

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6559228号  
(P6559228)

(45) 発行日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日(2019.7.26)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 217/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 217/04	C S P
<b>C07D 217/24</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 217/24	
<b>C07D 217/22</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 217/22	
<b>C07D 417/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 417/12	
<b>A61K 31/472</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/472	

請求項の数 12 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-514665 (P2017-514665)
(86) (22) 出願日	平成27年9月10日 (2015.9.10)
(65) 公表番号	特表2017-528485 (P2017-528485A)
(43) 公表日	平成29年9月28日 (2017.9.28)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/070741
(87) 國際公開番号	W02016/041845
(87) 國際公開日	平成28年3月24日 (2016.3.24)
審査請求日	平成30年9月7日 (2018.9.7)
(31) 優先権主張番号	14185224.4
(32) 優先日	平成26年9月17日 (2014.9.17)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

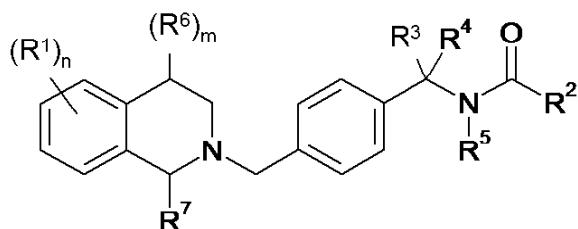
(54) 【発明の名称】肥満症及び糖尿病の治療に有用なテトラヒドロイソキノリン誘導体及び医薬組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(I)

## 【化 1】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、下記：

ハロゲン、CN、OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-O-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-フェニル、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-COOH、-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-CO-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-CO-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-NH-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-NH-[(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)]及びNH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル

10

20

から成る群より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に、F及びCF<sub>3</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；かつ

各NH基の水素原子は、任意にC<sub>1-6</sub>-アルキルと置き換わっていてもよく；

或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に結合している場合、それらが互いに結合して一緒にC<sub>3-5</sub>-アルキレン架橋基を形成してもよく、その1又は2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-又は-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-と置き換わっていてもよく；

nは0、1、2又は3であり；

R<sup>2</sup>は、下記：H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、ヘテロシクリル、O、S、N及びNHから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリール、1又は2個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール、及び-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(1又は2個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール)から成る群より選択され、

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、CON(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NH(CO)OC<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキル及びCF<sub>3</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロアリール基は、任意に、F、Cl、C<sub>1-3</sub>-アルキル、NH<sub>2</sub>及び-NH-C(O)-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ

前記ヘテロシクリル基は、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル及びモルホリニルから成る群より選択され；

R<sup>3</sup>はH又はC<sub>1-4</sub>-アルキルであり；

R<sup>4</sup>はH又はC<sub>1-4</sub>-アルキルであり；

R<sup>5</sup>はH又はC<sub>1-3</sub>-アルキルであり；

R<sup>6</sup>はF、OH又は-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)であり、

或いは、mが2の場合、両R<sup>6</sup>基は、それらが結合している酸素原子と一緒にカルボニル基を形成してよく；かつ

R<sup>7</sup>はH、C<sub>1-4</sub>-アルキル、-COOH又は-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)であり、かつ

mは0、1又は2であり；

ここで、前記各アルキル及び各-O-アルキル基は1個以上のFで置換されていてもよい)の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

### 【請求項2】

式中、

R<sup>3</sup>がHであり、

R<sup>4</sup>がCH<sub>3</sub>であり、かつ

R<sup>5</sup>がHである、

請求項1に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

### 【請求項3】

式中、

nが1又は2であり、かつ

R<sup>1</sup>が、互いに独立に下記：

F、Cl、Br、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-O-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-COOH、-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、及び-CO-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル

から成る群より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；かつ

10

20

30

40

50

各NH基の水素原子は、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキルと置き換わっていてもよく；  
 或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に結合している場合、それらが互いに結合して一緒にC<sub>3-5</sub>-アルキレン架橋基を形成してもよく、その1又は2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に-O-と置き換わっていてもよい。  
 請求項1又は2に記載の化合物、  
 又はその医薬的に許容できる塩。

## 【請求項4】

式中、

R<sup>2</sup>が下記：

C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-5</sub>-シクロアルキル、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)  
 、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-ピリミジニル、ピリミジニル、2-オキソ-ピロ  
 リジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル、モルホリニル並びにオキサゾリル、イソオキサ  
 ゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリルから成る群より  
 選択されるヘテロアリール基

から成る群より選択され；

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(CH<sub>3</sub>)、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOH  
 から選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(CO)-O(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、C<sub>1-3</sub>-アルキル及びCF<sub>3</sub>から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよく；各ヘテロアリール基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-C(O)-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)から選択さ  
 れる1つ以上の置換基で置換されていてもよい、

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、

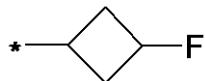
又はその医薬的に許容できる塩。

## 【請求項5】

式中、

R<sup>2</sup>が、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロブチル又は

## 【化2】



30

である、

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

## 【請求項6】

式中、

mが0又は1であり、R<sup>6</sup>がF、OH、若しくはOCH<sub>3</sub>であり；又はmが2であり、R<sup>6</sup>がFであり；又はmが2であり、両R<sup>6</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成し、  
 かつR<sup>7</sup>がH、CH<sub>3</sub>、COOH又はCOOCH<sub>3</sub>である、

40

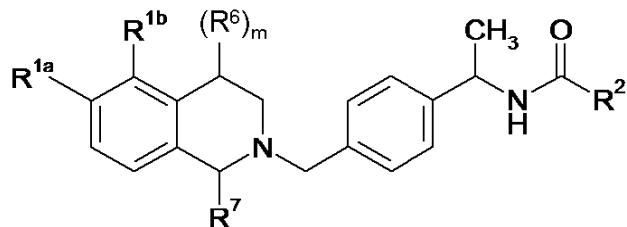
請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

## 【請求項7】

下記式

## 【化3】



(I.2)

(式中、

10

R<sup>1a</sup>は、Cl、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>3-4</sub>-アルキル)、-O-シクロブチル、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル)、-O-CH<sub>2</sub>-フェニル、-COOCH<sub>3</sub>、及び-CO-NH-CH<sub>2</sub>-フェニルから成る群より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；

R<sup>1b</sup>は、H、F、Cl、Br又は-OCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>2</sup>は、下記：

C<sub>1-2</sub>-アルキル、C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル、-O-CH<sub>3</sub>、-NH-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-2</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピリミジニル、ピリミジニル、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル、モルホリニル並びにオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリルから成る群より選択されるヘテロアリール基から成る群より選択され、

20

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(CH<sub>3</sub>)、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、-NH(CO)-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよく；

各ヘテロアリール基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-C(O)-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>6</sup>は、F、OH、及び-O-CH<sub>3</sub>から成る群より選択され、

或いは、mが2の場合、両R<sup>6</sup>基は、それらが結合している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してよく；

30

R<sup>7</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、-COOH及び-COOCH<sub>3</sub>から成る群より選択され；かつ

mは0、1又は2である)

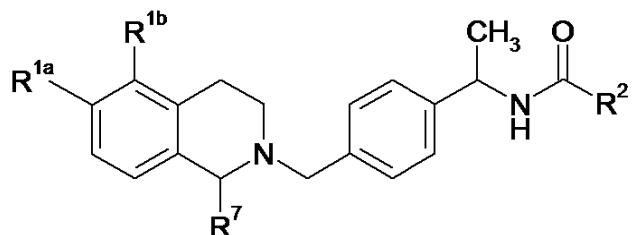
を有する、請求項1に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

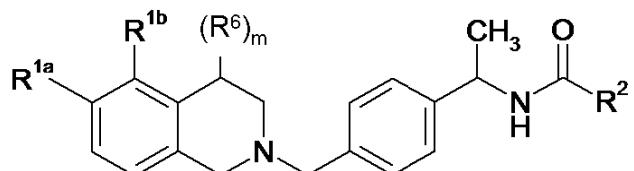
## 【請求項8】

下記式

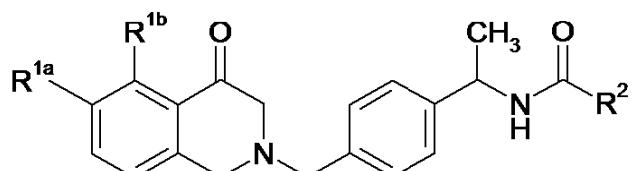
【化4】



(I.3),



(I.6) または



(I.5)

(式中、

$R^{1a}$ は、Cl、 $CF_3$ 、-O-( $C_{3\sim 4}$ -アルキル)、-O-シクロブチル、-O-( $C_{1\sim 2}$ -アルキル)-( $C_{3\sim 4}$ -シクロアルキル)又は-O- $CH_2$ -フェニルであり、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個の $CF_3$ で置換されていてもよく；

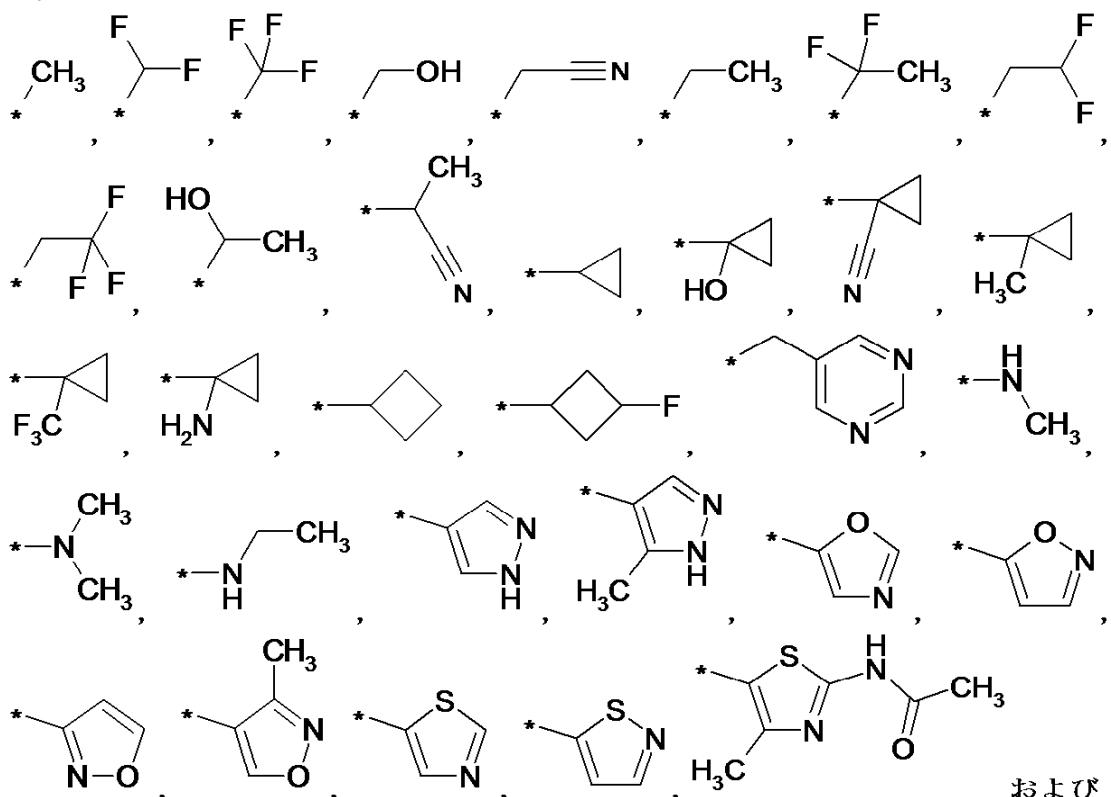
$R^{1b}$ はH、Cl、Br又は-OCH<sub>3</sub>であり；

$R^2$ は下記：

10

20

【化 5】



から成る群より選択され；かつ

$R^6$  は H、 F、 -OH、 又は  $-OCH_3$  であり；

$m$ は0又は1であるか、又は $R^6$ がFの場合、 $m$ は2であってもよく；

R<sup>7</sup>はH又は-CH<sub>3</sub>である)

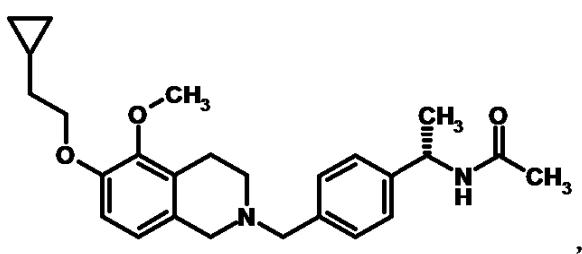
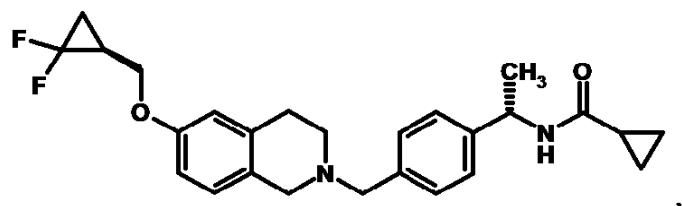
の1つを有する、請求項1に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩。

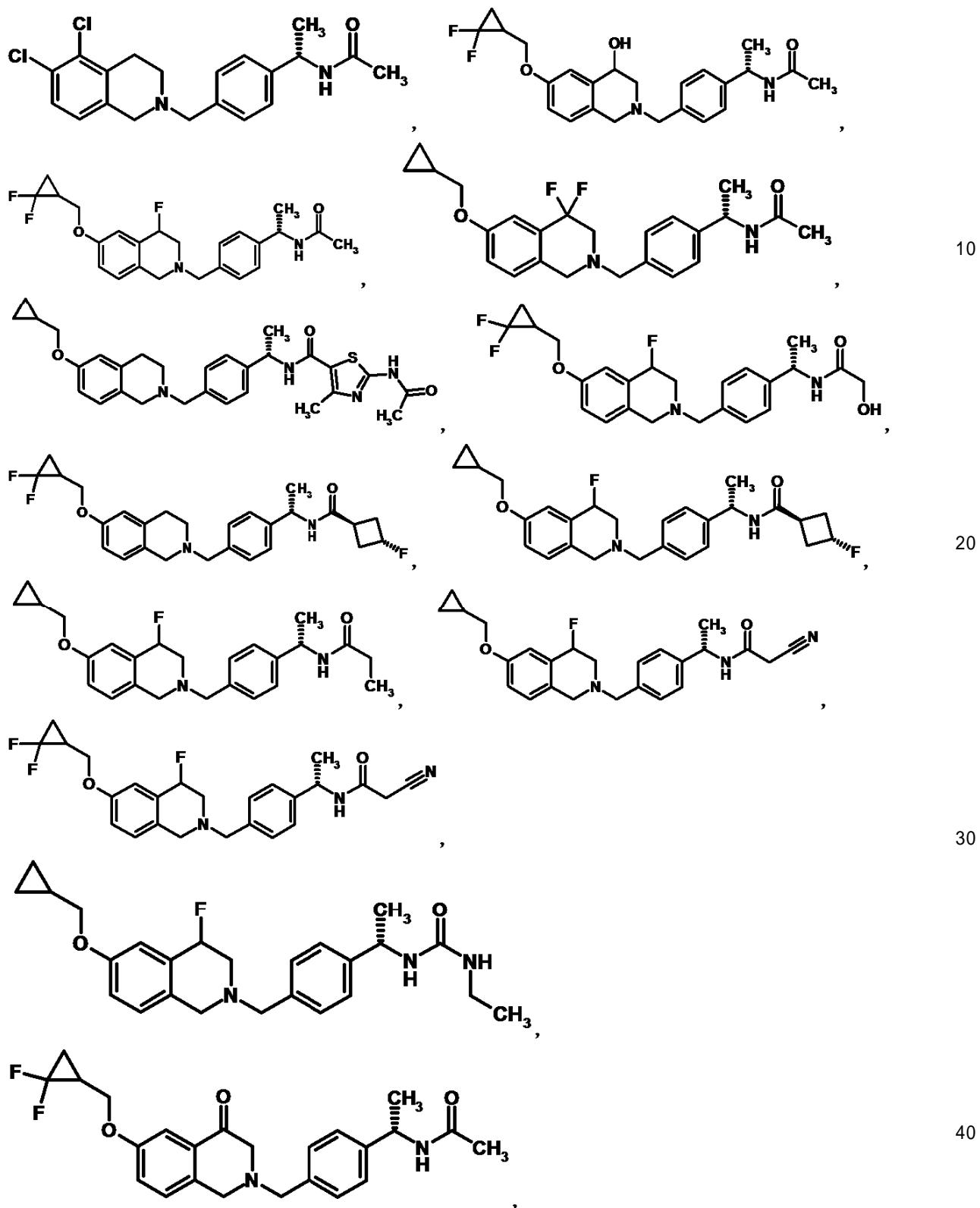
【請求項 9】

## 下記：

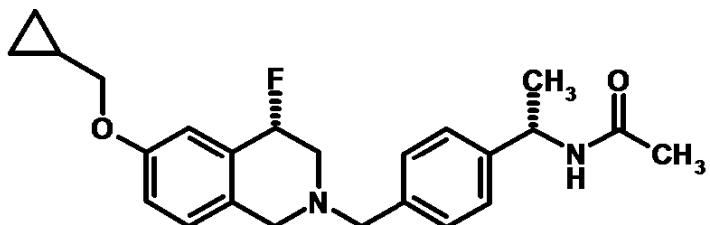
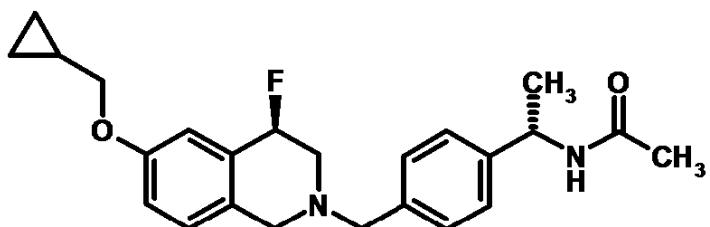
【化 6】



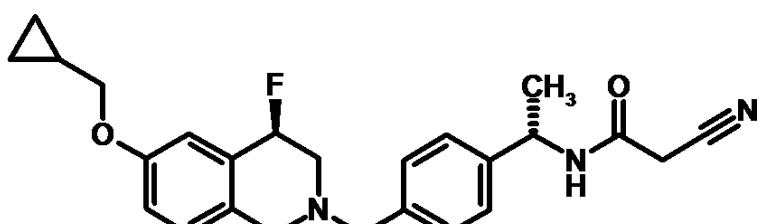
【化 7】



【化 8】

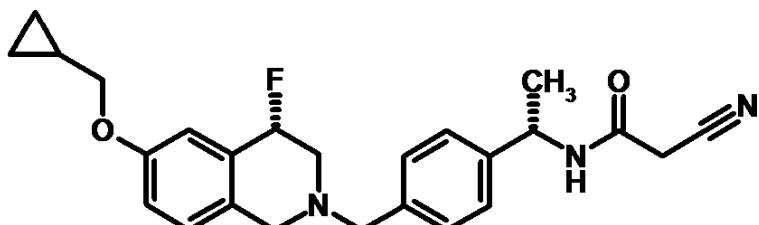


10



20

および



30

から選択される、請求項1に記載の化合物、  
又はその医薬的に許容できる塩。

## 【請求項 10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物の医薬的に許容できる塩。

## 【請求項 11】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 12】

肥満症又は2型糖尿病の治療のための、請求項11に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、新規化合物、特にテトラヒドロイソキノリン誘導体、該化合物の調製方法、それらのアセチルCoAカルボキシラーゼ阻害薬としての使用、それらの特にアセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患及び状態の治療的使用方法、並びにそれらを含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

発明の背景

50

肥満症は、EU、USA、日本国にとってのみならず、世界全体にとっても主要な公衆衛生問題である。肥満症は、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、心血管血管及び脳血管疾患を含めた多くの重症疾患と関連する。

その根底にあるメカニズムは未だに完全には理解されていないが、一般的に、過剰脂質の蓄積による標的組織におけるインスリン作用の障害が肥満症を続発性病態に関係づける重要なメカニズムとみなされている(G. Wolf, Nutrition Reviews Vol. 66(10):597-600; DB Savage, KF Petersen, GI Shulman, Physiol Rev. 2007;87:507-520)。従って、肥満症と関連する疾患の発症を解明するためにはインスリン標的組織における細胞の脂質代謝の理解が非常に重要である。

脂質代謝における中心事象は、2つの哺乳類ACCイソ型ACC1(ACC<sub>1</sub>、ACCAとも呼ばれる)及びACC2(ACC<sub>2</sub>、ACCBとも呼ばれる)によるアセチルCoAのカルボキシル化経由のマロニルCoAの生成である(Saggesson D. Annu Rev Nutr. 2008;28:253-72)。生成されたマロニルCoAは、デノボ脂肪酸合成に用いられ、CPT-1の阻害因子として作用し、それによってミトコンドリアの脂肪酸酸化を調節する。さらに、マロニルCoAは、食物摂取を制御するために中心的に作用するとも記載され、マロニルCoAは、臍臓からのインスリン分泌の制御(GD Lopaschuk, JR Ussher, JS Jaswal. Pharmacol Rev. 2010;62(2):237-64; D Saggesson Annu Rev Nutr. 2008;28:253-72)、さらに中間代謝の調節のコーディネートに重要な役割を果たし得る。10

従って、ACC1及びACC2は、脂肪酸代謝の主な調節因子であることが分かり、現在、肥満症、糖尿病及び心血管合併症のヒト疾患を調節するための魅力的な標的と考えられている(SJ Wakil and LA Abu-Elheiga, J. Lipid Res. 2009. 50: S138-S143; L. Tong, HJ Harwood Jr. Journal of Cellular Biochemistry 99:1476-1488, 2006)。20

#### 【0003】

中間代謝におけるその独特な位置の結果として、ACCの阻害は、脂質生成組織(肝臓及び脂肪組織)におけるデノボ脂肪酸産生を抑制する能力を提供しながら、同時に酸化組織(肝臓、心臓、及び骨格筋)における脂肪酸酸化を刺激し、結果として肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び代謝症候群と関連する多数の心血管危険因子に協奏的様式で良い影響を与える魅力的な様相を提供する(L. Tong, HJ Harwood Jr. Journal of Cellular Biochemistry 99:1476-1488, 2006; Corbett JW, Harwood JH Jr., Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2007 Nov;2(3):162-80)。30

さらなる最近のデータにより、脂質によって媒介される細胞毒性(脂肪毒性)は、糖尿病関連腎症への感受性に關係づけられることが分かる(精査のためにM Murea, BI Freedmann, JS Parks, PA Antinozzi, SC Elbein, LM Ma; Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:2373-9を参照されたい)。日本国特許における大規模なゲノムワイド関連解析により、糖尿病性腎症リスクと関連するACC2遺伝子(ACACB)の单一ヌクレオチド多型が同定され、9つの独立コホートで再現された。腎臓においては、脂肪酸レベル上昇につながる脂肪酸代謝の調節不全が糸球体及び尿細管機能障害につながると考えられている(M Murea, BI Freedmann, JS Parks, PA Antinozzi, SC Elbein, LM Ma; Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:2373-9)。従って脂質酸化に関与する重要分子としてACCを標的にする阻害薬は、糖尿病性腎症に良い影響を与えるのに有益である可能性がある。40

さらに、インスリン抵抗性、調節解除された脂質代謝、脂肪毒性及び筋肉内脂質増加が1型糖尿病の一因となるとも記載されている(IE Schauer, JK Snell-Bergeon, BC Bergman, DM Maahs, A Kretowski, RH Eckel, M Rewers, Diabetes 2011;60:306-14; P Ebeling, B Essen-Gustavsson, JA Tuominen and VA Koivisto, Diabetologia, 41: 111-115; KJ Nadeau, JG Regensteiner, TA Bauer, MS Brown, JL Dorosz, A Hull, P Zeitler, B Draznin, JEB. Reusch, J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95:513-521)。従ってACC阻害薬は、1型糖尿病の治療にとって興味深い薬物とも考えられる。

#### 【0004】

さらにACC阻害薬は、悪性細胞又は侵入生物の急速な増殖を持続するための内因性脂質合成に左右されるそれらの成長に起因する疾患の進行に介在する可能性をも有する。デノ50

ボ脂質生成は多くの腫瘍細胞の成長に必要とされることが分かっており、多数のヒト癌においては、ACC上方制御が脂質生成を促進して癌細胞の急速な成長及び増殖の必要性を満たしていることが認識された(C Wang, S Rajput, K Watabe, DF Liao, D Cao, *Front Biosci* 2010; 2:515-26)。このことは、癌細胞の成長停止及び選択的細胞傷害性を誘発するACC阻害薬を用いる研究及び様々な型の癌細胞において成長を抑制及びアポトーシスを誘発するACCのRNA干渉媒介ノックダウンによる研究でさらに実証されている。さらにACC1は乳癌感受性遺伝子1(BRCA1)と関係があり、それによって制御される。一般的に起こるBRCA1変異は、ACC1活性化及び乳癌感受性につながる(C Wang, S Rajput, K Watabe, DF Liao, D Cao, *Front Biosci* 2010; 2:515-26)。

さらに、限定するものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病及び癲癇を含めた中枢神経障害においてはニューロンのエネルギー代謝機能障害が記載されている(Ogawa M, Fukuyama H, Ouchi Y, Yamauchi H, Kimura J, *J Neurol Sci.* 1996;139(1):78-82)。この代謝異常を標的にする治療介入は患者に有益であると立証し得る。従って一つの有望な治療介入は、グルコースが低下したニューロン大脳性(neuronscerebral)脳ニューロンに代替基質としてケトン体を与えることである(ST Henderson, *Neurotherapeutics* 2008, 5:470-480; LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson *BMC Neurosci.* 2008, 9 Suppl 2:S16; KW Baranano, AL Hartman, *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:410-9)。それによって、脂肪酸酸化増加につながるACC阻害がケトン体の血中レベル上昇をもたらし、その結果、脳の代替エネルギー基質を与えるを得る。

前臨床及び臨床証拠により、ケトン体がパーキンソン病、AD、低酸素症、虚血、筋萎縮性側索硬化症及び神経膠腫のモデルに神経保護効果(LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson *BMC Neurosci.* 2008, 9 Suppl 2:S16)及びアルツハイマー病患者の認知スコア改善(MA Reger, ST Henderson, C Hale, B Cholerton, LD Baker, GS Watson, K Hydea, D Chapman, S Craft *Neurobiology of Aging* 25 (2004) 311-314)をもたらし得ることが指摘されている。ケトンレベル上昇の最終結果は、ミトコンドリア有効性の改善及び反応性酸素種生成の減少である(精査のためにはLC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson *BMC Neurosci.* 2008, 9 Suppl 2:S16; KW Baranano, AL Hartman. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:410-9を参照されたい)。

#### 【0005】

さらに、抗真菌薬及び抗細菌薬としてのACC阻害薬の可能性は十分に裏付けされている(L. Tong, HJ Harwood Jr. *Journal of Cellular Biochemistry* 99:1476-1488, 2006)。さらに、ACC阻害薬を用いてウイルス感染症と闘うことができる。最近、ウイルスはそれらの細胞宿主の代謝ネットワークに頼って、ウイルス複製のエネルギーと構成要素をもたらすことが発見された(Munger J, BD Bennett, A Parikh, XJ Feng, J McArdle, HA Rabitz, T Shenk, JD Rabinowitz. *Nat Biotechnol.* 2008;26:1179-86)。ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)によって誘導された代謝活性の変化を定量するためのフラックス測定手法は、HCMVによる感染が解糖、トリカルボン酸回路及び脂肪酸合成を含めた中央炭素代謝の多くを介してフラックスを顕著に変えることを明らかにした。脂肪酸合成の薬理学的阻害は、2つの異なるエンベロープウイルス(HCMV及びA型インフルエンザ)の複製を抑制した。これは脂肪酸合成が複製に必須であることを示唆している。これらの例は、アセチルCoA フラックス及びデノボ脂肪酸合成は、新たに合成された脂肪酸としてのウイルスの生存及び増殖に絶対不可欠であり、リン脂質はウイルスエンベロープの形成に重要であることを示している。利用可能なリン脂質の絶対量に影響を与える代謝フラックスを変えると、エンベロープの化学組成及び物理的性質はウイルスの成長及び複製に悪影響を及ぼす。従って、脂肪酸代謝に重要な酵素に作用するACC阻害薬は、抗ウイルス薬である可能性を有する。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

本発明の目的

10

20

30

40

50

本発明の目的は、アセチルCoAカルボキシラーゼに関して活性な新規化合物、特に新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を提供することである。

本発明の別の目的は、ACC2に関して活性な新規化合物、特に新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を提供することである。

本発明のさらなる目的は、インピボ及び／又はインピトロでアセチルCoAカルボキシラーゼに対する阻害効果を有し、かつそれらの薬物としての使用に適した薬理学的及び薬物動態学的特性を有する新規化合物、特に新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を提供することである。

本発明のさらなる目的は、インピボ及び／又はインピトロでACC2に対する阻害効果を有し、かつそれらの薬物としての使用に適した薬理学的及び薬物動態学的特性を有する新規化合物、特に新規テトラヒドロイソキノリン誘導体を提供することである。 10

本発明のさらなる目的は、特に種々の疾患、例えば、肥満症、糖尿病、癌、ウイルス感染症、パーキンソン病、アルツハイマー病、低酸素症、虚血、筋萎縮性側索硬化症及び／又は神経膠腫の治療に有効なACC阻害薬を提供することである。

本発明の別の目的は、肥満症及び糖尿病等の代謝障害の治療に有効なACC阻害薬を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者のアセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患又は状態の治療方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。 20

本発明のさらなる目的は、本発明の少なくとも1種の化合物と、1種以上の追加治療薬との組み合わせを提供することである。

本発明のさらなる目的は、新規化合物、特にテトラヒドロイソキノリン誘導体の合成方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、新規化合物の合成方法に適した出発化合物及び／又は中間化合物を提供することである。

当業者には、前述及び以下の記載並びに実施例によって本発明のさらなる目的が明らかになる。

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0007】

##### 本発明の対象

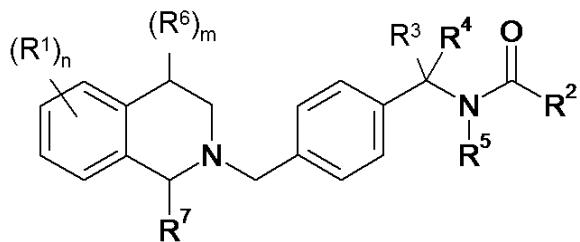
本発明の範囲内においては、今や驚くべきことに下記一般式(I)の新規化合物はアセチルCoAカルボキシラーゼに関して阻害活性を示すことが分かった。

本発明の別の態様によれば、今や驚くべきことに下記一般式(I)の新規化合物はACC2に関して阻害活性を示すことが分かった。

第一態様において、本発明は、下記一般式

##### 【0008】

##### 【化1】



(I)

##### 【0009】

(式中、

R<sup>1</sup>は、下記：

ハロゲン、CN、OH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シ 50

クロアルキル)、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-O-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-フェニル、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-COOH、-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-CO-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-CO-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-NH-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-NH-[(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)]及びNH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル

から成る群R<sup>1</sup>-G1より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に、F及びCF<sub>3</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ

各NH基中の水素原子は、任意にC<sub>1-6</sub>-アルキルと置き換わっていてもよく；

或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に付着(又は結合)している場合、それらが互いに結合して一緒にC<sub>3-5</sub>-アルキレン架橋基を形成してよく、その1又は2個の-CH<sub>2</sub>-基は、互いに独立に-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-又は-N(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-と置き換わっていてもよく；

nは0、1、2又は3であり；

R<sup>2</sup>は、下記：H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、ヘテロシクリル、O、S、N及びNHから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリール、1又は2個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール、及び-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(1又は2個の窒素原子を含有する6員ヘテロアリール)

から成る群R<sup>2</sup>-G1より選択され、

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NH(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、CO-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、-NH-COO(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、C<sub>1-3</sub>-アルキル及びCF<sub>3</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

各ヘテロアリール基は、任意に、F、Cl、C<sub>1-3</sub>-アルキル、NH<sub>2</sub>及び-NH-CO)-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ

ヘテロシクリル基は、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル及びモルホリニルから成る群より選択され；

R<sup>3</sup>は、H及びC<sub>1-4</sub>-アルキルから成る群R<sup>3</sup>-G1より選択され；

R<sup>4</sup>は、H及びC<sub>1-4</sub>-アルキルから成る群R<sup>4</sup>-G1より選択され；

R<sup>5</sup>は、H及びC<sub>1-3</sub>-アルキルから成る群R<sup>5</sup>-G1より選択され；

R<sup>6</sup>は、F、OH、及び-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)から成る群R<sup>6</sup>-G1より選択され；

或いは、mが2の場合、両R<sup>6</sup>基は、それらが付着している酸素原子と一緒にカルボニル基を形成してよく；かつ

R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、-COOH及び-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)から成る群R<sup>7</sup>-G1より選択され；かつ

mは0、1又は2であり；

ここで、上記各アルキル基及び各-O-アルキル基は1個以上のFで置換されていてよい)の化合物、

その互変異性体若しくは立体異性体、

又はその塩、

又はその溶媒和物若しくは水和物

を提供する。

#### 【0010】

さらなる態様では、本発明は、一般式(I)の化合物の調製方法及びこれらの方における新規中間化合物に関する。

本発明のさらなる態様は、本発明の一般式(I)の化合物の塩、特に本発明の一般式(I)の化合物の医薬的に許容できる塩に関する。

さらなる態様では、本発明は、本発明の一般式(I)の1種以上の化合物又はその1種以上の医薬的に許容できる塩を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を一緒

10

20

30

40

50

に含んでよい医薬組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、治療が必要な患者のアセチルCoAカルボキシラーゼの活性を阻害することによって媒介される疾患又は状態の治疗方法において、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

本発明の別の態様によれば、治療が必要な患者の代謝疾患又は障害の治疗方法において、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、治療が必要な患者の心血管疾患又は障害の治疗方法において、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。 10

本発明の別の態様によれば、治療が必要な患者の神経変性疾患若しくは障害の治疗方法又は治療が必要な患者の中枢神経系の疾患又は障害の治疗方法において、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、治療が必要な患者の癌、悪性障害又は腫瘍の治疗方法において、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、前述及び後述の治疗方法用薬物の製造のための一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩の使用を提供する。

本発明の別の態様によれば、前述及び後述の治疗方法で使用するための一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を提供する。 20

さらなる態様では、本発明は、アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患又は状態の治疗方法であって、該治療が必要な患者に、治療的に有効な量の一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩を、治療的に有効な量の1種以上の追加治療薬と組み合わせ投与する工程を含む方法に関する。

さらなる態様では、本発明は、アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患又は状態の治療又は予防のための1種以上の追加治療薬と組み合わせた一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩の使用に関する。

さらなる態様では、本発明は、一般式(I)の化合物又はその医薬的に許容できる塩及び1種以上の追加治療薬を含み、任意に1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい医薬組成物に関する。 30

当事者には前述及び後述の明細及び実験パートから本発明の他の態様が明らかになる。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0011】

###### 詳細な説明

特に指定のない限り、基、残基及び置換基、特にR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、m及びnは、上記及び下記定義通りである。残基、置換基又は基が、例えばR<sup>1</sup>及びR<sup>6</sup>のように、化合物に数回現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有してよい。本発明の化合物の個々の基及び置換基のくつかの好ましい意味を以下に与える。これらの定義のいずれも各々互いに組み合わせてよい。

R<sup>1</sup> :

R<sup>1</sup>-G1 :

基R<sup>1</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>1</sup>-G1から選択される。

R<sup>1</sup>-G2 :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、互いに独立に下記：

F、Cl、Br、C<sub>1-3</sub>-アルキル、-O-(C<sub>1-6</sub>-アルキル)、-O-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-(C<sub>3-7</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル、-COOH、-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、及び-CO-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-フェニル

から成る群R<sup>1</sup>-G2より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1～3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換してもよく；かつ

10

20

30

40

50

各NH基中の水素原子は、任意にC<sub>1-4</sub>-アルキルと置き換わっていてもよく；  
或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に付着している場合、それらは互いに結合して一緒にC<sub>3-5</sub>-アルキレン架橋基を形成してよく、その1又は2個の-CH<sub>2</sub>-は互いに独立に-O-と置き換わっていてもよい。

R<sup>1</sup>-G3：

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>1-5</sub>-アルキル)、-O-(C<sub>3-5</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-5</sub>-シクロアルキル)、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-フェニル、-COO(C<sub>1-2</sub>-アルキル)、及び-CO-NH-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-フェニル

から成る群R<sup>1</sup>-G3より選択され、

10

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1～3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；かつ

各NH基中の水素原子は、任意にC<sub>1-3</sub>-アルキルと置き換わっていてもよく；  
或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に付着している場合、それらは互いに結合して一緒に-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-架橋を形成してよい。

【0012】

R<sup>1</sup>-G4：

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、-O-シクロブチル、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル)、-O-CH<sub>2</sub>-フェニル、-COOCH<sub>3</sub>、及び-CO-NH-CH<sub>2</sub>-フェニル

20

から成る群R<sup>1</sup>-G4より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1～3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；

或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に付着している場合、それらは互いに結合して一緒に-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-架橋を形成してよい。

R<sup>1</sup>-G4a：

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

Cl、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>3-4</sub>-アルキル)、-O-シクロブチル、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル)、-O-CH<sub>2</sub>-フェニル、-COOCH<sub>3</sub>、及び-CO-NH-CH<sub>2</sub>-フェニル

30

から成る群R<sup>1</sup>-G4aより選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1～3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；

或いは、2つのR<sup>1</sup>基が、テトラヒドロイソキノリニル基のフェニル部分の隣接炭素原子に付着している場合、それらは互いに結合して一緒に-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-基を形成してよく；

或いは、nが2の場合、第2のR<sup>1</sup>基は、F、Cl、Br、及び-OCH<sub>3</sub>から成る群より選択される。

好ましくは、nは1又は2である。

好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5又は6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。

さらに好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。

40

【0013】

R<sup>1</sup>-G5：

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

Cl、Br、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>3-4</sub>-アルキル)、-O-シクロブチル、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル)、及び-O-CH<sub>2</sub>-フェニル

から成る群R<sup>1</sup>-G5より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1～3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよい。

R<sup>1</sup>-G5a：

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

50

CI、 $\text{CF}_3$ 、-O-( $\text{C}_{3\sim 4}$ -アルキル)、-O-シクロブチル、-O-( $\text{C}_{1\sim 2}$ -アルキル)-(C<sub>3~4</sub>-シクロアルキル)、及び-O-CH<sub>2</sub>-フェニルから成る群R<sup>1</sup>-G5aより選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換されていてもよく；

或いは、nが2の場合、第2のR<sup>1</sup>基は、Cl、Br、及び-OCH<sub>3</sub>から成る群より選択される。

好ましくは、nは1又は2である。

好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5又は6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。

さらに好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。

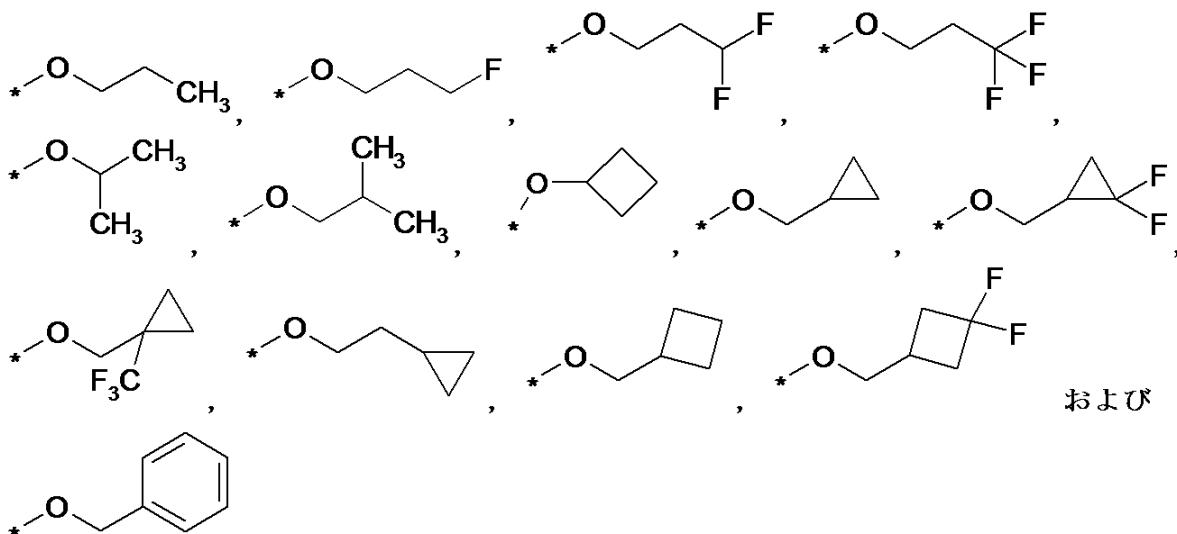
R<sup>1</sup> - G6 :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

Cl、Br、CF<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、

【 0 0 1 4 】

【化 2】



【 0 0 1 5 】

から成る群 $R^1$ -G6より選択される。

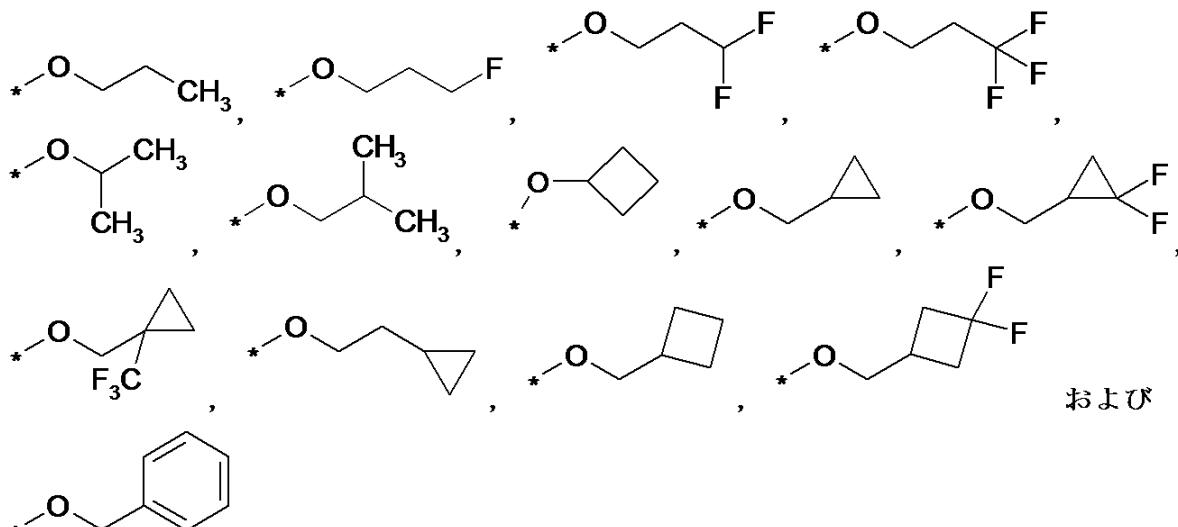
R<sup>1</sup>-G6a :

別の実施形態では、基R<sup>1</sup>は、下記：

Cl、CF<sub>3</sub>、

[ 0 0 1 6 ]

## 【化3】



10

および

## 【0017】

から成る群R<sup>1</sup>-G6aより選択され、或いは、nが2の場合、第2のR<sup>1</sup>基は、Cl、Br及び-O-CH<sub>3</sub>から成る群より選択される。

好ましくは、nは1又は2である。

20

好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5又は6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。さらに好ましくは、第1のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置6にあり、かつ第2のR<sup>1</sup>基は、テトラヒドロイソキノリニル基の位置5にある。

## 【0018】

n

nは0、1、2又は3である。

好ましくは、nは1、2又は3である。

さらに好ましくは、nは1又は2である。

一実施形態では、nは2である。

30

別の実施形態では、nは1である。

R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>-G1 :基R<sup>2</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>2</sup>-G1から選択される。R<sup>2</sup>-G2 :別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>3-5</sub>-シクロアルキル、-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、NH<sub>2</sub>、-NH-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1-3</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-ピリミジニル、ピリミジニル、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル、モルホリニル並びにオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリルから成る群より選択されるヘテロアリール基

40

から成る群R<sup>2</sup>-G2より選択され、ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(CH<sub>3</sub>)、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、-NH-COO(C<sub>1-4</sub>-アルキル)、C<sub>1-3</sub>-アルキル及びCF<sub>3</sub>から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよく；各ヘテロアリール基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-C(O)-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。R<sup>2</sup>-G2a :別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

50

任意に、F、CN、-CONH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1~3つの置換基で置換されていてもよいC<sub>1~3</sub>-アルキルから成る群R<sup>2</sup>-G2aより選択される。

R<sup>2</sup>-G2b :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、-NH-COO(C<sub>1~4</sub>-アルキル)、C<sub>1~3</sub>-アルキル及びCF<sub>3</sub>から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよいC<sub>3~5</sub>-シクロアルキルから成る群R<sup>2</sup>-G2bより選択される。

R<sup>2</sup>-G2c :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

10

オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリル

から成る群R<sup>2</sup>-G2cより選択され、

ここで、前記各基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-COO(C<sub>1~4</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0019】

R<sup>2</sup>-G3 :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

C<sub>1~2</sub>-アルキル、C<sub>3~4</sub>-シクロアルキル、-O-CH<sub>3</sub>、-NH-(C<sub>1~2</sub>-アルキル)、-N(C<sub>1~2</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピリミジニル、ピリミジニル、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル、モルホリニル並びにオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリルから成る群より選択されるヘテロアリール基から成る群R<sup>2</sup>-G3より選択され、

20

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、-NH-COO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよく；

各ヘテロアリール基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-CO-(C<sub>1~2</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

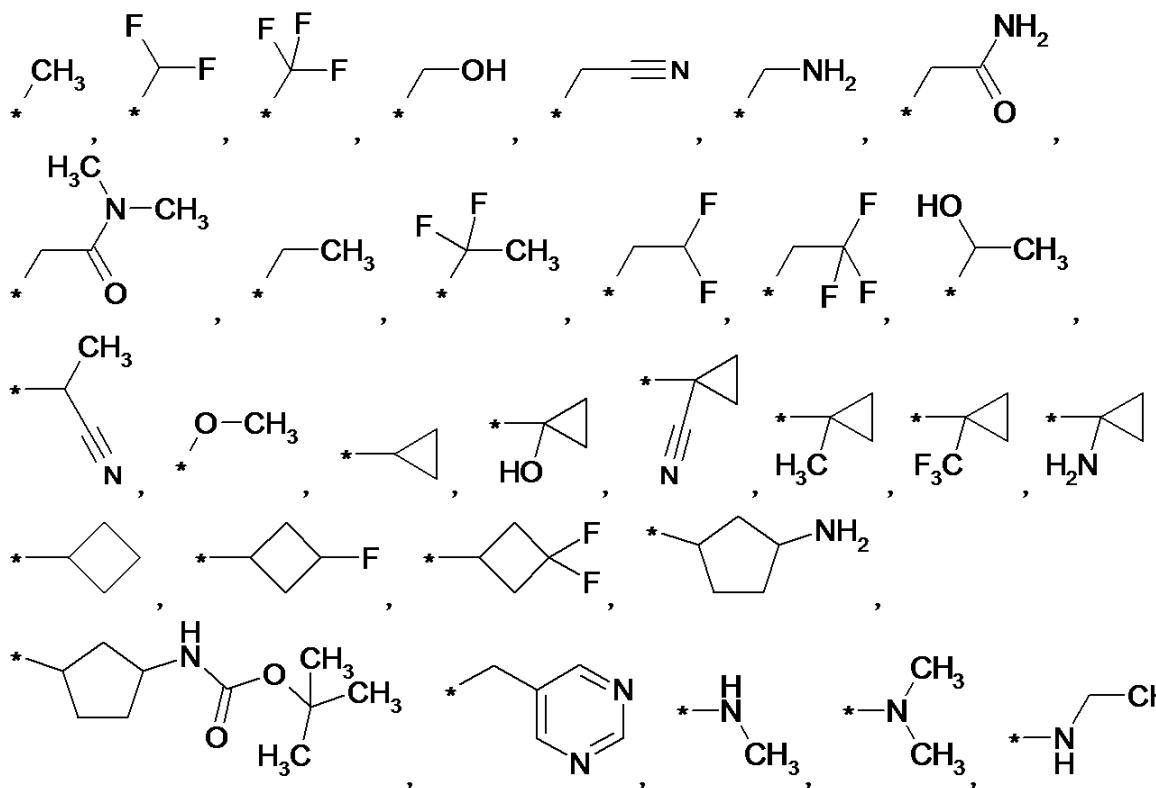
30

R<sup>2</sup>-G4 :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

【0021】

【化 4】

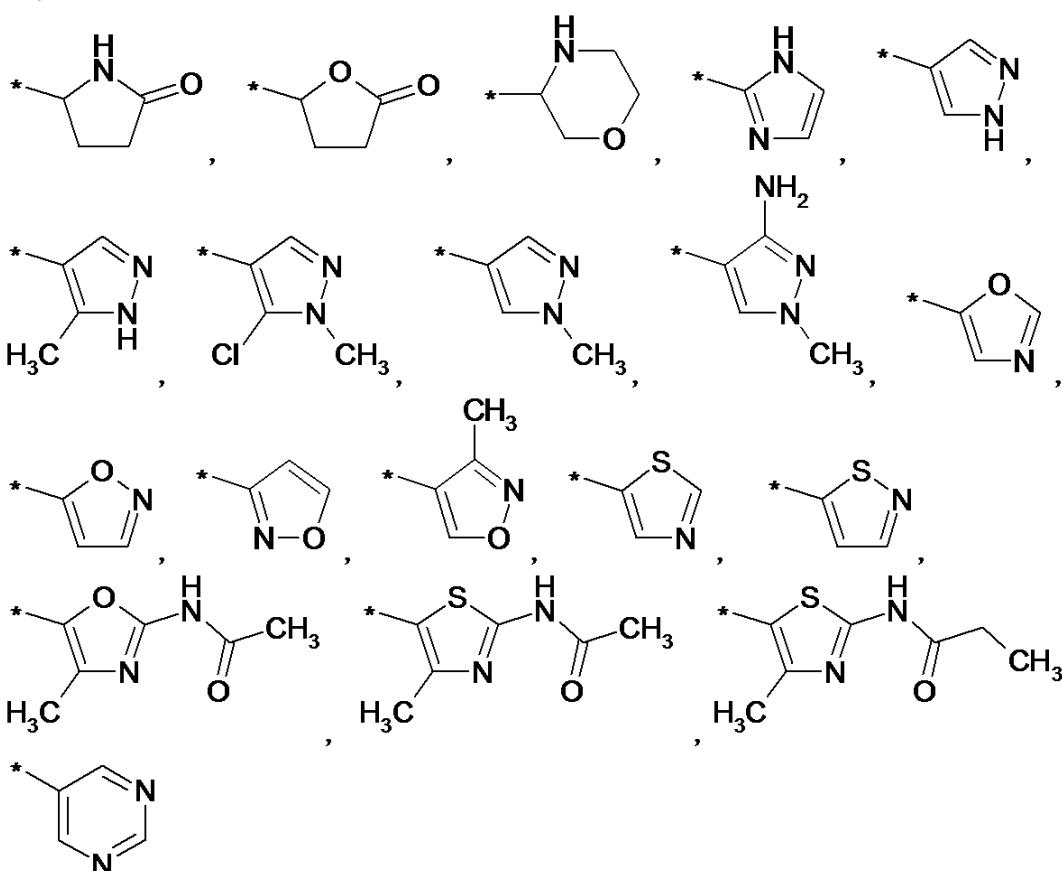


10

20

【 0 0 2 2 】

【化 5】



30

40

あより

【 0 0 2 3 】

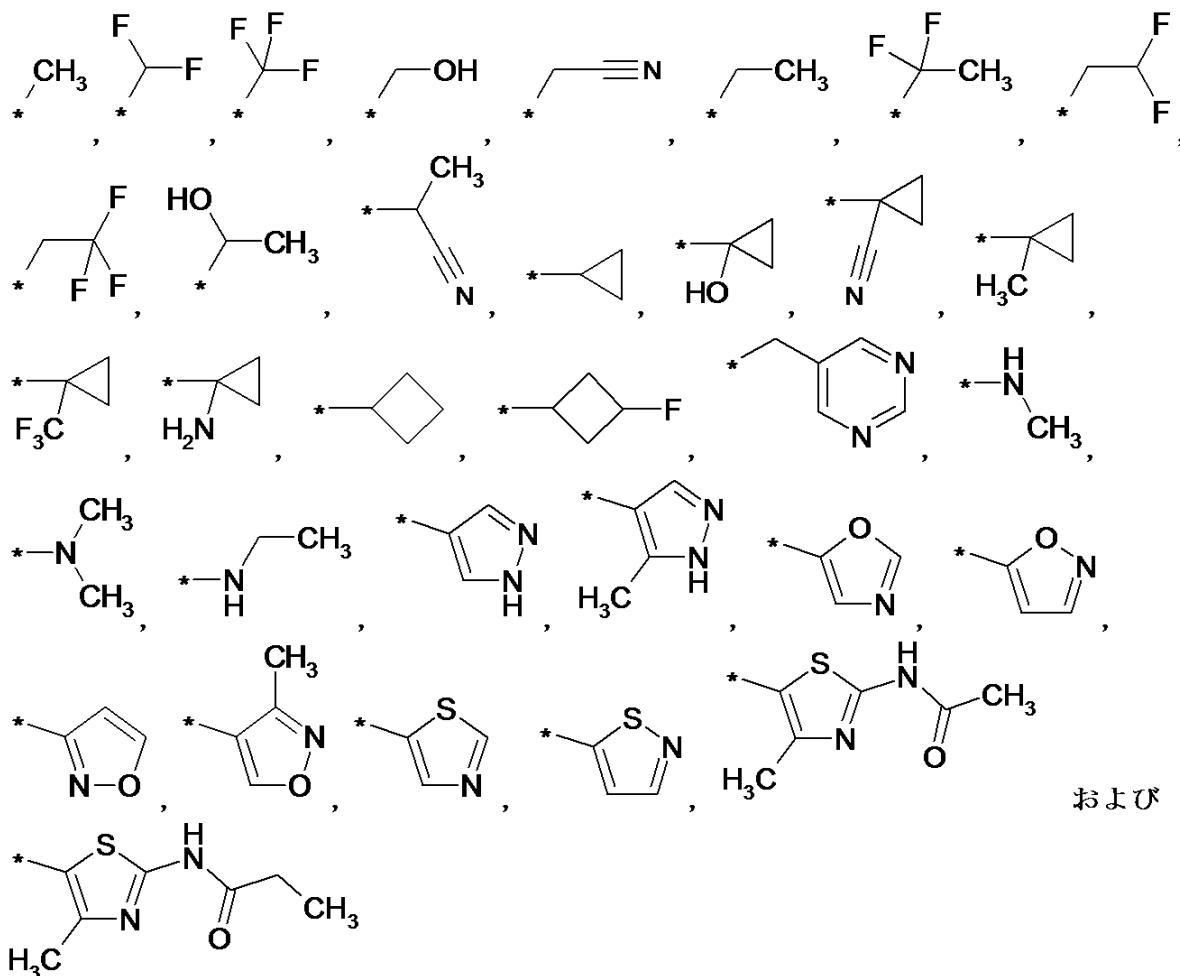
から成る群 $R^2$ -G4より選択される。

R<sup>2</sup>-G5 :

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、下記：

【0024】

【化6】



【0025】

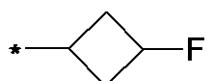
から成る群R<sup>2</sup>-G5より選択される。

R<sup>2</sup>-G6：

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、シクロブチル及び

【0026】

【化7】



【0027】

から成る群R<sup>2</sup>-G6より選択される。

R<sup>2</sup>-G7：

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、CH<sub>3</sub>から成る群R<sup>2</sup>-G7より選択される。

R<sup>2</sup>-G8：

別の実施形態では、基R<sup>2</sup>は、CH<sub>2</sub>CNから成る群R<sup>2</sup>-G8より選択される。

R<sup>3</sup>：

R<sup>3</sup>-G1：

基R<sup>3</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>3</sup>-G1から選択される。

R<sup>3</sup>-G2：

一実施形態では、基R<sup>3</sup>は、H及びC<sub>1-2</sub>-アルキルから成る群R<sup>3</sup>-G2より選択される。

10

20

30

40

50

R<sup>3</sup>-G3 :

別の実施形態では、基R<sup>3</sup>は、H及びCH<sub>3</sub>から成る群R<sup>3</sup>-G3より選択される。

R<sup>3</sup>-G4 :

別の態様では、基R<sup>3</sup>は、Hから成る群R<sup>3</sup>-G4より選択される。

【 0 0 2 8 】

R<sup>4</sup> :

R<sup>4</sup>-G1 :

基R<sup>4</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>4</sup>-G1から選択される。

R<sup>4</sup>-G2 :

一実施形態では、基R<sup>4</sup>は、H及びC<sub>1-2</sub>-アルキルから成る群R<sup>4</sup>-G2より選択される。 10

R<sup>4</sup>-G3 :

別の実施形態では、基R<sup>4</sup>は、H及びCH<sub>3</sub>から成る群R<sup>4</sup>-G3より選択される。

R<sup>4</sup>-G4 :

別の実施形態では、基R<sup>4</sup>は、CH<sub>3</sub>から成る群R<sup>4</sup>-G4より選択される。

R<sup>5</sup> :

R<sup>5</sup>-G1 :

基R<sup>5</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>5</sup>-G1から選択される。

R<sup>5</sup>-G2 :

一実施形態では、基R<sup>5</sup>はH及びC<sub>1-2</sub>-アルキルから成る群R<sup>5</sup>-G2より選択される。 20

R<sup>5</sup>-G3 :

別の実施形態では、基R<sup>5</sup>は、Hから成る群R<sup>5</sup>-G3より選択される。

【 0 0 2 9 】

R<sup>6</sup> :

R<sup>6</sup>-G1 :

基R<sup>6</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>6</sup>-G1より選択される。

R<sup>6</sup>-G2 :

一実施形態では、基R<sup>6</sup>は、F、OH及び-O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)から成る群R<sup>6</sup>-G2より選択され

、

或いは、mが2の場合、両R<sup>6</sup>基は、それらが付着している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してよい。 30

R<sup>6</sup>-G3 :

一実施形態では、基R<sup>6</sup>は、F、OH及び-CH<sub>3</sub>から成る群R<sup>6</sup>-G3より選択され、

或いは、mが2の場合、両R<sup>6</sup>基は、それらが付着している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してよい。

R<sup>6</sup>-G4 :

一実施形態では、基R<sup>6</sup>は、mが1の場合、F、OH及び-O-CH<sub>3</sub>から成る群R<sup>6</sup>-G4より選択され

、

或いは、mが2の場合、R<sup>6</sup>基の各々がFであるか又は両R<sup>6</sup>基は、それらが付着している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してよい。

R<sup>6</sup>-G5 :

a)一実施形態では、R<sup>6</sup>はFであり、かつmは1又は2であり、

b)別の実施形態では、R<sup>6</sup>はFであり、かつmは1であり、

c)別の実施形態では、R<sup>6</sup>はFであり、かつmは2である。 40

【 0 0 3 0 】

m

mは0、1又は2である。

一実施形態では、mは0である。

別の実施形態では、mは1又は2である。

別の実施形態では、mは1である。

別の実施形態では、mは0又は1である。 50

別の実施形態では、mは0又は2である。

別の実施形態では、mは2である。

一実施形態では、nとmの合計は3を超えない。

【 0 0 3 1 】

R<sup>7</sup> :

R<sup>7</sup>-G1 :

基R<sup>7</sup>は、好ましくは上記及び下記定義通りの群R<sup>7</sup>-G1から選択される。

R<sup>7</sup>-G2 :

一実施形態では、基R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1-2</sub>-アルキル、-COOH及び-COO(C<sub>1-2</sub>-アルキル)から成る群R<sup>7</sup>-G2より選択される。

10

R<sup>7</sup>-G3 :

一実施形態では、基R<sup>7</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、-COOH及び-COO(CH<sub>3</sub>)から成る群R<sup>7</sup>-G3より選択される。

R<sup>7</sup>-G4 :

一実施形態では、基R<sup>7</sup>は、H及びCH<sub>3</sub>から成る群R<sup>7</sup>-G4より選択される。

R<sup>7</sup>-G5 :

一実施形態では、基R<sup>7</sup>は、Hから成る群R<sup>7</sup>-G5より選択される。

本発明の好ましい下位概念の実施形態の例を下表に示す。表中、各実施形態の各置換基群は、前述の定義に従って規定され、かつ式(I)の全ての他の置換基は、前述の定義に従って規定される。

20

【 0 0 3 2 】

番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	n	m
1	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G1	R <sup>4</sup> -G1	R <sup>5</sup> -G1	R <sup>6</sup> -G1	R <sup>7</sup> -G1	0、1、2 又は3	0、1又は 2
2	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G2	R <sup>4</sup> -G2	R <sup>5</sup> -G2	R <sup>6</sup> -G1	R <sup>7</sup> -G1	1又は2	0、1又は 2
3	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G3	R <sup>4</sup> -G3	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G1	R <sup>7</sup> -G1	1又は2	0、1又は 2
4	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
5	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	-	R <sup>7</sup> -G5	1又は2	0
6	R <sup>1</sup> -G1	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	-	R <sup>7</sup> -G5	1	0
7	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G1	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
8	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
9	R <sup>1</sup> -G3	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
10	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
11	R <sup>1</sup> -G4	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
12	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
13	R <sup>1</sup> -G5	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
14	R <sup>1</sup> -G5a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
15	R <sup>1</sup> -G6	R <sup>2</sup> -G2	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
16	R <sup>1</sup> -G6a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
17	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G4	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
18	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G5	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G4	R <sup>6</sup> -G4	R <sup>7</sup> -G4	1又は2	0、1又は 2
19	R <sup>1</sup> -G2	R <sup>2</sup> -G6	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G4	R <sup>6</sup> -G4	R <sup>7</sup> -G4	1又は2	0、1又は 2
20	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G3	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G3	1又は2	0、1又は 2
21	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G5	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2
22	R <sup>1</sup> -G4a	R <sup>2</sup> -G6	R <sup>3</sup> -G4	R <sup>4</sup> -G4	R <sup>5</sup> -G3	R <sup>6</sup> -G2	R <sup>7</sup> -G2	1又は2	0、1又は 2

## 【0033】

以下に、式(I)の化合物の好ましい実施形態を一般式(I.1)~(I.6b)を用いて記述する。該化合物のいずれの互変異性体及び立体異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特に該化合物の医薬的に許容できる塩をも包含する。

## 【0034】

【化 8】

(I. 1)		10
(I. 1a)		
(I. 1b)		20
(I. 2)		
(I. 2a)		30
(I. 2b)		40

(I. 3)		
(I. 3a)		10
(I. 3b)		
(I. 4)		20
(I. 4a)		
(I. 4b)		30
(I. 5)		
(I. 5a)		40

(I. 5b)	
(I. 6)	
(I. 6a)	
(I. 6b)	

10

20

## 【 0 0 3 5 】

上記式(I.1)～(I.6b)の各々において、基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、m及びnは、上記及び下記定義通りであり、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、R<sup>1</sup>に関しての上記及び下記定義通りである。好ましくは、R<sup>1a</sup>は、第1のR<sup>1</sup>群に関しての上記及び下記定義通りであり、R<sup>1b</sup>については、任意の第2のR<sup>1</sup>群に関しての上記及び下記定義通りである。

本発明の好ましい下位概念の実施形態の例を下表に示す。表中、各実施形態の各置換基群は、前述の定義に従って規定され、かつ式(I)の全ての他の置換基は、前述の定義に従って規定される。

## 【 0 0 3 6 】

30

実施形態	式	$R^1$	$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$	$R^2$	$R^3$	$R^7$	n	m
E-1	(I. 1)	$R^1-G2$	-	$R^2-G2$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	1又は2	0、1又は2
E-2	(I. 1)	$R^1-G2$	-	$R^2-G2$	$R^6-G3$	$R^7-G3$	1又は2	0、1又は2
E-3	(I. 1)	$R^1-G2$	-	$R^2-G2$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	1又は2	0、1又は2
E-4	(I. 1)	$R^1-G5$	-	$R^2-G4$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	1又は2	0、1又は2
E-5	(I. 2)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	0、1又は2
E-6	(I. 2)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G3$	$R^7-G3$	-	0、1又は2
E-7	(I. 2)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0、1又は2
E-8	(I. 2)	-	$R^1-G5a$	$R^2-G4$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0、1又は2
E-9	(I. 3)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	0又は1
E-10	(I. 3)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G3$	$R^6-G3$	$R^7-G3$	-	0又は1
E-11	(I. 3)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G4$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-12	(I. 3)	-	$R^1-G5a$	$R^2-G4$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-13	(I. 3)	-	$R^1-G6a$	$R^2-G4$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-14	(I. 4)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G3$	$R^7-G3$	-	0又は1
E-15	(I. 4)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G3$	$R^6-G3$	$R^7-G3$	-	0又は1
E-16	(I. 4)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-17	(I. 4)	-	$R^1-G5a$	$R^2-G3$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-18	(I. 4)	-	$R^1-G6a$	$R^2-G3$	$R^6-G4$	$R^7-G4$	-	0又は1
E-19	(I. 5)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G2$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-20	(I. 5)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G3$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-21	(I. 5)	-	$R^1-G5a$	$R^2-G3$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-22	(I. 5)	-	$R^1-G5a$	$R^2-G4$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-23	(I. 5)	-	$R^1-G6a$	$R^2-G2$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-24	(I. 5)	-	$R^1-G6a$	$R^2-G4$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	2
E-25	(I. 2)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G7$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	0、1又は2
E-26	(I. 2)	-	$R^1-G4a$	$R^2-G8$	$R^6-G2$	$R^7-G2$	-	0、1又は2

## 【0037】

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ に関して式又は表にエントリーがある場合、 $R^{1a}$ は、第1又は正規の置換基 $R^1$ であり、一方 $R^{1b}$ は、「第2の」基 $R^1$ である。

本発明の好ましい実施形態は、下記一般式

## 【0038】

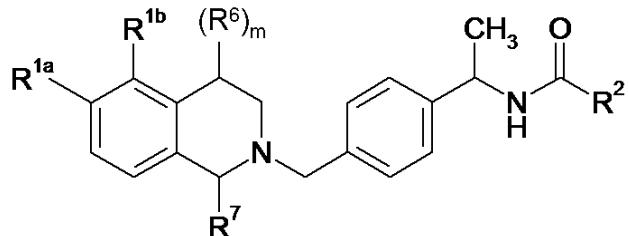
10

20

30

40

## 【化9】



(I. 2)

## 【0039】

10

(式中、

$R^{1a}$ は、Cl、 $CF_3$ 、-O-( $C_{3\sim 4}$ -アルキル)、-O-シクロブチル、-O-( $C_{1\sim 2}$ -アルキル)-( $C_{3\sim 4}$ -シクロアルキル)、-O- $CH_2$ -フェニル、-COOCH<sub>3</sub>、及び-CO-NH- $CH_2$ -フェニルから成る群より選択され、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個の $CF_3$ で置換されていてもよく；

$R^{1b}$ は、H、F、Cl、Br又は-OCH<sub>3</sub>であり；

$R^2$ は、下記：

$C_{1\sim 2}$ -アルキル、 $C_{3\sim 4}$ -シクロアルキル、-O- $CH_3$ 、-NH-( $C_{1\sim 2}$ -アルキル)、-N( $C_{1\sim 2}$ -アルキル)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-ピリミジニル、ピリミジニル、2-オキソ-ピロリジニル、2-オキソ-ジヒドロフラニル、モルホリニル並びにオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル及び1H-ピラゾリルから成る群より選択されるヘテロアリール基から成る群より選択され、

ここで、各アルキル基は、任意に、F、CN、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH( $CH_3$ )、-CO-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>及びOHから選択される1~3つの置換基で置換されていてもよく；

各シクロアルキル基は、任意に、F、CN、OH、NH<sub>2</sub>、-NHCO)-O-C( $CH_3$ )<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>及び $CF_3$ から選択される1又は2つの置換基で置換されていてもよく；

各ヘテロアリール基は、任意に、Cl、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>及び-NH-C(O)-(C<sub>1~2</sub>-アルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$ は、F、OH、及び-O- $CH_3$ から成る群より選択され；

30

或いは、mが2の場合、両 $R^6$ 基は、それらが付着している炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してよく；

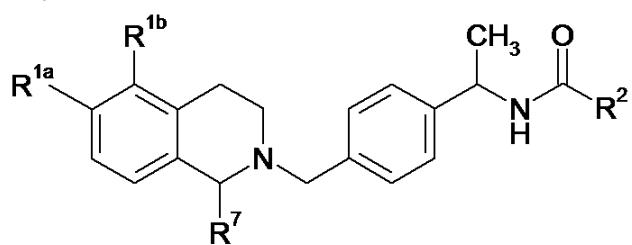
$R^7$ は、H、CH<sub>3</sub>、-COOH及び-COOCH<sub>3</sub>から成る群より選択され；かつ  
mは0、1又は2である)

の化合物又はその塩に関する。

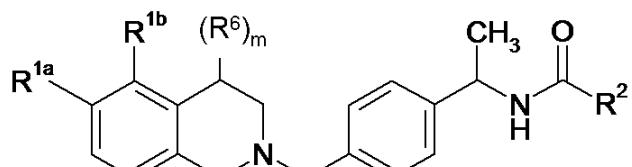
本発明の別の好ましい実施形態は、下記式

## 【0040】

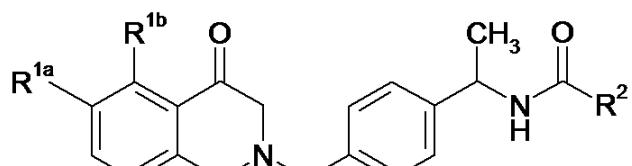
## 【化10】



(I.3),



(I.6) または



(I.5)

## 【0041】

(式中、

R<sup>1a</sup>は、Cl、CF<sub>3</sub>、-O-(C<sub>3-4</sub>-アルキル)、-O-シクロブチル、-O-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)-(C<sub>3-4</sub>-シクロアルキル)又は-O-CH<sub>2</sub>-フェニルであり、

ここで、各アルキル及びシクロアルキルは、任意に1~3個のF又は1個のCF<sub>3</sub>で置換してもよく；

R<sup>1b</sup>は、H、Cl、Br又は-OCH<sub>3</sub>であり；

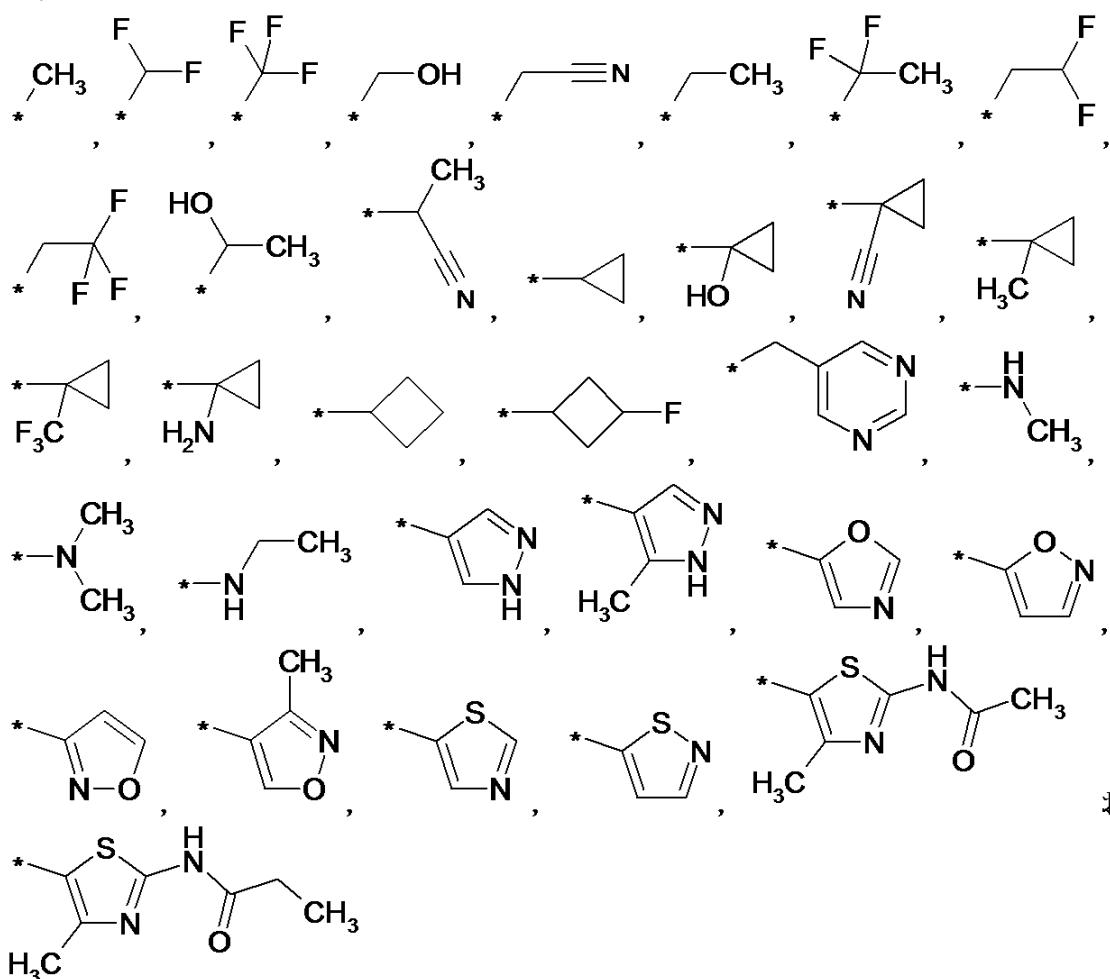
R<sup>2</sup>は、下記：

## 【0042】

10

20

## 【化11】



10

20

および

## 【0043】

から成る群より選択され；かつ

 $R^6$ は、H、F、-OH、又は-OCH<sub>3</sub>であり；

30

 $m$ は0又は1であるか又は、 $R^6$ がFの場合、 $m$ は2であってもよく； $R^7$ はH又は-CH<sub>3</sub>である)

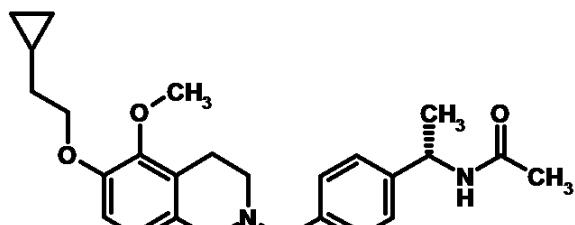
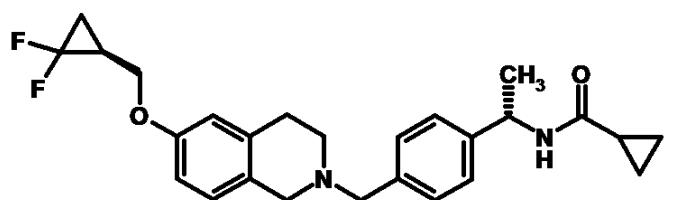
の1つの化合物、

又はその医薬的に許容できる塩に関する。

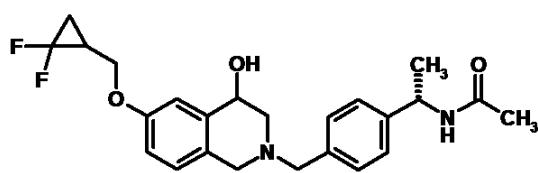
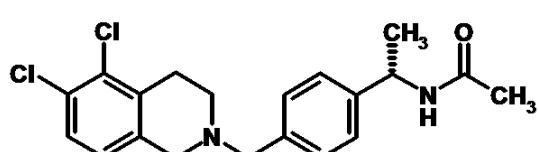
本発明の好ましい化合物としては、下記化合物：

## 【0044】

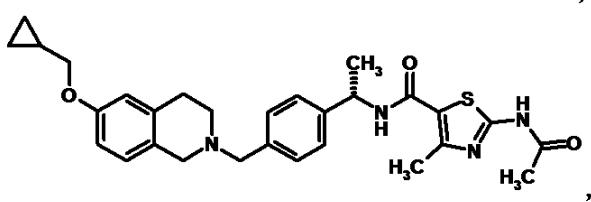
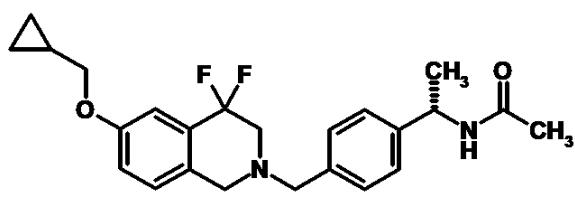
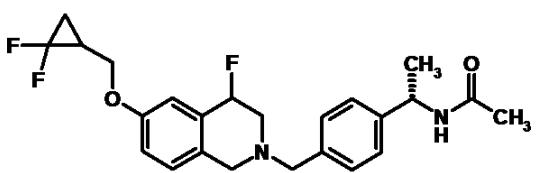
【化 1 2】



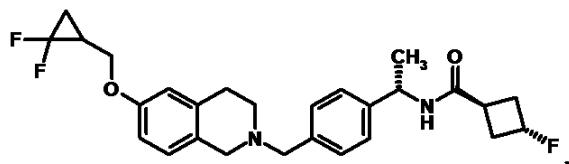
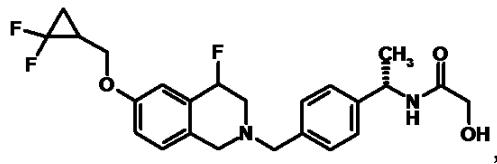
10



20



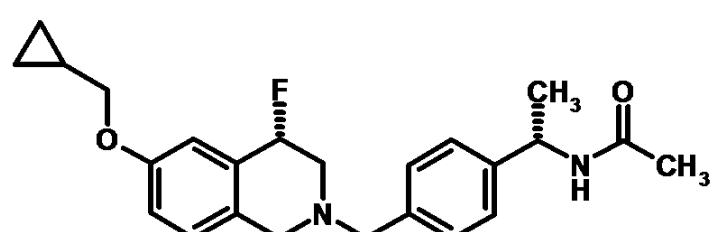
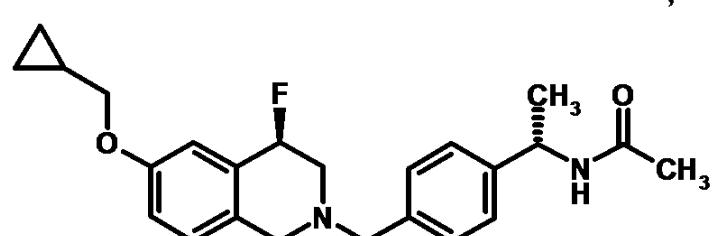
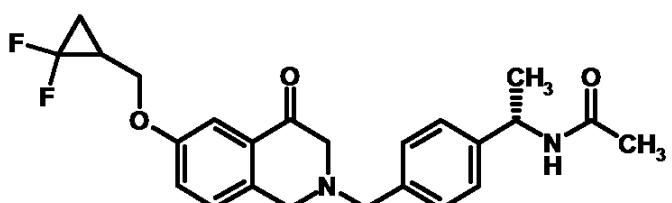
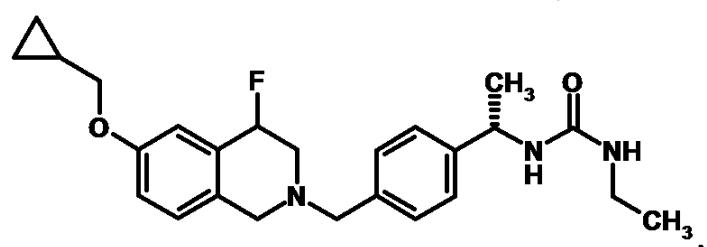
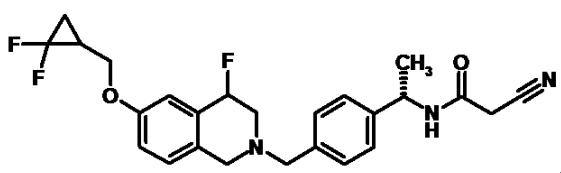
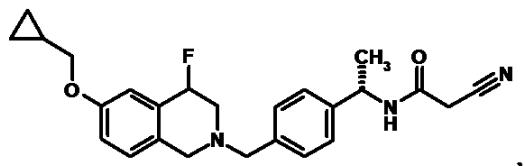
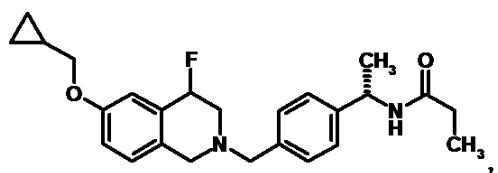
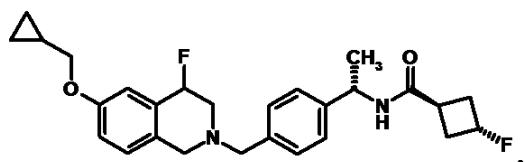
30



40

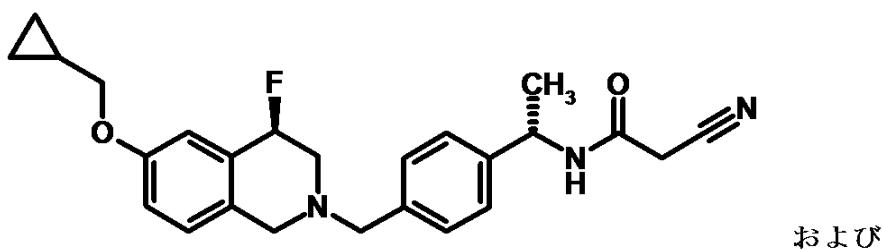
【 0 0 4 5 】

【化 1 3】

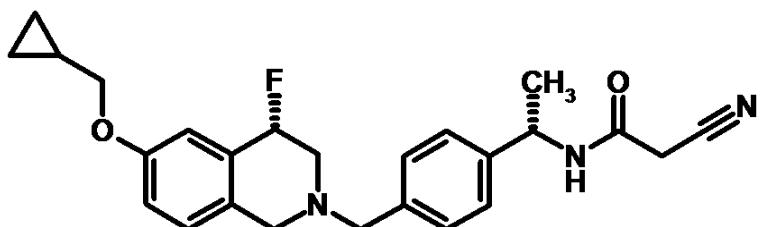


【 0 0 4 6 】

## 【化14】



および



## 【0047】

及びその医薬的に許容できる塩が挙げられる。

特に好ましい化合物については、それらの互変異性体及び立体異性体、その塩、又はその溶媒和物若しくは水和物を含めて、下記実験セクションで述べる。

本発明の化合物は、当業者に知られ、有機合成の文献に記載されている合成方法を用いて得られる。好ましくは、さらに完全に後述する調製方法に類似して、特に実験セクションで述べるように化合物を得る。

## 【0048】

## 用語及び定義

本明細書で具体的に定義しない用語には、本開示及び文脈を考慮して当業者がそれらに与えるであろう意味を与えるべきである。しかしながら、本明細書で使用する場合、反対の指定がない限り、下記用語は指示する意味を有し、下記慣例に従う。

用語「本発明に従う化合物」「式(I)の化合物」「本発明の化合物」等は、本発明の式(I)の「化合物」を、それらの互変異性体、立体異性体及びその混合物並びにその塩、特にその医薬的に許容できる塩、並びに該互変異性体、立体異性体及びその塩の溶媒和物及び水和物を含めた該化合物の溶媒和物及び水和物を含めて表す。

用語「治療」及び「治療する」は、予防、すなわち予防的、又は療法的、すなわち、治療的及び/又は対症療法的の両方の治療を包含する。従って、用語「治療」及び「治療する」は、既に前記状態を、特に顕性形態で発症している患者の療法的治療を含む。療法的治療は、特定徴候の症状を軽減するための対症療法或いは徴候の状態を逆転若しくは部分的に逆転させるため又は疾患の進行を停止若しくは減速させるための原因療法であつてよい。従って、例えば長年にわたる療法的治療のみならず慢性療法のためにも本発明の組成物及び方法を利用することができる。さらに用語「治療」及び「治療する」は、予防的治療、すなわち前記状態を発症するリスクのある患者の治療、結果として前記リスクを減らすことを含む。

本発明が治療を必要としている患者に言及するとき、それは主に哺乳動物、特にヒトの治療に関する。

用語「治療的に有効な量」は、(i)特定の疾患又は状態を治療又は予防し、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱させ、改善し、又は排除し、或いは(iii)本明細書に記載の特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生を予防するか又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用する用語「調節された」又は「調節すること」、「調節する」は、特に指定のない限り、本発明の1種以上の化合物によるアセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)の阻害を指す。

本明細書で使用する用語「媒介された」又は「媒介すること」又は「媒介する」は、特に指定のない限り、本明細書に記載する(i)特定の疾患又は状態の、予防を含めた治療、(

10

20

30

40

50

iii) 特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の減弱、改善、又は排除、或いは(iii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発生の予防又は遅延を指す。

本明細書で使用する用語「置換される」は、指定原子、基又は部分上のいずれかの1個以上の水素原子が指示群から選ばれたものと置き換わることを意味する。但し、その原子の普通の原子価を超えず、かつ置換の結果、許容できる安定化合物をもたらすことを条件とする。

以下に定義する基、ラジカル、又は部分においては、基の前に炭素原子数を特定することが多く、例えば、 $C_{1\sim 6}$ -アルキルは1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に名付けられたサブ基がその基の付着点であり、例えば、置換基「アリール-C<sub>1~3</sub>-アルキル-」は、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-基に結合しているアリール基を意味し、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル-基が、該置換基が付着しているコア又は基に結合している。10

本発明の化合物を化学名の形及び式として示す場合、いずれの矛盾がある場合も式が優先するものとする。

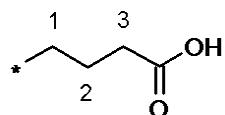
サブ基にアスタリスクを用いて、定義通りのコア分子に連結している結合を示すことができる。

置換基の原子の数え方は、その置換基が付着しているコア又は基に最も近い原子から始める。

例えば、用語「3-カルボキシプロピル基」は下記置換基を表す。

【0049】

【化15】

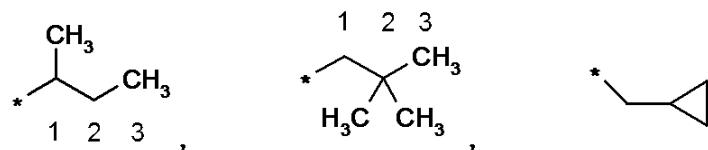


【0050】

式中、カルボキシ基はプロピル基の第3炭素原子に付着している。用語「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」又は「シクロプロピルメチル-」基は下記基を表す。

【0051】

【化16】



【0052】

サブ基にアスタリスクを用いて、定義通りのコア分子に連結している結合を示すことができる。

基の定義中、用語「各X、Y及びZ基は任意に～で置換されていてもよい」等は、各基X、各基Y及び各基Zが、それぞれ別々の基として又はそれぞれ構成基の一部として定義通りに置換され得ることを意味する。例えば定義「R<sup>ex</sup>は、H、 $C_{1\sim 3}$ -アルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル-C<sub>1~3</sub>-アルキル又はC<sub>1~3</sub>-アルキル-O-を表し、ここで、各アルキル基は任意に1つ以上のL<sup>ex</sup>で置換されていてもよい」等は、用語アルキルを含む前述の各基、すなわち基C<sub>1~3</sub>-アルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル-C<sub>1~3</sub>-アルキル及びC<sub>1~3</sub>-アルキル-O-の各々において、アルキル部分はL<sup>ex</sup>で定義通りに置換され得ることを意味する。40

以下、用語二環式にはスピロ環式が含まれる。

特に指定のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて、所与の化学式又は化学名は、その互変異性体並びに全ての立体、光学及び幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等...)及びラセミ体のみならず別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマー混合物、又は該異性体及びエナンチオマーが存在する場合の前述のいずれかの形態の混合物、並びにその医薬的に許容できる塩を含めたそ50

の塩及び遊離化合物の溶媒和物又は該化合物の塩の溶媒和物を含めたその溶媒和物、例えば水和物を包含するものとする。

本明細書では「医薬的に許容できる」という表現を利用して、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応その他の問題又は合併症がなく、かつ妥当な利益／危険比で釣り合って、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適している当該化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指す。

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。医薬的に許容できる塩の例としては、限定するものではないが、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられる。10

本発明の医薬的に許容できる塩は、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から通常の化学的方法によって合成可能である。一般的に、該塩は、これらの化合物の遊離酸形又は遊離塩基形を水中或いはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル、又はその混合物中で十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製可能である。

上記酸以外の酸の塩、例えば本発明の化合物の精製又は単離に有用な酸の塩も本発明の一部を構成する。

用語ハロゲンは、一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。

#### 【0053】

単独又は別の基と組み合わせた用語「 $C_{1-n}$ -アルキル」(nは1～nの整数である)は、1～n個のC原子を有する非環式飽和分岐又は直鎖炭化水素基を表す。例えば用語 $C_{1-5}$ -アルキルは、基 $H_3C$ -、 $H_3C-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ -及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ -を包含する。20

単独又は別の基と組み合わせた用語「 $C_{1-n}$ -アルキレン」(nは1～nの整数である)は、1～n個の炭素原子を含有する非環式直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を表す。例えば用語 $C_{1-4}$ -アルキレンには、-( $CH_2$ )-、-( $CH_2-CH_2$ )-、-( $CH(CH_3)$ )-、-( $CH_2-CH_2-CH_2$ )-、-( $C(CH_3)_2$ )-、-( $CH(CH_2CH_3)$ )-、-( $CH(CH_3)-CH_2$ )-、-( $CH_2-CH(CH_3)$ )-、-( $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ )-、-( $CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ )-、-( $CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ )-、-( $CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ )-、-( $CH_2-C(CH_3)_2$ )-、-( $C(CH_3)_2-CH_2$ )-、-( $CH(CH_3)-CH(CH_3)$ )-、-( $CH_2-CH(CH_2CH_3)$ )-、-( $CH(CH_2CH_3)-CH_2$ )-、-( $CH(CH_2CH_3)$ )-及び-C( $CH_3$ )( $CH_2CH_3$ )-が含まれる。30

用語「 $C_{2-n}$ -アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキル」の定義で規定した通りの基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合で結合している場合の前記基に関して使用する。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルケニルには- $CH=CH_2$ 、- $CH=CH-CH_3$ 、- $CH_2-CH=CH_2$ が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$ -アルケニレン」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキレン」の定義で規定した通りの基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合で結合している場合の前記基に関して使用する。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルケニレンには- $CH=CH$ 、- $CH=CH-CH_2$ 、- $CH_2-CH=CH$ が含まれる。40

用語「 $C_{2-n}$ -アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキル」の定義で規定した通りの基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合の前記基に関して使用する。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルキニルには- $C\equiv CH$ 、- $C\equiv C-CH_3$ 、- $CH_2-C\equiv CH$ が含まれる。

用語「 $C_{2-n}$ -アルキニレン」は、少なくとも2個の炭素原子を有する「 $C_{1-n}$ -アルキレン」の定義で規定した通りの基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合の前記基に関して使用する。例えば用語 $C_{2-3}$ -アルキニレンには- $C\equiv C$ 、- $C\equiv C-CH_2$ 、- $CH_2-C\equiv C$ が含まれる。

#### 【0054】

単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「 $C_{3-n}$ -カルボシクリル」は、3～n個のC原50

子を有する単環式、二環式又は三環式、飽和又は不飽和炭化水素基を表す。炭化水素基は好ましくは非芳香族である。好ましくは3~n個のC原子が1又は2つの環を形成する。二環式又は三環式環系の場合、環が互いに単結合により付着するか又は縮合するか又はスピロ環式若しくは架橋環系を形成してよい。例えば用語C<sub>3~10</sub>-カルボシクリルには、C<sub>3~10</sub>-シクロアルキル、C<sub>3~10</sub>-シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルが含まれる。最も好ましくは、用語C<sub>3~n</sub>-カルボシクリルは、C<sub>3~n</sub>-シクロアルキル、特にC<sub>3~7</sub>-シクロアルキルを表す。

単独又は別の基と組み合わせた用語「C<sub>3~n</sub>-シクロアルキル」(nは整数4~nである)は、3~n個のC原子を有する環式飽和非分岐炭化水素基を表す。環式基は、単環式、二環式、三環式又はスピロ環式であってよく、最も好ましくは単環式である。該シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。10

単独又は別の基と組み合わせた用語「C<sub>3~n</sub>-シクロアルケニル」(nは整数3~nである)は、3~n個のC原子を有し、その少なくとも2個のC原子が互いに二重結合で結合している環式の不飽和であるが芳香族でない非分岐炭化水素基を表す。例えば用語C<sub>3~7</sub>-シクロアルケニルとしては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル及びシクロヘプタトリエニルが挙げられる。20

#### 【0055】

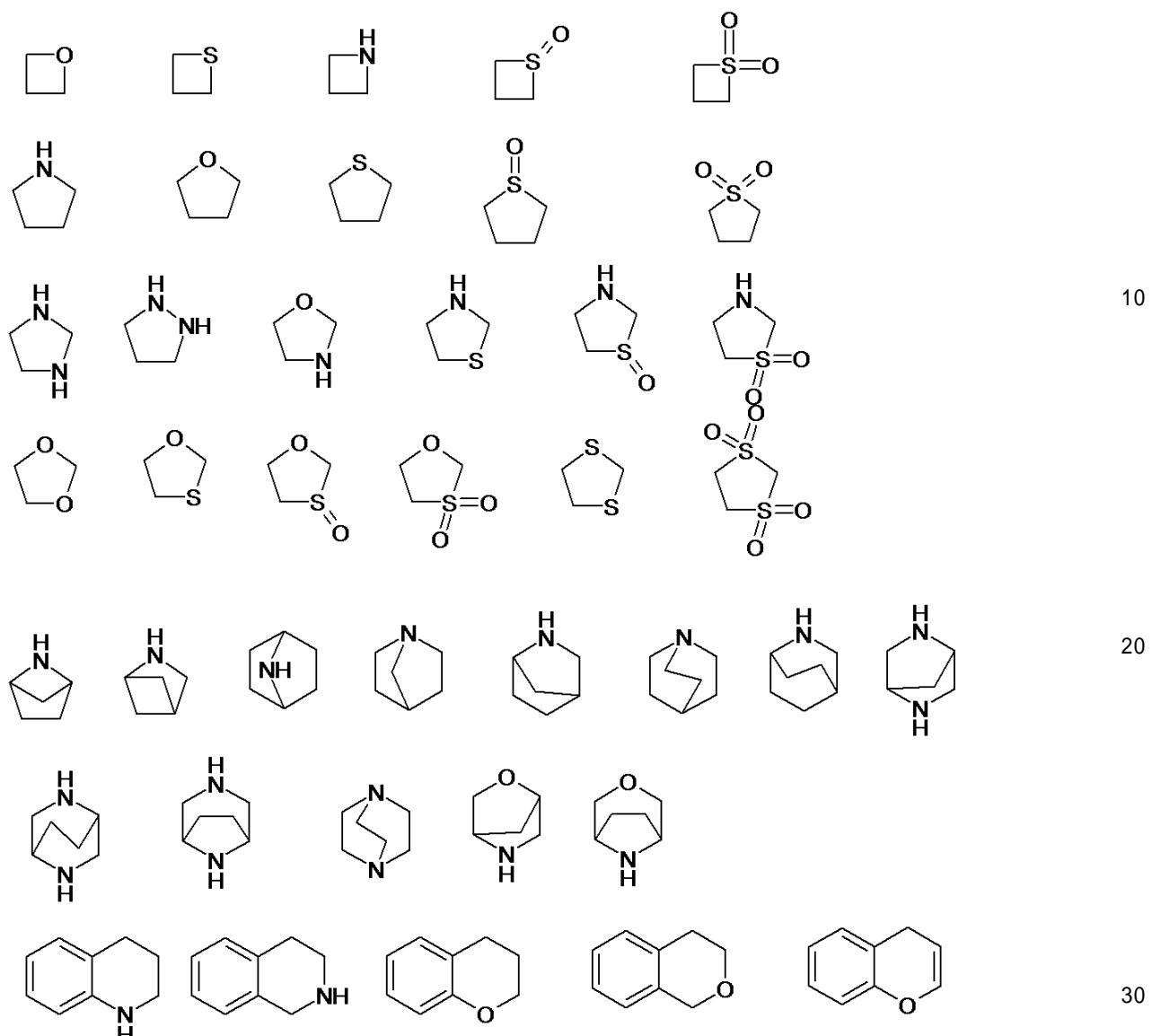
本明細書で単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「アリール」は、6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族単環式基を表し、この基は、芳香族、飽和又は不飽和であつてよい第2の5又は6員炭素環式基にさらに縮合してもよい。アリールとしては、限定するものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「アリール」はフェニル又はナフチル、最も好ましくはフェニルを表す。

用語「ヘテロシクリル」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub>(r=0、1又は2)から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、さらに、カルボニル基を有してもよい飽和又は不飽和の単環式、二環式、三環式又はスピロ炭素環式、好ましくは単環式、二環式又はスピロ環式環系を意味する。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「ヘテロシクリル」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub>(r=0、1又は2)から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、さらにカルボニル基を有してもよい飽和又は不飽和、なおさらに好ましくは、飽和単環式、二環式又はスピロ環式環系を意味する。用語「ヘテロシクリル」には、全ての可能な異性形を含めるつもりである。該基の例としては、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニル、モルホリノニルが挙げられる。3040

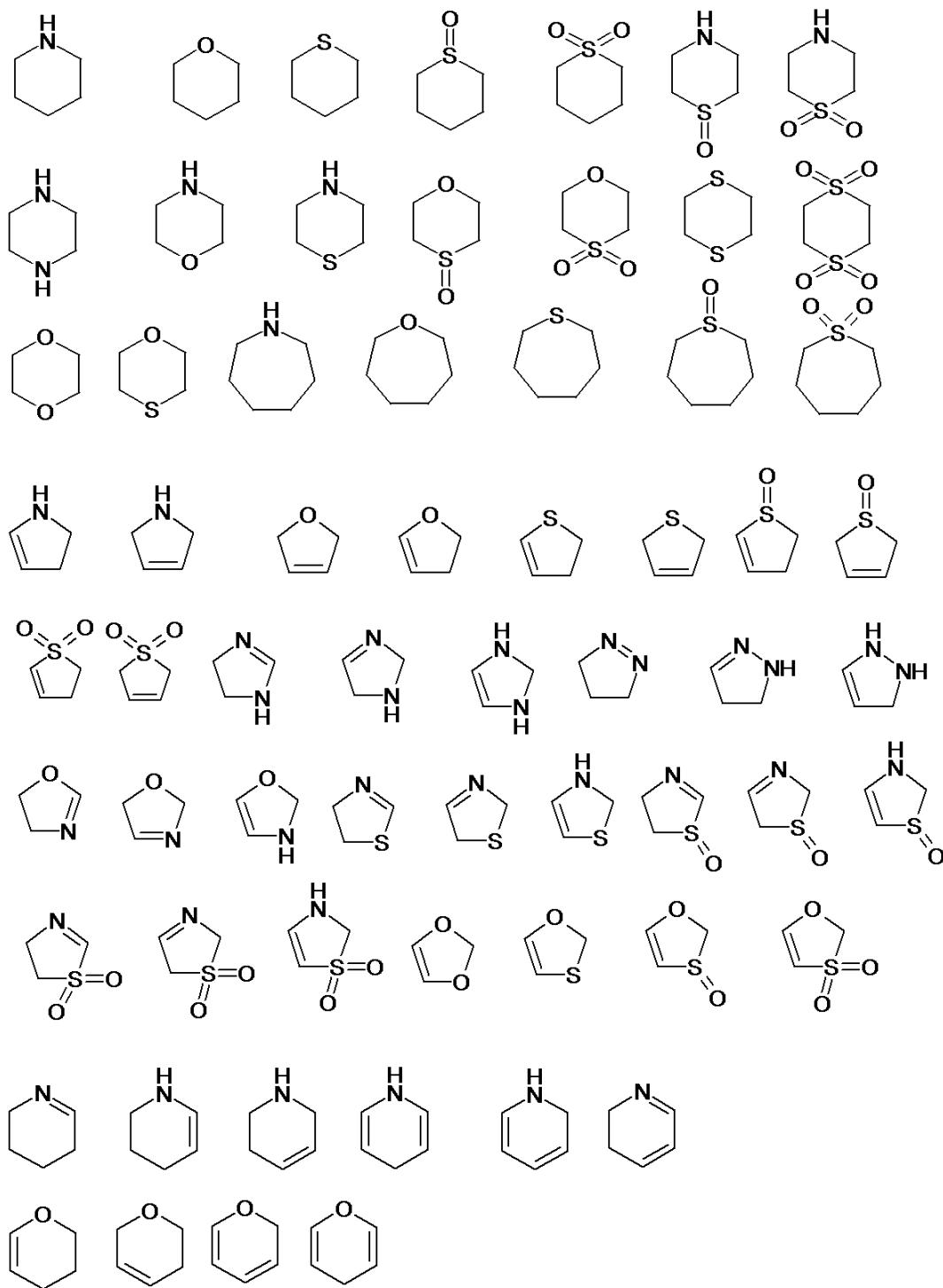
従って、用語「ヘテロシクリル」には以下の典型的構造が含まれ、各形は、適切な原子価が維持される限り、いずれの原子にも共有結合を介して付着し得るのでラジカルとしては描写していない。

#### 【0056】

【化17】

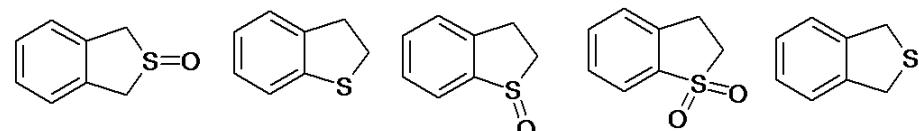
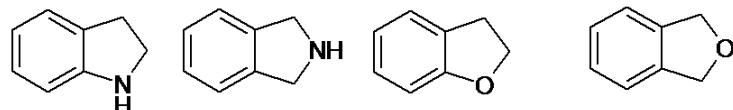
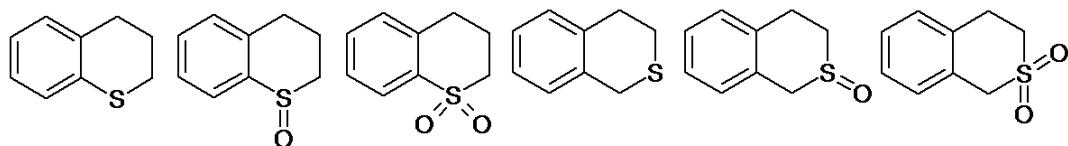


【化18】

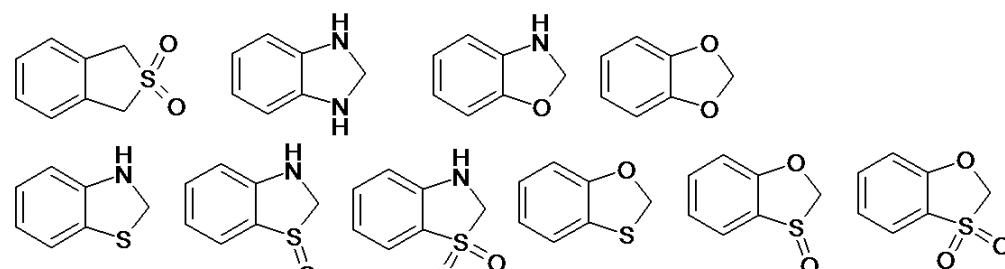


【0058】

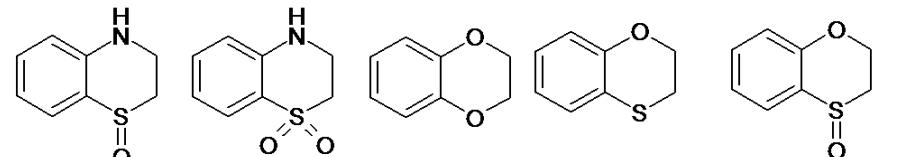
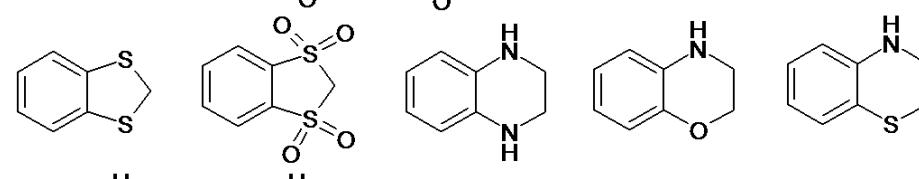
## 【化19】



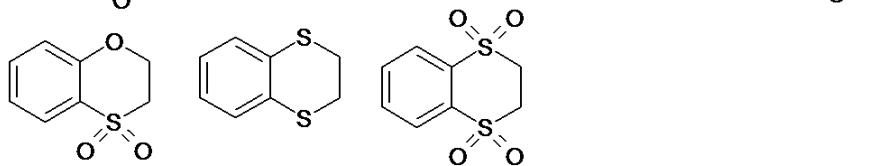
10



20



30



## 【0059】

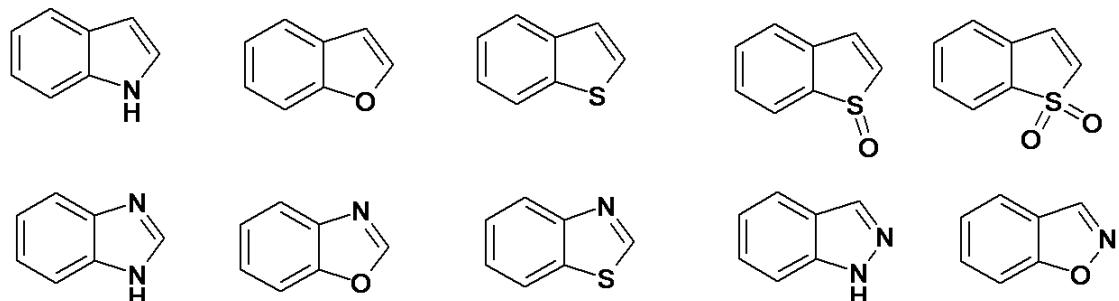
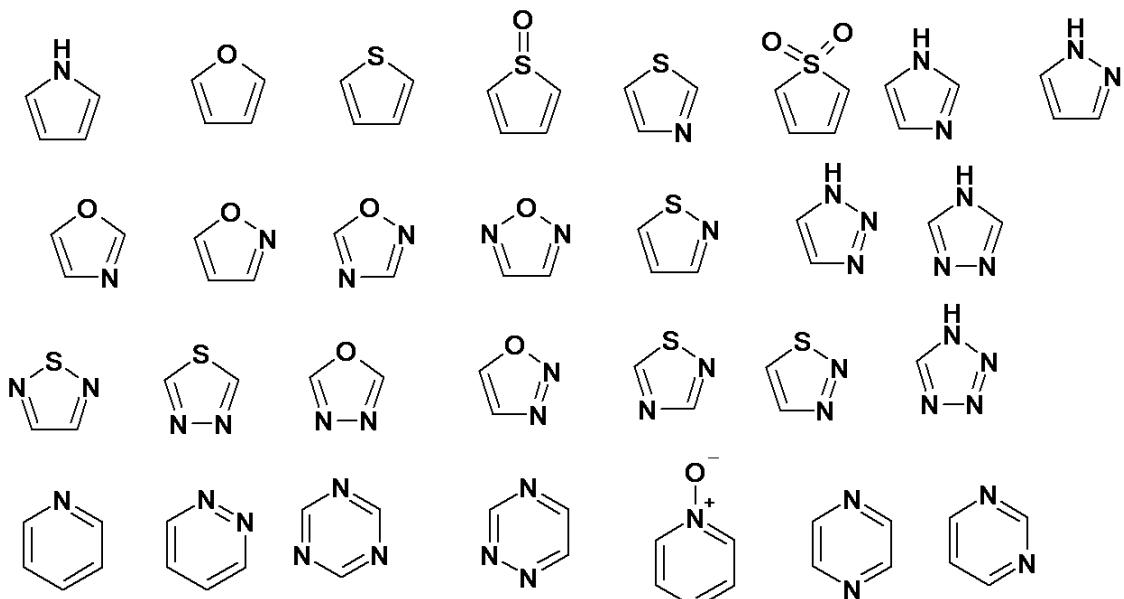
用語「ヘテロアリール」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub>（r=0、1又は2）から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の一部である単環式又は多環式、好ましくは単環式又は二環式環系を意味し、前記環系はカルボニル基を有してもよい。さらに好ましくは、本明細書で単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「ヘテロアリール」は、N、O又はS(O)<sub>r</sub>（r=0、1又は2）から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の一部である単環式又は二環式環系を意味し、前記環系はカルボニル基を有してもよい。用語「ヘテロアリール」には、全ての可能な異性形を含めるつもりである。

従って、用語「ヘテロアリール」には以下の典型的構造が含まれ、各形は、適切な原子価が維持される限り、いずれの原子にも共有結合を介して付着し得るのでラジカルとしては描写していない。

## 【0060】

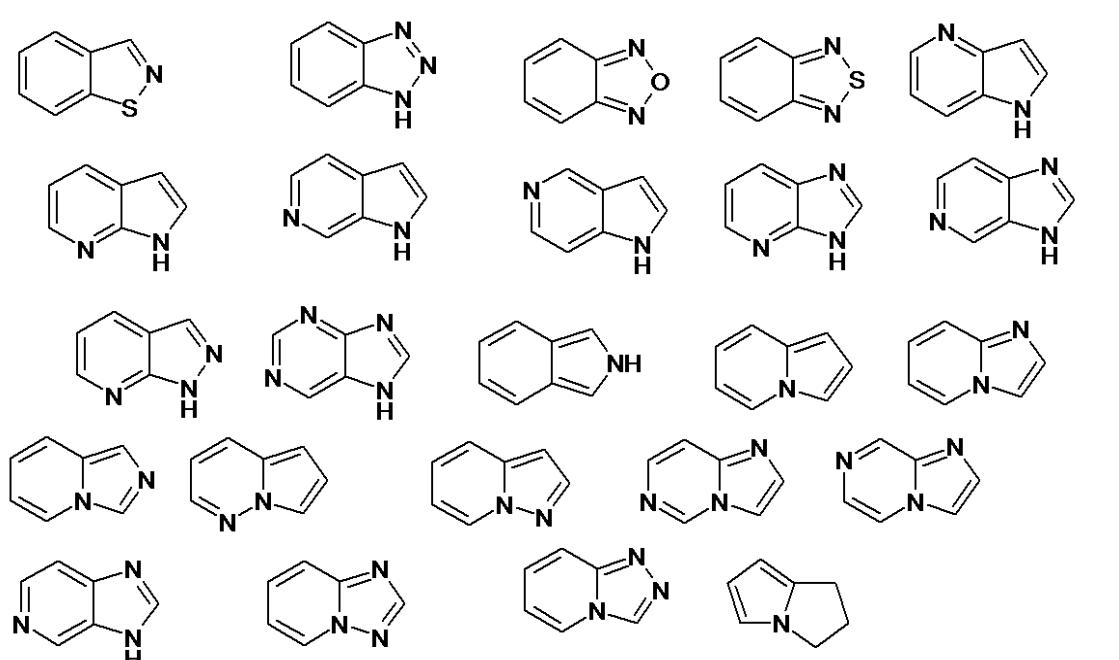
40

## 【化 2 0】



## 【0 0 6 1】

## 【化 2 1】



## 【0 0 6 2】

上記用語の多くは式又は基の定義において繰り返し使用されがあり、いずれの場合も互いに独立に上記意味の1つを有する。

上記及び下記定義通りの全ての残りの部分及び置換基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい。

#### 【 0 0 6 3 】

##### 薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、下記ACC2アッセイを用いて実証可能である。

##### 分光光度的384ウェルアッセイ

アセチルCoAカルボキシラーゼによるマロニルCoA形成は、ATPの消費と化学量論的に関係がある。ACC2活性は、共役乳酸デヒドロゲナーゼ／ピルビン酸キナーゼ反応を利用してACC反応中に生成されたADPを測定するNADH関連速度論的方法で測定される。

生物学的試験では、溶解度を高めるためN末端に128個のアミノ酸を欠くヒトACC2構築物(GenbankエントリーAJ575592のnt 385-6966)をクローン化する。次にバキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞に該タンパク質を発現させる。アニオン交換によりタンパク質精製を行なう。

全ての化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶かして10mMの濃度にする。

次に384ウェルプレート内で、適切な希釈のhACC2を用いて、最終アッセイ濃度(f.c.)が100mM Tris(pH 7.5)、10mMクエン酸三ナトリウム、25mM KHCO<sub>3</sub>、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.5mg/mlのBSA、3.75mMの還元Lグルタチオン、15U/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、0.5mMホスホエノールピルビン酸、15U/mlのピルビン酸キナーゼで、1%の最終DMSO濃度にて種々の濃度の化合物を用いてアッセイ反応を行なう。

次にNADH、アセチルコエンザイムA(両方とも200 μM f.c.)及びATP(500uM f.c.)の混合物を添加して酵素反応を開始する。次に分光光度リーダーで15分にわたって340nmの波長で25 °Cにて光学密度の減少(勾配S)を決定する。

各アッセイのマイクロタイプレートは、非阻害酵素用コントロールとして化合物の代わりにビヒクリを有するウェル(100% CTL ; 'HIGH')と、非特異的NADH分解用コントロールとしてアセチルCoA無しのウェル(0% CTL ; 'LOW')を含有する。

%CTL = (S(化合物) - S('LOW')) / (S('HIGH') - S('LOW')) \* 100の計算には勾配Sを用いる。化合物は、100%CTL(阻害なし)と0%CTL(完全な阻害)の間の値を与えるであろう。

IC<sub>50</sub>値の決定には、lowコントロールの減算(S(化合物) - S('LOW'))後の試験化合物の存在下のサンプル勾配を使用する。

IC<sub>50</sub>値は、lowコントロールの減算(S(化合物) - S('LOW'))後に異なる薬用量における化合物勾配から非線形回帰曲線の当てはめにより導かれる(方程式y = (A + ((B - A) / (1 + (C / x)^D))))。

本発明の一般式(I)の化合物は、例えば5000nM未満、特に1000nM未満、好ましくは300nM未満、さらに好ましくは100nM未満のIC<sub>50</sub>値を有する。

下表に、本発明の化合物のIC<sub>50</sub>(μM)として表現される活性を示す。IC<sub>50</sub>値は、前述したようにACC2アッセイで決定される。用語「実施例」は下記実験セクションの実施例番号を表す。

#### 【 0 0 6 4 】

実施例	IC <sub>50</sub> [μM]
1.001	0.293
1.002	0.524
1.003	0.265
1.004	0.206
1.005	0.252
1.006	0.878
1.007	0.291
1.008	0.492
1.009	0.102
1.010	0.614
1.011	0.067
1.012	0.052
1.013	0.146
1.014	0.095
1.015	0.047
1.016	0.273
1.017	0.060
1.018	0.407
1.019	0.326
1.020	0.110
1.021	0.110
1.022	0.126
1.023	0.133
1.024	0.415
1.025	0.049
1.026	0.043
1.027	0.699
1.028	0.789
1.029	0.228
1.030	0.058
1.031	0.076
1.032	0.263
1.033	0.044
1.034	0.054
1.035	0.061
1.036	0.101
1.037	0.080
1.038	0.218
1.039	0.057

10

20

30

40

1. 040	0. 135
1. 041	0. 057
1. 042	0. 065
1. 043	0. 180
1. 044	0. 193
1. 045	0. 083
1. 046	0. 163
1. 047	0. 071
1. 048	0. 139
1. 049	0. 063
1. 050	0. 120
1. 051	0. 031
1. 052	0. 024
1. 053	0. 142
1. 054	0. 269
1. 055	0. 041
1. 056	0. 051
1. 057	0. 102
1. 058	0. 137
1. 059	0. 058
1. 060	0. 029
1. 061	0. 140
1. 062	0. 055
1. 063	0. 045
1. 064	0. 104
1. 065	0. 211
1. 066	0. 111
1. 067	0. 233
1. 068	0. 070
1. 069	0. 418
1. 070	0. 145
1. 071	0. 340
1. 072	0. 141
1. 073	0. 040
1. 074	0. 079
1. 075	0. 055
1. 076	0. 068
1. 077	0. 040
1. 078	0. 067
1. 079	0. 136

10

20

30

40

1.080	0.396
1.081	0.232
1.082	0.039
1.083	0.449
1.084	0.263
1.085	0.280
1.086	0.227
1.087	0.189
1.088	0.012
1.089	0.089
1.090	0.065
1.091	0.130
1.092	0.016
1.093	0.020
1.094	0.296
1.095	0.494
1.096	0.315
1.097	0.038
1.098	0.392
1.099	0.421
1.100	0.030
1.101	0.055
2.001	0.135
2.002	0.237
2.003	0.157
2.004	0.184
2.005	0.105
2.006	0.085
2.007	0.104
2.008	0.100
2.009	0.249
2.010	0.179
2.011	0.194
2.012	0.097
2.013	0.166
2.014	0.144
2.015	0.038
2.016	0.299
2.017	0.038
2.018	0.047
2.019	0.057

10

20

30

40

2.020	0.028
2.021	0.168
2.022	0.082
2.023	0.082
2.024	0.150
2.025	0.089
2.026	0.081
2.027	0.130
2.028	0.217
2.029	0.329
2.03	0.459
2.031	0.447
2.032	0.034
2.033	0.039
2.034	0.055
2.035	0.259
2.036	0.408
2.037	0.806
2.038	0.819
2.039	0.565
2.04	0.450
2.041	0.600
2.042	0.624
2.043	0.428
2.044	0.446
3.001	0.035
3.002	0.029
3.003	0.091
3.004	0.046
3.005	0.059
3.006	0.038
3.007	0.050
3.008	0.068
3.009	0.059
3.010	0.025
3.011	0.052
3.012	0.122
3.013	0.040
3.014	0.103
3.015	0.024
3.016	0.162
3.017	0.037
3.018	0.208
3.019	0.028

10

20

30

40

3.020	0.033
3.021	0.198
3.022	0.028
3.023	0.045
3.024	0.022
3.025	0.026
3.026	0.049
3.027	0.038
3.028	0.046
3.029	0.045
3.03	0.095
3.031	0.077
3.032	0.058
3.033	0.358
3.034	0.115
3.035	0.143
3.036	0.518
3.037	0.060
3.038	0.198
3.039	0.136
3.040	0.189
3.041	0.490
3.042	0.072
3.043	0.354
3.044	0.062
3.045	0.231
3.046	0.056
3.047	0.308
3.048	0.059
3.049	0.448
3.050	0.306
3.051	0.604
3.052	0.153
3.053	0.213
3.054	0.245
3.055	0.055
3.056	0.886
3.057	0.357
3.058	0.266
3.059	0.047

10

20

30

40

3.060	0.132	
3.061	0.090	
3.062	0.102	
3.063	0.266	
3.064	0.052	
4.001	0.037	10
4.002	0.053	
4.003	0.025	
5.001	0.076	
5.002	0.059	
5.003	0.020	
5.004	0.017	
5.005	0.155	
5.006	0.872	
5.007	0.049	
5.008	0.369	
5.009	0.116	
6.001	0.022	
6.002	0.173	
7.001	0.192	20
7.002	0.104	
7.003	0.026	
7.004	0.148	
7.005	0.058	
7.006	0.551	
7.007	0.185	
7.008	0.140	
7.009	0.050	
8.001	0.715	
9.000	0.190	30
10.000	0.806	
11.000	0.013	
11.000	0.048	
12.000	0.215	
12.000	0.513	
13.000	0.511	
13.000	1.931	
14.000	0.084	
14.000	0.510	
15.000	0.050	40
15.000	0.156	

## 【 0 0 6 5 】

それらのアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害する能力の観点から、本発明の一般式(I)の化合物及びその対応塩は、理論的に、アセチルCoAカルボキシラーゼ、特にACC2活性の阻害によって影響を受け得るか又は媒介される当該全ての疾患又は状態の予防的治療を含めた治療に適している。

従って、本発明は、薬物としての一般式(I)の化合物の使用に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトのアセチルCoAカルボキシラーゼ、特にACC2の阻害によって媒介される疾患又は状態の治療及び／又は予防のための一般式(I)の化合

物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物のアセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患又は状態の予防を含めた治療方法であって、該治療が必要な患者、好みしくはヒトに、治療的に有効な量の本発明の化合物、又はその医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害薬によって媒介される疾患及び状態は、代謝性及び／又は心血管性及び／又は神経変性疾患又は状態を包含する。

一態様によれば、本発明の化合物は、糖尿病、特に2型糖尿病、1型糖尿病、及び糖尿病関連疾患、例えば高血糖症、代謝症候群、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、脂質異常症、高血圧症、高インスリン血症、及びインスリン抵抗性症候群、肝臓インスリン抵抗性（例えば血栓症、過凝固状態及び血栓形成促進状態（動脈及び静脈）、高血圧、冠動脈疾患及び心不全、腹囲増大、凝固性亢進、高尿酸血症、微量アルブミン尿症等の大血管障害及び微小血管障害等の合併症を含めて）の治療に特に適している。

別の態様によれば、本発明の化合物は、過体重、肥満症（内臓（腹部）肥満症を含めて）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び肥満関連障害、例えば体重増加又は体重維持の治療に特に適している。

肥満症及び過体重は一般的に、体脂肪量と相互関係があり、疾患の相対的リスクを推定する肥満度指数（BMI）によって定義される。BMIは、キログラムの体重をメートルの身長の二乗で割って計算される（ $\text{kg}/\text{m}^2$ ）。過体重は、典型的に $25 \sim 29.9\text{kg}/\text{m}^2$ のBMIと定義され、肥満症は、典型的に $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIと定義される。

#### 【0066】

別の態様によれば、本発明の化合物は、1型糖尿病（「IDDM」とも呼ばれるインスリン依存性糖尿病）及び2型糖尿病（「NIDDM」とも呼ばれるインスリン非依存性糖尿病）、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖症、臍細胞変性及び糖尿病合併症（例えば大血管障害及び微小血管障害、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、腎症、高血圧症、神経障害、及び網膜症）を含めた糖尿病又は糖尿病関連障害の予防を含めた治療、又はその進行若しくは発症の遅延に特に適している。

さらに本発明の化合物は、全身の脂質異常症、さらに詳細には血液中及び組織内の脂質濃度上昇、LDL、HDL及びVLDLの調節不全、特に高血漿トリグリセリド濃度、食後高血漿トリグリセリド濃度、低HDLコレステロール濃度、低アポAリポタンパク質濃度、高LDLコレステロール濃度、高アポBリポタンパク質濃度（アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、脳血管障害、糖尿病、代謝症候群、肥満症、インスリン抵抗性及び／又は心血管障害を含めて）の治療に特に適している。

ACC阻害は、食物摂取への中心的刺激効果をもたらし得る。従って本発明の化合物は、神経性食欲不振症等の摂食障害の治療に適し得る。

さらに本発明の化合物は、特にパーキンソン病、アルツハイマー病、低酸素症、虚血、筋萎縮性側索硬化症又は神経膠腫の患者に神経保護効果を与えることができ、アルツハイマー病患者の認知スコアを改善することができる。

#### 【0067】

アセチルCoAカルボキシラーゼの阻害薬によって媒介されるさらなる疾患及び状態は、限定するものではないが、以下のものを包含する。

- A. 脂肪酸代謝障害及びグルコース利用障害；インスリン抵抗性が関与する障害；
- B. 肝障害及びそれに関連する状態、下記：

脂肪肝、肝臓脂肪症、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬剤誘発肝炎、鉄蓄積症、肝線維症、肝硬変、肝細胞腫、ウイルス肝炎を含めて；

C. 皮膚の障害及び状態並びに多価不飽和脂肪酸と関連する皮膚の障害及び状態、例えば - 湿疹、ざ瘡、皮脂腺疾患、乾癬、ケロイド瘢痕形成又は阻止、粘膜脂肪酸組成物に関連する他の疾患；

10

20

30

40

50

D. 原発性高トリグリセリド血症又は家族性組織球性細網症後の続発性高トリグリセリド血症、リポタンパク質リパーぜ欠乏症、高リポタンパク血症、アポリポタンパク質欠乏症(例えばアポCII又はアポE欠乏症)；

E. 新生物細胞増殖に関連する疾患又は状態、例えば良性又は悪性腫瘍、癌、新生物、腫瘍転移、発癌；

F. 神経、精神又は免疫障害又は状態に関連する疾患又は状態；

G. 例えば炎症反応、細胞増殖及び／又は他のACC媒介態様が関与し得る他の疾患又は状態は以下の通りである：

- アテローム性動脈硬化症、例えば(限定するものではないが)、冠動脈硬化症(狭心症又は心筋梗塞、脳卒中、虚血、脳卒中及び一過性脳虚血発作(TIA)を含めて)、10

- 末梢閉塞性疾患、

- 血管再狭窄又は再閉塞、

- 慢性炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎等、

- 膀胱炎、

- 副鼻腔炎、

- 網膜症、虚血性網膜症、

- 脂肪細胞腫瘍、

- 脂質性癌腫、例えば、脂肪肉腫等、

- 固形腫瘍及び新生物、例えば(限定するものではないが)、胃腸管癌、肝臓癌、胆道癌、20  
膵臓癌、内分泌腫瘍、肺癌、腎臓癌、尿管癌、生殖器癌、前立腺癌、乳癌(特にBRCA1変異を伴う乳癌)等、

- ACCが上方制御される腫瘍、

- 急性及び慢性骨髄増殖性障害及びリンパ腫、血管新生

- 神経変性障害(アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病、癲癇を含めて)、

- 紅斑性扁平上皮皮膚疾患、例えば、乾癬、

- 尋常性ざ瘡、

- PPARにより調節される他の皮膚障害及び皮膚科学的状態、

- 湿疹及び神経皮膚炎、

- 皮膚炎、例えば、脂漏性皮膚炎又は紫外皮膚炎、

- 角膜炎及び角化症、例えば、脂漏性角化症、老年性角化症、光線性角化症、光線誘発性角化症又は毛包性角化症等、30

- ケロイド及びケロイド予防、

- 細菌感染症、

- 真菌感染症、

- 痘瘍(コンジローマ又は尖圭コンジローマを含めて)

- ウィルス感染症、例えば、ヒトB型肝炎ウィルス(HBV)、C型肝炎ウィルス(HCV)、ウエストナイルウィルス(WNV)又はデングウィルス、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)、ポックスウィルス及びワクシニアウィルス(VV)、HCMV、A型インフルエンザ、ヒトパピローマウィルス(HPV)、性病性パピローマ感染症、ウィルス性疣瘍、例えば、伝染性軟屬腫、白板症等、40

- 丘疹皮膚疾患、例えば、扁平苔癬等、

- 皮膚癌、例えば、基底細胞癌、メラノーマ又は皮膚T細胞リンパ腫等、

- 局在型良性表皮性腫瘍、例えば、角皮症、表皮性母斑等、

- 凍瘡；

- 高血压、

- 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、

- 喘息、

- 囊胞性線維症、

- 変形性関節症、

- エリテマトーデス(LE)又は炎症性リウマチ障害、例えば関節リウマチ等、

- 血管炎、50

- 消耗性(悪液質)、
- 痛風、
- 虚血 / 再灌流症候群、
- 急性呼吸促迫症候群(ARDS)、
- ウイルス疾患及び感染症、
- リポジストロフィー及びリポジストロフィー状態(薬物有害作用を治療するためにも)；
- ミオパシー及び脂質ミオパシー(例えばカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI又はII欠乏症)；

H. 筋肉の形成及び除脂肪体重又は筋肉量形成。

10

#### 【0068】

1日に適用できる一般式(I)の化合物の用量範囲は通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、好ましくは患者の体重1kg当たり0.01～8mgである。各薬用量単位は、好都合には0.1～1000mgの活性物質を含んでよく、好ましくはそれは0.5～500mgの活性物質を含有する。

実際の治療的に有効な量又は治療薬用量は、当然に当業者に既知の因子、例えば患者の年齢及び体重、投与経路及び疾患の重症度等によって決まる。いずれの場合も患者独特の状態に基づいて治療的に有効な量を送達できる薬用量及び様式で化合物を投与することになる。

#### 【0069】

##### 医薬組成物

20

式(I)の化合物を投与するのに適した製剤は当業者には明白であり、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤及び散剤等が挙げられる。医薬的に活性な化合物の含量は有利には、全体として組成物の0.1～90wt.-%、例えば1～70wt.-%の範囲内である。

例えば、式(I)の1種以上の化合物を既知賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は潤滑剤と混合することによって適切な錠剤を得ることができる。錠剤が数層から成ってもよい。

#### 【0070】

##### 併用療法

30

本発明の化合物は、さらに1種以上の、好ましくは1種の追加治療薬と併用してよい。一実施形態によれば、追加治療薬は、例えば糖尿病、肥満症、糖尿病合併症、高血圧症、高脂血症等の代謝疾患又は状態と関連する疾患又は状態の治療に有用な治療薬の群から選択される。

従って、本発明の化合物は、抗肥満薬(食欲抑制薬を含めて)、血糖を下げる薬剤、抗糖尿病薬、脂質異常症の治療薬(例えば脂質低減薬)、降圧薬、抗アテローム硬化症薬、抗炎症活性成分、悪性腫瘍の治療薬、抗血栓薬、心不全の治療薬並びに糖尿病に起因するか又は糖尿病と関連する合併症の治療薬から成る群より選択される1種以上の追加治療薬と併用可能である。

適切な抗肥満薬として、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1(11-HSD1型)阻害薬、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1(SCD-1)阻害薬、MCR-4作動薬、コレシストキニン-A(CCK-A)作動薬、モノアミン再取り込み阻害薬、交感神経刺激薬、3アドレナリン作動薬、ドーパミン作動薬、メラニン細胞刺激ホルモン類似体、5HT2c作動薬、メラニン濃縮ホルモン拮抗薬、レブチン(OBタンパク質)、レブチン類似体、レブチン作動薬、ガラニン拮抗薬、リバーゼ阻害薬、摂食障害薬、ニューロペプチドY拮抗薬(例えば、NPY Y5拮抗薬)、PY<sub>Y3-36</sub>(その類似体を含めて)、甲状腺ホルモン様(thyromimetic)薬、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド作動薬又は拮抗薬、オレキシン拮抗薬、グルカゴン様ペプチド-1作動薬、毛様体神経栄養因子、ヒトアグーチ関連タンパク質(AGRP)阻害薬、グレリン拮抗薬、GOAT(グレリンO-アシルトランスフェラーゼ)阻害薬、ヒスタミン3拮抗薬又は逆作動薬、ニューロメジンU作動薬、MTP/アボB阻害薬(例えば、腸管選択的MTP阻害薬)、オピオイド拮抗薬、オレキシン拮抗薬等が挙げられる。

40

50

## 【0071】

本発明の併用態様での使用に好ましい抗肥満症薬としては、腸管選択的MTP阻害薬CCK<sub>A</sub>作動薬、5HT2c作動薬、MCR4作動薬、リパーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オレオイル-エストロン、オビネピチド、プラムリンチド(Symlin(登録商標))、テソフエンシン(NS2330)、レプチン、リラグルチド、プロモクリプチン、オルリストット、エクセナチド(Byetta(登録商標))、及びAOD-9604(CAS番号221231-10-3)が挙げられる。

適切な抗糖尿病薬としては、ナトリウム-グルコース共輸送体(SGLT)阻害薬、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1(11-HSD1型)阻害薬、ホスホジエステラーゼ(PDE)10阻害薬、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)1又は2阻害薬、スルホニル尿素(例えば、アセトヘキサミド、キオルプロパミド、ダイヤビニーズ(diabinese)、グリベンクラミド、グリビジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリベンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド)、メグリチニド、-アミラーゼ阻害薬(例えば、テンダミスタッフ、トレスタチン及びAL-3688)、-グルコシドヒドロラーゼ阻害薬(例えば、アカルボース)、-グルコシダーゼ阻害薬(例えば、アジボシン、カミグリボース、エミグリタート、ミグリトール、ボグリボース、プラジマイシン-Q、及びサルボスタチン)、PPAR作動薬(例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾン)、PPAR / 作動薬(例えば、CLX-0940、GW-1536、GW-20 1929、GW-2433、K RP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及びSB-219994)、ビグアナイド薬(例えば、メトホルミン)、GLP-1誘導体、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)作動薬(例えば、Byetta<sup>TM</sup>、エキセンディン-3及びエキセンディン-4)、GLP-1受容体及びグルカゴン受容体共作動薬、グルカゴン受容体拮抗薬、GIP受容体拮抗薬、タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬(例えば、トロズスクエミン、ヒルチオサール抽出物)、SIRT-1活性化薬(例えばレセルバトロール)、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害薬(例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン及びサキサグリプチン)、インスリン分泌促進薬、GPR119作動薬、GPR40作動薬、TGR5作動薬、MNK2阻害薬、GOAT(グレリンO-アシルトランスフェラーゼ)阻害薬、脂肪酸酸化阻害薬、A2拮抗薬、c-junアミノ末端キナーゼ(JNK)阻害薬、インスリン、インスリン誘導体、速効性インスリン、吸入可能インスリン、経口インスリン、インスリン模倣薬、グリコーゲンホスホリラーーゼ阻害薬、VPAC2受容体作動薬及びグルコキナーゼ活性化薬が挙げられる。

好ましい抗糖尿病薬は、メトホルミン、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)作動薬(例えば、Byetta<sup>TM</sup>)、GLP-1受容体及びグルカゴン受容体共作動薬、ナトリウム-グルコース共輸送体(SGLT)阻害薬、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1(11-HSD1型)阻害薬及びDPP-IV阻害薬(例えばシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン及びサキサグリプチン)である。

## 【0072】

好ましくは、運動及び/又は食事制限と共に、本発明の化合物及び/又は場合により1種以上の追加治療薬と組み合わせて本発明の化合物を含む医薬組成物を投与する。

従って、別の態様では、本発明は、アセチルCoAカルボキシラーゼ、特にACC2の阻害によって影響を受け得るか又は媒介される疾患又は状態、特に前述及び後述の疾患又は状態の治療又は予防のための前述及び後述の1種以上の追加治療薬と組み合わせた本発明の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、患者のアセチルCoAカルボキシラーゼの阻害によって媒介される疾患又は状態の予防を含めた治療方法であって、該治療が必要な患者、好ましくはヒトに、治療的に有効な量の前述及び後述の1種以上の追加治療薬と組み合わせて治療的に有効な量の本発明の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

追加治療薬と組み合わせた本発明の化合物の使用は、同時又は時間差で行なってよい。

本発明の化合物と1種以上の追加治療薬が両方とも1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤と一緒に存在してよく、或いは2つの同一若しくは異なる製剤に別々に、例えば、いわゆるキットの一部として存在してよい。

10

20

30

40

50

結果として、別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、前述及び後述の1種以上の追加治療薬とを、場合により1種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

本発明のさらなる態様には、真菌の外寄生と闘うため及び／又はそれを阻止するため、或いは作物に有害な雑草、昆虫、又はコナダニ等の他の有害生物を防除するための作物保護薬としての本発明の化合物又はその塩の使用がある。本発明の別の態様は、植物病原性微生物、例えば植物病原性真菌を防除及び／又は阻止するための本発明の化合物又はその塩の使用に関する。従って、本発明の一態様は、殺真菌剤、殺虫剤、殺コナダニ剤及び／又は除草剤として使用するための式(I)の化合物又はその塩である。本発明の別の態様は、本発明の化合物を1種以上の適切な担体と一緒に含む農業用組成物に関する。本発明の別の態様は、本発明の化合物を少なくとも1種の追加殺真菌剤及び／又は全身獲得抵抗性誘発因子と組み合わせて1種以上の適切な担体と共に含む農業用組成物に関する。

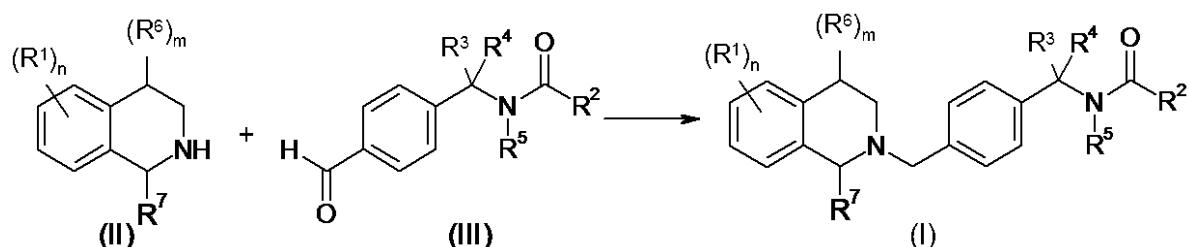
### 【0073】

#### 合成スキーム

一般式(I)の化合物は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、又は水素等の水素供与試薬を適用する酸性、塩基性又は中性条件下、環式アミン(II)とアルデヒド(III)の還元的アミノ化反応により調製可能である。

### 【0074】

#### 【化22】

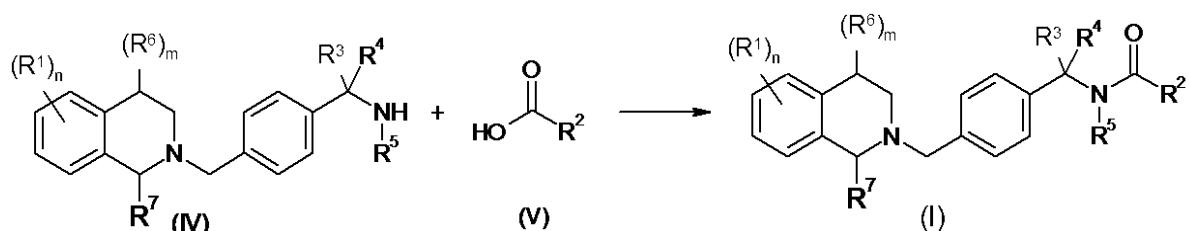


### 【0075】

或いは、一般式(I)の化合物は、例えば2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスファート(HATU)、1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロスファート及び2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロスファート(CIP)等のカップリング試薬で媒介されるカルボン酸(V)とアミン(IV)のアミドカップリング反応によって調製可能である。

### 【0076】

#### 【化23】

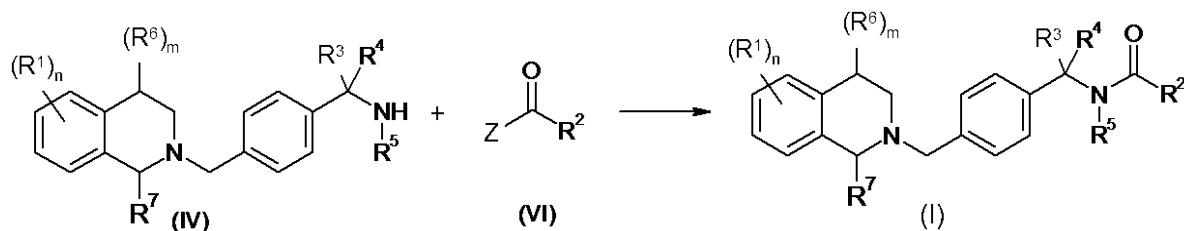


### 【0077】

或いは、一般式(I)の化合物は、塩化カルボニル又は酸無水物(VI)（式中、ZはCl又はO(C<sub>1-3</sub>-アルキル)）とアミン(IV)の反応によって調製可能である。

### 【0078】

## 【化24】

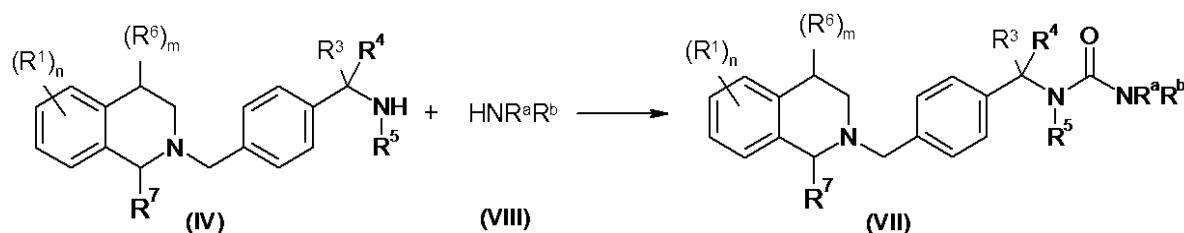


## 【0079】

一般式(VII)の化合物は、1,1'-カルボニルジイミダゾール又は1,1'-カルボニルジ(1,2,4-トリアゾール)等の尿素形成試薬を利用するアミン(VIII)とアミン(IV)の反応によって調製可能である。

## 【0080】

## 【化25】



10

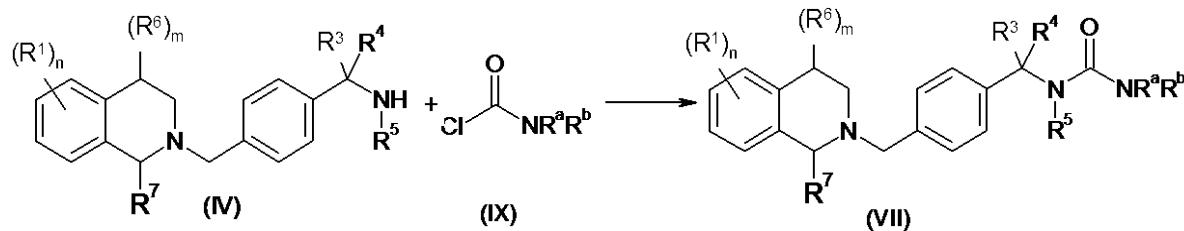
20

## 【0081】

或いは、一般式(VII)の化合物は、塩化カルバモイル(IX)とアミン(IV)の反応によって調製可能である。塩化カルバモイルの代わりにN-スクシンイミジル-N-アルキルカルバマート(alkylcarbamate)を使用することができる。

## 【0082】

## 【化26】



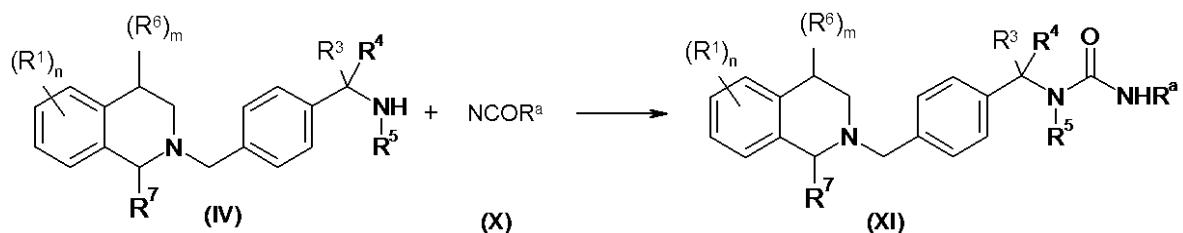
30

## 【0083】

一般式(XI)の化合物は、イソシアナート(X)とアミン(IV)の反応によって調製可能である。

## 【0084】

## 【化27】



40

## 【0085】

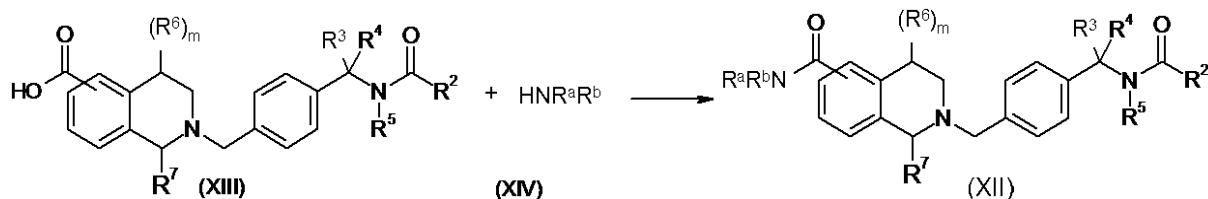
一般式(XII)の化合物は、例えば2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- $N,N,N',N'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、1-クロロ-N,N-2

50

-トリメチルプロペニルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート及び2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート(CIP)等のカップリング試薬で媒介されるカルボン酸(XIII)とアミン(XIV)のアミドカップリング反応によって調製可能である。

【0086】

【化28】

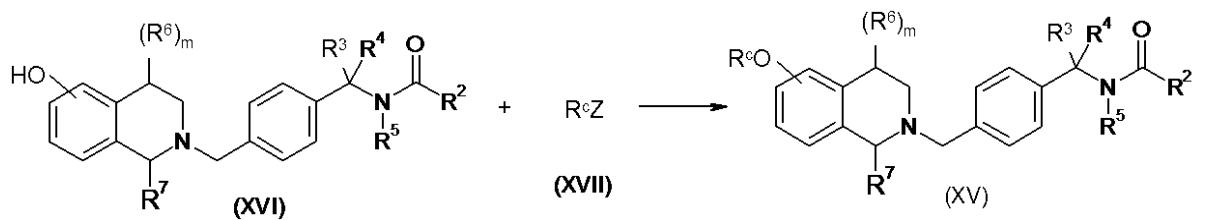


【0087】

一般式(XV)の化合物は、アルコール(XVI)とハロゲン化アルキル(alkyl halide)(XVII)（式中、Zは脱離基、例えばハロゲン原子又はスルホン酸基若しくはトリフラート基を表す）のアルキル化反応によって調製可能である。

【0088】

【化29】

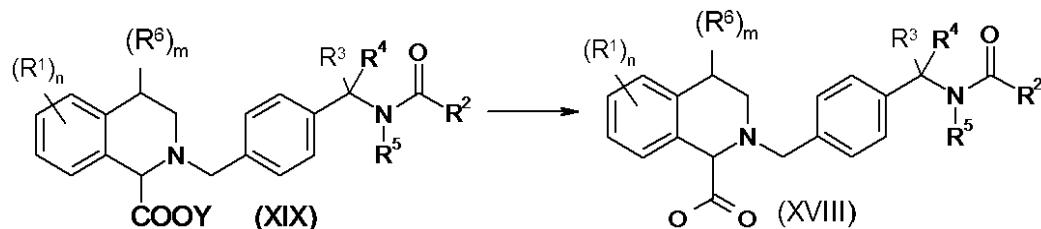


【0089】

一般式(XVIII)のカルボン酸は、酸性又は塩基性条件のどちらかを用いる水性条件下でのエステル(XIX)（式中、Yはアルキル基、例えばメチル又はエチルを表す）の加水分解によって調製可能である。

【0090】

【化30】

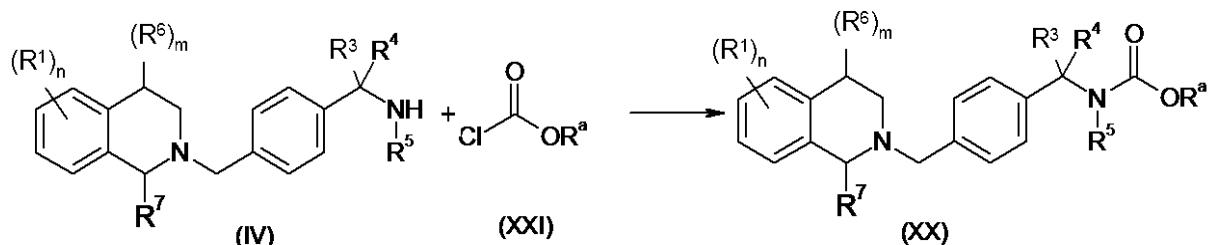


【0091】

一般式(XX)の化合物は、クロロギ酸エストル(XXI)とアミン(IV)の反応によって調製可能である。

【0092】

【化31】



【0093】

50

提示した合成経路は、保護基の使用に頼ることがある。例えば、存在する反応基、例えばヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノを反応中、通常の保護基で保護してよく、保護基は反応後に再び切断される。それぞれの官能基に適した保護基及びそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献に記載されている。

一般式Iの化合物は、前述したようにそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割可能である。従って、例えば、cis / trans混合物はそれらのcis及びtrans異性体に分割し、ラセミ化合物はそれらのエナンチオマーに分離することができる。

cis / trans混合物は、例えば、クロマトグラフィーによってそのcis及びtrans異性体に分割可能である。ラセミ体として存在する一般式Iの化合物は、それ自体既知の方法でそれらの光学鏡像体に分離可能であり、一般式Iの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的性質を利用することによって、それ自体既知の方法、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶法を用いてそれらのジアステレオマーに分割可能であり；その後得られた化合物がラセミ体である場合、それを上述したようにエナンチオマーに分割することができる。10

ラセミ体は、キラル相上のカラムクロマトグラフィーによって又は光学活性溶媒からの結晶化によって又は該ラセミ化合物と塩又はエステル若しくはアミド等の誘導体を形成する光学活性物質との反応によって分割するのが好ましい。塩は、塩基性化合物では鏡像異性的に純粋な酸で形成され、酸性化合物では鏡像異性的に純粋な塩基で形成可能である。ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性的に純粋な補助化合物、例えば、酸、それらの活性化誘導体、又はアルコールで形成される。このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的性質、例えば溶解度の差を利用することによって達成可能であり；適切な薬剤の作用によって純粋なジアステレオマー塩又は誘導体からフリーの鏡像体が遊離し得る。このような目的に一般的に用いられる光学活性酸並びに補助残基として利用可能な光学活性アルコールは当業者に知られている。20

上述したように、式Iの化合物は塩、特に医薬用途では医薬的に許容できる塩に変換可能である。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容できる塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を作ることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。

#### 【実施例】

#### 【0094】

#### 実験パート

下記実施例は、本発明を限定することなく本発明を説明することを目的とする。用語「周囲温度」及び「室温」を互換的に用いて約20 の温度を示す。

#### 【0095】

略語：

10

20

30

aq.	水性
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
BOC	tert-ブトキシカルボニル-
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
CDT	1, 1'-カルボニルジ(1, 2, 4-トリアゾール)
CIP	2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DCM	ジクロロメタン
デス・マーチンペルヨージナン	1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
Ex	実施例
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
MeOH	メタノール
Pd/C	活性炭上パラジウム
r. t.	室温(約20°C)
sat.	飽和した
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
THP	テトラヒドロピラン
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート

〔 0 0 9 6 〕

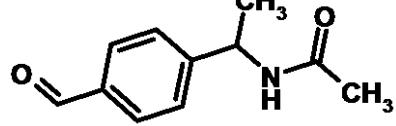
## 出発化合物の調製

## 实施例1

N-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド

【 0 0 9 7 】

【化 3 2】



【 0 0 9 8 】

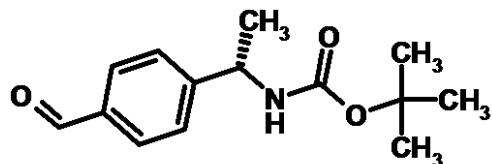
米国特許6455528, 2002に記載。

実施例11

[ (S)-1-(4-ホルミル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【 0 0 9 9 】

## 【化33】



## 【0100】

WO 2008/81910に記載。

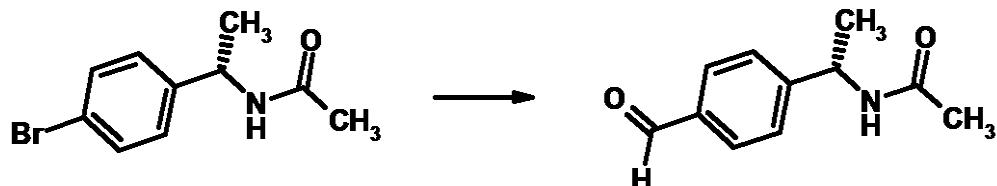
## 実施例III

(S)-N-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド

10

## 【0101】

## 【化34】



## 【0102】

300mLのTHF中の20.0g(74.3mmol)の(S)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)アセトアミド(WO 2012/01107)に75.0mL(187mmol)のN-ブチルリチウム(THF中2.5M)を-78℃で滴加し、1時間攪拌する。混合物に-78℃で10.0mL(124mmol)のDMFを滴加して2時間攪拌する。その後にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えてEtOAcで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発により濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM)で精製する。

20

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (M=191.2g/mol)

ESI-MS: 192 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>: 0.50 (シリカゲル、MeOH:DCM、1:10)

## 【0103】

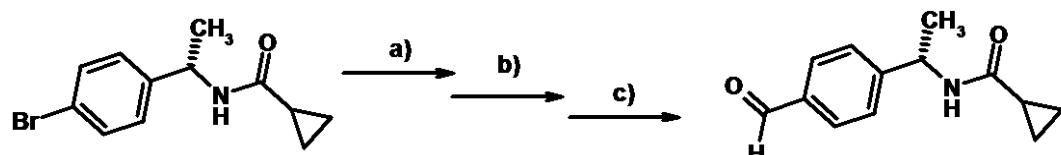
## 実施例IV

(S)-シクロプロパンカルボン酸[1-(4-ホルミル-フェニル)-エチル]-アミド

30

## 【0104】

## 【化35】



## 【0105】

a) 40mLのMeOH中の5.0g(19mmol)の(S)-シクロプロパンカルボン酸[1-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-アミド(WO 2012/01107)に125mg(0.600mmol)の酢酸パラジウム(II)、620mg(1.10mmol)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン及び4.6g(56mmol)の酢酸ナトリウムを加える。混合物を100℃及び5パールのCO雰囲気で一晩攪拌する。その時間後、混合物をセライト上で濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；勾配ヘキサン/EtOAc 1:0~1:4)で精製して所望生成物を得る。

40

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M=247.2g/mol)

ESI-MS: 248 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.72分(方法A)

b) 20mLのTHF中の1.95g(7.89mmol)の4-[1-(S)-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-エチル]-安息香酸メチルエステルを685mg(31.6mmol)の水素化ホウ素リチウムにゆっくり加えて50℃で一晩攪拌する。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を添加して反応をクエンチし、EtOAcで3回抽

50

出する。有機層を混ぜ合わせ、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

$C_{13}H_{17}NO_2$  ( $M=219.3\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 220 [ $M+H]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.74分 (方法B)

c) 20mLのアセトン中の1.20g(5.47mmol)の(S)-シクロプロパンカルボン酸[1-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-アミドに2.38g(27.4mmol)の二酸化マンガンを加えて攪拌を室温で一晩続ける。混合物をセライト上で濾過し、濾液を蒸発により濃縮して所望生成物を得る。

$C_{13}H_{15}NO_2$  ( $M=217.3\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 218 [ $M+H]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.65分 (方法B)

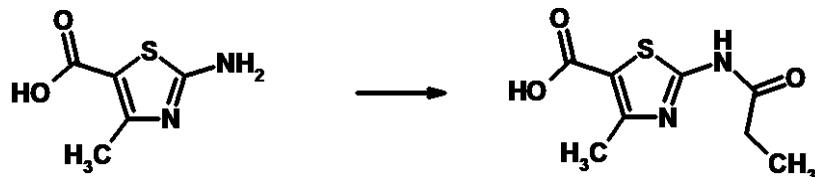
【0106】

実施例V

4-メチル-2-プロピオニルアミノ-チアゾール-5-カルボン酸

【0107】

【化36】



10

20

【0108】

90mLのプロピオン酸中の13.4g(84.7mmol)の2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸及び35.8mL(279mmol)の無水プロピオン酸を100℃で一晩攪拌する。結果として生じる混合物を室温に冷まし、200mLの水を加えて30分間攪拌する。沈殿物を濾別し、200mLの水で処理する。30分間の攪拌後、沈殿物を濾別し、水で洗浄し、50℃で乾燥させる。

$C_8H_{10}N_2O_3S$  ( $M=214.2\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 215 [ $M+H]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.68分 (方法J)

【0109】

30

実施例VI

(R)-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボン酸

【0110】

【化37】



【0111】

40mL(0.27mol)の(R)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミンを250mLのACN中の33g(0.27mol)の2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸に加える。室温での一晩の攪拌後に沈殿物を濾別し、ACNから再結晶させる(3×)。沈殿物を150mLのDCMに溶かして100mLのHCl水溶液( $c=1\text{ mol/L}$ )で抽出する。水層を分離し、DCMで3回抽出する。有機層を合わせ、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

$C_4H_4F_2O_2$  ( $M=122.1\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 121 [ $M-H]$

$R_t$  (GC): 26.1分 (方法K)

【0112】

実施例VII

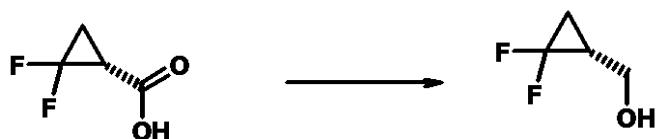
((R)-2,2-ジフルオロ-シクロプロピル)-メタノール

40

50

【0113】

【化38】



【0114】

100mLのTHF中の7.2g(59mmol)の(R)-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボン酸を0℃に冷却し、35mL(77mmol)の水素化アルミニウムリチウム溶液(2-メチルテトラヒドロフラン中2.2M)を滴加する。室温での一晩の攪拌後に反応混合物を0℃に冷却し、3mLの水と3mLのNaOH水溶液(c=4mol/L)を加えてゆっくりクエンチする。結果として生じる混合物を30分間攪拌し、濾過し、THFで洗浄し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をEt<sub>2</sub>Oに加え、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_4H_4F_2O$ (M=108.1g/mol) $R_t$  (GC): 15.4分(方法K)

【0115】

実施例VIII

(S)-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボン酸

【0116】

【化39】



【0117】

14.9g(98.3mmol)の(S)-4-メトキシ-2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸に加える。室温での一晩の攪拌後に沈殿物を濾別し、ACNから再結晶させる(3×)。沈殿物を60mLのDCMに加え、31mLのHCl水溶液(c=1mol/L)で抽出する。水層を分離し、DCMで3回抽出し、有機層を混ぜ合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_4H_4F_2O_2$ (M=122.1g/mol)ESI-MS: 121 [M-H]<sup>-</sup> $R_t$  (GC): 27.3分(方法K)

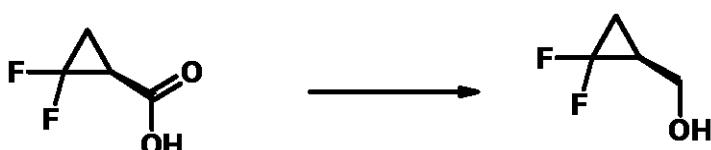
【0118】

実施例IX

((S)-2,2-ジフルオロ-シクロプロピル)-メタノール

【0119】

【化40】



【0120】

10mLのTHF中の3.6g(29mmol)の(S)-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボン酸を0℃に冷却する。38mL(38mmol)の水素化アルミニウムリチウム溶液(THF中1.0M)をゆっくり加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物を0℃に冷却し、2mLの水、2mLのNaOH水溶液(c=4mol/L)及び8mLの水を添加してクエンチする。結果として生じる混合物を30分間攪拌し、セライト/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。

10

20

30

40

50

$C_4H_4F_2O$  ( $M=108.1g/mol$ )

$R_t$  (GC): 15.7分 (方法K)

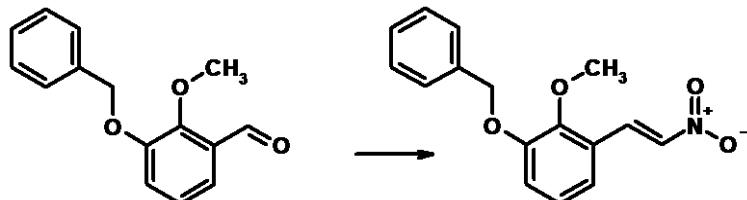
【0 1 2 1】

実施例X

1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-3-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン

【0 1 2 2】

【化4 1】



10

【0 1 2 3】

30mLのAcOH中の4.46g(18.4mmol)の3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒド(CN 102451178参照)、2.96mL(55.2mmol)のニトロメタン及び1.42g(18.4mmol)の酢酸アンモニウムを100℃で一晩攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、20mLのMeOH及び6mLの水を加えてクエンチする。室温での1時間の攪拌後、沈殿物を濾別し、40℃で乾燥させる。

$C_{16}H_{15}NO_4$  ( $M=285.3g/mol$ )

ESI-MS: 286 [M+H]<sup>+</sup>

20

$R_t$  (HPLC): 1.01分 (方法A)

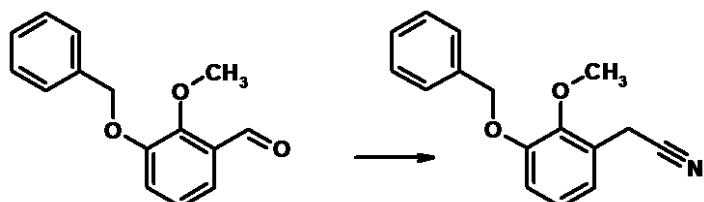
【0 1 2 4】

実施例XI

(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル

【0 1 2 5】

【化4 2】



30

【0 1 2 6】

30mLの1,2-ジメトキシエタン中の9.3g(83mmol)のカリウムtert-ブトキシドを-30℃に冷却する。30mLの1,2-ジメトキシエタン中の9.1g(45mmol)のトルエン-4-スルホニルメチルイソシアニドをゆっくり加え、結果として生じる混合物を-50℃に冷却する。80mLの1,2-ジメトキシエタン中の10.0g(41.3mmol)の3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒド(CN 102451178参照)の混合物を30分以内で加えて-50℃で2時間攪拌する。その時間後に60mLのMeOHを加え、還流下で2時間攪拌する。混合物を室温に冷まし、水で希釈し、DCMで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；シクロヘキサン/EtOAc 4:1)で精製して所望生成物を得る。

40

$C_{16}H_{15}NO_2$  ( $M=253.3g/mol$ )

ESI-MS: 254 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 1.09分 (方法B)

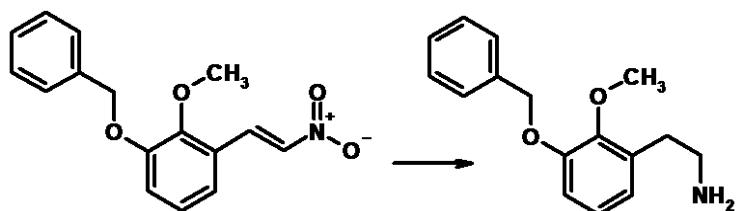
【0 1 2 7】

実施例XII

2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン

【0 1 2 8】

## 【化43】



## 【0129】

13.6mL(32.6mmol)の水素化アルミニウムリチウム溶液(THF中2.4M)に0<sup>°</sup>で20mLのTHF中の4.20g(14.8mmol)の1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-3-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(実施例X)を滴加する。0<sup>°</sup>での2時間の攪拌後、0.59mL(33mmol)の水、8.20mL(32.6mmol)のNaOH水溶液(c=4mol/L)及び1.80mL(97.9mmol)の水を加えて反応混合物をクエンチする。結果として生じる混合物を20分間攪拌し、セライト/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で濾過する。濾液を蒸発により濃縮し、残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH)で精製する。HPLC後、ACNを真空中で除去し、水層をEtOAcで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M=257.3g/mol)

ESI-MS: 258 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.89分(方法A)

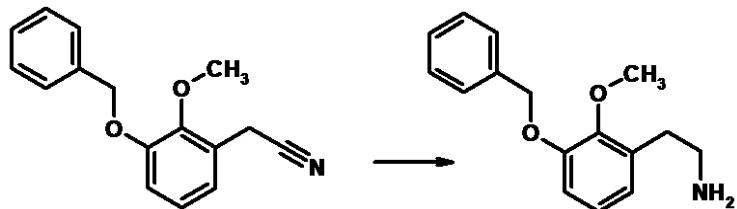
## 【0130】

## 実施例XIII

2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン

## 【0131】

## 【化44】



## 【0132】

100mLのメタノールアンモニア(c=7mol/L)中の7.7g(34mmol)の(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-アセトニトリル(実施例XI)を、250mgのラネーニッケルを用いて水素化(3バール、室温)する。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M=257.3g/mol)

ESI-MS: 258 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.89分(方法A)

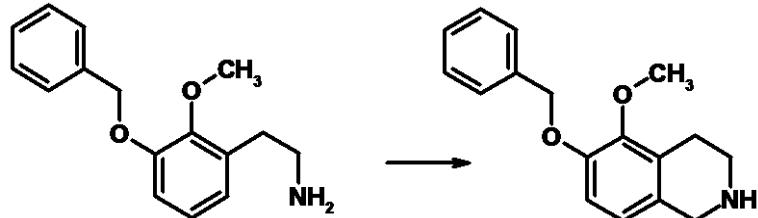
## 【0133】

## 実施例XIV

2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン

## 【0134】

## 【化45】



## 【0135】

80mLのDCM中の7.8g(30mmol)の2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン

10

20

30

40

50

ン及び3.4mL(46mmol)のホルムアルデヒド(水中37%溶液)に4.7mL(61mmol)のTFAをゆっくり加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて反応を中和し、DCMで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、NaCl飽和水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M=269.3g/mol)

ESI-MS: 270 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.87分(方法A)

【0136】

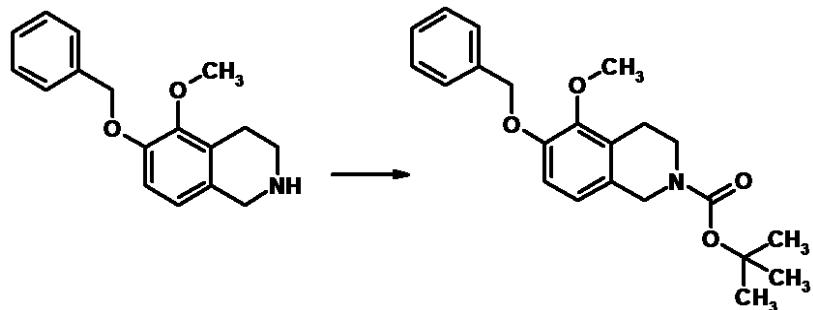
実施例XV

6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

【0137】

【化46】



20

【0138】

60mLのTHF/30mLの水中の8.2g(30mmol)の6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例XIV)に5.1mL(37mmol)のTEAと8.0g(37mmol)の二炭酸ジ-tert-ブチルを加える。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌する。水を加え、EtOAcで混合物を抽出する。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；勾配DCM:MeOH 100:0 ~ 95:5)で精製して所望生成物を得る。

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (M=369.5g/mol)

30

ESI-MS: 314 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.09分(方法A)

【0139】

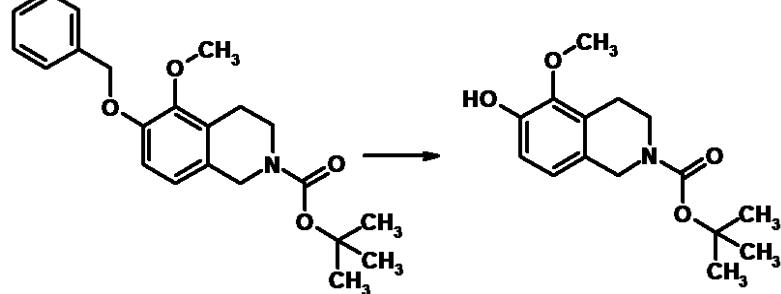
実施例XVI

6-ヒドロキシ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエス

テル

【0140】

【化47】



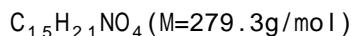
40

【0141】

150mLのTHF中の7.8g(21mmol)の6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XV)を、250mgのPd/C(10%)を用いて水素

50

化(3バール、室温)する。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去し、残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>)で精製する。HPLC後、ACNを真空中で除去し、水層をEtOAcで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 225 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.82分(方法A)

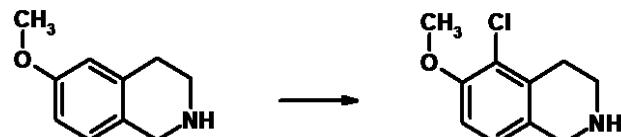
【0142】

実施例XVII

5-クロロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

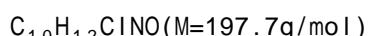
【0143】

【化48】



【0144】

30mLのAcOH中の5.0g(31mmol)の6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを0に冷却し、2.7mL(34mmol)の塩化スルフリルをゆっくり加える。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を真空中で除去し、残渣をトルエン/ACN(1:1)で処理する。沈殿物を濾別し、真空中40で乾燥させる。



ESI-MS: 198 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.73分(方法A)

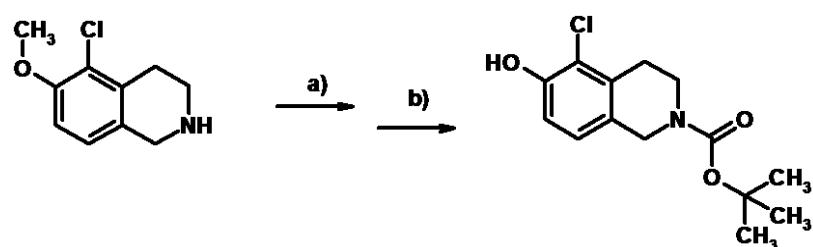
【0145】

実施例XVIII

5-クロロ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

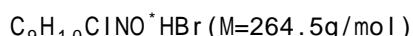
【0146】

【化49】



【0147】

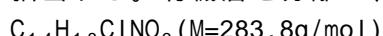
a)20mLの臭化水素酸(水中48%溶液)中の2.7g(14mmol)の5-クロロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例XVII)を100で一晩攪拌する。沈殿物を濾別し、室温で一晩乾燥させる。



ESI-MS: 184 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.15分(方法A)

b)20mLのTHF/10mLの水中の3.6g(14mmol)の5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-オール臭化水素酸塩に3.8mL(27mmol)のTEAと3.6g(16mmol)の二炭酸ジ-tert-ブチルを加える。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌する。水を加えて混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 282 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.71分(方法A)

10

20

30

40

50

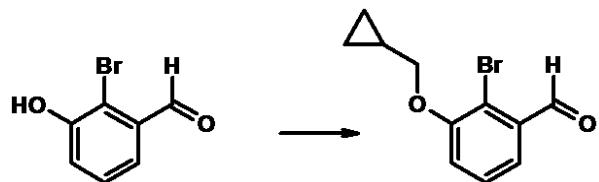
【0148】

実施例XIX

5-ブロモ-6-シクロプロピルメトキシ-ベンズアルデヒド

【0149】

【化50】



10

【0150】

3mLのDMF中の300mg(1.49mmol)の2-ブロモ-3-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド、302mg(2.24mmol)の(ブロモメチル)シクロプロパン及び412mg(2.99mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩攪拌する。その後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> (M=255.1g/mol)ESI-MS: 255 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 0.96分(方法A)

【0151】

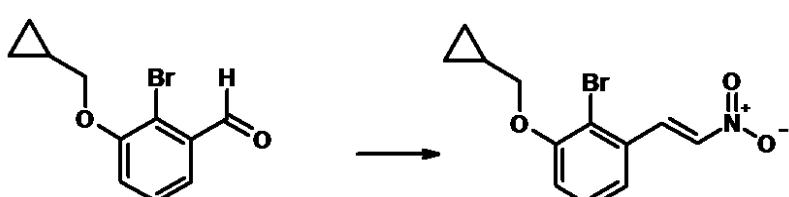
20

実施例XX

2-ブロモ-1-シクロプロピルメトキシ-3-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン

【0152】

【化51】



30

【0153】

1.2mLのAcOH中の380mg(1.49mmol)の5-ブロモ-6-シクロプロピルメトキシ-ベンズアルデヒド(実施例XIX)、239 μL(4.47mmol)のニトロメタン及び115mg(1.49mmol)の酢酸アンモニウムを100℃で2時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、4mLのMeOH及び0.9mLの水を加えてクエンチする。室温での1時間の攪拌後に沈殿物を濾別し、40℃で乾燥させる。

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub> (M=298.1g/mol)ESI-MS: 298 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 1.02分(方法A)

【0154】

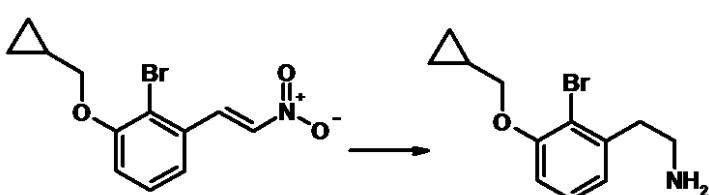
40

実施例XXI

2-(2-ブロモ-3-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-エチルアミン

【0155】

【化52】



【0156】

50

0.92mL(2.2mmol)の水素化アルミニウムリチウム溶液(THF中2.4M)を0℃で5mLのTHF中300mg(1.01mmol)の2-ブロモ-1-シクロプロピルメトキシ-3-(2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(実施例XX)に滴加する。0℃での2時間の搅拌後に36μL(2.0mmol)の水、0.50mL(2.0mmol)のNaOH水溶液(c=4mol/L)及び0.11mL(6.0mmol)の水を加えて反応混合物をクエンチする。結果として生じる混合物を20分間搅拌し、セライト/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をHPLC(ACN/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ )で精製する。

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  ( $M=270.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 270 [ $\text{M}+\text{H}]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.88分(方法A)

【0157】

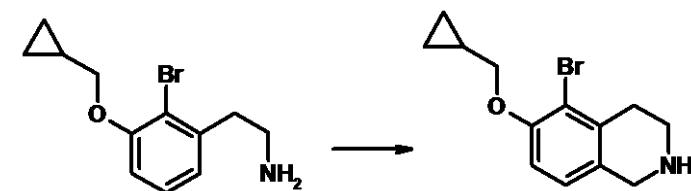
10

実施例XXII

5-ブロモ-6-シクロプロピルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0158】

【化53】



20

【0159】

2mLのDCM中の40mg(0.15mmol)の2-(2-ブロモ-3-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-エチルアミン(実施例XXI)及び17μL(0.22mmol)のホルムアルデヒド(水中37%溶液)にゆっくり23μL(0.30mmol)のTFAを加え、結果として生じる混合物を室温で一晩搅拌する。反応混合物を蒸発により濃縮する。

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}$  ( $M=282.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 282 [ $\text{M}+\text{H}]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.90分(方法A)

【0160】

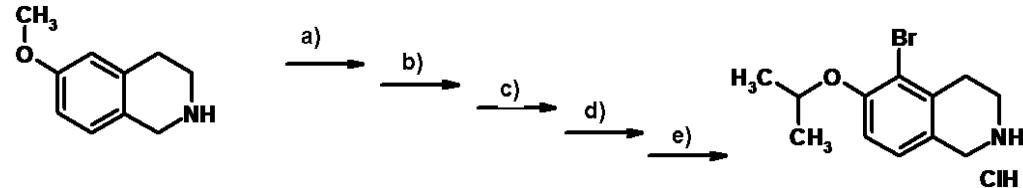
30

実施例XXIII

5-ブロモ-6-イソプロポキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン塩酸塩

【0161】

【化54】



【0162】

40

a) 15mLのAcOH中の1.6g(6.1mmol)の6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンに0.34mL(6.7mmol)の臭素を加えて混合物を室温で3時間搅拌する。沈殿物を濾別し、室温で乾燥させる。

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}$  ( $M=242.1\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 242 [ $\text{M}+\text{H}]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.74分(方法A)

b) 5mLの臭化水素酸(水中48%溶液)中の880mg(3.64mmol)の5-ブロモ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを100℃で一晩搅拌する。結果として生じる混合物を室温に冷まし、沈殿物を濾別し、室温で乾燥させる。

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO} \cdot \text{HBr}$  ( $M=309.0\text{g/mol}$ )

50

ESI-MS: 228 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.20分(方法A)

c) 8mLのTHF/4mLの水中の650mg(2.10mmol)の5-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-オール臭化水素酸塩に733 μL(5.26mmol)のTEAと551mg(2.53mmol)の二炭酸ジ-tert-ブチルを加える。結果として生じる混合物を室温で4時間搅拌する。水を加えて混合物をEtOAcで抽出する。有機層を蒸発により濃縮し、残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH)で精製する。

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>(M=328.2g/mol)

ESI-MS: 272 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.72分(方法A)

d) 3mLのDMF中の200mg(0.609mmol)の5-プロモ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル、112mg(0.914mmol)の2-プロモプロパン及び168mg(1.22mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩搅拌する。その時間後に反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH)で精製する。

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>(M=370.3g/mol)

ESI-MS: 314 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.13分(方法A)

e) 5mLのジオキサン中の190mg(0.513mmol)の5-プロモ-6-イソプロポキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルにジオキサン中のHCl溶液(c=4mol/L)513 μL(2.05mmol)を加える。室温での一晩の搅拌後に反応混合物をDIPEで処理する。沈殿物を濾別し、40℃で乾燥させる。

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sup>+</sup>HCl(M=306.6g/mol)

ESI-MS: 270 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.88分(方法A)

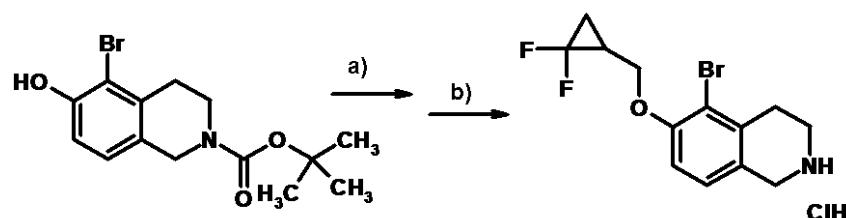
【0163】

#### 実施例XXIV

5-プロモ-6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩

【0164】

【化55】



【0165】

a) 3mLのDMF中の180mg(0.548mmol)の5-プロモ-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XIII参照)、94mg(0.91mmol)の1-プロモメチル-2,2-ジフルオロシクロプロパン及び152mg(1.10mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩搅拌する。その時間後に反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH)で精製する。

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>(M=418.3g/mol)

ESI-MS: 362 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.09分(方法A)

b) 3mLのジオキサン中の165mg(0.394mmol)の5-プロモ-6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルにジオキサン中のHCl溶液(c=4mol/L)394 μL(1.58mmol)を加える。室温での一晩の搅拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別し、40℃で乾燥させる。

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sup>+</sup>HCl(M=354.6g/mol)

10

20

30

40

50

ESI-MS: 318 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.86分(方法A)

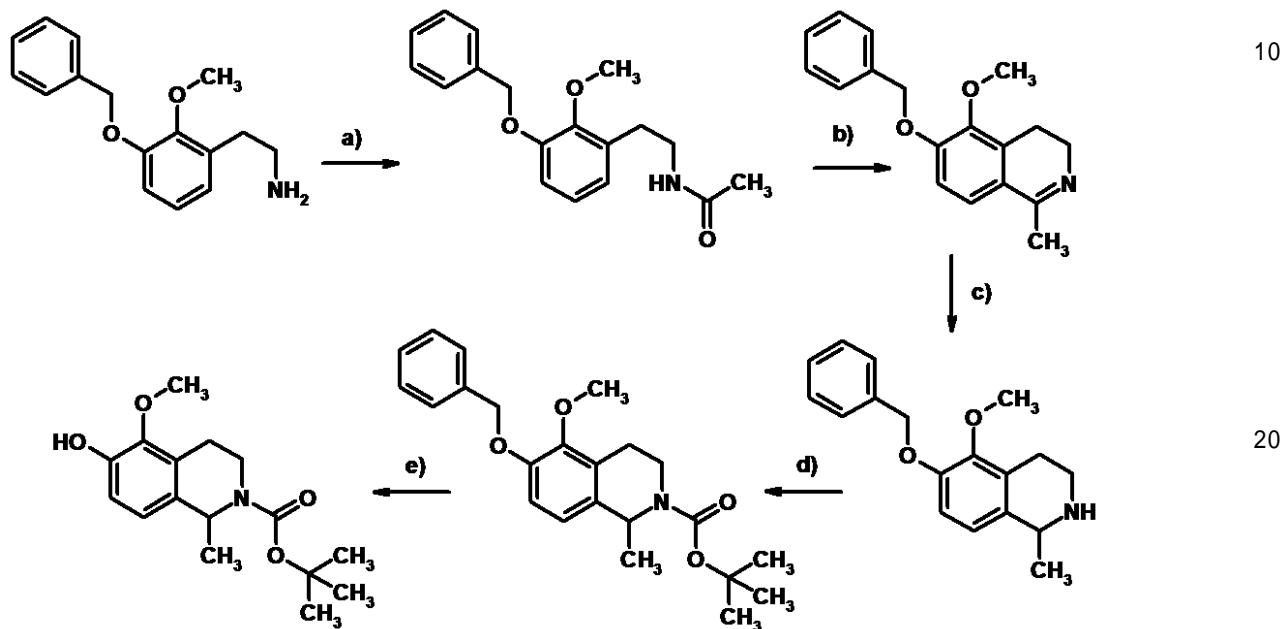
【0166】

実施例XXV

6-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0167】

【化56】



【0168】

a) 40mLのDCM中の3.2g(12mmol)の2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチルアミン(実施例XIII)及び2.6mLのTEA(19mmol)にゆっくり1.2mL(13mmol)の無水酢酸を加える。室温での2時間の搅拌後、水を加えて反応混合物をクエンチし、DCMで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_{18}H_{21}NO_3$  ( $M=299.4g/mol$ )ESI-MS: 300 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.99分(方法B)

b) 40mLのDCM中の3.7g(12mmol)のN-[2-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシ-フェニル)-エチル]-アセトアミドに5.7g(27mmol)の五塩化リンを少しずつ加えて混合物を室温で2時間搅拌する。100mLの水を加えて搅拌を30分間続ける。その時間後に混合物をDCMで3回抽出し、混ぜ合わせ水層をNaOH水溶液( $c=4mol/L$ )でアルカリ性にする。水層をDCMで3回抽出し、混ぜ合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_{18}H_{19}NO_2$  ( $M=281.3g/mol$ )ESI-MS: 282 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.80分(方法B)

c) 40mLのMeOH中の3.5g(12mmol)の6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-イソキノリンに1.4g(37mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを0°で少しずつ加えて混合物を2時間搅拌する。その後、水を加えて混合物をEtOAcで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_{18}H_{21}NO_2$  ( $M=283.4g/mol$ )ESI-MS: 284 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.91分(方法A)

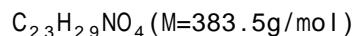
d) 30mLのTHF/15mLの水中の3.0g(11mmol)の6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンに1.8mL(13mmol)のTEAと2.8g(13mmol)の二炭酸ジ-tert-

30

40

50

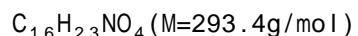
ブチルを加える。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌する。水を加え、EtOAcで混合物を抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；勾配DCM:MeOH 100:0 95:5)で精製する。



ESI-MS: 328 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.28分(方法A)

e) 150mLのTHF中の2.4g(6.3mmol)の6-ベンジルオキシ-5-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを、150mgのPd/C(10%)を用いて水素化する(3バール、室温)。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 238 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.05分(方法B)

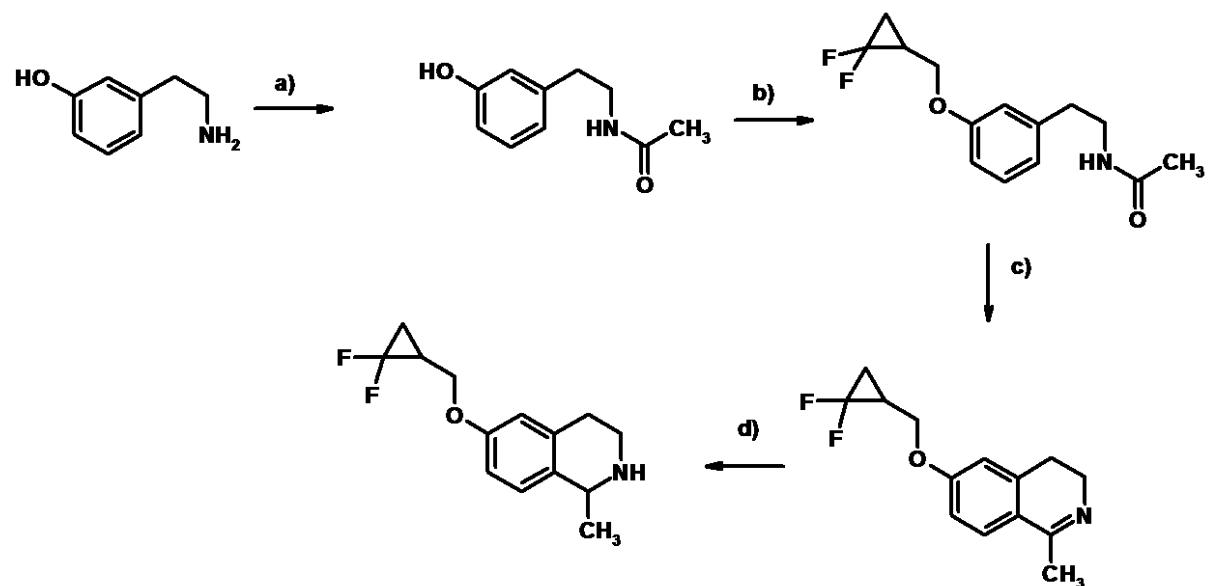
【0169】

実施例XXVI

6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

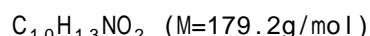
【0170】

【化57】



【0171】

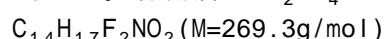
a) 6.7mLのDCM中の500mg(3.65mmol)の3-(2-アミノ-エチル)-フェノール及び0.77mL(5.5mmol)のTEAに0℃で0.36mL(3.8mmol)の無水酢酸をゆっくり加える。室温での2時間の攪拌後、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて混合物をDCMで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 180 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.65分(方法B)

b) 1.5mLのDMF中の100mg(0.558mmol)のN-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチル]-アセトアミド、114mg(0.670mmol)の1-ブロモメチル-2,2-ジフルオロシクロプロパン及び154mg(1.12mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩攪拌する。その時間後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 270 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.78分(方法A)

c) 2mLのDCM中の100mg(0.371mmol)のN-{2-[3-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ

40

50

) - フェニル] - エチル} - アセトアミドに 170mg (0.816mmol) の五塩化リンを少しずつ加えて混合物を室温で一晩攪拌する。その時間後、反応混合物をゆっくり水中に注ぎ、DCMで抽出する。水層を NaOH 水溶液 ( $c=4\text{mol/L}$ ) でアルカリ性にして DCM で抽出する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$  ( $M=251.3\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 252 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.85 分 (方法 A)

d) 2mLのMeOH中の82mg(0.33mmol)の6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-イソキノリンに35mg(0.93mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを0°で少しずつ加えて混合物を2時間攪拌する。その時間後、水を加えて混合物を EtOAc で3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。  
10

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$  ( $M=253.3\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 254 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.87 分 (方法 A)

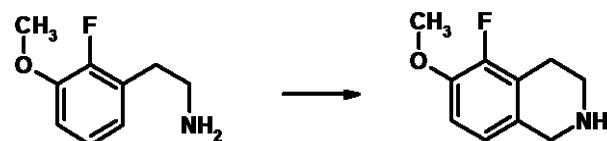
【0172】

実施例 XXVII

5-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0173】

【化58】



【0174】

10mLのDCM中の1.0g(5.9mmol)の2-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-エチルアミン及び0.66mL(8.9mmol)のホルムアルデヒド(水中37%溶液)に0.91mL(12mmol)のTFAをゆっくり加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH) で精製する。  
20

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}$  ( $M=181.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 182 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.70 分 (方法 A)

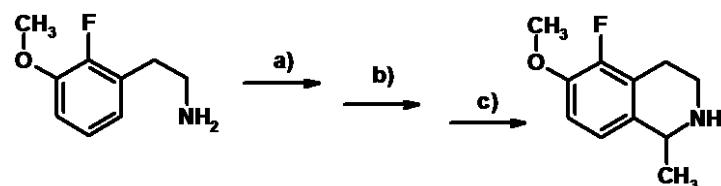
【0175】

実施例 XXVIII

5-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン

【0176】

【化59】



【0177】

a) 7mLのDCM中の500mg(2.96mmol)の2-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-エチルアミン及び622 μL(3.10mmol)のTEAに293 μL(3.83mmol)の無水酢酸を0°でゆっくり加えて攪拌を2時間続ける。その後、水を添加して反応混合物をクエンチし、DCMで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。  
40

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> ( $M=211.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 212 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.64 分 (方法 A)

b) 8mLのDCM中の520mg(2.46mmol)のN-[2-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-

10

20

30

40

50

アセトアミドに1.13g(5.41mmol)の五塩化リンを少しづつ加えて混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後、反応混合物をゆっくり100mLの水中に注ぎ、攪拌を30分間続ける。その後、混合物をDCMで3回抽出し、水層をNaOH水溶液( $c=4\text{mol/L}$ )でアルカリ性にする。水層をDCMで3回抽出し、混ぜ合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}$  ( $M=193.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 194 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.61分(方法B)

c) 5mLのMeOH中の320mg(1.60mmol)の5-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロ-イソキノリンに182mg(4.81mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを0℃で少しづつ加えて攪拌を2時間続ける。水を加えて反応をクエンチし、混合物をEtOAcで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。  
10

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$  ( $M=195.2\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 196 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.71分(方法A)

【0178】

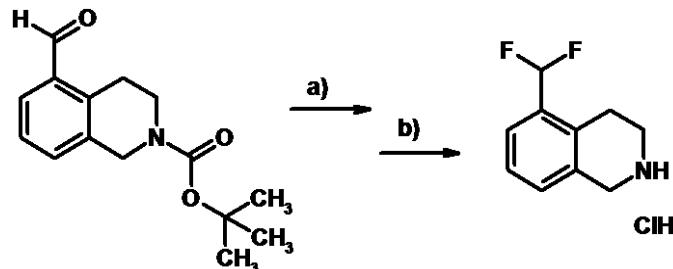
#### 実施例XXIX

##### 実施例XXIX.1

5-ジフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩

【0179】

【化60】



【0180】

a) 5mLのDCM中の1.0g(3.8mmol)の5-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(Bioorg. Med. Chem. 17, 2009, 7850)にゆっくり853 μL(6.51mmol)のDASTと44 μL(0.77mmol)のEtOHを加える(プラスチックバイアル内での反応)。反応混合物を室温で一晩攪拌する。その後に $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液を加えて反応混合物をクエンチし、DCMで抽出する。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去し、残渣をHPLC(ACN/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ )で精製する。  
30

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2$  ( $M=283.3\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 228 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 1.00分(方法A)

b) 3mLのジオキサン中の550mg(1.94mmol)の5-ジフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルに1.94mL(7.76mmol)のジオキサン中HCl溶液( $c=4\text{mol/L}$ )を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別して40℃で乾燥させる。  
40

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}^+\text{HCl}$  ( $M=219.7\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 184 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.71分(方法A)

実施例XXIX.1に類似して下記化合物を調製する。

【0181】

## 【化61】

Ex.	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XXIX. 1			184 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (A)
XXIX. 2			184 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (A)

10

## 【0182】

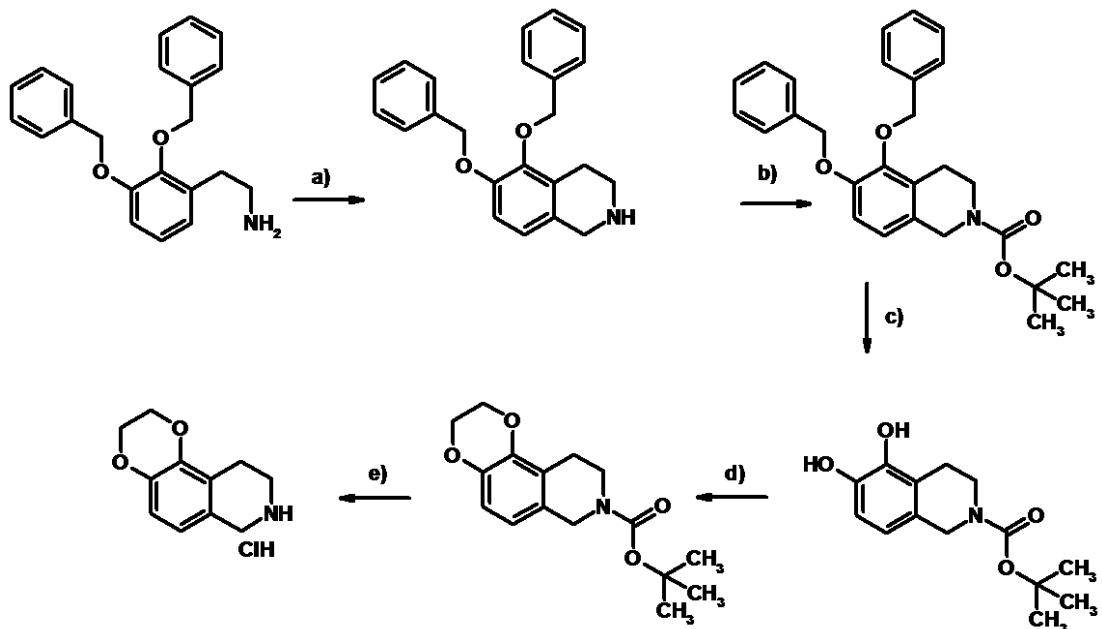
## 実施例XXX

2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1,4-ジオキサ-7-アザ-フェナントレン塩酸塩

20

## 【0183】

## 【化62】



30

## 【0184】

40

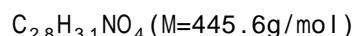
a) 10mLのDCM中の1.3g(3.9mmol)の2-(2,3-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エチルアミン(Chimie therapeutique 8, 1973, 308)と0.44mL(8.8mmol)のホルムアルデヒド(水中37%溶液)に0.60mL(7.8mmol)のTFAをゆっくり加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて反応を中和してDCMで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M=345.4g/mol)ESI-MS: 346 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 1.05分(方法A)

b) 5mLのTHF/2.5mLの水中の1.2g(3.5mmol)の5,6-ビス-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンに0.97mL(7.0mmol)のTEAと0.91g(4.2mmol)の二炭酸ジ-tert-ブチル

50

を加える。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌する。その時間後に水を加えて反応混合物をクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

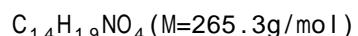


ESI-MS: 390 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.18分(方法A)

c) 10mLのTHF中の500g(1.12mmol)の5,6-ビス-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを、30mgのPd/C(10%)を用いて水素化する(3バル、室温)。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>H)で精製する。

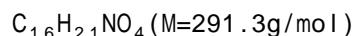
10



ESI-MS: 264 [M-H]<sup>-</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.70分(方法A)

d) 3mLのDMF中の250mg(0.942mmol)の5,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル、530mg(2.83mmol)の1,2-ジプロモエタン及び520mg(3.77mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩攪拌する。その後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH)で精製する。



ESI-MS: 236 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

20

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.97分(方法A)

e) 3mLのジオキサン中の110mg(0.378mmol)の2,3,5,8-テトラヒドロ-6H-1,4-ジオキサ-7-アザ-フェナントレン-7-カルボン酸tert-ブチルエステルに1.94mL(7.76mmol)のジオキサン中HCl溶液(c=4mol/L)を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別して40℃で乾燥させる。



ESI-MS: 192 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.65分(方法A)

【0185】

実施例XXXI

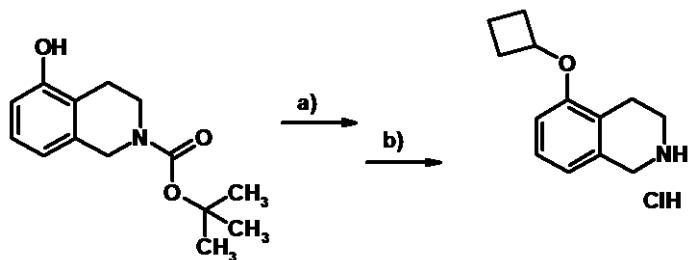
30

実施例XXXI.1(一般経路)

5-シクロプトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩

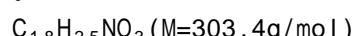
【0186】

【化63】



【0187】

a) 5mLのDMF中の300mg(1.20mmol)の5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル、243mg(1.81mmol)のシクロプチルプロミド及び332mg(2.41mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩攪拌する。その後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。残渣をHPLCで精製する。



ESI-MS: 248 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

40

50

$R_t$  (HPLC): 1.12分(方法A)

b) 5mLのジオキサン中の475mg(1.57mmol)の5-シクロプロトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルに1.57mL(6.26mmol)のジオキサン中HCl溶液( $c=4\text{mol/L}$ )を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別して40℃で乾燥させる。

$C_{13}H_{17}NO^+HCl$  ( $M=239.7\text{g/mol}$ )

ESI-MS: 204 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.89分(方法A)

実施例XXXI.1に類似して下記化合物を調製する。

【0188】

【化64】

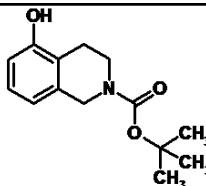
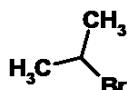
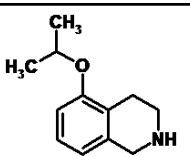
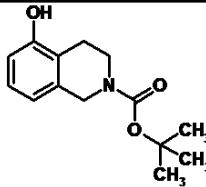
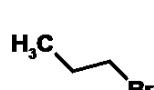
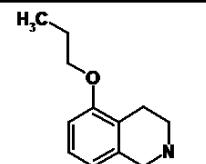
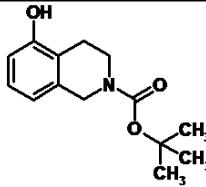
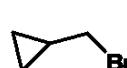
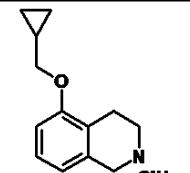
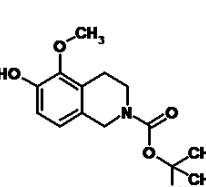
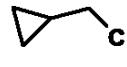
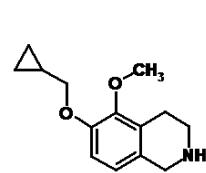
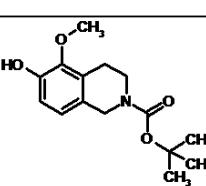
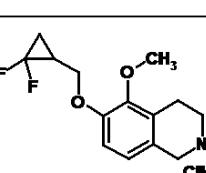
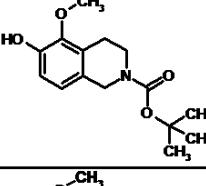
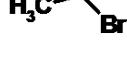
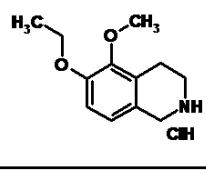
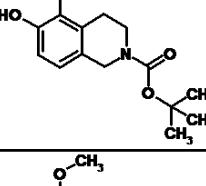
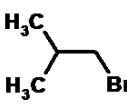
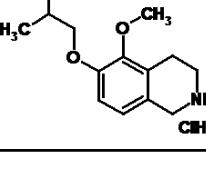
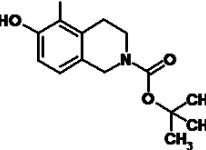
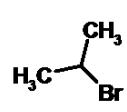
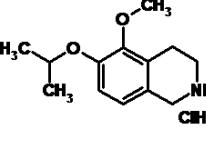
10

Ex.	出発物質	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XXXI. 1				204 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
XXXI. 2				206 [M+H] <sup>+</sup>	0.93 (A)
XXXI. 3				204 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)
XXXI. 4				214 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (A)
XXXI. 5				218 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
XXXI. 6				204 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (A)

20

30

40

XXXI. 7				192 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (A)
XXXI. 8				192 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (B)
XXXI. 9				204 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (A)
XXXI. 10				234 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (B)
XXXI. 11				270 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)
XXXI. 12				208 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (A)
XXXI. 13				236 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (B)
XXXI. 14				222 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (B)

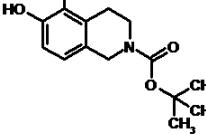
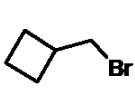
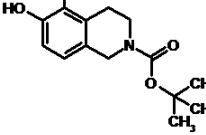
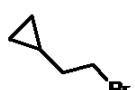
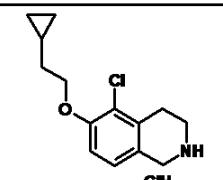
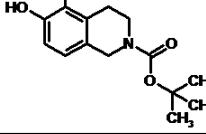
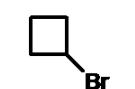
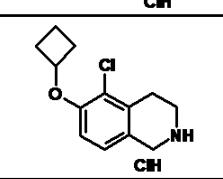
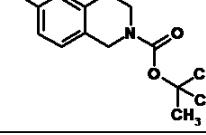
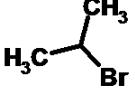
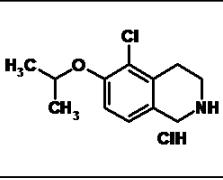
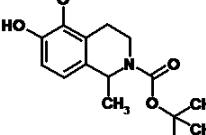
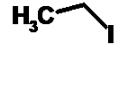
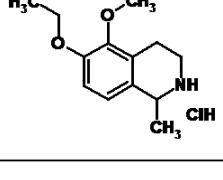
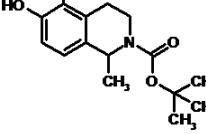
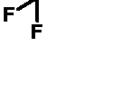
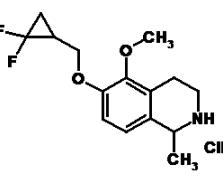
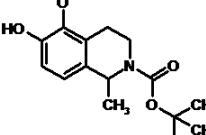
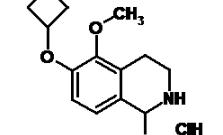
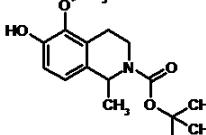
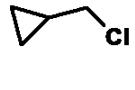
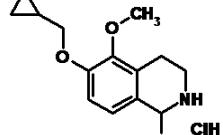
10

20

30

40

XXXI. 15				234 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)
XXXI. 16				248 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)
XXXI. 17				222 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (B)
XXXI. 18				248 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)
XXXI. 19				274 [M+H] <sup>+</sup>	0.87 (A)
XXXI. 20				238 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
XXXI. 21				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
XXXI. 22				212 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (A)

XXXI. 23				251 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (A)
XXXI. 24				252 [M+H] <sup>+</sup>	0.94 (A)
XXXI. 25				238 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
XXXI. 26				226 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (A)
XXXI. 27				222 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (B)
XXXI. 28				284 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (B)
XXXI. 29				248 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (B)
XXXI. 30				248 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (B)

【 0 1 8 9 】

実施例XXXII

実施例XXXII.1(一般経路)

6-(2-シクロプロピル-エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩

【 0 1 9 0 】

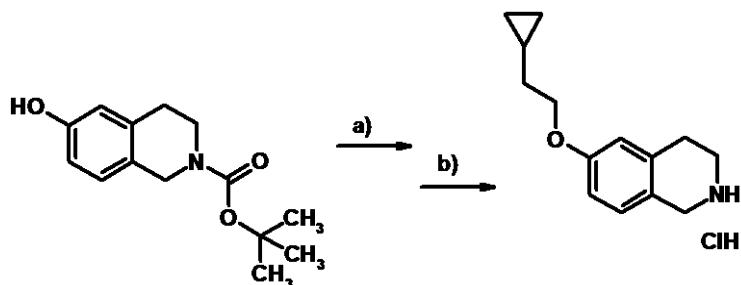
10

20

30

40

## 【化65】



## 【0191】

a) 5mLのTHF中の500mg(2.01mmol)の6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル、173mg(2.01mmol)の2-シクロプロピルエタノール及び526mg(2.01mmol)のトリフェニルホスフィンを不活性ガス雰囲気下0℃で攪拌する。次に420μL(2.01mmol)のジイソプロピルアゾジカルボキシラートをゆっくり加えて反応混合物を室温で一晩攪拌する。その時間後、反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をHPLCで精製する。

$C_{19}H_{27}NO_3$  ( $M=317.4g/mol$ )

ESI-MS: 318 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 1.12分(方法A)

b) 3mLのジオキサン中の500mg(1.58mmol)の6-(2-シクロプロピル-エトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルに1.58mL(6.30mmol)のジオキサン中HCl溶液( $c=4mol/L$ )を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別して40℃で乾燥させる。

$C_{14}H_{19}NO^+HCl$  ( $M=253.8g/mol$ )

ESI-MS: 218 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.88分(方法A)

実施例XXXIII.1に類似して下記化合物を調製する。

## 【0192】

## 【化66】

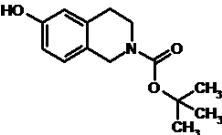
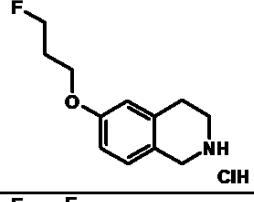
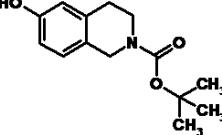
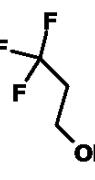
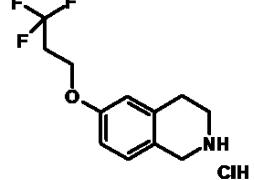
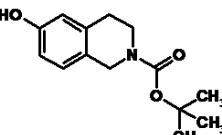
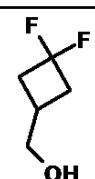
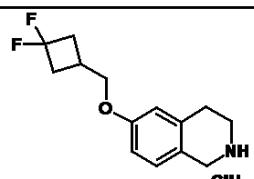
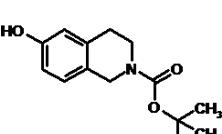
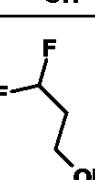
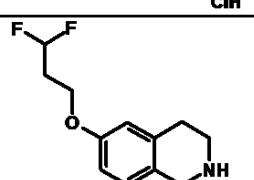
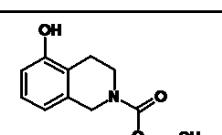
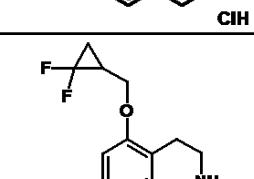
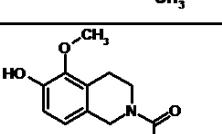
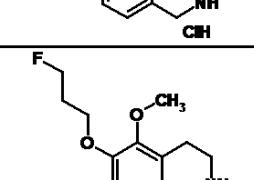
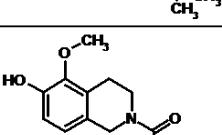
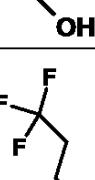
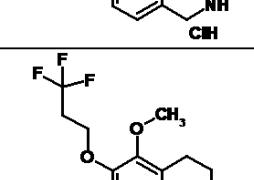
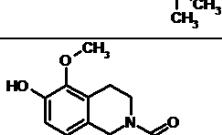
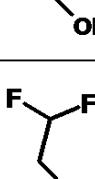
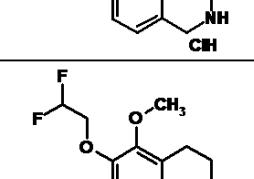
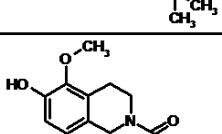
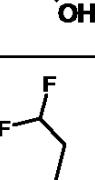
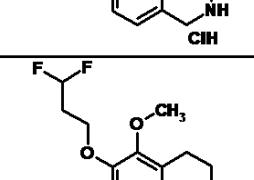
Ex.	出発物質	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XXXII.1				218 [M+H] <sup>+</sup>	0.88(A)
XXXII.2				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.81(A)

10

20

30

40

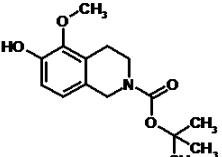
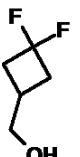
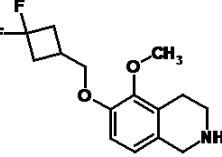
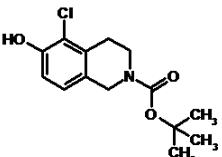
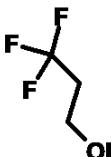
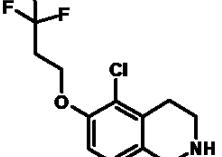
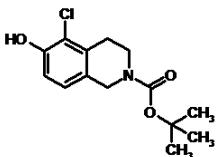
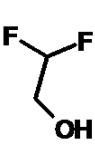
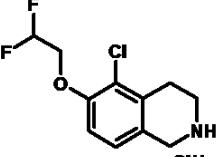
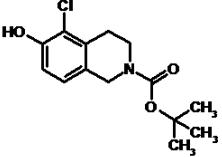
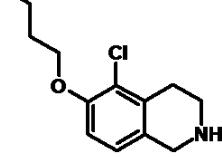
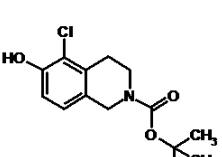
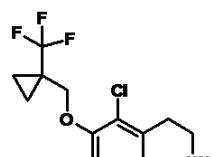
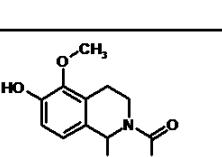
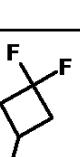
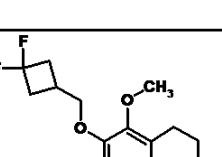
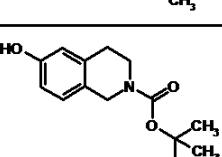
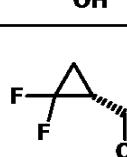
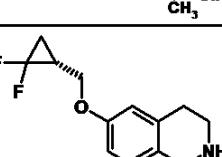
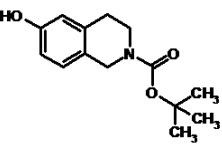
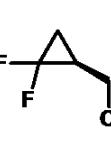
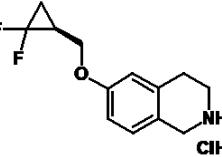
XXXII. 3				210 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (A)
XXXII. 4				246 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (A)
XXXII. 5				254 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (A)
XXXII. 6				228 [M+H] <sup>+</sup>	0.69 (B)
XXXII. 7				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (A)
XXXII. 8				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.67 (B)
XXXII. 9				276 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)
XXXII. 10				244 [M+H] <sup>+</sup>	0.67 (B)
XXXII. 11				258 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (B)

10

20

30

40

XXXII. 12				284 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (B)
XXXII. 13				280 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (A)
XXXII. 14 *				248 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (A)
XXXII. 15				244 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)
XXXII. 16				306 [M+H] <sup>+</sup>	0.93 (A)
XXXII. 17				298 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (B)
XXXII. 18				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)
XXXII. 19				240 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)

【 0 1 9 3 】

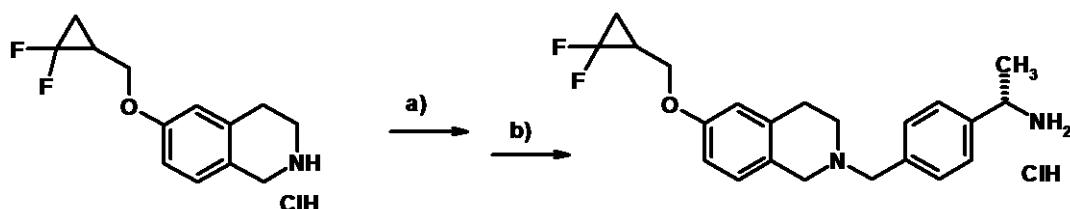
実施例XXXII.11

実施例XXXII.1(一般経路)

(S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチルアミン塩酸塩

【 0 1 9 4 】

## 【化67】



## 【0195】

a) 8mLのTHF中の800mg(2.94mmol)の6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩(実施例XXXIII.2)及び806mg(3.23mmol)の[(S)-1-(4-ホルミル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例II)に504μL(8.81mmol)のAcOHを加えて混合物を室温で10分間攪拌する。その時間後、結果として生じる混合物を0℃に冷却し、934mg(4.41mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えて反応混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後、500μLの水を加えて反応をクエンチし、溶媒を除去し、残渣をHPLCで精製する。

$C_{27}H_{34}F_2N_2O_3$  ( $M=472.6\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 473 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 1.11分(方法A)

b) 3mLのジオキサン中の720mg(1.52mmol)の((S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルに1.52mL(6.09mmol)のジオキサン中HCl溶液( $c=4\text{ mol/L}$ )を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物をDIPEで処理し、沈殿物を濾別して40℃で乾燥させる。

$C_{22}H_{26}F_2N_2O^+HCl$  ( $M=408.9\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 373 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.95分(方法A)

実施例XXXIII.1に類似して下記化合物を調製する。

## 【0196】

## 【化68】

Ex.	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XXXIII. 1			373 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
XXXIII. 2			297 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
XXXIII. 3			335 [M+H] <sup>+</sup>	0.99 (A)

XXXIII. 4			345 [M+H] <sup>+</sup>	0.65 (B)
XXXIII. 5			337 [M+H] <sup>+</sup>	1.07 (A)
XXXIII. 6			387 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)
XXXIII. 7			343 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (A)
XXXIII. 8			351 [M+H] <sup>+</sup>	1.07 (A)
XXXIII. 9			351 [M+H] <sup>+</sup>	1.05 (A)
XXXIII. 10			339 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)
XXXIII. 11			339 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)
XXXIII. 12			373 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (JJ)

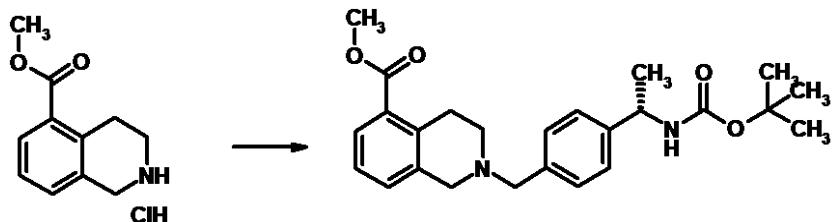
【 0 1 9 7 】

实施例XXXIV

2-[4-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ  
-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル

【 0 1 9 8 】

## 【化69】



## 【0199】

5mLのTHF中の600mg(2.64mmol)の1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル塩酸塩及び657mg(2.64mmol)の[(S)-1-(4-ホルミル-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例II)に452μL(7.91mmol)のAcOHを加えて混合物を室温で10分間攪拌する。その時間後、結果として生じる混合物を0℃に冷却し、838mg(3.95mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えて反応混合物を室温で2時間攪拌する。500μLの水を加えて反応をクエンチし、HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>)で精製する。

10

 $C_{25}H_{32}N_2O_4$ (M=424.5g/mol)ESI-MS: 425 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 1.05分(方法A)

## 【0200】

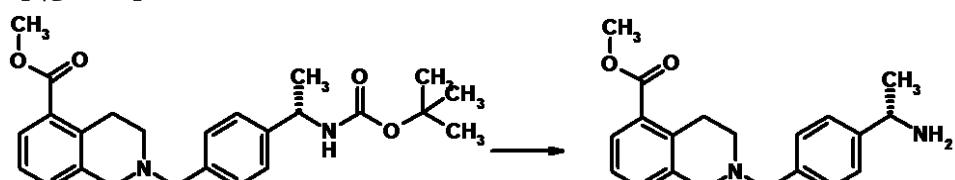
## 実施例XXXV

2-[4-((S)-1-アミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル

20

## 【0201】

## 【化70】



## 【0202】

6mLのジオキサン中の630mg(1.48mmol)の2-[4-((S)-1-tert-ブトキカルボニルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル(実施例XXXIV)に1.48mL(5.94mmol)のジオキサン中HCl溶液(c=4mol/L)を加える。室温での一晩の攪拌後にNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて反応を中和し、EtOAcで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

30

 $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M=324.4g/mol)ESI-MS: 325 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.88分(方法A)

## 【0203】

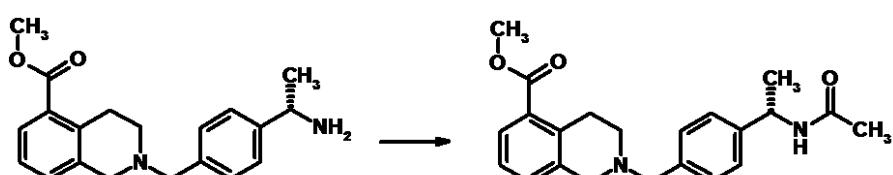
## 実施例XXXVI

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル

40

## 【0204】

## 【化71】

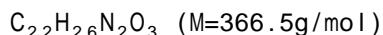


## 【0205】

5mLのAcOH中の475mg(1.46mmol)の2-[4-((S)-1-アミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テ

50

トラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル(実施例XXXV)に152  $\mu$ L(1.61mmol)の無水酢酸を加えて混合物を室温で一晩攪拌する。その時間後、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液を加えて反応混合物をクエンチし、 $\text{EtOAc}$ で3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。



ESI-MS: 367 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.85分(方法A)

【0206】

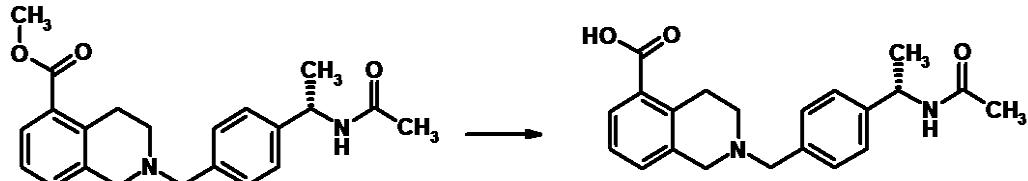
実施例XXXVII

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸

10

【0207】

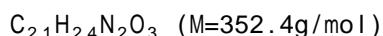
【化72】



【0208】

20

5mLのMeOH中の560mg(1.53mmol)の2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸メチルエステル(実施例XXXVI)に1.68mL(1.68mmol)のNaOH水溶液(c=1mol/L)を加える。反応混合物を70℃で1時間攪拌する。その時間後、真空中で溶媒を部分的に除去し、残渣をDCMで抽出する。水層を分離し、HCl水溶液(c=1mol/L)でアルカリ性にして $\text{EtOAc}$ で抽出する。水層を分離し、凍結乾燥により溶媒を除去した。



ESI-MS: 353 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.49分(方法A)

【0209】

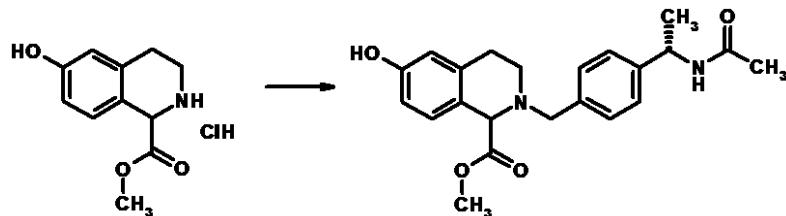
30

実施例XXXVIII

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-カルボン酸メチルエステル

【0210】

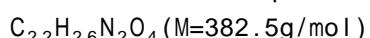
【化73】



【0211】

40

5mLのTHF中の200mg(0.821mmol)の7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-イソキノリン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩及び157mg(0.821mmol)の(S)-N-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド(実施例III)に141  $\mu$ L(2.46mmol)のAcOHを加えて混合物を室温で10分間攪拌する。その時間後、結果として生じる混合物を0℃に冷却し、261mg(1.23mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えて反応混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後、500  $\mu$ Lの水を加えて反応をクエンチし、HPLC( $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$ )で精製する。



ESI-MS: 383 [M+H]<sup>+</sup>

50

$R_t$  (HPLC): 0.71分(方法A)

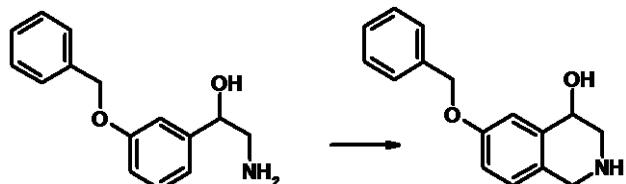
【0212】

実施例XXXIX

6-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-4-オール

【0213】

【化74】



10

【0214】

100mLのDCM中の10g(41mmol)の2-アミノ-1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]エタン-1-オール及び4.6mL(62mmol)のホルムアルデヒド(水中37%溶液)に6.3mL(82mmol)のTFAをゆっくり加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加えて反応を中和してDCMで抽出する。有機層をNaCl飽和水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M=255.3g/mol)

ESI-MS: 256 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.74分(方法B)

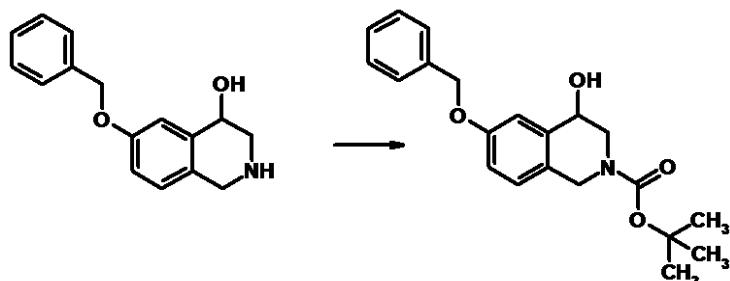
【0215】

実施例XL

6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0216】

【化75】



30

【0217】

60mLのTHF/30mLの水中の5.2g(20mmol)の6-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-4-オール(実施例XXXIX)に3.4mL(24mmol)のTEAと5.3g(24mmol)の二炭酸ジ-tert-ブチルを加える。結果として生じる混合物を室温で4時間攪拌する。その時間後に水を加えて反応混合物をクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；勾配DCM:MeOH 100:0 → 95:5)で精製して所望生成物を得る。

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (M=355.4g/mol)

ESI-MS: 356 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.97分(方法A)

【0218】

実施例XLI

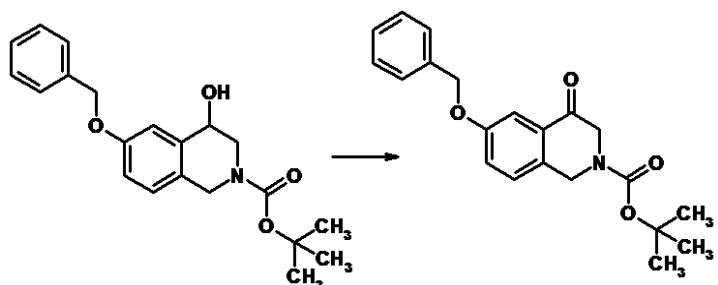
6-ベンジルオキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0219】

40

50

## 【化76】



## 【0220】

10

8mLのDCM中の500mg(1.41mmol)の6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XL)に618mg(1.41mmol)のデス・マーチンペルヨージナンを加えて室温で一晩攪拌する。その時間後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を蒸発により濃縮し、残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH)で精製する。

$C_{21}H_{23}NO_4$  (M=353.4g/mol)

ESI-MS: 298 [M+H- イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.20分(方法B)

## 【0221】

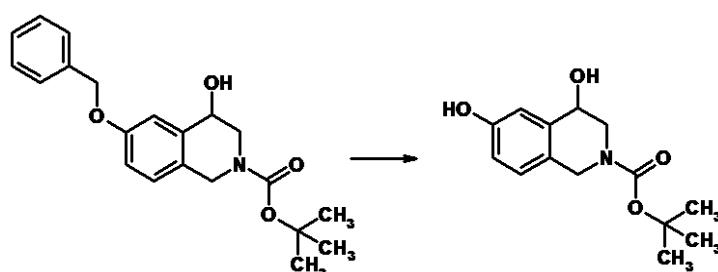
## 実施例XLII

20

4,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0222】

## 【化77】



30

## 【0223】

80mLのTHF中の6.0g(17mmol)の6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XL)を、200mgのPd/C(10%)を用いて水素化する(3パール、室温)。反応混合物を濾過し、溶媒を真空中で除去する。

$C_{14}H_{19}NO_4$  (M=265.3g/mol)

ESI-MS: 266 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.87分(方法B)

## 【0224】

## 実施例XLIII

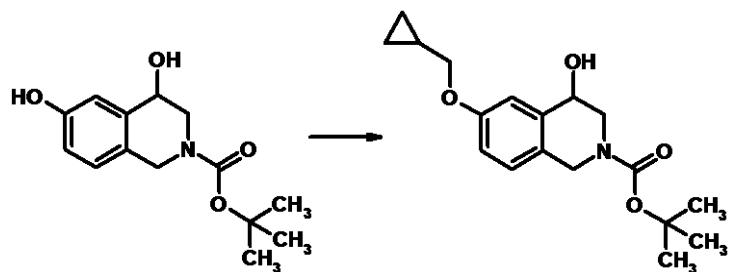
40

実施例XLIII.1(一般経路)

6-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0225】

## 【化78】



## 【0226】

10

10mLのDMF中の1.50g(5.65mmol)の4,6-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLIII)、840mg(6.22mmol)の(プロモメチル)シクロプロパン及び1.60g(11.3mmol)のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を80℃で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を蒸発により濃縮し、残渣をHPLCで精製する。

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (M=319.4g/mol)

ESI-MS: 320 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.08分(方法B)

実施例XLIII.1に類似して下記化合物を調製する。

## 【0227】

## 【化79】

Ex.	出発物質	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間(方法) [分]
XLIII. 1				320 [M+H] <sup>+</sup>	1.08 (B)
XLIII. 2				356 [M+H] <sup>+</sup>	1.15 (B)
XLIII. 3				308 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (A)
XLIII. 4				320 [M+H] <sup>+</sup>	1.05 (A)
XLIII. 5				334 [M+H] <sup>+</sup>	1.10 (A)

## 【0228】

実施例XLIV

実施例XLIV.1(一般経路)

6-シクロプロピルメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0229】

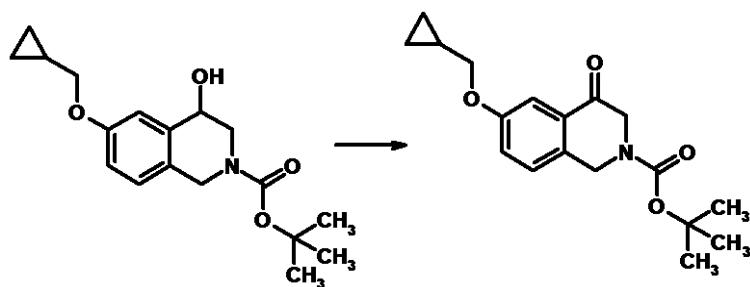
10

20

30

40

## 【化 8 0】



## 【0230】

10

6mLのDCM中の600mg(1.88mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLIII.1)に825mg(1.88mmol)のデス・マーチンペルヨージナンを加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を蒸発により濃縮し、残渣をHPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH)で精製する。

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (M=317.4g/mol)

ESI-MS: 262 [M+H-イソブテン]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.17分(方法B)

実施例XLIV.1に類似して下記化合物を調製する。

## 【0231】

20

## 【化 8 1】

Ex.	出発物質 (s)	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XLV. 1			262 [M+H-イソブテン] <sup>+</sup>	1.17 (B)
XLV. 2			376 [M+Na] <sup>+</sup>	1.15 (JJ)

30

## 【0232】

40

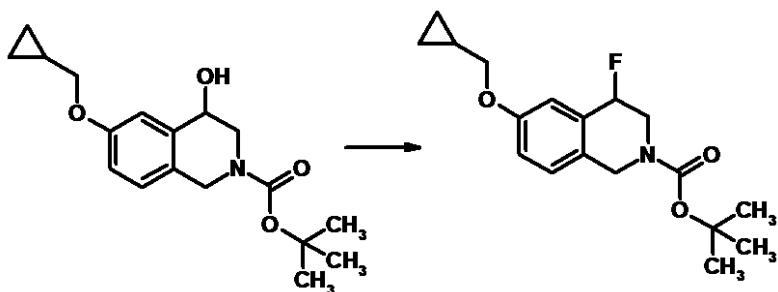
実施例XLV

実施例XLV.1(一般経路)

6-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0233】

## 【化82】



## 【0234】

10

プラスチックバイアル内で5mLのDCM中の400mg(3.83mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLIII.1)に623μL(1.69mmol)の三フッ化[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]硫黄をゆっくり加え、結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌する。その時間後に混合物を0℃に冷却し、5mLのHCl水溶液(c=1mol/L)を加えてクエンチする。水層をDCMで3回抽出し、有機層を混ぜ合わせ、蒸発により濃縮する。残渣をHPLCで精製する。

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub> (M=321.4g/mol)

ESI-MS: 322 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 1.20分(方法B)

実施例XLV.1に類似して下記化合物を調製する。

20

## 【0235】

## 【化83】

Ex.	出発物質 (s)	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XLV. 1			322 [M+H] <sup>+</sup>	1.20 (B)
XLV. 2			358 [M+H] <sup>+</sup>	1.17 (B)
XLV. 3			332 [M+Na] <sup>+</sup>	1.13 (A)

## 【0236】

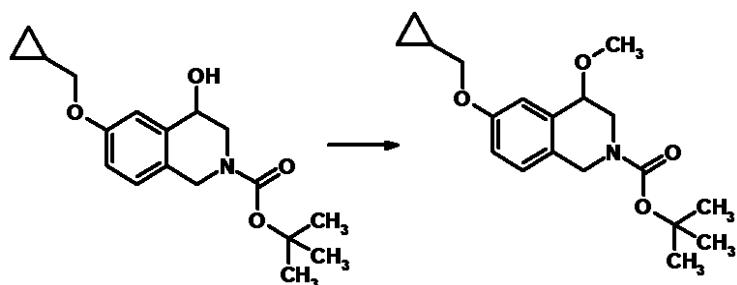
実施例XLVI

6-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

【0237】

【化84】



10

【0238】

3mLのTHF中の200mg(0.626mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLIII.1)に30mg(0.69mmol)のNaH(55%)を加えて室温で30分間攪拌する。次に35 μL(0.56mmol)のヨウ化メチルを加えて反応混合物を80 ℃で一晩攪拌する。水を加えて反応混合物をクエンチし、EtOAcで3回抽出する。有機層を混ぜ合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去する。

 $C_{19}H_{27}NO_4$  (M=333.4g/mol)ESI-MS: 334 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 1.19分(方法B)

【0239】

20

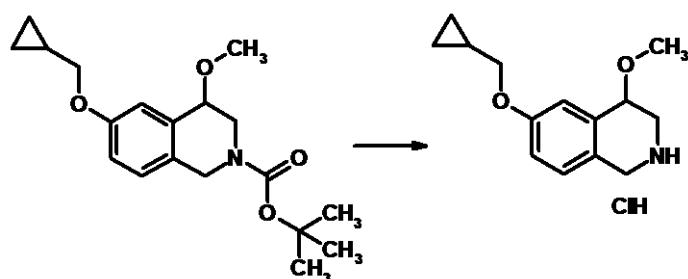
実施例XLVII

実施例XLVII.1(一般経路)

6-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩

【0240】

【化85】



30

【0241】

3mLのジオキサン中の200mg(0.600mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLVI)に600 μL(2.4 mmol)のジオキサン中HCl溶液(c=4mol/L)を加える。室温での一晩の攪拌後にDIPEで反応混合物を処理し、沈殿物を濾別し、40 ℃で乾燥させる。

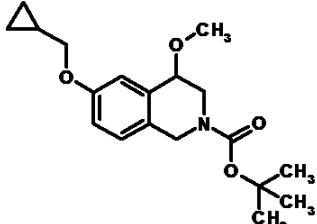
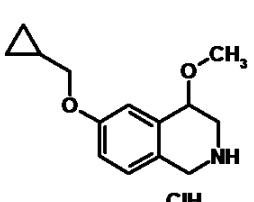
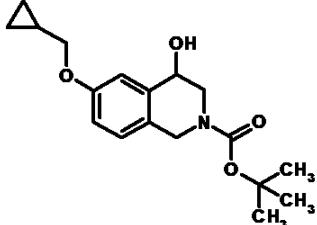
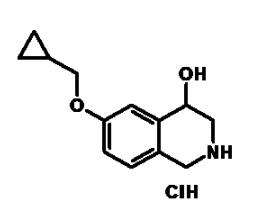
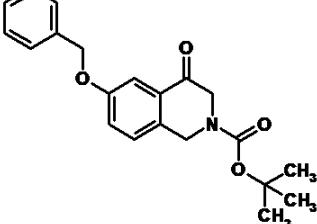
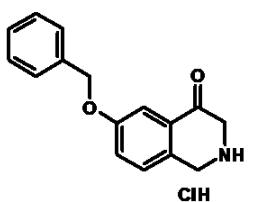
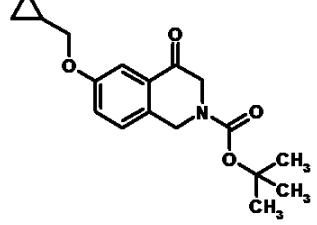
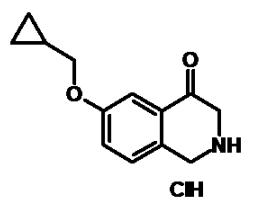
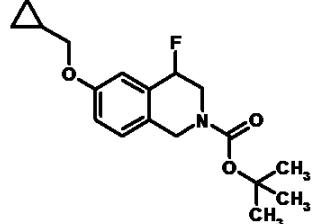
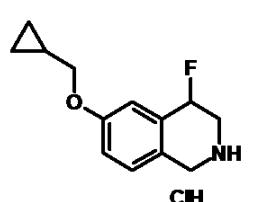
 $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$  (M=269.8g/mol)ESI-MS: 234 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.73分(方法B)

40

実施例XLVII.1に類似して下記化合物を調製する。

【0242】

## 【化 8 6】

Ex.	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XLVII. 1			234 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (B)
XLVII. 2			220 [M+H] <sup>+</sup>	0.68 (B)
XLVII. 3			254 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (B)
XLVII. 4			218 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (B)
XLVII. 5			222 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)

10

20

30

40

XLVII. 6			256 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (B)	10
XLVII. 7			258 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (B)	10
XLVII. 8			254 [M+H] <sup>+</sup>	0.73 (J)	20
XLVII. 9			240 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (J)	20
XLVII. 10			208 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (A)	30
XLVII. 11			220 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)	40

XLVII. 12			210 [M+H] <sup>+</sup>	0.87 (A)
XLVII. 13			234 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (A)

## 【0243】

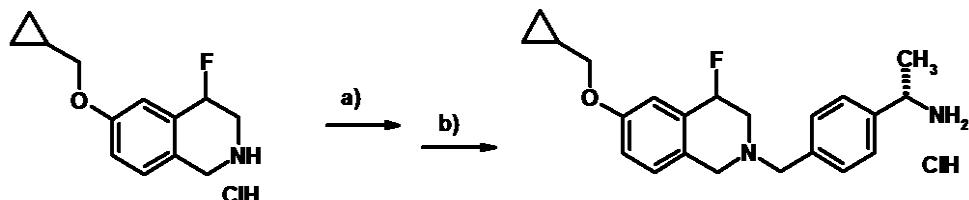
実施例XLVIII

実施例XLVIII.1(一般経路)

(S)-1-[4-(6-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチルアミン

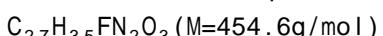
## 【0244】

## 【化87】

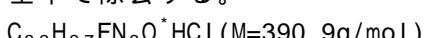


## 【0245】

a) 2mLのTHF中の170mg(0.660mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例XLVIII.5)及び164mg(0.660mmol)の[(S)-1-(4-ホルミルフェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例II)に113μL(1.98mmol)のA cOHを加えて混合物を室温で10分間攪拌する。結果として生じる混合物を0℃に冷却し、210mg(0.989mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えて反応混合物を室温で2時間攪拌する。200μLの水を加えて反応をクエンチし、HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>)で精製する。

ESI-MS: 455 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 1.10分(方法B)

b) 5mLのジオキサン中の235mg(0.517mmol)の{(S)-1-[4-(6-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルに517μL(2.07mmol)のジオキサン中HCl溶液(c=4mol/L)を加える。室温での一晩の攪拌後に反応混合物を真空中で濃縮する。残渣をMeOHで処理し、溶媒を真空中で除去する。

ESI-MS: 355 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 1.00分(方法A)

実施例XLVIII.1に類似して下記化合物を調製する。

## 【0246】

10

20

30

40

## 【化88】

Ex.	出発物質	生成物構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
XLVIII. 1			355 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)
XLVIII. 2			391 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (B)
XLVIII. 3			387 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (J)
XLVIII. 4			389 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (J)
XLVIII. 5			351 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (J)
XLVIII. 6			353 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (J)

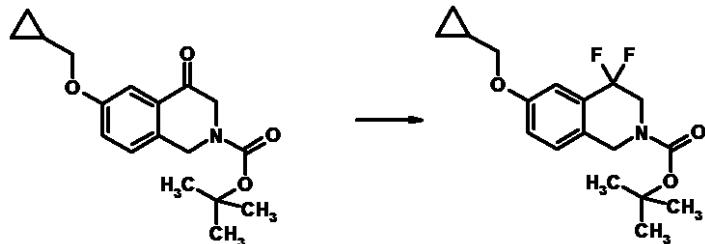
## 【0247】

## 実施例XLIX

6-シクロプロピルメトキシ-4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【0248】

## 【化89】



## 【0249】

10

20

30

40

50

5mLのDCM中の460mg(1.45mmol)の6-シクロプロピルメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例XLV.1)に2.5mL(18.9mmol)の三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)と5.00mL(11.8mmol)の三フッ化ビス-(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(THF中50%)を加えて混合物を40℃で2週間攪拌する。酢酸エチルを加えて混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液で洗浄する。有機層を蒸発により濃縮し、HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O/TFA)で精製する。

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (M=339.4g/mol)

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.78分(方法LL)

【0250】

### 最終化合物の調製

10

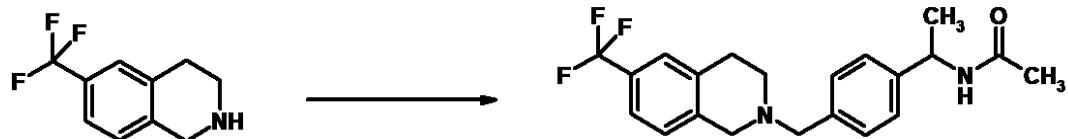
#### 実施例1

##### 実施例1.1(一般経路)

N-{1-[4-(6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチル}-アセトアミド

【0251】

【化90】



【0252】

20

2mLのTHF中の74mg(0.37mmol)の6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンと70mg(0.37mmol)のN-(1-(4-ホルミルフェニル)エチル)アセトアミド(実施例1)に63μL(1.1mmol)のAcOHを加えて反応混合物を室温で10分間攪拌する。結果として生じる混合物を0℃に冷却し、117mg(0.551mmol)のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えて反応混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後、200μLの水を加えて反応をクエンチし、HPLCで精製する。

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M=376.4g/mol)

ESI-MS: 377 [M+H]<sup>+</sup>

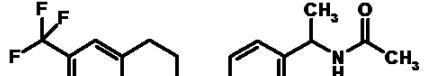
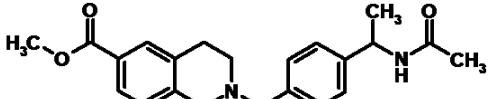
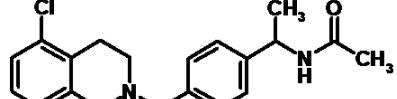
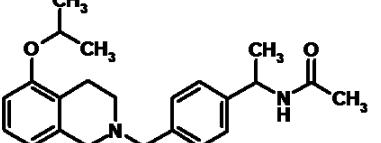
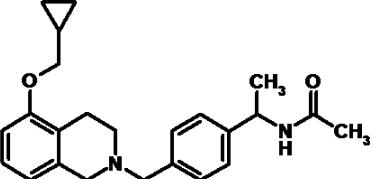
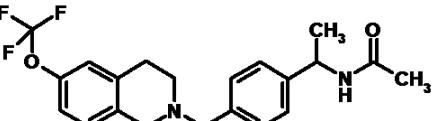
R<sub>t</sub> (HPLC): 0.95分(方法A)

30

上記一般手順(実施例1.1)に従って下記化合物を調製する。

【0253】

## 【化91】

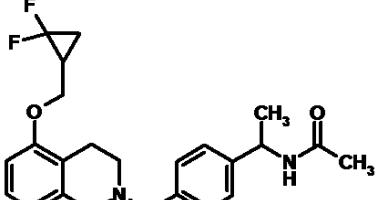
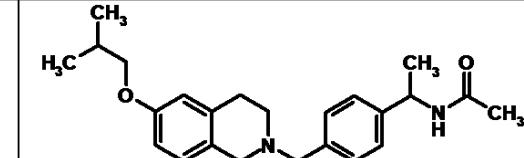
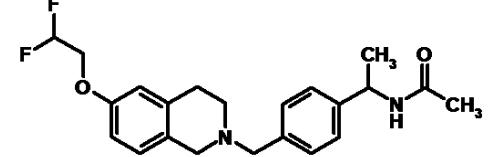
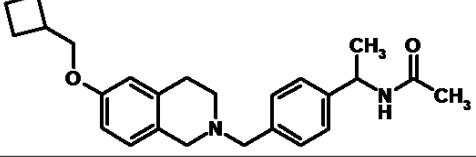
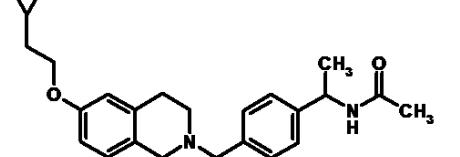
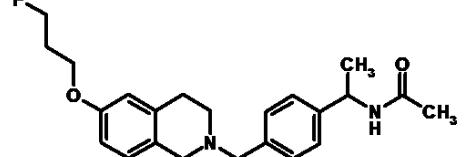
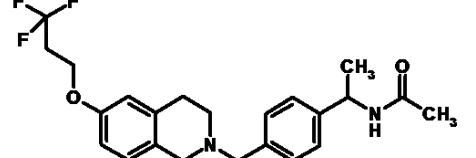
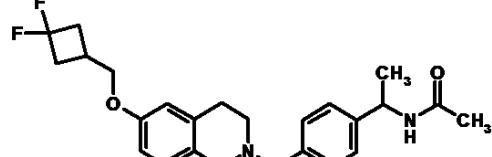
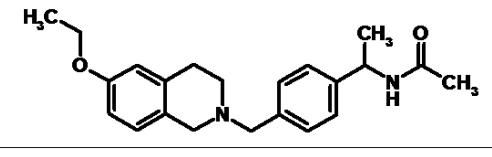
Ex.	出発物質		構造	ESI-MS	HPLC 保持 時間 (方法 ) [分]
1.1	6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	I		377 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
1.2	6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.85(A)
1.3	6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩	I		387 [M+H] <sup>+</sup>	0.95(A)
1.4	5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩	I		343 [M+H] <sup>+</sup>	0.93(A)
1.5	XXXI. 7	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.97(A)
1.6	XXXI. 9	I		379 [M+H] <sup>+</sup>	0.98(A)
1.7	6-(トリフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	I		393 [M+H] <sup>+</sup>	0.97(A)

10

20

30

40

1. 8	XXXII. 7	I		415 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
1. 9	XXXI. 2	I		381 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (A)
1. 10	XXXI. 4	I		389 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (A)
1. 11	XXXI. 5	I		393 [M+H] <sup>+</sup>	1.03 (A)
1. 12	XXXII. 1	I		393 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)
1. 13	XXXII. 3	I		385 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
1. 14	XXXII. 4	I		421 [M+H] <sup>+</sup>	0.94 (A)
1. 15	XXXII. 5	I		429 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (C)
1. 16	6-エトキシ-1,2, ,3,4-テトラヒ ドロイソキノリ ン	I		353 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (B)

10

20

30

40

1.17	6-プロポキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)
1.18	5-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	I		353 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (B)
1.19	XXXI. 8	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)
1.20	XXXI. 3	I		379 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (A)
1.21	6-(プロパン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.94 (A)
1.22	XXII	I		457 [M+H] <sup>+</sup>	1.03 (A)
1.23	XXXI. 10	I		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
1.24	XVII	I		373 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (A)
1.25	XXXI. 19	I		449 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (A)
1.26	XXXI. 20	I		413 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)

10

20

30

40

1. 27	XXIX. 1	I		359 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
1. 28	XXIX. 2	I		359 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (A)
1. 29	XXX	I		367 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (A)
1. 30	XXXI. 21	I		415 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)
1. 31	XXIV	I		493 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (A)
1. 32	XXXI. 22	I		387 [M+H] <sup>+</sup>	0.95 (A)
1. 33	XXXI. 23	I		427 [M+H] <sup>+</sup>	1.08 (A)
1. 34	XXXII. 13	I		455 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)
1. 35	XXXI. 24	I		427 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)
1. 36	XIV	I		445 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)

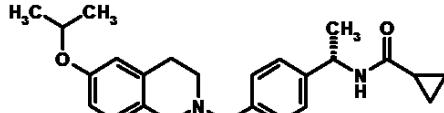
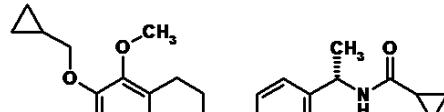
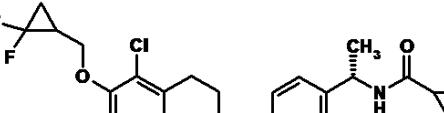
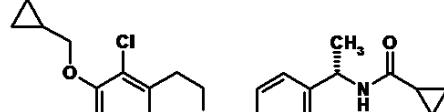
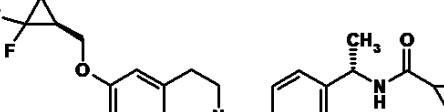
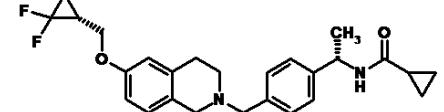
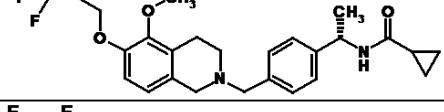
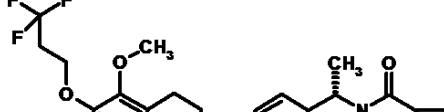
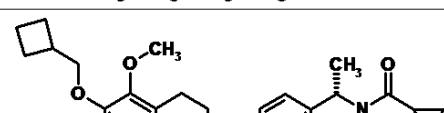
10

20

30

40

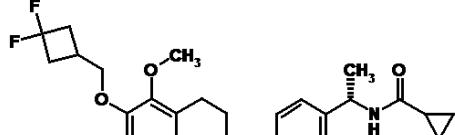
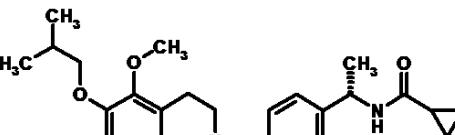
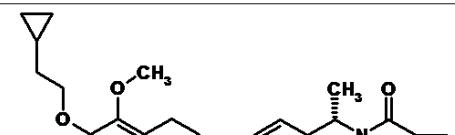
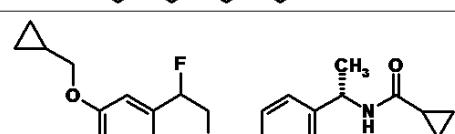
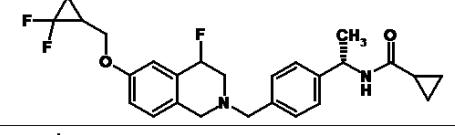
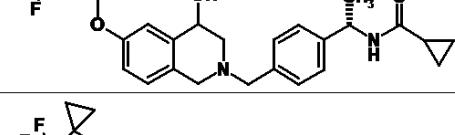
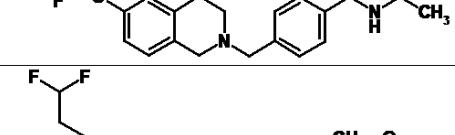
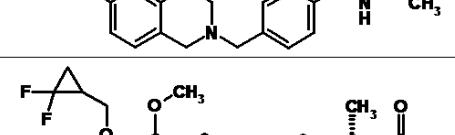
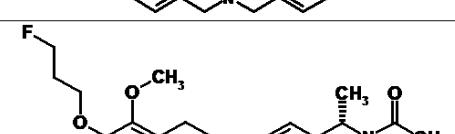
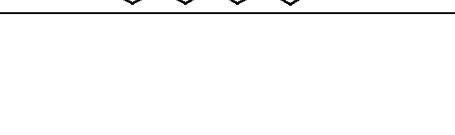
1. 37	XXXI. 25	I		413 [M+H] <sup>+</sup>	1. 02 (A)	10
1. 38	XXXII. 14	I		423 [M+H] <sup>+</sup>	0. 92 (A)	20
1. 39	XXXII. 15	I		419 [M+H] <sup>+</sup>	0. 94 (A)	30
1. 40	XXXI. 26	I		401 [M+H] <sup>+</sup>	1. 00 (A)	40
1. 41	6-プロポキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	IV		393 [M+H] <sup>+</sup>	0. 90 (C)	20
1. 42	XXXI. 6	IV		405 [M+H] <sup>+</sup>	0. 88 (C)	
1. 43	6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	IV		379 [M+H] <sup>+</sup>	0. 83 (C)	
1. 44	XXXI. 3	IV		405 [M+H] <sup>+</sup>	0. 91 (C)	
1. 45	XXXII. 4	IV		447 [M+H] <sup>+</sup>	0. 87 (C)	
1. 46	XXXI. 4	IV		415 [M+H] <sup>+</sup>	0. 80 (C)	

1.47	6-(プロパン-2-イルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	IV		393 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)
1.48	XXXI. 10	IV		435 [M+H] <sup>+</sup>	1.00 (A)
1.49	XXXI. 19	IV		475 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (A)
1.50	XXXI. 20	IV		439 [M+H] <sup>+</sup>	1.05 (A)
1.51	XXXII. 19	IV		441 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)
1.52	XXXII. 18	IV		441 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)
1.53	XXXI. 11	IV		471 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)
1.54	XXXII. 9	IV		477 [M+H] <sup>+</sup>	0.99 (A)
1.55	XXXI. 16	IV		449 [M+H] <sup>+</sup>	0.67 (D)

10

20

30

1.56	XXXII. 12	IV		485 [M+H] <sup>+</sup>	0.63 (D)	10
1.57	XXXI. 13	IV		437 [M+H] <sup>+</sup>	0.65 (D)	
1.58	XXXI. 18	IV		449 [M+H] <sup>+</sup>	1.03 (E)	
1.59	XLVII. 5	IV		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.99 (A)	20
1.60	XLVII. 7	IV		459 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (A)	
1.61	XLVII. 6	IV		457 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)	
1.62	XXXII. 16	III		481 [M+H] <sup>+</sup>	1.03 (A)	30
1.63	XXXII. 6	III		403 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (B)	
1.64	XXXI. 11	III		445 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)	
1.65	XXXII. 8	III		415 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (B)	40

1. 66	XXXII. 9	III		451 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (B)	
1. 67	XXXI. 12	III		383 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)	
1. 68	XXXI. 13	III		411 [M+H] <sup>+</sup>	1.01 (A)	10
1. 69	XXXI. 14	III		397 [M+H] <sup>+</sup>	0.94 (A)	
1. 70	XXXI. 15	III		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (E)	20
1. 71	XXXII. 10	III		419 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (E)	
1. 72	XXXII. 11	III		433 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (E)	
1. 73	XXXI. 16	III		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.99 (E)	30
1. 74	XXXI. 17	III		397 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (E)	
1. 75	XXXII. 12	III		459 [M+H] <sup>+</sup>	0.91 (E)	40

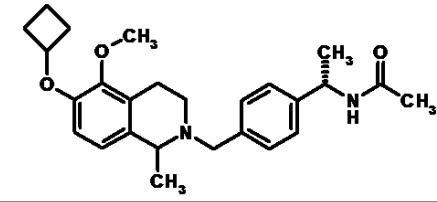
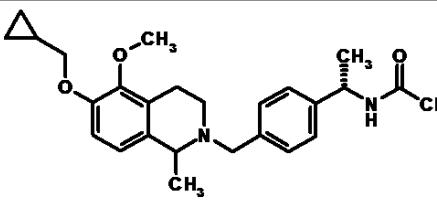
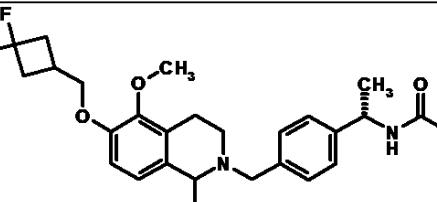
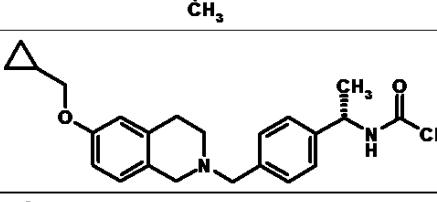
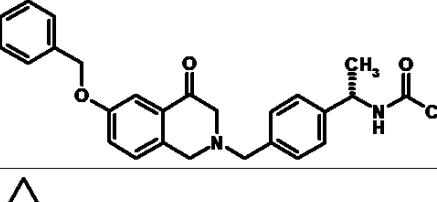
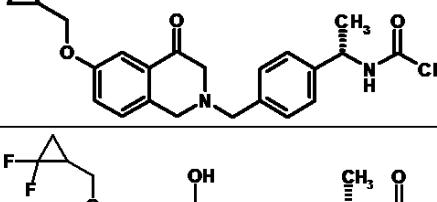
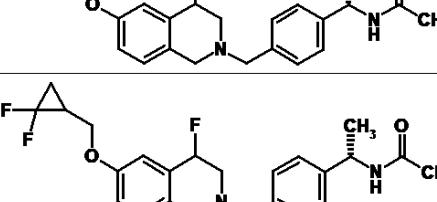
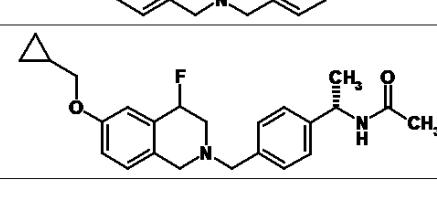
1. 76	XXXI. 10	III		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.57 (D)
1. 77	XXXI. 18	III		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.61 (D)
1. 78	5,6-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩	III		377 [M+H] <sup>+</sup>	0.99 (A)
1. 79	XXIII	III		445 [M+H] <sup>+</sup>	1.01 (A)
1. 80	XXVII	III		357 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (A)
1. 81	6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩	III		343 [M+H] <sup>+</sup>	0.94 (A)
1. 82	XXVI	III		429 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (B)
1. 83	XXXI. 27	III		397 [M+H] <sup>+</sup>	0.38 (F)
1. 84	XXXI. 28	III		459 [M+H] <sup>+</sup>	0.41 (F)

10

20

30

40

1.85	XXXI. 29	III		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.42(F)	10
1.86	XXXI. 30	III		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.42(F)	20
1.87	XXXII. 17	III		473 [M+H] <sup>+</sup>	0.44(F)	30
1.88	XXXI. 6	III		379 [M+H] <sup>+</sup>	0.55(D)	20
1.89	XLVII. 3	III		429 [M+H] <sup>+</sup>	0.88(E)	
1.90	XLVII. 4	III		393 [M+H] <sup>+</sup>	0.83(E)	
1.91	XLVII. 6	III		431 [M+H] <sup>+</sup>	0.84(A)	
1.92	XLVII. 7	III		433 [M+H] <sup>+</sup>	0.92(A)	
1.93	XLVII. 5	III		397 [M+H] <sup>+</sup>	0.88(E)	40

1. 94	XLVII. 1	III		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (I)
1. 95	XXVIII	III		371 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (A)
1. 96	XLVII. 2	III		395 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (E)
1. 97	XLVII. 9	III		415 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (J)
1. 98 *	XLVII. 10	III		383 [M+H] <sup>+</sup>	0.93 (A)
1. 99 *	XLVII. 11	III		395 [M+H] <sup>+</sup>	0.97 (A)
1. 100 *	XLVII. 12	III		385 [M+H] <sup>+</sup>	1.03 (A)
1. 101 *	XLVII. 13	III		409 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (A)

\* 溶媒としてDMAを使用

【0254】

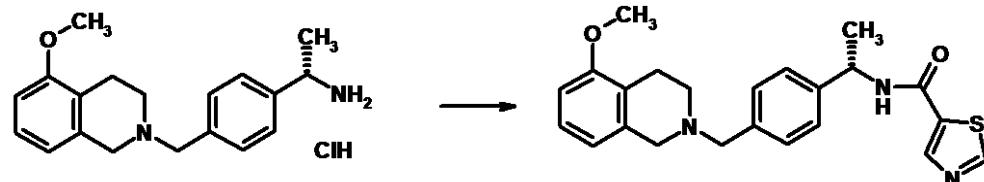
## 実施例2

## 実施例2.1(一般経路)

チアゾール-5-カルボン酸{(S)-1-[4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチル}-アミド

【0255】

【化92】



【0256】

0.5mLのDMF中の37mg(0.29mmol)のチアゾール-5-カルボン酸、83 μL(0.48mmol)のDIPEA及び154mg(0.481mmol)のTBTUを室温で10分間攪拌する。次に1.0mLのDMF中80mg(0.24mmol)の(S)-1-[4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチ

10

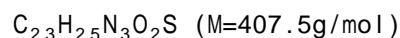
20

30

40

50

ルアミン塩酸塩(実施例XXXIII.2)及び102 μL(0.601mmol)のDIPEAを加え、結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後に、200 μLの水を加えて反応をクエンチし、HPLCで精製する。



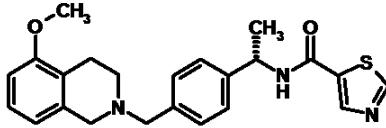
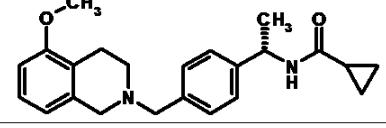
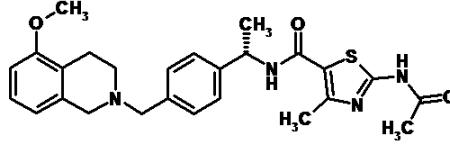
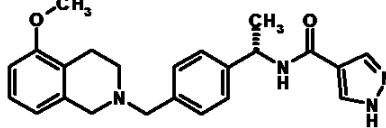
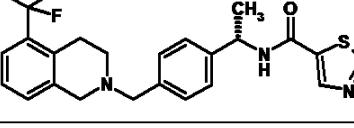
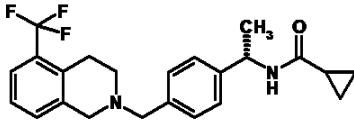
ESI-MS: 408 [M+H]<sup>+</sup>

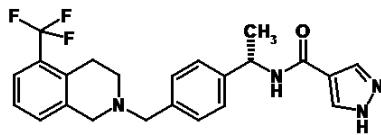
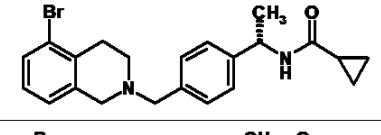
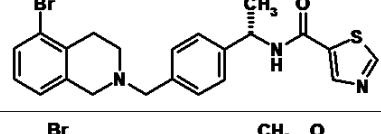
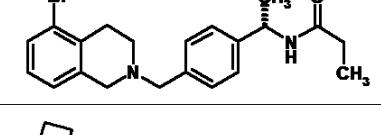
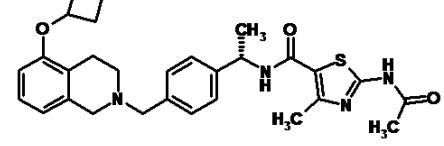
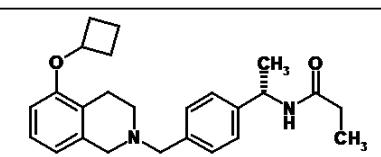
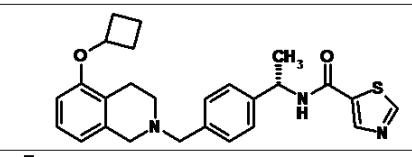
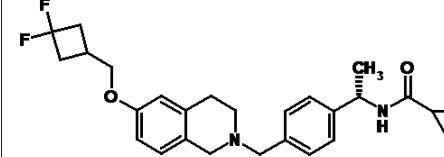
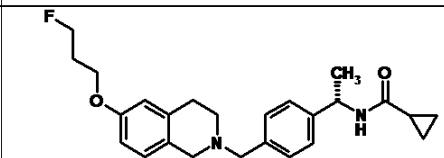
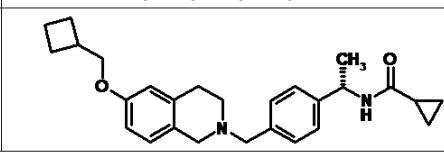
R<sub>t</sub> (HPLC): 0.91分(方法A)

上記一般手順(実施例2.1)に従って下記化合物を調製する。

【0257】

【化93】

Ex.	出発物質		構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
2.1	チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII.2		408 [M+H] <sup>+</sup>	0.91(A)
2.2	シクロプロパンカルボン酸	XXXIII.2		365 [M+H] <sup>+</sup>	0.91(A)
2.3	2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII.2		479 [M+H] <sup>+</sup>	0.85(A)
2.4 **	1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-カルボン酸	XXXIII.2		391 [M+H] <sup>+</sup>	0.84(A)
2.5	2-アセチルアミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII.3		517 [M+H] <sup>+</sup>	0.95(A)
2.6	チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII.3		446 [M+H] <sup>+</sup>	1.00(A)
2.7	シクロプロパンカルボン酸	XXXIII.3		403 [M+H] <sup>+</sup>	1.01(A)

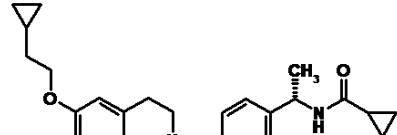
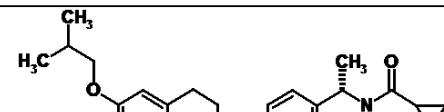
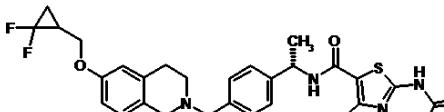
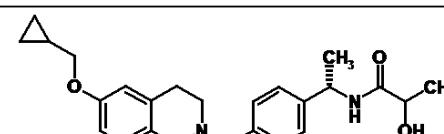
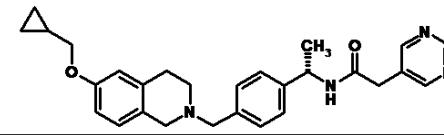
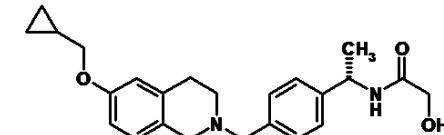
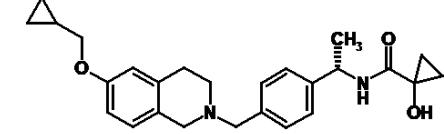
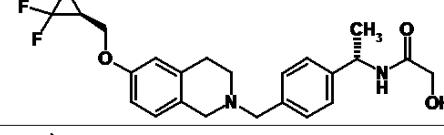
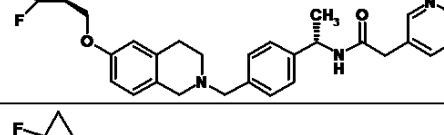
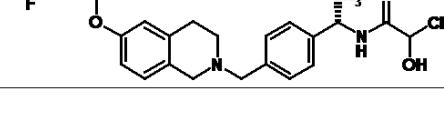
2.8 **	1-テトラヒドロ ピラン-2-イル ピラゾール-4- カルボン酸	XXXIII. 3		429 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (A)
2.9	シクロプロパン カルボン酸	XXXIII. 4		413 [M+H] <sup>+</sup>	1.27 (G)
2.10	チアゾール-5- カルボン酸	XXXIII. 4		456 [M+H] <sup>+</sup>	0.65 (H)
2.11	プロピオン酸	XXXIII. 4		401 [M+H] <sup>+</sup>	1.24 (G)
2.12	2-(アセチルア ミノ)-4- メチル-1,3- チアゾール-5- カルボン酸	XXXIII. 5		519 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (B)
2.13	プロピオン酸	XXXIII. 5		393 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (B)
2.14	チアゾール-5- カルボン酸	XXXIII. 5		448 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (B)
2.15	シクロプロパン カルボン酸	XXXIII. 6		455 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (C)
2.16	シクロプロパン カルボン酸	XXXIII. 7		411 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (C)
2.17	シクロプロパン カルボン酸	XXXIII. 8		419 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (C)

10

20

30

40

2.18	シクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 9		419 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (C)
2.19	シクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 10		407 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (C)
2.20	2-アセチルアミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII. 1		555 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
2.21*	乳酸	XXXIII. 11		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (C)
2.22*	ピリミジン-5-イル-酢酸	XXXIII. 11		457 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (C)
2.23*	グリコール酸	XXXIII. 11		395 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (C)
2.24*	1-ヒドロキシ-1-シクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 11		421 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (C)
2.25*	グリコール酸	XXXIII. 12		431 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (A)
2.26*	ピリミジン-5-イル-酢酸	XXXIII. 12		493 [M+H] <sup>+</sup>	0.57 (D)
2.27*	乳酸	XXXIII. 12		445 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (D)

10

20

30

40

2.28 *	1-ヒドロキシ-1-シクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 12		457 [M+H] <sup>+</sup>	0.58 (D)	
2.29 *	5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸	XXXIII. 12		484 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (D)	
2.30 *	N,N-ジメチルマロンアミド酸	XXXIII. 11		450 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (D)	10
2.31 *	N,N-ジメチルマロンアミド酸	XXXIII. 12		486 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (D)	
2.32 *	2-アセチルアミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII. 11		519 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (E)	20
2.33 *	4-メチル-2-ブロピオニルアミノ-チアゾール-5-カルボン酸	XXXIII. 11		533 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (E)	
2.34 *	グリコール酸	XLVIII. 2		449 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (JJ)	30
2.35 **	2-アセチルアミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 4		571 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (KK)	
2.36 ***	3-フルオロシクロブタンカルボン酸	XLVIII. 4		489 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (KK)	
2.37 ***	シアノ酢酸	XLVIII. 4		456 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (D)	40

2.38 ***	ピリミジル-5-カルボン酸	XLVIII.3		493 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (C)
2.39 ***	グリコール酸	XLVIII.3		445 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (C)
2.40 ***	シアノ酢酸	XLVIII.3		454 [M+H] <sup>+</sup>	0.55 (D)
2.41 ***	グリコール酸	XLVIII.5		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (J)
2.42 ***	乳酸	XLVIII.5		423 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (J)
2.43 ***	シアノ酢酸	XLVIII.5		418 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (J)
2.44 ***	ピリミジン-5-イル酢酸	XLVIII.5		471 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (J)

\* 塩基としてTEAを使用し、溶媒としてDMAを使用する

\*\* 精製後に2mLのMeOH及び20 μLのHCl水溶液(c=1mol/L)を加え、結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌してTHP保護基を除去する。

\*\*\* TBTUの代わりにDMA中のHATUを使用した

### 【0258】

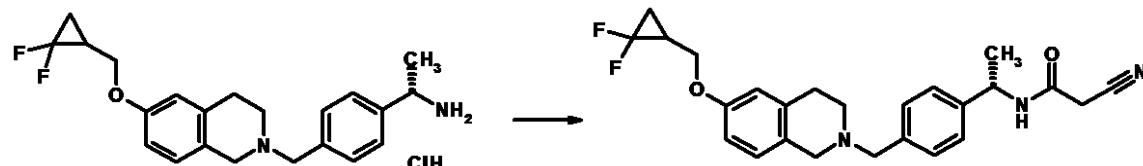
#### 実施例3

##### 実施例3.1(一般経路)

2-シアノ-N-((S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチル)-アセトアミド

### 【0259】

#### 【化94】



### 【0260】

0.5mLのACN中の1.70mg(20.0 μ mol)のシアノ酢酸、4.09mg(10.0 μ mol)の(S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチルアミン塩酸塩(実施例XXXIII.1)及び6.88 μ L(40.0 μ mol)のDIPEAを室温で攪拌する。次に4.18mg(15.0 μ mol)のCIPを加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。25 μ LのK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(c=3mol/L)を加えて反応をクエンチし、塩基性酸化アルミニウム上で濾過し、蒸発により濃縮する。

10

20

30

40

50

$C_{25}H_{27}F_2N_3O_2$  ( $M=439.5\text{g/mol}$ )

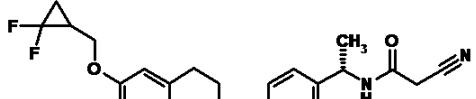
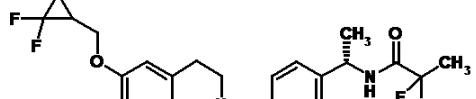
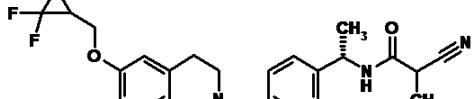
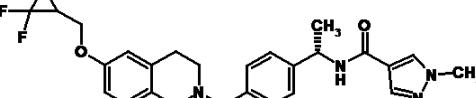
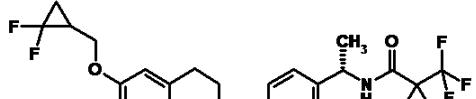
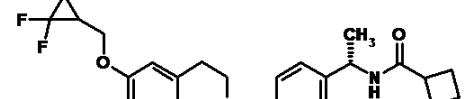
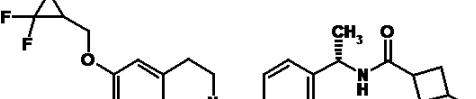
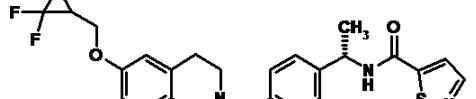
ESI-MS: 440 [ $[M+H]^+$ ]

$R_t$  (HPLC): 0.81分(方法B)

上記一般手順(実施例3.1)に従って下記化合物を調製する。

【0 2 6 1】

【化95】

Ex.	出発物質	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間(方 法) [分]
3.1	シアノ酢酸	XXXIII. 1		440 [ $[M+H]^+$ ] 0.81(B)
3.2	2,2-ジフル オロプロピ オン酸	XXXIII. 1		465 [ $[M+H]^+$ ] 0.90(C)
3.3	2-シアノ-2 -メチル 酢酸	XXXIII. 1		454 [ $[M+H]^+$ ] 0.84(C)
3.4	1-メチル-1 H-ピラゾー ル-4-カル ボン酸	XXXIII. 1		481 [ $[M+H]^+$ ] 0.79(C)
3.5	1-トリフル オロメチル シクロプロ パン-1- カルボン酸	XXXIII. 1		509 [ $[M+H]^+$ ] 0.96(C)
3.6	シクロ ブタン カルボン酸	XXXIII. 1		455 [ $[M+H]^+$ ] 0.89(C)
3.7	3-フルオロ シクロ ブタン カルボン酸	XXXIII. 1		473 [ $[M+H]^+$ ] 0.88(C)
3.8	イソチアゾ ール-5-カ ルボン酸	XXXIII. 1		484 [ $[M+H]^+$ ] 0.88(C)

10

20

30

40

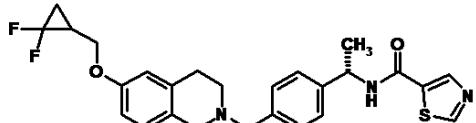
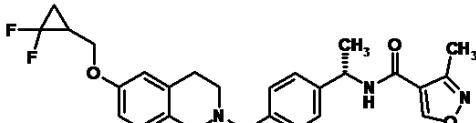
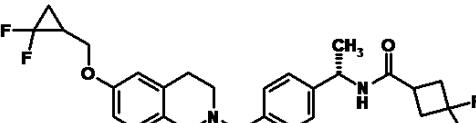
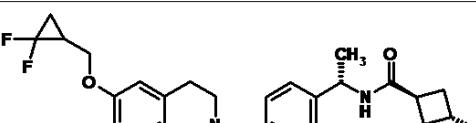
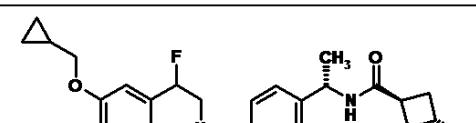
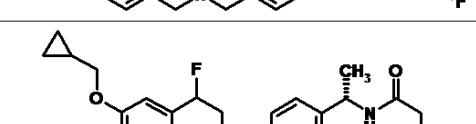
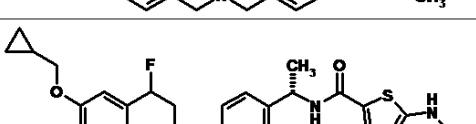
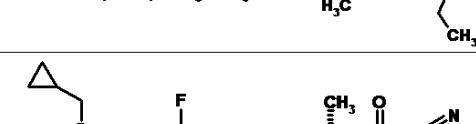
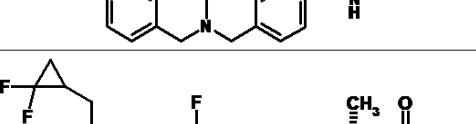
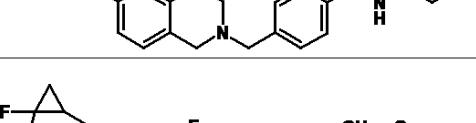
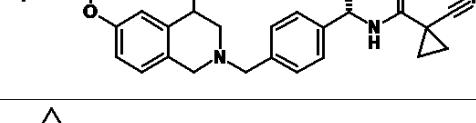
3.9	オキサゾール-5-カルボン酸	XXXIII. 1		468 [M+H] <sup>+</sup>	0.81(C)
3.10*	1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-カルボン酸	XXXIII. 1		467 [M+H] <sup>+</sup>	0.76(H)
3.11	3-イソオキサゾールカルボン酸	XXXIII. 1		468 [M+H] <sup>+</sup>	0.88(C)
3.12	5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	XXXIII. 1		481 [M+H] <sup>+</sup>	0.79(C)
3.13	1-シアノ-1-シクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	0.89(C)
3.14	イソオキサゾール-5-カルボン酸	XXXIII. 1		468 [M+H] <sup>+</sup>	0.86(C)
3.15	1-メチルシクロプロパンカルボン酸	XXXIII. 1		455 [M+H] <sup>+</sup>	0.90(C)
3.16	5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	XXXIII. 1		515 [M+H] <sup>+</sup>	0.86(C)
3.17	V	XXXIII. 1		569 [M+H] <sup>+</sup>	0.85(C)
3.18	1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	XXXIII. 1		496 [M+H] <sup>+</sup>	0.79(C)

10

20

30

40

3.19	チアゾール -5- カルボン酸	XXXIII. 1		484 [M+H] <sup>+</sup>	0.84(C) )	
3.20	3-メチルイ ソオキサゾ ール-4- カルボン酸	XXXIII. 1		482 [M+H] <sup>+</sup>	0.87(C) )	
3.21	3,3-ジフル オロシクロ ブタン カルボン酸	XXXIII. 1		491 [M+H] <sup>+</sup>	0.88(B) )	10
3.22	trans-3-フ ルオロシク ロブタン カルボン酸	XXXIII. 1		473 [M+H] <sup>+</sup>	0.86(B) )	
3.23	trans-3-フ ルオロシク ロブタン カルボン酸	XLVIII. 1		455 [M+H] <sup>+</sup>	0.97(E) )	
3.24	プロピオン 酸	XLVIII. 1		411 [M+H] <sup>+</sup>	0.93(E) )	20
3.25	V	XLVIII. 1		551 [M+H] <sup>+</sup>	0.96(E) )	
3.26	シアノ酢酸	XLVIII. 1		422 [M+H] <sup>+</sup>	0.58(D) )	30
3.27	プロピオン 酸	XLVIII. 2		447 [M+H] <sup>+</sup>	0.62(I) )	
3.28	1-シアノ-1 -シクロ プロパン カルボン酸	XLVIII. 2		484 [M+H] <sup>+</sup>	0.63(I) )	40
3.29	シアノ酢酸	XLVIII. 2		458 [M+H] <sup>+</sup>	0.81(B) )	

3.30	ピリミジン-5-イル-酢酸	XLVIII. 2		511 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (J J)	
3.31	trans-3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸	XLVIII. 2		491 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (J J)	
3.32	2-アセチルアミノ-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 2		573 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (J J)	10
3.33	1 <i>H</i> -イミダゾール-2-カルボン酸	XLVIII. 1		449 [M+H] <sup>+</sup>	0.51 (M M)	
3.34	マロンアミド酸	XLVIII. 1		440 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (M M)	20
3.35	5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸	XLVIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	0.52 (M M)	
3.36	2-アセチルアミノ-4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 1		521 [M+H] <sup>+</sup>	0.58 (M M)	30
3.37	ピラジン-2-イル-酢酸	XLVIII. 1		475 [M+H] <sup>+</sup>	0.56 (M M)	
3.38	シクロプロパンカルボン酸	XLVIII. 6		421 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (J J)	40
3.39	プロピオン酸	XLVIII. 6		409 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (J J)	

3.40	4-メチル-2-プロピオニルアミノチアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 6		549 [M+H] <sup>+</sup>	1.01(A)	10
3.41	シクロブタカルボン酸	XLVIII. 6		435 [M+H] <sup>+</sup>	1.05(A)	10
3.42	シクロブタカルボン酸	XLVIII. 1		437 [M+H] <sup>+</sup>	1.13(A)	10
3.43	1-シアノ-シクロプロパンカルボン酸	XLVIII. 6		446 [M+H] <sup>+</sup>	1.04(A)	20
3.44	1-シアノ-シクロプロパンカルボン酸	XLVIII. 1		448 [M+H] <sup>+</sup>	1.13(A)	20
3.45	2-アセチルアミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 6		535 [M+H] <sup>+</sup>	0.98(A)	30
3.46	2-アセチルアミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 1		537 [M+H] <sup>+</sup>	1.07(A)	30
3.47	チアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 6		464 [M+H] <sup>+</sup>	1.00(A)	40
3.48	チアゾール-5-カルボン酸	XLVIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	1.08(A)	40

3.49	<i>trans</i> -3-フルオロ-シクロブタンカルボン酸	XLVIII. 6		453 [M+H] <sup>+</sup>	1.04(A)
3.50	<i>cis</i> -3- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノシクロペンタンカルボン酸	XLVIII. 1		566 [M+H] <sup>+</sup>	1.18(A)
3.51	シアノ酢酸	XLVIII. 6		420 [M+H] <sup>+</sup>	0.96(A)
3.52	(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸	XLVIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	1.00(A)
3.53	(R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸	XLVIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	1.00(A)
3.54	5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸	XLVIII. 1		467 [M+H] <sup>+</sup>	0.57(M)
3.55 **	1- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボン酸	XLVIII. 1		438 [M+H] <sup>+</sup>	0.46(M)
3.56 **	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノシクロペンタンカルボン酸	XLVIII. 1		466 [M+H] <sup>+</sup>	0.49(M)

10

20

30

40

3.57 **	モルホリン -3,4-ジカルボン酸4- tert-ブチルエステル	XLVIII. 1		468 [M+H] <sup>+</sup>	0.47(M M)
3.58 **	tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸	XLVIII. 1		412 [M+H] <sup>+</sup>	0.45(M M)
3.59 ***	アセトキシ酢酸	XLVIII. 1		413 [M+H] <sup>+</sup>	1.02(A )
3.60 ***	(S)-2-アセトキシ-プロピオニ酸	XLVIII. 1		427 [M+H] <sup>+</sup>	1.03(A )
3.61 ***	(R)-2-アセトキシ-プロピオニ酸	XLVIII. 1		427 [M+H] <sup>+</sup>	1.03(A )
3.62 ***	1-アセトキシ-シクロプロパンカルボン酸	XLVIII. 1		439 [M+H] <sup>+</sup>	1.05(A )
3.63 *	1-(テトラヒドロ-ビラン-2-イル)-1H-ビラゾール-4-カルボン酸	XLVIII. 6		447 [M+H] <sup>+</sup>	0.94(A )
3.64 *	1-(テトラヒドロ-ビラン-2-イル)-1H-ビラゾール-4-カルボン酸	XLVIII. 1		449 [M+H] <sup>+</sup>	1.02(A )

\* 一晩の攪拌後、HCl水溶液(c=4mol/L)を加える。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌してTHP保護基を除去する。

\*\* 一晩の攪拌後、溶媒を除去し、DCM中のTFAを加える。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌してBOC保護基を除去する。

\*\*\* 一晩の攪拌後、NaOH水溶液(c=1mol/L)を加える。結果として生じる混合物を40℃で2時間攪拌してアセタート保護基を切断する。

## 【0262】

### 実施例4

#### 実施例4.1(一般経路)

N-((S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノ

10

20

30

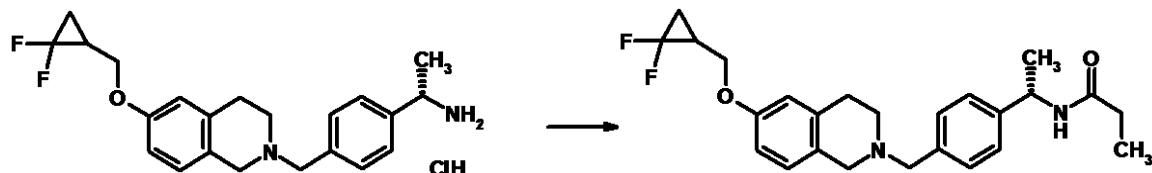
40

50

リン-2-イルメチル]-フェニル}-エチル)-プロピオンアミド

【0263】

【化96】



【0264】

0.5mLのTHF中の4.09mg(10.0 μmol)の(S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチルアミン塩酸塩(実施例XXXIII.1)と5.58 μL(40.0 μmol)のTEAを室温で攪拌する。次に3.87 μL(30.0 μmol)の無水プロピオン酸を加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。25 μLのK<sub>2</sub>C<sub>O</sub><sub>3</sub>水溶液(c=3mol/L)を加えて反応をクエンチし、塩基性酸化アルミニウム上で濾過し、蒸発により濃縮する。

10

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M=428.5g/mol)ESI-MS: 429 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 0.83分(方法C)

上記一般手順(実施例4.1)に従って下記化合物を調製する。

【0265】

【化97】

20

Ex.	出発物質	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
4.1	無水プロピオン酸		429 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (C)
4.2	無水トリフルオロ酢酸		469 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (C)
4.3 *	無水ジフルオロ酢酸		451 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (C)

30

\* 塩基としてDIPEAを使用し、溶媒としてACNを使用

【0266】

40

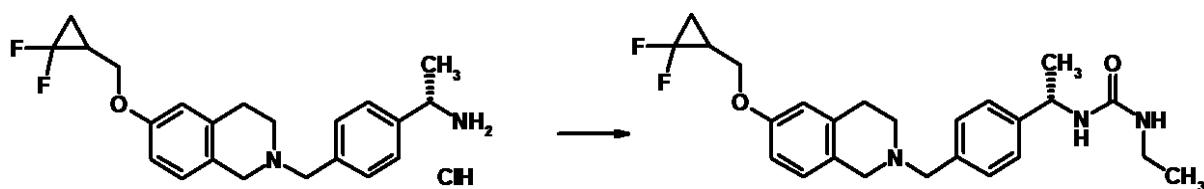
実施例5

実施例5.1(一般経路)

1-((S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチル)-3-エチル-尿素

【0267】

## 【化98】



## 【0268】

250  $\mu\text{L}$ のTHF中の4.09mg(10.0  $\mu\text{mol}$ )の(S)-1-{4-[6-(2,2-ジフルオロ-シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル]-フェニル}-エチルアミン塩酸塩(  
実施例XXXII.1)及び5.62  $\mu\text{L}$ (40.0  $\mu\text{mol}$ )のTEAを室温で攪拌する。次に3.91  $\mu\text{L}$ (50.0  $\mu\text{mol}$ )  
のエチルイソシアナートを加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。25  $\mu\text{L}$   
の $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液( $c=3\text{ mol/L}$ )を加えて反応をクエンチし、塩基性酸化アルミニウム上で濾過  
し、蒸発により濃縮する。  
10

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$  ( $M=443.5\text{ g/mol}$ )

ESI-MS: 444 [ $\text{M}+\text{H}]^+$

$R_t$  (HPLC): 0.81分(方法C)

上記一般手順(実施例5.1)に従って下記化合物を調製する。

## 【0269】

## 【化99】

Ex.	出発物質		構造	ESI-MS	HPLC 保持時間(方 法) [分]
5.1	エチルイソ シアナート	XXXII. 1		444 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (C)
5.2	N-スクシン イミジル N-メチルカ ルバマート	XXXII. 1		430 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (C)
5.3 *	ジメチル カルバミル クロリド	XXXII. 1		444 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (C)
5.4 **	ジメチル カルバミル クロリド	XLVIII. 2		462 [M+H] <sup>+</sup>	0.60 (I)
5.5 **	ジメチル カルバミル クロリド	XLVIII. 6		424 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (JJ)
5.6 ***	エチルイソ シアナート	XLVIII. 6		424 [M+H] <sup>+</sup>	0.98 (A)
5.7 ***	エチルイソ シアナート	XLVIII. 1		426 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)
5.8 *	メチル クロロ ホルマート	XLVIII. 6		411 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (A)
5.9 *	メチル クロロ ホルマート	XLVIII. 1		413 [M+H] <sup>+</sup>	1.12 (A)

\* 塩基としてDIPEAを使用し、溶媒としてACNを使用

\*\* 塩基としてDIPEAを使用し、溶媒としてDCMを使用

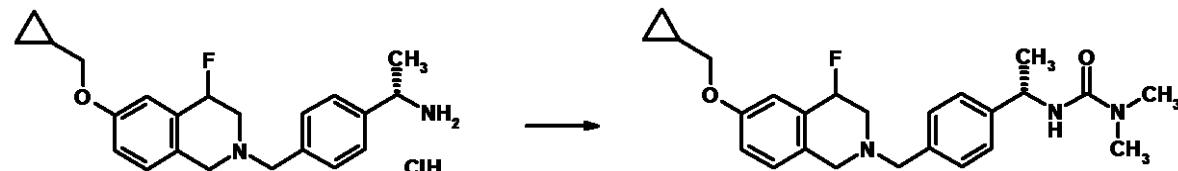
\*\*\* 塩基としてDIPEAを使用し、溶媒としてDMFを使用

**実施例6****実施例6.1(一般経路)**

3-[(S)-1-[4-(6-シクロプロピルメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチル]-1,1-ジメチル-尿素

【0271】

【化100】



10

【0272】

1.0mLのDCM中の40mg(0.10mmol)の(S)-1-[4-(6-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチルアミン塩酸塩(実施例XLVI 11.1)に30 μL(0.21mmol)のTEA及び18mg(0.11mmol)のCDTを加える。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌する。次に61 μL(0.12mmol)のジメチルアミン溶液(THF中2.0M)を加えて混合物を30 ℃で4時間攪拌する。その時間後に反応混合物をHPLCで精製する。

 $C_{25}H_{32}FN_3O_2$  ( $M=425.5g/mol$ )ESI-MS: 426 [M+H]<sup>+</sup>R<sub>t</sub> (HPLC): 0.92分(方法E)

20

上記一般手順(実施例6.1)に従って下記化合物を調製する。

【0273】

【化101】

Ex.	出発物質	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
6.1	HNMe <sub>2</sub>	XLVIII.1	426 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (E)
6.2 *	HNMe <sub>2</sub>	XLVIII.4	460 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (K)

30

\* CDT及びTEAの代わりにDMA中のCDI及びDIPEAを使用した。

【0274】

**実施例7**

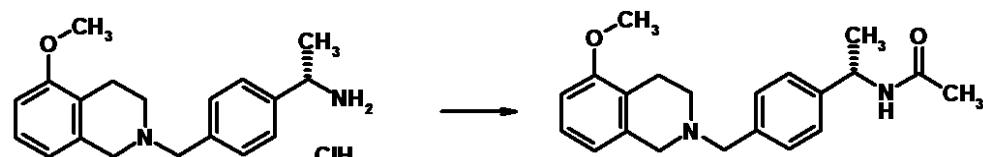
40

**実施例7.1(一般経路)**

N-[(S)-1-[4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチル]-アセトアミド

【0275】

【化102】



50

## 【0276】

2.0mLのDCM中の80mg(0.24mmol)の(S)-1-[4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イルメチル)-フェニル]-エチルアミン塩酸塩(実施例XXXIII.2)に67 μL(0.48mmol)のTEA及び34 μL(0.26mmol)の無水酢酸を加え、結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌する。200 μLのMeOHを加えて反応混合物をHPLCで精製する。

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(M=338.4g/mol)

ESI-MS: 339 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>t</sub> (HPLC): 0.86分(方法A)

上記一般手順(実施例7.1)に従って下記化合物を調製する。

## 【0277】

## 【化103】

Ex.	出発物質	構造	ESI-MS	HPLC 保持時間 (方法) [分]
7.1	XXXIII.2		339 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (A)
7.2	XXXIII.3		377 [M+H]	0.95 (A)
7.3	XXXIII.1		415 [M+H]	0.93 (A)
7.4	XXXIII.4		387 [M+H]	0.95 (A)
7.5	XXXIII.5		379 [M+H]	0.83 (B)
7.6 **	XLVIII.3		455 [M+H]	0.91 (KK)
7.7 ***	XLVIII.3		443 [M+H]	0.78 (C)
7.8 ***	XLVIII.5		407 [M+H]	0.87 (J)
7.9 ****	XLVIII.3		429 [M+H]	0.82 (J)

\* DIPEA/DMA中のシクロプロパンカルボニルクロリドをアシリル化剤として使用した。

\*\* DIPEA/DMA中のプロピオニルクロリドをアシリル化剤として使用した。

\*\*\* DIPEA/DMAを使用した。

## 【0278】

## 実施例8

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸ベンジルアミド

## 【0279】

10

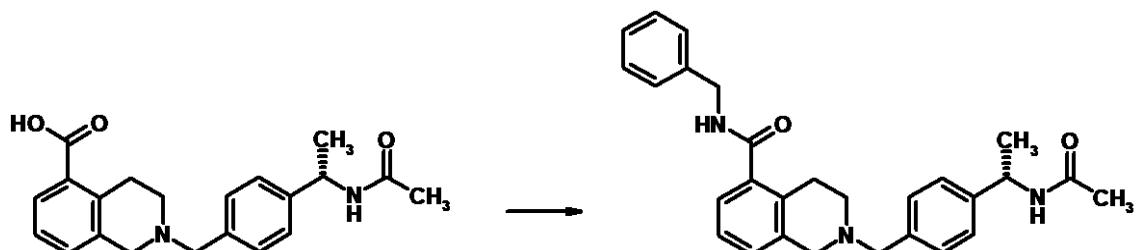
20

30

40

50

## 【化104】



## 【0280】

1mLのDMF中の80mg(0.15mmol, 65%)の2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-カルボン酸(実施例XXXVII)、51μL(0.30mmol)のDIPEA及び95mg(0.30mmol)のTBTUを室温で10分間攪拌する。次に16mg(0.15mmol)のベンジルアミン及び63μL(0.37mmol)のDIPEAを加え、結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌する。その時間後、200μLの水を加えて反応をクエンチし、HPLCで精製する。

$C_{28}H_{31}N_3O_2$  ( $M=441.6g/mol$ )

ESI-MS: 442 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.95分(方法G)

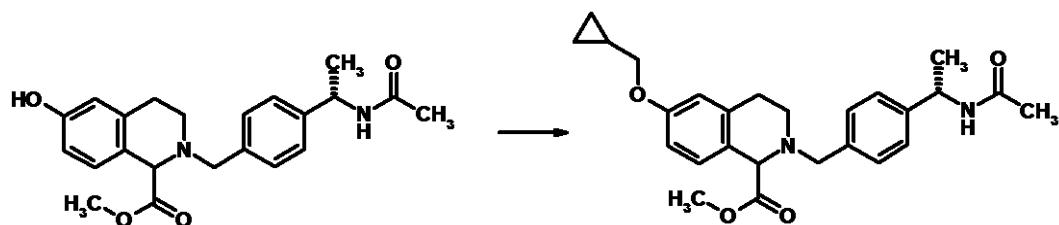
## 【0281】

## 実施例9

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-6-シクロプロピルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-カルボン酸メチルエステル

## 【0282】

## 【化105】



30

## 【0283】

2mLのDMF中の15mg(39μmol)の2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-カルボン酸メチルエステル(実施例XXXVII)、5.8mg(43μmol)の(ブロモメチル)シクロプロパン及び10mg(78μmol)の $K_2CO_3$ を80℃で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を蒸発により濃縮し、残渣をHPLCで精製する。

$C_{26}H_{32}N_2O_4$  ( $M=436.5g/mol$ )

ESI-MS: 437 [M+H]<sup>+</sup>

$R_t$  (HPLC): 0.95分(方法A)

## 【0284】

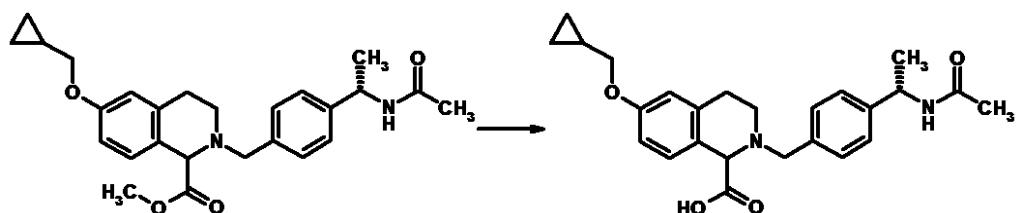
## 実施例10

2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-6-シクロプロピルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-カルボン酸

## 【0285】

40

## 【化106】



## 【0286】

2mLのMeOH中の68mg(0.16mmol)の2-[4-((S)-1-アセチルアミノ-エチル)-ベンジル]-6-シクロプロピルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-カルボン酸メチルエステル(実施例9)及び0.50mL(0.50mmol)のNaOH水溶液(c=1mol/L)を室温で一晩攪拌する。それから0.20mLのNaOH水溶液(c=1mol/L)を加えて混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を蒸発により濃縮し、HPLCで精製する。

10

 $C_{25}H_{30}N_2O_4$ (M=422.5g/mol)ESI-MS: 423 [M+H]<sup>+</sup> $R_t$  (HPLC): 0.80分(方法B)

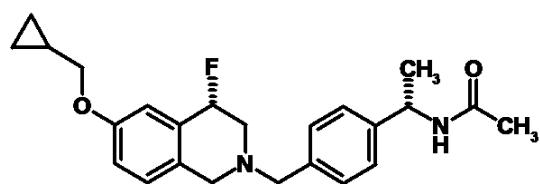
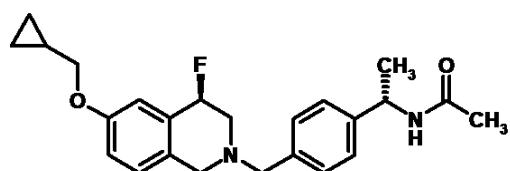
## 【0287】

## 実施例11

## 【0288】

## 【化107】

20



30

## 【0289】

実施例1.93についてはキラルSFCを用いてジアステレオマーの分離を行なった。

カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OZ-H 10 × 250mm, 5 μm

溶離液: 80% scCO<sub>2</sub> (超臨界二酸化炭素); 20% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量: 10mL/分

温度: 40

背圧: 120バール

装置記述: Thar MiniGram

ピークI:  $R_t$  4.72分(方法L)

40

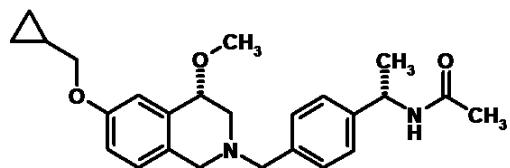
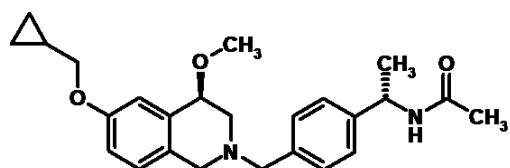
ピークII:  $R_t$  5.56分(方法L)

## 【0290】

## 実施例12

## 【0291】

## 【化108】



10

## 【0292】

実施例1.94についてはキラルSFCを用いてジアステレオマーの分離を行なった。

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) IB 10 × 250mm、5 μm

溶離液 : 80% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 20% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量 : 10mL/分

温度 : 40

背圧 : 120バール

装置記述 : Thar MiniGram

20

ピークI : R<sub>t</sub> 2.43分(方法M)

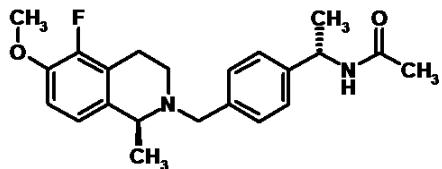
ピークII : R<sub>t</sub> 2.78分(方法M)

## 【0293】

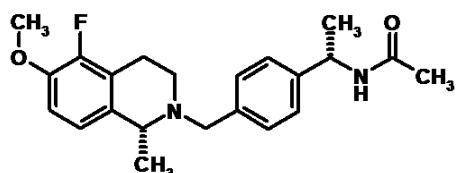
実施例13

## 【0294】

## 【化109】



30



## 【0295】

実施例1.95についてはキラルSFCを用いてジアステレオマーの分離を行なった。

カラム : Daicel Chiralcel(登録商標) OJ-H 10 × 250mm、5 μm

溶離液 : 85% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 15% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

40

流量 : 10mL/分

温度 : 40

背圧 : 120バール

装置記述 : Thar MiniGram

ピークI : R<sub>t</sub> 1.83分(方法N)

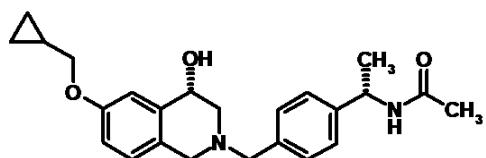
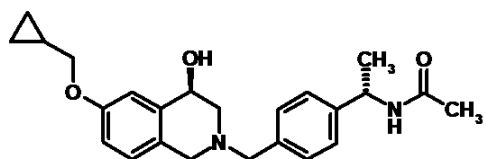
ピークII : R<sub>t</sub> 2.07分(方法N)

## 【0296】

実施例14

## 【0297】

## 【化110】



10

## 【0298】

実施例1.96についてはキラルSFCを用いてジアステレオマーの分離を行なった。

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) AD-H 20 × 250mm、5 μm

溶離液 : 75% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 25% MeOH + 20mmol/L アンモニア

流量 : 60mL/分

温度 : 40

背圧 : 150バール

装置記述 : Sepiatec Prep SFC 100

ピークI : R<sub>t</sub>3.40分(方法0)

20

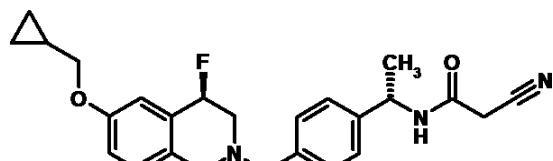
ピークII : R<sub>t</sub>4.29分(方法0)

## 【0299】

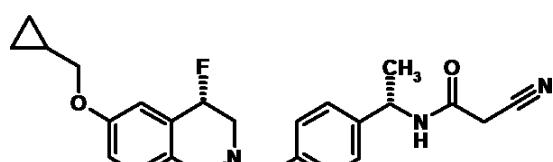
実施例15

## 【0300】

## 【化111】



30



## 【0301】

実施例3.26についてはキラルSFCを用いてジアステレオマーの分離を行なった。

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) IC 10 × 250mm、5 μm

溶離液 : 60% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 40% iPrOH + 20mmol/L アンモニア

40

流量 : 10mL/分

温度 : 40

背圧 : 150バール

装置記述 : Thar MiniGram

ピークI : R<sub>t</sub>3.51分(方法P)

ピークII : R<sub>t</sub>5.17分(方法P)

## 【0302】

分析HPLC方法

## 方法A

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

分析カラム : XBridge C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

10

## 【0303】

## 方法B

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析カラム : Sunfire (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

20

## 【0304】

## 方法C

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	98	2	2.0
1.20	0	100	2.0
1.40	0	100	2.0

30

分析カラム : XBridge C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

## 【0305】

## 方法D

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	98	2	2.0
1.20	0	100	2.0
1.40	0	100	2.0

40

分析カラム : Sunfire C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

## 【0306】

## 方法E

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	98	2	2.0
1.20	0	100	2.0
1.40	0	100	2.0

50

分析カラム : XBridge C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

## 【0307】

## 方法F

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN (0.08% TFAを含む)	流量 [mL/分]
0.00	95	5	1.5
0.75	0	100	1.5
0.85	0	100	1.5

分析カラム : Sunfire C18 (Waters) 2.5 μm ; 2.1×50mm ; カラム温度 : 60°C

## 【0308】

10

## 方法G

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	98	2	2.5
1.50	0	100	2.5
1.80	0	100	2.5

分析カラム : XBridge C18 (Waters) 3.5 μm ; 4.6×30mm ; カラム温度 : 60°C

## 【0309】

20

## 方法H

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	95	5	1.5
0.70	0.1	99.9	1.5
0.80	0.1	99.9	1.5
0.81	95	5	1.5
1.1	95	5	1.5

分析カラム : XBridge BEH C18 (Waters) 1.7 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60

30

## 【0310】

## 方法I

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	95	5	1.5
0.75	0.1	99.9	1.5
0.80	0.1	99.9	1.5
0.81	95	5	1.5
1.1	95	5	1.5

40

分析カラム : Triart C 18 (YMC) 1.9 μm ; 2.0×30mm ; カラム温度 : 60

## 【0311】

## 方法J

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析カラム : Stable Bond (Agilent) 1.8 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

10

## 【0312】

## 方法JJ

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	50	50	2.2
0.20	50	50	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

分析カラム : Sunfire (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

20

## 【0313】

## 方法KK

時間(分)	Vol% 水 (0.1% NH <sub>4</sub> OHを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	1.0	99.0	1.5
1.5	1.0	99.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

分析カラム : XBridge C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30mm ; カラム温度 : 60°C

30

## 【0314】

## 方法LL

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN	流量 [mL/分]
0.00	50	50	2.2
0.20	50	50	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

分析カラム : Stable Bond (Agilent) 1.8 μm ; 3.0×30 mm ; カラム温度 : 60°C

40

## 【0315】

## 方法MM

時間(分)	Vol% 水 (0.1% TFAを含む)	Vol% ACN (0.08% TFAを含む)	流量 [mL/分]
0.0	95.0	5.0	1.5
1.3	0.0	100.0	1.5
1.5	0.0	100.0	1.5
1.6	95.0	5.0	1.5

分析カラム : Sunfire C18 (Waters) 2.5 μm ; 3.0×30 mm ; カラム温度 : 60°C

10

## 【 0 3 1 6 】

分析GC方法

方法K

型 : GC 7890

キャリアガス : ヘリウム

カラム : BGB-175 ; 50m ; 0.25mm ID ; 0.25 μm DF(30m及び20mの連結カラム)

インジェクター温度 : 220

流量 : 5.0mL/分

温度プログラム : 0分で50 ; 160 まで3 /分

## 【 0 3 1 7 】

分析SFC方法

方法L

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) OZ-H 4.6 × 250mm、5 μm

溶離液 : 80% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 20% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量 : 4mL/分

背圧調整器BPR : 150バール

時間 : 10分

方法M

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) IB 4.6 × 250mm、5 μm

溶離液 : 80% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 20% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量 : 4mL/分

背圧調整器BPR : 150バール

時間 : 10分

方法N

カラム : Daicel Chiralcel(登録商標) OJ-H 4.6 × 250mm、5 μm

溶離液 : 85% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 15% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量 : 4mL/分

背圧調整器BPR : 150バール

時間 : 10分

方法O

カラム : Daicel Chiralcel(登録商標) AD-H 4.6 × 250mm、5 μm

溶離液 : 70% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 30% MeOH + 0.2% ジエチルアミン

流量 : 4mL/分

背圧調整器BPR : 150バール

時間 : 10分

方法P

カラム : Daicel Chiralpak(登録商標) IC 4.6 × 250mm、5 μm

溶離液 : 70% scCO<sub>2</sub>(超臨界二酸化炭素) ; 30% MeOH + 20mmol/L アンモニア

流量 : 4mL/分

背圧調整器BPR : 150バール

20

30

40

50

時間：10分

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 ロート ゲラルト ユルゲン

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 フレック マルティン

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ヘーベル ペーター ヴィルヘルム

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ハイマン アンネカトリン

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ハイネ ニクラス

ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17  
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
 コーポレイト パテンツ内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2002-544197(JP,A)

特表2008-521843(JP,A)

特表2011-521940(JP,A)

国際公開第2010/127212(WO,A1)

特開2004-143134(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 217 / 04 ~ 24

C 07 D 417 / 12

A 61K 31 / 472 ~ 4725

A 61P 3 / 04 ~ 10

A 61P 43 / 00

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