

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7617861号
(P7617861)

(45)発行日 令和7年1月20日(2025.1.20)

(24)登録日 令和7年1月9日(2025.1.9)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 515/22 (2006.01)	C 0 7 D 515/22	C S P
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/4162(2006.01)	A 6 1 K 31/4162	

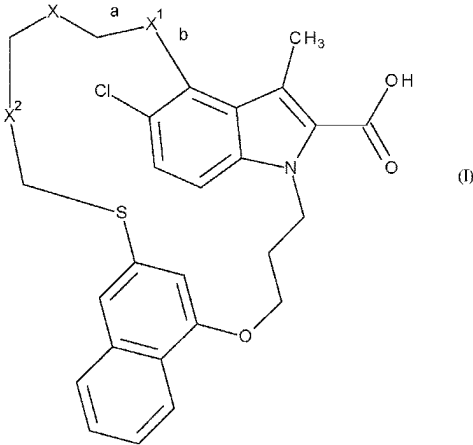
請求項の数 9 (全101頁)

(21)出願番号	特願2021-575909(P2021-575909)	(73)特許権者	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ . ペー . ベルギー国 ペー . - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86)(22)出願日	令和2年6月18日(2020.6.18)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(65)公表番号	特表2022-537393(P2022-537393 A)	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(43)公表日	令和4年8月25日(2022.8.25)	(74)代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/066890	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開番号	WO2020/254471	(74)代理人	100194423 弁理士 植竹 友紀子
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)		
審査請求日	令和5年5月19日(2023.5.19)		
(31)優先権主張番号	19181605.7		
(32)優先日	令和1年6月21日(2019.6.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

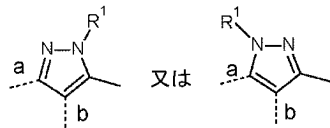
(54)【発明の名称】 M C L - 1 の大環状阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(I)
【化1】



(式中、
X ¹ は、

【化 2】

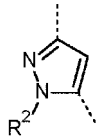


(式中、「a」及び「b」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す)
を表し；

R^1 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

X^2 は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化 3】



を表し；

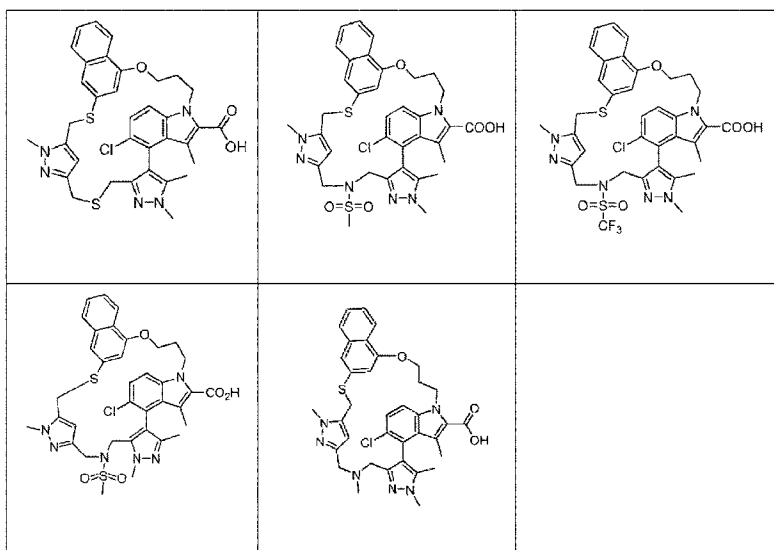
R^2 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

X は、 $-S-$ 又は $-N(R^X)-$ を表し；

R^X は、水素、メチル、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、ここで、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、任意選択的に、八口、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び1、2又は3つの八口原子で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3つの置換基で置換されている)
の化合物又はその互変異性体若しくは立体異性体形態或いはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物

(ただし、

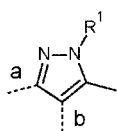
【化 6】



及びその互変異性体若しくは立体異性体形態を除く。)

【請求項 2】

X¹ は、
【化 4】



(式中、「a」及び「b」は、変数 X¹ が分子の残りに結合される方法を示す) を表し；

R¹ は、C₁ ~ 6 アルキルを表し；

10

R² は、C₁ ~ 6 アルキルを表し；

R^x は、水素又はメチルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

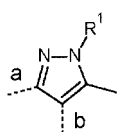
【請求項 3】

X は、- N (R^x) - を表す、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X¹ は、

【化 5】



20

を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の医薬組成物を調製するプロセスであって、薬学的に許容される担体を、治療有効量の、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物と混合する工程を含むプロセス。

30

【請求項 7】

薬剤として使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

癌の予防又は治療に使用するための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

癌は、前立腺癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、黒色腫、B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ芽球性白血病 (ALL) から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、対象における療法及び / 又は予防のために有用な医薬品、そのような化合物を含む医薬組成物並びに癌等の疾患を治療又は予防するために有用な MCL - 1 阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞アポトーシス又はプログラム細胞死は、造血細胞系を含む多数の器官の発達及びホメオスタシスにとって極めて重要である。アポトーシスは、死受容体によって媒介される外因経路を介して又はタンパク質の B 細胞性リンパ腫 (BCL - 2) ファミリーを用いる内因性経路によって開始され得る。骨髓細胞白血病 - 1 (MCL - 1) は、細胞生存調節

50

因子の BCL - 2 ファミリーのメンバーであり、内因性アポトーシス経路の極めて重要なメディエーターである。MCL - 1 は、細胞生存を維持することを担当する 5 種の主要抗アポトーシス BCL - 2 タンパク質 (MCL - 1、BCL - 2、BCL - XL、BCL - w 及び BFL1 / A1) の 1 種である。MCL - 1 は、プロアポトーシス性 BCL - 2 ファミリータンパク質である Bak 及び Bax の活性を継続的且つ直接的に抑制し、Bim 及び Noxa 等の BH3 オンリーアポトーシス増感剤タンパク質を分離することによってアポトーシスを間接的に遮断する。様々なタイプの細胞ストレス後の Bak / Bax の活性化は、ミトコンドリア外膜上の凝集をもたらし、この凝集は、孔形成、ミトコンドリア外膜電位の消失及びその後の細胞質ゾルへのシトクロム C の放出を加速する。細胞質シトクロム C は、Apaf - 1 に結合し、プロカスパーゼ 9 の動員を開始してアポトソーム構造を形成する (Cheng et al. *eLife* 2016 ; 5 : e17755)。アポトソームの組立体は、実行型システインプロテアーゼ 3 / 7 を活性化し、これらのエフェクターカスパーゼは、次に、様々な細胞質タンパク質及び核タンパク質を開裂して細胞死を誘導する (Julian et al. *Cell Death and Differentiation* 2017 ; 24 , 1380 - 1389)。

【0003】

アポトーシスの回避は、癌発生の確立された顕著な特徴であり、回避されなければ発癌性ストレス、成長因子喪失又は DNA 損傷に起因して排除されるであろう腫瘍細胞の生存を促進する (Hanahan and Weinberg. (1, 2011) 1 - 44)。従って、当然のことながら、MCL - 1 は、正常な形質転換されていない組織対応物と比較して、多数の充実性癌及び血液癌において高度にアップレギュレートされる。MCL - 1 の過剰発現は、それが不良な転帰、再発及び侵襲性疾患と関連する数種の癌の病因に関与してきた。更に、MCL - 1 の過剰発現は、以下の癌：前立腺癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、黒色腫、B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の病因に関連付けられてきた。ヒト MCL - 1 遺伝子座 (1q21) は、腫瘍中で頻回に増幅され、総 MCL - 1 タンパク質レベルを定量的に増加させる (Beroukhi et al. *Nature* 2010 ; 463 (7283) 899 - 905)。MCL - 1 は、従来の癌治療薬への抵抗性も媒介し、BCL - 2 機能の障害に回答して転写的にアップレギュレートされる (Yecies et al. *Blood*, 2010 ; 115 (16) : 3304 - 3313)。

【0004】

BCL - 2 の小分子 BH3 阻害剤は、慢性リンパ球性白血病を有する患者における臨床の有効性を証明しており、CLL 又は AML の患者に対して FDA の認可を受けている (Roberts et al. *NEJM* 2016 ; 374 : 311 - 322)。BCL - 2 拮抗作用の臨床的成功は、血液学的悪性腫瘍及び充実性腫瘍両方の前臨床モデルにおいて有効性を示す数種の MCL - 1 BH3 模擬薬の開発をもたらした (Kotschy et al. *Nature* 2016 ; 538 477 - 486, Merino et al. *Sci. Transl. Med* ; 2017 (9))。

【0005】

MCL - 1 は、DNA 損傷後のミトコンドリア完全性及び非相同末端結合を含む細胞生存を媒介することにおけるその標準的な役割に加えて、数種の細胞プロセスを制御する (Chen et al. *JCI* 2018 ; 128 (1) : 500 - 516)。MCL - 1 の遺伝的消失は、発達のタイミング及び組織欠失に依存したある範囲の表現型を示している。MCL - 1 ノックアウトモデルは、MCL - 1 についての複数の役割があることを解明し、機能の消失は、広範囲の表現型に大きい影響を及ぼす。包括的な MCL - 1 欠損性マウスは、胚性致死性を示し、及び条件付き遺伝子欠失を用いた試験は、ミトコンドリア機能障害、自食作用の活性障害、B リンパ球及び T リンパ球の低減、B 細胞及び T 細胞アポトーシスの増加並びに心不全 / 心筋症の発生を報告している (Wang et al. *Genes and Dev* 2013 ; 27 1351 - 1364, Steimer et al. *Blood* 2009 ; (113) 2805 - 2815)。国際公開第 20181

10

20

30

40

50

78226号パンフレットは、MCL-1阻害剤及びその使用方法を開示している。国際公開第2017182625号パンフレットは、癌を治療するための大環状MCL-1阻害剤を開示している。国際公開第2018178227号パンフレットは、MCL-1阻害剤の合成を開示している。国際公開第2020063792号パンフレットは、インドール大環状誘導体を開示している。中国特許出願公開第110845520号明細書及び国際公開第2020103864号パンフレットは、MCL-1阻害剤としての大環状インドールを開示している。中国特許出願公開第20191114551号明細書は、MCL-1阻害剤について開示している。

【発明の概要】

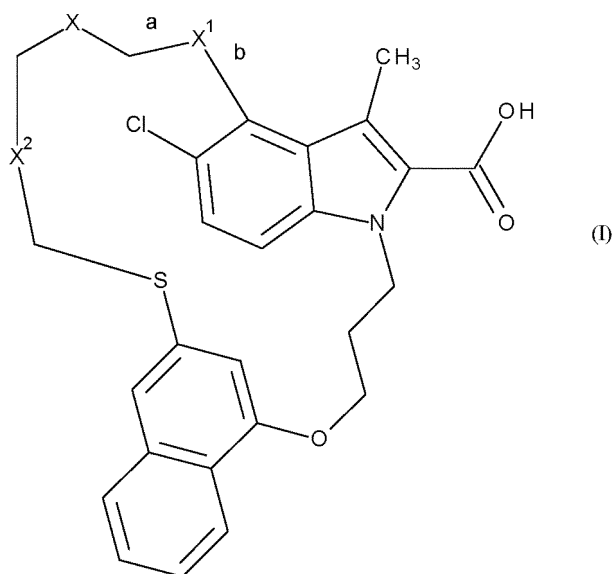
【0006】

前立腺癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、黒色腫、B細胞性慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）及び急性リンパ芽球性白血病（ALL）等の癌の治療又は予防のために有用であるMCL-1阻害剤が依然として必要とされている。

【0007】

本発明は、式（I）：

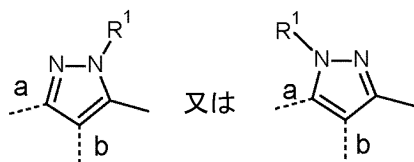
【化1】



（式中、

X¹は、

【化2】



（式中、「a」及び「b」は、変数X¹が分子の残りに結合される方法を示す）を表し；

R¹は、水素又はC₁～6アルキルを表し；

X²は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

10

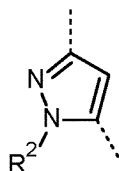
20

30

40

50

【化 3】



を表し；

R^2 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

X は、 $-S-$ 又は $-N(R^X)-$ を表し；

R^X は、水素、メチル $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、ここで、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、任意選択的に、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び 1、2 又は 3 つのハロ原子で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 つの置換基で置換されている）の新規な化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0008】

本発明は、治療有効量の式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【0009】

更に、本発明は、薬剤として使用するための式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物及び癌の治療又は予防において使用するための式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物に関する。

【0010】

特定の実施形態では、本発明は、癌の治療又は予防に使用するための式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物に関する。

【0011】

本発明は、癌の治療又は予防に使用するための、追加の医薬品と組み合わせた式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用にも関する。

【0012】

更に、本発明は、薬学的に許容される担体が治療有効量の式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物と緊密に混合されることを特徴とする、本発明による医薬組成物を調製するためのプロセスに関する。

【0013】

本発明は、癌の治療又は予防における同時の、別々の又は連続した使用のための組み合わせ製剤としての、式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物及び追加の医薬品を含む製品にも関する。

【0014】

更に、本発明は、対象における細胞増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、有効量の、本明細書で定義される式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物又は本明細書で定義される医薬組成物若しくは組み合わせを前記対象に投与する工程を含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書で使用する用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを表す。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する接頭語「 $C_{x \sim y}$ 」(式中、 x 及び y は、整数である)は、所与の基中の炭素原子数を指す。従って、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基は、1～6つの炭素原子を含有する等である。

【 0 0 1 7 】

本明細書で基又は基の一部として使用する用語「 $C_{1 \sim 4}$ アルキル」は、1～4つの炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の完全飽和炭化水素基、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基等を表す。

【 0 0 1 8 】

本明細書で基又は基の一部として使用する用語「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」は、1～6つの炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素基、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等を表す。

10

【 0 0 1 9 】

本明細書で基又は基の一部として使用する用語「 $C_{2 \sim 6}$ アルキル」は、2～6つの炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の完全飽和炭化水素基、例えばエチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等を表す。

【 0 0 2 0 】

本明細書で基又は基の一部として使用する用語「 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル」は、3～6つの炭素原子を有する完全飽和環状炭化水素基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基を定義する。

20

【 0 0 2 1 】

$S(=O)_2$ 又は SO_2 がスルホニル部分を表すことは、当業者に明らかであろう。

【 0 0 2 2 】

CO 又は $C(=O)$ がカルボニル部分を表すことは、当業者に明らかであろう。

【 0 0 2 3 】

一般に、本発明において用語「置換された」を使用する場合には常に、特記しない限り又は文脈から明らかでない限り、「置換された」を使用する表現で示した原子又は基上の1つ以上の水素、詳細には1～4つの水素、より詳細には1～3つの水素、好ましくは1又は2つの水素、より好ましくは1つの水素が、指示された群から選択されるもので置き換えられていることを示すものであるが、但し、通常の原子価を超えず、置換により化学的に安定な化合物、即ち反応混合物から有用な程度の純度への単離に十分に耐え得る堅牢な化合物が得られるものとする。

30

【 0 0 2 4 】

置換基及び/又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせによって化学的に安定な化合物が生成される場合にのみ許容される。「安定な化合物」は、反応混合物からの有用な純度への単離に十分に耐え得る堅牢な化合物を示すものとする。

【 0 0 2 5 】

当業者は、用語「任意選択的に置換された」が、「任意選択的に置換された」を使用した表現で示した原子又は基が置換されていても又はいなくてもよいことを意味する(これは、それぞれ置換又は非置換を意味する)ことを理解するであろう。

40

【 0 0 2 6 】

2つ以上の置換基がある部分上に存在する場合、可能な場合及び特記しない限り又は文脈から明らかでない限り、それらは、同じ原子上の水素を置換すること、その部分中の異なる原子上の水素原子を置換することもある。

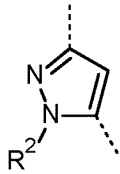
【 0 0 2 7 】

特記しない限り又は文脈から明らかでない限り、ヘテロシクリル基上の置換基が環炭素原子上又は環ヘテロ原子上の任意の水素原子を置換し得る(例えば、窒素原子上の水素が置換基で置換され得る)ことは、当業者に明らかであろう。

50

【 0 0 2 8 】

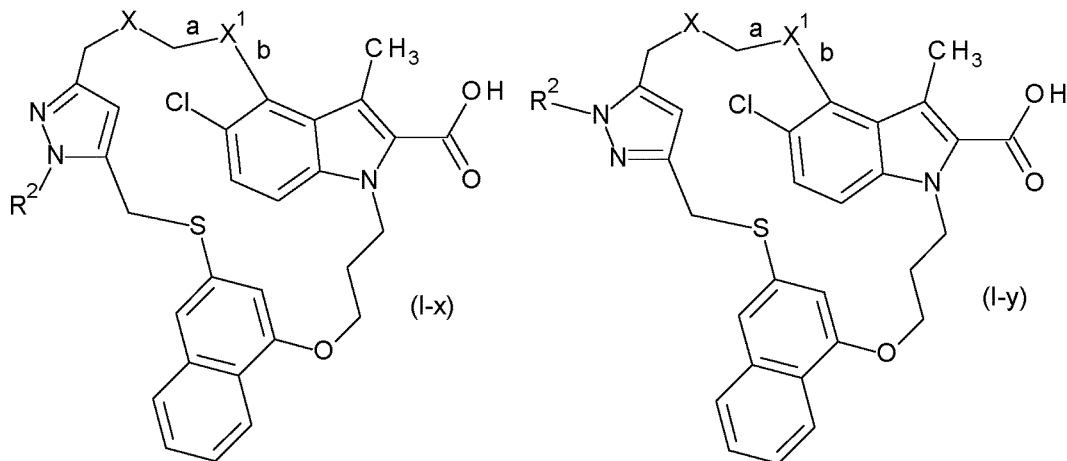
式 (I) の化合物が式 (I - a) 及び (I - b) (X^2 の両方の方向は、
【化 4】



10

である)

【化 5】



20

を含むことは、明らかであろう。

【 0 0 2 9 】

任意の変数が任意の構成要素中に 2 回以上出現する場合、各定義は、独立している。

30

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する用語「対象」は、治療、観察若しくは実験の対象であるか、又は治療、観察若しくは実験の対象となっている動物、好ましくは哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、霊長類若しくはヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用する用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医学博士又は他の臨床医によって求められる、組織系又は対象（例えば、ヒト）における生物学的又は医学的応答（治療対象の疾患又は障害の症状の改善又は逆転を含む）を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【 0 0 3 2 】

用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物及び特定の成分の特定の量での組み合わせから直接的又は間接的に生じる任意の生成物を含むことが意図されている。

40

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用する用語「治療」は、疾患の進行を遅延、妨害、阻止又は停止させ得る全てのプロセスを指すことが意図されるが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示すものではない。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用する用語「(本)発明の化合物」又は「(本)発明による化合物」は、式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含むものとする。

【 0 0 3 5 】

50

本明細書で使用する、実線のくさび形結合としてでも、破線のくさび形結合としてでもなく、実線としてのみ示される結合を有する化学式又は1つ以上の原子の周りに特定の配置（例えば、R、S）を有するものとして別の方法で示されている化学式の何れも、それぞれ可能な立体異性体又は2つ以上の立体異性体の混合物を企図するものである。

【0036】

本明細書の上記及び下記において、用語「式(I)の化合物」は、その互変異性体及び立体異性体形態を含むものとする。

【0037】

用語「立体異性体」、「立体異性体形態」又は「立体化学的異性体形態」は、本明細書の上記又は下記において互換的に用いられる。

10

【0038】

本発明は、純粋な立体異性体として又は2つ以上の立体異性体の混合物としての何れかで本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

【0039】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像である立体異性体である。エナンチオマーの対の1:1混合物は、ラセミ体又はラセミ混合物である。

【0040】

アトロプ異性体（又はアトロポ異性体）は、大きい立体障害が原因で単結合の周りの回転が制限されることによって生じる特定の空間配置を有する立体異性体である。式(I)の化合物のアトロプ異性体形態は、全て本発明の範囲内に含まれるものとする。

20

【0041】

詳細には、本明細書に開示した化合物は、ピアリアル結合の周囲での束縛回転によって軸性キラリティーを有し、そのような意味でアトロプ異性体の混合物として存在し得る。化合物が純粋なアトロプ異性体である場合、各キラル中心での立体化学は、 R_a 又は S_a の何れかによって特定され得る。そのような名称は、1つのアトロプ異性体において豊富である混合物に対しても使用され得る。アトロプ異性及び軸キラリティーについての詳細な説明並びに立体配置を割り当てるための規則は、Elieil, E. L. & Wilen, S. H., 'Stereochemistry of Organic Compounds', John Wiley and Sons, Inc., 1994に見出すことができる。

【0042】

30

ジアステレオマー（又はジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、即ち、それらは、鏡像の関係にはない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E配置又はZ配置となり得る。

【0043】

二価の環状飽和基又は部分的飽和基上の置換基は、シス配置又はトランス配置を有し得る。例えば、化合物が二置換のシクロアルキル基を含有する場合、その置換基は、シス配置又はトランス配置にあり得る。

【0044】

従って、本発明は、化学的に可能な場合には常に、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体及びこれらの混合物を含む。

40

【0045】

これらの全ての用語、即ちエナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体及びそれらの混合物の意味は、当業者に知られている。

【0046】

絶対配置は、カーン・インゴールド・プレローグ系に従って特定される。不斉原子における配置は、R又はSによって指定される。絶対配置が不明である分割立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)又は(-)によって指定することができる。例えば、絶対配置が不明の分割エナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方

50

向に応じて(+)又は(-)によって指定することができる。光学的に活性な(R_a)-アトロプ異性体及び(S_a)-アトロプ異性体は、キラルシントン、キラル試薬若しくはキラル触媒を用いて調製され得るか、又はキラルHPLC等に当技術分野において周知の従来型技術を用いて分割され得る。

【0047】

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の異性体を実質的に含まないこと、即ち他の異性体の50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、より一層好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満に関連することを意味する。従って、式(I)の化合物が例えば(R)として特定される場合、これは、その化合物が(S)異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばEとして特定される場合、これは、その化合物がZ異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばシスとして特定される場合、これは、その化合物がトランス異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えばR_aと特定される場合、これは、化合物が実質的にS_aアトロプ異性体を実質的に含まないことを意味する。

10

【0048】

薬学的に許容される塩、特に薬学的に許容される付加塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。そのような塩は、従来型的手段により、例えば適切な塩基又は酸の1つ以上の均等物を有する遊離酸形態又は遊離塩基形態との、任意選択により溶媒中又は塩が溶解しない媒体中での反応、それに続く標準的な手法による(例えば、真空中での、凍結乾燥による又は濾過による)前記溶媒又は前記媒体の除去によって生成され得る。塩は、例えば、好適なイオン交換樹脂を用いて、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによっても調製され得る。

20

【0049】

上記又は下記の薬学的に許容される塩は、式(I)の化合物及びその溶媒和物が生じることができる、治療上有効な非毒性の酸性塩及び塩基塩の形態を含むものとする。

【0050】

適切な酸は、例えば、無機酸、例えば塩酸若しくは臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の酸；又は有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸(即ちエタン二酸)、マロン酸、コハク酸(即ちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸等の酸を含む。逆に、前記塩形態は、適切な塩基で処理することによって遊離塩基形態に変換することができる。

30

【0051】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物及びその溶媒和物は、適切な有機塩基及び無機塩基で処理することにより、それらの非毒性の金属塩又はアミン塩の形態に変換することもできる。

【0052】

適切な塩基塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩等、有機塩基との塩、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ペリリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリン及びイソキノリン等の一級、二級及び三級脂肪族アミン及び芳香族アミンとの塩；ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラバミン塩並びに例えばアルギニン及びリシン等のアミノ酸との塩を含む。逆に、塩形態は、酸により処理すると遊離酸形態に変換することができる。

40

【0053】

50

溶媒和物という用語は、式(Ⅰ)の化合物が形成し得る溶媒付加形態及びその塩を含む。このような溶媒付加形態の例は、例えば、水和物、アルコール等がある。

【0054】

下記の方法で調製される本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、特にエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成することができ、それらは、当技術分野で知られる分割手順に従って相互に分離することができる。式(Ⅰ)の化合物並びにその薬学的に許容される塩、N-オキシド及び溶媒和物のエナンチオマー形態の分離方法には、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーが含まれる。前記純粋な立体化学的異性体形態は、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形態からも誘導され得るが、但し、この反応は、立体特異的に起こることを前提とする。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、前記化合物は、立体特異的な調製方法で合成されるであろう。これらの方法は、有利には、エナンチオマー的に純粋な出発物質を用いるであろう。

10

【0055】

本明細書で使用する用語「エナンチオマー的に純粋な」は、生成物が一方のエナンチオマーを少なくとも80重量%含有し、他方のエナンチオマーを20重量%以下含有することを意味する。生成物が一方のエナンチオマーを少なくとも90重量%含有し、他方のエナンチオマーを10重量%以下含有することが好ましい。最も好ましい実施形態では、用語「エナンチオマー的に純粋な」は、化合物が一方のエナンチオマーを少なくとも99重量%含有し、他方のエナンチオマーを1%以下含有することを意味する。

【0056】

20

本発明は、自然界で通常見られる原子質量又は質量数(又は自然界で見られる最も豊富なもの)と異なる原子質量又は質量数を有する原子により1つ以上の原子が置換されているという事実以外、本明細書に記載の化合物と同一の同位体標識された本発明の化合物も包含する。

【0057】

本明細書において特定される任意の特定の原子又は元素の全ての同位体及び同位体混合物は、天然に存在するもの又は合成的に生成されたものの何れか、天然に豊富であるもの又は同位体的に豊富な形態のもの何れかで本発明の化合物の範囲内に含まれることが企図されている。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及び ^{82}Br 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体を含む。好ましくは、放射性同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 及び ^{18}F の群から選択される。より好ましくは、放射性同位体は、 ^2H である。詳細には、重水素化合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

30

【0058】

本発明の特定の同位体標識化合物(例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの)は、例えば、基質組織分布のアッセイにおいて有用であり得る。三重水素化(^3H)及び炭素-14(^{14}C)同位体は、それらの調製及び検出性の容易さから有用である。更に、重水素(即ち ^2H)等のより重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性の結果としてもたらされる所定の治療上の利点(例えば、インビボ半減期の増加又は投薬必要量の減少)をもたらし得、従って好ましい場合があり得る。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F 等の陽電子放出同位体は、陽電子放出断層撮影(PET)の研究に有用である。癌におけるPETイメージング法は、腫瘍の位置を突き止め、同定し、疾患の病期を判定し、適切な治療を決定することを促進することに有用である。ヒト癌細胞は、潜在的な疾患特異的分子標的である多くの受容体又はタンパク質を過剰発現する。腫瘍細胞上のこのような受容体又はタンパク質に高い親和性及び特異性で結合する放射性標識トレーサーは、画像診断法及び標的放射性核種療法のために大きい可能性を有する(Charron, Carlie L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57(37), 4119-4127)。更に、標的的特異的PET放射性トレーサーは、例えば、標的発現及び治療応

40

50

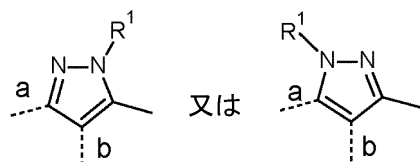
答を測定することにより、病理を検査及び評価するためのバイオマーカーとして使用され得る (Austin R. et al. Cancer Letters (2016)、doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008)。

【0059】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) (式中、

X^1 は、

【化6】



10

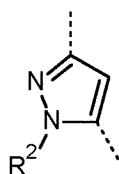
(式中、「a」及び「b」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す)

を表し；

R^1 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

X^2 は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化7】



20

を表し；

R^2 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

X は、 $-S-$ 又は $-N(R^x)-$ を表し；

R^x は、水素、メチル、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、ここで、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、任意選択的に、八口、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び1、2又は3つの八口原子で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3つの置換基で置換されている)

30

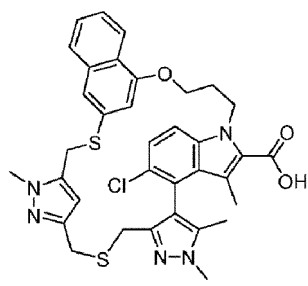
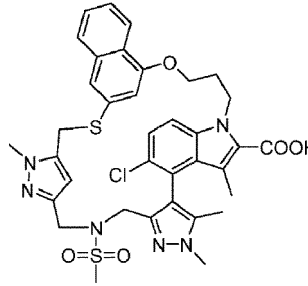
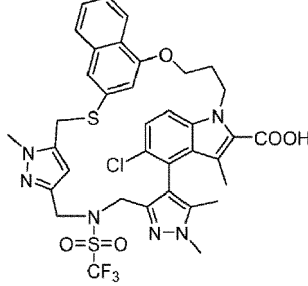
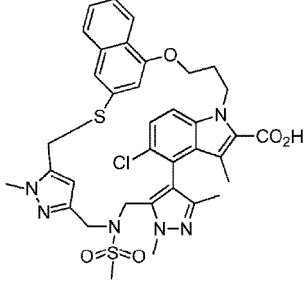
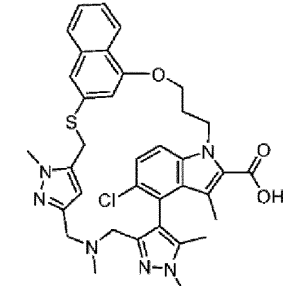
の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関するが、但し、以下のもの並びにその互変異性体及び立体異性体形態は、除外される。

【0060】

40

50

【表 1】

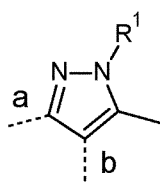
10

20

【 0 0 6 1 】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) (式中、
X¹ は、

【化 8】



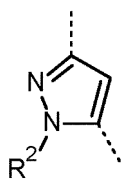
30

(式中、「 a 」及び「 b 」は、変数 X¹ が分子の残りに結合される方法を示す)
を表し ;

R¹ は、水素又は C₁ ~ 6 アルキルを表し ;

X² は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化 9】



40

を表し ;

R² は、水素又は C₁ ~ 6 アルキルを表し ;

X は、 - S - 又は - N (R^x) - を表し ;

50

R^x は、水素、メチル又は $C_2 \sim 6$ アルキル基を表す)

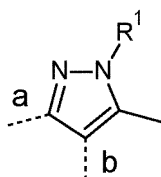
の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0062】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) (式中、

X^1 は、

【化10】



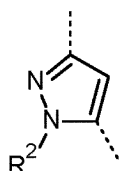
10

(式中、「a」及び「b」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す) を表し；

R^1 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し；

X^2 は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化11】



20

を表し；

R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し；

X は、 $-S-$ 又は $-N(R^x)-$ を表し；

R^x は、水素又はメチルを表す)

30

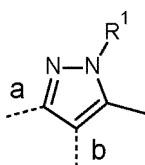
の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0063】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) (式中、

X^1 は、

【化12】



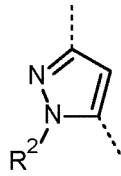
40

(式中、「a」及び「b」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す) を表し；

R^1 は、メチルを表し；

X^2 は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化 1 3】



を表し；

R^2 は、メチルを表し；

X は、- S - 又は - N (R^X) - を表し；

R^X は、水素又はメチルを表す）

の化合物、並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【 0 0 6 4】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、X は、- N (R^X) - を表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 6 5】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、X は、- N (R^X) - を表し；及び R^X は、水素を表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

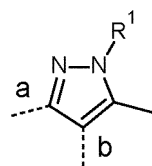
【 0 0 6 6】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、X は、- N (R^X) - を表し；及び R^X は、メチルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 6 7】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 X^1 は、

【化 1 4】

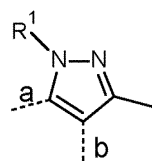


を表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 6 8】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 X^1 は、

【化 1 5】



を表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 6 9】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 は、水素を表す) の化合物並びにそ

の薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかで言及されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 0 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 1 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 は、 $C_2 \sim 4$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

10

【 0 0 7 2 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 は、メチルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、水素を表す) の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかで言及されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 4 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素又は $C_2 \sim 6$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

20

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、メチル以外である) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 6 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

30

【 0 0 7 7 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、 $C_2 \sim 6$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 8 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、水素 $C_2 \sim 6$ アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^2 は、メチルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその何れかの部分群に関する。

40

【 0 0 8 0 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、
i) R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、メチル以外であるか；又は
ii) R^x は、メチル又は $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル以外である) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【 0 0 8 1 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、 R^x は、水素、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C($

50

= O) - C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C(=O) - C₃ ~ 6 シクロアルキル又は - S(=O)₂ - C₃ ~ 6 シクロアルキルを表し；ここで、C₂ ~ 6 アルキル、- C(=O) - C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C(=O) - C₃ ~ 6 シクロアルキル及び - S(=O)₂ - C₃ ~ 6 シクロアルキルは、任意選択的に、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル及び 1、2 又は 3 つのハロ原子で置換された C₁ ~ 4 アルキルからなる群から選択された 1、2 又は 3 つの置換基で置換されている) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

【0082】

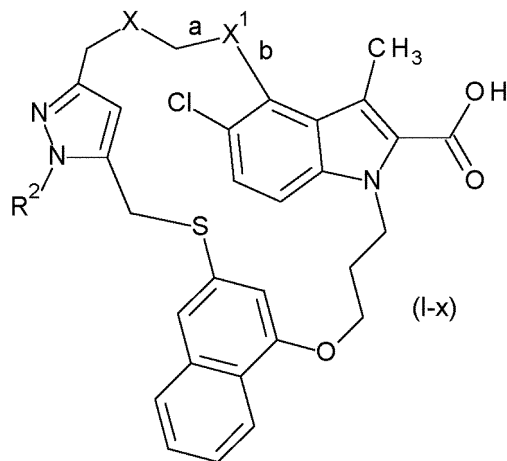
一実施形態では、本発明は、式 (I) (式中、R^x は、水素又は C₂ ~ 6 アルキルを表す) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関する。

10

【0083】

一実施形態では、本発明は、式 (I) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関し、ここで、式 (I) の化合物は、式 (I - x) :

【化16】



20

30

の化合物に限定される。

【0084】

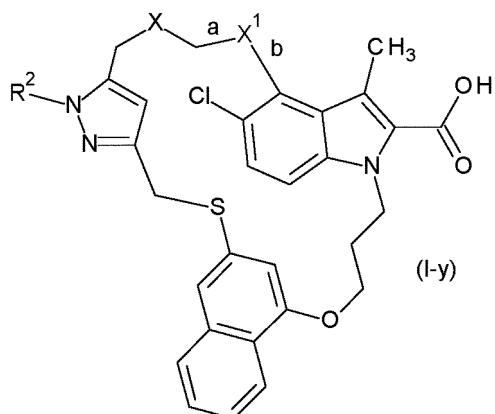
式 (I - x) の構造における全ての変数は、式 (I) の化合物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群について定義されているように定義されることが明らかであろう。

【0085】

一実施形態では、本発明は、式 (I) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関し、ここで、式 (I) の化合物は、式 (I - y) :

40

【化 17】



10

の化合物に限定される。

【0086】

式 (I - y) の構造における全ての変数は、式 (I) の化合物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群について定義されているように定義されることが明らかであろう。

20

【0087】

一実施形態では、本発明は、式 (I) のそれらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物又は他の実施形態の何れかに記載されているその任意の部分群に関し、ここで、以下の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態は、除外される。

【0088】

【表 2】

30

40

【0089】

一実施形態では、本発明の範囲は、前記除外された化合物及びその薬学的に許容される

50

塩を含まない。一実施形態では、本発明の範囲は、前記除外された化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を含まない。

【0090】

一実施形態では、本発明は、一般反応スキームに定義した式(I)の部分群に関する。

【0091】

一実施形態では、式(I)の化合物は、例示した化合物の何れか、その互変異性体及び立体異性体形態並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物からなる群から選択される。

【0092】

上記に示した実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲内に包含されると見なされる。

【0093】

化合物を調製する方法

このセクションでは、全ての他のセクションと同様に、文脈が他のことを示さない限り、式(I)への言及は、本明細書で定義される全ての他の部分群及びその例も含む。

【0094】

式(I)の化合物の幾つかの典型例の一般的な調製は、下記及び具体例で説明されており、市販されているか又は有機化学の当業者が一般的に使用する標準的な合成方法により調製されている出発物質から一般的に調製される。下記のスキームは、本発明の例を示すことを単に意図したものであり、決して本発明を限定することを意図したのではない。

【0095】

代わりに、本発明の化合物は、当業者が一般に使用する標準的な合成方法と組み合わせた、下記の一般的スキームに記載したものと類似の反応プロトコルで製造することもできる。

【0096】

当業者は、スキームで説明した反応において、必ずしも明示的に示されているわけではないが、反応性官能基(例えば、ヒドロキシ基、アミノ基又はカルボキシ基)が最終生成物で所望される場合、これらが不必要に反応に関与することを回避するために、これらを保護する必要があることを理解するであろう。一般に、従来型の保護基は、標準的な実践に従って使用することができる。保護基は、当技術分野から公知の方法を使用して、便宜的なその後の段階で除去することができる。

【0097】

当業者は、スキームに記載した反応において、反応物を例えばN₂ガス雰囲気下等の不活性雰囲気下で行うことが望ましいか又は必要であり得ることを理解するであろう。

【0098】

反応後処理(化学反応の生成物の単離及び精製に必要とされる一連の操作、例えばクエンチング、カラムクロマトグラフィー、抽出等を指す)前に反応混合物を冷却することが必要であり得ることは、当業者に明らかであろう。

【0099】

当業者は、攪拌下で反応混合物を加熱することで反応結果が向上され得ることを理解するであろう。幾つかの反応では、全反応時間を短縮するために、従来の加熱の代わりにマイクロ波加熱を使用することができる。

【0100】

当業者は、下記のスキームで示した化学反応の別の順序によっても式(I)の所望の化合物が得られることを理解するであろう。

【0101】

当業者は、下記のスキームで示した中間体及び最終化合物を、当業者に公知の方法に従って更に官能化し得ることを理解するであろう。本明細書で説明した中間体及び化合物は、その遊離形態において又は塩若しくは溶媒和物として単離され得る。本明細書で説明した中間体及び化合物は、当技術分野で公知の分割手順に従って互いに分離され得る互変異性体及び立体異性体形態の混合物の形態で合成され得る。

10

20

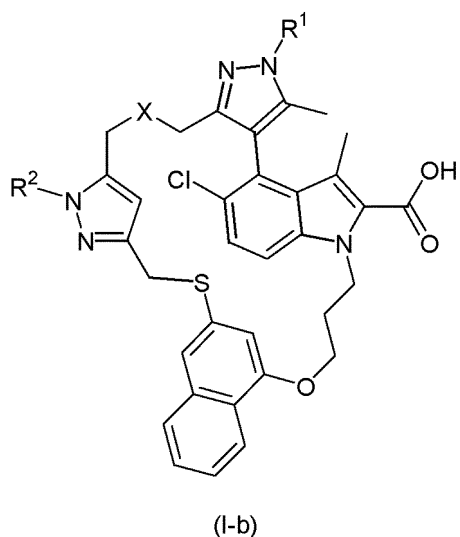
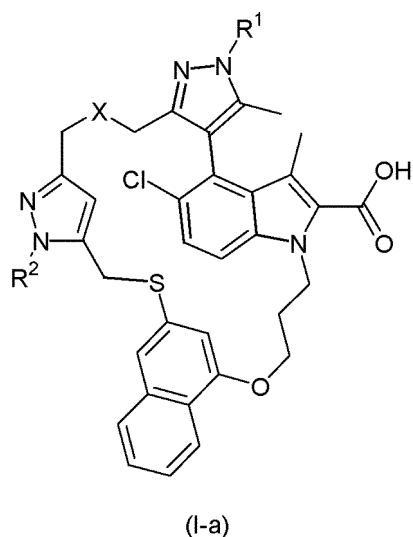
30

40

50

【 0 1 0 2 】

【 化 1 8 】



10

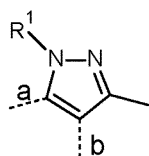
式 (I - a) 及び (I - b) の化合物では、全変数は、本発明の範囲内の式 (I) について規定された通りである。

20

【 0 1 0 3 】

当業者は、類似の反応プロトコルを、 X^1 が、

【 化 1 9 】



30

を表す、本発明の化合物を調製するためにも使用できることを理解するであろう。

【 0 1 0 4 】

そのような化合物を得るために、式 (X V I I I) の中間体から式 (X V I I) の中間体への変換工程中、代替のピラゾール - ボロン酸塩が使用されなければならない。下記の合成反応工程は、化合物 (I - a) 及び (I - b) について記載した反応工程と類似している。

【 0 1 0 5 】

下記のスキームでは、M e は、メチルを意味し、E t は、エチルを意味し、及び A c は、アセチルを意味する。

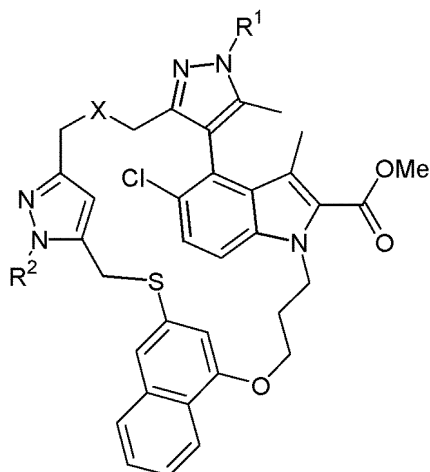
【 0 1 0 6 】

式 (I - a) の化合物は、式 (I I I)

40

50

【化 2 0】



(III)

10

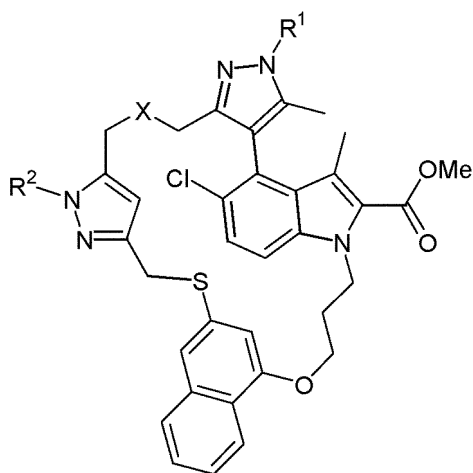
(式中、X、R¹及びR²は、式(I-a)に規定された通りである)
 の中間体を水又は水の混合物等の好適な溶媒中及びジオキサン又はTHF若しくはMeOH及びTHFの混合物等の好適な有機溶媒中、例えばLiOH又はNaOH等の好適な塩基の存在下、室温又は60等の好適な温度で反応させる工程によって調製され得る。

20

【0107】

同様に、式(I-b)の化合物は、式(IV)

【化 2 1】



(IV)

30

(式中、X、R¹及びR²は、式(I-b)に規定された通りである)
 の化合物を水又は水の混合物等の好適な溶媒中及びジオキサン又はTHF若しくはMeOH及びTHFの混合物等の好適な有機溶媒中、例えばLiOH又はNaOH等の好適な塩基の存在下、室温又は60等の好適な温度で反応させる工程によって調製され得る。

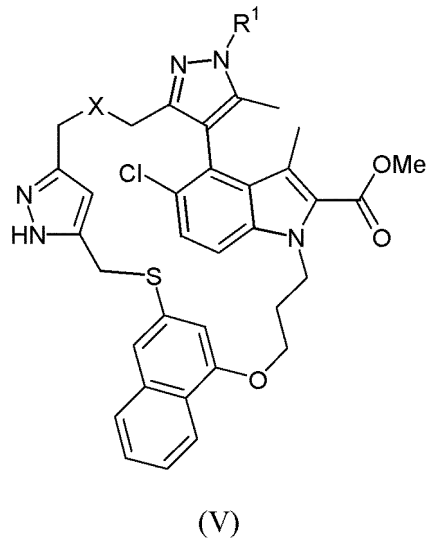
【0108】

式(III)の中間体及び式(IV)の中間体は、式(V)

40

50

【化 2 2】



10

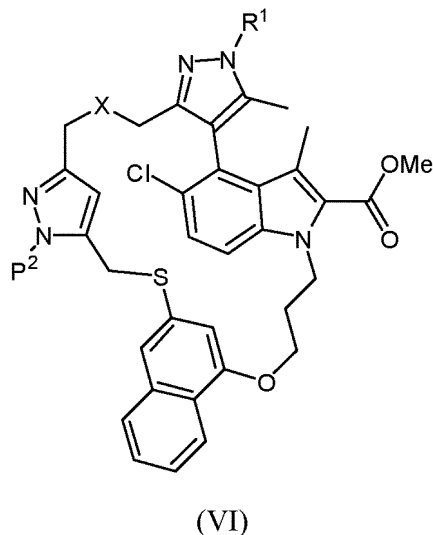
(式中、X 及び R¹ は、式 (I - a) 又は式 (I - b) に規定された通りである) の中間体を、例えばハロゲン化アルキル等の好適なアルキル化剤と、例えば DMF 又はアセトニトリル等の好適な溶媒中、例えばトリエチルアミン (Et₃N)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (iPr₂EtN) 又は 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク - 7 - エン (DBU) 等の好適な塩基の存在下、例えば室温又は 60 等の好適な温度で反応させる工程、その後、異性体 (III) 及び (IV) のクロマトグラフィー分離等の好適な分離によって調製することができる。

20

【0109】

X が S (硫黄) と規定される場合、式 (V) の中間体は、式 (VI)

【化 2 3】



30

(式中、P² は、例えば、パラメトキシベンジル (PMB)、ジメトキシベンジル (DMB) 又はテトラヒドロピラニル (THP) 等の好適な保護基であると規定され、X は、この化学的プロトコルでは S (硫黄) であると規定される)

の中間体を、例えば HCl 若しくはトリフルオロ酢酸 (TFA) 又は 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (DDQ) 等の好適な脱保護剤と、例えば 1, 4 - ジオキサン、CH₂Cl₂ 又はトルエン等の好適な溶媒中、例えば室温又は 80 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

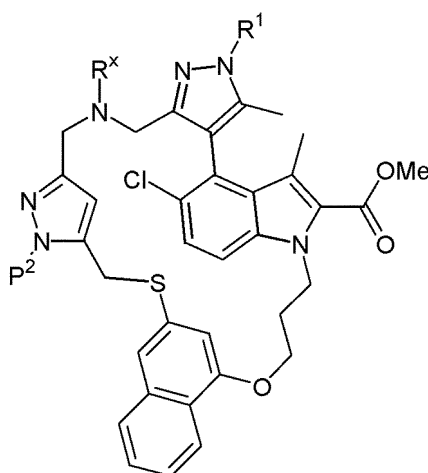
40

50

【 0 1 1 0 】

X が NR^x (式中、 R^x は、式 (I) で規定された通りである) と規定される場合、式 (V) の中間体は、式 (VII)

【化 2 4】



(VII)

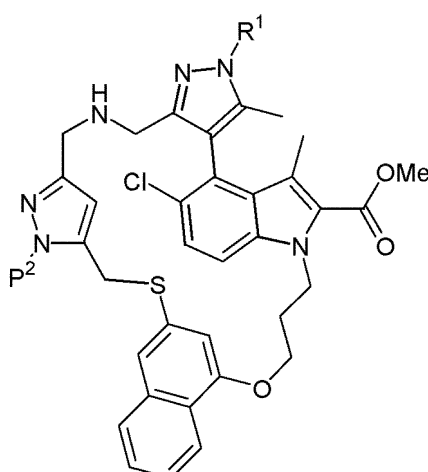
(式中、 P^2 は、例えば、パラメトキシベンジル (PMB)、ジメトキシベンジル (DMB) 又はテトラヒドロピラニル (THP) 等の好適な保護基である)

の化合物を、例えば HCl 若しくは TFA 又は DDQ 等の好適な脱保護剤と、例えば 1, 4 - ジオキサン、 CH_2Cl_2 又はトルエン等の好適な溶媒中、例えば室温又は 80 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【 0 1 1 1 】

式 (VII) の中間体は、式 (VIII)

【化 2 5】



(VIII)

(式中、 P^2 は、式 (VII) で規定された通りである)

の中間体、例えばハロゲン化アルキル等の好適なアルキル化剤と、例えば DMF 又はアセトニトリル等の好適な溶媒中、例えば Et_3N 、 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ 又は DBU 等の好適な塩基の存在下、例えば室温又は 60 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【 0 1 1 2 】

代わりに、式(VII)の中間体は、式(VIII)の中間体を、例えばホルムアルデヒド等の好適なアルデヒド及び例えば NaBH_3CN 等の好適な還元剤と、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0113】

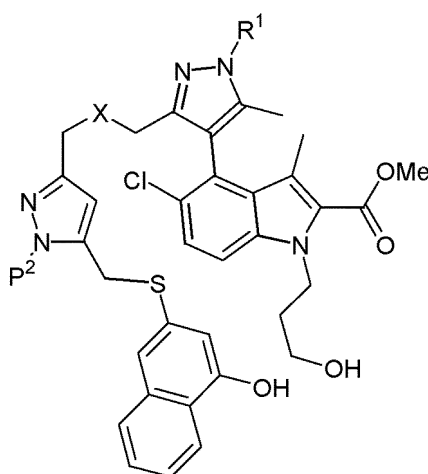
式(VIII)の中間体は、式(VI)(式中、 P^2 は、式(VII)に規定された通りであり、及びXは、例えば、2-ニトロフェニルスルホニル等の保護基によって保護された窒素であると規定されている)の中間体を、例えばチオフェノール等の好適な脱保護剤と、例えば K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリル又はDMF等の好適な溶媒中、例えば室温又は80等の好適な温度で反応させる工程によって調製する

10

【0114】

式(VI)の中間体は、式(IX)

【化26】



(IX)

20

(式中、Xは、式(I-a)で規定された通りであり、及び P^2 は、例えば、パラメトキシベンジル(PMB)、ジメトキシベンジル(DMB)若しくはテトラヒドロピラニル(THP)等の好適な保護基であるか、又は例えばメチル等の好適なアルキル置換基であり得る)

30

の中間体を、例えばジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)又はジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(DBAD)等の好適な試薬と、例えば PPh_3 等の好適なホスフィンの存在下、例えばTHF、トルエン又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば室温又は60等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

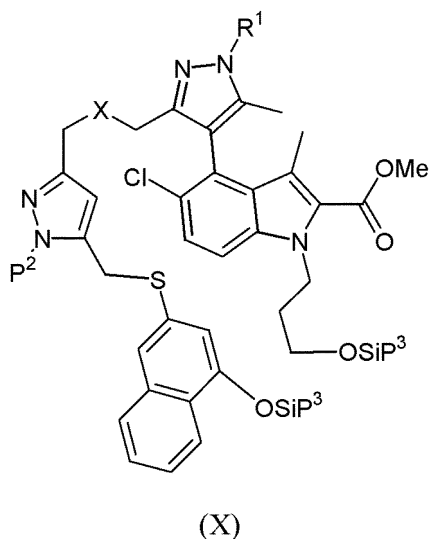
【0115】

式(IX)の中間体は、式(X)

40

50

【化 2 7】



10

(式中、X 及び P^2 は、式 (IX) で規定された通りであり、及び SiP^3 は、例えば tert - ブチルジメチルシリル (TBDMs) 又は tert - ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 等の好適な保護基である)

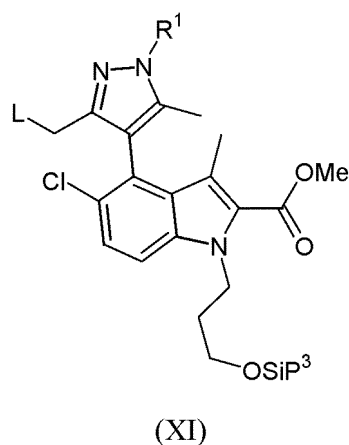
20

の中間体を、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) 等の脱保護試薬と、例えば THF 等の好適な溶媒中、例えば室温又は 60 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0116】

X が S (硫黄) と規定される場合、式 (V) の中間体は、式 (XI)

【化 2 8】

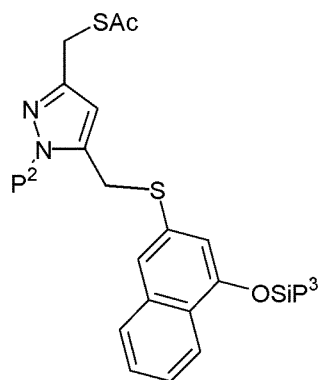


30

(式中、 SiP^3 は、式 (X) に規定された通りであり、及び L は、例えばハロゲン又はアルキルスルホン酸塩等の好適な離脱基である)
の中間体を、式 (XII)

40

【化 2 9】



(XII)

10

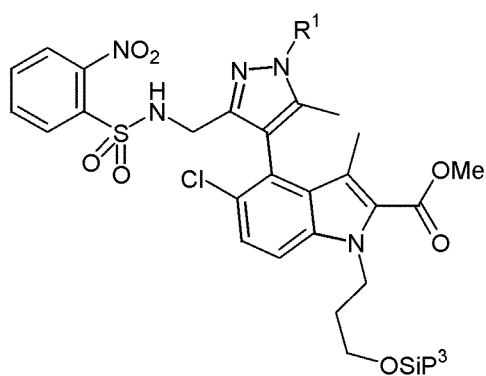
(式中、 SiP^3 及び P^2 は、式 (X) に規定された通りである)
 の中間体と、例えば K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、例えば MeOH 等の好適な溶媒
 中、例えば室温又は 60°C 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0117】

20

X が、例えば、2 - ニトロフェニルスルホニル等の保護基によって保護された窒素であ
 ると規定されている場合、式 (X) の中間体は、式 (XIII)

【化 3 0】



(XIII)

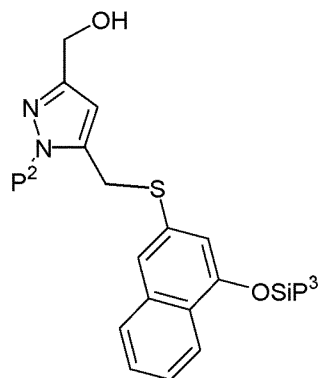
30

(式中、 SiP^3 は、式 (X) に規定された通りである)
 の中間体を、式 (XIV)

40

50

【化 3 1】



(XIV)

10

(式中、 SiP^3 及び P^2 は、式 (X) に規定された通りである)

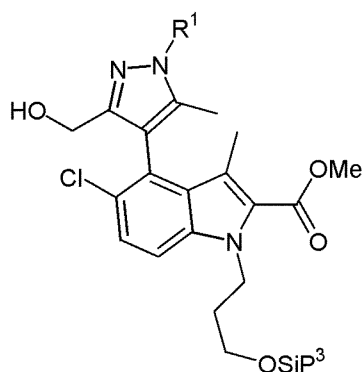
の中間体と、例えば DEAD 又は DBAD 等の好適な試薬と、例えばトリフェニルホスフィン (PPH_3) 等の好適なホスフィンの存在下、例えば THF、トルエン又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば室温又は 60 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

20

【0118】

式 (XIII) の中間体は、式 (XV)

【化 3 2】



(XV)

30

(式中、 SiP^3 は、式 (X) に規定された通りである)

の中間体を、例えば 2-ニトロフェニルスルホンアミド等の好適な保護窒素と、例えば DEAD 又は DBAD 等の好適な試薬の存在下、例えば PPH_3 等の好適なホスフィンの存在下、例えば THF、トルエン又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば室温又は 60 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

40

【0119】

式 (XI) の中間体は、式 (XV) の中間体を、例えば塩化メシル等の好適な塩化アルキルスルホニルと、例えばトリエチルアミン等の好適な塩基の存在下、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0120】

代わりに、式 (XI) の中間体は、2つの工程で、式 (XV) の中間体を、例えば塩化メシル等の好適な塩化アルキルスルホニルと、例えばトリエチルアミン等の好適な塩基の

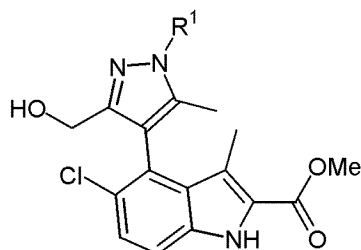
50

存在下、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程により、その後、例えばヨウ化カリウム等の好適なハロゲン化金属との、例えばアセトニトリル等の好適な溶媒中、例えば室温又は 60 等の好適な温度での反応によって調製することができる。

【 0 1 2 1 】

式 (XV) の中間体は、式 (XVI))

【 化 3 3 】



(XVI)

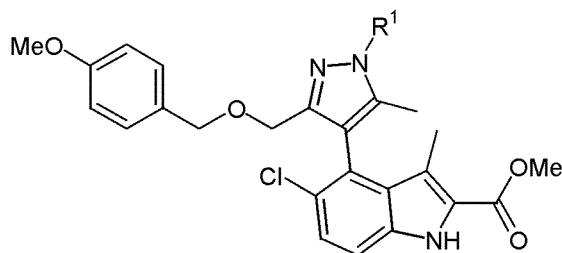
10

の中間体を、例えば (3 - プロモプロポキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン等の好適な O - 保護ハロゲン化プロピル又はアルキルスルホン酸塩と、例えば Cs_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、例えば DMF 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【 0 1 2 2 】

式 (XVI) の中間体は、式 (XVII))

【 化 3 4 】



(XVII)

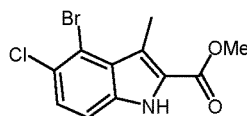
30

の中間体を、例えばトリフルオロメタンスルホン酸又は TFA 等の好適な脱保護剤と、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【 0 1 2 3 】

式 (XVII) の中間体は、式 (XVIII))

【 化 3 5 】



(XVIII)

40

の中間体を、例えば 3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル

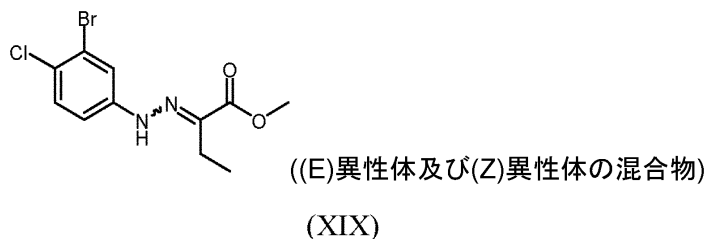
50

) - 1 H - ピラゾール等の好適な置換ピラゾール誘導体と、例えば $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等の好適な触媒の存在下、例えば S-Phos 等の好適なホスフィンリガンドの存在下、例えば重炭酸ナトリウム等の好適な塩基の存在下、例えばジオキサン、水又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば 100 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0124】

式 (XVII) の中間体は、式 (XIX)

【化36】



10

の中間体を、例えば硫酸等の好適な酸と、例えば酢酸等の好適な溶媒中、例えば 70 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

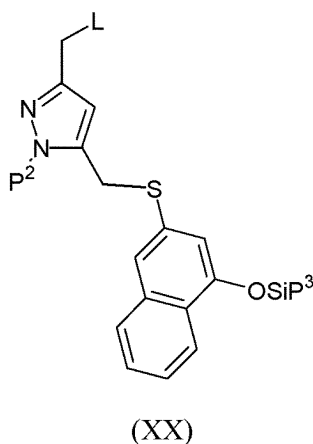
【0125】

式 (XIX) の中間体は、(3-ブロモ-4-クロロフェニル)ヒドラジンを、メチル 2-オキソブタン酸塩と、例えば塩酸等の好適な酸の存在下、例えばメタノール等の好適な溶媒中、例えば 65 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0126】

式 (XII) の中間体は、式 (XX)

【化37】



30

(式中、 SiP^3 及び P^2 は、式 (X) で規定された通りであり、及び L は、好適な離脱基である)

の中間体を、チオ酢酸カリウムと、例えば DMF 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0127】

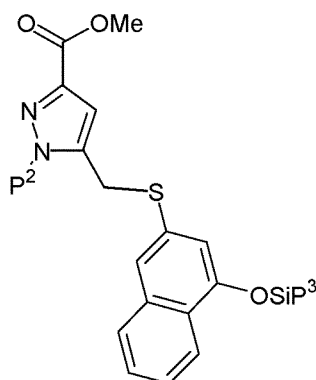
式 (XX) の中間体は、式 (XIV) の中間体を、例えば塩化メシル又は塩化チオニル等の好適な試薬と、必要に応じて例えばトリエチルアミン等の好適な塩基の存在下、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば 0 又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0128】

40

50

式 (XIV) の中間体は、式 (XXII)
【化 38】



(XXII)

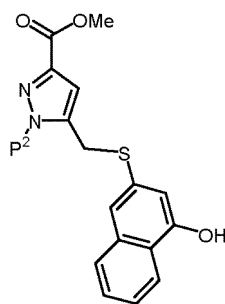
10

(式中、SiP³ 及び P² は、式 (X) で規定された通りである)
の中間体を、例えば DIBALH 等の好適な還元剤と、例えば THF 等の好適な溶媒中、
例えば 0 °C 又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0129】

20

式 (XXII) の中間体は、式 (XXIII)
【化 39】



(XXIII)

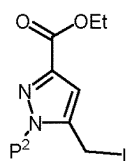
30

(式中、P² は、式 (X) で規定された通りである)
の中間体を、例えば TBDMSCl (tert - 塩化ブチルジメチルシリル) 又は TBDPSCl (tert - 塩化ブチルジフェニルシリル) 等の好適な三置換塩化シリルと、
例えばイミダゾール等の好適な塩基の存在下、例えば DMF 等の好適な溶媒中、例えば室温
等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0130】

40

式 (XXIII) の中間体は、式 (XXIV)
【化 40】



(XXIV)

50

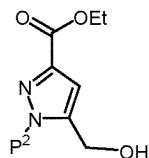
(式中、 P^2 は、式(X)で規定された通りであり、及びLは、例えば塩化物又はメシル酸塩等の好適な離脱基である)

の中間体を、3-(アセチルチオ)ナフタレン-1-イル酢酸塩と、例えば K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、例えばメタノール等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0131】

式(XXIV)の中間体は、式(XXV)

【化41】



(XXV)

10

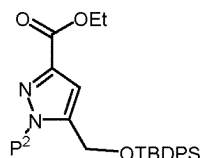
(式中、 P^2 は、式(X)で規定された通りである)

の中間体を、例えば塩化メシル又は塩化チオニル等の好適な試薬と、必要に応じて例えばトリエチルアミン等の好適な塩基の存在下、例えば CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば0又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0132】

式(XXV)の中間体は、式(XXVI)

【化42】



(XXVI)

30

(式中、 P^2 は、式(X)で規定された通りである)

の中間体を、例えばTBAF等の好適な脱保護剤と、例えばTHF等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0133】

式(XXVI)の中間体は、エチル5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートと、例えば塩化パラメトキシベンジル、塩化ジメトキシベンジル等の好適な保護基前駆体又は同様に例えばヨウ化メチル等の好適なハロゲン化アルキルと、例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の好適な塩基の存在下、例えばTHF等の好適な溶媒中、例えば0又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0134】

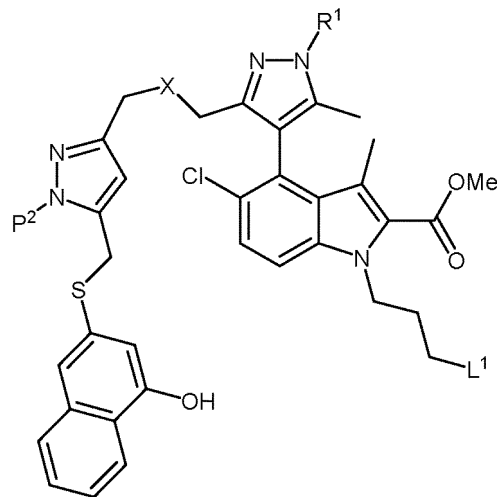
代わりに、式(XXVI)の中間体は、エチル5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートと、例えば3,4-ジヒドロ-2H-ピラン等の好適な保護基前駆体と、例えばp-トルエンスルホン酸(PTSA)等の好適な触媒の存在下、例えばテトラヒドロフラン(THF)又は CH_2Cl_2 等の好適な溶媒中、例えば0又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0135】

代わりに、式(VI)の中間体は、式(XXVII)

50

【化 4 3】



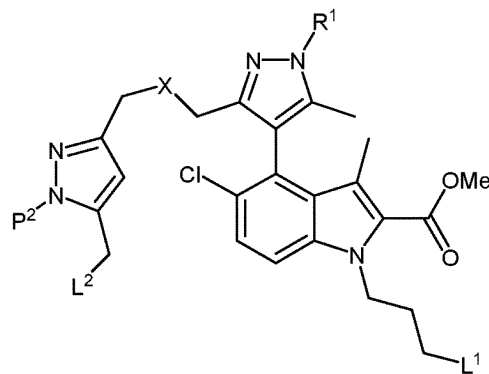
(XXVII)

(式中、Xは、式(I-a)で規定された通りであり、及びP²は、例えば、テトラヒドロピラニル(THP)等の好適な保護基であるか、又は例えばメチル等の好適なアルキル置換基であり得、及びL¹は、例えば、メシル酸塩等の好適な離脱基である)の中間体を、例えばK₂CO₃等の好適な塩基の存在下、例えばアセトニトリル等の好適な溶媒中で、例えば80等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0136】

式(XXVII)の中間体は、式(XXVIII)

【化 4 4】



(XXVIII)

(式中、L²は、例えば、ヨウ化物等の好適な離脱基である)の中間体を、3-(アセチルチオ)ナフタレン-1-イル酢酸塩と、例えばK₂CO₃等の好適な塩基の存在下、例えばPPH₃等の好適な触媒の存在下、例えばメタノール若しくはTHF又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば0又は室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0137】

式(XXVIII)の中間体は、式(XXIX)

10

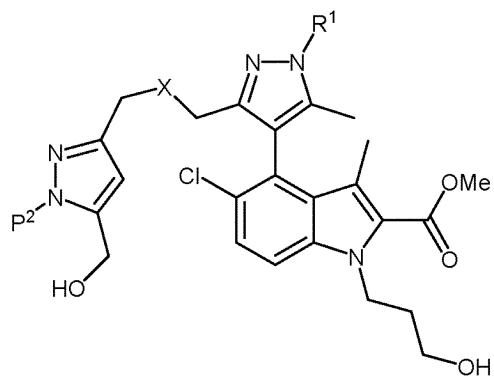
20

30

40

50

【化 4 5】



(XXIX)

10

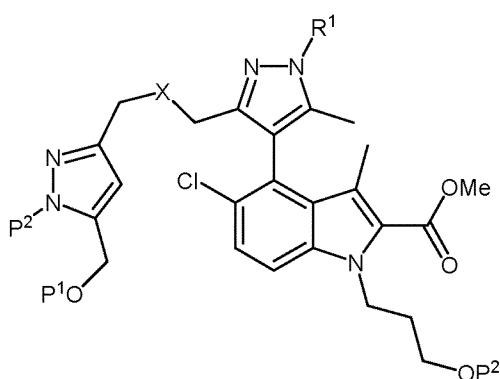
の中間体を、最初に、例えばメシル無水物等の好適な活性化剤と、例えばD I P E A等の好適な塩基の存在下、例えばT H F等の好適な溶媒中、例えば0 又は室温等の好適な温度で反応させる工程により；次に、得られた中間体であるビス - メシル酸塩を、例えばヨウ化ナトリウム等の好適なハロゲン化合物と、例えばT H F等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程により調製することができる。

20

【 0 1 3 8】

式 (X X I X) の中間体は、式 (X X X)

【化 4 6】



(XXX)

30

(式中、P¹ 及び P² は、例えば、T B D M S 又は T B D P S 等の好適な保護基である) の中間体を、例えばT B A F等の好適な脱保護剤と、例えばT H F等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

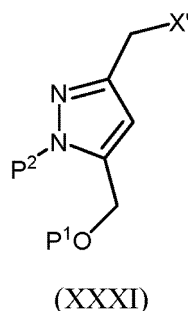
40

【 0 1 3 9】

式 (X X X) の中間体は、式 (X X X I)

50

【化 4 7】



10

(式中、X' は、例えば、チオ酢酸塩等のXの好適な活性化形態 / 保護形態である) の中間体を、式(XI)の中間体と、例えば K_2CO_3 等の好適な塩基の存在下、例えば $MeOH$ 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0140】

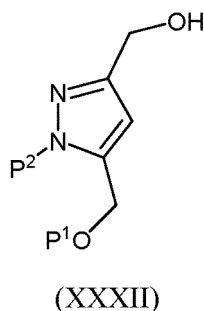
代わりに、式(XXX)の中間体は、式(XXXI)(式中、X' は、例えば、2-ニトロフェニルスルホンアミド等のXの好適な活性化形態 / 保護形態である)の中間体を、式(XV)の中間体と、例えば $DEAD$ 又は $DBAD$ 等の好適な試薬の存在下及び例えばトリフェニルホスフィン(PPh_3)等の好適なホスフィンの存在下、例えば THF 、トルエン又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、室温又は $60^\circ C$ 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

20

【0141】

式(XXXI)(式中、X' は、S(硫黄)の前駆体である)は、式(XXXII)

【化 4 8】



30

の中間体を、最初に、例えば $MsCl$ 等の好適な活性化剤と、例えば Et_3N 等の好適な塩基の存在下、例えば THF 等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程により；次に、得られた活性化中間体を、例えばチオ酢酸カリウム等のX'の好適な起源と、例えば DMF 若しくは THF 又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば室温等の好適な温度で反応させる工程により調製することができる。

40

【0142】

代わりに、式(XXXI)(式中、X' は、 NR^x の前駆体である)の中間体は、式(XXXII)の中間体を、例えば2-ニトロフェニルスルホンアミド等の好適なX'前駆体と、例えば $DEAD$ 又は $DBAD$ 等の好適な試薬の存在下及び例えばトリフェニルホスフィン(PPh_3)等の好適なホスフィンの存在下、例えば THF 、トルエン又はそれらの混合物等の好適な溶媒中、例えば室温又は $60^\circ C$ 等の好適な温度で反応させる工程によって調製することができる。

【0143】

式(XXXII)の中間体は、式(XVI)の中間体を、例えば $DIBAL-H$ 等の好適な還元剤と、例えば THF 等の好適な溶媒中、例えば $0^\circ C$ 等の好適な温度で反応させ

50

る工程によって調製することができる。

【0144】

式(XXVII)の中間体が他のピラゾール窒素上に保護基P₂を担持し得ることは、当業者に明らかであろう。その場合、中間体(XXVI)の対応する異性体から出発して、類似する合成経路を使用することができる。

【0145】

適切な官能基が存在する場合、様々な式の化合物又はその調製で使用するあらゆる中間体は、縮合反応、置換反応、酸化反応、還元反応又は開裂反応を用いる1種又は複数の標準的な合成法により更に誘導体化され得ることが理解されるであろう。特定の置換アプローチとしては、従来型のアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化及びカップリングの手順が挙げられる。

10

【0146】

式(I)の化合物は、当技術分野で公知の分解手順に従って互いに分離され得るエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得る。塩基性窒素原子を含む式(I)のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩形態に変換され得る。その後、前記ジアステレオマー塩形態は、例えば、選択的結晶化又は分別結晶化により分離され、それからアルカリによりエナンチオマーが遊離される。式(I)の化合物のエナンチオマー形態を分離する代替方法としては、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーが挙げられる。前記純粋な立体化学的異性体形態は、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形態からも誘導され得るが、但し、この反応は、立体特異的に起こることを前提とする。

20

【0147】

本発明の化合物の調製では、中間体の離れた官能基(例えば、第一級アミン又は第二級アミン)を保護することが必要な場合がある。そのような保護に対する要求は、離れた官能基の性質と、調製方法の条件とに応じて変化するであろう。好適なアミノ保護基(NH-Pg)としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、t-ブトキシカルボニル(Boc)基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)基が挙げられる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びそれらの使用の概要に関しては、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007を参照されたい。

30

【0148】

化合物の薬理学

本発明の化合物は、MCL-1抗アポトーシス活性等の多くのMCL-1活性の1つを阻害することが見出されている。

【0149】

MCL-1阻害剤は、プロアポトーシス性エフェクターであるBak及びBax又はBim、Noxa若しくはPuma等のBH3オンリー増感剤に結合し、且つそれらを抑制する能力等の1種以上のMCL-1機能を遮断する化合物である。

40

【0150】

本発明の化合物は、MCL-1の生存促進機能を阻害し得る。従って、本発明の化合物は、癌等の免疫系の作用の影響を受け易い疾患を治療及び/又は予防する際、特に治療する際に有用であり得る。

【0151】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、例えば、免疫調節を通して抗腫瘍特性を示す。

【0152】

一実施形態では、本発明は、癌を治療及び/又は予防するための方法であって、癌は、本明細書に記載される癌から選択され、それを必要とする対象(好ましくはヒト)に、治

50

療有効量の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含む方法に向けられる。

【 0 1 5 3 】

一実施形態では、本発明は、癌を治療及び／又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、B細胞性慢性リンパ球性白血病（CLL）、膀胱癌、乳癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸腺癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、食道癌、濾胞性リンパ腫、胃癌、頭頸部癌（頭頸部扁平上皮癌を含むが、それには限定されない）、造血器癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、肝臓癌、肺癌（肺腺癌を含むが、それには限定されない）、リンパ腫、髄芽細胞腫、黒色腫、有意性が未知の単クローン性免疫グロブリン血症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、骨髄増殖性腫瘍、卵巣癌、卵巣明細胞癌、卵巣精上皮嚢胞腺腫、脾臓癌、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸腺癌、腎細胞癌、くすぶり型多発性骨髄腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病、T細胞性リンパ腫及びワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、方法に向けられる。

10

【 0 1 5 4 】

別の実施形態では、本発明は、癌を治療及び／又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、好ましくは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、B細胞性急性リンパ芽球性白血病、B細胞性慢性リンパ球性白血病（CLL）、乳癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、造血器癌、ホジキンリンパ腫、肺癌（肺腺癌を含むが、それには限定されない）、リンパ腫、有意性が未知の単クローン性免疫グロブリン血症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、骨髄増殖性腫瘍、くすぶり型多発性骨髄腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病、T細胞性リンパ腫及びワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される、方法に向けられる。

20

【 0 1 5 5 】

別の実施形態では、本発明は、癌を治療及び／又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、腺癌、良性単クローン性免疫グロブリン血症、胆管癌（biliary cancer）（胆管癌（cholangiocarcinoma）を含むが、それには限定されない）、膀胱癌、乳癌（乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳癌、乳房の髄様癌を含むが、それらに限定されない）、脳腫瘍（髄膜腫を含むが、それには限定されない）、神経膠腫（星状細胞腫、某突起細胞腫；髄芽細胞腫を含むが、それらに限定されない）、気管支癌、子宮頸癌（子宮頸部腺癌を含むが、それには限定されない）、脊索腫、絨毛性腫瘍、結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌を含むが、それらに限定されない）、上皮癌、内皮肉腫（カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫を含むが、それらに限定されない）、子宮内膜癌（子宮癌、子宮肉腫を含むが、それらに限定されない）、食道癌（食道の腺癌、パレット腺癌を含むが、それらに限定されない）、ユーイング肉腫、胃癌（胃腺癌を含むが、それには限定されない）、消化管間質腫瘍（GIST）、頭頸部癌（頭頸部扁平上皮癌を含むが、それには限定されない）、造血器癌（例えば急性リンパ球性白血病（ALL）（B細胞性ALL、T細胞性ALLを含むが、それらに限定されない）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞性AML、T細胞性AML）、慢性骨髄細胞性白血病（CML）（例えば、B細胞性CML、T細胞性CML）及び慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞性CLL、T細胞性CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）等のリンパ腫（B細胞性HL、T細胞性HLを含むが、それらに限定されない）及び非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）等のB細胞性NHL（例えば、びまん性大細胞型B細胞

30

40

50

性リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞性リンパ腫（粘膜関連リンパ組織（MAIT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞性リンパ腫を含むが、それらに限定されない）、縦隔原発B細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンストレームマクログロブリン血症を含むが、それには限定されない）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、ヘアリー細胞白血病（HCL）、前駆B細胞リンパ芽球性リンパ腫及び原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫／白血病、辺縁性T細胞性リンパ腫（PTCL）等のT細胞性NHLL（例えば、皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）（菌状息肉腫、セザリー症候群を含むが、それらに限定されない））、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞性リンパ腫、腸症型T細胞性リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞性リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、上記に記載した1種以上の白血病／リンパ腫の混合、多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（ α 鎖病、 γ 鎖病、 μ 鎖病を含むが、それらに限定されない）、免疫球性アミロイドーシス、腎臓癌（別名がウィルムス腫瘍である腎芽細胞腫瘍、腎細胞癌を含むが、それらに限定されない）、肝臓癌（肝細胞癌（HCC）、悪性肝癌を含むが、それらに限定されない）、肺癌（気管支原性癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮肺癌（SCLC）、肺の腺癌、ルイス肺癌、肺神経内分泌腫瘍、定型カルチノイド、非定型カルチノイド、小細胞肺癌（SCLC）及び大細胞型神経内分泌癌を含むが、それらに限定されない）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血症（ET）、別名が骨髄線維症（MF）である原発性骨髄線維症（AMM）、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球増加症候群（HES）、卵巣癌（嚢胞腺癌、卵巣胎生期癌、卵巣腺癌を含むが、それらに限定されない）、膵臓癌（膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、島細胞腫を含むが、それらに限定されない）、前立腺癌（前立腺腺癌を含むが、それには限定されない）、皮膚癌（扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC）を含むが、それらに限定されない）及び軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）からなる群から選択される、方法に向けられる。

【0156】

別の実施形態では、本発明は、癌を治療及び／又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、良性単クローン性免疫グロブリン血症、乳癌（乳房の腺癌、乳房の乳頭状癌、乳癌、乳房の髄様癌を含むが、それらに限定されない）、造血器癌（例えば、急性リンパ球性白血病（ALL）（B細胞性ALL、T細胞性ALLを含むが、それらに限定されない）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞性AML、T細胞性AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞性CML、T細胞性CML）及び慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞性CLL、T細胞性CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）等のリンパ腫（B細胞性HL、T細胞性HL）及び非ホジキンリンパ腫（NHLL）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）等のB細胞性NHLL（例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞性リンパ腫（粘膜関連リンパ組織（MAIT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞性リンパ腫を含むが、それらに限定されない）、縦隔原発B細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫（ワルデンストレームマクログロブリン血症を含むが、それには限定されない）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、ヘアリー細胞白血病（HCL）、前駆B細胞リンパ芽球性リンパ腫及び原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫／白血病、辺縁性T細胞性リンパ腫（PTCL）等のT細胞性NHLL（例えば、皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）（菌状息肉腫、セザリー症候群を含むが、それらに限定されない）、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞

10

20

30

40

50

性リンパ腫、腸症型T細胞性リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞性リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、上記に記載した1種以上の白血病/リンパ腫の混合、多発性骨髄腫(MM)、重鎖病(α 鎖病、 γ 鎖病、 μ 鎖病を含むが、それらに限定されない)、免疫球性アミロイドーシス、肝臓癌(肝細胞癌(HCC)、悪性肝癌を含むが、それらに限定されない)、肺癌(気管支原性癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、扁平上皮肺癌(SLC)、肺の腺癌、ルイス肺癌、肺神経内分泌腫瘍、定型カルチノイド、非定型カルチノイド、小細胞肺癌(SCLC)及び大細胞型神経内分泌癌)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、前立腺癌(前立腺腺癌を含むが、それには限定されない)からなる群から選択される、方法に向けられる。

【0157】

10

別の実施形態では、本発明は、癌を治療及び/又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、前立腺癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、黒色腫、B細胞性慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)及び急性リンパ芽球性白血病(ALL)からなる群から選択される、方法に向けられる。

【0158】

別の実施形態では、本発明は、癌を治療及び/又は予防するための方法であって、それを必要とする対象、好ましくはヒトに、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与する工程を含み、癌は、多発性骨髄腫である、方法

20

【0159】

本発明による化合物又は前記化合物を含む医薬組成物は、PD1/PDL1免疫チェックポイント軸の阻害剤、例えばPD-1の活性或いはPD-L1及び/若しくはCTLA-4又は腫瘍関連抗原を標的とする遺伝子組み換えキメラ抗原受容体T細胞(CART)の活性に結合し、且つ/又はその活性を阻害する抗体(又はペプチド)の免疫調節剤と組み合わせた治療適用も有し得る。

【0160】

本発明による化合物又は前記化合物を含む医薬組成物は、癌を有する対象に、前記対象の癌を治療するか、又は前記対象の癌の治療に結び付いた副作用を治療若しくは予防するために投与される放射線療法若しくは化学療法薬(抗癌剤を含むが、それらに限定されない)又は任意の他の医薬品とも組み合わせられ得る。

30

【0161】

本発明による化合物又は前記化合物を含む医薬組成物は、例えばワクチン等の免疫応答を刺激又は増強する他の作用物質とも組み合わせられ得る。

【0162】

一実施形態では、本発明は、癌(癌は、本明細書に記載される癌から選択される)を治療及び/又は予防するための方法であって、それを必要とする対象(好ましくはヒト)に、治療有効量の連携療法又は組み合わせ療法を投与する工程を含み;連携療法又は組み合わせ療法は、本発明の式(I)の化合物及び(a)免疫調節剤(PD1/PDL1免疫チェックポイント軸の阻害剤、例えばPD-1の活性又はPD-L1及び/又はCTLA-4の活性に結合及び/又はそれらを阻害する抗体(又はペプチド);(b)腫瘍関連抗原を標的とする遺伝子組み換えキメラ抗原受容体T細胞(CART);(c)放射線療法;(d)化学療法;及び(e)ワクチン等の免疫応答を刺激又は増強する作用物質)からなる群から選択される1種以上の抗癌剤を含む、方法に向けられる。

40

【0163】

本発明は、薬剤として使用するための、式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0164】

本発明は、MCL-1活性の阻害に使用するための、式(I)の化合物並びにその薬学

50

的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

【0165】

他に明記しない限り、本発明で使用する用語「抗癌剤」は、「抗腫瘍細胞増殖剤」及び「抗新生物剤」を含むものとする。

【0166】

本発明は、上記に記載した疾患（好ましくは癌）を治療及び／又は予防する際に使用するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及びその溶媒和物に向けられる。

【0167】

本発明は、上記に記載した疾患（好ましくは癌）を治療及び／又は予防するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

10

【0168】

本発明は、本明細書に記載した疾患、好ましくは癌（例えば、多発性骨髄腫）を治療及び／又は予防するための、特に治療するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

【0169】

本発明は、本明細書に記載した疾患、好ましくは癌（例えば、多発性骨髄腫）の治療及び／又は予防において使用するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

【0170】

本発明は、MCL-1 媒介性疾患又は状態、好ましくは癌、より好ましくは上記に記載した癌（例えば、多発性骨髄腫）を治療及び／又は予防するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

20

【0171】

本発明は、MCL-1 媒介性疾患又は状態、好ましくは癌、より好ましくは上記に記載した癌（例えば、多発性骨髄腫）の治療及び／又は予防において使用するための、特に治療において使用するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

【0172】

本発明は、薬剤を製造するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

30

【0173】

本発明は、MCL-1 を阻害するための薬剤を製造するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0174】

本発明は、癌、好ましくは本明細書に記載される癌を治療及び／又は予防するため、特に治療するための薬剤を製造するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。より詳細には、癌は、MCL-1 の阻害に応答する癌（例えば、多発性骨髄腫）である。

【0175】

本発明は、上述の疾患状態の何れか1つを治療及び／又は予防するための、特に治療するための薬剤を製造するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

40

【0176】

本発明は、上述の疾患状態の何れか1つを治療及び／又は予防するための薬剤を製造するための、式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に向けられる。

【0177】

式（Ⅰ）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物は、上述の疾患の何れか1つを治療及び／又は予防するために、対象、好ましくはヒトに投与することができる。

【0178】

50

式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物の有用性を考慮すると、上述の疾患の何れかに罹患している対象、好ましくはヒト等の哺乳動物を治療する方法又は対象、ヒトにおける上述の疾患の何れかの進行を緩徐化させる方法；又は対象、好ましくはヒト等の哺乳動物が上述の疾患の何れかに罹患することを予防する方法が提供される。

【 0 1 7 9 】

前記方法は、ヒト等の対象への、有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与、即ち全身投与又は局所投与、好ましくは経口又は静脈内投与、より好ましくは経口投与を含む。

【 0 1 8 0 】

当業者であれば、本発明の化合物の治療有効量は、十分な治療活性を有する量であることと、この量は、特に疾患のタイプ、治療製剤中の化合物の濃度及び患者の状態に応じて変動することとを認識するであろう。一実施形態では、治療有効 1 日量は、約 0 . 0 0 5 m g / k g ~ 1 0 0 m g / k g (体重) であり得る。

【 0 1 8 1 】

治療効果を達成するために必要とされる、本明細書において有効成分とも称される本発明による化合物の量は、個別に、例えば特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢及び状態並びに治療する特定の障害又は疾患に応じて変化し得る。本発明の方法は、1日に1~4回摂取する投薬計画で有効成分を投与することも含み得る。本発明のこれらの方法では、本発明による化合物は、投与前に製剤化されることが好ましい。

【 0 1 8 2 】

本発明は、本明細書で言及した障害（好ましくは本明細書に記載される癌）を治療及び／又は予防するための組成物も提供する。前記組成物は、治療有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む。

【 0 1 8 3 】

有効成分（例えば、本発明の化合物）は、単独で投与することが可能であるが、それを医薬組成物として投与することが好ましい。従って、本発明は、本発明による化合物を、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物を更に提供する。担体又は希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

【 0 1 8 4 】

本発明の医薬組成物は、薬学の技術分野において周知の何れかの方法により、例えば G e n n a r o e t a l . R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (1 8 th e d . , M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y , 1 9 9 0 、詳細には P a r t 8 : P h a r m a c e u t i c a l p r e p a r a t i o n s a n d t h e i r M a n u f a c t u r e を参照されたい) に記載されている方法等の方法を使用して調製され得る。

【 0 1 8 5 】

本発明の化合物は、単独で又は1種以上の追加の治療薬と組み合わせて投与され得る。組み合わせ療法としては、本発明の化合物と、1種以上の追加の治療薬とを含む単一医薬製剤の投与及び本発明の化合物と、各追加治療薬とのそれぞれ個別の医薬製剤による投与が挙げられる。

【 0 1 8 6 】

従って、一実施形態では、本発明は、癌に罹患した患者の治療において同時に、個別に又は逐次的に使用するための組み合わせ製剤としての、更に第1有効成分として本発明による化合物及び更なる追加の有効成分として1種以上の抗癌剤を含む生成物に向けられる。

【 0 1 8 7 】

1種又は複数の他の抗癌剤及び本発明による化合物は、同時に（例えば、別個の組成物又は単位組成物で）又は何れかの順序で逐次的に投与され得る。一実施形態では、2種以

10

20

30

40

50

上の化合物は、有利な効果又は相乗効果が確実に得られるのに十分な期間内、及び／又は量、及び／又は方法で投与される。好ましい投与方法及び投与順序並びに組み合わせた各成分のそれぞれの投与量及び投与計画は、投与されている個々の他の薬剤及び本発明の化合物、それらの投与経路、治療されている個々の病態、特に腫瘍並びに治療されている個々の宿主によって異なることが理解されるであろう。

【 0 1 8 8 】

以下の実施例では、本発明を更に説明する。

【実施例】

【 0 1 8 9 】

本発明の化合物を調製するための幾つかの方法を以下の実施例において説明する。他に特に明記しない限り、出発物質の全ては、市販業者から入手し、それ以上精製することなく使用したか、又は周知の方法を使用することによって当業者により合成され得る。

【 0 1 9 0 】

【表 3】

略語	意味
2-Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン
CAN 又は CAN	アセトニトリル
BuLi	n-ブチルリチウム
DTBAD	ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート
DCM	ジクロロメタン
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル
min	分間
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド

【 0 1 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 4】

略語	意味
Me	メチル
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
Pd(amphos)Cl ₂	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
EtOAc	酢酸エチル
eq.	当量
EtOH	エタノール
quant.	定量的
h	時間
DCE	1,2-ジクロロエタン
DIBALH	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
MeOH	メタノール
MsCl	塩化メタンスルホニル
Ms ₂ O	メタンスルホン酸無水物
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Celite®	珪藻土
RP	逆相
i-PrNH ₂	イソプロピルアミン
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル

【0192】

当業者に理解されるように、示されたプロトコルを使用して合成される化合物は、残留溶媒又は少量の不純物を含有し得る。

【0193】

当業者であれば、以下の実験プロトコルにおいて明示的に言及されていない場合でも、通常、カラムクロマトグラフィー精製後、所望の画分が回収され、溶媒が蒸発されることを理解するであろう。

【0194】

立体化学が示されていない場合、特に示さない限り又は文脈から明らかでない限り、これは、それが立体異性体の混合物であることを意味する。

【0195】

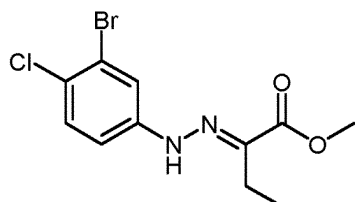
中間体の調製

次の反応工程において粗物質又は部分精製中間体として使用した中間体について、幾つかの場合、次の反応工程においてそのような中間体についてのモル量に言及しないか、又は代わりに次の反応工程におけるそのような中間体についての推定モル量又は理論モル量を下記に記載する反応プロトコルにおいて示す。

【0196】

メチル(E)-2-(2-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)ヒドラゾノ)ブタノエート(中間体1)

【化49】



10

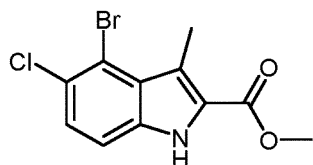
HCl(93 mL、MeOH中で1.25 M)中の(3-ブロモ-4-クロロフェニル)ヒドラジン(4.655 g、18.047 mmol)及びメチル2-オキソブタノエート(1.02当量)の溶液を90分間、還流させた。反応物を室温に冷却させて揮発性物質を減圧下で除去すると、褐色の油性残渣として5.768 gの中間体1が得られたが、これは、数分間以内に固化した。粗物質は、次の工程でそのまま使用した。

20

【0197】

メチル4-ブロモ-5-クロロ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体2)

【化50】



30

酢酸(37 mL)中の中間体1(5.768 g、粗)の懸濁液を70℃に加熱した。硫酸(4.81 mL、5当量)を10分間かけて滴加した(発熱が発生して沈殿物が形成された)。更に15分後、反応物を室温に冷却し、次いで氷を加えることで0℃にした。固形沈殿物を濾過し、濾液が中性pHとなるまで水で洗浄した。固体を低温ヘプタン/ジイソプロピルエーテル(8/2、50 mL)で粉砕すると、オフホワイトの固体が得られた。この固体を分取的SFC(固定相: Chiralpak Daicel IG-20×250 mm、移動相: CO₂、EtOH+0.4%のi-PrNH₂)で精製すると、中間体2(1.745 g、32%)が得られた。

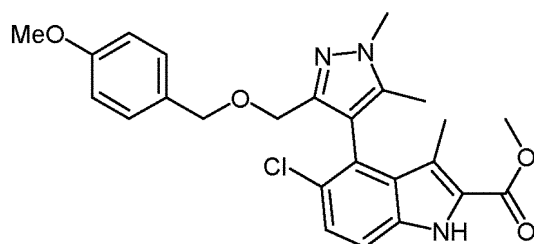
40

【0198】

メチル5-クロロ-4-(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体3)

50

【化 5 1】



10

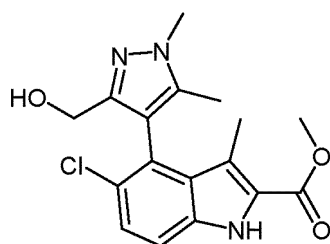
中間体 2 (5 0 0 m g)、3 - (((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (8 0 0 m g 、 1 . 3 当量)、P d ₂ (d b a) ₃ (7 6 m g 、 0 . 0 5 当量) 及び S - P h o s (6 8 m g 、 0 . 1 当量) を N ₂ 下の圧力管内で計量した。ジオキサソ (1 0 . 5 m L) 及び飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (4 . 5 m L) を加え、混合液を 2 時間にわたり 1 0 0 で加熱した。反応物を室温に冷却し、E t O A c (4 0 m L) 及び水 (4 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、水相を E t O A c (4 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g 、 勾配 : ヘプタン 1 0 0 % から ヘプタン / E t O A c 4 / 6 まで) により精製した。中間体 3 (7 9 0 m g 、 8 9 %) が黄色がかった油として得られ、これは、放置すると固化した。中間体 3 は、そのまま次の反応工程で使用した。

20

【 0 1 9 9 】

メチル 5 - クロロ - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 4)

【化 5 2】



30

トリフルオロメタンスルホン酸 (0 . 8 8 8 m L 、 5 当量) を D C M (2 5 m L) 中の中間体 3 (1 0 8 0 m g) の溶液に加えた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。この反応物を D C M (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (3 0 m L) を用いて処理した。有機相を分離し、水相を D C M (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。中間体 4 (6 2 5 m g 、 8 9 %) が黄色がかった固体として得られ、これをそのまま次の工程で使用した。

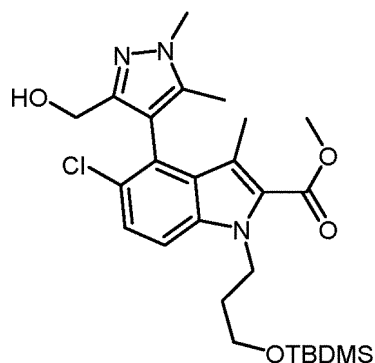
40

【 0 2 0 0 】

メチル 1 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - クロロ - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 5)

50

【化 5 3】



10

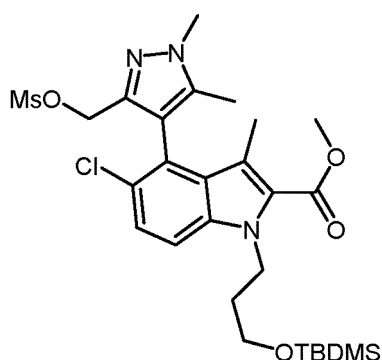
炭酸セシウム（732 mg、1.25 当量）を窒素雰囲気下で DMF（10 mL）中の中間体 4（625 mg）の溶液に添加した。（3-ブロモプロポキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（0.458 mL、1.1 当量）を滴加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を EtOAc（100 mL）及び水（50 mL）で希釈した。有機層を分離し、塩水（2 × 30 mL）で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc（50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（40 g、勾配：ヘプタン 100% から EtOAc 100% まで）により精製すると、白色の固体として中間体 5（360 mg、38%）が得られた。

20

【0201】

メチル 1 - （3 - （（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル） - 5 - クロロ - 4 - （1,5-ジメチル - 3 - （（メチルスルホニル）オキシ）メチル - 1H-ピラゾール - 4-イル） - 3 - メチル - 1H-インドール - 2 - カルボキシレート（中間体 6）

【化 5 4】



30

塩化メシル（0.12 mL、2.5 当量）を窒素下の 0 で撹拌しながら DCM（10 mL）中の中間体 5（320 mg）及びトリエチルアミン（0.256 mL、3 当量）の溶液に滴加した。反応物を次に室温に昇温させ、室温で撹拌した。追加のトリエチルアミン（3 当量）及び塩化メシル（2.5 当量）を添加し、室温で 1 時間にわたり撹拌を継続した。反応混合物を DCM（10 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（5 mL）で処理した。有機相を分離し、水層を DCM（10 mL）で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、中間体 6（368 mg、定量的）が得られ、これを次の工程でそのまま使用した。

40

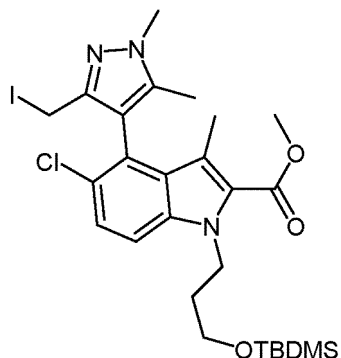
【0202】

メチル 1 - （3 - （（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル） - 5 - クロ

50

ロ - 4 - (3 - (ヨードメチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 7)

【化 5 5】



10

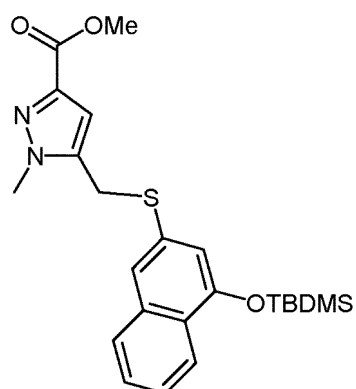
ヨウ化カリウム (1 . 0 2 1 g 、 1 0 当量) をアセトニトリル (5 m L) 中の中間体 6 (3 6 8 m g) の溶液に加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、D i c a l i t e (登録商標) に通して濾過した。濾液に水 (2 5 m L) を添加し、幾らか撹拌した後、有機層を分離した。水層を E t O A c (2 5 m L) により逆抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、中間体 7 が得られ、これを次の工程でそのまま使用した。

20

【 0 2 0 3 】

メチル 5 - ((4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 8)

【化 5 6】



30

イミダゾール (2 5 8 m g 、 1 . 4 当量) を D M F (1 7 . 8 m L) 中のメチル 5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (8 9 0 m g) 及び T B D M S C l (5 1 1 m g 、 1 . 2 5 当量) の溶液に添加した。反応物を室温で 4 8 時間撹拌した。反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) 及び水 (5 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、塩水 (2 × 5 0 m L) で洗浄した。合わせた水層は、E t O A c (5 0 m L) を用いて抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (4 0 g 、 勾配 : ヘプタン 1 0 0 % からヘプタン / E t O A c 6 / 4 まで) によって精製すると、中間体 8 (1 . 2 4 g 、 定量的) が得られた。

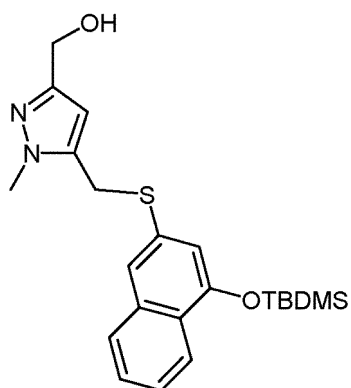
40

【 0 2 0 4 】

5 - ((4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル)

50

チオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(中間体9)
【化57】



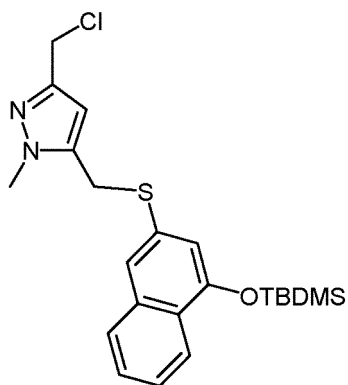
10

DIBALH(ヘプタン中で1M、5.82mL、2.5当量)を窒素雰囲気下の0℃でTHF(40mL)中の中間体8の溶液に滴加し、反応物を0℃で30分間撹拌した。追加のDIBALH(1当量)を添加し、反応混合物を更に10分間撹拌した。反応物を湿性THF(40mL)により処理し、数分後、水(10mL、初期の滴加)で撹拌した。この混合物を室温まで昇温させ、次いでCelite(登録商標)を添加した。5分間撹拌した後、混合物を濾過し、EtOAcにより洗浄した。濾液をMgSO₄により処理し、濾過して蒸発させると、無色のペーストとして粗中間体9(892mg、92%)が得られ、これを放置すると固化した。中間体9は、そのまま次の工程で使用した。

20

【0205】

5-(((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-2-イル)チオ)メチル)-3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール(中間体10)
【化58】



30

塩化チオニル(0.187mL、1.2当量)をDCM(20mL)中の中間体9(892mg)の溶液に窒素雰囲気下の0℃で撹拌しながら滴加した。次に、反応物を室温に昇温させ、1時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、DCM(20mL)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(20mL)でクエンチした。有機層を分離し、水層をDCM(20mL)により抽出した。合わせた有機層をMgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。中間体10(931mg、定量的)が無色の油として得られ、これをそれ以上精製することなく使用した。

40

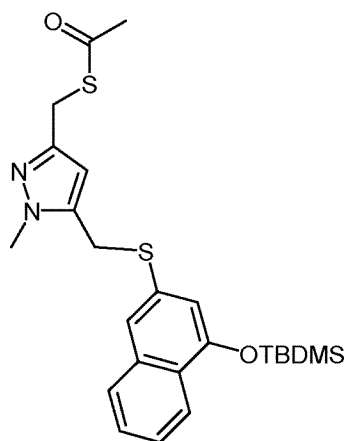
【0206】

S-(((5-(((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ナフタレン-2-イル)チオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)エタンチ

50

オエート（中間体 11）

【化 59】



10

チオ酢酸カリウム（295 mg、1.2 当量）を窒素雰囲気下で DMF（10 mL）中の中間体 10（931 mg）の溶液に添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc（50 mL）及び水（30 mL）で希釈した。水層を分離し、有機層を塩水（2 × 30 mL）で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc（50 mL）を用いて逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（40 g、勾配：ヘプタン 100% からヘプタン / EtOAc 6 / 4 まで）によって精製すると、無色のペーストとして中間体 11（900 mg、2 工程を経て 88%）が得られた。

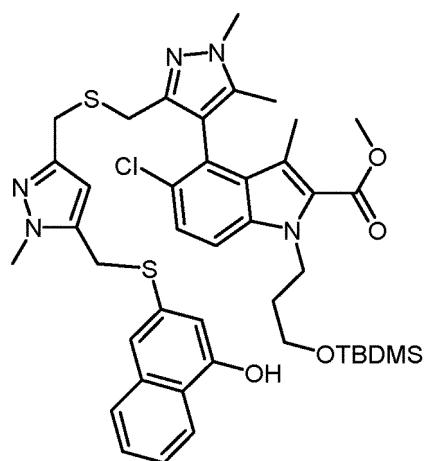
20

【0207】

メチル 1 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - クロロ - 4 - (3 - ((5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) チオ) メチル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレート（中間体 12）

30

【化 60】



40

炭酸カリウム（170 mg、2 当量）を窒素脱気 MeOH（7 mL）中の中間体 7（387 mg、粗）及び中間体 11（407 mg、1.4 当量）の溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を EtOAc（20 mL）と水（10 mL）との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc（10 mL）

50

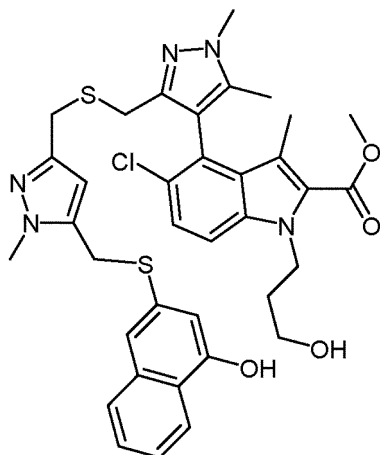
で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（12 g、勾配：ヘプタン100%からEtOAc 100%まで）により精製すると、2 バッチの中間体 12（290 mg、不純物を含む；及び135 mgが純粋）が得られた。

【0208】

メチル 5 - クロロ - 4 - (3 - (((5 - ((4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) チオ) メチル) - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート (中間体 13)

【化 6 1】

10



20

TBAF (THF 中で 1 M、0.247 mL、1.5 当量) を窒素雰囲気下の THF (5 mL) 中の中間体 12 (135 mg) の溶液に滴加した。反応物を室温で 16 時間撹拌した。揮発性物質は、減圧下で除去した。残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解させ、水 (10 mL) 及び塩水 (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると (12 g、勾配：DCM 100% から DCM / MeOH 95 / 5 まで)、白色の泡状の固体として中間体 13 (96 mg、収率 83%) が得られた。

30

【0209】

メチル 1⁵ - クロロ - 1³, 2¹, 2⁵, 6¹ - テトラメチル - 1¹H, 2¹H, 6¹H - 10 - オキサ - 4, 8 - ジチア - 1 (4, 1) - インドラ - 2 (4, 3), 6 (3, 5) - ジピラゾラ - 9 (3, 1) - ナフタレンアシクロトリデカファン - 1² - カルボキシレート

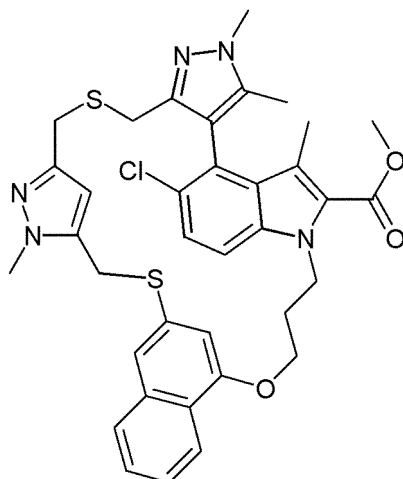
(中間体 14 : S_a 又は R_a ; 1 つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

(中間体 15 : R_a 又は S_a ; 1 つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

40

50

【化 6 2】



10

中間体14: R_a又はS_a、1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定
 中間体15: S_a又はR_a、1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定

トルエン (6 mL) 及び THF (0.4 mL) 中の中間体 13 (100 mg) 及びジ -
 tert - ブチルアゾジカルボキシレート (65 mg、2 当量) の溶液を、シリンジポン
 プ (0.075 mL / 分) を用いてトルエン (4 mL) 中のトリフェニルホスフィン (7
 5 mg、2 当量) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質
 は、減圧下で除去した。残渣を EtOAc (40 mL) 中に溶解させ、水 (20 mL) 及
 び塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して
 蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (40 g、勾配: DCM 1
 00 % から DCM / MeOH 95 / 5 まで) により精製した。生成物は、依然として酸
 化トリフェニルホスフィンで汚染されていたため、アトロプ異性体を分離するために、生
 成物は、分取的 SFC (固定相: Chiralcel Diacel OJ 20 × 250
 mm、移動相: CO₂、EtOH + 0.4 % の i - PrNH₂) により精製すると、中間
 体 14 (S_a 又は R_a アトロプ異性体、27 mg、28 %) 及び中間体 15 (R_a 又は S_a
 アトロプ異性体、29 mg、30 %) が得られた。

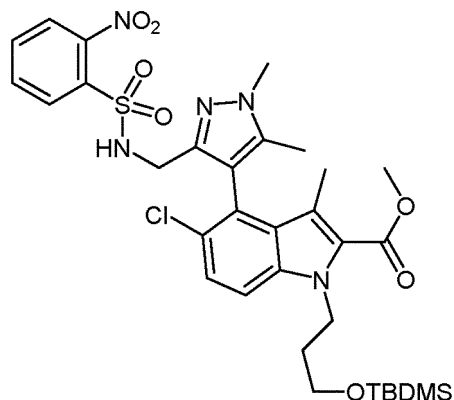
20

30

【0210】

メチル 1 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - クロ
 ロ - 4 - (1, 5 - ジメチル - 3 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) メチル
 - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボキシレ
 ート (中間体 16)

【化 6 3】



40

50

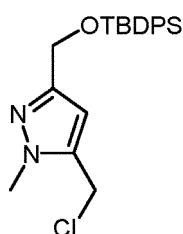
DCM (1 mL) 中のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (78 mg、2 当量) の溶液を DCM (2.5 mL) 中の中間体 5 (88 mg)、2-ニトロベンゼンスルホンアミド (38 mg、1.1 当量) 及びトリフェニルホスフィン (89 mg、2 当量) の懸濁液に窒素雰囲気下の室温で撹拌しながら滴加した。15 分後、反応混合物をシリカゲルカラム (12 g) 上に直接的に装填し、生成物は、ヘプタン 100% からヘプタン/EtOAc 1/1 までの勾配で溶出させて精製した。中間体 16 (120 mg、定量的) が黄色の固体として得られた。

【0211】

3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール (中間体 17)

10

【化64】



塩化チオニル (270 µL、1.2 当量) を窒素雰囲気下の 0℃ で撹拌しながら DCM 中の (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール (1.18 g、3.1 mmol) の溶液に滴加した。次いで、この反応物を室温に昇温させ、45 分間撹拌した。この反応物を 0℃ に冷却し、DCM (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層を DCM (30 mL) により抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、中間体 17 (1.17 g) が無色の油として得られ、これを更に精製することなく使用した。

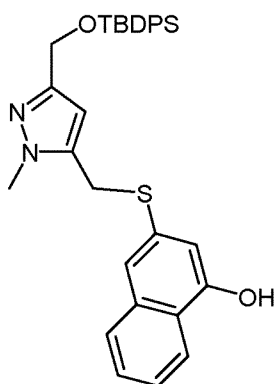
20

【0212】

3-((3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)チオ)ナフタレン-1-オール (中間体 18)

30

【化65】



40

K₂CO₃ を MeOH 中の中間体 17 (820 mg、2.05 mmol) 及び 3-(アセチルチオ)ナフタレン-1-イル酢酸塩 (588 mg、2.26 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) 及び水 (25 mL) 中に溶解した。有機層を分離し、水 (15 mL) 及び塩水 (15 mL) で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc (30 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。この残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (24 g、勾配：ヘプ

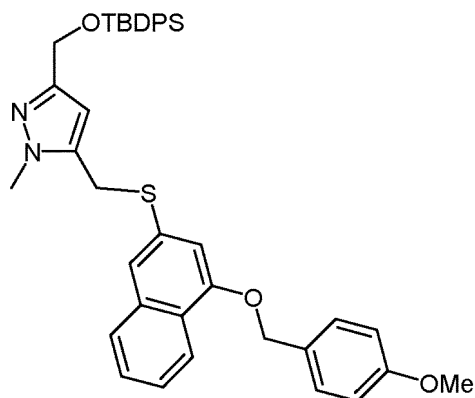
50

タン 100% からヘプタン / EtOAc 6 / 4 まで)。収率：ピンク色の固体としての中間体 18 (825 mg ; 収率 74%)。

【0213】

3 - (((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 5 - (((4 - (4 - メトキシベンジル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール (中間体 19)

【化66】



10

20

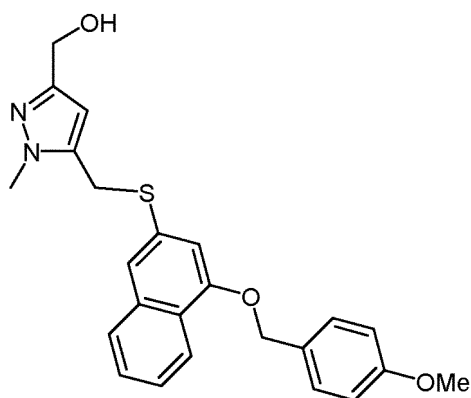
K₂CO₃ (423 mg、2 当量) を窒素雰囲気下で DMF (8 mL) 中の中間体 18 (825 mg、1.53 mmol) 及び 4 - 塩化メトキシベンジル (260 µL、1.25 当量) の溶液に少しずつ添加した。反応物を室温で 3 時間撹拌した。次に、より多くの 4 - 塩化メトキシベンジル (207 µL、1 当量) を添加し、室温で 2 時間にわたり撹拌を継続した。反応物を EtOAc (50 mL) 及び水 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc (30 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。この残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (40 g、勾配：ヘプタン 100% からヘプタン / EtOAc 6 / 4 まで) によって精製した。中間体 19 (950 mg) が褐色がかったペーストとして得られ、これを更に精製せずに使用した。

30

【0214】

5 - (((4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ナフタレン - 2 - イル) チオ) メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール (中間体 20)

【化67】



40

TBAF (2.16 mL、1.5 当量、THF 中で 1 M) を窒素雰囲気下で無水 THF 中の中間体 19 (950 mg) の溶液に滴加した。反応物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣は、EtOAc (60 mL) と飽和 NH₄Cl 水溶液 (

50

【 0 2 1 5 】

10

【化 6 8】

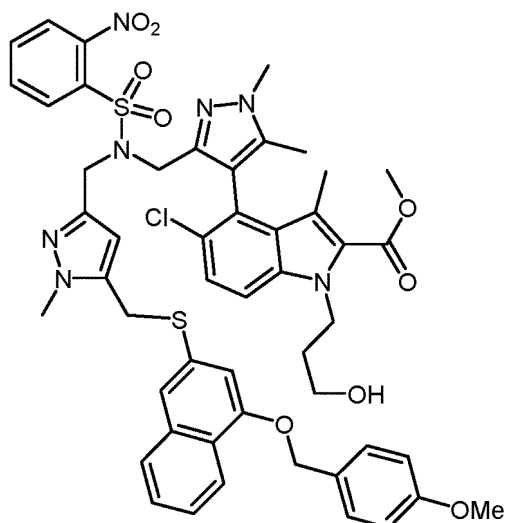


30

【 0 2 1 6 】

40

【化 6 9】



10

TBAF (452 μ L、1.1当量、THF中で1M)を室温の窒素雰囲気下で無水THF中の中間体21(455mg)の溶液に滴加した。15分間にわたり攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)中に溶解させ、水(25mL)及び塩水(25mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(24g、勾配:DCM 100%からDCM/MeOH 95/5まで)により精製すると、泡状の固体として中間体22(418mg、定量的)が得られた。

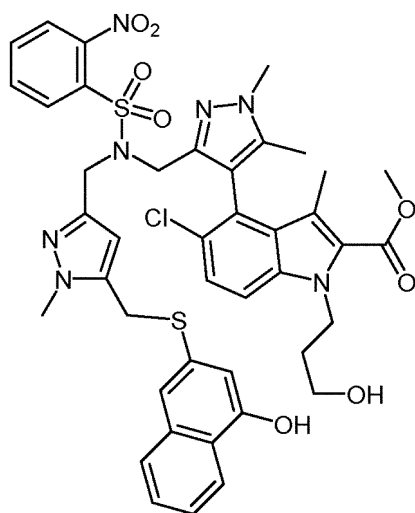
20

【0217】

メチル5-クロロ-4-(3-((N-(5-(4-ヒドロキシナフタレン-2-イル)チオ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-ニトロフェニル)スルホンアミド)メチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート(中間体23)

30

【化 7 0】



40

トリフルオロメタンスルホン酸(156 μ L、5当量)をアニソール(10mL)中の中間体22(350mg)の溶液に滴加し、0℃で攪拌した。反応物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物をDCM(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20mL

50

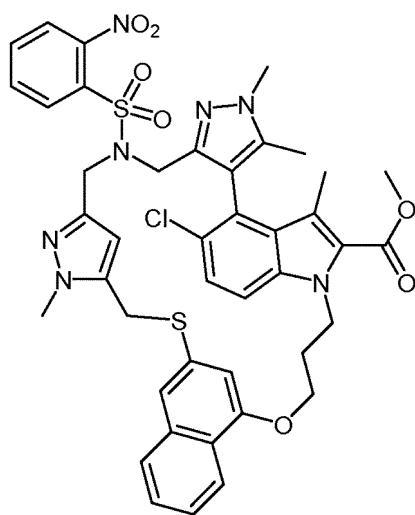
）で処理した。有機相を分離し、水層をDCM（10 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄の上に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（40 g、勾配：DCM 100%からDCM/MeOH 95：5まで）により精製すると、泡状の白色の固体としての中間体23（175 mg）が得られた。

【0218】

メチル15 - クロロ - 13, 21, 25, 61 - テトラメチル - 4 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - 11H, 21H, 61H - 10 - オキサ - 8 - チア - 4 - アザ - 1 (4, 1) - インドラ - 2 (4, 3), 6 (3, 5) - ジピラゾラ - 9 (3, 1) - ナフトレンアシクロトリデカファン - 12 - カルボキシレート (中間体24)

10

【化71】



20

トルエン（6 mL）及びTHF（0.6 mL）中の中間体23及びジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート（185 mg、4当量）の溶液を、シリンジポンプ（0.1 mL / 分）を用いてトルエン（6 mL）中のトリフェニルホスフィン（210 mg、4当量）の溶液に70 で攪拌しながら添加した。添加が完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（40 g、勾配：DCM 100%からDCM/MeOH 98 / 2まで）によって精製すると、中間体24（95 mg、55%）が得られた。

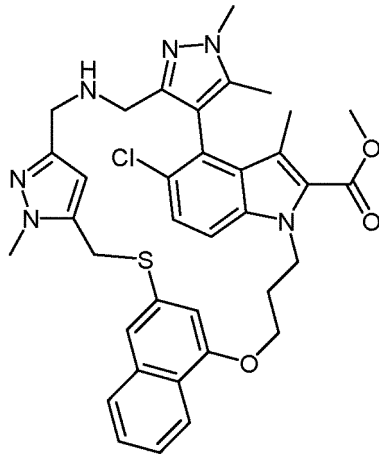
30

【0219】

メチル15 - クロロ - 13, 21, 25, 61 - テトラメチル - 11H, 21H, 61H - 10 - オキサ - 8 - チア - 4 - アザ - 1 (4, 1) - インドラ - 2 (4, 3), 6 (3, 5) - ジピラゾラ - 9 (3, 1) - ナフトレンアシクロトリデカファン - 12 - カルボキシレート (中間体25)

40

【化 7 2】



10

チオフェノール（57 μ L、5当量）を窒素雰囲気下でアセトニトリル中の中間体24及び K_2CO_3 （77 mg、5当量）の懸濁液に滴加した。反応物を室温で一晩撹拌した。更にチオフェノール（57 μ L、5当量）及び K_2CO_3 （77 mg、5当量）を反応混合物に添加し、これを室温で30分間撹拌した。追加のチオフェノール（28 μ L、2.5当量）及び K_2CO_3 （39 mg、2.5当量）を添加し、この反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物をDCM（20 mL）で希釈し、Celite（登録商標）を加えた。混合物をCelite（登録商標）の上方に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（24 g、勾配：DCM 100%からDCM/MeOH 90/10まで）により精製すると、中間体25（48 g、64%）が得られた。

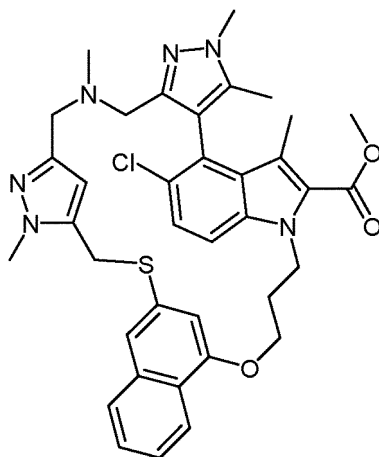
20

【0220】

メチル15-クロロ-13,21,25,61,4-ペンタメチル-11H,21H,61H-10-オキサ-8-チア-4-アザ-1(4,1)-インドラ-2(4,3),6(3,5)-ジピラゾラ-9(3,1)-ナフタレンアシクロトリデカファン-12-カルボキシレート

30

【化 7 3】



40

中間体26-アトロプ異性体の混合物

中間体27(Ra又はSa、1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

中間体28(Sa又はRa、1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

ホルムアルデヒド（16 μ L、3当量、水中で37%）を室温でDCM（0.7 mL）

50

中の中間体 25 (48 mg) 及び酢酸 (12 μ L、3 当量) の溶液に添加した。次いで、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (45 mg、3 当量) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2.5、mL) でクエンチし、水、(2.5、mL) 及び DCM (10、mL) で希釈した。有機相を分離し、水層を DCM (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g、勾配: DCM 100% から DCM/MeOH 93/7 まで) により精製すると、白色の固体 (30 mg、収率 61%) として中間体 26 (アトロプ異性体の混合物) が得られた。

【0221】

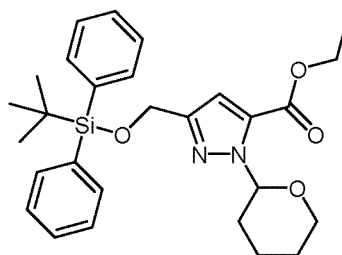
10

別のバッチの中間体 26 を同じ方法で調製し、引き続いて分取的 SFC (固定相: Chiralpak Daicel IG 20 $\times$ 250 mm、移動相: CO₂、iPrOH + 0.4% の i-PrNH₂) によってそのアトロプ異性体に分離すると、中間体 27 (R_a 又は S_a アトロプ異性体) 及び中間体 28 (S_a 又は R_a アトロプ異性体) が得られた。

【0222】

中間体 29

【化 74】



20

中間体29

3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル [847139 - 28 - 0] (5.2 g、20.45 mmol) を窒素雰囲気下の無水 DMF (60 mL) 中に溶解させた。イミダゾール (2.088 g、1.5 当量) 及び DMAP (0.25 g、0.1 当量) を添加した。TBDPSCl (6.91 mL、1.3 当量) を緩徐に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (250 mL) 及び水 (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、塩水 (3 $\times$ 100 mL) で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc (150 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (120 g、勾配: ヘプタン 100% から ヘプタン/EtOAc 8/2) によって精製すると、無色のペーストとして中間体 29 (11.56 g、収率: 97%) が得られた。

30

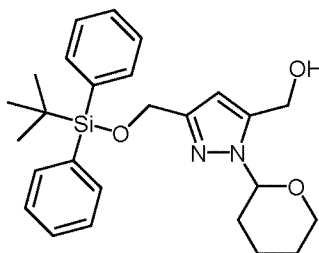
【0223】

40

中間体 30

50

【化 7 5】



中間体30

10

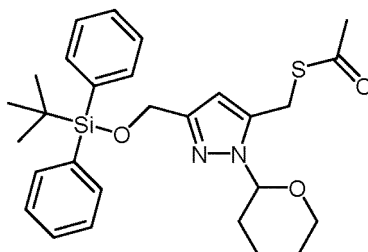
LiAlH₄ (THF中で2 M、10.97 mL、1.1当量)を窒素雰囲気下の0で攪拌しながらTHF(80 mL)中の中間体29(9.826 g、19.94 mmol)の溶液に滴加した。15分後、反応混合物を湿性THF(25 mL)、次に水(5 mL、滴加した)により処理し、次に室温に昇温させた。Celite、次にMgSO₄及びEtOAcを添加した。5分間攪拌した後、懸濁液を濾過し、EtOAcにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(120 g、勾配：ヘプタン100%からヘプタン/EtOAc 1/1)によって精製すると、無色のペーストとして中間体30(8.54 g、収率：95%)が得られた。

20

【0224】

中間体31

【化 7 6】



中間体31

30

MsCl(1.84 mL、1.25当量)を0の窒素雰囲気下で攪拌しながらTHF(85 mL)中の中間体30(8.54 g、18.95 mmol)及びEt₃N(3.95 mL、1.5当量)の溶液に滴加した。反応混合物を次に室温に昇温させ、室温で1時間攪拌した。DMF(85 mL)中のKSAcの溶液(3.246 g、1.5当量)を添加し、室温で3時間攪拌し続けた。反応混合物をEtOAc(250 mL)及び水(200 mL)で希釈した。水層を分離し、有機層を塩水(3×150 mL)で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc(200 mL)を用いて逆抽出した。合わせた有機層をMgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(120 g、勾配：ヘプタン100%～ヘプタン/EtOAc 8/2)によって精製すると、黄色のペーストとして中間体31(8.78 g、91%)が得られた。

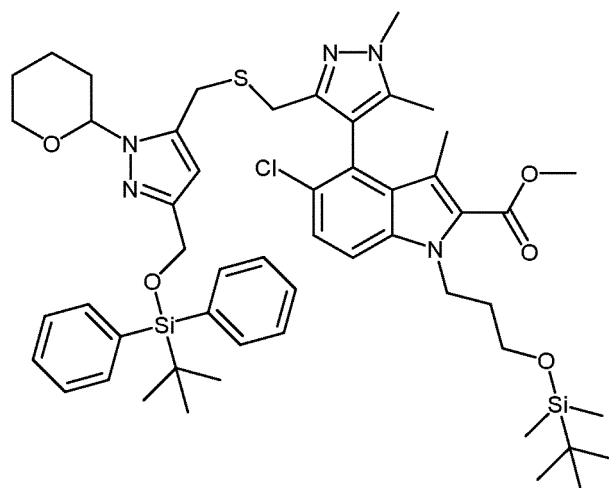
40

【0225】

中間体32

50

【化 7 7】



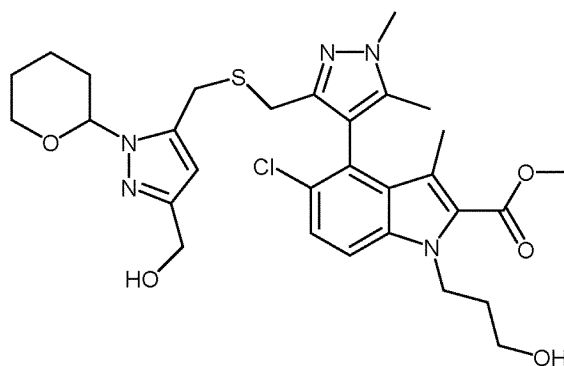
中間体32

無水MeOH(86mL)中の中間体7(5.34g、1.2当量)及び中間体31(3.593g、7.06mmol)の溶液を丸底フラスコ内に配置した。この溶液を脱気させ、窒素を3回、再充填した。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、K₂CO₃(1.952g、2当量)を添加した。生じた混合物を脱気させ、窒素を2回再充填し、次いで室温に昇温させ、窒素流下で3時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。EtOAc及び水を生じた残渣に添加した。層を分離し、水層をEtOAcにより2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、橙色の粘着性の泡として中間体32(7.47g、98%)が得られ、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0226】

中間体33

【化 7 8】



中間体33

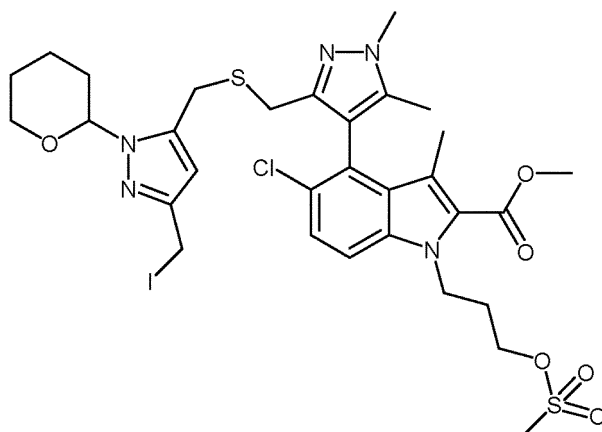
TBAF(THF中で1M、11.1mL、1.6当量)を窒素雰囲気下の無水THF(130mL)中の中間体32(7.47g、6.94mmol)の撹拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2.5時間撹拌し、その後、追加のTBAF(THF中で1M、8mL、1.15当量)を添加した。1時間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAc中に溶解させ、水、その後、塩水で洗浄し、MgSO₄の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中のM

MeOH (0 / 100 ~ 5 / 95) により精製すると、淡黄色の固体として中間体 33 (3.51 g、収率：82%) が得られた。

【0227】

中間体 34

【化79】



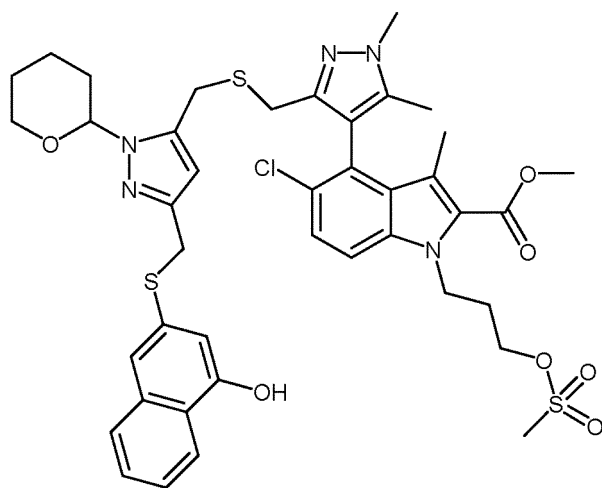
中間体34

DIPEA (282 μ L、4 当量)、次に Ms_2O (283 mg、4 当量) を THF (14 mL) 中の中間体 33 (250 mg、0.406 mmol) の溶液に添加し、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。添加が完了したら、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、その後、NaI (304 mg、5 当量) を添加した。30 分後、反応物を室温に昇温させ、この温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和含水チオ硫酸ナトリウム (25 mL)、飽和 NH_4Cl (25 mL) 及び塩水 (25 mL) を用いて洗浄し、 MgSO_4 の上方に通して乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮すると (浴温度：分解を防止するために 30 $^{\circ}\text{C}$)、無色の油として中間体 34 (380 mg、収率 66%) が得られ、それ以上精製せずに使用した。

【0228】

中間体 35

【化80】



中間体35

中間体 34 (380 mg、0.378 mmol) を MeOH (17 mL) 及び THF (

10

中間体 3 6

【化 8 1】

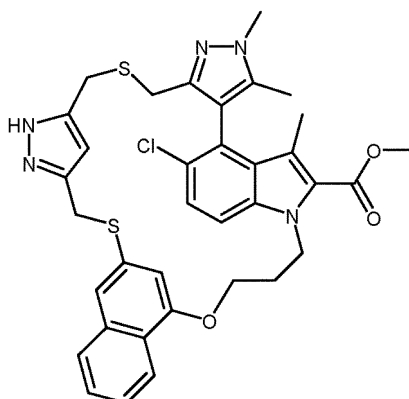


30

【 0 2 3 0 】

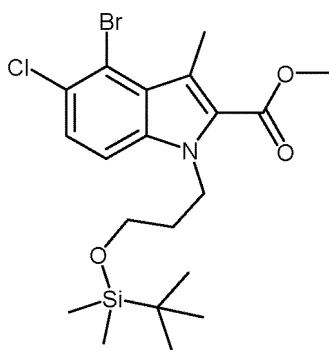
40

10



20

【化 8 3】

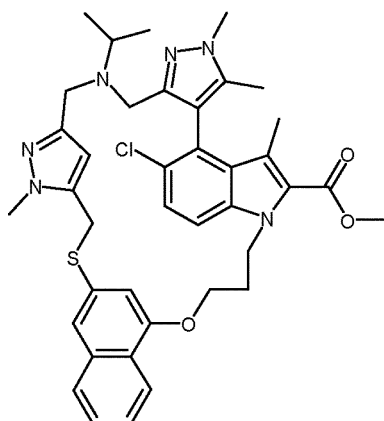


30

40

中間体 4 0

【化 8 4】



中間体40

10

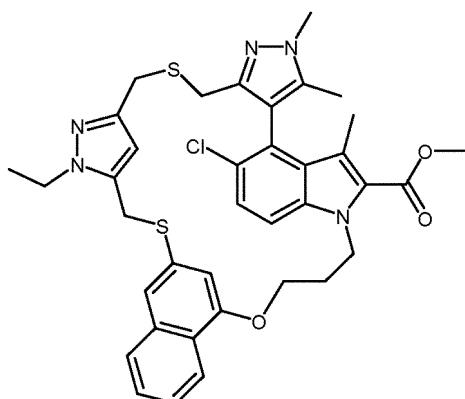
アセトン (37 μ L、4 当量) 及び AcOH (14 μ L、2 当量) を密閉管中の DCE (2 mL) 中の中間体 25 (83 mg、0.124 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 20 分間撹拌した。NaBH(OAc)₃ (53 mg、2 当量) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、Na₂CO₃ の飽和水溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、油として中間体 40 (61 mg、収率: 69%) が得られた。

20

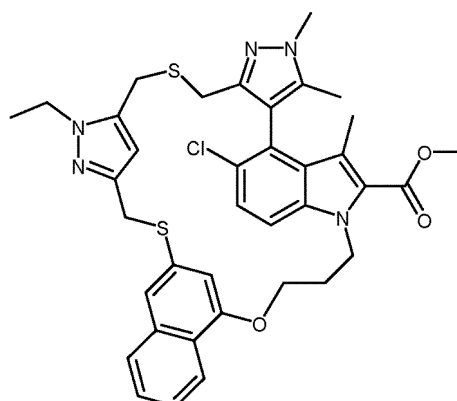
【0233】

中間体 41 及び中間体 42

【化 8 5】



中間体41: R_a又はS_a;
1つのアトロプ異性体であるが、
絶対立体化学は未確定



中間体42: R_a又はS_a;
1つのアトロプ異性体であるが、
絶対立体化学は未確定

30

40

窒素雰囲気下において、ヨードエタン (40 μ L、2.51 当量) を密閉管中の DMF (3 mL) 中の中間体 38 (140 mg、0.197 mmol) 及び Cs₂CO₃ (193.3 mg、3 当量) の懸濁液に添加した。この反応混合物を室温で 4.5 時間にわたり撹拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL) で抽出した。層を分離し、水層を更に EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 100/0 ~ 95/5) で精製した。得られた混合物を分取の SFC (固定相: Chiralcel Diacel OJ 20 × 250 mm、移動相: CO₂, EtOH + 0.4% の i-PrNH₂) により精製

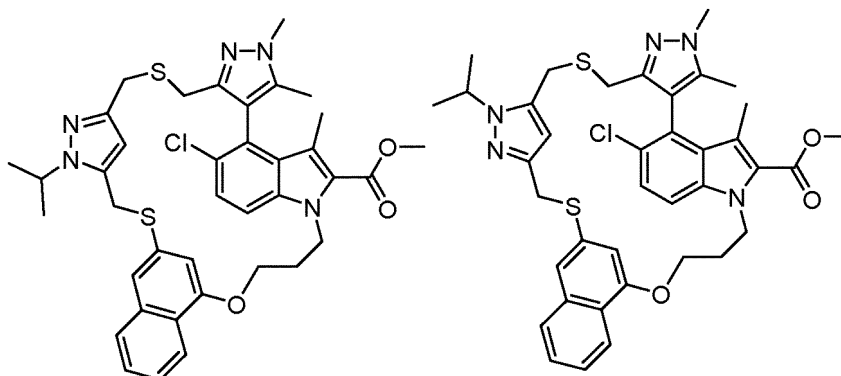
50

すると、中間体 4 1 (4 9 . 1 m g 、 収 率 3 5 %) 及 び 中 間 体 4 2 (6 2 m g 、 収 率 4 5 %) が 得 ら れ た。

【 0 2 3 4 】

中間体 4 3 及 び 中 間 体 4 4

【 化 8 6 】



中間体43: R_a又はS_a;
1つのアトロプ異性体であるが、
絶対立体化学は未確定

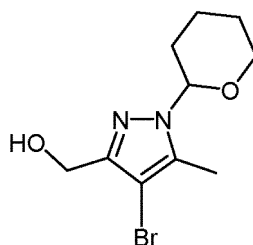
中間体44: R_a又はS_a;
1つのアトロプ異性体であるが、
絶対立体化学は未確定

窒素雰囲気下において、2 - プロモプロパン (6 7 μ L 、 2 . 6 3 当 量) を 密 閉 管 中 の D M F (4 . 4 m L) 中 の 中 間 体 3 8 (2 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 及 び C s ₂ C O ₃ (2 7 8 . 7 m g 、 3 当 量) の 懸 濁 液 に 添 加 し た 。 こ の 反 応 混 合 物 を 1 6 時 間 に わ た り 室 温 で 攪 拌 し た 。 水 (1 5 m L) を 添 加 し 、 混 合 物 を E t O A c (3 0 m L) で 抽 出 し た 。 層 を 分 離 し 、 水 層 を 更 に E t O A c (1 5 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 塩 水 で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ の 上 方 に 通 し て 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し て 蒸 発 さ せ た 。 残 渣 を シ リ カ ゲ ル 上 の フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (D C M : M e O H - 1 0 0 / 0 ~ 9 5 / 5) に よ っ て 精 製 す る と 、 何 れ も 無 色 の 油 と し て 中 間 体 4 3 (9 3 m g 、 収 率 : 4 6 %) 及 び 中 間 体 4 4 (1 1 6 m g 、 収 率 : 5 8 %) が 得 ら れ た。

【 0 2 3 5 】

中間体 4 5

【 化 8 7 】

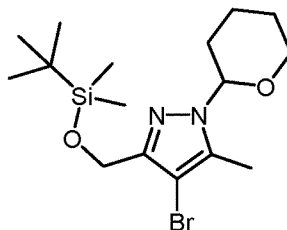


水素化ホウ素リチウム (3 2 . 2 g 、 4 当 量) を 0 で 2 - M e - T H F (1 L) 中 の 1 H - ピ ラ ゾール - 3 - カ ル ボ ン 酸 、 4 - プ ロ モ - 5 - メ チ ル - 1 - (テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 2 - イ ル) - 、 エ チ ル エ ス テ ル [2 2 4 6 3 6 8 - 5 8 - 9] (1 3 0 g 、 3 6 9 . 7 m m o l) の 溶 液 に 緩 徐 に 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 ま で 昇 温 さ せ 、 室 温 で 一 晩 攪 拌 し 続 け た 。 反 応 物 は 、 水 (8 0 0 m L) の 添 加 に よ り ク エ ン チ し た 。 混 合 物 を E t O A c (8 0 0 m L × 2) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 塩 水 (5 0 0 m L) で 洗 浄 し 、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し て 蒸 発 さ せ る と 、 白 色 の 固 体 と し て 中 間 体 4 5 (1 0 5 m g 、 収 率 : 9 4 %) が 得 ら れ た。

【 0 2 3 6 】

中間体 4 6

【 化 8 8 】



10

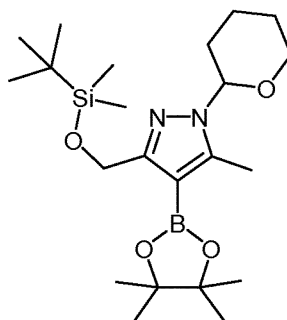
DMAP (16.28 g、0.4 当量) 及び Et_3N (92.38 mL、2 当量) を THF (1 L) 中の中間体 45 (100 g、333.2 mmol) の溶液に添加した。TBDMSCl (75.3 g、1.5 当量) を室温で添加し、反応混合物を 16 時間撹拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (800 mL) の添加によりクエンチし、混合物を EtOAc (1 L $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (800 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 、100 / 0 ~ 30 / 70) により精製すると、無色の油として中間体 46 (130 g、収率: 94%) が得られた。

20

【 0 2 3 7 】

中間体 4 7

【 化 8 9 】



30

BuLi (104.55 mL、1 当量) を -78 の窒素雰囲気下で THF (1 L) 中の中間体 46 (108 g、261.4 mmol) の溶液に緩徐に添加し、反応混合物を -78 で 1 時間撹拌した。次に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (97.2 g、2 当量) を緩徐に加え、反応混合物を室温で 2 時間にわたり撹拌した。反応物をクエンチするために飽和 NH_4Cl 水溶液 (800 mL) を緩徐に添加した。混合物を EtOAc (1 L $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (800 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させると、黄色の油として中間体 47 (140 g、推定定量的) が得られた。

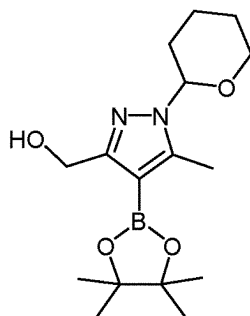
40

【 0 2 3 8 】

中間体 4 8

50

【化 9 0】



10

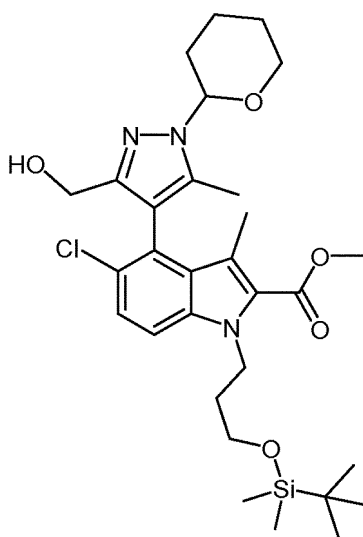
TBAF (THF 中で 1 M、192.4 mL、1.2 当量) を DCM (700 mL) 中の中間体 47 (70 g、160 mmol) の溶液に室温の窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ の撹拌水溶液 (500 mL) に加え、この混合物を EtOAc (700 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製すると (石油エーテル / EtOAc、100 / 0 ~ 50 / 50)、白色の固体として中間体 48 (35 g、収率：62%) が得られた。

20

【0239】

中間体 49

【化 9 1】



30

K₂CO₃ (6.9 g、2 当量) を水 (40 mL) 及びジオキサン (200 mL) 中の中間体 39 (12 g、24.9 mmol) 及び中間体 48 (9.6 g、1.2 当量) の溶液に添加した。Pd(amphos)Cl₂[887919-35-9] (0.8 g、0.05 当量) を窒素雰囲気下で添加し、反応混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。この混合物に水 (40 mL) を加え、EtOAc (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、100 / 0 ~ 60 / 40) により精製すると、黄色の固体として中間体 49 (15 g、収率：99%) が得られた。

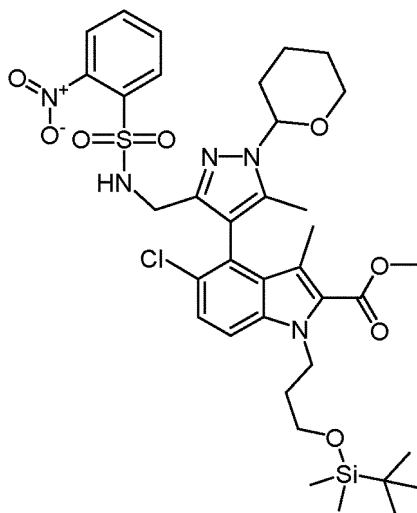
40

【0240】

中間体 50

50

【化 9 2】



10

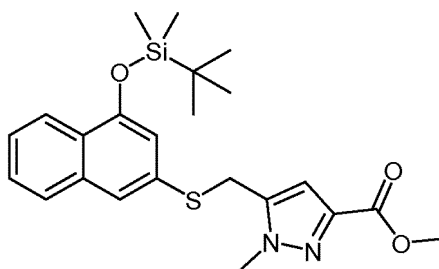
中間体 49 (23 g、37.8 mmol) 及び 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド (11.48 g、1.5 当量) の溶液を窒素雰囲気下の DCM (150 mL) 中で調製し、0 に冷却した。この溶液に DTBAD (13.1 g、1.5 当量) 及び PPh₃ (14.9 g、1.5 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 100 / 0 ~ 50 / 50) によって精製すると、黄色の液体として中間体 50 (24.6 g、収率 : 83 %) が得られた。

20

【0241】

中間体 51

【化 9 3】



30

イミダゾール (6.64 g、3 当量) を DCM (75 mL) 中の 5 - [[(4 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレニル) チオ] メチル] - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル [2245716 - 34 - 9] (11 g、32.5 mmol) 及び TBDMSCl (9.8 g、2 当量) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の添加により反応物をクエンチし、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、100 / 0 ~ 30 / 70) により精製すると、白色の固体として中間体 51 (14 g、収率 : 97 %) が得られた。

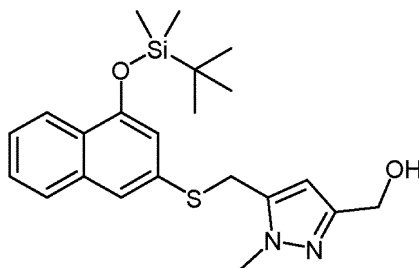
40

【0242】

中間体 52

50

【化 9 4】



10

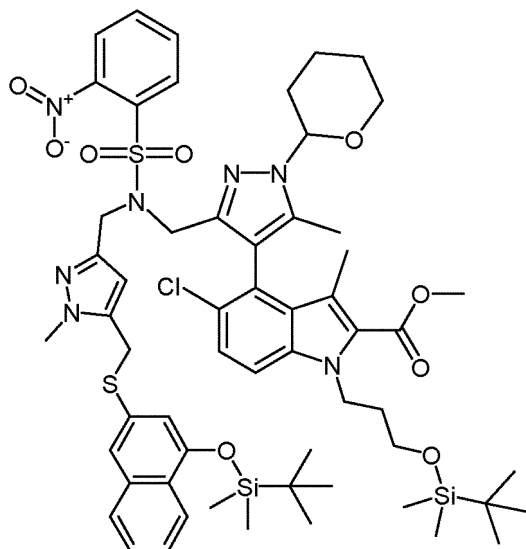
DIBAL-H (トルエン中で1 M 溶液、28.5 mL、1.8 当量) を THF (100 mL) 中の中間体 51 (7 g、15.8 mmol) の溶液に緩徐に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応物は、0 で水 (10 mL) の添加によりクエンチし、その後、10%のNaOH水溶液 (10 mL) を添加した。MgSO₄ (30 g) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。固体を濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液は、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc、100/0 ~ 20/80) により精製すると、白色の固体として中間体 52 (5.8 g、収率: 88%) が得られた。

【0243】

20

中間体 53

【化 9 5】



30

DCM (250 mL) 中の中間体 50 (24.6 g、31.5 mmol) 及び中間体 52 (15.6 g、1.2 当量) を窒素雰囲気下で調製し、0 に冷却した。次に、DTBAD (10.8 g、1.5 当量) 及びPPh₃ (12.4 g、1.5 当量) を添加し、この反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 100/0 ~ 60/40) によって精製すると、黄色の液体として中間体 53 (32 g、収率: 76%) が得られた。

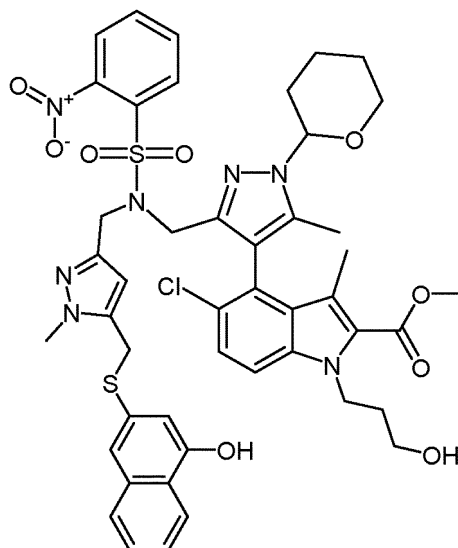
【0244】

40

中間体 54

50

【化 9 6】



10

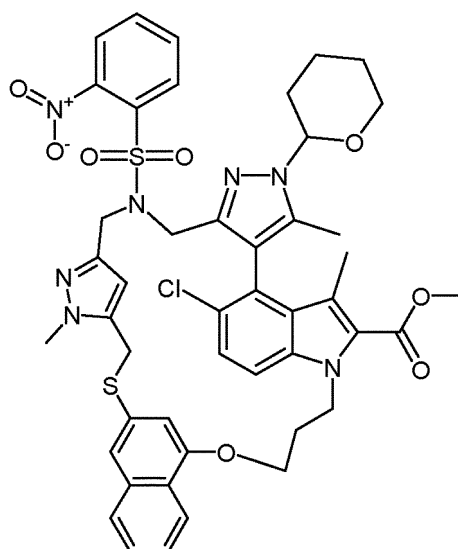
TBAF (THE 中で 1 M、27.1 mL、3 当量) を THF (80 mL) 中の中間体 53 (12 g、9 mmol) の溶液に添加した。この反応混合物を 16 時間にわたり室温で撹拌した。EtOAc (100 mL) を添加し、混合物を水 (50 mL × 2) で洗浄した。有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、100 / 0 ~ 0 / 100) により精製すると、黄色の液体として中間体 54 (11.7 g、収率 : 87%) が得られた。

20

【0245】

中間体 55

【化 9 7】



30

40

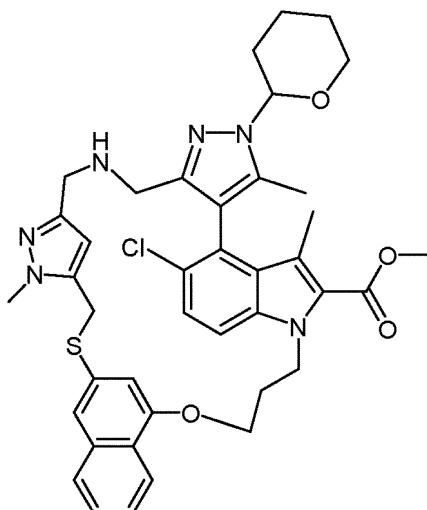
DTBAD (0.9 g、3 当量) を 0 の窒素雰囲気下で DCM (80 mL) 中の中間体 54 (2 g、1.35 mmol) 及び PPh₃ (1 g、3 当量) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 100 / 0 ~ 20 / 80) によって精製すると、黄色の液体として中間体 55 (2 g、収率 : 66%) が得られた。

50

【 0 2 4 6 】

中間体 5 6

【 化 9 8 】



10

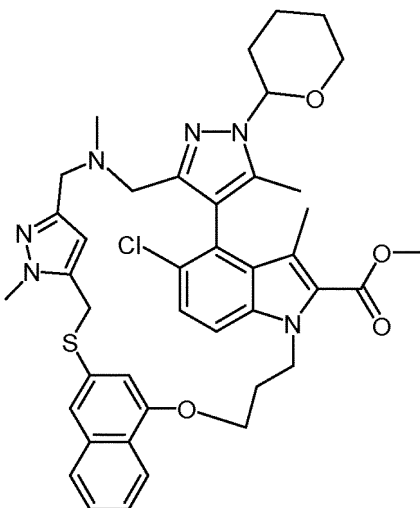
チオフェノール (1 0 g 、 6 . 7 当量) を A C N (1 5 0 m L) 中 の 中 間 体 5 5 (2 0 . 7 g 、 1 3 . 6 m m o l) 及 び K_2CO_3 (5 . 6 g 、 3 当量) の 溶 液 に 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 4 時 間 攪 拌 し た 。 更 に チ オ フ ェ ノ ール (6 . 5 g 、 4 . 4 当 量) を 加 え 、 反 応 混 合 物 を 室 温 で 更 に 4 8 時 間 攪 拌 し た 。 水 (4 0 m L) を 添 加 し 、 混 合 物 を E t O A c (8 0 × 2 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し て 蒸 発 さ せ た 。 残 渣 を シ リ カ ゲ ル 上 の カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (D C M / M e O H 、 1 0 0 / 0 ~ 9 0 / 1 0) に よ り 精 製 す る と 、 白 色 の 固 体 と し て 中 間 体 5 6 (5 . 4 g 、 収 率 : 4 4 %) が 得 ら れ た 。

20

【 0 2 4 7 】

中間体 5 7

【 化 9 9 】



30

40

$NaBH_3CN$ (1 0 0 m g 、 3 当 量) を M e O H (8 m L) 中 の 中 間 体 5 6 (4 7 0 m g 、 0 . 5 2 8 m m o l) 及 び パ ラ ホ ル ム ア ル デ ヒ ド (2 3 8 m g 、 5 当 量) の 溶 液 に 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 水 (2 0 m L) の 添 加 に よ り 反 応 物 を ク エ ン チ し 、 混 合 物 を E t O A c (2 0 m L × 2) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 塩 水 で 洗

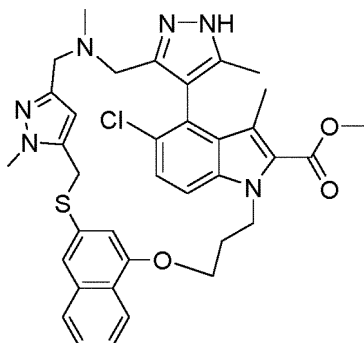
50

浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH、100/0～DCM/MeOH 90/10）により精製すると、黄色の固体として中間体57（400mg、収率：80%）が得られた。

【0248】

中間体58及び中間体59

【化100】



10

中間体58: R_a 又は S_a ;1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定
中間体59: S_a 又は R_a ;1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定

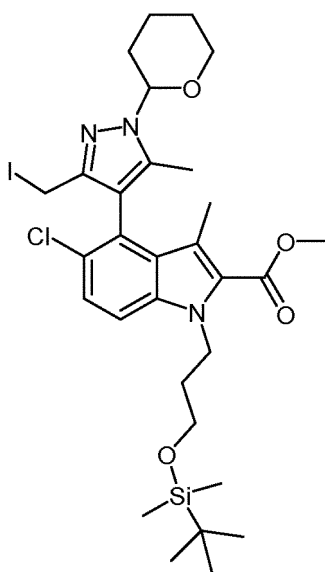
HCl（ジオキサン中で4M、935 μL 、10当量）をジオキサン（3mL）中の中間体57（350mg、0.374mmol）の溶液に添加した。この反応混合物を3時間にわたり室温で撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をSFC（カラム：Daicel Chiralpak AD（250mm $\times$ 30mm、10 μm ）；移動相：A： CO_2 、B：（0.1%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）iPrOH、A：B=60：40）によって精製すると、中間体58（85mg、収率：34%）及び中間体59（80mg、収率：32%）が得られた。

20

【0249】

中間体60

【化101】



30

40

Ms_2O （2.775g、2当量）を0でTHF（80mL）中の中間体49（4.8g、7.966mmol）及びDIPEA（3g、3当量）の溶液に緩徐に添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌した。LiI（3.2g、3当量）を次に0で反応混合物に添加し、室温で24時間撹拌を継続した。反応物を水（40mL）の添加によって

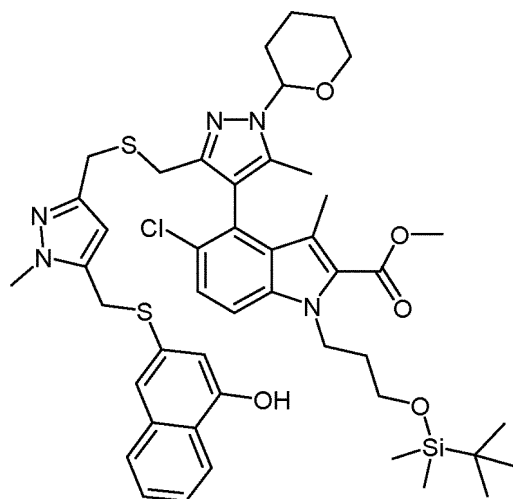
50

クエンチし、混合物をDCM (80 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を蒸発させると、中間体60 (5.7 g、収率：73%) が得られ、それ以上精製せずに使用した。

【0250】

中間体61

【化102】



10

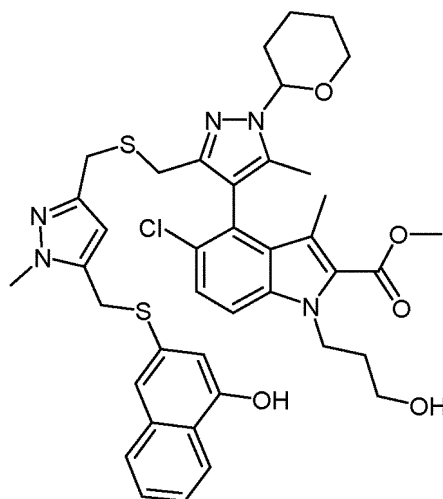
20

K_2CO_3 (2.435 g、3当量) 及び PPh_3 (154 mg、0.1当量) を MeOH (100 mL) 中の中間体60 (5.7 g、5.873 mmol) 及びエタンチオール酸、S-[[5-[[[4-(アセチルオキシ)-2-ナフタレニル] チオ] メチル] -1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] メチル] エステル [2245716-36-1] (3.835 g、1.5当量) の溶液に添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水 (40 mL) 及び EtOAc の間に分配した。層を分離し、水層を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させると、中間体61 (8 g、収率：63%) が得られ、それ以上精製せずに使用した。

【0251】

中間体62

【化103】



40

TBAF (THF 中で 1 M、11.2 mL、3 当量) を THF (50 mL) 中の中間体61 (8 g、純度 41%、3.731 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。混合物に EtOAc (60 mL) を添加し、溶液を水 (40 mL × 2)

50

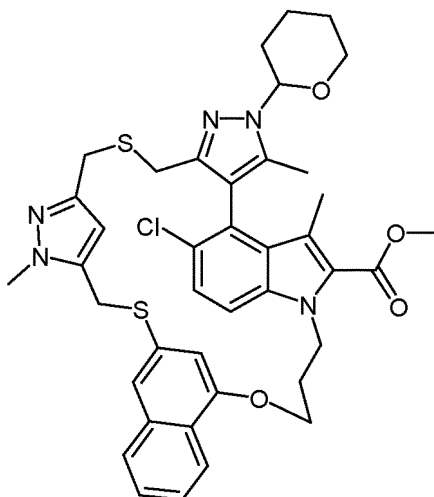
及び塩水(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0~0/100)によって精製した。単離生成物を分取的HPLC(カラム: YMC-Triart Prep C18 150×40 mm×7 μm、勾配: 水(0.04%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mMの $\text{NH}_4 \cdot \text{HCO}_3$)/ACN 40/60~30/70)によって再度精製すると、白色の固体として中間体62(2.5 g、収率: 84%)が得られた。

【0252】

中間体63

【化104】

10



20

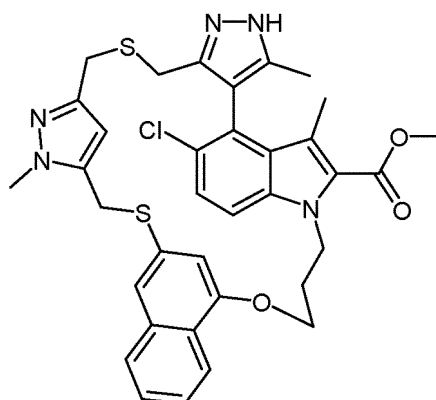
DIBAD(2.42 g、3当量)を0 の窒素雰囲気下でDCM(150 mL)中の中間体62(2.5 g、3.196 mmol)及び PBU_3 (2.37 mL、3当量)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0~30/70)によって精製すると、白色の固体として中間体63(2.4 g、収率: 79%)が得られた。

30

【0253】

中間体64及び中間体65

【化105】



40

中間体64: R_a 又は S_a ;1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定
中間体65: S_a 又は R_a ;1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定

50

HCl (ジオキサン中で4 M、6.33 mL、1.0 当量) をジオキサン (30 mL) 中の中間体 63 (2.4 g、2.534 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で16 時間撹拌した。反応混合物は、飽和 NaHCO₃ 水溶液を徐々に添加することによって pH 8 に調整し、次に DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、100 / 0 ~ 0 / 100) により精製すると、中間体 64 及び中間体 65 のラセミ混合物が得られた。この混合物を SFC (カラム: Daicel Chiralpak AD (250 mm × 30 mm、10 μm); 移動相: A: CO₂、B: EtOH 中の 0.1% の NH₃ · H₂O、A : B = 55 : 45) によって 1.8 g までそのアトロプ異性体に分離すると、中間体 64 (630 mg、収率: 48%) 及び中間体 65 (620 mg、収率: 47%) が得られた。

10

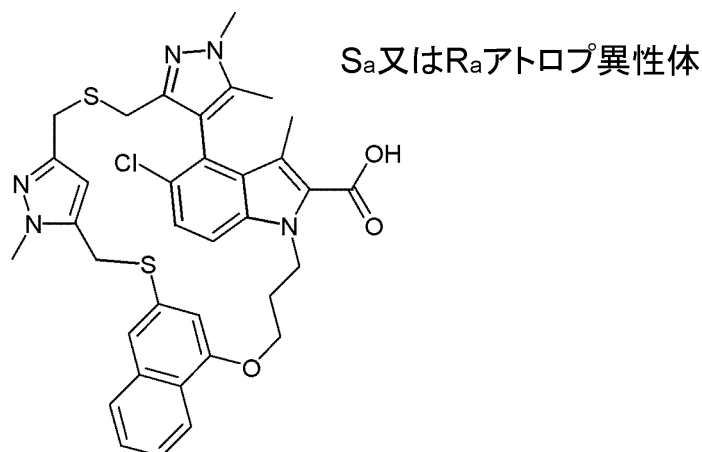
【0254】

化合物の調製

1⁵-クロロ-1³, 2¹, 2⁵, 6¹-テトラメチル-1¹H, 2¹H, 6¹H-10-オキサ-4, 8-ジチア-1(4, 1)-インドラ-2(4, 3), 6(3, 5)-ジピラゾラ-9(3, 1)-ナフタレンアシクロトリデカファン-1²-カルボン酸、S_a又は R_aアトロプ異性体 (1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定) (化合物 1)

【化106】

20



30

S_a又はR_aアトロプ異性体 (1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

水 (0.6 mL) 中の水酸化リチウム (15 mg、1.0 当量) の溶液を THF (1.8 mL) / MeOH (1.8 mL) 中の中間体 14 (42 mg) の溶液に添加した。反応混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、HCl (1 mL、水中で 1 M) を加え、揮発性物質を真空中で除去した。残渣を分取的 HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 OBD-10 μm、30 × 150 mm、移動相: 0.25% の NH₄HCO₃ 水溶液、CH₃CN) により精製した。次に、生成物を DIPE 中で粉碎し、濾過し、60 °C の真空中で乾燥させると、化合物 1 (30 mg、73%) が得られた。

40

LC-MS m/z 672 [M + H]⁺ (LCMS 法コード 2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ ppm 1.90 (s, 3H) 1.98 (s, 3H) 2.30 - 2.43 (m, 2H) 2.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H) 3.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H) 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H) 3.25 - 3.28 (m, 1H) 3.68 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.79 - 3.99 (m, 2H) 4.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H) 4.30 (d, J = 15.5 Hz, 1H) 4.51 - 4.63 (m, 1H) 4.89 (s, 1H) 5.00 - 5.10 (m, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H)

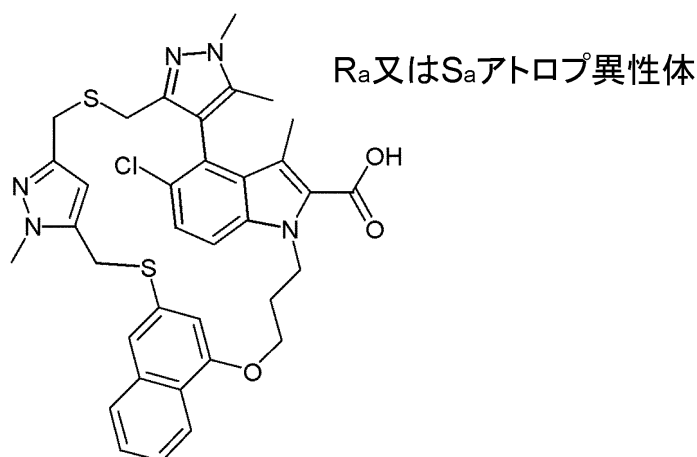
50

7.38 (s, 1H) 7.43 - 7.53 (m, 2H) 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 7.69 - 7.75 (m, 1H) 8.10 - 8.17 (m, 1H).

【0255】

1⁵-クロロ-1³, 2¹, 2⁵, 6¹-テトラメチル-1¹H, 2¹H, 6¹H-10-オキサ-4, 8-ジチア-1(4, 1)-インドラ-2(4, 3), 6(3, 5)-ジピラゾラ-9(3, 1)-ナフタレンアシクロトリデカファン-1²-カルボン酸、R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)(化合物2)

【化107】



R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

水(0.6 mL)中の水酸化リチウム(15 mg、10当量)の溶液をTHF(1.8 mL)/MeOH(1.8 mL)中の中間体15(43 mg)の溶液に添加した。反応混合物を60℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、HCl(1 mL、水中で1 M)を加え、揮発性物質を真空中で除去した。残渣を分取的HPLC(固定相: RP-X Bridge Prep C18 OBD-10 µm、30×150 mm、移動相: 0.25%のNH₄HCO₃水溶液、CH₃CN)により精製した。次に、生成物をDIPE中で粉砕し、濾過し、60℃の真空中で乾燥させると、化合物2(30 mg、71%)が得られた。

LC-MS m/z 672 [M+H]⁺ (LCMS法コード2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ ppm 1.90 (s, 3H) 1.98 (s, 3H) 2.30 - 2.42 (m, 2H) 2.91 (d, J = 14.0 Hz, 1H) 3.10 (d, J = 14.0 Hz, 1H) 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H) 3.25 - 3.28 (m, 1H) 3.68 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 - 3.97 (m, 2H) 4.17 (d, J = 15.5 Hz, 1H) 4.30 (d, J = 15.5 Hz, 1H) 4.51 - 4.63 (m, 1H) 4.89 (s, 1H) 5.00 - 5.10 (m, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.43 - 7.53 (m, 2H) 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 7.69 - 7.75 (m, 1H) 8.09 - 8.17 (m, 1H).

【0256】

1⁵-クロロ-1³, 2¹, 2⁵, 6¹, 4-ペンタメチル-1¹H, 2¹H, 6¹H-10-オキサ-8-チア-4-アザ-1(4, 1)-インドラ-2(4, 3), 6(3, 5)-ジピラゾラ-9(3, 1)-ナフタレンアシクロトリデカファン-1²-カルボン酸(S_a及びR_aアトロプ異性体の混合物)(化合物3)

10

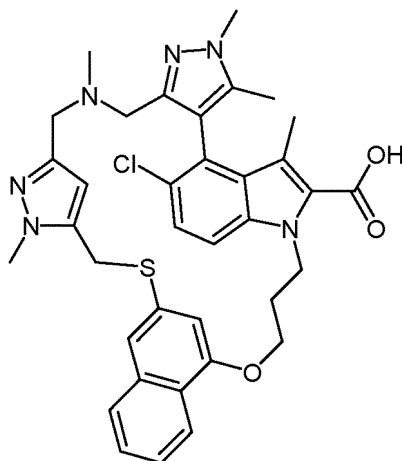
20

30

40

50

【化 1 0 8】

S_a及びR_aアトロプ異性体の混合物

水 (1 m L) 中の水酸化リチウム (2 1 m g 、 2 0 当量) の溶液を T H F (2 . 5 m L) 及び M e O H (2 . 5 m L) 中の中間体 2 6 (3 0 m g) の溶液に添加した。混合物を 6 0 ° で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、この溶液を分取的 H P L C (固定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 5 μ m 、 5 0 × 2 5 0 m m 、 移動相 : 0 . 2 5 % の N H ₄ H C O ₃ 水溶液、 C H ₃ C N) により精製すると、白色の固体として化合物 3 (2 2 m g 、 7 5 %) が得られた (S _a 及び R _a アトロプ異性体の混合物) 。

L C - M S m / z 6 6 9 [M + H] ⁺ (L C M S 法コード 1)

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 2 7 ° C) δ p p m 1 . 7 6 (s , 3 H) , 1 . 9 0 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (s , 3 H) , 2 . 3 5 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 7 4 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 2 . 7 7 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 3 . 0 4 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 3 . 3 0 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) , 3 . 7 7 - 3 . 8 3 (m , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 3 9 (m , 3 H) , 4 . 4 3 - 4 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 7 0 (s , 1 H) , 5 . 0 5 - 5 . 1 4 (m , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 9 (m , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 9 - 8 . 0 5 (m , 1 H) .

【 0 2 5 7 】

1 5 - クロロ - 1 3 , 2 1 , 2 5 , 6 1 - テトラメチル - 1 1 H , 2 1 H , 6 1 H - 1 0 - オキサ - 8 - チア - 4 - アザ - 1 (4 , 1) - インドラ - 2 (4 , 3) , 6 (3 , 5) - ジピラゾラ - 9 (3 , 1) - ナフタレンアシクロトリデカファン - 1 2 - カルボン酸 (S _a 及び R _a アトロプ異性体の混合物) (化合物 4)

10

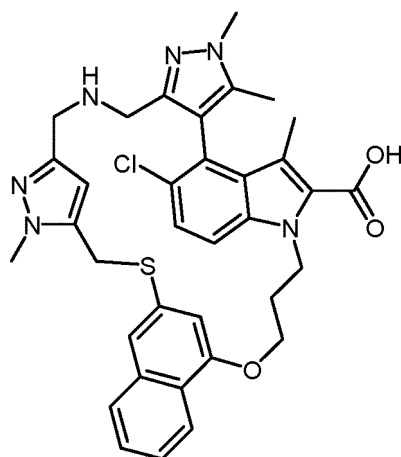
20

30

40

50

【化 1 0 9】

S_a及びR_aアトロプ異性体の混合物

水 (0 . 5 m L) 中の水酸化リチウム (1 2 m g 、 1 . 5 当量) の溶液を T H F (0 . 8 m L) 及び M e O H (0 . 8 m L) 中の中間体 2 5 (2 2 m g) の溶液に添加した。混合物を 6 0 ° で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、この溶液を分取的 H P L C (固定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 5 μ m 、 5 0 × 2 5 0 m m 、 移動相 : 0 . 2 5 % の N H ₄ H C O ₃ 水溶液、C H ₃ C N) により精製すると、白色の固体として化合物 4 (1 7 m g 、 7 9 %) が得られた (S_a 及び R_a アトロプ異性体の混合物) 。

L C - M S m / z 6 5 5 [M + H] ⁺ (L C M S 法コード 2)

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 2 7 ° C) δ p p m 1 . 9 2 (s , 3 H) , 1 . 9 3 (s , 3 H) , 2 . 3 5 - 2 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 2 2 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 3 3 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 9 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 7 7 (s , 3 H) , 3 . 8 2 - 3 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 9 3 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 4 . 2 6 (d , J = 1 5 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (d , J = 1 5 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 7 - 4 . 5 6 (m , 1 H) , 5 . 0 3 (s , 1 H) , 5 . 0 7 - 5 . 1 7 (m , 1 H) , 6 . 7 9 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (b r s , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 6 5 - 7 . 7 1 (m , 2 H) , 8 . 0 3 - 8 . 0 8 (m , 1 H) 。

【 0 2 5 8 】

化合物 5

10

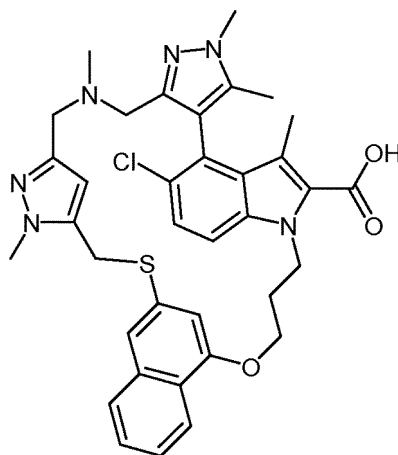
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

R_a又はS_aアトロプ異性体（1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定）

化合物5は、中間体26の代わりに中間体27から出発して、化合物3と類似の手順に従って調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.36 - 2.46 (m, 2H), 2.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 7H), 4.25 - 4.34 (m, 2H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.52 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.04 - 5.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H)

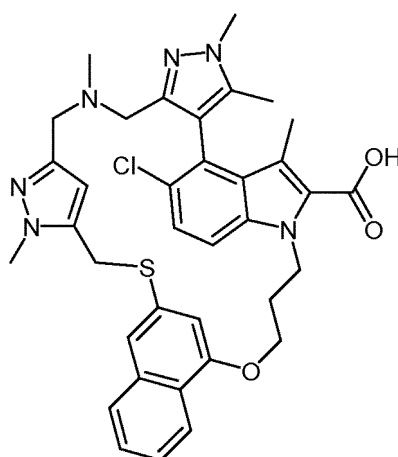
20

【0 2 5 9】

化合物6

30

【化 1 1 1】



40

S_a又はR_aアトロプ異性体（1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定）

化合物6は、中間体27の代わりに中間体28から出発して、化合物5と類似の手順に従って調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.70

50

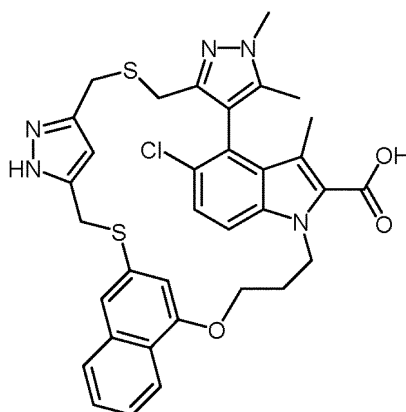
(d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 7H), 4.25 - 4.34 (m, 2H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.51 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.09 (dt, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H)

【0260】

化合物 7

10

【化112】



20

S_a又はR_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

LiOH(14 mg、1.5当量)をMeOH(1 mL)、THF(1 mL)及び水(0.5 mL)の混合物中の中間体37(27 mg、0.04 mmol)の溶液に添加した。生じた反応混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、白色の固体が得られた。固体を水(5 mL)中に溶解させ、1 MのHCl水溶液によりpH 4~5に酸性化すると、酸性化後に形成する白色の沈殿物が得られた。水層をDCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄の上方に通して乾燥させ、減圧下で濃縮すると白色の固体が得られた。この粗生成物は、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 1:0~9:1)によって精製すると、白色の固体が得られ、これをDIPEで粉碎して濾過すると、白色の固体として化合物7(24 mg、収率:86%)が得られた。

30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.31 - 2.42 (m, 2H), 3.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.20 (br dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 - 3.93 (m, 3H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.57 (ddd, J = 14.1, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.97 - 5.08 (m, 1H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

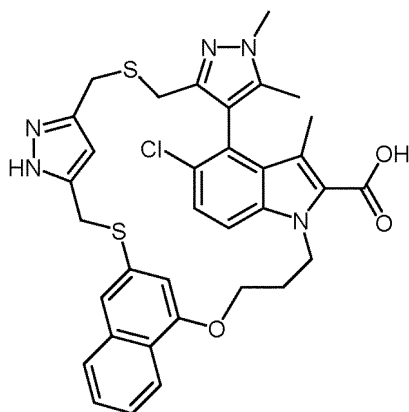
40

【0261】

化合物 8

50

【化 1 1 3】



10

R_a又はS_aアトロプ異性体（1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定）

化合物 8 は、中間体 37 の代わりに中間体 38 から出発して、化合物 7 と類似の手順に従って調製した。

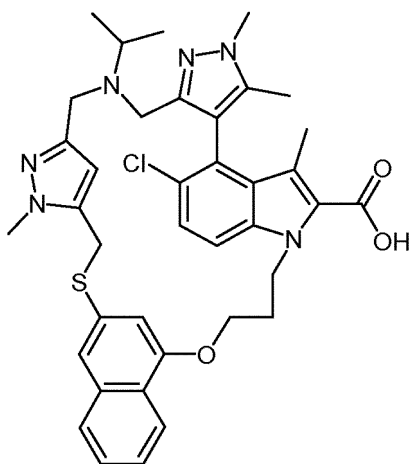
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.30 - 2.42 (m, 2H), 3.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 13.9, 3.9 Hz, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (dq, J = 17.0, 8.6 Hz, 2H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 4.57 (ddd, J = 14.2, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.03 (dt, J = 14.6, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H)

20

【0262】

化合物 9

【化 1 1 4】



30

40

LiOH（水中で1M、607 μL、4当量）をTHF（1.5 mL）中の中間体 40（108 mg、0.152 mmol）の溶液に添加し、この反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応を完了まで推進するために、追加のLiOH（水中で1M、607 μL、4当量）を添加し、この反応混合物を室温で48時間撹拌した。反応混合物をDCM（2 mL）で希釈し、Amberlite（登録商標）IR-120（H⁺）樹脂を用いてpH 3まで酸性化した。この混合物を濾過して樹脂を除去し、樹脂をACN及びMeOHで

50

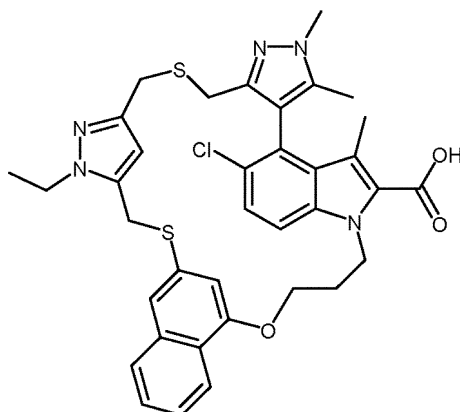
洗浄した。溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（R P C 1 8、A C N : M e O H 1 : 1 / 2 5 m M の NH_4HCO_3 、4 1 / 5 9 ~ 8 3 / 1 7）によって精製した。収集した画分から有機溶媒を蒸発させ、生じた水性懸濁液は 1 M の HCl 溶液を用いて p H 3 まで酸性化し、E t O A c (× 3) により抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させると、白色の固体として中間体 9 (6 9 m g 、収率 : 6 4 %) が得られた。

^1H N M R (4 0 0 M H z , 3 7 3 K , D M S O - d 6) δ p p m : 8 . 0 5 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 2 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 4 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 1 H) , 5 . 1 5 - 5 . 0 2 (m , 1 H) , 4 . 6 8 - 4 . 5 5 (m , 1 H) , 4 . 3 0 (d , J = 1 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 6 (d , J = 1 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 7 3 (s , 3 H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 9 (m , 2 H) , 2 . 0 1 (s , 3 H) , 1 . 9 7 (s , 3 H) , 1 . 0 4 - 0 . 1 2 (b r m , 6 H) .

【 0 2 6 3 】

化合物 1 0

【 化 1 1 5 】



R_a 又は S_a アトロプ異性体 (1 つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

L i O H (2 5 m g 、 1 5 当量) を M e O H (1 . 6 m L) 、 T H F (1 . 6 m L) 及び水 (0 . 8 m L) の混合物中の中間体 4 1 (4 9 m g 、 0 . 0 7 m m o l) の溶液に添加した。生じた反応混合物を 6 0 ° で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、白色の固体が得られた。この固体を水 (1 5 m L) 中に溶解させ、1 M の HCl 水溶液により p H 4 ~ 5 に酸性化すると、酸性化後に白色の沈殿物が形成された。水層を D C M (2 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 の上方に通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H = 1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5) によって精製すると、固体が得られ、これを E t₂O で粉碎して濾過すると、オフホワイトの固体として化合物 1 0 (3 4 . 5 m g 、収率 : 7 2 %) が得られた。

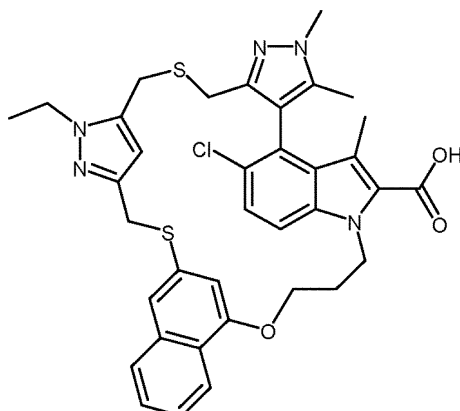
^1H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ p p m 1 . 3 5 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 2 . 0 3 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 3 3 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 8 2 (d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H) , 3 . 1 8 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 3 . 2 7 (d , J = 1 4 . 6 H z , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 5 3 (m , 3 H) , 3 . 6 4 - 3 . 7 5 (m , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 9 7 (m , 7 H) , 4 . 5 9 (d d d , J = 1 4 . 5 , 8 . 2 , 3 . 9 H z , 1 H) 5 . 1 4 - 5 . 2 4 (m , 2 H) , 6 . 1 0 (d , J = 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H

), 7.69 - 7.77 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.1, 0.89 Hz, 1H).

【0264】

化合物 11

【化116】



10

R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

化合物 11は、中間体 41の代わりに中間体 42から出発して、化合物 10と類似の手順に従って調製した。

20

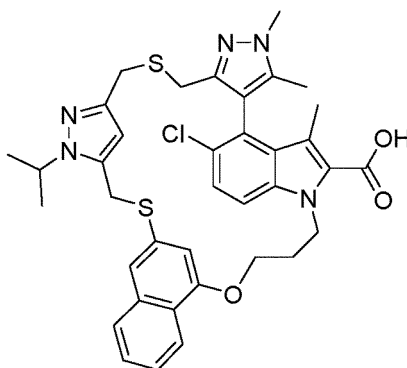
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.27 (t, J = 7.21 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.33 - 2.54 (m, 2H), 3.04 (d, J = 14.74 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 14.74 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 14.32 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 14.32 Hz, 1H), 3.58 (td, J = 9.48, 3.50 Hz, 1H), 3.82 - 3.98 (m, 7H), 4.09 (d, J = 15.15 Hz, 1H), 4.57 - 4.68 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.16 (dt, J = 14.55, 4.27 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.31, 1.31 Hz, 1H).

30

【0265】

化合物 12

【化117】



40

R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

LiOH (45 mg、1.5当量)をMeOH (2.8 mL)、THF (2.8 mL)及び水 (1.5 mL)の混合物中の中間体 43 (90 mg、0.13 mmol)の溶液に添

50

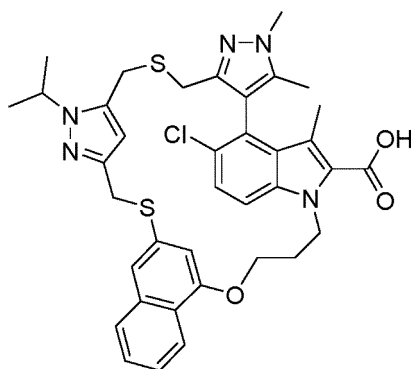
加した。生じた反応混合物を50 で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (DCM : MeOH - 100 : 0 ~ 95 : 5) により精製すると、化合物12 (66 mg、収率 : 75 %) がオフホワイトの固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.34 - 1.54 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 6.60 Hz, 3 H), 1.49 (d, J = 6.38 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.37 - 2.49 (m, 2 H), 2.79 (d, J = 13.86 Hz, 1 H), 3.20 (d, J = 13.64 Hz, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.76 - 3.95 (m, 6 H), 4.48 (spt, J = 6.60 Hz, 1 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 5.16 (dt, J = 14.58, 4.15 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 1.32 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 9.02 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 3 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 8.28 - 8.36 (m, 1 H) .

【0266】

化合物13

【化118】



R_a 又は S_a アトロプ異性体 (1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

LiOH (57 mg、15 当量) を MeOH (3.6 mL)、THF (3.6 mL) 及び水 (1.8 mL) の混合物中の中間体44 (114 mg、0.16 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を60 で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (15 mL) で希釈し、1 M の HCl 水溶液で pH 4 ~ 5 まで酸性化した。水層は DCM (2 x 10 mL)、次に EtOAc : THF の 1 : 1 混合物 (10 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ の上方に通して乾燥させ、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (DCM : MeOH - 100 : 0 ~ 95 : 5) により精製すると、化合物13 (91 mg、収率 : 81 %) がオフホワイトの固体として得られた。

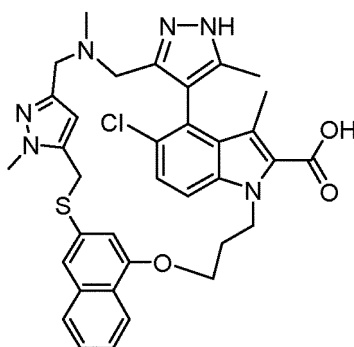
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.24 (d, J = 6.58 Hz, 3 H), 1.31 (d, J = 6.58 Hz, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.31 - 2.52 (m, 2 H), 3.09 (d, J = 14.74 Hz, 1 H), 3.28 (dd, J = 14.27, 9.56 Hz, 2 H), 3.43 (d, J = 13.90 Hz, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 5 H), 4.10 (d, J = 15.15 Hz, 1 H), 4.29 (spt, J = 6.55 Hz, 1 H), 4.55 - 4.69 (m, 1 H), 5.15 (dt, J = 14.58, 4.36 Hz, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 6.55 (d, J = 1.36 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.99 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 9.09 Hz, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 3 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 8.29 -

8.36 (m, 1H).

【0267】

化合物14

【化119】



10

R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)水(0.5mL)中のLiOH・H₂O(27mg、5当量)の溶液をTHF(3mL)中の中間体58(85mg、0.127mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を45℃で16時間撹拌した。HCl(水中で0.5M)をpH6に達するまで添加した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取的HPLC(カラム:Phenomenex Gemini-NX 150×30mm×5μm;勾配:水(0.05%のHCl)/ACN、77/23から47/53)により精製すると、白色の固体として化合物14(35mg、収率:41%)が得られた。

20

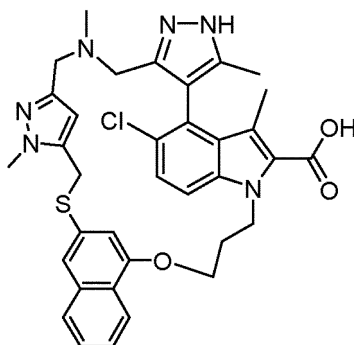
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89(br d, J=7.28Hz, 8H) 2.39(br s, 2H) 3.20-3.27(m, 2H) 3.40-3.48(m, 3H) 3.73(s, 5H) 4.24(br s, 2H) 4.54(br s, 2H) 5.00-5.13(m, 1H) 6.69(br s, 1H) 7.28(br d, J=8.82Hz, 2H) 7.35-7.48(m, 2H) 7.64(br d, J=8.16Hz, 1H) 7.80(d, J=9.04Hz, 1H) 7.98(br d, J=6.61Hz, 1H) 13.22(br s, 1H)

30

【0268】

化合物15

【化120】



40

S_a又はR_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)化合物15は、中間体58の代わりに中間体59から出発して、化合物14と類似の手順に従って調製した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83(s, 5H) 1.9

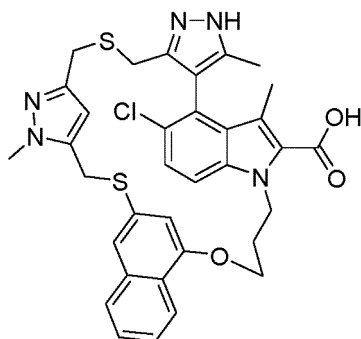
50

3 (s, 3H) 2.27 - 2.41 (m, 2H) 3.08 (br s, 2H) 3.17 - 3.28 (m, 3H) 3.73 (s, 4H) 4.17 - 4.34 (m, 3H) 4.40 - 4.62 (m, 2H) 4.99 - 5.10 (m, 1H) 6.77 (s, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.30 - 7.46 (m, 3H) 7.62 (d, $J = 7.94$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H) 7.97 (br d, $J = 7.94$ Hz, 1H) 12.86 (br s, 1H)

【0269】

化合物 16

【化121】



10

20

R_a又はS_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

化合物 16 は、中間体 58 の代わりに中間体 64 から出発して、化合物 14 と類似の手順に従って調製した。

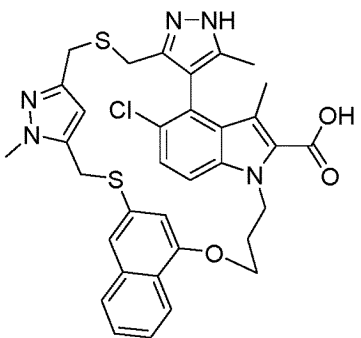
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.92 (s, 3H) 2.01 (s, 3H) 2.45 (br s, 2H) 2.58 - 2.70 (m, 2H) 2.84 - 2.92 (m, 1H) 3.08 (d, $J = 14.33$ Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.78 - 3.89 (m, 2H) 3.96 - 4.06 (m, 2H) 4.61 - 4.69 (m, 2H) 5.14 - 5.23 (m, 1H) 6.43 (s, 1H) 7.06 (d, $J = 8.82$ Hz, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.41 - 7.49 (m, 2H) 7.53 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H) 7.63 (br dd, $J = 6.50, 2.76$ Hz, 1H) 8.09 - 8.16 (m, 1H)

30

【0270】

化合物 17

【化122】



40

S_a又はR_aアトロプ異性体(1つのアトロプ異性体であるが、絶対立体化学は未確定)

化合物 17 は、中間体 58 の代わりに中間体 65 から出発して、化合物 14 と類似の手順に従って調製した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.92 (s, 3H) 2.

50

0.1 (s, 3H) 2.44 (br dd, J = 9.59, 4.30 Hz, 2H) 2.57 - 2.69 (m, 2H) 2.84 - 2.92 (m, 1H) 3.08 (d, J = 14.33 Hz, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.76 - 3.90 (m, 2H) 3.94 - 4.03 (m, 2H) 4.58 - 4.70 (m, 2H) 5.12 - 5.22 (m, 1H) 6.42 (s, 1H) 7.06 (d, J = 9.04 Hz, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.40 - 7.47 (m, 2H) 7.52 (d, J = 9.04 Hz, 1H) 7.62 (br dd, J = 6.62, 2.65 Hz, 1H) 8.07 - 8.16 (m, 1H)

【0271】

分析的解析

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定は、各方法において明記したように、LCポンプ、ダイオードアレイ (DAD) 検出器又はUV検出器及びカラムを使用して実施した。必要に応じて、追加の検出器を含めた (下記の方法の表を参照されたい)。

【0272】

カラムからの流れは、大気圧イオン源と共に構成された質量分析計 (MS) に導入された。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (MW) の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメーター (例えば、スキャン範囲、ドウェル時間等) を設定することは、当業者の知識の範囲内に含まれる。データ収集は、適切なソフトウェアを用いて実施した。

【0273】

化合物については、それらの実験で得た保持時間 (R_t) 及びイオンによって記載した。データの表に別段明記されていない場合、報告された分子イオンは、 $[M+H]^+$ (プロトン化分子) 及び/又は $[M-H]^-$ (脱プロトン化分子) に対応する。化合物を直接的にイオン化できなかった場合、付加物の種類を明記した (即ち $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。複数の同位体パターンを有する分子 (Br、Cl) では、報告値は、最も低い同位体質量について得られた値である。全ての結果は、使用される方法に通常付随する実験的不確実性を含んでいた。

【0274】

以下では、「SQD」は、シングル四重極検出器を意味し、「MSD」は、質量選択検出器を意味し、「RT」は、室温を意味し、「BEH」は、架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッドを意味し、「DAD」は、ダイオードアレイ検出器を意味し、「HSS」は、高強度シリカを意味する。

【0275】

【表5】

LCMS 法コード(流速は mL/分で表し、カラム温度(T)は℃で表し、分析時間は分で表す)

方法コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム温度	分析時間
1	Waters: Acquity® UPLC®- DAD 及び SQD	BEH C18 カラム(1.7 µm、 2.1×50 mm; Waters cquity)	A:H ₂ O/ アセトニトリル (95/5)中の 10mM の 酢酸アンモニウム; B:アセトニトリル	1.3 分間での 95%の A 及び 5%の B~ 5%の A 及び 95%の B 及び 0.7 分間 保持する	0.8 ----- 55	2

【0276】

【表 6】

方法 コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム温度	分析 時間
2	Waters: Acquity® UPLC®- DAD 及び SQD	Waters :BEH C18 (1.8µm、 2.1*100mm)	A: 95%の H ₂ O+5%の CH ₃ CN 中の 10mM の CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分間で 100%の A~ 5%の A へ、 0.90 分間で 0%の A へ、 0.5 分間で 5%の A へ	0.7 ----- 55	3.5
3	Waters: Acquity® UPLC®- DAD、 SQD 及び ELSD	Waters : HSS T3 (1.8µm、 2.1×100mm)	A: 95%の H ₂ O+5%の CH ₃ CN 中の 10mM の CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分間で 100%の A~ 5%の A へ、 0.90 分間で 0%の A へ、 0.5 分間で 5%の A へ	0.6 ----- 55	3.5
4	Agilent: 1100- DAD 及び MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3µm、4.6× 50 mm)	A: 水中の 0.1%の HCOOH B: CH ₃ CN	4.8 分間で 95%の A~ 5%の A へ、 1 分間 保持する、 0.2 分間で 95%の A へ 戻す。	2.6	6
5	Waters: Acquity® UPLC®- DAD 及び SQD2	Waters :BEH (1.8 µm、 2.1×50 mm)	A: 95%の H ₂ O+5%の CH ₃ CN 中の 0.1%の NH ₄ HCO ₃ B: CH ₃ CN	1.3 分間で 100%の A~ 5%の A へ、 0.7 分間 保持する	0.8 ----- 55	2,0

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 7】

方法 コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム温度	分析 時間
6	MSD 6110 又は 同等物を 装備した Agilent 1200	Waters Xbridge-C18 カラム(5 µm、 2.0×50 mm)	A: 0.04%の TFA を含む水 B: 0.02%の TFA を含む CH ₃ CN	90%の A を 0.8 分間 保持し、 次に 3.7 分間で 20%の A 及び 80%の B へ、 3 分間 保持する。 2 分間で 90%の A に 戻し、 0.5 分間 保持する。	0.8 ----- 50	10
7	MSD 6110 又は 同等物を 装備した Agilent 1200	Waters XBridge ShieldRP18 カラム(5 µm、 2.1×50 mm)	A: 0.05 %の NH ₃ ・H ₂ O を 含む水 ;B: CH ₃ CN)	100%の A を 1 分間 保持する。 次に 4 分間で 40%の A 及び 60%の B へ。 次に 2.5 分間で 5%の A 及び 95%の B へ。 2 分間で 100%の A へ、及び 0.5 分間 保持する	0.8 ----- 40	10

【 0 2 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 8】

LCMS の結果(RT は、保持時間を意味する)

化合物の番号	LCMS の結果
1	MW (RT: 1.79, [M+H] ⁺ 672, LCMS 法 2)を確認する
2	MW (RT: 1.79, [M+H] ⁺ 672, LCMS 法 2)を確認する
3	MW (RT: 0.88, [M+H] ⁺ 669, LCMS 法 1)を確認する
4	MW (RT: 1.65, [M+H] ⁺ 655, LCMS 法 3)を確認する
5	MW (RT: 1.68, [M+H] ⁺ 669, LCMS 法 3)を確認する
6	MW (RT: 1.68, [M+H] ⁺ 669, LCMS 法 3)を確認する
7	MW (RT: 1.03, [M+H] ⁺ 658, LCMS 法 1)を確認する
8	MW (RT: 1.03, [M+H] ⁺ 658, LCMS 法 1)を確認する
9	MW (RT: 2.99, [M+H] ⁺ 697, LCMS 法 4)を確認する
10	MW (RT: 1.92, [M+H] ⁺ 686, LCMS 法 2)を確認する
11	MW (RT: 1.93, [M+H] ⁺ 686, LCMS 法 2)を確認する
12	MW (RT: 1.06, [M+H] ⁺ 700, LCMS 法 5)を確認する
13	MW (RT: 1.05, [M+H] ⁺ 700, LCMS 法 5)を確認する
14	MW (RT: 3.23, [M+H] ⁺ 655, LCMS 法 6)を確認する
15	MW (RT: 3.23, [M+H] ⁺ 655, LCMS 法 6)を確認する
16	MW (RT: 3.63, [M+H] ⁺ 658, LCMS 法 7)を確認する
17	MW (RT: 3.64, [M+H] ⁺ 658, LCMS 法 7)を確認する

10

20

30

【0279】

SFC - MS 法

SFC 測定は、二酸化炭素 (CO₂) 及びモディファイヤーを送達するためのバイナリーポンプ、オートサンプラー、カラムオープン、400 bar までの高圧に耐える高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器によって構成される分析的超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) システムを使用して行った。質量分析計 (MS) を備えて構成された場合、カラムからの流れは、(MS) に導入された。化合物の公称モノアイソトピック質量 (MW) の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメーター (例えば、走査範囲、データ取り込み時間等) を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ収集は、適切なソフトウェアを用いて実施した。分析的 SFC / MS 法 (mL / 分で表示した流速; カラム温度 (T) (); 分析時間 (分間)、背圧 (BPR) (パール)。「

40

50

i - P r N H ₂」は、イソプロピルアミンを意味し、「E t O H」は、エタノールを意味し、「m i n」は、分を意味し、「D E A」は、ジエチルアミンを意味する。

【 0 2 8 0 】

【表 9】

SFC 法	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム温度	分析時間 ----- BPR
方法 1	Daicel Chiralpak®AD3 カラム (3.0 μm、 150×4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0.2% の i-PrNH ₂	6 分間で 10%~50%の B、 3.5 分間保持する	2.5 ----- 40	9.5 ----- 130
方法 2	Daicel Chiralpak®AS3 カラム (3.0 μm、 150×4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0.2% の iPrNH ₂	5%の B を 6 分間保持し、 1 分間で 50%へ、 2.5 分間保持する	2.5 ----- 40	9.5 ----- 130
方法 3	Daicel Chiralpak®IG3 カラム (3.0 μm、 150×4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0.2% の iPrNH ₂	6 分間で 10%~50%の B、 3.5 分間保持する	2.5 ----- 40	9.5 ----- 130
方法 4	Brand Chiralcel® OD-3 カラム (3.0 μm、 100×4.6 mm)	A: CO ₂ B: EtOH+0.05% の DEA	4.5 分間で 5%の B~40%へ、 及び 40%の B へ、 2.5 分間保持し、 5%の B を 1 分間保持する	2.8 ----- 40	8 ----- 100

【 0 2 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 10】

表: 分析 SFC データ-Rt は保持時間(単位:分間)を意味し、 $[M+H]^+$ は化合物のプロトン化質量を意味し、方法はエナンチオマー的に純粋な化合物の(SFC)MS 分析に使用した方法を指す。No.は、番号を意味する。

化合物の 番号	SFC 法	保持時間	$[M+H]^+$
1	1	5.02	672
2	1	5.61	672
7	2	4.55	658
10	3	6.16	686
11	3	6.34	686
14	4	4.67	655
15	4	6.03	655
16	4	5.09	658
17	4	6.19	658

10

20

【0282】

NMR

^1H NMRスペクトルは、Bruker Avance III及びAvance NEO分光計上で記録した。他に言及しない限り、 CDCl_3 を溶媒として使用した。化学シフトは、テトラメチルシランと比較したppmで表示した。

【0283】

薬理学的分析

生物学の実施例 1

アネキシンV及び7AADを使用したMolp8多発性骨髄腫細胞系の細胞生存率アッセイ

30

アネキシンV / 7AADの原理は、原形質膜中のホスファチジルセリンの所在場所及び膜障壁の完全性に基づく。初期アポトーシス中、ホスファチジルセリンは、原形質膜の内部小葉内の正常な分布パターンを消失し、原形質膜の外部上に出現する。アネキシンタンパク質は、カルシウム依存性リン脂質結合タンパク質であり、細胞死中に外膜上のホスファチジルセリンに結合し得る。生存率測定用染料7AADは、無傷の原形質膜を備える進入する細胞から排除されるが、膜完全性を消失している細胞内で蓄積する。アネキシンFitcは、このアッセイを任意のマルチカラーフローサイトメーター上で完了することを可能にする、7AAD（励起：488nm、蛍光：650nm）と同様に、488nmレーザー（最大励起：490nm、最大蛍光：525nm）によって励起される。

【0284】

40

アッセイ条件は、次の1×反応バッファー：5mMのHEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸）、70mMのNaCl、1.25mMの CaCl_2 、pH7.4を用いて最適化した。本アッセイで使用した試薬 / 物質は、下記の表に列挙した。

【0285】

50

【表 1 1】

表: アッセイで使用した試薬(生物学的実施例 1)

試薬	MW (Da)	濃度	注釈
Amexin V-Fitc			試験 300 回
アネキシンバッファー		10×	無菌水中に希釈
7AAD	1270	1 mg/mL	
Molp8 細胞系			マイコプラズマ (Mycoplasma)陰性
RPMI 1640			
ペニシリン/ ストレプトマイシン	334	10,000 U/mL	
FBS			
96 ウェルの U 底プレート			

10

【0 2 8 6】

Molp 8 細胞は、懸濁液中のヒト多発性骨髄腫であった（*細胞は、1週間当たり2回計数し、培養密度は、1 mL 当たり細胞 $0.5 \sim 1.5 \times 10^6$ 個で維持した）。

20

【0 2 8 7】

アッセイ手順

第1日に、1ウェル当たり 5×10^4 個の生細胞を96ウェルのU底プレート内にプレATINGし、細胞は、100 μ L のRPMI + 10%のFBS中に配置した。11ポイント化合物希釈プレートは、3回の折りたたみ工程（最終濃度範囲：10 μ M ~ 0.1 nM）で調製し、1ウェル当たり1 μ Lの濃度で添加した。プレートは、その後、37 及び5%のCO₂で3日間インキュベートした。

【0 2 8 8】

第4日に、細胞をペレット化し、培地を廃棄した。次に、細胞を50 μ LのAnnexin V - Fitc（1：40の希釈）及びアネキシン結合バッファー中の7AAD（1：100の希釈）中に再懸濁させ、次に室温の暗所で30分間インキュベートした。次いで、50 μ Lの結合バッファー（総量100 μ L）を細胞に添加した。洗浄工程は、必要とされなかった。

30

【0 2 8 9】

2時間以内に、Pecy5（7AAD）チャンネル及びFitc（アネキシン）チャンネルをBD Cantoを用いて、10,000イベントの一重項当たり最小値を収集して記録した。

【0 2 9 0】

分析

試験化合物の活性は、生細胞のパーセンテージに基づいて計算した。

LC = 低コントロール値の中央値

= 低コントロール：処理を受けていない細胞（生存は100%以下）

HC = 高コントロール値の中央値

= 高コントロール：10 μ Mの薬物で処理された細胞（生存は0%以上）

【0 2 9 1】

最良適合曲線は、最小二乗和法によって生細胞パーセント対化合物濃度のプロットに適合させた。これから、IC₅₀値（50%阻害を引き起こす阻害濃度）を得た。ヒル係数に関するプロットの傾斜の推定値も得た。

【0 2 9 2】

40

50

本発明の式 (I) の代表的化合物を、生物学の実施例 1 に記載した手順に従って試験すると、下記の表に列挙した結果が得られた。化合物は、2 回以上試験し、各測定結果は、個別に列挙した。

【0293】

下記の表で報告した IC₅₀ 値は、使用したアッセイ及び装置に関連する許容誤差の影響を受ける。

【0294】

【表12】

表: 式(I)の代表的な化合物についての IC₅₀ 測定値

10

化合物	N	MOLP8 のアポトーシス IC ₅₀ (nM)
1	2	54/106
2	2	1304/7044
3	2	200/256

N=独立分析回数

【0295】

生物学の実施例 2

20

MCL-1 は、アポトーシスの調節因子であり、細胞死を免れる腫瘍細胞中では高度に過剰発現する。本アッセイは、アポトーシス経路の調節因子、主に MCL-1、Bcl-1、Bcl-2 及び Bcl-2 ファミリーの他のタンパク質を標的とする少分子化合物の細胞効力を評価する。抗アポトーシス調節因子と BH3-ドメインタンパク質との相互作用を妨害するタンパク質-タンパク質阻害剤は、アポトーシスを開始する。

【0296】

アポトーシス経路の活性化は、CellEvent (商標) カスパーゼ-3/7 Green Ready Probes (商標) 試薬 (Thermo Fisher C10423、C10723) を用いて測定した。本アッセイは、アポトーシス経路に進入する細胞中で緑色蛍光染色を生成する。CellEvent (登録商標) カスパーゼ-3/7 緑色試薬は、DNA に結合しない場合には非蛍光性である、核酸結合染料にコンジュゲート化した 4 アミノ酸ペプチド (DEV D) である。CellEvent (登録商標) カスパーゼ-3/7 緑色試薬は、DEV D ペプチドが DNA への染料の結合を阻害するため、本質的に非蛍光性である。アポトーシス細胞中でカスパーゼ-3/7 が活性化すると、DEV D ペプチドは、開裂され、遊離染料は、DNA に結合することができ、明るい緑色蛍光を生成する。カスパーゼ-3 及びカスパーゼ-7 の活性化は、MCL-1 の阻害又はそれらに依存する細胞系内のタンパク質を阻害する他のアポトーシスの下流である。

30

【0297】

Incucyte 上での生細胞の読み出しは、カスパーゼ活性化を経時的に追跡することを許容する。動力学的読み出しは、(a) それアポトーシス誘導の機序における差と関連付けることができる開始時間における差を解明し、即ち、これは、より直接的又は間接的であるため；及び (b) 自己誘導蛍光又は沈殿化合物から生じるアーチファクトの認識を可能にするため、有用であった。Incucyte の読み出しは、懸濁細胞が均一に分布するのが困難であるため、細胞数について正規化することも許容する。

40

【0298】

シグナルは、22 時間にわたり、2 時間毎に測定した。1 画像当たりの生データとしてのカスパーゼマスク対 Conf luence マスクの比率を計算し、各ウェルについての動的トレースを分析のために Genedata Screener にエクスポートした。

【0299】

Genedata Screener において、動的トレースからの 6 時間後、12 時

50

間後及び22時間後についての数値を抽出した。数値は、陰性コントロール（未処理細胞）に対して正規化した。標準用量反応分析は、正規化データを対象に実施した。

【0300】

下記のデータは、下記の3つの上述した時点の各々で報告された：（a）用量反応曲線、（b）qAC50及びqAC50モード、及び（c）最大活性。

【0301】

本アッセイで使用した物質を下記の表に列挙した。

【0302】

【表13】

表 – アッセイ物質

試薬
MOLP8 細胞系 (マイコプラズマ (mycoplasma) 検査陰性)
ViewPlate-384 Black
CellEvent™ カスパーゼ-3/7 緑色検出試薬
Breathe-EASIER™
DMSO (ジメチルスルホキシド)
フェノールレッド及びL-グルタミンを含まないRPMI 培地 1640 (1X)
熱不活化 FBS (ウシ胎児血清)
L-グルタミン溶液
ゲンタマイシン

10

20

【0303】

細胞は、10%の熱不活化（HI）FBS、2mMのL-グルタミン及び50µg/mLのゲンタマイシンフェノールレッドフリーRPMI-1640を含有する培養培地中で維持した。細胞は、週2回、40万/mLで分裂した。

30

【0304】

第1日に、1ウェル当たり150nLで、濃度10mMで試験化合物を備える個々のウェルを含有するプレートである。最終濃度は、100µM～10pMの化合物（化合物コントロールなし）の範囲であり、化合物を1時間、室温で解凍させた。各ウェルにマルチドロップによって25µLの予備加温した培地を添加し（カラム1、3～22、24）、更にカラム2ではDMSOコントロール（0.6%のDMSO）を添加した。プレートは、Breathe-Easy（登録商標）シーリング膜を用いて密閉し、室温で30分間振とうして培地中に試験化合物を溶解させた。次に、プレートを37℃、5%のCO₂で1時間、インキュベーター内で維持した。

【0305】

40000/25µL（アッセイ中で最終20000/50µL）で培地中に含まれるMOLP8細胞は、4µM（アッセイ中で最終2µM）でCellEvent（商標）カスパーゼ-3/7緑色検出試薬を用いて調製した。調製されたら、細胞は、20000の量で試験化合物プレートに添加し、このプレートを直ちにIncucyte内に配置し、次の設定を用いてイメージングを開始した：10倍の対物レンズ、緑色チャンネル内の2秒間の露光時間、2時間のインターバル、22時間後に捕捉を停止。

40

【0306】

Incucyteにおける分析のために、基礎分析プロトコルは、下記のように、各々「期」及び「緑色」画像から「コンフルエンス」及び「カスパーゼ」領域を計算するために規定した：（a）コンフルエンス：セグメンテーション調整1、ホールフィル0、アジ

50

ヤストサイズ - 2、フィルターなし (b) カスパーゼ: T o p - H a t セグメンテーション、半径 10、閾値 0.3 G C U、感受性 0、ホールフィル 0、アジャストサイズ 1 及び $20 \mu\text{m}^2$ の最小面積上のフィルターを備える E d g e S p l i t O n (辺分離)。分析者は、「コンフルエンス」層が生細胞及び死 (凝縮) 細胞の両方を検出することを検証する、十分な数の陽性コントロールウェル及び陰性コントロールウェル並びに化合物処理ウェルについてトレーニングを受けている。「カスパーゼ領域 / コンフルエンス領域」は、「画像によって」計算された、カスパーゼ 3 / 7 染料に対して陽性である細胞画分に近似する。

【0307】

アッセイ分析は、事前に規定したテンプレートを用いて、G e n e d a t a S c r e e n e r において完了した。より詳細には、実験分析のためのアッセイ特異的設定は、下記の通りであった: (a) プレートの配置: 陰性コントロールウェルは、化合物を含有していないが、D M S O を含有し、「中性コントロール」と規定した、(b) トレースチャンネル: タイプ「測定」の名称「測定チャンネル」の 1 つのトレースチャンネルがなければならない。これは、I n c u C y t e からの生データであった; 及び (c) 層: タイプ「凝集: 時系列」の、名称「平均 6 時間」、「平均 12 時間」及び「平均 22 時間」を備える 3 つの層。それらは、それぞれ 5.5 ~ 6.5 時間、11.5 ~ 12.5 時間及び 21.5 ~ 22.5 時間の数値からの測定値の平均値を含有していた。

【0308】

正規化及び補正: 3 層の各々は、中性コントロールを中央参照値及び刺激装置コントロールをスケール参照値として、コントロール率に正規化した。又は、 μ_{CR} が中央参照値の平均値であり、 μ_{SC} がスケール参照値の平均値であった場合、正規化値は、

【数 1】

$$\text{活性化率(\%)} = 100\% \left(\frac{X_{\text{raw}} - \mu_{CR}}{\mu_{SC} - \mu_{CR}} \right)$$

として計算した。

【0309】

層状化合物の試験結果: 下記のような標準適合モデルを使用し、ここで、 S_{inf} 、 IC_{50} 及び h は、自由パラメーターであり、 S_0 は、0 であるように固定した。

【数 2】

$$\text{活性化率(\%)} = S_0 + \frac{S_{inf} - S_0}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{\text{濃度}} \right)^h}$$

【0310】

堅牢な Z' 因子又は「R Z' 因子」は、S c r e e n e r で計算した。コントロールウェル内の外れ値の動的トレースを排除した後 (下記を参照されたい)、任意の F B S 濃度で試験した M O L P 8 細胞に対して及び時点 (6 時間後、12 時間後、22 時間後) の何れかについて、R Z' 値は、R Z' 0.5 でなければならない。

【0311】

「グローバル S D」は、正規化後に陽性又は陰性コントロール (何れか大きい方) の堅牢な標準偏差として S c r e e n e r において計算した。コントロールウェル内の外れ値の動的トレースを排除した後 (下記を参照されたい)、任意の F B S 濃度で試験した M O L P 8 細胞に対して及び時点 (6 時間後、12 時間後、22 時間後) の何れかについて、グローバル S D は、グローバル S D 10 でなければならない。

【 0 3 1 2 】

本発明の式 (I) の代表的化合物は、生物学的実施例 2 に記載した手順に従って試験し、下記の表に列挙した結果が得られた。下記の表で報告した A C 5 0 値は、使用したアッセイ及び装置に関連する許容誤差の影響を受ける。

【 0 3 1 3 】

【 表 1 4 】

表：式(I)の代表的な化合物についての AC₅₀ 測定値

化合物	N	6 時間後の MOLP8 カスパーゼ 3/7 AC ₅₀ (nM)	12 時間後の MOLP8 カスパーゼ 3/7 AC ₅₀ (nM)	22 時間後の MOLP8 カスパーゼ 3/7 AC ₅₀ (nM)
1	2	178/129	141/182	145/170
2	2	4570/4790	4470/4680	4270/4470
3	3	347/178/251	363/263/195	257/363/162
4	1	1620	1590	1380

N=独立分析回数

【 0 3 1 4 】

生物学的実施例 3

M C L - 1 は、アポトーシスの調節因子であり、細胞死を免れる腫瘍細胞中で高度に過剰発現する。本アッセイは、アポトーシス経路の調節因子、主に M C L - 1、B f l - 1、B c l - 2 及び B c l - 2 ファミリーの他のタンパク質を標的とする少分子化合物の細胞効力を評価する。抗アポトーシス調節因子と B H 3 - ドメインタンパク質との相互作用を妨害するタンパク質 - タンパク質阻害剤は、アポトーシスを開始する。

【 0 3 1 5 】

C a s p a s e - G l o (登録商標) 3 / 7 アッセイは、精製酵素製剤又は粘着性細胞若しくは懸濁細胞の培養中においてカスパーゼ - 3 及びカスパーゼ - 7 活性を測定する発光アッセイである。本アッセイは、テトラペプチド配列 D E V D を含有する、発光促進性カスパーゼ - 3 / 7 基質を提供する。この基質が開裂されると、光の生成に使用されるルシフェラーゼの基質であるアミノルシフェリンを放出する。「a d d - m i x - m e a s u r e」フォーマットにおける単一 C a s p a s e - G l o (登録商標) 3 / 7 試薬の添加は、細胞溶解を生じさせ、その後、基質のカスパーゼ開裂及び「グロタイプ」の発光シグナルの生成を生じさせる。

【 0 3 1 6 】

本アッセイは、M C L - 1 阻害に対して感受性である、M O L P - 8 ヒト多発性骨髄腫細胞系を使用する。

【 0 3 1 7 】

材料：

- ・ P e r k i n E l m e r 製 E n v i s i o n
- ・ M u l t i d r o p 3 8 4 及び小容量分注カセット
- ・ 遠心分離機
- ・ C o u n t e s s 全自動セルカウンター
- ・ C o u n t e s s カウンティングチャンバースライド
- ・ アッセイプレート：P r o x i P l a t e - 3 8 4 P l u s、W h i t e 3 8 4 - 浅底ウェルマイクロプレート
- ・ シーリングテープ：T o p s e a l A p l u s
- ・ T 1 7 5 培養フラスコ

【 0 3 1 8 】

【表 1 5】

生成物	単位	保管
RPMI1640 (L-グルタミンなし、フェノールレッドなし)	500 mL	4 °C
ウシ胎児血清(FBS)(熱不活化)	500 mL	4 °C
L-グルタミン (200mM)	100 ml	-20 °C
ゲンタマイシン (50 mg/mL)	100 mL	4 °C
カスパーゼ 3/7 検出キット	100 mL 10×10 mL	-20 °C

10

【 0 3 1 9】

【表 1 6】

細胞培養培地:

<u>MOLP8</u>	
RPMI-1640 培地	500 mL
20%の FBS (熱不活化)	120 mL
2mM の L-グルタミン	6.2 mL
50 µg/mL のゲンタマイシン	620 µL
<u>アッセイ培地</u>	
RPMI-1640 培地	500 mL
10%の FBS (熱不活化)	57 mL
2mM の L-グルタミン	5.7 mL
50 µg/mL のゲンタマイシン	570 µL

20

30

【 0 3 2 0】

細胞培養:

細胞培養は、細胞 $0.2 \sim 2.0 \times 10^6$ 個 / mL で維持した。細胞は、50 mL の円錐管中への収集によって採取した。次に、細胞は、5 分間にわたり 500 g でペレット化し、その後、上清を除去し、新鮮な予備加温した培養培地中で再懸濁させた。細胞を計数し、必要に応じて希釈した。

40

【 0 3 2 1】

Caspase - Glo 試薬:

アッセイ試薬は、バッファー溶液を基質バイアルに移して混合することによって調製した。溶液は、極めて僅かなシグナルの消失を伴って、1 週間まで 4 °C で保存することができた。

【 0 3 2 2】

アッセイ手順:

化合物は、assay-ready プレート (Proxiplate) で納品され、-20 °C で保管した。アッセイには、常に、参照化合物を含有する 1 枚の参照化合物プレートが含まれる。プレートには、40 nL の化合物 (細胞中で最終 0.5 % の DMSO ; 連

50

続希釈；最高濃度 30 μ M、1 / 3 希釈、10 用量、2 回ずつ）をスポッティングした。化合物は、室温で使用し、カラム 2 及び 23 を除く全部のウェルに 4 μ L の予備加温した培地を添加した。陰性コントロールは、培地中に 1 % の DMSO を加えることによって調製した。陽性コントロールは、培地中に 60 μ M の最終濃度で適切な陽性コントロール化合物を加えることによって調製した。プレートは、カラム 23 に 4 μ L の陰性コントロール、カラム 2 に 4 μ L の陽性コントロール及びプレート内の全ウェルに 4 μ L の細胞懸濁液を加えることによって調製した。次いで、細胞を含むプレートを 2 時間にわたり 37 でインキュベートした。アッセイシグナル試薬は、上述した Caspase - Glo 溶液であり、全ウェルに 8 μ L を添加した。次に、プレートを密閉し、30 分後に測定した。

【0323】

10

試験化合物の活性は、下記のようにアポトーシス誘導の変化率（%）として計算した。

LC = 低コントロール値の中央値

= Screener 内の中央参照値

= DMSO

= 0 %

HC = 高コントロール値の中央値

= Screener 内のスケール参照値

= 30 μ M の陽性コントロール

= 100 % のアポトーシス誘導

% 効果 (AC₅₀) = 100 - (サンプル - LC) / (HC - LC) * 100

20

% コントロール = (サンプル / HC) * 100

% コントロール最小 = (サンプル - LC) / (HC - LC) * 100

【0324】

【表 17】

表: 式(I)の代表的な化合物についての AC₅₀ 測定値。平均値は、特定化合物の全バッチに対する全分析を対象に報告する。

化合物	MOLP8 カスパーゼ -Glo AC ₅₀ (μ M)
1	0.05
2	10.3
3	
4	0.92
5	14.5
6	
7	0.07
8	0.09
9	0.16
10	0.12
11	>30
12	0.51
13	1.25
14	0.92
15	15.3
16	0.54
17	21.3

30

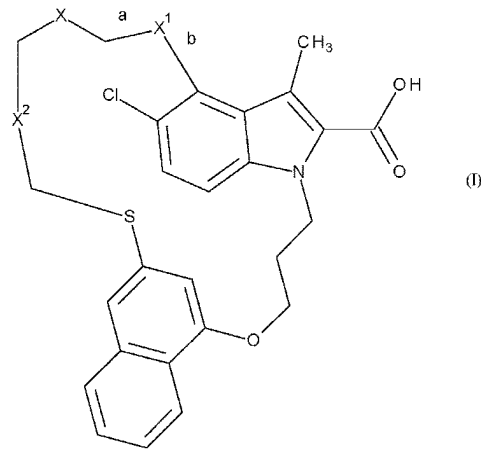
40

本発明は次の実施態様を含む。

[請求項 1]

式 (I)

【化 1】

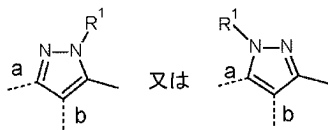


10

(式中、

 X^1 は、

【化 2】



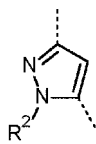
20

(式中、「a」及び「b」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す)

を表し；

 R^1 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； X^2 は、両方の方向で分子の残りに結合され得る、

【化 3】



30

を表し；

 R^2 は、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； X は、 $-S-$ 又は $-N(R^X)-$ を表し；

R^X は、水素、メチル、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、ここで、 $C_2 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C(=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $-S(=O)_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、任意選択的に、八口、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び1、2又は3つの八口原子で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3つの置換基で置換されている）の化合物又はその互変異性体若しくは立体異性体形態或いはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物。

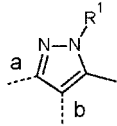
40

〔請求項 2〕

 X^1 は、

50

【化 4】



(式中、「 a 」及び「 b 」は、変数 X^1 が分子の残りに結合される方法を示す)
を表し；

R^1 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

R^2 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

R^X は、水素又はメチルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

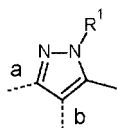
[請求項 3]

X は、 $-N(R^X)-$ を表す、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

[請求項 4]

X^1 は、

【化 5】



を表す、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 5]

請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物。

[請求項 6]

請求項 5 に記載の医薬組成物を調製するプロセスであって、薬学的に許容される担体を、治療有効量の、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物と混合する工程を含むプロセス。

[請求項 7]

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物又は請求項 5 に記載の医薬組成物。

[請求項 8]

癌の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物又は請求項 5 に記載の医薬組成物。

[請求項 9]

癌は、前立腺癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、黒色腫、B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ芽球性白血病 (ALL) から選択される、請求項 8 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

[請求項 10]

癌を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物又は請求項 5 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

10

20

30

40

50

(72)発明者 ロンボウツ，フレデリク，ジャン，リタ
ベルギー国，２３４０ ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ
エヌベー内

(72)発明者 ペスチウッリ，アルドー
ベルギー国，２３４０ ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ
エヌベー内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表２０２２－５０３８９６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１９－５１４８６３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１８／１７８２２６（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１９／０３５９２７（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
 Ｃ０７Ｄ
 Ａ６１Ｐ
 Ａ６１Ｋ
 ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）