するが、それぞれ少なくとも1個の二重結合又は三重結合を含有する、置換又は非置換不飽和脂肪族基を指す。

30

40

【0034】

用語「アリール」には、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である、置換又は非置換単環芳香族基が含まれる。好ましくは、環は6~10員環、より好ましくは6員環である。用語「アリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個は芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであり得る。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、アニリンなどが挙げられる。

【0035】

用語「炭素環」は、環の各原子が炭素である飽和又は不飽和環を指す。用語炭素環は芳

50

香族炭素環と非芳香族炭素環との両方を含む。非芳香族炭素環はシクロアルキル環とシクロアルケニル環との両方を含む。「炭素環」には5～7員単環式環及び8～12員二環式環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。炭素環には、1個、2個若しくは3個以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる。炭素環には、1個、2個若しくは3個以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる。用語「縮合炭素環」は、環のそれぞれが2個の隣接原子を他の環と共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。例示的实施形態において、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに縮合していてもよい。飽和、不飽和及び芳香族の二環式環の任意の組合せは、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。例示的縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することが可能な任意の1つ以上の位置において置換されていてもよい。

【0036】

「シクロアルキル」基は完全に飽和している環式炭化水素である。「シクロアルキル」には単環式及び二環式環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別段の定めがない限り、3～約10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、又はより典型的には3～6個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。シクロアルキルには、1個、2個若しくは3個又はそれよりも多くの原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる(例えば、縮合二環式化合物、架橋二環式化合物及びスピロ環式化合物)。

【0037】

用語「縮合二環式化合物」は、2個の環が2個の隣接原子を共有する二環式分子を指す。言い換えると、これらの環が1個の共有結合を共有しており、すなわち、いわゆる橋頭原子が直接結合している(例えば、 -ツジエン 及びデカリン)。例えば、縮合シクロアルキルにおいて、環のそれぞれは、2個の隣接原子を他方の環と共有しており、縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。

【0038】

用語「スピロ環式化合物」は、2個の環が1個の単原子、スピロ原子のみを共通して有する、二環式分子を指す。

【0039】

用語「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」には、置換又は非置換芳香族単環構造(好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環)であって、その環構造が、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む構造が含まれる。用語「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個はヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン、キノリン、キノキサリン、ナフチリジンなどが挙げられる。

【0040】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用される場合、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄である。

【0041】

10

20

30

40

50

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」は、置換又は非置換非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、好ましくは3～7員環、より好ましくは5～6員環、ある場合には、最も好ましくは5員環を指し、他の場合には、最も好ましくは6員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む。用語「ヘテロシクリル」及び「複素環式」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個が複素環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、オキサゾリン、イミダゾリンなどが挙げられる。

10

【0042】

用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、本明細書において交換可能に使用され、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ及びヨードを含む。

【0043】

用語「置換されている」は、骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」又は「で置換されている」は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従うこと、並びに置換が、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に起こさない安定な化合物をもたらすことという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。適切な有機化合物に関して、置換は1つ以上であってもよく、また同じ又は異なってもよい。

20

【0044】

語句「薬学的に許容される」は、当技術分野において認識されている。ある特定の実施形態において、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答又は他の問題若しくは合併症なく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適し、妥当な利益/リスク比に対応する、組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー、並びに他の材料及び/又は剤形を含む。

【0045】

「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、患者の処置に適しているか、又はそれに適合する、酸付加塩又は塩基付加塩を指すために本明細書において使用される。

30

【0046】

用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される任意の塩基化合物の任意の非毒性の有機又は無機塩を意味する。好適な塩を形成する例示的無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、並びに金属塩、例えばオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的有機酸としては、モノカルボン酸、ジカルボン酸及びトリカルボン酸、例えば、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸及びサリチル酸、並びにスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。一酸塩又は二酸塩のいずれかが形成され得、そのような塩は、水和、溶媒和又は実質的に無水の形態のいずれかで存在し得る。一般的に、本明細書に開示される化合物の酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒中でより可溶性であり、一般的に、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に公知であろう。他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室での使用のため、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のために、本発明の化合物の単離において使用することができる。

40

【0047】

用語「薬学的に許容される塩基付加塩」は、本明細書で使用される場合、本発明の任意の酸化合物、又はそれらの中間体のいずれかの、任意の非毒性の有機又は無機塩基付加塩を意味する。好適な塩を形成する例示的無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナト

50

リウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム又は水酸化バリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的有機塩基としては、脂肪族、脂環式若しくは芳香族有機アミン、例えばメチルアミン、トリメチルアミン及びピコリン、又はアンモニアが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に公知であろう。

【0048】

本開示の方法及び組成物において有用である化合物の多くは、それらの構造内に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R又はS配置で存在し得、前記R及びS表記は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30に記載されている規則に対応して使用される。本開示は、化合物、塩、プロドラッグ又はそれらの混合物の全ての立体異性体形態、例えばエナンチオマー及びジアステレオ異性体形態(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)を企図する。例えば、WO 01/062726を参照されたい。立体中心の絶対立体化学が決定されていない場合、立体化学は

10

【0049】

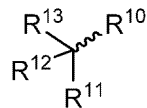
【化16】



を用いて示される。言い換えると、構造式

【0050】

【化17】



20

[式中、R¹⁰、R¹¹、R¹²、及びR¹³は互いに異なる]

を有する化合物は、R配置又はS配置のいずれかを有する。立体中心における立体化学が、ここで描かれるような構造で示されていない場合、描かれている構造は、エナンチオマー又はジアステレオマー形態のラセミ又は他の混合物、及び任意の立体化学配置の単離されたエナンチオマーを包含することを意図する。

30

【0051】

さらに、アルケニル基を含むある特定の化合物は、Z(zusammen)又はE(entgegen)異性体として存在し得る。それぞれの場合において、本開示は、混合物及び別個の個々の異性体の両方を含む。

【0052】

化合物のいくつかはまた、互変異性形態でも存在し得る。そのような形態は、本明細書に記載の式において明示的に示されていないが、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【0053】

「プロドラッグ」又は「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、投与後に宿主において代謝、例えば、加水分解又は酸化されて、本開示の化合物(例えば、本発明の化合物)を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能性部分に生物学的に不安定な又は切断可能な(保護)基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化又は脱リン酸化されて、活性化合物を生成し得る化合物が挙げられる。生物学的に不安定な又は切断可能な(保護)基としてエステル又はホスホルアミデートを使用するプロドラッグの例は、米国特許第6,875,751号、同第7,585,851号及び同第7,964,580号に開示されており、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。本開示のプロドラッグは代謝されて、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を生成する。本開示は、その範囲内

40

50

に、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを含む。好適なプロドラッグの選択及び調製のための従来の手順は、例えば、“Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

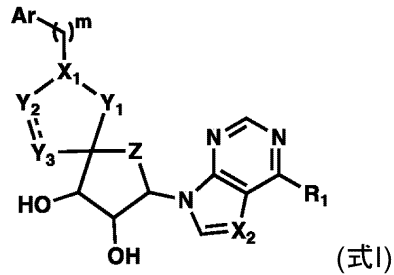
【0054】

例示的化合物

ある特定の実施形態において、本発明は、式I:

【0055】

【化18】



10

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

【0056】

【化19】

20

≡

は二重結合又は単結合であり、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

30

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_1 は $(CH_2)_n$ 若しくはC(O)であり、但し Y_2 若しくは Y_3 がC(O)である場合、 Y_1 はC(O)であり得ず、

Y_2 は CH_2 、C(O)、S、 SO_2 、O若しくは NR_a であり、但し

Y_1 若しくは Y_3 がC(O)である場合は Y_2 はC(O)であり得ず、

【0057】

【化20】

40

≡

は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくはC(O)であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 がC(O)である場合は Y_3 はC(O)であり得ず、

【0058】

【化21】

≡

50

は単結合であり、又は
 Y_2 及び Y_3 はCHであり、
 【0059】
 【化22】

≡

は二重結合であり、
 Z は CH_2 、O、S又はNHであり、
 R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、
 m は0、1、2又は3であり、
 n は1又は2である]
 に関する。

【0060】

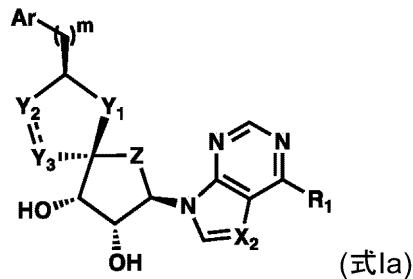
他の実施形態において、Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、F、Cl、Br、メチル、 $N(R_a)_2$ 及び $O(R_a)$ から独立に選択され、 R_1 はH、F、Cl、Br又は $N(R_a)_2$ であり、 Z は CH_2 、O又はNHであり、 R_a は、各場合において独立に、H又はメチルであり、 m は0又は1である。

【0061】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式Ia:

【0062】

【化23】

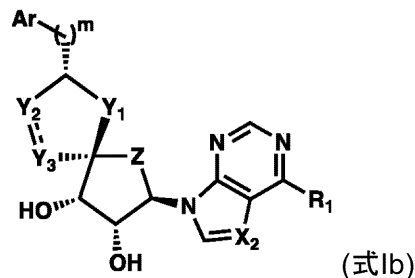


30

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。代替的に、式Iの化合物は、式Ib:

【0063】

【化24】



40

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

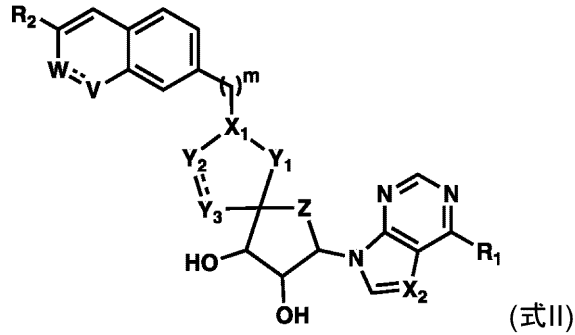
【0064】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、
 式II:

【0065】

50

【化25】



10

又はその薬学的に許容される塩

[式中、

【0066】

【化26】



は、各場合において独立に、二重結合又は単結合であり、

20

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

WはC(R_b)又はC(O)であり、但しWがC(O)である場合、VはNHであり、WとVとの間の

【0067】

【化27】

30



は単結合であり、

VはCH、NH又はNであり、但しVがCH又はNである場合、WはC(R_b)であり、WとVとの間の

【0068】

【化28】



40

は二重結合であり、

X₁及びX₂はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y₁は(CH₂)_n若しくはC(O)であり、但しY₂若しくはY₃がC(O)である場合、Y₁はC(O)であり得ず、

Y₂はCH₂、C(O)、S、SO₂、O若しくはNR_aであり、但し

Y₁若しくはY₃がC(O)である場合はY₂はC(O)であり得ず、

Y₂とY₃との間の

【0069】

50

【化29】

=

は単結合であり、

Y₃はCH₂若しくはC(O)であり、但しY₁若しくはY₂がC(O)である場合はY₃はC(O)であり得ず、Y₂とY₃との間の

【0070】

【化30】

10

=

は単結合であり、又は

Y₂及びY₃はCHであり、Y₂とY₃との間の

【0071】

【化31】

20

=

は二重結合であり、

ZはCH₂、O、S又はNHであり、R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルであり、R_bはH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

mは0、1、2又は3であり、

nは1又は2である]

の構造を有する。

【0072】

他の実施形態において、R₁及びR₂は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br又はN(R_a)₂であり、ZはCH₂、O又はNHであり、R_aは、各場合において独立に、H又はメチルであり、R_bはH、N(R_a)₂、F、Cl又はBrであり、mは0又は1である。

【0073】

特定の実施形態において、式IIの化合物は、式IIa:

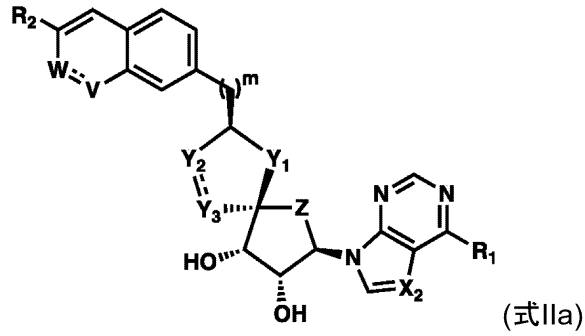
【0074】

30

40

50

【化32】

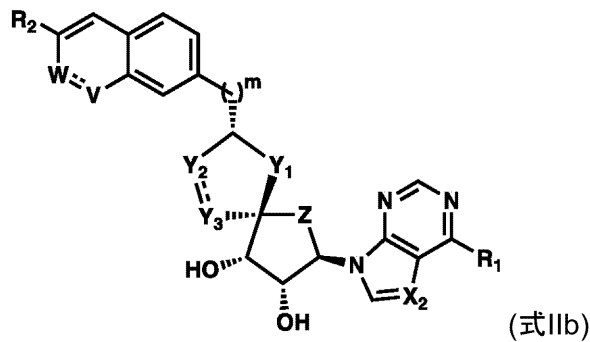


10

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。代替的に、式IIの化合物は、式IIb:

【0075】

【化33】



20

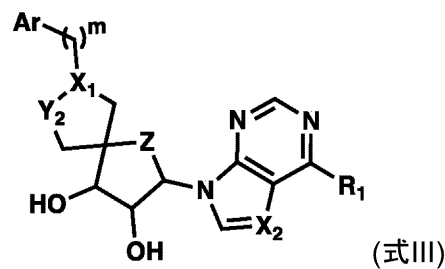
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0076】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式III:

【0077】

【化34】



30

又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_2 は CH_2 、S、O又は $N(R_a)$ であり、

Zは CH_2 、O、S又はNHであり、

40

50

R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 m は0、1、2又は3である]

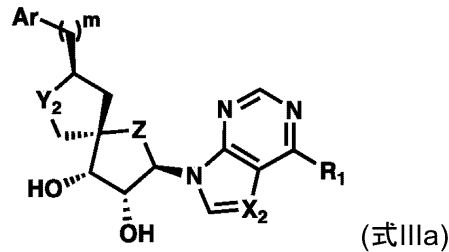
の構造を有する。

【0078】

特定の実施形態において、式IIIの化合物は、式IIIa:

【0079】

【化35】

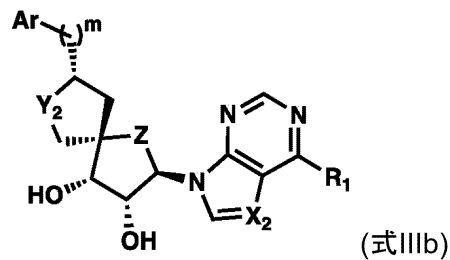


10

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。式IIIaの化合物のある特定の実施形態において、 m は0である。代替的に、式IIIの化合物は、式IIIb:

【0080】

【化36】



20

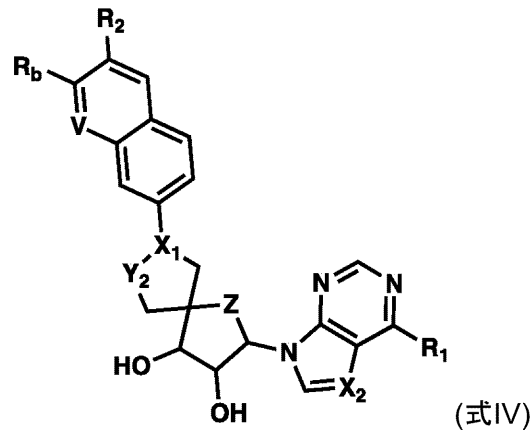
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。式IIIbの化合物のある特定の実施形態において、 m は0である。

【0081】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IV:

【0082】

【化37】



40

又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

50

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

X₁及びX₂はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

VはCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、

ZはCH₂、O、S又はNHであり、

R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルであり、

R_bはH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルである]

の構造を有する。

【0083】

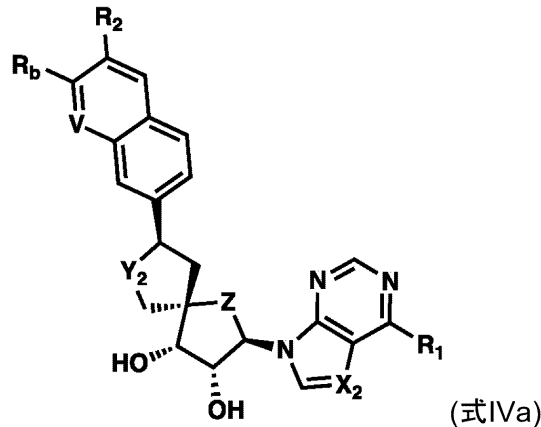
他の実施形態において、R₁及びR₂は、それぞれ独立に、H、F、Cl、Br又はN(R_a)₂であり、ZはCH₂、O又はNHであり、R_aは、各場合において独立に、H又はメチルであり、R_bはH、N(R_a)₂、F、Cl又はBrである。

【0084】

特定の実施形態において、式IVの化合物は、式IVa:

【0085】

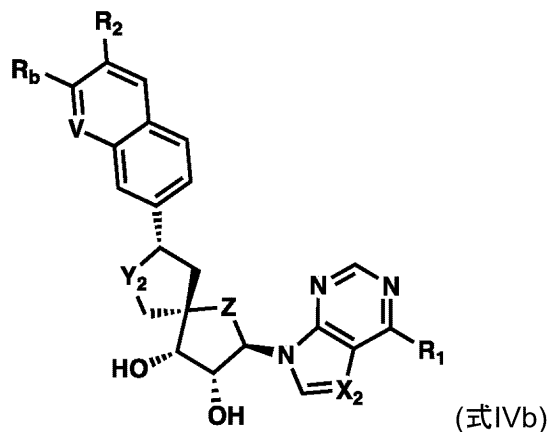
【化38】



又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。代替的に、式IVの化合物は、式IVb:

【0086】

【化39】



10

20

30

40

50

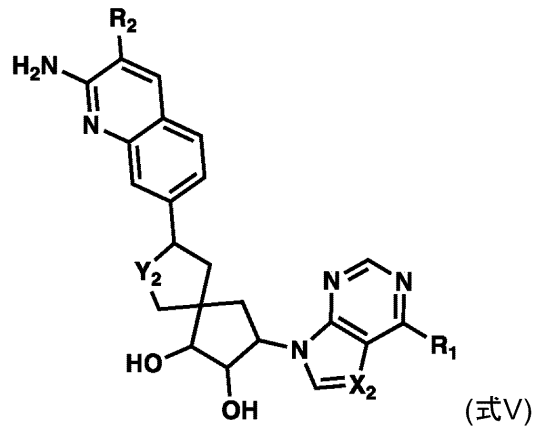
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0087】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式V:

【0088】

【化40】



10

又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

X₂はCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、

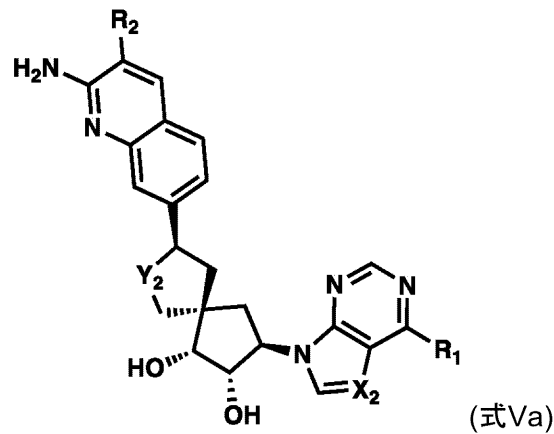
R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルである]の構造を有する。

【0089】

特定の実施形態において、式Vの化合物は、式Va:

【0090】

【化41】



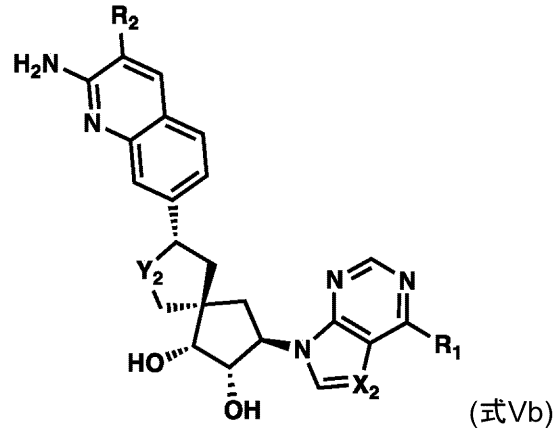
40

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。代替的に、式Vの化合物は、式Vb:

【0091】

50

【化42】



10

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明は式V、Va又はVbの構造を有する化合物に関し、化合物は約100nM以下のPRMT5 IC₅₀を有する。

【0093】

さらなる実施形態において、式V、Va又はVbの化合物は、表4の薬物耐性細胞株に対する約60%以下の平均パーセントの最大効果を有する。

20

【0094】

またさらなる実施形態において、式V、Va又はVbの化合物は、表4の薬物感受性細胞株に対する約60%以上の平均パーセントの最大効果を有する。

【0095】

いくつかの実施形態において、本発明は、C₁~C₄アルキルが、各場合において独立に、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシルである本明細書に記載の任意の化合物に関する。好ましい実施形態において、C₁~C₄アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル又はiso-プロピルである。

【0096】

いくつかの実施形態において、本発明は、C₃~C₆シクロアルキルが、各場合において独立に、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルである本明細書に記載の任意の化合物に関する。

30

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明は、C₃~C₇ヘテロシクリルが、各場合において独立に、アジリジニル、アゼチジニル、ジアゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル又はアザスピロ[3.3]ヘプタニルである本明細書に記載の任意の化合物に関する。

40

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明は、X₁がCHである本明細書に記載の任意の化合物に関する。

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明は、X₂がCHである本明細書に記載の任意の化合物に関する。時には、X₂はNである。

【0100】

いくつかの実施形態において、本発明は、VがNである本明細書に記載の任意の化合物に関する。

【0101】

50

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_b がCl又は NH_2 である本明細書に記載の任意の化合物に関する。時には、 R_b は NH_2 である。

【0102】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Z が CH_2 である本明細書に記載の任意の化合物に関する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Y_2 が $N(H)$ である本明細書に記載の任意の化合物に関する。時には、 Y_2 は O である。

【0104】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_1 がCl又は NH_2 である本明細書に記載の任意の化合物に関する。時には、 R_1 はClである。時には、 R_1 は NH_2 である。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R_2 がCl又はBrである本明細書に記載の任意の化合物に関する。時には、 R_2 はBrである。

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明は、 X_1 がCHであり、 X_2 がCHであり、 V がNであり、 R_b が NH_2 であり、 Z が CH_2 であり、 Y_2 が $N(H)$ であり、 R_1 がCl又は NH_2 であり、 R_2 がBrである本明細書に記載の任意の化合物に関する。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明は、 m が0、1又は2である、より好ましくは m が0又は1である、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa又はIIIbの構造を有する化合物に関する。

20

【0108】

好ましい実施形態において、本発明は、 R_1 が $N(R_a)_2$ であり、 R_a の1つの場合がHであり、 R_a の他の場合が $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチルである、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va又はVbの構造を有する化合物に関する。

【0109】

いくつかの態様において、本発明は、

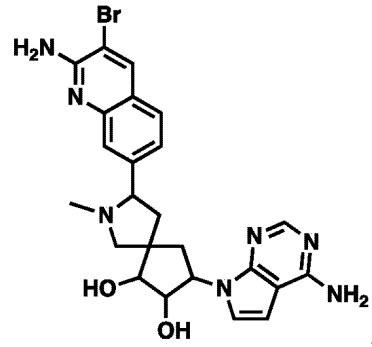
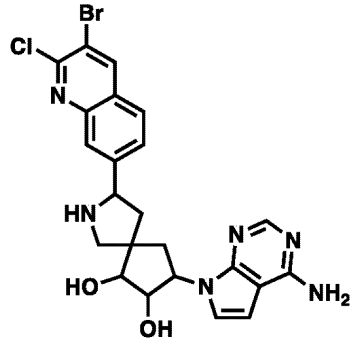
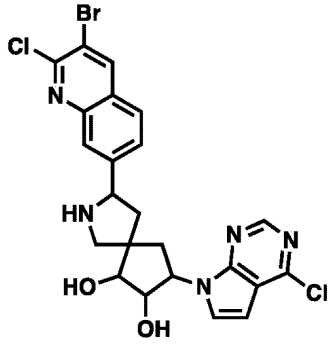
【0110】

30

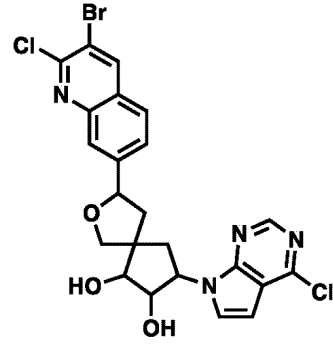
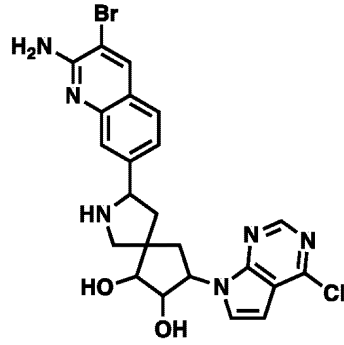
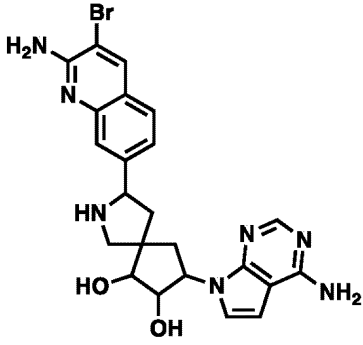
40

50

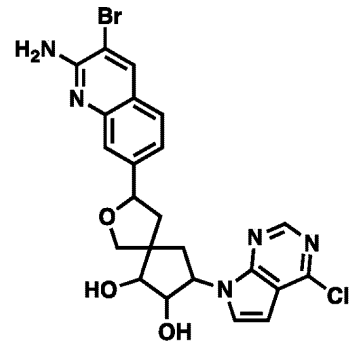
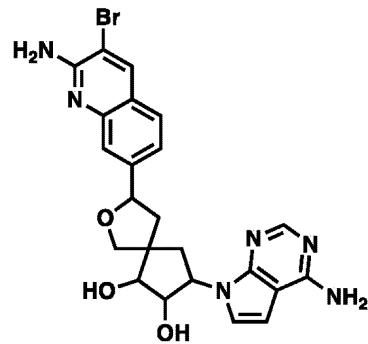
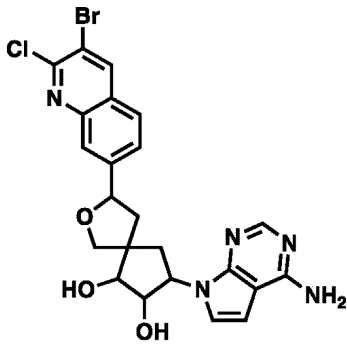
【化 4 3】



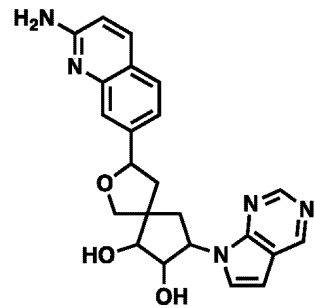
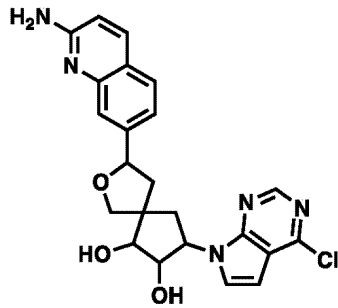
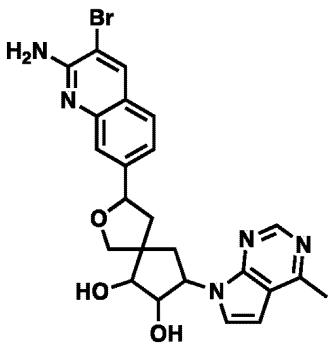
10



20

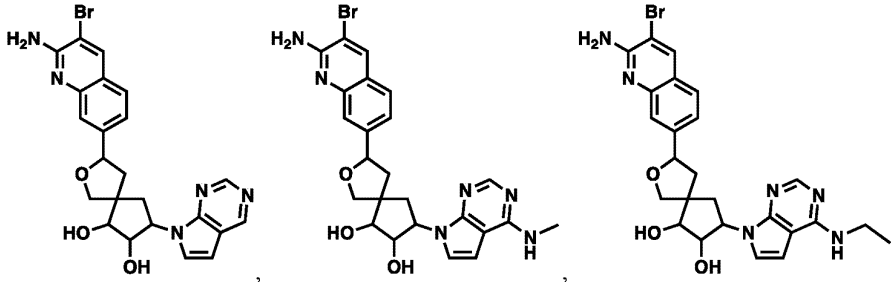


30

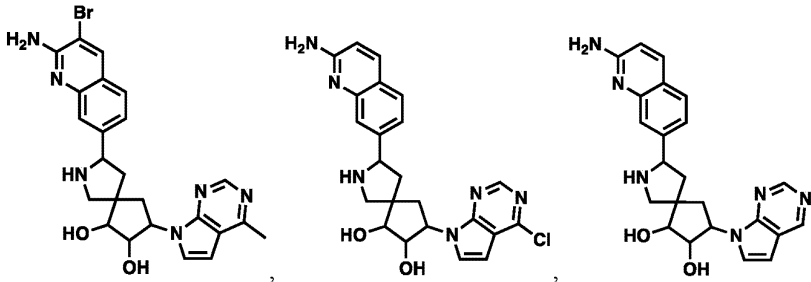
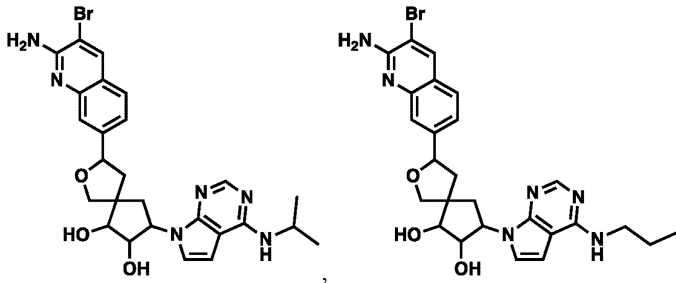


40

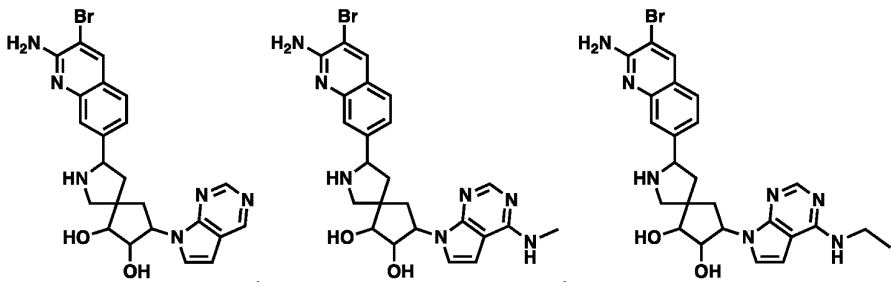
50



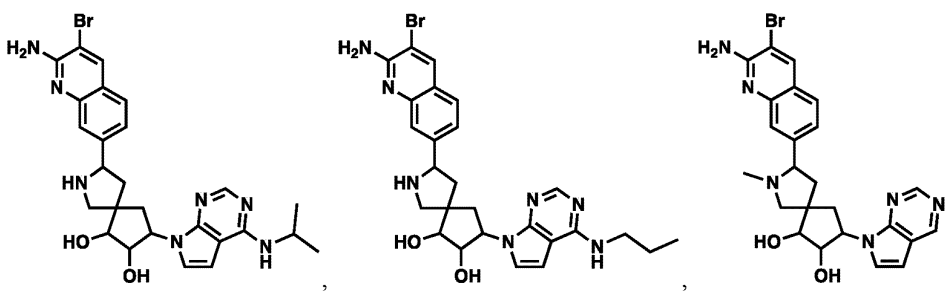
10



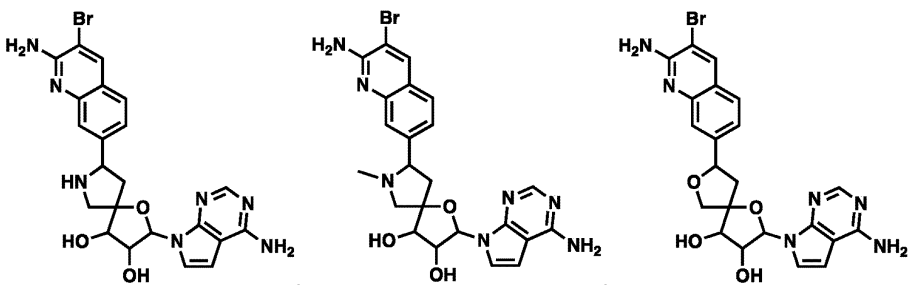
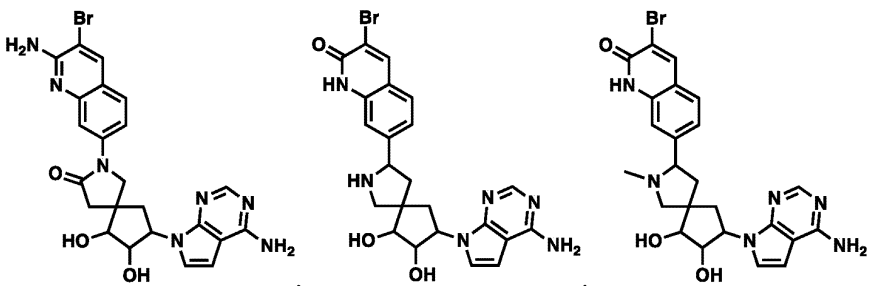
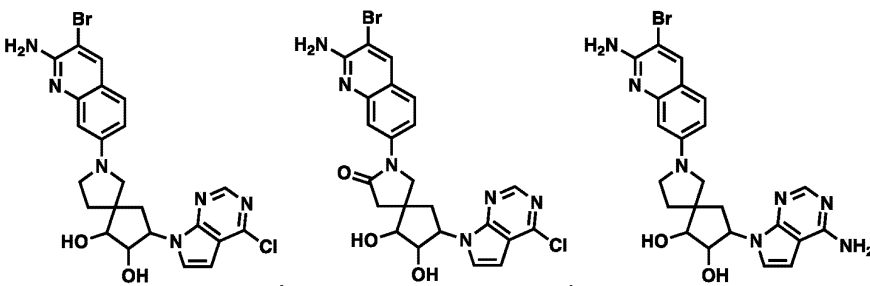
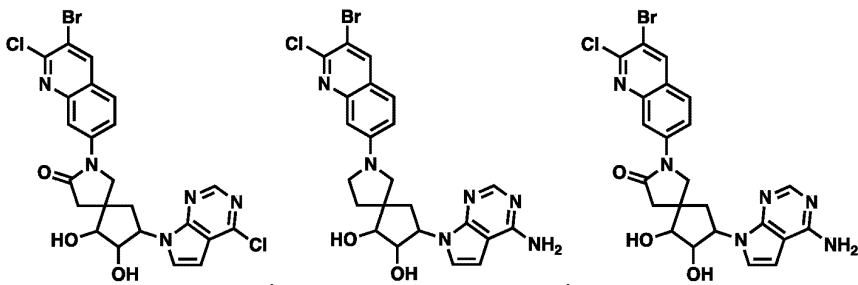
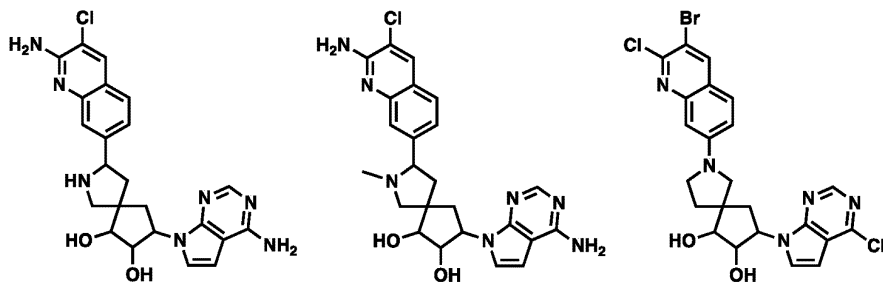
20



30



40



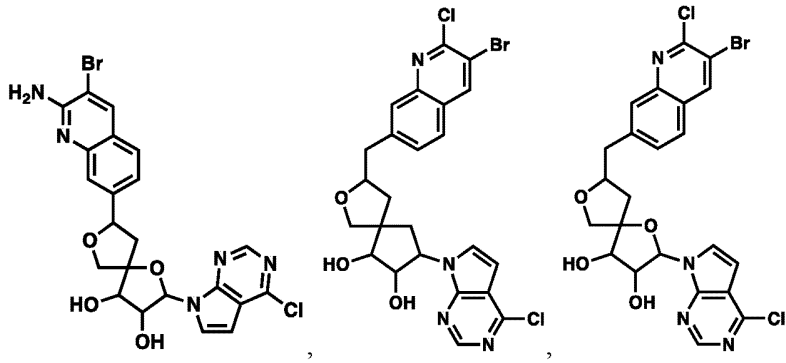
10

20

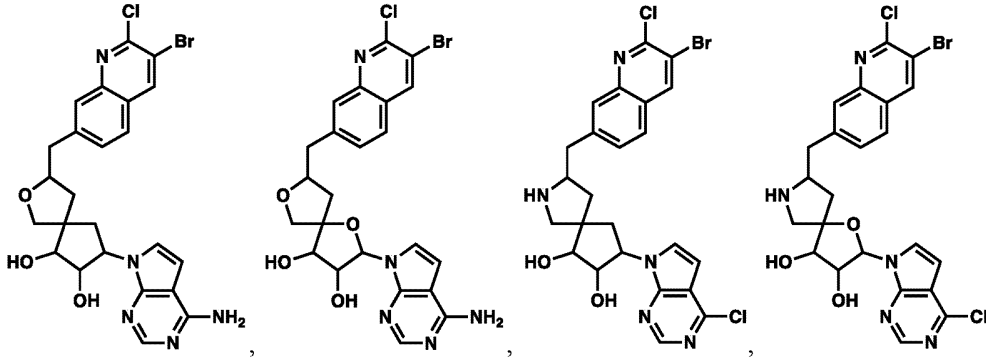
30

40

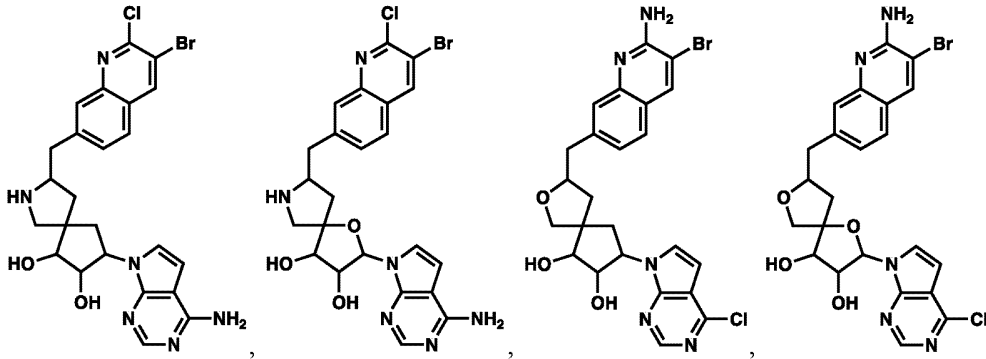
50



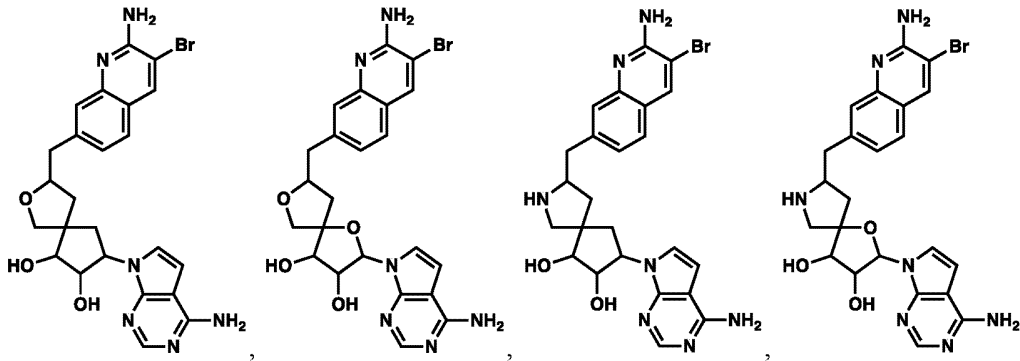
10



20

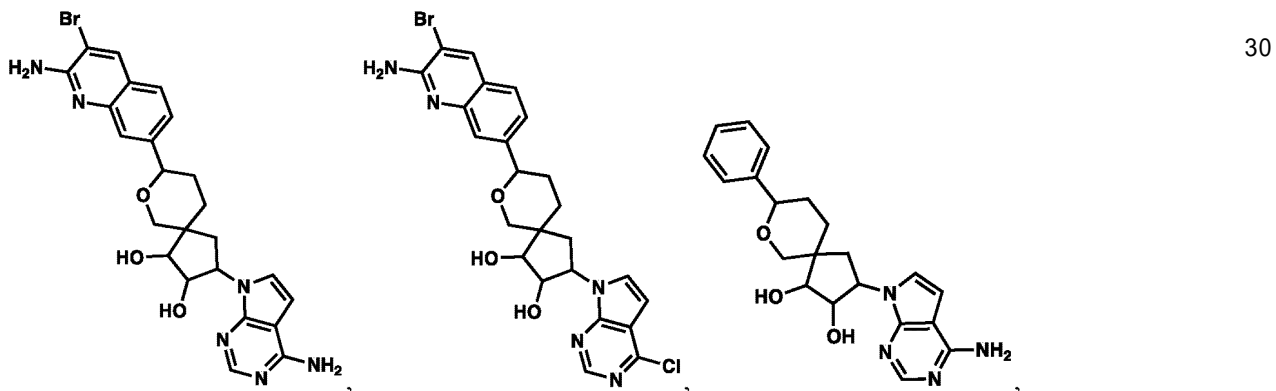
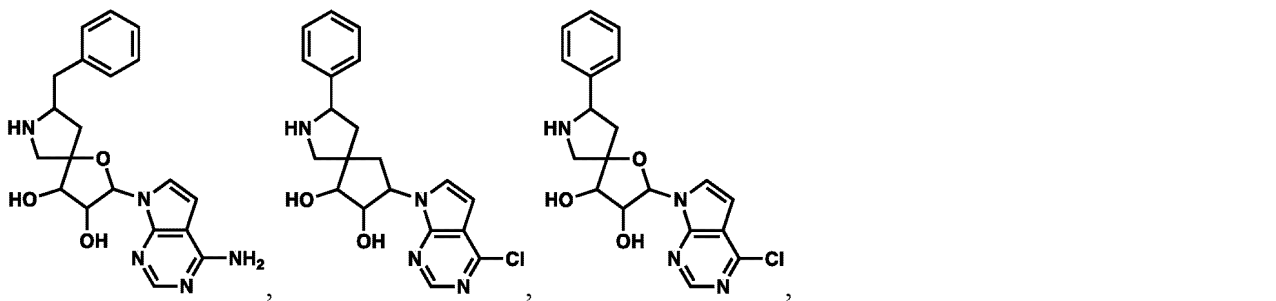
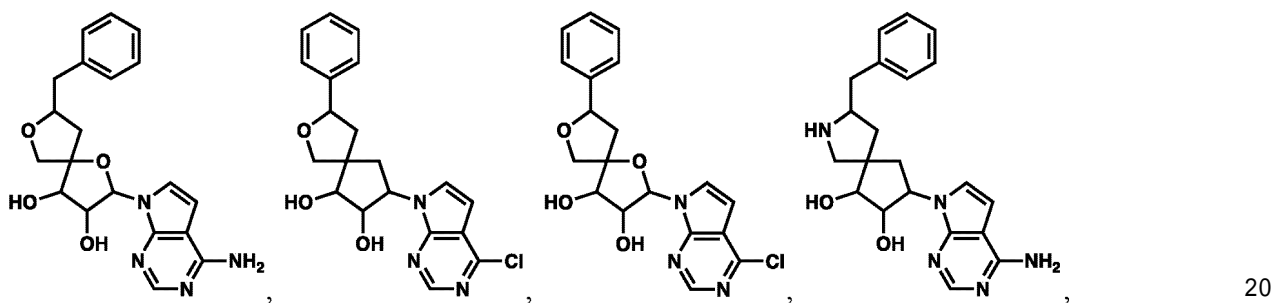
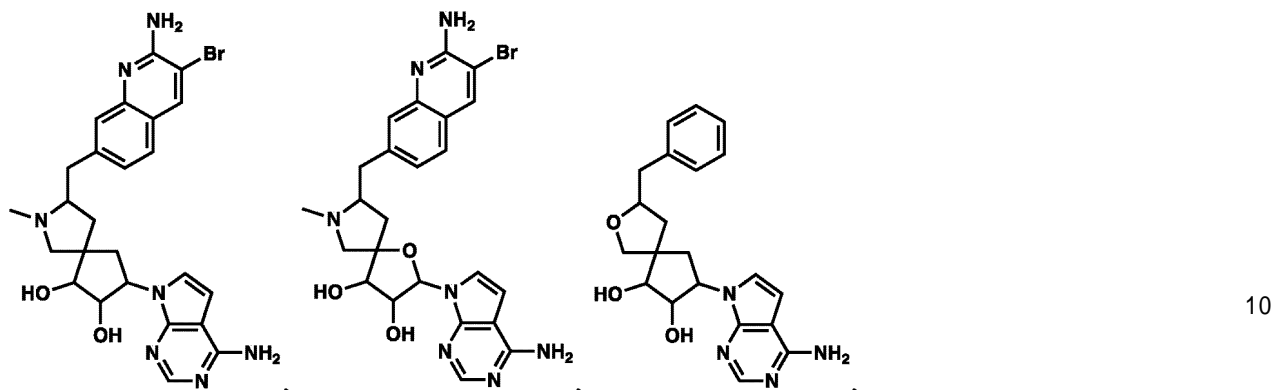


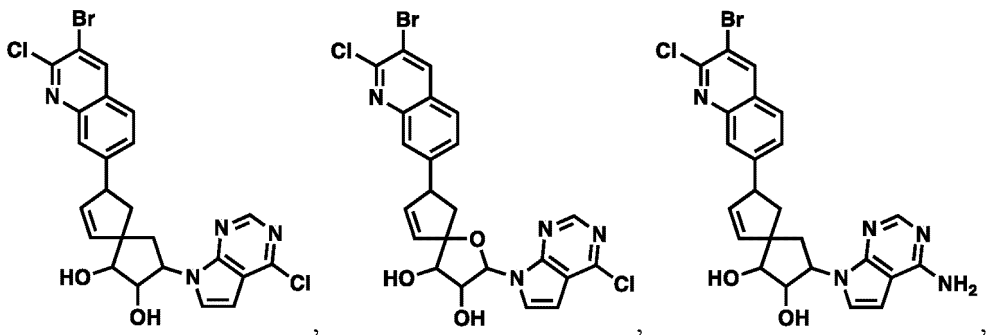
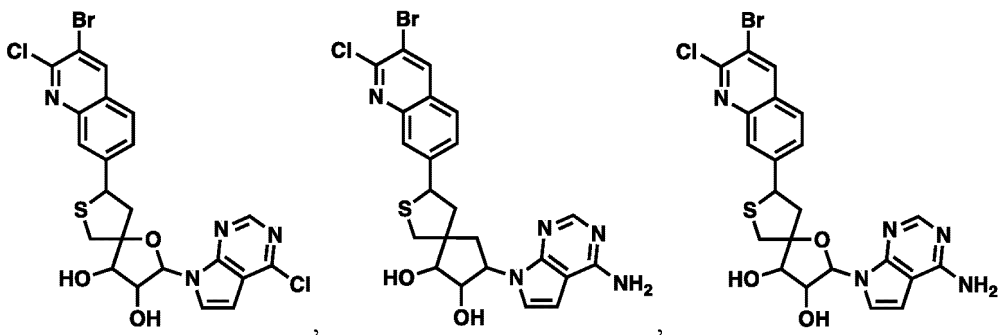
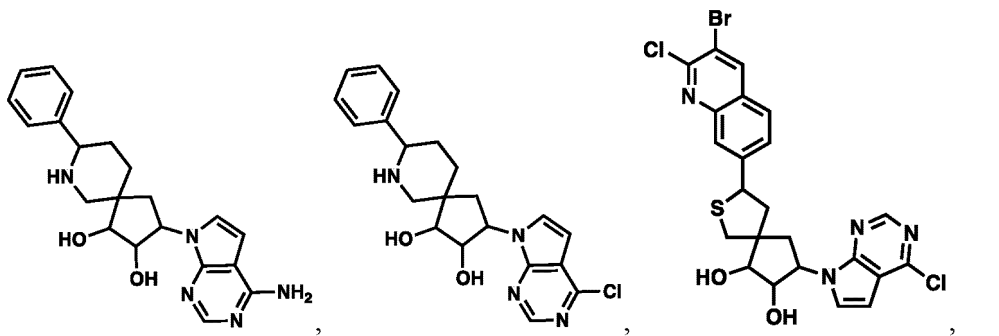
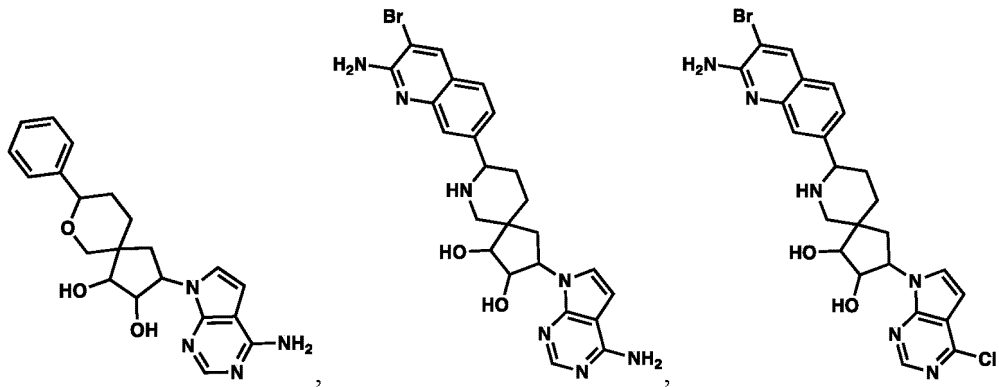
30



40

50





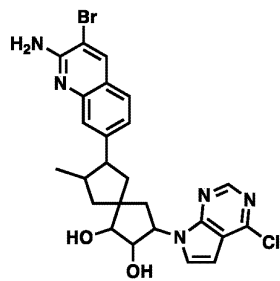
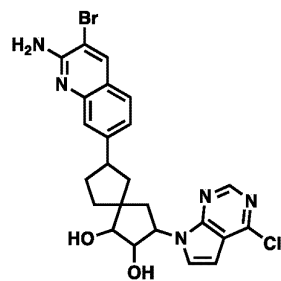
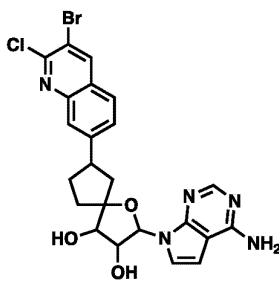
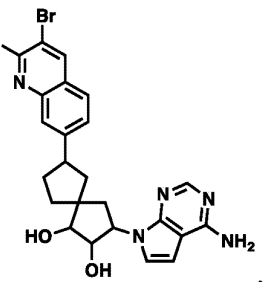
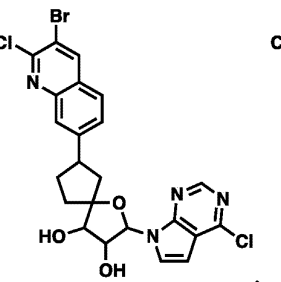
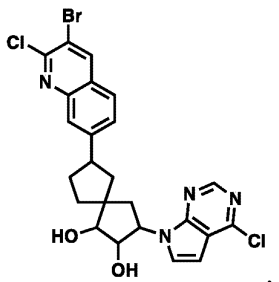
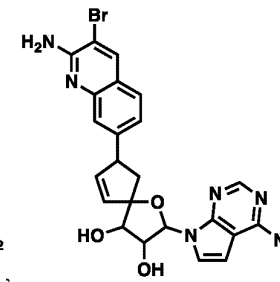
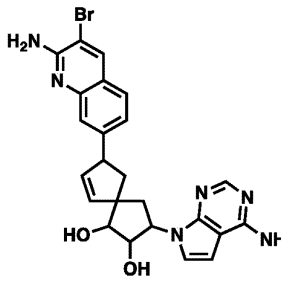
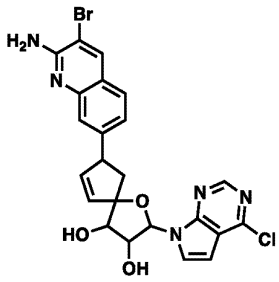
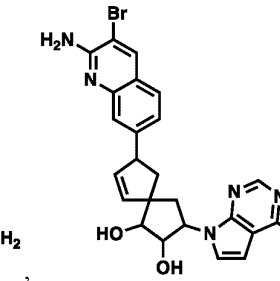
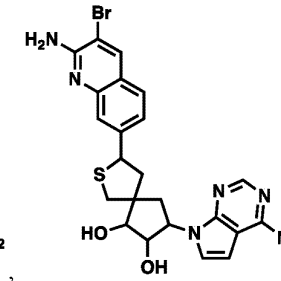
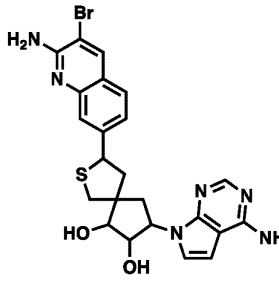
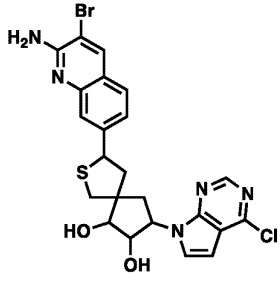
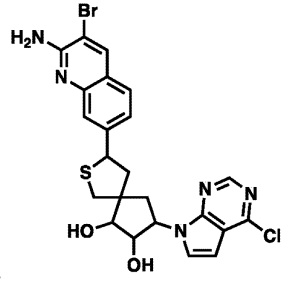
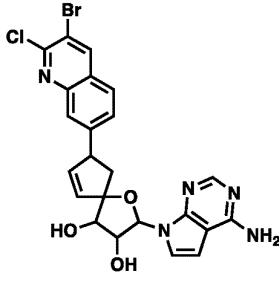
10

20

30

40

50



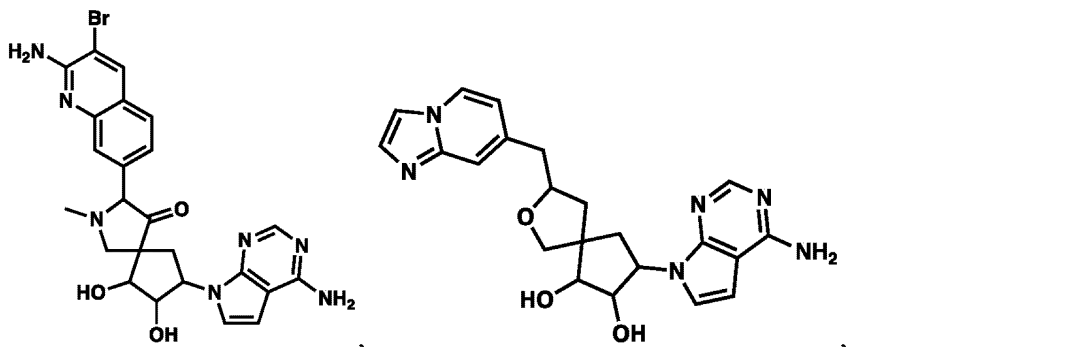
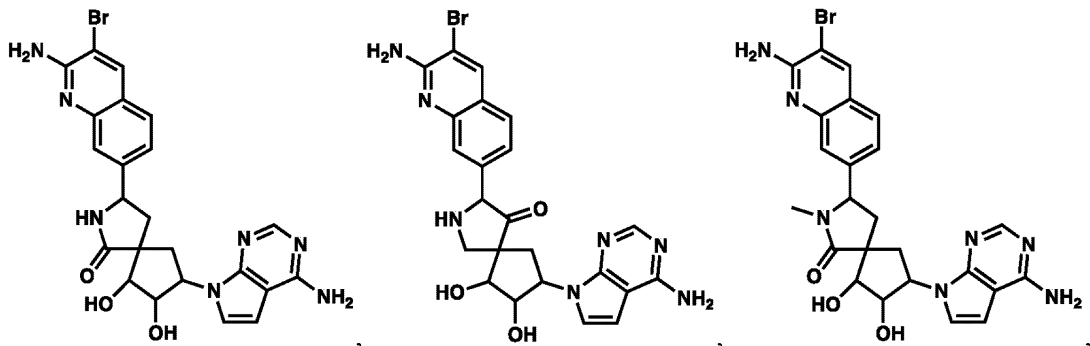
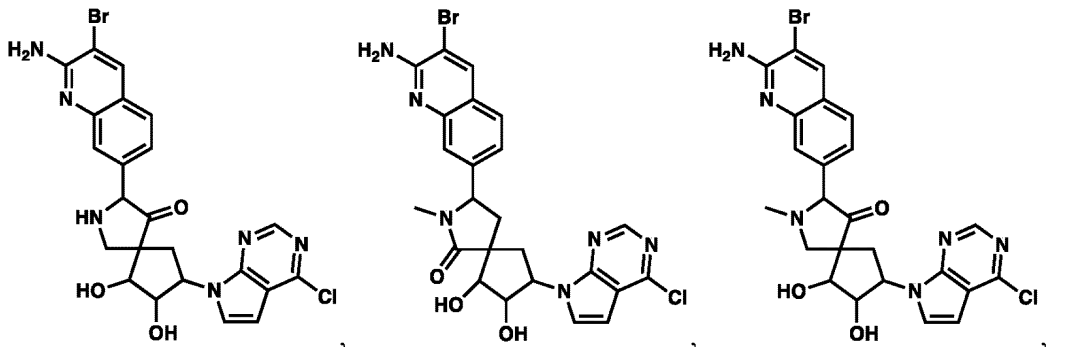
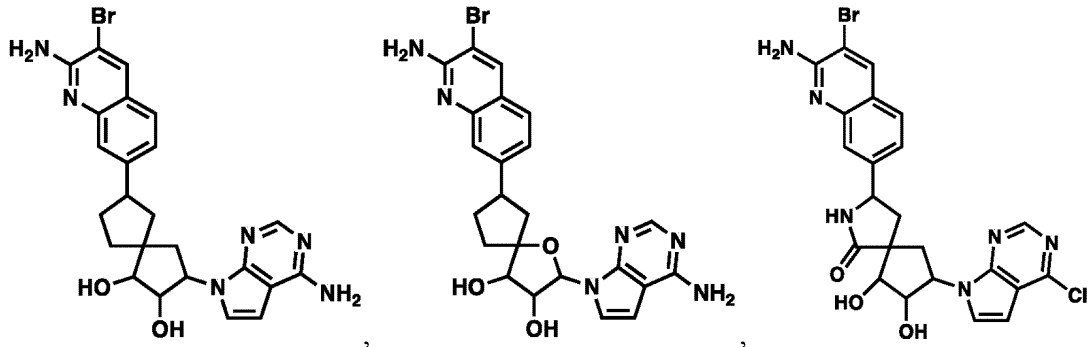
10

20

30

40

50



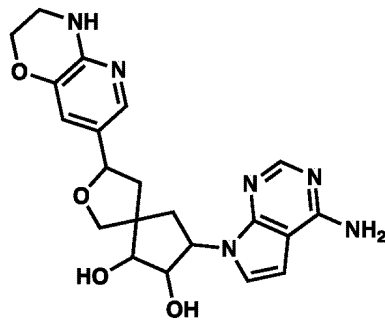
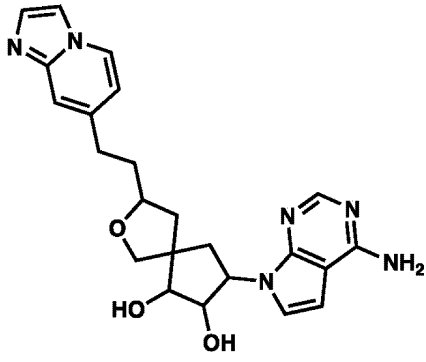
10

20

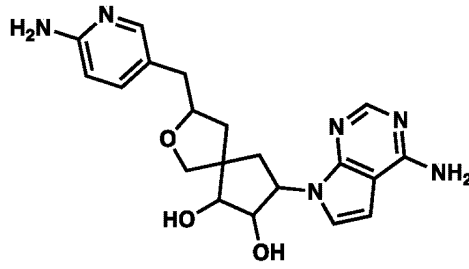
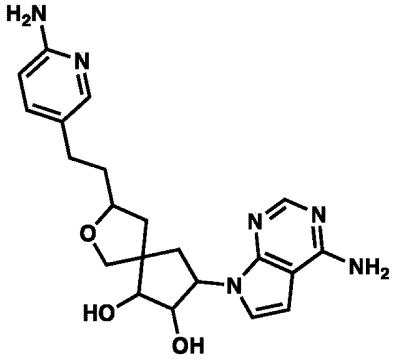
30

40

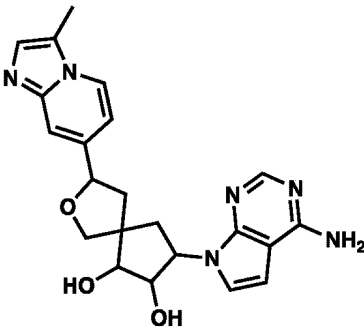
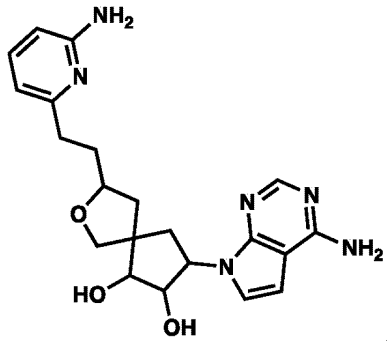
50



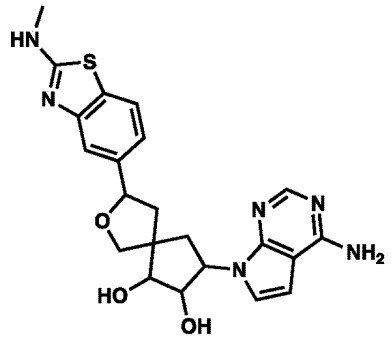
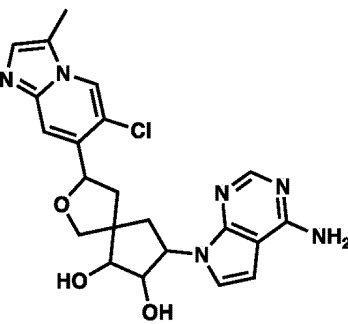
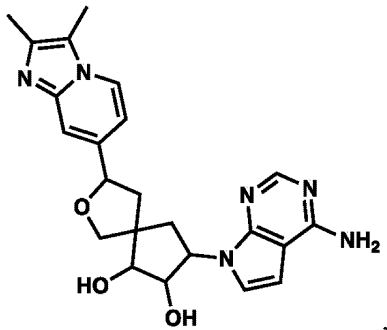
10



20

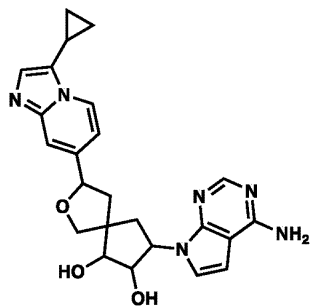
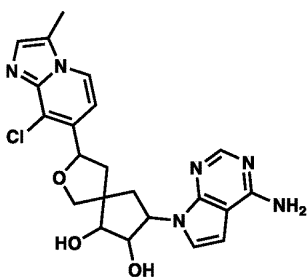
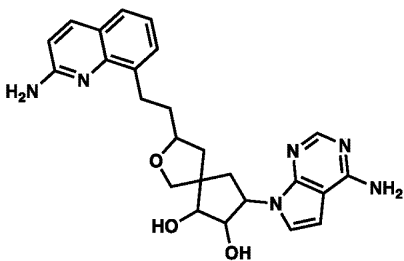
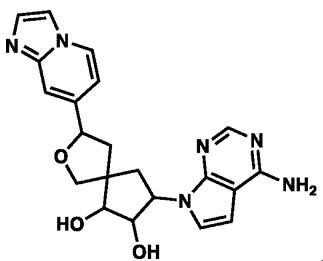
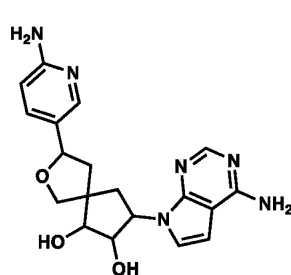
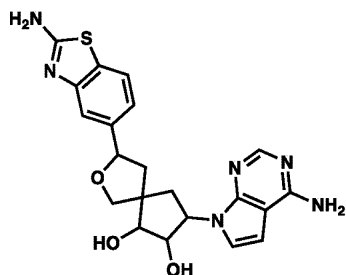
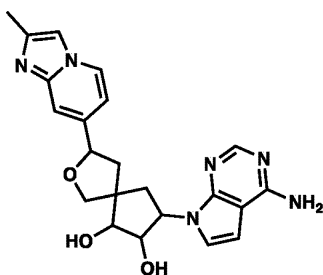
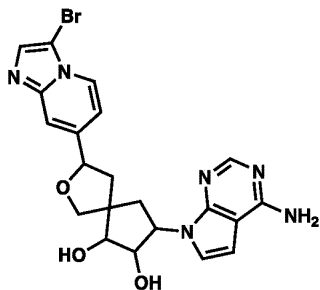
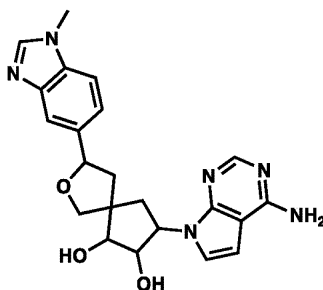
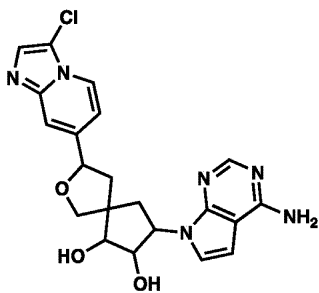
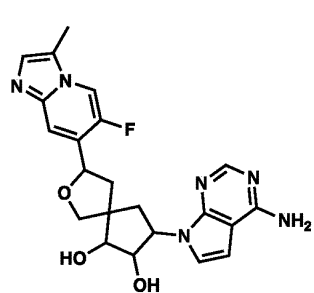


30



40

50



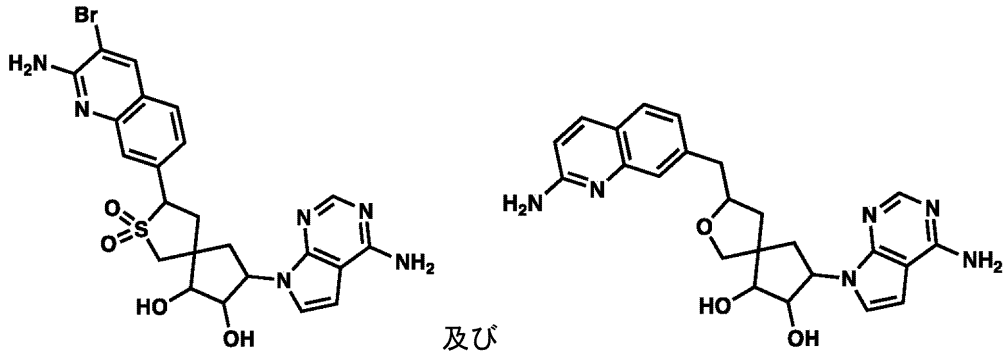
10

20

30

40

50



10

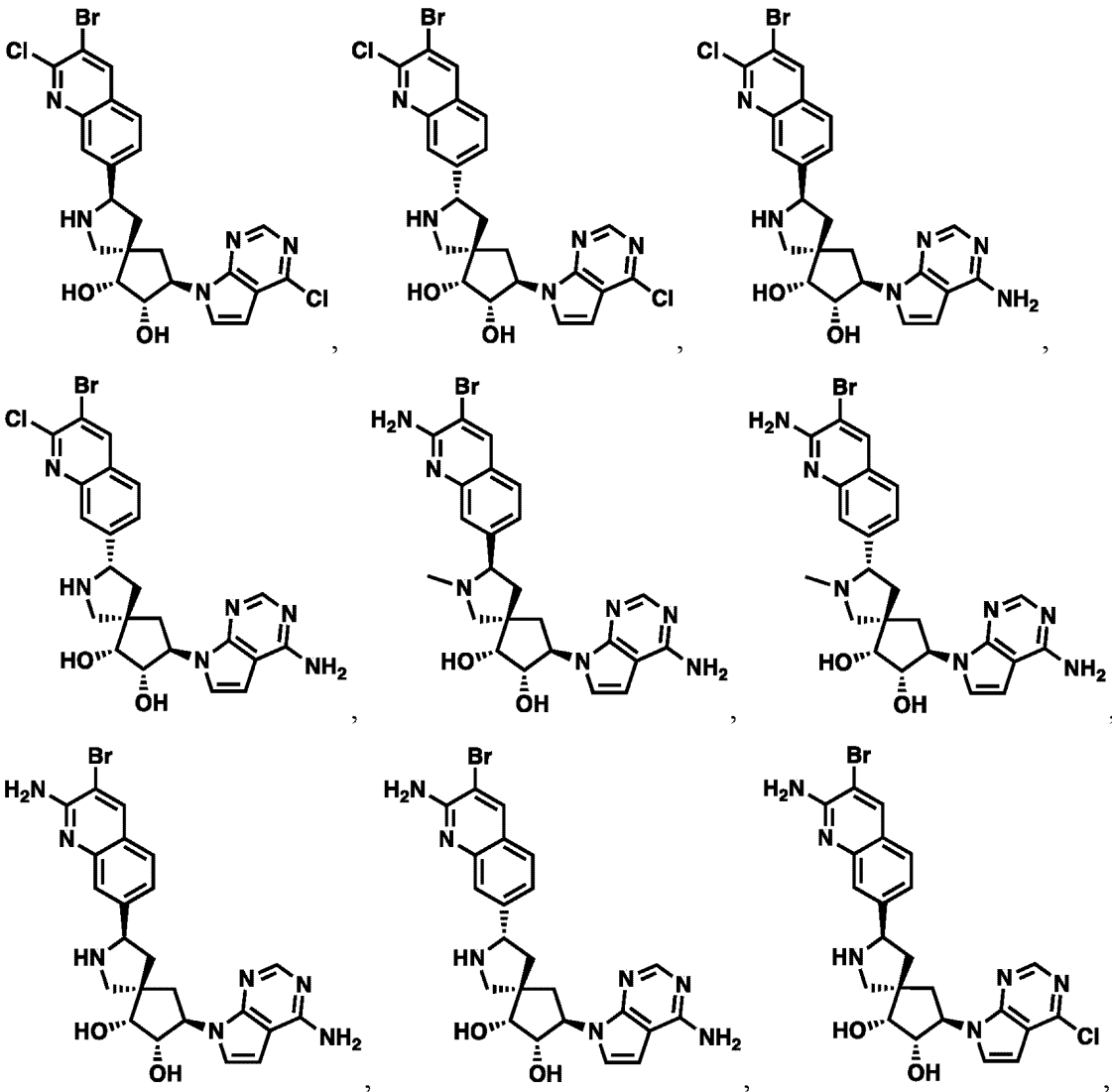
から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0111】

いくつかの態様において、本発明は、

【0112】

【化44】

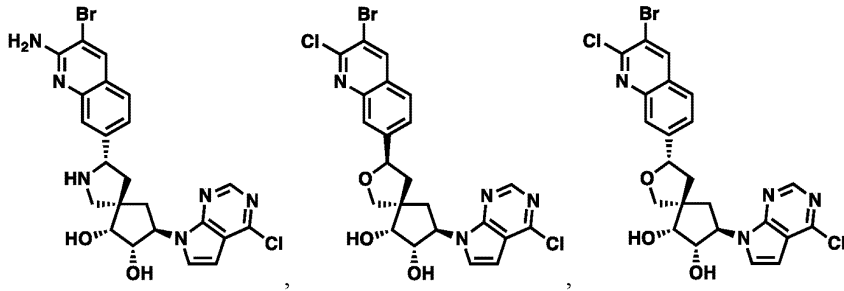


20

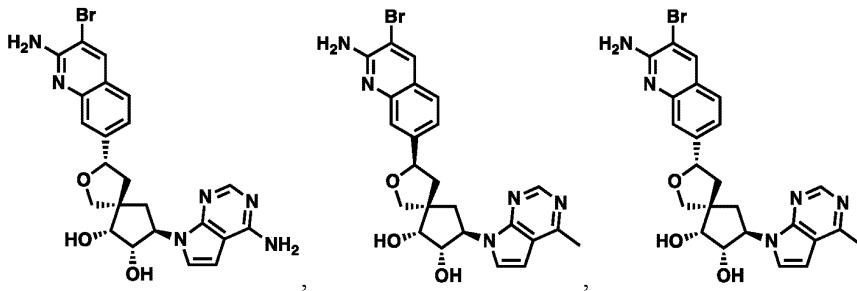
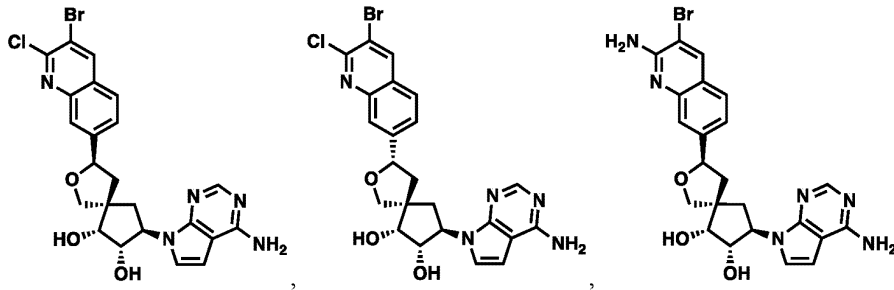
30

40

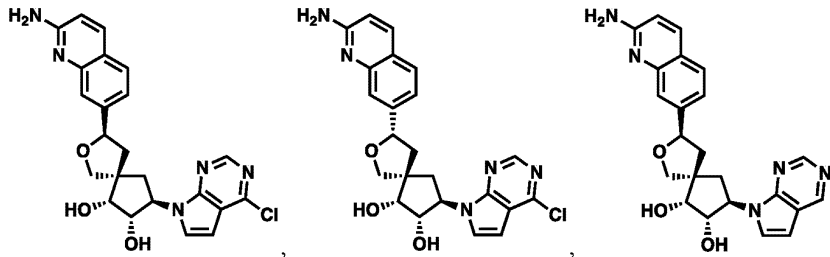
50



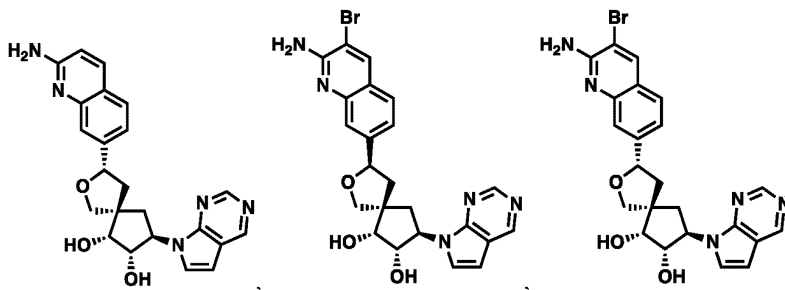
10



20

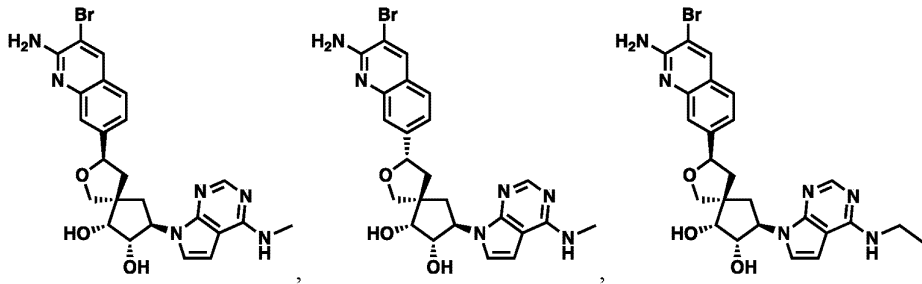


30

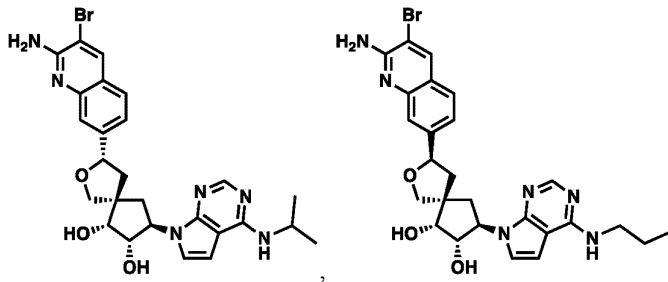
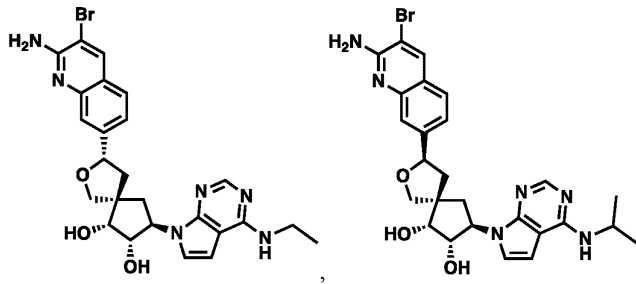


40

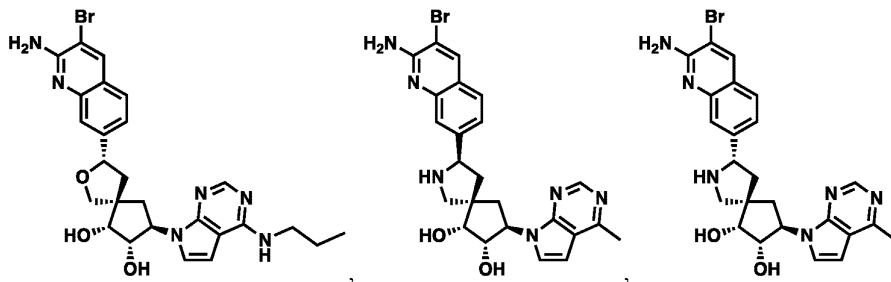
50



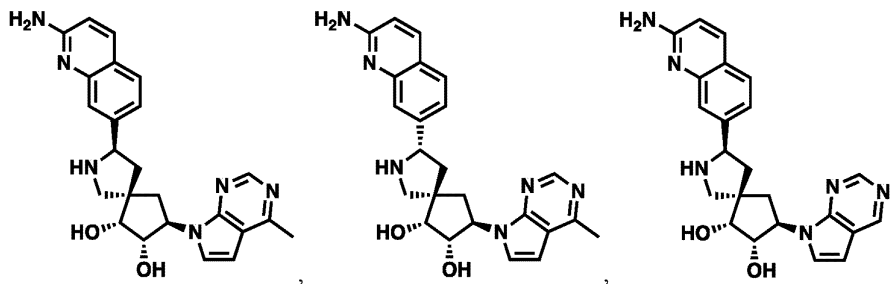
10



20

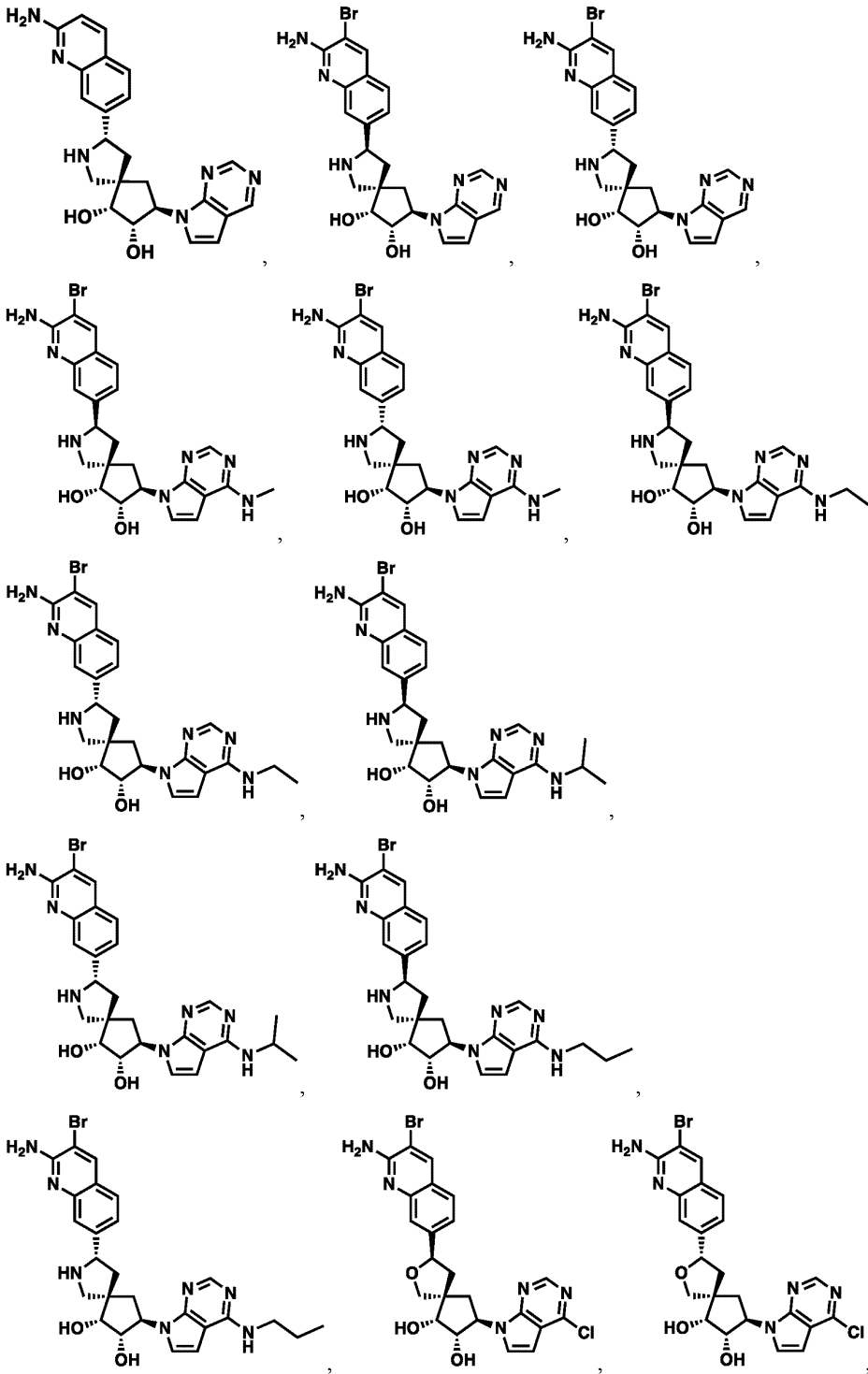


30



40

50



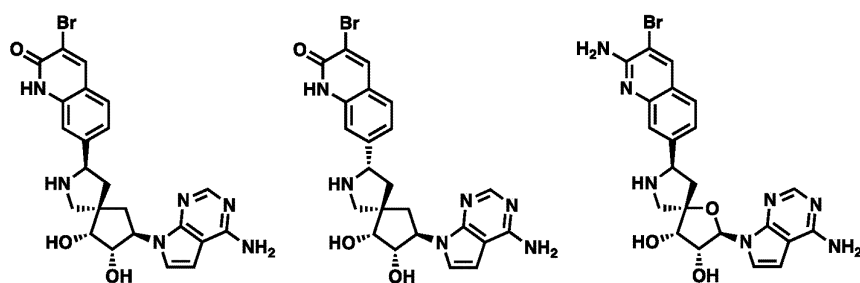
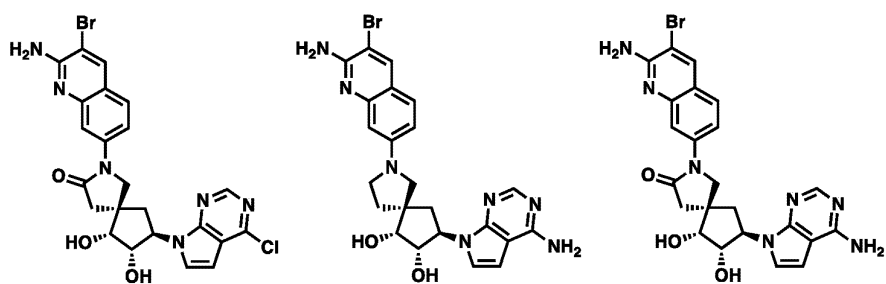
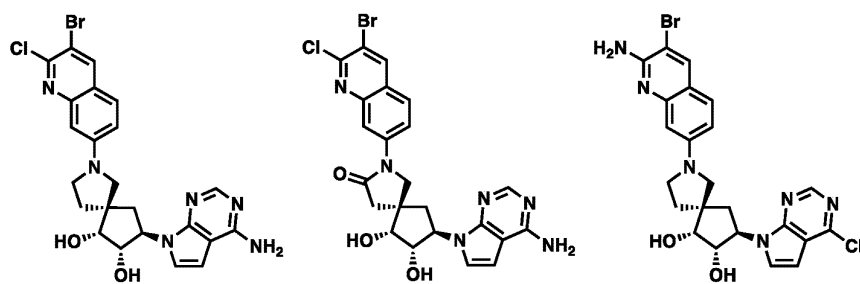
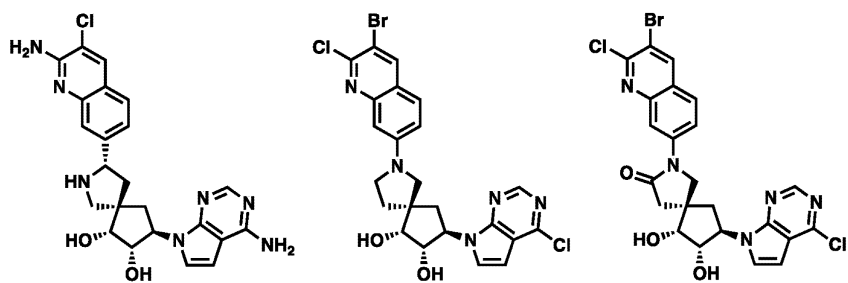
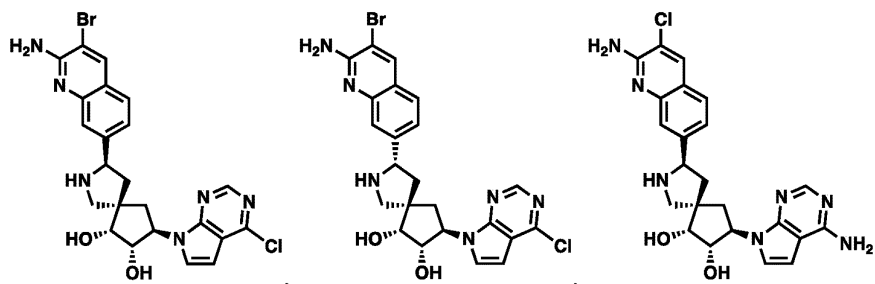
10

20

30

40

50



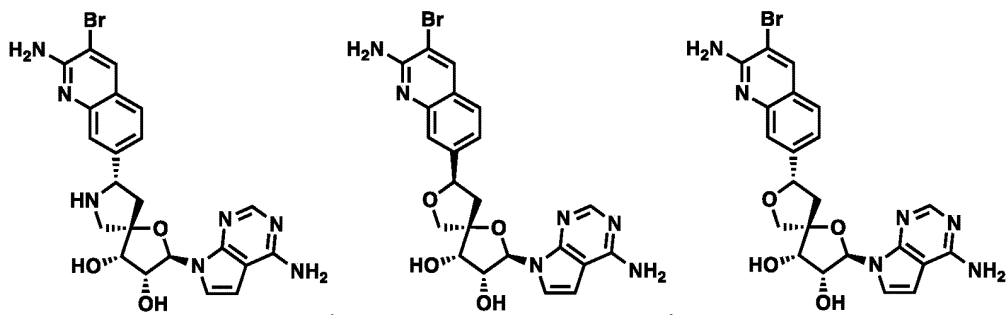
10

20

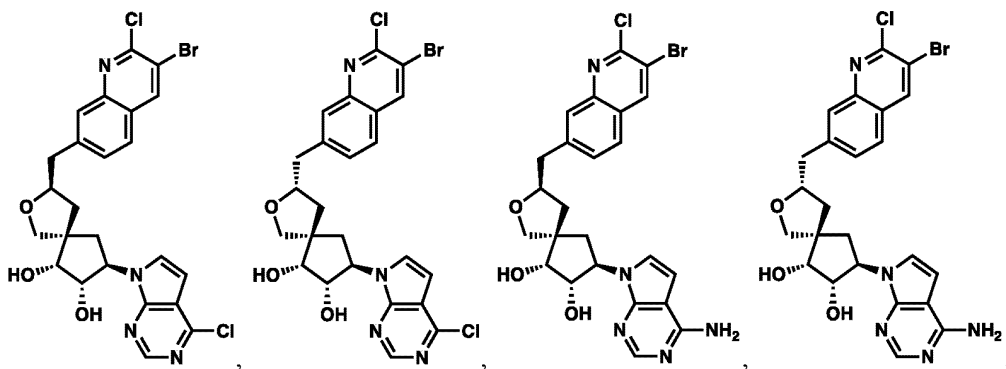
30

40

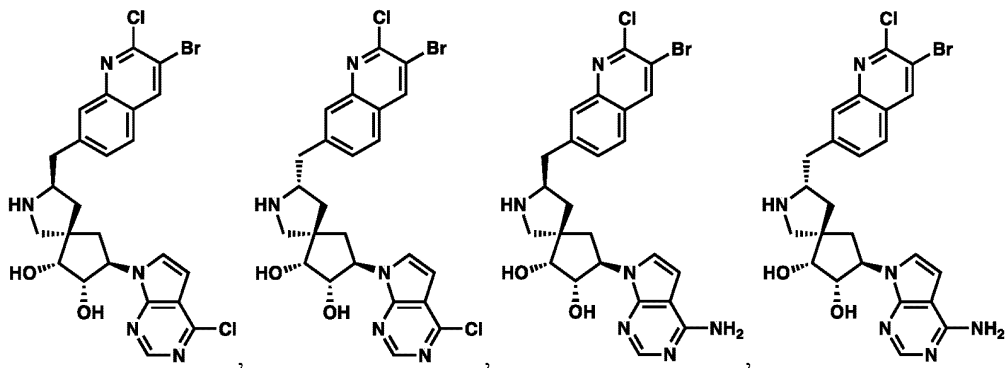
50



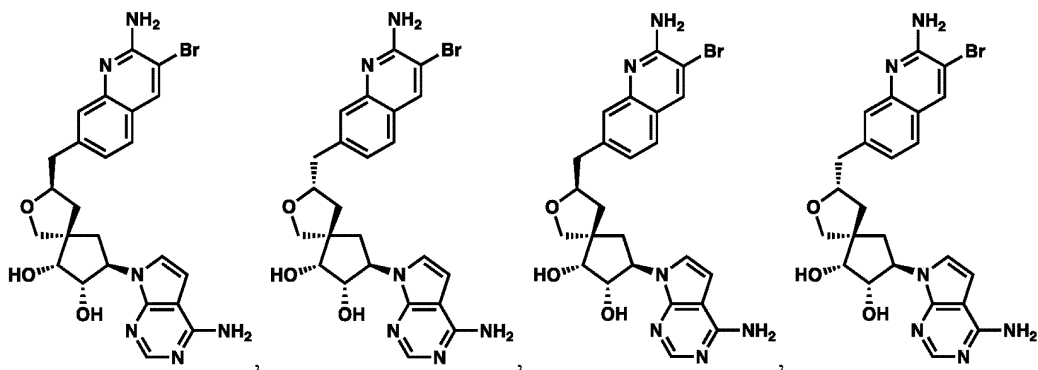
10



20

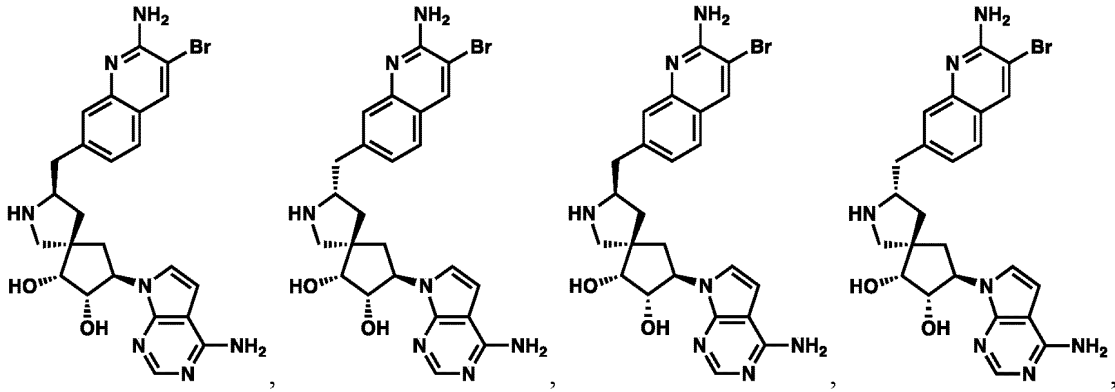


30

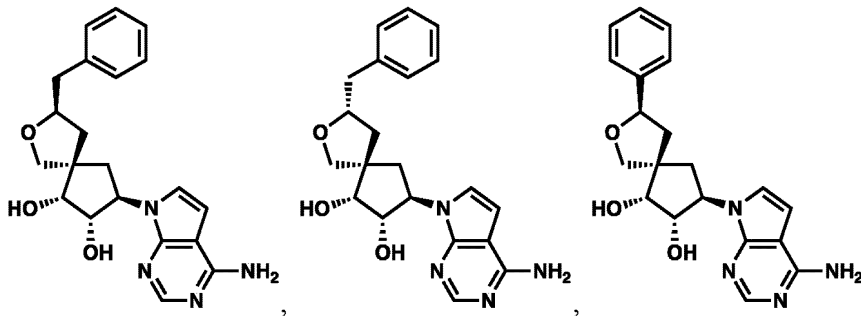


40

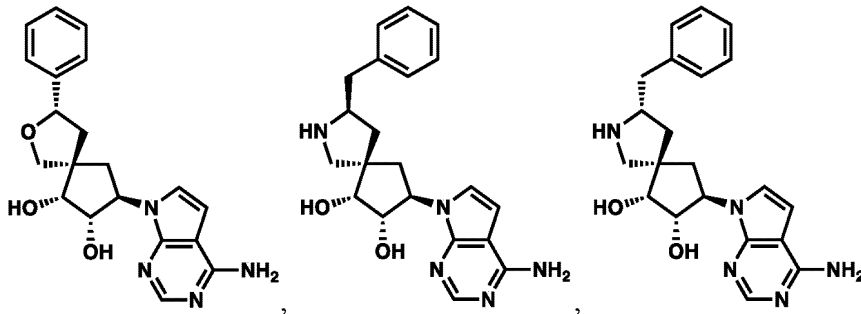
50



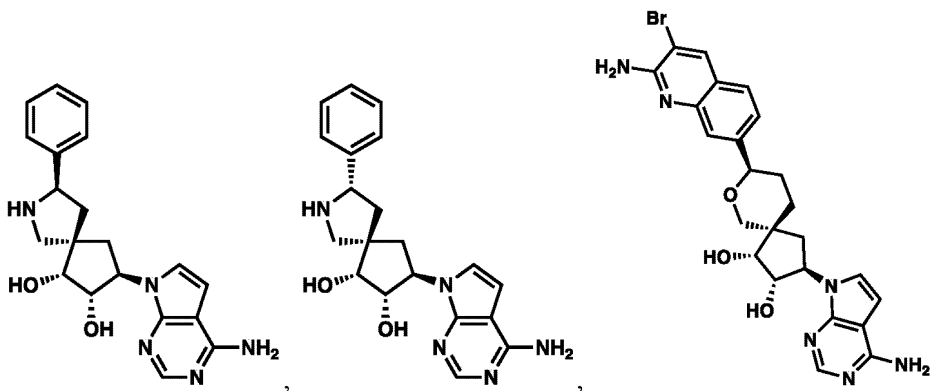
10



20

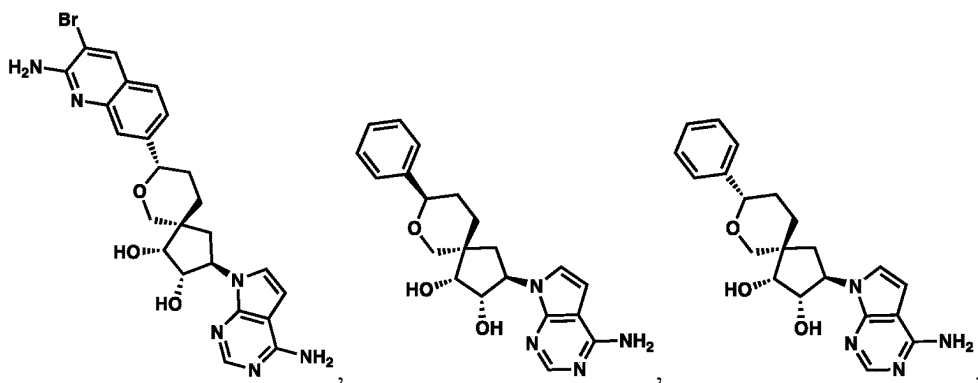


30

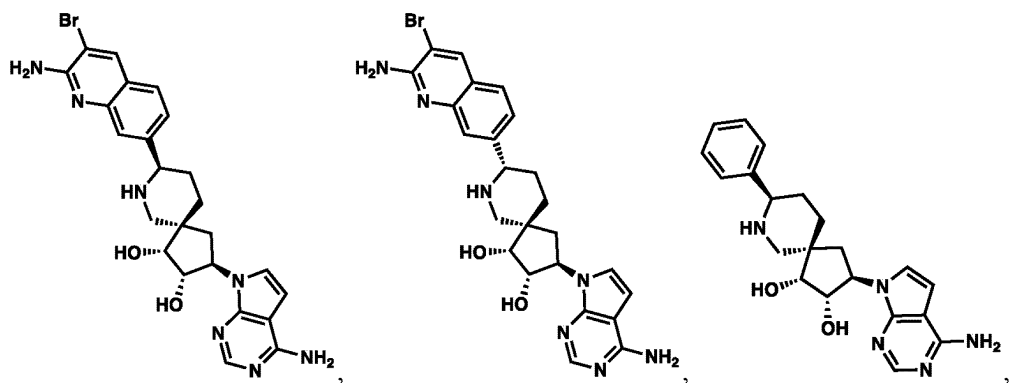


40

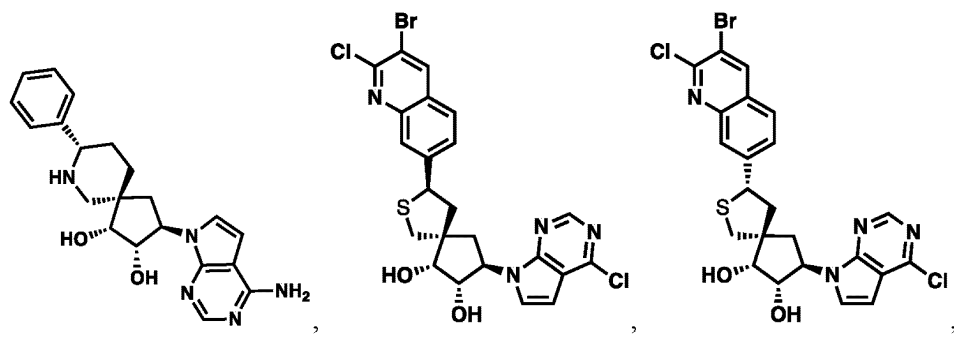
50



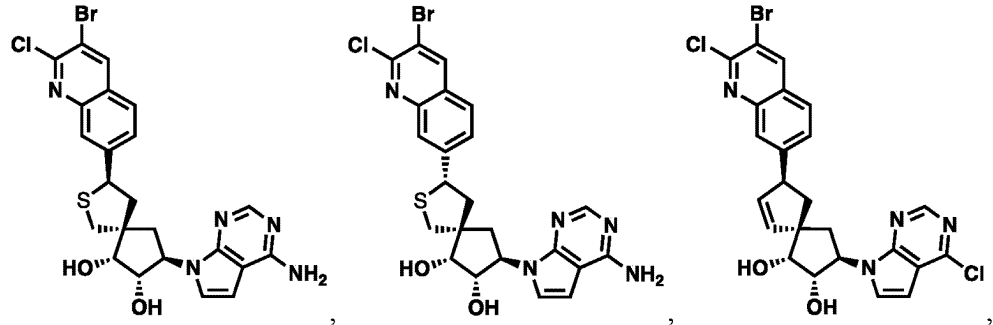
10



20

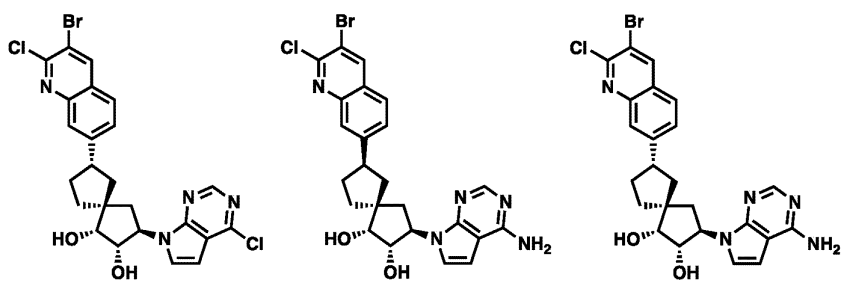
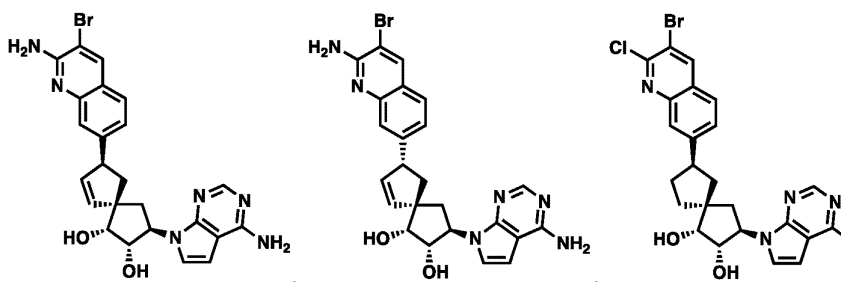
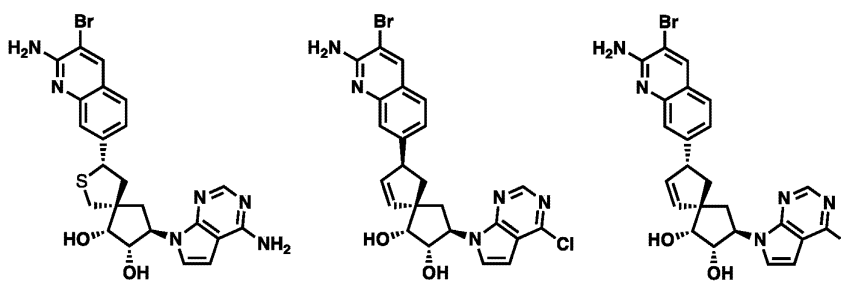
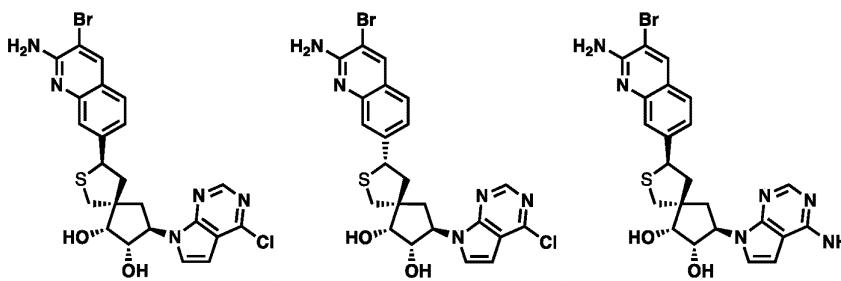
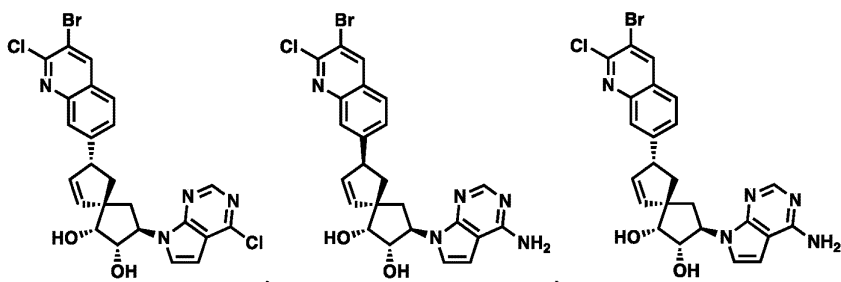


30



40

50



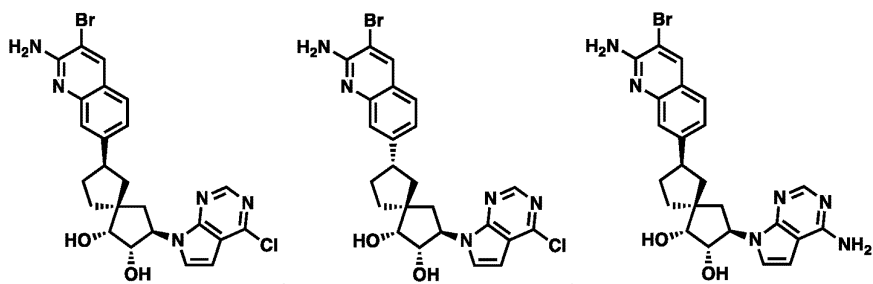
10

20

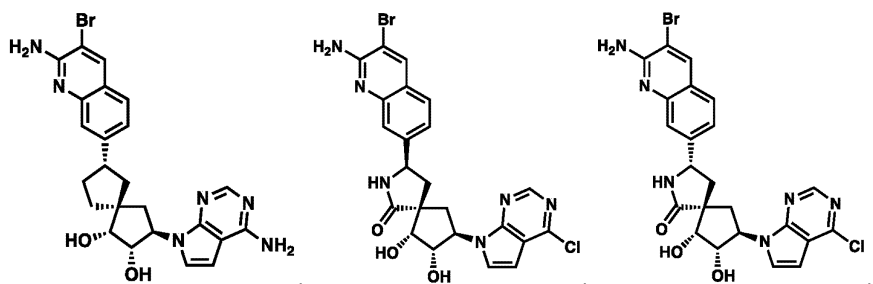
30

40

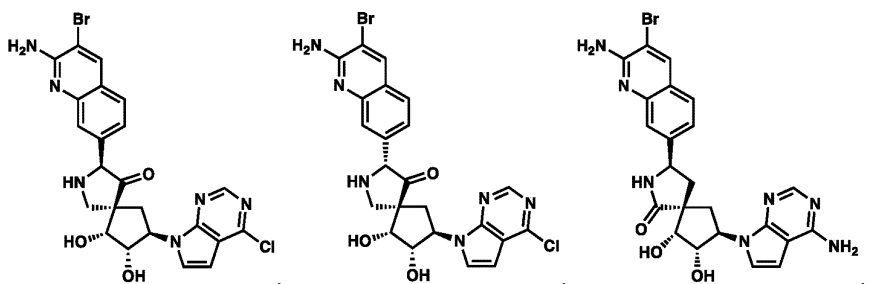
50



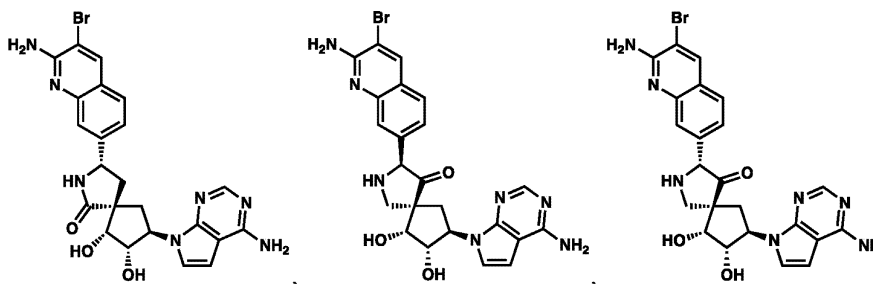
10



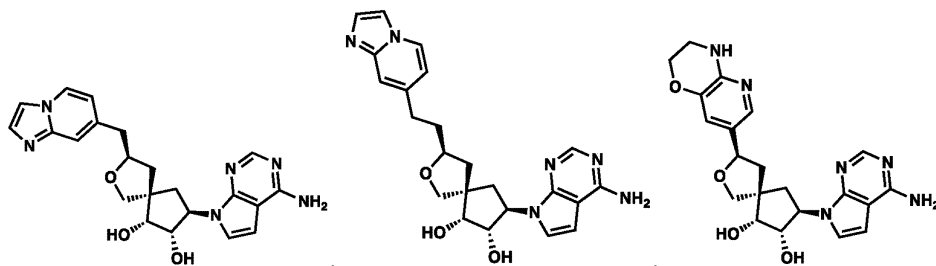
20



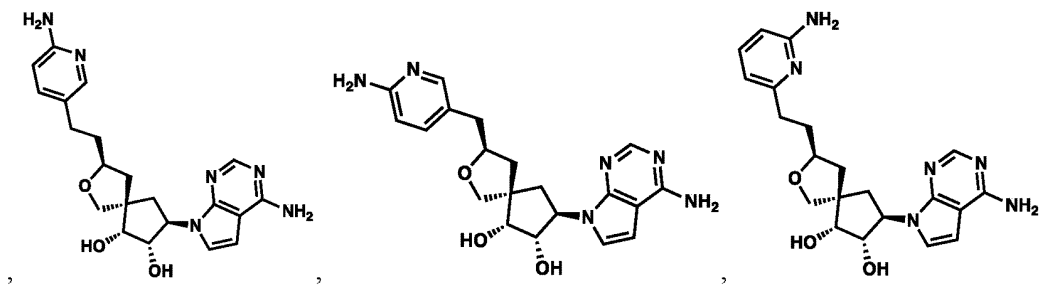
30



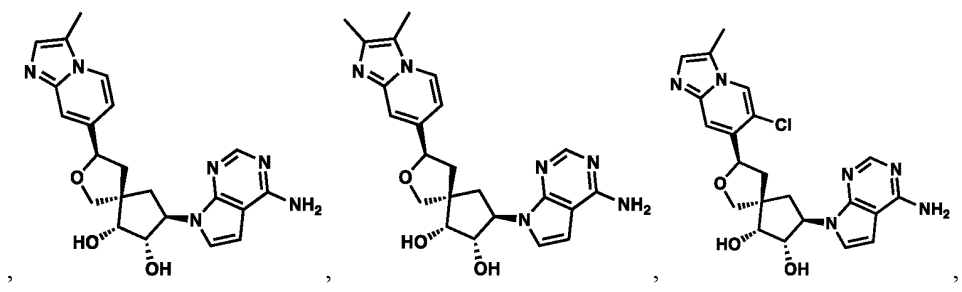
40



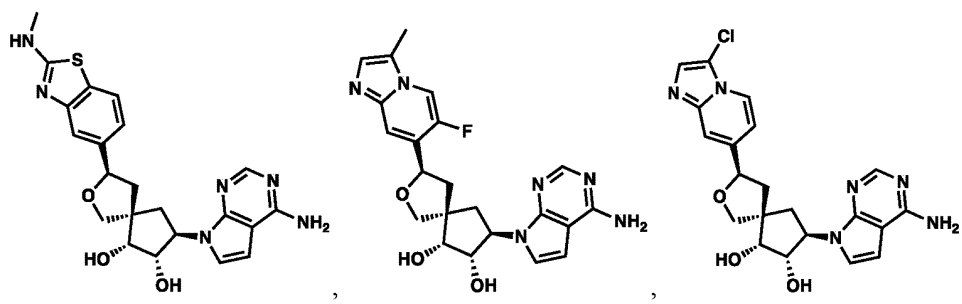
50



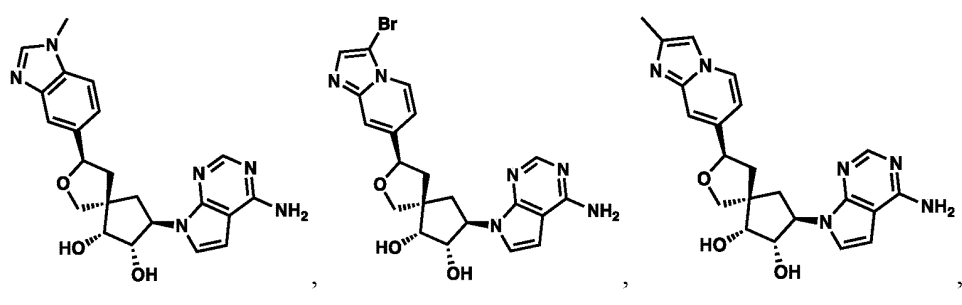
10



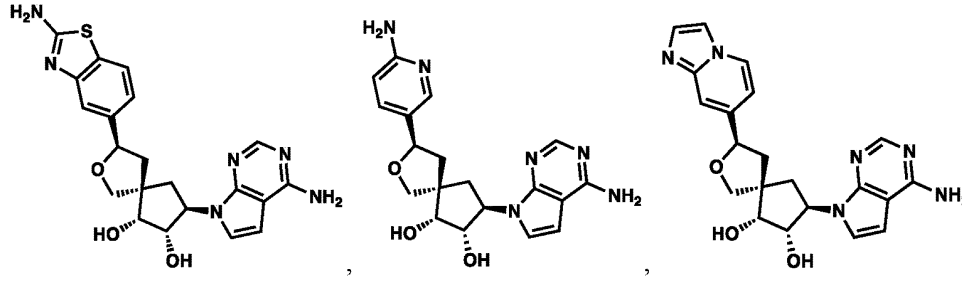
20



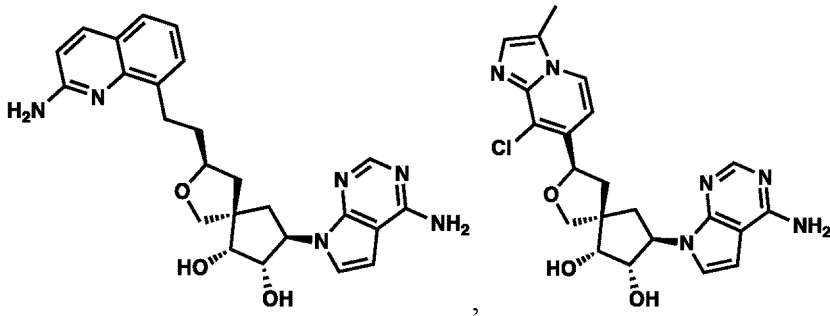
30



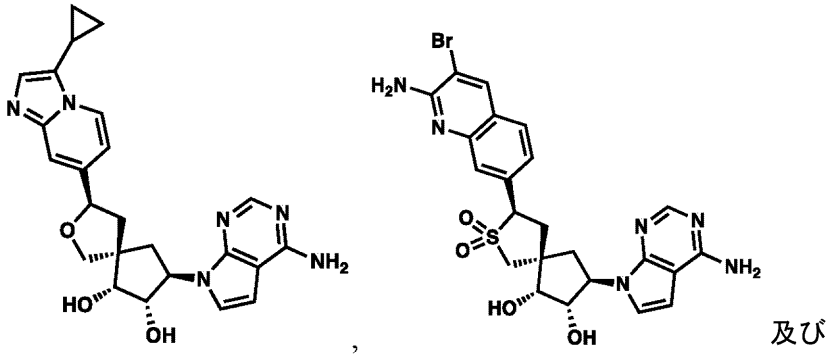
40



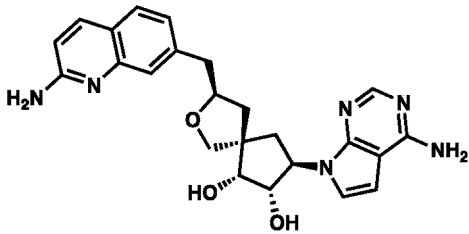
50



10



20



から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 1 3 】

いくつかの態様において、本発明は、

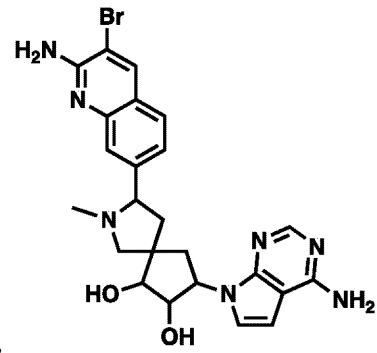
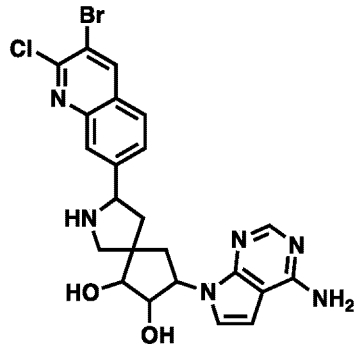
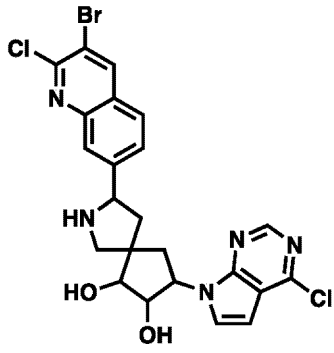
【 0 1 1 4 】

30

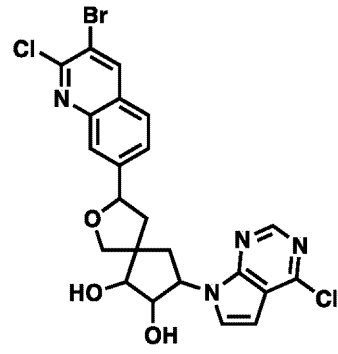
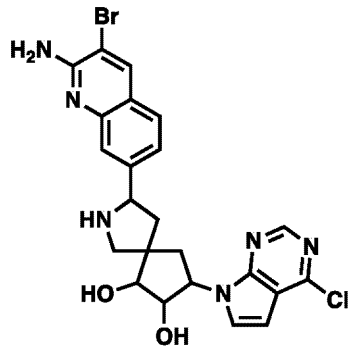
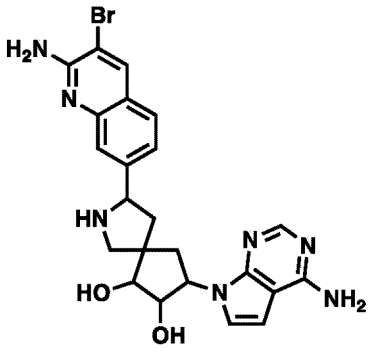
40

50

【化 4 5】



10

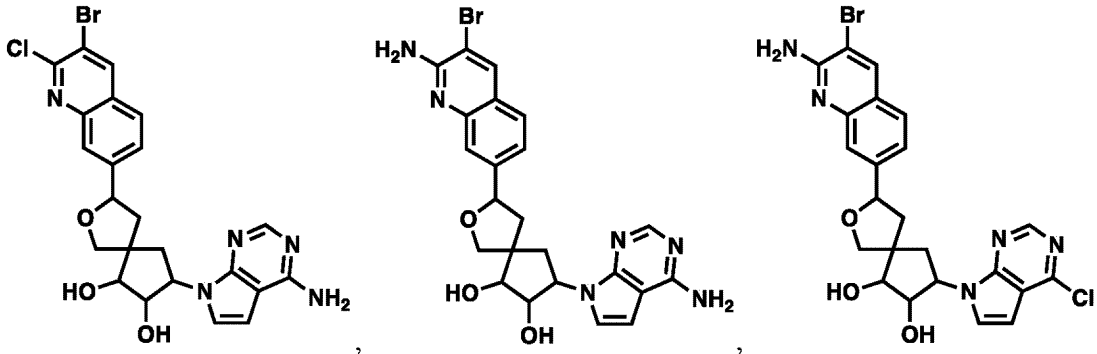


20

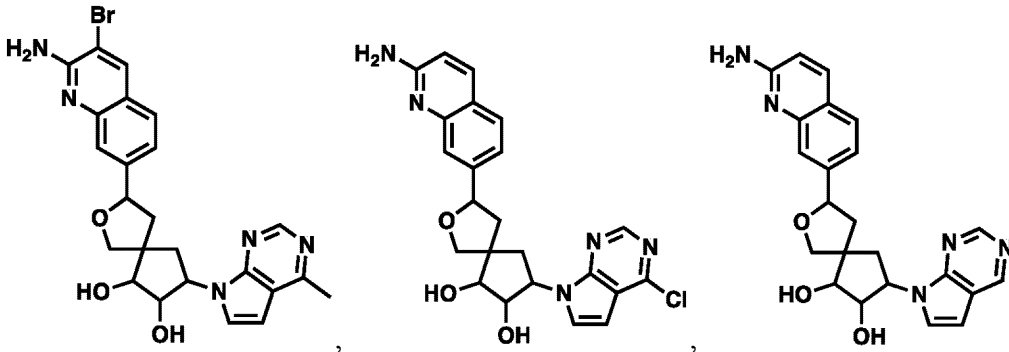
30

40

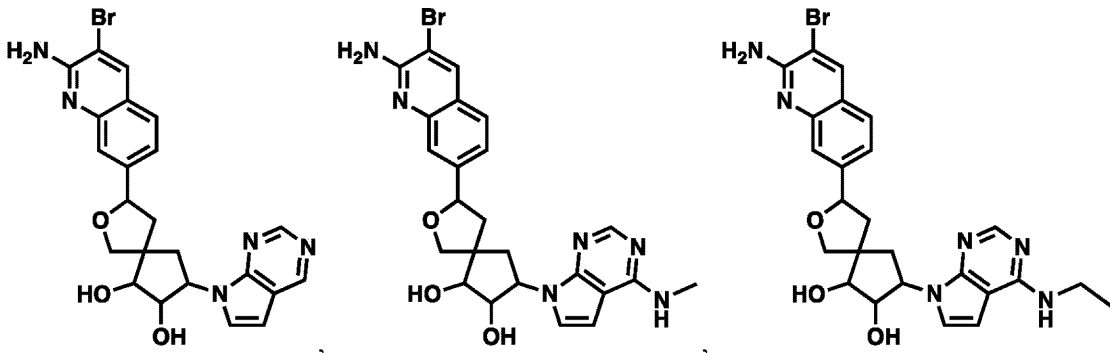
50



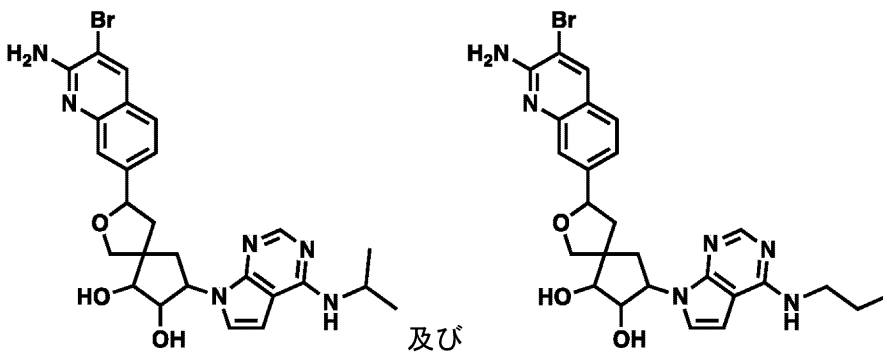
10



20



30



40

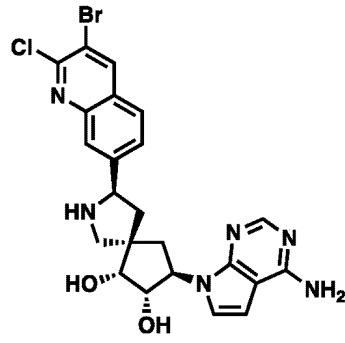
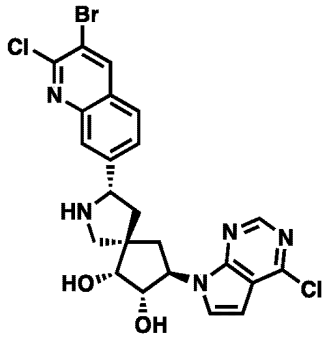
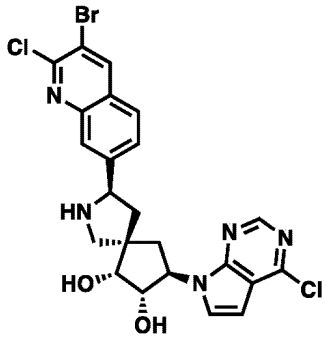
から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 1 5 】

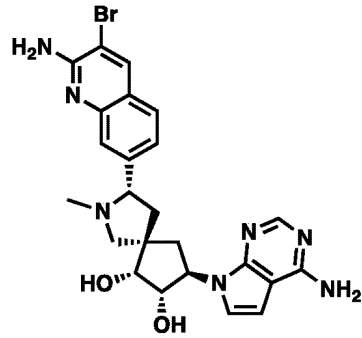
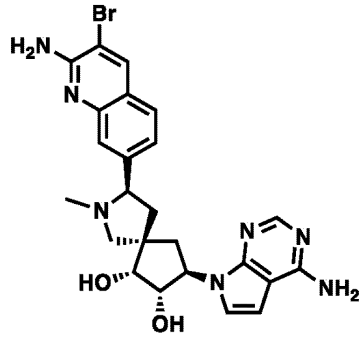
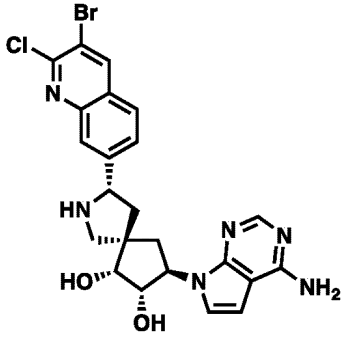
いくつかの態様において、本発明は、

【 0 1 1 6 】

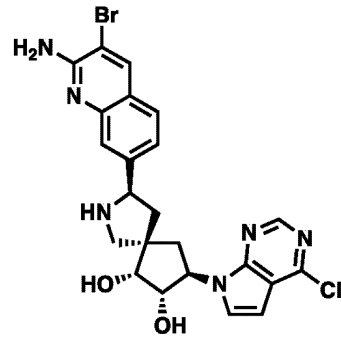
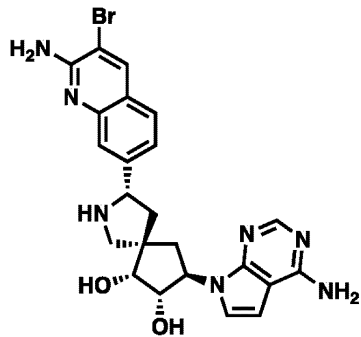
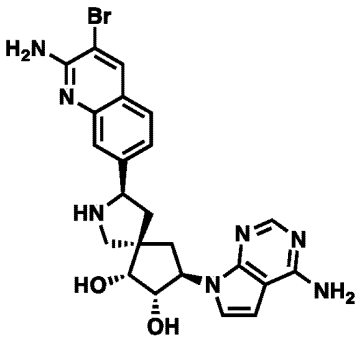
【化 4 6】



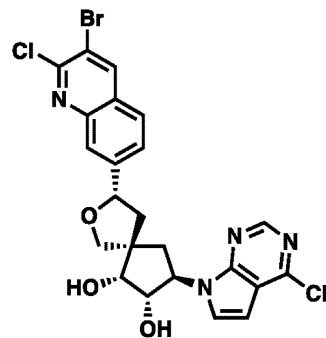
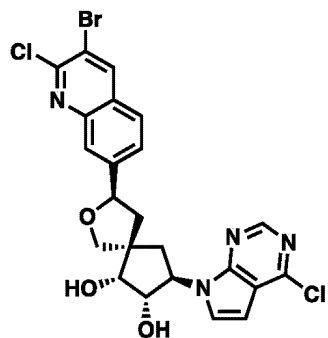
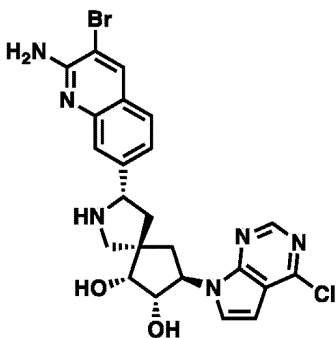
10



20

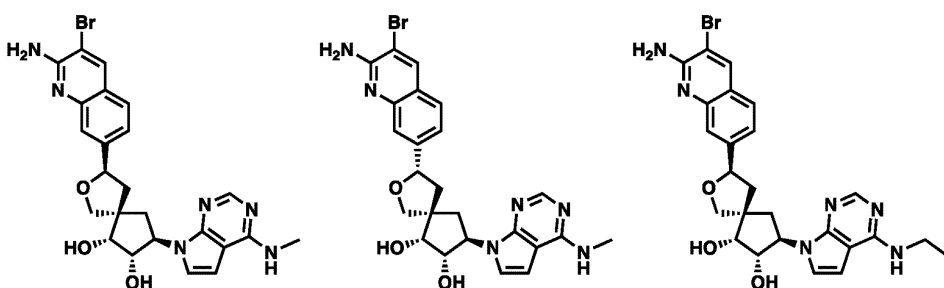
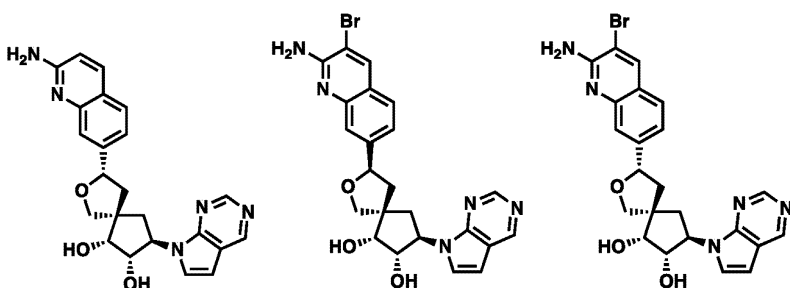
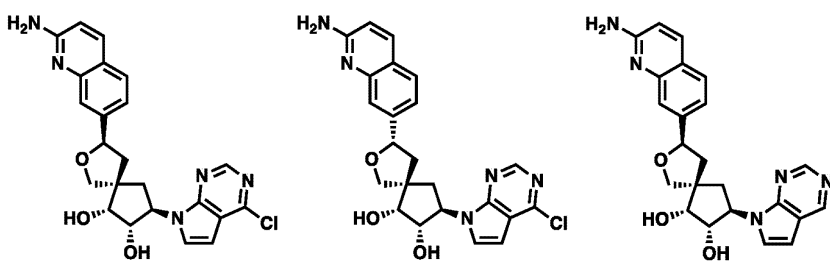
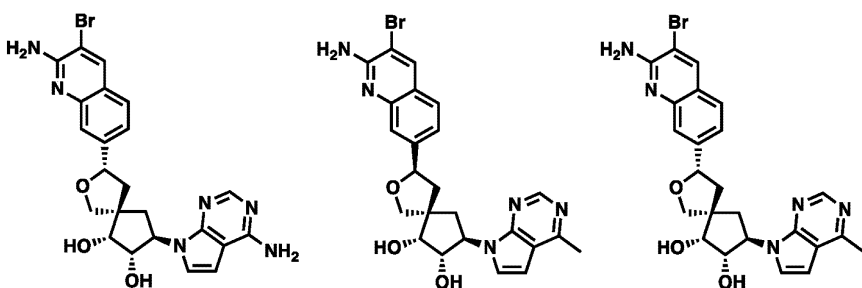
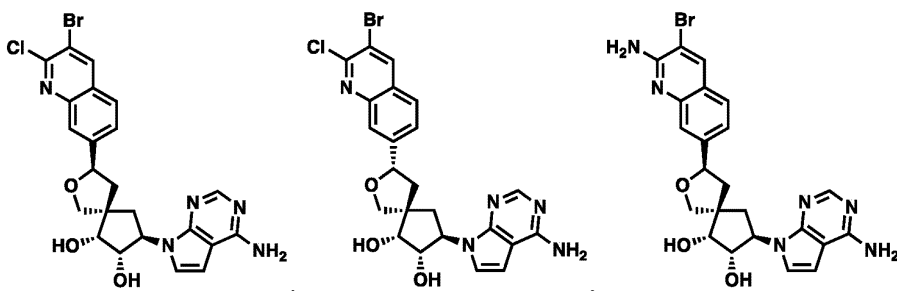


30



40

50



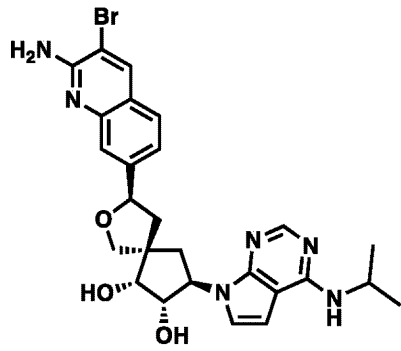
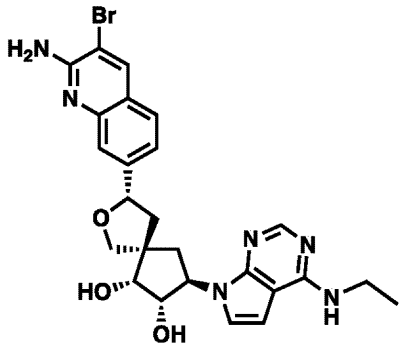
10

20

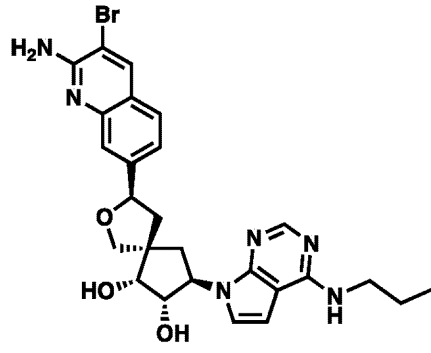
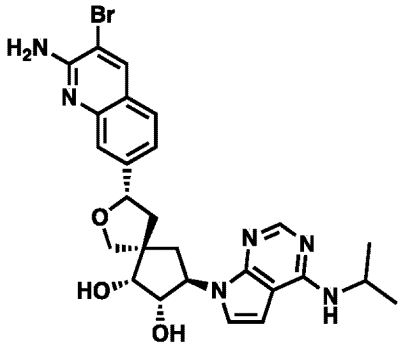
30

40

50

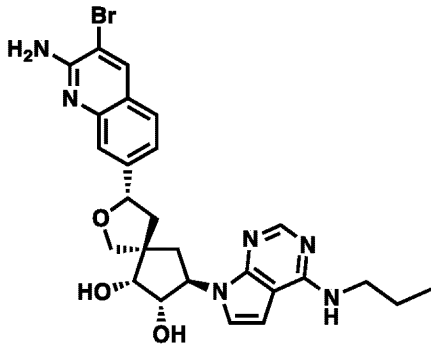


10



及び

20



30

から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 1 7 】

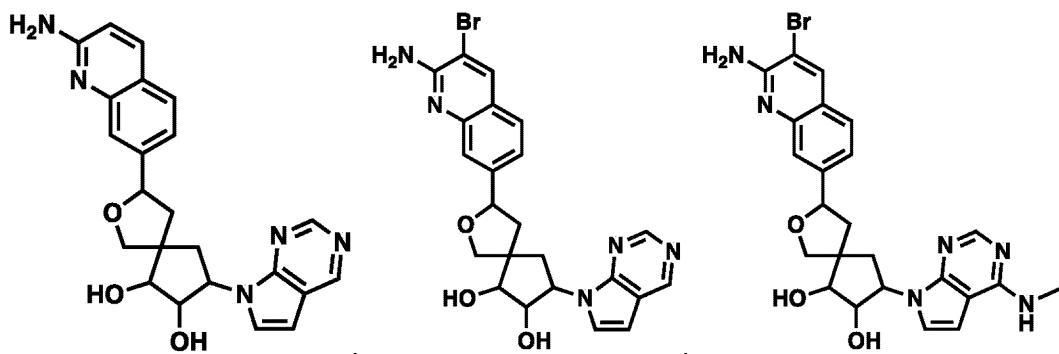
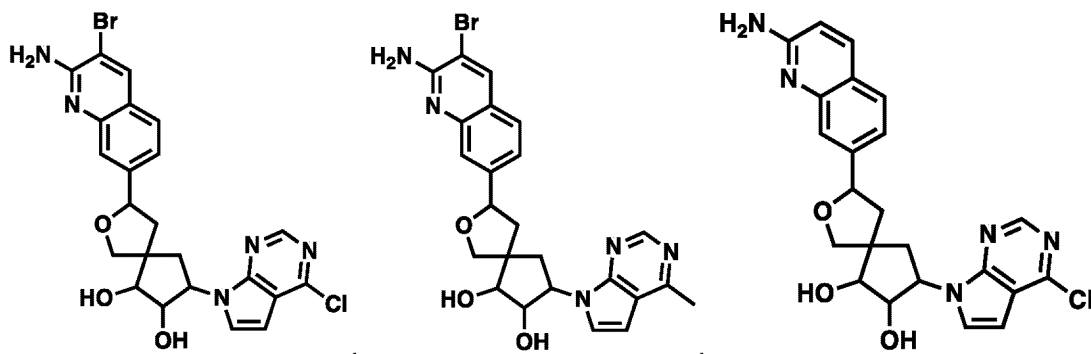
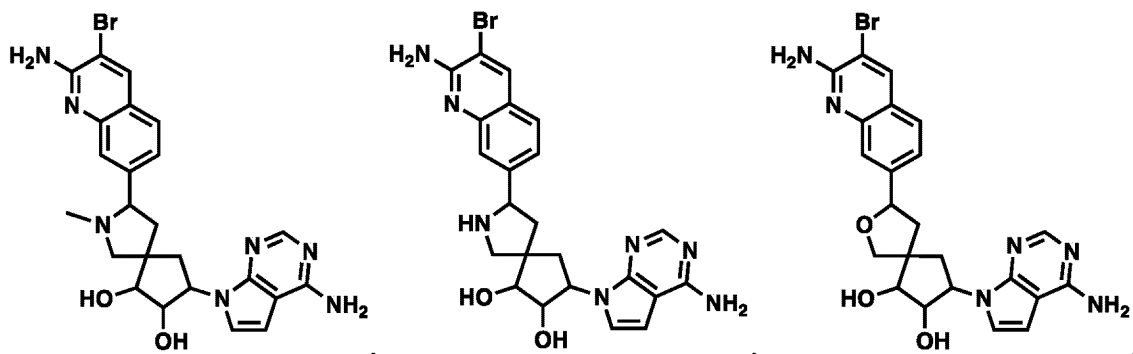
いくつかの態様において、本発明は、

【 0 1 1 8 】

40

50

【化 4 7】



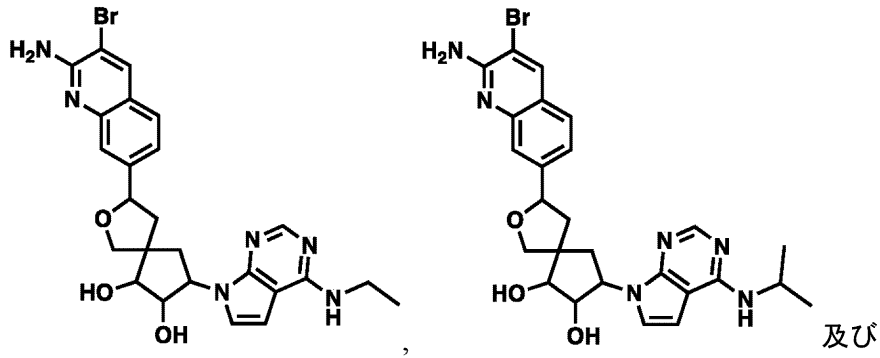
10

20

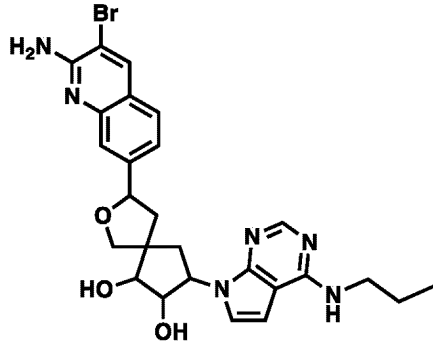
30

40

50



10



20

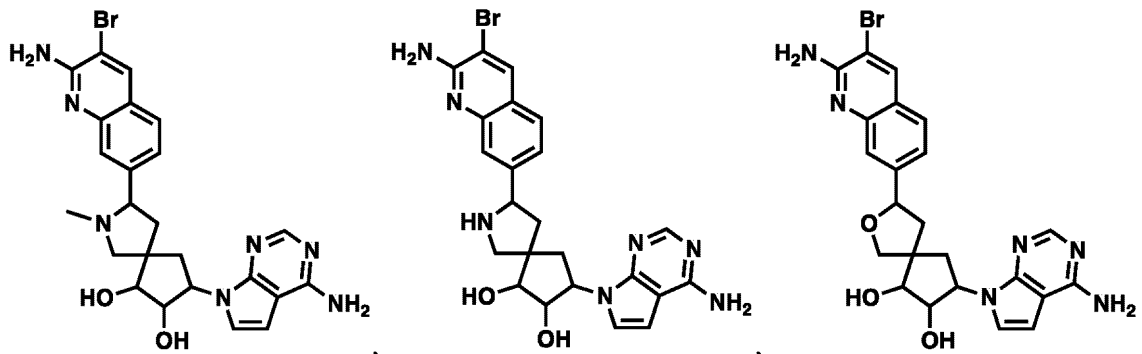
から選択される構造を有する式Vの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0119】

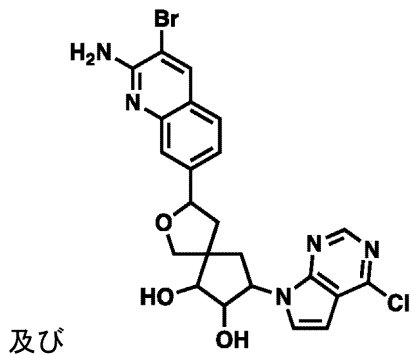
いくつかの態様において、本発明は、

【0120】

【化48】



30



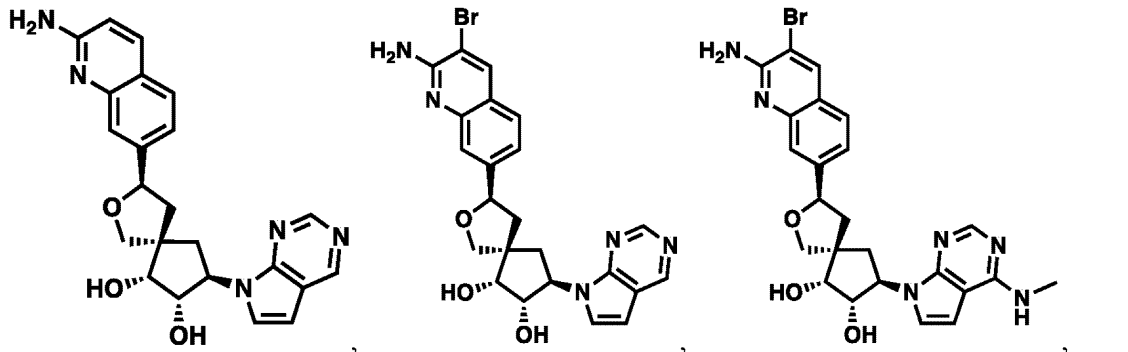
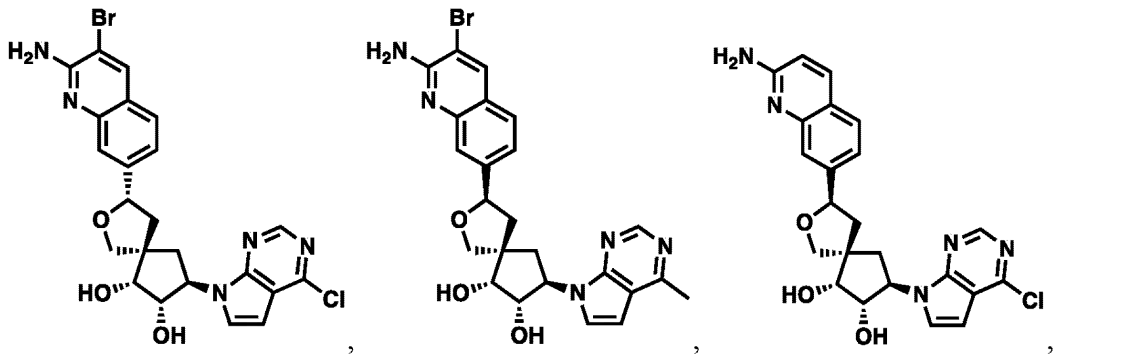
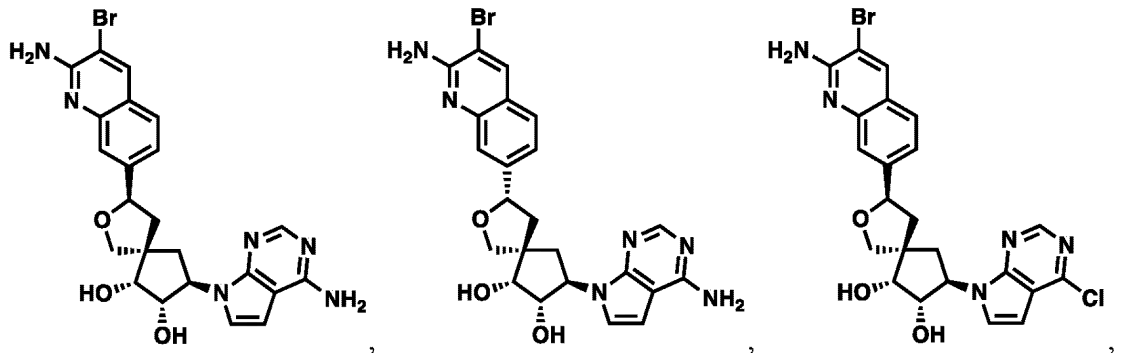
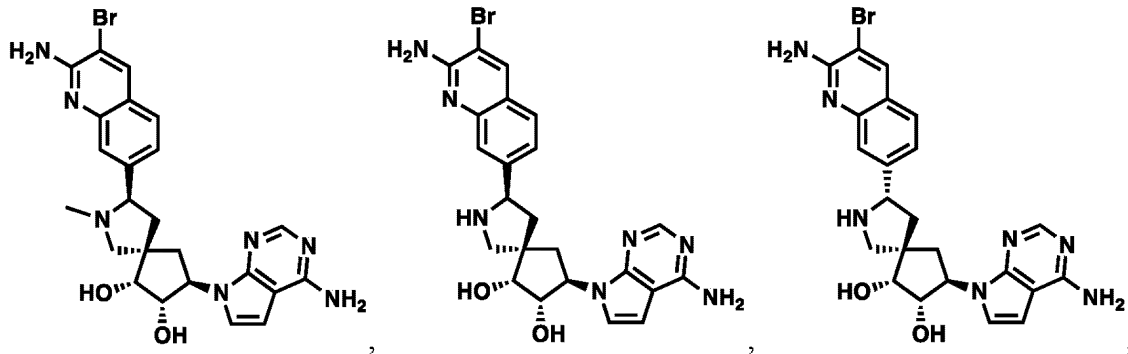
40

から選択される構造を有する式Vの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0121】

50

さらなる態様において、本発明は、
 【 0 1 2 2 】
 【 化 4 9 】



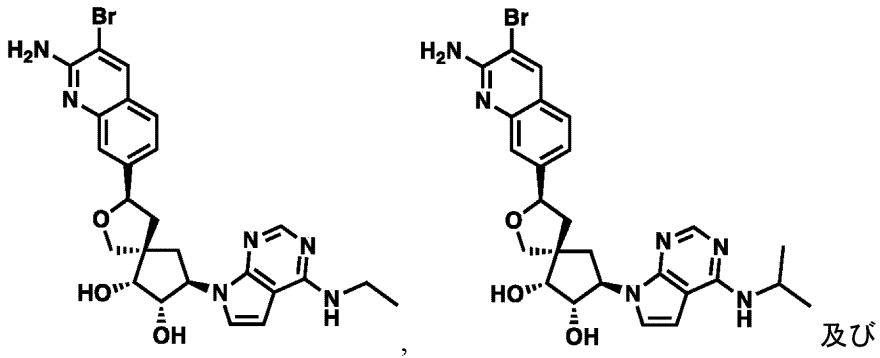
10

20

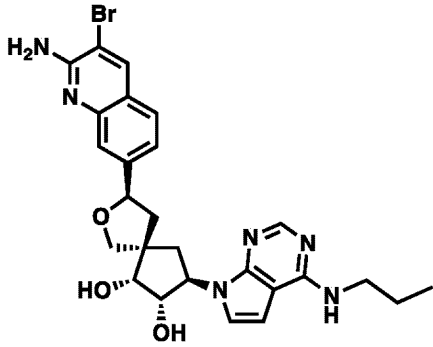
30

40

50



10



20

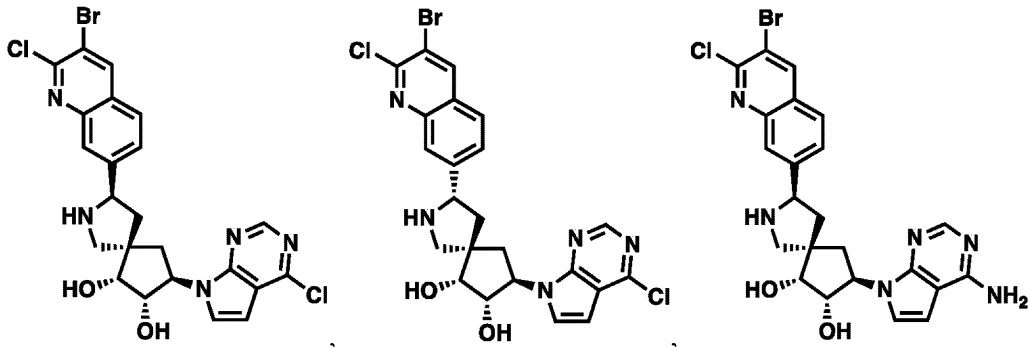
から選択される構造を有する式Vの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 2 3 】

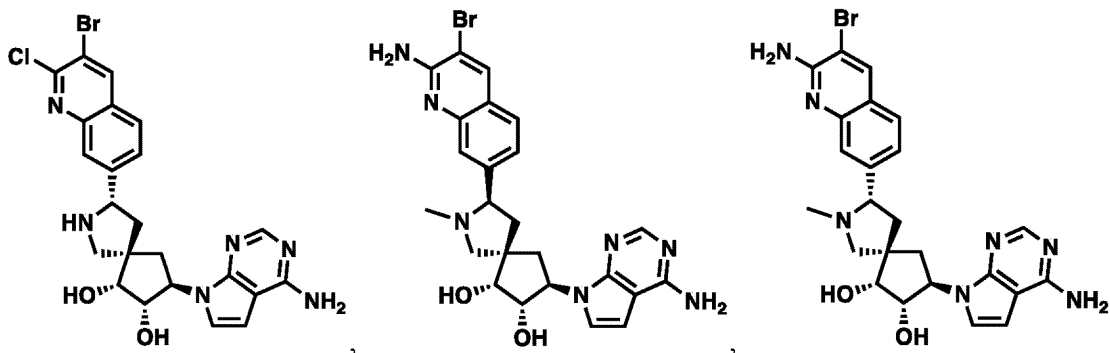
いくつかの態様において、本発明は、

【 0 1 2 4 】

【 化 5 0 】

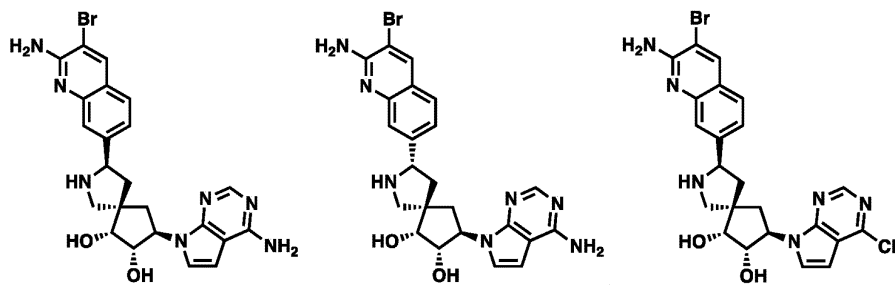


30

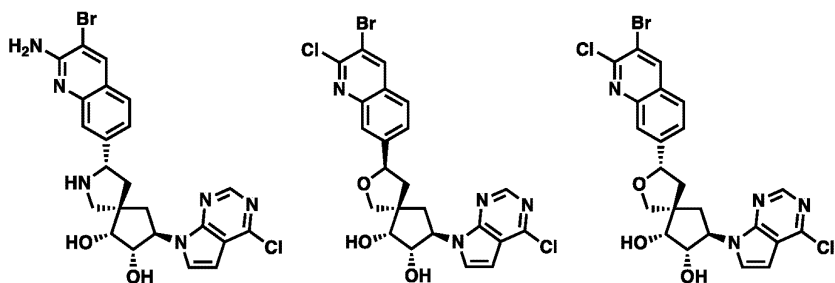


40

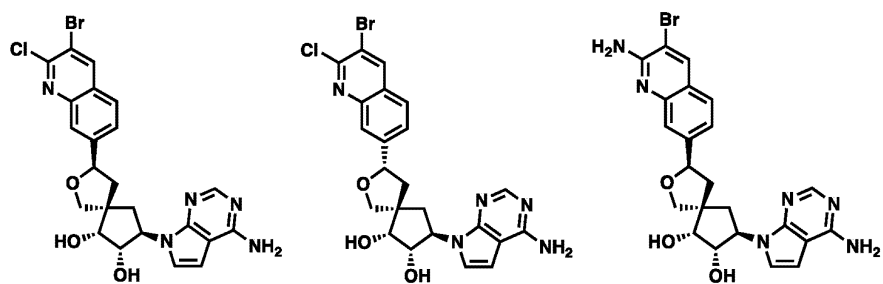
50



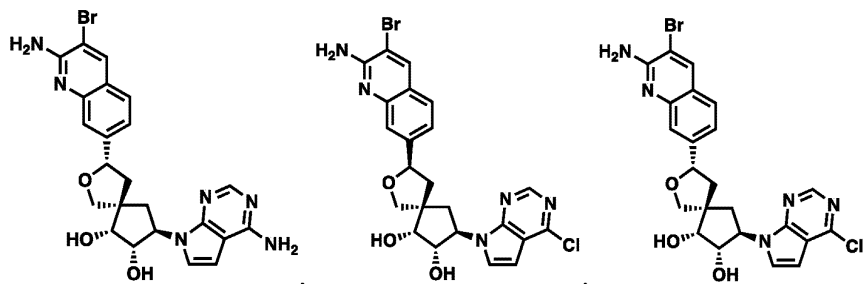
10



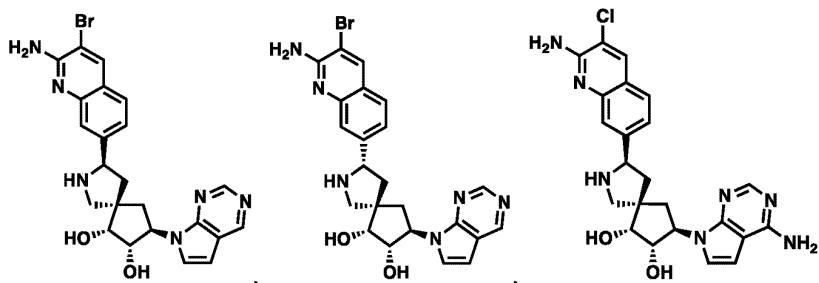
20



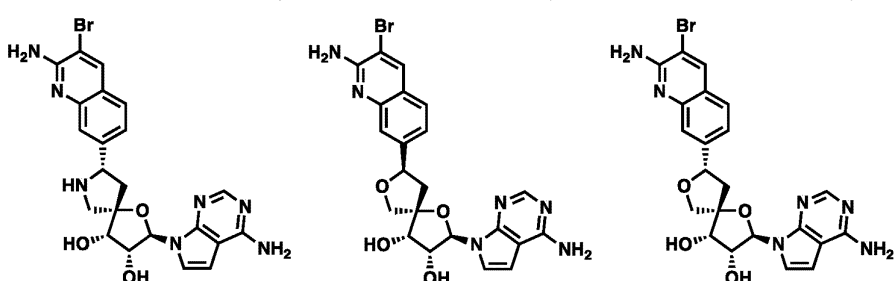
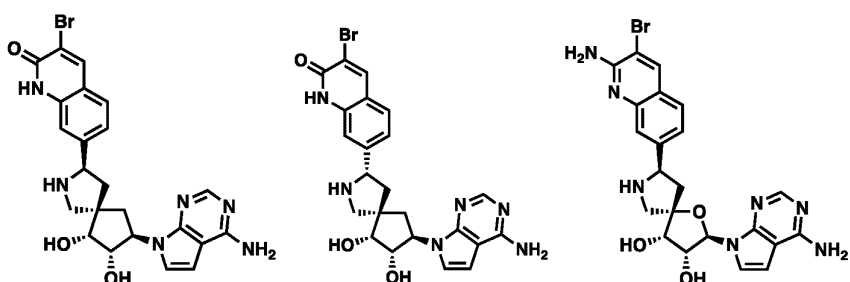
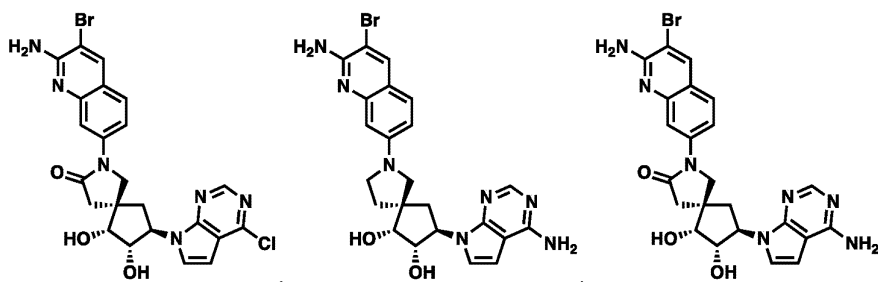
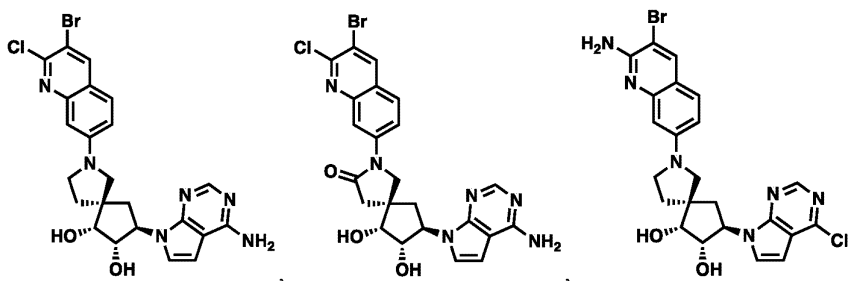
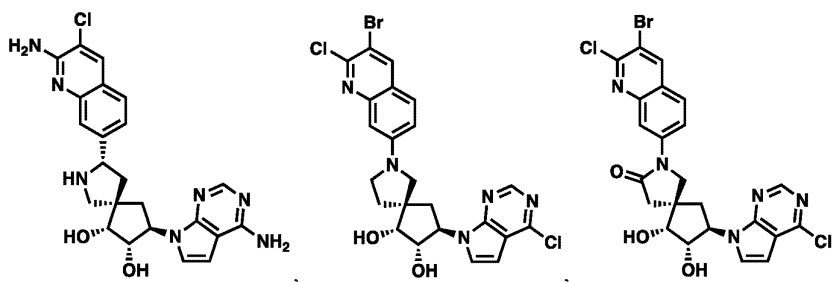
30



40



50



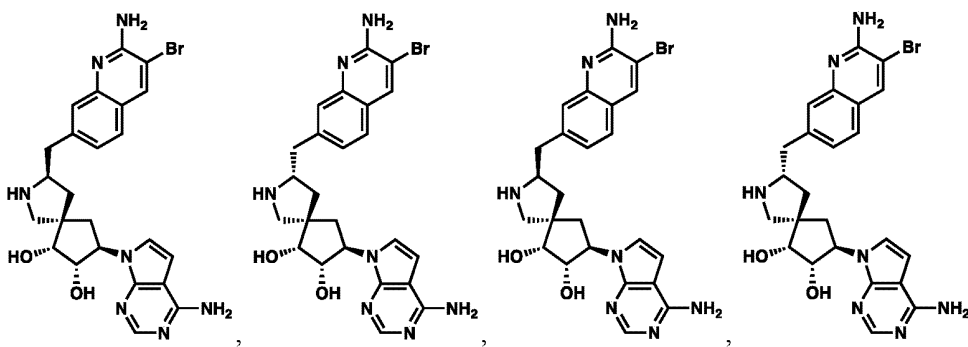
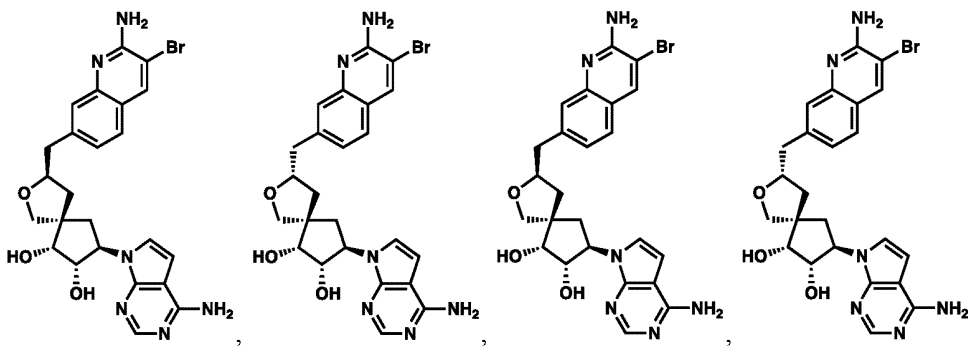
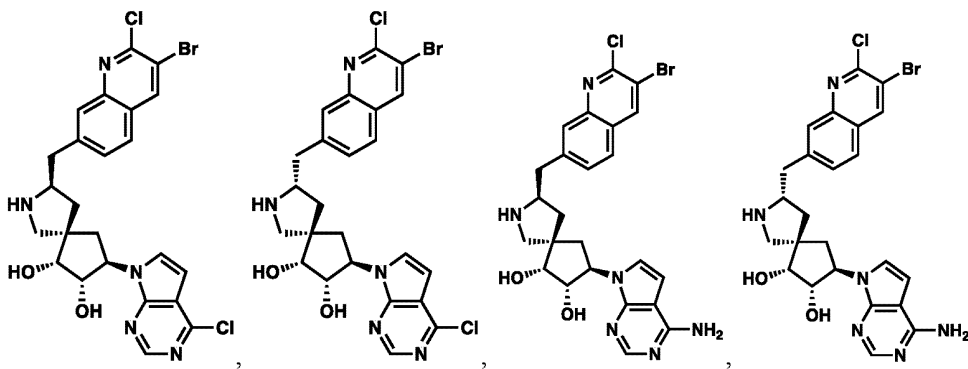
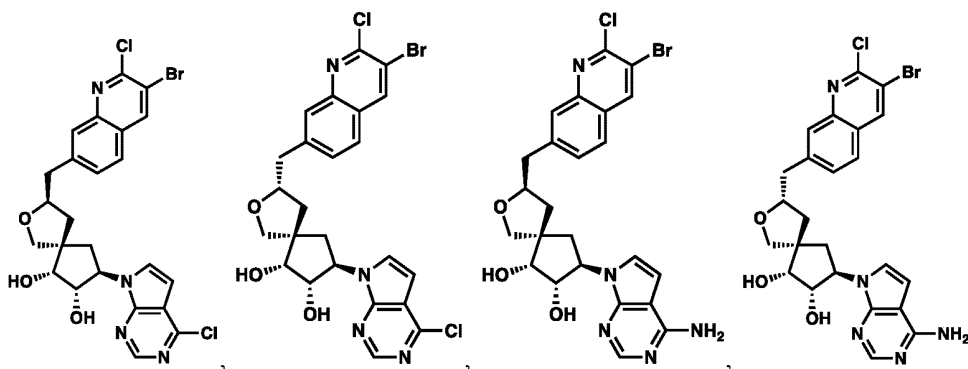
10

20

30

40

50



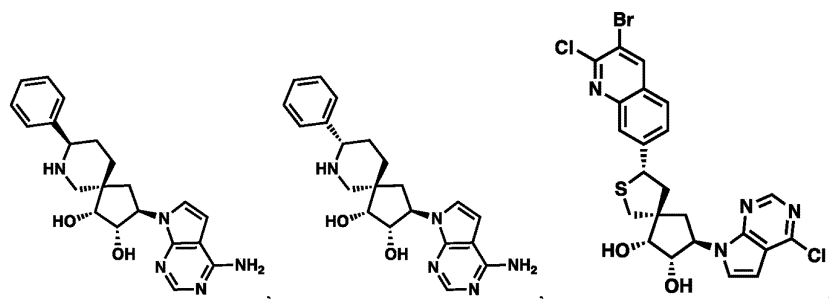
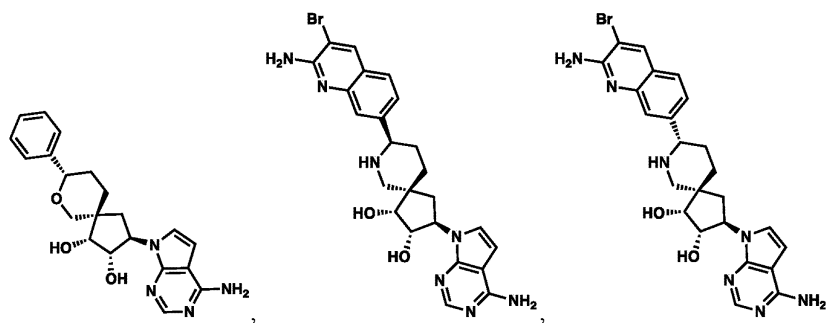
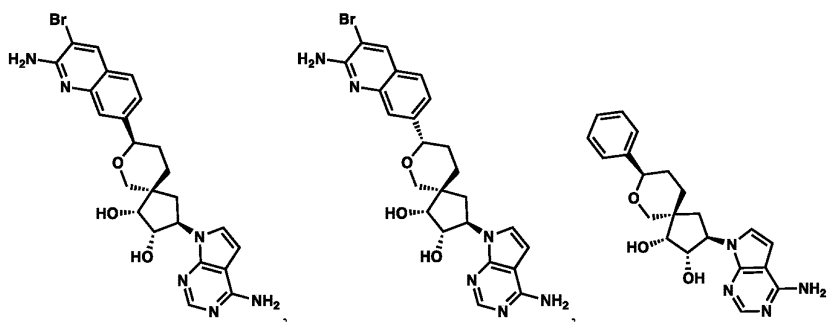
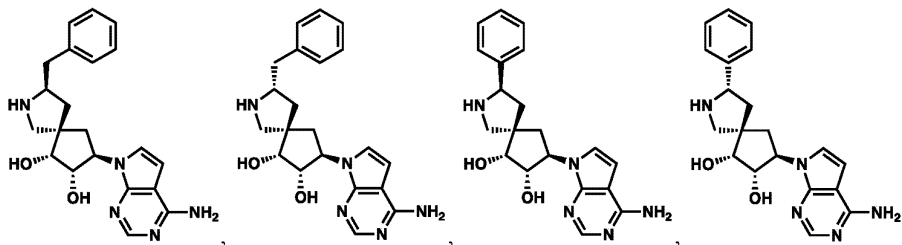
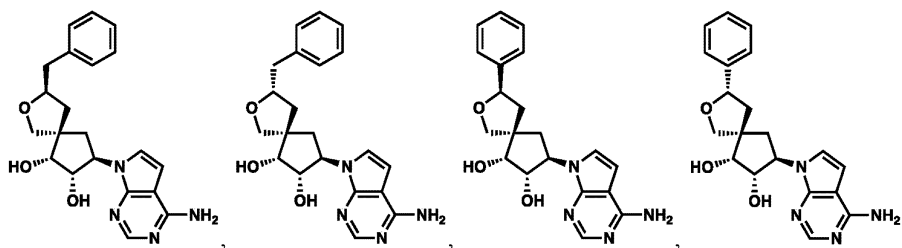
10

20

30

40

50



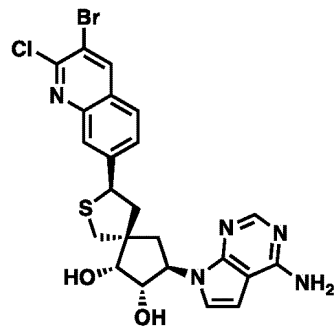
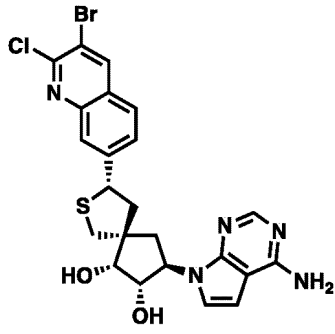
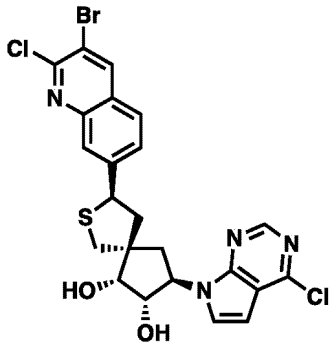
10

20

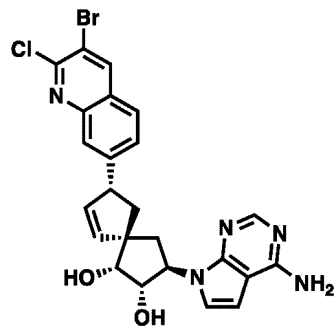
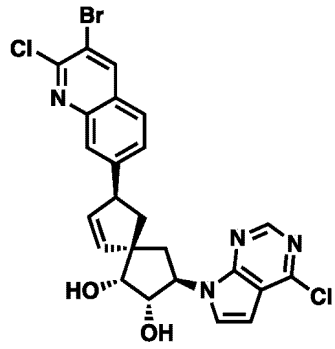
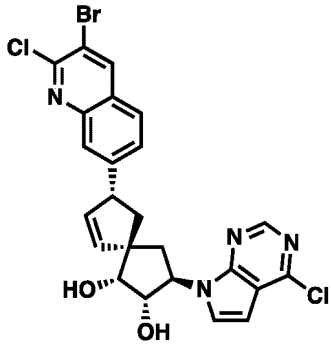
30

40

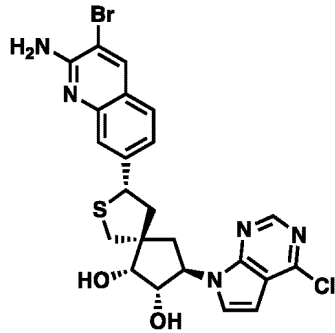
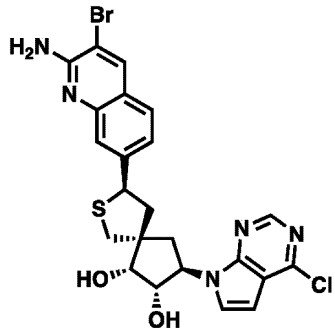
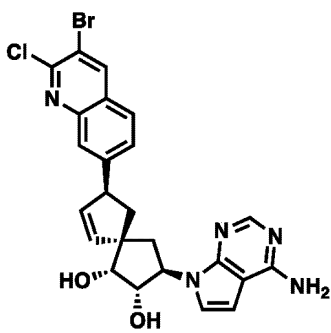
50



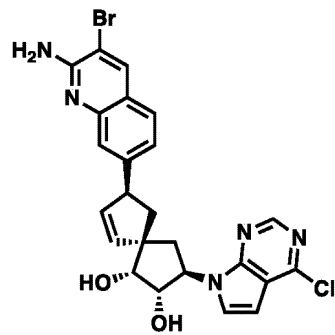
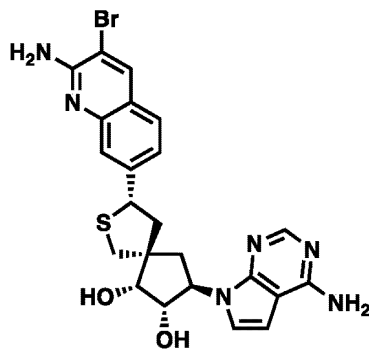
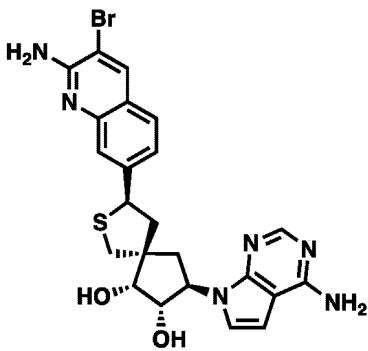
10



20

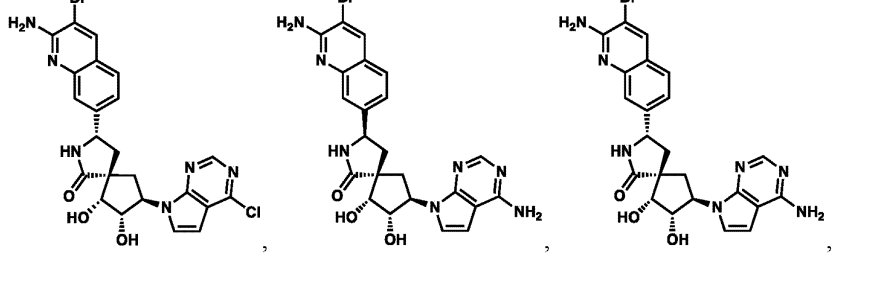
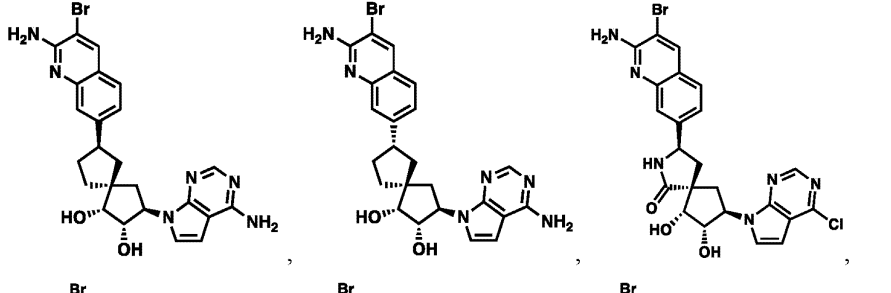
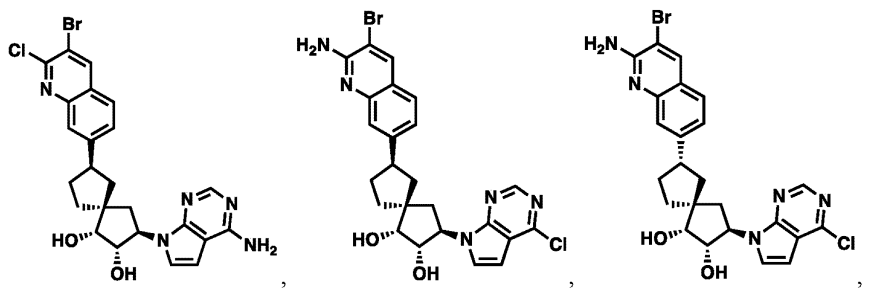
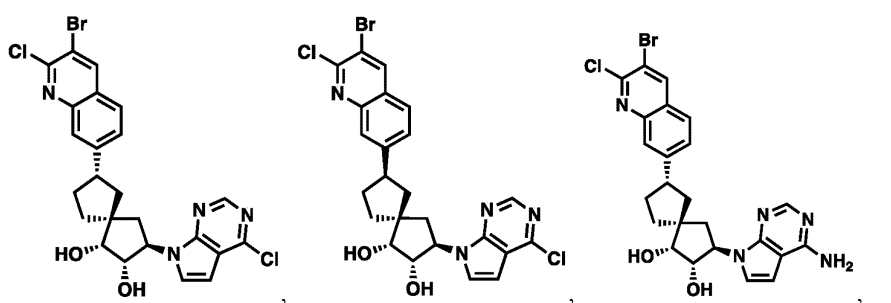
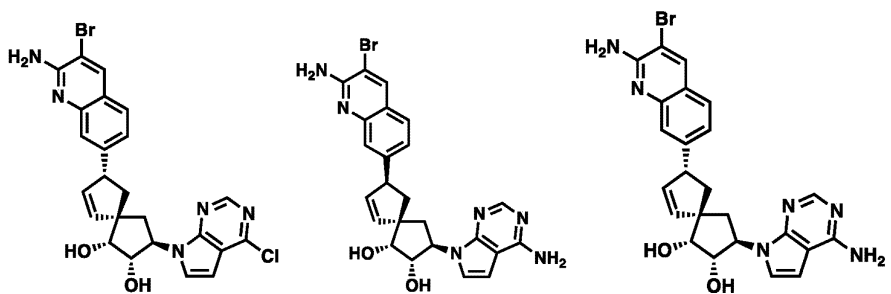


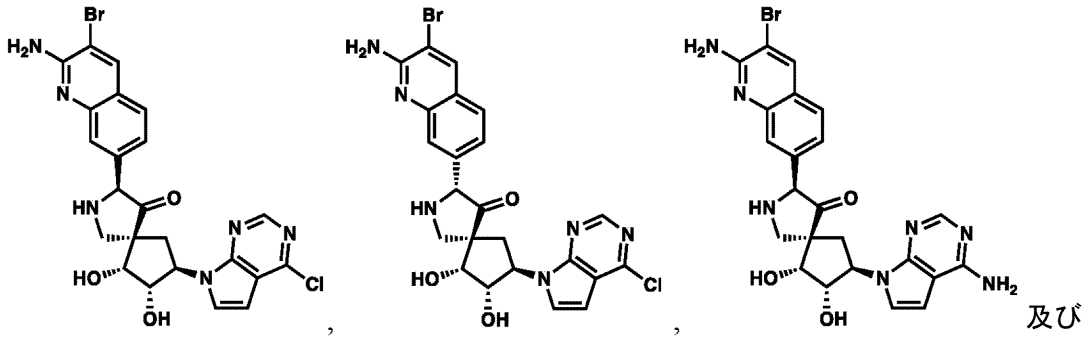
30



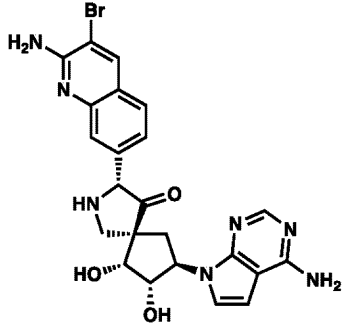
40

50





10



20

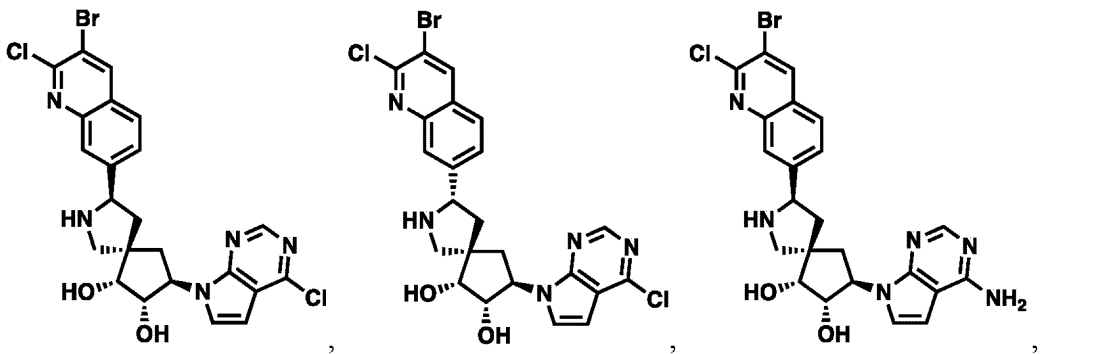
から選択される構造を有する式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0125】

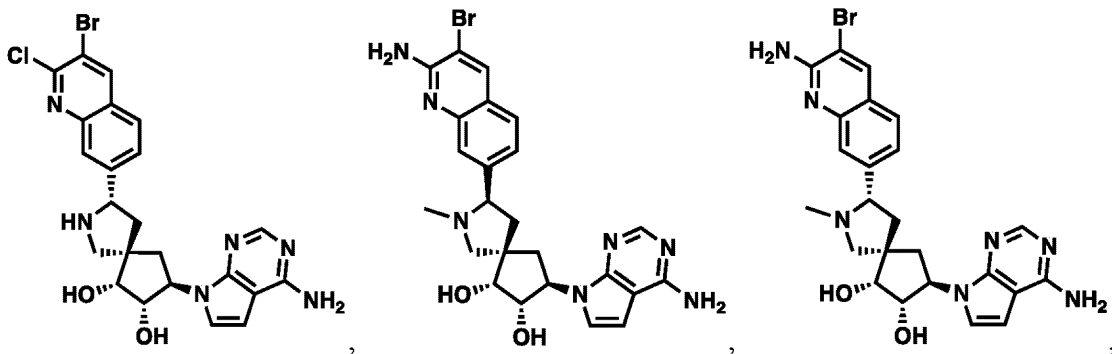
特定の態様において、化合物は、

【0126】

【化51】

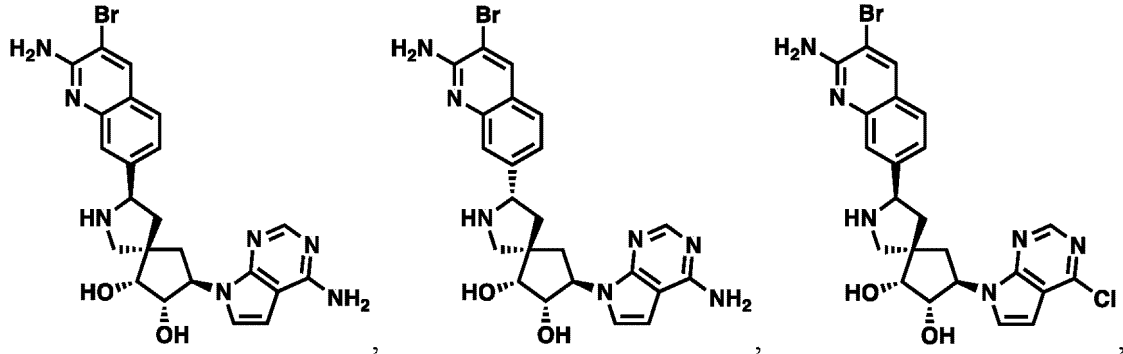


30

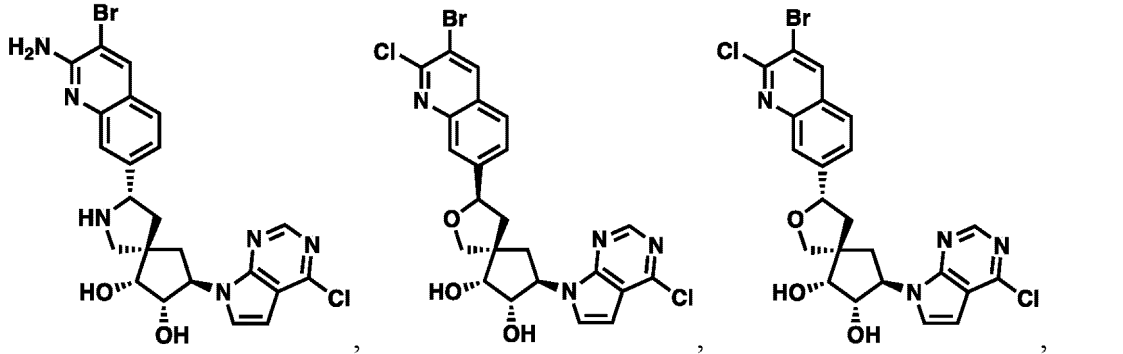


40

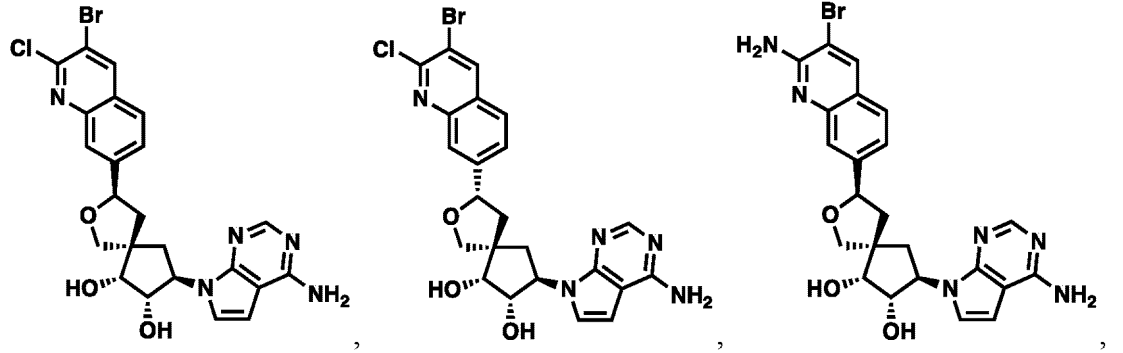
50



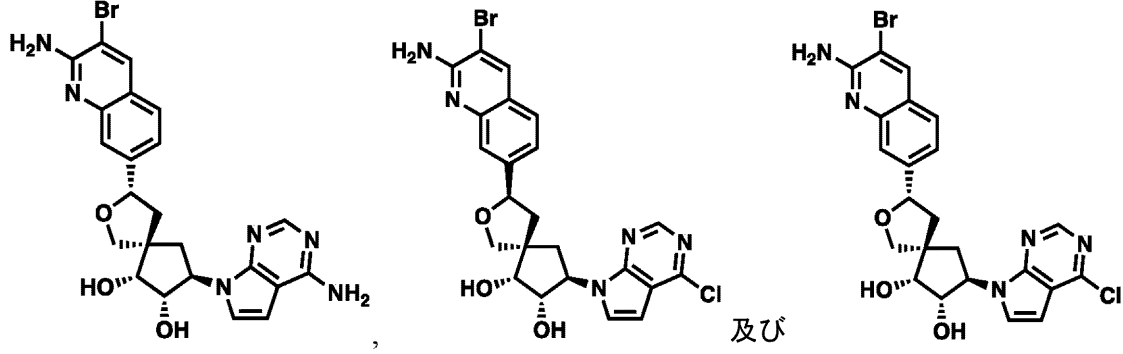
10



20



30



40

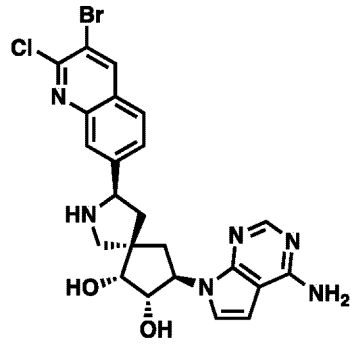
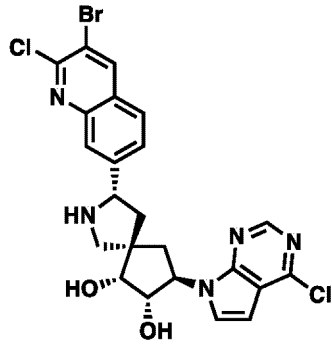
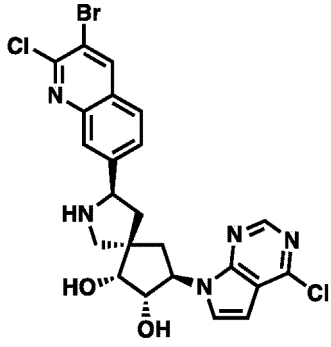
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 1 2 7 】

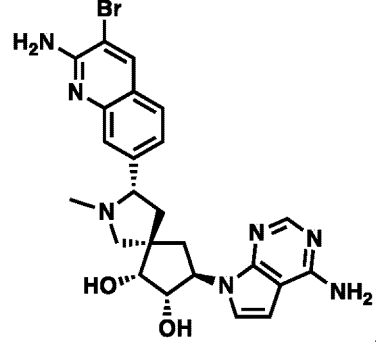
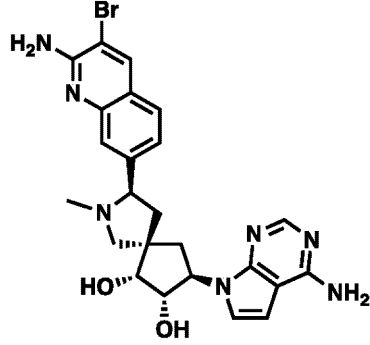
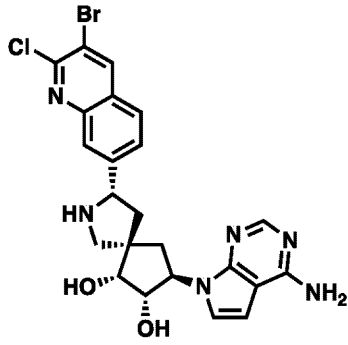
他の特定の態様において、化合物は、

【 0 1 2 8 】

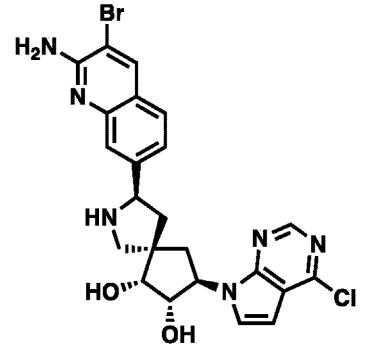
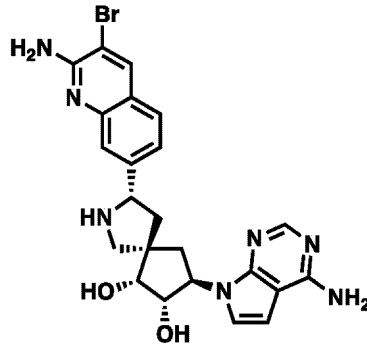
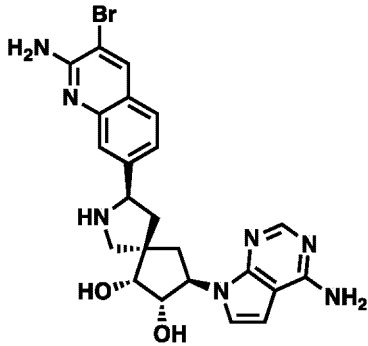
【化52】



10

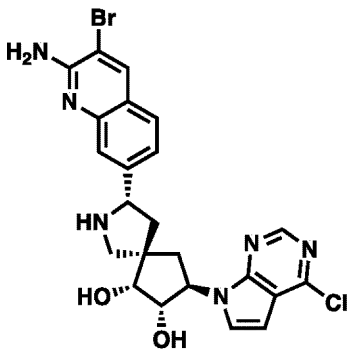


20



及び

30



40

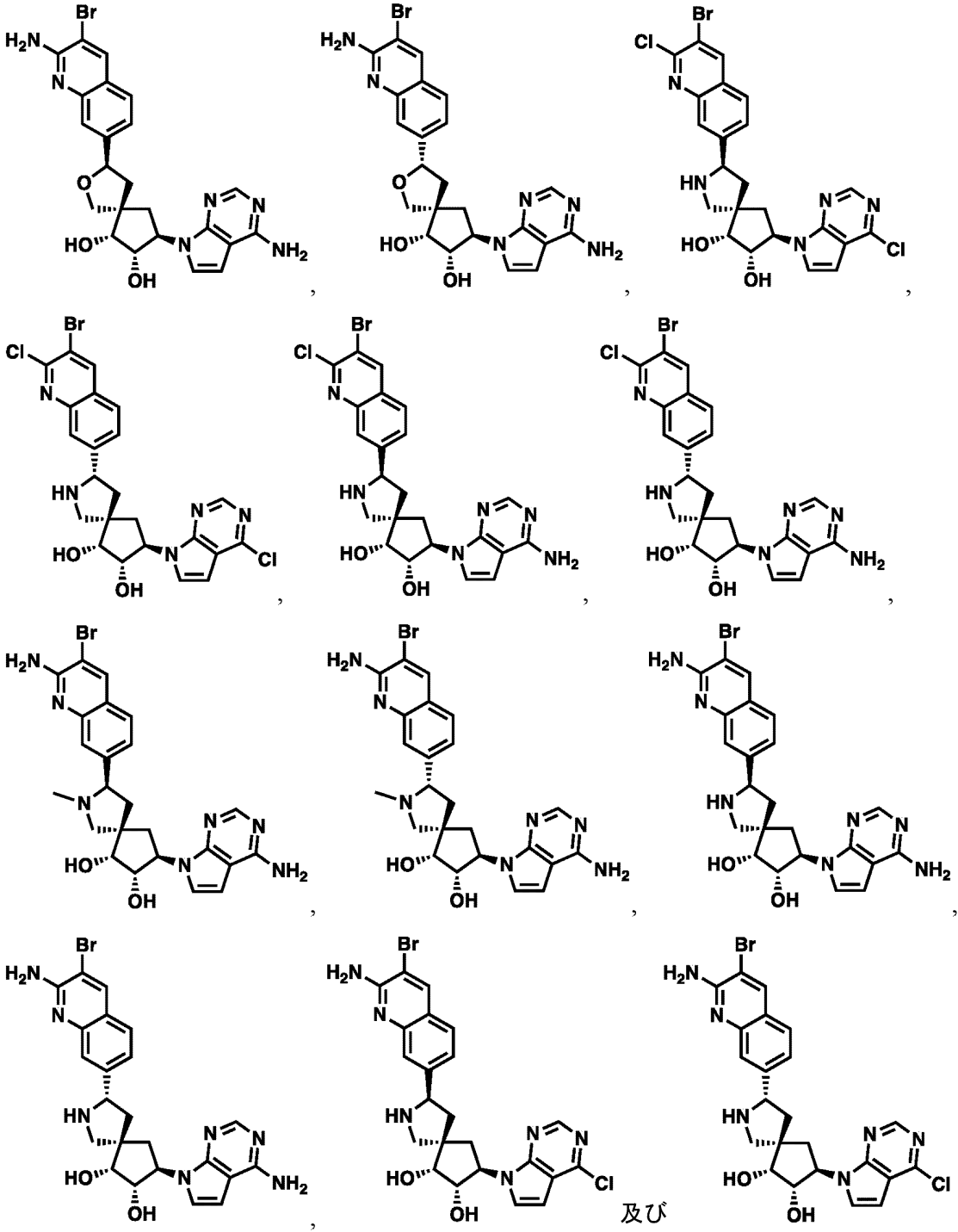
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0129】

他の特定の態様において、化合物は、

【0130】

【化53】



10

20

30

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

40

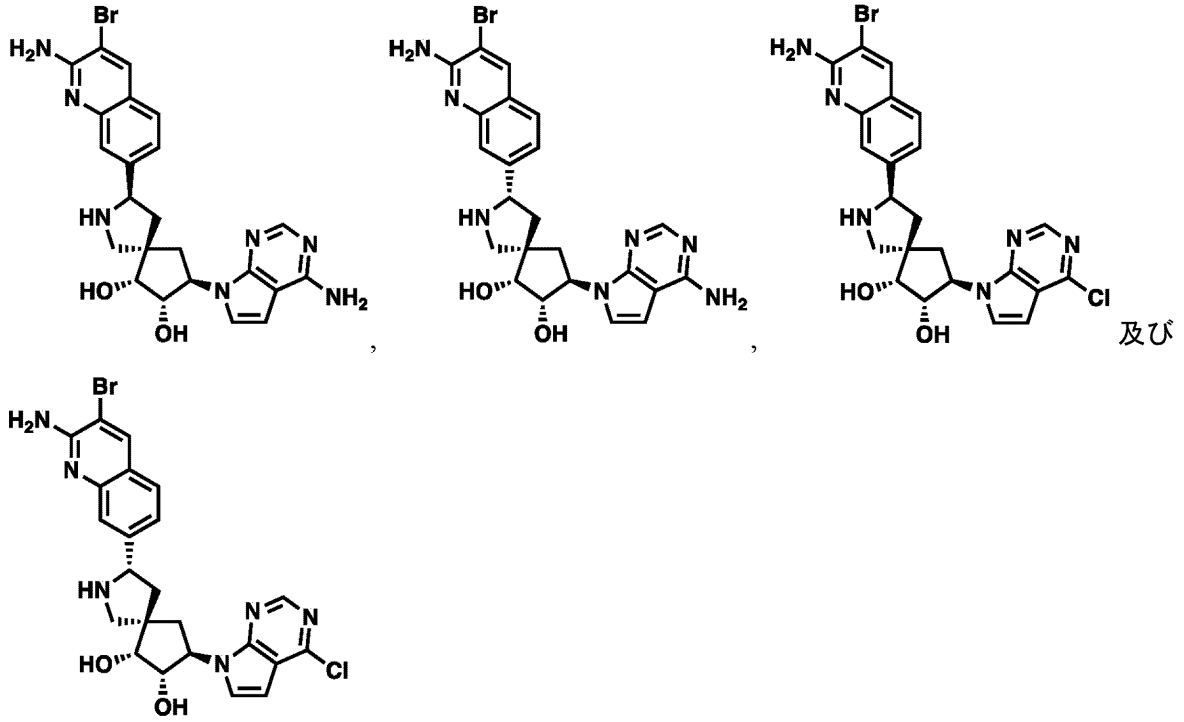
【0131】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0132】

50

【化54】



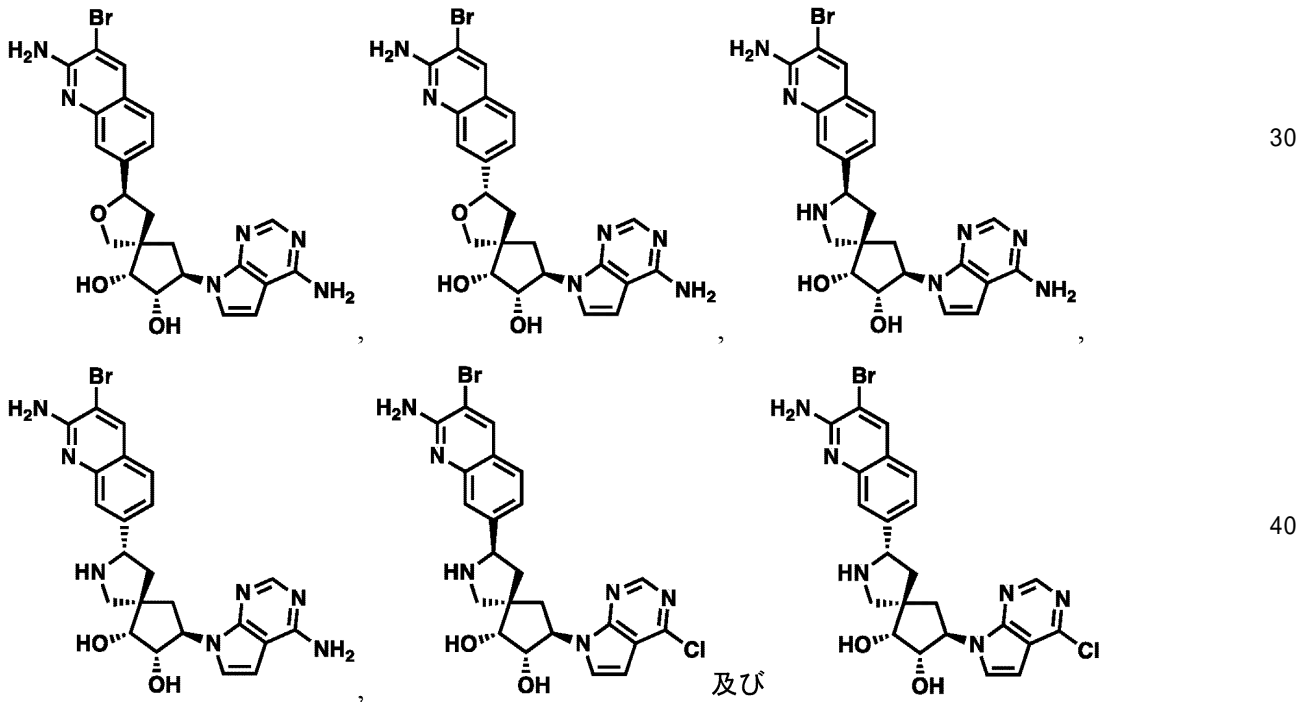
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0133】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0134】

【化55】



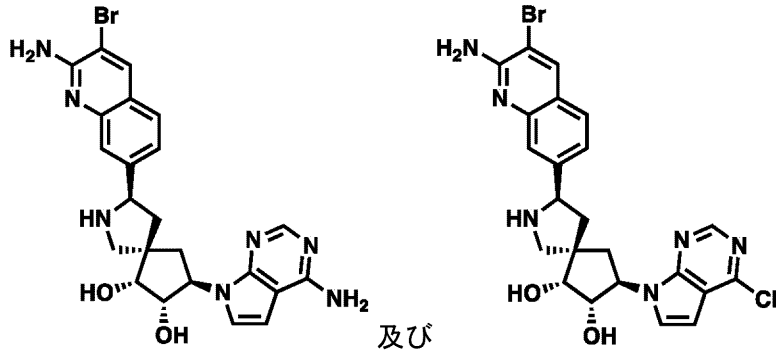
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0135】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0136】

【化56】



10

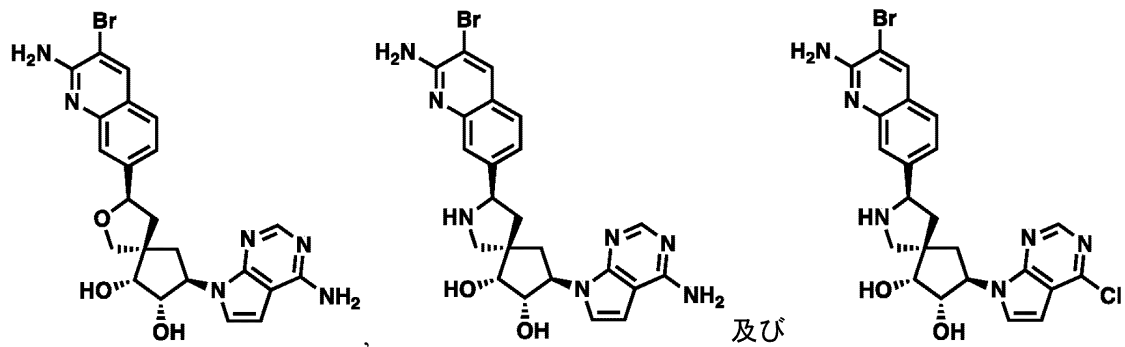
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0137】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0138】

【化57】



20

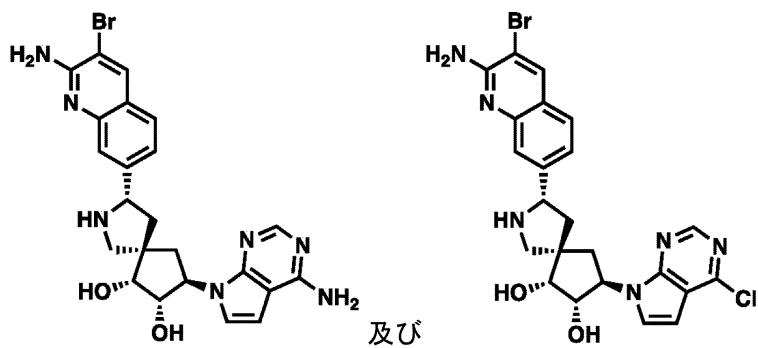
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0139】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0140】

【化58】



40

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

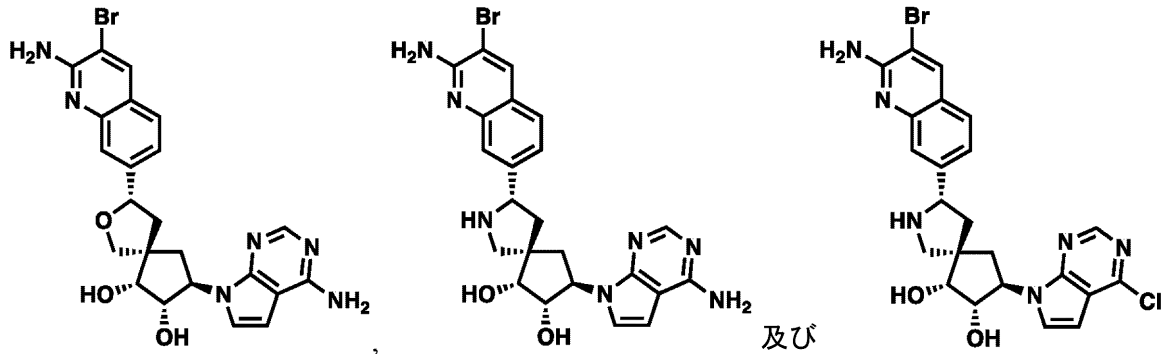
【0141】

さらに他の特定の態様において、化合物は、

【0142】

50

【化59】



10

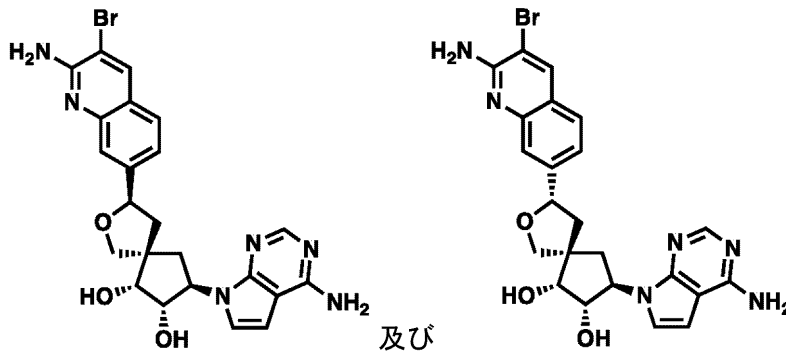
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0143】

さらに他の態様において、化合物は、

【0144】

【化60】



20

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0145】

特定の態様において、化合物は表2から選択される。

【0146】

ある特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載の化合物のいずれか、及び薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0147】

例示的処置/使用方法

本明細書に記載されている化合物はPRMT5のインヒビターであり、したがって、基礎病理が(少なくとも部分的に)PRMT5又はその通常の活性の異常調節により媒介される疾患を処置するのに有用であり得る。このような疾患としては、がん、及び転写、細胞増殖、アポトーシス、又は分化の障害が存在する他の疾患が挙げられる。

40

【0148】

ある特定の実施形態において、それを必要とする対象におけるがんを処置する方法は、有効量の本明細書に記載の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む。例えば、がんは、癌腫(例えば子宮内膜、膀胱、乳房、結腸の癌腫(例えば、結腸直腸癌、例えば結腸腺癌及び結腸腺腫))、肉腫(例えばカポジ肉腫、骨肉腫、間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫又は横紋筋肉腫など)、腎臓、表皮、肝臓、肺(例えば腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓(例えば膵外分泌癌)、胃、子宮頸部、甲状腺、鼻、頭頸部、前立腺、及び皮膚(例えば扁平上皮癌)、ヒト乳がん(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳がん、乳房の浸潤性管腺癌、非類内膜乳がん)、家族性黒色腫、及び黒色腫から選択され得る。本発明の化合物で処置され得るがんの他の

50

例としては、リンパ系統の造血器腫瘍(例えば白血病、急性リンパ性白血病、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫)、並びに骨髄系統の造血器腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び前骨髄球性白血病が挙げられる。他のがんとしては、中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫又は神経鞘腫、精上皮腫、奇形癌、色素性乾皮症、網膜芽細胞腫、角化棘細胞腫、及び甲状腺濾胞がんが挙げられる。

【0149】

特定の実施形態において、処置されるがんは、結腸直腸がん、頭頸部がん、膵臓がん、肉腫、黒色腫、骨髄腫、リンパ腫、肺がん(非小細胞肺がん及び小細胞肺がんを含む)、乳がん、卵巣がん、肝臓がん、胃がん、子宮内膜がん、腎臓がん、膀胱がん、並びに急性骨髄性白血病から選択される。

10

【0150】

より具体的な実施形態において、処置されるがんは、結腸直腸がん、頭頸部がん、膵臓がん、肉腫、黒色腫、骨髄腫、リンパ腫、非小細胞肺がん、乳がん、卵巣がん、肝臓がん、胃がん、膀胱がん、及び急性骨髄性白血病から選択される。

【0151】

いくつかの態様において、対象は哺乳動物、例えばヒトである。

【0152】

細胞においてPRMT5を阻害する方法であって、PRMT5酵素が前記細胞において阻害されるように、前記細胞を、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩のいずれかと接触させるステップを含む方法が、さらに本明細書中に開示される。例えば、細胞はがん細胞である。好ましい実施形態において、細胞の増殖が阻害されるか、又は細胞死が誘導される。

20

【0153】

対象におけるPRMT5の阻害により処置され得る疾患(例えばPRMT5の発現の増加を特徴とする疾患)を処置する方法であって、そのような処置の必要性が認識された対象に、有効量の本明細書に記載の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩のいずれかを投与するステップを含む方法が、さらに本明細書中に開示される。PRMT5の阻害により処置され得る疾患(例えばPRMT5の発現の増加を特徴とする疾患)としては、例えば、がん、代謝性疾患及び血液疾患が挙げられる。さらなる例示的疾患としては、結腸直腸がん、頭頸部がん、膵臓がん、肉腫、黒色腫、骨髄腫、リンパ腫、肺がん(非小細胞肺がん及び小細胞肺がんを含む)、乳がん、卵巣がん、肝臓がん、胃がん、子宮内膜がん、腎臓がん、膀胱がん、並びに急性骨髄性白血病が挙げられる。

30

【0154】

処置方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。個々の実施形態は、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することによって、上述の障害又は疾患のいずれか1つを処置する方法を含む。

40

【0155】

ある特定の実施形態は、対象におけるPRMT5活性をモジュレートする方法であって、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む方法を含む。追加の実施形態は、PRMT5により媒介される障害又は疾患の処置を必要とする対象におけるPRMT5により媒介される障害又は疾患の処置のための方法であって、有効量の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va若しくはVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む方法を提供する。本発明の他の実施形態は、PRMT5により媒介される障害又は疾患の処置を必要とする対象におけるPRMT5により媒介される障害又は疾患を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含み、障害又は疾患が、PRMT5活性

50

を活性化する遺伝子の異常がある癌腫から選択される、方法を提供する。これらには、限定するものではないが、がんが含まれる。

【0156】

本発明はまた、PRMT5により媒介される障害又は疾患の処置のための本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【0157】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、PRMT5により媒介される障害又は疾患の処置に使用される。

【0158】

本方法のさらに他の実施形態は、医薬として使用するための式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va又はVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0159】

本方法のさらに他の実施形態は、PRMT5により媒介される障害又は疾患の処置のための医薬の製造における、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va又はVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を包含する。

【0160】

本発明の特定の実施形態は、表1に列挙される化合物を含む。識別数字(「化合物」)、化学構造(「構造」)、化合物を合成するために使用される例示的方法(「方法」)、並びに測定される場合の、及びその化合物のジアステレオマーと比較した、クロマトグラフィー分離プロセスにおける溶出順序(「溶出」)が、表1において各化合物について開示されている。

20

【0161】

本発明の特定の実施形態は式IVの化合物を含み、式中、V、X₁、X₂、Y₂、Z、R₁、R₂、及びR_bは、各化合物について表2に列挙されるように定義される。

【0162】

30

40

50

【表 1】

表 1.

化合物	構造	方法	溶出
1		1	2
2		1	1
3		1	2
4		1	1
5		1	1

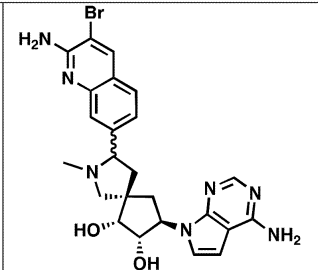
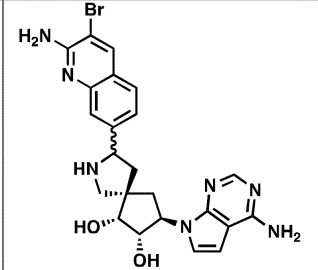
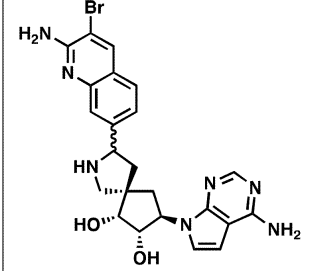
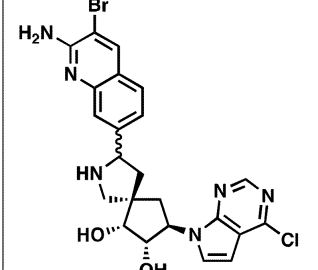
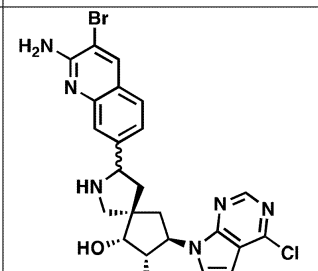
10

20

30

40

50

6		1	2
7		1	1
8		1	2
9		1	1
10		1	2

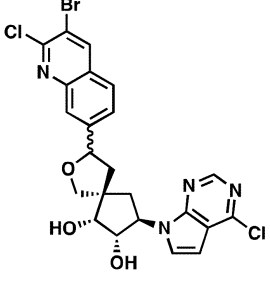
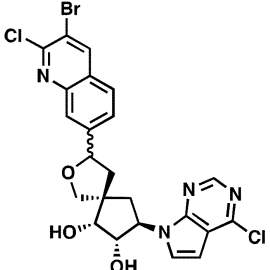
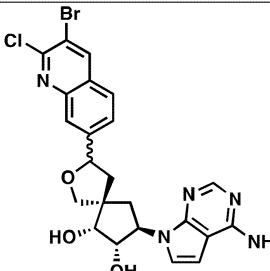
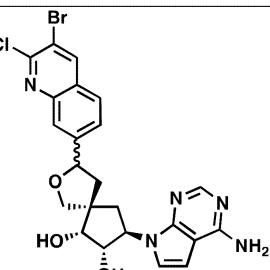
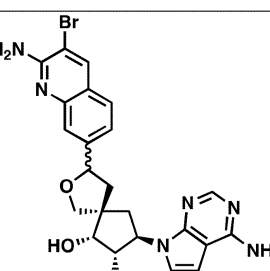
10

20

30

40

50

11		2	
12	 <p data-bbox="638 537 782 604">化合物11の エピマー</p>	2	
13		2	
14	 <p data-bbox="638 1120 782 1187">化合物13の エピマー</p>	2	
15		2	1

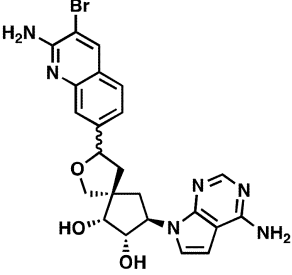
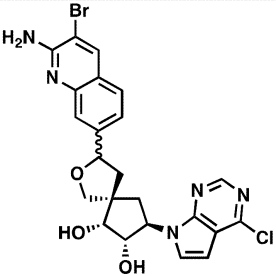
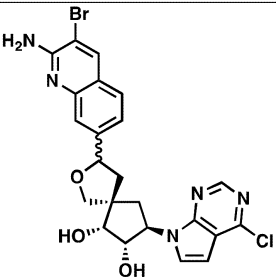
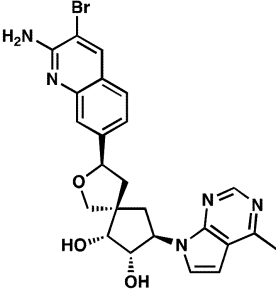
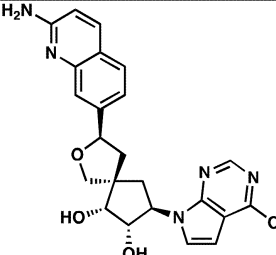
10

20

30

40

50

16		2	2
17		2	
18	 <p style="text-align: center;">化合物17の エピマー</p>	2	
19		2	
20		2	

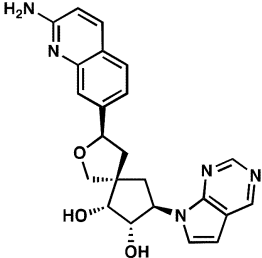
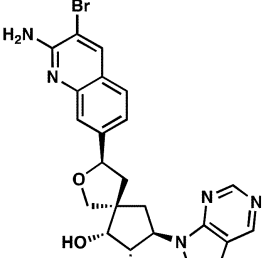
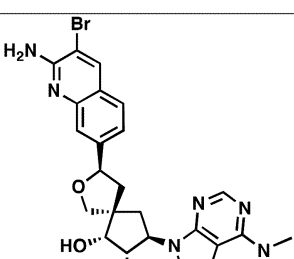
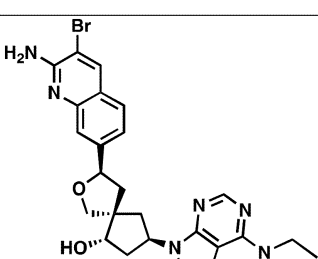
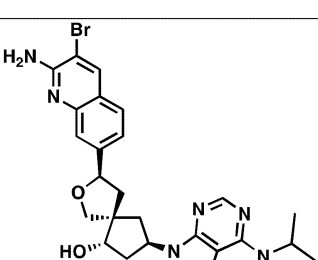
10

20

30

40

50

21		2	
22		2	
23		2	
24		2	
25		2	

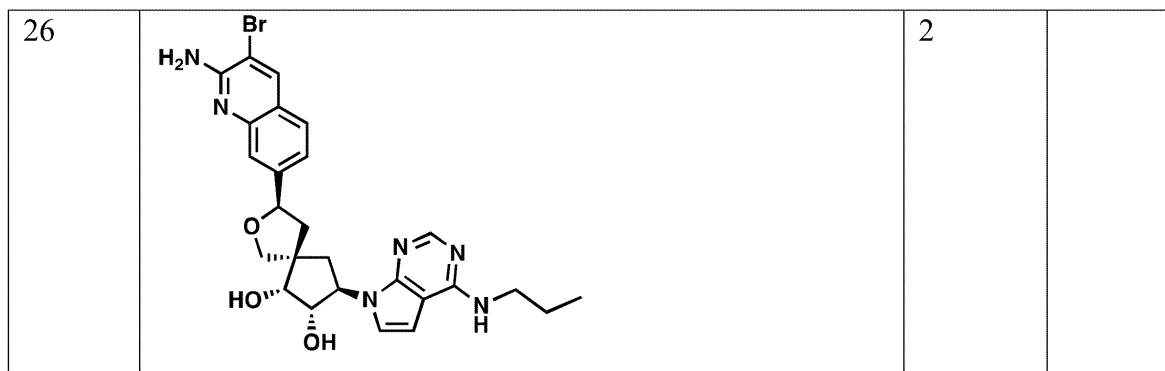
10

20

30

40

50



10

【 0 1 6 3 】

【表 2】

V	X ₁	X ₂	Y ₂	Z	R ₁	R ₂	R _b
CH	CH	CH	CH ₂	CH ₂	H	H	F
CH	CH	N	CH ₂	CH ₂	NH ₂	Br	NH ₂
CH	CH	N	CH ₂	O	Br	Cl	Cl
CH	N	CH	NH	N(H)	N(CH ₃) ₂	NH ₂	H
N	CH	CH	CH ₂	CH ₂	F	Cl	N(CH ₃) ₂
CH	CH	CH	O	O	H	H	NH ₂
CH	N	N	O	CH ₂	NH ₂	Cl	N(H)CH ₃
N	CH	N	O	O	NH ₂	Cl	N(H)CH ₃
N	N	CH	S	N(H)	N(H)CH ₃	H	F
N	CH	N	NH	CH ₂	F	Br	F
N	N	N	CH ₂	O	Br	F	N(CH ₃) ₂
CH	CH	N	NH	CH ₂	Br	N(H)CH ₃	N(CH ₃) ₂
N	N	N	S	CH ₂	Cl	N(H)CH ₃	N(H)CH ₃

20

30

40

50

N N CH N(CH3) O N(H)CH3 N(CH3)2 N(H)CH3	
CH CH CH S O Cl H Cl	
N CH N CH2 N(H) F F N(CH3)2	
CH CH CH O O NH2 NH2 N(CH3)2	
CH CH N S CH2 H NH2 N(H)CH3	
CH CH N NH O F N(H)CH3 Br	
CH N CH S CH2 Br H H	
CH N CH NH CH2 H NH2 N(H)CH3	
CH CH N CH2 N(H) Cl H H	10
N N CH O N(H) Cl H N(CH3)2	
N CH N CH2 N(H) H NH2 Cl	
CH N N O O Cl NH2 Br	
N CH CH O O NH2 Br NH2	
N CH CH O CH2 Br H Br	
N N CH CH2 N(H) NH2 H N(H)CH3	
CH N CH S CH2 NH2 N(CH3)2 Br	
N CH N S N(H) NH2 NH2 Cl	
N CH N N(CH3) N(H) H H N(H)CH3	
N N CH O CH2 Br H Br	
CH CH N N(CH3) CH2 F NH2 N(H)CH3	20
N CH N S O H F F	
CH CH CH S N(H) H H F	
CH CH N N(CH3) CH2 NH2 Cl N(CH3)2	
N CH CH S O Br NH2 N(CH3)2	
CH CH CH O N(H) N(H)CH3 Cl NH2	
N N N S CH2 Br Cl Br	
CH N CH N(CH3) N(H) Cl N(H)CH3 NH2	
N N CH NH O N(CH3)2 H Cl	
N N CH O CH2 N(CH3)2 N(H)CH3 N(H)CH3	
CH CH N N(CH3) N(H) H N(H)CH3 F	
CH N N NH O NH2 Cl NH2	30
N CH CH O N(H) N(H)CH3 N(H)CH3 N(H)CH3	
N CH N N(CH3) N(H) NH2 NH2 Br	
CH CH N S N(H) H N(CH3)2 N(H)CH3	
N CH N S CH2 NH2 Br Cl	
CH CH CH S N(H) Br N(H)CH3 H	
CH N N S O NH2 Br NH2	
N CH CH O CH2 Br NH2 H	
CH N N NH N(H) N(CH3)2 Br H	
CH CH CH S CH2 N(H)CH3 H F	
CH N CH S O N(H)CH3 NH2 F	
N N CH S O N(CH3)2 N(CH3)2 NH2	40

CH N CH O O Br F Cl
N CH CH N(CH3) O N(CH3)2 H N(CH3)2
CH CH N CH2 O N(H)CH3 H Br
CH N CH NH N(H) Br NH2 Br
CH N N N(CH3) O NH2 Cl H
N N N CH2 N(H) N(H)CH3 Br N(H)CH3
CH N N N(CH3) N(H) H Br NH2
N CH CH CH2 CH2 H N(CH3)2 NH2
N CH N S N(H) F Br H
N CH CH O CH2 NH2 H Br
CH CH CH NH N(H) H NH2 Br
CH CH N S CH2 H Cl F
CH CH N CH2 N(H) H NH2 N(H)CH3
CH CH CH O N(H) Br H Cl
CH CH CH O N(H) NH2 H N(CH3)2
CH N CH CH2 N(H) F N(H)CH3 N(CH3)2
CH CH N O N(H) Cl F F
N N N O N(H) F N(CH3)2 F
CH CH CH S N(H) H N(H)CH3 F
CH CH N NH N(H) NH2 N(CH3)2 N(H)CH3
N N CH NH O F N(CH3)2 N(H)CH3
N N N NH CH2 NH2 N(CH3)2 N(H)CH3
CH N N S N(H) F Cl F
CH N CH S O Br N(CH3)2 N(H)CH3
CH CH N O O N(CH3)2 Br N(CH3)2
N N CH S N(H) Cl N(CH3)2 N(H)CH3
N N CH O N(H) Br Cl N(H)CH3
N CH N NH CH2 Cl Br Cl
N CH N N(CH3) O F F F
CH CH N NH N(H) Cl NH2 Cl
CH CH CH S CH2 H NH2 F
N CH CH NH N(H) N(CH3)2 F Br
N CH N NH O N(CH3)2 Br N(H)CH3
CH CH N NH O Cl NH2 N(H)CH3
CH CH CH N(CH3) CH2 NH2 Cl F
CH N N CH2 O H Cl NH2
CH N N O CH2 H F N(CH3)2
CH CH N NH O Cl Br Cl
CH N CH N(CH3) N(H) NH2 N(CH3)2 H
CH N N CH2 CH2 F N(H)CH3 F
CH N CH CH2 O Br H H
N N CH O O NH2 Br H

10

20

30

40

50

N CH N NH N(H) Br F Br
CH CH CH N(CH3) CH2 N(H)CH3 Cl N(CH3)2
N N N CH2 O Cl N(H)CH3 NH2
CH CH CH NH CH2 N(H)CH3 Cl H
CH N N N(CH3) CH2 N(H)CH3 H NH2
CH N CH CH2 O N(H)CH3 F H
N N CH S O N(H)CH3 NH2 F
N CH CH NH O Cl N(CH3)2 NH2
CH CH N S O H NH2 N(CH3)2
CH N N S O H F Br
N N N CH2 N(H) NH2 H Cl
CH N CH CH2 N(H) H N(CH3)2 Cl
N CH N S O Cl F H
N CH N CH2 N(H) Br NH2 N(CH3)2
N CH N NH O NH2 Br N(CH3)2
N CH CH CH2 O N(CH3)2 F N(H)CH3
N N N O N(H) Br F Br
CH CH CH S CH2 NH2 NH2 N(CH3)2
CH CH N NH O N(H)CH3 N(CH3)2 Cl
N N N N(CH3) N(H) H NH2 Br
CH CH CH S CH2 H NH2 N(CH3)2
CH N CH S CH2 Br Cl N(H)CH3
N N CH O O H F Br
N N N NH O Br H N(H)CH3
CH CH CH S CH2 N(H)CH3 Br NH2
CH CH N N(CH3) N(H) Cl N(CH3)2 N(H)CH3
N CH CH O CH2 H Br NH2
N N CH NH CH2 NH2 F N(H)CH3
N N N NH N(H) F F N(H)CH3
N N N NH CH2 N(CH3)2 F F
CH CH CH NH O H N(H)CH3 N(CH3)2
CH CH N N(CH3) CH2 Br NH2 F
N N CH S CH2 F Br N(CH3)2
CH CH N NH N(H) F N(CH3)2 N(H)CH3
CH CH CH N(CH3) CH2 N(H)CH3 F NH2
N CH N N(CH3) O F H H
CH CH CH S N(H) N(CH3)2 N(CH3)2 N(H)CH3
CH N CH S O Br F Cl
N CH CH S N(H) N(CH3)2 H H
N N CH O CH2 Br N(CH3)2 NH2
N N N S N(H) H Cl Cl
N N CH S N(H) H NH2 NH2

10

20

30

40

50

N N N S O NH2 N(H)CH3 N(H)CH3	
CH N CH S N(H) N(H)CH3 Cl N(H)CH3	
N CH N NH N(H) Cl Cl Br	
N CH CH CH2 O Cl F H	
N N N CH2 N(H) NH2 F NH2	
CH CH CH S CH2 H Cl N(CH3)2	
N N N S CH2 Br N(H)CH3 N(CH3)2	
CH CH N CH2 N(H) Cl Cl N(H)CH3	
N N N O N(H) NH2 NH2 Cl	10
CH N CH NH O H Cl N(CH3)2	
N CH CH N(CH3) CH2 F Cl N(H)CH3	
N N CH S CH2 Cl F N(H)CH3	
CH N CH N(CH3) O Br F NH2	
CH CH N O CH2 Br N(H)CH3 NH2	
N N N O O N(H)CH3 Br F	
CH CH CH N(CH3) O Cl Br N(CH3)2	
CH CH N O N(H) H N(CH3)2 H	
CH CH N NH N(H) Cl Br N(H)CH3	
CH N CH O O H N(H)CH3 N(H)CH3	
CH N CH O O N(H)CH3 F N(CH3)2	20
CH N N N(CH3) O Br H Cl	
N CH CH NH O NH2 Cl NH2	
N CH N N(CH3) O H N(CH3)2 F	
N N N CH2 O N(CH3)2 NH2 N(CH3)2	
CH CH CH N(CH3) O NH2 NH2 Br	
CH CH N NH CH2 Br F N(CH3)2	
N CH CH NH O Br Br H	
N CH N NH N(H) F Br H	
N N N N(CH3) N(H) F Cl N(H)CH3	
N N CH S CH2 F Cl NH2	
N N N NH O Br N(CH3)2 N(CH3)2	30
N N CH CH2 O N(CH3)2 H H	
CH CH CH NH N(H) N(CH3)2 NH2 N(CH3)2	
N N CH S N(H) Cl F Cl	
N N CH CH2 O H F NH2	
N N N S O N(H)CH3 N(H)CH3 N(H)CH3	
N CH N NH O N(H)CH3 Br F	
CH N N S N(H) N(H)CH3 NH2 H	
N CH N O O Cl H H	
CH N CH N(CH3) O N(H)CH3 F Br	
N N CH O O N(CH3)2 F N(CH3)2	
N N CH N(CH3) O NH2 F N(CH3)2	40

CH N CH S N(H) H N(CH3)2 H
N CH CH S O H H NH2
N N CH O O Br Cl F
CH CH CH S O Br N(CH3)2 H
N CH CH N(CH3) N(H) N(CH3)2 N(H)CH3 Br
N N CH S O H N(CH3)2 N(CH3)2
N N N S CH2 F N(CH3)2 N(H)CH3
N CH N NH CH2 Br NH2 N(H)CH3
CH N N N(CH3) N(H) Br F Cl
CH CH N S N(H) NH2 N(H)CH3 NH2
CH CH CH O CH2 NH2 H Br
CH CH CH NH CH2 N(H)CH3 H Cl
CH N CH S O Br N(CH3)2 NH2
CH N N S CH2 Cl N(H)CH3 N(H)CH3
CH CH CH NH CH2 Cl H NH2
CH CH N NH N(H) Cl F Cl
CH N N CH2 CH2 N(CH3)2 H Br
CH CH CH NH O N(H)CH3 NH2 NH2
CH CH N O N(H) Br N(CH3)2 Br
CH CH N CH2 CH2 Cl NH2 H
CH N CH N(CH3) CH2 NH2 Cl Br
N CH CH CH2 O F N(H)CH3 Br
N CH CH S N(H) F N(H)CH3 F
N CH CH O CH2 N(CH3)2 F Cl
N N CH N(CH3) N(H) N(CH3)2 Cl H
N CH N S CH2 F N(CH3)2 F
CH N CH N(CH3) CH2 NH2 Cl F
CH N CH CH2 CH2 F NH2 NH2
N CH N CH2 N(H) Cl N(H)CH3 NH2
N CH CH N(CH3) CH2 Br N(CH3)2 N(CH3)2
CH CH N O CH2 F F N(CH3)2
CH N CH S N(H) Cl Br Cl
N N N CH2 CH2 H F N(CH3)2
N CH N NH O Br H NH2
CH N N S CH2 H Br H
CH CH N O N(H) NH2 Cl F
N N CH N(CH3) O Br H F
N N N S N(H) N(CH3)2 H N(CH3)2
N CH CH NH CH2 N(H)CH3 F Cl
N CH N O N(H) N(H)CH3 NH2 NH2
N CH N O N(H) N(H)CH3 Br N(H)CH3
N N CH S N(H) N(CH3)2 N(CH3)2 Cl

10

20

30

40

50

CH N N O O N(CH3)2 H F	
N N CH NH N(H) Cl NH2 N(H)CH3	
CH N CH O O N(CH3)2 Br Br	
N CH CH N(CH3) CH2 Cl H NH2	
CH N CH NH CH2 Br N(H)CH3 Br	
N N CH CH2 O Cl F H	
CH CH CH S O Br N(H)CH3 NH2	
N N CH S O NH2 Br Cl	
N N N S O NH2 H Cl	10
CH N CH CH2 N(H) Cl NH2 N(H)CH3	
CH N CH N(CH3) CH2 NH2 N(CH3)2 N(H)CH3	
CH CH N NH N(H) NH2 Br NH2	
CH CH N CH2 N(H) Cl NH2 Br	
N CH N S CH2 N(H)CH3 Cl F	
N CH N NH CH2 NH2 N(CH3)2 NH2	
N CH N NH CH2 N(CH3)2 NH2 N(CH3)2	
N CH CH CH2 CH2 Br N(H)CH3 H	
CH CH N N(CH3) N(H) N(H)CH3 H H	
CH N CH CH2 O N(CH3)2 Br Br	
N CH CH O CH2 Cl H N(CH3)2	20
N CH CH CH2 CH2 F Cl Cl	
CH N N S CH2 H Br NH2	
N N CH O N(H) H Cl Cl	
CH CH N O O Br N(CH3)2 N(CH3)2	
N N CH N(CH3) CH2 H Cl N(H)CH3	
N CH CH N(CH3) CH2 F N(H)CH3 NH2	
CH N CH N(CH3) O N(CH3)2 N(CH3)2 Br	
N CH CH N(CH3) N(H) F Cl N(H)CH3	
CH N CH CH2 CH2 H NH2 Cl	
N CH CH NH CH2 Br NH2 Br	
CH CH N O N(H) N(CH3)2 N(H)CH3 Br	30
N N CH NH N(H) Br N(H)CH3 N(H)CH3	
N CH N CH2 N(H) N(H)CH3 N(H)CH3 Cl	
N CH N O N(H) N(H)CH3 N(CH3)2 F	
N N CH CH2 N(H) F N(H)CH3 N(H)CH3	
N CH CH N(CH3) N(H) F N(CH3)2 H	
N CH CH N(CH3) O NH2 N(CH3)2 F	
N N CH NH N(H) Br N(H)CH3 F	
CH N N CH2 CH2 N(CH3)2 H F	
N N N S N(H) H N(CH3)2 N(CH3)2	
CH CH CH S O H H H	
N CH CH O N(H) H N(CH3)2 F	40

CH CH CH S CH2 NH2 H Cl	
N N N CH2 CH2 N(H)CH3 H H	
N CH CH O O NH2 N(H)CH3 NH2	
N N CH O N(H) N(CH3)2 H Cl	
CH N N S CH2 F F N(CH3)2	
CH CH CH O N(H) Br F F	
CH N N NH O N(H)CH3 F Cl	
N CH N CH2 N(H) Br Cl F	
CH N CH NH CH2 H H Br	
CH CH N CH2 CH2 N(H)CH3 N(H)CH3 F	10
N N CH NH O Br Br Br	
CH N CH N(CH3) CH2 H N(H)CH3 NH2	
CH CH CH CH2 CH2 F N(H)CH3 Br	
CH N CH NH CH2 N(H)CH3 F N(CH3)2	
N CH N CH2 N(H) N(H)CH3 Br H	
CH CH CH CH2 N(H) N(CH3)2 F N(H)CH3	
CH N N O CH2 N(CH3)2 NH2 H	
N CH N S N(H) N(CH3)2 F Cl	
N N N O O Cl NH2 N(H)CH3	
CH CH CH N(CH3) CH2 N(CH3)2 H N(CH3)2	20
CH CH N S N(H) H NH2 N(H)CH3	
N N CH N(CH3) O Br Cl NH2	
N N N CH2 CH2 N(CH3)2 N(H)CH3 N(H)CH3	
CH N CH CH2 CH2 N(H)CH3 N(H)CH3 N(H)CH3	
N CH N N(CH3) N(H) NH2 Cl F	
N CH N S O N(H)CH3 H Br	
N N N CH2 N(H) Br N(H)CH3 N(CH3)2	
CH N N S O N(CH3)2 Cl H	
CH CH N NH N(H) Br H Br	
CH CH N N(CH3) N(H) Cl F N(CH3)2	
N CH CH O CH2 N(H)CH3 H N(H)CH3	30
N N N CH2 CH2 Br Br F	
N N N CH2 N(H) H F H	
N CH CH CH2 O Br Cl NH2	
N N CH N(CH3) O N(CH3)2 F Cl	
N N CH S N(H) H Cl N(CH3)2	
CH N N NH CH2 N(H)CH3 N(CH3)2 N(H)CH3	
N CH N S N(H) N(H)CH3 NH2 N(CH3)2	
CH CH N N(CH3) CH2 NH2 Cl H	
CH CH CH NH CH2 F Cl N(H)CH3	
CH CH N O O NH2 H N(CH3)2	
CH CH N NH CH2 N(H)CH3 H Cl	40

CH CH N S CH2 Cl N(CH3)2 Br	
N CH CH S CH2 NH2 F Cl	
N N N S CH2 Br N(CH3)2 N(H)CH3	
N N CH S N(H) Br Cl F	
N N N N(CH3) CH2 N(CH3)2 H F	
CH N CH S N(H) F F H	
CH N CH N(CH3) N(H) N(CH3)2 Br Br	
CH N CH CH2 O NH2 H Br	
CH N N NH CH2 N(CH3)2 NH2 F	10
N N CH S CH2 F H F	
N CH CH O CH2 NH2 NH2 NH2	
N N N N(CH3) O NH2 N(H)CH3 N(CH3)2	
N CH CH N(CH3) O Br H Br	
N N CH CH2 N(H) N(H)CH3 N(CH3)2 N(H)CH3	
CH N N N(CH3) N(H) Br N(CH3)2 N(H)CH3	
N CH CH CH2 O N(CH3)2 H NH2	
N CH N N(CH3) O N(H)CH3 N(H)CH3 F	
N N CH NH O Cl N(H)CH3 N(CH3)2	
CH CH N S O N(H)CH3 N(CH3)2 N(H)CH3	
N CH N CH2 N(H) N(H)CH3 H Cl	20
N N N S O Br F F	
N CH N NH N(H) Cl N(CH3)2 H	
N N CH S O Br N(H)CH3 H	
CH N CH S N(H) NH2 NH2 N(CH3)2	
CH N N CH2 CH2 H Cl H	
N N N NH O Cl NH2 Br	
N N N N(CH3) O Br N(CH3)2 F	
CH CH N NH N(H) Br F F	
CH N N CH2 O Cl N(H)CH3 NH2	
N CH N S CH2 Br Br Br	
CH CH CH NH N(H) Br N(CH3)2 H	30
CH CH N S CH2 NH2 H NH2	
CH N CH CH2 N(H) Cl Br Br	
N N CH CH2 O NH2 Cl N(CH3)2	
CH CH N NH N(H) H Br F	
N N CH N(CH3) CH2 N(H)CH3 NH2 Cl	
CH CH N O N(H) N(CH3)2 N(H)CH3 Cl	
CH CH CH NH O NH2 N(H)CH3 F	
CH CH CH O N(H) N(CH3)2 NH2 Cl	
N CH CH S CH2 Br Br Cl	
N N CH CH2 N(H) NH2 N(CH3)2 Cl	
CH CH CH NH O H H N(H)CH3	40

CH N N CH2 N(H) F N(CH3)2 N(H)CH3	
CH CH N S N(H) F N(H)CH3 H	
CH CH N O CH2 N(H)CH3 N(H)CH3 N(H)CH3	
CH N N S CH2 N(H)CH3 F NH2	
N N CH CH2 N(H) Br F Cl	
N N N O N(H) Cl NH2 F	
N CH N NH O N(H)CH3 Br NH2	
CH N N N(CH3) N(H) N(H)CH3 N(H)CH3 N(CH3)2	
CH N N N(CH3) O Br Br Br	10
CH N N S N(H) NH2 NH2 Br	
CH N CH NH O N(H)CH3 H H	
CH CH CH NH N(H) H F N(H)CH3	
CH CH N S O NH2 H Br	
CH N N N(CH3) O N(CH3)2 Cl NH2	
N N N N(CH3) CH2 N(H)CH3 H H	
CH N N NH CH2 Cl F H	
N N CH NH N(H) H Br NH2	
N N N NH CH2 H N(CH3)2 F	
CH CH N N(CH3) O Cl Br F	
CH CH CH N(CH3) O Cl H N(CH3)2	20
CH CH N CH2 CH2 Cl H N(CH3)2	
CH CH N S CH2 N(H)CH3 H N(CH3)2	
N N N N(CH3) N(H) N(CH3)2 N(H)CH3 Cl	
N N N S CH2 F Br Cl	
CH CH N NH O Cl Cl F	
CH N N N(CH3) N(H) N(H)CH3 N(CH3)2 NH2	
CH N N S N(H) Cl H Br	
CH N CH N(CH3) N(H) H Cl F	
N N CH O CH2 NH2 F Br	
CH N CH CH2 O F F F	
N CH N CH2 O NH2 N(H)CH3 Br	30
CH N CH NH CH2 Cl NH2 N(CH3)2	
N CH CH CH2 CH2 N(CH3)2 Cl H	
N N CH O CH2 F Cl H	
CH CH N S CH2 Cl H Cl	
CH CH N O O N(CH3)2 F Br	
N CH CH NH CH2 H F Br	
CH CH N O CH2 H Cl NH2	
CH CH N NH O N(H)CH3 F N(CH3)2	
N CH N CH2 N(H) NH2 Br Br	
N N N O N(H) Cl Cl N(CH3)2	
N N N NH N(H) N(CH3)2 F N(CH3)2	40

CH CH CH CH2 N(H) Br N(H)CH3 Cl	
CH N N N(CH3) N(H) Br N(H)CH3 H	
N N N CH2 O Cl F NH2	
CH N CH N(CH3) O H Cl F	
N CH CH NH CH2 N(CH3)2 Cl H	
CH CH N O N(H) NH2 F F	
N CH CH N(CH3) O N(CH3)2 Br Br	
CH CH CH S N(H) H F F	
CH CH CH CH2 N(H) Br Cl Cl	10
CH CH N CH2 CH2 N(H)CH3 Cl N(H)CH3	
CH CH N NH N(H) Br Cl N(H)CH3	
N N CH NH CH2 Br Br F	
CH N N O N(H) N(CH3)2 NH2 Cl	
N N N NH N(H) F F Br	
CH CH CH S O N(H)CH3 Br Br	
CH N CH CH2 CH2 Cl Br N(CH3)2	
N N N O O F F N(H)CH3	
CH N CH N(CH3) CH2 N(CH3)2 N(CH3)2 NH2	
CH N N S O H Cl N(H)CH3	
CH N N NH O N(CH3)2 Br Cl	20
CH N CH O CH2 Br Cl NH2	
N N CH NH CH2 N(CH3)2 H NH2	
N CH CH N(CH3) N(H) Cl Cl Cl	
N N N N(CH3) O NH2 N(H)CH3 F	
N CH CH S O H H H	
N CH N NH CH2 Br Cl NH2	
N CH N NH CH2 NH2 H Cl	
N CH CH N(CH3) CH2 Br H H	
CH N CH NH N(H) H Cl H	
CH CH N N(CH3) N(H) N(CH3)2 F NH2	
N CH CH NH O H H Br	30
N N N O N(H) NH2 N(H)CH3 Br	
N N N N(CH3) CH2 F Cl Cl	
CH CH CH O O N(CH3)2 F F	
CH N CH N(CH3) N(H) Cl N(H)CH3 Br	
CH CH N N(CH3) N(H) NH2 H NH2	
N CH CH CH2 CH2 NH2 Cl Br	
N CH N S N(H) NH2 N(H)CH3 N(CH3)2	
N N N CH2 N(H) NH2 N(CH3)2 N(H)CH3	
CH N CH NH N(H) Cl N(H)CH3 Cl	
CH CH N NH O Cl H NH2	
N CH CH S O H Cl Cl	40

N CH CH N(CH3) CH2 H NH2 N(H)CH3	
N CH CH S N(H) F N(CH3)2 F	
CH CH CH CH2 O NH2 N(H)CH3 F	
CH N N N(CH3) N(H) F NH2 N(CH3)2	
N N CH NH N(H) Cl Cl Cl	
N CH N CH2 O Cl Cl N(CH3)2	
N CH CH N(CH3) N(H) N(CH3)2 H Br	
CH CH CH NH O N(CH3)2 H N(H)CH3	
CH CH CH CH2 O N(H)CH3 F N(H)CH3	10
CH N CH CH2 O F NH2 NH2	
N N N O O Cl F H	
CH N CH CH2 CH2 F N(H)CH3 NH2	
N N N S N(H) H F Cl	
N CH CH N(CH3) O F F N(H)CH3	
N CH CH S CH2 NH2 Cl Br	
CH CH CH O N(H) Br F N(H)CH3	
N CH N O O Cl NH2 Cl	
N N N CH2 O F H Cl	
N CH N N(CH3) O N(H)CH3 N(CH3)2 Br	
N N N O CH2 NH2 Br F	20
CH N N S CH2 N(CH3)2 N(H)CH3 N(H)CH3	
CH CH N S O N(H)CH3 NH2 N(CH3)2	
N N N O CH2 Cl N(H)CH3 NH2	
CH CH N O CH2 N(CH3)2 Cl H	
CH CH N NH O Cl N(H)CH3 H	
N CH CH S N(H) F Cl Br	
N N CH O CH2 Br Br N(H)CH3	
CH CH N NH CH2 Br Br F	
N N N NH N(H) N(CH3)2 N(CH3)2 N(CH3)2	
CH CH CH CH2 O F NH2 N(H)CH3	
CH N N CH2 N(H) F H Cl	30
N N N O N(H) Cl F Cl	
N CH N N(CH3) O Br N(CH3)2 N(CH3)2	
CH CH N N(CH3) O N(CH3)2 NH2 Cl	
N N N N(CH3) CH2 H F H	
CH CH N S CH2 NH2 F N(CH3)2	
CH N CH CH2 CH2 N(CH3)2 F N(CH3)2	
N CH CH NH O Cl N(CH3)2 N(H)CH3	
N N CH O O N(H)CH3 NH2 Br	
CH N CH O N(H) Cl Cl Br	
N CH CH CH2 CH2 F N(CH3)2 N(CH3)2	
N N CH CH2 CH2 NH2 N(H)CH3 Br	40

CH CH CH CH2 N(H) H F F
CH CH N CH2 O Br N(CH3)2 N(CH3)2
N N N S N(H) Cl F N(H)CH3
N N N NH N(H) N(CH3)2 NH2 Cl
CH N CH O CH2 Br F F
CH CH CH NH O F Br Cl
N N N O N(H) Cl H H
CH N CH CH2 N(H) N(CH3)2 NH2 Cl
CH CH CH CH2 O F N(CH3)2 Cl
N CH CH S O NH2 Br Cl
N CH N S O H H F
N N N CH2 N(H) N(H)CH3 H H
N CH CH NH CH2 Cl N(CH3)2 N(CH3)2
CH CH N S O H F H
CH N CH CH2 CH2 Br F Br
N CH N NH N(H) Br NH2 H
CH N CH CH2 O NH2 Cl F
CH N N CH2 CH2 F Br Cl
CH N N O O N(H)CH3 N(CH3)2 H
CH CH CH O CH2 N(CH3)2 N(CH3)2 Cl
CH CH CH CH2 O N(H)CH3 NH2 F
N CH CH N(CH3) CH2 H N(H)CH3 H
N N N CH2 O Cl Cl NH2
CH N CH N(CH3) CH2 Br N(H)CH3 N(H)CH3
N N CH CH2 O N(H)CH3 H Br

10

20

30

【 0 1 6 4 】

均等物

本発明の具体的な実施形態を説明してきたが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討すれば、本発明の多くの変形形態が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの均等物の全範囲とともに、及び本明細書をそのような変形形態とともに参照することにより決定されるべきである。

【 実施例 】

【 0 1 6 5 】

例示

合成プロトコール

本明細書において開示される化合物は、いくつかの特定の方法によって合成され得る。特定の合成経路を概説する例、及び以下の全体的なスキームは、通常の技術を有する合成化学者への指針を提供することを意図し、合成化学者は、溶媒、濃度、試薬、保護基、合成ステップの順序、時間、温度などが十分に当業者の技術及び判断の範囲内で必要に応じて変更されてもよいことを容易に理解するであろう。

【 0 1 6 6 】

[実施例1]

化合物1～10の合成

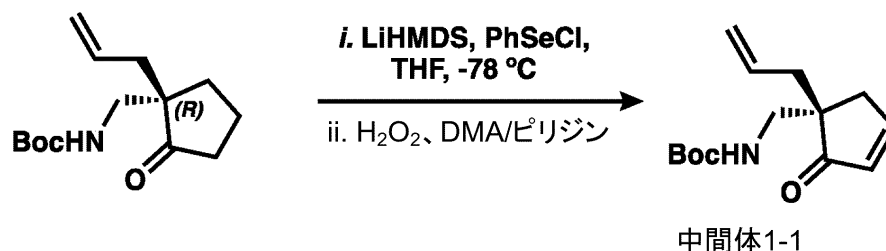
40

50

中間体1-1の調製

【0167】

【化61】



10

出発物質tert-ブチル(R)-((1-アリル-2-オキシシクロペンチル)メチル)カルバメートを、J. Am. Chem. Soc. (2015)、第137巻、1040～1043頁に公開されているY. Numajiri、B. P. Pritchett、K. Chiyoda及びB. M. Stoltzの手順に従って調製した。テトラヒドロフラン(25mL)中のtert-ブチル(R)-((1-アリル-2-オキシシクロペンチル)メチル)カルバメート(16.19g、64.01mmol)の溶液を、リチウムヘキサメチルジシラジドの低温(-78)溶液(280mL、テトラヒドロフラン中の0.5M溶液、140mmol)にカニューレを介して滴下添加した。15分後、テトラヒドロフラン(25mL)中のフェニルセレンクロリド(14.61g、76.30mmol)の溶液を、カニューレを介して速やかに添加した。

【0168】

20

一定温度で30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液(250mL)の添加により反応物をクエンチし、ジエチルエーテル(500mL)で希釈した。混合物を分液漏斗に移した。水相を分離し、有機相を0.5N HCl、水及び3:1ブライン/飽和重炭酸ナトリウム溶液(400mLの分量)でさらに洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して橙色油状物(35.49gの粗製物)を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0169】

前のステップからの粗生成物をジメチルアセトアミド(200mL)に溶解し、8つの反応を逐次実行した(それぞれ25mL)。プラスチックシールドの後ろの各溶液に、ピリジン(1.93mL、24.0mmol)、続いて(0 に冷却した後に)35%過酸化水素水(2.69mL、32.0mmol)を添加した。反応物を室温まで温めると強い発熱が生じ、反応温度は室温から85～90 に上昇した。反応温度が室温に戻った後、各反応物をジエチルエーテル(150mL)に注ぎ入れ、飽和亜硫酸ナトリウム(37.5mL)及び水(37.5mL)を添加した。30分間攪拌した後、混合物を分液漏斗に移した。水相を分離し、有機相を水及び飽和重炭酸ナトリウム(75mLの分量)でさらに洗浄した。8つ全ての反応からの有機洗浄液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。

30

【0170】

シリカゲルクロマトグラフィー(10～80%EtOAc/ヘキサン)を屈折率検出とともに行った。生成物は、TLCでの過マンガン酸カリウム染色によっても検出され得た。生成物画分をプールし、濃縮して、tert-ブチル(S)-((1-アリル-2-オキシシクロペンタ-3-エン-1-イル)メチル)カルバメート(中間体1-1)を黄色油状物として得た(6.870g、収率は2ステップで43%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 7.71 (dt, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.15 (dt, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.60 (dddd, $J = 16.8, 10.1, 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.18 - 4.98 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.45 - 3.05 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.44 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 252.2$ amu.

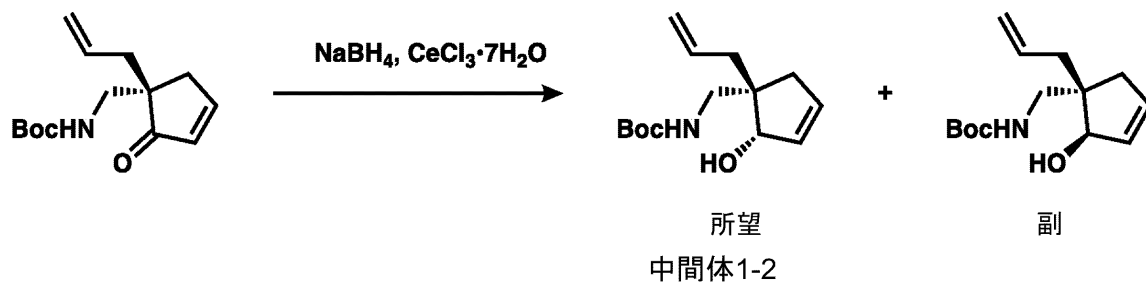
【0171】

中間体1-2の調製

【0172】

50

【化62】



10

メタノール(150mL)中の中間体1-1(6.870g、27.37mmol)の低温(-78)溶液に、三塩化セリウム七水和物(15.30g、41.06mmol)を添加した。反応物を15分間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウムを添加した(1.040g、27.37mmol)。反応物を冷却浴中に2時間保持し、次いで徐々に周囲温度に上昇させた。TLC分析により反応が完了したら、飽和塩化アンモニウム(200mL)及び水(200mL)を添加した。混合物を分液漏斗に移し、水相をジクロロメタン(200mLの分量)で3回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色油状物を得た。

【0173】

シリカゲルクロマトグラフィー(10~30%ヘキサン/アセトン)を屈折率検出とともにに行った。生成物は、TLCでの過マンガン酸カリウム染色によっても検出され得た。主要な所望の異性体である中間体1-2が最初に溶出し(3.10g、収率45%)、続いて副異性体が溶出した(2.05g、収率30%)。副異性体は、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)酸化(2当量のPCC、CH₂Cl₂、定量的)及びLucas還元によりリサイクルされ得、追加のtert-ブチル(((1S,2S)-1-アリル-2-ヒドロキシシクロペンタ-3-エン-1-イル)メチル)カルバメート(中間体1-2)(1.34g、19%、合計:4.44g、収率64%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.97 - 5.68 (m, 3H), 5.20 - 4.90 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.45 - 3.09 (m, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 254.2 amu.

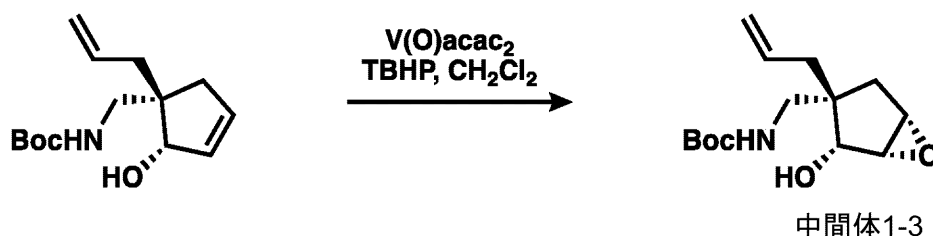
【0174】

中間体1-3の調製

30

【0175】

【化63】



40

ジクロロメタン(120mL)中の中間体1-2(3.10g、12.25mmol)の溶液を0 に冷却し、tert-ブチル過酸化水素(デカン中5.5M、3.34mL、18.37mmol)で処理した。反応物を5分間攪拌し、バナジリアセチルアセトネート(390mg、1.47mmol)を固体として一度に添加した。反応物を冷却浴から取り出し、周囲温度で8時間攪拌し、この時点でTLC分析は所望の生成物への完全変換を示した。

【0176】

反応物をシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを屈折率検出とともにに行った(10~50%ヘキサン/アセトン)。生成物画分をプールし、濃縮して、中間体1~3を黄色油状物として得た(2.093g、収率65%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.80 (ddt, J = 16.6, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5

50

.27 (s, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 2H), 2.25 (ddt, J = 13.7, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.93 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm.

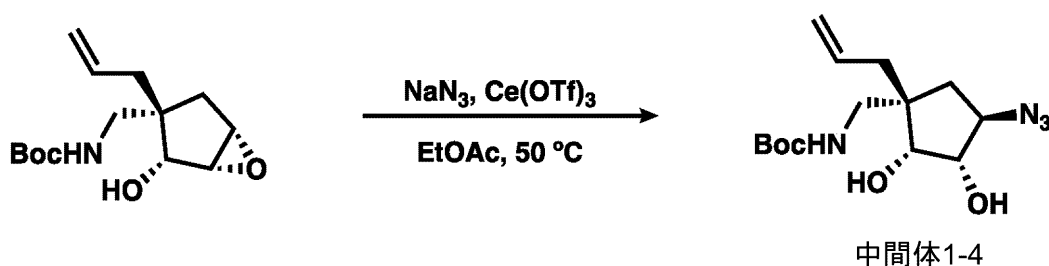
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 270.2 amu.

【0177】

中間体1-4の調製

【0178】

【化64】



10

丸底フラスコに中間体1-3(1.857g、6.90mmol)を入れ、酢酸エチル(70mL)を添加して、透明黄色溶液を得た。反応物を窒素下で激しく攪拌し、アジ化ナトリウムを添加し(1.65g、20.7mmol)、5分後にセリウム(III)トリフレート(2.35g、4.18mmol)を添加した。混合物を50 に2時間加温した。TLC分析は、エポキシドが消費されたことを示した。

20

【0179】

反応物をシリカゲル上に濃縮し、ドライローディングした。シリカゲルクロマトグラフィーを屈折率検出とともに行った(10~30%ヘキサン/アセトン)。生成物画分をプールし、濃縮して、tert-ブチル(((1S,2R,3S,4R)-1-アリル-4-アジド-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)カルバメート(中間体1-4)を透明油状物として得た(1.254g、収率58%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.80 (ddt, J = 16.6, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.59 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm.

30

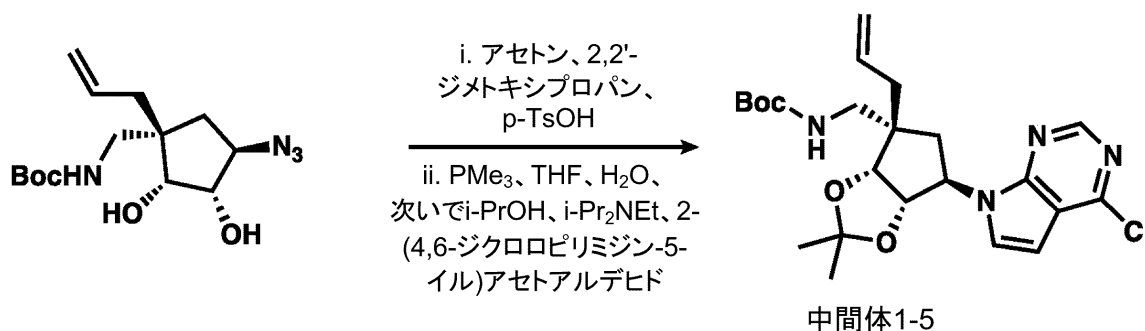
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 313.2 amu.

【0180】

中間体1-5の調製

【0181】

【化65】



40

中間体1-4(1.254g、4.005mmol)を含むフラスコに、アセトン(20mL)及び2,2'-ジメトキシプロパン(20mL)、続いてp-トルエンスルホン酸一水和物(38.1mg、0.20mmol)を入れた。反応物を室温で2時間攪拌し、ピリジン(0.020mL)の添加によりクエンチした。

【0182】

50

シリカゲルを溶液に添加し、揮発性物質を真空中で除去した。残留物をドライローディングし、屈折率検出とともにシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(0~15%ヘキサン/ジエチルエーテル)。生成物画分をプールし、濃縮して、透明油状物を得た(1.253g、収率89%)。

【0183】

先のステップの透明油状物生成物(1.253g、3.53mmol)を丸底フラスコに移し、窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン(9mL)に溶解した。水(0.64mL、35.3mmol)を注入し、続いてトリメチルホスフィン(8.8mL、テトラヒドロフラン中の1M溶液、8.8mmol)を注入した。反応物を2時間攪拌し、揮発性物質をまず窒素の気流下で、次いで真空中で除去した。得られた粗アミンに、ヒューニツヒ塩基(3.08mL、17.65mmol)及びiso-プロピルアルコール(15mL)の混合物を窒素雰囲気下で添加した。得られた溶液に、2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド(1.011g、5.295mmol)を添加した。反応物を密封し、75℃に20時間加温した。この時点でTLC分析により反応は完了しており、反応物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、分液漏斗に移した。この有機相を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液(50mLの分量)で逐次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過してシリカゲル上に濃縮した。

10

【0184】

残留物をドライローディングし、屈折率検出とともにシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(0~100%ヘキサン/EtOAc)。生成物画分をプールし、濃縮して、tert-ブチル(((3aR,4S,6R,6aS)-4-アリル-6-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メチル)カルバメート(中間体1-5)を透明油状物として得た(841mg、収率52%)。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.64 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.08 - 5.76 (m, 1H), 5.22 - 5.02 (m, 4H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 14.0, 8.6 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 3H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 463.2 amu.

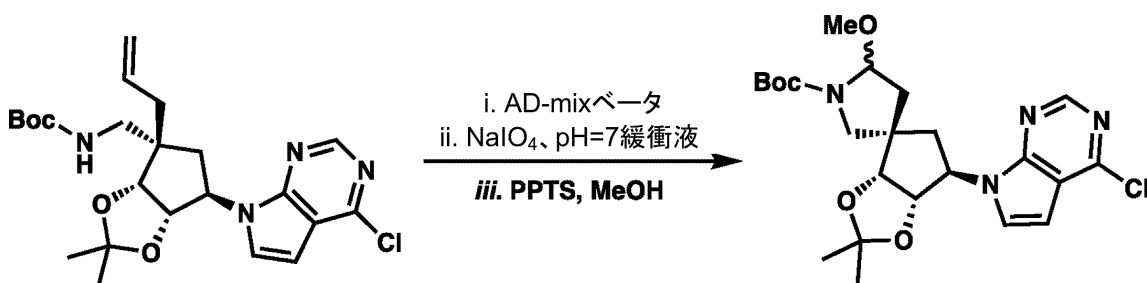
【0185】

中間体1-6 R&Sの調製

30

【0186】

【化66】



中間体1-6 R&S

40

中間体1-5(841mg、1.81mmol)を含むフラスコに、tert-ブタノール及び水を入れ、二相溶液を得た(1:1、20mL)。AD-mix-βを添加し(2.54g、1.4g/基剤mmol)、続いてヒドロキニジン、1,4-フタラジンジイルジエーテル(DHQD₂PHAL)(42.3mg、0.0543mmol)及び四酸化オスミウム(0.345mL、4%w/w水溶液、0.0543mmol)を添加した。反応物を4時間攪拌し、1N亜硫酸ナトリウム水溶液(50mL)及び酢酸エチル(100mL)を含む分液漏斗に注ぎ入れた。水相を分離し、有機相を0.2N HCl、0.2N NaOH及びブライン(50mLの分量)でさらに洗浄した。有機相を真空中で濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0187】

50

得られた粗ジオールを、tert-ブタノール(30mL)及びpH7のリン酸緩衝液(20mL)に溶解した。過ヨウ素酸ナトリウム(675mg、1.81mmol)を一度に添加し、反応はTLC分析により判定したところ30分以内に完了した。酢酸エチル(100mL)及び飽和重炭酸ナトリウム(50mL)を含む分液漏斗に、反応物を注ぎ入れた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。

【0188】

得られた油状物に、メタノール(20mL)及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)(45mg、0.18mmol)を添加した。反応物を3時間攪拌し、TLCは出発物質が消費されたことを示した。シリカゲルを溶液に添加し、揮発性物質を真空中で除去した。残留物をドライローディングし、屈折率検出とともにシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(0~50%ヘキサン/EtOAc)。生成物画分をプールし、濃縮して、中間体1~6 R&Sを立体異性体の黄色油状物混合物として得た(345mg、収率は3ステップで40%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 8.63 - 8.53 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.52 - 4.93 (m, 2H), 4.93 - 4.38 (m, 1H), 4.03 - 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.36 - 3.02 (m, 1H), 2.75 - 2.38 (m, 2H), 2.40 - 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 9H), 1.24 - 1.19 (m, 6H) ppm.

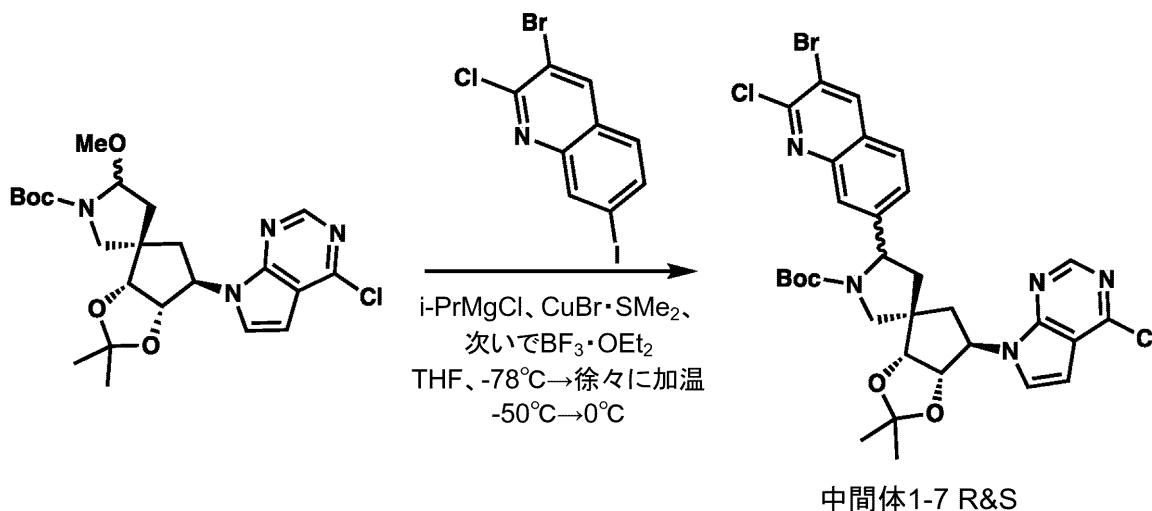
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 479.2$ amu.

【0189】

化合物1及び2の調製:ステップ1

【0190】

【化67】



火炎乾燥バイアルに3-ブromo-2-クロロ-7-ヨードキノリン(129.2mg、0.351mmol)を入れ、乾燥テトラヒドロフランを窒素雰囲気下で注入した(1mL)。冷却後(-78)、iso-プロピルマグネシウムクロリドの溶液(0.18mL、テトラヒドロフラン中2M、0.36mmol)を注入した。10分後、得られた溶液を、テトラヒドロフラン(1mL)中の臭化銅(I)ジメチルスルフィドの低温(-78)スラリーにシリンジを介して移した。15分後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートを注入し(43 μL 、0.35mmol)、さらに15分後、ジエチルエーテル(6 mL)中の中間体1-6 R&S(42mg、0.087mmol)の溶液を注入した。

【0191】

反応物を2時間かけて徐々に加温し、この時点でLC/MS分析は出発物質の消費を示した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液及び水酸化アンモニウム(2mLの分量)でクエンチした。酢酸エチル(50mL)を含む分液漏斗に得られた混合物を注ぎ入れ、有機相を水及びブライン(50mLの分量)で洗浄した。有機相をシリカゲル上に濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(5~20%ヘキサン/アセトン)により精製した。最初に溶出する副ジアステレオマー(12mg、収率15%)、続いて溶出する主ジアステレオマー(36mg、収率45%)の2つの

画分が収集された。

中間体1-7 R&Sの画分1(副ジアステレオマー):¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
8.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.27 (m, 6H), 1.06 (s, 9H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 688.1 amu.

中間体1-7 R&Sの画分2(主ジアステレオマー):¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
8.53 (s, 1H), 8.31 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 - 4.70 (m, 3H), 4.59 (dd, J = 16.7, 7.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 2.71 - 1.82 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm.

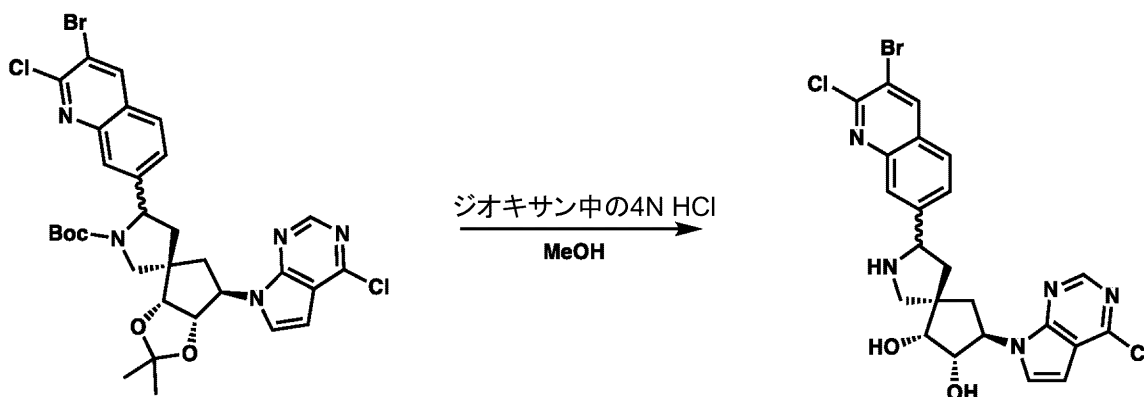
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 688.1 amu.

【0192】

化合物1及び2の調製:ステップ2

【0193】

【化68】



ステップ1において調製された両方のジアステレオマーを以下の一般手順に供した。中間体1-7 R&S(10.6mg、0.015mmol)の第1の画分を含むバイアルをメタノール(1mL)で溶解して透明溶液を得、続いてジオキサン中の4N塩酸(50 μL、0.15mmol)で処理した。反応物を室温で90分間攪拌し、濃縮乾固し、残留物をDMSOに溶解した。

【0194】

濾過後、逆相HPLCを行った(5~50%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm×250mmのC18カラム、15分にわたり40mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計3回の注入)。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、生成物を白色固体として得た(3.0mg、収率38%)。

画分1(化合物2):¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 6.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 3.83 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 548.2 amu.

画分2(化合物1):¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.21 (m, 1H), 2.70 (dd, J =

13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

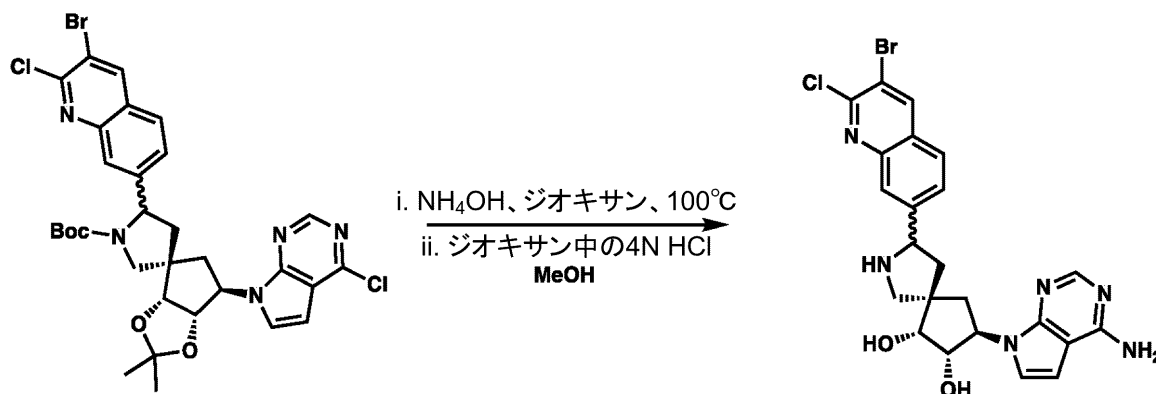
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 548.2$ amu.

【 0 1 9 5 】

化合物3及び4の調製

【 0 1 9 6 】

【 化 6 9 】



10

化合物1及び2の調製のステップ1において調製された両方のジアステレオマーを以下の一般手順に供した。中間体1-7 R&S(3.9mg、0.0056mmol)の第1の画分を含むバイアルをジオキサン(100 μ L)で処理して透明溶液を得、続いて水酸化アンモニウム(100 μ L)で処理した。反応物を100 で18時間攪拌し、冷却して、溶媒を真空中で濃縮した。

20

【 0 1 9 7 】

残留物をベンゼン(2mL)に取り入れ、再び濃縮した。粗油状物に、メタノール(0.9mL)及びジオキサン中の4N塩酸(0.1mL)を添加した。45分後、黄色溶液を濃縮し、DMSO(1 mL)に溶解し、逆相HPLC(5 ~ 25%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm \times 250mmのC18カラム、15分にわたり40mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計5回の注入)により精製した。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、生成物を白色固体として得た(1.1mg、収率37%)。

画分1(化合物4): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.96 - 4.75 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 13.7, 8.6, 4.8$ Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 529.1$ amu.

30

画分2(化合物3): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.75 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 12.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 529.1$ amu.

40

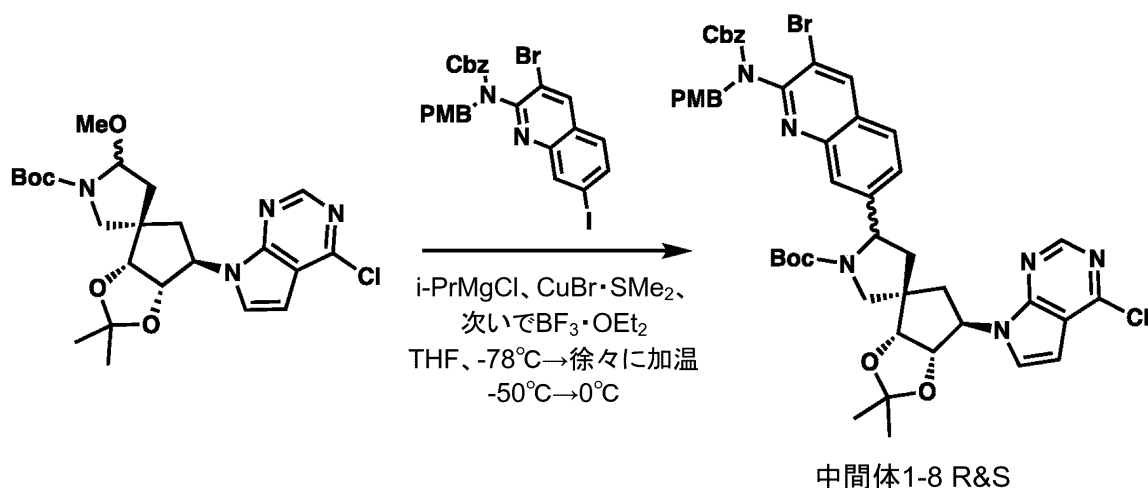
【 0 1 9 8 】

化合物5及び6の調製:ステップ1

【 0 1 9 9 】

50

【化70】



10

火炎乾燥バイアルにベンジル(3-ブromo-7-ヨードキノリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(425.0mg、0.737mmol)を入れ、乾燥テトラヒドロフランをアルゴン雰囲気下で注入した(4mL)。冷却後(-78℃)、iso-プロピルマグネシウムクロリドの溶液(0.37mL、テトラヒドロフラン中2M、0.74mmol)を注入した。60分後、得られた溶液を、テトラヒドロフラン(2mL)中の臭化銅(I)ジメチルスルフィドの低温(-78℃)スラリーにカニユーレを介して移した。20分後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートを注入し(91μL、0.74mmol)、さらに15分後、テトラヒドロフラン(4mL)中の中間体1-6 R&S(139mg、0.29mmol)の溶液を、カニユーレを介して移した。

20

【0200】

反応物を-45℃で2時間維持し、次いでさらに2時間かけて0℃に加温し、この時点でLC/MS分析は出発物質の消費を示した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液及び水酸化アンモニウム(10mLの分量)でクエンチした。酢酸エチル(150mL)を含む分液漏斗に得られた混合物を注ぎ入れ、有機相を水及びブライン(50mLの分量)で洗浄した。有機相をシリカゲル上に濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(15~45%ヘキサン/EtOAc)により精製した。最初に溶出する副ジアステレオマー(67.2mg、収率25%)、続いて溶出する主ジアステレオマー(158.1mg、収率59%)の2つの画分が収集された。

30

中間体1-8 R&Sの画分1 - 回転異性体(副ジアステレオマー)を含む:¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 - 4.87 (m, 4H), 4.86 - 4.67 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 4H), 2.77 - 2.20 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.27 (m, 9H), 1.06 (s, 6H), 0.95 - 0.78 (m, 2H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 923.2 amu.

中間体1-8 R&Sの画分2 - 回転異性体(主ジアステレオマー)を含む:¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (m, 8H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.33 - 4.85 (m, 5H), 4.71 (dd, J = 22.2, 7.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 - 3.36 (m, 1H), 2.82 - 2.46 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 9H), 1.18 (s, 3H) ppm.

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 923.2 amu.

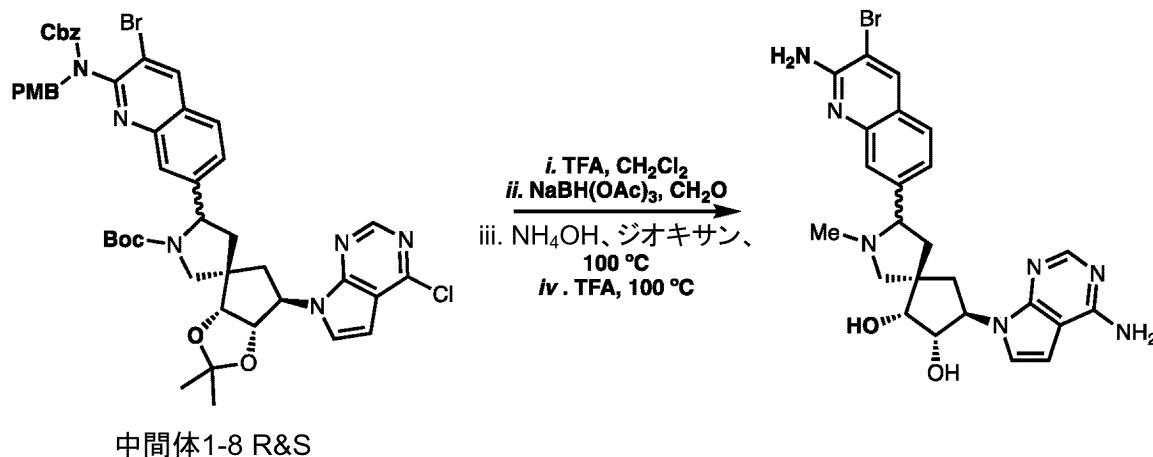
【0201】

化合物5及び6の調製:ステップ2

【0202】

50

【化71】



上記ステップ1において調製された両方のジアステレオマーを以下の一般手順に供した。中間体1-8 R&S(8.0mg、0.0087mmol)の主ジアステレオマーを含むバイアルを、ジクロロメタン(2mL)で溶解し、トリフルオロ酢酸を注入した(1mL)。反応物を90分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムを含む分液漏斗に注ぎ入れた。有機相を分離し、水相をさらに2回ジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機相抽出物を濃縮乾固し、クロロホルム及びメタノール(1:1、2mL)に溶解した。トリアセトキシボロヒドリド(7.0mg、0.03mmol)及び37%ホルムアルデヒド(20 μ L、0.021mmol)を添加し、反応物を60分間攪拌した。1N水酸化ナトリウム(10mL)を含む分液漏斗に溶液を注ぎ入れ、水相をジクロロメタンで3回洗浄した。

【0203】

濃縮後、粗材料をジオキサン(300 μ L)に溶解し、水酸化アンモニウム(300 μ L)で処理した。反応バイアルを密封し、120 $^{\circ}$ Cに40時間加熱した。溶媒を窒素の気流下で、次いで真空中で除去した。粗固体をトリフルオロ酢酸(500 μ L)に溶解し、100 $^{\circ}$ Cに40分間加熱した。濃縮後、得られた油性固体をDMSOに溶解し、逆相HPLC(2.5~25%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm \times 250mmのC18カラム、15分にわたり40mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計3回の注入)により精製した。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、生成物を白色固体として得た(2.5mg、収率55%)。

画分1(化合物5): 1 H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.88 (dt, J = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 1.96 (s, 3H) ppm. LCMS: [M+H] $^+$ m/z = 524.1 amu.

画分2(化合物6): 1 H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.92 (dt, J = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

LCMS: [M+H] $^+$ m/z = 524.1 amu.

【0204】

化合物7及び8の調製

【0205】

10

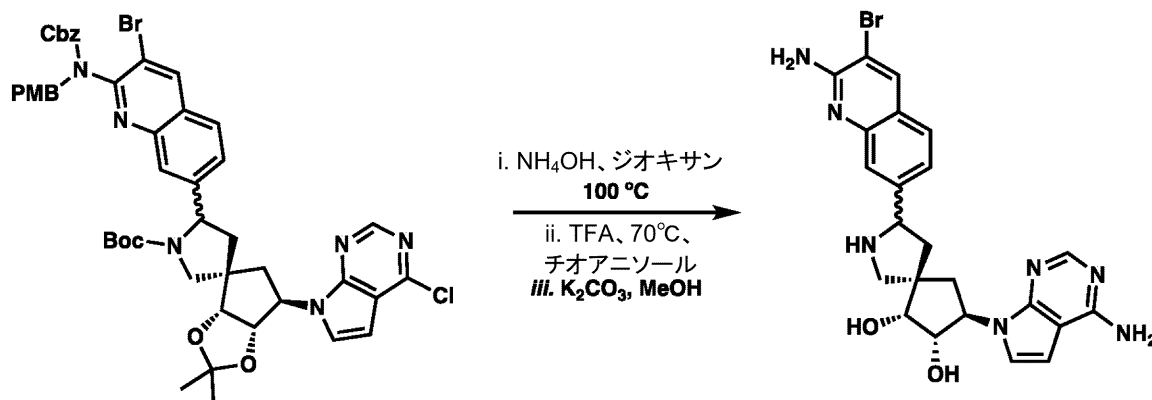
20

30

40

50

【化72】



中間体1-8 R&S

化合物5及び6の調製のステップ1において調製された両方のジアステレオマーを以下の一般手順に供した。中間体1-8 R&Sの画分1を含むバイアルをジオキサン(630 μ L)で溶解し、水酸化アンモニウムを注入した(630 μ L)。反応バイアルを密封し、100 に27時間加熱した。溶媒を窒素の気流下で、次いで真空中で除去した。粗固体をトリフルオロ酢酸(910 μ L)に溶解し、チオアニソール(36 μ L、0.30mmol)で処理し、70 に60分間加熱した。

【0206】

真空中で濃縮後、得られた油性固体をメタノール(2mL)に溶解し、炭酸カリウム(20.8 mg、0.15mmol)で処理した。混合物を1時間攪拌し、濾過し、濃縮し、DMSOに溶解し、逆相HPLC(3~15%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm \times 250mmのC18カラム、15分にわたり25mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計5回の注入)により精製した。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、生成物を白色固体として得た(10.5mg、収率は3ステップで60%)。

画分1(化合物7): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.92 (dt, $J = 9.7, 8.3$ Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H). ppm. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 510.1$ amu.

画分2(化合物8): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.85 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H) ppm. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 510.1$ amu.

【0207】

水(4mL)中の化合物7(10.5mg、0.021mmol)の懸濁液に、メタンスルホン酸の0.1N溶液(21 μ L、1.02当量、0.021mmol)を添加した。混合物を60分間超音波処理すると透明で均質となり、これを凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、塩を白色綿毛状粉末として得た(11.5mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 重水) 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.11 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.2, 10.3$ Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H) ppm.

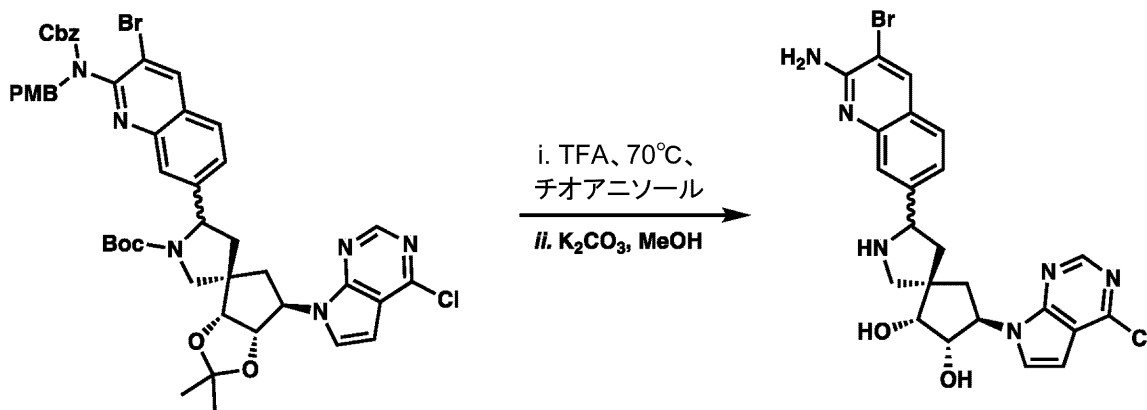
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 510.1$ amu.

【0208】

化合物9及び10の調製

【0209】

【化73】



中間体1-8 R&S

10

化合物5及び6の調製のためのステップ1において調製された両方のジアステレオマーを以下の一般手順に供した。中間体1-8 R&S(67.2mg、0.072mmol)の画分1を含むバイアルをトリフルオロ酢酸(3.0mL)で溶解し、チオアニソール(86 μ L、0.72mmol)で処理し、70 に60分間加熱した。

20

【0210】

真空中で濃縮後、得られた油性固体をメタノール(3mL)に溶解し、炭酸カリウム(49.8 mg、0.36mmol)で処理した。混合物を1時間攪拌し、濾過し、濃縮し、DMSOに溶解し、逆相HPLC(5~25%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm \times 250mmのC18カラム、15分にわたり25mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計5回の注入)により精製した。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、生成物を白色固体として得た(19.5mg、収率は2ステップで51%)。

30

画分1(化合物9): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H) ppm.

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 529.1$ amu.

画分2(化合物10): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.05 (dt, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 2H) ppm.

40

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 529.1$ amu.

【0211】

水(4mL)中の化合物9(9.5mg、0.017mmol)の懸濁液に、メタンスルホン酸の0.1N溶液(18 μ L、1.02当量、0.018mmol)を添加した。混合物を60分間超音波処理すると透明で均質となり、これを凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、塩を白色綿毛状粉末として得た(10.5mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 重水) 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.74 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 4.7$

50

Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.2, 10.3$ Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1H) ppm.

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 529.1$ amu.

【0212】

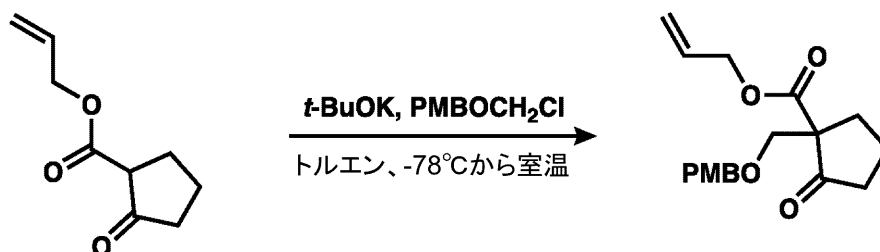
[実施例2]

化合物11~26の合成

中間体2-1の調製

【0213】

【化74】



中間体2-1

トルエン(4.00L)中のt-BuOK(139.4g、1.24mol、1.10当量)の混合物に、rac-アリル2-オキシシクロペンタン-1-カルボキシレート(190.0g、1.13mol、1.00当量)を約0~10で添加し、混合物を0~10で30分間撹拌した。1-((クロロメトキシ)メチル)-4-メトキシベンゼン(221.4g、1.19mol、1.05当量)を約0~10で添加し、混合物を20で1時間撹拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)は、出発物質が消費され、1つの主要スポットが形成されたことを示した。混合物を飽和ブライン(3.00L)で希釈し、酢酸エチル(5.00L x 2)で抽出した。得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=50:1~20:1、石油エーテル:酢酸エチル=10:1、生成物 $R_f=0.22$)により精製して、アリル1-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2-オキシシクロペンタン-1-カルボキシレート(中間体2-1、235.82g、711.10mmol、収率32%、純度96.0%)を黄色油状物として得、これをHPLC及びプロトンNMRにより確認した。

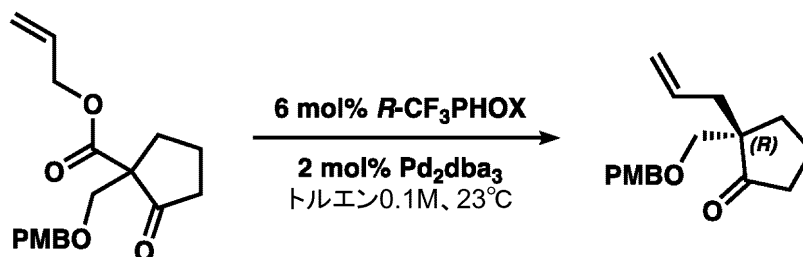
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.96 - 5.72 (m, 1H), 5.36 - 5.16 (m, 2H), 4.59 (qd, $J = 1.2, 5.6$ Hz, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.51 - 2.23 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 2H) ppm. LCMS: $[M+Na]^+$ $m/z = 341.1$ amu.

【0214】

中間体2-2の調製

【0215】

【化75】



中間体2-2

アルゴン下のオープン乾燥フラスコに、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(

10

20

30

40

50

0)(575mg、0.630mmol)及び(R)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX(1.11g、1.88mmol)を添加した。逐次真空アルゴンサイクル(3×)を行い、脱気トルエン(450mL)を注入して暗色触媒溶液を得、これを45分間撹拌した。未処理の中間体2-1(13.15g、41.31mmol)を滴下注入し、反応物をアルゴン雰囲気下で17時間撹拌した。TLC分析は完全変換を示し、反応物をセライトパッドに通して濾過し、濃縮して油状物を得た。油状物をDCM/ヘキサン(1:1)に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製したが、DCM/ヘキサン(1:1)をDCMに交換し、最後に5%EtOAc/DCMに交換した。生成物画分をプールし、濃縮乾固して、(R)-2-アリル-2-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)シクロペンタン-1-オン(中間体2-2、10.45g、収率92%)を透明黄色油状物として得た。キラルSFC測定(IC-Daicell、100

10

パール、40、12分にわたり5%IPA/CO₂)によるさらなる分析は、中間体2-2が80%eeであることを示し、ピークの積分では210nMのラセミ試料が確認された。プロトンNMR及びLC/MSは、予測生成物と一致していた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 5.77 - 5.52 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H) ppm. LCMS: [M+Na]⁺ m/z = 297.2 amu.

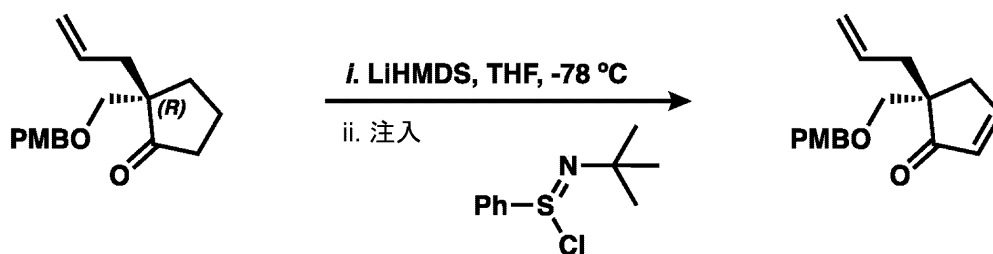
【0216】

中間体2-3の調製

【0217】

【化76】

20



中間体2-3

30

乾燥テトラヒドロフラン中の中間体2-2(1.89g、1.0当量、6.89mmol)の溶液を、リチウムヘキサメチルジシラジド(8.6mL、1.25当量、8.6mmol)の低温(-78)溶液でカニューレを介して滴下処理した。15分後、テトラヒドロフラン中の塩化スルフリル-tert-ブチルイミン(1.78g、1.20当量、8.26mmol)の溶液を、カニューレを介して速やかに添加した。

【0218】

一定温度で30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応物をクエンチし、ジエチルエーテルで希釈した。混合物を分液漏斗に移し、水相を分離し、有機相を0.5N HCl、水及び3:1ブライン/飽和重炭酸ナトリウム溶液でさらに洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗油性生成物を得、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘキサン、屈折率検出を伴う)により精製して(S)-5-アリル-5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オン(中間体2-3)を得た。中間体2-3はまた、TLCで過マンガン酸カリウムで染色される。プロトンNMR及びLC/MSは、予測生成物と一致していた。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.67 (dt, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.16 (dt, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dddd, J = 16.7, 10.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (dt, J = 19.2, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 19.2, 2.8, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (ddt, J = 13.6, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 2.18 (ddt, J = 13.5, 8.2, 1.0 Hz, 1H) ppm.

50

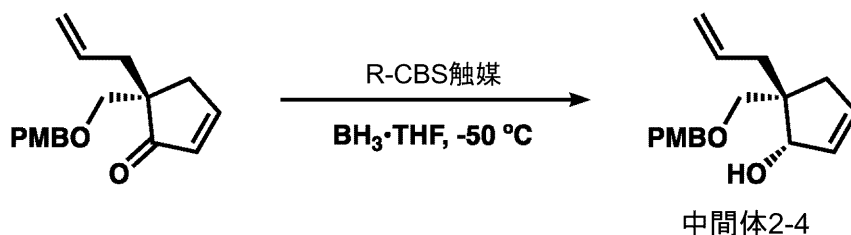
LCMS: $[M+Na]^+$ $m/z = 295.2$ amu.

【0219】

中間体2-4の調製

【0220】

【化77】



10

THF(0.1M)中の中間体2-3(1.89g、1.0当量、6.93mmol)の室温溶液に、R-CBS触媒(2.40g、Sigma-Aldrich、1.25当量、8.67mmol)を添加した。得られた溶液を30分間激しく攪拌し、 $-45^\circ C$ に冷却してから、THF中のボランの溶液(8.0mL、1M、1.15当量、8.0mmol)で処理した。2時間後、TLC分析は反応が完了したことを示し(15%アセトン/ヘキサン)、反応物を加温せずに飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、有機相を追加の重炭酸ナトリウム及び水でさらに洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、ウェットローディング(10%アセトン/ヘキサン)してからシリカゲルクロマトグラフィー(0~20%アセトン/ヘキサン)を行い、NMR及びLC/MS分析により確認したところ、(1*S*,5*S*)-5-アリル-5-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オール(中間体2-4、1.361g、収率72%)を得た。

20

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.83 (dtd, $J = 5.8, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 5.11 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dtd, $J = 5.8, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H) ppm.

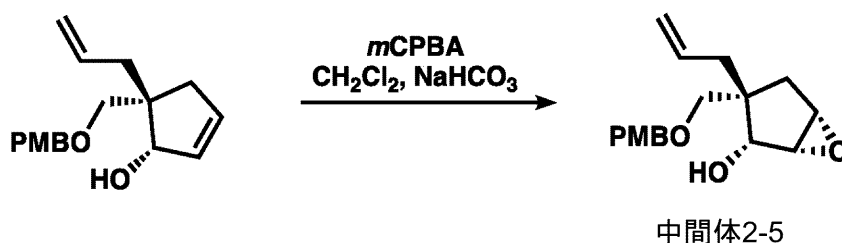
LCMS: $[M+Na]^+$ $m/z = 297.1$ amu.

【0221】

中間体2-5の調製

【0222】

【化78】



30

中間体2-4(4.875g、1.00当量、17.76mmol)を入れたフラスコにジクロロメタン(180mL、0.1M)を添加し、 $0^\circ C$ に冷却し、続いて*m*-CPBA(75%w/w、6.13g、1.50当量、26.65mmol)及び重炭酸ナトリウム(3.73g、2.50当量、44.4mmol)を添加した。2時間後、TLCは反応が完了していないことを示し、反応物を $-15^\circ C$ の循環低温浴に移して一晩攪拌した(14時間)。一晩の攪拌後、TLCで反応が完了したことが確認された。混合物を亜硫酸ナトリウム(250mL、飽和)に注ぎ入れ、15分間攪拌してから分液漏斗に移した。混合物をジエチルエーテル(500mL)で希釈し、水層を分離した。エーテル層を半飽和及び完全飽和重炭酸ナトリウム(200mLの分量)でさらに洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-アリル-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オール(中間体2-5、5.50g、粗製、定

40

50

量的)を黄色油状物として得、これはLC/MS及びプロトンNMR分析によれば純粋であった。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.70 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.61 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.12 (ddt, $J = 13.6, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J = 15.1, 1.9$ Hz, 1H) ppm.

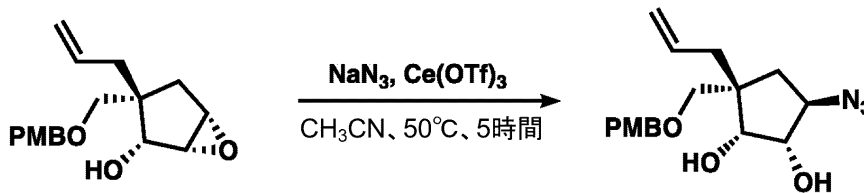
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 291.2$ amu.

【0223】

中間体2-6の調製

【0224】

【化79】



中間体2-6

丸底フラスコに中間体2-5(139.4mg、1.0当量、0.48mmol)及び乾燥アセトニトリル(0.1M)を入れ、透明黄色溶液を得た。反応物を窒素ガス下で激しく攪拌し、アジ化ナトリウムを添加した(150mg、5.0当量、2.3mmol)。5分後、セリウム(III)トリフレート(305mg、1.1当量、0.52mmol)を添加した。エポキシドが消費されたことをNMR分析が示すまで、反応物を50 に5時間の期間加温した。反応物を30mLの酢酸エチル及び50%の濃塩化アンモニウム(1:1)に注ぎ入れた。混合物をセライトに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル及び水で洗浄した。二相混合物を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液をシリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(10~60%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、NMR及びLC/MS分析により確認したところ、(1S,2R,3S,5R)-3-アリル-5-アジド-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体2-6、70.0mg、収率45%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.73 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 3H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddt, $J = 13.8, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.11 (ddt, $J = 13.8, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H) ppm.

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 334.2$ amu.

【0225】

中間体2-7の調製

【0226】

10

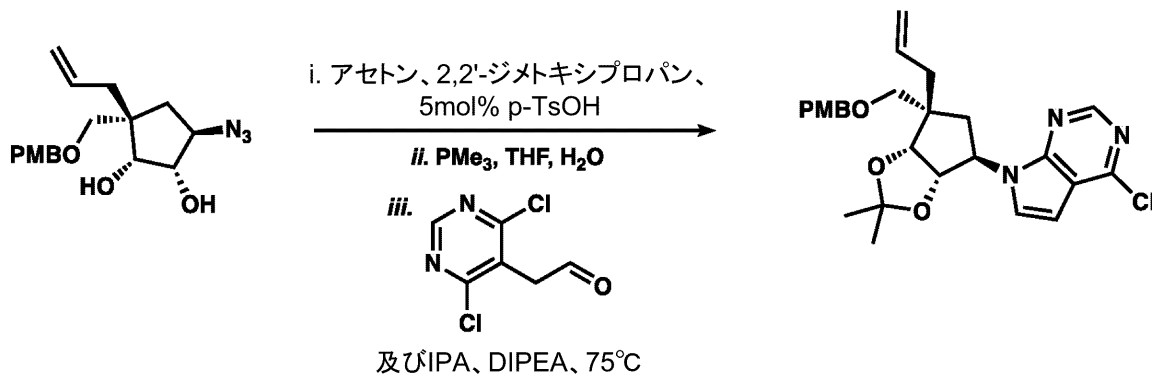
20

30

40

50

【化80】



中間体2-7

中間体2-6(70.0mg、1.0当量、0.21mmol)を含むフラスコに、アセトン:2,2'-ジメチシプロパン(合計0.2M、10:1混合物)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(2.0mg、0.01mmol、5mol%)を入れた。TLCにより完了したことが決定されるまで、反応物を室温で90分間攪拌した。溶液を酢酸エチル(15mL)で希釈し、分液漏斗に移し、重炭酸ナトリウム(10mL)で洗浄した。有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗アセトニドを得、これはさらなる精製を必要としなかった(80.0mg、粗製、定量的)。

【0227】

粗アセトニド(185mg、1.0当量、0.495mmol)及び水(0.09mL、10.0当量、4.95mmol)の混合物を、THF中のトリメチルホスフィン(1.3mL、1M、2.5当量、1.23mmol)で処理した。反応物を2時間攪拌し、窒素ガスの気流下で揮発性物質をストリッピングした。高真空下で1時間後、残留物をイソプロピルアルコール(2mL、0.25M)に溶解し、ヒューニツヒ塩基(0.65mL、5当量、3.72mmol)を添加し、続いて2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド(142mg、1.5当量、0.74mmol)を添加した。反応物を密封し、75 に12時間加熱した。LC/MS分析は、アミン出発物質が残留していることを示した。追加の、及び等しい分量のヒューニツヒ塩基及びアルデヒドを添加し、反応物を再び密封し、85 に5時間加熱した。

【0228】

反応物を濃重炭酸ナトリウム及び酢酸エチルに注ぎ入れた。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油状物とし、これをフラッシュクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を濃縮乾固して、(1S,2R,3S,5R)-3-アリル-5-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール(中間体2-7、137mg、収率58%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.63 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.87 (dddd, $J = 16.2, 10.8, 7.8, 6.9$ Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 5.01 (ddt, $J = 17.1, 7.7, 5.7$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.48 (ddd, $J = 19.3, 13.8, 7.6$ Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 3H) ppm.

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 484.2$ amu.

【0229】

中間体2-3の代替的調製

【0230】

10

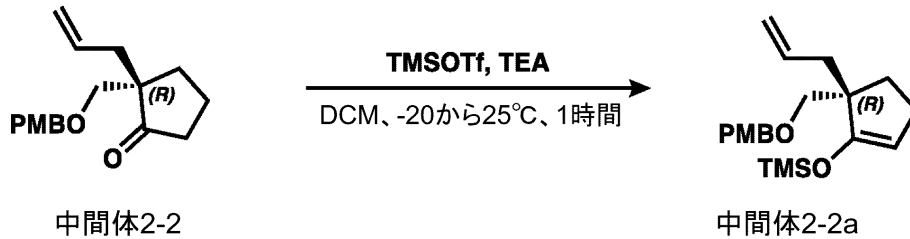
20

30

40

50

【化81】

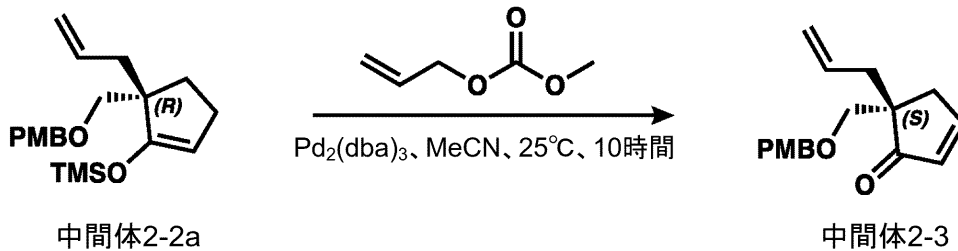


3つの反応を並行して行った。ジクロロメタン(300mL)中の中間体2-2(32.0g、117mmol、1.00当量)の溶液に、TEA(38.8g、383mmol、53.3mL、3.29当量)及びTMSOTf(28.4g、128mmol、23.1mL、1.10当量)を-20 で添加した。次いで、混合物を25 で1時間撹拌した。TLC(石油エーテル/アセトン=6/1、材料 $R_f=0.5$ 、生成物 $R_f=0.9$)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0 の飽和 NaHCO_3 水溶液(500mL)でクエンチし、次いでジクロロメタン(200mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体2-2a(123g、粗製)を黄色油状物として得た。粗中間体2-2aをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0231】

【化82】



20

3つの反応を並行して行った。MeCN(250mL)中の中間体2-2a(41.0g、118mmol、1.00当量)及びアリルメチルカーボネート(41.2g、355mmol、3.00当量)の混合物に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.25g、3.55mmol、0.03当量)を添加した。混合物を25 で10時間撹拌した。TLC(石油エーテル/アセトン=6/1、材料 $R_f=0.9$ 、生成物 $R_f=0.4$)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を後処理のために合わせた。合わせた混合物を濾過し、EtOAc(300mL、3回)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~30/1)により精製して、中間体2-3(53.0g、195mmol、収率54.8%)を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.67 (dt, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.16 (dt, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (dddd, $J = 16.7, 10.0, 8.2, 6.5$ Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 19.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 19.2, 2.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.26 (ddt, $J = 13.6, 6.5, 1.3$ Hz, 1H), 2.18 (ddt, $J = 13.5, 8.2, 1.0$ Hz, 1H) ppm.

40

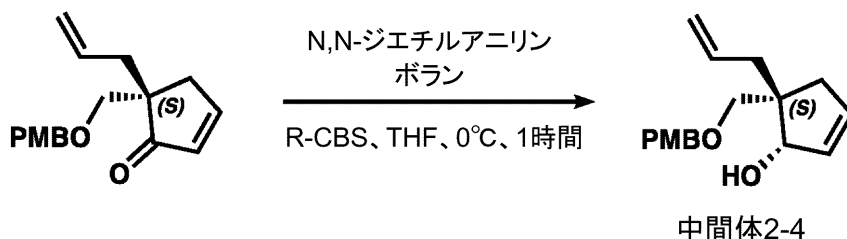
LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 295.2$ amu.

【0232】

中間体2-4の代替的調製

【0233】

【化83】



4つの反応を並行して行った。THF(200mL)中のR-CBS(5.09g、18.4mmol、5.36mL、0.20当量)及びN,N-ジエチルアニリンボラン(21.0g、129mmol、22.9mL、1.40当量)の溶液に、中間体2-3(25.0g、91.8mmol、1.00当量)を窒素雰囲気下-10℃で徐々に添加した。混合物を-10℃で1時間攪拌した。TLC(石油エーテル/アセトン=6/1、材料 R_f =0.4、生成物 R_f =0.35、PMA)は、反応が完了したことを示した。4つの反応物を後処理のために合わせた。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(1000mL)でクエンチし、EtOAc(1000mL、2回)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液(2000mL)及び H_2O (2000mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~30/1)により精製して、中間体2-4(73.0g、266mmol、収率72.5%)を黄色油状物として得た。

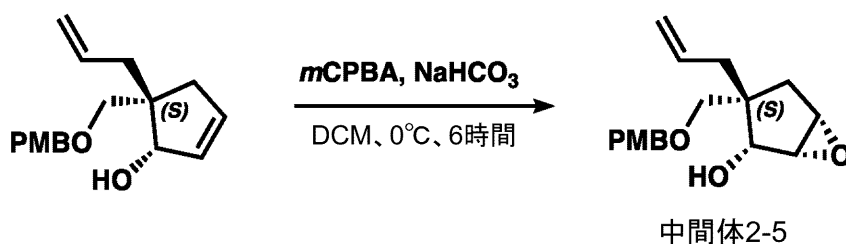
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.39 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.83 (dtd, $J = 5.8, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 5.11 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dtd, $J = 5.8, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H) ppm.
LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 297.1$ amu.

【0234】

中間体2-5の代替的調製

【0235】

【化84】



2つの反応を並行して行った。DCM(250mL)中の中間体2-4(25.0g、91.1mmol、1.00当量)の溶液に、*m*-CPBA(27.8g、137mmol、純度85.0%、1.50当量)及び NaHCO_3 (19.1g、228mmol、8.86mL、2.50当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で6時間攪拌した。TLC(石油エーテル/アセトン=6/1、材料 R_f =0.35、生成物 R_f =0.2)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を後処理のために合わせた。混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液(3000mL)でクエンチし、EtOAc(1000mL、3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液(3000mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物(中間体2-5、66.0g、粗製)を無色油状物として得、さらに精製することなく次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.70 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 7.4$ Hz, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.61 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.12 (ddt, $J = 13.6, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H),

1.69 (dd, $J = 15.1, 1.9$ Hz, 1H) ppm.

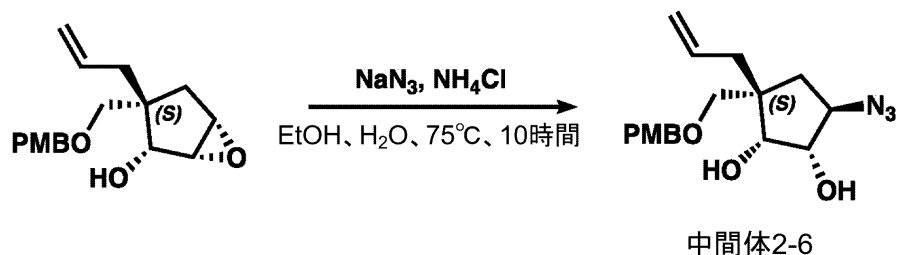
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 291.2$ amu.

【0236】

中間体2-6の代替的調製

【0237】

【化85】



10

2つの反応を並行して行った。H₂O(100mL)中のEtOH(500mL)中の中間体2-5(33.0g、114mmol、1.00当量)の溶液に、NaN₃(22.2g、341mmol、3.00当量)及びNH₄Cl(18.2g、341mmol、3.00当量)を添加した。混合物を75℃で10時間撹拌した。次いで、NaN₃(5.00g、76.9mmol、6.77e-1当量)を添加し、混合物を75℃で12時間撹拌した。HPLC(中間体2-6:RT=2.110分、出発物質:RT=1.978分)は、出発物質のほとんどが消費されたことを示した。2つのバッチを後処理のために合わせた。反応混合物をH₂O(2000mL)で希釈し、EtOAc(1000mL、3回)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1、TLC:石油エーテル/酢酸エチル=1/1、生成物R_f=0.75)により精製して、中間体2-6(21.0g、63.0mmol、収率27.7%)を無色油状物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.73 (ddt, $J = 16.7, 10.4, 7.4$ Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 3H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.28 (ddt, $J = 13.8, 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.11 (ddt, $J = 13.8, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H) ppm.

30

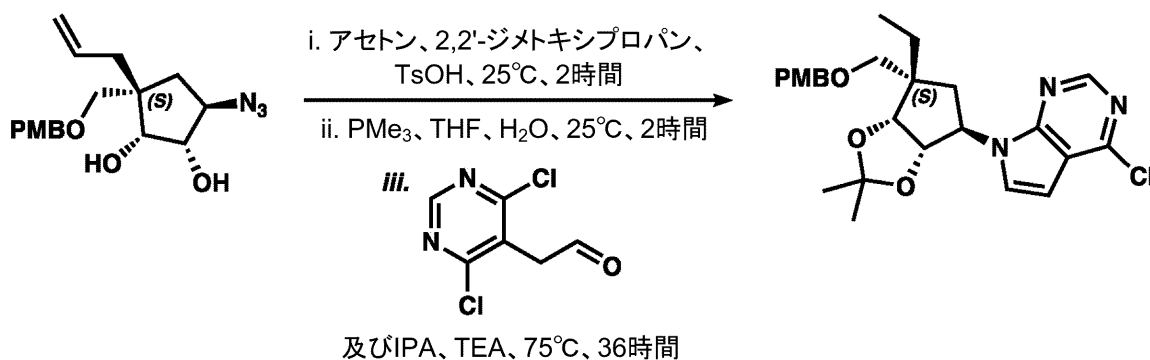
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 334.2$ amu.

【0238】

中間体2-7の代替的調製

【0239】

【化86】



40

アセトン(300mL)中の中間体2-6(21.0g、63.0mmol、1.00当量)の溶液に、TsOH・H₂O(599mg、3.15mmol、0.05当量)及び2,2'-ジメトキシプロパン(65.6g、630mmol

50

、77.2mL、10.0当量)を添加した。混合物を25 で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=1/1、材料 R_f =0.75、生成物 R_f =1、 I_2)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(10mL)及び H_2O (200mL)で希釈し、次いでEtOAc(200 mL、3回)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物(中間体2-6a)を得た。中間体2-6a(23.0g、粗製)を黄色油状物として得、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0240】

THF(50.0mL)中の中間体2-6a(23.0g、61.6mmol、1.00当量)の溶液に、 PMe_3 (1M、154mL、2.50当量)及び H_2O (11.1g、616mmol、11.1mL、10.0当量)を添加した。混合物を25 で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1、材料 R_f =0.8、生成物 R_f =0.3、 I_2)は、反応が完了したことを示した。混合物を高真空下で濃縮して、粗生成物(中間体2-6b)を得た。中間体2-6b(25.0g、粗製)を黄色油状物として得、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0241】

i-PrOH(300mL)中の中間体2-6b(20.0g、57.6mmol、1.00当量)及び2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド(27.5g、144mmol、2.50当量)の溶液に、TEA(29.1g、288mmol、40.1mL、5.00当量)を添加した。混合物を75 で36時間攪拌した。LCMSは所望の物質を示し、TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1、材料 R_f =0.3、生成物 R_f =0.6、 I_2)は1つの主要スポットの形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~10/1)により精製して、中間体2-7(13.3g、26.6mmol、収率46.2%、純度96.8%)を黄色油状物として得た。

20

中間体2-6b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.27-7.30 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 5.69-5.93 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 4.23-4.56 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.24-3.49 (m, 3H), 1.79-2.59 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.

中間体2-7: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.63 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.87 (dddd, J = 16.2, 10.8, 7.8, 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 5.01 (ddt, J = 17.1, 7.7, 5.7 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.48 (ddd, J = 19.3, 13.8, 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 3H) ppm.

30

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 484.2 amu.

【0242】

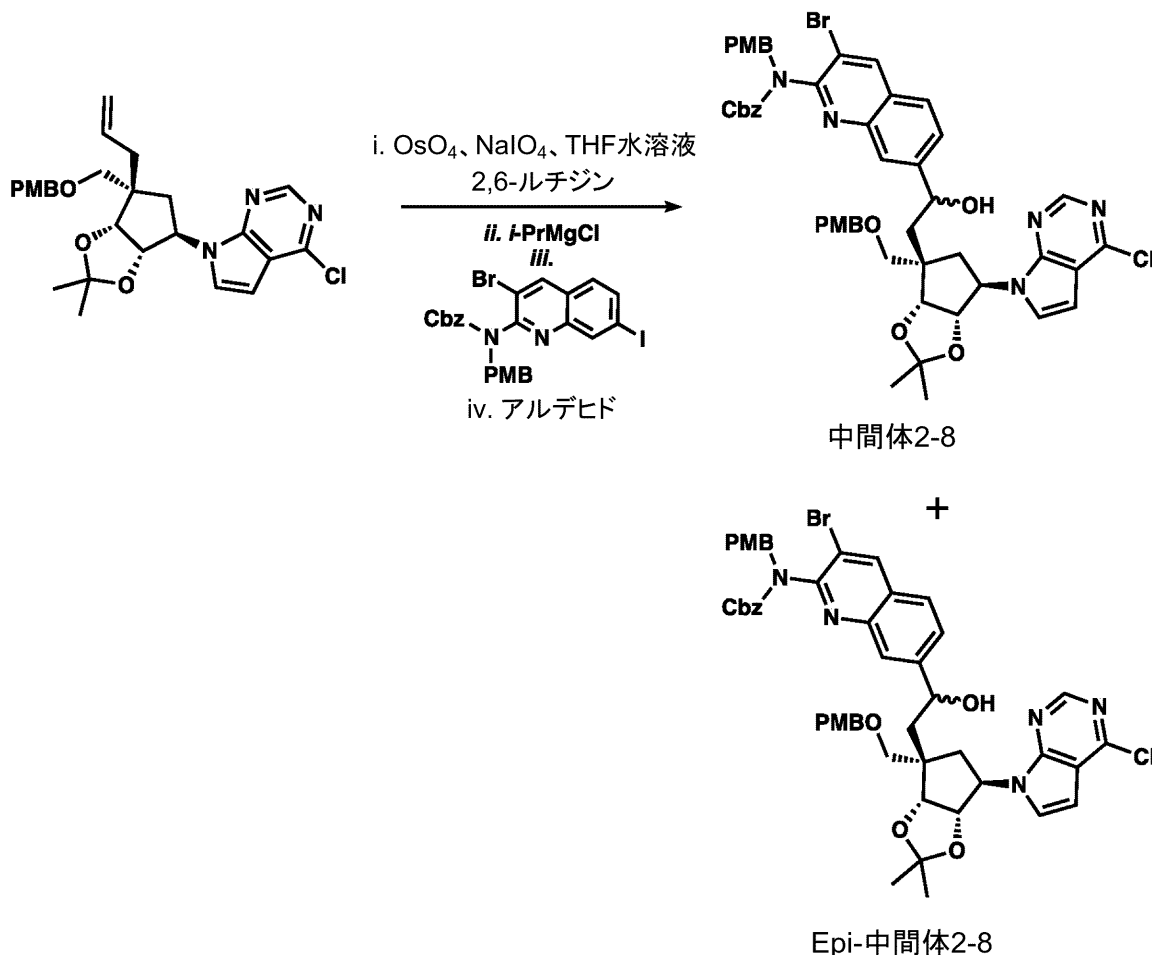
中間体2-8及びEpi-中間体2-8の調製

【0243】

40

50

【化 8 7】



中間体2-7(449mg、1.0当量、0.93mmol)を含むフラスコに、THF(3mL)、水(1mL)及び2,6-ジメチルピリジン(0.22mL)を入れ、続いて穏やかに加熱して均質溶液を得た。固体過ヨウ素酸ナトリウム(794mg、4.0当量、3.71mmol)を添加し、続いて四酸化オスミウム(水中の4%溶液、0.18mL、3mol%、0.03mmol)を添加し、反応物を周囲温度で2時間攪拌した。TLC分析は完全変換を示し、反応物を1N亜硫酸ナトリウム水溶液(2体積)に注ぎ入れ、続いて酢酸エチル(4体積)で希釈した。水相を分離し、有機相を濃重炭酸ナトリウムでさらに洗浄した。得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、以下のステップで直接使用した。

30

【0244】

グリニャール試薬を調製するために、乾燥フラスコにベンジル(3-ブromo-7-ヨードキノリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(710mg、1.27当量、1.18mmol)を入れ、乾燥THF(8mL)を注入して均質溶液を得た。-78℃に冷却した後、イソプロピルマグネシウムクロリド溶液(THF中2M、0.584mL、1.26当量、1.17mmol)を注入した。反応物を1時間攪拌し、次いで周囲温度に温めた。LC/MSでヨウ素-マグネシウム交換が確認され、溶液を-78℃に再冷却した。

40

【0245】

上記で調製された粗アルデヒドを乾燥THF(8mL)に溶解し、-78℃に冷却し、上記で調製されたグリニャール試薬を、カニューレを介して反応フラスコに移した。得られた均質溶液を1時間攪拌し、LC/MSにより評価すると、アルデヒドの消費が示された。冷却浴を取り外し、反応物を5分間温め、次いで濃塩化アンモニウム溶液(50mL)に注ぎ入れた。次いで反応フラスコを酢酸エチル(150mL)で洗浄した。激しく攪拌した後、混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、逆相HPLC(30mmのカラム、50~100%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、254nm検出

50

、12回の注入)により精製した。2つの画分が収集され(中間体2-8に対応する画分1、250 mg、収率28%、Epi-中間体2-8に対応する画分2、200mg、収率23%、合わせて2ステップで収率51%)、画分1が最初に溶出し、画分2が2番目に溶出した。

画分1(中間体2-8): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3 , 70 °C): 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 7H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.23 - 5.08 (m, 3H), 4.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.59 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 3H), 3.76 (dd, $J = 21.6, 10.5$ Hz, 6H), 3.55 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 13.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.77 (p, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) ppm.

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 962.3$ amu.

画分2(Epi-中間体2-8): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3 , 70 °C): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 8.58 (s, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 8H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.22 - 5.13 (m, 3H), 5.05 (dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 5.00 (s, 3H), 4.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.60 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 13.3, 11.5$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 14.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm.

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 962.3$ amu.

【0246】

中間体2-8aの調製

【0247】

【化88】



中間体2-8a

中間体2-8及びEpi-中間体2-8(約1:1混合物、12.98g、13.47mmol)を含むフラスコをDCM(250mL)で溶解し、固体デスマーチンペルヨージナン(6.86g、16.17mmol)を一度に添加した。反応物を3時間攪拌し、この時点で変換はTLC分析(4:1のDCM/EtOAc)により完了したとみなされた。反応混合物を50%飽和亜硫酸ナトリウム(200mL)で希釈し、30分間攪拌した。蒸発により揮発性物質を除去し、ジエチルエーテル(500mL)を添加した。

【0248】

混合物を分液漏斗に移し、有機相を10%重炭酸ナトリウム(100mL、2回)及び飽和重炭酸ナトリウム(100mL)でさらに洗浄した。水相を追加のジエチルエーテル(200mL)でさらに洗浄し、合わせた有機洗浄液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮して白色フォーム(12.95g、定量的収率)を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0249】

単離されたケトンを乾燥DCM(120mL)に溶解し、固体 $\text{RuCl}[(\text{S,S})\text{-Tsdpen}](p\text{-シメン})$

を窒素雰囲気下で添加した(800mg、0.0933mmol)。ギ酸-トリエチルアミン共沸混合物(6.18g、5.30mmol)を添加し、反応物を周囲温度で4日間攪拌した。この時点で、LC/MS分析は完全変換を示し、反応物をシリカゲル上に濃縮した。

【0250】

フラッシュクロマトグラフィー(0~30%EtOAc/DCM)を行い、白色フォームへの濃縮後に中間体2-8aを得た(10.37g、10.765mmol、収率は2ステップで80%)。NMR分析により、プロセスのジアステレオ選択性は20:1であった。

【0251】

中間体2-8aは、中間体2-8及びEpi-中間体2-8の混合物に関して説明されたのと同じ様式で先に進めることができ、異性体混合物の分離なしに生物活性立体異性体が提供される。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃): 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 8H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 3H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 9H), 2.56 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H) ppm.

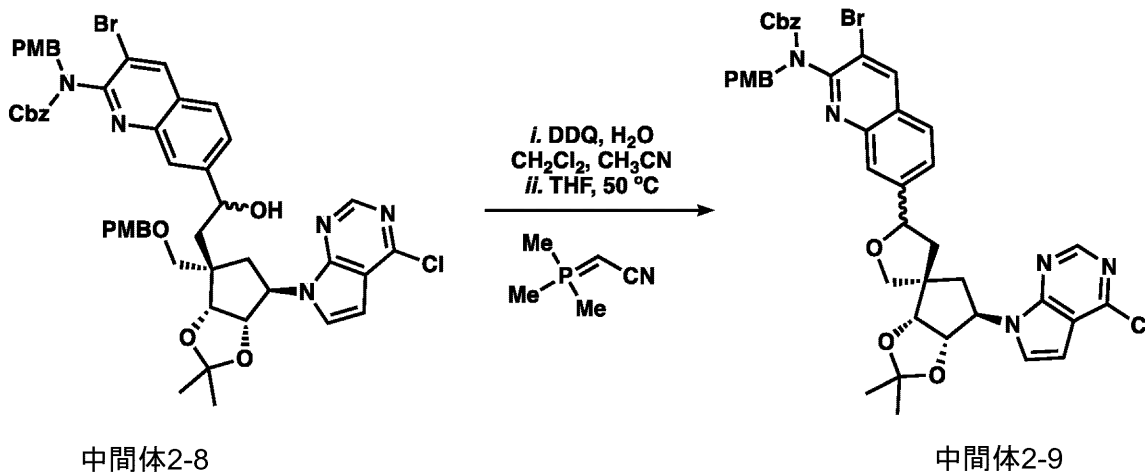
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 962.2 amu.

【0252】

中間体2-9及びEpi-中間体2-9の調製

【0253】

【化89】



Epi-中間体2-8もまた以下の一般手順に供して中間体2-9のエピマーを生成した。中間体2-8(111mg、1.0当量、0.12mmol)を1:1のアセトニトリル/ジクロロメタン(5mL)に溶解した。反応バイアルに、pH7リン酸緩衝液(0.34mL)及び等体積のアセトニトリル/ジクロロメタン(1:1、5mL)中のDDQ(34mg、1.3当量、0.15mmol)の溶液を入れ、混合物を緩衝水溶液中に移し、フラスコを0℃に冷却した。ピペットを介して基剤をバイアル内に移し、0℃で2時間攪拌した後に部分的変換が観察された。反応物を氷浴から取り出し、周囲温度で5時間攪拌し、この時点でLC/MS及びTLCは完全変換を示した。反応物を0.2N炭酸ナトリウム(100mL)に注ぎ入れ、水相をDCM(50mLの分量)で3回洗浄した。合わせた有機洗浄液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)により精製して、ジオールを白色固体として得た(95mg、97%)。

【0254】

ジオール(95mg、0.11mmol)を窒素雰囲気下に置き(3×高真空/窒素サイクル)、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン(0.5M、Sigma-Aldrich、1.8mL、0.90mmol)の溶液を注入した。槽を密封し、50℃に加温し、LC/MS分析により反応は4時間以内に完了したとみなされた。反応物をメタノールでクエンチし、シリカゲル上に移し、濃縮乾固した。

フラッシュクロマトグラフィー(0~50%EtOAc/DCM)により、生成物画分の濃縮後に中間体2-9を白色固体として得た(78mg、収率84%)。

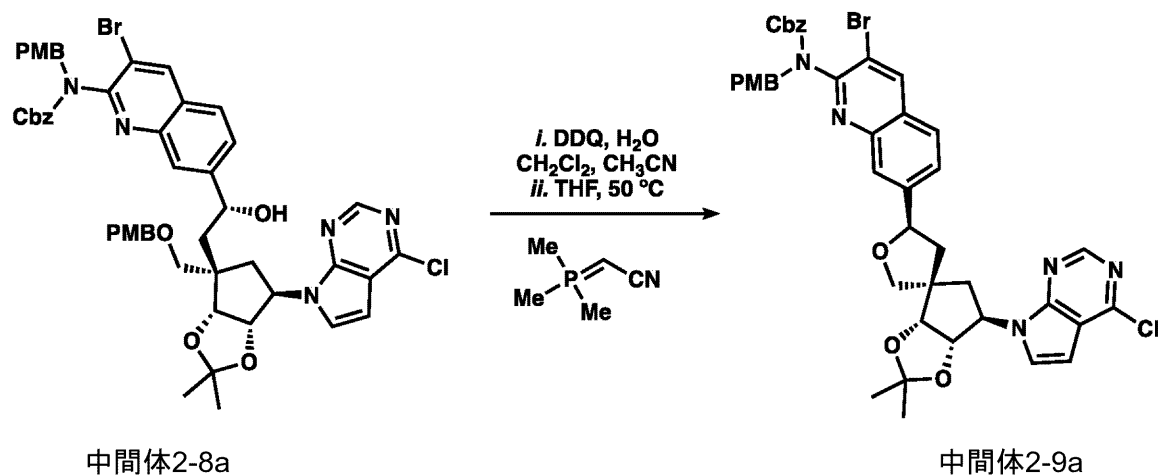
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3): 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 7H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 12.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 824.2$ amu.

【0255】

中間体2-9aの調製

【0256】

【化90】



中間体2-9を調製するために使用されたのと同じ手順を使用して中間体2-9aを調製し、白色固体として得た(6.40g、収率78%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3): 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 7H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 12.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 12.6, 9.0$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 - 1.19 (s, 3H) ppm.

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 824.2$ amu.

【0257】

中間体2-10及びEpi-中間体2-10の調製

【0258】

10

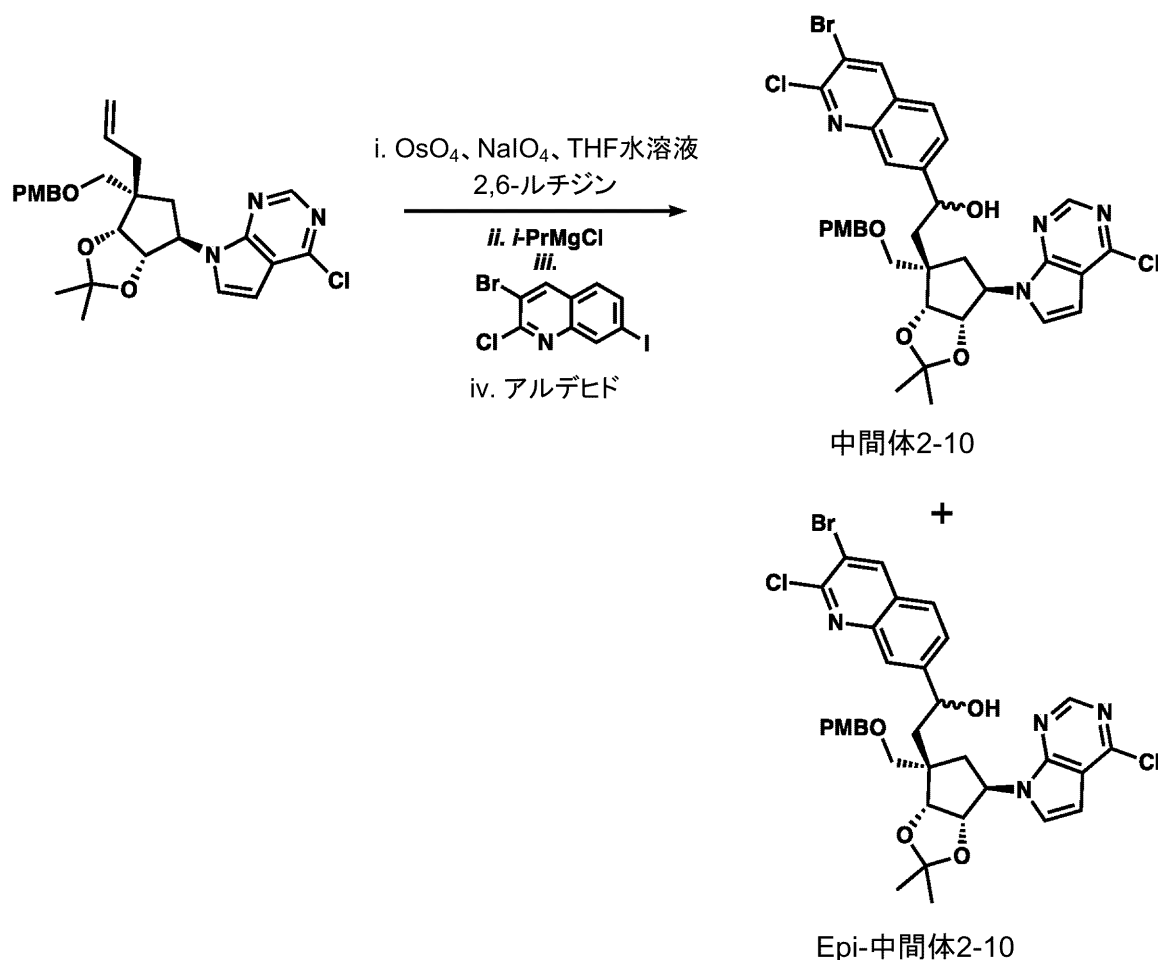
20

30

40

50

【化 9 1】



10

20

中間体2-7(1.0当量、0.93mmol)を含むフラスコに、THF(3mL)、水(1mL)及び2,6-ジメチルピリジン(0.22mL)を入れ、続いて穏やかに加熱して均質溶液を得る。固体過ヨウ素酸ナトリウム(4.0当量、3.71mmol)を添加し、続いて四酸化オスミウム(水中の4%溶液、0.18mL、3mol%、0.03mmol)を添加し、反応物を周囲温度で2時間攪拌する。次いで反応物を1N亜硫酸ナトリウム水溶液(2体積)に注ぎ入れ、続いて酢酸エチル(4体積)で希釈する。水相を分離し、有機相を濃重炭酸ナトリウムでさらに洗浄する。得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、後続のステップで直接使用する。

30

【0259】

グリニャール試薬を調製するために、乾燥フラスコにベンジル(3-ブromo-7-ヨードキノリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメート(1.27当量、1.18mmol)を入れ、乾燥THF(8mL)を注入して均質溶液を得る。-78 に冷却した後、イソプロピルマグネシウムクロリド溶液(THF中2M、0.584mL、1.26当量、1.17mmol)を注入する。反応物を1時間攪拌し、次いで周囲温度に温める。次いで、溶液を-78 に再冷却する。

40

【0260】

上記で調製された粗アルデヒドを乾燥THF(8mL)に溶解し、-78 に冷却し、上記で調製されたグリニャール試薬を、カニューレを介して反応フラスコに移す。得られた均質溶液を1時間攪拌する。次いで冷却浴を取り外し、反応物を5分間温め、次いで濃塩化アンモニウム溶液(50mL)に注ぎ入れる。次いで反応フラスコを酢酸エチル(150mL)で洗浄する。激しく攪拌した後、混合物を分液漏斗に移し、有機相を分離する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、逆相HPLC(30mmのカラム、50~100%アセトニトリル/水+0.25%酢酸、254nm検出、12回の注入)により精製する。2つの画分が収集され(中間体2-10に対応する画分1、Epi-中間体2-10に対応する画分2)、画分1が最初に溶出し、画分2が2番目に溶出する。

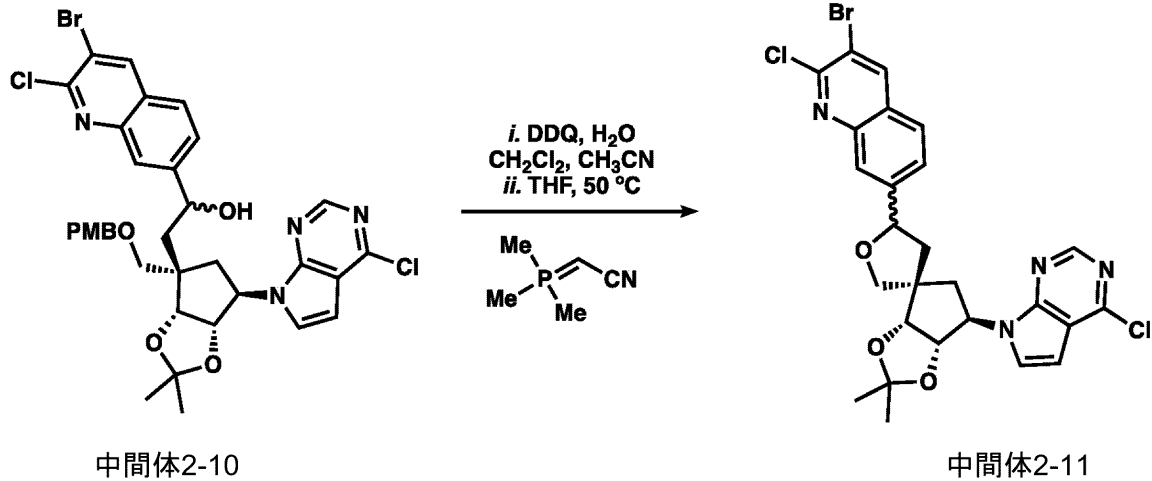
50

【 0 2 6 1 】

中間体2-11及びEpi-中間体2-11の調製

【 0 2 6 2 】

【 化 9 2 】



10

Epi-中間体2-10もまた以下の一般手順に供して中間体2-11のエピマーを生成する。中間体2-10(1.0当量、0.12mmol)を1:1のアセトニトリル/ジクロロメタン(5mL)に溶解する。反応バイアルに、pH7リン酸緩衝液(0.34mL)及び等体積のアセトニトリル/ジクロロメタン(1:1、5mL)中のDDQ(1.3当量、0.15mmol)の溶液を入れ、混合物を緩衝水溶液中に移し、フラスコを0℃に冷却する。ピペットを介して基剤をバイアル内に移し、0℃で2時間攪拌する。反応物を氷浴から取り出し、周囲温度で5時間攪拌する。反応物を0.2N炭酸ナトリウム(100mL)に注ぎ入れ、水相をDCM(50mLの分量)で3回洗浄する。合わせた有機洗浄液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)により精製して、ジオールを得る。

20

【 0 2 6 3 】

ジオール(0.11mmol)を窒素の雰囲気下に置き(3×高真空/窒素サイクル)、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン(0.5M、Sigma-Aldrich、1.8mL、0.90mmol)の溶液を注入する。槽を密閉し、50℃に加温する。反応物をメタノールでクエンチし、シリカゲル上に移し、濃縮乾固する。フラッシュクロマトグラフィー(0~50%EtOAc/DCM)により中間体2-11を得る。

30

【 0 2 6 4 】

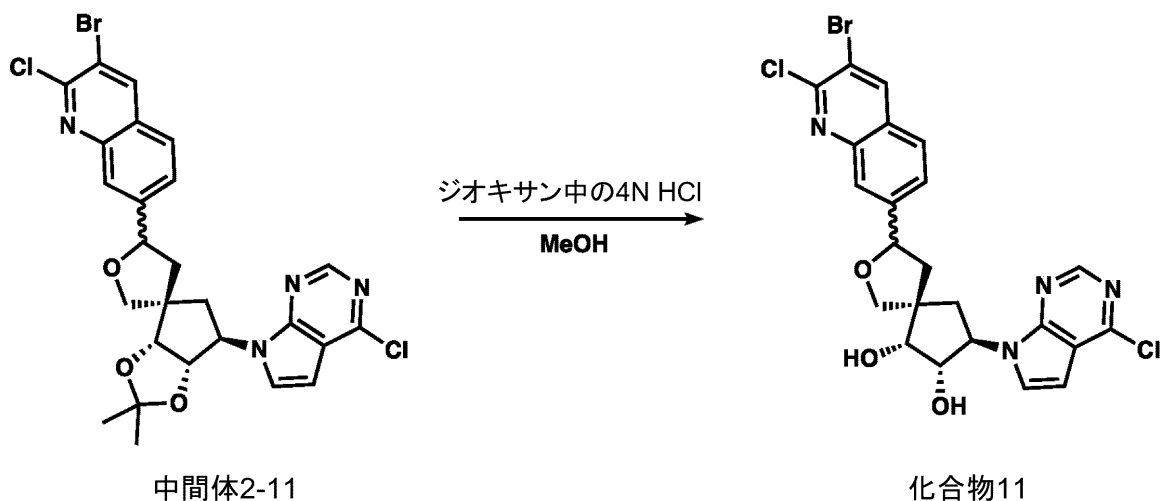
化合物11及び12の調製

【 0 2 6 5 】

40

50

【化93】



10

Epi-中間体2-11もまた以下の一般手順に供して、化合物11のエピマーである化合物12を生成する。中間体2-11(1.0当量)をメタノール(0.03M)に溶解して溶液を得、続いてジオキサン中の4N塩酸(10当量)を溶解する。LC/MS分析により完了したと決定されるまで反応物を室温で攪拌し、濃縮乾固し、残留物をDMSOに溶解する。

【0266】

20

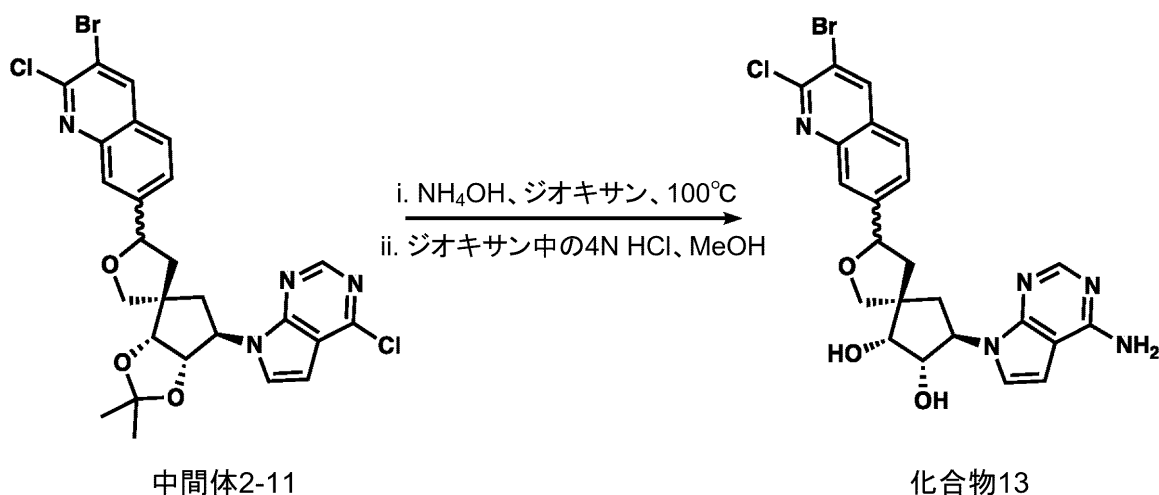
濾過後、逆相HPLCを行う(アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm×250mmのC18カラム、40mL/分の勾配、242nmの検出波長、合計3回の注入)。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、化合物11を得る。

【0267】

化合物13及び14の調製

【0268】

【化94】



30

40

Epi-中間体2-11もまた以下の一般手順に供して、化合物13のエピマーである化合物14を生成する。中間体2-11(1.0当量)のバイアルをジオキサン(0.1M)で処理して透明溶液を得、続いて水酸化アンモニウム(0.1M)で処理する。完了するまで反応物を100 で攪拌し、冷却して、溶媒を真空中で濃縮する。

【0269】

粗材料にメタノール(0.03M)及びジオキサン中の4N塩酸(10当量)を添加する。LC/MS分析により完了したことが決定されたら、溶液を濃縮し、DMSOに溶解し、濾過し、逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm×250mmのC18カラム、15分にわたり40mL/分の勾配、242nmの検出波長)により精製する。生成物画分をプールし、凍結乾燥

50

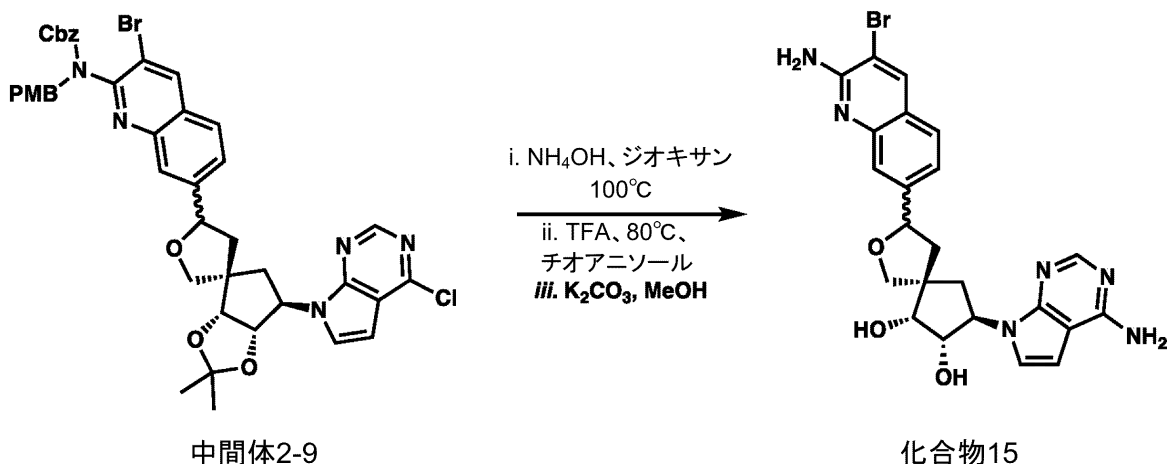
機で凍結及び濃縮して、化合物13を得る。

【0270】

化合物15及び16の調製

【0271】

【化95】



10

Epi-中間体2-9もまた以下の一般手順に供して化合物16を生成した。中間体2-9(45mg、1.0当量、0.05mmol)をマイクロ波バイアルに入れ、ジオキサンを添加し(1.36mL)、続いて水酸化アンモニウムを添加した(1.36mL)。混合物は100 に加熱すると均質となり、中間体2-9は16時間にわたりアンモニア求核置換生成物の形成とともに消費された。次いで、最初は窒素の気流下で、次いで高真空で溶媒をストリッピングした。次にTFAを注入し(1.37mL)、その直後にチオアニソールを注入した(0.13mL)。反応物を密封し、80 に75分の期間加熱し、この時点でLC/MS分析は化合物15及びその対応するトリフルオロ酢酸塩を示した。窒素の気流下で、次いで高真空で1時間溶媒を除去した。残留物をメタノール(2mL)に溶解し、炭酸カリウムを添加した(75.4mg、10.0当量、0.55mmol)。周囲温度で1時間の攪拌後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、全ての接触表面を大量の酢酸エチル及びメタノール(10:1)で洗浄した。濃縮後、少量の酢酸を含むDMSOに残留物を溶解し、濾過し、逆相HPLC(30mm、45mL/分、254nM、5~25%アセトニトリル/水+0.25%酢酸)により精製した。生成物画分を凍結乾燥機で凍結及び濃縮乾固して、化合物15を遊離塩基形態として得た。

20

画分1:¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃ + 3 体積% d-TFA): 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 13.9, 10.2 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 511.1 amu.

40

画分2:¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃ + 3 体積% d-TFA): 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 511.1 amu.

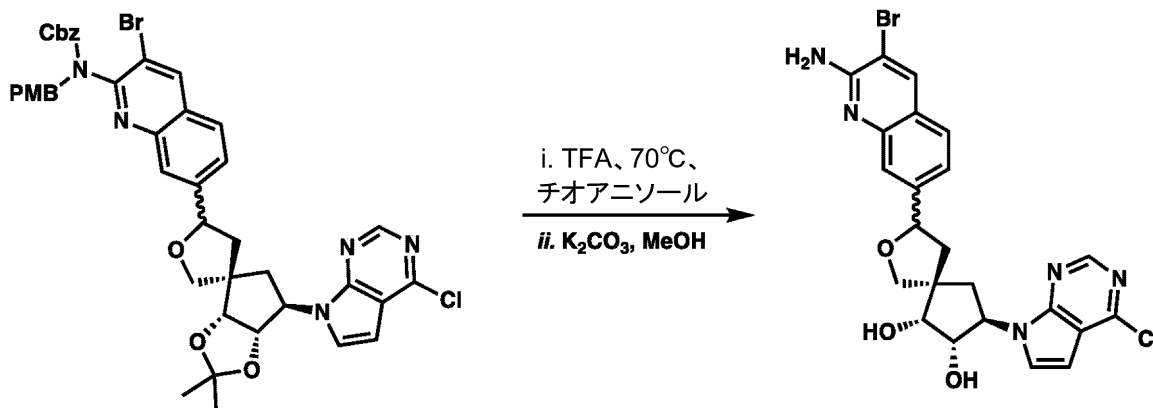
【0272】

化合物17及び18の調製

【0273】

50

【化96】



中間体2-9又はEpi-中間体2-9

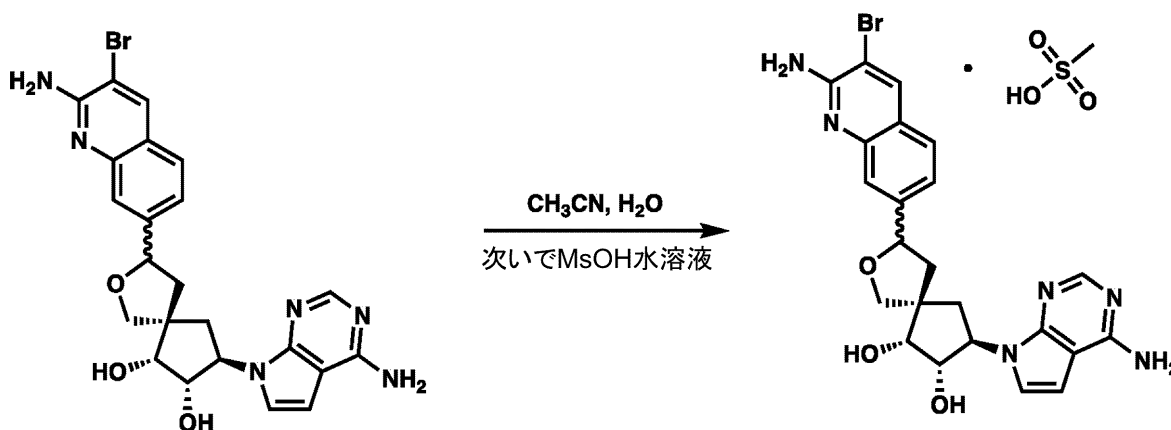
Epi-中間体2-9もまた以下の一般手順に供して、化合物17のエピマーである化合物18を生成する。中間体2-9(1.0当量)を含むバイアルをトリフルオロ酢酸(0.05M)で溶解し、チオアニソール(10当量)で処理する。真空中で濃縮後、得られた粗固体をメタノール(0.03M)に溶解し、炭酸カリウム(5.0当量)で処理する。混合物を1時間攪拌し、濾過し、濃縮し、DMSOに溶解し、逆相HPLC(アセトニトリル/水+0.25%酢酸、20mm×250mmのC18カラム、242nmの検出波長)により精製する。生成物画分をプールし、凍結乾燥機で凍結及び濃縮して、化合物17を得る。

【0274】

化合物15のメシレート塩の調製

【0275】

【化97】



化合物15

化合物15-MS

化合物15の遊離塩基を水に懸濁させ、メタンスルホン酸を添加した(2mLの水に32mg)。得られた溶液を穏やかに加熱し、均質溶液が得られるまで超音波処理し、これを凍結乾燥機で凍結及び濃縮乾固した。生じた油性固体を水に再溶解し、同様にして凍結及び濃縮して、水溶性の白色固体を得た(約3mg/mL)。この塩(32.0mg、収率は2ステップで91%)を用いて、さらなる実験がより容易に行われた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 重水) 8.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 2H), 4.61 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.02 (m, 2H) ppm.

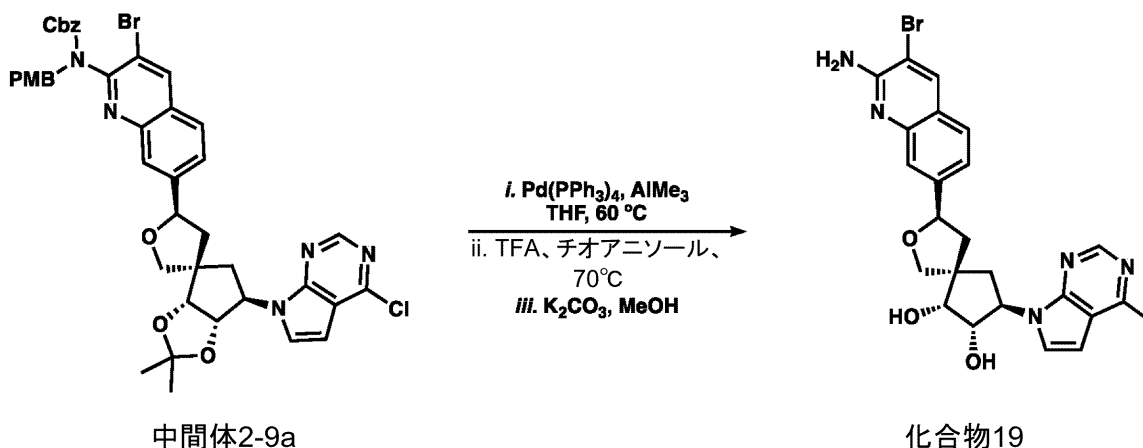
LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 511.1$ amu.

【 0 2 7 6 】

化合物19の調製

【 0 2 7 7 】

【 化 9 8 】



10

バイアルに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35mg、0.0303mmol)及び中間体2-9aを入れ、THF(3mL)に溶解した。次いでMe₃Al(トルエン中2M、0.33mL)を注入し、反応物を60 で2時間加熱した。LC/MS分析により反応は完了したと決定され、これを周囲温度に冷却し、この時点で1mLのメタノールを添加した。

20

【 0 2 7 8 】

溶媒を窒素ガスの気流下で、続いて真空中で除去した。残留物をTFA(5mL)に溶解し、チオアニソール(5当量、0.20mL)を注入し、続いて65 に1時間加熱した。LC/MS分析は変換が完全ではないことを示したため、5mLの追加のTFAを注入し、密封された槽内で反応物を80 にさらに1時間加熱した。その後、LC/MS分析は反応が完了したことを示した。

【 0 2 7 9 】

溶媒を窒素ガスの気流下で、続いて真空中で除去し、残留物をMeOH(3mL)に溶解し、次いでH₂O(1mL)中のK₂CO₃(3当量、140mg)を注入した。反応物を1時間攪拌し、次いで0.5mLのAcOHで中和し、濾過した。次いで濾液をHPLC(10~20% H₂O/CH₃CN+0.25% AcOH)により精製した。

30

【 0 2 8 0 】

合わせたHPLC画分を蒸発により50%濃縮し、2M Na₂CO₃水溶液(25mL)を添加して生成物を沈殿させ、これを濾過により収集した。濾液を凍結乾燥により乾燥させ、バイアルに移して、化合物19(113mg、0.2214mmol、収率65.64%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃ + 1% d-TFA): 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H) ppm.

40

LC/MS: [M+H]⁺ m/z = 510.1 amu.

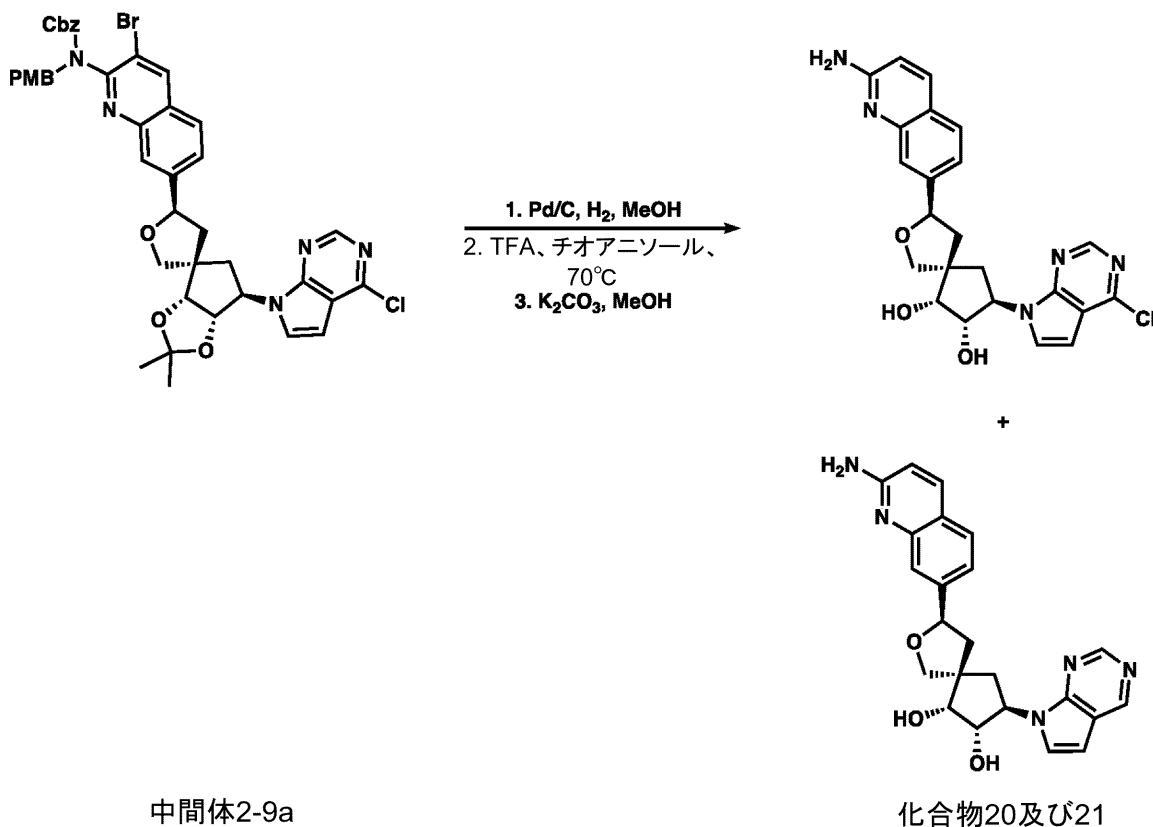
【 0 2 8 1 】

化合物20及び21の調製

【 0 2 8 2 】

50

【化99】



10

20

マイクロ波バイアルに中間体2-9a(12.4mg、0.015mmol)及びパラジウム炭素(10%、4mg)を入れ、メタノールを窒素ガス雰囲気下で注入した。反応物を水素ガス下(バルーン、大気圧)に置き、LC/MSによりモニターした。

【0283】

2時間後、追加のパラジウム炭素(10%、4mg)を添加し、水素化を2時間継続した。反応物を濾過し、濃縮した。濾液をTFA(1mL)に溶解し、チオアニソール(50μL、5体積%)を注入した。反応物を密封し、70℃に1時間加熱した。

30

【0284】

溶媒を窒素の気流下で除去した。残留物をMeOH(1mL)に溶解し、2N K₂CO₃水溶液(50μL、5体積%)とともに1時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液をMeOH(1mL)で洗浄し、HPLC(20mm、23mL/分、10~30%水/ACN+0.25%TFA緩衝液)により精製した。活性画分を凍結し、凍結乾燥させて、化合物20及び21を得た。

化合物20:

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃): 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 9.2, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 6.68 - 6.51 (m, 1H), 5.31 - 4.88 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H) ppm. LC/MS: [M+H]⁺ m/z = 452.1 amu.

40

化合物21:

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃): 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H) ppm.

50

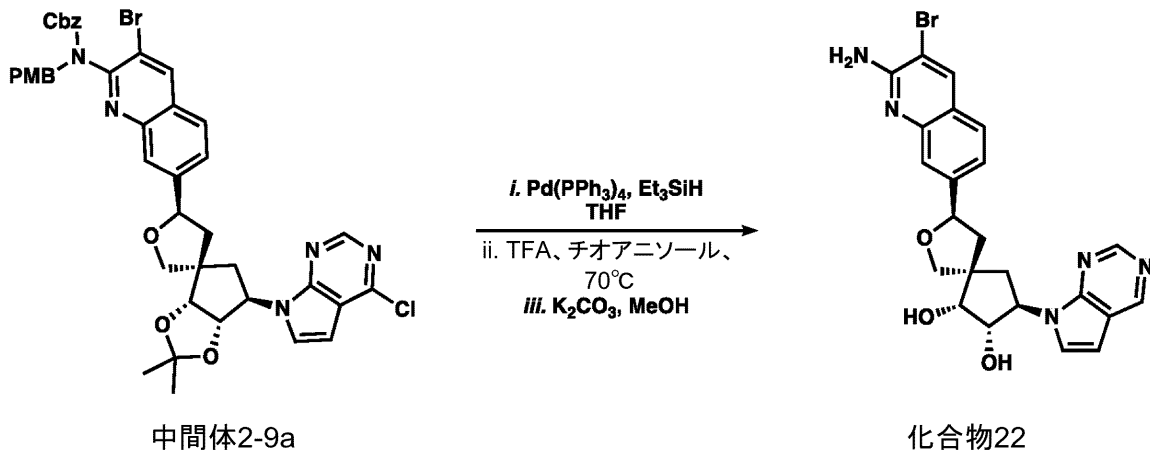
LC/MS: $[M+H]^+$ $m/z = 418.2$ amu.

【0285】

化合物22の調製

【0286】

【化100】



10

マイクロ波バイアルに中間体2-9a(22mg、0.0267mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5mg、0.0043mmol)を入れ、THF(0.3mL)をアルゴン下で注入した。次いでトリエチルシランを注入し(5 μ L)、5時間後に反応物を濾過し、濃縮した。

20

【0287】

濾液をTFA(1mL)に溶解し、チオアニソール(50 μ L、5体積%)を注入した。反応物を密封し、70 $^\circ$ Cに1時間加熱した。次いで溶媒を窒素ガス流下で、続いて真空で除去した。粗残留物をMeOH(1mL)に溶解し、2N K_2CO_3 水溶液(50 μ L、5体積%)とともに1時間撹拌した。

【0288】

混合物を濾過し、濾液をMeOH(1mL)で洗浄し、HPLC(20mm、23mL/分、10~30%水/ACN+0.25%TFA緩衝液)により精製した。活性画分を凍結し、凍結乾燥させて、化合物22(5.0mg、収率37%)を白色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3): 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 3H), 2.13 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1H) ppm.

LC/MS: $[M+H]^+$ $m/z = 496.1$ amu.

【0289】

化合物23の調製

出発物質として中間体2-9aを使用し、また対応するアミン求核剤(メタノール中の2Nメチルアミン)を使用して、化合物15に使用された一般手順で化合物23を合成した。化合物23を白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4): 8.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dt, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 3.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 2H), 4.61 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.18 (dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm.

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 525.1$ amu.

【0290】

50

化合物24の調製

出発物質として中間体2-9aを使用し、また対応するアミン求核剤(メタノール中の2Nエチルアミン)を使用して、化合物15に使用された一般手順で化合物24を合成した。化合物24を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.8, 10.5$ Hz, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 539.1$ amu.

【0291】

化合物25の調製

出発物質として中間体2-9aを使用し、また対応するアミン求核剤(イソプロピルアミン)を使用して、化合物15に使用された一般手順で化合物25を合成した。化合物25を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.08 - 4.89 (m, 2H), 4.34 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 13.7, 8.1$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 12.2, 9.6$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) ppm.
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 553.1$ amu.

【0292】

化合物26の調製

出発物質として中間体2-9aを使用し、また対応するアミン求核剤(*n*-プロピルアミン)を使用して、化合物15に使用された一般手順で化合物26を合成した。化合物26を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.99 - 6.73 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 13.8, 10.6$ Hz, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 553.1$ amu.

【0293】

[実施例3]

他の化合物の合成

一般経路1

【0294】

10

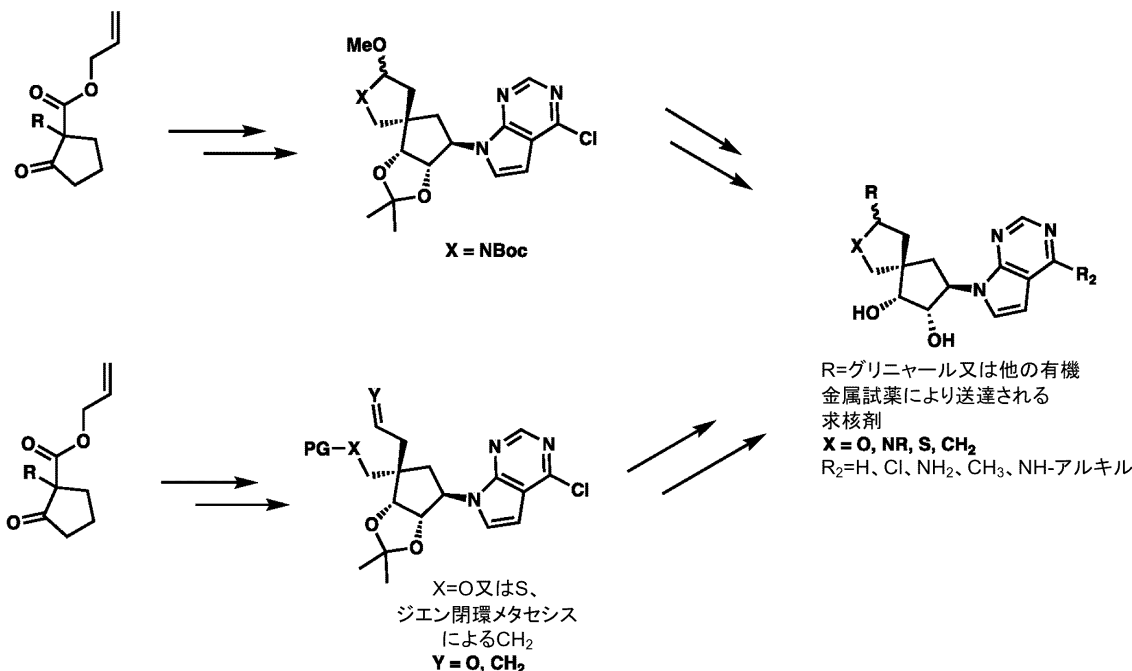
20

30

40

50

【化101】



10

20

この一般的アプローチを使用して、本明細書の様々な化合物を合成することができる。R位置における様々な基の導入は、出発物質であるアリル2-オキシシクロペンタン-1-カルボキシレート化合物に適合し、脱炭酸エナンチオ選択性アリル位アルキル化の前に達成される。次いで、ヘテロシクリル又はシクロアルキルの環化、続いてグリニャール若しくは他の有機金属試薬、又は求核剤による求核付加により、ヌクレオシドの導入が達成され得る。

【0295】

他の実施形態において、本発明の化合物は、スピロ-炭素環又はスピロ-ヘテロシクリルを含むヌクレオシドを有し、環のサイズは5~6員であり、これもまたこの一般的アプローチにより合成され得る。スピロ-ヘテロシクリル内のヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。スピロ環は、本明細書に記載のいずれかの立体配置及び置換パターンを有し得る。好ましい実施形態において、R基は場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、H、F、Cl、Br、メチル、NH₂、N(CH₃)₂、OH又はO(CH₃)から独立に選択される。

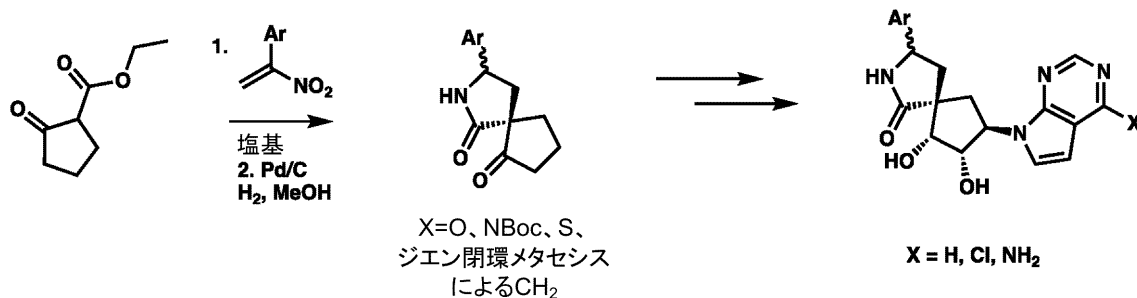
30

【0296】

一般経路2

【0297】

【化102】



40

代替的に、一般経路1のアプローチは、脱炭酸エナンチオ選択性アリル位アルキル化の使用に限定されない。ベータ-ケトエステル構成単位が様々な求核剤の代わりに求核付加化学において使用され得る。具体的には、ベータ-ケトエステルは、不飽和ニトロ化合物への

50

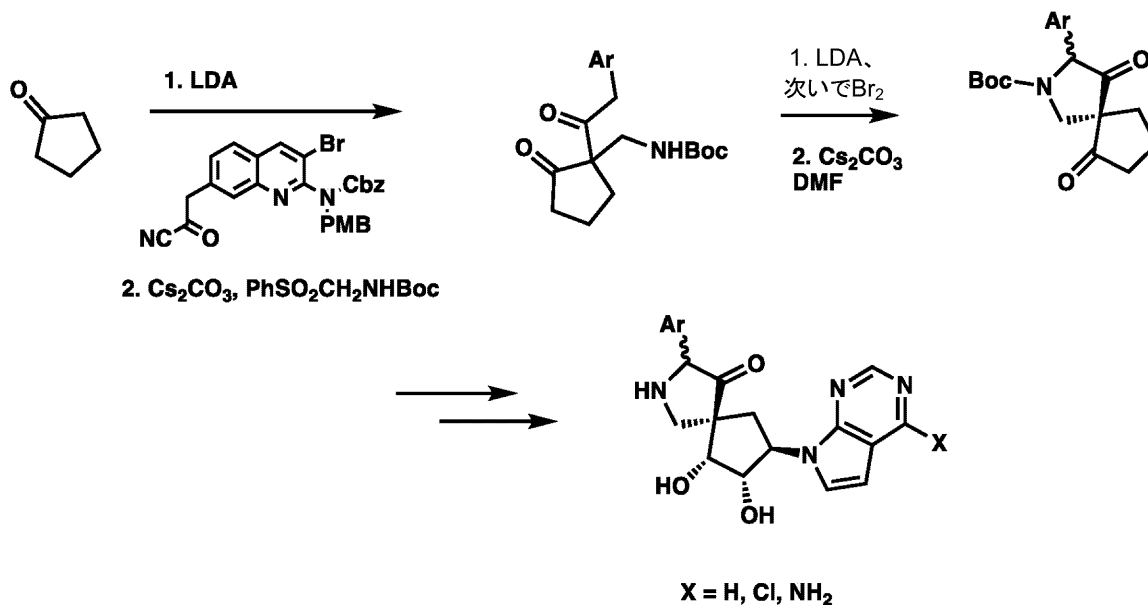
求核付加を生じ得る。還元及び自発的なラクタム形成後、一般経路2のスキームの示された位置にラクタムを有する化合物を得ることができる。

【0298】

一般経路3

【0299】

【化103】



10

20

一般経路2で得られた化合物のカルボニルは、アリール断片の修飾によって置き換えられ得る。ベンジル(3-プロモ-7-ヨードキノリン-2-イル)(4-メトキシベンジル)カルバメートと2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル亜鉛プロミドとの根岸カップリングにより、ケトンが導入され得る。エステルはその対応するマンダー試薬に変換され、シクロペンタンのリチウムエノラートの存在下で反応して、J. Am. Chem. Soc.(2015)、第137巻、1040～1043頁に公開されている、Y. Numajiri, B. P. Pritchett, K. Chiyoda及びB. M. Stoltzにより言及されたマンニッヒ化学反応に参与することが知られている新たな1,3-ジカルボニル種を生成する。ここから、ベンジルケトンの選択的臭素化及び環化により対応する二環式種が生成され、これはその対応するヌクレオシド類似体に容易に変換される。

30

【0300】

生物学的実験

PRMT5酵素阻害アッセイ

PRMT5媒介ヒストンメチル化の量を測定する化学発光免疫測定(CLIA)を、製造者のプロトコール(BPS Biosciences, Cat#52002L)に従って96ウェルプレート形式で行った。ヒストンH4ペプチドでプレコートされた96ウェルプレートを、使用前に再水和させた。PRMT5基質S-アデノシルメチオニン、反応緩衝剤、及び精製PRMT5酵素を含むマスターミックスを添加して、反応可能ウェルとした。S-アデノシルメチオニン基質又はPRMT5酵素のいずれかを含まないウェルを陰性対照とした。dH₂Oでの1:3連続希釈を用いて、100 μM～10 nMの範囲内の10の試験濃度の試験化合物を調製した。5 μLの各試験濃度を反応可能ウェルに加えた。インヒビターを含まない5 μLの1% DMSO水溶液を陰性対照ウェルに加え、また陽性対照ウェルにも加えて反応可能ウェルとした。各ウェルにおける最終反応体積は50 μLであり、各ウェルにおける試験化合物の最終濃度は10 μM～1 nMの範囲であった。PRMT5の既知のインヒビターであるEPZ015666を、アッセイ検証対照として並列反応ウェルで試験した。96ウェルプレートを室温で1時間インキュベートした。

40

【0301】

インキュベーションの完了後、各ウェルの反応上清を廃棄した。ウェルを1×TBSTで洗浄し、ブロッキング緩衝液中で1時間インキュベートした。ヒストンH4のメチル化Arg3残

50

基を認識する一次抗体でウェルを1時間インキュベートした。ウェルを再び1×TBSTで洗浄し、その後HRP複合二次抗体で30分間インキュベートした。ウェルを再び1×TBSTで洗浄し、等しい部の化学発光試薬を各ウェルに加えた。発光の定量をプレートリーダーで行った。

【0302】

発光値を陽性及び陰性対照に対して正規化し、データを%PRMT5活性に変換した。インヒビター濃度依存曲線を%PRMT5活性に対してプロットし、各化合物についてIC₅₀値を決定した。表3を参照されたい。「A」は100nM以下のIC₅₀を表し、「B」は101nM～500nMのIC₅₀を表し、「C」は500nMを超えるIC₅₀を表す。

【0303】

細胞株増殖遅延アッセイ

細胞を、48ウェル組織培養プレート中、1ウェルあたり1,000～5,000細胞の密度で播種した。24時間の休止期間後、細胞を1μM、0.2μM、0.04μM、0.008μM、0.0016μM、及び0.00032μMにて化合物で処理した。一群の細胞を、化合物を調製したピヒクルで処理し、対照とした。処理の前に細胞を計数し、この計数を増殖阻害の計算のためのベースラインとして使用した。細胞を化合物の存在下で6日間増殖させ、6日目に計数した。全ての細胞計数は、Synentec Cellavistaプレートイメージャーを使用して実施した。増殖阻害は、化合物の存在下対化合物の非存在下での細胞集団倍加の比として計算し、SAS for Windowsバージョン9.2(SAS Institute, Inc.)におけるProc NLIN機能を使用して、曲線を各用量応答アッセイからのデータポイントにフィッティングすることにより計算される、化合物の試験濃度範囲にわたり達成された最大パーセンテージ増殖阻害として表した(「最大効果」又は「ME」)。

【0304】

感受性及び耐性コホートの指定並びに平均最大効果値の計算

ヒトがん細胞株を、それらの増殖がJNJ-64619178(すなわち(1S,2R,3R,5R)-3-(2-(2-アミノ-3-プロモキノリン-7-イル)エチル)-5-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール)により遅延するか否かに基づいて、PRMT5阻害に対して「感受性」又は「耐性」に群分けした(データは示さず、表4を参照)。これらの感受性及び耐性コホートを各化合物に対する応答について調べ、MEを、上記と同じ技術を使用して各細胞株について計算した。感受性及び耐性コホートの平均MEは、群の算術平均として計算した。表3を参照されたい。「A」は60%以上のパーセントの最大効果を表し、「B」は30%～59%のパーセントの最大効果を表し、「C」は29%以下のパーセントの最大効果を表す。

【0305】

Caco-2アッセイ(P_{app} A-B)

化合物の双方向ヒト腸透過性の程度を、Caco-2細胞透過性アッセイを使用して推定した。Caco-2細胞を、96ウェルプレート中のポリエチレン膜上に播種した。細胞がコンフルエントな細胞単層を形成するまで、増殖培地を4～5日ごとに新しくした。pH7.4の10mM HEPESを含むHBSSを輸送緩衝液として使用した。化合物は、双方向で2μMにて二連で試験した。ジゴキシン、ナドロール及びメトプロロールを標準物質として含めた。ジゴキシンは双方向で10μMにて二連で試験した一方、ナドロール及びメトプロロールはA-B方向で2μMにて二連で試験した。最終DMSO濃度は、全ての実験について1%未満に調整した。プレートを、飽和湿度、5%CO₂、37℃にてCO₂インキュベーター中で2時間インキュベートした。インキュベーション後、全てのウェルを、内部標準を含有するアセトニトリルと混合し、プレートを4,000rpmで10分間遠心分離した。100μLの上清を各ウェルから収集し、LC/MS/MS分析用に100μLの蒸留水で希釈した。開始溶液、ドナー溶液及びレシーバー溶液中の試験及び対照化合物の濃度を、分析物/内部標準のピーク面積比を使用してLC/MS/MSにより定量した。

【0306】

見かけの透過性係数であるP_{app}(cm/s)を、以下の式を使用して計算した:

10

20

30

40

50

$$P_{app}=(dC_r/dt) \times V_r/(A \times C_0)$$

[式中、 dC_r/dt は、時間の関数としての、レシーバーチャンバー中の化合物の累積濃度($\mu\text{M/s}$)であり; V_r は、レシーバーチャンバー中の溶液体積(頂部側で0.075mL、側底部側で0.25mL)であり; A は、輸送に関する表面積であり、これは単層の面積に関して0.0804 cm^2 であり; C_0 は、ドナーチャンバー中の初期濃度(μM)である]。例示的化合物の P_{app} スコアを表3に示す。「A」は1以上のスコアを表し、「B」は0.2~0.99のスコアを表し、「C」は0.2未満のスコアを表す。

【0307】

排出比を、以下の式を使用して計算した:

$$\text{排出比}=P_{app}(BA)/P_{app}(AB)$$

10

【0308】

回収率(%)は、以下の式を使用して計算した:

$$\text{回収率}(\%)=100 \times [(V_r \times C_r)+(V_d \times C_d)]/(V_d \times C_0)$$

[式中、 V_d は、ドナーチャンバー中の体積であり、これは頂部側で0.075mL、側底部側で0.25mLであり; C_d 及び C_r は、それぞれドナー及びレシーバーチャンバー中の輸送化合物の最終濃度である]。

【0309】

化合物の代謝安定性の測定

化合物の代謝安定性を、ヒト、マウス及びラット由来の肝細胞において決定した。化合物を10mMストック溶液からWilliamsのE培地中で5 μM に希釈した。10 μL の各化合物を96ウェルプレートのウェル中にアリコートし、反応を、40 μL の625,000細胞/mL懸濁液を各ウェル中にアリコートすることにより開始させた。プレートを、5% CO_2 、37でインキュベートした。各対応時点で、1:3で内部標準(IS)を含有するACNでクエンチすることにより、反応を停止させた。プレートを500rpmで10分間振盪し、次いで3,220 $\times\text{g}$ で20分間遠心分離した。上清を、希釈溶液を含有する別の96ウェルプレートに移した。上清をLC/MS/MSにより分析した。マウス肝細胞で測定される例示的化合物の半減期(分)及び CL_{int} 値($\mu\text{L}/\text{分}/10^6$ 細胞)を、表3に示す。半減期に関して、「A」は50分超を表し、「B」は15~50分を表し、「C」は15分未満を表す。 CL_{int} に関して、「A」は100 $\mu\text{L}/\text{分}/10^6$ 細胞超を表し、「B」は50~100 $\mu\text{L}/\text{分}/10^6$ 細胞を表し、「C」は50 $\mu\text{L}/\text{分}/10^6$ 細胞未満を表す。

20

30

【0310】

インキュベーション後の化合物の残りのパーセントは、以下の式を使用して計算した:
残存化合物(%)=終点における試験化合物対内部標準のピーク面積比/開始点における試験化合物対内部標準のピーク面積比

【0311】

化合物半減期及び CL_{int} は、以下の式を使用して計算した:

$$C_t=C_0 \times e^{-k \times t} \text{ (一次速度論); } C_t=1/2C_0 \text{ の場合、 } t_{1/2}=\ln 2/k=0.693/k; \text{ 及び } CL_{int}=k/(1,000,000 \text{ 細胞/mL})$$

【0312】

インヒビターの活性ガイド選択

40

望ましい特性を有するPRMT5インヒビターの垂属を、インビトロデータの組合せを使用して同定した。

【0313】

特に、上記のアッセイ(例えば、細胞株増殖遅延アッセイ、PRMT5酵素阻害アッセイ、Caco-2アッセイ(P_{app} A-B)、化合物の代謝安定性の測定、並びに感受性及び耐性コホートの指定と平均最大効果の計算)からの結果を使用して、式(V)の垂属で定義した構造的及び機能的特徴を有する化合物を選択した。

【0314】

特に、上記の通り、感受性及び耐性細胞株において調べた化合物の望ましい特性は、表4の薬物感受性細胞株に対する少なくとも60%以上の平均MEを有すること、及び表4の薬

50

物耐性細胞株に対する約60%以下の平均MEを有することである。

【0315】

追加のインビトロアッセイ(例えば、CYP酵素阻害、hERG阻害、化合物溶解度、標的特異性分析)の結果、並びにインビボアッセイ(例えば、げっ歯類異種移植研究、げっ歯類薬物動態及び単回投与飽和研究、げっ歯類最大耐用量研究、並びに経口生物学的利用能)の結果を使用して、PRMT5インヒビターの他の亜属を同定し得るか、又は他の結果を使用して決定される亜属、例えば式(V)の亜属を狭め得ることを当業者は容易に認識するであろう。

【0316】

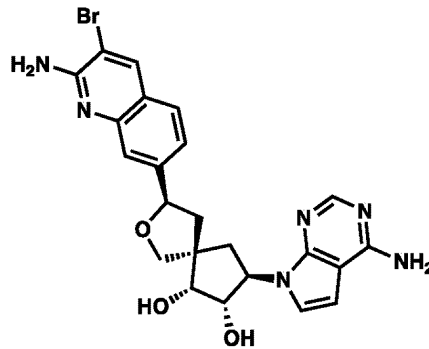
例示的化合物のPRMT5の推定結合親和性の例

PRMT5:MEP50に結合した化合物15の構造を、X線結晶構造解析により決定した。

10

【0317】

【化104】



20

【0318】

Molecular Operating Environment(MOE)ソフトウェアパッケージ(Chemical Computing Group、モントリオール、カナダ)のバージョン2019.0102を使用して、X線構造において見られる化合物15の中心コア構造への柔軟なアラインメントにより例示的化合物の配座アンサンブルを生成した。これは、関心のある全ての置換基のエネルギー的に達成可能な配座異性体のアンサンブルを提供した。

【0319】

PRMT5:MEP50の結晶構造におけるエネルギー最小化、及び推定される近似的結合親和性を、以下の2つの方法を利用して決定した:(i)上述のMOEソフトウェアパッケージにおけるAMBER10:EHT力場を使用したGB-IVの実行(「方法1」)、及び(ii)Schrodingerソフトウェアスイート(v. 2020-1、Schrodinger LLC、ニューヨーク、ニューヨーク)のPrimeモジュールにおけるOPLS3e力場を使用したMMGB-SAの実行(「方法2」)。

30

【0320】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、それらの方法の1つにより決定して、化合物15の推定結合親和性よりも優れた推定結合親和性を有する。好ましい実施形態において、本発明の化合物は、それらの方法の両方により決定して、化合物15の推定結合親和性よりも優れた推定結合親和性を有する。

【0321】

それぞれの方法により決定される例示的化合物の推定結合親和性を表5に示す。値は任意単位(「A.U.」)であり、より負の値は、より高い推定親和性に対応する。方法1を使用した場合の化合物15の推定結合親和性は-8.84であり、方法2を使用した場合は-15.08である。

40

【0322】

50

【表 3】

表 3.

化合物	PRMT5 IC ₅₀ (nM)	AvgSens ME (%)	AvgRes ME (%)	P _{app} A-B	半減期 (分)	CL _{int} (μL/分 /10 ⁶)
1	C	C	C			
2	C	C	C			
3	C	C	C			
4	B	C	C			
5	B	C	C			
6	C	C	C			
7	A	A	B			
8	B	C	C	C		
9	A	B	C	C		
10	B	C	C			
15	A	A	B	C	A	C
16	A	A	B			
17	A	A	B	B	B	B
18	A	C	C			
19	A	A	B	A	A	C
20	A	A	B		C	A
21	A	A	B		C	A
22	A	A	B	A	C	A
23	A	A	B	B	A	C
24	A	A	B	A	B	B
25	A	B	C			
26	A	B	B			

10

20

30

40

【 0 3 2 3 】

50

【表 4】

表 4.

細胞株名称	コホート
EFM-19	感受性
MV4-11	感受性
HUPT4	感受性
SKCO1	感受性
JIMT-1	感受性
HCC1954	感受性

10

NCI-H929	感受性
OVCAR3	感受性
OPM-2	感受性
NCIH747	感受性
MDA-MB-453	感受性
SW480	感受性
M275	感受性
HT29	感受性
NCI-H2286	感受性
KMS-27	耐性
ML-2	耐性
UMUC-15	耐性
NCI-H1581	耐性
OVCA429	耐性
CAL-51	耐性
UMUC-7	耐性
NCI-H23	耐性
NCI-H647	耐性
NCI-H1650	耐性
Cha-Go-K-1	耐性
SW48	耐性
MDA-MB-231	耐性
DU4475	耐性
EFM-192A	耐性

20

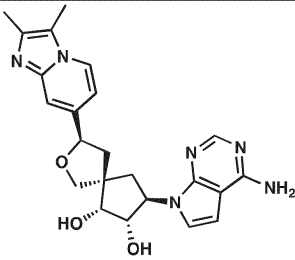
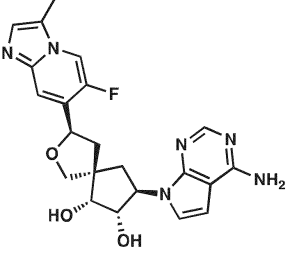
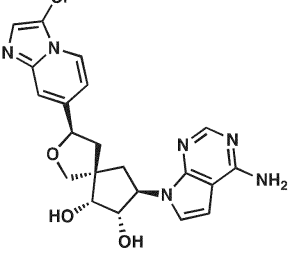
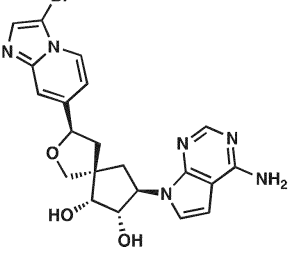
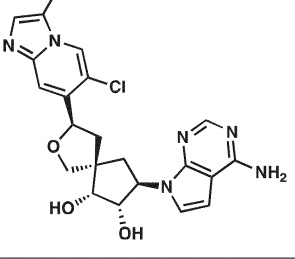
30

40

【 0 3 2 4 】

【表 5】

表 5.

化合物の構造	方法 1(A.U.)	方法 2(A.U.)
	-9.81	-37.26
	-9.58	-35.10
	-9.48	-55.19
	-9.45	-51.96
	-9.78	-29.44

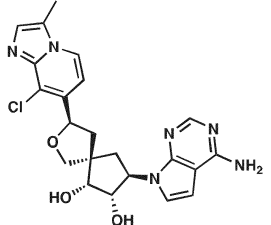
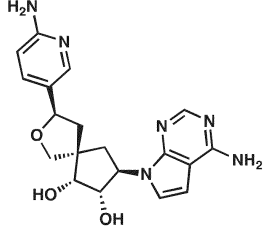
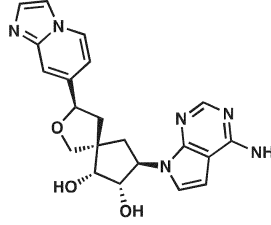
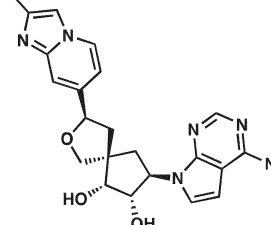
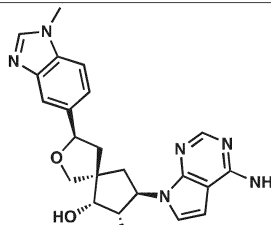
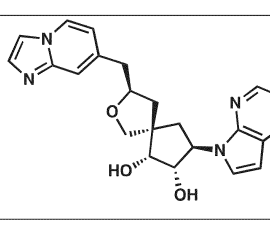
10

20

30

40

50

	-8.60	2.36
	-9.25	-34.32
	-9.21	-28.00
	-9.41	-27.19
	-9.47	-52.92
	-10.48	-50.07

10

20

30

40

50

	-4.13	142.75
	-9.91	-18.55
	-9.90	-52.45
	-9.95	-51.74
	-9.39	-21.66
	-10.24	-50.13

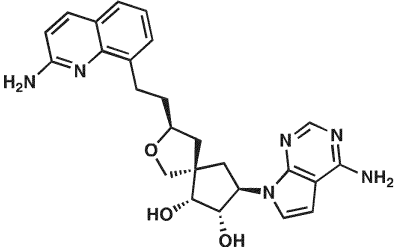
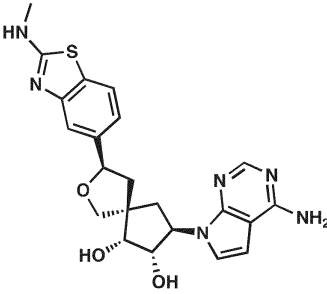
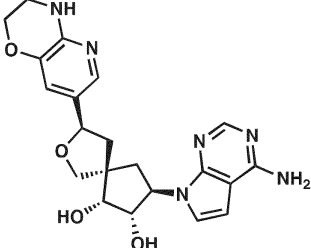
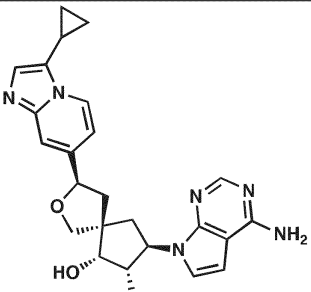
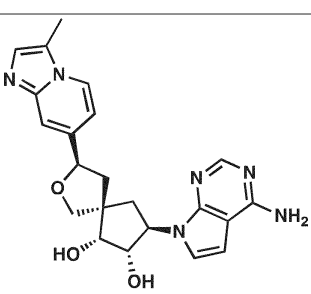
10

20

30

40

50

	-8.69	-8.81
	-9.70	-20.00
	-10.10	-33.48
	-8.39	-26.78
	-9.87	-50.30

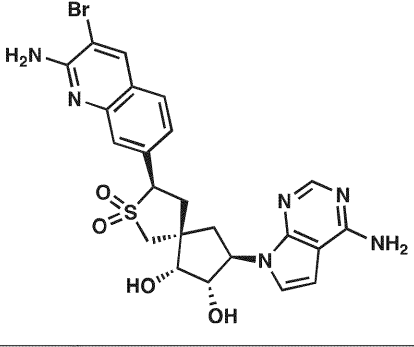
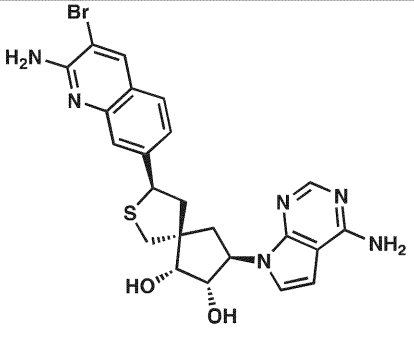
10

20

30

40

50

	-8.29	-15.42
	-7.69	-10.32

10

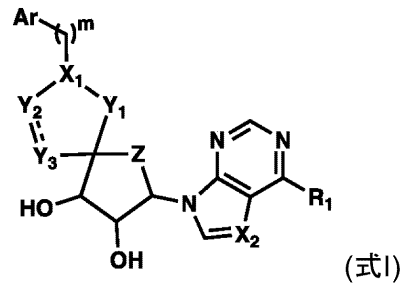
20

(付 記)

(付 記 1)

式 I:

【 化 1 0 5 】



30

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式 中、

【 化 1 0 6 】

≡

40

は二重結合又は単結合であり、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_1 は $(CH_2)_n$ 若しくはC(O)であり、但し Y_2 若しくは Y_3 がC(O)である場合、 Y_1 はC(O)であ

50

り得ず、

Y_2 は CH_2 、 $C(O)$ 、 S 、 SO_2 、 O 若しくは NR_a であり、但し

Y_1 若しくは Y_3 が $C(O)$ である場合は Y_2 は $C(O)$ であり得ず、

【化107】

==

は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくは $C(O)$ であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 が $C(O)$ である場合は Y_3 は $C(O)$ であり得ず、

【化108】

==

は単結合であり、又は

Y_2 及び Y_3 は CH であり、

【化109】

==

は二重結合であり、

Z は CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、

R_a は、各場合において独立に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

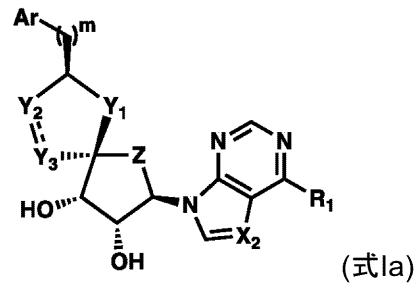
m は0、1、2又は3であり、

n は1又は2である]。

(付記2)

式1a:

【化110】

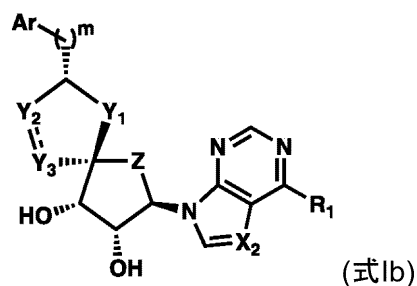


の構造を有する、付記1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記3)

式1b:

【化111】



10

20

30

40

50

【化 1 1 6】



は単結合であり、

Y_3 は CH_2 若しくは $C(O)$ であり、但し

Y_1 若しくは Y_2 が $C(O)$ である場合は Y_3 は $C(O)$ であり得ず、

Y_2 と Y_3 との間の

【化 1 1 7】

10



は単結合であり、又は

Y_2 及び Y_3 は CH であり、 Y_2 と Y_3 との間の

【化 1 1 8】



20

は二重結合であり、

Z は CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、

R_a は、各場合において独立に、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

R_b は H 、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル又は場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

m は0、1、2又は3であり、

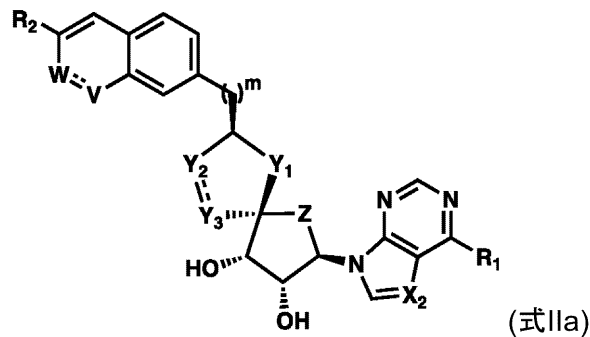
n は1又は2である]。

30

(付記 5)

式IIa:

【化 1 1 9】



40

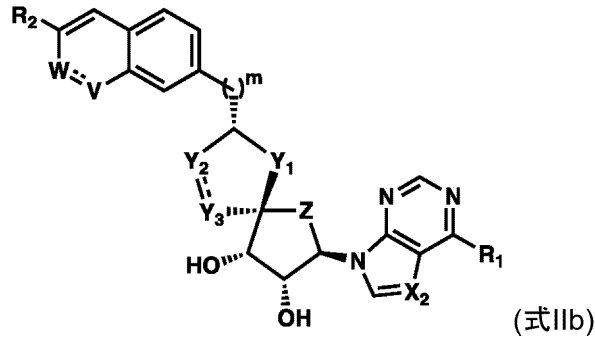
の構造を有する、付記4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 6)

式IIb:

50

【化 1 2 0】



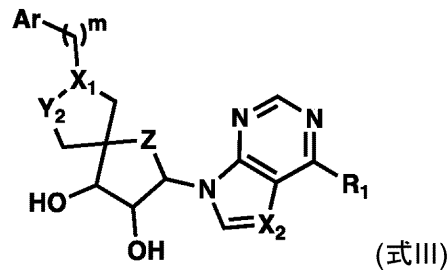
10

の構造を有する、付記4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記7)

式III:

【化 1 2 1】



20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Arは場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、1つ、2つ又は3つの任意選択の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(R_a)_2$ 、 $-C(O)O(R_a)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-N(R_a)_2$ 、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル、場合により置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル及び場合により置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、

30

R_1 はH、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $-O(R_a)$ 、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクリル又は $N(R_a)_2$ であり、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

Y_2 は CH_2 、S、O又は $N(R_a)$ であり、

Zは CH_2 、O、S又はNHであり、

R_a は、各場合において独立に、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

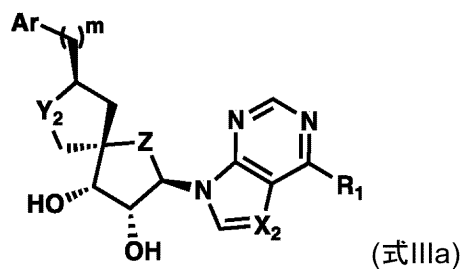
mは0、1、2又は3である]。

(付記8)

式IIIa:

40

【化 1 2 2】



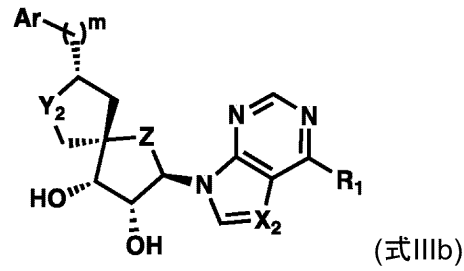
の構造を有する、付記7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

(付記 9)

式 IIIb:

【化 1 2 3】



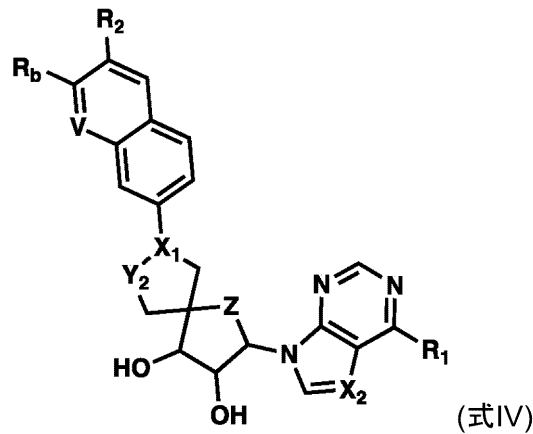
10

の構造を有する、付記7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 1 0)

式 IV:

【化 1 2 4】



20

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

X₁及びX₂はそれぞれ独立に、CH又はNであり、

VはCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、

ZはCH₂、O、S又はNHであり、

R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルであり、

R_bはH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルである]。

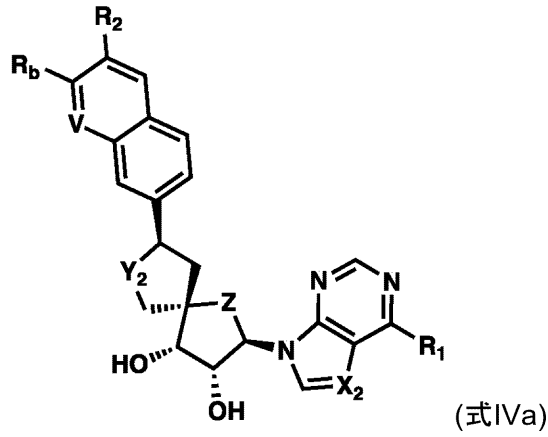
(付記 1 1)

式 IVa:

40

50

【化 1 2 5】



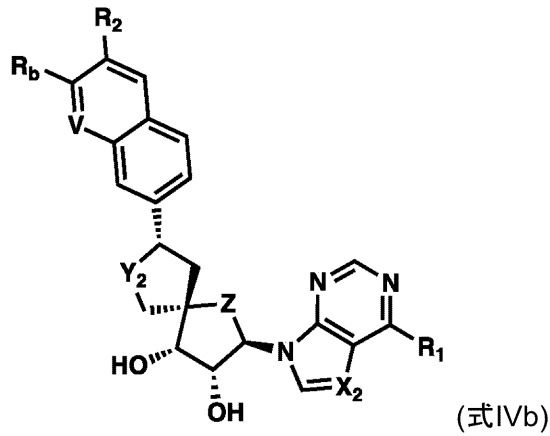
10

の構造を有する、付記7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 1 2)

式IVb:

【化 1 2 6】



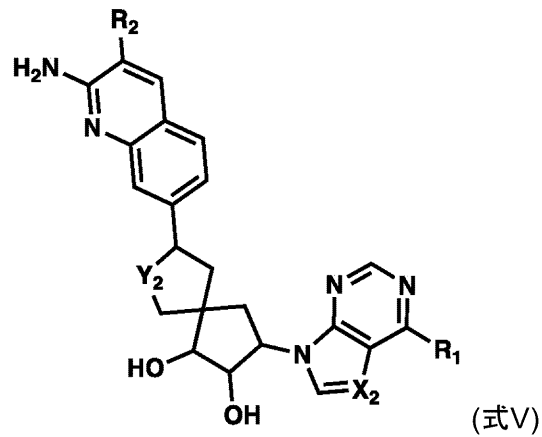
20

の構造を有する、付記7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 1 3)

式V:

【化 1 2 7】



40

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

50

R₁はH、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル又はN(R_a)₂であり、

R₂はH、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)N(R_a)₂、-C(O)O(R_a)、-C(O)R_a、-N(R_a)₂、-O(R_a)、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₇ヘテロシクリル、場合により置換されているC₁~C₄アルキル又は場合により置換されているC₂~C₆アルケニルであり、

X₂はCH又はNであり、

Y₂はCH₂、S、O又はN(R_a)であり、

R_aは、各場合において独立に、H、C₁~C₄アルキル又はC₃~C₆シクロアルキルである]であって、化合物が約100nM以下のPRMT5 IC₅₀を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

(付記14)

表4の薬物耐性細胞株に対する約60%以下の平均パーセントの最大効果を有する、付記13に記載の化合物。

(付記15)

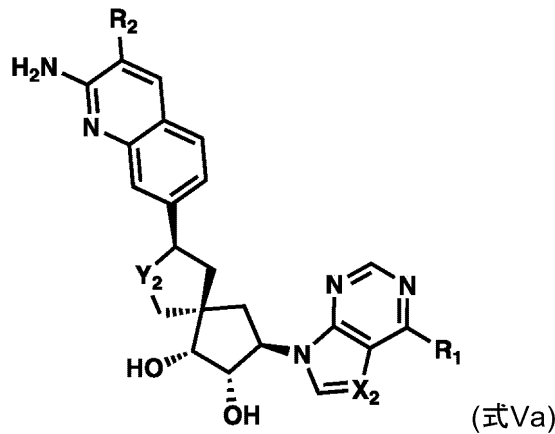
表4の薬物感受性細胞株に対する約60%以上の平均パーセントの最大効果を有する、付記13又は14に記載の化合物。

(付記16)

式Va:

【化128】

20



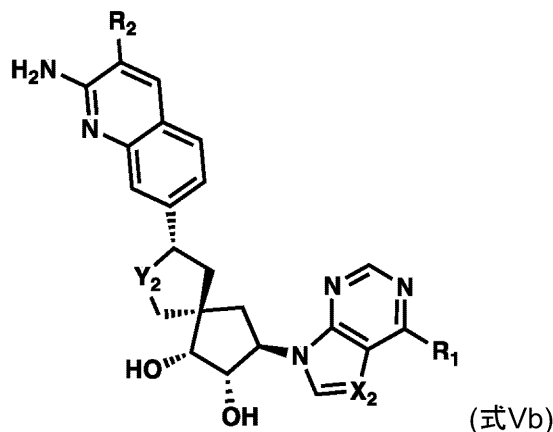
30

の構造を有する、付記13に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記17)

式Vb:

【化129】



40

50

の構造を有する、付記13に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記18)

X_1 がCHである、付記1、4、7又は10のいずれか一項に記載の化合物。

(付記19)

X_2 がCHである、付記1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(付記20)

X_2 がNである、付記1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(付記21)

VがNである、付記4、5、6、10、11又は12のいずれか一項に記載の化合物。

(付記22)

R_b がCl又は NH_2 である、付記4、5、6、10、11又は12のいずれか一項に記載の化合物

。

(付記23)

R_b が NH_2 である、付記4、5、6、10、11又は12のいずれか一項に記載の化合物。

(付記24)

Zが CH_2 である、付記1から12又は18から23のいずれか一項に記載の化合物。

(付記25)

Y_2 がN(H)である、付記1から24のいずれか一項に記載の化合物。

(付記26)

Y_2 がOである、付記1から24のいずれか一項に記載の化合物。

(付記27)

R_1 がCl又は NH_2 である、付記1から26のいずれか一項に記載の化合物。

(付記28)

R_1 が NH_2 である、付記1から26のいずれか一項に記載の化合物。

(付記29)

R_2 がCl又はBrである、付記4から6又は10から28のいずれか一項に記載の化合物。

(付記30)

R_2 がBrである、付記4から6又は10から28のいずれか一項に記載の化合物。

(付記31)

X_1 がCHであり、 X_2 がCHであり、VがNであり、 R_b が NH_2 であり、Zが CH_2 であり、 Y_2 がN(H)であり、 R_1 がCl又は NH_2 であり、 R_2 がBrである、付記4から7のいずれか一項に記載の化合物。

(付記32)

X_1 がCHであり、 X_2 がCHであり、VがNであり、 R_b が NH_2 であり、Zが CH_2 であり、 Y_2 がN(H)又はOであり、 R_1 がCl又は NH_2 であり、 R_2 がBrである、付記10に記載の化合物。

(付記33)

10

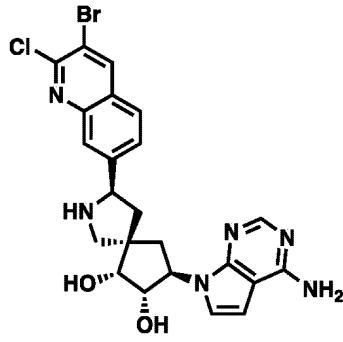
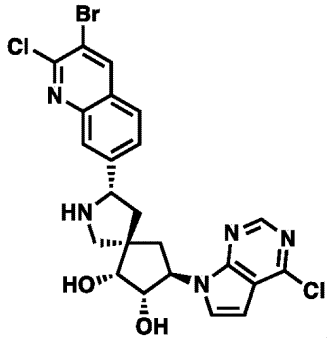
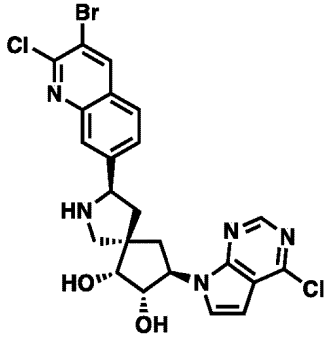
20

30

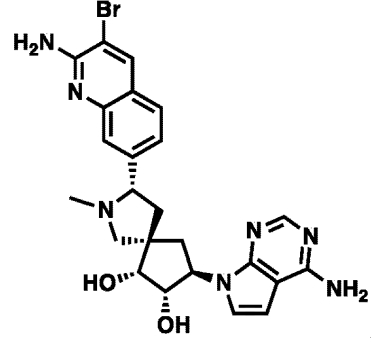
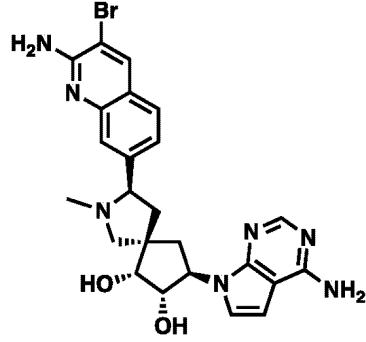
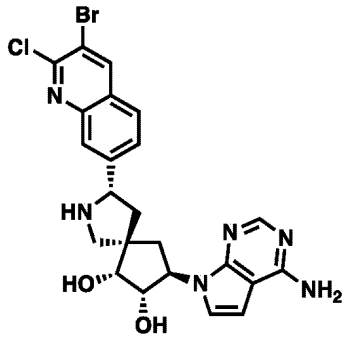
40

50

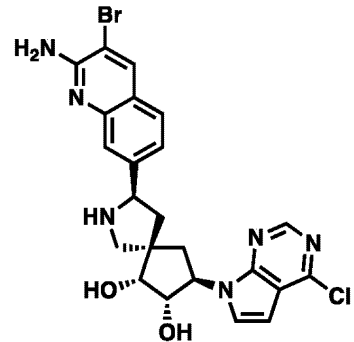
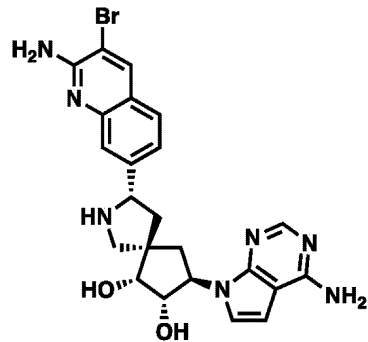
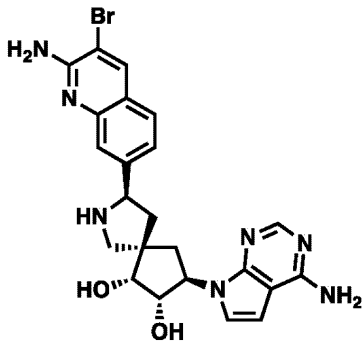
【化 1 3 0】



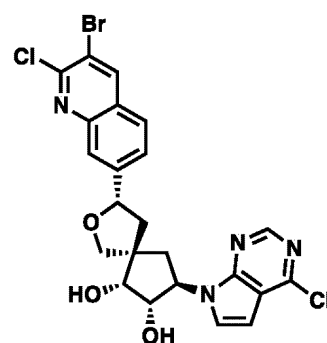
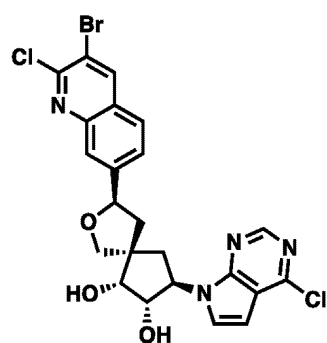
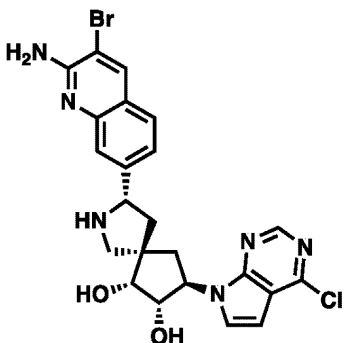
10



20

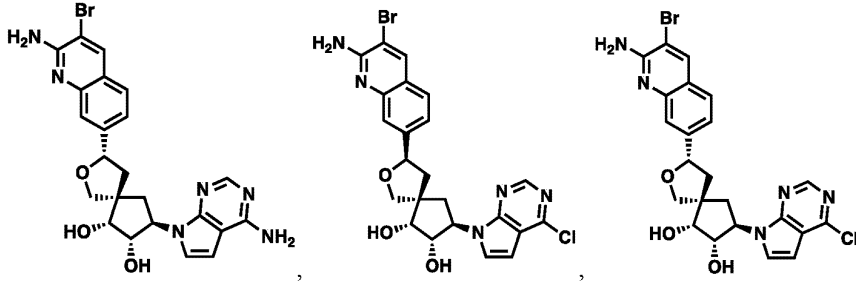
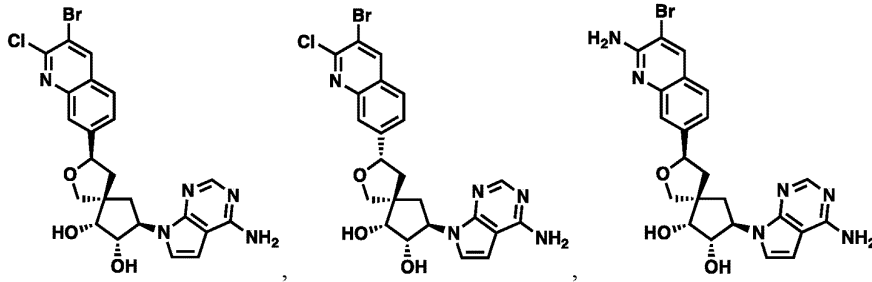


30

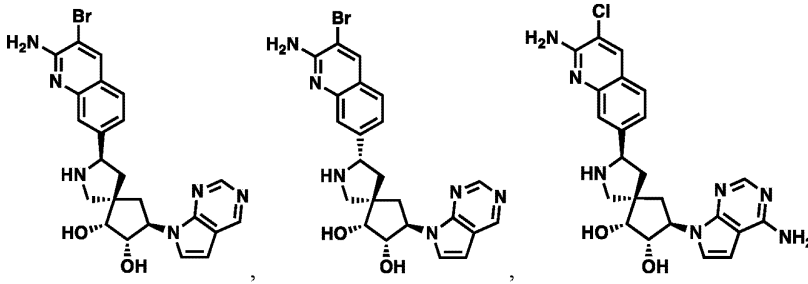


40

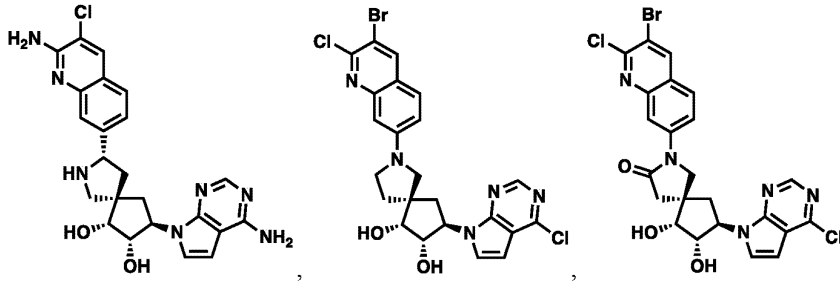
50



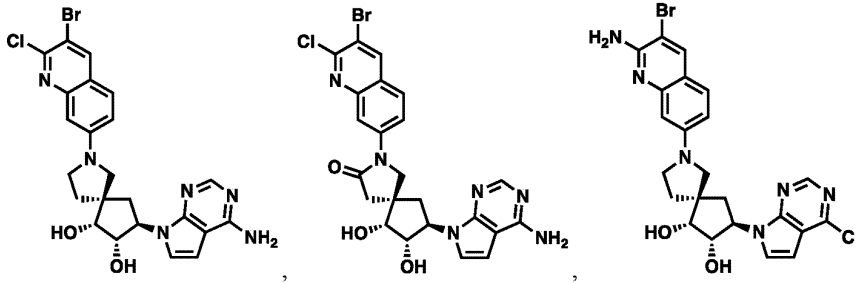
10



20

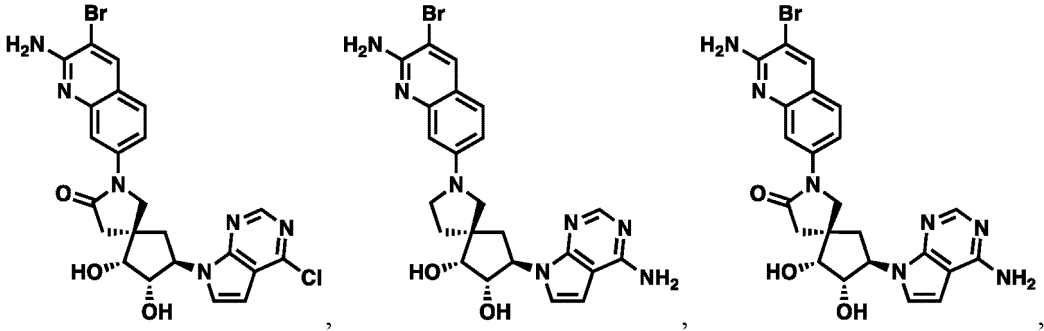


30

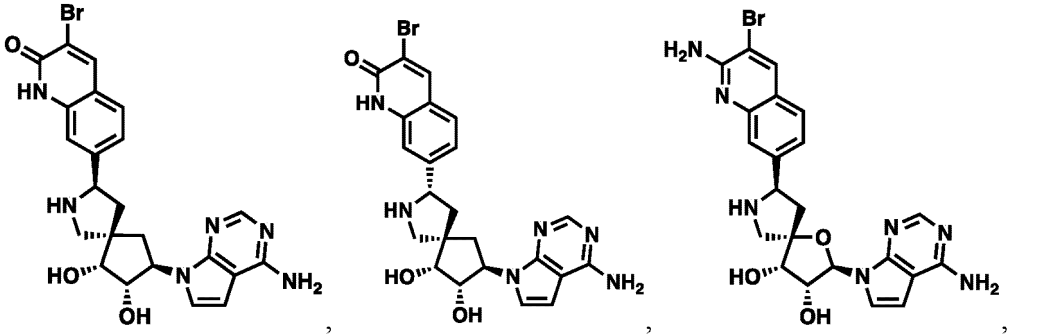


40

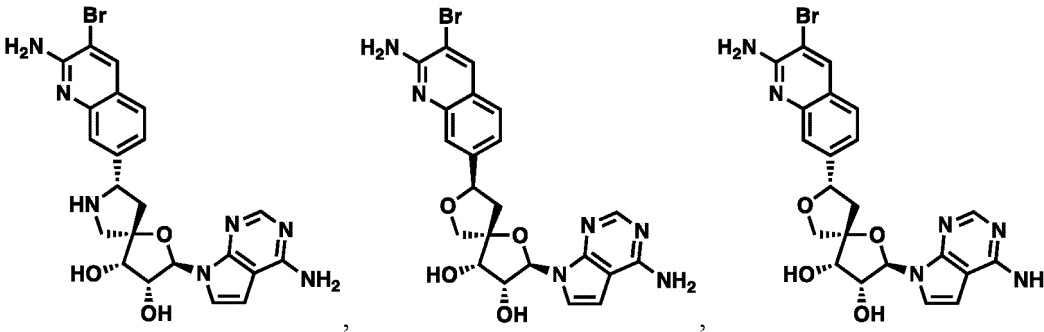
50



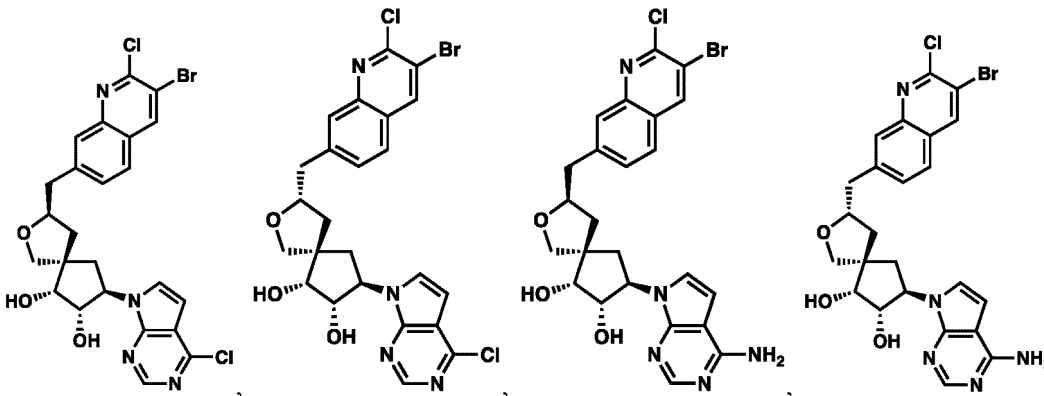
10



20

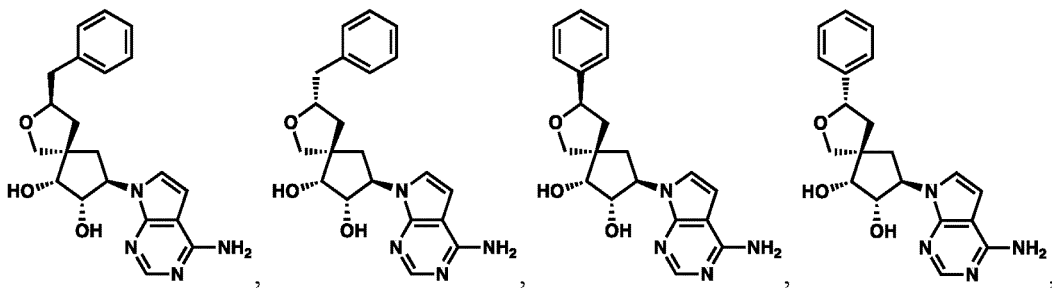
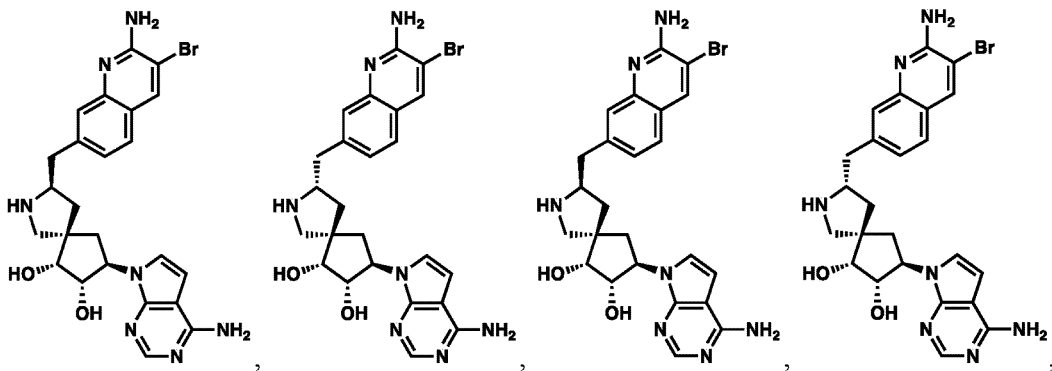
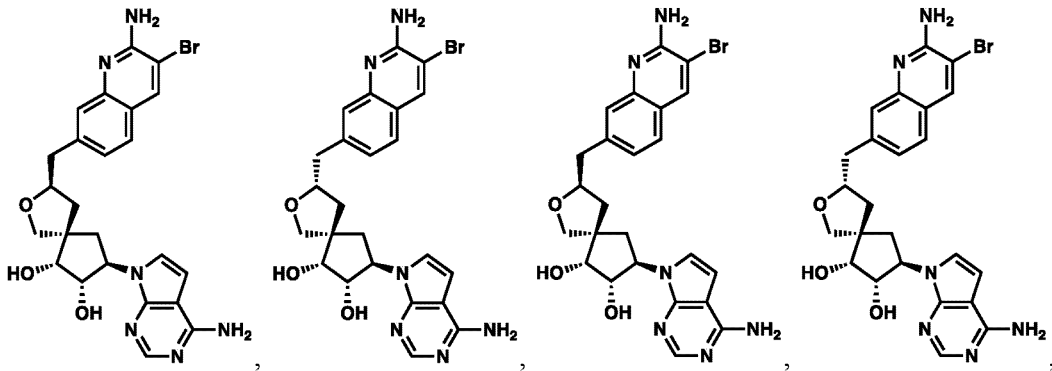
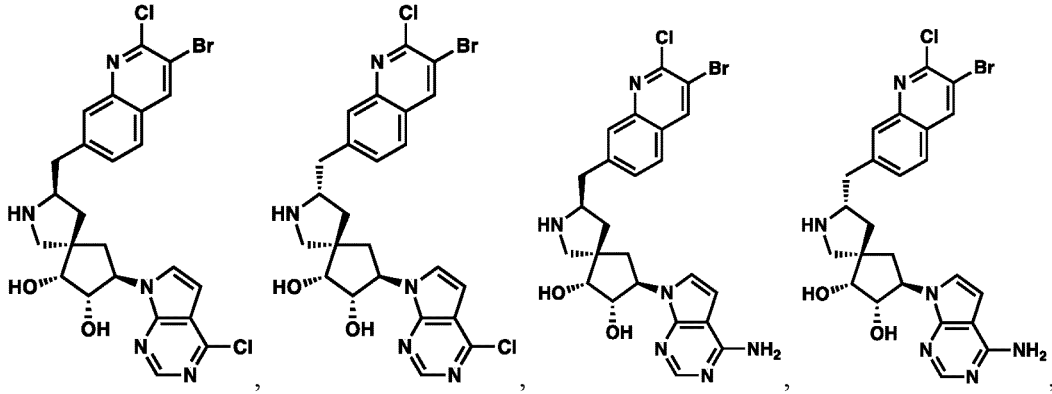


30



40

50



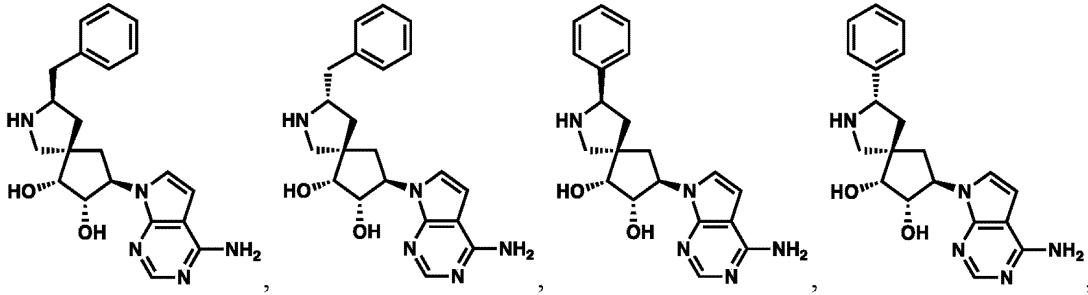
10

20

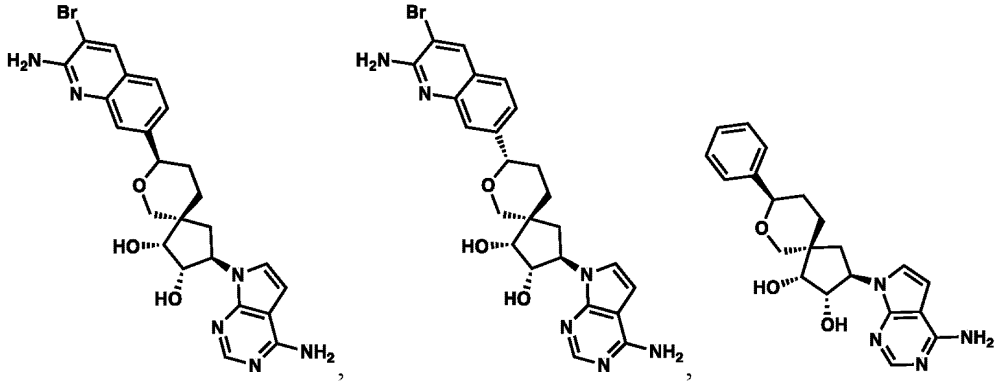
30

40

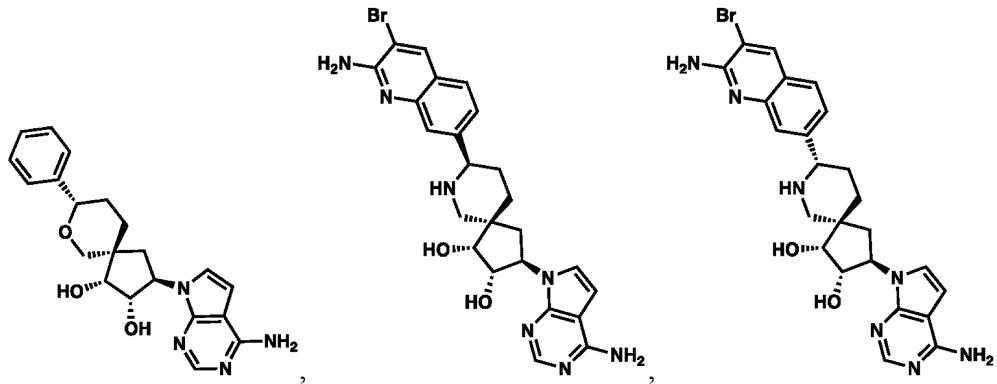
50



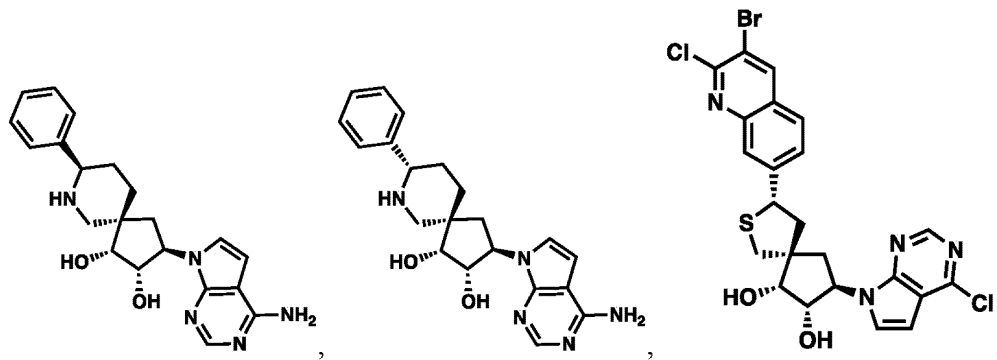
10



20

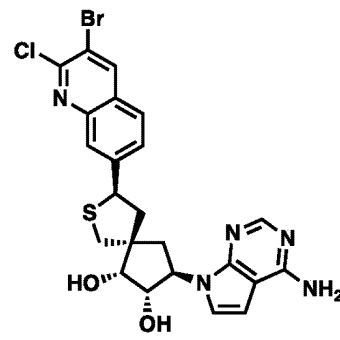
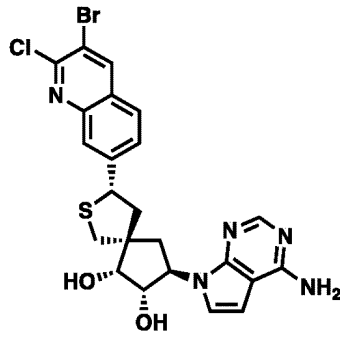
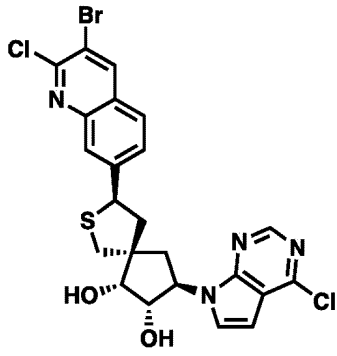


30

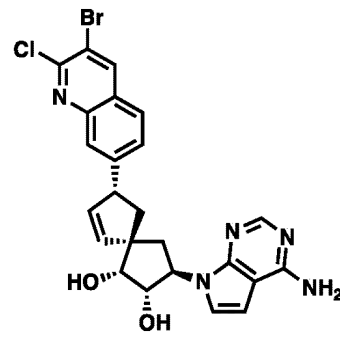
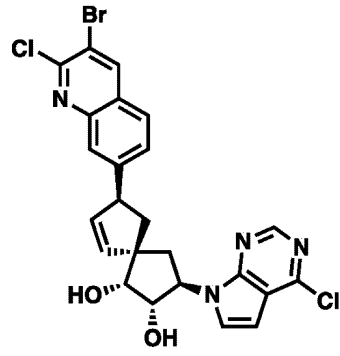
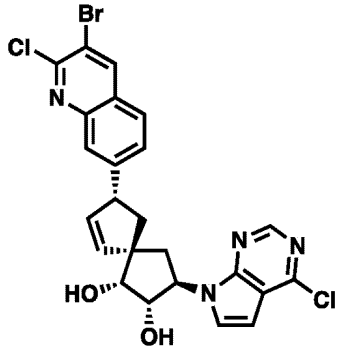


40

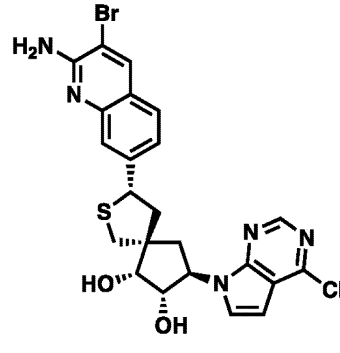
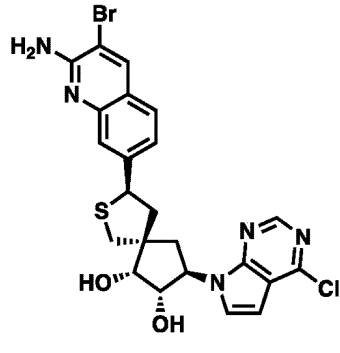
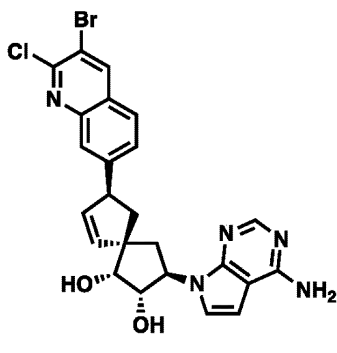
50



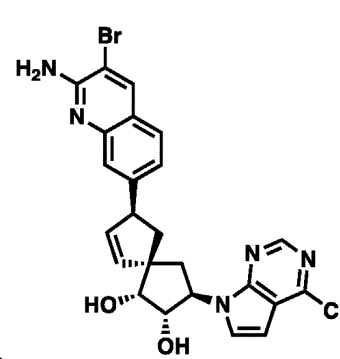
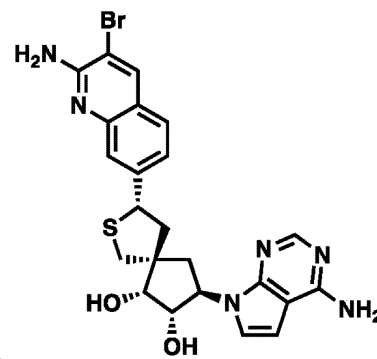
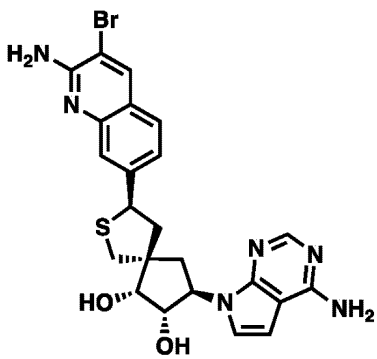
10



20

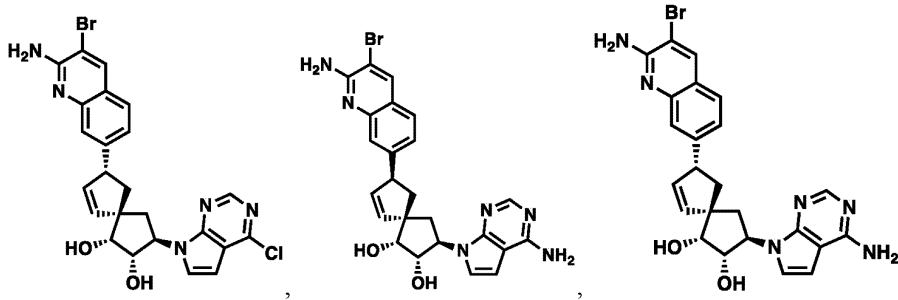


30

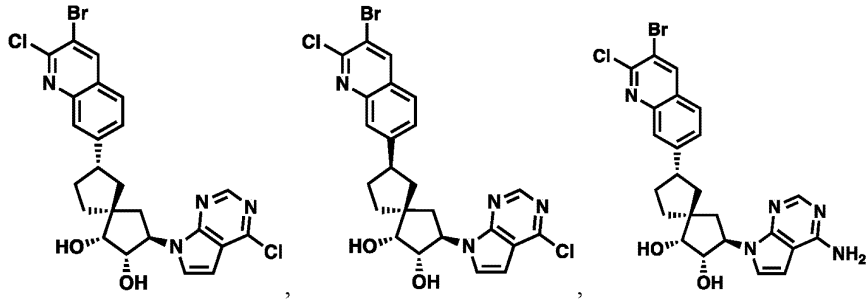


40

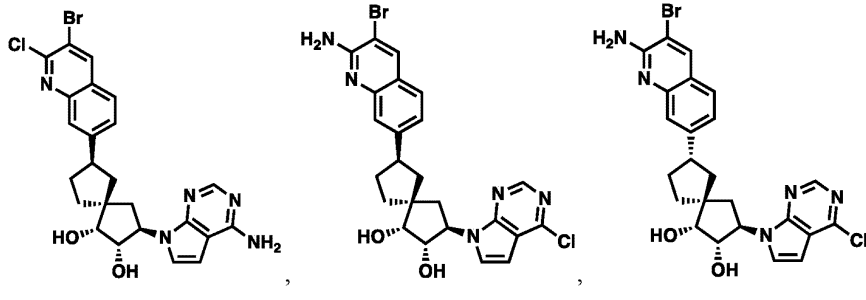
50



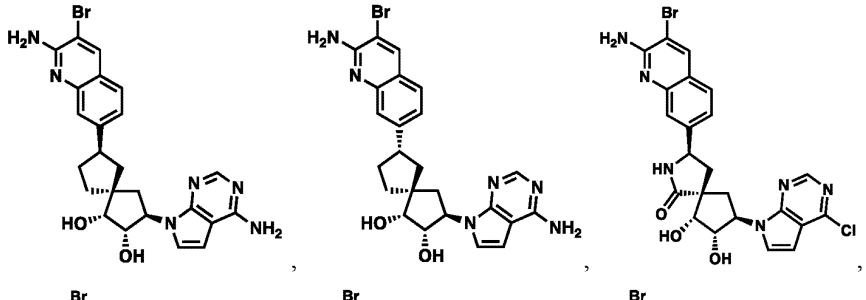
10



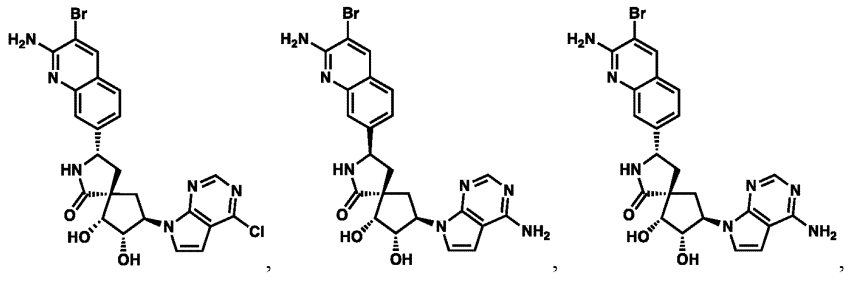
20



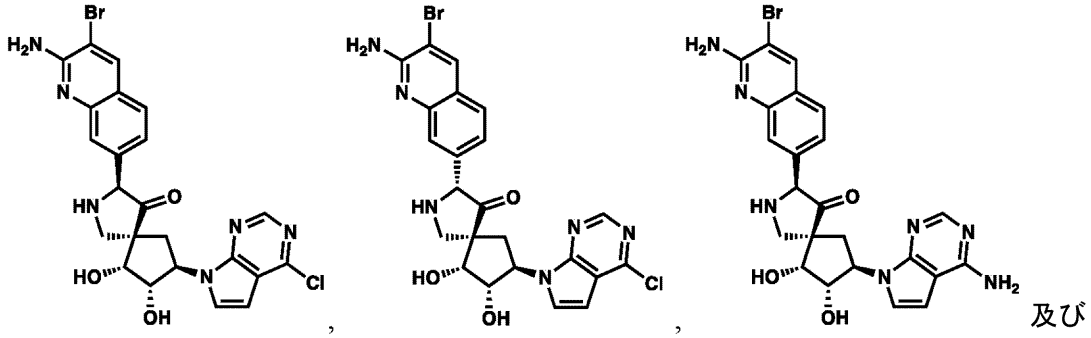
30



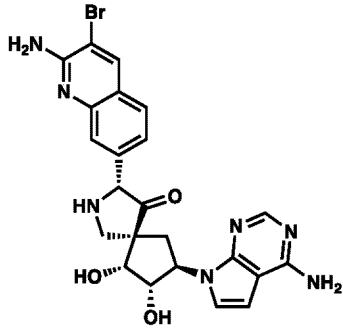
40



50



10

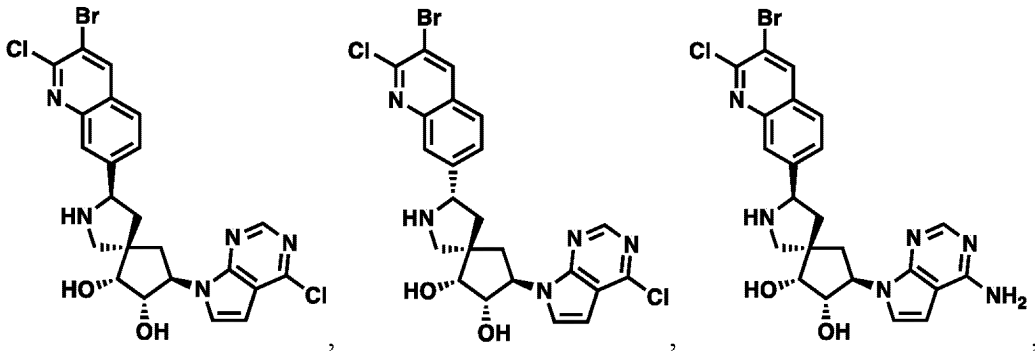


20

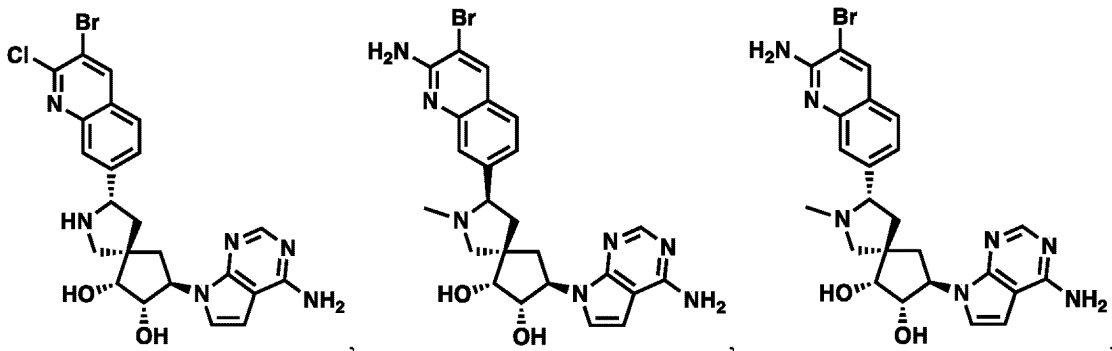
から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 3 4)

【化 1 3 1】

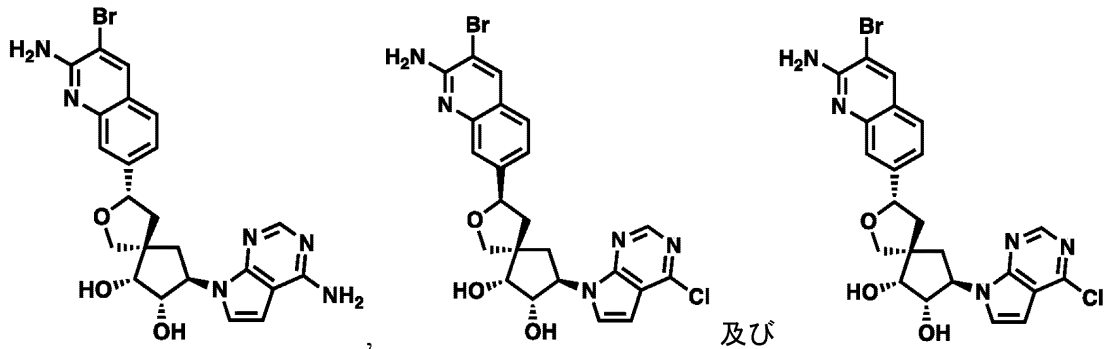
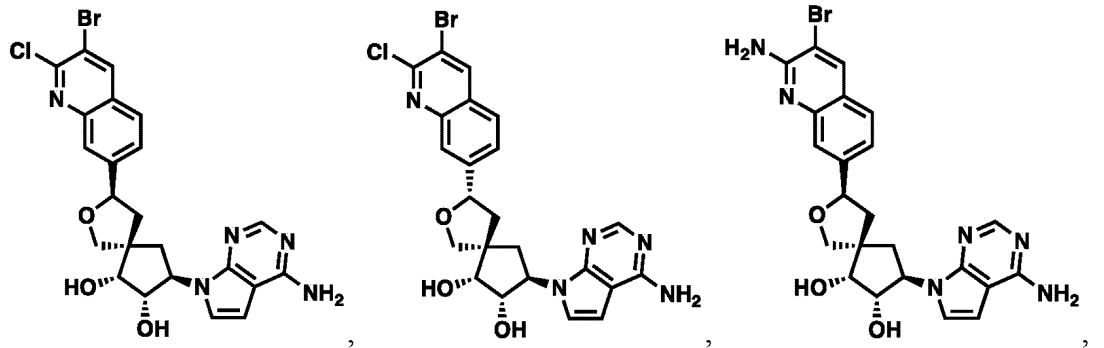
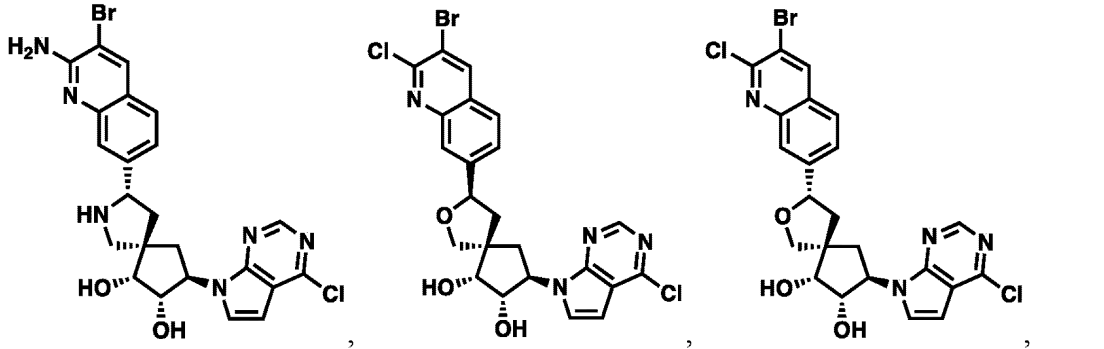
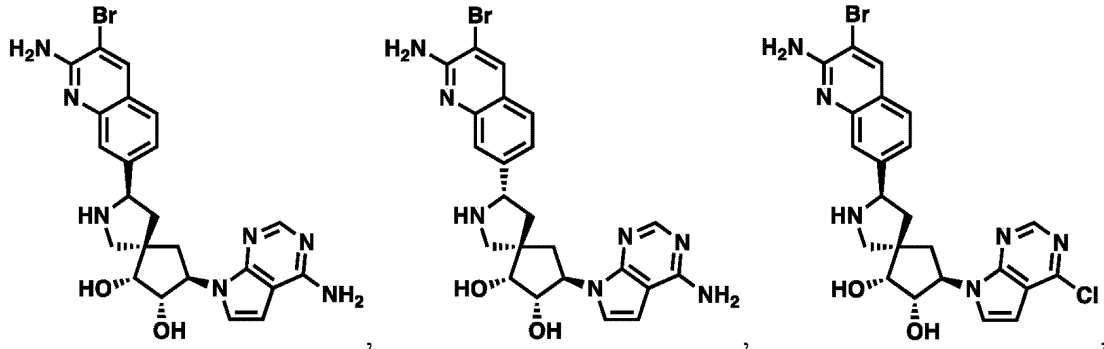


30



40

50



及び

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。
(付記 3 5)

10

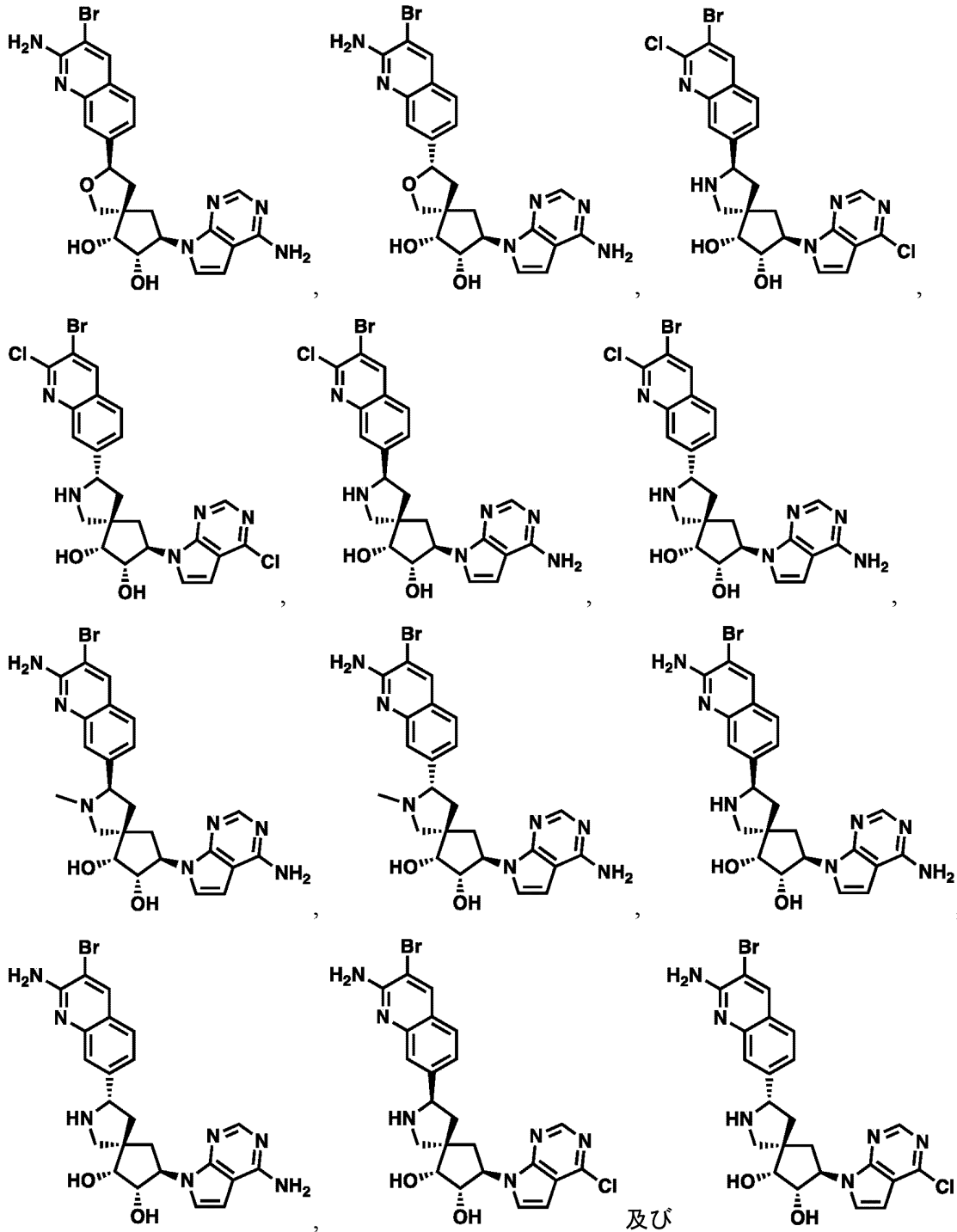
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

20

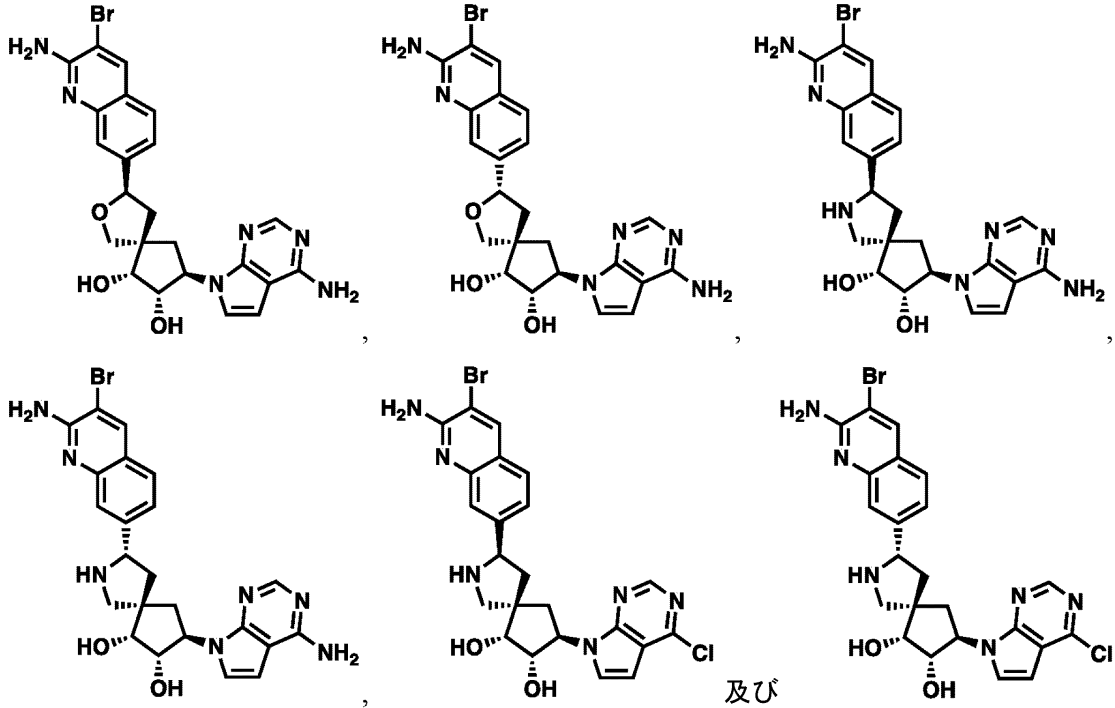
30

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。
(付記 3 6)

40

50

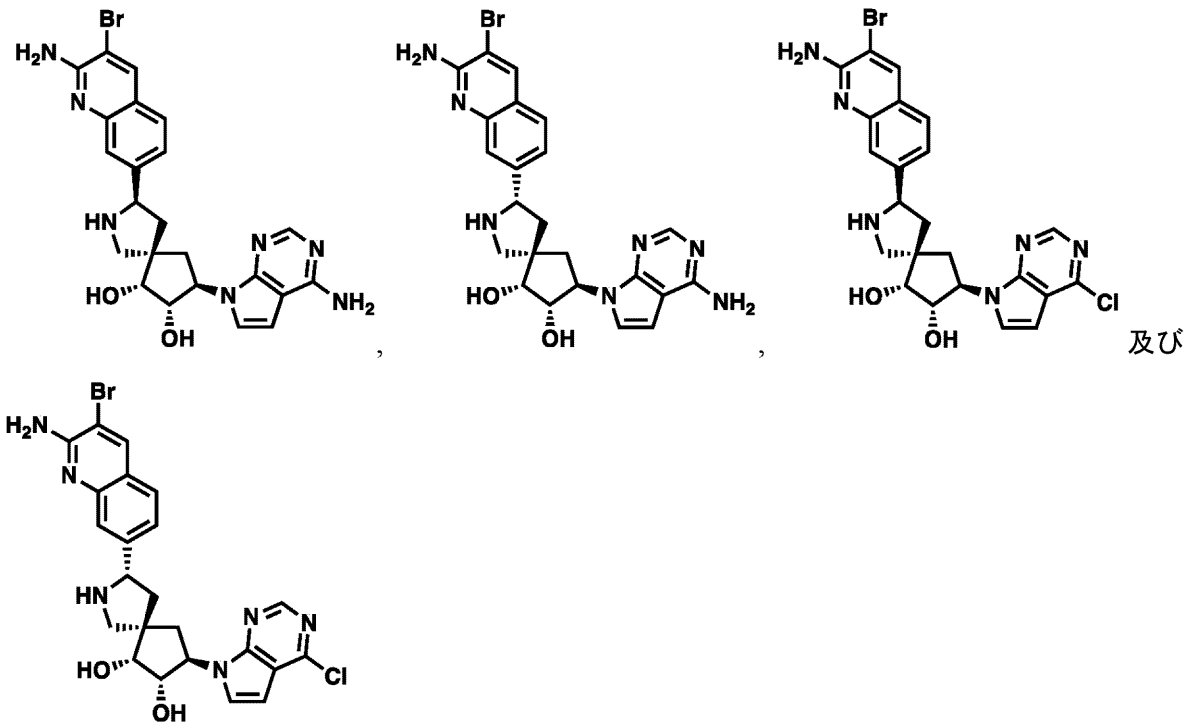
【化 1 3 3】



から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 3 7)

【化 1 3 4】



から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 3 8)

10

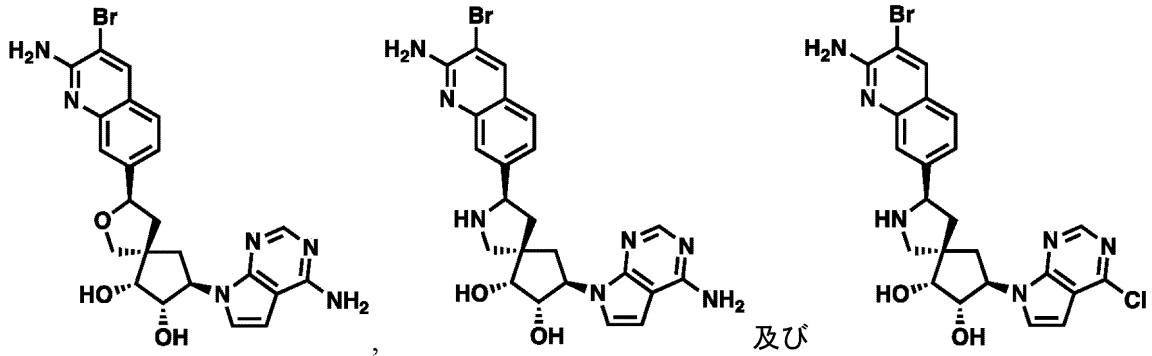
20

30

40

50

【化 1 3 5】

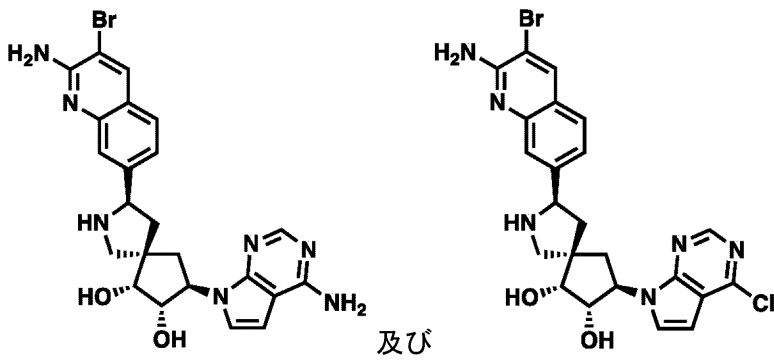


10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 3 9)

【化 1 3 6】

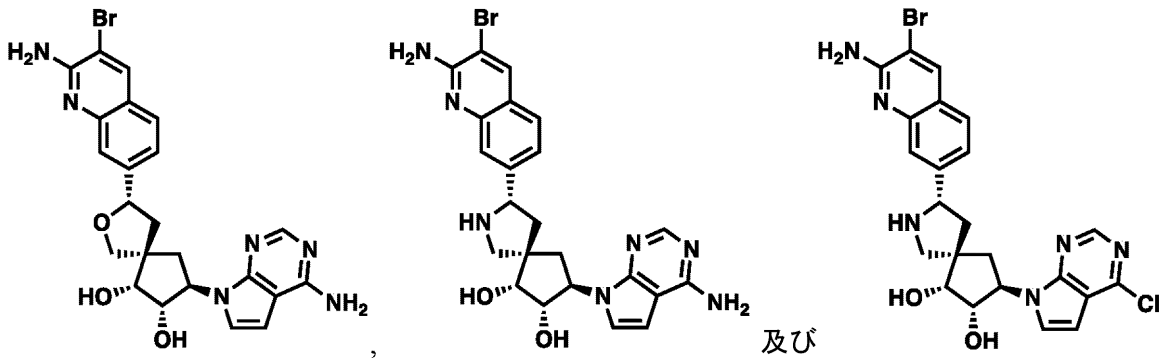


20

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 4 0)

【化 1 3 7】



30

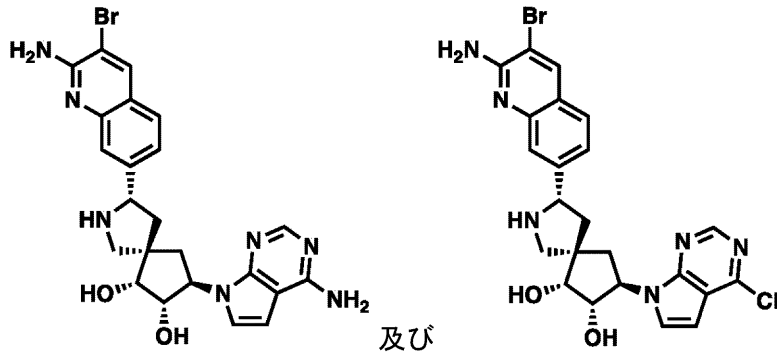
から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 4 1)

40

50

【化 1 3 8】

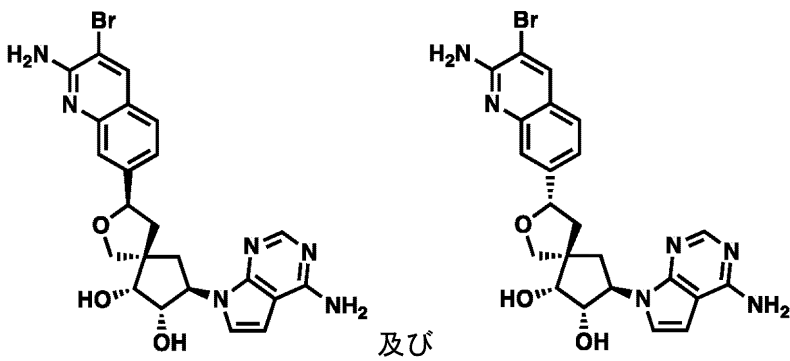


10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 4 2)

【化 1 3 9】



20

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

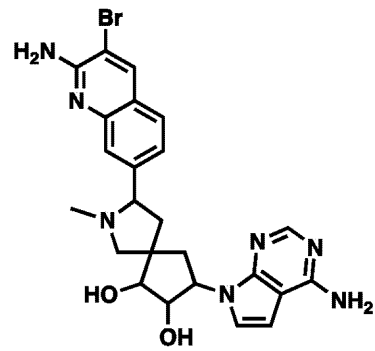
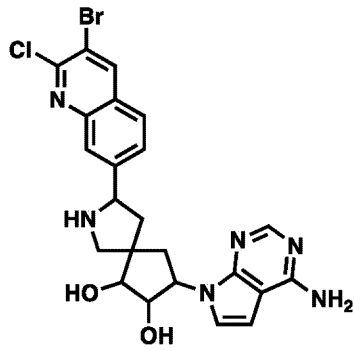
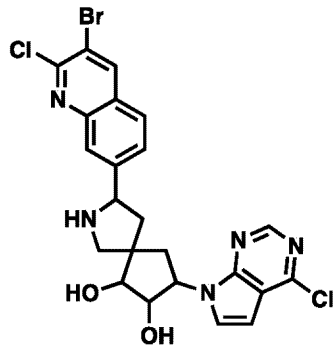
(付記 4 3)

30

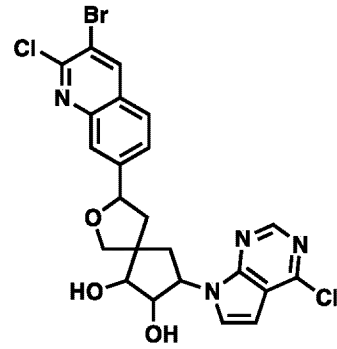
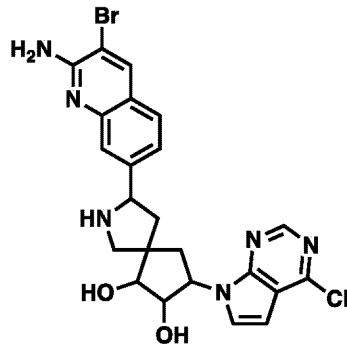
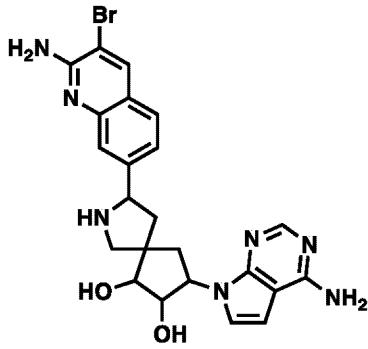
40

50

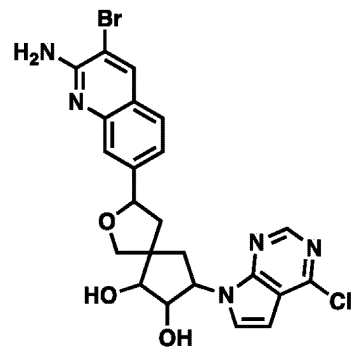
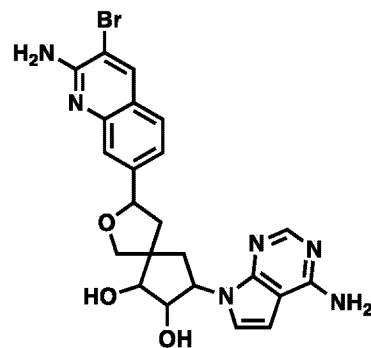
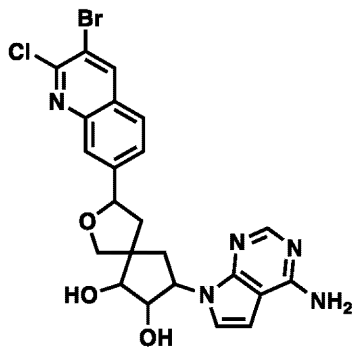
【化 1 4 0】



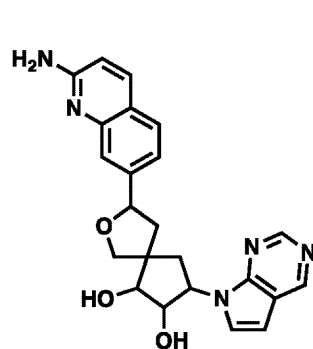
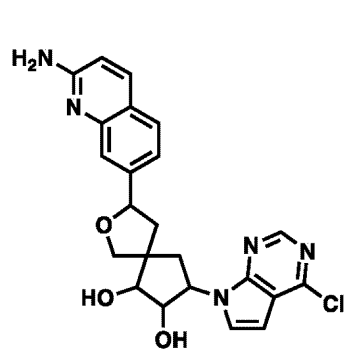
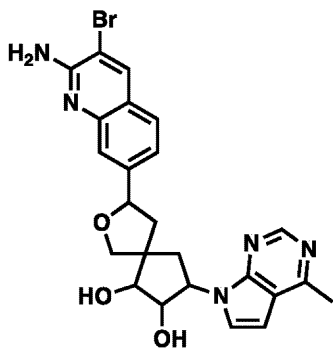
10



20

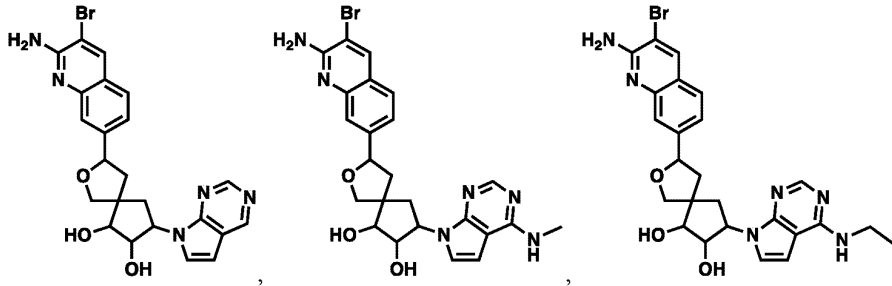


30

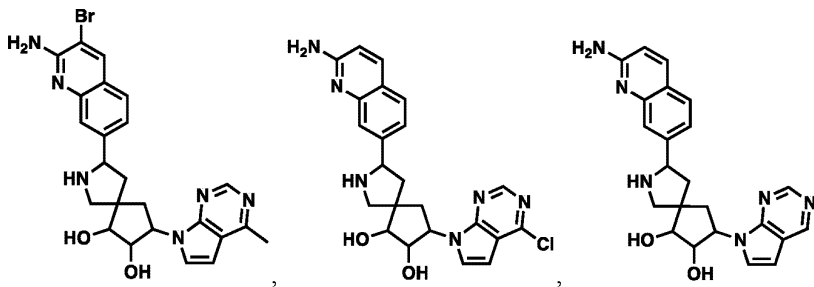
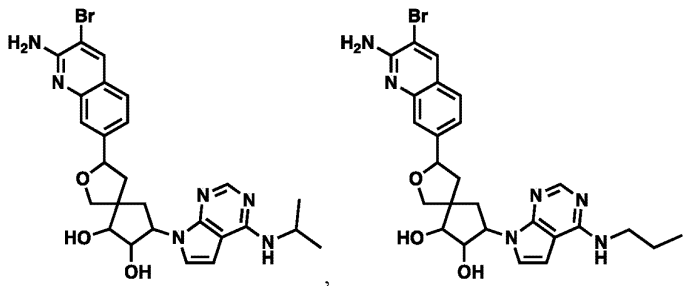


40

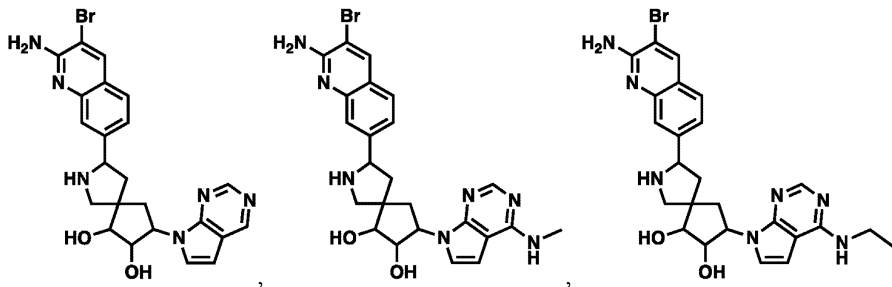
50



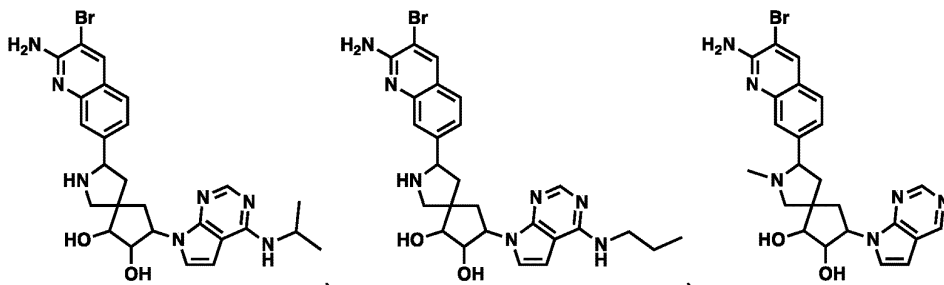
10



20

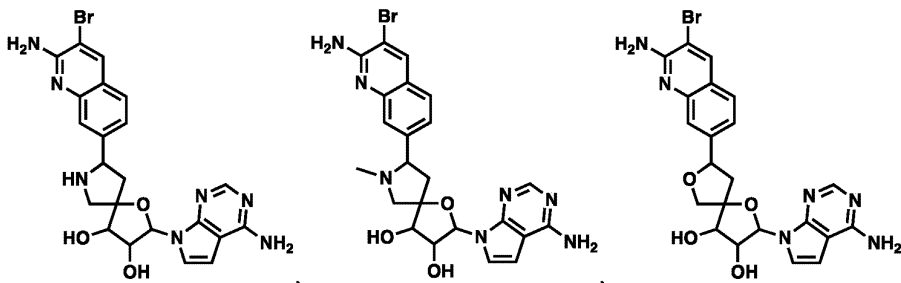
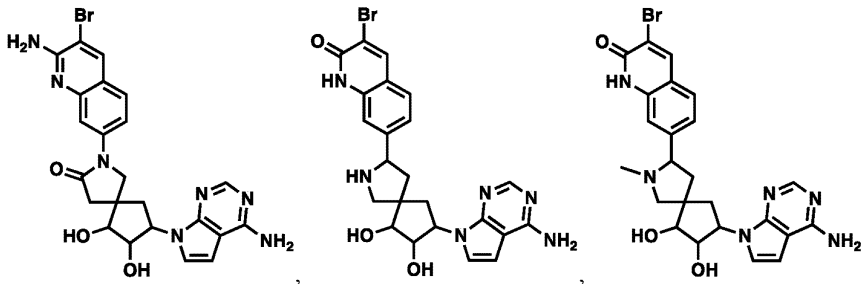
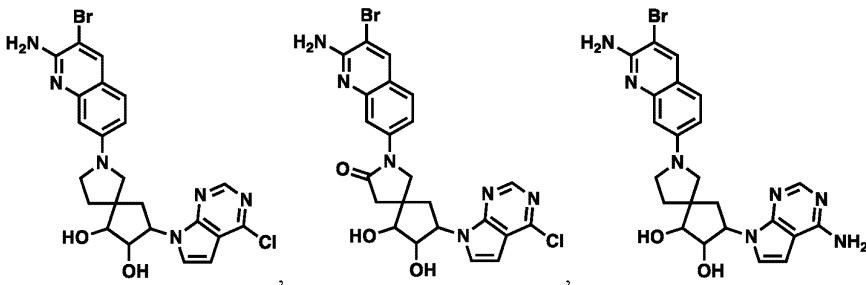
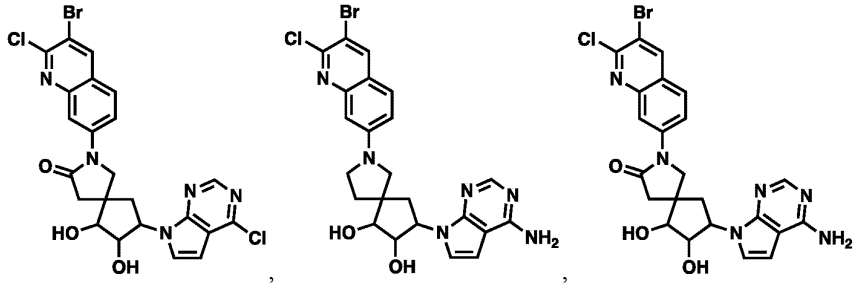
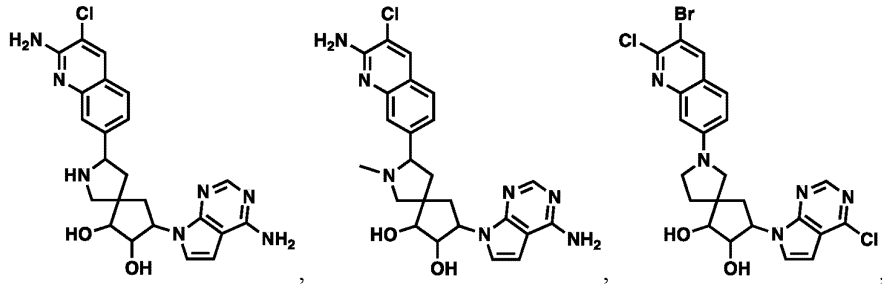


30



40

50



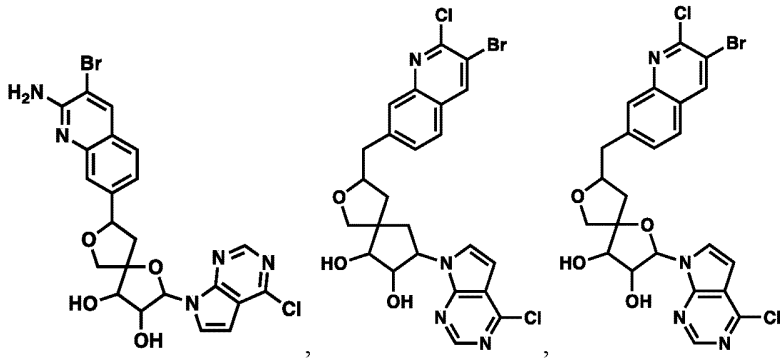
10

20

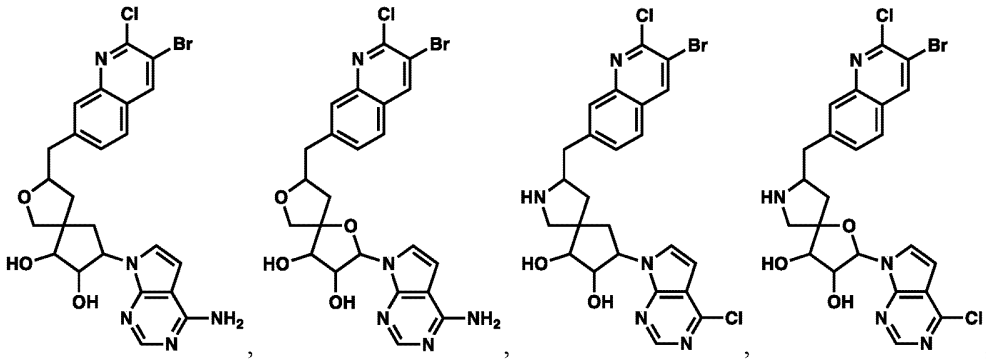
30

40

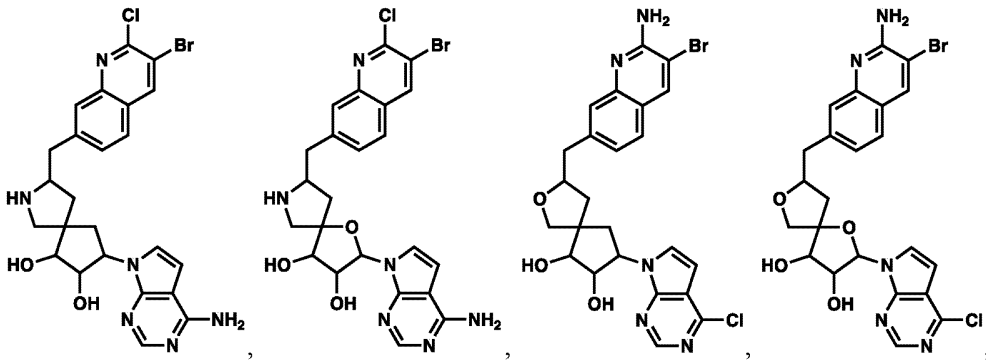
50



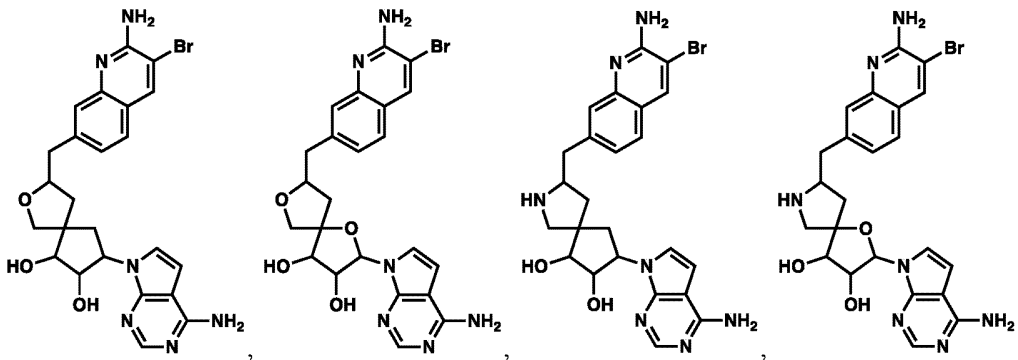
10



20

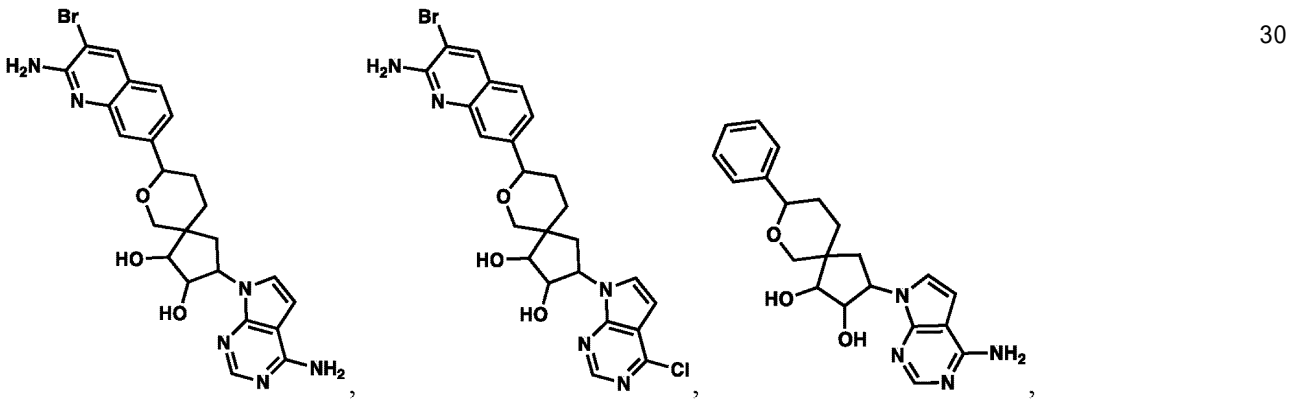
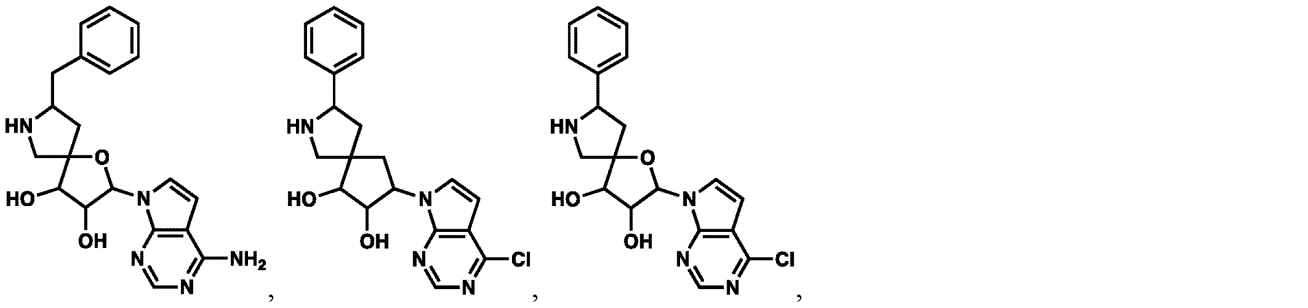
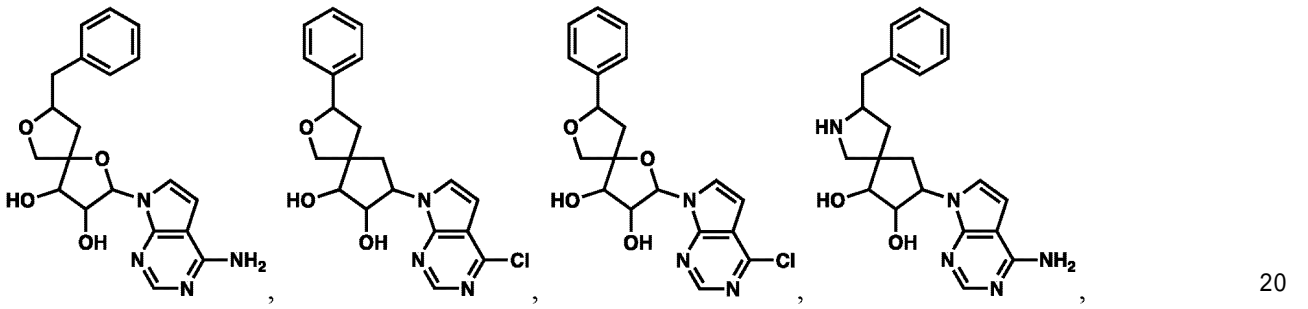
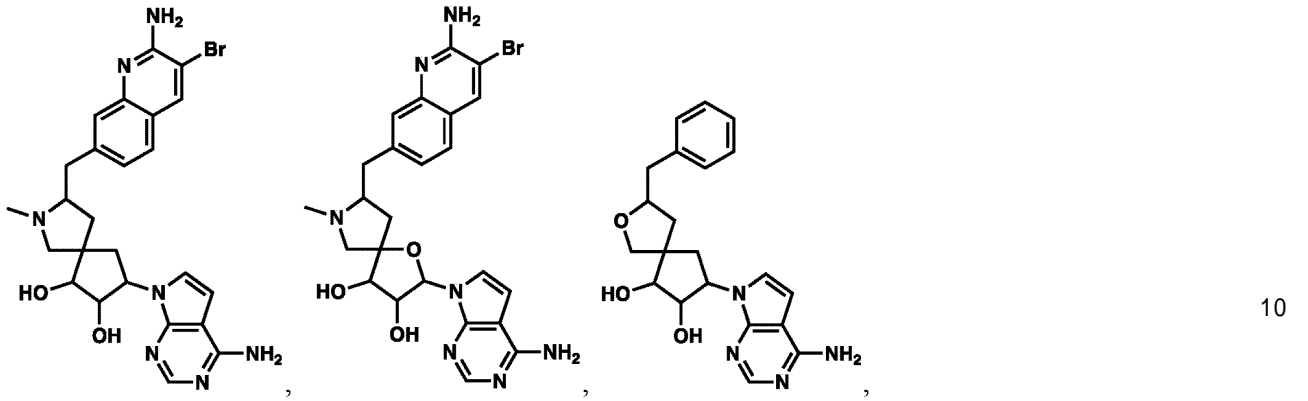


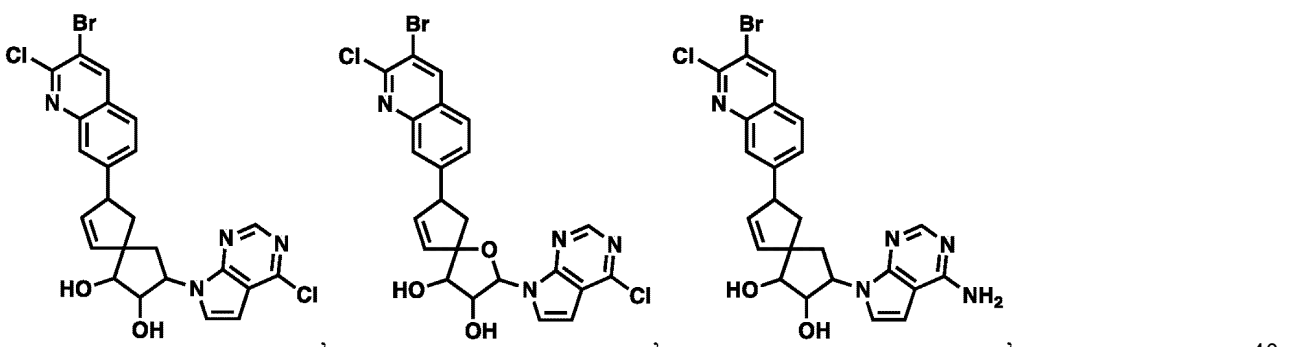
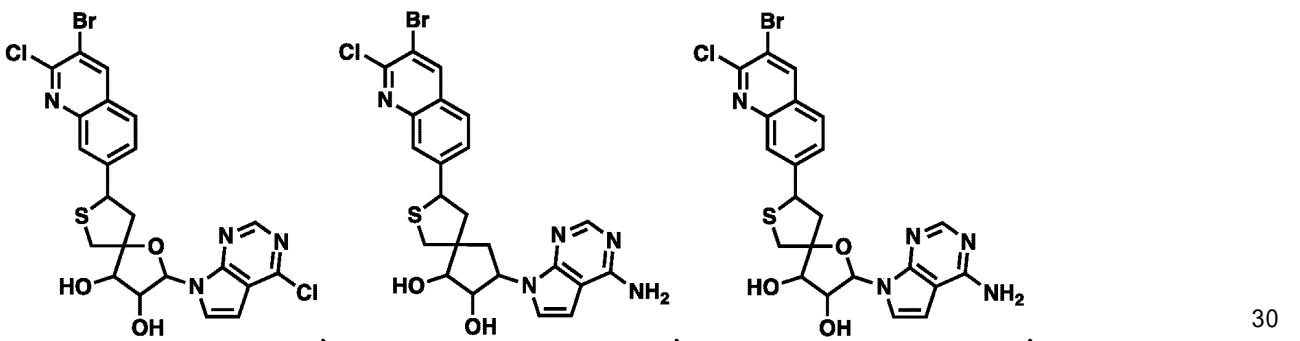
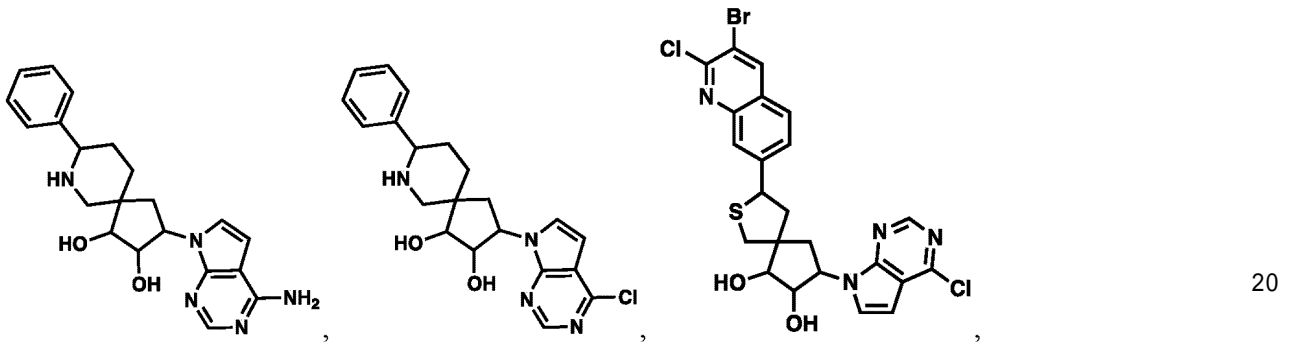
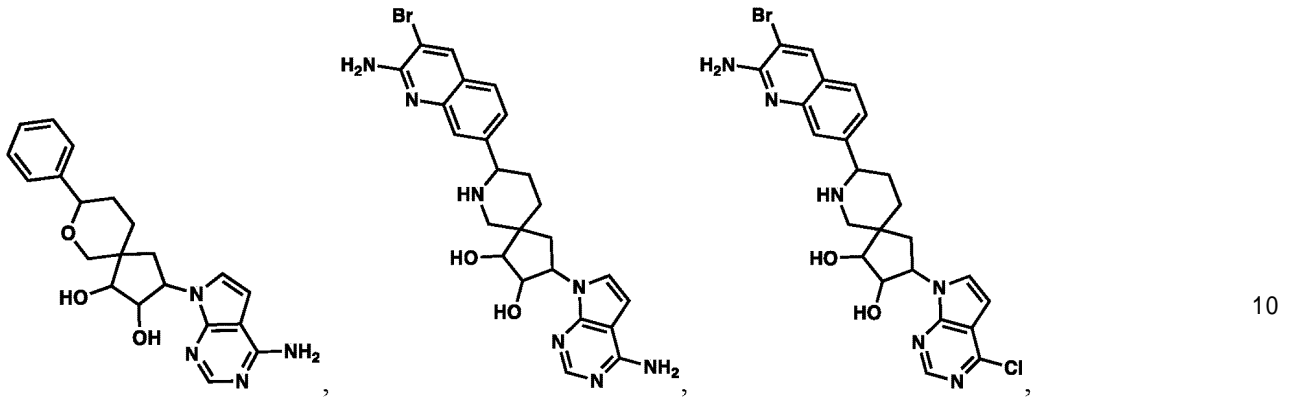
30

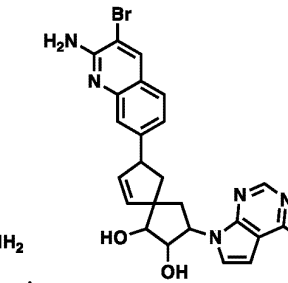
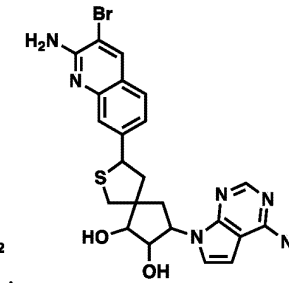
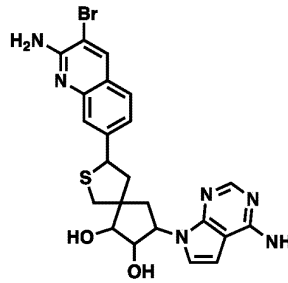
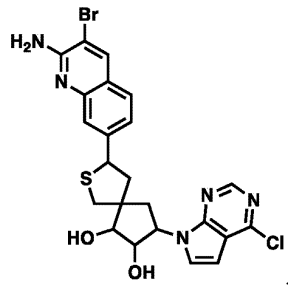
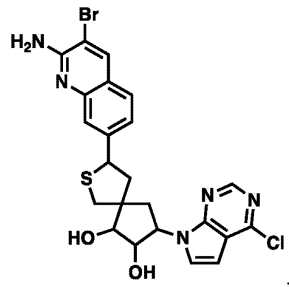
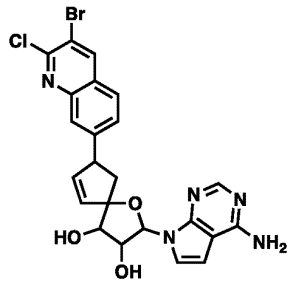


40

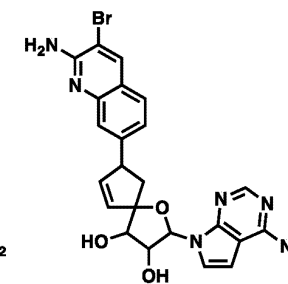
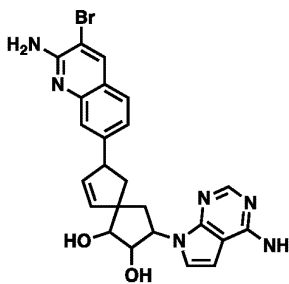
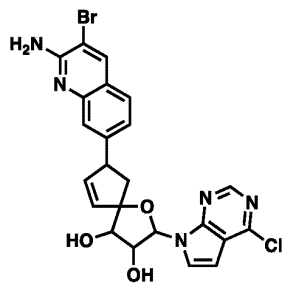
50



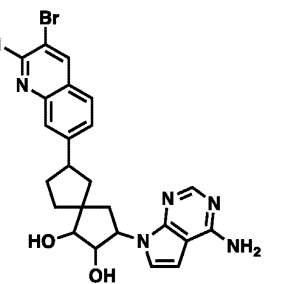
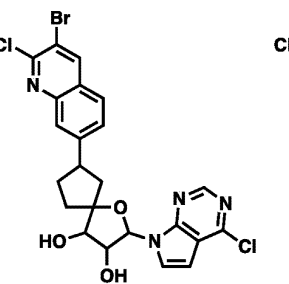
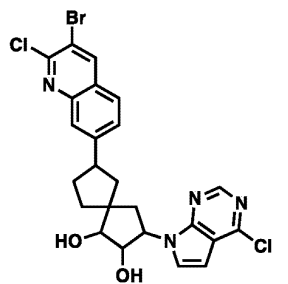




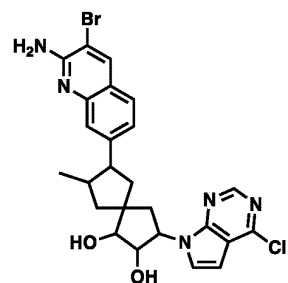
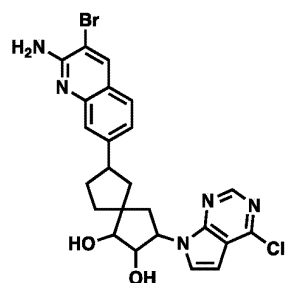
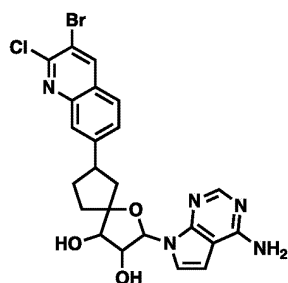
10



20

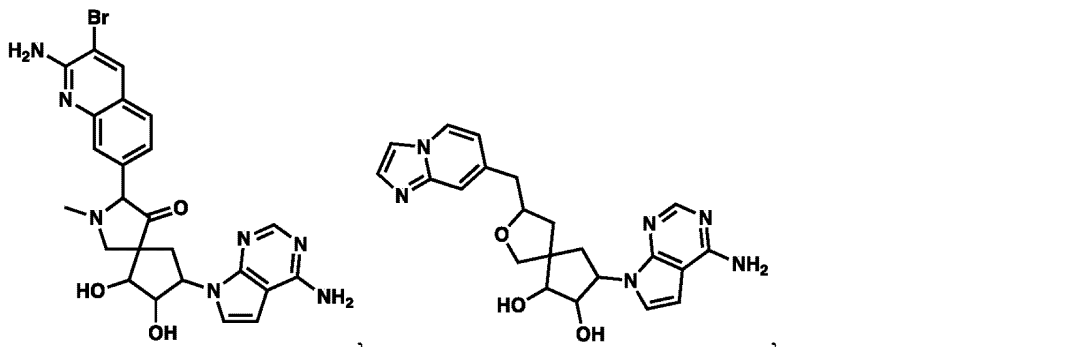
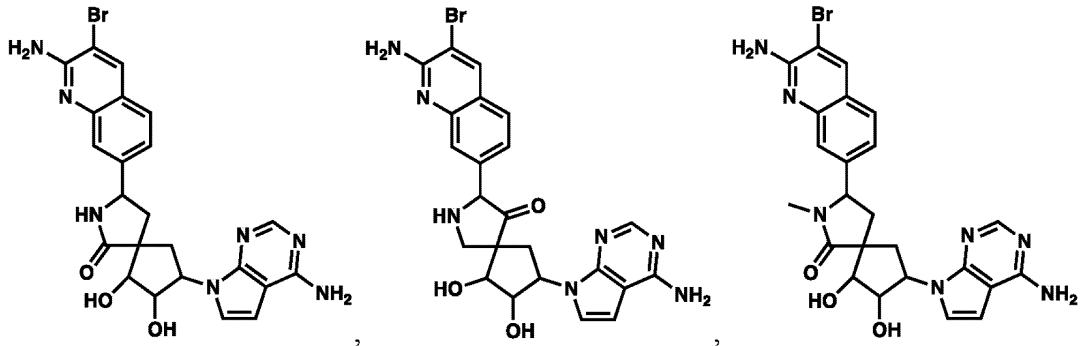
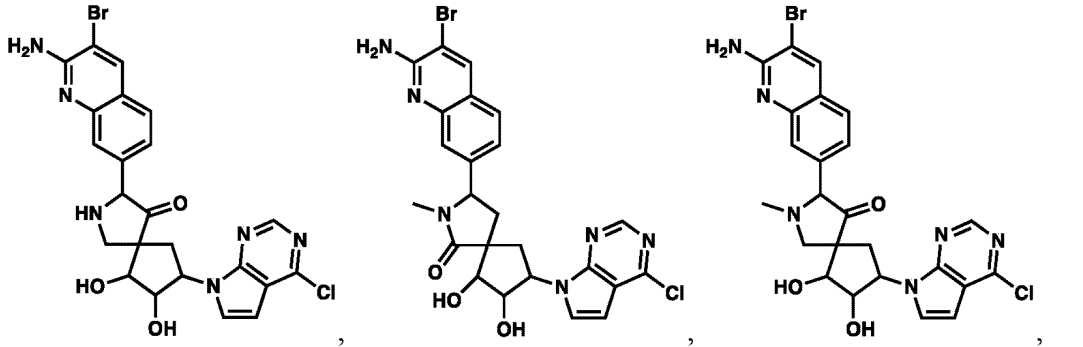
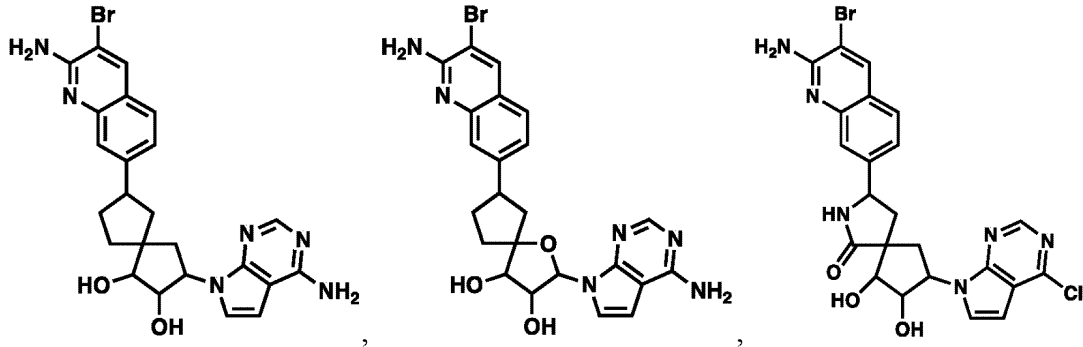


30



40

50



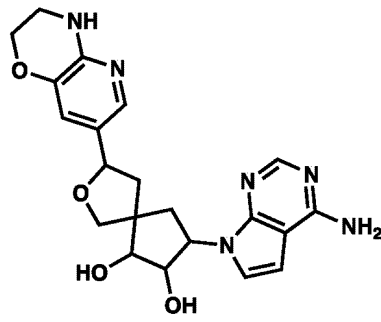
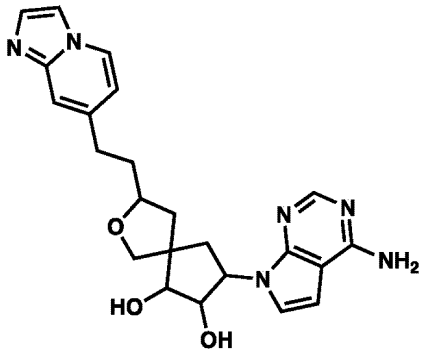
10

20

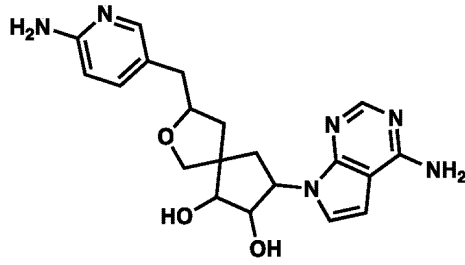
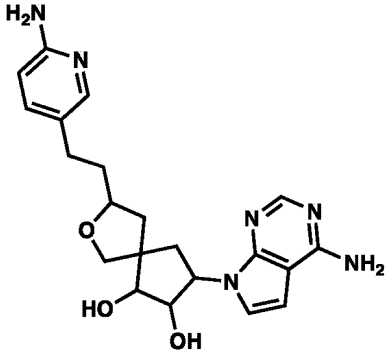
30

40

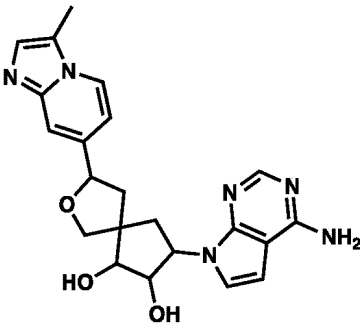
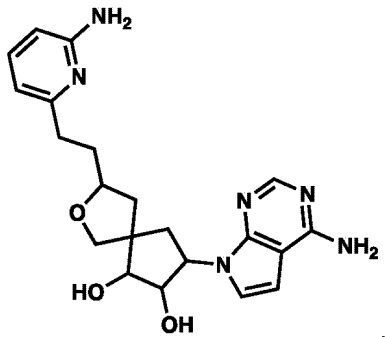
50



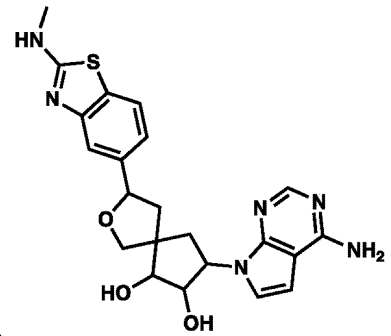
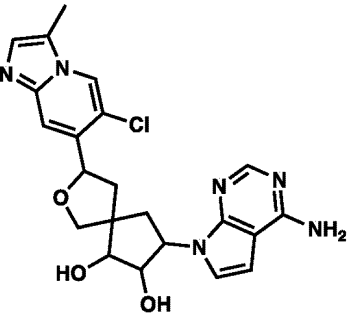
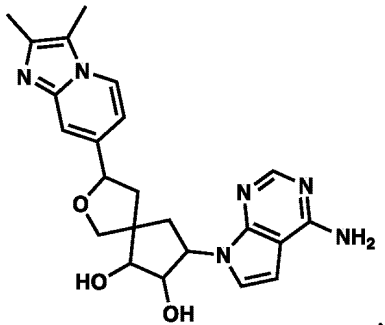
10



20

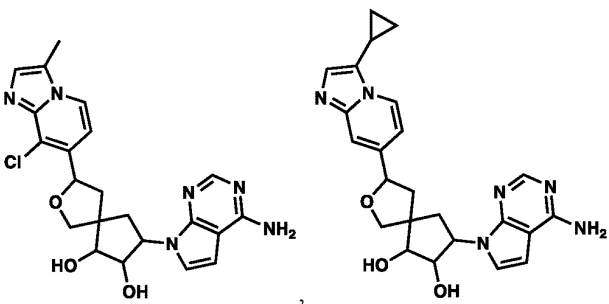
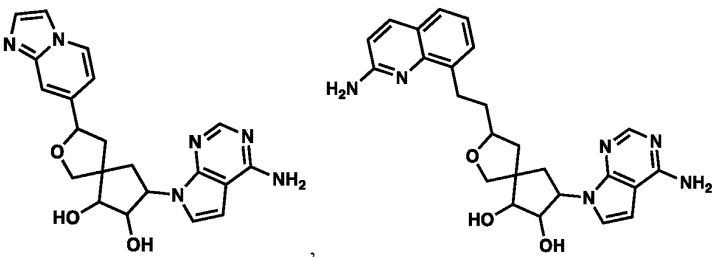
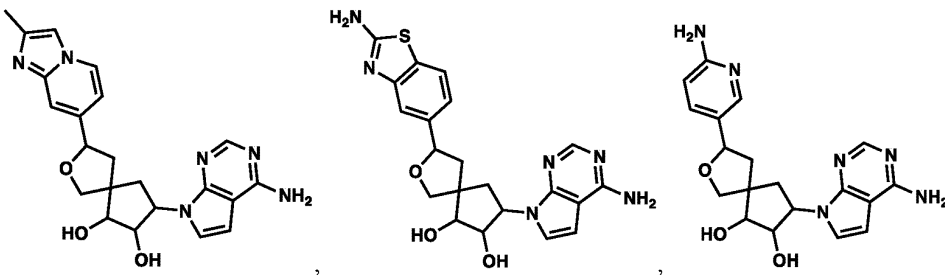
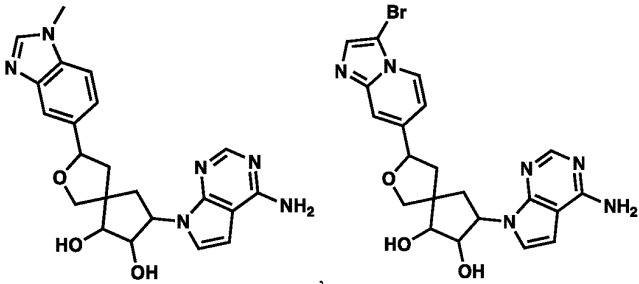
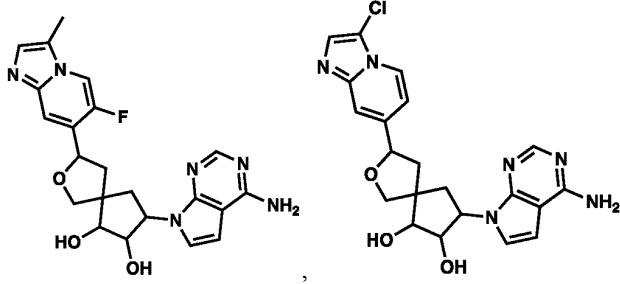


30



40

50



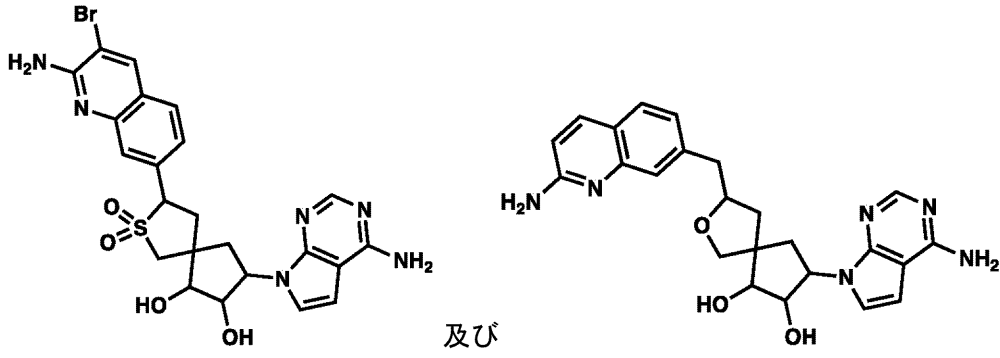
10

20

30

40

50

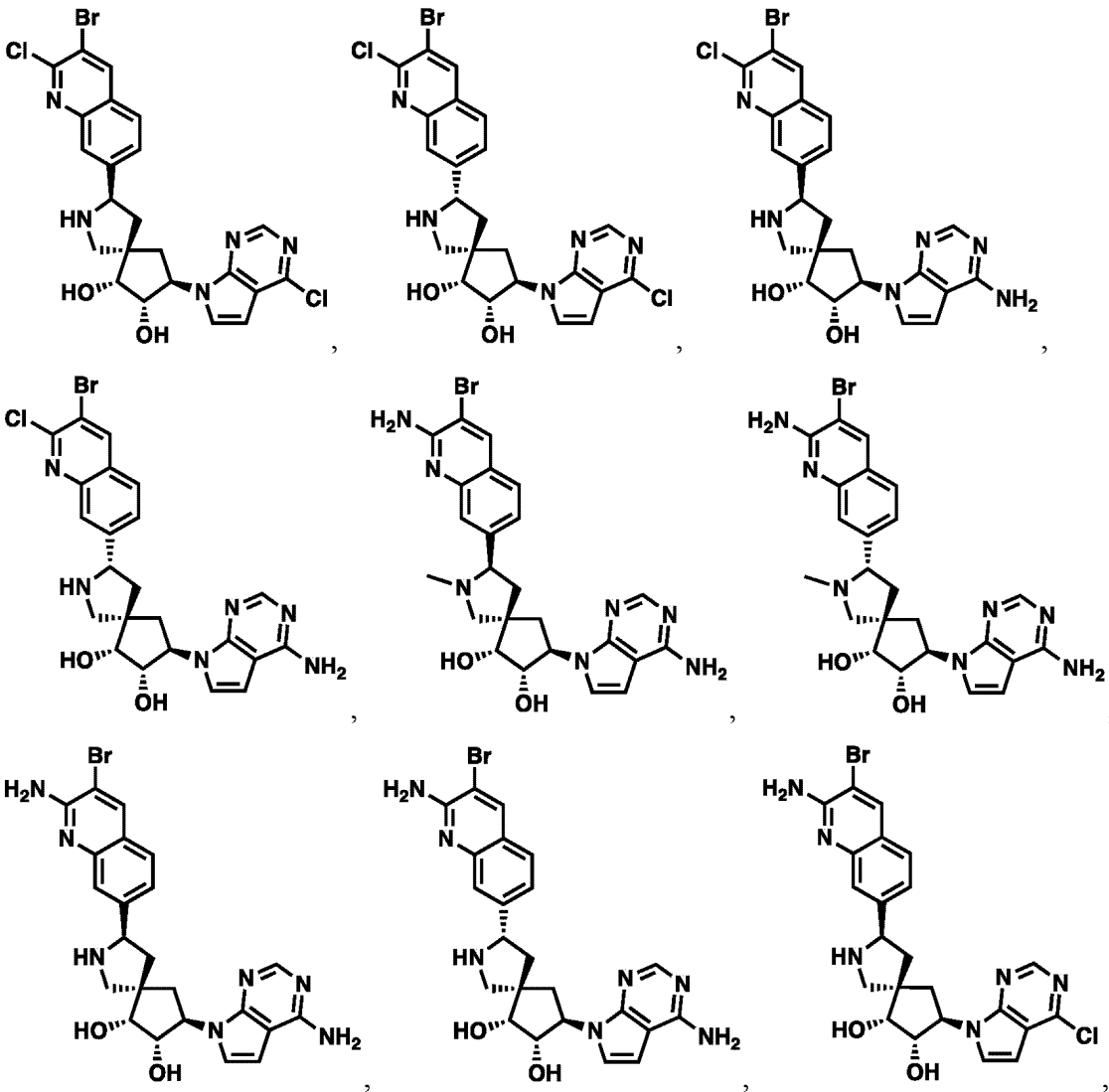


10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 4 4)

【化 1 4 1】

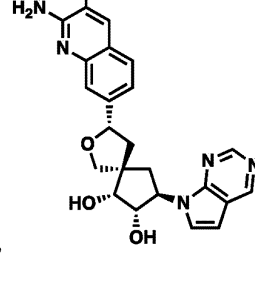
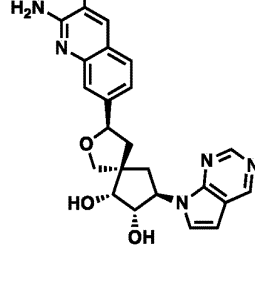
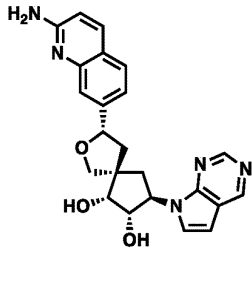
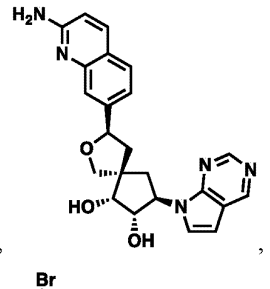
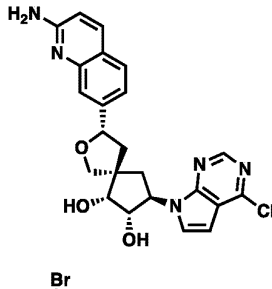
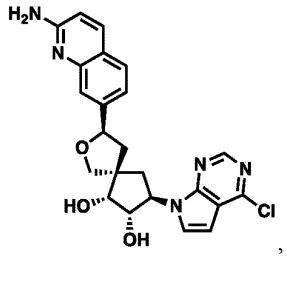
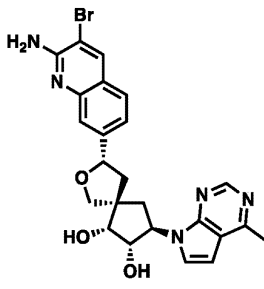
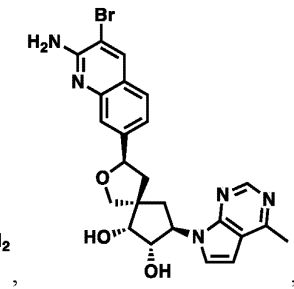
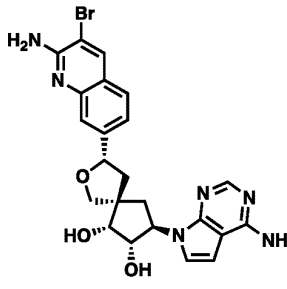
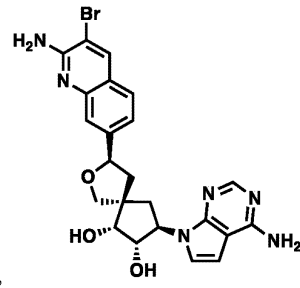
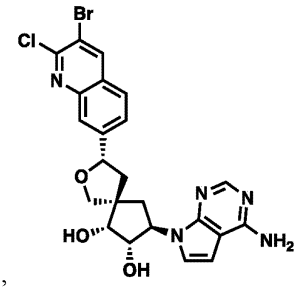
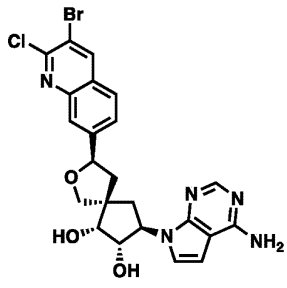
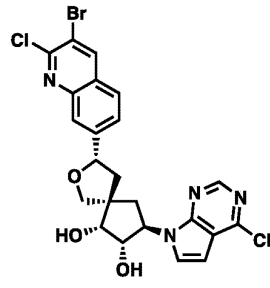
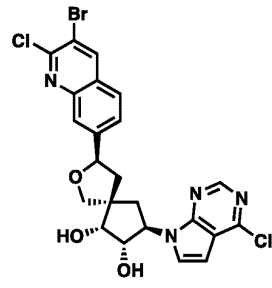
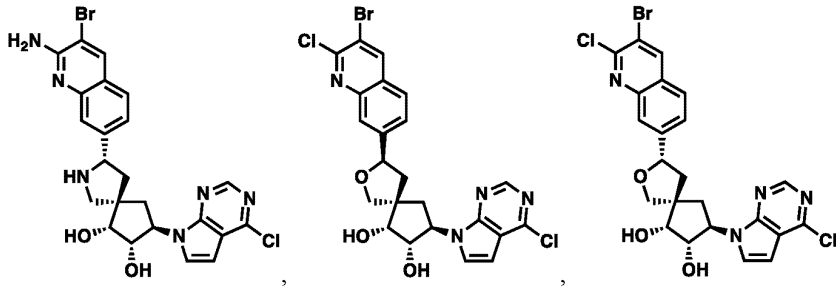


20

30

40

50



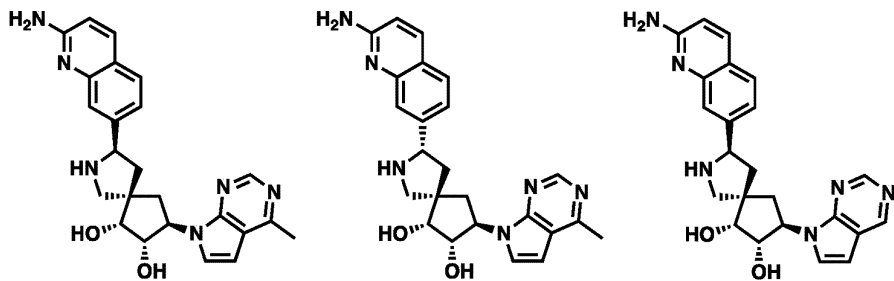
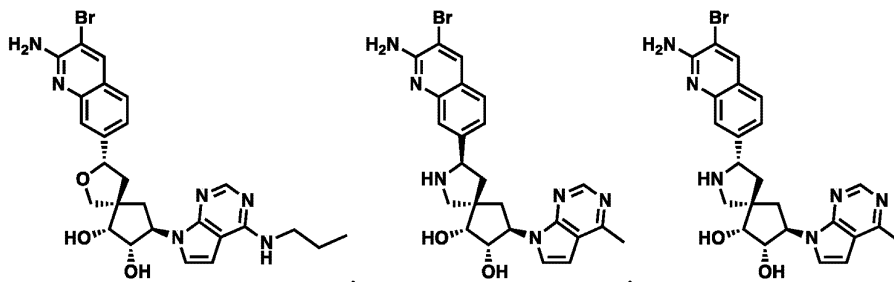
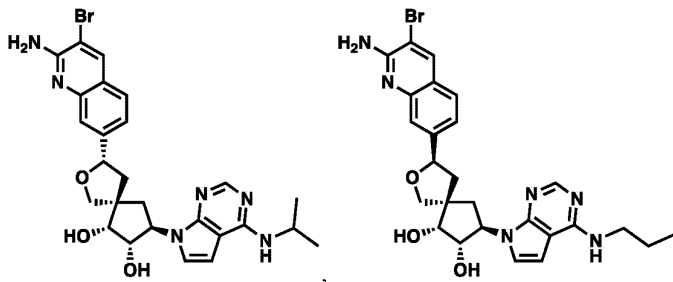
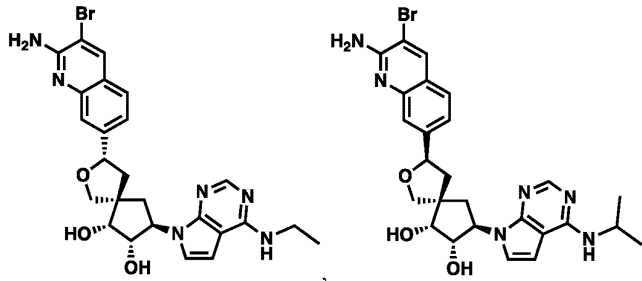
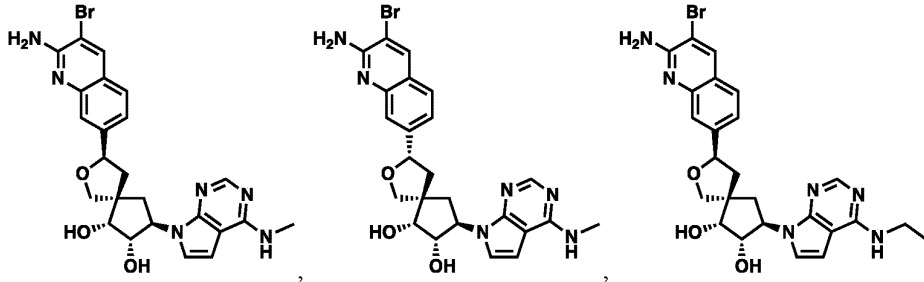
10

20

30

40

50



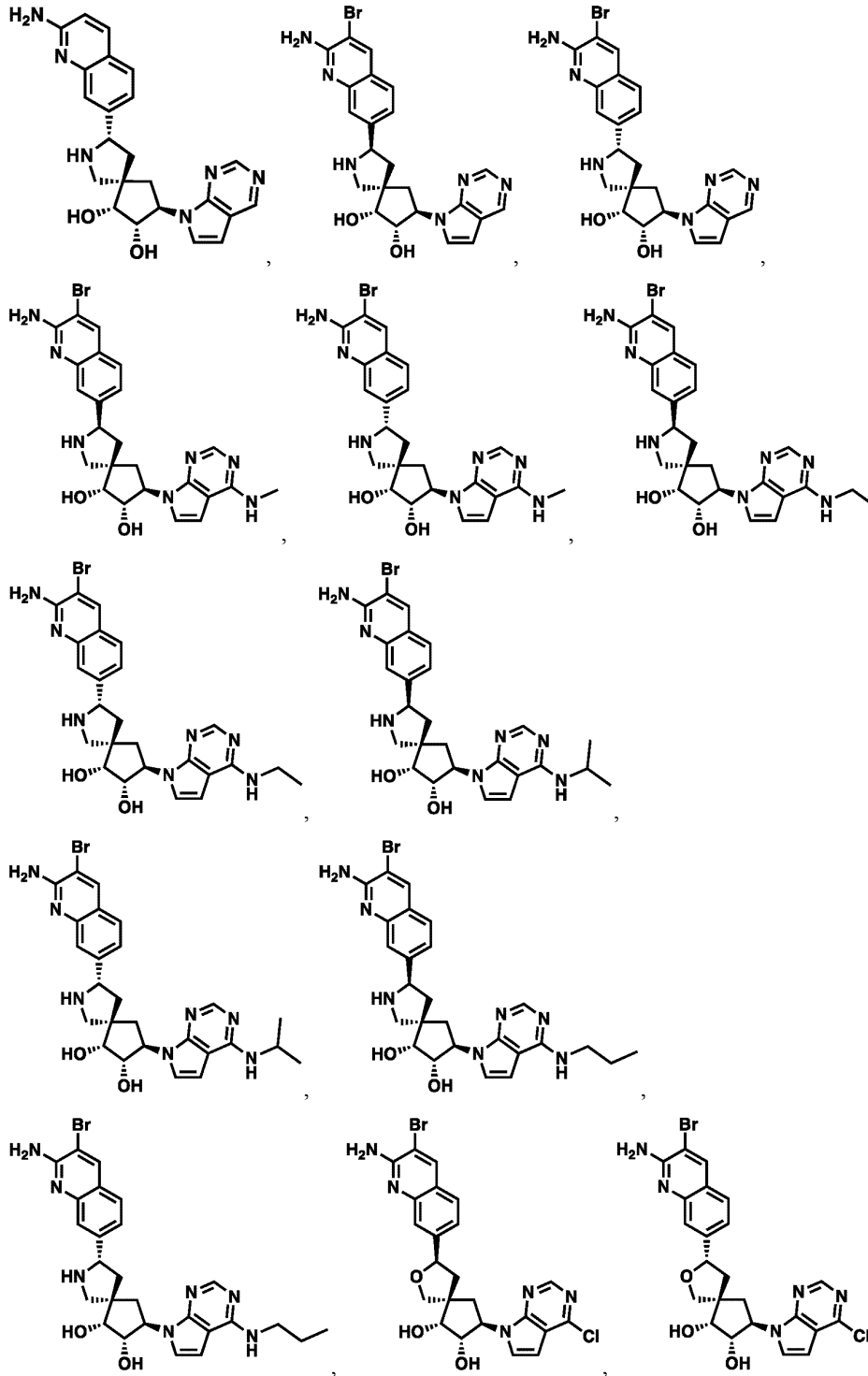
10

20

30

40

50



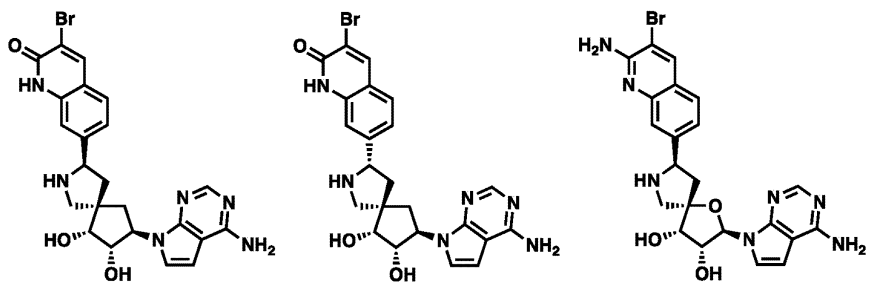
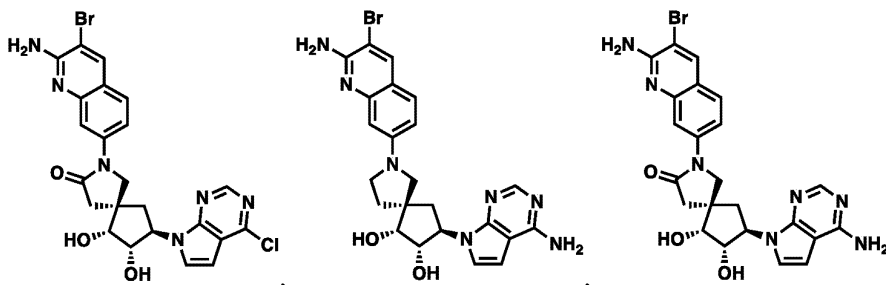
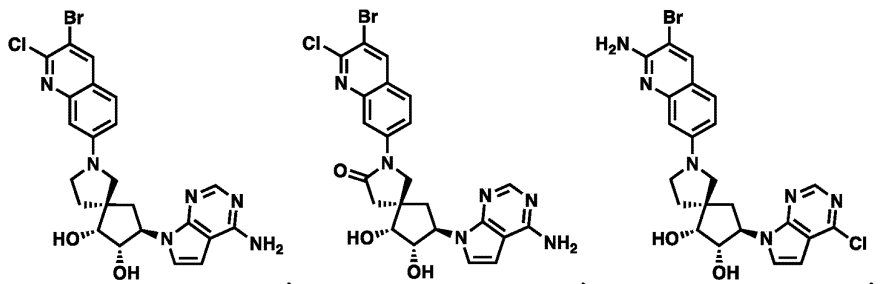
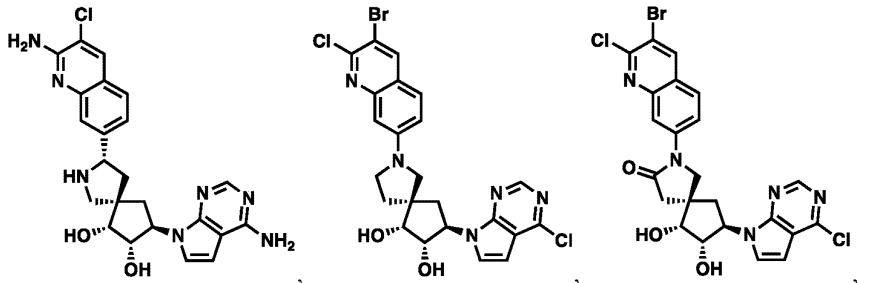
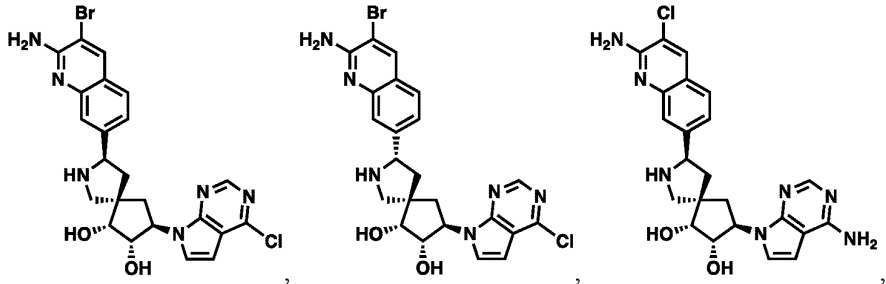
10

20

30

40

50



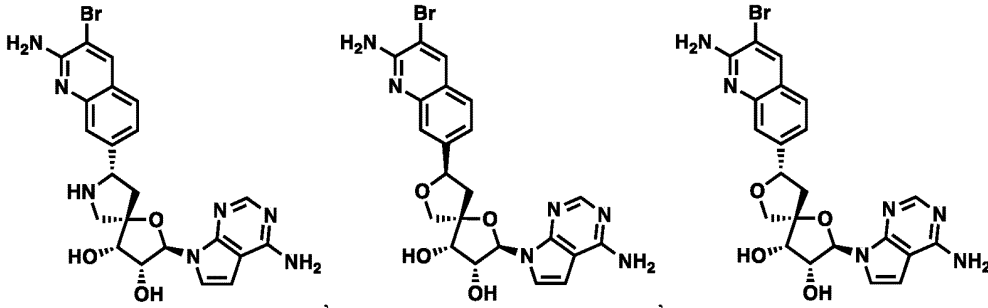
10

20

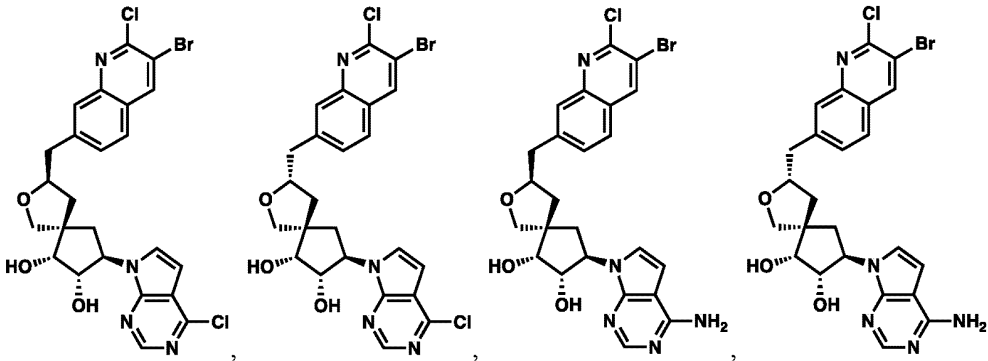
30

40

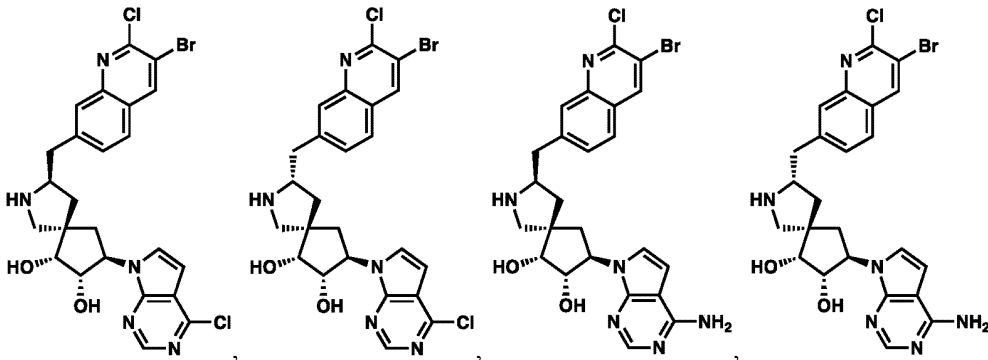
50



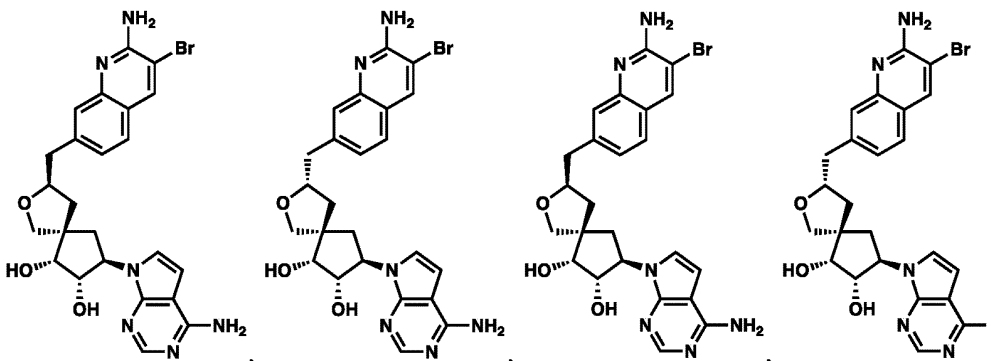
10



20

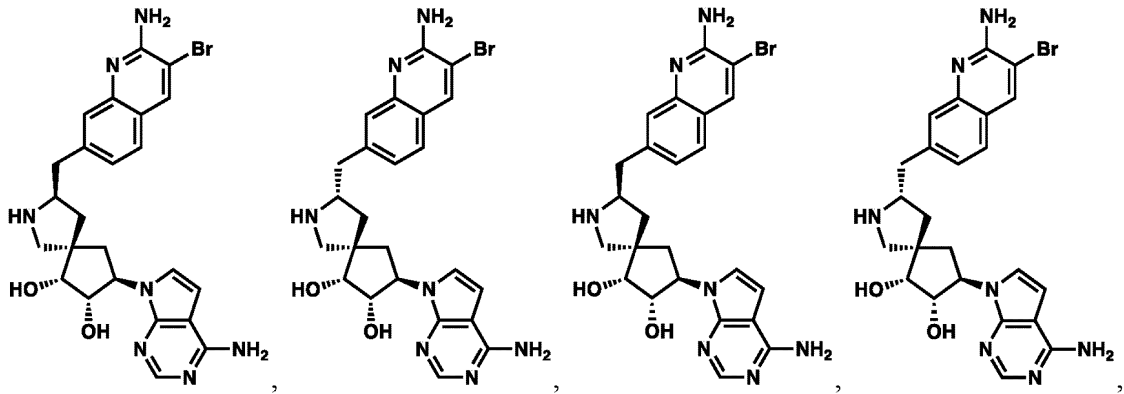


30

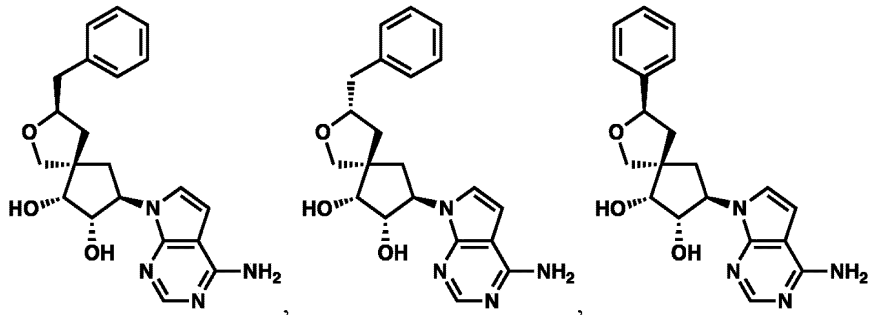


40

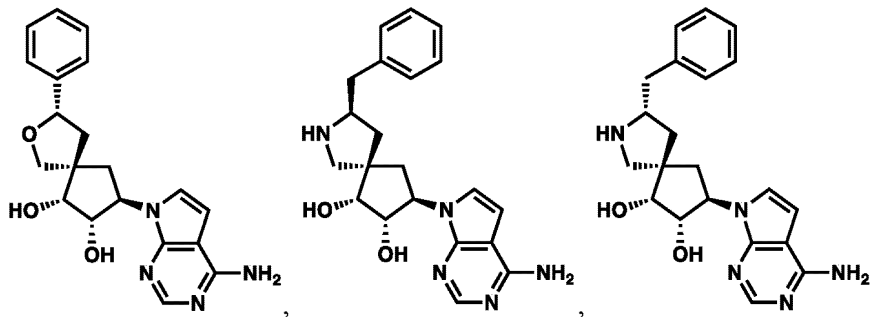
50



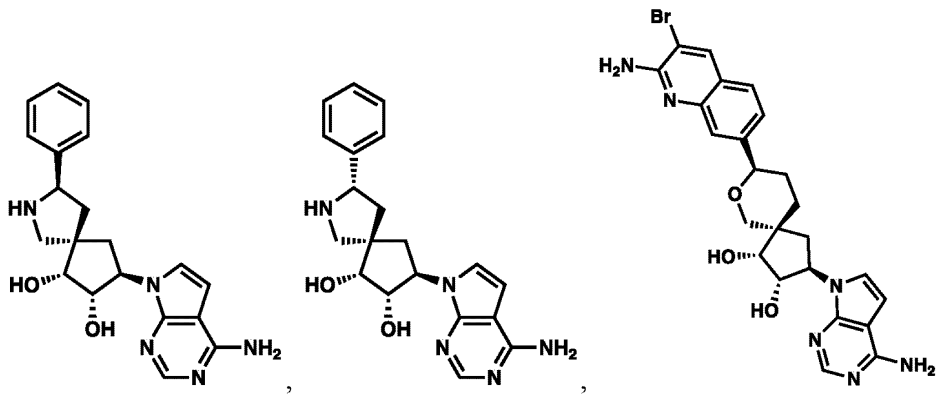
10



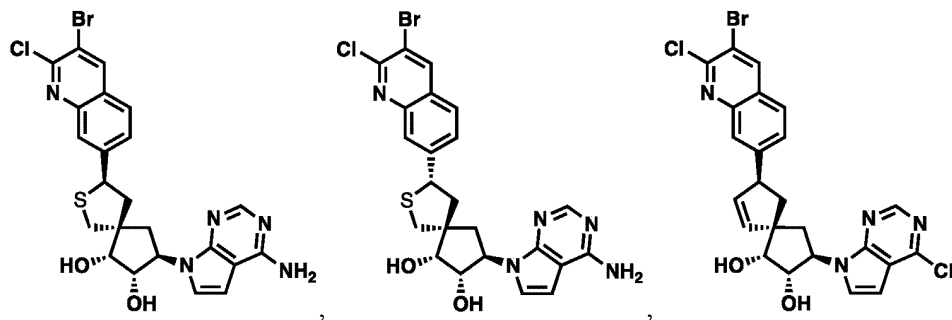
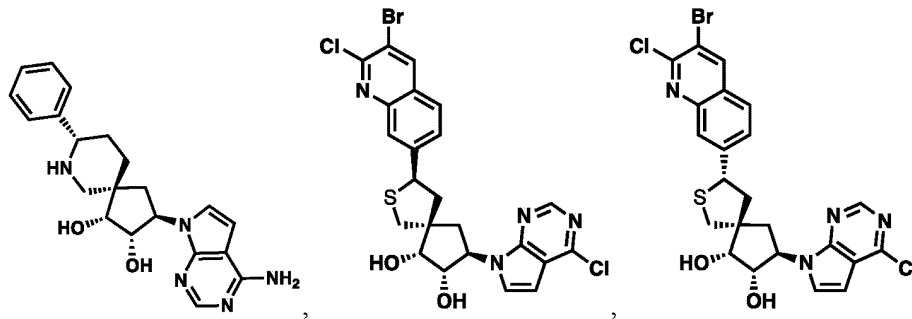
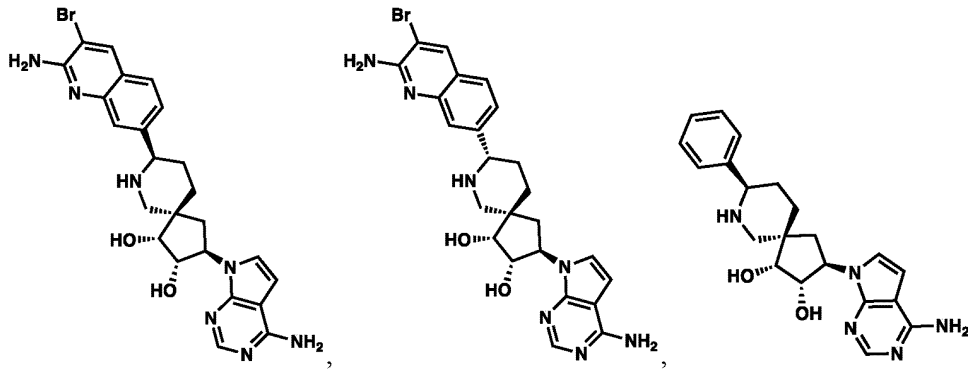
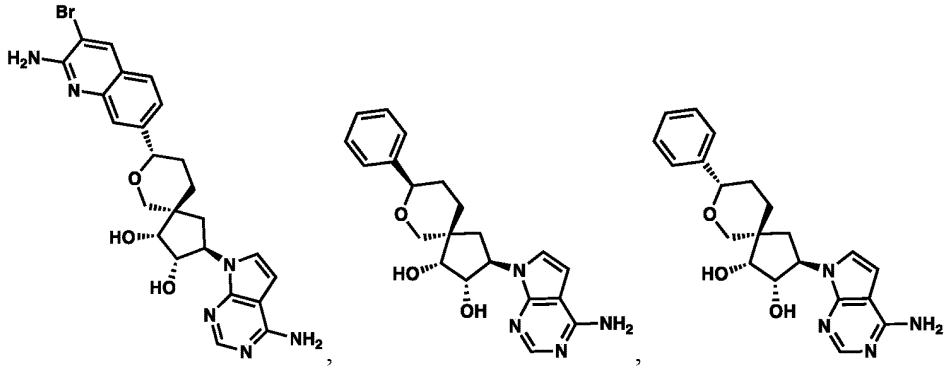
20



30



40



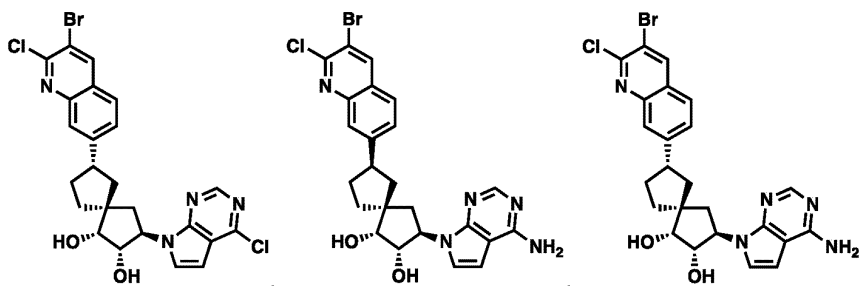
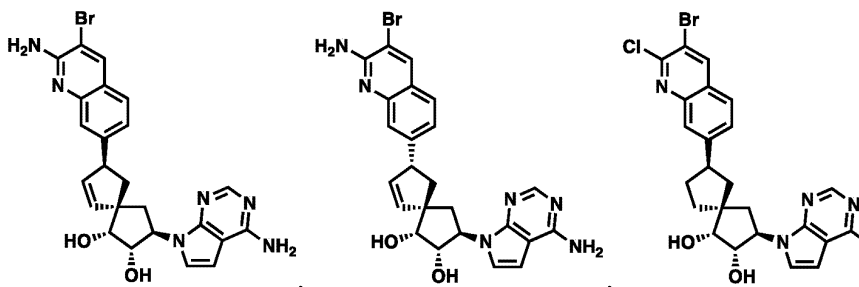
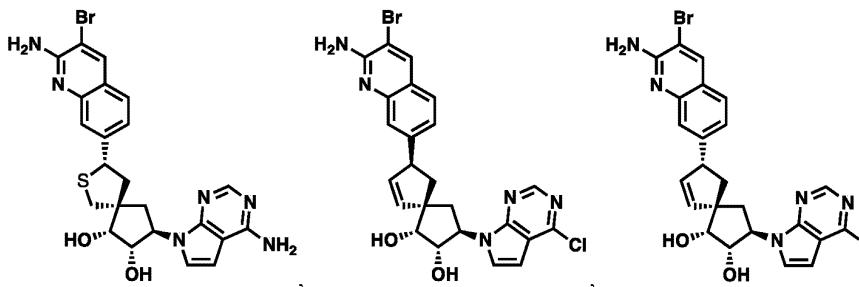
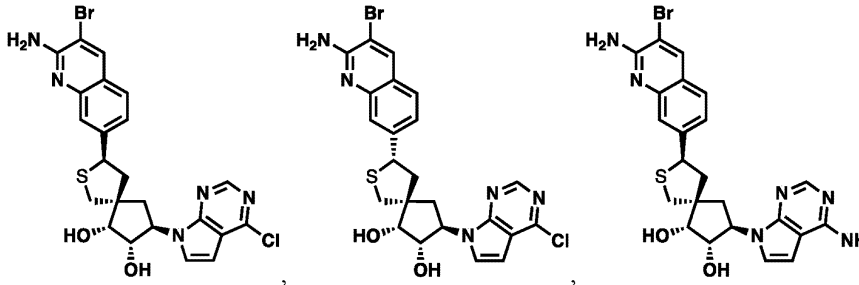
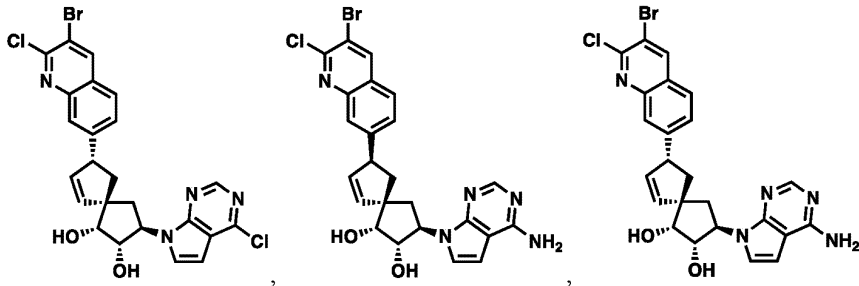
10

20

30

40

50



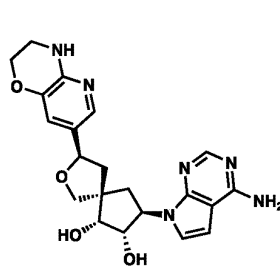
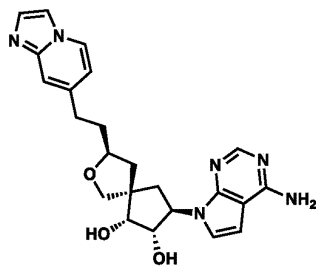
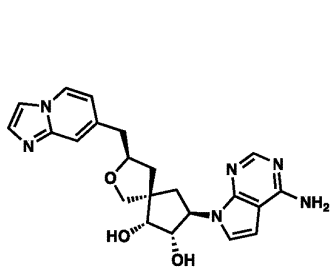
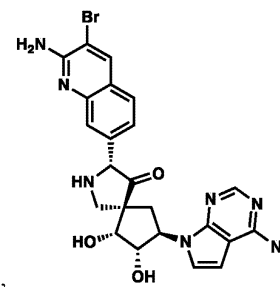
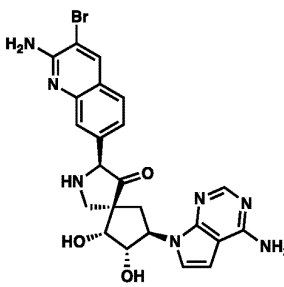
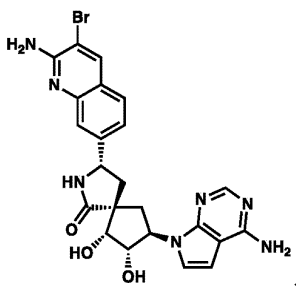
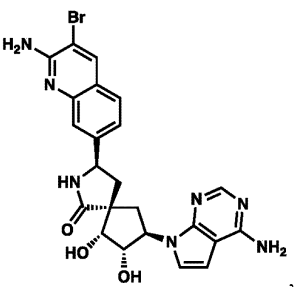
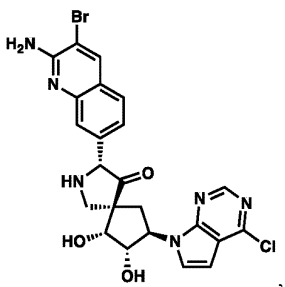
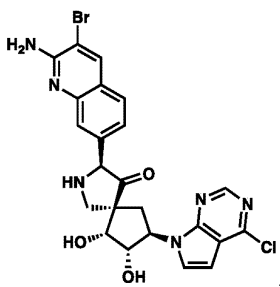
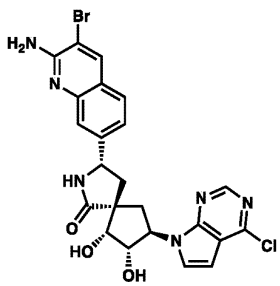
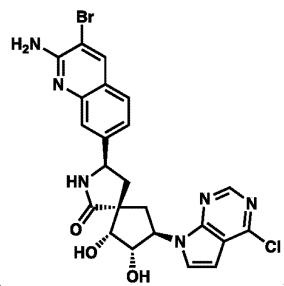
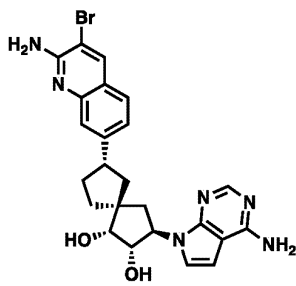
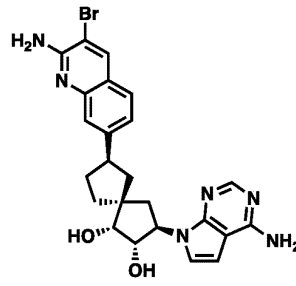
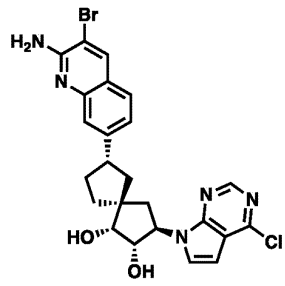
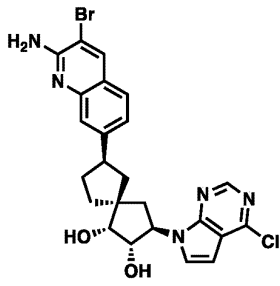
10

20

30

40

50



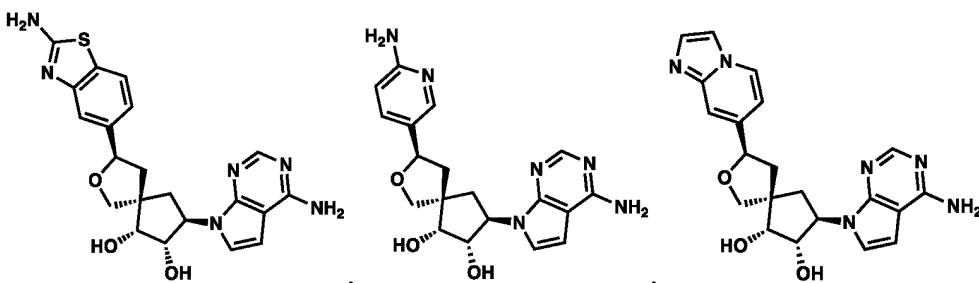
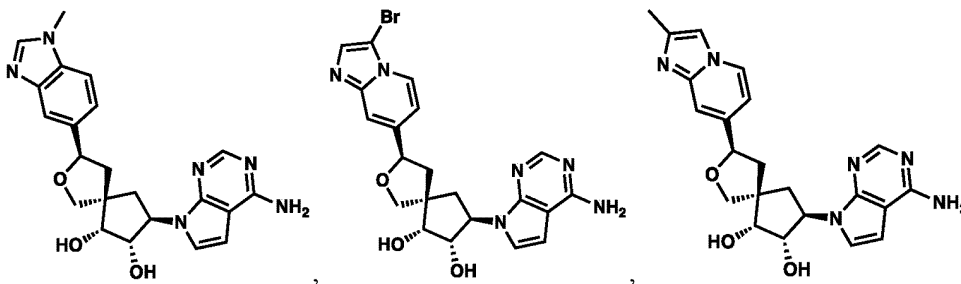
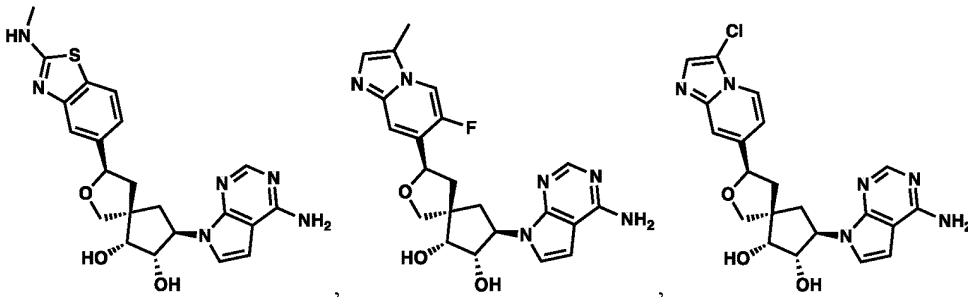
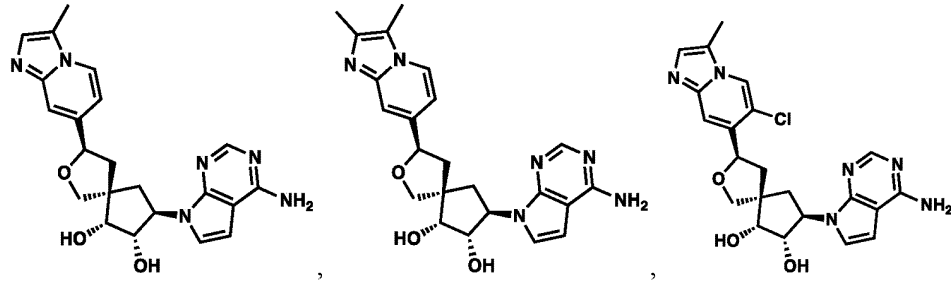
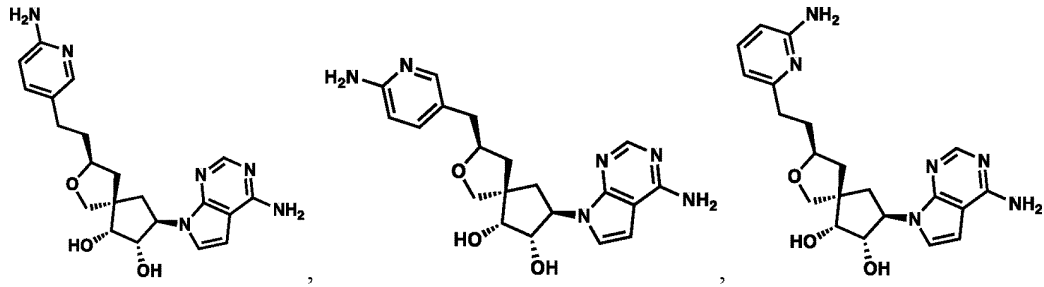
10

20

30

40

50



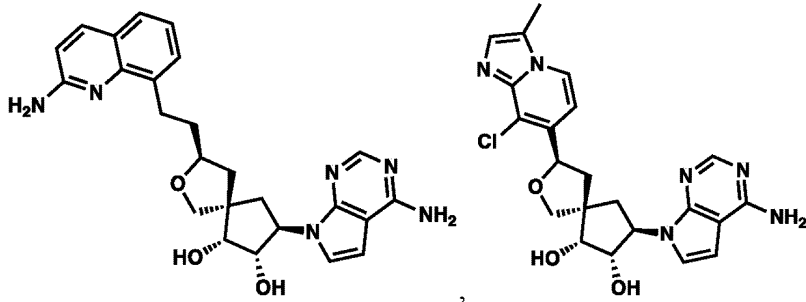
10

20

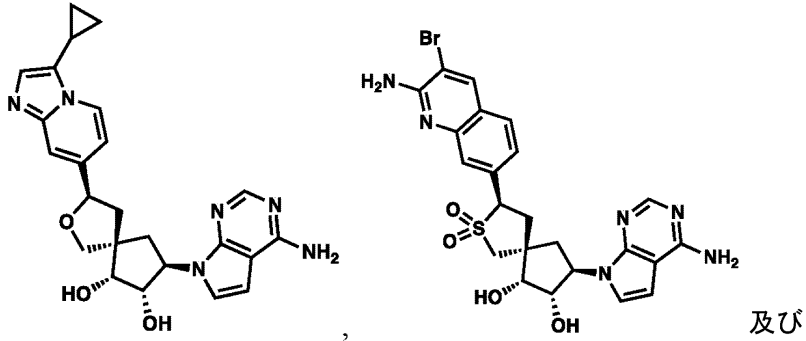
30

40

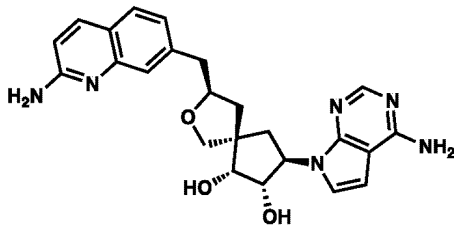
50



10



20

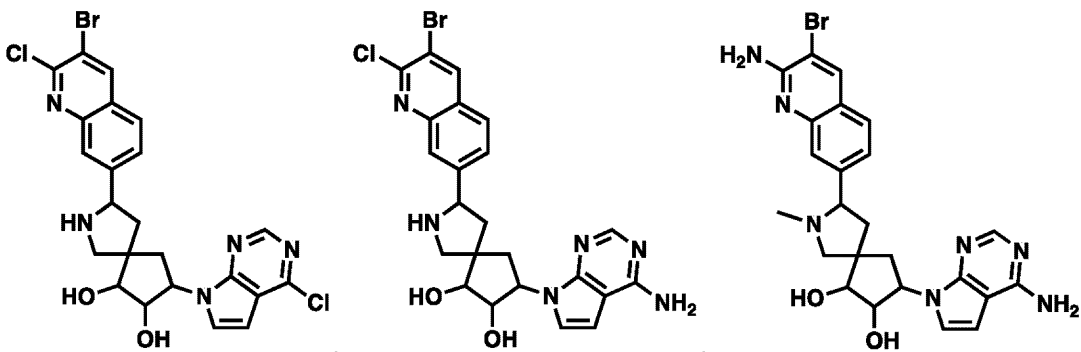


から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

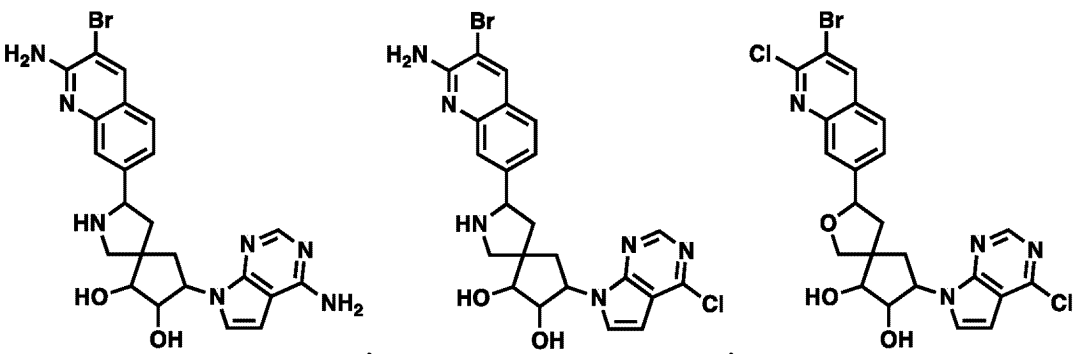
(付記 4 5)

【化 1 4 2】

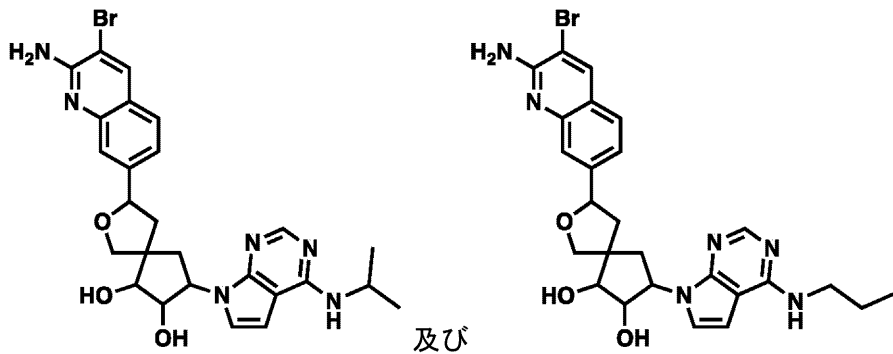
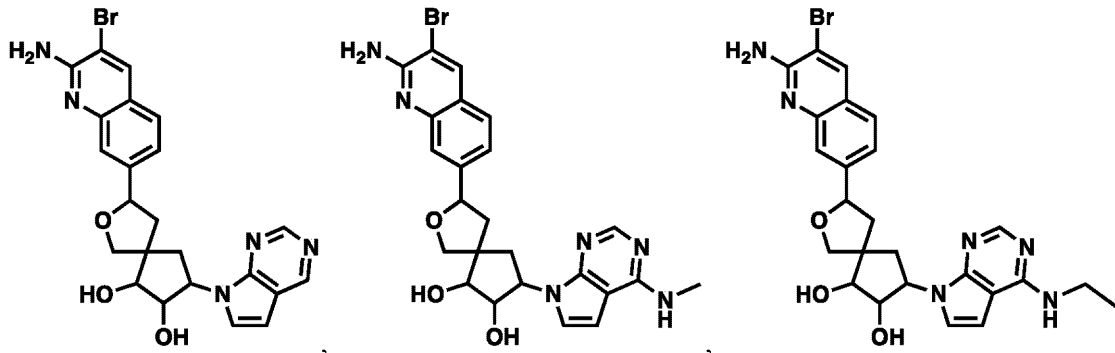
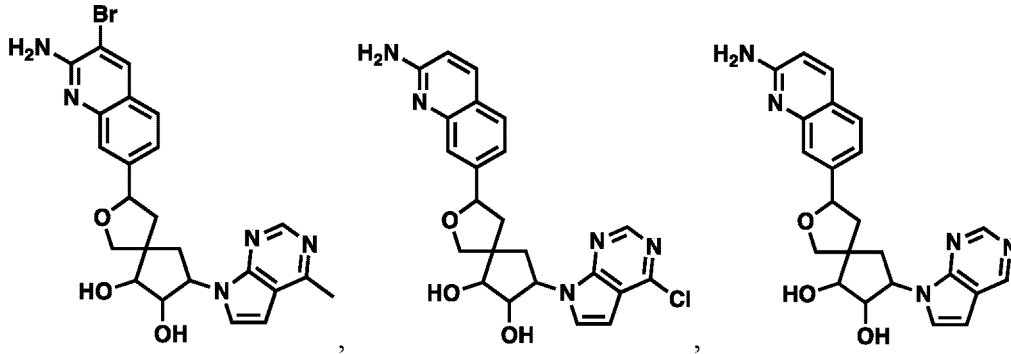
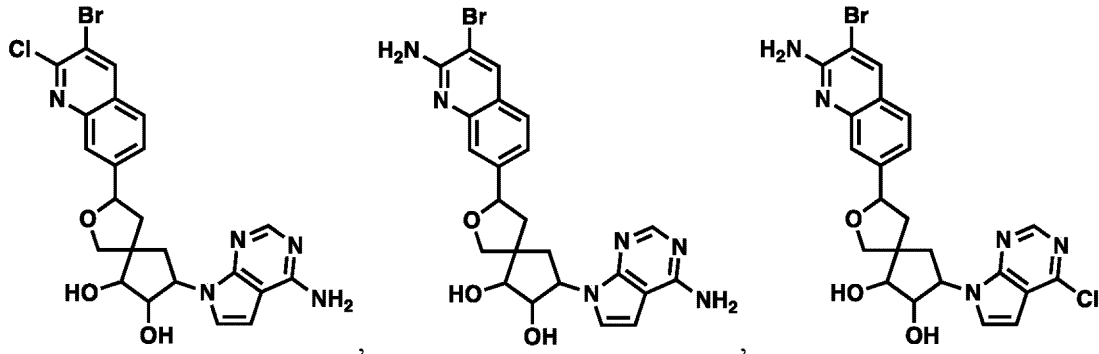
30



40



50



及び

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。
(付記 4 6)

10

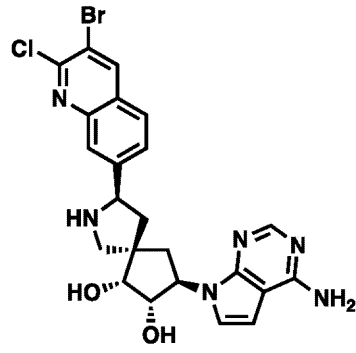
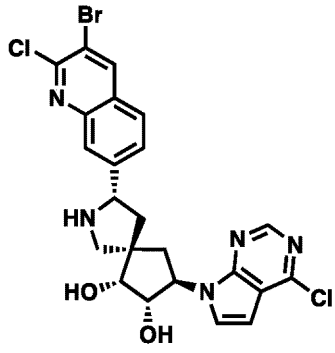
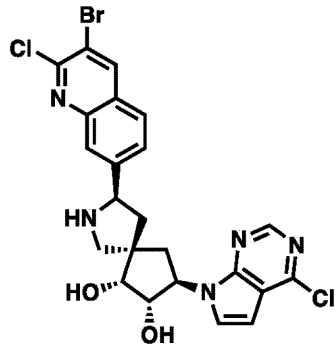
20

30

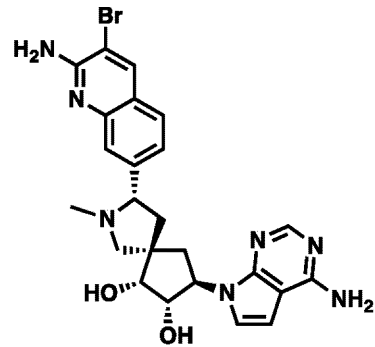
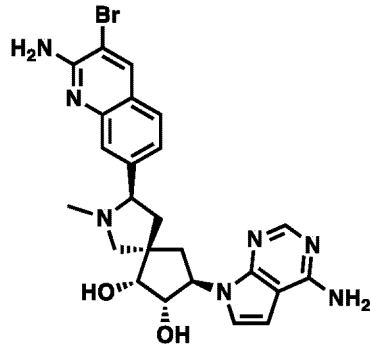
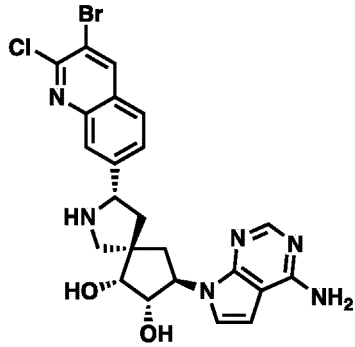
40

50

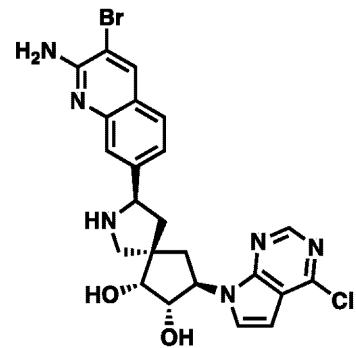
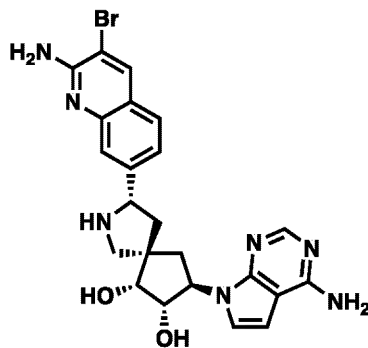
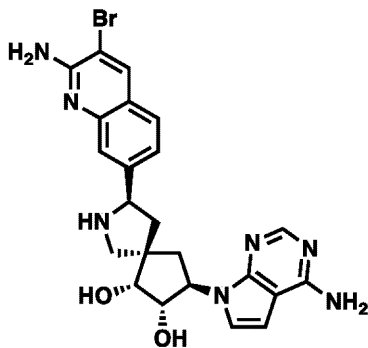
【化 1 4 3】



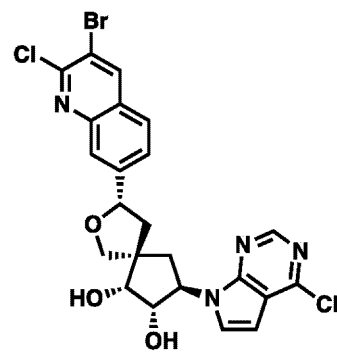
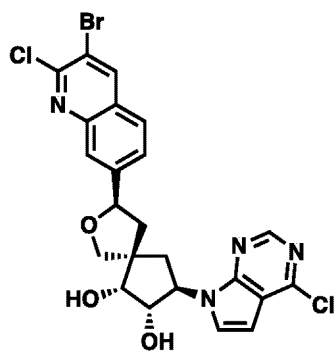
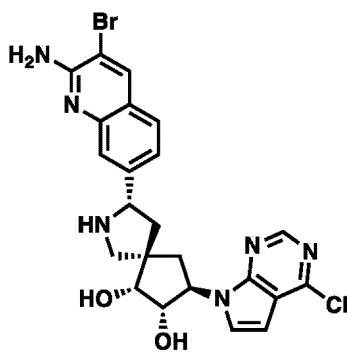
10



20

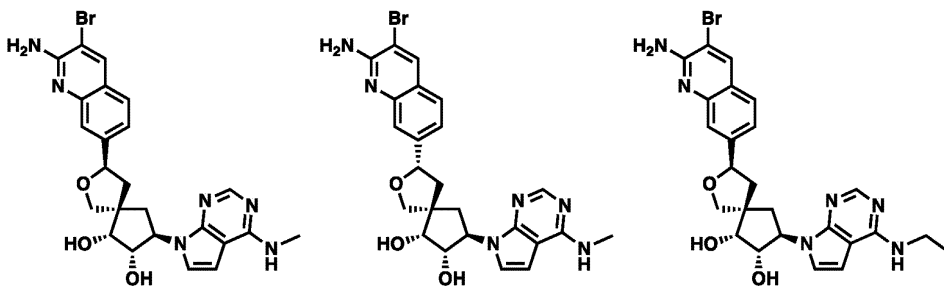
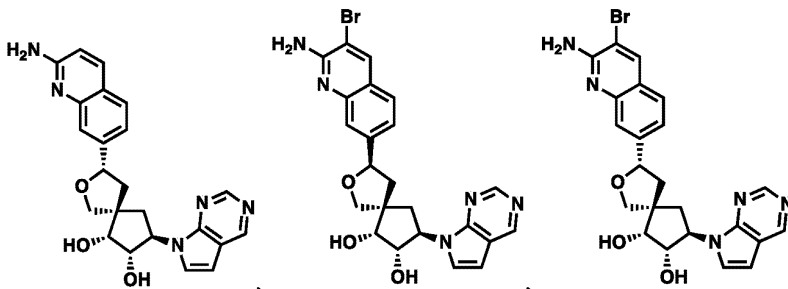
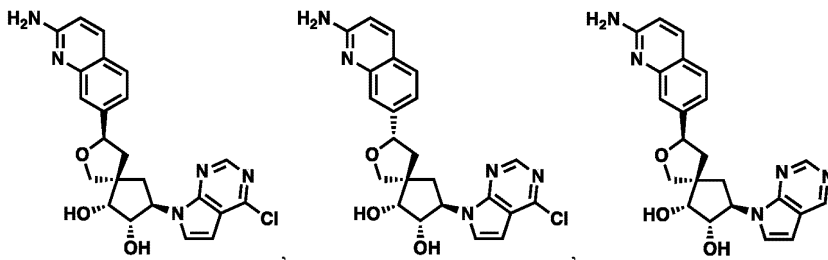
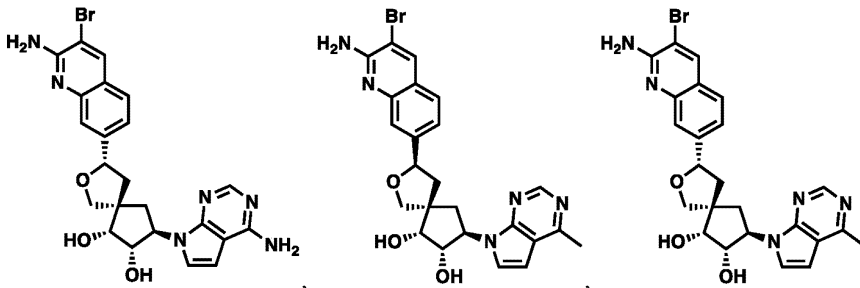
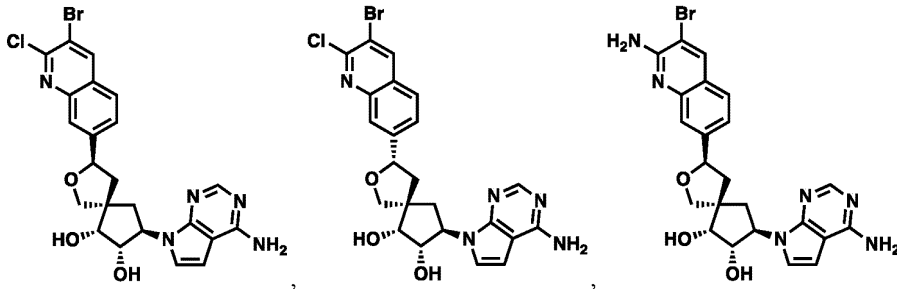


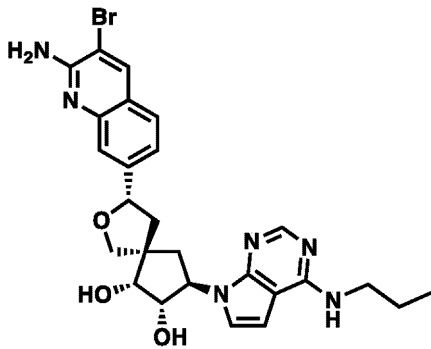
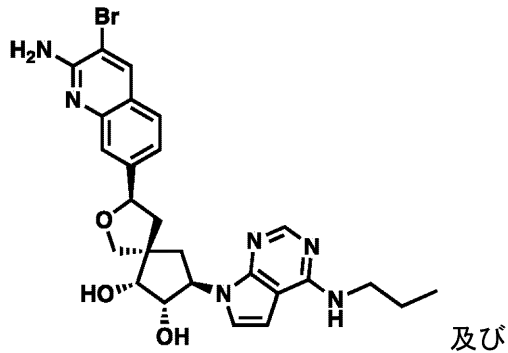
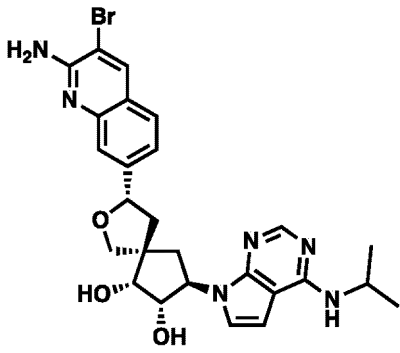
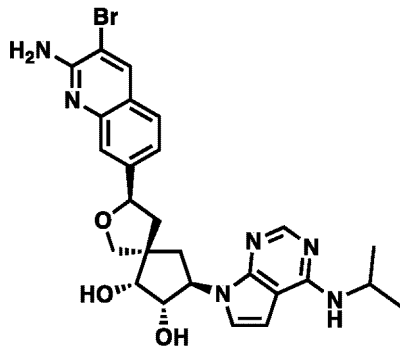
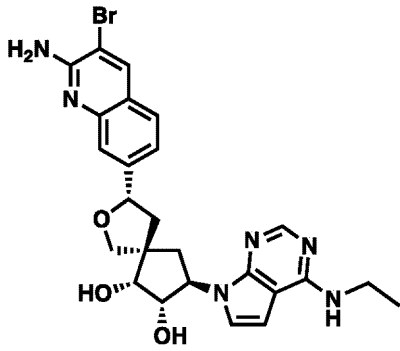
30



40

50





から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(付記 47)

表2から選択される化合物。

(付記 48)

付記1から47のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

(付記 49)

対象におけるPRMT5の発現の増加を特徴とする疾患を処置する方法であって、そのような処置の必要性が認識された対象に、有効量の付記1から47のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

(付記 50)

疾患が、がん、代謝性疾患及び血液疾患から選択される、付記49に記載の方法。

(付記 51)

疾患ががんである、付記49又は50に記載の方法。

(付記 52)

がんが、癌腫(例えば子宮内膜、膀胱、乳房、結腸の癌腫(例えば、結腸直腸癌、例えば結腸腺癌及び結腸腺腫))、肉腫(例えばカボジ肉腫、骨肉腫、間葉起源の腫瘍、例えば線維

10

20

30

40

50

肉腫又は横紋筋肉腫など)、腎臓、表皮、肝臓、肺(例えば腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓(例えば膵外分泌癌)、胃、子宮頸部、甲状腺、鼻、頭頸部、前立腺、及び皮膚(例えば扁平上皮癌)、ヒト乳がん(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳がん、乳房の浸潤性管腺癌、非類内膜乳がん)、家族性黒色腫、黒色腫、リンパ系統の造血器腫瘍(例えば白血病、急性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、及びパーキットリンパ腫)、並びに骨髄系統の造血器腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、前骨髄球性白血病、中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫又は神経鞘腫、精上皮腫、奇形癌、色素性乾皮症、網膜芽細胞腫、角化棘細胞腫、並びに甲状腺濾胞がんから選択される、付記51に記載の方法。

10

(付記53)

がんが、結腸直腸がん、頭頸部がん、膵臓がん、肉腫、黒色腫、骨髄腫、リンパ腫、肺がん(非小細胞肺癌及び小細胞肺癌を含む)、乳がん、卵巣がん、肝臓がん、胃がん、子宮内膜がん、腎臓がん、膀胱がん、並びに急性骨髄性白血病から選択される、付記51又は52に記載の方法。

(付記54)

がんが、結腸直腸がん、頭頸部がん、膵臓がん、肉腫、黒色腫、骨髄腫、リンパ腫、非小細胞肺癌、乳がん、卵巣がん、肝臓がん、胃がん、膀胱がん、及び急性骨髄性白血病から選択される、付記53に記載の方法。

20

(付記55)

細胞においてPRMT5を阻害する方法であって、PRMT5が細胞において阻害されるように、細胞を、付記1から47のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む方法。

(付記56)

細胞ががん細胞である、付記55に記載の方法。

(付記57)

細胞の増殖が阻害される、細胞死が誘導される、又はその両方が生じる、付記55又は56に記載の方法。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
		A 6 1 P	7/00	
		A 6 1 P	35/02	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

The Regents of the University of California
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0 , オークランド, フランクリン ストリート 1 1 1 1 , 1 2 番 フロア

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 オーボイル, ブレンダン, エム.

アメリカ合衆国 9 1 0 1 6 カリフォルニア州, モンロピア, エル ニード アベニュー 2 4 7

(72)発明者 リーブス, コリー, エム.

アメリカ合衆国 9 0 0 2 7 カリフォルニア州, ロサンゼルス, プロスペクト アベニュー 4 6 3 4

(72)発明者 ヒルフ, ジャスティン, エー.

アメリカ合衆国 9 1 8 0 1 カリフォルニア州, アルハンブラ, ウェストモント ドライブ 1 0 4

(72)発明者 ストルツ, ブライアン, エム.

アメリカ合衆国 9 1 1 0 8 カリフォルニア州, サン マリノ, イースト カリフォルニア ブルバード 1 9 5 4

(72)発明者 バートバーガー, マイケル, ディー.

アメリカ合衆国 9 1 4 2 3 カリフォルニア州, シャーマン オークス, ナンバーディー - 1 0 5 , ベンチュラ キャニオン アベニュー 4 4 7 1

(72)発明者 ウィッテンバーガー, スティーブン, ジェイ.

アメリカ合衆国 9 1 4 0 3 カリフォルニア州, シャーマン オークス, パリー ビスタ ブルバード 1 4 6 6 4

(72)発明者 ローソン, オリバー, シー.

アメリカ合衆国 9 1 0 1 6 カリフォルニア州, モンロピア, ダブリュ . ライム アベニュー 5 3 4

(72)発明者 マクダーモット, マルティナ, エス.

アメリカ合衆国 9 0 0 9 5 - 7 1 9 1 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 1 0 8 8 9 스위트 9 2 0

(72)発明者 オープライアン, ニール, エー.

アメリカ合衆国 9 0 0 9 5 - 7 1 9 1 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 1 0 8 8 9 스위트 9 2 0

(72)発明者 スレイモン, デニス

アメリカ合衆国 9 1 3 6 7 カリフォルニア州, ウッドランド ヒルズ, キャルバート ストリート 2 3 1 2 2

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 2 8 9 4 6 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 6 5 3 6 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 6 0 8 2 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 1 0 7 3 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)