

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7554829号
(P7554829)

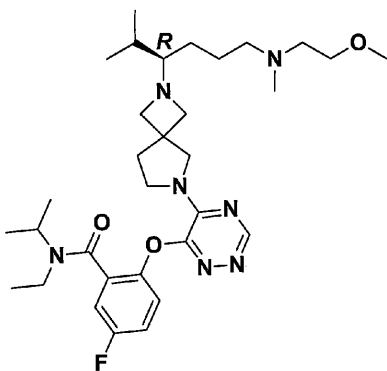
(45)発行日 令和6年9月20日(2024.9.20)

(24)登録日 令和6年9月11日(2024.9.11)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10	C S P
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	
請求項の数 19 (全324頁)				
(21)出願番号	特願2022-537271(P2022-537271)	(73)特許権者	397060175	
(86)(22)出願日	令和2年12月17日(2020.12.17)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.	
(65)公表番号	特表2023-506530(P2023-506530		ベー.	
	A)		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0	
(43)公表日	令和5年2月16日(2023.2.16)		トルンハウッサーヴェヒ 3 0	
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/137266	(74)代理人	100092783	
(87)国際公開番号	WO2021/121327		弁理士 小林 浩	
(87)国際公開日	令和3年6月24日(2021.6.24)	(74)代理人	100120134	
審査請求日	令和5年12月7日(2023.12.7)		弁理士 大森 規雄	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/126760	(74)代理人	100093676	
(32)優先日	令和1年12月19日(2019.12.19)		弁理士 小林 純子	
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100194423	
	中国(CN)		弁理士 植竹 友紀子	
(31)優先権主張番号	62/961,775	(72)発明者	カイ, ウエイ	
(32)優先日	令和2年1月16日(2020.1.16)		中華人民共和国 2 0 0 2 3 3	
	最終頁に続く		最終頁に続く	

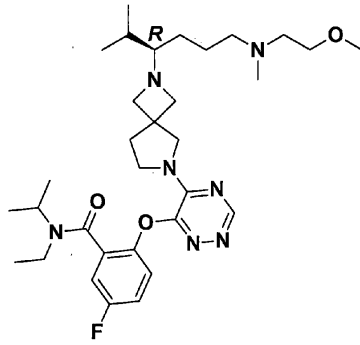
(54)【発明の名称】 置換直鎖スピロ誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
【化200】



である化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物。
【請求項2】
前記化合物は、

【化 2 0 1】



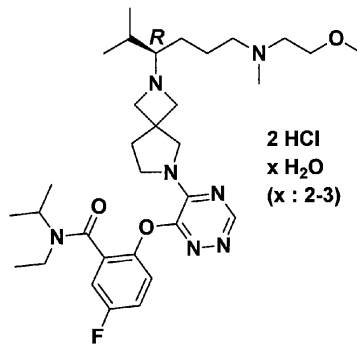
10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、

【化 2 0 2】



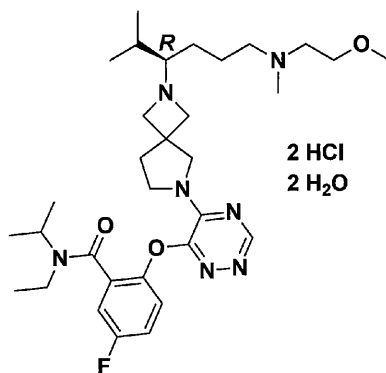
20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物は、

【化 2 0 3】



40

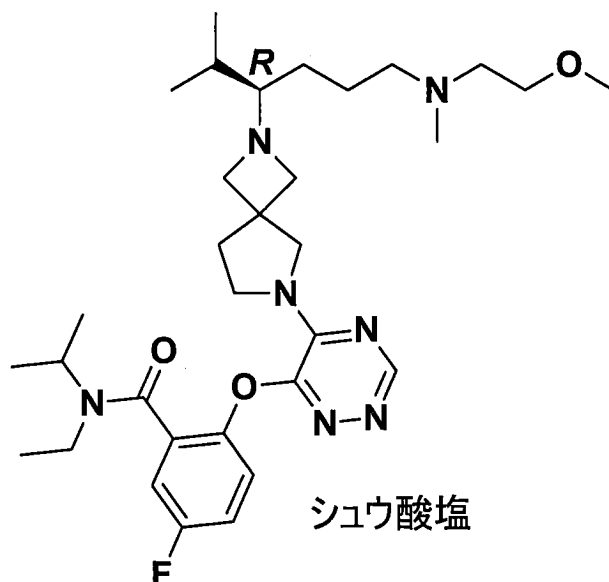
である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物は、

50

【化 2 0 4】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

20

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の医薬組成物を調製するためのプロセスであって、薬学的に許容される担体を、治療的有效量の、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物と混合することを含むプロセス。

【請求項 8】

薬剤として使用するための、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

30

癌の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

白血病、骨髓異形成症候群（MDS）又は骨髓増殖性新生物（MPN）の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】

白血病の予防又は治療に使用するための、請求項 10 に記載の医薬組成物であって、前記白血病は、（NPM1）変異白血病である、医薬組成物。

【請求項 12】

白血病の予防又は治療に使用するための、請求項 10 に記載の医薬組成物であって、前記白血病は、急性白血病、慢性白血病、骨髓白血病、骨髓性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、T細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）、大顆粒リンパ球性白血病、毛様細胞白血病（HCL）、MLL再構成白血病、MLL-PTD白血病、MLL増幅白血病、MLL陽性白血病及びHOX/MEIS1遺伝子発現特性を示す白血病から選択される、医薬組成物。

40

【請求項 13】

前記白血病は、急性白血病である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

AMLの治療に使用するための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 15】

KMT2A 遺伝子改変および／または NPM1 変異を有する急性白血病の治療に使用するための、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

ALL の治療に使用するための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

KMT2A 遺伝子改変および／または NPM1 変異を有する AML の治療に使用するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

KMT2A 遺伝子改変および／または NPM1 変異を有する ALL の治療に使用するための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 19】

KMT2A 遺伝子改変が KMT2A 遺伝子再構成である、請求項 15、17 または 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療及び／又は予防に有用な医薬と、こうした化合物を含む医薬組成物と、白血病、骨髓異形成症候群 (MDS) 及び骨髓増殖性新生物 (MPN) を含むが、これらに限定されない癌並びに糖尿病などの疾患の治療に有用である、メニン／MLL タンパク質／タンパク質相互作用阻害剤としてのこれらの使用とに関する。

20

【背景技術】

【0002】

混合系統白血病遺伝子 (MLL; MLL1; KMT2A) に影響を及ぼす染色体再構成は、全ての年齢群にわたって侵襲性の急性白血病をもたらす、依然として治療がほぼ不可能な疾患であり、新規な治療方法が緊急に求められている。これらの MLL の染色体転座を有する急性白血病は、リンパ系、骨髓系又は混合型の疾患であり、成人の急性白血病の 5～10%、乳児の急性白血病の約 70% を構成している (Marschalek, Br J Haematol 2011, 152 (2), 141-54; Tomizawa et al., Pediatr Blood Cancer 2007, 49 (2): 127-32)。

30

【0003】

MLL は、リジン 4 上のヒストン H3 (H3K4) をメチル化するヒストンメチルトランスフェラーゼであり、多タンパク質複合体中で機能する。MLL1 の誘導性機能喪失型対立遺伝子の使用により、MLL1 のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性は、造血に不要であるが、造血幹細胞 (HSC) の維持及び B 細胞の発達のために MLL1 が必須の役割を果たすことが実証された (Mishra et al., Cell Rep 2014, 7 (4), 1239-47)。

【0004】

MLL と、60 を超える異なるパートナーとの融合がこれまでに報告されており、それらは、白血病の形成／進行と関連している (Meyer et al., Leukemia 2013, 27, 2165-2176)。興味深いことに、MLL の SET (Su (var) 3-9, zeste のエンハンサー及びトリソラックス) ドメインは、キメラタンパク質において保持されないが、融合パートナーによって置換される (Thiel et al., Bioessays 2012, 34, 771-80)。融合パートナーによる Dot1L 及び／又は pTEFb 複合体のようなクロマチン修飾酵素の補充は、HOXA 遺伝子 (例えば、HOXA9) 及び最も顕著なものとしての HOX 補因子 MEIS1 を含む MLL 標的遺伝子の転写及び転写伸長の増強をもたらす。これらの遺伝子の異常な発現は、造血分化をブロックし、増殖を増強する。

40

【0005】

50

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)遺伝子によってコードされるメニンは、遍在的に発現し、主に核に局在する。これは、多数のタンパク質と相互作用し、従って多様な細胞プロセスに関与することが示されている。メニンの最もよく理解されている機能は、MLL融合タンパク質の発癌性補因子としての役割である。メニンは、全ての融合タンパク質に保持されるMLLのN末端フラグメント内の2つのモチーフ、MBM1(メニン結合モチーフ1)及びMBM2と相互作用する(Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80)。メニン/MLL相互作用は、水晶体上皮由来成長因子(LEDGF)のための新しい相互作用表面の形成をもたらす。MLLは、LEDGFに直接結合するが、メニンは、MLLとLEDGFとの間の安定な相互作用及びLEDGFのPWWPドメインを介したMLL複合体の遺伝子特異的クロマチン補充のために必須である(Cermakova et al., Cancer Res 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, Cancer Cell 2008. 8, 36-46)。更に、多くの遺伝子研究は、メニンがMLL融合タンパク質による発癌性形質転換に厳密に必要なことを示しており、これは、メニン/MLL相互作用が魅力的な治療標的であることを示唆する。例えば、Men1の条件付き欠失は、MLL融合体を異所的に発現する骨髄前駆細胞における白血病誘発を妨げる(Chen et al., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 1018-23)。同様に、機能喪失型変異によるメニン/MLL融合相互作用の遺伝子破壊は、MLL融合タンパク質の発癌性を無効にし、インビボでの白血病の発生をブロックし、MLL形質転換白血病性芽球の分化ブロックを解除する。これらの研究は、メニンがMLL融合タンパク質によるHOX遺伝子発現の維持に必要なことも示した(Yokoyama et al., Cell 2005. 123, 207-18)。更に、メニン/MLL相互作用の小分子阻害剤が開発され、このタンパク質/タンパク質相互作用のドラッグビリティを示唆しており、AMLの前臨床モデルにおいても有効性が実証されている(Borkin et al., Cancer Cell 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447-462)。メニンが正常な造血中のMLL1の必須補因子ではないという観察と共に(Li et al., Blood 2013. 122, 2039-2046)、これらのデータは、メニン/MLL相互作用の破壊を、MLL再構成白血病及び活性HOX/MEIS1遺伝子特性を有する他の癌の治療の有望な新しい治療方法として確証する。例えば、MLL遺伝子の5'領域内の部分的縦列重複(PTD)は、骨髄異形成症候群だけでなく、初発及び二次性AMLにおいても主に見出される別の主要な異常を示す。MLL-PTDの分子機構及び生物学的機能は、十分に理解されていないが、メニン/MLL相互作用に影響を及ぼす新しい治療標的戦略もMLL-PTD関連白血病の治療に有効であることが証明され得る。更に、去勢抵抗性前立腺癌がメニン/MLL相互作用に依存することが示されている(Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52)。

【0006】

MLLタンパク質は、科学の分野ではヒストンリージンN-メチルトランスフェラーゼ2A(KMT2A)としても知られている(UniProt受託番号Q03164)。

【0007】

いくつかの参考文献は、メニン-MLL相互作用を標的とする阻害剤を記載している：国際公開第2011029054号パンフレット、J Med Chem 2016, 59, 892-913は、チエノピリミジン誘導体及びベンゾジアゼピン誘導体の調製を記載し；国際公開第2014164543号パンフレットは、チエノピリミジン誘導体及びチエノピリジン誘導体を記載し；Nature Chemical Biology March 2012, 8, 277-284及びRen, J.; et al. Bioorg Med Chem Lett (2016), 26(18), 4472-4476は、チエノピリミジン誘導体を記載し；J Med Chem 2014, 57, 1543-1556は、ヒドロキシ及びアミノメチルピペリジン誘導体を記載し；Future Med Chem 2014, 6, 447-462は、小分子及びペプチド模倣体化合物を概説し；国際公開

10

20

30

40

50

第2016195776号パンフレットは、フロ[2, 3-d]ピリミジン、9H-プリン、[1, 3]オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン、[1, 3]オキサゾロ[4, 5-d]ピリミジン、[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-b]ピリジン及びチエノ[2, 3-d]ピリミジン誘導体を記載し；国際公開第2016197027号パンフレットは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン、ピリド[2, 3-d]ピリミジン及びキノリン誘導体を記載し；国際公開第2016040330号パンフレットは、チエノピリミジン及びチエノピリジン化合物を記載している。国際公開第2017192543号パンフレットは、メニン阻害剤としてのピペリジンを記載している。国際公開第2017112768号パンフレット、国際公開第2017207387号パンフレット、国際公開第2017214367号パンフレット、国際公開第2018053267号パンフレット及び国際公開第2018024602号パンフレットは、メニン-MLL相互作用の阻害剤を記載している。国際公開第2017161002号パンフレット及び国際公開第2017161028号パンフレットは、メニン-MLLの阻害剤を記載している。国際公開第2018050686号パンフレット、国際公開第2018050684号パンフレット及び国際公開第2018109088号パンフレットは、メニン-MLL相互作用の阻害剤を記載している。国際公開第2018226976号パンフレットは、メニンとMLLタンパク質との相互作用を阻害するための方法及び組成物を記載している。国際公開第2018175746号パンフレットは、血液悪性腫瘍及びユーイング肉腫の治療法を提供している。国際公開第2018106818号パンフレット及び国際公開第2018106820号パンフレットは、脾臓細胞の増殖を促進する方法を提供している。国際公開第2018153312号パンフレットは、医薬品化学分野に関連するアザスピロ化合物を開示している。国際公開第2017132398号パンフレットは、NPM1変異を示す白血病細胞を、MLLとメニンとの間の相互作用の薬理的阻害剤と接触させることを含む方法を開示している。国際公開第2019060365号パンフレットは、メニン-MLLの置換された阻害剤を記載している。国際公開第2020069027号パンフレットは、メニンの阻害剤を用いた血液悪性腫瘍の治療を記載している。Krivtsov et al., Cancer Cell 2019, No. 6 Vol. 36, 660-673は、メニン-MLL阻害剤を記載している。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】Molm-14皮下(sc)モデルにおける有効性研究。

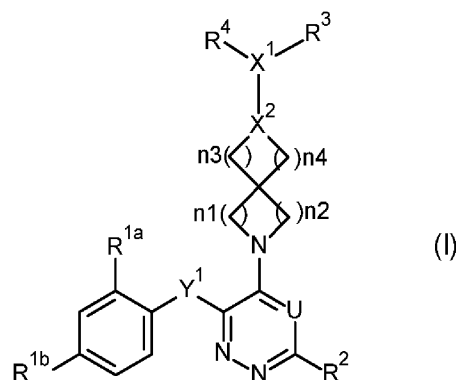
【図2】播種性OCI-AML3モデルにおける有効性研究。

【発明を実施するための形態】

【0009】

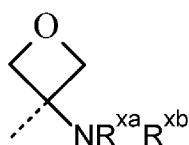
本発明は、式(I)

【化1】



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であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 、Het、又は
【化2】



を表し、

Hetは、1、2又は3個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する5又は6員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記5又は6員の単環式芳香環は、任意選択的に、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び $C_1\sim 4$ アルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{1b} は、F又はClを表し、

Y^1 は、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-O-$ 又は $-NR^{5c}-$ を表し、

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-O-C_1\sim 4$ アルキル及び $-NR^{7a}R^{7b}$ からなる群から選択され、

Uは、N又はCHを表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R^3 は、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキル-OH又は $-C_1\sim 6$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C(=O)-C_1\sim 4$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_1\sim 4$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_1\sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1\sim 4$ アルキル、 $-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_1\sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_1\sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{11} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1\sim 6$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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。

【0010】

本発明は、治療的有效量の式(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。

【0011】

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と、白血病、骨髓異形成症候群(MDS)及び骨髓増殖性新生物(MPN)を含むが、これらに限定されない癌並びに糖尿病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とに関する。

【0012】

10

20

30

40

50

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。

【0013】

特定の実施形態では、前記癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫又は固形腫瘍癌（例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、大腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫など）から選択される。いくつかの実施形態では、白血病としては、急性白血病、慢性白血病、骨髄白血病、骨髄性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、T細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）、大型顆粒リンパ球性白血病、毛様細胞白血病（HCL）、MLL再構成白血病、MLL-PTD白血病、MLL増幅白血病、MLL陽性白血病、HOX／MEIS1遺伝子発現特性を示す白血病などが挙げられる。

10

【0014】

特に、本発明の化合物及びその医薬組成物は、白血病、特にヌクレオフォスミン（NPM1）変異白血病、例えばNPM1cの治療又は予防に有用であり得る。

【0015】

一実施形態では、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は、改善された代謝安定性を有し得る。

【0016】

一実施形態では、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は、インビボ半減期（T_{1/2}）を有し得る。

20

【0017】

一実施形態では、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は、改善された経口バイオアベイラビリティを有し得る。

【0018】

一実施形態では、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は、例えば、MLL（KMT2A）遺伝子再構成／改変及び／又はNPM1変異を含む腫瘍などの腫瘍成長を低減させ得る。

【0019】

一実施形態では、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は、長時間にわたる改善されたインビボのPD特性、例えば少なくとも16時間にわたる、MEIS1などの標的遺伝子発現の阻害及び分化マーカーの上方制御を有し得る。

30

【0020】

一実施形態では、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は、改善された安全性プロファイル（例えば、低減されたHERG阻害、改善された心臓血管安全性）を有し得る。

【0021】

一実施形態では、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は、Q₁D₁投薬（1日1回）に好適であり得る。

【0022】

本発明は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）及び骨髄増殖性新生物（MPN）を含むが、これらに限定されない癌並びに糖尿病の治療又は予防に使用するための追加の医薬と組み合わせた式（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。

40

【0023】

更に、本発明は、本発明の医薬組成物を調製するためのプロセスであって、薬学的に許容される担体は、治療的有効量の式（Ⅰ）の化合物、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物と均質に混合されることを特徴とする、プロセスに関する。

【0024】

本発明は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）及び骨髄増殖性新生物（MPN）を含

50

むが、これらに限定されない癌並びに糖尿病の治療又は予防における同時、個別又は連続的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を含む生成物にも関する。

【0025】

更に、本発明は、温血動物の細胞増殖性疾患を治療又は予防する方法であって、前記動物に、本明細書で定義された通りの有効量の式（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た通りの医薬組成物若しくは組み合わせを投与することを含む方法に関する。

【0026】

本明細書で使用する時、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。

10

【0027】

本明細書で使用する時、接頭辞「C_{x~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_{1~6}アルキル基は、1~6個の炭素原子などを含む。

【0028】

本明細書で基又は基の一部として使用する時、用語「C_{1~4}アルキル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素ラジカル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどを表す。

【0029】

20

同様に、本明細書で基又は基の一部として使用する時、用語「C_{1~6}アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素ラジカル、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-ヘキシル基などを表す。

【0030】

本明細書で基又は基の一部として使用する時、用語「C_{3~6}シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素ラジカル、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。

【0031】

S(=O)₂又はSO₂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。

30

【0032】

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。

【0033】

-CR_R-などの基が、

【化3】



を表すことは、当業者に明らかであろう。こうした基の例は、-CR^{5a} R^{5b}-である。

40

【0034】

-NR-などの基が、

【化4】



を表すことは、当業者に明らかであろう。こうした基の例は、-NR^{5c}-である。

【0035】

「1、2又は3個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する単環式の5又

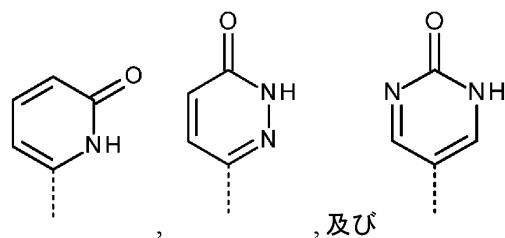
50

は6員の芳香環」の非限定的な例としては、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル又は1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

当業者であれば、1、2又は3個の窒素原子及びカルボニル部分を含有する5又は6員の単環式芳香環としては、

【化5】



10

が挙げられるが、これらに限定されないことを理解するであろう。

【0037】

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、各定義は独立したものである。

【0038】

任意の変数が、任意の式（例えば、式（I））に2回以上出現する場合、各定義は独立したものである。

20

【0039】

一般に、本発明において「置換された」という用語を使用する場合、別途指示されていないか又は文脈から明らかでない限り、常に、「置換された」を使用する表現に示される原子又は基上の1個以上の水素、詳細には1～4個の水素、より詳細には1～3個の水素、好ましくは1又は2個の水素、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での単離（反応、例えばシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後の単離）に十分に耐え得る堅牢な化合物が得られるものであることを意味する。特定の実施形態では、置換基の数が明示されていない場合、置換基の数は1である。

30

【0040】

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得られる場合にのみ許容される。これに関連して、「安定な化合物」とは、反応混合物から有用な程度の純度での単離（反応、例えばシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後の単離）に十分に耐え得る堅牢な化合物を指す。

【0041】

当業者は、用語「任意選択的に置換された」語が、「任意選択的に置換された」を使用する表現に示される原子又は基が置換されていても又は置換されていなくてもよい（これは、それぞれ置換又は非置換を意味する）ことを意味すると理解するであろう。

40

【0042】

ある部分に2個以上の置換基が存在する場合、これらの置換基は、可能であり且つ別途指示されていないか又は文脈から明らかでない限り、同一原子上の水素を置き換え得るか、又はこの部分の異なる原子上の水素原子を置き換え得る。

【0043】

本発明に関連して、「飽和した」は、特に明記しない限り、「完全に飽和した」を意味する。

【0044】

別途明記されていないか又は文脈から明らかでない限り、芳香環基は、任意の利用可能な環炭素原子を介して（C結合）又は環窒素原子を介して（N結合）、式（I）の分子の

50

残部に結合され得る。

【0045】

別途明記されていないか又は文脈から明らかでない限り、芳香環基は、可能な場合、実施形態に従い、炭素及び／又は窒素原子上で任意選択的に置換され得る。

【0046】

本明細書で使用する時、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、霊長類又はヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【0047】

本明細書で使用する時、用語「治療的有効量」は、治療される疾患又は障害の症状の緩和又は好転を含む、研究者、獣医、医師又は他の臨床医が求める、組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的応答を誘発する活性化合物又は医薬の量を意味する。

10

【0048】

用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物と同様、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る。

【0049】

本明細書で使用する時、用語「治療」は、疾患の進行を遅延、妨害、阻止又は停止させる可能性のあ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。

【0050】

20

本明細書で使用する時、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ことを意味する。

【0051】

本明細書で使用する時、実線のくさび形結合若しくは破線のくさび形結合としてではなく、実線としてのみ示される結合を有する任意の化学式又は他の1つ以上の原子の周りに特定の配置（例えば、R、S）を有するように示されている任意の化学式は、それぞれ可能な立体異性体であるか、又は2つ以上の立体異性体の混合物であることが想定される。

【0052】

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その立体異性体形態を含むことを意味する。

30

【0053】

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、上記又は下記において互換的に用いられる。

【0054】

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いずれかで本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

【0055】

エナンチオマーは、互いに重ね合わせることができない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。

40

【0056】

アトロプ異性体（又はアトロポ異性体）は、大きい立体障害に起因する単結合の周りの束縛回転から生じる特定の空間配置を有する立体異性体である。式（I）の化合物の全てのアトロプ異性体形態が、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0057】

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、即ち鏡像の関係にない立体異性体である。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。

【0058】

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

50

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であり得る。

【0059】

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それらの混合物を含む。

【0060】

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、当業者に公知である。

【0061】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレログ系に従って明記される。不斉原子における配置は、R又はSのいずれかで明記される。絶対配置が不明の分割された立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、(+)又は(-)で示すことができる。例えば、絶対配置が不明な、分割されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)又は(-)で示すことができる。

【0062】

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ず、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、更により好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満と関連することを意味する。そのため、式(I)の化合物が例えば(R)として特定されている場合、これは、この化合物が(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として特定されている場合、これは、この化合物が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cisとして特定されている場合、これは、こ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する。

【0063】

式(I)の化合物の一部は、その互変異性体形態で存在する場合もある。こうした形態は、たとえ上記の式(I)に明示されていなくても、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれるものとする。従って、単一の化合物が立体異性体形態及び互変異性体形態の両方で存在し得ることになる。

【0064】

薬学的に許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。そのような塩は、従来の手段により、例えば、任意選択的に溶媒中又は塩が溶解しない媒体中で遊離酸又は遊離塩基形態を1つ以上の当量の適切な塩基又は酸と反応させ、その後、標準的な手法を用いて(例えば、真空中で凍結乾燥又は濾過によって)前記溶媒又は前記媒体を除去することによって生成することができる。塩は、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば好適なイオン交換樹脂を使用して別の対イオンと交換することによって調製することもできる。

【0065】

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性塩の形態を含むものとする。

【0066】

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、パモ酸などの酸を含む。逆に言えば、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。

【0067】

酸性プロトンを含有する式（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。

【0068】

適切な塩基性塩の形態は、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、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、ピペリジン、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ジン等のアミノ酸との塩を含む。逆に言えば、塩形態は、酸で処理することにより遊離酸形態に変換することができる。

10

【0069】

用語「プロドラッグ」は、経口又は非経口投与後、特に経口投与後に、インビボで所定の時間内（例えば、0.5～24時間の投薬間隔内又は例えば6～24時間の投薬間隔（即ち1日1～4回）内）に実験的に検出可能な量で（より）活性な形態へと代謝される任意の化合物を含む。誤解を避けるために、用語「非経口」投与には、経口投与以外の全ての投与形態、特に静脈内（IV）、筋肉内（IM）及び皮下（SC）注射が含まれる。

20

【0070】

プロドラッグは、その化合物上に存在する官能基を、こうしたプロドラッグが哺乳動物対象に投与された際にインビボで修飾が切断されるような方法で修飾することによって調製され得る。この修飾は、典型的には、親化合物を、プロドラッグ置換基を用いて合成することによって達成される。一般に、プロドラッグには、ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基又はカルボニル基が、それぞれ遊離ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基又はカルボニル基を再生するようにインビボで切断され得る任意の基に結合している化合物が含まれる。

【0071】

プロドラッグの例としては、ヒドロキシ官能基のエステル及びカルバメート、カルボキシ官能基のエステル基、N-アシル誘導体及びN-マンニヒ塩基が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えば、Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)に見出され得る。

30

【0072】

溶媒和物という用語は、式（Ⅰ）の化合物が形成することのでき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、アルコールなどである。

【0073】

下記に記載されるプロセス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、当技術分野で公知の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誘導することもできるが、但し、この反応は、立体特異的に生じることが前提となる。好ましくは、特定の立体異性体を所望する場合、前記化合物は、立体特異的な調製方法で合成されることになる。これらの方法では、有利には、エナンチオマー的に純粋な出発物質が用いられる。

40

【0074】

本明細書で使用するとき、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%以下で含

50

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%以下で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、組成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%以下で含有することを意味する。

【0075】

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こと以外、本明細書に記載の化合物と同一である、同位体標識された本発明の化合物も包含する。

【0076】

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も、合成的に生成されたものも、天然に豊富であるものも、同位体的に豊富な形態のものも、本発明の化合物の範囲内と考えられる。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 などの水素、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、同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{18}F の群から選択される。好ましくは、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、同位体は、 ^2H 、 ^3H 又は ^{13}C である。より好ましくは、同位体は、 ^2H 又は ^{13}C である。より好ましくは、同位体は、 ^2H である。特に、重水素化合物及び ^{13}C 富化化合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。特に、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る。

【0077】

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アッセイに有用であり得る。トリチウム化（ ^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 ）など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必要用量の減少）をもたらす得、従って状況次第では好ましい場合がある。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及び ^{18}F など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て同定し、疾患の病期を判定し、適切な治療を決定するのに役立つことに有用性が見出される。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。腫瘍細胞上のこうした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、画像診断及び標的放射性核種療法に大きい可能性を有する（Charron, Carlisle L. et al. Tetrahedron Lett. 2016, 57 (37), 4119-4127）。加えて、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）。

【0078】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式（I）の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、Het、又は

10

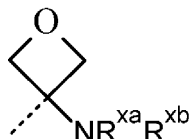
20

30

40

50

【化 6】



を表し、

H e t は、1、2 又は 3 個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する 5 又は 6 員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記 5 又は 6 員の単環式芳香環は、任意選択的に、C₃~6 シクロアルキル及び C₁~4 アルキルからなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され、

R^{x a} 及び R^{x b} は、それぞれ独立して、水素、C₁~4 アルキル及び C₃~6 シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{1 b} は、F 又は Cl を表し、

Y¹ は、-C R^{5 a} R^{5 b} -, -O- 又は -N R^{5 c} - を表し、

R² は、水素、ハロ、C₁~4 アルキル、-O-C₁~4 アルキル及び -N R^{7 a} R^{7 b} からなる群から選択され、

U は、N 又は CH を表し、

n₁、n₂、n₃ 及び n₄ は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X¹ は、CH を表し、及び X² は、N を表し、

R⁴ は、イソプロピルを表し、

R^{5 a}、R^{5 b}、R^{5 c}、R^{7 a} 及び R^{7 b} は、それぞれ独立して、水素、C₁~4 アルキル及び C₃~6 シクロアルキルからなる群から選択され、

R³ は、-C₁~6 アルキル-N R^{8 a} R^{8 b}、-C₁~6 アルキル-C(=O)-N R^{9 a} R^{9 b}、-C₁~6 アルキル-OH 又は -C₁~6 アルキル-N R¹¹-C(=O)-O-C₁~4 アルキル-O-C(=O)-C₁~4 アルキルを表し、

ここで、R³ の定義における C₁~4 アルキル又は C₁~6 アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ又は -O-C₁~4 アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8 a} 及び R^{8 b} は、それぞれ独立して、水素、C₁~6 アルキル、-C(=O)-C₁~4 アルキル、-C(=O)-O-C₁~4 アルキル、-C(=O)-N R^{12 a} R^{12 b} 並びにシアノ、ハロ、-S(=O)₂-C₁~4 アルキル、-O-C₁~4 アルキル及び -C(=O)-N R^{10 a} R^{10 b} からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された C₁~6 アルキルからなる群から選択され、

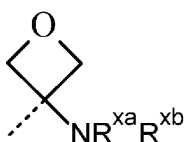
R^{9 a}、R^{9 b}、R^{10 a}、R^{10 b}、R¹¹、R^{12 a} 及び R^{12 b} は、それぞれ独立して、水素及び C₁~6 アルキルからなる群から選択される、式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0079】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1 a} は、-C(=O)-N R^{x a} R^{x b}、H e t、又は

【化 7】



を表し、

H e t は、1、2又は3個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する5又は6員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記5又は6員の単環式芳香環は、任意選択的に、C₃~6シクロアルキル及びC₁~4アルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R^{x a}及びR^{x b}は、それぞれ独立して、水素、C₁~4アルキル及びC₃~6シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{1 b}は、F又はClを表し、

Y¹は、-C R^{5 a} R^{5 b}-, -O-又は-N R^{5 c}-を表し、

R²は、水素、ハロ、C₁~4アルキル、-O-C₁~4アルキル及び-N R^{7 a} R^{7 b}からなる群から選択され、

Uは、N又はCHを表し、

n₁、n₂、n₃及びn₄は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X¹は、CHを表し、及びX²は、Nを表し、

R⁴は、イソプロピルを表し、

R^{5 a}、R^{5 b}、R^{5 c}、R^{7 a}及びR^{7 b}は、それぞれ独立して、水素、C₁~4アルキル及びC₃~6シクロアルキルからなる群から選択され、

R³は、-C₁~6アルキル-N R^{8 a} R^{8 b}を表し、

ここで、R³の定義におけるC₁~6アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、OH及び-O-C₁~4アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、

R^{8 a}及びR^{8 b}は、それぞれ独立して、水素、C₁~6アルキル並びに-OH、シアノ、ハロ、-S(=O)₂-C₁~4アルキル、-O-C₁~4アルキル、-C(=O)-N R^{10 a} R^{10 b}及び-N R^{10 c}-C(=O)-C₁~4アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されたC₁~6アルキルからなる群から選択され、

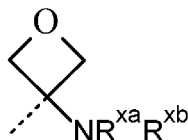
R^{10 a}、R^{10 b}、R^{10 c}は、それぞれ独立して、水素及びC₁~6アルキルからなる群から選択される、式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0080】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1 a}は、-C(=O)-N R^{x a} R^{x b}、H e t、又は

【化8】



を表し、

H e t は、1、2又は3個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する5又は6員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記5又は6員の単環式芳香環は、任意選択的に、C₃~6シクロアルキル及びC₁~4アルキルからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R^{x a}及びR^{x b}は、それぞれ独立して、水素、C₁~4アルキル及びC₃~6シクロアルキルからなる群から選択され、

R^{1 b}は、F又はClを表し、

Y¹は、-C R^{5 a} R^{5 b}-, -O-又は-N R^{5 c}-を表し、

R²は、水素、ハロ、C₁~4アルキル、-O-C₁~4アルキル及び-N R^{7 a} R^{7 b}からなる群から選択され、

Uは、N又はCHを表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 及び R^{10b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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。

【0081】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又はHetを表し、

Hetは、2個の窒素原子を含有する6員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記6員の単環式芳香環は、1個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、Fを表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

Uは、N又はCHを表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-OH又は $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、 $-OH$ 及び $-O-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される12又は3個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{11} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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。

【0082】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又はHetを表し、

Het は、2 個の窒素原子を含有する 6 員の単環式芳香環を表し、
 ここで、前記 6 員の単環式芳香環は、1 個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換され、
 R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、
 R^{1b} は、F を表し、
 Y^1 は、 $-O-$ を表し、
 R^2 は、水素を表し、
 U は、N 又は CH を表し、
 n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、
 X^1 は、 CH を表し、及び X^2 は、N を表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、 $-OH$ 及び $-O-C_1 \sim 4$ アルキル
 からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、
 ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び
 $-NR^{10c}-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選
 択され、
 R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる
 群から選択される、式 (I) 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。

10

20

【0083】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及
 び立体異性体形態であって、式中、
 R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、
 R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、
 R^{1b} は、F を表し、
 Y^1 は、 $-O-$ を表し、
 R^2 は、水素を表し、
 U は、N 又は CH を表し、
 n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、
 X^1 は、 CH を表し、及び X^2 は、N を表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、 $-OH$ 及び $-O-C_1 \sim 4$ アルキル
 からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、
 ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び
 $-NR^{10c}-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選
 択され、
 R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる
 群から選択される、式 (I) 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。

30

40

【0084】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及
 び立体異性体形態であって、式中、
 R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又は Het を表し、
 Het は、1 個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換されたピリミジニルを表し、
 R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

50

R^{1b} は、Fを表し、
 Y^1 は、 $-O-$ を表し、
 R^2 は、水素を表し、
Uは、Nを表し、
 n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、
 X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim 6}$ アルキル部分は、1 個の $-OH$ で置換され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル並びにハロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0085】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又は Het を表し、
Het は、1 個の $C_3\sim 6$ シクロアルキルで置換されたピリミジニルを表し、
 R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルを表し、
 R^{1b} は、Fを表し、
 Y^1 は、 $-O-$ を表し、
 R^2 は、水素を表し、
Uは、Nを表し、
 n_2 は、2 であり、
 n_1 、 n_3 及び n_4 は、1 であり、
 X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim 6}$ アルキル部分は、1 個の $-OH$ で置換され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル並びにハロ、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキル及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0086】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、
 R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルを表し、
 R^{1b} は、Fを表し、
 Y^1 は、 $-O-$ を表し、
 R^2 は、水素を表し、
Uは、Nを表し、
 n_2 は、2 であり、
 n_1 、 n_3 及び n_4 は、1 であり、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにハロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1又は2個の置換基で置換される $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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。

10

【0087】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、Fを表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

Uは、Nを表し、

n_2 は、2であり、

20

n_1 、 n_3 及び n_4 は、1であり、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにハロ、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1又は2個の置換基で置換される $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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。

30

【0088】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式(I)の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、Fを表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

Uは、Nを表し、

40

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにOH、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 及び R^{10b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式(I)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

50

的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0089】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 及び R^{10b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0090】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 及び R^{10b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0091】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、
 X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、
 R^4 は、イソプロピルを表し、
 R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ を表し、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル並びに $-\text{OH}$ 及び $-\text{O}-\text{C}_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0092】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-\text{O}-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル及び 1 個の $-\text{O}-\text{C}_{1\sim4}$ アルキルで置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0093】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-\text{O}-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル及び 1 個の $-\text{O}-\text{C}_{1\sim4}$ アルキルで置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0094】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 又は Het を表し、

Het は、2 個の窒素原子を含有する 6 員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記 6 員の単環式芳香環は、任意選択的に、1 個の $\text{C}_{3\sim6}$ シクロアルキルで置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-\text{O}-$ を表し、

R^2 は、水素であり、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}$

R^{9b} 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0095】

本発明は、詳細には、本明細書で定義される式 (I) の化合物並びにその互変異性体及び立体異性体形態であって、式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素であり、

U は、N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}$

R^{9b} 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、式 (I) 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。

【0096】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 R^{1b} は、F を表す。

【0097】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 R^2 は、水素を表す。

【0098】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 n_1 は、1 であり、 n_2 は、2 であり、 n_3 は、1 であり、 n_4 は、1 であ

る。

【0099】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 Y^1 は、 $-O-$ を表す。

【0100】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

Uは、Nを表す。

【0101】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

Uは、Nを表し、

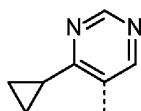
R^{1b} は、Fを表し、

R^2 は、水素を表す。

【0102】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、Hetは、

【化9】



を表す。

【0103】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、Hetは、1又は2個の窒素原子を含有する単環式の5又は6員の芳香環を表し、ここで、前記単環式の5又は6員の芳香環は、1個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換される。

【0104】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、Hetは、1又は2個の窒素原子を含有する単環式の5又は6員の芳香環を表し、ここで、前記単環式の5又は6員の芳香環は、1個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換され、 R^{1b} は、Fを表す。

【0105】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、Hetは、1又は2個の窒素原子を含有する単環式の6員の芳香環を表し、ここで、前記単環式の6員の芳香環は、1個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換される。

【0106】

一実施形態では、本発明は、これらの式（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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに

関し、式中、 Het は、1又は2個の窒素原子を含有する単環式の6員の芳香環を表し、ここで、前記単環式の6員の芳香環は、1個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換され、 R^{1b} は、 F を表す。

【0107】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1 \sim 6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得る。

10

【0108】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1 \sim 6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得る。

【0109】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 R^3 は、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表す。

20

【0110】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1 \sim 6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルからなる群から選択される。

30

【0111】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1 \sim 6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、

40

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0112】

一実施形態では、本発明は、これらの式(I)の化合物並びにその薬学的に許容される

50

塩及び溶媒和物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0113】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0114】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0115】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim6}$ アルキル部分は、シアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0116】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び
 $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得る
 。

【0117】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される
 塩及び溶媒和物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに
 関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、
 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換
 され得る。

【0118】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される
 塩及び溶媒和物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに
 関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び
 $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、
 ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び
 $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選
 択される。

【0119】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される
 塩及び溶媒和物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに
 関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、
 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換
 され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、
 ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び
 $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選
 択される。

【0120】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される
 塩及び溶媒和物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに
 関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、
 ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、
 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換
 され得、
 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、
 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選
 択される。

【0121】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

10

【0122】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して $C_{1\sim6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

20

【0123】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

30

【0124】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{2\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{2\sim6}$ アルキル部分は、それぞれ独立してシアノ、ハロ及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、 R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

40

【0125】

一実施形態では、本発明は、これらの式 (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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して $C_{1\sim6}$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-$

50

$S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される。

【0126】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルを表し、

R^{8b} は、1個の $-O-C_{1\sim4}$ アルキルで置換された $C_{1\sim6}$ アルキルを表す。

10

【0127】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ又は $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換され得る。

20

【0128】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、-OH及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換され得る。

30

【0129】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 R^3 は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$ を表す。

【0130】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、

R^3 は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} は、メチルを表し、

R^{8b} は、 $-CH_2-CH_2-OCH_3$ を表す。

40

【0131】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関し、式中、 R^3 の定義- $C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ における $C_{1\sim6}$ アルキルは、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ に制限される。

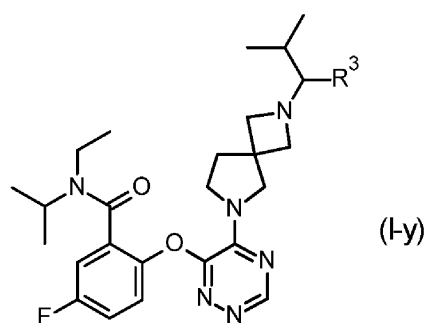
【0132】

一実施形態では、本発明は、これらの式(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又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに

50

関し、式中、式（I）の化合物は、式（I-y）：

【化10】



10

の化合物に限定され、ここで、 R^3 は、式（I）の化合物又は他の実施形態のいずれかで言及されるこれらの任意のサブグループに関して定義された通りである。

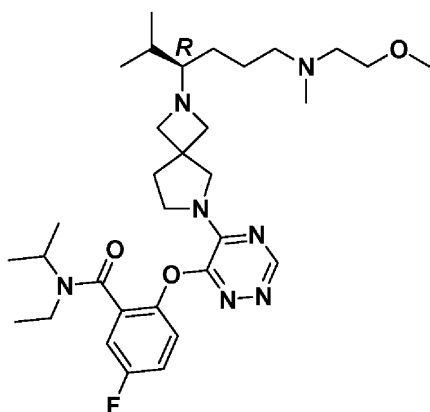
【0133】

式（I-y）では、 n_1 は、1であり、 n_2 は、2であり、 n_3 は、1であり、 n_4 は、1である。

【0134】

一実施形態では、式（I）の化合物は、

【化11】



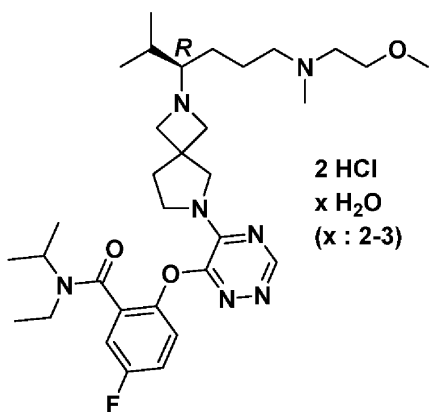
30

並びにその薬学的に許容される付加塩及び溶媒和物である。

【0135】

一実施形態では、式（I）の化合物は、

【化12】



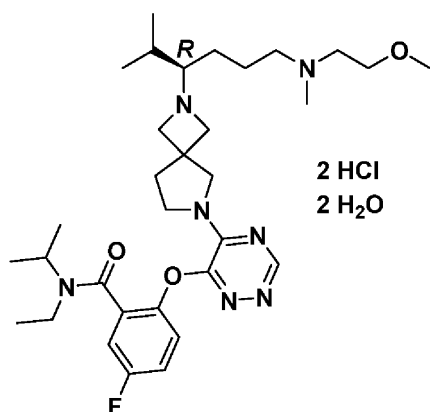
40

である。

【0136】

50

一実施形態では、式（I）の化合物は、
【化13】

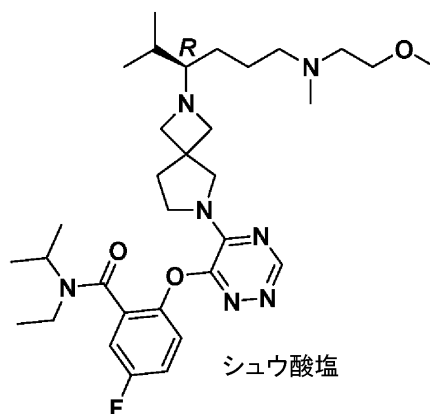


10

である。

【0137】

一実施形態では、式（I）の化合物は、
【化14】



20

30

である。

【0138】

一実施形態では、本発明は、一般反応スキームに定義される式（I）のサブグループに関する。

【0139】

一実施形態では、式（I）の化合物は、例示される化合物のいずれか、その互変異性体及び立体異性体形態並びにその遊離塩基、任意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。

【0140】

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ものと見なされる。

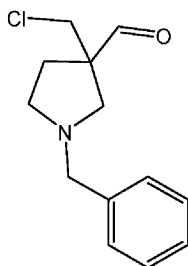
【0141】

別の実施形態では、本発明は、中間体

40

50

【化 15】

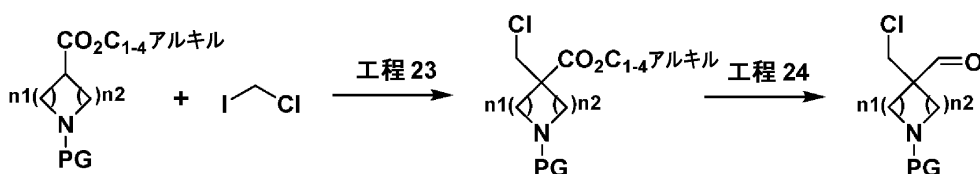


、その互変異性体及び立体異性体形態並びに任意のその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関する。

【0142】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、中間体を調製するためのプロセスに関する。

【化 16】



式中、PGは、ベンジルなどの好適な保護基であり、

n1及びn2は、式(I)に関して定義された通りであり、

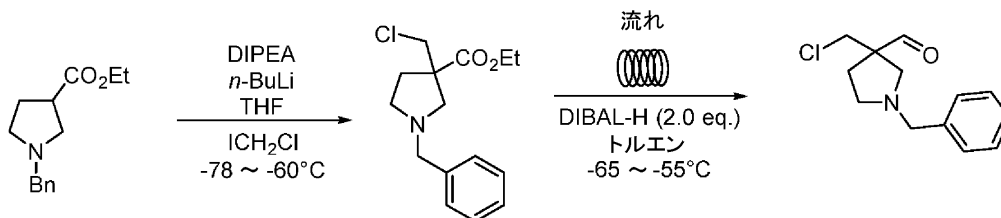
工程23：例えばTHFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA及びn-BuLiなどの好適な塩基の存在下、例えば -78°C ～ -25°C などの好適な温度において、

工程24：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えばDIBAL-Hなどの好適な還元剤の存在下、例えば -55°C ～ -65°C などの好適な温度において、好適なフローケミストリーシステム中で実施される。

【0143】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、中間体を調製するためのプロセスに関する。

【化 17】



第1の反応は、例えば、THFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA及びn-BuLiなどの好適な塩基の存在下、例えば -78°C ～ -25°C などの好適な温度であり、

続いて、反応は、例えば、トルエンなどの好適な溶媒中、例えばDIBAL-Hなどの好適な還元剤の存在下、例えば -55°C ～ -65°C などの好適な温度において、好適なフローケミストリーシステム中で実施される。

【0144】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、中間体を調製するためのプロセスに関する。

10

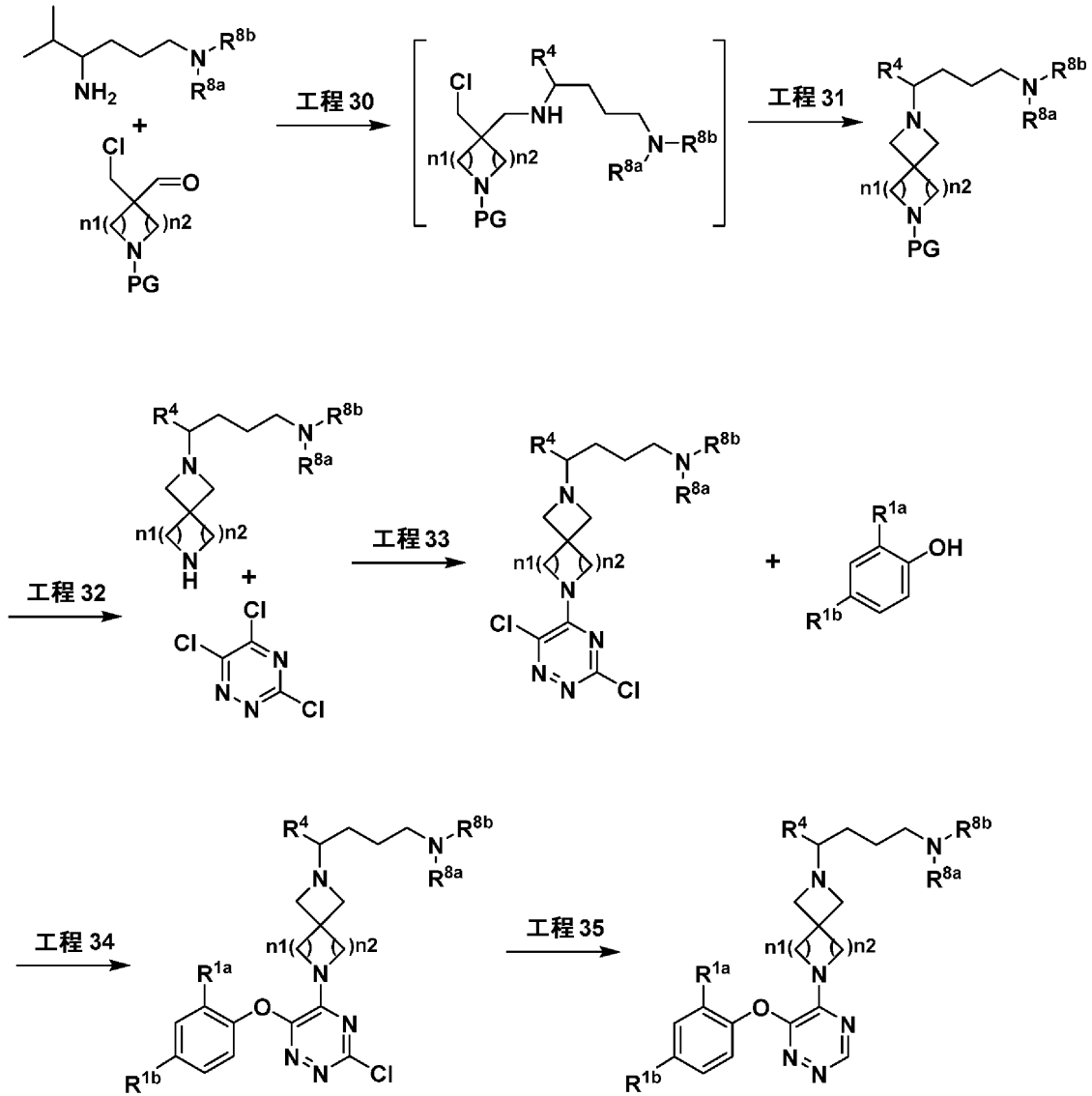
20

30

40

50

【化 1 8】



P G は、ベンジルなどの好適な保護基であり、
他の変数は、式 (I) に関して定義された通りである。

【 0 1 4 5】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、中間体を調製するためのプロセスに関する。

10

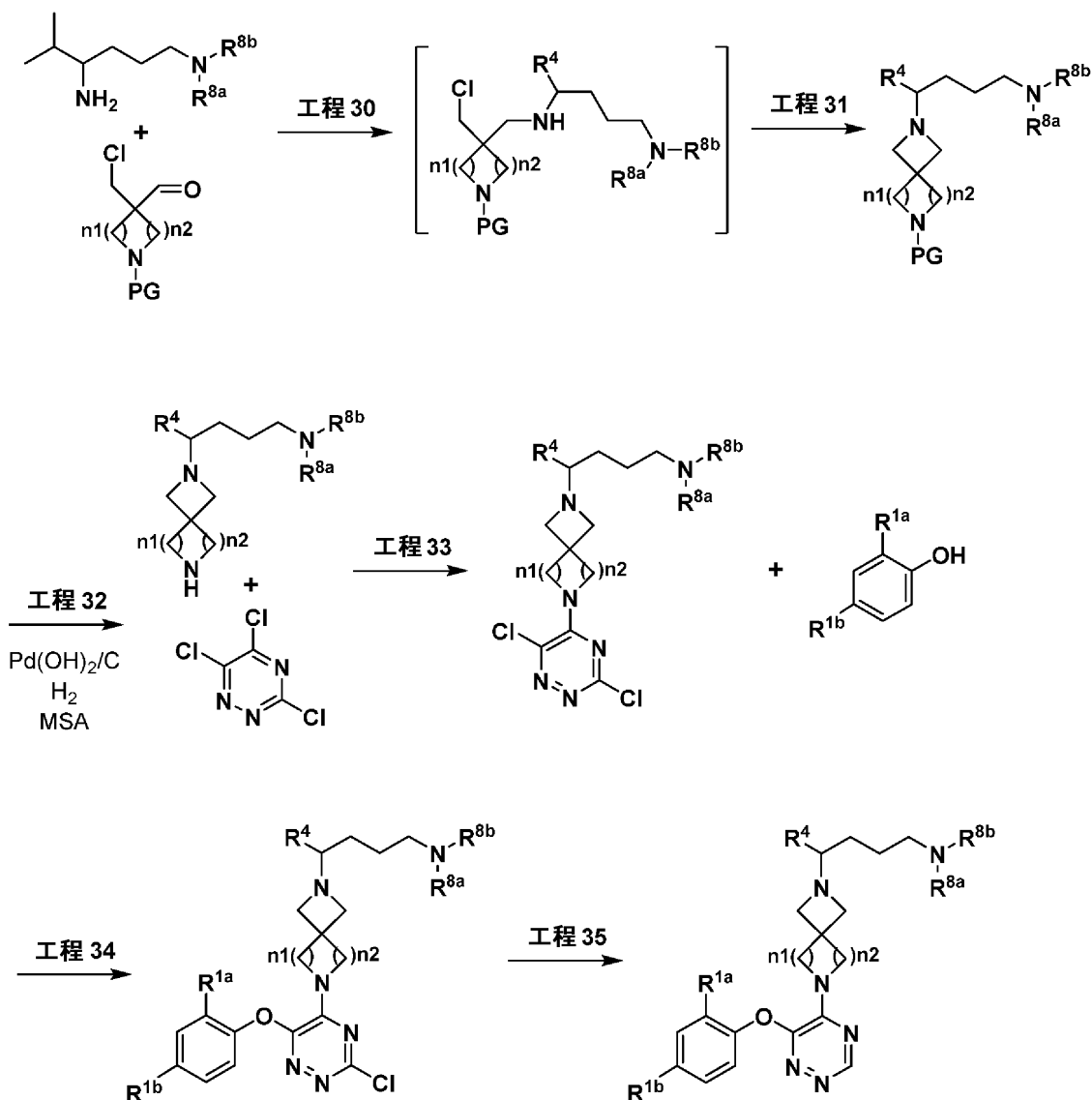
20

30

40

50

【化 19】



PG は、ベンジルなどの好適な保護基であり、

他の変数は、式 (I) に関して定義された通りであり、

工程 30：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えば $NaBH(OAc)_3$ などの好適な還元剤の存在下、例えば TEA などの好適な塩基の存在下、例えば $5^\circ C \sim 30^\circ C$ などの好適な温度において、

工程 31：例えば H_2O などの好適な溶媒中、例えば K_2HPO_4 などの好適な塩基の存在下、例えば $50^\circ C \sim 55^\circ C$ などの好適な温度において、

工程 32：EtOH などの好適な溶媒中、MSA の存在下、水酸化パラジウム炭素の存在下、例えば $0.27 \sim 0.40 MPa$ などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば $-5^\circ C \sim 45^\circ C$ などの好適な温度において、

工程 33：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば TEA などの好適な塩基の存在下、例えば $-50^\circ C \sim -40^\circ C$ などの好適な温度において、

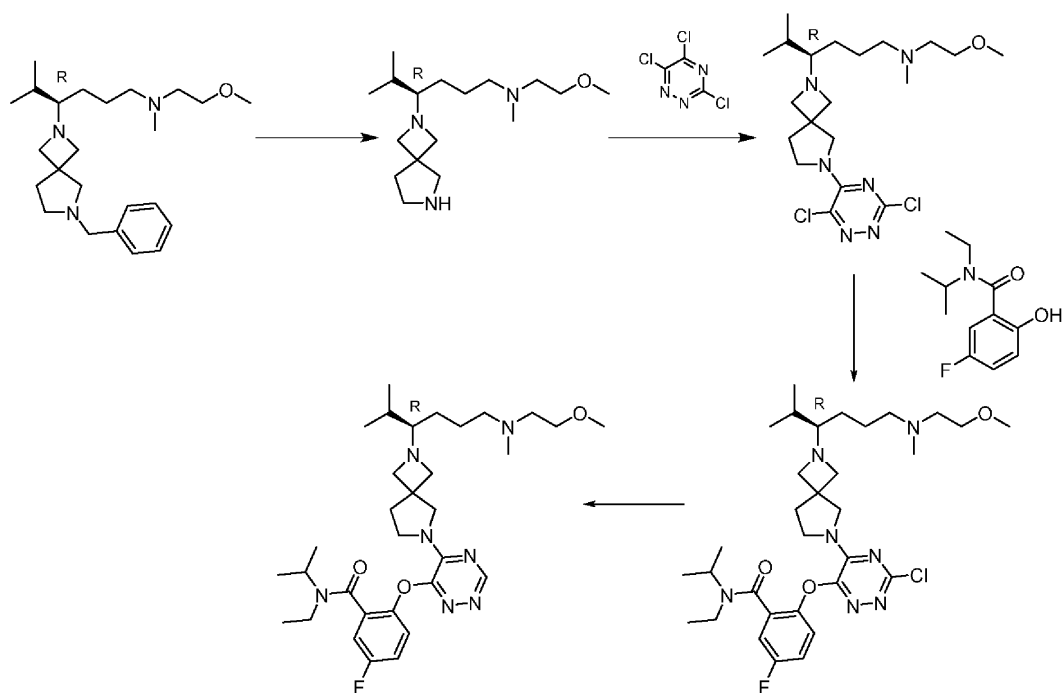
工程 34：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば TMG などの好適な塩基の存在下、例えば $20^\circ C \sim 30^\circ C$ などの好適な温度において、

工程 35：MeOH などの好適な溶媒中、例えばパラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば $0.20 \sim 0.30 MPa$ などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば $20^\circ C \sim 30^\circ C$ などの好適な温度において。

【 0 1 4 6 】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

【化 2 0】



【 0 1 4 7 】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

10

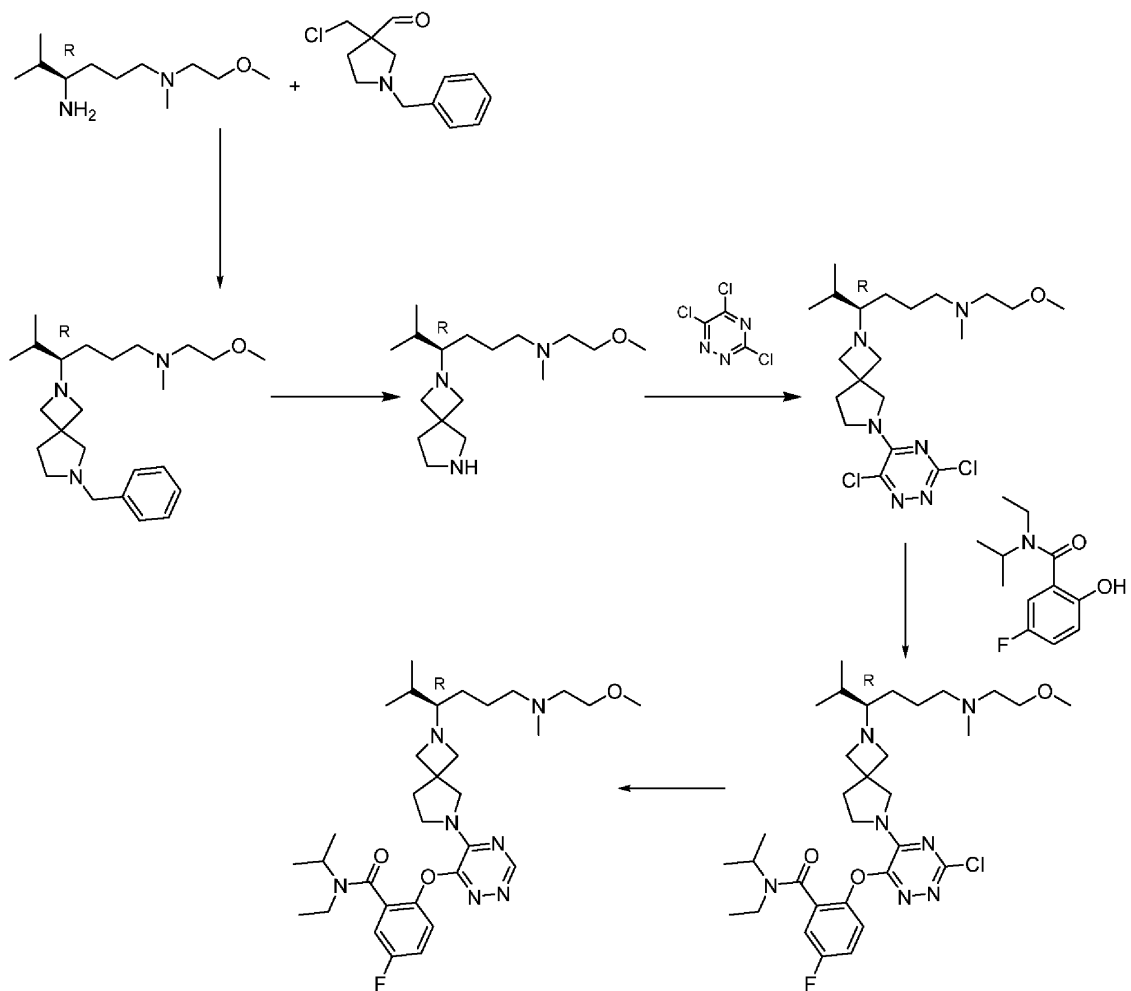
20

30

40

50

【化 2 1】



【 0 1 4 8 】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

10

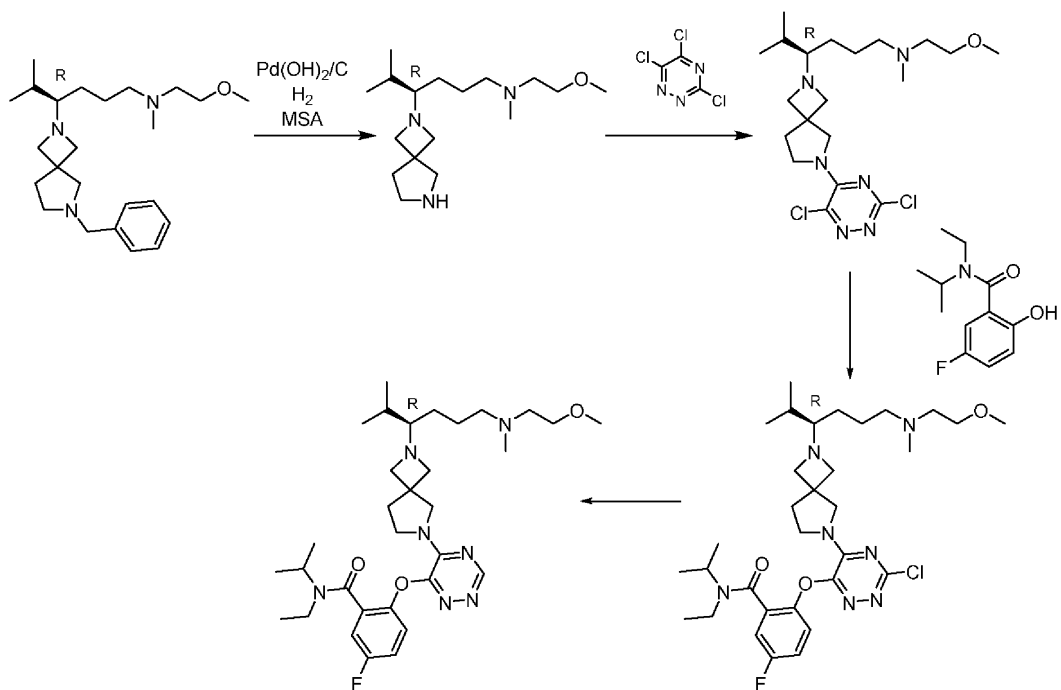
20

30

40

50

【化 2 2】



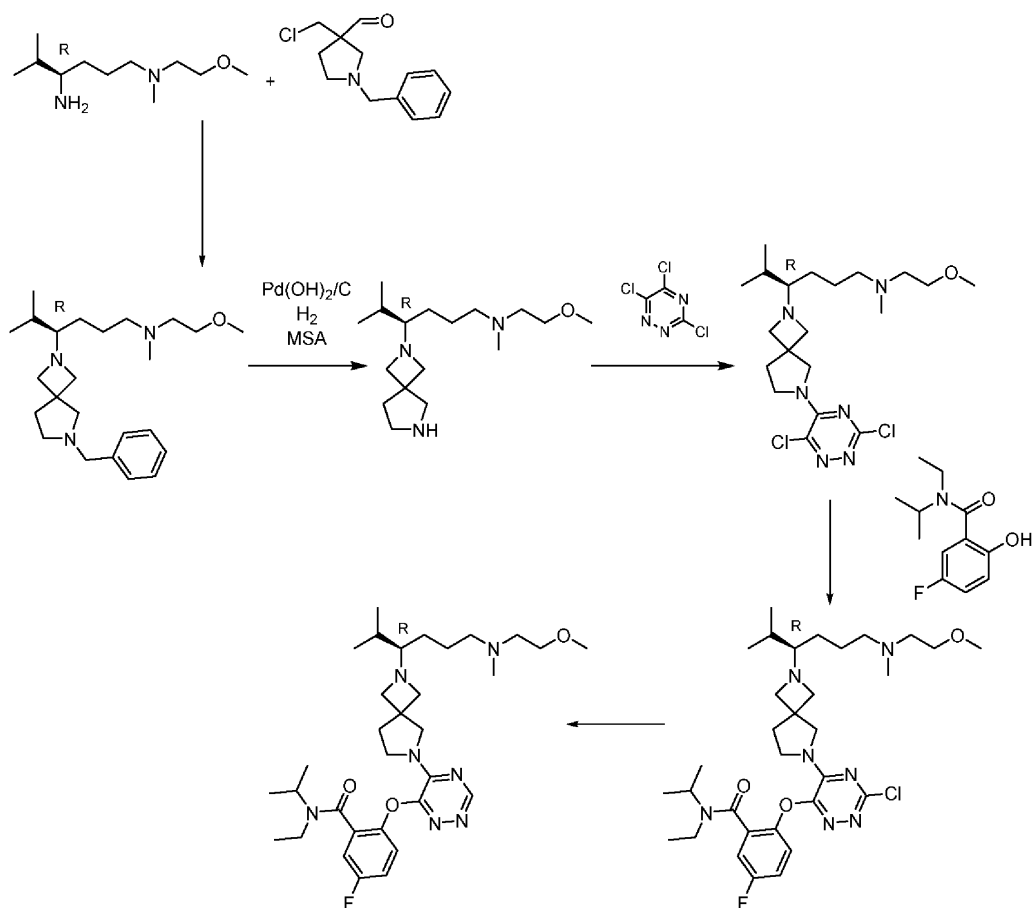
10

20

【 0 1 4 9】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

【化 2 3】



30

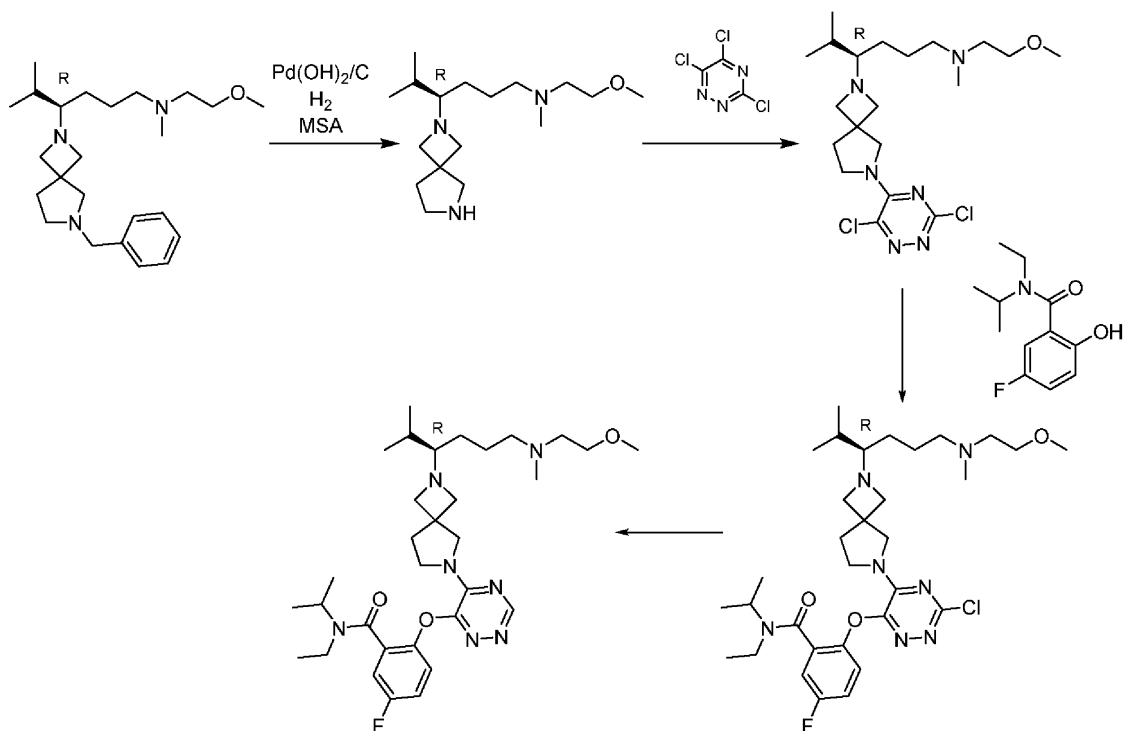
40

50

【 0 1 5 0 】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

【 化 2 4 】



第 1 の工程では、E t O H などの好適な溶媒中で M S A の存在下、水酸化パラジウム炭素の存在下、例えば 0 . 2 7 ~ 0 . 4 0 M P a などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば - 5 ° C ~ 4 5 ° C などの好適な温度において、

次の工程では、2 - メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば T E A などの好適な塩基の存在下、例えば - 5 0 ° C ~ - 4 0 ° C などの好適な温度において、

次の工程では、2 - メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば T M G などの好適な塩基の存在下、例えば 2 0 ° C ~ 3 0 ° C などの好適な温度において、

次の工程では、M e O H などの好適な溶媒中、例えばパラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば 0 . 2 0 ~ 0 . 3 0 M P a などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば 2 0 ° C ~ 3 0 ° C などの好適な温度において。

【 0 1 5 1 】

別の実施形態では、本発明は、以下の工程を含む、化合物を調製するためのプロセスに関する。

10

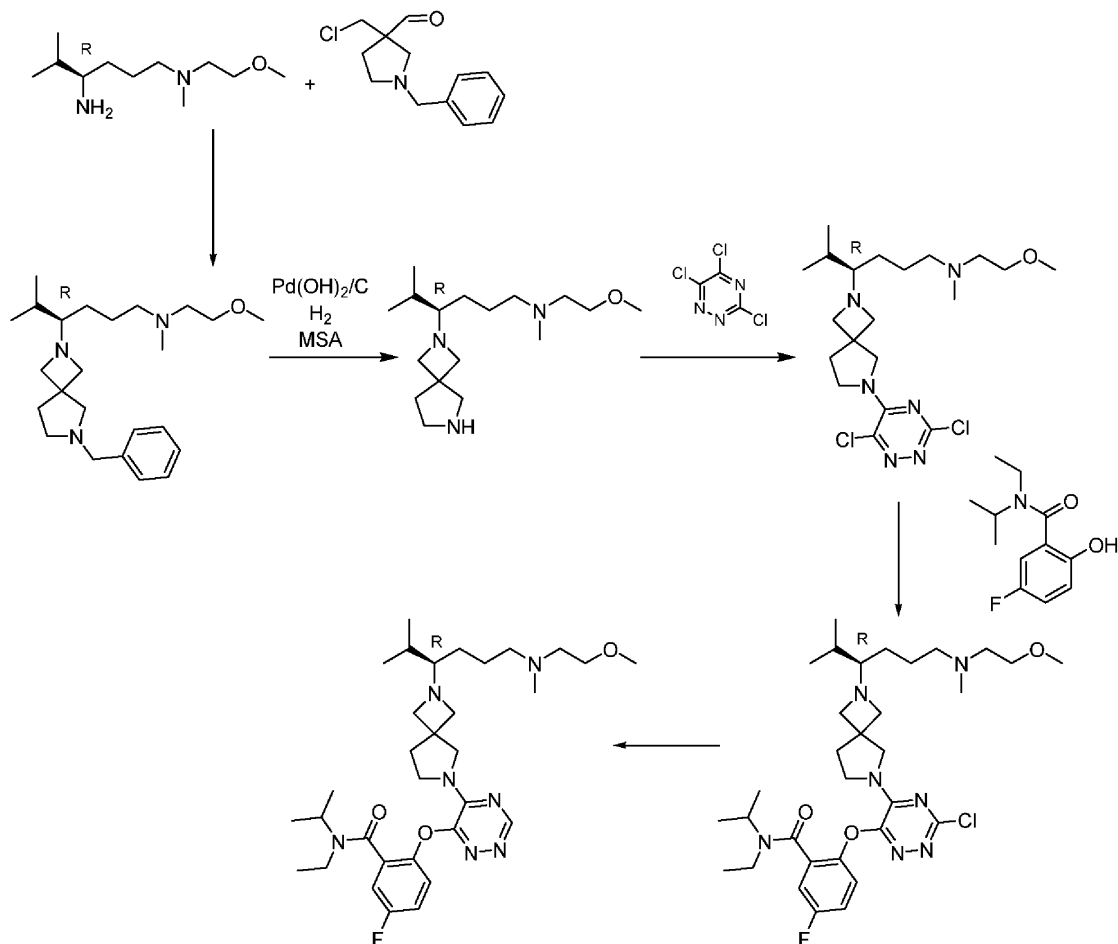
20

30

40

50

【化 2 5】



第1の工程では、最初に例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えば $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの好適な還元剤の存在下、例えばTEAなどの好適な塩基の存在下、例えば $5^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ などの好適な温度であり、続いて例えば H_2O などの好適な溶媒中、例えば K_2HPO_4 などの好適な塩基の存在下、例えば $50^\circ\text{C} \sim 55^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、次の工程では、EtOHなどの好適な溶媒中でMSAの存在下、水酸化パラジウム炭素の存在下、例えば $0.27 \sim 0.40 \text{ MPa}$ などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば $-5^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、次の工程では、2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えばTEAなどの好適な塩基の存在下、例えば $-50^\circ\text{C} \sim -40^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、次の工程では、2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えばTMGなどの好適な塩基の存在下、例えば $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、次の工程では、MeOHなどの好適な溶媒中、例えばパラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば $0.20 \sim 0.30 \text{ MPa}$ などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ などの好適な温度において。

【0152】

式(I)の化合物の調製方法

この項では、全ての他の項と同様に、文脈上別段の指示がある場合を除き、式(I)への言及には、本明細書に定義される全ての他のサブグループ及びこれらの例も含まれる。

【0153】

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た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意図したものに過ぎず、決して本発明を限定することを意図したものではない。

【0154】

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した反応手順で調製することもできる。

【0155】

当業者は、スキームに記載した反応において、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、従来の保護基（PG）を標準的な技法に従って使用することができる。保護基は、当技術分野において公知の方法を用いて、その後の都合のよい段階で除去され得る。

10

【0156】

当業者は、スキームに記載した反応において、例えばN₂ガス雰囲気下などの不活性雰囲気下で反応を行うことが望ましいか又は必要である場合があることを理解するであろう。

【0157】

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、カラムクロマトグラフィー、抽出などを指す）前に反応混合物を冷却することが必要な場合があることは、当業者に明らかであろう。

【0158】

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当業者は理解するであろう。いくつかの反応では、全反応時間を短縮するために、通常加熱に代えてマイクロ波加熱を使用し得る。

20

【0159】

当業者は、式（I）の所望の化合物を、下記のスキームで示した化学反応の別の順序によって得ることも可能であることを理解するであろう。

【0160】

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、当業者に周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。本明細書に記載される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することができる。本明細書に記載される中間体及び化合物を、当技術分野で公知の分割手順に従い、互いに分離することが可能な互変異性体及び立体異性体形態の混合物の形態で合成し得る。

30

【0161】

全般的な合成スキーム

一般的スキームで用いられる全ての略語は、実施例の部の表中で定義される通りである。変数は、範囲内で定義される通りであるか、又は一般的スキームで具体的に定義される通りである。

【0162】

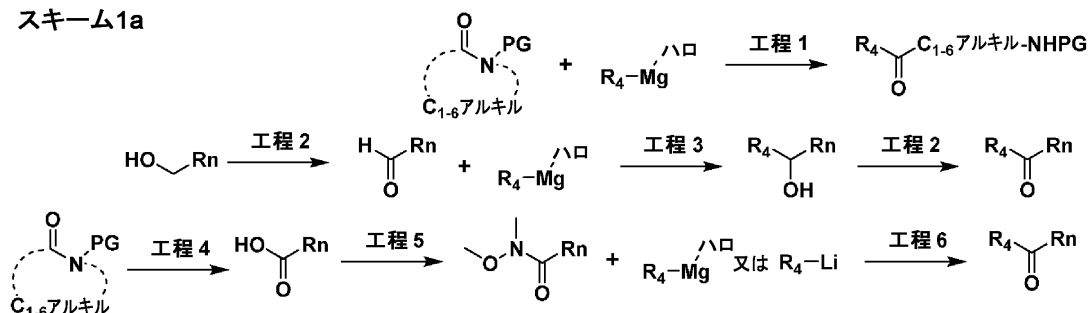
A部）スキーム1a、1b、1c、2a、2b及び3

【化26】

Rn = C₁₋₆アルキル-NR^{8a}PG又はC₁₋₆アルキル-OPG又はC₁₋₆アルキル-C(=O)OR^{8a}, PG = 保護基

40

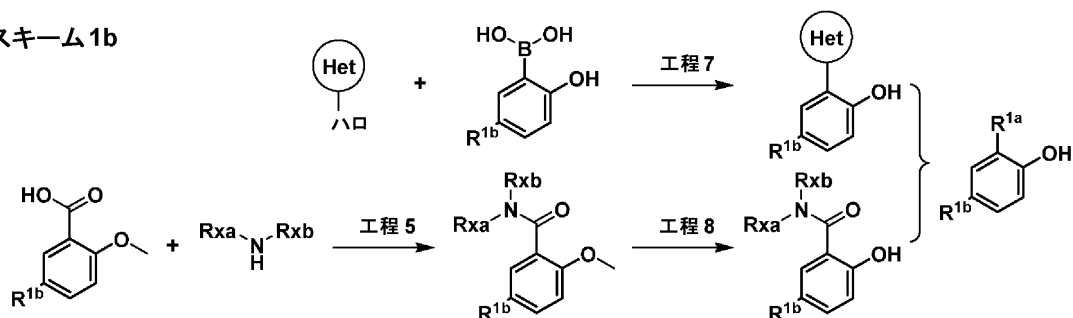
スキーム1a



50

【化 2 7】

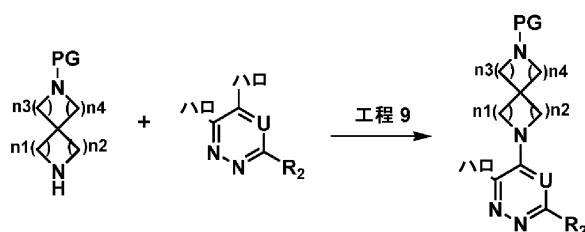
スキーム 1b



10

【化 2 8】

スキーム 1c



20

【0163】

スキーム 1 a、1 b 及び 1 c では、以下の反応条件が適用される：

工程 1：例えば THF などの好適な溶媒中、例えば TMEDA などの好適な塩基及び例えばイソプロピルマグネシウムブロミドなどの好適な有機金属試薬の存在下、例えば -70℃ などの好適な温度において、

工程 2：例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば DMP などの好適な酸化試薬の存在下、例えば 0℃～RT などの好適な温度において、

工程 3：例えば THF などの好適な溶媒中、例えばイソプロピルマグネシウムブロミドなどの好適な有機金属試薬の存在下、例えば -20℃～RT などの好適な温度において、

工程 4：例えば THF 及び H₂O などの好適な溶媒中、例えば NaOH などの好適な塩基の存在下、例えば 80℃ などの好適な温度において、

30

工程 5：例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば NMM などの好適な塩基の存在下、例えば EDCI 及び HOBt などの好適なアミド縮合試薬の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 6：例えば THF などの好適な溶媒中、例えばイソプロピルリチウムなどの好適な有機金属試薬の存在下、例えば -70℃ などの好適な温度において、

工程 7：例えば 1, 4-ジオキサン及び H₂O などの好適な溶媒中、例えば Na₂CO₃ などの好適な塩基の存在下、例えば Pd(dppf)Cl₂ などの好適な有機金属触媒の存在下、例えば 90℃ などの好適な温度において、

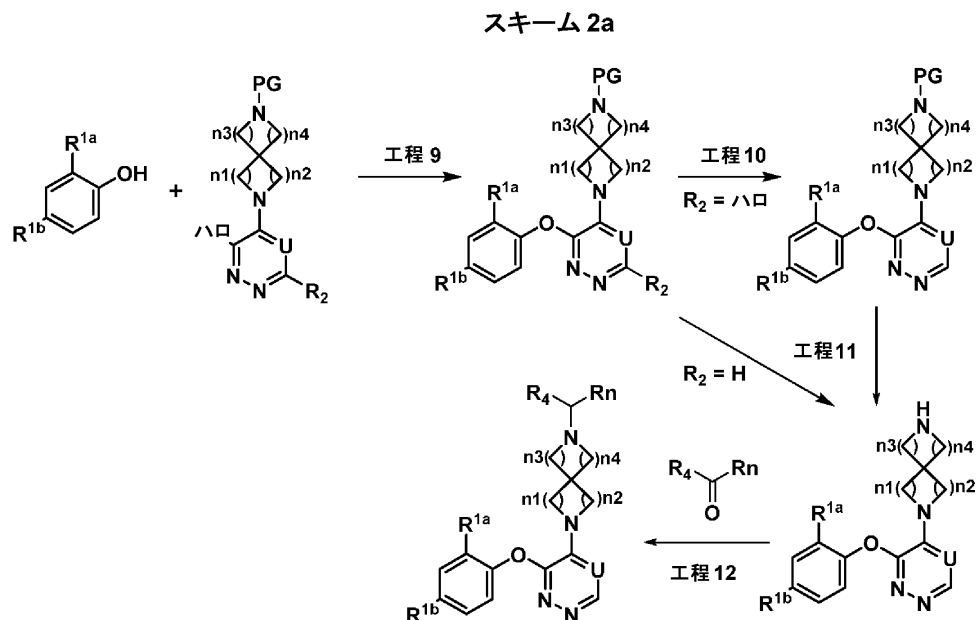
工程 8：例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば BBr₃ などの好適なルイス酸の存在下、例えば 0℃～RT などの好適な温度において、

40

工程 9：例えば DCM、THF 又は DMF などの好適な溶媒中、例えば TEA、DBU 又は K₂CO₃ などの好適な塩基の存在下、例えば -78℃～40℃、具体的には 0℃～RT などの好適な温度において。

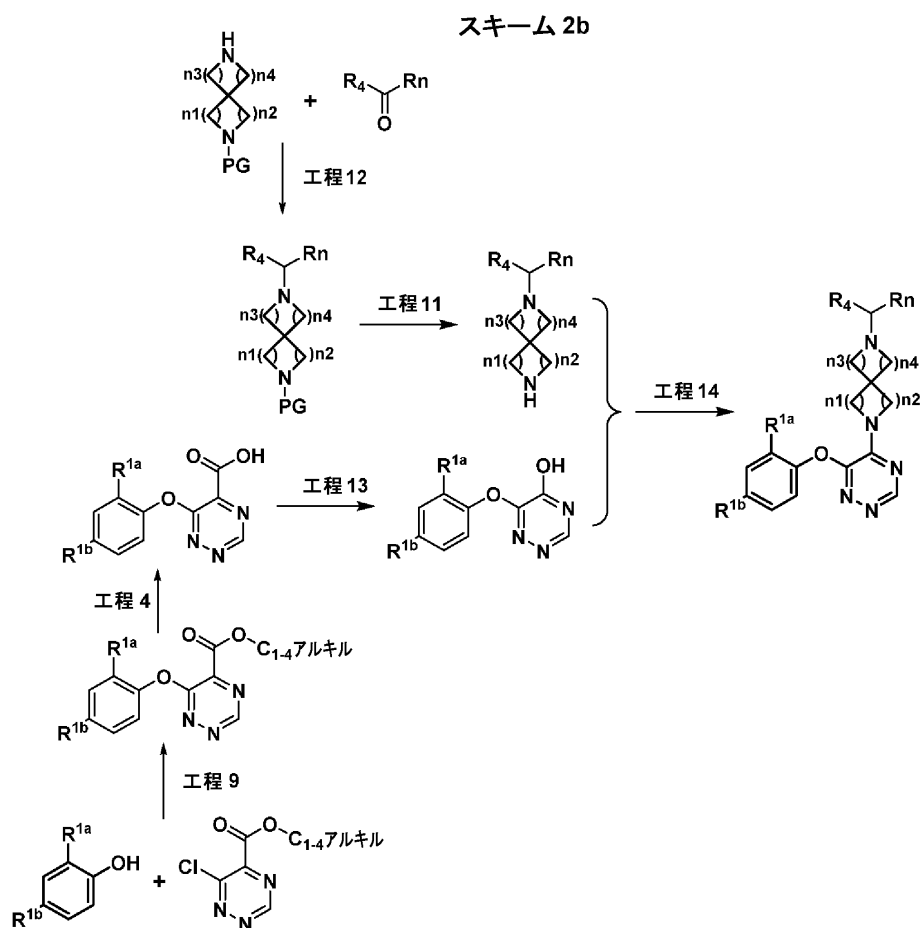
50

【化 2 9】



10

【化 3 0】



30

40

【0164】

スキーム 2 a 及び 2 b では、以下の反応条件が適用される：

工程 9：スキーム 1 の工程 9 を参照されたい、

工程 10：例えば T H F などの好適な溶媒中、任意選択的に、例えば T E A などの好適な

50

塩基の存在下、例えば H_2 などの好適な還元試薬の存在下、例えば Pd/C などの好適な触媒の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

代わりに、例えば THF などの好適な溶媒中、例えば $Pd(dppf)Cl_2/DCM$ 錯体などの好適な触媒、 $NaBH_4$ などの好適な還元剤、例えば $TMEDA$ などの好適な塩基の存在下、 RT などの好適な温度において、

工程 11：N 脱保護のために、例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば TFA などの好適な酸の存在下、例えば RT などの好適な温度において、O 脱保護のために、例えば $MeOH$ などの好適な溶媒中、例えば 4-メチルベンゼンスルホン酸などの好適な酸の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 12：例えば $MeOH$ などの好適な溶媒中、例えば $NaBH_3CN$ などの好適な還元試薬の存在下、任意選択的に、例えば $ZnCl_2$ などの好適なルイス酸の存在下、例えば $80^\circ C$ などの好適な温度において、

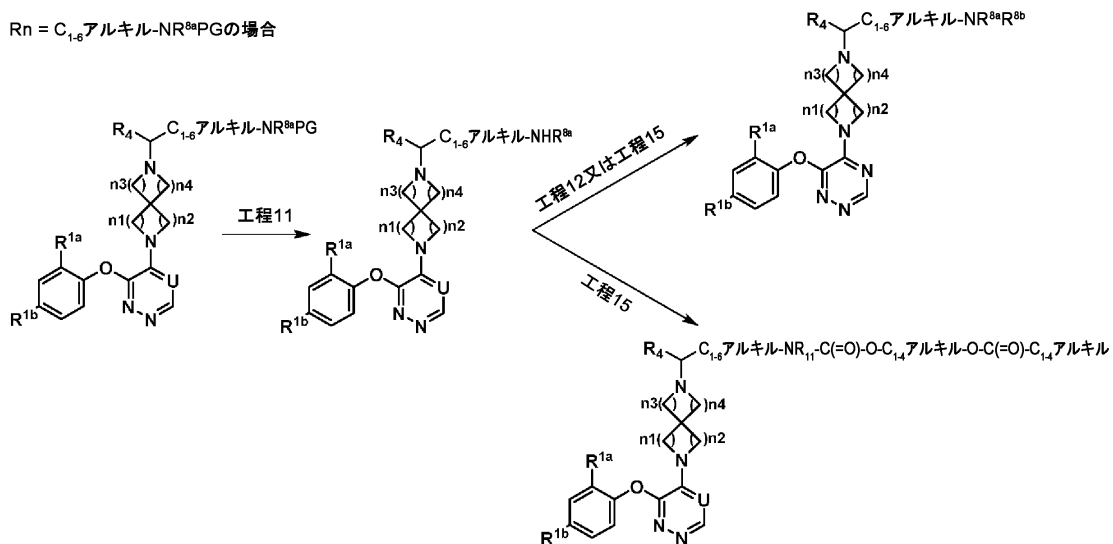
工程 13：例えば DCE などの好適な溶媒中、例えば 1,3-ジブロモ-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオンなどの好適な臭素化試薬の存在下、例えば $Ag(Phen)_2OTf$ などの好適な有機金属触媒の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 14：例えば DCM などの好適な溶媒中、 DMF の存在下、例えば塩化オキサリルなどの好適な塩素化試薬の存在下、例えば RT などの好適な温度において。

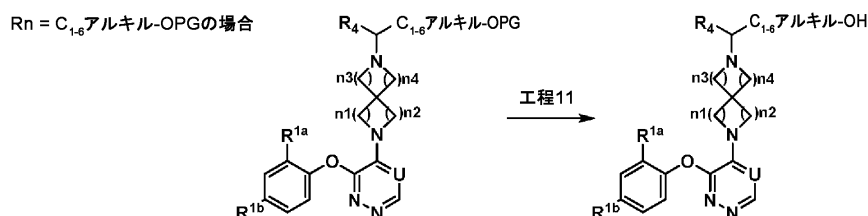
【化 3 1】

スキーム 3

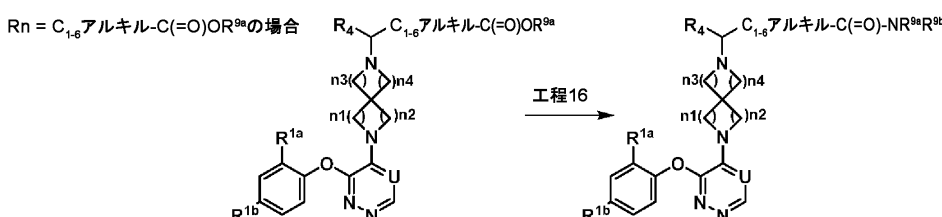
$R_n = C_{1-6}$ アルキル- $NR^{9a}PG$ の場合



$R_n = C_{1-6}$ アルキル-OPG の場合



$R_n = C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)OR^{9a}$ の場合



【0165】

スキーム 3 では、以下の反応条件が適用される：

10

20

30

40

50

工程 11～12：スキーム 2 の工程 11～12 を参照されたい、

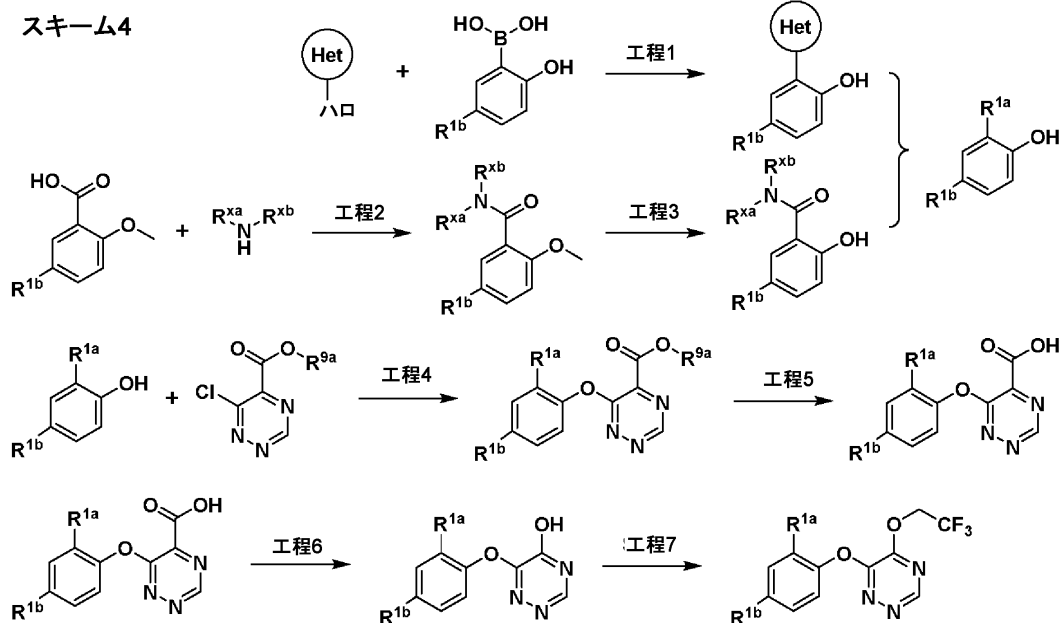
工程 15：例えば DMF などの好適な溶媒中、例えば Cs_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えば 80℃ などの好適な温度において、

工程 16：例えば 1, 4-ジオキサンなどの好適な溶媒中、例えばアンモニアなどの好適な塩基の存在下、例えば 40℃ などの好適な温度において。

【0166】

B 部) スキーム 4、5、6、7、8、9、10、11 及び 12

【化 32】



【0167】

スキーム 4 では、以下の反応条件が適用される：

工程 1：例えば 1, 4-ジオキサン及び H_2O などの好適な溶媒中、例えば Na_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えば $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などの好適な有機金属触媒の存在下、例えば 90℃ などの好適な温度において、

工程 2：例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば DIEA などの好適な塩基の存在下、例えば HATU などの好適なアミド縮合試薬の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 3：例えば DCM などの好適な溶媒中、例えば BBr_3 などの好適なルイス酸の存在下、例えば $-78^\circ\text{C} \sim \text{RT}$ などの好適な温度において、

工程 4：例えば DCM、THF 又は DMF などの好適な溶媒中、例えば TEA、DBU 又は K_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えば $-78^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 、具体的には $0^\circ\text{C} \sim \text{RT}$ などの好適な温度において。

工程 5：例えば THF 及び H_2O などの好適な溶媒中、例えば $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ などの好適な塩基の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 6：例えば DCE などの好適な溶媒中、例えば 1, 3-ジブromo-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオンなどの好適な臭素化試薬の存在下、例えば $\text{Ag}(\text{Phen})_2\text{OTf}$ などの好適な有機金属触媒の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 7：溶媒として 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール の存在下、1, 3-ジブromo-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオンなどの好適な臭素化試薬の存在下、例えば RT などの好適な温度において。

10

20

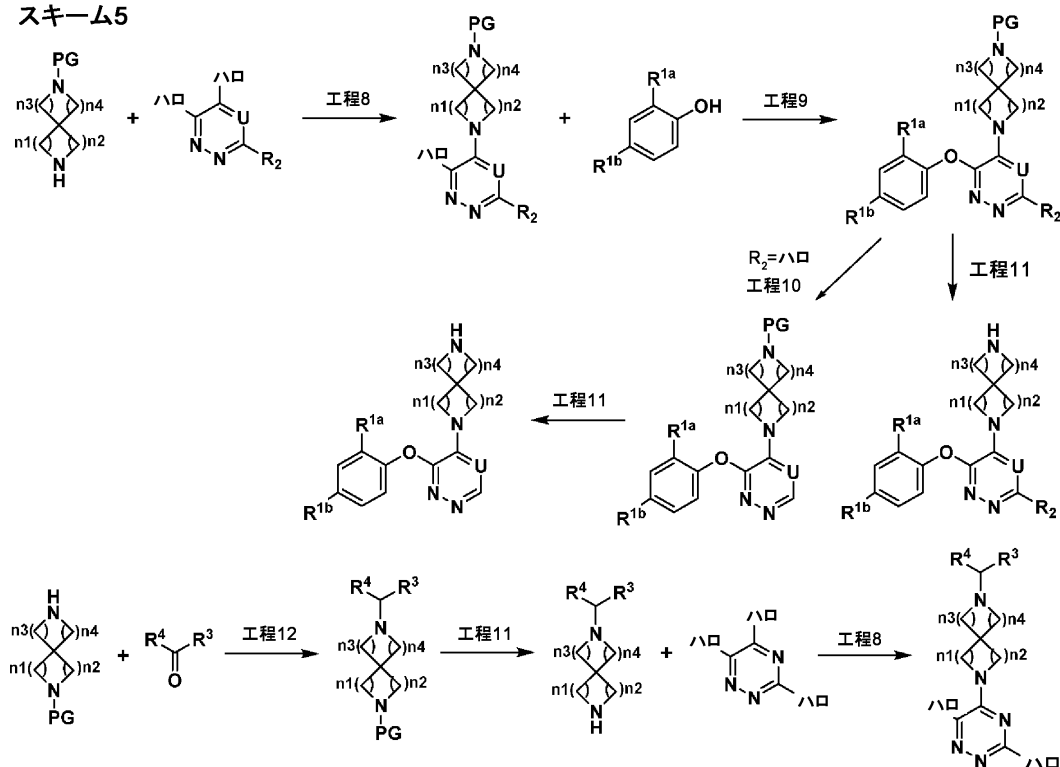
30

40

50

【化 3 3】

スキーム5



【0168】

スキーム5では、以下の反応条件が適用される：

工程8：例えばDCM、THF又はDMFなどの好適な溶媒中、例えばTEA、DBU又はK₂CO₃などの好適な塩基の存在下、例えば-78℃～40℃、具体的には0℃～RTなどの好適な温度において。

工程9：例えばDCM、THF又はDMFなどの好適な溶媒中、例えばTEA、DBU又はK₂CO₃などの好適な塩基の存在下、例えば-78℃～40℃、具体的には0℃～RTなどの好適な温度において。

工程10：H₂雰囲気下、例えばMeOHなどの好適な溶媒中、例えばPd/Cとしての好適な有機金属触媒及び例えばTEAとしての好適な塩基の存在下、例えばRTなどの好適な温度において、

工程11：PGがBocである場合、例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばTFAなどの好適な酸の存在下、例えばRTなどの好適な温度において。

10

20

30

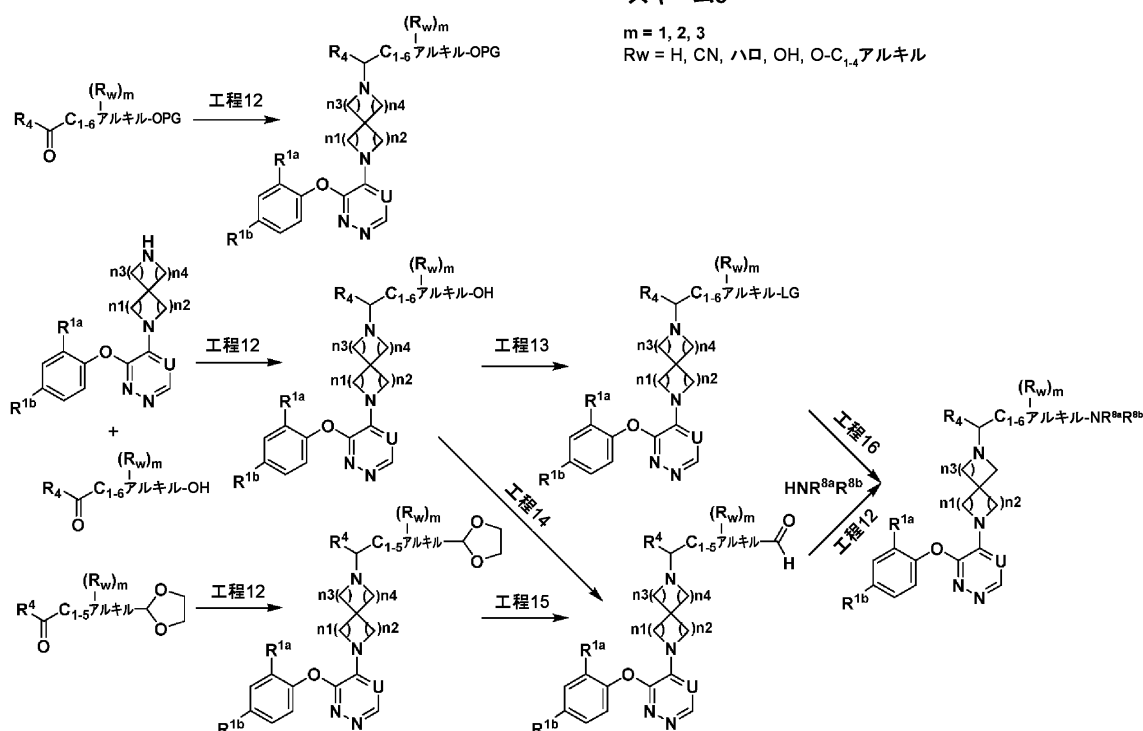
40

50

【化 3 4】

スキーム6

m = 1, 2, 3

R_w = H, CN, ハロ, OH, O-C₁₋₄アルキル

【0169】

スキーム6では、以下の反応条件が適用される：

工程12：例えばMeOHなどの好適な溶媒中、例えばNaBH₃CNなどの好適な還元剤の存在下、例えばZnCl₂などの好適なルイス酸又は例えばAcOHなどの酸の存在下又は不在下、例えばRT～80℃などの好適な温度での還元的アミノ化条件、

工程13：例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばTEAなどの好適な塩基の存在下、例えばMsClとしての好適な求電子剤の存在下、例えば0℃などの好適な温度において、

工程14：例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばDMPとしての好適な酸化剤の存在下、例えば0℃～RTなどの好適な温度において、

工程15：例えばACNなどの好適な溶媒中、例えばHClとしての好適な酸の存在下、例えば50℃などの好適な温度において、

工程16：例えばTHFなどの好適な溶媒中、例えばTEAとしての好適な塩基の存在下又は不在下、例えばRTなどの好適な温度において。

10

20

30

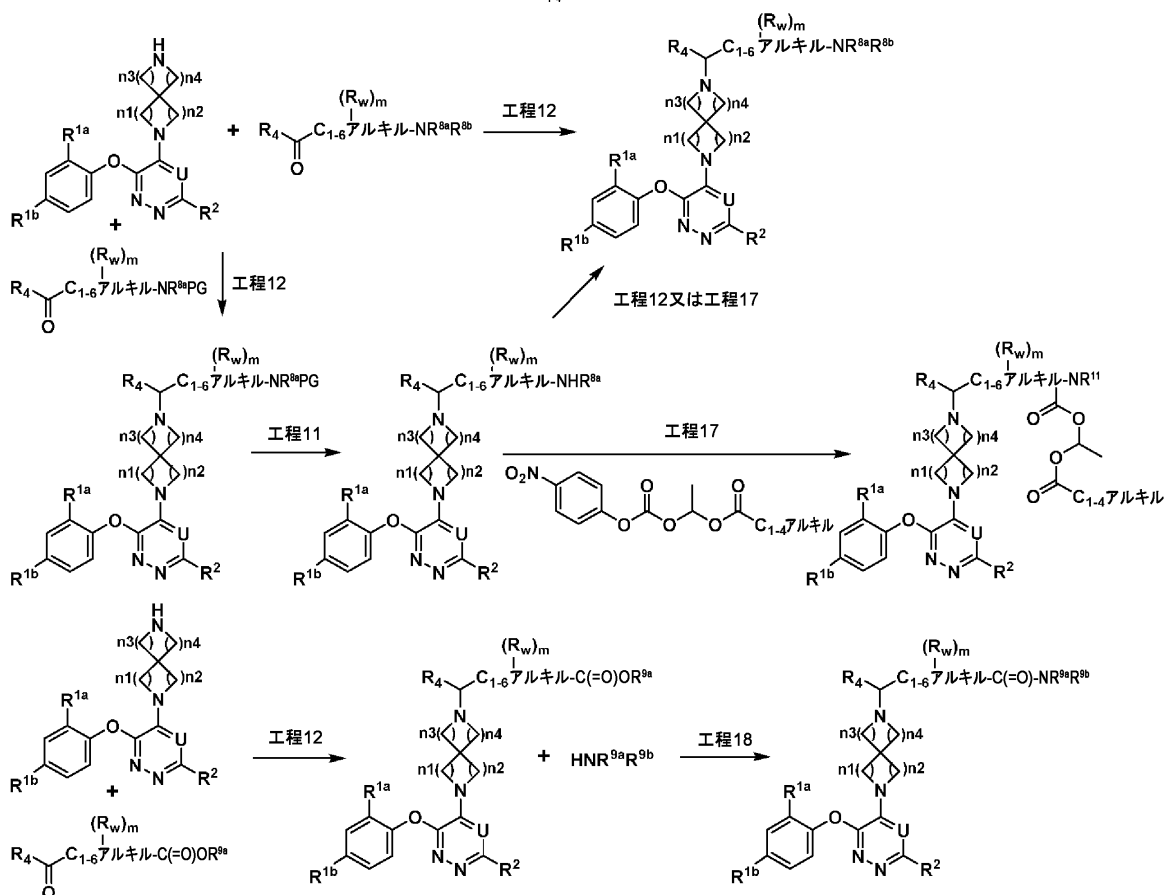
40

50

【化 3 5】

スキーム7

$m = 1, 2, 3$
 $R_w = H, CN, \text{ハロ}, OH, O-C_{1-4}\text{アルキル}$



【0170】

スキーム7では、以下の反応条件が適用される：

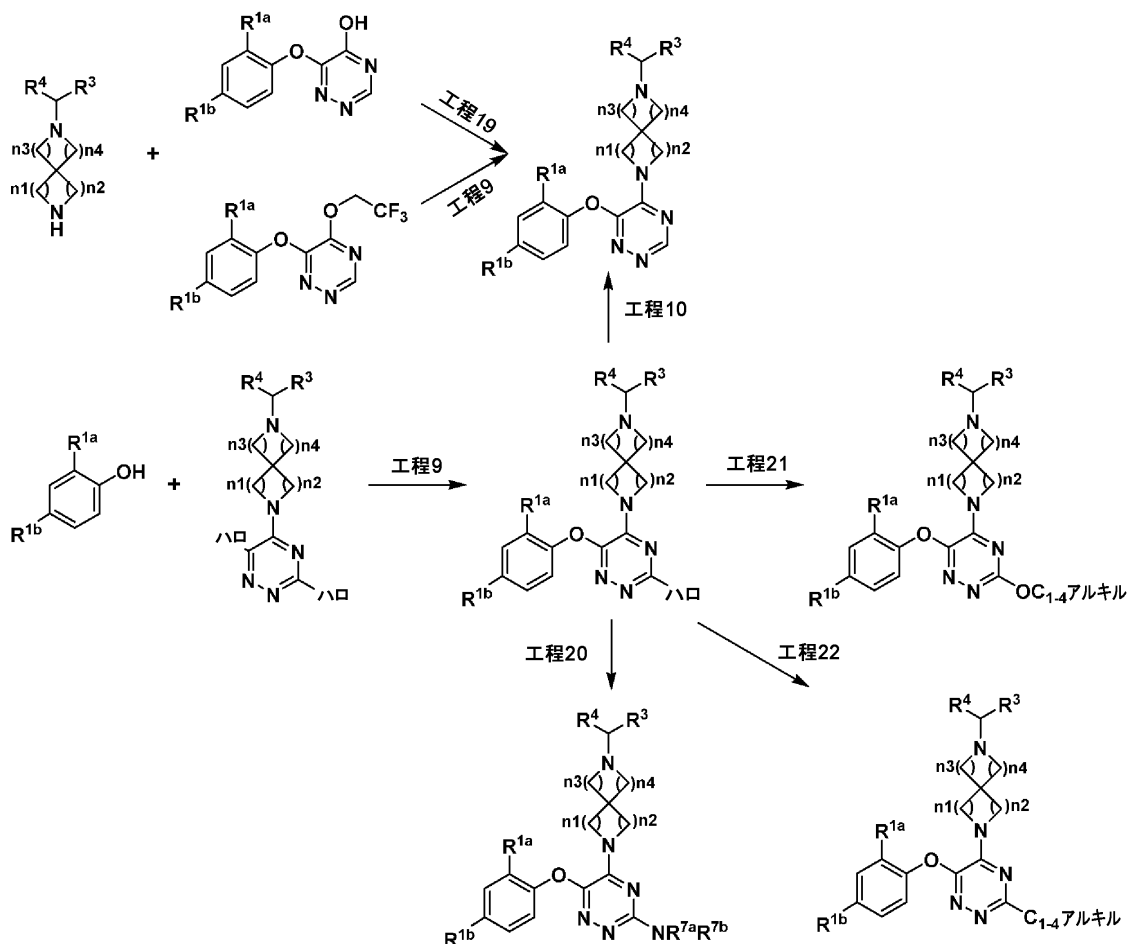
工程11：PGがBocである場合、例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばTFAなどの好適な酸の存在下、例えばRTなどの好適な温度において、

工程12：例えばMeOHなどの好適な溶媒中、例えばNaBH₃CNなどの好適な還元剤の存在下、例えばZnCl₂などの好適なルイス酸又は例えばAcOHなどの酸の存在下又は不在下、例えばRT～80℃などの好適な温度での還元的アミノ化条件、

工程17：例えばDCM又はDMFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA又はCs₂CO₃などの好適な塩基の存在下、例えばRT又は80℃などの好適な温度において、

工程18：1，4-ジオキサンに対するなどの好適な溶媒中、例えばアンモニアなどの好適な塩基の存在下、例えば40℃などの好適な温度において。

スキーム8



スキーム 8 では、以下の反応条件が適用される：

工程 9：例えば DCM、THF 又は DMF などの好適な溶媒中、例えば TEA、DBU 又は K_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えば $-78^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ 、具体的には $0^{\circ}C \sim RT$ などの好適な温度において。

工程 10: H₂ 雰囲気下、例えば MeOH などの好適な溶媒中、任意選択的に例えば TEA としての好適な塩基の存在下、例えば Pd/C としての好適な有機金属触媒の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 19：例えば DCM などの好適な溶媒中、DMF の存在下、例えば塩化オキサリルなどの好適な塩素化試薬の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

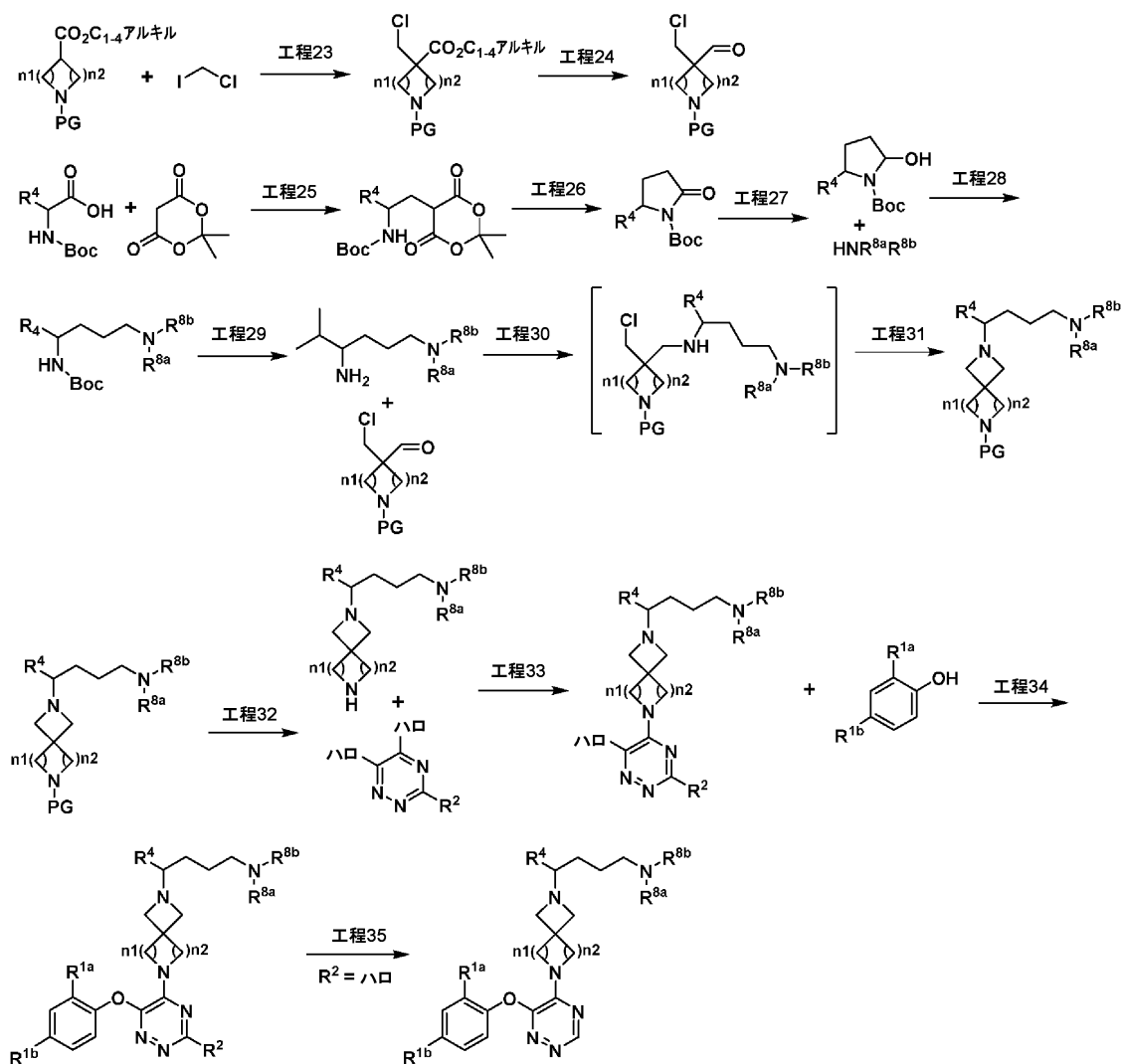
工程 20：例えば EtOH などの好適な溶媒中、好適な求核性アミンの存在下、例えば 90℃ などの好適な温度において、

工程 21：例えば MeOH などの好適な溶媒中、例えばジオキサン中 HCl などの好適な酸の存在下、例えば RT などの好適な温度において、

工程 22：例えば 1，4－ジオキサンなどの好適な溶媒中、例えば K_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などの好適な有機金属触媒の存在下、例えばトリメチルボロキシンなどの好適なホウ素試薬の存在下、例えば 110℃などの好適な温度において。

【化 3 7】

スキーム9



【0172】

スキーム9では、以下の反応条件が適用される：

工程23：例えばTHFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA及びn-BuLiなどの好適な塩基の存在下、例えば-78℃~-25℃などの好適な温度において、

工程24：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えばDIBAL-Hなどの好適な還元剤の存在下、例えば-65℃~-55℃などの好適な温度、好ましくは好適なフローケミストリーシステム中で実施され、

工程25：最初に、例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばDCCなどの好適な縮合剤の存在下、例えばDMAPなどの好適な塩基の存在下、例えば-10℃~10℃などの好適な温度において、続いて、例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばNaBH4などの好適な還元剤の存在下、例えばAcOHなどの好適な酸の存在下、例えば-10℃~0℃などの好適な温度において、

工程26：例えばトルエンなどの好適な溶媒中で加熱還流され、

工程27：例えば2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えばLiBH4などの好適な還元剤の存在下、例えば-5℃~5℃などの好適な温度において、

工程28：例えばDCMなどの好適な溶媒中、例えばNaBH(OAc)3などの好適な還元剤の存在下、例えば15℃~25℃などの好適な温度において、

工程29：例えばIPAなどの好適な溶媒中、HClに対するなどの好適な酸の存在下、

例えば 15℃～25℃などの好適な温度において、

工程 30：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えば $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの好適な還元剤の存在下、例えば TEA などの好適な塩基の存在下、例えば 5℃～30℃などの好適な温度において、

工程 31：例えば H_2O などの好適な溶媒中、例えば K_2HPO_4 などの好適な塩基の存在下、例えば 50℃～55℃などの好適な温度において、

工程 32：PGがBnである場合、EtOHなどの好適な溶媒中、例えばMSAなどの好適な酸の存在下、例えば水酸化パラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば 0.27～0.40 MPa などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば -5℃～45℃などの好適な温度において、

工程 33：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば TEA などの好適な塩基の存在下、例えば -50℃～-40℃などの好適な温度において、

工程 34：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば TMG などの好適な塩基の存在下、例えば 20℃～30℃などの好適な温度において、

工程 35：MeOHなどの好適な溶媒中、例えばパラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば 0.20～0.30 MPa などの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば 20℃～30℃などの好適な温度において、

代わりに、例えばテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えば 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体などの好適な触媒、水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤、例えば N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンなどの好適な塩基の存在下、室温などの好適な温度において。

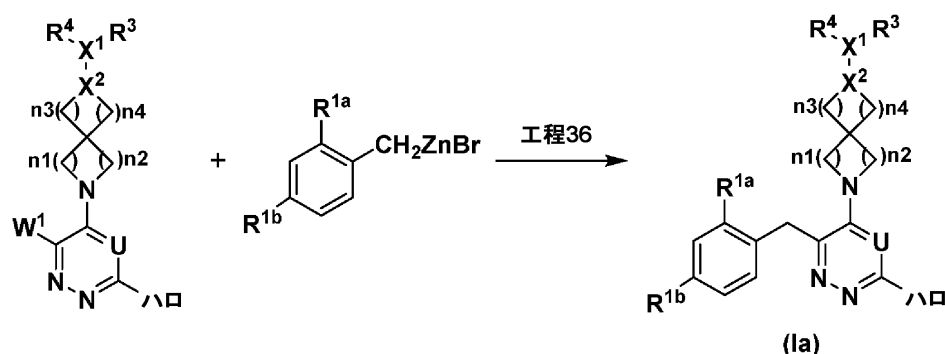
【0173】

スキーム 10

一般に、本明細書では式 (Ia) の化合物と称される、式中、 Y^1 が $-\text{CH}_2-$ に限定され、 R^2 が W^1 に限定される式 (I) の化合物は、以下の反応スキーム 10 に従って調製することができる。スキーム 10 では、 W^1 はクロロ、ブromo又はヨードを表し、他の全ての変数は本発明の範囲に基づいて定義される。

【化 38】

スキーム 10



【0174】

スキーム 10 では、以下の反応条件が適用される：

工程 36：例えばテトラヒドロフラン又はジオキサンなどの好適な溶媒中、酢酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)。又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの好適な触媒の存在下、60℃～100℃の範囲の好適な温度において。

【0175】

当業者は、化合物 (Ia) から出発すると、スキーム 5 の工程 10 並びにスキーム 8 の工程 20、21 及び 22 で報告されるものと類似する化学反応を実施することができることを理解するであろう。

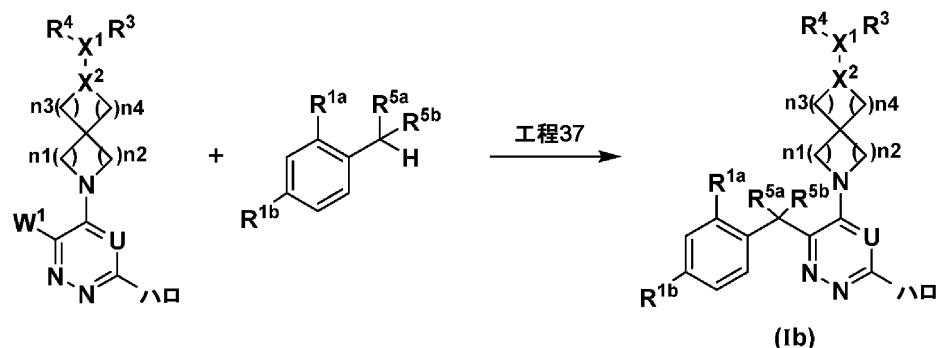
【0176】

スキーム11

一般に、本明細書では式(Ib)と称される、式中、 Y^1 が $-CR^{5a}R^{5b}-$ に限定され、 R^2 が W^1 に限定される式(I)の化合物は、以下の反応スキーム11に従って調製することができる。スキーム11では、 R^{5a} 及び R^{5b} のうち少なくとも一方が水素以外である。他の全ての可変要素は、本発明の範囲に従って定義される。

【化39】

スキーム11



10

【0177】

スキーム11では、以下の反応条件が適用される：

工程37：任意選択的にマイクロ波照射下、好ましくは密封条件下、例えばジオキサンなどの好適な溶媒中、例えばトリフェニルホスフィン又はトリシクロヘキシルホスフィンなどの好適なリガンドの存在下、酢酸パラジウム($Pd(OAc)_2$)などの好適な触媒の存在下、 $80^\circ C \sim 200^\circ C$ の範囲の好適な温度において。

20

【0178】

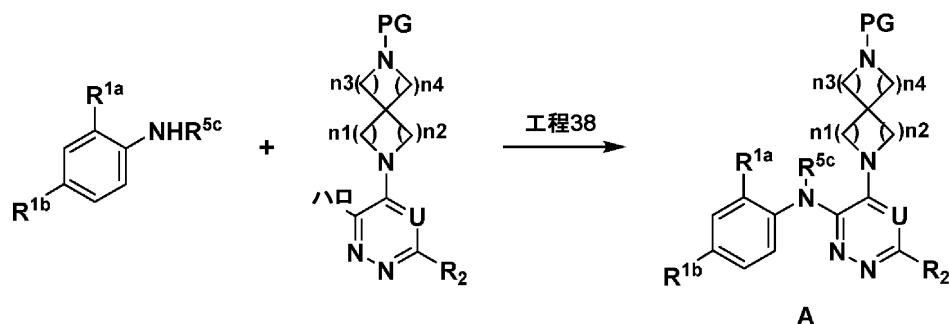
当業者は、化合物(Ib)から出発すると、スキーム5の工程10並びにスキーム8の工程20、21及び22で報告されるものと類似する化学反応を実施することができることを理解するであろう。

【0179】

スキーム12

【化40】

スキーム12



40

スキーム12では、以下の反応条件が適用される：

工程38：例えばDCM、THF又はDMFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA、 Cs_2CO_3 又はDBUなどの好適な塩基の存在下、例えばRT又は $80^\circ C$ などの好適な温度において、

代わりに、ジオキサン又はジオキサンと水との混合物などの好適な溶媒中、 Cs_2CO_3 又は Na_2CO_3 などの好適な塩基の存在下、例えばキサントホスなどの好適なリガンドの存在下、例えば Pd_2dba_3 などの好適な触媒の存在下、例えば $RT \sim 100^\circ C$ など

50

の好適な温度において。

【0180】

当業者は、中間体 A から出発すると、 Y^1 が O を表す場合に報告されるものと類似する化学反応を実施することができることを理解するであろう。

【0181】

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に使用され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 種以上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。具体的な置換方法としては、従来のアルキル化、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法が挙げられる。

【0182】

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は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーを伴う。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。

【0183】

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。

【0184】

薬効薬理

本発明の化合物は、メニンと MLL タンパク質及び発癌性 MLL 融合タンパク質との相互作用自体をブロックするか、又はインビゴで（より）活性な形態に代謝することができる（プロドラッグ）であることが判明した。従って、本発明の化合物及びこうした化合物を含む医薬組成物は、白血病、骨髄異形成症候群（MDS）及び骨髄増殖性新生物（MPN）を含むが、これらに限定されない癌並びに糖尿病などの疾患の治療又は予防、特に治療に有用であり得る。

【0185】

特に、本発明の化合物及びその医薬組成物は、癌の治療又は予防に有用であり得る。一実施形態によれば、本発明のメニン／MLL 阻害剤による治療から利益を得ることができる癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫又は固形腫瘍癌（例えば、前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、大腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫など）を含む。いくつかの実施形態では、白血病としては、急性白血病、慢性白血病、骨髄白血病、骨髄性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、T 細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）、大型顆粒リンパ球性白血病、毛様細胞白血病（HCL）、MLL 再構成白血病、MLL-PTD 白血病、MLL 増幅白血病、MLL 陽性白血病、HOX/MEIS1 遺伝子発現特性を示す白血病などが挙げられる。

【0186】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、骨髄異形成症候群（MDS）又は骨髄増殖性新生物（MPN）の治療又は予防に有用であり得る。

【0187】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、白血病、特にヌクレオフォスミン（NPM1）変異白血病、例えばNPM1cの治療又は予防に有用であり得る。

【0188】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、AML、具体的にはヌクレオフォスミン（NPM1）変異白血病（即ちNPM1^{mut}AML）、より具体的にはアブストラクトNPM1変異AMLの治療又は予防に有用であり得る。

10

【0189】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、MLL再構成白血病、具体的にはMLL再構成AML又はALLの治療又は予防に有用であり得る。

【0190】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、MLL遺伝子改変を含む白血病、具体的にはMLL遺伝子改変を含むAML又はALLの治療又は予防に有用であり得る。

【0191】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、Q.D.投薬（1日1回）に好適であり得る。

【0192】

具体的には、本発明の化合物及びその医薬組成物は、NPM1遺伝子変異及び／又は混合系統白血病遺伝子（MLL；MLL1；KMT2A）改変、混合系統白血病（MLL）、MLL関連白血病、MLL付随白血病、MLL陽性白血病、MLL誘導性白血病、再構成混合系統白血病、MLLに付随する白血病、再構成／改変若しくはMLL遺伝子の再構成／改変、急性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、インスリン抵抗性、糖尿病前症、糖尿病若しくは糖尿病リスク、高血糖症、11q23染色体上の染色体再構成、1型糖尿病、2型糖尿病を示す対象における血液癌の治療又は予防；膵臓細胞が膵島細胞であるβ細胞である場合の膵臓細胞の増殖の促進であって、β細胞の増殖は、β細胞生成又はインスリン生成の増加によって証明される、促進；並びにメニン-MLL相互作用の阻害であって、MLL融合タンパク質標的遺伝子がヒトにおけるHOX又はMEIS1である、阻害；に有用であり得る。

20

30

【0193】

従って、本発明は、薬剤として使用するための、式（I）の化合物、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。

【0194】

本発明は、薬剤を製造するための、式（I）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態若しくはその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物又は本発明の医薬組成物の使用にも関する。

【0195】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物におけるメニンとMLLタンパク質及び発癌性MLL融合タンパク質との相互作用に関連する障害の治療、予防、改善、制御又はリスクの低減に使用するための、式（I）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態、若しくはその薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物又は本発明の医薬組成物にも関し、その治療又は予防は、メニンとMLLタンパク質及び発癌性MLL融合タンパク質との相互作用をブロックすることによって影響を受けるか又は促進される。

40

【0196】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物におけるメニンとMLLタンパク質及び発癌性MLL融合タンパク質との相互作用に関連する障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減のための薬剤を製造するための、式（I）の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態、若しくはその薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物又は本発明の医薬組成物の使用

50

にも関し、その治療又は予防は、メニンとM L Lタンパク質及び発癌性M L L融合タンパク質との相互作用をブロックすることによって影響を受けるか又は促進される。

【0197】

本発明は、前述の疾患のいずれか1つの治療又は予防に使用するための、式(I)の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物にも関する。

【0198】

本発明は、前述の疾患のいずれか1つを治療又は予防することに使用するための、式(I)の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物にも関する。

【0199】

本発明は、前述の病態のいずれか1つを治療又は予防する薬剤を製造するための、式(I)の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用にも関する。

【0200】

前述の疾患のいずれか1つを治療又は予防するために、本発明の化合物を哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【0201】

式(I)の化合物、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の有用性を考慮して、前述の疾患のいずれか1つに罹っている、ヒトを含む温血動物を治療する方法を提供する。

【0202】

前記方法は、治療的有効量の式(I)の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、ヒトを含む温血動物に投与すること、即ち全身投与又は局所投与することを含む。

【0203】

従って、本発明は、前述の疾患のいずれか1つを治療又は予防する方法であって、治療的有効量の本発明の化合物を、それを必要としている患者に投与することを含む方法にも関する。

【0204】

当業者であれば、本発明の化合物の治療的有効量は、治療活性を有するのに十分な量であり、この量は、特に疾患の種類、治療製剤中の化合物の濃度及び患者の症状に応じて変動することを認識するであろう。有効治療1日量は、約0.005mg/kg~100mg/kgとなる。治療効果を得るのに必要な、本明細書において活性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。治療方法は、1日に1~4回摂取する投薬計画で活性成分を投与することも含み得る。これらの治療方法では、本発明による化合物は、投与前に配合されることが好ましい。

【0205】

本発明は、本明細書で言及した障害を予防又は治療するための組成物も提供する。前記組成物は、治療的有効量の式(I)の化合物、その互変異性体若しくは立体異性体形態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。

【0206】

活性成分を単独で投与することも可能であるが、それを医薬組成物として提供することが好ましい。従って、本発明は、本発明の化合物を、薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物を更に提供する。この担体又は希釈剤は、この組成物の他の成分と適合し且つ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。

【0207】

医薬組成物は、薬学の技術分野において周知のいずれかの方法で、例えば、Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990、特にPart 8: Pharmaceutical preparations and their Manufactureを参照されたい)に記載されるものなどの方法を使用して調製され得る。

【0208】

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、本発明による化合物及び1種以上の追加の治療薬を含む単一医薬製剤の投与並びに本発明の化合物及び各追加の治療薬のそれぞれ個別の医薬製剤による投与が挙げられる。

10

【0209】

従って、本発明の一実施形態は、癌に罹患した患者の治療に同時に、個別に又は逐次に使用するための組み合わせ製剤としての、第1の活性成分として本発明による化合物を含み、更なる活性成分として1種以上の抗癌剤を含む製品に関する。

【0210】

1種以上の他の薬剤及び本発明の化合物は、同時に（例えば、別個の組成物又は単位組成物で）投与され得るか、いずれかの順序で逐次的に投与され得る。後者の場合、2種以上の化合物を、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、量及び方法で投与する。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レジームが、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は理解されよう。

20

【0211】

以下の実施例で本発明を更に説明する。

【実施例】

【0212】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を以下の実施例で説明する。特に断りのない限り、全ての出発物質は、市販業者から入手して更に精製することなく使用するか、又は代わりに周知の方法を使用することによって当業者が合成し得る。

30

【0213】

40

50

【表 1】

略称	意味
Ag(Phen) ₂ OTf	銀トリフレート-ビス(1,10-フェナントロリン)錯体
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
ACN	アセトニトリル
AcCl	塩化アセチル
AcOH	酢酸
Ac ₂ O	無水酢酸
aq.	水性
Ar	アルゴン
BBr ₃	トリブロモボラン
bn	ベンジル
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカーボネート
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -ブチルリチウム
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CD ₃ OD	メタノール-d ₄
CHCl ₃	クロロホルム
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
conc.	濃縮
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DDQ	4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル
DEA	ジエチルアミン

【 0 2 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 2】

略称	意味
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIEA 又は DIPEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	<i>N,N</i> -ジメチルピリジン-4-アミン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMP	Dess-Martin ペルヨージン
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-フェロセンジイル-ビス(ジフェニルホスフィン)
EDCI	<i>N</i> -(3-ジメチルアミノプロピル)- <i>N'</i> -エチルカルボジイミド塩酸塩
EA 又は EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq.	等量
FA	ギ酸
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー
h	時間
H ₂	水素
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
H ₂ O	水
HCl	塩酸
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICH ₂ Cl	クロロヨードメタン
IPA	イソプロピルアルコール
IPAc	酢酸イソプロピル
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KI	ヨウ化カリウム
K ₂ HPO ₄	リン酸二カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム
LiAlD ₄	重水素化リチウムアルミニウム
LAH	水素化リチウムアルミニウム
LiBH ₄	水素化ホウ素リチウム

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 3】

略称	意味
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LiCl	塩化リチウム
LG	離脱基
Me	メチル
MeOH	メタノール
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
mg	ミリグラム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MSA	メタンスルホン酸
MsCl	塩化メタンスルホニル
MS	分子篩
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル
N ₂	窒素
NA	入手不可能
NaBH ₃ CN	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NaBD ₃ CN	シアノ重水素化ホウ素ナトリウム
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaI	ヨウ化ナトリウム
NaOAc	酢酸ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NMM	1-4-メチルモルホリン
Pd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 4】

略称	意味
Pd(dppf)Cl₂·DCM	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体
Pd(PPh₃)₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
PE	石油エーテル
PG	保護基
Phen	フェナントロリン
psi	毎平方インチ当たりポンド
<i>p</i>-TsOH	<i>p</i> -トルエンスルホン酸
<i>p</i>-TsOH·H₂O	<i>p</i> -トルエンスルホン酸一水和物
R_t	保持時間
ロッシェル塩	酒石酸カリウムナトリウム四水和物
RT	室温
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル
TBDPS	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリル
<i>t</i>-BuOK	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド
TEA	トリエチルアミン
Tf	トリフルオロメタンスルホニル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
Ti(OiPr)₄	チタン(IV) イソプロポキシド
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルエチレンジアミン
TMG	1,1,3,3-テトラメチルグアニジン
TMSI	ヨードトリメチルシラン
Ts	<i>p</i> -トルエンスルホニル
TsCl	<i>p</i> -トルエンスルホニルクロリド
v/v	体積あたり体積

【 0 2 1 7 】

【表 5】

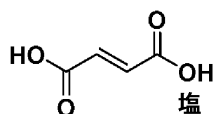
略称	意味
vol.	体積
wt	重量
Xantphos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

【 0 2 1 8 】

当業者に理解されるように、示されるプロトコルを使用して合成される化合物は、溶媒

和物、例えば水和物として存在し得、且つ／又は残留溶媒若しくは少量の不純物を含み得る。塩形態として単離される化合物又は中間体は、化学量論的な整数、即ち一塩若しくは二塩であり得るか、又は中間の化学量論であり得る。以下の実験の部において、中間体又は化合物がHClの当量数を示さずに「HCl塩」として示されている場合、これは、HClの当量数が決定されなかったことを意味する。同じ原理が、例えば、「シュウ酸塩」、「ギ酸塩」、又は「

【化41】



10

」など、実験の部で参照される他の全ての塩形態にも当てはまる。

【0219】

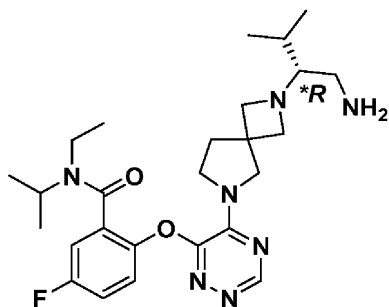
一部の化合物において、混合物が分離されて絶対立体化学が既知であった場合又はエナンチオマーが1個のみ得られて絶対立体化学が既知であった場合、中心の立体化学的配置を「R」又は「S」と呼ぶ場合があり、一部の化合物では、化合物自体が単一の立体異性体として単離され、エナンチオマー的に純粋であるにもかかわらず、絶対立体化学が決定されていない場合（たとえ結合が立体特異的に描かれているとしても）、示された中心の立体化学的配置を、「*R」（分離のカラム条件が合成プロトコルに記載され、1つの立体中心のみが存在するか又は示されている場合、カラムから最初に溶出する）又は「*S」（分離のカラム条件が合成プロトコルに記載され、1つの立体中心のみが存在するか又は示されている場合、カラムから2番目に溶出する）と称している。「*R」と称される化合物が別の化合物に変換される場合、得られた化合物の「*R」の表示は、その出発物質に由来する。

20

【0220】

例えば、化合物25

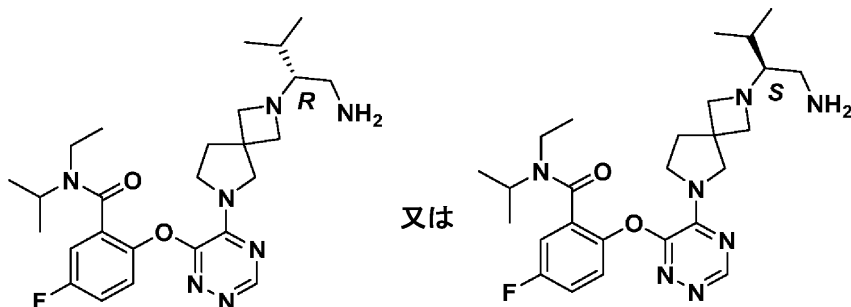
【化42】



30

が、

【化43】



40

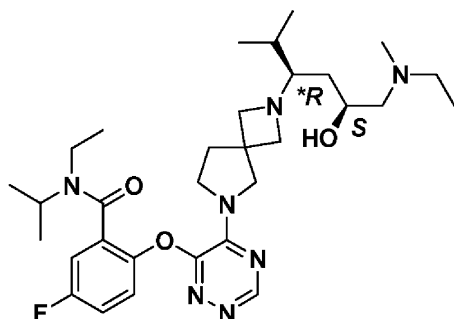
50

であることは、明らかとなるであろう。

【0221】

「*R」又は「*S」が、同一分子中で「R」又は「S」（第2の立体中心の既知の絶対立体化学）と称される第2の立体中心と共に出現する場合、化合物自体が単一の立体異性体として単離され、エナンチオマー的に純粋であるにもかかわらず、「*R」又は「*S」と称される立体中心の絶対立体化学は決定されていない（たとえ結合が立体特異的に描かれているとしても）。「*R」又は「*S」は、こうした分子に対してランダムに割り当てられる。例えば、化合物340

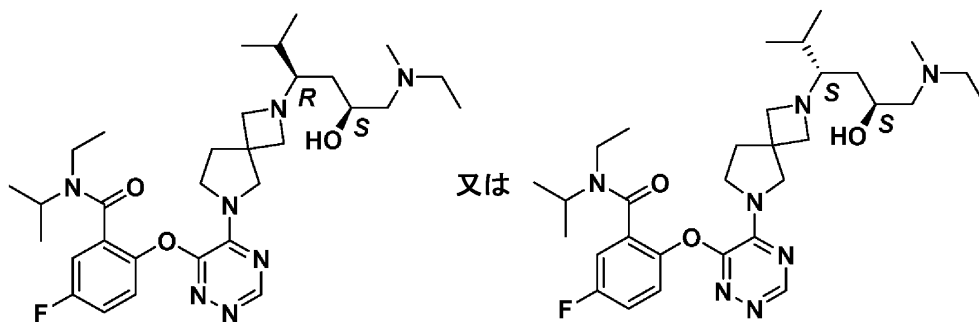
【化44】



10

が、

【化45】



20

30

であることは、明らかとなるであろう。

【0222】

2つの立体中心の立体化学的配置が*（例えば、*R又は*S）で示される化合物の場合、化合物自体が単一の立体異性体として単離され、エナンチオマー的に純粋であるにもかかわらず、立体中心の絶対立体化学は決定されていない（たとえ結合が立体特異的に描かれているとしても）。この場合、同じ化合物において、第1の立体中心の配置は、第2の立体中心の配置に依存しない。「*R」又は「*S」は、こうした分子に対してランダムに割り当てられる。

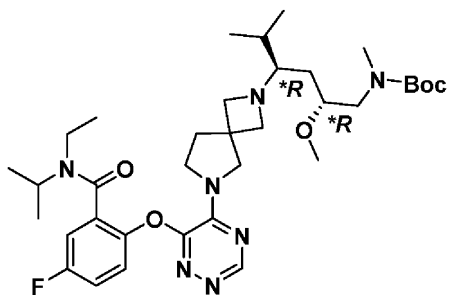
【0223】

例えば、化合物306

40

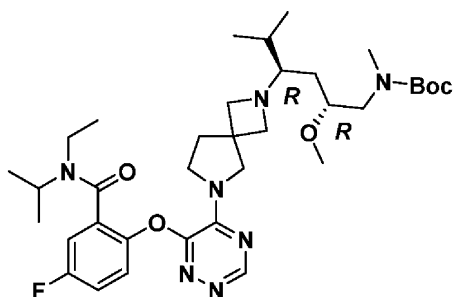
50

【化 4 6】

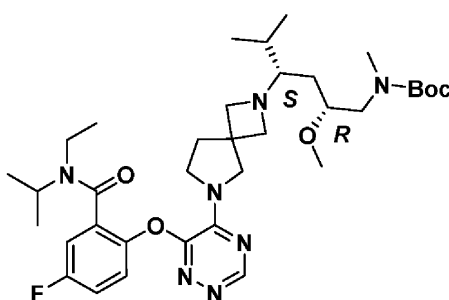


の場合、これは、化合物が、

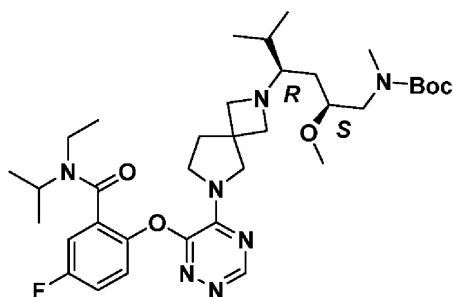
【化 4 7】



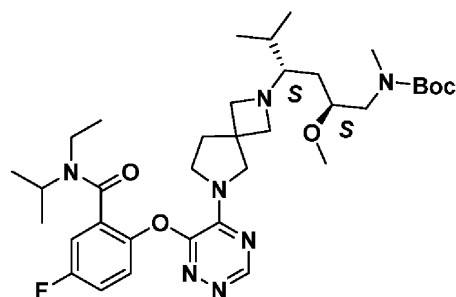
又は



又は



又は



であることを意味する。

【0 2 2 4】

当業者は、立体化学的配置に関する上記のパラグラフは中間体にも当てはまることを理解するであろう。

【0 2 2 5】

当業者であれば、以下の実験プロトコルに明示的に言及されていなくても、通常、カラムクロマトグラフィー精製後に所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させていることを理解するであろう。

【0 2 2 6】

立体化学が示されていない場合、これは、別途指示されないか又は文脈から明らかでない限り、立体異性体の混合物であることを意味する。

【0 2 2 7】

立体中心が「R S」と共に示されるとき、別段の断りがない限り、これは、その示された中心でラセミ混合物が得られたことを意味する。

【0 2 2 8】

中間体の調製

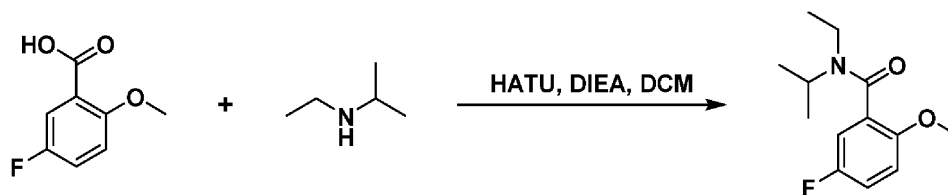
粗製物又は部分的に精製された中間体として次の反応工程で使用される中間体の場合、場合により、次の反応工程でこうした中間体のモル量が言及されないか、又は代わりに次の反応工程でこうした中間体の推定モル量若しくは理論モル量が下記の反応プロトコルで示される。

【0229】

中間体27の調製

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド

【化48】



10

0℃に冷却した乾燥DCM(150mL)中の5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸(8.00g、47.0mmol)及びN-エチルプロパン-2-アミン(8.19g、94.0mmol)の混合物に、HATU(21.5g、56.5mmol)及びDIEA(9.10g、70.4mmol)を少量ずつゆっくりと添加した。得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、8時間攪拌した。有機層を水(20mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後に、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をFCCによって精製し(EtOAc/PE=0%~20%)、白色固体として標題の中間体を得た(12.0g、収率96%)。

【0230】

20

中間体67、235、246の調製

5-フルオロ-N,N-ジイソプロピル-2-メトキシベンズアミド

5-フルオロ-2-メトキシ-N-(プロパン-2-イル-¹³C₃)ベンズアミド

5-フルオロ-N-イソプロピル-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド

以下の中間体は、中間体27に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0231】

【表6】

中間体 番号	構造	出発物質
67		5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸, ジイソプロピルアミン
235		5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸, プロパン-2-アミン-1,2,3- ¹³ C ₃
246		5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸, N-メチルプロパン-2-アミン

30

40

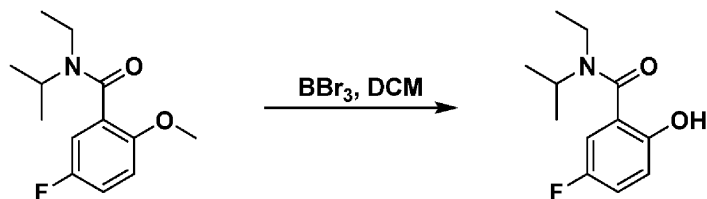
50

【0232】

中間体28の調製

N-エチル-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミド

【化49】



10

−78℃で冷却した乾燥DCM(100mL)中N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド(中間体27)(12.0g、50.1mmol)の溶液に、BBr₃(14.4mL、152mmol)をゆっくりと添加し、得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、8時間攪拌した。混合物を再度−78℃に冷却し、MeOH(5mL)を滴下して反応をクエンチした。得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによってpH値を約8に調節した。水層をDCM(50mL×3)によって抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって精製し(EtOAc/PE=0%~20%)、白色固体として標題の中間体を得た(9.0g、収率78%)。

20

【0233】

中間体68、237、247の調製

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

N-(エチル-¹³C₂)-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-(プロパン-2-イル-¹³C₃)ベンズアミド

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピル-N-メチルベンズアミド

以下の中間体は、中間体28に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

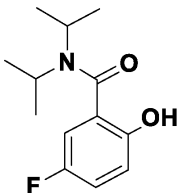
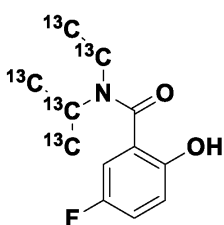
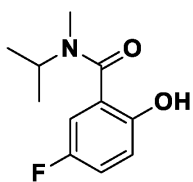
【0234】

30

40

50

【表 7】

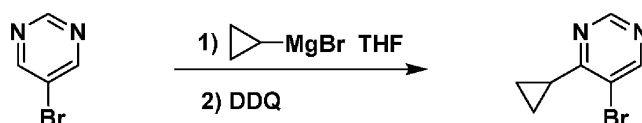
中間体 番号	構造	出発物質
68		中間体67
237		中間体236
247		中間体246

【0235】

中間体60の調製

5-ブロモ-4-シクロプロピルピリミジン

【化50】



0℃のN₂雰囲気下において、THF（1000mL）中5-ブロモピリミジン（30g、189mmol）の溶液に、臭化シクロプロピルマグネシウム（396mL、198mmol、THF中0.5M）を添加した。添加した後、反応混合物をRTで4時間攪拌し、続いて0℃でTHF（500mL）中DDQ（42.8g、189mmol）の溶液を反応混合物に滴下した。添加した後、反応混合物をRTで16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc（200mL）と水（200mL）とに分配し、水層をEtOAcによって抽出した（200mL×3）。合わせた有機層を、1N NaOH（200mL×2）、ブライン（200mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をFCCによって精製し（EtOAc／PE＝0%～15%）、白色固体として標題の中間体を得た（21.4g、収率55%）。

【0236】

中間体61の調製

2-（4-シクロプロピルピリミジン-5-イル）-4-フルオロフェノール

10

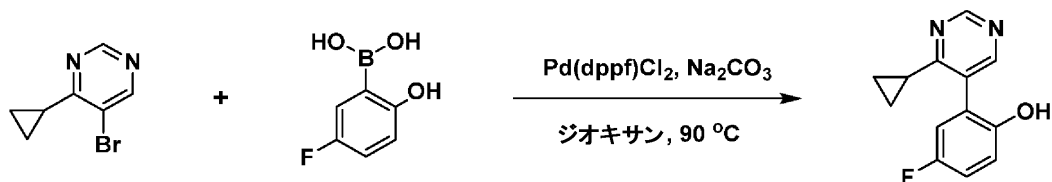
20

30

40

50

【化 5 1】



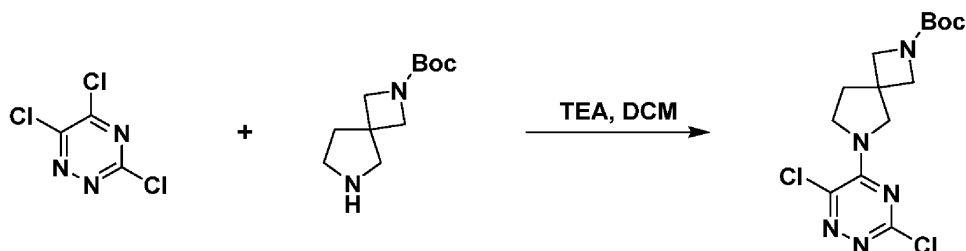
1, 4-ジオキサン (350 mL) 中 5-ブロモ-4-シクロプロピルピリミジン (中間体 60) (20.0 g、100 mmol)、(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (18.7 g、120 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (3.68 g、5.03 mmol) 及び Na₂CO₃ (H₂O 中 2 M、101 mL、202 mmol) の混合物を、90 °C の N₂ 雰囲気下で 12 時間加熱した。RT に冷却した後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を水 (400 mL) に懸濁させ、EtOAc で更に抽出した (200 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル FCC によって精製し (PE/EtOAc = 1:0 ~ 3:1)、褐色固体として標題の中間体を得た (24.0 g、純度 95%、収率 98.6%)。

【0237】

中間体 13 の調製

tert-ブチル 6-(3,6-ジクロロ-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート

【化 5 2】



0 °C に冷却した DCM (100 mL) 中 3,5,6-トリクロロ-1,2,4-トリアジン (10.0 g、54.2 mmol) 及び TEA (15.2 mL、109 mmol) の溶液に、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート (9.21 g、43.4 mmol) を添加し、混合物を RT に昇温させて 1 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM で抽出した (30 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル FCC によって精製し (PE/EtOAc = 1:0 ~ 3:1)、黄色固体として標題の中間体を得た (12.0 g、収率 58%)。

【0238】

中間体 69 の調製

tert-ブチル 6-(3-クロロピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート

以下の中間体は、中間体 13 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0239】

10

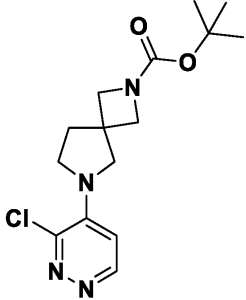
20

30

40

50

【表 8】

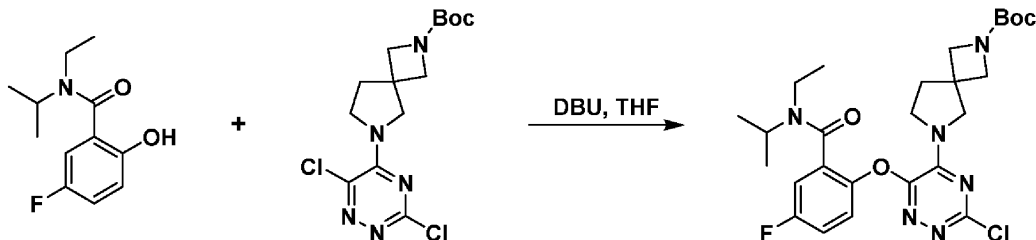
中間体 番号	構造	出発物質
69		3,4-ジクロロピリダジン, <i>tert</i> -ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2- カルボキシレート

【0240】

中間体14の調製

tert-ブチル 6-(3-クロロ-6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

【化53】



THF (120 mL) 中 *tert*-ブチル 6-(3,6-ジクロロ-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート (中間体13) (12.0 g、33.3 mmol)、*N*-エチル-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-*N*-イソプロピルベンズアミド (中間体28) (7.5 g、33.3 mmol) 及び DBU (6.1 g、40.1 mmol) の混合物を、25℃で8時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCMで抽出した (30 mL × 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって精製し (PE/EtOAc = 1:0~3:1)、緑色固体として標題の中間体を得た (14.0 g、収率 73%)。

【0241】

中間体57、74、70及び83の調製

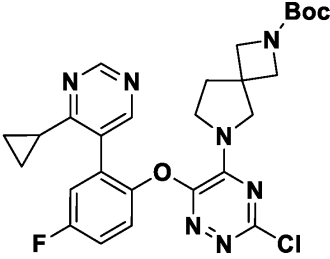
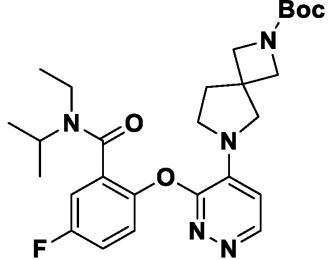
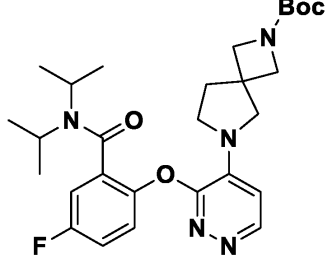
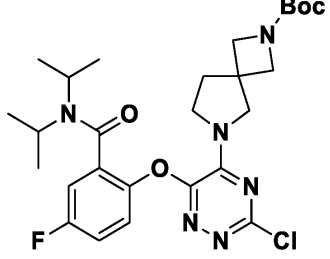
tert-ブチル 6-(3-クロロ-6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(3-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 6-(3-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 6-（3-クロロ-6-（2-（ジイソプロピルカルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1, 2, 4-トリアジン-5-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート

以下の中間体は、中間体 14 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。
【0242】
【表 9】

中間体 番号	構造	出発物質
57		中間体61, 中間体13
74		中間体28, 中間体69
70		中間体68, 中間体69
83		中間体68, 中間体13

【0243】

中間体 2 の調製

tert-ブチル 6-（6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1, 2, 4-トリアジン-5-イル）-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート

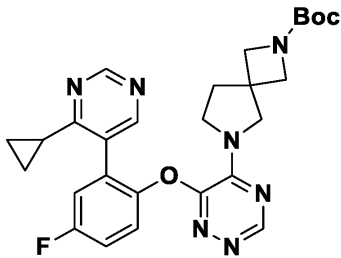
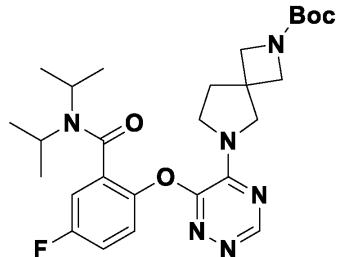
方法 A :

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The starting material is 4-(4-chloro-2-((diethylamino)pyrrolidin-1-yl)oxyphenyl)-N,N-dimethylbenzamide. The reaction conditions are NaBH₄, TMEDA, Pd(dppf)Cl₂·DCM, THF. The product is 4-(4-chloro-2-((diethylamino)pyrrolidin-1-yl)oxyphenyl)-N,N-dimethylbenzamide, where the chlorine atom has been reduced to a hydrogen atom.

Reaction scheme showing the hydrogenation of compound 10 to compound 11. Compound 10 is 2-(4-(diethylamino)-2-fluorophenoxy)-4-chloro-6-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)quinazoline. The reaction conditions are Pd/C, H₂, TEA, MeOH. The product, compound 11, is 2-(4-(diethylamino)-2-fluorophenoxy)-6-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)quinazoline, where the chlorine atom has been removed.

【 0 2 4 6 】

【表 10】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
58		中間体57	NaBH ₄ , TMEDA, Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, THF
84		中間体83	Pd/C, H ₂ , TEA, MeOH

10

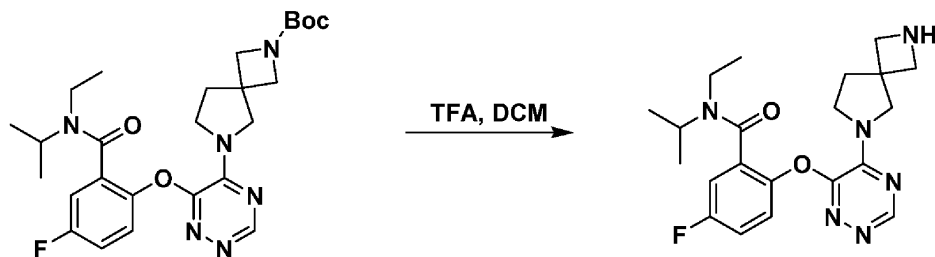
20

【0247】

中間体3の調製

2-((5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化56】



30

DCM (5 mL) 中 tert-ブチル 6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート (中間体2) (300 mg、0.583 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL、6.4 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 3 時間攪拌した。続いて 10% NaOH (5 mL) 溶液を混合物にゆっくりと添加して pH 値を約 12 に調節し、得られた混合物を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として標題の中間体を得た (220 mg、収率 90%)。

40

【0248】

中間体59、75、85の調製

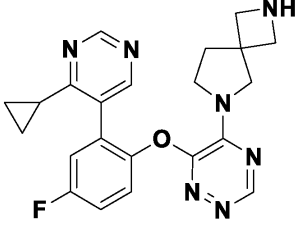
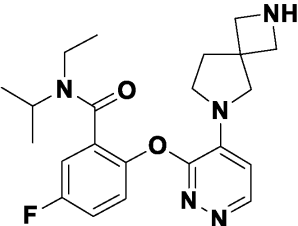
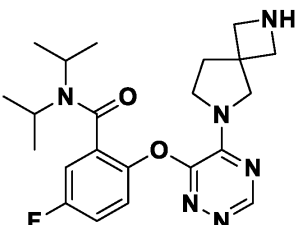
6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-((4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

50

2-((5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド
以下の中間体は、中間体3に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0249】

【表11】

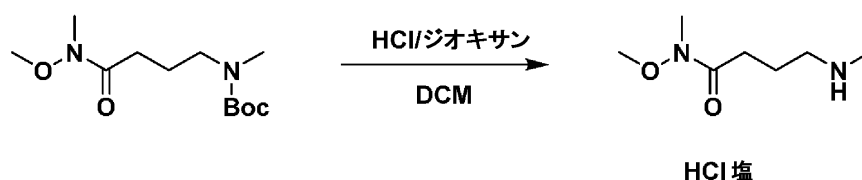
中間体 番号	構造	出発物質
59		中間体58
75		中間体74
85		中間体84

【0250】

中間体160の調製

N-メトキシ-N-メチル-4-(メチルアミノ)ブタンアミド塩酸塩

【化57】



DCM (200 mL) 中tert-ブチル(4-(メトキシ(メチル)アミノ)-4-オキシブチル)(メチル)カルバメート(中間体8)(220 g、粗製)の溶液に、0℃でHCl/1,4-ジオキサン(750 mL、3 mol)をゆっくりと添加した。得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、この温度で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、標題の中間体を得(197 g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0251】

中間体164、238、243、244

N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ヘキサン-1-アミン塩酸塩

2-((3-クロロ-5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

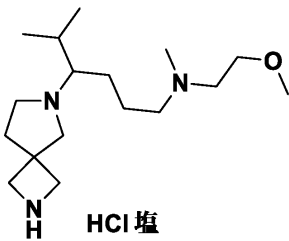
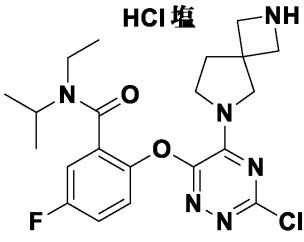
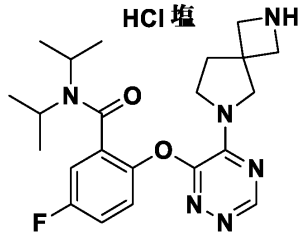
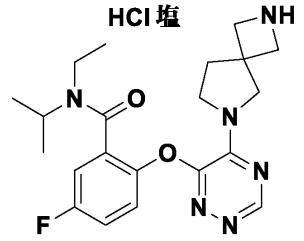
2-((5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド塩酸塩

2-((5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

以下の中間体は、中間体160に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0252】

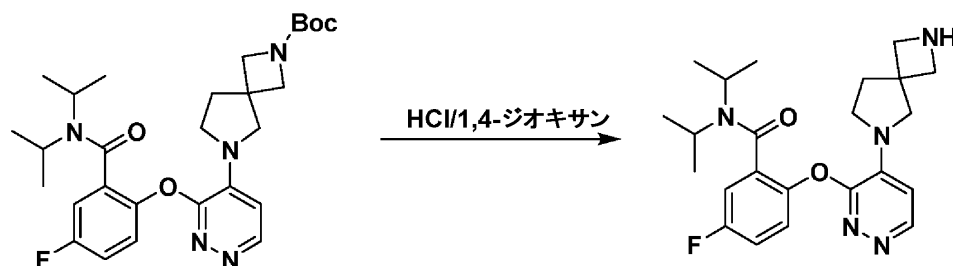
【表12】

中間体 番号	構造	出発物質
164		中間体163
238		中間体14
243		中間体84
244		中間体2

【0253】

中間体 71 の調製

2-((4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド
【化58】



10

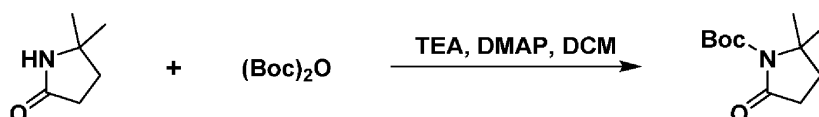
0℃に冷却した1,4-ジオキサン(30mL)中tert-ブチル6-(3-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(中間体70)(5.0g、9.4mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン中HCl(20mL、4M、80mmol)をゆっくりと添加した。得られた混合物をRTで2時間攪拌した。続いて混合物を濃縮し、残渣をDCM(50mL)に再溶解し、これに1MのNaOH(20mL)をゆっくりと添加してpH値を12に調節し、得られた混合物をDCM(30mL×3)によって抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体として標題の中間体を得(4g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【0254】

中間体 29 の調製

tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート
【化59】



30

DCM(30mL)中5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(3.00g、26.5mmol)の溶液に、TEA(8.10g、80.0mmol)及びDMAP(325mg、2.66mmol)を添加し、続いてtert-ブチルジカーボネート(8.70g、39.8mmol)を添加した。反応物を40℃で終夜攪拌した。RTに冷却した後、反応混合物をブラインで洗浄し(30mL×2)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルFCCによって更に精製し(PE/EtOAc=100:0~3:1)、黄色粉末として標題の中間体を得た(2.8g、収率50%)。

40

【0255】

中間体 1 の調製

tert-ブチル(5-メチル-4-オキソヘキシル)カルバメート
【化60】



-70℃に冷却したTHF(60mL)中tert-ブチル2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(5.0g、27mmol)及びTMEDA(5.0mL、33mmol)

50

ol)の溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミド溶液(19 mL、55 mmol、2-メチルテトラヒドロフラン中2.9 M)をゆっくりと添加し、得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、12時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した(50 mL×3)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって更に精製し(PE/EtOAc=1:0~100:1)、黄色油として標題の中間体を得た(3.7 g、収率60%)。

【0256】

中間体30、110、141の調製

tert-ブチル(2,6-ジメチル-5-オキソヘプタン-2-イル)カルバメート

tert-ブチル(6-メチル-5-オキソヘプタン)カルバメート

6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルヘキサン-3-オン

以下の中間体は、中間体1に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0257】

【表13】

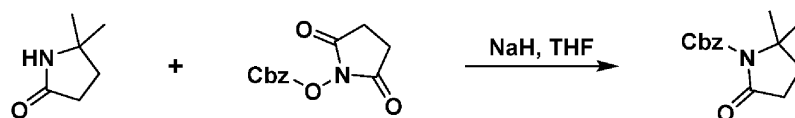
中間体 番号	構造	出発物質
30		臭化イソプロピルマグネシウム, 中間体29
110		臭化イソプロピルマグネシウム, tert-ブチル2-オキソペリジン-1-カルボキシレート
141		塩化イソプロピルマグネシウム, 3-メチルジヒドロフラン-2(3H)-オン

【0258】

中間体34の調製

ベンジル 2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

【化61】



0℃に冷却したTHF(150 mL)中5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(5.00 g、44.2 mmol)の溶液に、NaH(1.94 g、48.5 mmol、60%)を添加し、得られた混合物をこの温度で30分間攪拌した。続いてN-(ベンジルオキシカルボニル)スクシンイミド(12.1 g、48.6 mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりとRTに昇温させ、更に16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)を添加し、EtOAcで抽出した(2×30 mL)。合わせた有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって更に精製し(PE/EtOAc=1:0~

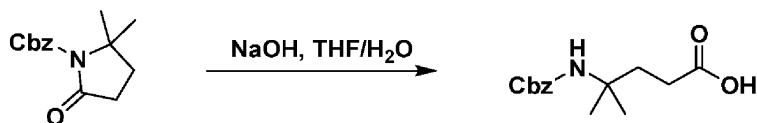
3 : 1)、無色油として標題の中間体を得た (5.16 g、収率 39%)。

【0259】

中間体 35 の調製

4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸

【化62】



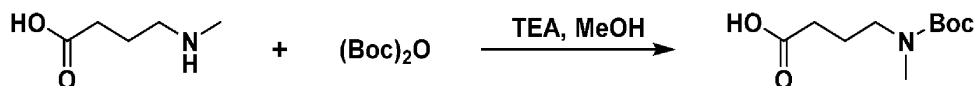
NaOH (4.18 g、16.9 mmol) を、THF (60 mL) 及び H₂O (15 mL) 中ベンジル 2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (中間体 34) (5.16 g、20.9 mmol) の溶液に添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を 25 °C に冷却し、1 M の HCl によって酸性化して pH 値を約 3 に調節し、続いて混合物を EtOAc によって抽出した (20 × 2 mL)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色油として標題の中間体を得 (4.48 g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0260】

中間体 7 の調製

4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタン酸

【化63】



MeOH (30 mL) 中 4-(メチルアミノ)ブタン酸塩酸塩 (3.0 g、19.5 mmol) 及び TEA (7.78 mL、58.6 mmol) の溶液に、Boc₂O (4.69 g、21.5 mmol) を滴下した。混合物を RT で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (100 mL) で希釈し、冷却した 0.1 N HCl (70 mL × 2)、H₂O (50 mL × 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色油として標題の中間体を得た (1.80 g、粗製)。

【0261】

中間体 8 の調製

tert-ブチル (4-(メトキシ(メチル)アミノ)-4-オキソブチル)(メチル)カルバメート

【化64】



CHCl₃ (30 mL) 中 4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタン酸 (中間体 7) (1.80 g、粗製) の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (960 mg、9.84 mmol)、HOBT (1.24 g、9.18 mmol) 及び NMM (2.80 mL、25.1 mmol) を添加した。続いて EDCI (2.23 g、11.6 mmol) を添加し、反応混合物を RT で 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1 N HCl (30 mL × 3)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL × 3) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、無色油として標題の中間体を得た (1.70 g、粗製)。

【0262】

10

20

30

40

50

中間体 19、36、189、190、203、204 の調製

tert-ブチル (3- (メトキシ (メチル) アミノ) -3-オキソプロピル) カルバメート

ベンジル (5- (メトキシ (メチル) アミノ) -2-メチル-5-オキソペンタン-2-イル) カルバメート

(S)-3- ((*tert*-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -4- (エチル (メチル) アミノ) -N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

(R)-3- ((*tert*-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -4- (エチル (メチル) アミノ) -N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

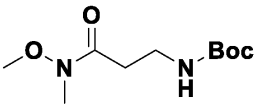
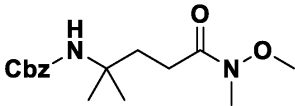
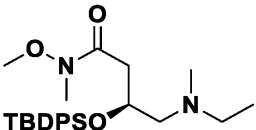
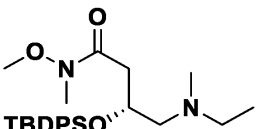
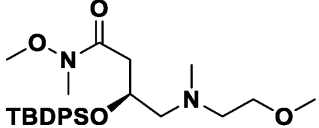
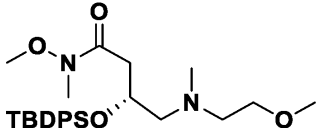
(S)-3- ((*tert*-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -N-メトキシ-4- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N-メチルブタンアミド

(R)-3- ((*tert*-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -N-メトキシ-4- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -N-メチルブタンアミド

以下の中間体は、中間体 8 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0263】

【表 14】

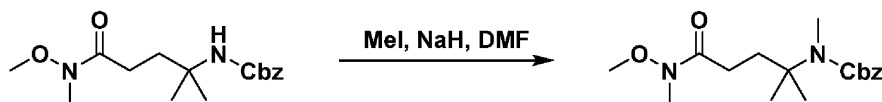
中間体 番号	構造	出発物質
19		3-((<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩
36		中間体35 <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩
189		中間体187, <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩
190		中間体188, <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩
203		中間体201, <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩
204		中間体202, <i>N,O</i> -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩

【0264】

中間体 37 の調製

ベンジル（５－（メトキシ（メチル）アミノ）－２－メチル－５－オキソペンタン－２－イル）（メチル）カルバメート

【化６５】



N_2 雰囲気下で $0^{\circ}C$ に冷却したDMF（ 30 mL ）中ベンジル（５－（メトキシ（メチル）アミノ）－２－メチル－５－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（中間体３６）（ 2.30 g 、 7.46 mmol ）の溶液に、NaH（ 358 mg 、 8.95 mmol 、 60% ）を添加した。続いてMeI（ 8.87 g 、 62.5 mmol ）を添加し、混合物を $25^{\circ}C$ で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（ 30 mL ）でクエンチし、EtOAcで抽出した（ $30\text{ mL} \times 2$ ）。合わせた有機層をブライン（ 40 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルFCCによって更に精製し（PE/EtOAc＝ $1:0\sim 3:1$ ）、黄色油として標題の中間体を得た（ 2.15 g 、収率 76% ）。

【０２６５】

中間体２３６の調製

N－（エチル－ 1^3C_2 ）－５－フルオロ－２－メトキシ－N－（プロパン－２－イル－ 1^3C_3 ）ベンズアミド

以下の中間体は、中間体３７に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【０２６６】

【表１５】

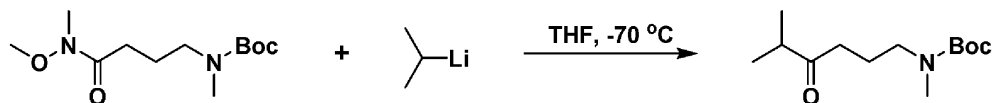
中間体 番号	構造	出発物質	条件
236		中間体235, ヨードエタン-1,2- $^{13}C_2$	NaH, DMF, $0^{\circ}C\sim 90^{\circ}C$

【０２６７】

中間体９の調製

tert-ブチルメチル（５－メチル－４－オキソヘキシル）カルバメート

【化６６】



N_2 雰囲気下、 $-70^{\circ}C$ に冷却したTHF（ 5 mL ）中tert-ブチル（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（メチル）カルバメート（中間体８）（ 200 mg 、粗製）の溶液に、イソプロピルリチウム（ 3.2 mL 、 2.24 mmol 、ペンタン中 0.7 M ）を滴下した。得られた混合物を $-70^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（ 15 mL ）でクエンチし、EtOAcで抽出した（ $30\text{ mL} \times 2$ ）。合わせた有機層をブライン（ 30 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し

、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をFCCによって更に精製し（PE/EtOAc=10:1）、無色油として標題の中間体を得た（60mg）。

【0268】

中間体20、38、162、191、192、205、206の調製

tert-ブチル（4-メチル-3-オキソペンチル）カルバメート

ベンジル（2,6-ジメチル-5-オキソヘプタン-2-イル）（メチル）カルバメート

6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-オン

（S）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（エチル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサ-1-エン-3-オン

（R）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（エチル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサ-1-エン-3-オン

（S）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサ-1-エン-3-オン

（R）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサ-1-エン-3-オン

以下の中間体は、中間体9に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0269】

10

20

30

40

50

【表 16】

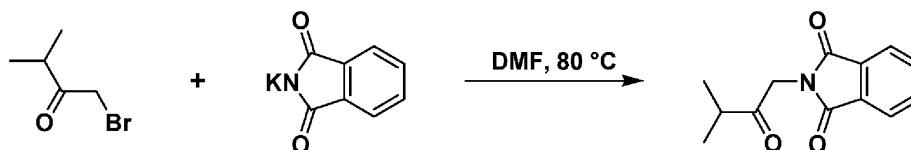
中間体 番号	構造	出発物質
20		中間体19, 塩化イソプロピルマグネシウム
38		中間体37 塩化イソプロピルマグネシウム
162		中間体161, イソプロピルリチウム
191		中間体189, 臭化イソプロペニルマグネシウム
192		中間体190, 臭化イソプロペニルマグネシウム
205		中間体203, 臭化イソプロペニルマグネシウム
206		中間体204, 臭化イソプロペニルマグネシウム

【0270】

中間体15の調製

2-(3-メチル-2-オキソブチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化67】



DMF (4 mL) 中1-ブromo-3-メチルブタン-2-オン (200 mg、1.21 mmol) の溶液にフタルイミドカリウム (1.12 g、6.05 mmol) を添加し、混合物を80℃で12時間攪拌した。RTに冷却した後、水 (15 mL) を添加し、混合物をEtOAcで抽出した (40 mL × 3)。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥

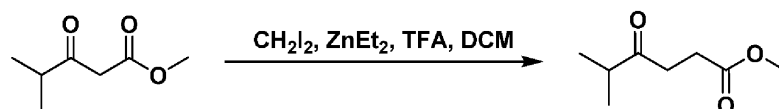
させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取TLCによって更に精製し（PE/EtOAc = 3 : 1）、白色固体として標題の中間体を得た（200mg、収率69%）。

【0271】

中間体46の調製

メチル5-メチル-4-オキソヘキサノエート

【化68】



10

N₂下、0℃で、DCM（150mL）中ZnEt₂（104mL、104mmol）の溶液に、シリンジを介してTFA（11.9g、104mmol）をゆっくりと滴下し、混合物を0℃で30分間攪拌した。続いて、攪拌しながらヨウ化メチレン（27.9g、104mmol）を滴下し、懸濁液を更に30分間攪拌した。続いて、メチル4-メチル-3-オキソペンタノエート（5.00g、34.7mmol）をシリンジによって素早く添加し、得られた混合物をRTで16時間攪拌し、50℃で20時間還流させた。RTに冷却した後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（50mL）でクエンチし、EtOAcで抽出した（30mL×3）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して油残渣にし、これをFCCによって精製し（PE/EtOAc = 1 : 0 ~ 20 : 1）、黄色油として標題の中間体を得た（300mg、収率5%）。

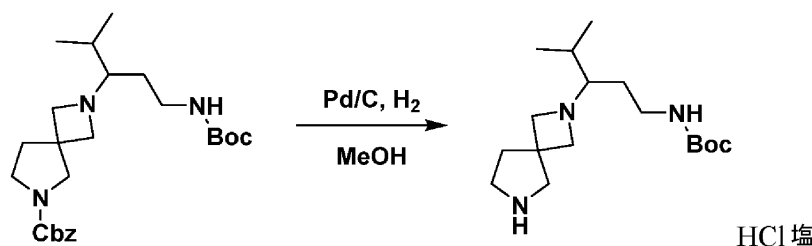
20

【0272】

中間体22の調製

tert-ブチル（4-メチル-3-（2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル）ペンチル）カルバメート塩酸塩

【化69】



30

MeOH（50mL）中ベンジル2-（1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-メチルペンタン-3-イル）-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート（中間体21）（0.580g、1.30mmol）の溶液に、Ar下で1,1,2-トリクロロエタン（0.260g、1.95mmol）及びPd/C（0.05g、10%）を添加し、H₂（15psi）雰囲気下、反応物を35℃で8時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、無色油として標題の中間体を得た（280mg、粗製）。

40

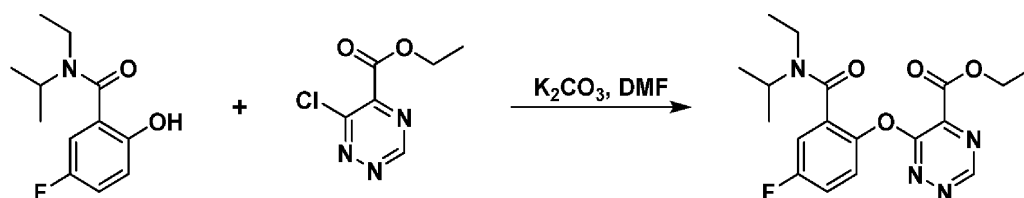
【0273】

中間体23の調製

エチル6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1,2,4-トリアジン-5-カルボキシレート

50

【化70】



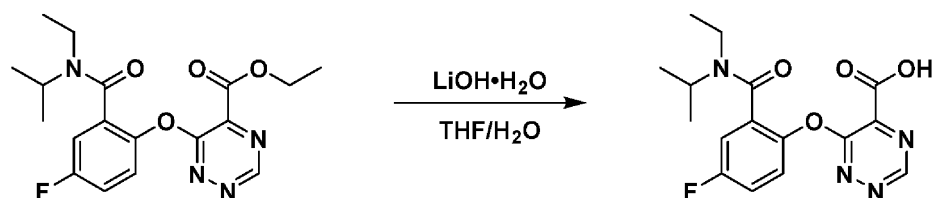
DMF (150 mL) 中エチル 6-クロロ-1, 2, 4-トリアジン-5-カルボキシレート (13 g、69 mmol) 及び N-エチル-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミド (中間体 28) (15.6 g、69.3 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (28.6 g、204 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗製残渣を得、これを水 (100 mL) で希釈して EtOAc で抽出した (100 mL $\times$ 2)。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって更に精製し (PE/EtOAc = 1:0 ~ 1:1)、黄色固体として標題の中間体を得た (30 g、純度 81%、収率 92%)。

【0274】

中間体 24 の調製

6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸

【化71】



THF (100 mL) 及び H_2O (25 mL) 中エチル 6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1, 2, 4-トリアジン-5-カルボキシレート (中間体 23) (8.6 g、23 mmol) の混合物に、 $LiOH \cdot H_2O$ (2.0 g、48 mmol) を添加し、反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。混合物を 0.5 M HCl で酸性化して pH 値を 5 ~ 6 に調節し、EtOAc (150 mL) で更に抽出した。水相を Boston Prime を通した分取 HPLC によって精製し (カラム: C18 150 $\times$ 30 mm 5 μ m; 溶出液: ACN/ H_2O (0.225% FA) 19% から 49%、v/v)、標題の中間体を得た (5.0 g、収率 62%)。

【0275】

中間体 187、188、201、202 の調製

(S)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4-(エチル(メチル)アミノ)ブタン酸

(R)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4-(エチル(メチル)アミノ)ブタン酸

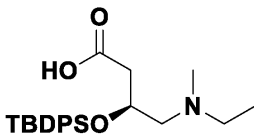
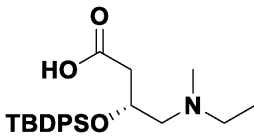
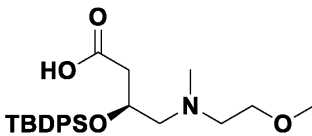
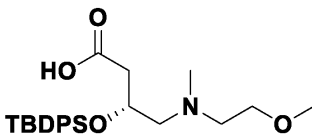
(S)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブタン酸

(R)-3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブタン酸

以下の中間体は、中間体 24 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0276】

【表 17】

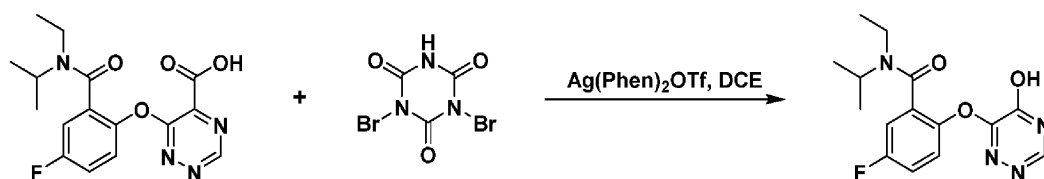
中間体 番号	構造	出発物質	条件
187		中間体185	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, RT
188		中間体186	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, RT
201		中間体199	NaOH, THF/EtOH/H ₂ O, RT
202		中間体200	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, RT

【0277】

中間体25の調製

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

【化72】



DCE (1 mL) 中 6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-カルボン酸(中間体24) (50 mg、0.14 mmol) 及び 1,3-ジブromo-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン (50 mg、0.17 mmol) の溶液に、Ag(Phen)₂OTf (30 mg、0.049 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、ACN (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、Xtimate を用いた分取 HPLC によって更に精製し(カラム: C18 150×40 mm 10 μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.2% FA) 20% から 50% v/v)、白色固体として標題の中間体を得た (20 mg、収率 41%)。

【0278】

中間体159の調製

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

10

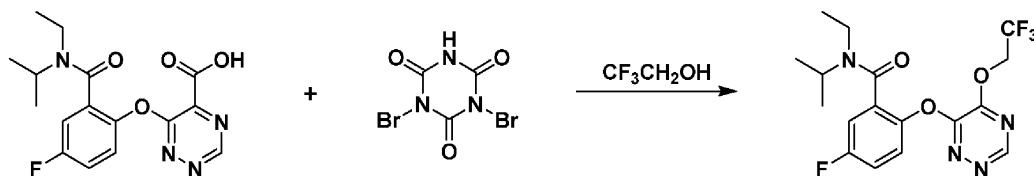
20

30

40

50

【化 7 3】



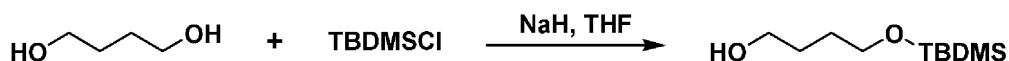
4 Å の分子篩 (8 g) を、2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール (100 mL) 中 6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸 (中間体 24) (8.0 g、23.0 mmol) の混合物に添加した。得られた混合物を 70℃ の N₂ 雰囲気下で 1 時間攪拌した。続いて RT に冷却し、1, 3-ジブromo-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン (13.1 g、45.7 mmol) を上記の混合物に添加した。得られた混合物を、RT の N₂ 雰囲気下で更に終夜攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製残渣を FCC によって精製し (PE: EtOAc 1:0 から 2:1)、黄色固体として標題の中間体を得た (3.1 g、純度 84%、収率 28%)。

【0279】

中間体 51 の調製

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-1-オール

【化 7 4】



0℃ に冷却した THF (100 mL) 中ブタン-1, 4-ジオール (5.00 g、55.5 mmol) の溶液に、NaH (1.55 g、38.8 mmol、60%) を添加し、得られた混合物を 0℃ で 20 分間攪拌した。続いて TBDMSCl (5.85 g、38.8 mmol) を反応混合物に添加し、反応物を 0℃ で更に 1 時間攪拌した。混合物を水 (80 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって更に精製し (PE/EtOAc = 1:0 ~ 10:1)、無色液体として標題の中間体を得た (7.2 g、63%)。

【0280】

中間体 183、184 の調製

エチル (S)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヨードブタノアート

エチル (R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヨードブタノアート

以下の中間体は、中間体 51 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0281】

10

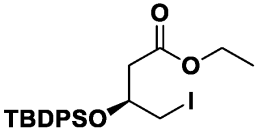
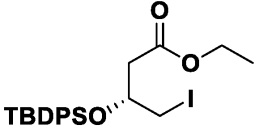
20

30

40

50

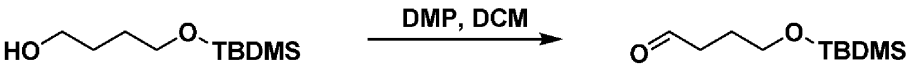
【表 1 8】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
183		TBDPSCl, 中間体181	イミダゾール, DCM, RT
184		TBDPSCl, 中間体182	イミダゾール, DCM, RT

10

【 0 2 8 2 】

中間体 5 2 の調製
4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ブタナール
【化 7 5】



20

0℃に冷却したDCM(200mL)中4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブタン-1-オール(中間体51)(7.20g、35.2mmol)の溶液に、DMP(22.4g、52.8mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりとRTに昇温させ、2時間攪拌した。反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、飽和(NaHCO₃/Na₂SO₃=1/1,100mL)水溶液で2分間攪拌し、分離した有機層をブラインで洗浄し(100mL×3)、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって更に精製し(PE/EtOAc=1:0~12:1)、無色液体として標題の中間体を得た(2.95g、41%)。

30

【 0 2 8 3 】

中間体 5 4、1 4 5、1 4 6、1 5 8 の調製
6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - オン
2 - ((5 - (2 - (2 , 4 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキ
シ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (R , S と S , R との
混合物 ; 又は R , R と S , S との混合物)
2 - ((5 - (2 - (2 , 4 - ジメチル - 6 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキ
シ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (R , R と S , S との
混合物 ; 又は R , S と S , R との混合物)
(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチ
ル - 6 - オキソヘブタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 -
イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

40

以下の中間体は、中間体 5 2 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【 0 2 8 4 】

50

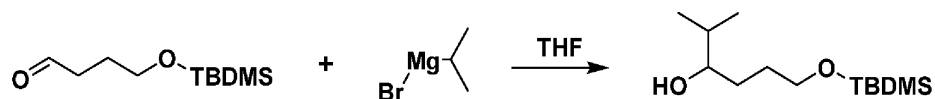
【表 19】

中間体 番号	構造	出発物質
54		中間体53
145		化合物261
146		化合物262
158		化合物298

【0285】

中間体53の調製

6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルヘキサン-3-オール
【化76】



N₂ 雰囲気下、-20℃に冷却したTHF(4.9mL)中4-((tert-ブチル

ジメチルシリル) オキシ) ブタナール (中間体 52) (1.00 g、4.94 mmol) の溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミド (4.94 mL、14.8 mmol、THF 中 3 M) を滴下し、反応混合物をゆっくりと RT に昇温させ、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (50 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって更に精製し (PE/EtOAc = 1:0 ~ 20:1)、白色油として標題の中間体を得た (580 mg、48%)。

【0286】

中間体 16、21、39、47、55、94、98、161、163 の調製

2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メチルブタン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

10

ベンジル 2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート

ベンジル (5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)(メチル)カルバメート

メチル 4-(6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキサノエート

20

2-((5-(2-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

30

2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド
N-メトキシ-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-N-メチルブタンアミド

tert-ブチル 6-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート

以下の中間体は、化合物 60 及び化合物 61 に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0287】

40

【表 20】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
16		中間体3, 中間体15	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65 °C
21		中間体20, ベンジル2,6- ジアザスピロ[3.4] オクタン-6- カルボキシレート	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 45 °C
39		中間体3, 中間体38	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65 °C

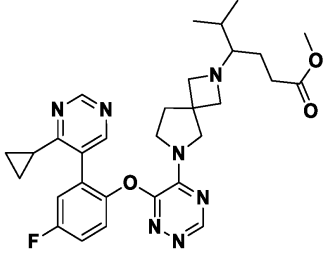
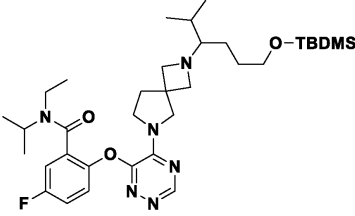
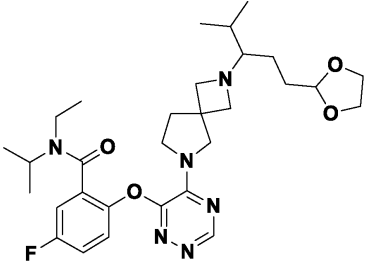
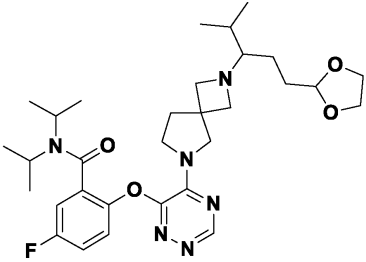
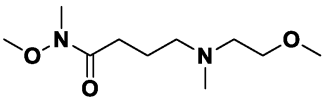
【 0 2 8 8 】

30

40

50

【表 2 1】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
47		中間体59 中間体46	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
55		中間体3, 中間体54	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
94		中間体3, 中間体93	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 45 °C
98		中間体85, 中間体93	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C
161		中間体160, 1,1,2-トリメトキシエ タン, HCl	AcOH, NaBH ₃ CN, EtOH, RT

【 0 2 8 9 】

10

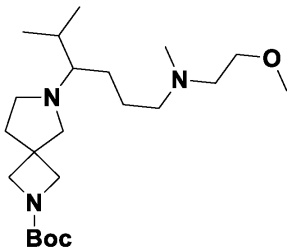
20

30

40

50

【表 2 2】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
163		中間体162, <i>tert</i> -ブチル2,6-ジア ザスピロ[3.4]オクタ ン-2-カルボキシレート	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 55 °C

10

【0290】

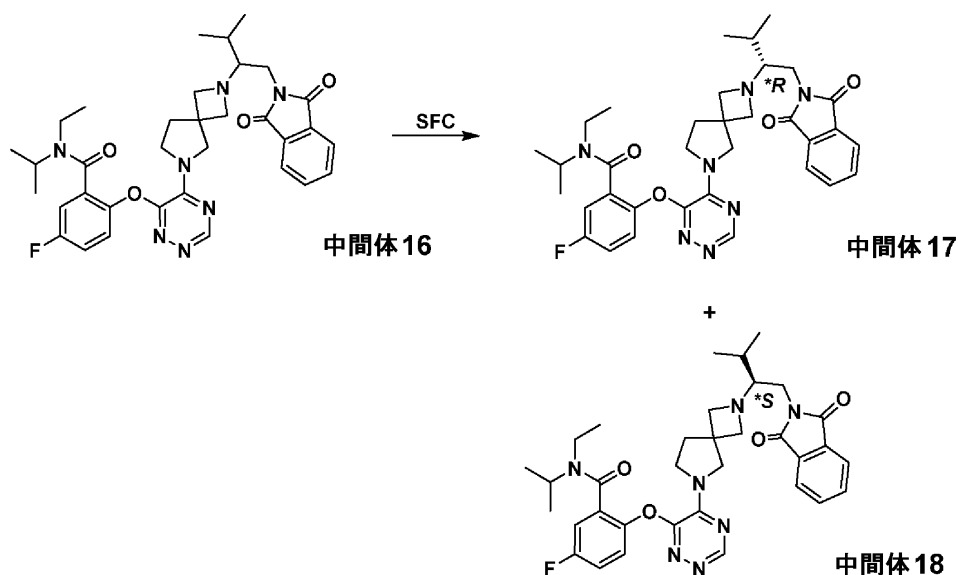
中間体17及び18の調製

(*R)-2-(5-(2-(1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メチルブタン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(*S)-2-(5-(2-(1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メチルブタン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

20

【化77】



30

2-(5-(2-(1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-メチルブタン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(中間体16)(200mg、0.254mmol)を、DAICEL CHIRALCEL ODを通したSFCによって精製し(カラム:250×50mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=65:35(70mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60℃;エボレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、いずれも無色油として標題の中間体である中間体17(100mg、純度95%、収率42%)及び中間体18(100mg、純度99%、収率44%)を得た。

40

50

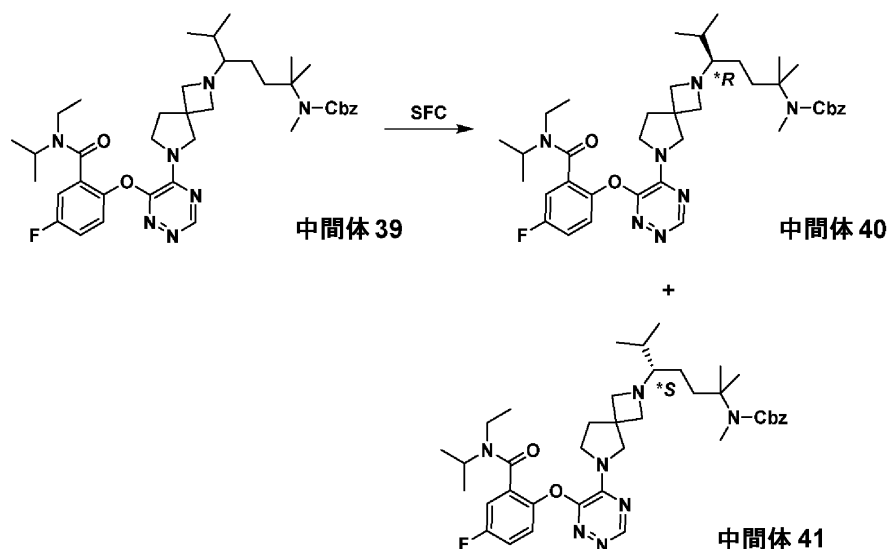
【0291】

中間体40及び41の調製

ベンジル（*R）－（5－（6－（6－（2－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－2，6－ジメチルヘプタン－2－イル）（メチル）カルバメート

ベンジル（*S）－（5－（6－（6－（2－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－2，6－ジメチルヘプタン－2－イル）（メチル）カルバメート

【化78】



ベンジル（5－（6－（6－（2－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－2，6－ジメチルヘプタン－2－イル）（メチル）カルバメート（中間体39）（650mg、0.923mmol）を、DAICEL CHIRALPAK AD-Hを通したSFCによって分離し（カラム：250×30mm 5μm；溶出液：EtOH（0.1%アンモニア）中30%（v/v）超臨界CO₂、流量：60mL/分）、いずれも無色油として標題の中間体である中間体40（250mg、純度96%、収率37%）及び中間体41（220mg、純度99.9%、収率34%）を得た。

【0292】

中間体48及び中間体49の調製

メチル（*R）－4－（6－（6－（2－（4－シクロプロピルピリミジン－5－イル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－5－メチルヘキサノエート

メチル（*S）－4－（6－（6－（2－（4－シクロプロピルピリミジン－5－イル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－5－メチルヘキサノエート

10

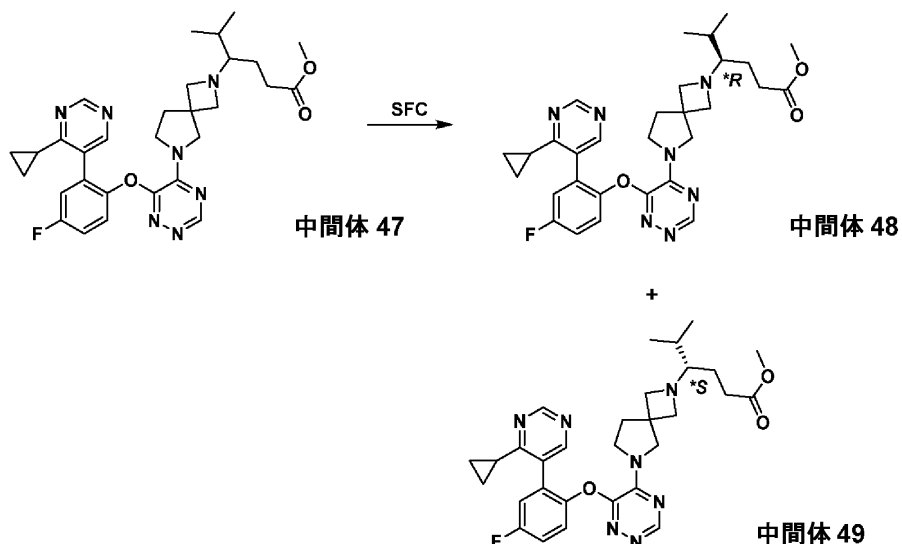
20

30

40

50

【化 7 9】



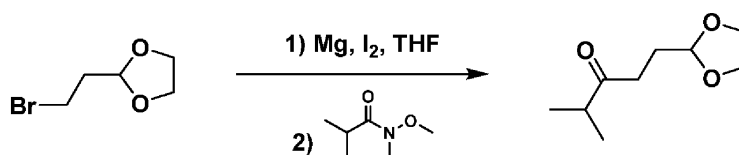
メチル 4-((6-((2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキサノエート (中間体 47) (360 mg、0.513 mmol) を、Phenomenex-Cellulose-2 を通した SFC によって精製し (カラム: 250×30 mm、10 μm; 溶出液: MeOH (0.1% アンモニア) 中 35% (v/v) 超臨界 CO₂)、いずれも白色固体として標題の中間体である中間体 48 (110 mg、収率 35%) 及び中間体 49 (90 mg、収率 31%) を得た。

【0293】

中間体 93 の調製

1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-オン

【化 80】



25℃で、THF (70 mL) 中マグネシウム (6.0 g、247 mmol) 及びヨウ素 (100 mg、0.394 mmol) の混合物に、THF (30 mL) 中 2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキソラン (20.0 g、110 mmol) の溶液をゆっくりと添加し、得られた混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。続いて混合物を、0℃に冷却した THF (100 mL) 中 N-メトキシ-N-メチルイソブチルアミド (10 g、76.2 mmol) の溶液にゆっくりと添加した。反応混合物をゆっくりと 25℃に昇温させ、この温度で 8 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチし、MTBE (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって精製し (PE: EtOAc = 1:0~20:1)、無色油として標題の中間体を得 (13 g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0294】

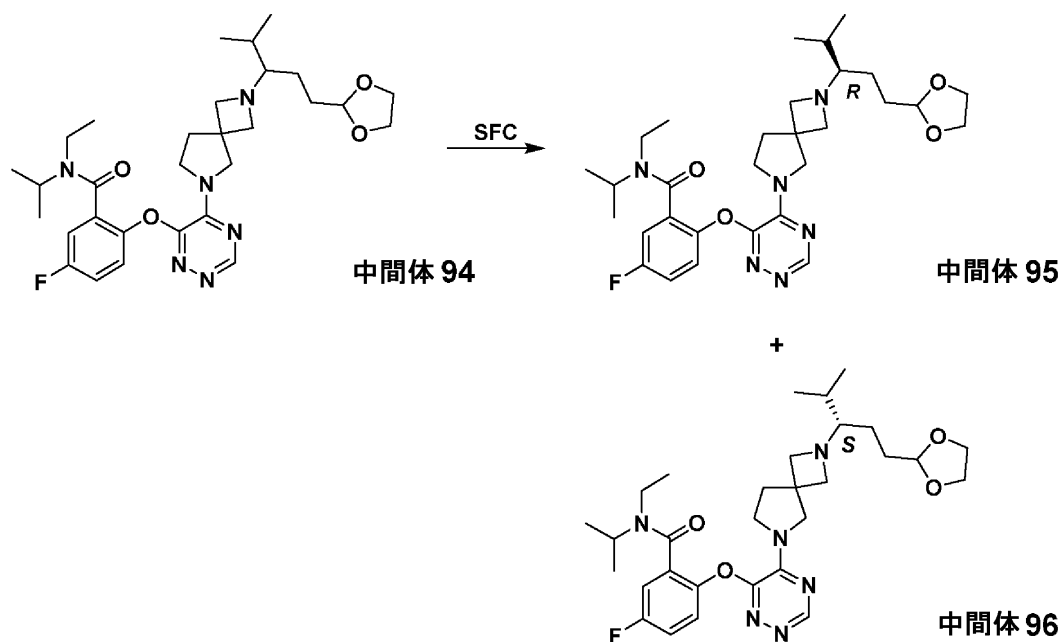
中間体 95 及び 96 の調製

(R)-2-((5-(2-(1-((1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,

4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(S)-2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化81】



2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(中間体94)(4.00g、7.01mmol)を、DAICEL CHIRAL CEL ODを通したSFCによって分離し(カラム:250×50mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=75:25(200mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60℃;エバポレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、白色固体として標題の中間体である中間体95(1.72g、純度98.76%、収率42.5%)及び中間体96(1.57g、純度98.09%、収率38.5%)を得た。

【0295】

中間体99及び100の調製

(*R)-2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

(*S)-2-((5-(2-(1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

10

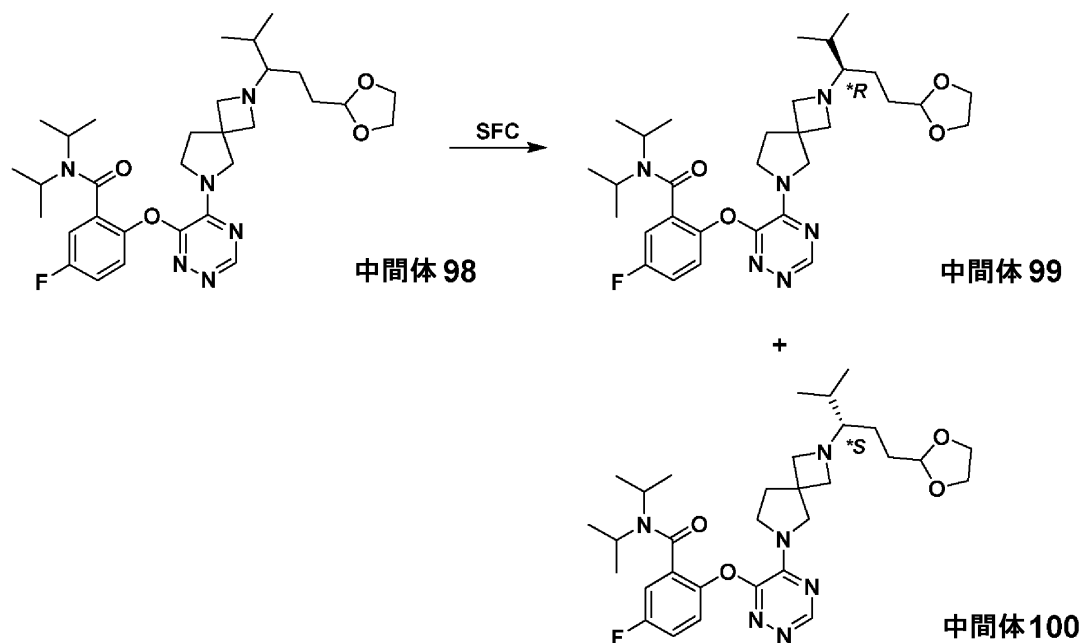
20

30

40

50

【化 8 2】



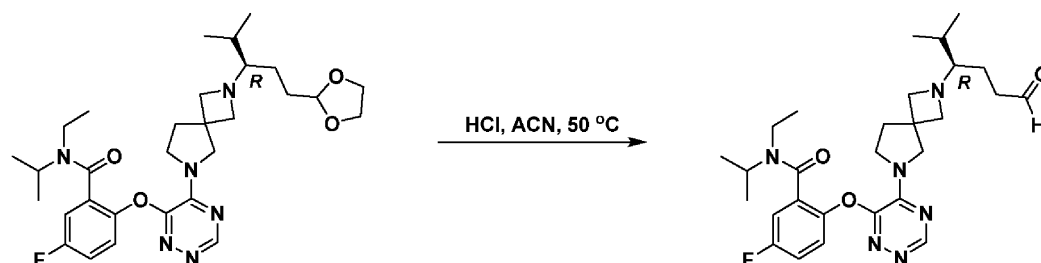
2 - ((5 - (2 - (1 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N , N - ジイソプロピルベンズアミド (中間体 9 8) (6 . 5 g) を、DAICEL CHIRALPAK IG を通した SFC によって分離し (カラム : 250 × 50 mm 10 μm ; 移動相 : A : 超臨界 CO₂、B : MeOH (0 . 1 % アンモニア)、A : B = 65 : 35 (200 mL / 分) ; カラム温度 : 38 ; ノズル圧 : 100 バール ; ノズル温度 : 60 °C ; エバポレーター温度 : 20 °C ; トリマー温度 : 25 °C ; 波長 : 220 nm)、標題の中間体である中間体 9 9 (2 . 7 g) 及び中間体 100 (2 . 8 g) を得た。

【 0 2 9 6 】

中間体 9 7 の調製

(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチル - 6 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

【化 8 3】



ACN (10 mL) 中 (R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (中間体 9 5) (1 . 00 g、1 . 75 mmol) の溶液に、1 M HCl (10 . 0 mL、10 . 0 mmol) を添加し、得られた混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。RT に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を DCM (50 mL) で希釈し、10 % NaOH 水溶液によって pH = 14 に塩基性化した。混合物を DCM (30 mL × 3) によって更に抽出し、合わせた有機層を無水 N

a₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として標題の中間体を得（900mg、純度87%、収率85%）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0297】

中間体101、102、103の調製

（＊R）-5-フルオロ-N，N-ジイソプロピル-2-（（5-（2-（2-メチル-6-オキソヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミド

（＊S）-5-フルオロ-N，N-ジイソプロピル-2-（（5-（2-（2-メチル-6-オキソヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミド

10

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（2-メチル-6-オキソヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミド

以下の中間体は、中間体97に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0298】

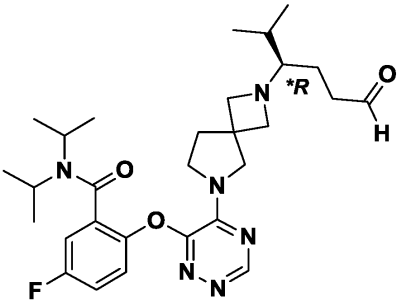
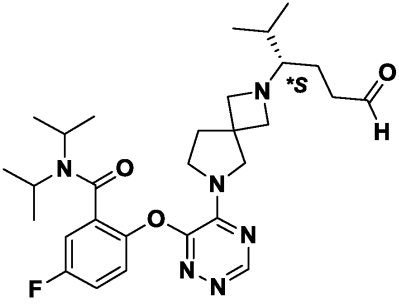
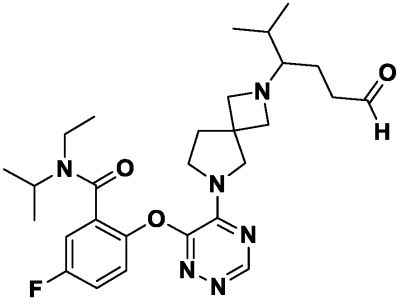
20

30

40

50

【表 2 3】

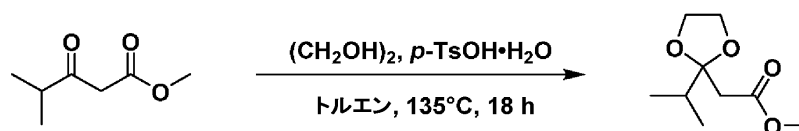
中間体 番号	構造	出発物質
101		中間体99
102		中間体100
103		中間体94

【 0 2 9 9】

中間体 1 1 4 の調製

メチル 2 - (2 - イソプロピル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) アセテート

【化 8 4】



Dean-Stark装置を備えた1000mLフラスコ中において、メチル4-メチル-3-オキソペンタノエート(50g、347mmol)を、エタン-1,2-ジオール(43g、693mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(597mg、3.47mmol)及びトルエン(500mL)からなる溶液に添加した。混合物を135℃で18時間攪拌した。RTに冷却した後、1MのNa₂CO₃(300mL)水溶液を反応混合物に添加した。有機層を分離し、H₂O(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で

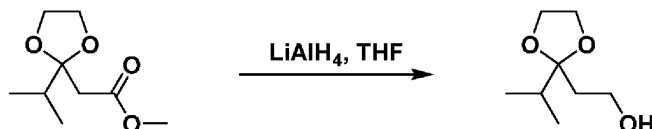
乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色油として標題の中間体を得（41 g、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0300】

中間体115の調製

2-（2-イソプロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル）エタン-1-オール

【化85】



10

LiAlH₄（2.5 g、66 mmol）を、N₂雰囲気下で0℃に冷却したTHF（250 mL）に少量ずつ添加した。0℃のN₂雰囲気下において、THF（20 mL）中メチル2-（2-イソプロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル）アセテート（中間体114）（10 g、粗製）の溶液を上記の混合物に滴下した。N₂雰囲気下において、得られた混合物をゆっくりとRTに昇温させ、この温度で18時間攪拌した。2.5 mLのH₂Oを上記の混合物にゆっくりと添加し、続いてNaOH水溶液（15%、7.5 mL）を添加した。得られた混合物をRTで0.5時間攪拌した。続いて無水MgSO₄を上記の混合物に添加した。懸濁液をセライトパッドで濾過し、THF（200 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得（6.8 g、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

20

【0301】

中間体116の調製

1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-3-オン

【化86】



30

DCM（230 mL）中シリカゲル（27 g、449 mmol）の混合物に、シュウ酸（4.2 mL、水中10%、4.7 mmol）を添加した。水層が消失したら、DCM（7 mL）中2-（2-イソプロピル-1,3-ジオキソラン-2-イル）エタン-1-オール（中間体115）（3.7 g、粗製）の溶液を添加し、反応混合物をRTで5時間攪拌した。続いてNaHCO₃（800 mg）を添加した。得られた混合物を濾過し、DCM（50 mL×3）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、無色油として標題の中間体を得（2.4 g、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0302】

中間体124の調製

（*R）-3-（6-（6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1,2,4-トリアジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-4-メチルペンチルメタンスルホネート

40

50

【化 8 7】



MsCl (250 mg、2.18 mmol) を、N₂ 雰囲気下で 0℃ に冷却した DCM (10 mL) 中 N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド (化合物 213) (500 mg、0.972 mmol) 及び TEA (0.27 mL、1.9 mmol) の溶液に滴下した。得られた混合物を 0℃ の N₂ 下で 45 分間攪拌した。続いて反応混合物を H₂O (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得 (400 mg、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0303】

中間体 130、139 の調製

メチル 3-メチル-4-(トシルオキシ)ブタノアート

2-メトキシプロピル 4-メチルベンゼンスルホナート

以下の中間体は、中間体 124 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0304】

【表 24】

中間体 番号	構造	出発物質	条件
130		中間体 129, TsCl	DMAP, TEA, DCM, RT
139		2-メトキシプロパン-1- オール, TsCl	DMAP, TEA, DCM, RT

【0305】

中間体 125 の調製

N-ベンジル-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

10

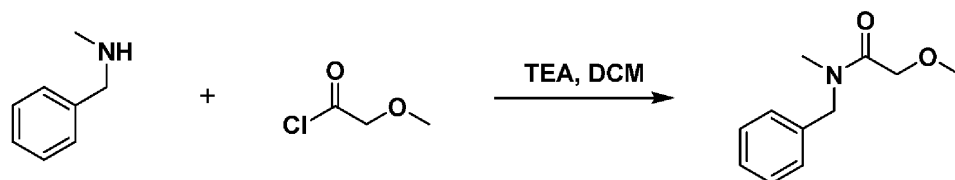
20

30

40

50

【化 8 8】



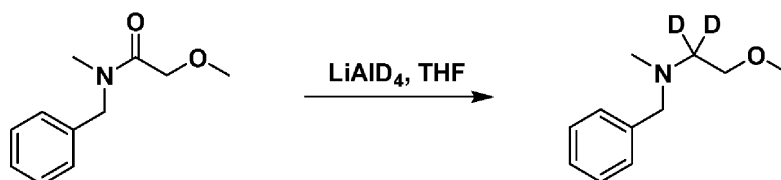
0℃に冷却したDCM (60 mL) 中N-メチル-1-フェニルメタンアミン (5.5 g、45.4 mmol) 及びTEA (14 g、138.4 mmol) の溶液に、2-メトキシアセチルクロリド (5 g、46.073 mmol) を滴下した。得られた混合物をゆっくりと25℃に昇温させ、この温度で1時間攪拌した。続いて、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) を上記の混合物に添加し、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製残渣を得、これをFCCによって精製し (EA:PE=0から80%)、無色油として標題の中間体を得た (3.4 g、収率34%)。

【0306】

中間体126の調製

N-ベンジル-2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン-1,1-d₂

【化 8 9】



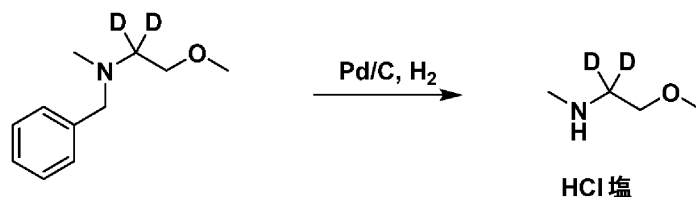
N₂雰囲気下で0℃に冷却したTHF (25 mL) 中LiAlD₄ (1.5 g、35.732 mmol) の混合物に、THF (25 mL) 中N-ベンジル-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド (中間体125) (3.4 g、17.6 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を最初に25℃で1時間攪拌し、続いて50℃で更に2時間攪拌した。続いて反応混合物を0℃に冷却し、NaOH (1M、10 mL) 水溶液の滴下でクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液をH₂O (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濾過した。溶媒を減圧下で濃縮して残渣を得、これをFCCによって精製し (EtOAc:PE=0から100%)、無色油として標題の中間体を得た (2.0 g、収率60%)。

【0307】

中間体127の調製

2-メトキシ-N-メチルエタン-1,1-d₂-1-アミン、塩酸塩

【化 9 0】



MeOH (20 mL) 及びTHF (60 mL) 中N-ベンジル-2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン-1,1-d₂ (800 mg、4.413 mmol) の溶液に、1,1,2-トリクロロエタン (1.2 g、9.0 mmol) 及びPd/C (湿潤、10%、0.5 g) を添加した。得られた混合物を、50℃のH₂雰囲気下 (50 psi) で18時間攪拌した。RTに冷却した後、反応混合物をセライトによって濾過し、濾液を真

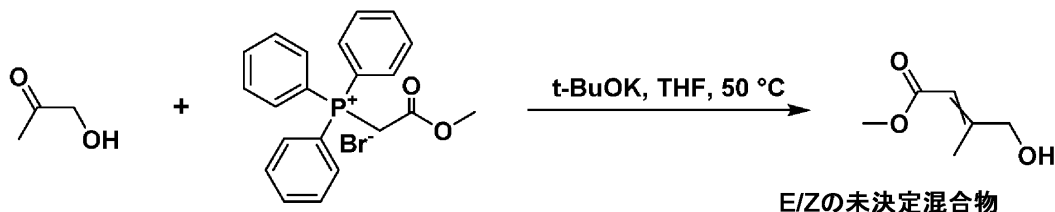
空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得（600mg、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0308】

中間体128の調製

メチル4-ヒドロキシ-3-メチルブタ-2-エノアート

【化91】



10

t-BuOK（16.0g、143mmol）を、THF（220mL）中（2-メトキシ-2-オキソエチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（59.0g、142mmol）の溶液に添加した。得られた混合物を50℃で1時間攪拌した。続いて、THF（30mL）中1-ヒドロキシプロパン-2-オン（7.2g、97mmol）を上記の混合物に添加し、反応混合物を50℃で更に16時間攪拌した。RTに冷却した後、H₂O（200mL）を添加し、混合物をEtOAcで抽出した（200mL×3）。合わせた有機層をH₂O（300mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗製化合物を得、これをFCCによって精製し（PE：EtOAc＝1：0～1：1）、薄黄色油として標題の中間体を得た（3.4g、収率27%）。

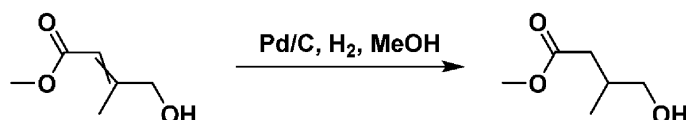
20

【0309】

中間体129の調製

メチル4-ヒドロキシ-3-メチルブタノアート

【化92】



30

MeOH（100mL）中メチル4-ヒドロキシ-3-メチルブタ-2-エノアート（中間体128）（3.4g、26mmol）の溶液に、乾燥Pd/C（500mg、10%）を添加し、懸濁液をRTのH₂（15psi）雰囲気下で4時間攪拌した。続いて反応混合物をセライトパッドで濾過し、MeOH（200mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得（2.3g、収率67%）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0310】

中間体193、194、207、208の調製

（S）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（エチル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-オン

40

（R）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（エチル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-オン

（S）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-オン

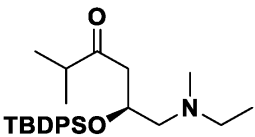
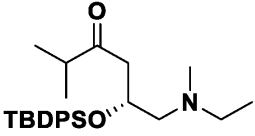
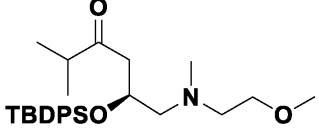
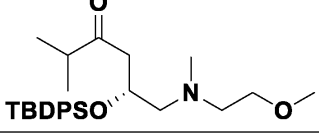
（R）-5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-オン

以下の中間体は、中間体129に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0311】

50

【表 2 5】

中間体 番号	構造	出発物質
193		中間体 191
194		中間体 192
207		中間体 205
208		中間体 206

10

20

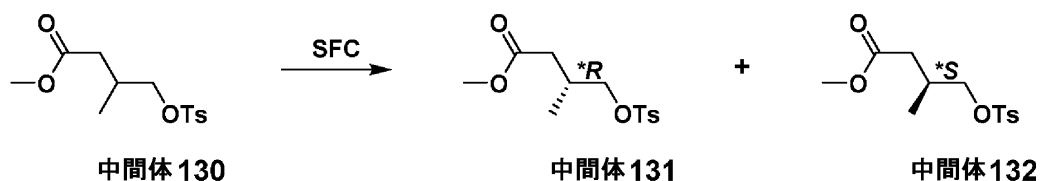
【0312】

中間体 131 及び中間体 132 の調製

メチル (*R) - 3 - メチル - 4 - (トシルオキシ) ブタノアート

メチル (*S) - 3 - メチル - 4 - (トシルオキシ) ブタノアート

【化 9 3】



30

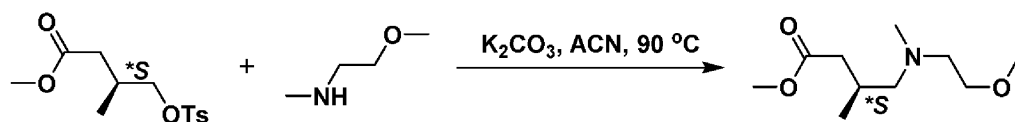
メチル 3 - メチル - 4 - (トシルオキシ) ブタノアート (中間体 130) (3.3 g) を、DAICEL CHIRALPAK AY-H を通した SFC によって精製し (カラム : 250 × 30 mm 5 μm ; 移動相 : A : 超臨界 CO₂、B : EtOH (0.1% アンモニア)、A : B = 90 : 10 (60 mL / 分))、いずれも白色固体として標題の中間体 (中間体 131) (1.28 g、純度 97%、収率 36%) 及び (中間体 132) (1.27 g、純度 85%、収率 33%) を得た。

【0313】

中間体 134 の調製

メチル (*S) - 4 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 3 - メチルブタノアート

【化 9 4】



40

ACN (5 mL) 中メチル (*S) - 3 - メチル - 4 - (トシルオキシ) ブタノアート

50

(中間体 132) (1.27 g、4.44 mmol)、2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン (593 mg、6.65 mmol) 及び K_2CO_3 (1.23 mg、8.87 mmol) の混合物を、90℃で終夜撹拌した。RTに冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、褐色油として標題の中間体を得 (670 mg、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0314】

中間体 133、185、186、199、200、219 の調製

メチル (*R) - 4 - ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 3 - メチルブタノエート

エチル (S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) ブタノアート 10

エチル (R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) ブタノアート

エチル (S) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ブタノアート

エチル (R) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - 4 - ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ブタノアート

N - (2-メトキシエチル) - N, 2-ジメチルプロパン-2-エン-1-アミン

以下の中間体は、中間体 134 に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

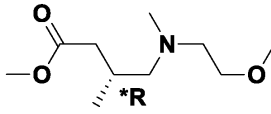
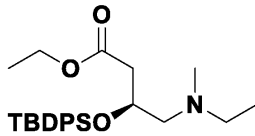
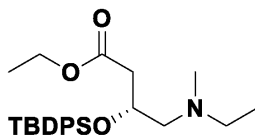
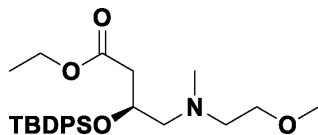
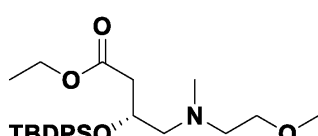
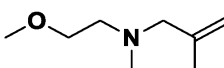
【0315】 20

30

40

50

【表 2 6】

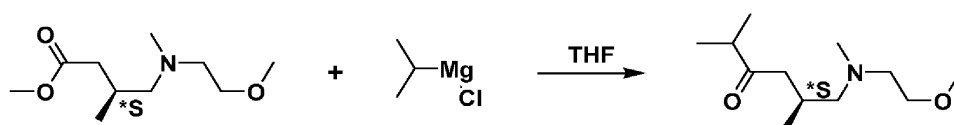
中間体 番号	構造	出発物質	条件
133		中間体 131, 2-メトキシ- <i>N</i> -メチルエタン-1- アミン	K ₂ CO ₃ , ACN, 90 °C
185		中間体 183, <i>N</i> -メチルエタンアミン	K ₂ CO ₃ , ACN, 80 °C
186		中間体 184, <i>N</i> -メチルエタンアミン	K ₂ CO ₃ , ACN, 80 °C
199		中間体 183, 2-メトキシ- <i>N</i> -メチルエタン-1- アミン	K ₂ CO ₃ , ACN, 85 °C
200		中間体 184, 2-メトキシ- <i>N</i> -メチルエタン-1- アミン	K ₂ CO ₃ , ACN, 85 °C
219		3-ブロモ-2-メチルプロパ-1-エン, 2-メトキシ- <i>N</i> -メチルエタン-1- アミン	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, RT

【 0 3 1 6 】

中間体 1 3 6 の調製

(* S) - 6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 , 5 - ジメチルヘキサ
ン - 3 - オン

【化 9 5】



N² 下で 0 °C に冷却した THF (5 mL) 中メチル (* S) - 4 - ((2 - メトキシエ
チル) (メチル) アミノ) - 3 - メチルブタノアート (中間体 1 3 4) (6 7 0 mg 、粗
製) の溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム (4 . 9 4 mL 、 9 . 8 8 mmol 、 TH
F 中 2 M) を滴下した。得られた混合物を 5 0 °C の N₂ 下で 5 時間攪拌した。RT に冷却

した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（1.5 mL）でクエンチして濾過した。濾液を真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得（507.1 mg、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0317】

中間体135の調製

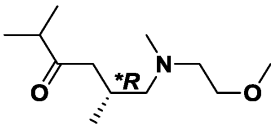
（*R）-6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2,5-ジメチルヘキサン-3-オン

以下の中間体は、中間体136に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0318】

【表27】

10

中間体 番号	構造	出発物質	条件
135		中間体 133, 塩化イソプロピルマグネシウム	THF, 50 °C

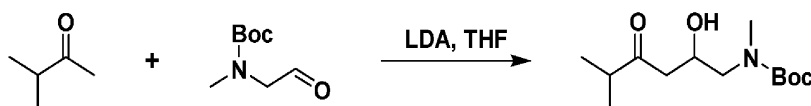
【0319】

20

中間体165の調製

tert-ブチル（2-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソヘキシル）（メチル）カルバメート

【化96】



N_2 雰囲気下で -40°C に冷却した THF（150 mL）中 3-メチルブタン-2-オン（6.0 g、70.0 mmol）の溶液に、LDA（40 mL、THF 中 2 M、80.0 mmol）を滴下した。得られた混合物を -40°C で 1 時間攪拌した。続いて THF（50 mL）中 tert-ブチルメチル（2-オキソエチル）カルバメート（8.0 g、46.2 mmol）の溶液を上記の混合物に滴下し、反応物を -40°C で更に 2 時間攪拌した。 -40°C で H_2O （20 mL）を滴下することによって反応をクエンチした。続いて混合物を RT に昇温させ、減圧下で濃縮した。粗製残渣を H_2O （200 mL）で希釈し、EtOAc（200 mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を FCC によって精製し（PE/EtOAc = 20/1 ~ 3/1）、無色油として標題の中間体を得た（8.8 g、純度 85%、収率 62%）。

30

【0320】

40

以下の中間体は、中間体165に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0321】

50

【表 28】

中間体 番号	構造	出発物質
174		3-メチルブタン-2-オン, <i>tert</i> -ブチルエチル(2- オキソエチル) カルバメート

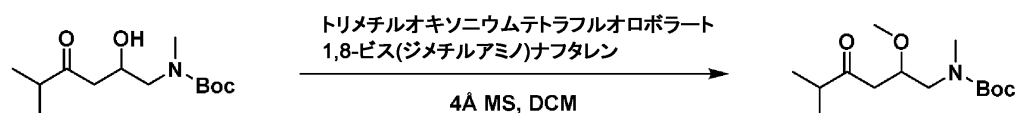
10

【0322】

中間体166の調製

tert-ブチル(2-メトキシ-5-メチル-4-オキソヘキシル)(メチル)カルバメート

【化97】



20

DCM(200mL)中*tert*-ブチル(2-ヒドロキシ-5-メチル-4-オキソヘキシル)(メチル)カルバメート(中間体165)(4.00g、15.4mmol)の溶液に、N₂雰囲気下で4Åの分子篩(4g)を添加し、混合物を25℃で10分間攪拌した。続いて1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン(8.26g、38.6mmol)を添加し、混合物を0℃に冷却し、続いてトリメチルオキシニウムテトラフルオロボラート(5.93g、40.1mmol)を添加した。反応混合物を最初に0℃で2時間攪拌し、続いて25℃に昇温させ、この温度で更に16時間攪拌した。懸濁液を濾過し、DCM(40mL×2)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をFCCによって精製し(PE/EtOAc=5/1~4/1)、無色油として標題の中間体を得た(2.00g、収率44%)。

30

【0323】

中間体181の調製

エチル(S)-3-ヒドロキシ-4-ヨードブタノアート

【化98】



40

N₂雰囲気下において、DCM(20mL)中のEtOH(8.6mL)中の(S)-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(5g、50.0mmol)の溶液に、TMSI(14.8g、74.0mmol)をゆっくりと添加した。得られた混合物をRTで16時間攪拌した。飽和Na₂SO₃(40mL)の溶液を添加した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得(8.8g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0324】

中間体182の調製

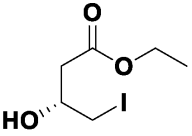
エチル(R)-3-ヒドロキシ-4-ヨードブタノアート

以下の中間体は、中間体181に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

50

【0325】

【表29】

中間体 番号	構造	出発物質
182		(R)-4-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)- オン

10

【0326】

中間体195の調製

(S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-オン

【化99】



20

N₂雰囲気下において、THF (3 mL) 中 (S)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-6-(エチル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-オン (中間体193) (2.33 g、5.04 mmol) の溶液に、TBAF (0.65 mL、THF 中 1.0 M、0.65 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製残渣を H₂O (25 mL) で希釈し、DCM (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し (40 mL × 2)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、黄色油として標題の中間体を得 (2.2 g、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

30

【0327】

中間体196、209、210の調製

(R)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-オン

(S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-オン

(R)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-オン

以下の中間体は、中間体195に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0328】

40

【表 30】

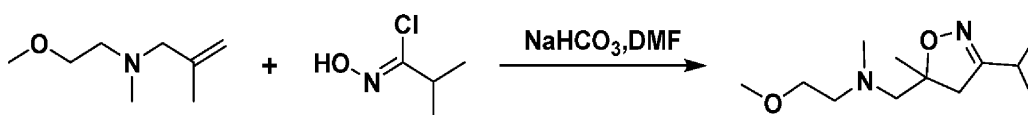
中間体 番号	構造	出発物質
196		中間体194
209		中間体207
210		中間体208

【0329】

中間体220の調製

N-((3-イソプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン

【化100】



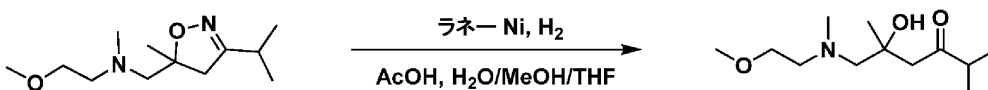
0℃に冷却したDMF(50mL)中N-((2-メトキシエチル)-N,2-ジメチルプロパ-2-エン-1-アミン(中間体219)(2.90g、20.2mmol)の溶液に、NaHCO₃(6.82g、81.2mmol)及び(Z)-N-ヒドロキシイソブチルイミドイルクロリド(2.47g、20.3mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、続いてRTで16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)によってクエンチし、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和LiCl水溶液(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって精製して(MeOH:DCM=1:10)、褐色油として標題の中間体を得た(1.20g、純度89.9%、収率25.9%)。

【0330】

中間体221の調製

5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-オン

【化101】



MeOH及びTHF(40mL、MeOH/THF=1/2)中N-((3-イソプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル)メチル)-2-メト

キシ-N-メチルエタン-1-アミン（中間体220）（1.20g、5.26mmol）の溶液に、AcOH（3.15g、52.5mmol）及びH₂O（9.50mL、572.3mmol）を添加した。0℃のN₂雰囲気下において、ラネーNi（750mg）を溶液に添加した。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージし、混合物を25℃のH₂雰囲気（30Psi）下で終夜撹拌した。

【0331】

反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液をDCMで抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃（20mL×2）及びブライン（20mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、褐色油として標題の中間体を得（1.10g、粗製）、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

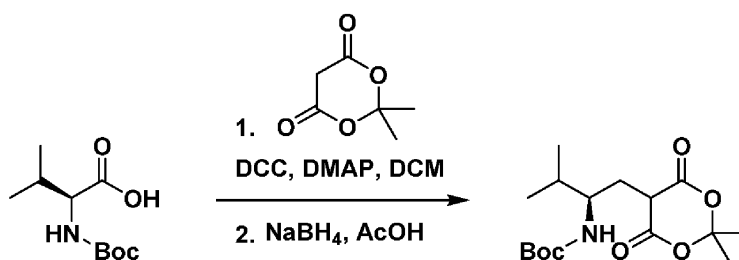
10

【0332】

中間体227の調製

tert-ブチル(R)-(1-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)-3-メチルブタン-2-イル)カルバメート

【化102】



20

-10~0℃に予冷却したDCM（607kg）中Boc-L-バリン（44.9kg）、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン（32.9kg）及びDMAP（35.5kg）を、3時間にわたってDCM（613kg）中DCC（55.5kg）の溶液に添加し、-10~0℃で16時間エージングした。温度を10℃未満に維持しながら10%クエン酸水溶液（449kg）を添加した。得られたスラリーを0~10℃で2時間エージングし、続いて濾過した。濾過ケーキをDCM（91kg）で洗浄した。濾液を分離し、有機層を10%クエン酸水溶液（2回、450kg）及び10%NaCl水溶液（449kg）で洗浄した。温度を-10~0℃に維持しながら有機相（1200kg）に酢酸（75.0kg）を添加した。温度を-10~0℃の範囲に維持しながら、5時間にわたり水素化ホウ素ナトリウム（18.0kg）を少量ずつ添加し、続いて得られた混合物を更に16時間-10~0℃でエージングした。混合物を15~25℃に昇温させ、2時間エージングした。続いて混合物を14%NaCl水溶液（450kg）で洗浄し、その後14%NaCl水溶液（432kg）で2回目の洗浄及び最終の水洗浄（444kg）を行った。有機相を減圧下で2~4vol.に濃縮した。イソプロパノール（143kg）を残渣に添加し、減圧下で4~5vol.に濃縮した。-10~0℃に冷却し、8時間エージングした後、得られたスラリーを濾過し、IPA（38kg）で洗浄して乾燥させ、白色固体として標題の中間体を得た（46.7kg、収率69%）。

30

40

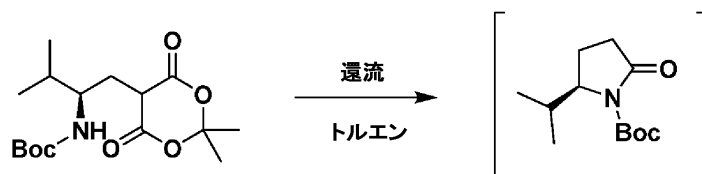
【0333】

中間体228の調製

tert-ブチル(R)-2-イソプロピル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

50

【化103】



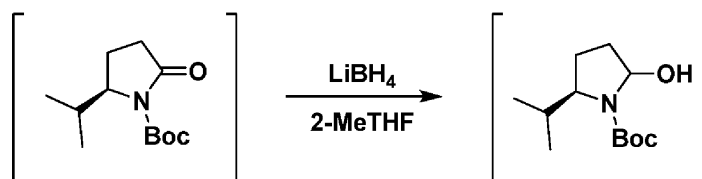
トルエン（333kg）中tert-ブチル（R）-（1-（2，2-ジメチル-4，6-ジオキソ-1，3-ジオキサン-5-イル）-3-メチルブタン-2-イル）カルバメート（中間体227）（46.7kg）を加熱して還流させ、4時間エージングした。混合物を雰囲気温度に冷却し、濾過し、トルエン（20kg）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮乾固させ、油として所望の化合物（31.05kg、収率96%）を得、これを更に精製することなくそのまま使用した。

【0334】

中間体229の調製

tert-ブチル（5R）-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルピロリジン-1-カルボキシレート

【化104】



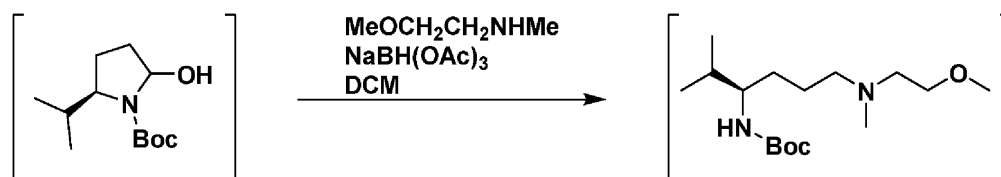
2-MeTHF（26.7kg）中tert-ブチル（R）-2-イソプロピル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート（中間体228）（30.9kg）を、-5～5℃に冷却した。2-MeTHF（1M、45.2kg、54.4mol）中 LiBH_4 の溶液を3時間にわたって添加し、混合物を4時間エージングした。5% NaHCO_3 の冷水溶液（163kg）を-5～5℃で3時間にわたって添加し、更に2時間エージングした。混合物を雰囲気温度に昇温させ、更に2時間エージングした。水層を分離し、有機層を10% NaCl 水溶液（170kg）及び水（155kg）で洗浄した。水洗浄中にエマルジョンが形成され、固形 NaCl （3.1kg）を添加して分離に影響を及ぼした。水層を除去した後、有機層を減圧下で濃縮乾固させ、油として所望の化合物（28.5kg、収率91%）を得、これを更に精製することなくそのまま使用した。

【0335】

中間体230の調製

tert-ブチル（R）-（6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）カルバメート

【化105】



15～25℃のDCM（344kg）中tert-ブチル（5R）-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルピロリジン-1-カルボキシレート（中間体229）（28.55kg）を、2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン（12.3kg、138.0mol）で処理し、得られた混合物を1時間エージングした。温度を15～25℃に維持しながら、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（40.12kg）を5時間にわたり少量ず

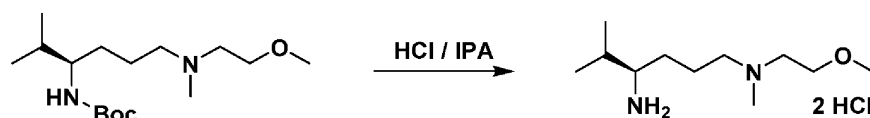
つ添加し、得られた混合物を48時間エージングした。温度を15～25℃に維持しながら8% NaOH水溶液(184 kg)を2時間にわたって添加することにより反応混合物をクエンチし、混合物を更に2時間エージングした。水層を分離し、有機層を水(169 kg)で洗浄した。続いて有機層を減圧下で濃縮乾固させ、油として標題の中間体(33.26 kg、収率88%)を得、これを更に精製することなくそのまま使用した。

【0336】

中間体231の調製

(R)-N¹-(2-メトキシエチル)-N¹, 5-ジメチルヘキサン-1, 4-ジアミン、二塩酸塩

【化106】



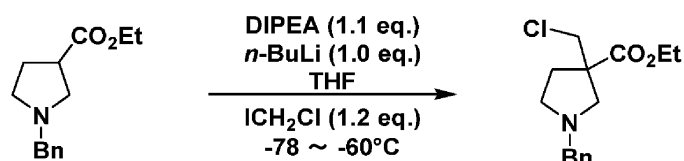
雰囲気温度のイソプロパノール(84.80 kg)中HClの4モル溶液に、イソプロパノール(25.6 kg)中tert-ブチル(R)-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)カルバメート(中間体230)(32.38 kg)の溶液を3時間にわたり添加し、混合物を雰囲気温度で更に19時間エージングした。続いてメチルtert-ブチルエーテル(95.25 kg)を1時間にわたり添加し、混合物を2.5時間エージングした。得られたスラリーを濾過し、MTBE(53 kg)で洗浄した。濾過ケーキを乾燥させ、白色固体として標題の化合物を得た(23.92 kg、収率81%)。

【0337】

中間体232の調製

エチル1-ベンジル-3-(クロロメチル)ピロリジン-3-カルボキシレート

【化107】



-35～-25℃に冷却したTHF(6 L)中DIPEA(952 g、1.1 eq.)の溶液に、温度を-25℃未満に維持しながらn-BuLi(2.33 kg、ヘキサン中2.5 M、1.0 eq.)を添加した。得られた混合物を、更に30分間-35～-25℃でエージングし、続いて-78～-60℃に冷却した。-78～-60℃のTHF(2 L)中エチル1-ベンジルピロリジン-3-カルボキシレート(2 kg、1.0 eq.)の溶液を添加し、更に30分間攪拌した。続いてクロロヨードメタン(1.81 kg、1.2 eq.)を-78～-60℃で投入した。反応混合物を2時間にわたり-60～-40℃でエージングした。0～10℃の温度で反応混合物にクエン酸水溶液(6 L H₂O中660 g)を添加し、得られた混合物を20～30℃で更に20分間エージングした。層を分離した後、水層をEtOAc(6 L)で抽出し、合わせた有機層をブライン(6 L)で洗浄し、続いて50～60℃に昇温させた。シュウ酸(2.22 kg)を50～60℃で投入した。得られた混合物を50～60℃で3時間攪拌し、続いて20～30℃に冷却し、終夜エージングした。得られた固体を濾過し、ケーキを酢酸エチル(2 L)で洗浄した。湿潤ケーキをトルエン(4 L)、H₂O(8 L)及びK₃PO₄(1.5 eq.)に添加し、得られた混合物を20～30℃で20分間エージングした。層を分離した後、水層をトルエン(2 L)で抽出した。有機層を合わせ、水(2 L)で2回洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、トルエン溶液として4.2 kgの所望の化合物を得た(80%の

10

20

30

40

50

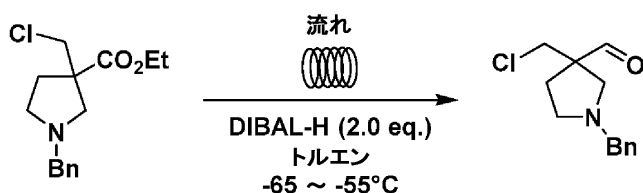
ッセイ収率を所与として、アッセイにより 46 重量%)。

【0338】

中間体 233 の調製

1-ベンジル-3-(クロロメチル)ピロリジン-3-カルバルデヒド

【化108】



10

反応はフローケミストリーシステム中で実施した：トルエン (26 L) 中エチル 1-ベンジル-3-(クロロメチル)ピロリジン-3-カルボキシレート (中間体 232) (4.4 kg) の溶液を 26.7 mL/分で圧送し、-60°C に冷却した。冷却後、続いてこれを、32.1 mL/分の圧送量で -60°C のトルエン (28 L) 中 DIBAL-H (28.1 mol) の冷却溶液と混合した。混合物を -60°C のパーフルオロアルコキシ (PFA) コイルチューブ反応器に通した (合計流量は 58.8 mL/分、滞留時間は 5 秒間)。得られた混合物を、15.2 mL/分の速度で圧送された冷却 MeOH (-60°C) と混合した。この混合物溶液を、別の -60°C の PFA コイルチューブ反応器に圧送した (合計流量は 74 mL/分、滞留時間は 5 秒間)。得られた混合物を、20 重量%のロッシェル塩水溶液 (20 V) を含有する受容器で回収した。層を分離し、有機相を水で 2 回洗浄した (2 × 4 L)。有機相を、類似の方法で調製した別の 3.0 kg バッチと合わせ、減圧下で濃縮して 20.8 kg の所望の化合物のトルエン溶液を得 (85% のアッセイ収率を所与として、25.5 重量%、HPLC によるアッセイ)、これを更に精製することなくそのまま使用した。

20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.62 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 3.83-3.57 (m, 4H), 2.96 (d, J=10.2 Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 3H), 2.17 (ddd, J=13.9, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J=13.4, 7.8, 5.5 Hz, 1H)。

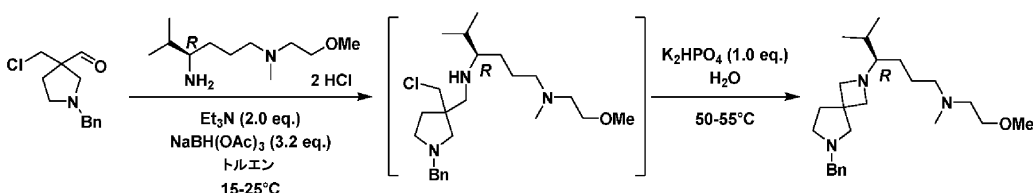
30

【0339】

中間体 234 の調製

(R)-4-(6-ベンジル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチルヘキサン-1-アミン

【化109】



40

トルエン (30 L) 及び (R)-N¹-(2-メトキシエチル)-N¹,5-ジメチルヘキサン-1,4-ジアミン、二塩酸塩 (中間体 231) (3.47 kg) で希釈したトルエン (3.0 kg、10 重量%) 中 1-ベンジル-3-(クロロメチル)ピロリジン-3-カルバルデヒド (中間体 233) の溶液に、20~30°C でトリエチルアミン (2.55 kg、25.2 mol) を添加した。得られた混合物を 20~30°C で 2 時間エージングした。続いて 20~30°C でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9.0 kg) を投入し、混合物を 12 時間エージングした。反応混合物を 5~15°C に冷却し、温度を

50

35℃未満に維持しながら25重量% NaOH水溶液(25 L、約16.75 eq.)を添加した。得られた混合物を20～30℃で25分間エージングし、層を分離した。有機層を15% NaCl水溶液(10 L)で洗浄し、層を再度分離し、有機相に水(18 L)を投入した。内部温度を35℃未満に維持しながら、4 MのHCl水溶液で水相のpHを6～7に調節した。続いて有機相を廃棄し、水相を分離し、K₂HPO₄でpH 8～9に塩基性化した。

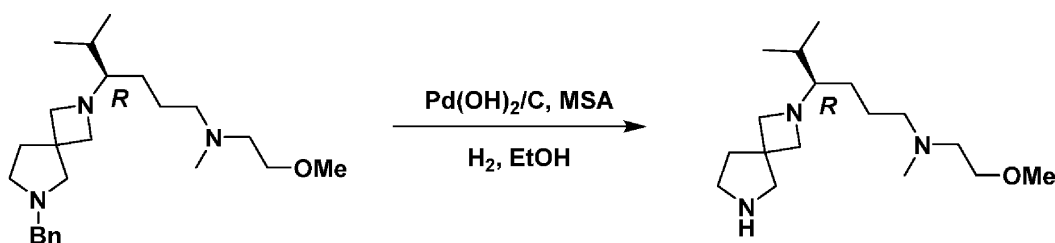
【0340】

得られた混合物を50～55℃に昇温させ、3時間エージングした。続いて反応混合物を雰囲気温度に冷却し、他の2つのバッチ(2.4 kg + 3.0 kg)と合わせた。合わせた流れをメチル tert-ブチルエーテルで3回洗浄した(3×40 L)。得られた水層に追加のメチル tert-ブチルエーテル(83 L)を添加し、温度を15～35℃に維持しながら8重量%のNaOH水溶液を用いて水相をpH 9～10に塩基性化した。水層を分離し、有機層を水で3回洗浄した(3×30 L)。続いて有機層を減圧下で濃縮して約3体積とし、続いてメタノールで3回フラッシュし(3×30 L)、濃縮乾固させて、薄黄色油として所望の化合物を得(12.4 kg、単離収率90%)、これを更に精製することなくそのまま使用した。

【0341】

中間体224の調製

(R)-N-(2-メトキシエチル)-N, 5-ジメチル-4-(2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ヘキサン-1-アミン
【化110】



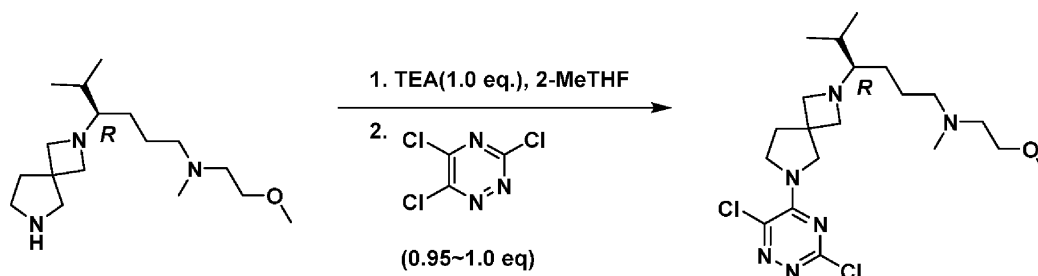
-5～5℃に冷却したEtOH(1.47 kg)中水酸化パラジウム炭素(1.2 kg)に、メタンスルホン酸(MSA)(11 kg)、(R)-4-(6-ベンジル-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N, 5-ジメチルヘキサン-1-アミン(中間体234)(10 kg)及びEtOH(250 L)を添加した。混合物を35～45℃に昇温させ、水素雰囲気下(0.27～0.40 MPa)で16～20時間攪拌した。混合物を珪藻土(20 kg)で濾過し、パッドをEtOH(24 L)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して(<40℃)2～3 vol.にし、続いて2-MeTHFで2回フラッシュして(73 kg及び47 kg)、2～3 vol.溶液を得た。2-MeTHF(65 kg)で希釈した後、10%硫酸ナトリウム水溶液(30 kg)を添加し、混合物を0～10℃に冷却し、続いて16%のNaOH水溶液(50 kg)を添加してpHを13～14に調節した。温度を15～25℃に調節し、30～60分間攪拌した。水層を分離し、2-MeTHFで2回抽出した(47 kg×2)。合わせた有機層を減圧下で濃縮して(<40℃)3～4 vol.にし、2-MeTHF(950 g)を添加した。減圧下で濃縮して(<40℃)3～4 vol.にした後、得られた溶液を2-MeTHF(30 kg)で希釈し、4 Åの分子篩(25 kg)に通すことによって乾燥させ、2-MeTHF(30 kg)で洗浄した。最終溶液を濃縮して、油として所望の化合物(6.7 kg)を得た(79%の補正収率中90.1%のアッセイ純度)。

【0342】

中間体225の調製

(R)-4-(6-(3, 6-ジクロロ-1, 2, 4-トリアジン-5-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N, 5-

ージメチルヘキサン-1-アミン
【化111】



10

(R)-N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ヘキサン-1-アミン(中間体224)(100g)に2-MeTHF(430g)及びTEA(68g)を添加し、混合物を-50~-40に冷却した。2-MeTHF(172g)中3,5,6-トリクロロ-1,2,4-トリアジン(62g)を添加し、混合物を1~3時間攪拌した。得られた混合物を-20~-10℃に昇温させ、7%NaHCO₃水溶液を添加し、混合物を20~30℃に昇温させて30~60分間攪拌した。水層を除去し、有機層を10%Na₂SO₄(500g)で洗浄した。4Åの分子篩(220g)を通すことによって有機層を乾燥させ、2-MeTHF(180g)で洗浄した。標題の中間体を、2-MeTHF中14.8重量%溶液として90%のアッセイ収率で得た。

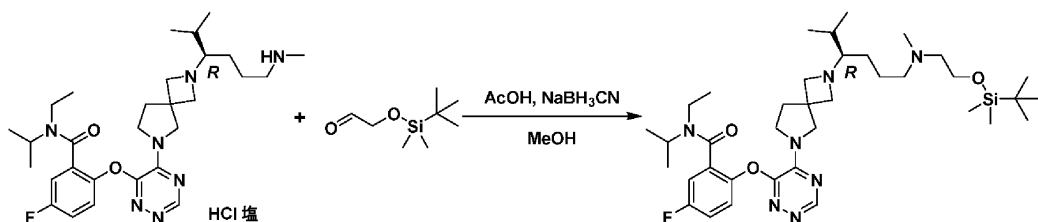
20

【0343】

中間体245の調製

(R)-2-((5-(2-(6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化112】



30

NaBH₃CN(23.2mg、0.37mmol)を、MeOH(2mL)中(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩(化合物19)(100mg、0.18mmol)、2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド(71μL、0.37mmol)及びAcOH(11μL、0.18mmol)の溶液に添加した。続いて反応混合物をRTで24時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、K₂CO₃の水溶液で塩基性化し、DCMを添加した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて粗製物を得(152mg)、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(固定相:不定形ベアシリカ4g、移動相:0.5%NH₄OH、95%DCM、5%MeOH)。生成物を含む画分を混合して濃縮し、標題の中間体を得た(46mg、収率36%)。

40

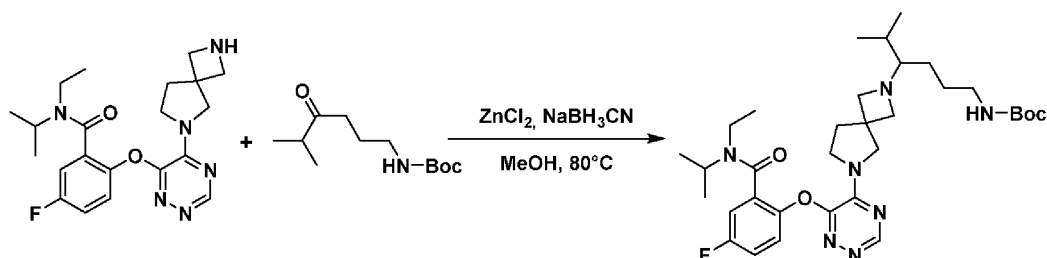
【0344】

化合物の調製

50

化合物 6 1 の調製

tert-ブチル (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 5-メチルヘキシル) カルバメート
【化 1 1 3】



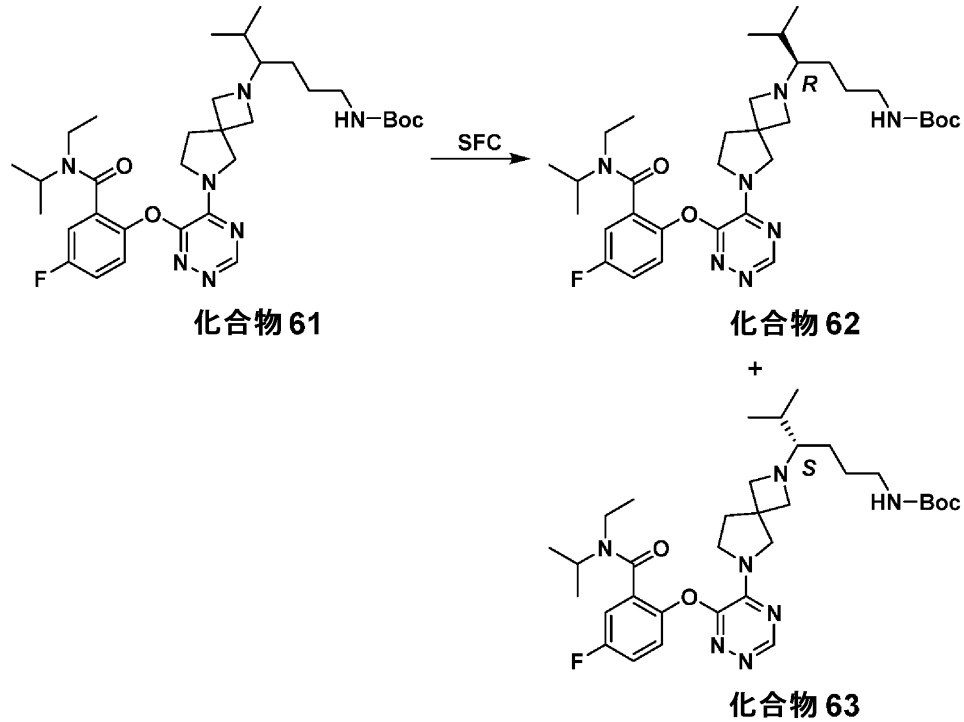
MeOH (15 mL) 中 2- ((5- (2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (中間体 3) (1.0 g、2.4 mmol)、tert-ブチル (5-メチル-4-オキソヘキシル) カルバメート (中間体 1) (830 mg、3.62 mmol) 及び $ZnCl_2$ (660 mg、4.84 mmol) の混合物を 80°C で 0.5 時間攪拌した。続いて $NaBH_3CN$ (310 mg、4.93 mmol) を添加し、得られた混合物を 80°C で 6 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、Waters Xbridge Prep OBD を用いた分取 HPLC によって更に精製し (カラム: C18 150 × 40 mm 10 μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.05% アンモニア) 45% から 75% v/v)、無色油として標題の化合物を得た (700 mg、収率 46%)。

【0345】

化合物 6 2 及び 6 3 の調製

tert-ブチル (R) - (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 5-メチルヘキシル) カルバメート
tert-ブチル (S) - (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 5-メチルヘキシル) カルバメート

【化 1 1 4】



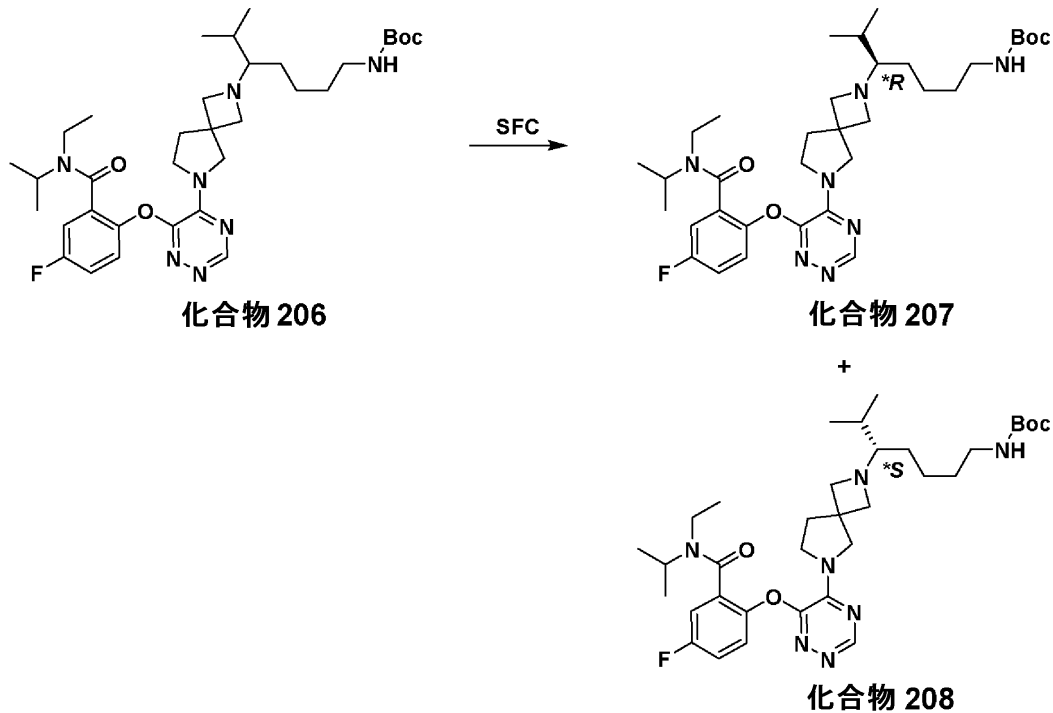
tert-ブチル（4-（6-（6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1,2,4-トリアジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-5-メチルヘキシル）カルバメート（化合物 61）（200mg、0.319mmol）を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって精製し（カラム：250×30mm 10μm；定組成溶出：EtOH（0.1%の25%アンモニアを含有）：超臨界CO₂、40%：60%（v/v））、いずれも薄黄色油として標題の化合物（化合物 62）（85mg、収率42%）及び（化合物 63）（80mg、収率40%）を得た。

【0346】

化合物 207 及び 208

tert-ブチル（*R）-（5-（6-（6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1,2,4-トリアジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-6-メチルヘブチル）カルバメート
 tert-ブチル（*S）-（5-（6-（6-（2-（エチル（イソプロピル）カルバモイル）-4-フルオロフェノキシ）-1,2,4-トリアジン-5-イル）-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-6-メチルヘブチル）カルバメート

【化 1 1 5】



10

20

tert-ブチル (5- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-メチルヘプチル) カルバメート (化合物 206) (1.4 g) を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって精製し (カラム: 250×30 mm、10 μm; 移動相: A: 超臨界CO₂、B: MeOH (0.1% アンモニア)、A: B=55:45 (200 mL/分)、いずれも白色固体として標題の化合物 (化合物 207) (700 mg) 及び (化合物 208) (700 mg) を得た。

【0347】

30

化合物 304 及び 305

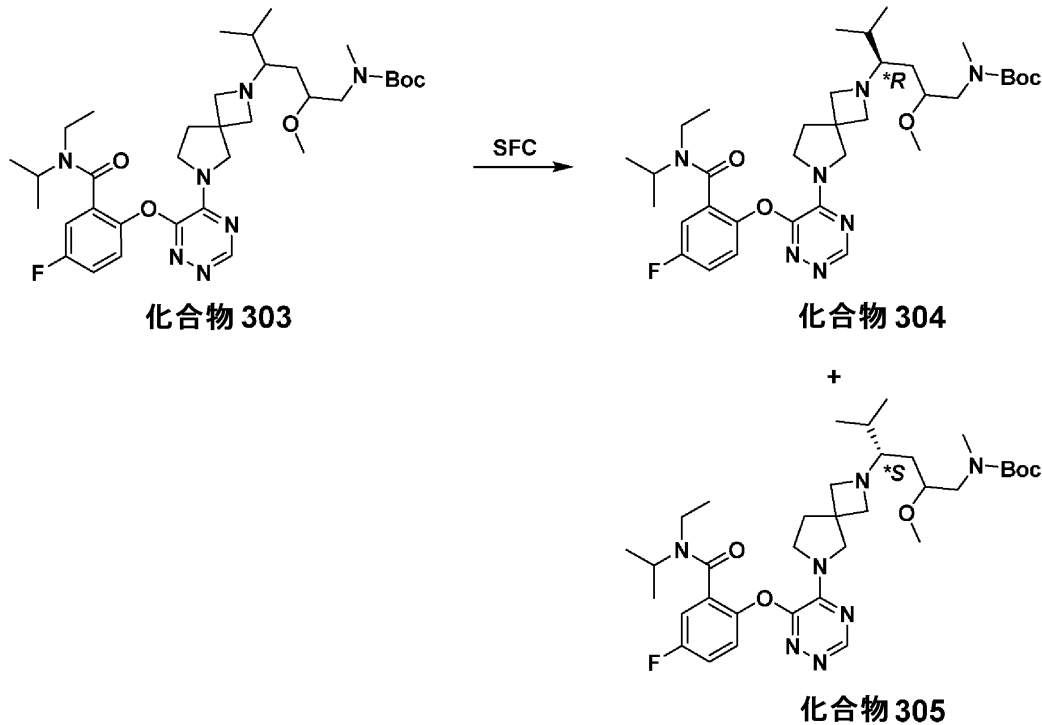
tert-ブチル ((4*R)-4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート

tert-ブチル ((4*S)-4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート

40

50

【化 1 1 6】



10

20

tert-ブチル (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート (化合物 303) (250mg) を、DAICEL CHIRALPAK IG を通した SFC によって分離し (カラム: 250 × 30mm、10 μm; 移動相: A: 超臨界 CO₂、B: MeOH (0.1% アンモニア)、A: B = 60: 40; 流量: 80 mL / 分)、いずれも無色粘着性油として標題の化合物 (化合物 304) (124mg) 及び (化合物 305) (124mg) を得た。

【0348】

30

化合物 306 及び 307

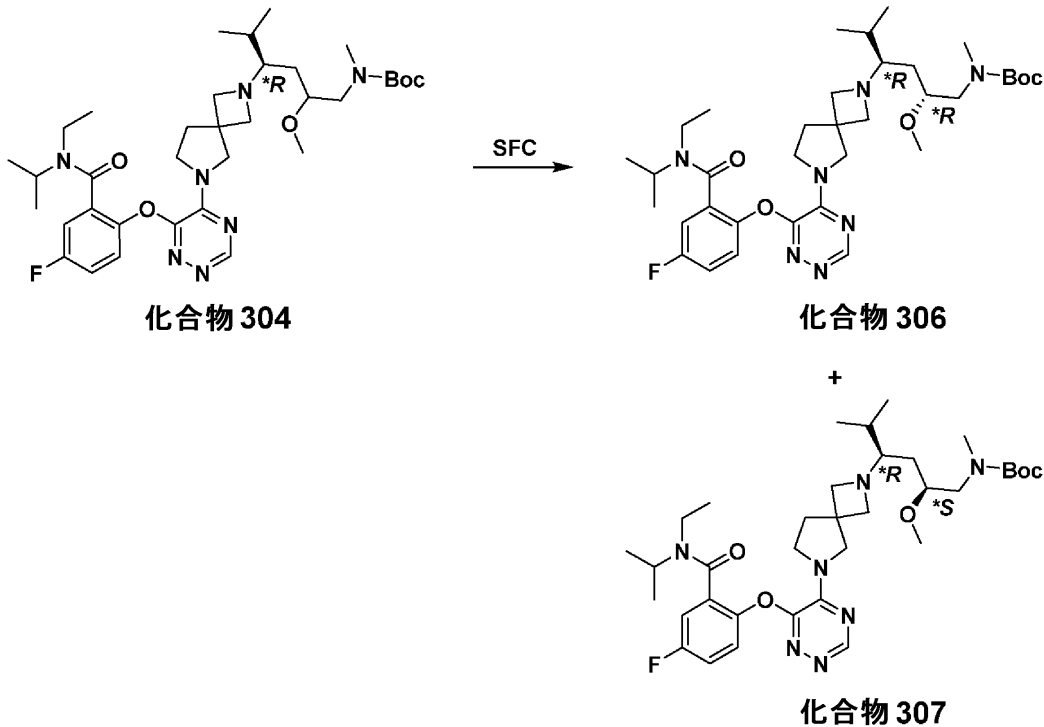
tert-ブチル ((2 * R, 4 * R) - 4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート

tert-ブチル ((2 * S, 4 * R) - 4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート

40

50

【化 1 1 7】



10

20

tert-ブチル ((4*R)-4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-メトキシ-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート(化合物304)(120mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=70:30(80mL/分)、いずれも無色粘着性油として標題の化合物(化合物306)(45mg)及び(化合物307)(46mg)を得た。

【0349】

30

化合物371及び372

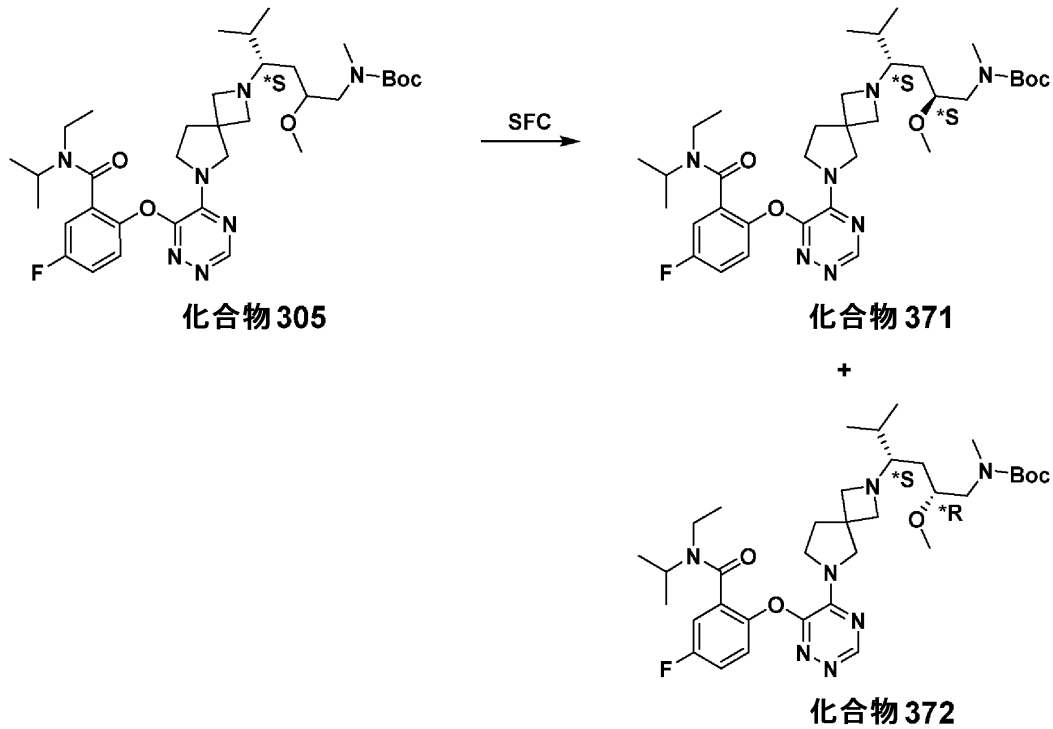
tert-ブチル ((2*S,4*S)-4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-メトキシ-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル ((2*R,4*S)-4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-メトキシ-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

40

50

【化 1 1 8】



10

20

tert-ブチル ((4*S) - 4 - (6 - (6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 2 - メトキシ - 5 - メチルヘキシル) (メチル) カルバメート (化合物 305) (120 mg) を、DAICEL CHIRALPAK IG を通した SFC によって分離し (カラム: 250 × 30 mm、10 μm; 移動相: A: 超臨界 CO₂、B: IPA (0.1% アンモニア)、A : B = 60 : 40; 流量: 80 mL / 分)、いずれも無色粘着性油として標題の化合物 (化合物 371) (45 mg) 及び (化合物 372) (46 mg) を得た。

【0350】

30

化合物 404 及び 405

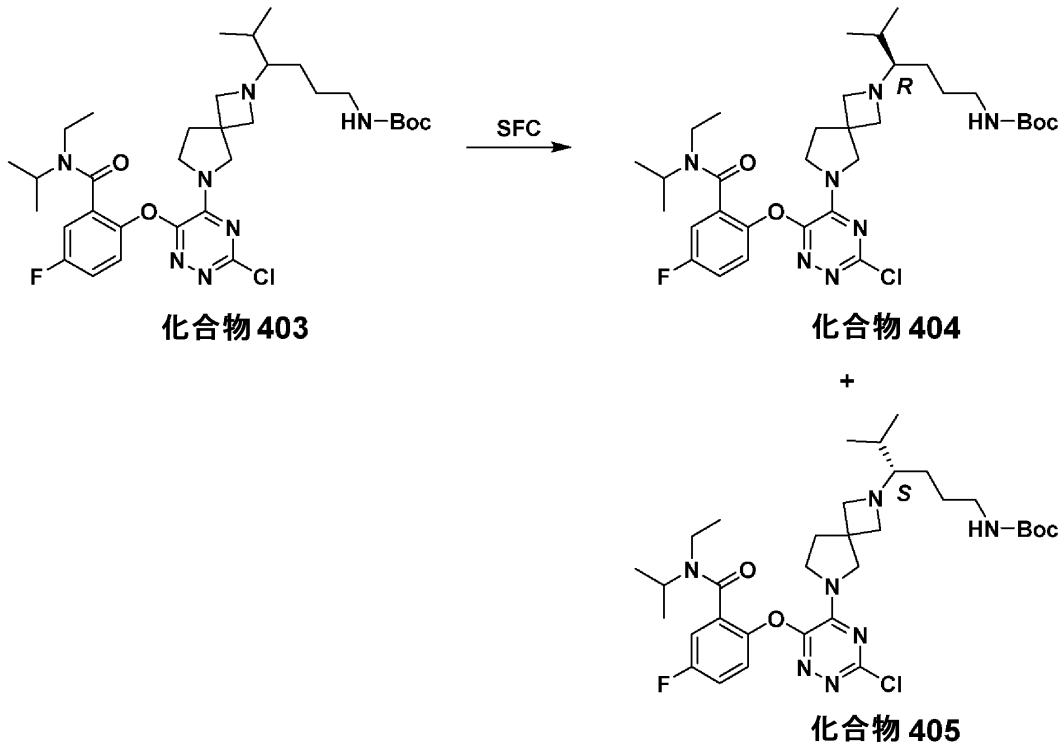
tert-ブチル (R) - (4 - (6 - (3 - クロロ - 6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキシル) カルバメート

tert-ブチル (S) - (4 - (6 - (3 - クロロ - 6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキシル) カルバメート

40

50

【化 1 1 9】



10

20

tert-ブチル (4- (6- (3-クロロ-6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -5-メチルヘキシル) カルバメート (化合物 403) (19.5 g) を、DAICEL CHIRALPAK IG を通した SFC によって分離 (カラム: 250×30mm、10 μm; 移動相: A: 超臨界 CO₂、B: MeOH (0.1% アンモニア)、A:B=55:45 (80 mL/分); カラム温度: 38℃; ノズル圧: 100 バール; ノズル温度: 60℃; エバポレーター温度: 20℃; トリマー温度: 25℃; 波長: 220 nm)、いずれも粘着性油として標題の化合物 (化合物 404) (8.00 g) 及び (化合物 405) (7.00 g) を得た。

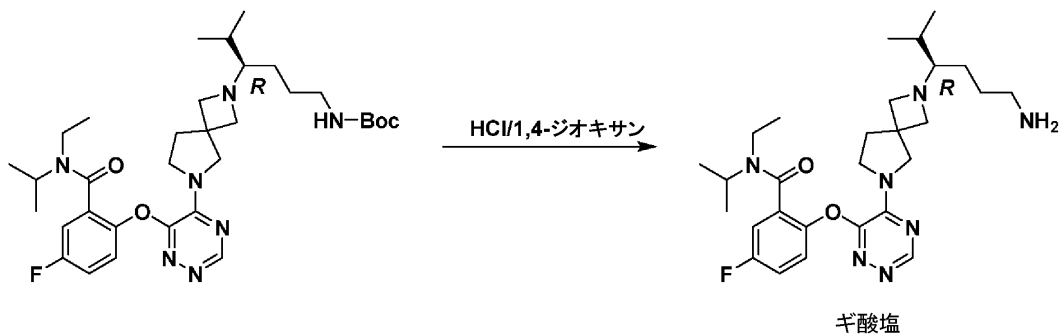
30

【0351】

化合物 1

(R) -2- ((5- (2- (6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

【化 1 2 0】



40

HCl / 1, 4-ジオキサン (0.5 mL、2.0 mmol) を、1, 4-ジオキサン (2 mL) 中 tert-ブチル (R) - (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル)

50

ー2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート(化合物62)(85mg、0.14mmol)の溶液に添加した。反応混合物をRTで4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を最初にアンモニア(5mL)によって中和して、Welch Xtimate C18を用いた分取HPLCによって更に精製して(カラム:150×25mm 5μm; 溶出液:ACN/H₂O(0.225%FA)1%から31%v/v)、無色油として標題の化合物を得た(32mg、収率41%)。

¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄): δ=8.45-8.41(m, 3H), 7.48-7.13(m, 3H), 4.50-4.01(m, 6H), 3.98-3.66(m, 3H), 3.56-3.38(m, 1H), 3.25-3.12(m, 1H), 3.10-3.01(m, 1H), 2.99-2.87(m, 2H), 2.43-2.18(m, 2H), 2.13-1.96(m, 1H), 1.84-1.44(m, 4H), 1.25-0.92(m, 13H), 0.87-0.69(m, 2H)。

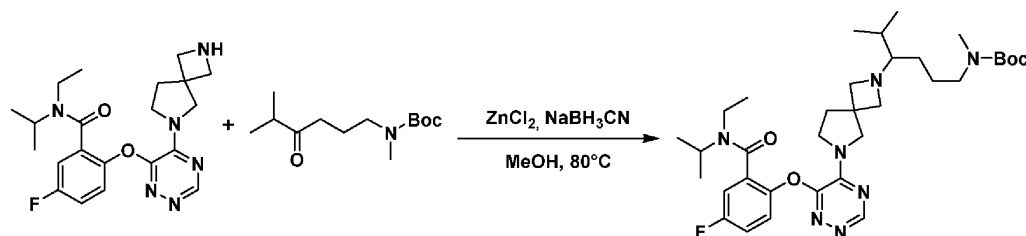
LC-MS(ESI)(方法1): R_t=2.957分、m/z実測値:528.3[M+H]⁺。

SFC(方法12): R_t=1.151分。

【0352】

化合物60の調製

tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート【化121】



MeOH(50mL)中2-(5-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(中間体3)(600mg、1.45mmol)及びtert-ブチルメチル(5-メチル-4-オキソヘキシル)カルバメート(中間体9)(330mg、1.37mmol)の溶液に、ZnCl₂(789mg、5.79mmol)を添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。続いて、NaBH₃CN(729mg、11.6mmol)を添加し、反応混合物を80℃で終夜攪拌した。RTに冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して粗製残渣を得、これをDCM(50mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)でクエンチし、DCMで抽出した(50mL×3)。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをFCCによって更に精製して(DCM/MeOH=10:1)、白色固体として標題の化合物を得た(400mg、収率42%)。

【0353】

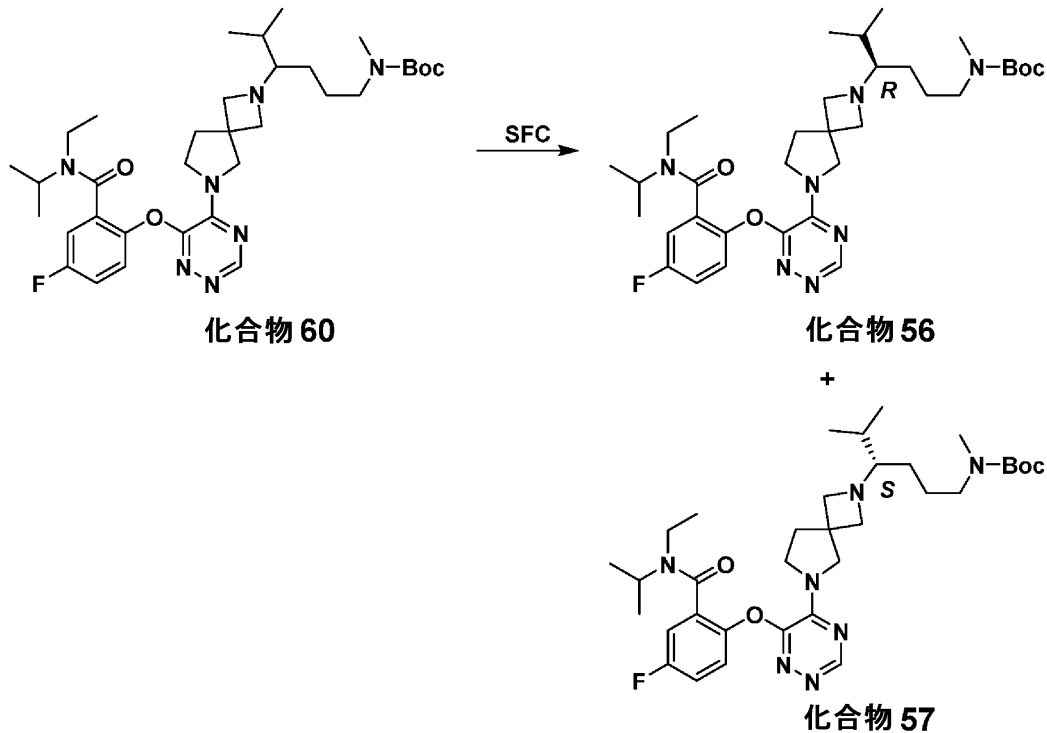
化合物56及び57

tert-ブチル(R)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル(S)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジ

アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

【化122】



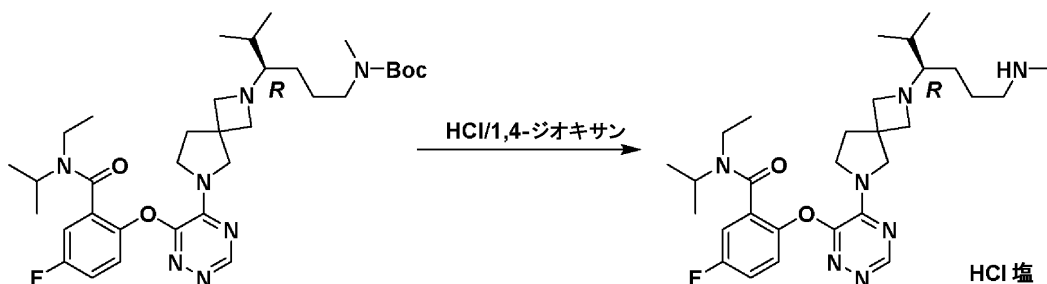
tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート(化合物60)(419mg、0.653mmol)を、DAICEL CHIRALPAK ADを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=80:20(60mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60℃;エバポレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、いずれも白色固体として標題の化合物(化合物56)(146mg、収率34%)及び(化合物57)(149mg、収率36%)を得た。

【0354】

化合物19

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩

【化123】



1,4-ジオキサン(3mL)中tert-ブチル(R)-(4-(6-(6-(2-

(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート(化合物56)(130mg、0.203mmol)の溶液に、HCl/1,4-ジオキサン(5mL、20.0mmol)を添加し、反応混合物をRTで1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をPhenomenex Gemini-NXを通した分取HPLCによって精製して(カラム:150×30mm 5μm、移動相A:水(0.05% HCl)、移動相B:ACN、流量:25mL/分、勾配条件B/A 0%Bから26%(0%B~26%B))、無色油として標題の化合物を得た(105mg、収率84%)。

LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.939$ 分、 m/z 実測値: 542.4 [M+H]⁺。

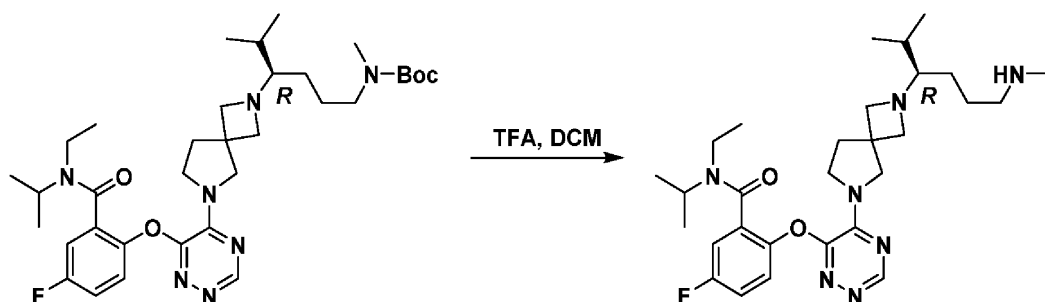
SFC (方法1): $R_t = 1.201$ 分。

【0355】

化合物398

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化124】



5℃で、TFA(0.51mL、6.7mmol)を、DCM(7.5mL)中tert-ブチル(R)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート(化合物56)(287mg、0.45mmol)の溶液に滴下し、反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させて粗製混合物(540mg)を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(固定相:不定形ベアシリカ12g、移動相:95%DCM、5%MeOH(+10%NH₄OH)から90%DCM、10%MeOH(+10%NH₄OH)までの勾配)。純粋な画分を混合し、濃縮して173mgの中間画分を得、これをACN/H₂O(20/80、v/v)で凍結乾燥して標題の化合物を得た(170mg、収率70%)。

LC-MS (ESI) (方法4): $R_t = 2.08$ 分、 m/z 実測値: 542.6 [M+H]⁺。

【0356】

化合物51

tert-ブチル(3-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-4-メチルペンチル)カルバメート

10

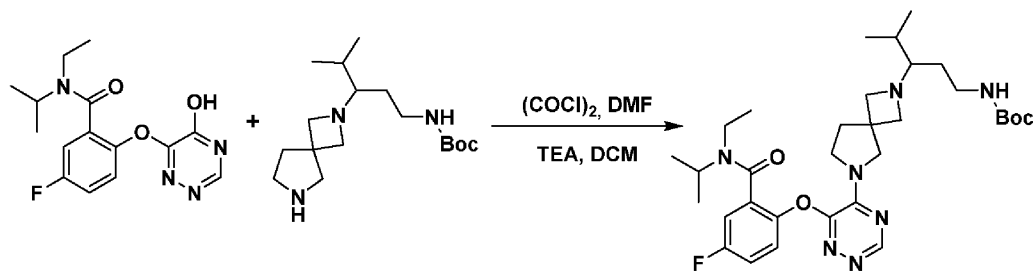
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

DCM (12 mL) 中 N-エチル-5-フルオロ-2-((5-ヒドロキシ-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド (中間体 25) (0.100 g、0.312 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.079 g、0.624 mmol)、続いて DMF (0.046 g、0.624 mmol) を RT で添加した。混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。続いて、混合物を DCM (3 mL) 中 tert-ブチル (4-メチル-3-(2,6-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-イル)ペンチル)カルバメート塩酸塩 (中間体 22) (0.272 g、粗製) 及び TEA (0.158 g、1.56 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM (35 mL) と H₂O (35 mL) とに分配し、DCM (35 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を FCC によって精製し (PE/EtOAc (0.5% アンモニア) = 1/1)、無色油として標題の化合物を得た (100 mg、純度 89%、収率 46%)。

20

【0357】

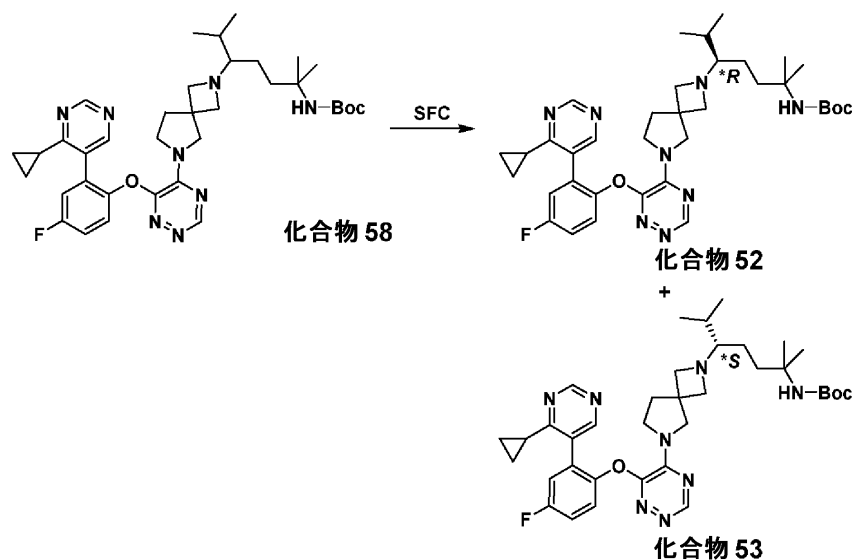
化合物 52 及び 53

tert-ブチル (*R) - (5 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 2 - イル)カルバメート

tert-ブチル (*S) - (5 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 2 - イル)カルバメート

30

【化 1 2 6】



40

50

tert-ブチル (5-(6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバメート (化合物58) (150mg、0.227mmol) を、DAICEL CHIRALPAK AD-Hを通したSFCによって精製し (カラム: 250×30mm 5μm; 移動相: A: 超臨界CO₂、B: IPA (0.1%アンモニア)、A:B=4:1 (60mL/分))、いずれも白色固体として標題の化合物である化合物52 (47mg、純度96.3%、収率30.2%) 及び化合物53 (56mg、純度97.7%、収率36.5%) を得た。

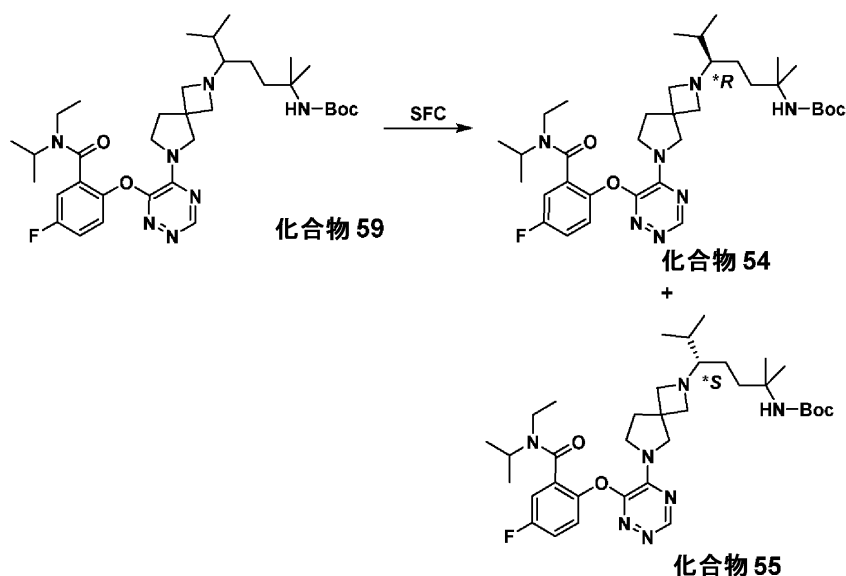
【0358】

化合物54及び55

tert-ブチル (*R)-(5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバメート

tert-ブチル (*S)-(5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバメート

【化127】



tert-ブチル (5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバメート (化合物59) (1.70g、2.59mmol) を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離し (カラム: 250×50mm 10μm); 移動相: A: 超臨界CO₂、B: EtOH (0.1%アンモニア)、A:B=3:2 (150mL/分))、いずれも白色固体として標題の化合物である化合物54 (700mg、純度90%、収率37%) 及び化合物55 (700mg、純度96%、収率40%) を得た。

【0359】

化合物408

tert-ブチル (R)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-3-(メチルアミノ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシ

ル) カルバメート

以下の化合物は、化合物 395 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0360】

【表31】

化合物 番号	構造	出発物質	条件
408		化合物404	EtOH中メタンアミン(33%), 90 °C, 1時間

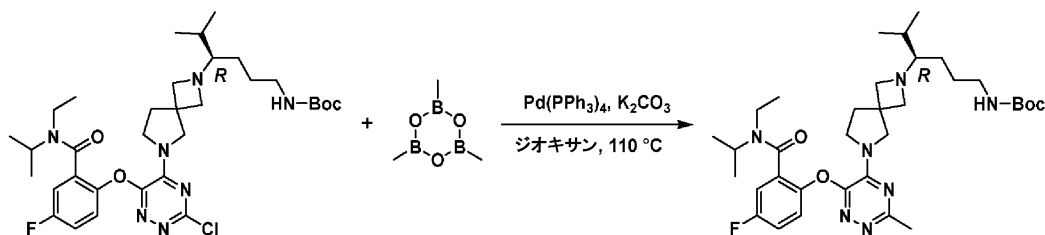
10

【0361】

化合物 412

tert-ブチル (R) - (4 - (6 - (6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキシル) カルバメート

【化128】



30

無水ジオキサン (1 mL) 中 tert-ブチル (R) - (4 - (6 - (3 - クロロ - 6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキシル) カルバメート (化合物 404) (50.0 mg、0.076 mmol)、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリボリナン (76.0 mg、0.303 mmol、THF 中 50%) 及び K₂CO₃ (21.0 mg、0.152 mmol) の混合物に、Pd (PPh₃)₄ (8.7 mg、0.008 mmol) を添加し、得られた混合物を 110 °C の N₂ 雰囲気下で 8 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物を H₂O (40 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 TLC によって精製して (DCM/MeOH = 10/1)、黄色固体として標題の化合物を得た (30.0 mg、収率 59.7%)。

40

【0362】

化合物 2、3、20、30、31、37、38、26、80、209、210、218、220、221、308、309、317、328、359、373、374、409、413

50

(S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

(S) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド塩酸塩

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(*S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(*R) - 5 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 2 - アミン

(*S) - 5 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 2 - アミン

2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((4 - (2 - (2 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) ベンズアミド

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (7 - アミノ - 2 - メチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

(*S) - 2 - ((5 - (2 - (7 - アミノ - 2 - メチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド塩酸塩

(*S) - 2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド塩酸塩

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - ((3 * R, 5 * R) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド塩酸塩

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - ((3 * R, 5 * S) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド塩酸塩

10

20

30

40

50

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

N-エチル-2-((5-(2-(6-(エチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

5-フルオロ-2-((5-(2-(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N,N-ジイソプロピルベンズアミド塩酸塩
N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*S,5*S)-5-メトキシ-2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*S,5*R)-5-メトキシ-2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩

(R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-(メチルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

(R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-3-メチル-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

以下の化合物は、化合物1及び19に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0363】

10

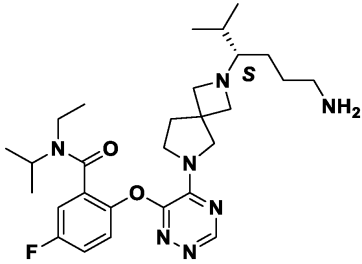
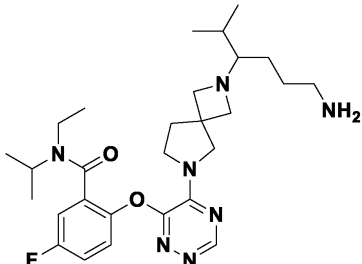
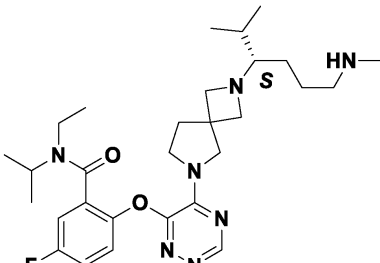
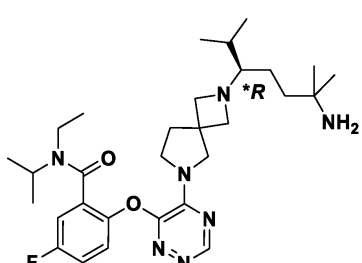
20

30

40

50

【表 3 2】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
2	 ギ酸塩	化合物 63	HCl 1,4-ジオキサン	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.028$ 分, m/z 実測値 528.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 12): $R_t = 1.502$ 分
3	 ギ酸塩	化合物 61	HCl 1,4-ジオキサン	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.977$ 分, m/z 実測値 528.4 $[M+H]^+$.
20	 HCl 塩	化合物 57	HCl 1,4-ジオキサン	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.890$ 分, m/z 実測値 542.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 1): $R_t = 1.697$ 分
30		化合物 54	TFA DCM	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.931$ 分, m/z 実測値 556.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 2): $R_t = 4.431$ 分

【 0 3 6 4 】

10

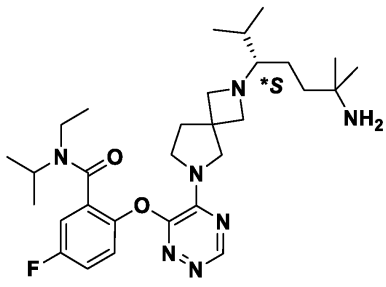
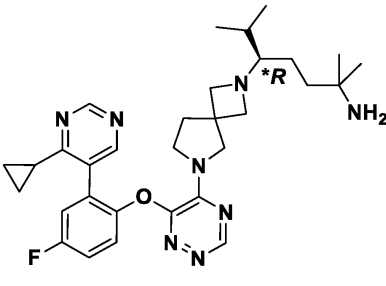
20

30

40

50

【表 3 3】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
31		化合物 55	TFA DCM	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.897$ 分, m/z 実測値 556.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 2): $R_t = 4.997$ 分
37		化合物 52	TFA DCM	^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4): δ 8.88 (brs, 1H), 8.46-8.36 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.44-7.26 (m, 2H), 4.07-3.52 (m, 4H), 3.31-3.11 (m, 4H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.99-1.78 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 3H), 1.37-1.20 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 8H), 0.99-0.83 (m, 7H). LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.21$ 分, m/z 実測値 561.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 3): $R_t = 5.566$ 分

【 0 3 6 5】

10

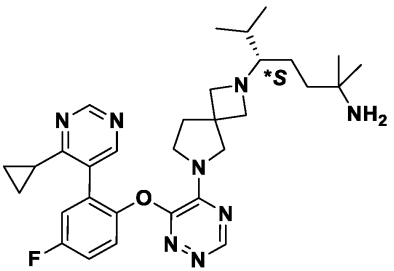
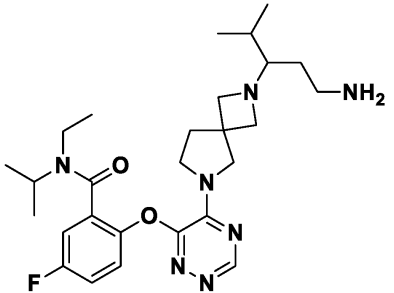
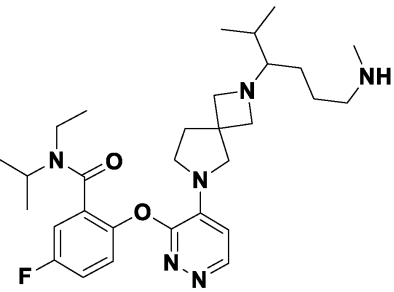
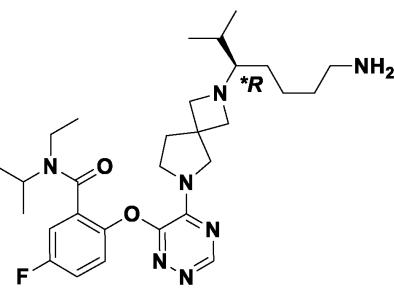
20

30

40

50

【表 3 4】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
38		化合物 53	TFA DCM	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.26$ 分, m/z 実測値 561.3 $[M+H]^+$. SFC (方法3): $R_t = 5.929$ 分
26		化合物 51	TFA DCM	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.98$ 分, m/z 実測値 514.4 $[M+H]^+$.
80		化合物 79	TFA DCM	
209	 ギ酸塩	化合物 207	HCl 1,4-ジオキサン	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.950$ 分, m/z 実測値 542.3 $[M+H]^+$. SFC (方法18): $R_t = 2.021$ 分

【 0 3 6 6 】

10

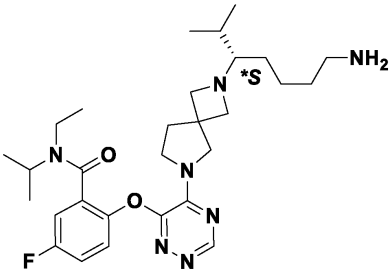
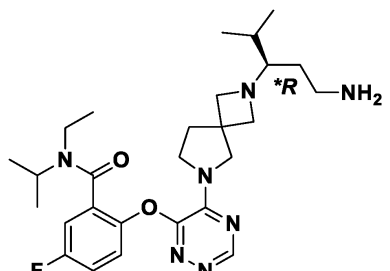
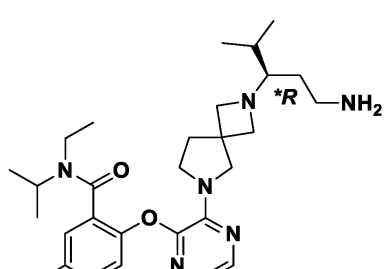
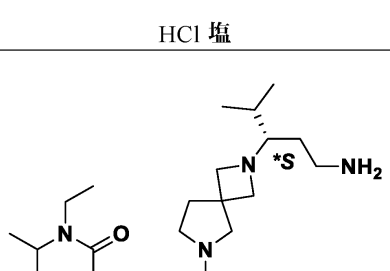
20

30

40

50

【表 3 5】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
210		化合物 208	HCl 1,4-ジオキサン	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.919$ 分, m/z 実測値542.3 $[M+H]^+$. SFC (方法18): $R_t = 2.201$ 分
218		化合物 216	TFA DCM	
220	 HCl 塩	化合物 216	HCl 1,4-ジオキサン	
221	 HCl 塩	化合物 217	HCl 1,4-ジオキサン	

【 0 3 6 7 】

10

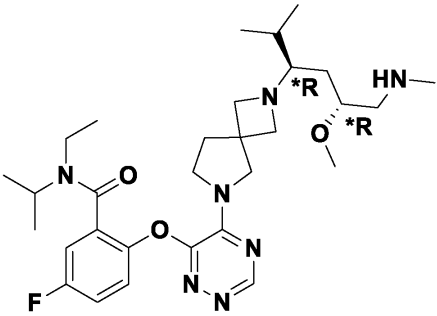
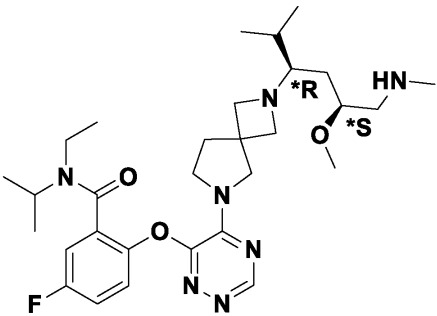
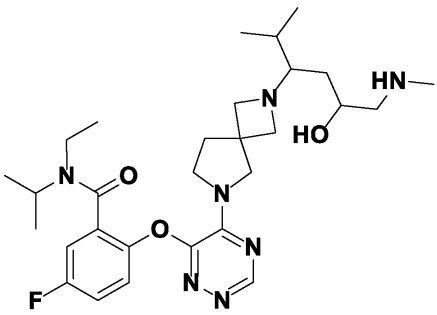
20

30

40

50

【表 3 6】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
308	 HCl 塩	化合物 306	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	
309	 HCl 塩	化合物 307	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	
317	 HCl 塩	化合物 316	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	

【 0 3 6 8 】

10

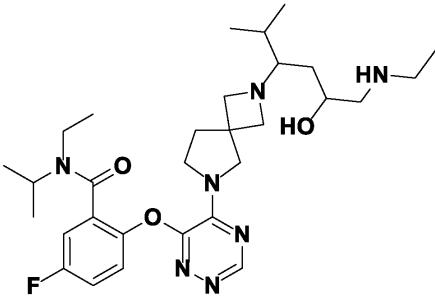
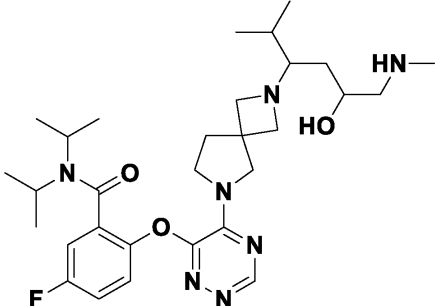
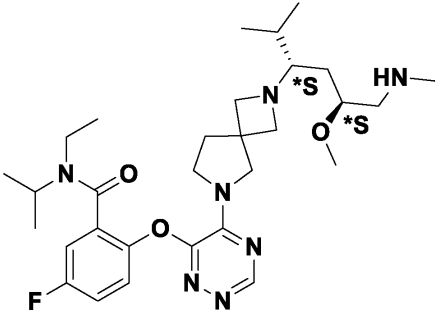
20

30

40

50

【表 3 7】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
328	 HCl 塩	化合物 327	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	
359	 HCl 塩	化合物 358	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	
373	 HCl 塩	化合物 371	HCl/1,4- ジオキサン, MeOH	

【 0 3 6 9 】

10

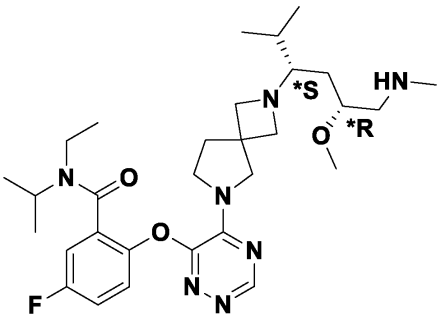
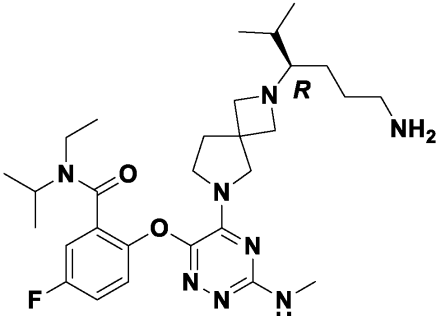
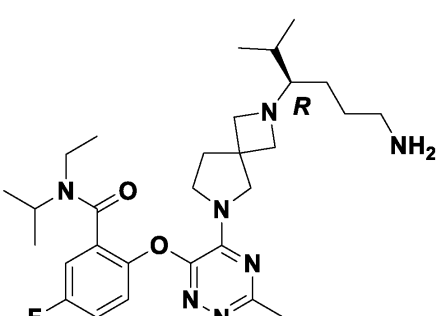
20

30

40

50

【表 3 8】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
374	 HCl 塩	化合物 372	HCl/1,4-ジオキサン, MeOH	
409	 HCl 塩	化合物 408	HCl/1,4-ジオキサン, ACN	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 1.94$ 分, m/z 実測値 557.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 13): $R_t = 2.75$ 分
413	 ギ酸塩	化合物 412	HCl/1,4-ジオキサン, MeOH	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.885$ 分, m/z 実測値 542.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 13): $R_t = 2.347$ 分

【0370】

化合物 4

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

10

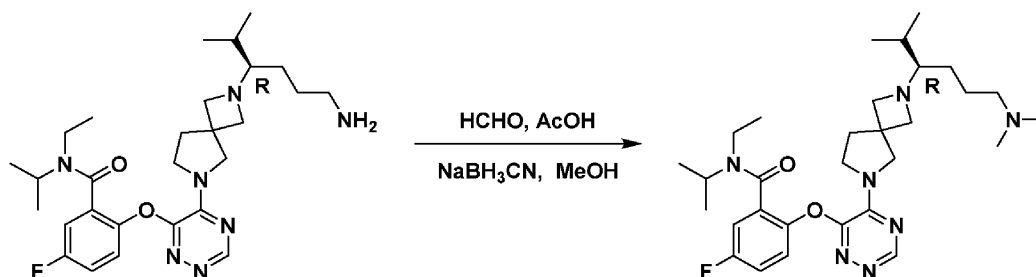
20

30

40

50

【化 1 2 9】



MeOH (10 mL) 中 (R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド塩酸塩 (化合物 65) (180 mg、粗製)、ホルムアルデヒド (0.085 mL、1.1 mmol) 及び AcOH (0.043 mL、0.76 mmol) の混合物に、NaBH₃CN (72.0 mg、1.14 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を Welch Xtimate を通した分取 HPLC によって精製し (カラム: C18 150 × 30 mm 5 μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.225% FA) 5% から 25%、v/v)、所望の画分を回収して凍結乾燥した。得られた固形分を 25% アンモニア (15 mL) によって更に中和し、DCM で抽出した (20 mL × 2)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを更に ACN/水中に溶解して凍結乾燥し、黄色固体として標題の化合物を得た (37.65 mg)。

LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.95 分、m/z 実測値 556.3 [M+H]⁺。

SFC (方法 4): R_t = 1.772 分。

【0371】

化合物 5、32、33、74、81、101、211、212、222、224、231、410

(S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩 (*R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (*S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド 2 - ((4 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド 2 - ((4 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

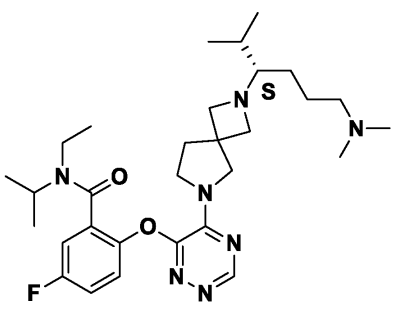
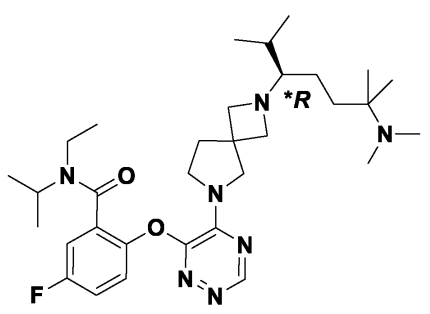
(*R) - 2 - ((5 - (2 - (7 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(*S) - 2 - ((5 - (2 - (7 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド
 (*R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド
 (*S) - 2 - ((5 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド
 (*R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - ((2 - アミノ - 2 - オキソエチル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド
 (R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 3 - メトキシ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

以下の化合物は、化合物 4 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0372】

【表39】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
5	 ギ酸塩	化合物 66	LC-MS (方法1): $R_t = 2.977$ 分, m/z 実測値 556.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 4): $R_t = 1.402$ 分
32		化合物 30	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.043$ 分, m/z 実測値 584.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 2): $R_t = 4.431$ 分

【0373】

10

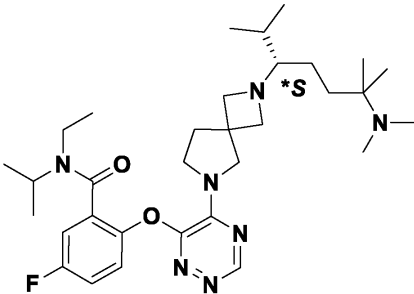
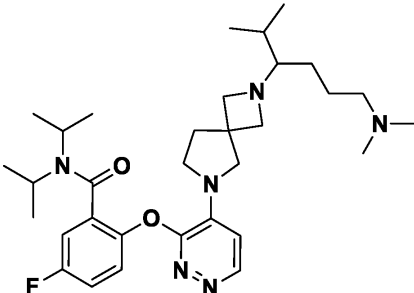
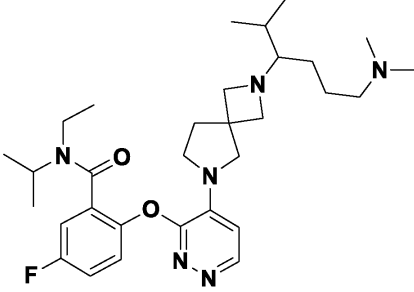
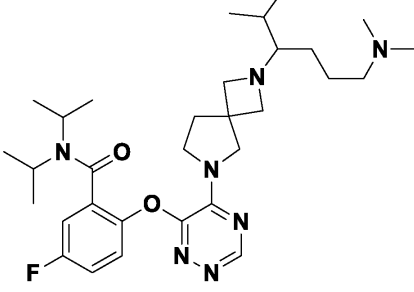
20

30

40

50

【表 4 0】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
33		化合物 31	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.008$ 分, m/z 実測値584.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法2): $R_t = 4.997$ 分
74		化合物 73	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 1.933$ 分, m/z 実測値569.4 [M+H] ⁺ .
81		化合物 80	
101		化合物 97	

【 0 3 7 4】

10

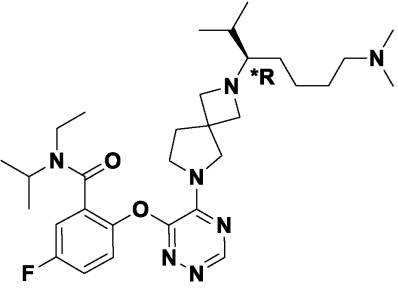
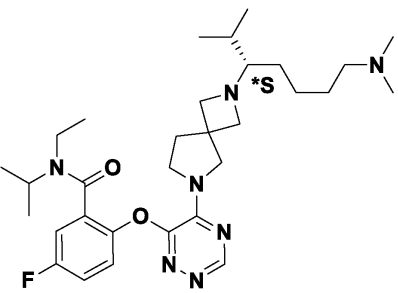
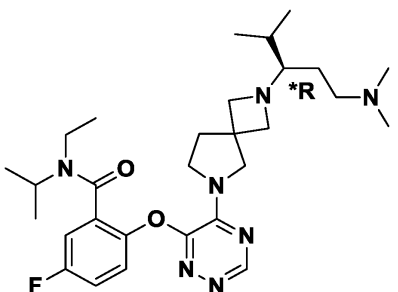
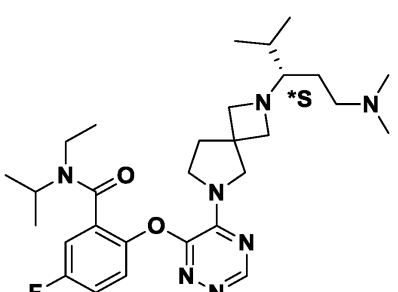
20

30

40

50

【表 4 1】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
211		化合物 209	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 1.946$ 分, m/z 実測値570.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法8): $R_t = 2.243$ 分
212		化合物 210	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 3.021$ 分, m/z 実測値570.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法8): $R_t = 2.431$ 分
222		化合物 220	
224		化合物 221	

【 0 3 7 5 】

10

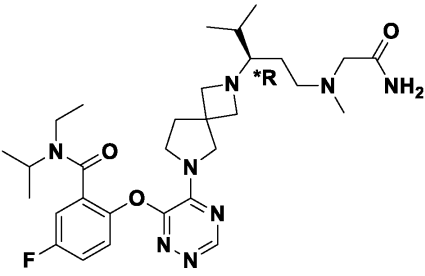
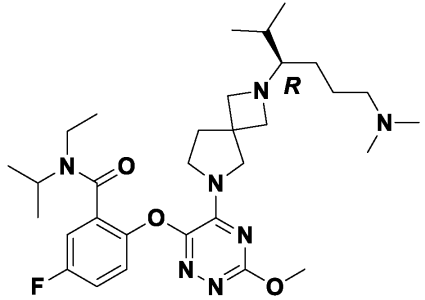
20

30

40

50

【表 4 2】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
231		化合物 230	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.858$分, m/z実測値585.3 $[M+H]^+$. SFC (方法6): $R_t = 1.454$分
410	 ギ酸塩	化合物 407	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.066$分, m/z実測値586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法14): $R_t = 2.582$分

【0376】

化合物 75、76

(*R) - 2 - ((4 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

(*S) - 2 - ((4 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

10

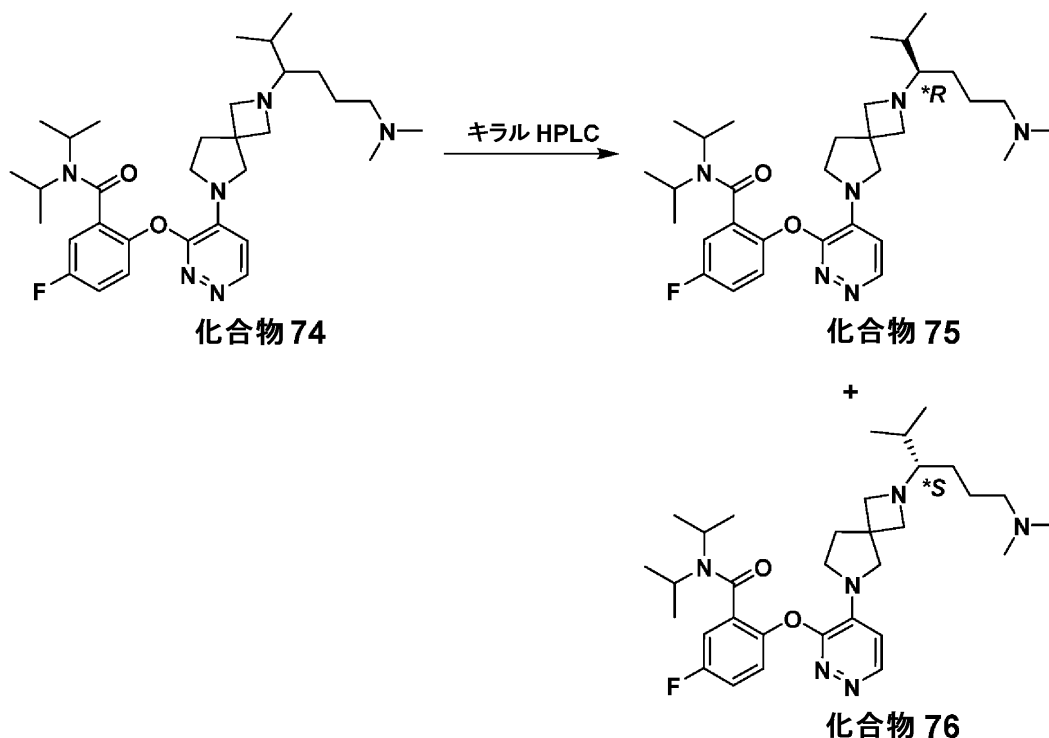
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

20

2-((4-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド(化合物74)(600mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したキラルHPLCによって分離し(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:ヘプタン、B:EtOH、A:B 20%から70%(v/v);流量:25mL/分)、白色固体として標題の化合物である化合物75(92mg、15%)及び化合物76(84mg)を得た。

【0377】

30

化合物75

LC-MS(ESI)(方法2): $R_t=1.915$ 分、 m/z 実測値569.3[M+H]⁺。

キラルHPLC(方法4): $R_t=4.842$ 分。

【0378】

化合物76

LC-MS(ESI)(方法2): $R_t=1.924$ 分、 m/z 実測値569.3[M+H]⁺。

キラルHPLC(方法4): $R_t=6.200$ 分。

【0379】

40

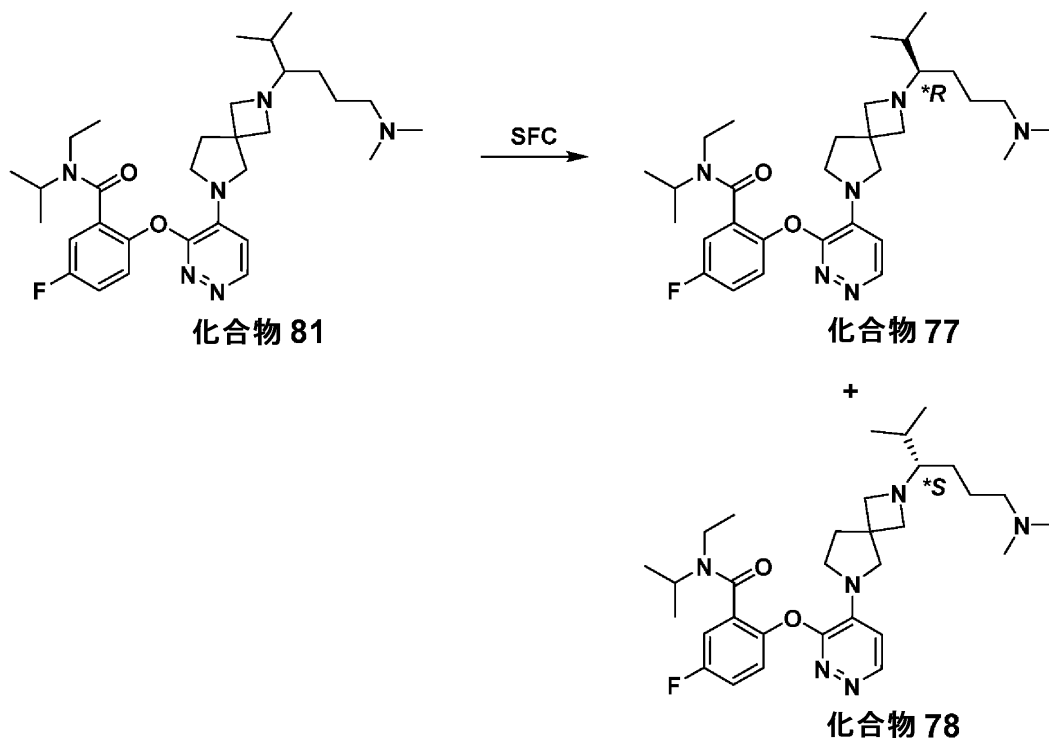
化合物77、78

(*R)-2-((4-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(*S)-2-((4-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

50

【化 1 3 1】



2 - ((4 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (化合物 8 1) (3 1 . 0 m g) を、DAICEL CHIRALPAK IE を通した SFC によって分離し (カラム : 2 5 0 × 3 0 m m 1 0 μ m ; 溶出液 : 1 0 0 % M e O H (0 . 1 % アンモニア) ; 流量 : 2 5 m L / 分) 、白色固体として標題の化合物である化合物 7 7 (4 . 2 m g) 及び化合物 7 8 (1 . 3 m g) を得た。

【 0 3 8 0 】

化合物 7 7

LC-MS (ESI) (方法 3) : $R_t = 5.039$ 分、 m/z 実測値 555.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC (方法 2) : $R_t = 7.719$ 分。

【 0 3 8 1 】

化合物 7 8

LC-MS (ESI) (方法 3) : $R_t = 4.870$ 分、 m/z 実測値 555.3 [M + H]⁺。

キラル HPLC (方法 2) : $R_t = 8.754$ 分。

【 0 3 8 2 】

化合物 1 0 5、1 0 6

(* R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N , N - ジイソプロピルベンズアミド

(* S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N , N - ジイソプロピルベンズアミド

10

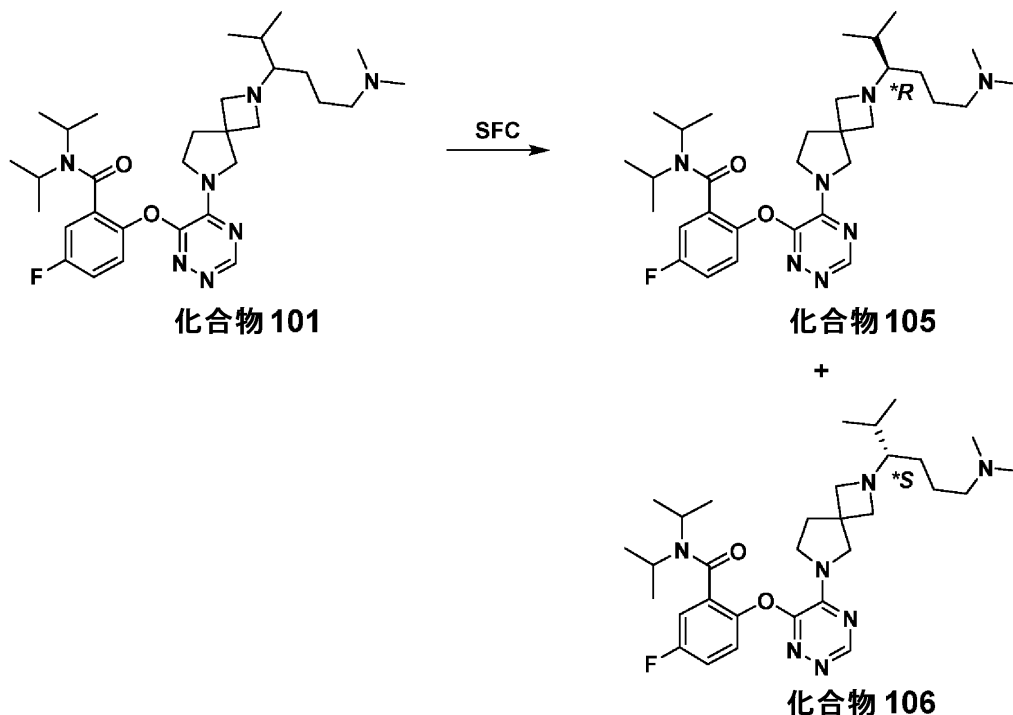
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

20

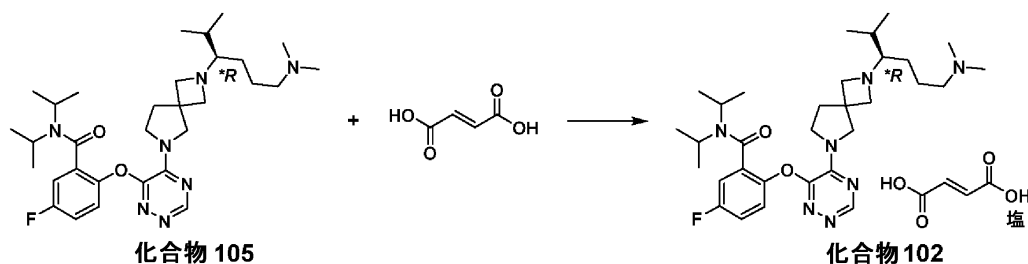
2-((5-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド(化合物101)(1.5g)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって入手し(カラム:250×50mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=55:45(200mL/分);カラム温度:38;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60;エボレーター温度:20;トリマー温度:25;波長:220nm)、白色固体として標題の化合物である化合物105(600mg、収率40.0%)及び化合物106(600mg、収率40.0%)を得た。

30

【0383】

化合物102

(*R)-2-((5-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩【化133】



40

ACN(12mL)及び水(4mL)中(*R)-2-((5-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド(化合物105)(300mg、0.527mmol)の溶液に、フマル酸(123mg、1.06mmol)を添加した。透明な溶液が形成されたら、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をACN(3mL)と水(10mL)との

50

混合物に添加した。混合物を凍結乾燥し、白色固体として標題の化合物（422mg）を得た。

^1H NMR（400MHz，メタノール- d_4 ）： δ =8.50（s，1H），7.50－7.15（m，3H），6.72（s，4H），4.51－3.89（m，7H），3.86－3.69（m，2H），3.61－3.49（m，1H），3.25－3.07（m，3H），2.88（s，6H），2.50－2.20（m，2H），2.19－2.06（m，1H），1.97－1.77（m，2H），1.75－1.57（m，2H），1.51（d， J =6.8Hz，3H），1.37－1.14（m，6H），1.11－0.97（m，6H），0.78（d， J =6.0Hz，3H）。

LC-MS（ESI）（方法2）： R_t =2.08分、 m/z 実測値570.3 [$M+H$] $^+$ 。

SFC（方法4）： R_t =1.284分。

【0384】

化合物103、112、114、122、123、127、128、132、133、135、137、140、142、145、146、148、150、152、154、157、159、161、165、167、170、172、176、177、179、181、184、185、188、189、191、193、195、197、199、201、203、205、219、223、225、227、233、240、241、242、243、245、256、265、266、268、270、278、280、283、259、104、229、300、302、314、315、323、324、325、326、334、335、336、337、342、343、346、352、353、356、357、365、366、369、370、377、378、382、386、387、391、392、394、397

（*S）-2-（（5-（2-（6-（ジメチルアミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N，N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩
N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（（R）-6-（（（R）-1-メトキシプロパン-2-イル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドフマル酸塩

（R）-2-（（5-（2-（6-（（3，3-ジフルオロプロピル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

（*R）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドフマル酸塩

（*S）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（6-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドフマル酸塩

（*R）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（2-メチル-6-（メチル（プロピル）アミノ）ヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドフマル酸塩

（*S）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（2-メチル-6-（メチル（プロピル）アミノ）ヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドフマル酸塩

10

20

30

40

50

(＊R)－N－エチル－2－((5－(2－(6－(エチル(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(＊S)－N－エチル－2－((5－(2－(6－(エチル(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシ－2－メチルプロピル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

10

(R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシ－2－メチルプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

(R)－N－エチル－5－フルオロ－2－((5－(2－(6－((2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

20

(R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((3－メトキシプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

(＊R)－2－((5－(2－(6－((3－(ジメチルアミノ)－3－オキソプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－5－フルオロ－N, N－ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(＊S)－2－((5－(2－(6－((3－(ジメチルアミノ)－3－オキソプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－5－フルオロ－N, N－ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩

30

(R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(2－メチル－6－(メチル(2－(N－メチルアセトアミド)エチル)アミノ)ヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

(R)－2－((5－(2－(6－((2, 2－ジメトキシエチル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

40

(R)－2－((5－(2－(6－((4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブチル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((R)－6－((R)－1－メトキシプロパン－2－イル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((R)－6－((S)－1－メトキシプロパン－2－イル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－

50

3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミドフマル酸塩

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((1, 3-ジメトキシプロパン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

10

N-エチル-5-フルオロ-2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((R) - 1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((S) - 1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2 - ((5 - (2 - ((3R) - 6 - ((3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

20

2 - ((5 - (2 - ((3R) - 6 - ((2, 3-ジメトキシプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((*R) - 2, 3-ジメトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

30

2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((*S) - 2, 3-ジメトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2 - ((5 - (2 - ((3R) - 6 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2 - ((5 - (2 - ((3R) - 6 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 2-メチル-3-オキソプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

40

2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((*R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((*S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

50

2-((5-(2-((R)-6-(((R)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル
 -3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6
 -ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 2-((5-(2-((R)-6-(((S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル
 -3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6
 -ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチ
 ル-6-(メチル((R)-4-(メチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミ
 ノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1
 , 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩
 N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチ
 ル-6-(メチル((S)-4-(メチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミ
 ノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1
 , 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩
 N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチ
 ル-6-(メチル((R)-2-メチル-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)
 アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
 -1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩
 N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチ
 ル-6-(メチル((S)-2-メチル-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)
 アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
 -1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩
 2-((5-(2-((R)-6-(((R)-4-アミノ-4-オキソブタン-2-
 イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[
 3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フル
 オロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 2-((5-(2-((R)-6-(((S)-4-アミノ-4-オキソブタン-2-
 イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[
 3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フル
 オロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 2-((5-(2-((R)-6-(((R)-3-アミノ-2-メチル-3-オキソ
 プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピ
 ロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-
 フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 2-((5-(2-((R)-6-(((S)-3-アミノ-2-メチル-3-オキソ
 プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピ
 ロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-
 フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 (R)-2-((5-(2-(1-アミノ-4-メチルペンタン-3-イル)-2, 6
 -ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)
 オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩
 (R)-2-((5-(2-(1-(ジメチルアミノ)-4-メチルペンタン-3-イ
 ル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン
 -6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマ
 ル酸塩
 (S)-2-((5-(2-(1-(ジメチルアミノ)-4-メチルペンタン-3-イ
 ル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン
 -6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマ

10

20

30

40

50

ル酸塩

(＊R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(1－(2－メトキシエチル)アミノ)－4－メチルペンタン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

(R)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシエチル－1, 1－d₂)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3＊R, 5＊R)－6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 5－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

10

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3＊S, 5＊R)－6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 5－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3＊R, 5＊S)－6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 5－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

20

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3＊S, 5＊S)－6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 5－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

(R)－2－((5－(2－(6－((2－アセトアミドエチル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R)－2－((5－(2－(6－((1, 3－ジヒドロキシプロパン－2－イル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

30

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 4－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミド(R, SとS, Rとの混合物又はR, RとS, Sとの混合物)フマル酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2, 4－ジメチルヘキサン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミド(R, RとS, Sとの混合物又はR, SとS, Rとの混合物)フマル酸塩

40

(＊R)－N－エチル－5－フルオロ－2－((5－(2－(1－((2－ヒドロキシエチル)アミノ)－4－メチルペンタン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(＊R)－N－エチル－5－フルオロ－2－((5－(2－(1－((2－ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)－4－メチルペンタン－3－イル)－2, 6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1, 2, 4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(＊R)－2－((5－(2－(1－((3－アミノ－3－オキソプロピル)アミノ)－

50

4-メチルペンタン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(*R)-2-(5-(2-(1-(3-アミノ-3-オキシプロピル)(メチル)アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(R)-6-(R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

10

(R)-N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R)-2-(5-(2-(6-(2, 2-ジメトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(*R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-(2-(1-(イソプロピルアミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-(2-(3R)-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘブタン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-(6-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドフマル酸塩

30

2-(5-(2-(3*R, 5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-(5-(2-(3*R, 5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(3*R, 5*R)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

40

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(3*S, 5*S)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(3*R, 5*S)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オ

50

キシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5*R)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*R, 5*R)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*R, 5*S)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-2-((5-(2-((3*R, 5*S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - 5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - 5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-2-((5-(2-((3*R, 5*R)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - 5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R, 5*S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5*S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R, 5*R)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5*R)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ) - N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*R, 5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロ
ピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*R, 5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-
2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロ
ピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-
2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロ
ピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-
2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロ
ピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシ-2-
メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソ
プロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシ-2-
メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)
)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソ
プロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシ
エチル)(メチル)アミノ)-2, 5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジア
ザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)
)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R, 5*R)-5-ヒドロキシ-
2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジア
ザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)
)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5*S)-5-ヒドロキシ-
2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジア
ザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)
)-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*R, 5*S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒド
ロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-
6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジ
イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒド
ロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-
6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジ
イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R)-2-((3-クロロ-5-(2-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)ア
ミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-
6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ
-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-((2-
メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピ
ロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベン

10

20

30

40

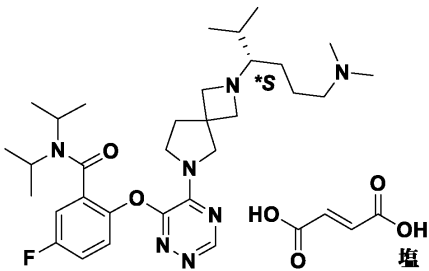
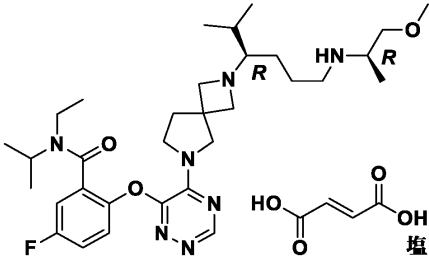
50

ズアミドフマル酸塩

以下の化合物は、化合物 102 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0385】

【表43】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
103		化合物 106, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.041 分, m/z 実測値 570.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 13): R_t = 1.722 分
112		化合物 111, フマル酸	^1H NMR (400 MHz, メタ ノール-d_4): δ = 8.49 (s, 1H), 7.45-7.22 (m, 3H), 6.71 (s, 4H), 4.20-3.63 (m, 9H), 3.51-3.40 (m, 6H), 3.31-2.95 (m, 5H), 2.47-2.23 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.94-1.54 (m, 4H), 1.35 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.19-0.98 (m, 13H), 0.89-0.73 (m, 2H). LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 3.063 分, m/z 実測値 600.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.214 分

【0386】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

化合物番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
114		化合物 113, フマル酸	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄): δ = 8.47 (s, 1H), 7.52-7.07 (m, 3H), 6.69 (s, 4H), 6.30-5.90 (m, 1H), 4.50-3.39 (m, 10H), 3.25-2.83 (m, 6H), 2.43-1.99 (m, 5H), 1.90-1.49 (m, 4H), 1.23-0.71 (m, 15H). LC-MS (ESI) (方法 1): R _t = 3.056 分, m/z 実測値 606.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 13): R _t = 1.944 分
122		化合物 120, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R _t = 2.030 分, m/z 実測値 584.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 18): R _t = 2.312 分
123		化合物 121, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R _t = 2.020 分, m/z 実測値 584.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 18): R _t = 2.557 分

【 0 3 8 7 】

20

30

40

【表 4 6】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
135		化合物 134, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.083 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.346 分
137		化合物 136, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.115 分, m/z 実測値 628.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 0.938 分
140		化合物 139, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 1.986 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 13): R_t = 1.749 分
142		化合物 141, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.039 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.171 分

【0 3 8 9】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
145		化合物 143, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.096 分, m/z 実測値 655.6 $[M+H]^+$. SFC (方法 19): R_t = 3.861 分
146		化合物 144, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.096 分, m/z 実測値 655.6 $[M+H]^+$. SFC (方法 19): R_t = 4.578 分
148		化合物 147, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 4.480 分, m/z 実測値 641.6 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.356 分
150		化合物 149, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 4.836 分, m/z 実測値 630.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.067 分

【 0 3 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
152		化合物 151, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.332 分, m/z 実測値 655.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.449 分
154		化合物 153, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.022 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.137 分
157		化合物 156, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.049 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 20): R_t = 1.001 分
159		化合物 158, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 3.102 分, m/z 実測値 630.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.194 分

【 0 3 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 50】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
172		化合物 171, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.073 分, m/z 実測値 630.4 $[M+H]^+$.
176		化合物 174, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.035 分, m/z 実測値 644.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 23): R_t = 4.662 分
177		化合物 175, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.031 分, m/z 実測値 644.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 23): R_t = 4.977 分
179		化合物 178, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.72 分, m/z 実測値 655.5 $[M+H]^+$.
181		化合物 180, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.61 分, m/z 実測値 655.5 $[M+H]^+$.

【0393】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
184		化合物 182, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.041 分, m/z 実測値 655.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 8): R_t = 2.752 分
185		化合物 183, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.058 分, m/z 実測値 655.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 8): R_t = 3.09 分
188		化合物 186, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 4.940 分, m/z 実測値 655.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 23): R_t = 5.055 分
189		化合物 187, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 4.907 分, m/z 実測値 655.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 23): R_t = 5.287 分

【 0 3 9 4 】

10

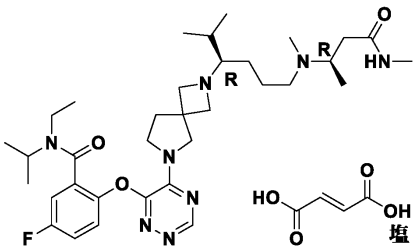
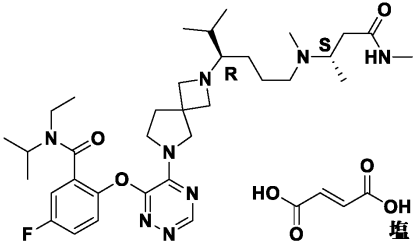
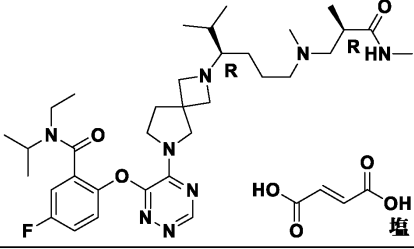
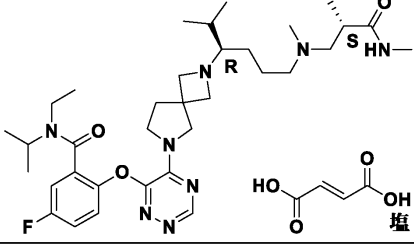
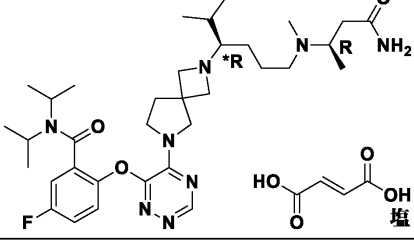
20

30

40

50

【表 5 2】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
191		化合物 190, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.66 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
193		化合物 192, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.70 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
195		化合物 194, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.67 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
197		化合物 196, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.85 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
199		化合物 198, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.62 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.

【 0 3 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
201		化合物 200, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.63 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
203		化合物 202, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.72 分, m/z 実測値 641.3 $[M+H]^+$.
205		化合物 204, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.66 分, m/z 実測値 641.2 $[M+H]^+$.
219		化合物 218, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 6): R_t = 2.67 分, m/z 実測値 514.2 $[M+H]^+$.
223		化合物 222, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.047 分, m/z 実測値 542.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 18): R_t = 1.991 分

【 0 3 9 6 】

10

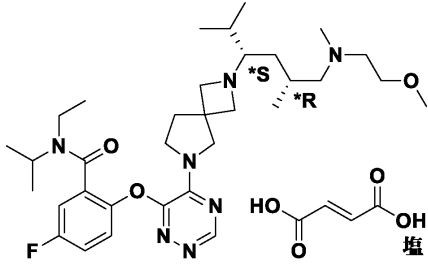
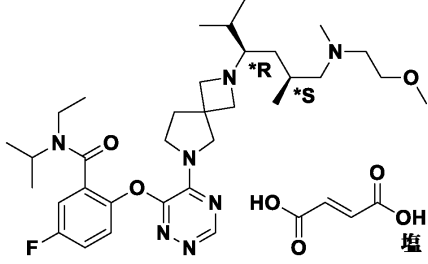
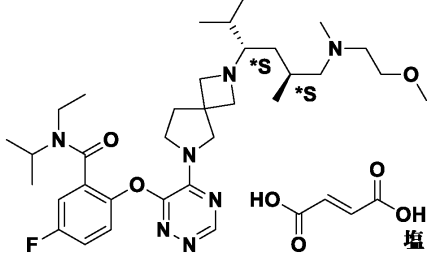
20

30

40

50

【表 5 5】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
241		化合物 237, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.194 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 4): R_t = 1.347 分
242		化合物 238, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.284 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 14): R_t = 2.358 分
243		化合物 239, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 3): R_t = 5.244 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 14): R_t = 2.450 分

【 0 3 9 8 】

10

20

30

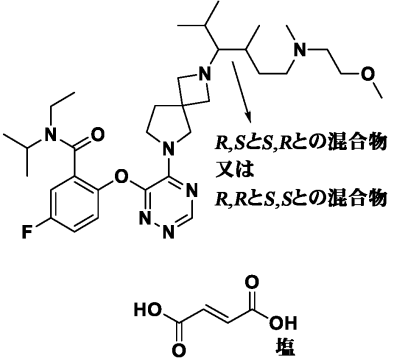
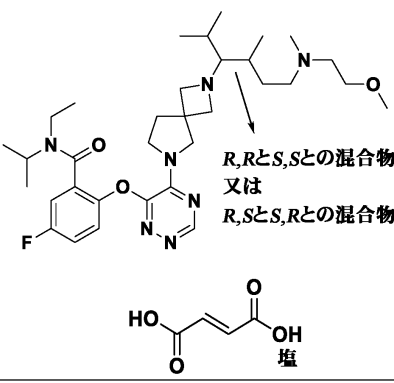
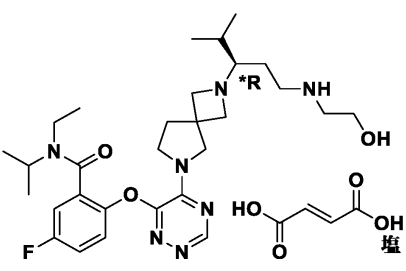
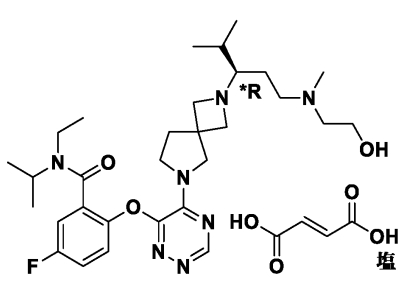
40

50

【 0 3 9 9 】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
245		化合物 244, フマル酸	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄): δ = 8.51 (brs, 1H), 7.56-7.16 (m, 3H), 6.74 (s, 4H), 4.57-3.67 (m, 9H), 3.63-3.40 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.26-0.94 (m, 13H), 0.89-0.74 (m, 2H). LC-MS (ESI) (方法 1): R _t = 2.916 分, m/z 実測値 627.4 [M+H] ⁺ . SFC (方法 25): R _t = 1.707 分
256		化合物 255, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 1): R _t = 2.932 分, m/z 実測値 616.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 6): R _t = 1.383 分

【表 5 7】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
265	 R,SとS,Rとの混合物 又は R,RとS,Sとの混合物 フマル酸塩	化合物 263, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.043 分, m/z 実測値 614.3 $[M+H]^+$.
266	 R,RとS,Sとの混合物 又は R,SとS,Rとの混合物 フマル酸塩	化合物 264, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 1.988 分, m/z 実測値 614.5 $[M+H]^+$.
268	 R,RとS,Sとの混合物 又は R,SとS,Rとの混合物 フマル酸塩	化合物 267, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.45 分, m/z 実測値 558.2 $[M+H]^+$.
270	 R,RとS,Sとの混合物 又は R,SとS,Rとの混合物 フマル酸塩	化合物 269, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.49 分, m/z 実測値 572.3 $[M+H]^+$.

【 0 4 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
278		化合物 277, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.54 分, m/z 実測値 585.2 $[M+H]^+$.
280		化合物 279, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 5): R_t = 1.54 分, m/z 実測値 599.3 $[M+H]^+$.
283		化合物 282, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.605 分, m/z 実測値 630.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.303 分
259		化合物 286, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.900 分, m/z 実測値 586.6 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.301 分

【 0 4 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
302		化合物 301, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.021分, m/z実測値 600.7 $[M+H]^+$.
314		化合物 310, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法3): R_t = 4.900分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 11): R_t = 4.457 分
315		化合物 312, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法3): R_t = 4.966分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 11): R_t = 4.273 分
323		化合物 319, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.006分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 27): R_t = 2.598 分

【 0 4 0 3】

10

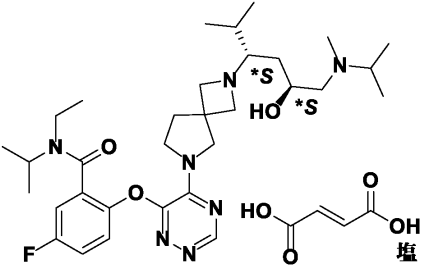
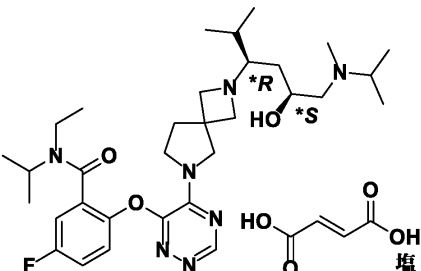
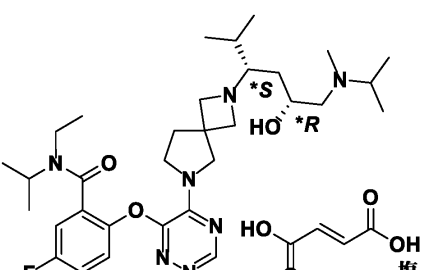
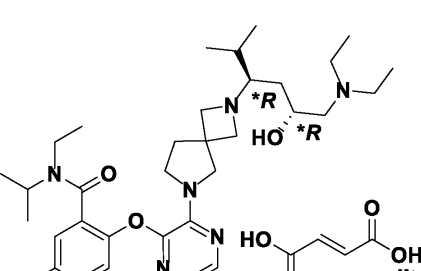
20

30

40

50

【表 6 1】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
324		化合物 320, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.012分, m/z実測値 600.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 27): R_t = 4.487 分
325		化合物 321, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.012分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 28): R_t = 2.196 分
326		化合物 322, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.045分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 28): R_t = 2.677 分
334		化合物 330, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.023分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 9): R_t = 4.014 分

【 0 4 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
335		化合物 331, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.028分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 9): R_t = 4.265 分
336		化合物 332, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 1.967分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 29): R_t = 4.190 分
337		化合物 333, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 1.973分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 29): R_t = 4.444 分
342		化合物 340, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.934分, m/z実測値 586.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.326 分

【 0 4 0 5 】

10

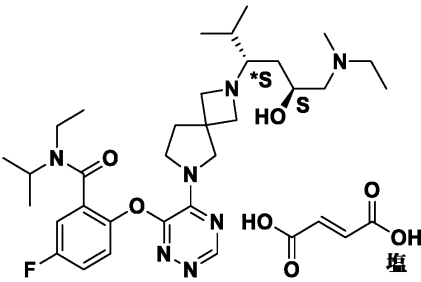
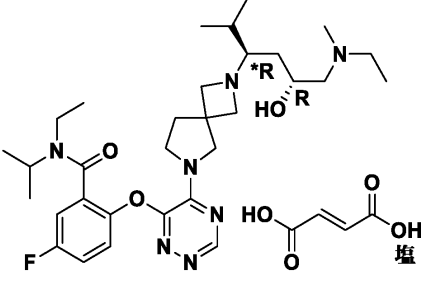
20

30

40

50

【表 6 3】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
343		化合物 341, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.976分, m/z実測値 586.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.285分
346		化合物 344, フマル酸	^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4): δ = 8.47 (s, 1H), 7.53-7.16 (m, 3H), 6.68 (s, 4H), 4.49-3.65 (m, 10H), 3.42 (brs, 2H), 3.28-2.99 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.34 (brs, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.40-0.74 (m, 18H). LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.968分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 8): R_t = 2.265分

【 0 4 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
352		化合物 350, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.010分, m/z実測値 616.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.235 分
353		化合物 351, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.967分, m/z実測値 616.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 6): R_t = 1.261 分
356		化合物 354, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.959分, m/z実測値 616.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 28): R_t = 2.014 分
357		化合物 355, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.906分, m/z実測値 616.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 28): R_t = 2.973 分

【 0 4 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
365		化合物 363, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.150分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 30): R_t = 2.491 分
366		化合物 364, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.093分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 30): R_t = 3.517 分
369		化合物 367, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.170分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 31): R_t = 1.863 分
370		化合物 368, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.137分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 31): R_t = 2.165 分

【 0 4 0 8 】

10

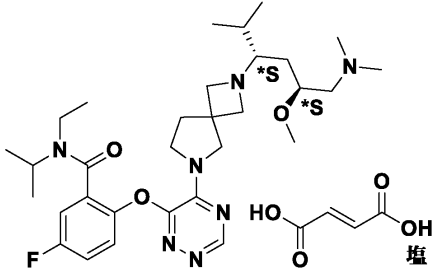
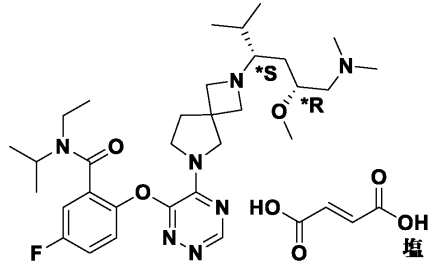
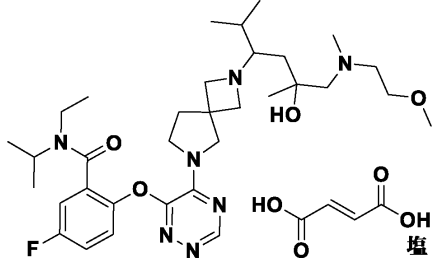
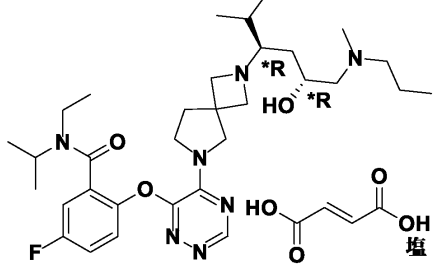
20

30

40

50

【表 6 6】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
377		化合物 375, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 1.997分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 11): R_t = 4.749 分
378		化合物 376, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法3): R_t = 4.923分, m/z実測値 586.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 11): R_t = 4.663 分
382		化合物 381, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.019/2.055分, m/z実測 値630.5 $[M+H]^+$.
386		化合物 384, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.062分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 27): R_t = 2.111 分

【 0 4 0 9 】

10

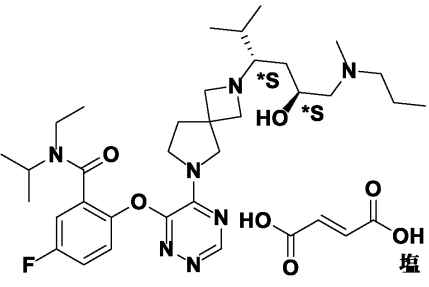
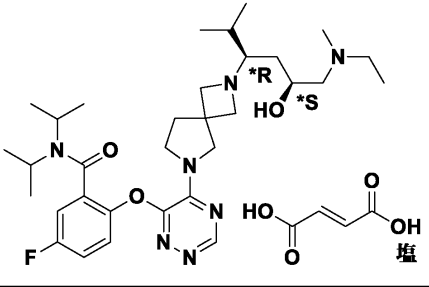
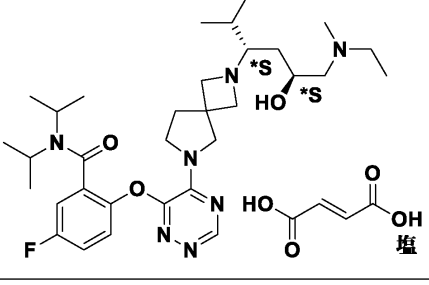
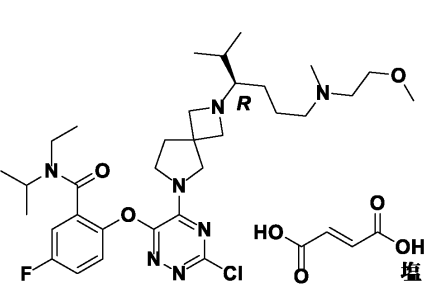
20

30

40

50

【表 6 7】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
387		化合物 385, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.059分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 27): R_t = 3.466 分
391		化合物 389, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.159分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 9): R_t = 3.862 分
392		化合物 390, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.119分, m/z実測値 600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法 27): R_t = 2.386 分
394		化合物 393, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法2): R_t = 2.442分, m/z実測値 634.3 $[M+H]^+$. SFC (方法6): R_t = 1.232 分

【 0 4 1 0 】

10

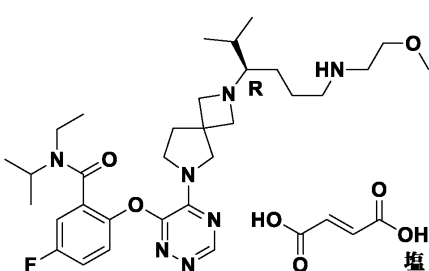
20

30

40

50

【表 6 8】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
397		化合物 11, フマル酸	LC-MS (ESI) (方法5): R_t = 1.661分, m/z 実測値 586.2 $[M+H]^+$.

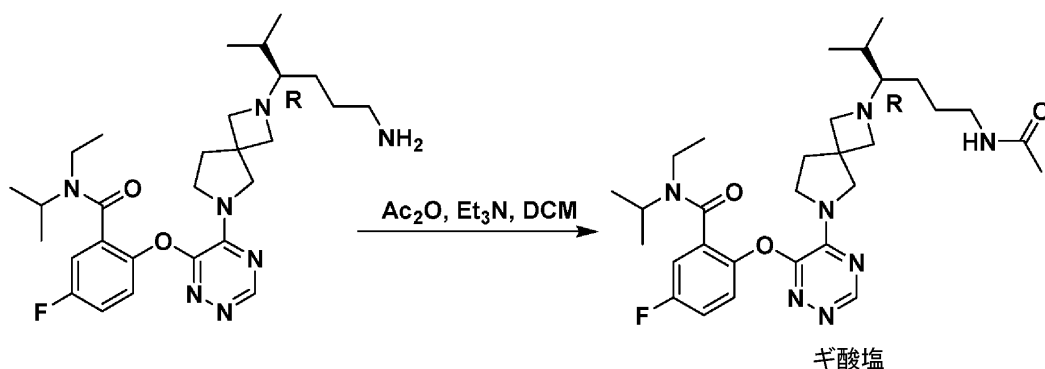
10

【0411】

化合物 6

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アセトアミド - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩
【化 1 3 4】

20



30

0℃に冷却したDCM (1mL) 中 (R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩 (化合物 1) (30mg、0.057mmol) 及びTEA (60μL、0.43mmol) の溶液に、Ac₂O (20μL、0.21mmol) を添加し、得られた混合物を、N₂雰囲気下、RTで0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、Welch Xtimateを用いた分取HPLCによって精製し (カラム: C18 150×25mm 5μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.225%FA) 30%から50% (v/v))、白色固体として標題の化合物を得た (3.31mg、収率9%)。

40

LC-MS (ESI) (方法5): R_t = 0.633分、 m/z 実測値570.4 $[M+H]^+$ 。

SFC (方法5): R_t = 1.191分。

【0412】

化合物 7、29、34

(S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アセトアミド - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド
2 - ((5 - (2 - (1 - アセトアミド - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジ

50

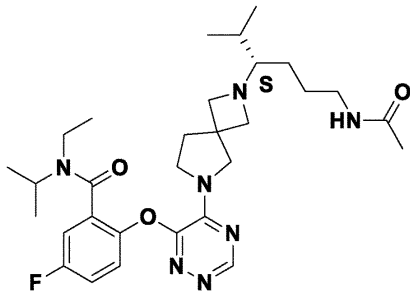
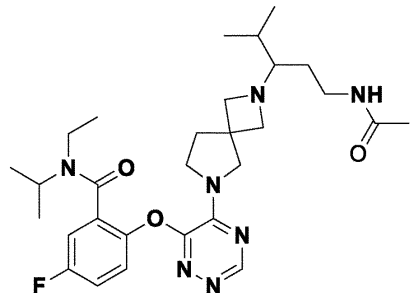
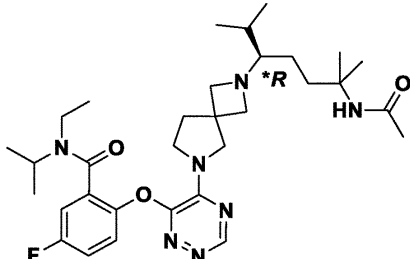
アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(*R)-2-(5-(2-(6-アセトアミド-2,6-ジメチルヘプタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

以下の化合物は、化合物6に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0413】

【表69】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
7		化合物 2	Ac ₂ O, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (方法 5): R _t = 0.646 分, m/z 実測値 570.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 5): R _t = 1.657 分
29		化合物 26	Ac ₂ O, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (方法 1): R _t = 3.250分, m/z実測値556.4 [M+H] ⁺ .
34		化合物 30	AcCl, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (方法 3): R _t = 4.573分, m/z実測値598.3 [M+H] ⁺ .

【0414】

化合物 8

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-(2-(2-メチル-6-(3-メチルウレイド)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

10

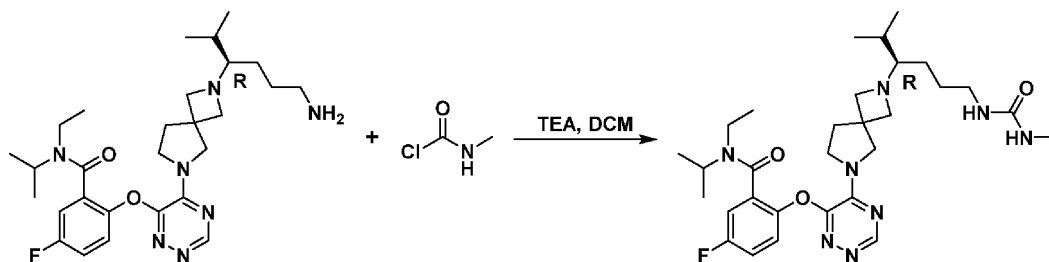
20

30

40

50

【化 1 3 5】



0℃に冷却したDCM(10mL)中(R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩(化合物1)(70mg、0.12mmol)及びTEA(0.35mL、2.5mmol)の溶液に、メチルカルバミド酸クロリド(18mg、0.19mmol)を添加し、得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をPhenomenex Gemini-NXを通した分取HPLCによって精製して(カラム:150×30mm 5μm; 溶出液:ACN/H₂O(0.04%アンモニア+10mM NH₄HCO₃)35%から65%、v/v)、白色固体として標題の化合物を得た(50mg、収率70%)。

LC-MS(ESI)(方法1): R_t=3.34分、m/z 実測値:585.3 [M+H]⁺。

SFC(方法6): R_t=2.222分。

【0415】

化合物9

(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(3-メチルウレイド)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

以下の化合物は、化合物8に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0416】

【表70】

化合物番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
9		化合物2	LC-MS(ESI)(方法1): R _t =3.38分、m/z 実測値 585.3 [M+H] ⁺ . SFC(方法6): R _t =2.418分

【0417】

化合物10

メチル(R)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート

10

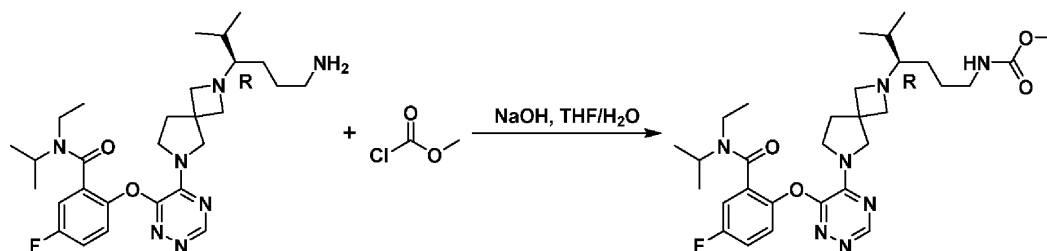
20

30

40

50

【化 1 3 6】



0℃に冷却したTHF/H₂O (2mL/2mL) 中 (R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩 (化合物65) (0.100g、粗製) の混合物に、2M NaOH (0.15mL、0.30mmol) 及びカルボクロリジン酸メチル (0.030g、0.317mmol、0.1mL DCM中) を添加した。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を水 (10mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (15mL) で希釈し、EtOAcで更に抽出した (15mL×3)。合わせた有機層を (Na₂SO₄) で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて粗生成物を得、これを、Phenomenex Gemini NXを用いた分取HPLCによって更に精製し (カラム: C18 75×30mm 3µm; 溶出液: ACN/H₂O (0.05%アンモニア + 10mM NH₄HCO₃) 35%~65% (v/v))、粘着性油として標題の化合物を得た (11.53mg)。

LC-MS (ESI) (方法1): R_t=3.283分、m/z実測値: 586.3 [M+H]⁺。

【0418】

化合物22

メチル(R)-(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

以下の化合物は、化合物10に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0419】

【表71】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
22		化合物 19	LC-MS (ESI) (方法2): R _t = 2.472分, m/z実測値 600.3 [M+H] ⁺ .

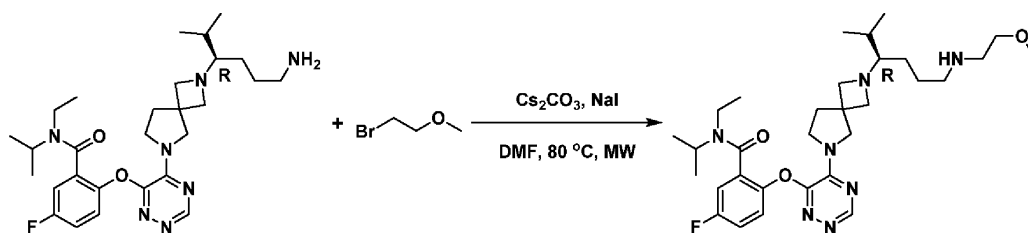
【0420】

化合物11

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベン

ズアミド

【化 1 3 7】



DMF (1 mL) 中 (R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (化合物 6 4) (120 mg、粗製)、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (32 mg、0.23 mmol)、Cs₂CO₃ (222 mg、0.681 mmol)、NaI (102 mg、0.680 mmol) の混合物を、1 時間のマイクロ波照射を介して 80 °C で攪拌した。RT に冷却した後、混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、Phenomenex Gemini-NX を通した HPLC によって更に精製し (カラム : 150 × 30 mm 5 μm ; 溶出液 : ACN / H₂O (10 mM NH₄HCO₃) 51 % から 71 % (v / v))、DAICEL CHIRALCEL OD-H を通した SFC によって更に精製し (カラム : 250 × 30 mm 5 μm ; 溶出液 : EtOH (0.1 % v / v アンモニア) 中 超臨界 CO₂、25 / 25、v / v)、黄色固体として標題の化合物を得た (5.13 mg、純度 96 %)。

LC-MS (ESI) (方法 1) : R_t = 2.997 分、m / z 実測値 : 586.3 [M + H]⁺。

【0421】

化合物 28、90、93、287、149、226、257、228

(S) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - (ビス (2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

5 - フルオロ - N , N - ジイソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミドギ酸塩

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 , 2 - ジメトキシエチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 , 2 - ジメトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(* R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (1 - (

(2-メトキシエチル)アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

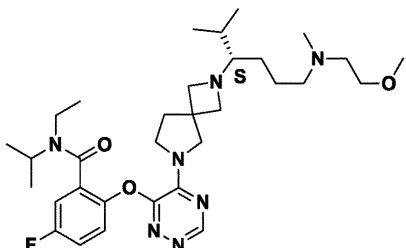
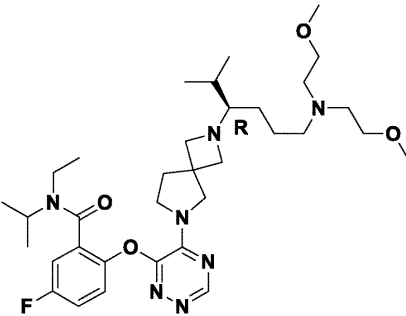
(R)-2-(5-(2-(6-(2-エトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(*R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-(5-(2-(1-(イソプロピルアミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

以下の化合物は、化合物11に関して上述した類似の方法によって合成した。

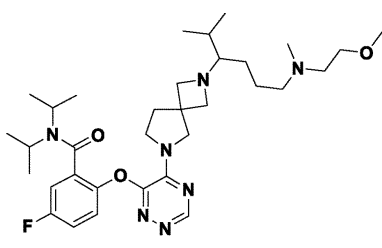
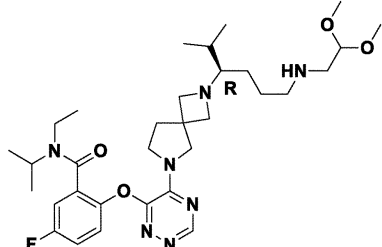
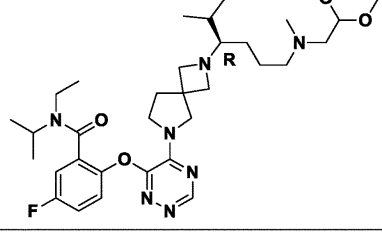
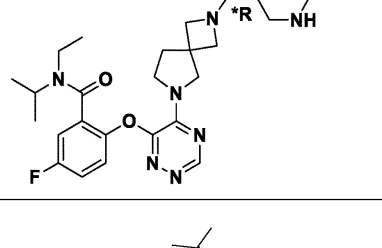
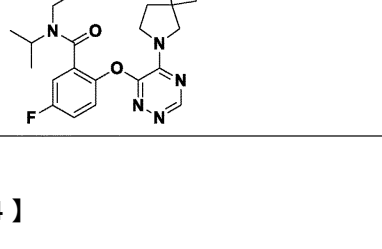
【0422】

【表72】

化合物番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
28		化合物 20, 1-ブロモ-2-メトキシエタン	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50 °C	LC-MS (ESI) (方法 2): R _t = 2.047分, m/z実測値600.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 11): R _t = 5.404 分
90	 ギ酸塩	化合物 1, 1-ブロモ-2-メトキシエタン	Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80 °C, マイクロ波	LC-MS (ESI) (方法 2): R _t = 2.105分, m/z実測値644.4 [M+H] ⁺ . SFC (方法15): R _t = 1.105分

【0423】

【表 7 3】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
93	 ギ酸塩	化合物 92, 1-ブロモ-2- メトキシエタン	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50 °C	
287		化合物 1, 2-ブロモ-1,1- ジメトキシ-エタン	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 70 °C	
149		化合物 19, 2-ブロモ-1,1-ジメ トキシ-エタン	K ₂ CO ₃ , KI, DMF, 80 °C	
226		化合物 218, 1-ブロモ-2-メトキ シエタン	DIEA, ACN, 50 °C	
257		化合物 19, 1-ブロモ-2-エト キシエタン	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50 °C	

【 0 4 2 4】

10

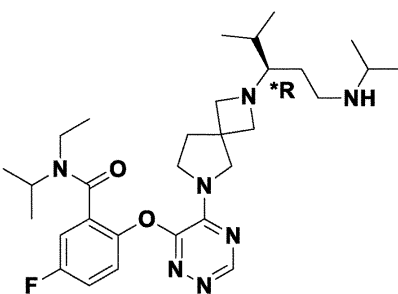
20

30

40

50

【表 7 4】

化合物番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
228		化合物 218, 2-ヨードプロパン	DIEA, ACN, RT	

10

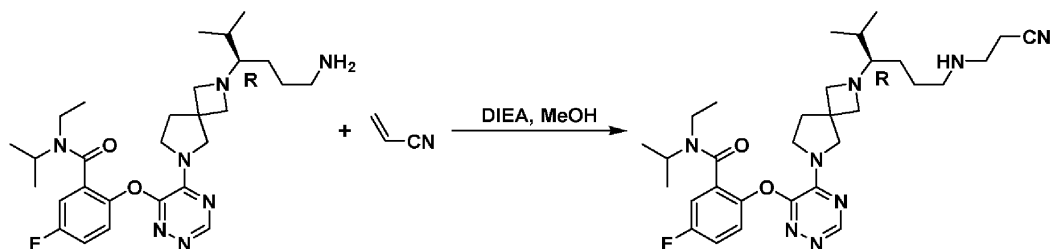
【0425】

化合物 12

(R)-2-((5-((2-((6-((2-シアノエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

20

【化138】



MeOH (15 mL) 中 (R)-2-((5-((2-((6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩 (化合物 65) (260 mg、粗製) 及び DIEA (200 mg、1.98 mmol) の溶液に、0℃でアクリロニトリル (580 mg、10.9 mmol) を添加した。添加した後、反応混合物を RT で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を Boston Prime を通した分取 HPLC によって精製して (カラム: C18 150×30 mm 5 μm、移動相 A: 水 (0.04% アンモニア + 10 mM NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN、流量: 25 mL/分、勾配条件 B/A 40% から 70%)、無色油として標題の化合物を得た (120 mg)。

30

LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.938 分、m/z 実測値: 581.3 [M + H]⁺。

40

【0426】

化合物 18、246

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-((2-((2-メチル-6-((2-((メチルスルホニル)エチル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(R)-2-((5-((2-((6-((3-((ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-

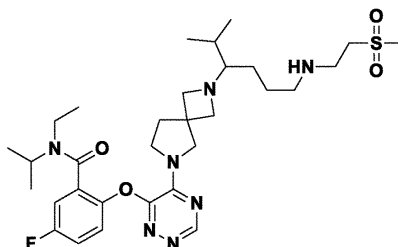
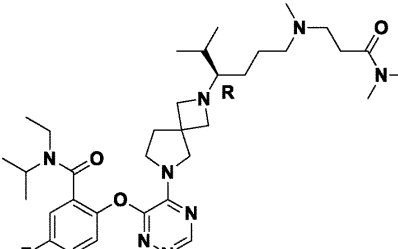
50

5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

以下の化合物は、化合物12に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0427】

【表75】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
18		化合物 3, (メチルスルホニル)- エタン	TEA, MeOH, RT	LC-MS (ESI) (方法4): $R_t =$ 2.24分, m/z実測 値634.7 $[M+H]^+$
246	 ギ酸塩	化合物 19, N,N-ジメチル アクリルアミド	TEA, MeOH, 還流	LC-MS (ESI) (方法5): $R_t =$ 1.53分, m/z実測 値641.5 $[M+H]^+$.

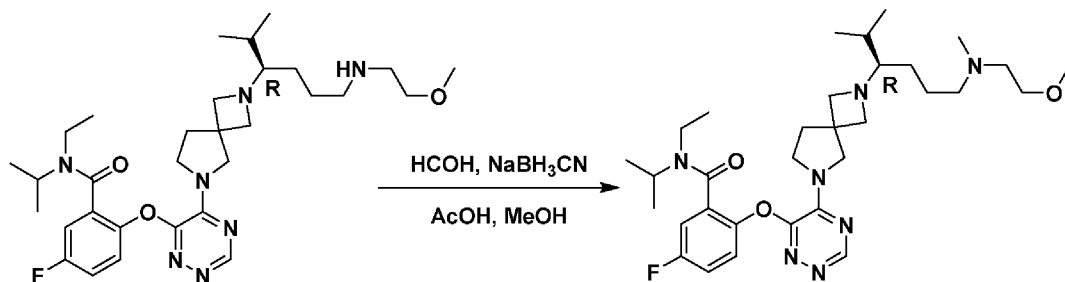
【0428】

化合物27

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-((2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

調製方法A:

【化139】



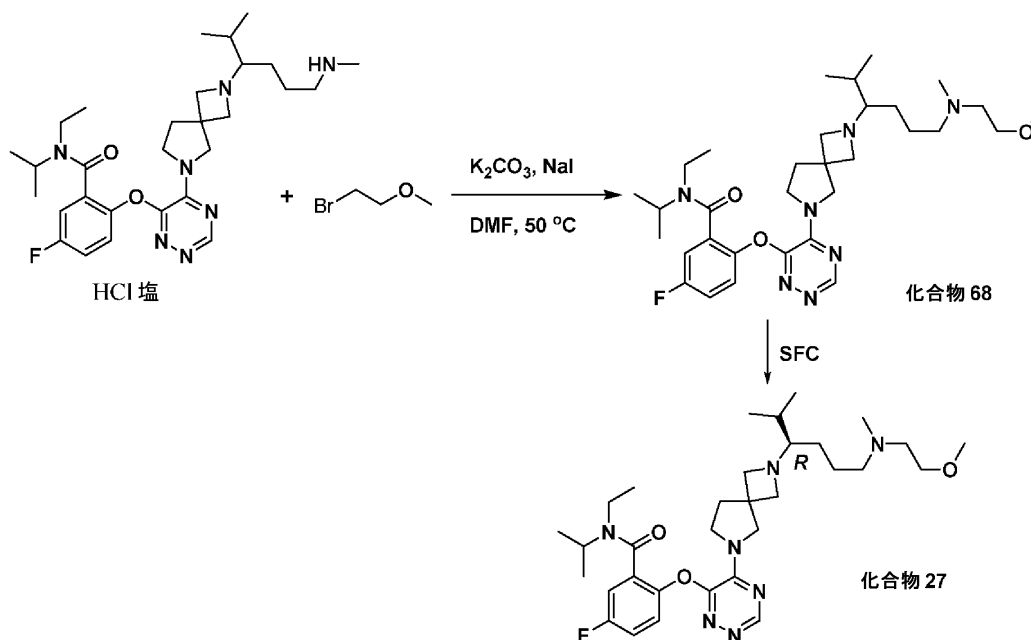
無水MeOH(2mL)中(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-((2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物11)(40.0mg、0.068mmol)、ホルムアルデヒド(55.4mg、0.683mmol、水中37%)及びAcOH(8.2mg、0.137mmol)の混合物を45℃で1時間攪拌した。続いてNaB

H₃CN (8.6 mg、0.137 mmol) を混合物に添加し、得られた混合物を 45 °C で更に 1 時間攪拌した。RT に冷却した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) で処理して pH 値を約 8 に調節し、DCM で更に抽出した (20 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製物を得、これを Boston Prime を通した分取 HPLC によって精製し (カラム: C18 150 × 30 mm 5 μm、移動相 A: H₂O (0.04 % アンモニア + 10 mM NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN、流量: 25 mL / 分、勾配条件 B / A 50 % から 80 % (50 % B ~ 80 % B))、黄色油として標題の化合物を得た (9.62 mg、純度 99.10 %、収率 23.3 %)。

【0429】

調製方法 B:

【化140】



DMF (5 mL) 中 N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩 (化合物 67) (480 mg、粗製)、K₂CO₃ (700 mg、5.07 mmol) 及び NaI (400 mg、2.67 mmol) の混合物に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (230 mg、1.65 mmol) を添加した。得られた混合物を 50 °C で終夜攪拌した。RT に冷却した後、反応混合物を H₂O (30 mL) でクエンチし、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製残渣を得た。残渣を FCC によって精製し (DCM / MeOH = 10 : 1)、黄色油として N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド (化合物 68) (250 mg、収率 48 %) を得た。

【0430】

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド (化合物 68) (960 mg、方法 B によって得られたいくつかのバッチから合わせた) を、最初に DAICEL CHIRALPAK IG を用いた SFC によって

分離し（カラム：250×30mm 10μm；移動相：A：超臨界CO₂、B：EtOH（0.1%アンモニア）、A：B=40：60（60mL／分）、Boston Primeを用いた分取HPLCによって更に精製し（カラム：150×30mm 5μm、移動相A：H₂O（10mM NH₄HCO₃）、移動相B：ACN、流量：25mL／分、勾配条件B／A 55%から85%）、無色油として標題の化合物を得た（270mg）。

¹H NMR（400MHz，メタノール-*d*₄）：δ=8.40（s，1H），7.47-7.32（m，1H），7.30-7.10（m，2H），4.24-4.01（m，2H），3.89-3.60（m，3H），3.48（br s，3H），2.63-2.51（m，2H），2.43-2.32（m，2H），2.29-2.07（m，6H），1.86-1.72（m，1H），1.62-1.44（m，2H），1.39-1.02（m，10H），0.99-0.66（m，9H）。一部のプロトンは溶媒ピークによって隠されており、報告されない。

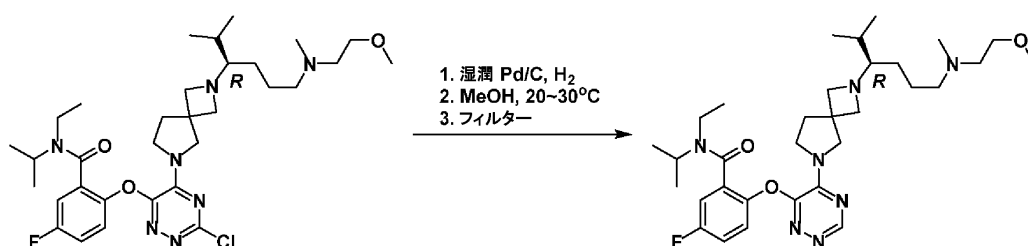
LCMS（ESI）（方法2）：R_t=1.965分、m/z実測値600.3 [M+H]⁺。

SFC（方法11）：R_t=4.904分。

【0431】

調製方法C：

【化141】



（R）-2-（（3-クロロ-5-（2-（6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド（化合物393）（163.93gのMeOH中60.1重量%溶液、化合物393の100g補正）、パラジウム炭素（10g）及びMeOH（316g）のメタノール溶液を、20～30℃の水素雰囲気下（0.20～0.30Mpa）で18時間攪拌した。混合物を珪藻土（75g）で濾過し、ケーキをMeOH（158g）で洗浄した。濾液を減圧下で約3vol.に濃縮し（≤40℃）、続いて約3vol.に濃縮しながら酢酸イソプロピル（IPAc、870g）でフラッシュした。続いて混合物をIPAc（696g）で希釈し、20%のNa₂CO₃水溶液を添加した（500g）。混合物を30～60分間攪拌した。水層を除去した。有機層を水（500g）で洗浄し、続いて<45℃の減圧下で約3vol.に濃縮した。標題の中間体を、IPAc中48.1重量%溶液として約90%のアッセイ収率で得た。

【0432】

化合物70

（R）-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-（（5-（2-（6-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）-2-メチルヘキサン-3-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1，2，4-トリアジン-6-イル）オキシ）ベンズアミドシュウ酸塩

10

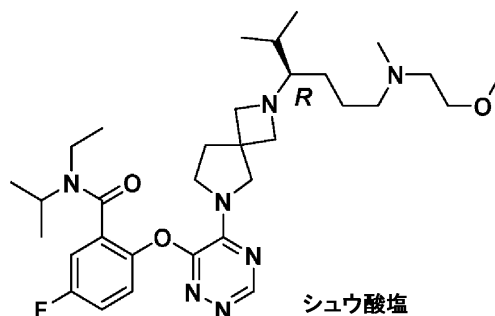
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

20 mL の ACN (20 mL) 中 (R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド (化合物 27) (270 mg 、 0 . 450 mmol) の溶液に、シュウ酸 (81 . 0 mg 、 0 . 900 mmol) を添加した。添加した後、反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。続いて反応混合物を濃縮し、残渣を ACN 及び脱イオン水に再溶解し、凍結乾燥して、白色固体として標題の化合物を得た (350 mg) 。

^1H NMR (400 MHz , メタノール- d_4) : δ = 8 . 48 (s , 1 H) , 7 . 52 - 7 . 11 (m , 3 H) , 4 . 54 - 3 . 64 (m , 12 H) , 3 . 40 - 3 . 34 (m , 5 H) , 3 . 23 - 3 . 13 (m , 2 H) , 2 . 90 (s , 3 H) , 2 . 54 - 2 . 27 (m , 2 H) , 2 . 19 - 2 . 03 (m , 1 H) , 1 . 97 - 1 . 77 (m , 2 H) , 1 . 75 - 1 . 50 (m , 2 H) , 1 . 35 - 0 . 65 (m , 17 H) 。

20

^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : δ = 8 . 51 (s , 1 H) , 7 . 51 - 7 . 29 (m , 3 H) , 4 . 29 - 3 . 34 (m , 12 H) , 3 . 23 - 2 . 84 (m , 7 H) , 2 . 70 (s , 3 H) , 2 . 35 - 2 . 09 (m , 2 H) , 2 . 05 - 1 . 85 (m , 1 H) , 1 . 81 - 1 . 58 (m , 2 H) , 1 . 56 - 1 . 33 (m , 2 H) , 1 . 18 - 0 . 60 (m , 17 H) 。

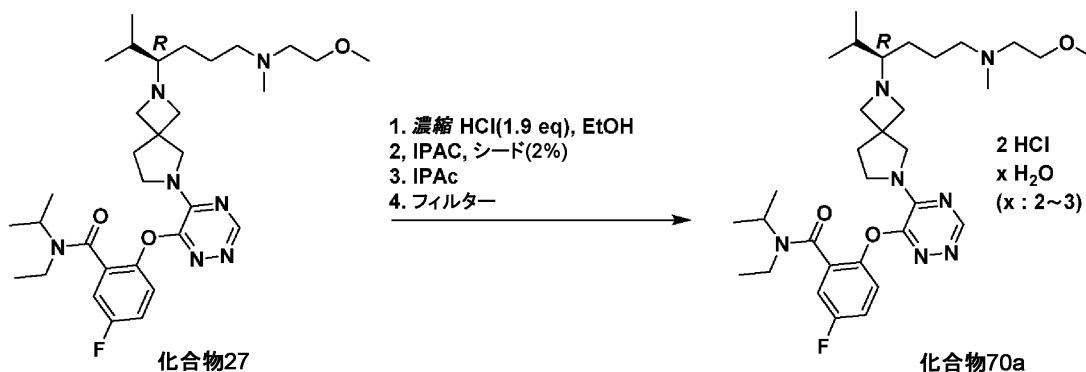
LCMS (ESI) (方法 2) : R_t = 1 . 969 分、 m/z 実測値 600 . 4 [M + H] $^+$ 。

30

【 0 4 3 3 】

化合物 70 a の調製

【化 1 4 3】



40

IPAc (360 g) 中化合物 27 の溶液 (207 . 90 g の IPAc 中 48 重量 % 溶液、100 g の活性化化合物 27) に、20 ~ 25 °C で EtOH (63 g) を添加した。続いて溶液を EtOH (49 . 5 g) 中の濃縮 HCl (32 . 9 g) で約 15 分間にわたって処理した。混合物に結晶性の化合物 70 a のシード (2 g 、 2 % シード量) を播種し、続いて 18 時間エージングした。IPAc (870 g) を 20 ~ 25 °C で 4 時間にわたり

50

ゆっくりと添加し、スラリーを更に18時間攪拌した。約5℃に冷却した後、生成物を濾過し、IPA c (522 g) で洗浄し、20～30℃の真空下で乾燥させて、白色固体として弱結晶性の化合物70aを得た(収率91.0%、115.4 g)。(注記：反応に用いられた少量のシード材料は、小規模な類似の反応プロトコルを介して得られた)。

【0434】

再結晶化：弱結晶性の化合物70a (100 g)、EtOH (166 g)、精製水 (21.5 g) 及びIPA c (178 g) の溶液を20～30℃で0.5～2時間攪拌して透明な溶液を得た。追加のIPA c (522 g) を1～2時間にわたって滴下し、続いて混合物に結晶性化合物70aのシード (2 g、2%シード量) を播種した。続いて混合物を18～20時間エージングし、IPA c (348 g) を20～30℃で12時間にわたり

10

ゆっくりと添加し、スラリーを更に55～60時間攪拌した。生成物を濾過し、IPA c (158 g) で洗浄し、20～30℃の真空中で乾燥させて、白色固体として化合物70aを得た(収率85%、85.0 g純量)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ = 11.60 (1H, br s), 10.8 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.36 (3H, m), 3.97–4.20 (7H, m), 3.64–3.71 (4H, m), 3.47 (7H, m), 3.25 (2H, m), 3.05 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.10–2.45 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.55 (2H, m), 0.83–1.12 (12H, m), 0.70 (2H, m)。

20

LCMS (方法7) : R_t = 0.669分、m/z 実測値 600.5 [M+H]⁺。

【0435】

化合物83、84、94、95、88、89、99、100、250、251、252、254、258、396、402

(*R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

(*S) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

30

(*R) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

(*S) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

(*R) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

40

(*S) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

(*R) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズア

50

ミドシュウ酸塩

(＊S)－5－フルオロ－N，N－ジイソプロピル－2－((5－(2－(6－((2－メトキシエチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((R)－6－((＊R)－2－メトキシプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((R)－6－((＊S)－2－メトキシプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3R)－6－((2－メトキシプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピル－2－((5－(2－((3S)－6－((2－メトキシプロピル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)ベンズアミドシュウ酸塩

(R)－2－((5－(2－(6－((2－エトキシエチル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドシュウ酸塩

(＊R)－2－((5－(2－(6－(ジメチルアミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)－5－フルオロ－N，N－ジイソプロピルベンズアミドシュウ酸塩

(R)－N－(エチル－¹³C₂)－5－フルオロ－2－((5－(2－(6－((2－メトキシエチル)(メチル)アミノ)－2－メチルヘキサン－3－イル)－2，6－ジアザスピロ[3.4]オクタン－6－イル)－1，2，4－トリアジン－6－イル)オキシ)－N－(プロパン－2－イル－¹³C₃)ベンズアミドシュウ酸塩

以下の化合物は、化合物70に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0436】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
83		化合物 107, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 3): $R_t = 5.034$ 分, m/z 実測値 599.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 2): $R_t = 8.596$ 分
84		化合物 108, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 3): $R_t = 4.957$ 分, m/z 実測値 599.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 2): $R_t = 9.726$ 分
94		化合物 109, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.431$ 分, m/z 実測値 614.5 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 3): $R_t = 4.967$ 分

【 0 4 3 7 】

10

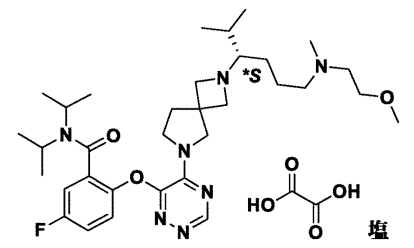
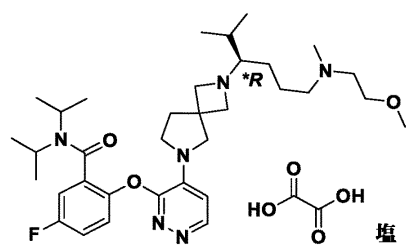
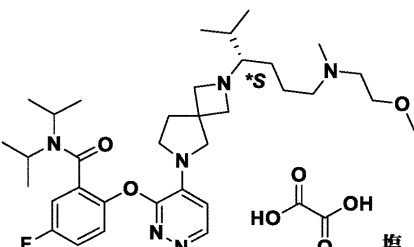
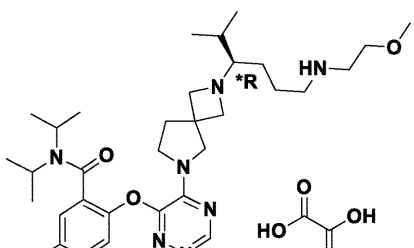
20

30

40

50

【表 7 7】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
95		化合物 110, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.471$ 分, m/z 実測値 614.5 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 3): $R_t = 5.947$ 分
88		化合物 117, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.243$ 分, m/z 実測値 613.4 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 5): $R_t = 4.873$ 分
89		化合物 118, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.271$ 分, m/z 実測値 613.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 5): $R_t = 5.947$ 分
99		化合物 115, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.224$ 分, m/z 実測値 600.3 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 6): $R_t = 3.810$ 分

【0 4 3 8】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
100		化合物 116, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.21$ 分, m/z 実測値 600.4 $[M+H]^+$. キラル HPLC (方法 6): $R_t = 5.322$ 分
250		化合物 248, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.107$ 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 16): $R_t = 4.082$ 分
251		化合物 249, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.141$ 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法 16): $R_t = 4.287$ 分
252		化合物 247, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.011$ 分, m/z 実測値 614.4 $[M+H]^+$.

【0 4 3 9】

10

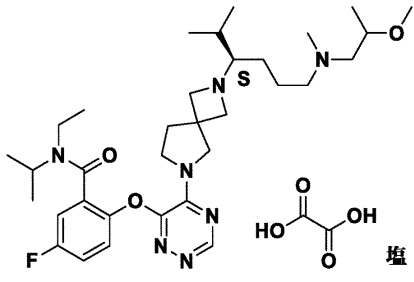
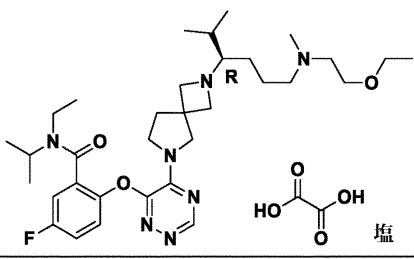
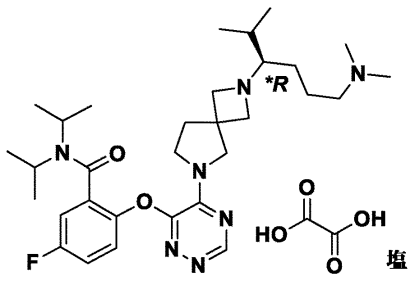
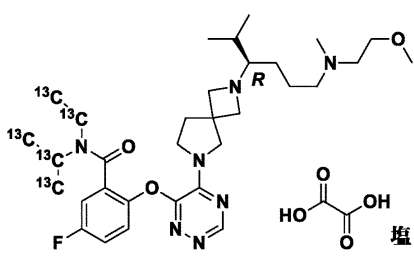
20

30

40

50

【表 79】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
254		化合物 253, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.054$ 分, m/z 実測値 614.4 [M+H] ⁺ .
258		化合物 257, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.047$ 分, m/z 実測値 614.4 [M+H] ⁺ . SFC (方法 16): $R_t = 4.345$ 分
396		化合物 105, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 2.071$ 分, m/z 実測値 570.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 4): $R_t = 1.364$ 分
402		化合物 401, シュウ酸	LC-MS (ESI) (方法 5): $R_t = 1.500$ 分, m/z 実測値 605.3 [M+H] ⁺ .

【0440】

化合物 13、16、71、136、139、153、156、160、164、166、
169、173、274、275、276、279、282、285、178、180、
190、192、194、196、198、200、202、204、310、311、
312、313、318、329、360、375、376、379、380、383、
388、411

(R)-2-((5-(2-(6-((2-シアノエチル)(メチル)アミノ)-2-メ
チルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1
,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロ
ピルベンズアミド

(R)-2-((5-(2-(6-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)-
2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イ
ル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-
イソプロピルベンズアミド

10

20

30

40

50

(R) - N - エチル - 2 - ((5 - (2 - (6 - (エチル (2 - メトキシエチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

10

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

20

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((1 , 3 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

30

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((3 R) - 6 - ((3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

2 - ((5 - (2 - ((3 R) - 6 - ((2 , 3 - ジメトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

40

(* R) - N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - (1 - ((3 - ヒドロキシプロピル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

(* R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (1 - ((3 - メトキシプロピル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

(* R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (1 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 4 - メチルペンタン - 3 - イル) - 2 , 6

50

ージアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

(*R) -2- ((5- (2- (1- ((3-アミノ-3-オキソプロピル) (メチル) アミノ) -4-メチルペンタン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2- ((5- (2- ((R) -6- (((R) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2- ((5- (2- ((R) -6- (((S) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

2- ((5- (2- ((3R) -6- ((4- (ジメチルアミノ) -4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2- ((5- (2- ((3R) -6- ((3- (ジメチルアミノ) -2-メチル-3-オキソプロピル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((R) -2-メチル-6- (メチル ((R) -4- (メチルアミノ) -4-オキソブタン-2-イル) アミノ) ヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((R) -2-メチル-6- (メチル ((S) -4- (メチルアミノ) -4-オキソブタン-2-イル) アミノ) ヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((R) -2-メチル-6- (メチル ((R) -2-メチル-3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル) アミノ) ヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((R) -2-メチル-6- (メチル ((S) -2-メチル-3- (メチルアミノ) -3-オキソプロピル) アミノ) ヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

2- ((5- (2- ((*R) -6- (((R) -4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -5-フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミド

2- ((5- (2- ((*R) -6- (((S) -4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -5-フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミド

2- ((5- (2- ((*R) -6- (((R) -3-アミノ-2-メチル-3-オキソプロピル) (メチル) アミノ) -2-メチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -5-フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミド

10

20

30

40

50

2-((5-(2-((R)-6-((S)-3-amino-2-methyl-3-oxopropyl)methyl)amino)-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N,N-isopropylbenzamide

2-((5-(2-((3R,5R)-6-(dimethylamino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-ethyl-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

N-ethyl-2-((5-(2-((3R,5R)-6-(ethyl(methyl)amino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

10

2-((5-(2-((3R,5S)-6-(dimethylamino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-ethyl-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

N-ethyl-2-((5-(2-((3R,5S)-6-(ethyl(methyl)amino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

20

N-ethyl-5-fluoro-2-((5-(2-(5-hydroxy-6-(isopropyl(methyl)amino)-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-isopropylbenzamide

2-((5-(2-(6-(diethylamino)-5-hydroxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-ethyl-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

2-((5-(2-(6-(dimethylamino)-5-hydroxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N,N-isopropylbenzamide

30

2-((5-(2-((3S,5S)-6-(dimethylamino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-ethyl-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

2-((5-(2-((3S,5R)-6-(dimethylamino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-ethyl-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

N-ethyl-2-((5-(2-((3S,5S)-6-(ethyl(methyl)amino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

40

N-ethyl-2-((5-(2-((3S,5R)-6-(ethyl(methyl)amino)-5-methoxy-2-methylhexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-5-fluoro-N-isopropylbenzamide

N-ethyl-5-fluoro-2-((5-(2-(5-hydroxy-2-methyl-6-(methyl(propyl)amino)hexan-3-yl)-2,6-glyoxalpyridine[3.4]octan-6-yl)-1,2,4-triazin-6-yl)oxyl)-N-isopropylbenzamide

50

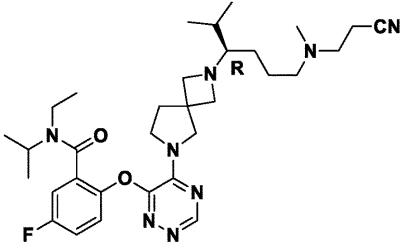
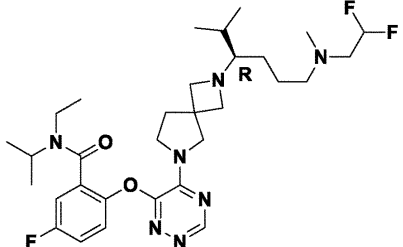
2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

(R)-2-((3-クロロ-5-(2-(6-(ジメチルアミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

以下の化合物は、化合物27に関して方法Aによって上述した類似の方法によって合成した。

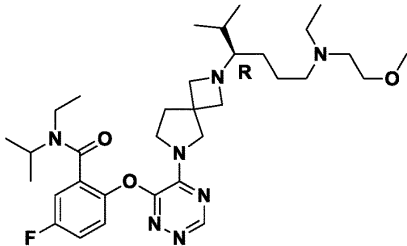
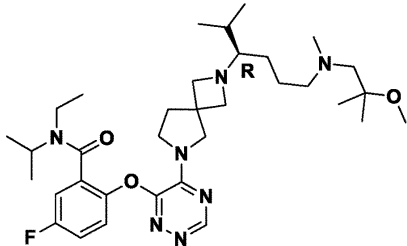
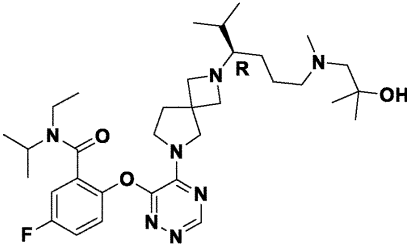
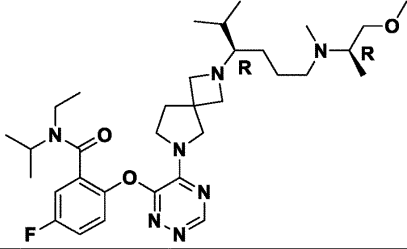
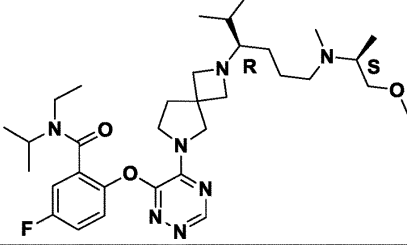
【0441】

【表80】

化合物番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
13		化合物 12	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.897$ 分, m/z 実測値595.3 $[M+H]^+$.
16		化合物 15	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 1.893$ 分, m/z 実測値606.3 $[M+H]^+$.

【0442】

【表 8 1】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
71		化合物 11	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.002$ 分, m/z 実測 値614.4 $[M+H]^+$. SFC (方法6): $R_t =$ 1.382分
136		化合物 134	
139		化合物 138	
153		化合物 111	
156		化合物 155	

10

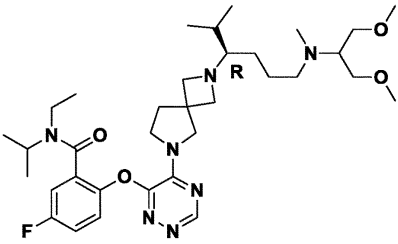
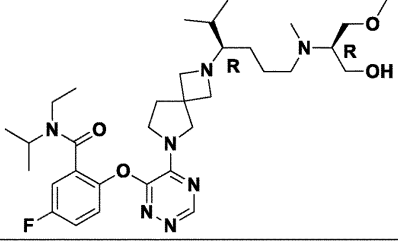
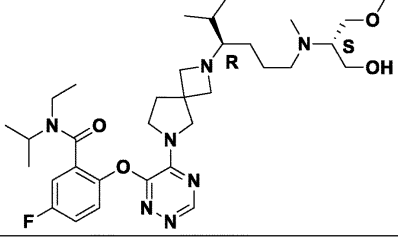
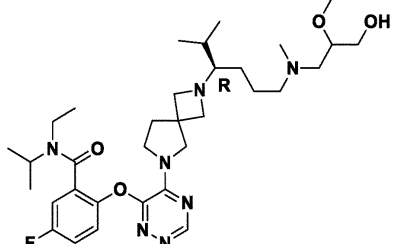
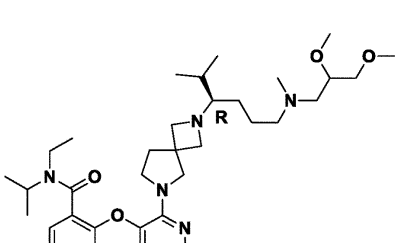
20

30

40

【 0 4 4 3 】

【表 8 2】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
160		化合物 158	
164		化合物 162	
166		化合物 163	
169		化合物 168	
173		化合物 171	

【 0 4 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 8 3】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
274		化合物 273	LC-MS (ESI) (方法1): R _t = 2.969分, m/z実測 値586.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法13): R _t = 2.031分
275		化合物 271	LC-MS (ESI) (方法2): R _t = 2.031分, m/z実測 値600.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法3): R _t = 3.479分
276		化合物 227	LC-MS (ESI) (方法6): R _t = 2.98分, m/z実測値 586.2 [M+H] ⁺ .
279		化合物 277	

10

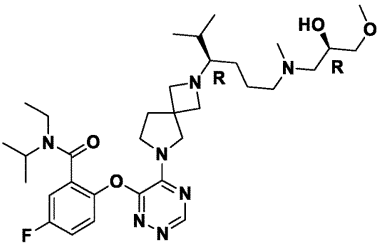
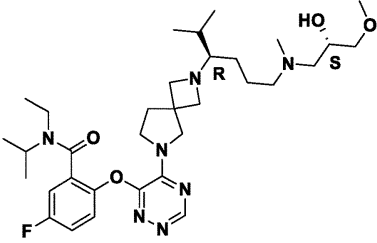
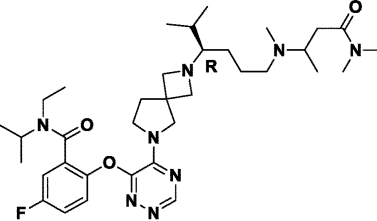
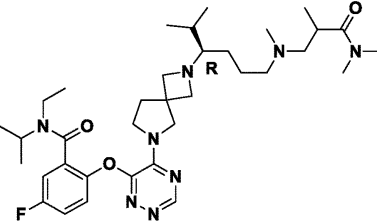
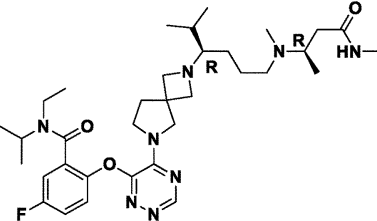
20

30

40

50

【表 8 4】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
282		化合物 281	
285	 キ酸塩	化合物 284	LC-MS (ESI) (方法3): $R_t = 4.980$ 分, m/z 実測 値 630.3 $[M+H]^+$. SFC (方法13): $R_t =$ 1.993 分
178		化合物 288	
180		化合物 289	
190		化合物 290	

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
192		化合物 291	
194		化合物 292	
196		化合物 293	
198		化合物 294	
200		化合物 295	

【 0 4 4 7 】

10

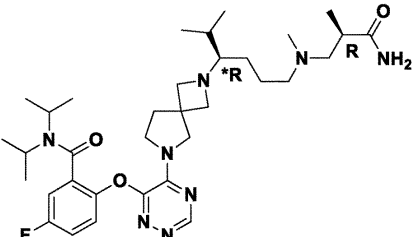
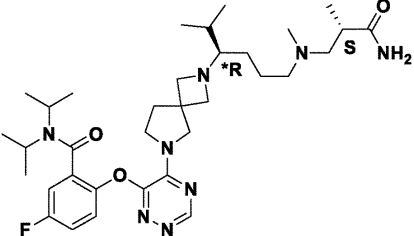
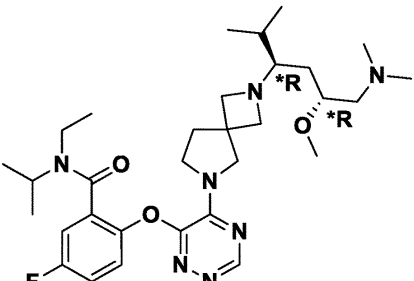
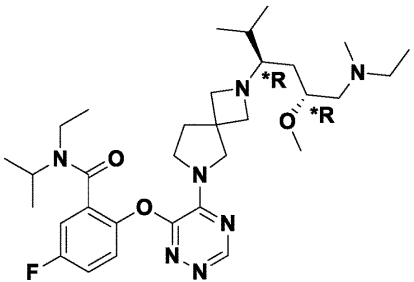
20

30

40

50

【表 8 6】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
202		化合物 296	
204		化合物 297	
310		化合物 308	
311		化合物 308	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.032$分, m/z実測 値630.3 $[M+H]^+$. SFC (方法24): $R_t =$ 1.955分

【 0 4 4 8 】

10

20

30

40

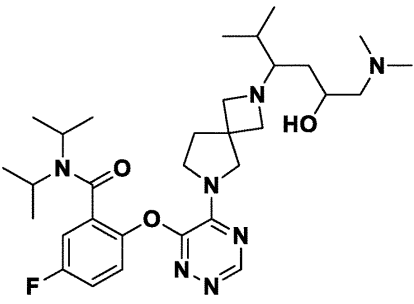
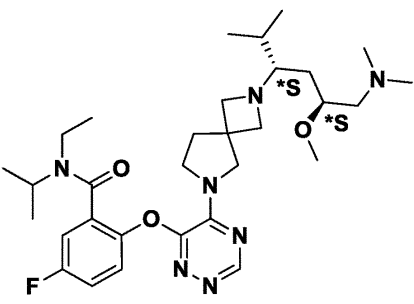
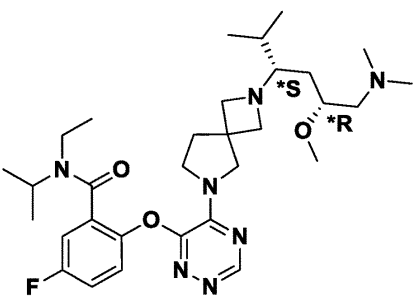
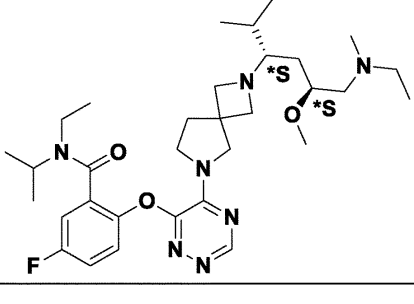
50

【表 8 7】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
312		化合物 309	
313		化合物 309	LC-MS (ESI) (方法2): R _t = 2.048分, m/z実測 値630.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法24): R _t = 1.937分
318		化合物 317	
329		化合物 328	

【 0 4 4 9 】

【表 8 8】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
360		化合物 359	
375		化合物 373	
376		化合物 374	
379		化合物 373	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.039$分, m/z実測 値600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法24): $R_t =$ 1.907分

【 0 4 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
380		化合物 374	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.047$ 分, m/z 実測 値600.3 $[M+H]^+$. SFC (方法24): $R_t =$ 1.922分
383		化合物 317	
388		化合物 359	
411		化合物 406	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.376$ 分, m/z 実測 値590.3 $[M+H]^+$. SFC (方法13): $R_t =$ 1.823分

【0 4 5 1】

化合物 4 0 1、4 1 5

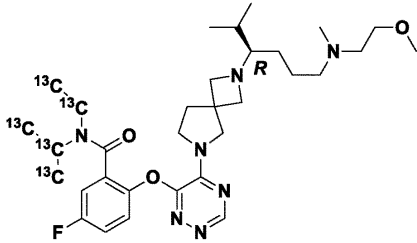
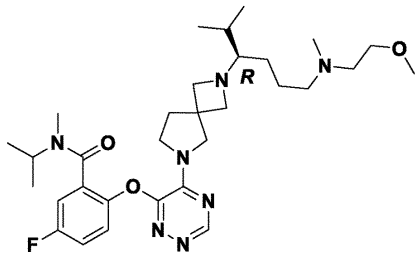
(R) - N - (エチル - 1^3C_2) - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メ
トキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザ
スピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ)
- N - (プロパン - 2 - イル - 1^3C_3) ベンズアミド

(R) - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシ
エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ
[3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N -
メチルベンズアミド

以下の化合物は、化合物 27 に関して方法 C によって上述した類似の方法によって合成した。

【0452】

【表90】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
401		化合物 400	
415		化合物 414	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.851$ 分, m/z 実測 値 586.5 $[M+H]^+$. SFC (方法 13): $R_t =$ 1.772 分

【0453】

化合物 107、108

(*R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

(*S) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

10

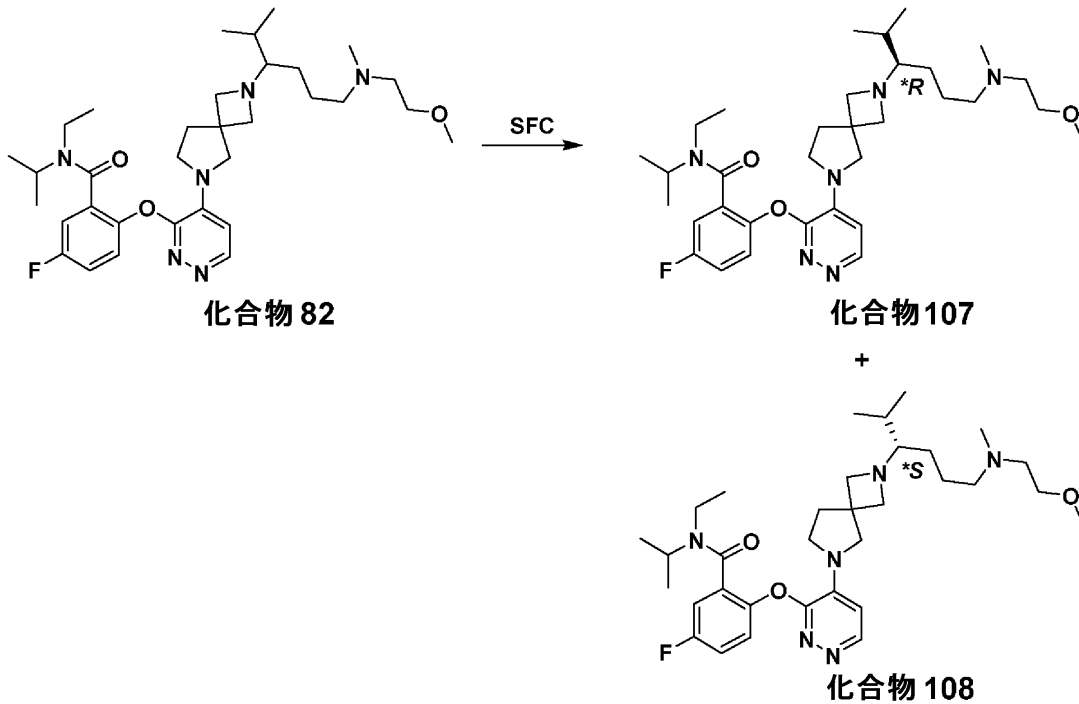
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物82)(47.0mg)を、DAICEL CHIRALPAK IEを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 10μm;溶出液:100%MeOH(0.1%アンモニア);流量:25ml/分)、白色固体として標題の化合物である化合物107(19.0mg、40%)及び化合物108(21.2mg、45%)を得た。

【0 4 5 4】

化合物 1 1 7、1 1 8

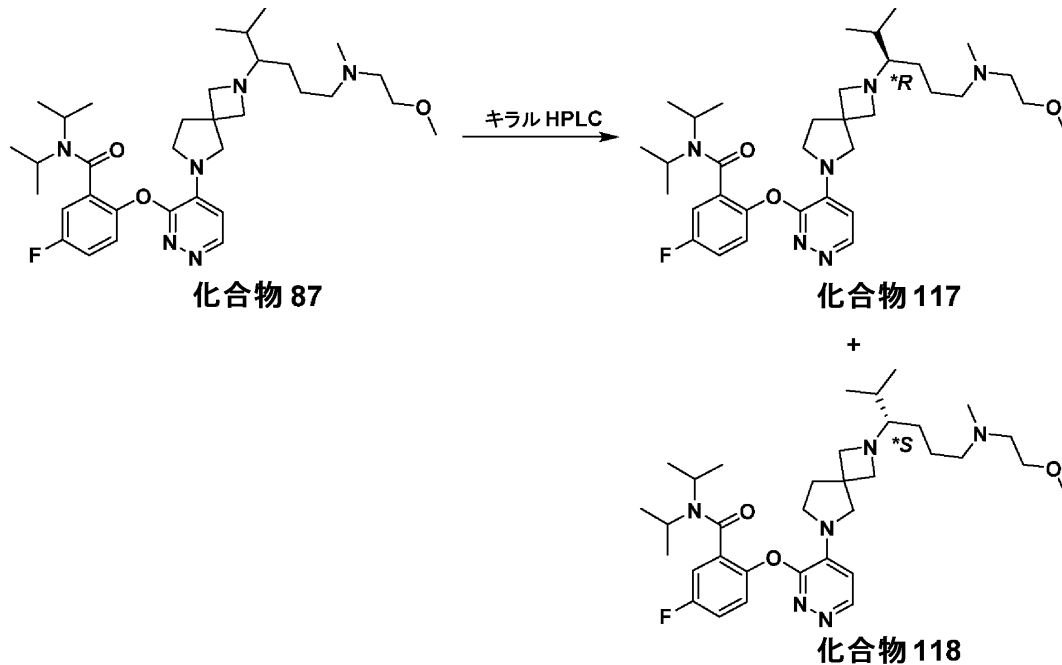
30

(*R)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド
 (*S)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

40

50

【化 1 4 5】



10

20

5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物 87)(300mg)を、CHIRALPAK AD-Hを通したキラルHPLCによって精製し(カラム: 5×25cm、10μm; 定組成溶出: n-ヘキサン/EtOH/DEA=90/10/0.1(v/v/v); 流量: 60mL/分; 温度: 35℃)、いずれも白色固体として標題の化合物である化合物117(122.8mg)及び化合物118(137.0mg)を得た。

【0 4 5 5】

化合物109、110

30

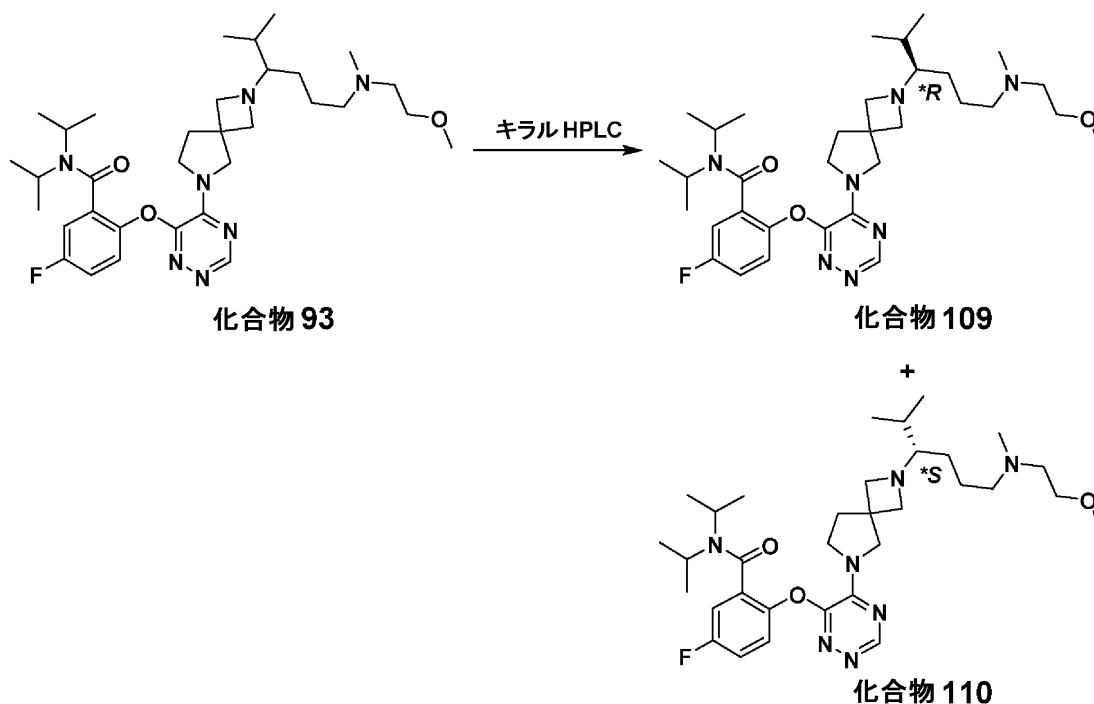
(*R)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(*S)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

40

50

【化 1 4 6】



10

20

5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物93)(110mg)を、最初にDAICEL CHIRALPAK ADを通した分取キラルHPLCによって分離し(カラム: 5×25cm、10μm; 移動相: A: n-ヘキサン、B: エタノール/DEA=10/0.1(v/v)、A:B=90:10(60mL/分); カラム温度: 38℃)、Phenomenex Gemini NXを用いた分取HPLCによって更に精製し(カラム: 75×30mm 3μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)、B: ACN、50%Bから80%Bの勾配; 流量: 25mL/分)、標題の化合物である化合物109(27mg)及び化合物110(27mg)を得た。

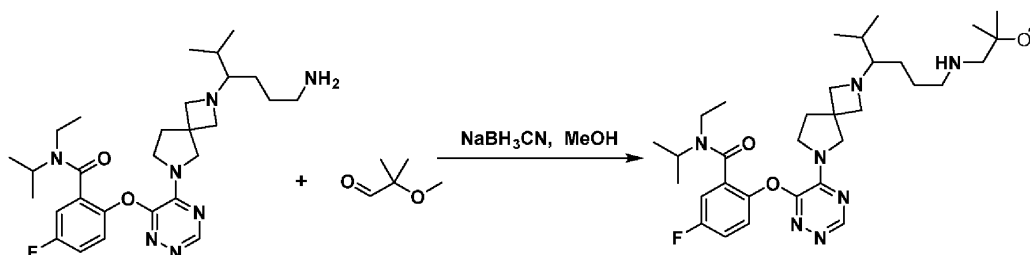
30

【0 4 5 6】

化合物 6 9

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化 1 4 7】



40

NaBH₃CN(42mg、0.666mmol)を、MeOH(5mL)中2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチ

50

ル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (化合物3) (200mg、0.333mmol) 及び2-メトキシ-2-メチルプロパナール (72mg、0.333mmol) の混合物に添加し、反応混合物をRTで終夜攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、10% K₂CO₃水溶液で塩基性化した。有機層をデカントし、Chromabond (登録商標) で濾過し、蒸発乾固させた。残渣を、シリカゲルを通したクロマトグラフィーによって2回精製した (不定形SiOH、24g; 移動相: 0.3% NH₄OH、3% MeOH、97% DCMから1% NH₄OH、10% MeOH、90% DCMの勾配)。純粋な画分を回収し、蒸発乾固させて標題の化合物を得た (68mg、収率33%)。LC-MS (ESI) (方法4): R_t=2.39分、m/z 実測値: 614.8 [M+H]⁺。

10

【0457】

化合物14、17、255、82、87

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

20

(R)-2-((5-(2-(6-((1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((4-(2-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

5-フルオロ-N,N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

30

以下の化合物は、化合物69に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0458】

40

50

【表 9 1】

実施例 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
14		化合物 64, 3,3,3-トリフル ロオロ-プロ パナール	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, RT	LC-MS (ESI) (方 法 2): R _t = 2.145 分, m/z 実測値 624.3 [M+H] ⁺ .
17		化合物 64, 2,2,2-トリフル ロオロ-アセ トアルデヒ ド	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C	LC-MS (ESI) (方 法 2): R _t = 2.085 分, m/z 実測値 610.3 [M+H] ⁺ .
255		化合物 19, 1,3-ジヒドロ キシ-プロパ ン-2-オン	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 45 °C	
82		化合物 80, 1,1,2-トリメ トキシ-エタ ン, HCl	NaBH ₃ CN, AcOH, EtOH	

【 0 4 5 9 】

【表 9 2】

実施例 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
87		化合物 86, 1,1,2-トリメ トキシエタ ン, HCl	NaBH ₃ CN, AcOH, EtOH	

10

20

30

40

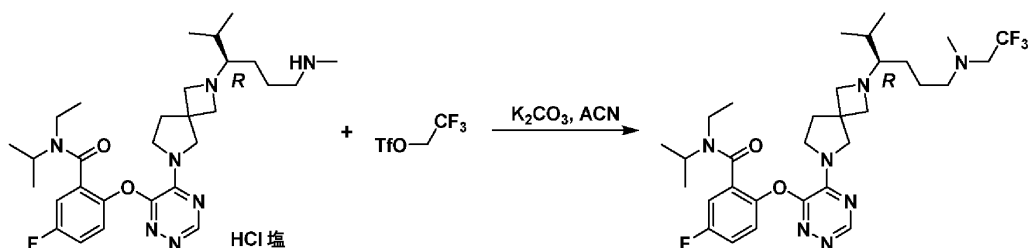
50

【0460】

化合物21

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化148】



10

ACN (1 mL) 中 (R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩 (化合物19) (50 mg、0.086 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (60.2 mg、0.259 mmol) 及び K_2CO_3 (112 mg、0.865 mmol) の混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を Phenomenex Gemini-NX を通した分取 HPLC によって精製して (カラム: 80 × 40 mm 3 μ m、移動相 A: 水 (0.05% アンモニア + 10 mM NH_4HCO_3)、移動相 B: ACN、流量: 25 mL/分、勾配条件 B/A 52% B から 82%)、褐色油として標題の化合物を得た (12.06 mg、純度 97%、収率 22%)。

20

LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.345$ 分、 m/z 実測値: 624.3 [M+H]⁺。

【0461】

化合物15、23、247、253

30

(R)-2-((5-(2-(6-(2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(R)-2-((5-(2-(6-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3R)-6-(2-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

40

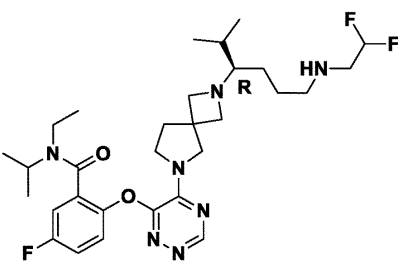
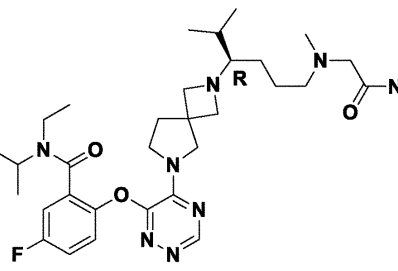
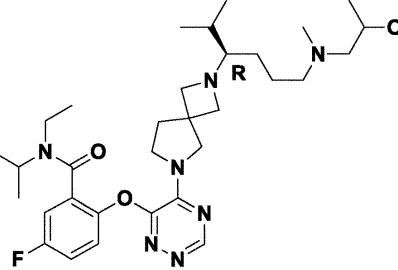
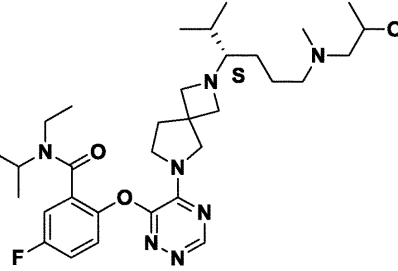
N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3S)-6-(2-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

以下の化合物は、化合物21に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0462】

50

【表 9 3】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
15		化合物 65, 2,2-ジフルオロエ チルトリフルオロ メタン-スルホナ ー ト	DIEA, DMF, 40 °C	LC-MS (ESI) (方法 2): $R_t = 3.025$ 分, m/z 実測値 592.3 [M+H] ⁺ .
23		化合物 19, 2-クロロ-N,N-ジメ チル-アセトアミド	K ₂ CO ₃ , MeOH	LC-MS (ESI) (方法 1): $R_t = 2.875$ 分, m/z 実測値 627.3 [M+H] ⁺ .
247		化合物 19, 中間体 139	Cs ₂ CO ₃ , NaI, DMF	
253		化合物 20, 中間体 139	Cs ₂ CO ₃ , NaI, DMF	

【0 4 6 3】

化合物 2 4

(* S) - 2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 , 6 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オ
キシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

10

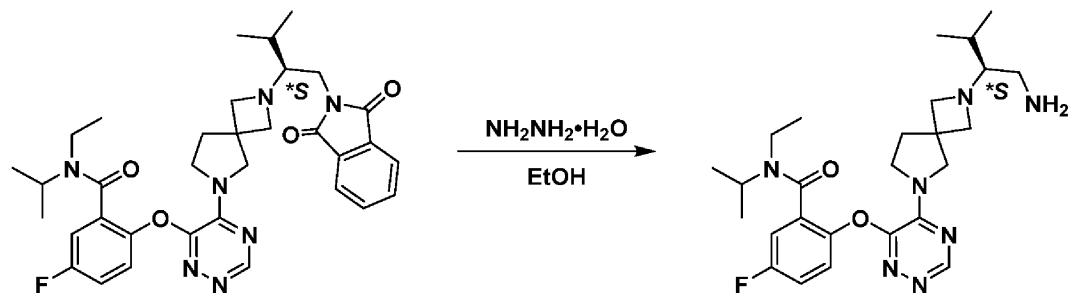
20

30

40

50

【化 1 4 9】



EtOH (2 mL) 中 (*S) - 2 - ((5 - (2 - (1 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド (中間体 18) (0.05 g、0.079 mmol) の溶液に、水酸化ヒドラジニウム (0.127 g、3.97 mmol) を添加した。得られた混合物を 25 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を Boston Prime を通した分取 HPLC によって精製して (カラム: C18 150 × 30 mm 5 μm、移動相 A: 水 (0.04 % アンモニア + 10 mM NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN、流量: 30 mL / 分、勾配条件 B / A 25 % から 55 %)、白色固体として標題の化合物を得た (5.74 mg、純度 99.5 %、収率 14.4 %)。LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.94 分、m/z 実測値: 500.4 [M + H]⁺。

SFC (方法 7): R_t = 5.183 分。

【0 4 6 4】

化合物 2 5

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

以下の化合物は、化合物 24 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0 4 6 5】

【表 9 4】

化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
25		中間体 17	LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 2.91 分, m/z 実測値 500.4 [M+H]⁺. SFC (方法7): R_t = 3.879 分

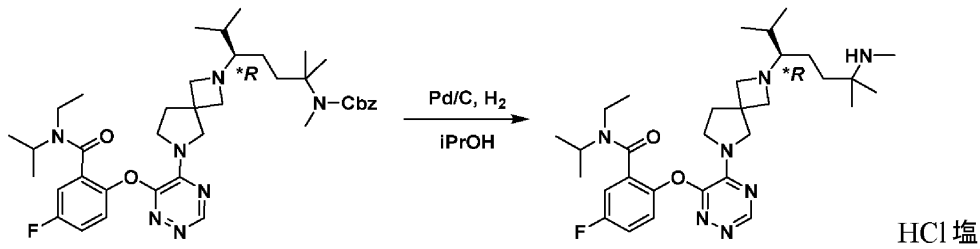
【0 4 6 6】

化合物 3 5

(*R) - 2 - ((5 - (2 - (2, 6 - ジメチル - 6 - (メチルアミノ) ヘブタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

塩酸塩

【化 1 5 0】



10

i-PrOH (5 mL) 中ベンジル (*R) - (5 - (6 - (6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (中間体 40) (210 mg、0.298 mmol) 及び HCl (18 μ L、0.22 mmol) の混合物に、Ar 下で Pd/C (20 mg、10%) を添加した。得られた混合物を 25°C の H₂ (15 PSI) 雰囲気下で 12 h 攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを Phenomenex Gemini-NX を通した分取 HPLC によって更に精製し (カラム: 150 $\times$ 30 mm 5 μ m、移動相 A: H₂O (0.05% HCl)、移動相 B: ACN、流量: 35 mL/分、勾配条件 B/A 3% から 29%)、白色固体として標題の化合物を得た (170 mg、純度 98%、収率 92%)。

20

LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 2.040 分、m/z 実測値: 570.3 [M + H]⁺。

SFC (方法 8): R_t = 2.145 分。

【0467】

化合物 36

(*S) - 2 - ((5 - (2 - (2, 6 - ジメチル - 6 - (メチルアミノ) ヘプタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド塩酸塩

30

以下の化合物は、化合物 35 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0468】

【表 95】

化合物番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
36	HCl 塩	中間体 41	LC-MS (ESI) (方法 2): R_t = 1.970 分, m/z 実測値 570.3 [M + H]⁺. SFC (方法 8): R_t = 2.347 分

40

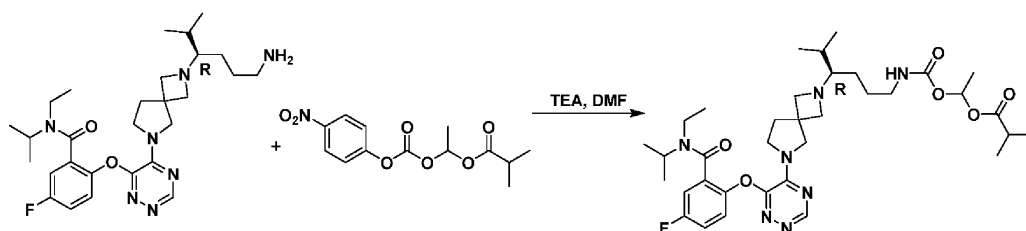
【0469】

化合物 39

50

1-(((R)-4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバモイル)オキシ)エチルイソブチレート

【化151】



10

無水DMF (5 mL) 中 (R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (化合物64) (150 mg、粗製)、1-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)エチルイソブチレート (102 mg、0.343 mmol) 及び TEA (144 mg、1.42 mmol) の混合物を、25℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをBoston Primeを通した分取HPLCによって更に精製し (カラム: C18 150×30 mm 5 μm、移動相A: H₂O (0.04% アンモニア+10 mM NH₄HCO₃)、移動相B: ACN、流量: 25 mL/分、勾配条件B/A 55%から85%)、黄色固体として標題の化合物を得た (82.20 mg)。

20

LC-MS (ESI) (方法1): R_t=3.901分、m/z 実測値: 686.3 [M+H]⁺。

【0470】

化合物40、41、42

1-(((R)-4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバモイル)オキシ)エチルイソブチレート

30

1-((((*R)-5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバモイル)オキシ)エチルイソブチレートギ酸塩

1-((((*S)-5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2,6-ジメチルヘプタン-2-イル)カルバモイル)オキシ)エチルイソブチレート

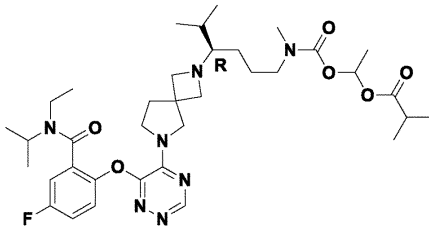
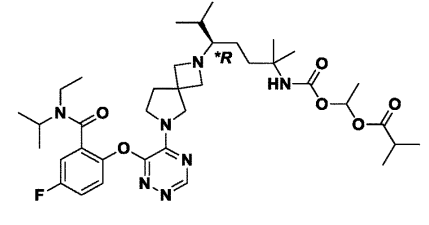
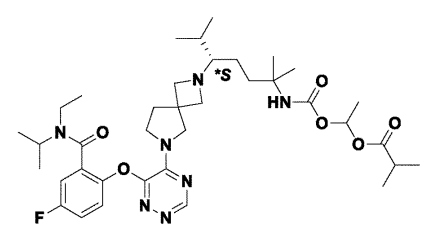
40

以下の化合物は、化合物39に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0471】

50

【表 9 6】

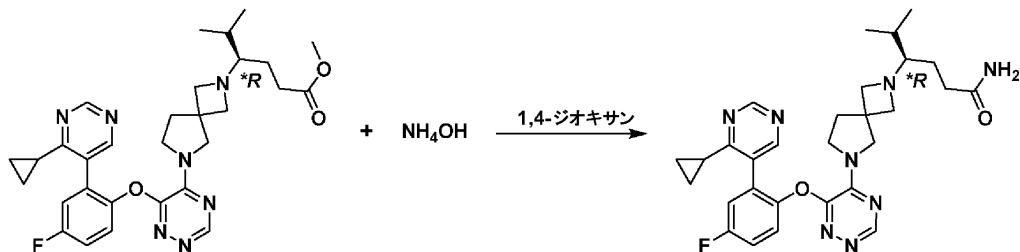
化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
40		化合物 19	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 2.990$ 分, m/z 実測 値700.3 $[M+H]^+$.
41	 ギ酸塩	化合物 30	LC-MS (ESI) (方法3) $R_t = 5.523$ 分, m/z 実測 値714.3 $[M+H]^+$.
42		化合物 31	LC-MS (ESI) (方法3): $R_t = 5.516$ 分, m/z 実測 値714.4 $[M+H]^+$.

【0 4 7 2】

化合物 4 3

(* R) - 4 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキサノアミド

【化 1 5 2】



NH_4OH (1 0 m L) 及び 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 中メチル (* R) - 4 - (6 - (6 - (2 - (4 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノキシ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) - 5 - メチルヘキサノエート (中間体 4 8) (1 1 0 m g 、 0 . 1 7 8 m m o l) の混合物に、 NH_4Cl (9 5 m g 、 1 . 7 8 m m o l) を添加した。得られた混合物を 4 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。RT に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、Boston Prime を用いた分取 HPLC によって精製して (カラム : C 1 8 1 5 0 × 3 0 m m 5 μ m ; 溶出液 : A C N / H 2 O (0 . 0 4 % アンモニア + 1 0 m M NH_4HCO_3) 3 0 % から 6 0 % (v / v)) 、白色固体として標題の化合物を得た (

34 mg、34%)。

LC-MS (ESI) (方法1) : $R_t = 3.287$ 分、 m/z 実測値 : 547.2 [M + H]⁺。

SFC (方法9) : $R_t = 6.275$ 分。

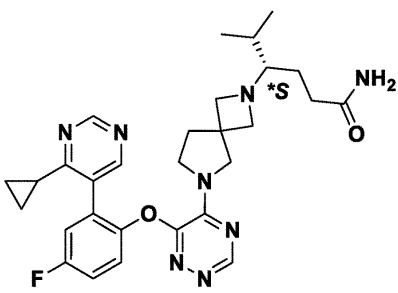
【0473】

化合物 44

以下の化合物は、化合物 43 に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0474】

【表 97】

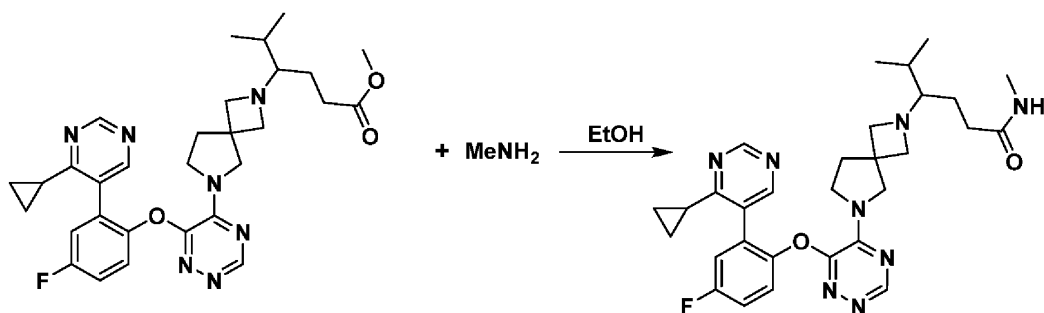
化合物 番号	構造	出発物質	スペクトル詳細
44		中間体 49	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 3.292$ 分、 m/z 実測値 547.2 [M+H] ⁺ . SFC (方法9): $R_t = 7.506$ 分

【0475】

化合物 50

4-(6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-N,5-ジメチルヘキサナムド

【化153】



メタンアミン塩酸塩 (600 mg、8.89 mmol) を、MeNH₂/EtOH (33%、20 mL) 中のメチル 4-(6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキサノエート (中間体 47) (500 mg、0.890 mmol) からなる溶液に添加した。反応混合物を 80℃ で 5 時間攪拌した。RT に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを FCC によって更に精製して (DCM/MeOH = 10:1)、黄色固体として標題の化合物を得た (100 mg、収率 18%)。

【0476】

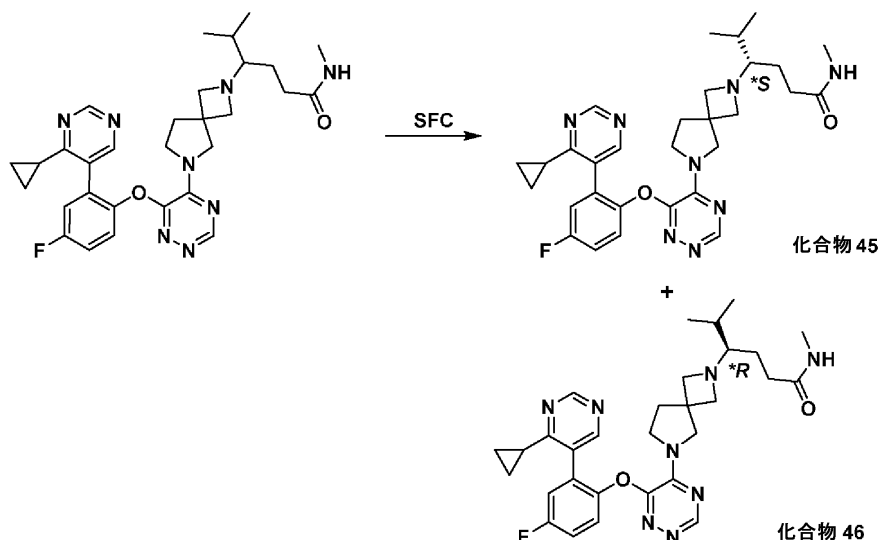
化合物 45 及び 46

(*S)-4-(6-(6-(2-(4-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-

フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - N, 5-ジメチルヘキサンアミド

(*R) - 4- (6- (6- (2- (4-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - N, 5-ジメチルヘキサンアミド

【化154】



10

20

4- (6- (6- (2- (4-シクロプロピルピリミジン-5-イル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - N, 5-ジメチルヘキサンアミド (化合物50) (250 mg、0.446 mmol) を、DAICEL CHIRALPAK ASを通したSFCによって精製し (250×30 mm 10 μm) (溶出液: EtOH (0.1% v/v アンモニア) 中超臨界CO₂、20/20、v/v)、いずれも白色固体として標題の化合物である化合物45 (81.10 mg、純度98%、収率32%) 及び化合物46 (72.53 mg、純度98%、収率28%) を得た。

30

【0477】

化合物45

LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.323分、m/z 実測値: 561.2 [M+H]⁺。

SFC (方法10): R_t = 3.880分。

【0478】

化合物46

LC-MS (ESI) (方法1): R_t = 3.353分、m/z 実測値: 561.2 [M+H]⁺。

SFC (方法10): R_t = 3.707分。

40

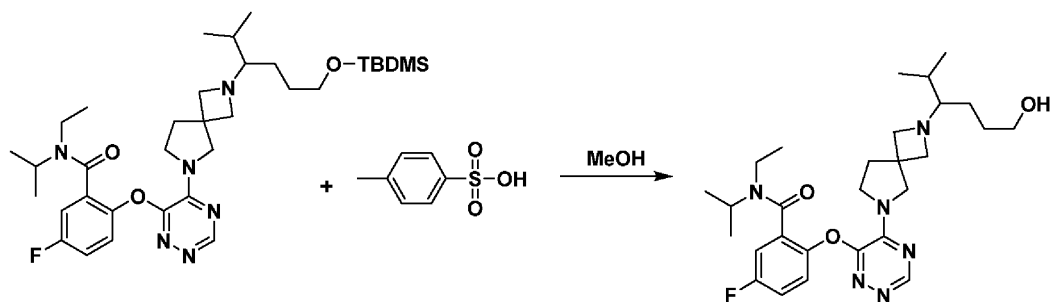
【0479】

化合物49

N-エチル-5-フルオロ-2- ((5- (2- (6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミド

50

【化 1 5 5】



MeOH (2 mL) 中 2-((5-(2-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (中間体 55) (217 mg、0.338 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸 (203 mg、1.18 mmol) を添加した。反応混合物を RT で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを Phenomenex Gemini NX-C18 を用いた分取 HPLC によって更に精製し (カラム: 75 × 30 mm 3 μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.04% アンモニア + 10 mM NH₄HCO₃) 35% から 60% (v/v))、白色固体として標題の化合物を得た (45 mg、収率 25%)。

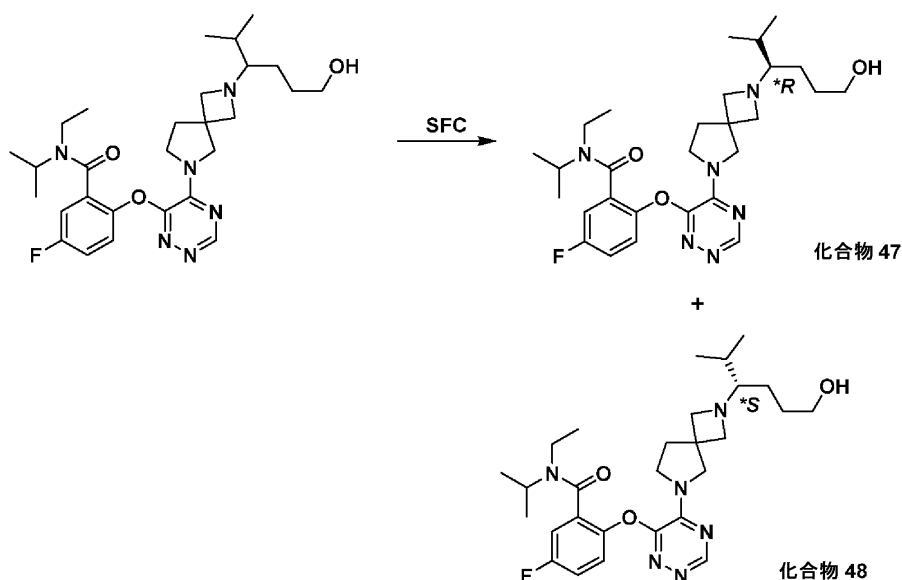
【0 4 8 0】

化合物 47 及び 48

(*R)-N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

(*S)-N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

【化 1 5 6】



N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド (化合物 49) (45.0 mg、0.0850 mmol) を、DAICEL CHIRALPAK IG (250

× 30 mm 10 μm) を通した SFC によって更に精製し (溶出液: EtOH (0.1 % アンモニア) 中 40 % ~ 40 % (v/v) 超臨界 CO₂)、いずれも白色固体として標題の化合物である化合物 47 (17.38 mg、収率 39 %) 及び化合物 48 (15.79 mg、収率 35 %) を得た。

【0481】

化合物 47

LCMS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.240$ 分、 m/z 実測値 529.2 [M+H]⁺。

SFC (方法 11): $R_t = 4.778$ 分。

【0482】

化合物 48

LCMS (ESI) (方法 1): $R_t = 3.212$ 分、 m/z 実測値 529.3 [M+H]⁺。

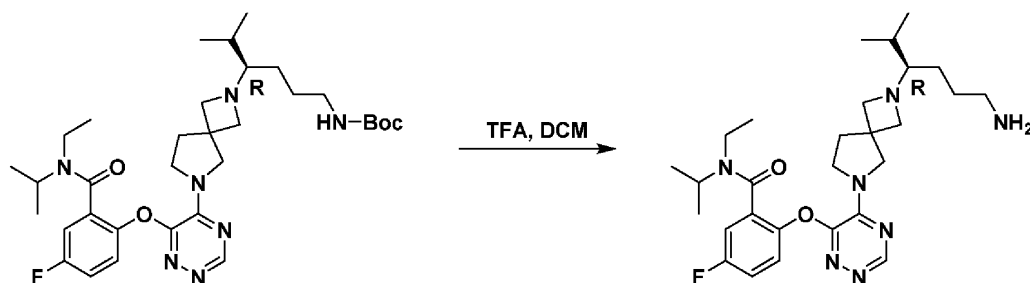
SFC (方法 11): $R_t = 5.161$ 分。

【0483】

化合物 64

(R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化157】



DCM (4 mL) 中 tert-ブチル (R)-((4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート (化合物 62) (550 mg、0.876 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) をゆっくりと添加し、得られた混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を DCM (40 mL) に希釈し、NaOH (2 M、16 mL) 水溶液によって pH 値を 12 前後に調節した。水層を DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体として標題の化合物を得 (460 mg、粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0484】

化合物 97

2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

以下の化合物は、化合物 64 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0485】

10

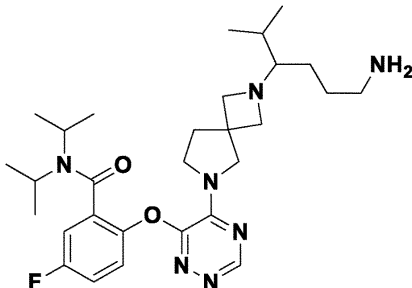
20

30

40

50

【表 9 8】

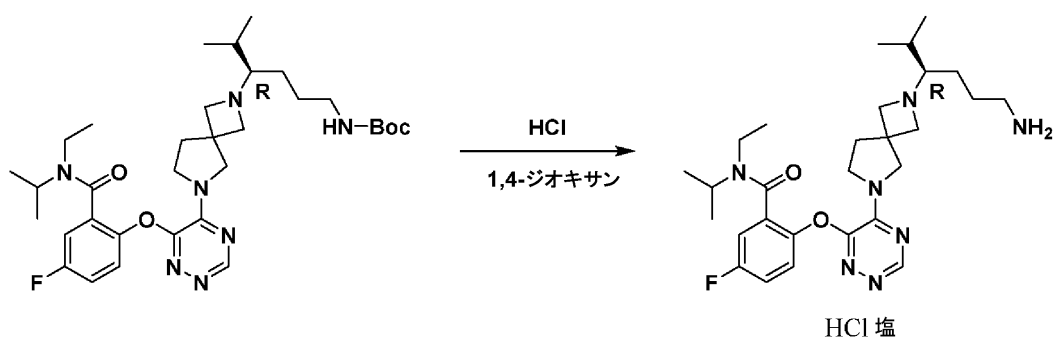
化合物 番号	構造	出発物質
97		化合物96

【 0 4 8 6 】

化合物 65

(R)-2-((5-(2-(6-アミノ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド塩酸塩

【化 1 5 8】



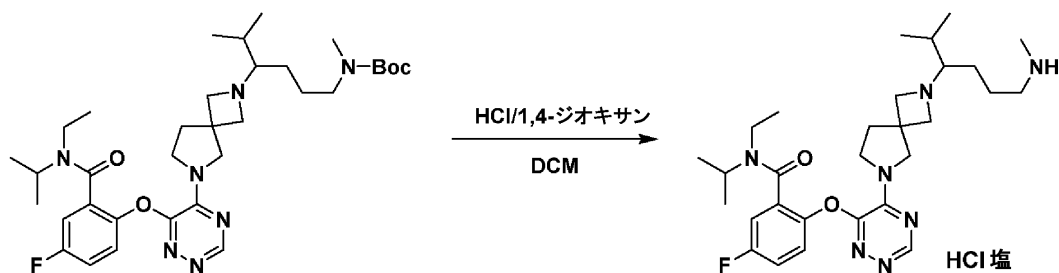
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中 tert-ブチル (R) - (4 - (6 - (6 - (2 - (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4 -フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 5-メチルヘキシル) カルバメート (化合物 62) (250 mg、0.398 mmol) の溶液に、ジオキサン (10 mL、40 mmol) 中 4 M HCl の溶液を添加し、得られた混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、黄色油として標題の化合物を得 (220 mg、粗製、HCl 塩)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【 0 4 8 7 】

化合物 67

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド塩酸塩

【化 1 5 9】



10

DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート (化合物 60) (1 g、1.56 mmol) の溶液に、ジオキサン (5 mL、20 mmol) 中 4 M HCl を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、標題の化合物を得 (960 mg、粗製、HCl 塩)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0488】

化合物 66、73、92

20

(S) - 2 - ((5 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド塩酸塩
 2 - ((4 - (2 - (6 - アミノ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド塩酸塩
 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド塩酸塩

以下の化合物は、化合物 65 及び化合物 67 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

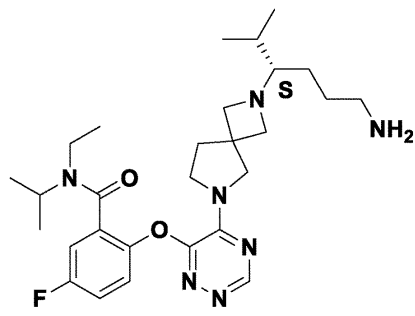
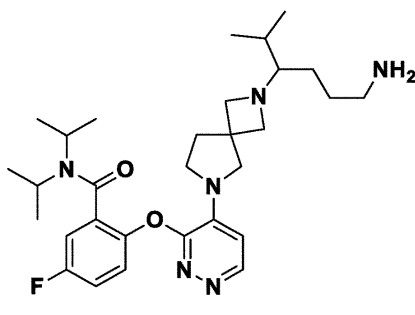
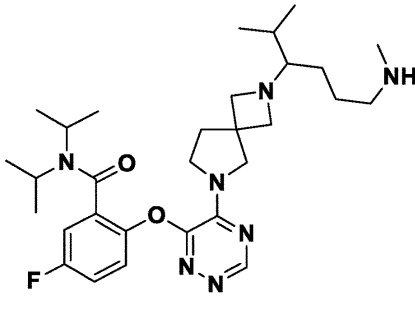
30

【0489】

40

50

【表 9 9】

化合物 番号	構造	出発物質
66	 HCl 塩	化合物63
73	 HCl 塩	化合物72
92	 HCl 塩	化合物91

【0490】

化合物 86

5-フルオロ-N,N-ジイソプロピル-2-((4-(2-(2-メチル-6-(メチルアミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリダジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド

10

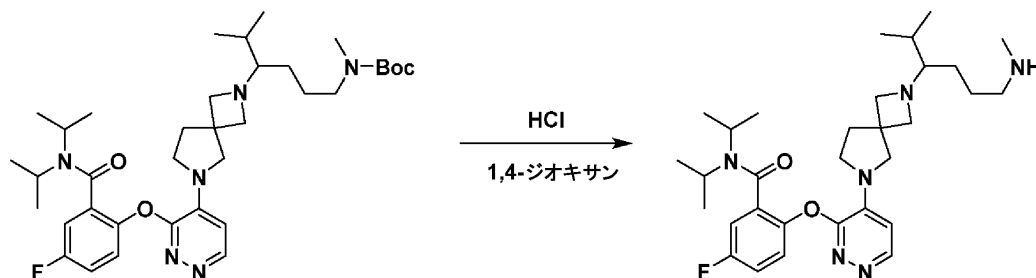
20

30

40

50

【化 1 6 0】



0℃に冷却した1, 4-ジオキサン (10 mL) 中 *tert*-ブチル (4- (6- (3- (2- (ジイソプロピルカルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) ピリダジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート (化合物 85) (1.0 g, 1.5 mmol) の溶液に、1, 4-ジオキサン (5 mL, 20 mmol) 中 4 M HCl の溶液を少量ずつ添加した。得られた混合物をゆっくりと 25℃に昇温させ、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを DCM (30 mL) に再溶解した。続いて 1 M NaOH (20 mL) を添加して pH 値を約 12 に調節した。得られた混合物を DCM で更に抽出した (30 mL × 3)。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色固体として標題の化合物を得 (1.26 g, 粗製)、これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【0491】

化合物 58、59、213、234、235、260、303、79、85、91、72、96、206、316、327、338、339、348、349、358、381、399、403

tert-ブチル (5- (6- (6- (2- (4-シクロプロピルピリミジン-5-イル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -2, 6-ジメチルヘプタン-2-イル) カルバメート

tert-ブチル (5- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -2, 6-ジメチルヘプタン-2-イル) カルバメート N-エチル-5-フルオロ-2- ((5- (2- (1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((5*R) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2, 5-ジメチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2- ((5- (2- ((5*S) -6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) -2, 5-ジメチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2- ((5- (2- (6-ヒドロキシ-2, 4-ジメチルヘキサン-3-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) -N-イソプロピルベンズアミド

tert-ブチル (4- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) -4-フルオロフェノキシ) -1, 2, 4-トリアジン-5-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -2-メトキシ-5-メチルヘキシル) (メチル) カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(3-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(3-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(3-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート

tert-ブチル(5-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メチルヘプチル)カルバメート

tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

tert-ブチルエチル(4-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)カルバメート

N-エチル-2-(5-(2-(5S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-2-(5-(2-(5R)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(5S)-5-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(5R)-5-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

tert-ブチル(4-(6-(6-(2-(ジイソプロピルカルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)(メチル)カルバメート

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(5-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

10

20

30

40

50

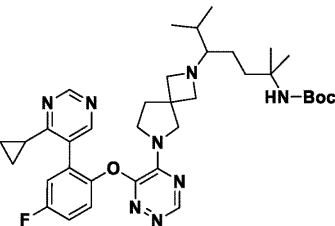
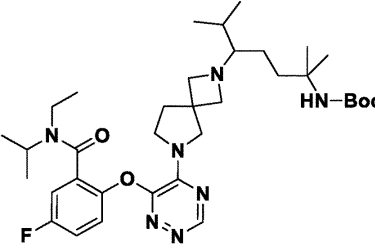
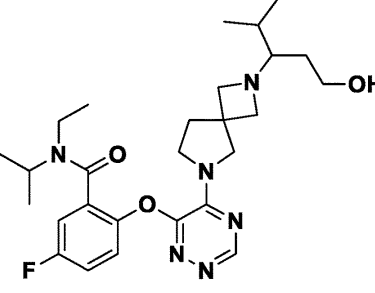
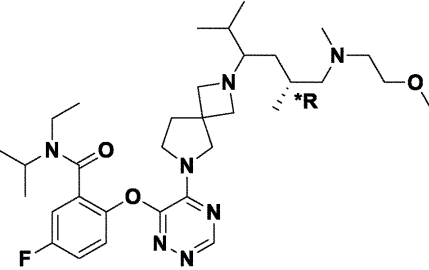
N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-3-d)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

tert-ブチル(4-(6-(3-クロロ-6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバモイル)-4-フルオロフェノキシ)-1,2,4-トリアジン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-5-メチルヘキシル)カルバメート

以下の化合物は、化合物60及び化合物61に関して説明したものと類似の方法によって合成した。

【0492】

【表100】

化合物番号	構造	出発物質	条件
58		中間体59, 中間体30	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65 °C
59		中間体3, 中間体30	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65 °C
213		中間体3, 中間体116	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
234		中間体3, 中間体135	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C

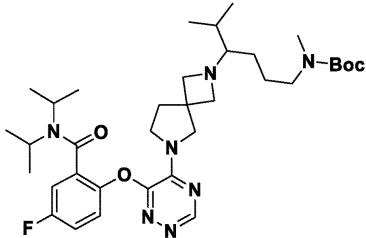
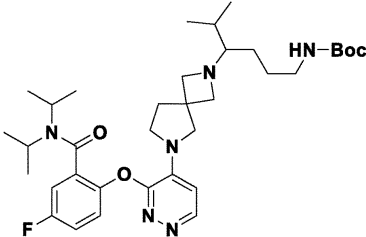
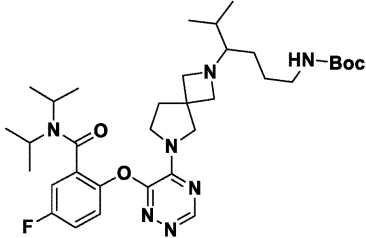
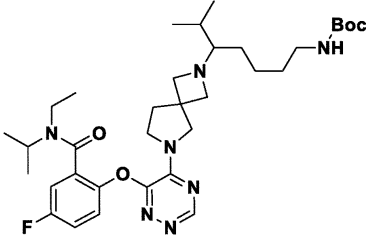
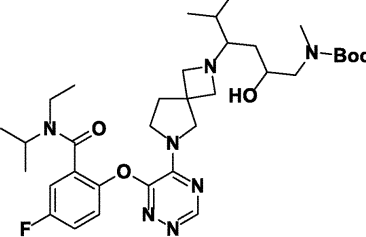
【0493】

【表 101】

化合物 番号	構造	出発物質	条件
235		中間体3, 中間体136	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C
260		中間体3, 中間体141	Ti(OiPr) ₄ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
303		中間体244, 中間体166	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
79		中間体 9, 中間体75	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
85		中間体 9, 中間体71	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 70 °C

【 0 4 9 4 】

【表 1 0 2】

化合物 番号	構造	出発物質	条件
91		中間体 9, 中間体85	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
72		中間体 1, 中間体71	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
96		中間体 1, 中間体85	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80 °C
206		中間体 110, 中間体3	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65 °C
316		中間体 165, 中間体244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 26 °C

【 0 4 9 5】

10

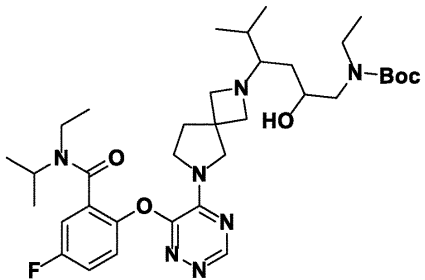
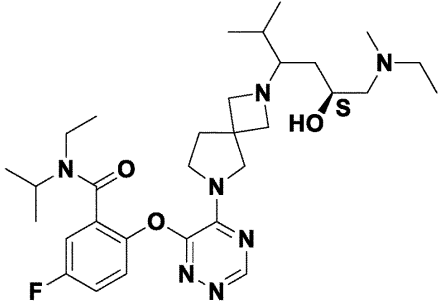
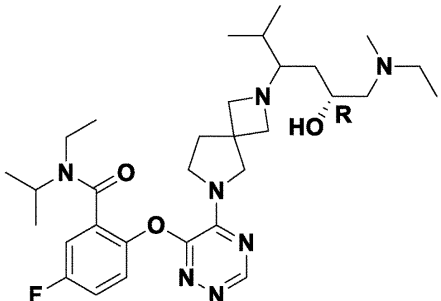
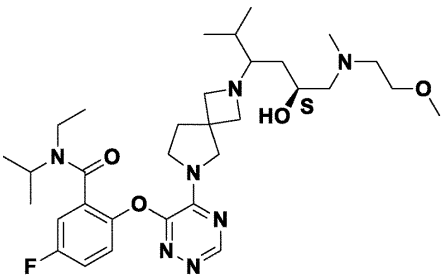
20

30

40

50

【表 1 0 3】

化合物 番号	構造	出発物質	条件
327		中間体 174, 中間体 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
338		中間体 195, 中間体 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
339		中間体 196, 中間体 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
348		中間体 209, 中間体 244	TEA, NaBH ₃ CN, DCM, 30 °C

【 0 4 9 6】

10

20

30

40

50

【表 104】

化合物 番号	構造	出発物質	条件
349		中間体 210, 中間体 244	TEA, NaBH(OAc) ₃ , DCM, 35 °C
358		中間体 165, 中間体 243	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT
381		中間体 221, 中間体 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C
399		中間体 162, 中間体 3	NaBD ₃ CN, CD ₃ OD, RT
403		中間体 1, 中間体 238	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 45 °C

【0497】

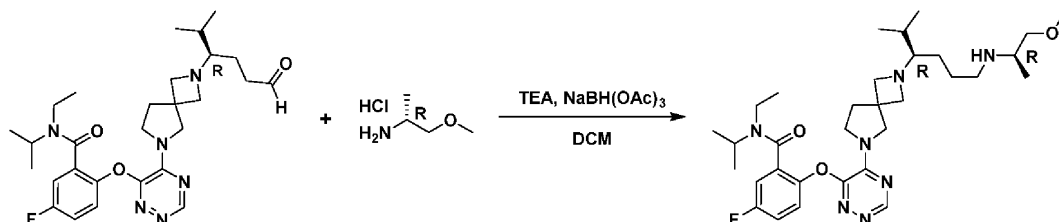
化合物番号399に関して：LC-MS (ESI) (方法8)：Rt=1.21分、m/z 実測値601.6 [M+H]⁺。

【0498】

化合物111

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-6-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化 1 6 1】



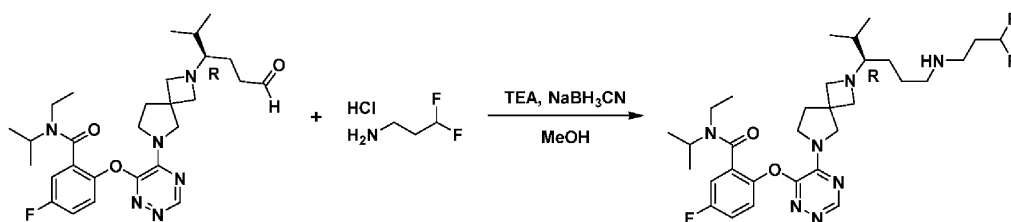
DCM (2 mL) 中の (R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチル - 6 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド (中間体 97) (150 mg、0.285 mmol) と、(R) - 1 - メトキシプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (71.5 mg、0.569 mmol) と、TEA (288 mg、2.85 mmol) との混合物を、25℃で2時間撹拌した。続いて NaBH(OAc)₃ (181 mg、0.854 mmol) を上記の混合物に添加し、反応物を25℃において追加で8時間更に撹拌した。混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製し (カラム: Boston Green ODS 150 × 30 mm 5 μm; 移動相: A: H₂O (0.05% アンモニア)、B: ACN、流量: 30 mL / 分、勾配条件: 45% B から 85% B)、無色粘着性油として標題の化合物である化合物 111 を得た (63 mg、純度 98.5%、収率 36.3%)。

【0499】

化合物 113

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((3, 3 - ジフルオロプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

【化 1 6 2】



MeOH (5 mL) 中 (R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (2 - メチル - 6 - オキソヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド (中間体 97) (160 mg、0.304 mmol)、3, 3 - ジフルオロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (160 mg、1.22 mmol) 及び TEA (128 mg、1.27 mmol) の混合物を、最初に RT で 10 分間撹拌した。続いて AcOH (39 mg、0.649 mmol) 及び NaBH₃CN (77 mg、1.26 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で更に 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して MeOH を除去した。得られた残渣を H₂O (30 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製し (カラム: Boston Prime C18 150 × 30 mm 5 μm; 移動相: A: 水 (0.05% アンモニア)、B: ACN; 勾配条件: 46% B ~ 76% B (v / v))、白色固体として標題の化

合物である化合物 113 を得た (32 mg、収率 17%)。

【0500】

化合物 115、116、119、124、129、134、138、141、143、144、147、151、155、158、162、163、168、171、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、232、244、263、264、281、284、299

(*R) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

10

(*S) - 5-フルオロ-N, N-ジイソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

20

N-エチル-2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(R) - N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

30

(R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(*R) - 2-((5-(2-(6-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミド

(*S) - 2-((5-(2-(6-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N, N-ジイソプロピルベンズアミド

40

(R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(2-(N-メチルアセトアミド)エチル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(R) - 2-((5-(2-(6-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5

50

フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(R)-6-(S)-1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサ-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(R)-2-((5-(2-(6-((1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(R)-6-((R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサノ-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(R)-6-((S)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサノ-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-(5-(2-(3R)-6-(3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3R)-6-((2,3-ジメトキシプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3R)-6-((4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル))-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル))-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3R)-6-((3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチル-6-((R)-4-(メチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミノ)ヘキサ-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(R)-2-メチル-6-((S)-4-(メチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミノ)ヘキサ-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-2-メチル-6-((R)-2-メチル-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(R)-2-メチル-6-((S)-2-メチル-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

2 - ((5 - (2 - ((* R) - 6 - (((R) - 4 - ア ミ ノ - 4 - オ キ ソ ブ タ ン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

2 - ((5 - (2 - ((*R) - 6 - (((S) - 4 - アミノ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

2 - ((5 - (2 - ((*R) - 6 - (((R) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

2 - ((5 - (2 - ((*R) - 6 - (((S) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N, N - ジイソプロピルベンズアミド

(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル - 1, 1 - d₂) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

(R) - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - アセトアミドエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2, 4 - ジメチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド (R, S と S, R との混合物又は R, R と S, S との混合物)

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2, 4 - ジメチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド (R, R と S, S との混合物又は R, S と S, R との混合物)

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((R) - 6 - (((S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミドギ酸塩

N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - ((3R) - 6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘブタン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

以下の化合物は、化合物 1 1 1 及び 1 1 3 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

【0501】

10

20

30

40

50

【表 105】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
115		中間体101, 2-メトキシエタン-1- アミン	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C	
116		中間体102, 2-メトキシエタン-1- アミン	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60 °C	
119		中間体103, N-メチルプロパン -2-アミン	NaBH(OAc) 3, TEA, DCM, 25 °C	
124		中間体103, N-メチルプロパン -1-アミン	NaBH(OAc) 3, DCM, 25 °C	

【0502】

10

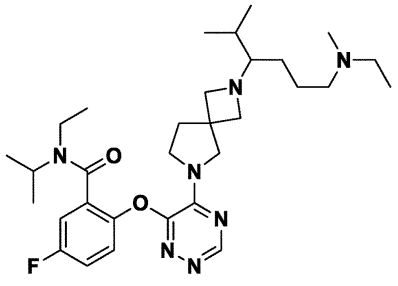
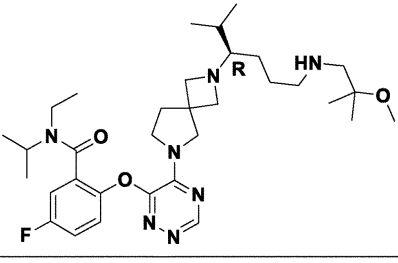
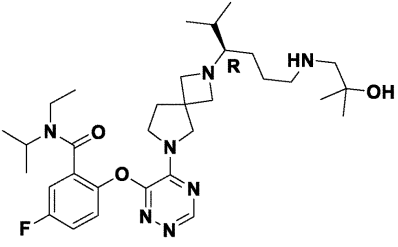
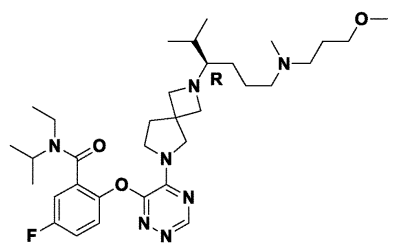
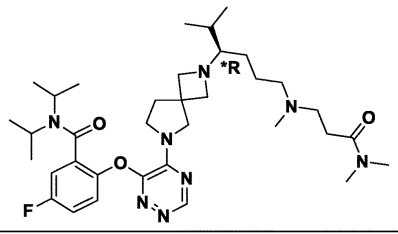
20

30

40

50

【表 106】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
129		中間体103, <i>N</i> -メチルエタン アミン	NaBH(OAc) 3, DCM, 25 °C	
134		中間体97, 2-メトキシ-2-メチル プロパン-1-アミン	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 45 °C	
138		中間体97, 1-アミノ-2-メチル プロパン-2-オール	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 45 °C	
141		中間体97, 3-メトキシ- <i>N</i> - メチルプロパン-1- アミン	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT	
143		中間体101, <i>N,N</i> -ジメチル-3- (メチルアミノ) プロパンアミド	NaBH(OAc) 3, TEA, DCM, 25 °C	

【0503】

10

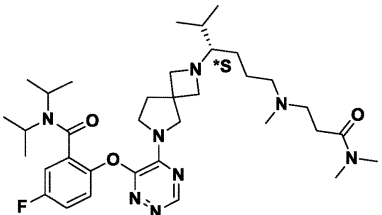
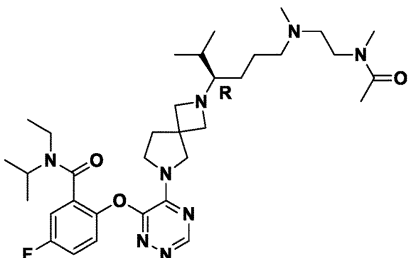
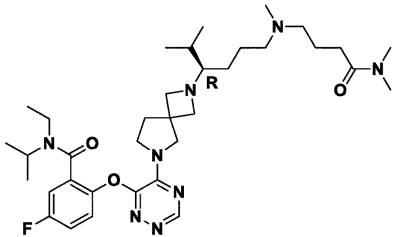
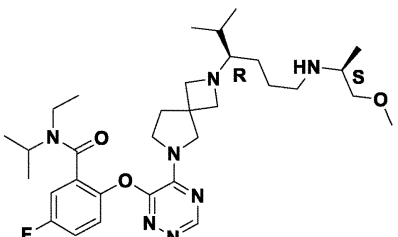
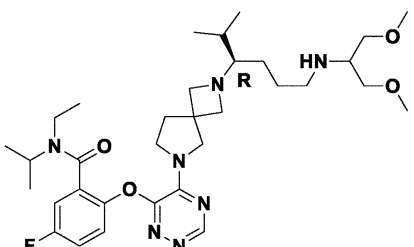
20

30

40

50

【表 107】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
144		中間体102, <i>N,N</i> -ジメチル-3- (メチルアミノ) プロパンアミド	NaBH(OAc) 3, TEA, DCM, 25 °C	
147		中間体97, <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2- (メチルアミノ) エチル)アセトアミド	NaBH(OAc) 3, TEA, DCM, 45 °C	
151		中間体97, <i>N,N</i> -ジメチル-4- (メチルアミノ) ブタンアミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT	
155		中間体97, (<i>S</i>)-1-メトキシ プロパン-2-アミン	NaBH(OAc) 3, DCM, 25 °C	
158		中間体97, 1,3-ジメトキシ プロパン-2-アミン	NaBH ₃ CN, TEA, DCM, RT	

【0504】

10

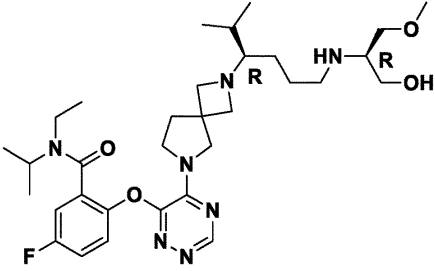
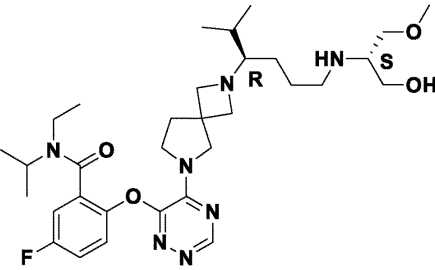
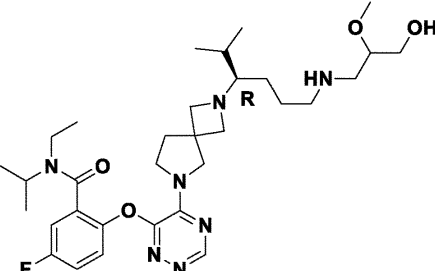
20

30

40

50

【表 108】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
162		中間体97, (<i>R</i>)-2-アミノ-3-メト キシプロパン-1- オール	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 50 °C	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t = 2.912$ 分, m/z 実測値 616.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法 3): $R_t =$ 4.465分
163		中間体97, (<i>S</i>)-2-アミノ-3-メト キシプロパン-1- オール	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 40 °C	LC-MS (ESI) (方法3): $R_t = 4.462$ 分, m/z 実測値 616.4 [M+H] ⁺ . SFC (方法 3): $R_t =$ 4.812分
168		中間体97, 3-アミノ-2-メトキシ プロパン-1-オール	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 60 °C	LC-MS (ESI) (方法3): $R_t = 4.791$ 分, m/z 実測値 616.5 [M+H] ⁺ .

【0505】

10

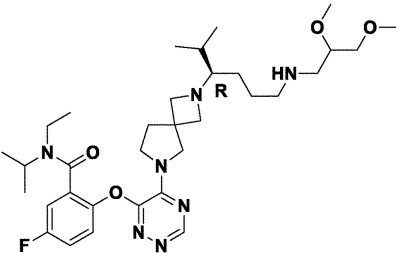
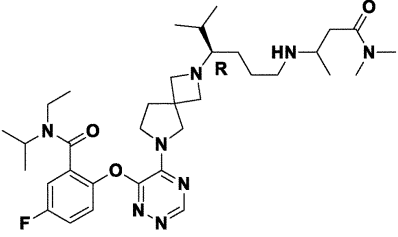
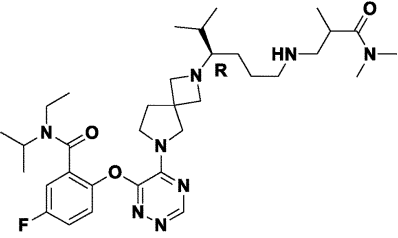
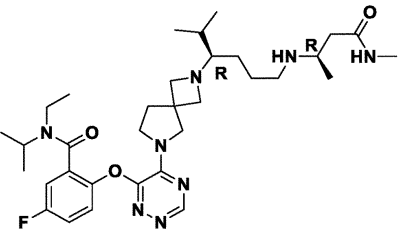
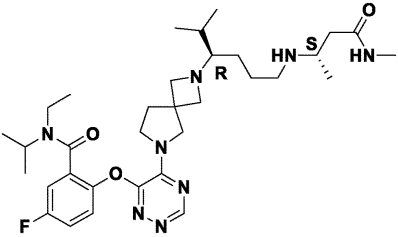
20

30

40

50

【表 109】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
171		中間体97, 2,3-ジメトキシ プロパン-1-アミン	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 25 °C	
288		中間体97, 3-アミノ-N,N- ジメチルブタン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
289		中間体97, 3-アミノ-N,N,2- トリメチルプロパン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
290		中間体97, (R)-3-アミノ-N- メチルブタンアミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
291		中間体97, (S)-3-アミノ-N- メチルブタンアミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	

【0506】

10

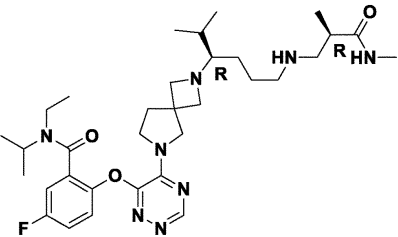
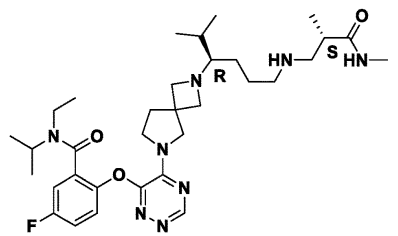
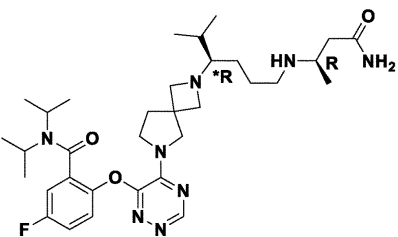
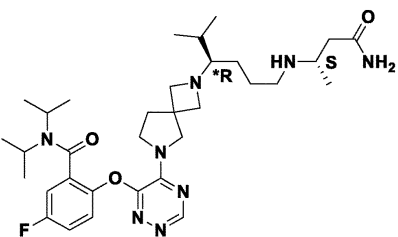
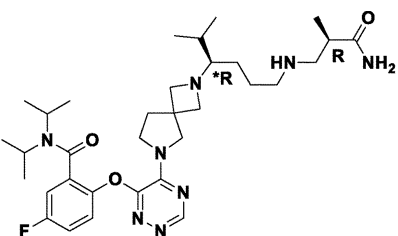
20

30

40

50

【表 1 1 0】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
292		中間体97, (<i>R</i>)-3-アミノ- <i>N</i> ,2- ジメチルプロパン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
293		中間体97, (<i>S</i>)-3-アミノ- <i>N</i> ,2- ジメチルプロパン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
294		中間体101, (<i>R</i>)-3-アミノブタン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
295		中間体101, (<i>S</i>)-3-アミノブタン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
296		中間体101, (<i>R</i>)-3-アミノ-2- メチルプロパン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	

【 0 5 0 7 】

10

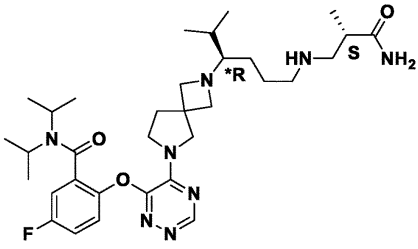
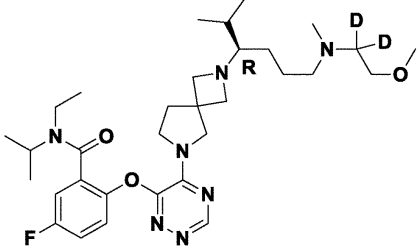
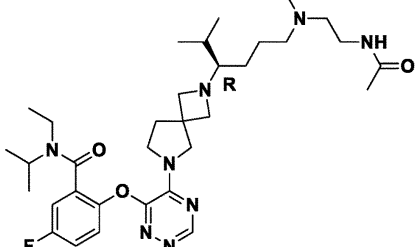
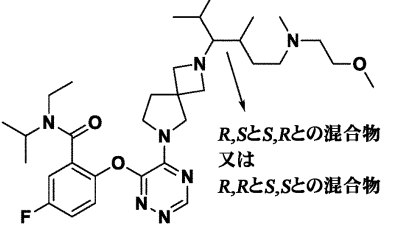
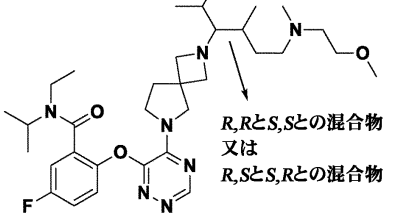
20

30

40

50

【表 1 1 1】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
297		中間体 101, (S)-3-アミノ-2- メチルプロパン アミド	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20 °C	
232		中間体 97, 中間体 127	NaBH ₃ CN, MeOH, 25 °C	
244		中間体 97, N-(2-(メチルアミノ) エチル)アセトアミド	NaBH ₃ CN, TEA, MeOH, RT	
263		中間体 145, 2-メトキシ-N- メチルエタン-1- アミン	NaBH ₃ CN, MeOH, 40 °C	
264		中間体 146, 2-メトキシ-N- メチルエタン-1- アミン	NaBH ₃ CN, MeOH, 40 °C	

【 0 5 0 8】

10

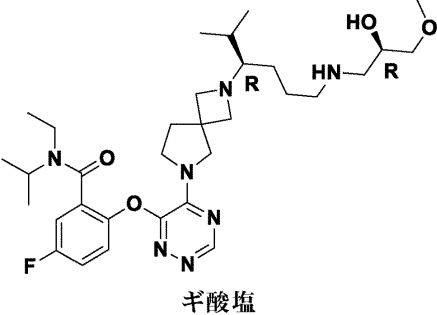
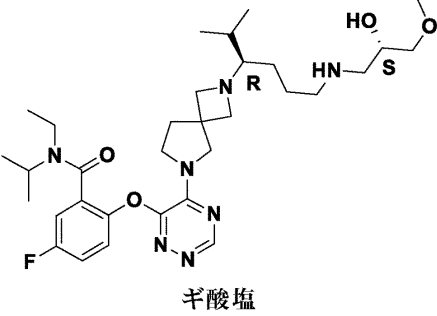
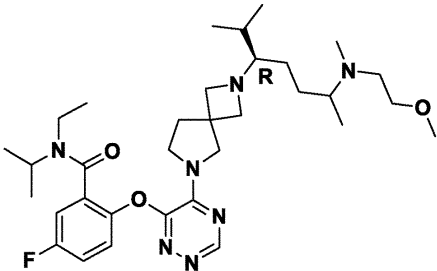
20

30

40

50

【表 1 1 2】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル 詳細
281	 ギ酸塩	中間体97, (<i>R</i>)-1-アミノ-3- メトキシプロパン-2- オール	NaBH ₃ CN, ZnCl ₂ , MeOH, 25 °C	LC-MS (ESI) (方法1): R _t = 3.016 分, m/z 実測値 616.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法13): R _t = 2.306 分
284	 ギ酸塩	中間体97, (<i>S</i>)-1-アミノ-3- メトキシプロパン-2- オール	NaBH ₃ CN, ZnCl ₂ , MeOH, 25 °C	LC-MS (ESI) (方法1): R _t = 3.048 分, m/z 実測値 616.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法13): R _t = 2.333 分
299	 ギ酸塩	中間体158, 2-メトキシ- <i>N</i> - メチルエタン-1- アミン	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, RT	

【0 5 0 9】

化合物 1 2 0 及び 1 2 1

(* R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

(* S) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミド

10

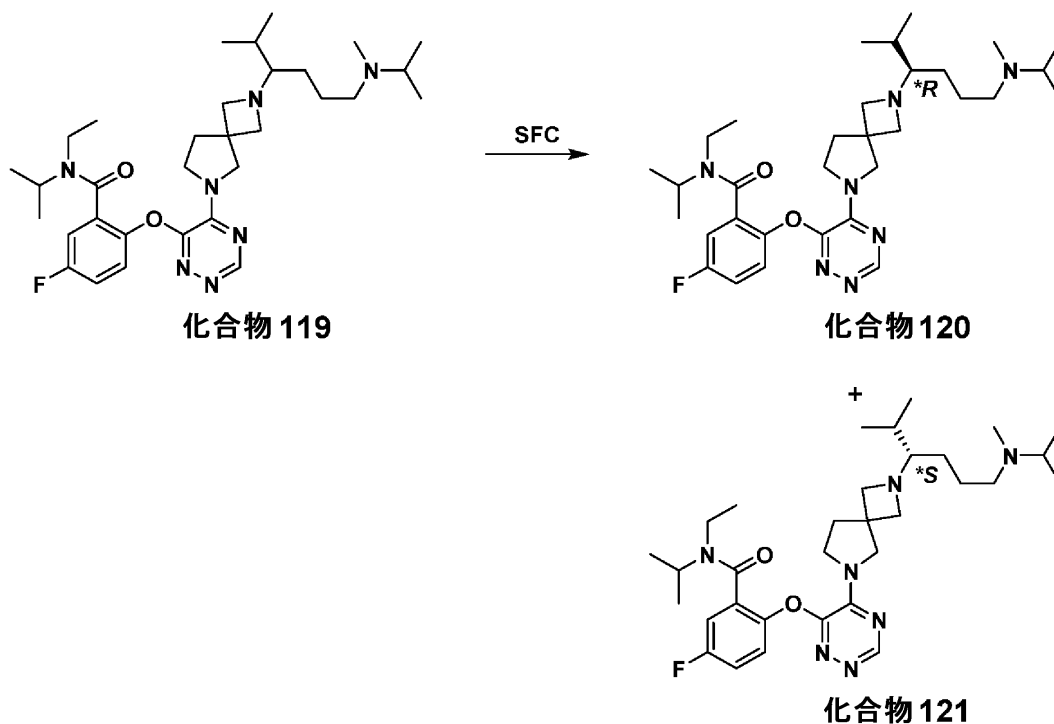
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物119)(100mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=55:45(70mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100Bar;ノズル温度:60℃;エバポレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、いずれも薄黄色固体として標題の化合物(化合物120)(22.1mg)及び(化合物121)(32.5mg)を得た。

30

【0510】

化合物125及び126

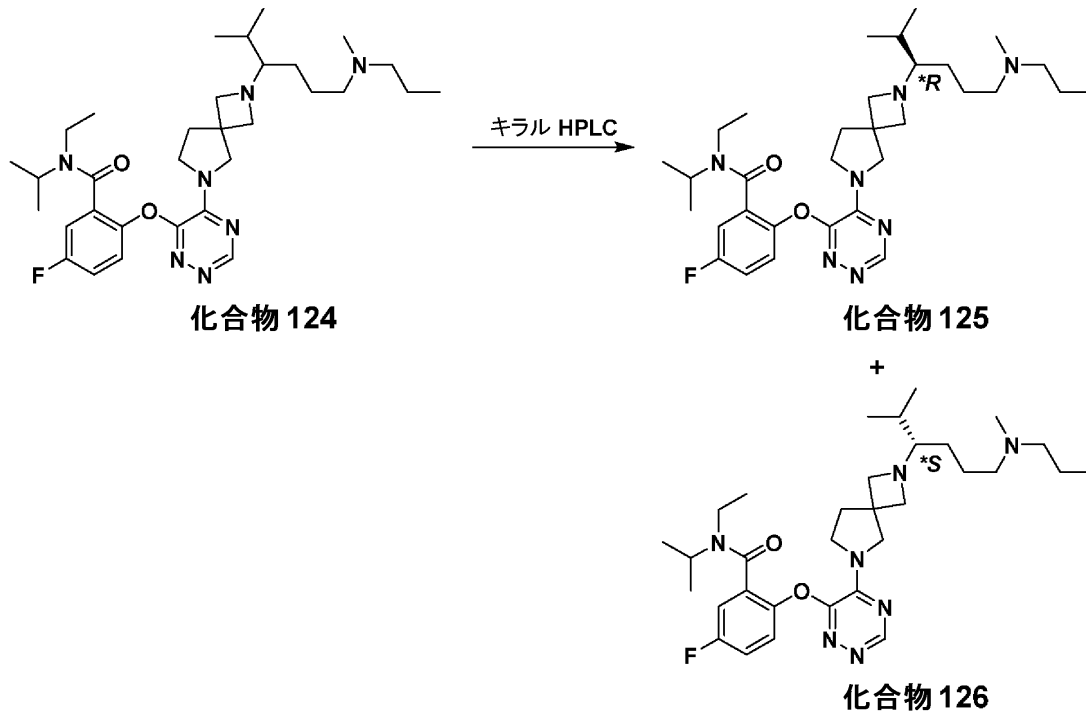
(*R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

(*S)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

40

50

【化 1 6 4】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物124)(150mg)を、Daicel Chiral Pak IGを通したキラルHPLCによって分離し(カラム:250×30mm 10μm;移動相A:ヘキサン;移動相B:EtOH;流量:20mL/分;20%Bから100%Bの勾配条件)、いずれも薄黄色固体として標題の化合物(化合物125)(38.0mg)及び(化合物126)(27.2mg)を得た。

【0511】

30

化合物130及び131

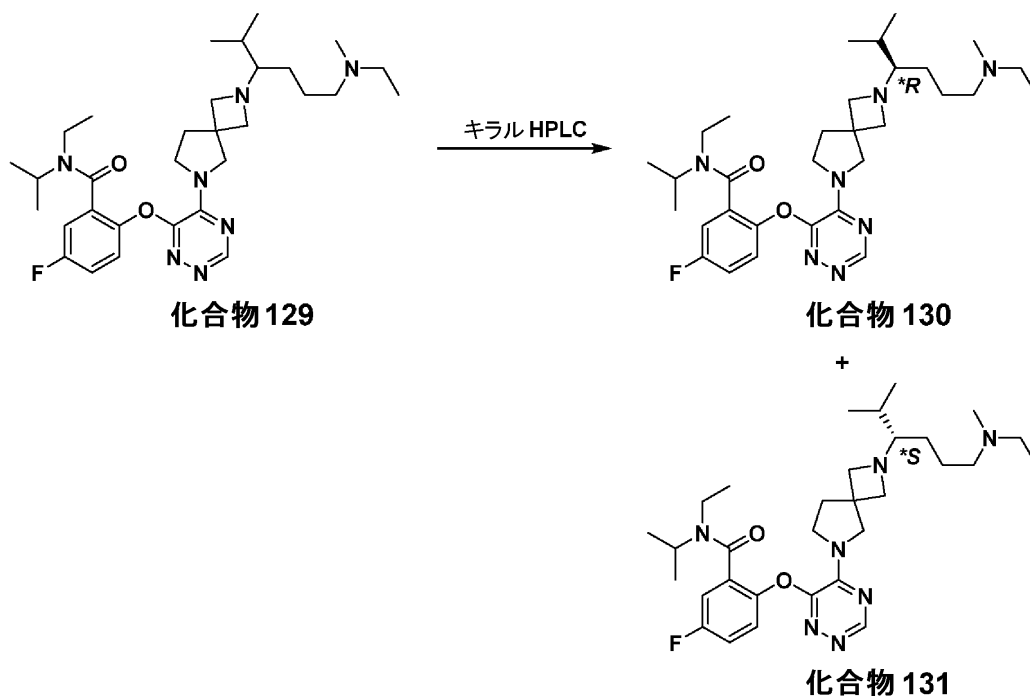
(*R)-N-エチル-2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

(*S)-N-エチル-2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 6 5】



10

20

N-エチル-2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物129)(300mg)を、Daicel Chiral Pak IGを通したキラルHPLCによって分離し(カラム:250×30mm 10μm;移動相A:ヘキサン;移動相B:EtOH;流量:20mL/分;20%Bから100%Bの勾配条件)、いずれも薄黄色固体として標題の化合物(化合物130)(68.4mg)及び(化合物131)(54.8mg)を得た。

【0512】

30

化合物174及び175

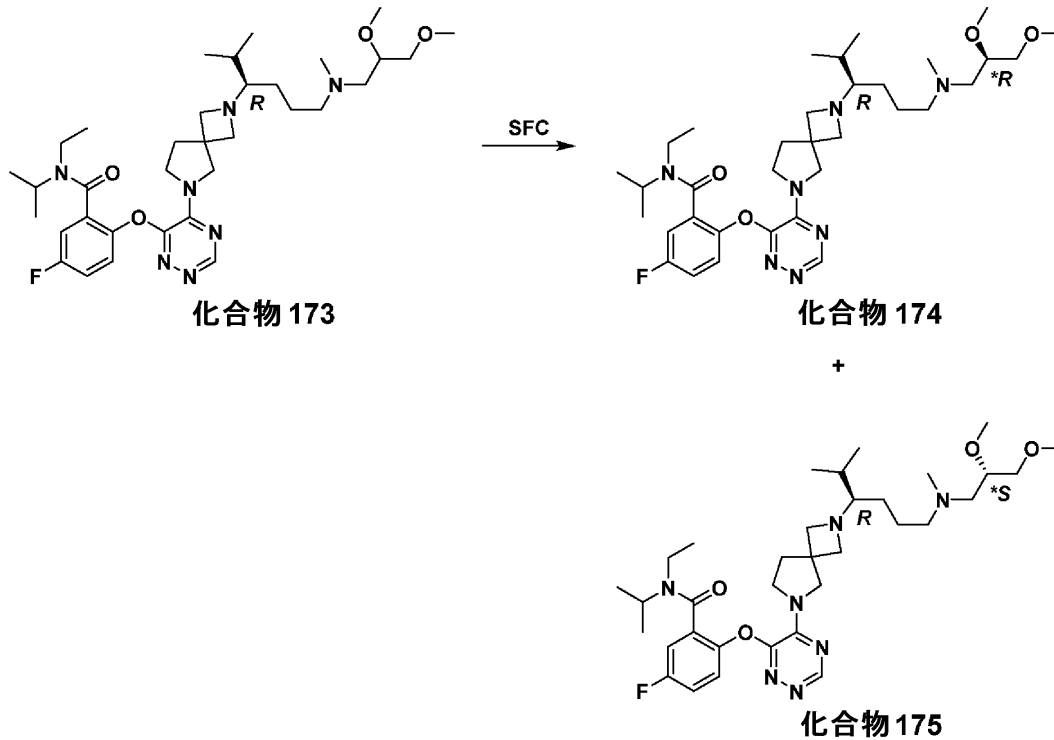
2-((5-(2-((R)-6-(((*R)-2,3-ジメトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((R)-6-(((*S)-2,3-ジメトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 6 6】



10

20

2-((5-(2-((3R)-6-((2,3-ジメトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物173)(60mg)を、DAICEL CHIRALPAK ADを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=70%:30%定組成(v/v)(70mL/分))、いずれも無色粘着性油として標題の化合物(化合物174)(10mg)及び(化合物175)(10mg)を得た。

30

【0513】

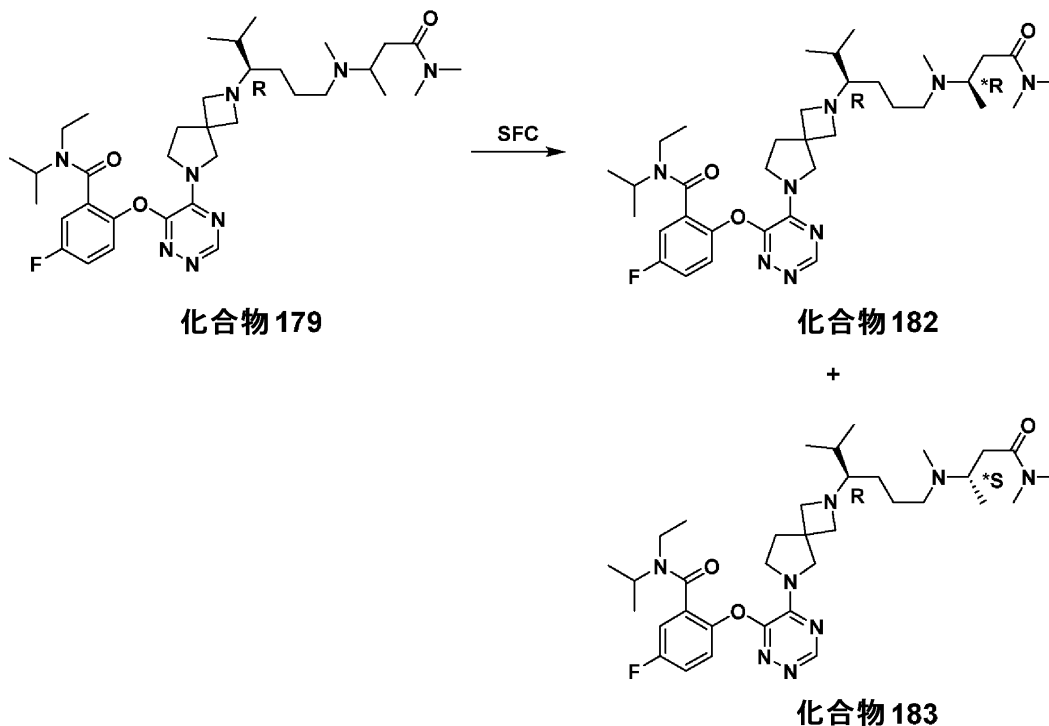
化合物182及び183

2-((5-(2-((R)-6-(((*R)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((R)-6-(((*S)-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

40

【化 1 6 7】



10

20

2-((5-(2-((3R)-6-((4-(ジメチルアミノ)-4-オキソブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドフマル酸塩(化合物179)(58.0mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=45:55(80mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100Bar;ノズル温度:60℃;エバポレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、いずれも無色粘着性油として標題の化合物(化合物182)(12.0mg)及び(化合物183)(16.0mg)を得た。

30

【0514】

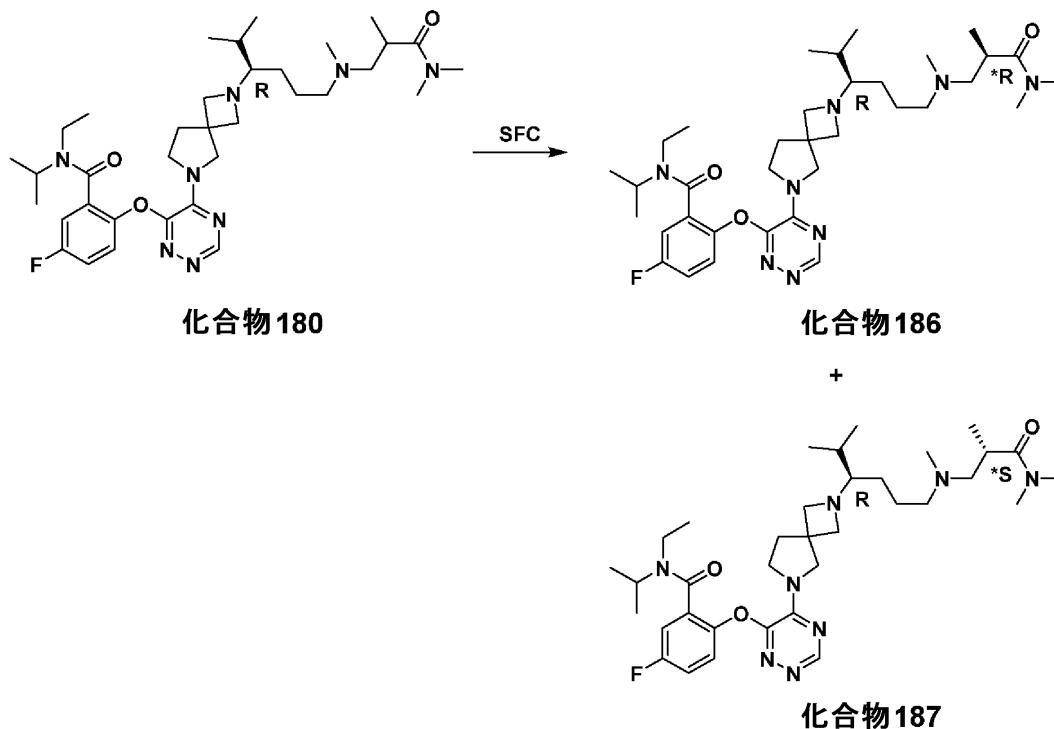
化合物186及び187

2-((5-(2-((R)-6-(((*R)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド
 2-((5-(2-((R)-6-(((*S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 6 8】



10

20

2-((5-(2-((3R)-6-((3-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物180)(42.0mg)を、DAICEL CHIRALPAK AD-Hを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm 5μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=70:30(60mL/分);カラム温度:38℃;ノズル圧:100バール;ノズル温度:60℃;エボレーター温度:20℃;トリマー温度:25℃;波長:220nm)、いずれも薄黄色粘着性油として標題の化合物(化合物186)(20.0mg)及び(化合物187)(20.0mg)を得た。

30

【0515】

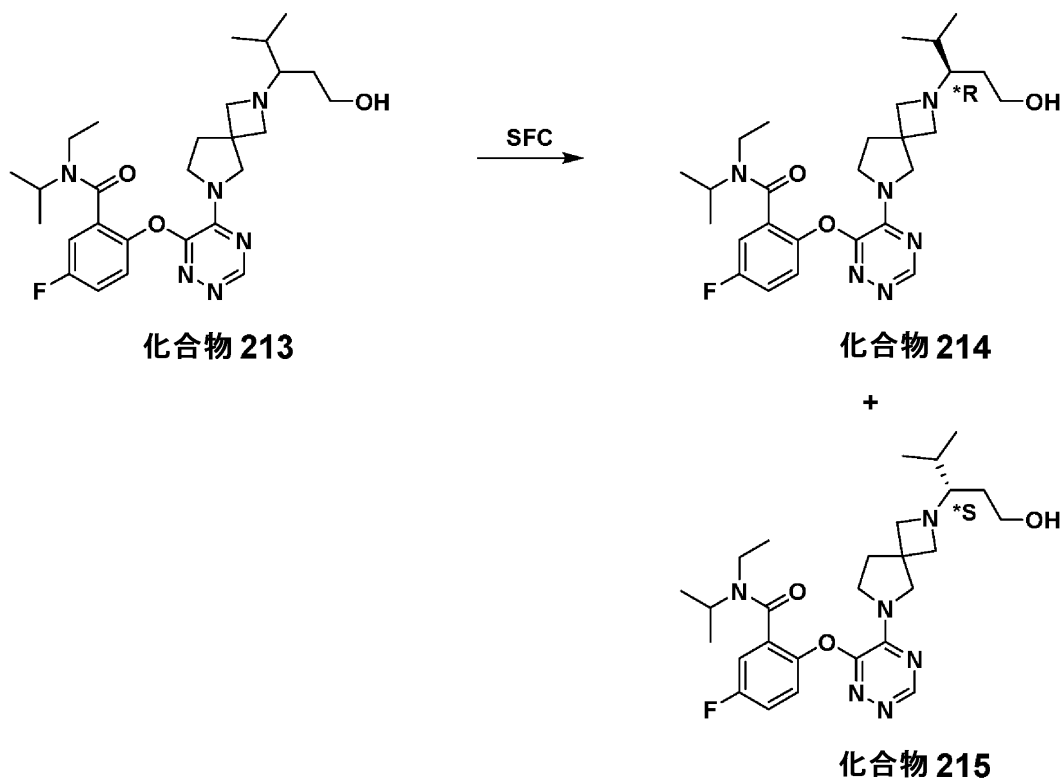
化合物214及び215

(*R)-N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

(*S)-N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

40

【化 1 6 9】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタ
ン-3-イル))-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-
トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(化合物213)(3
00mg、粗製)を、最初にPhenomenex Gemini-NXを通した分取H
PLCによって精製し(カラム:C18 75×30mm 3μm; 溶出液:ACN/H₂
O(0.05%アンモニア+10mM NH₄HCO₃)30%から60%、v/v)、純
生成物(100mg)を得た。この純生成物を、DAICEL CHIRALPAK IG
を通したSFCによって更に精製し(カラム:250×30mm 10μm; 移動相:A
:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア含有)、A:B=45%:55%定
組成溶出)、いずれも白色固体として標題の化合物(化合物214)(38.8mg)及
び(化合物215)(40.7mg)を得た。

30

【0516】

化合物214

LC-MS(ESI)(方法1):R_t=3.000分、m/z実測値:515.2[M+H]⁺。

SFC(方法22):R_t=4.406分。

【0517】

化合物215

LC-MS(ESI)(方法1):R_t=3.145分、m/z実測値:515.2[M+H]⁺。

SFC(方法22):R_t=4.925分。

【0518】

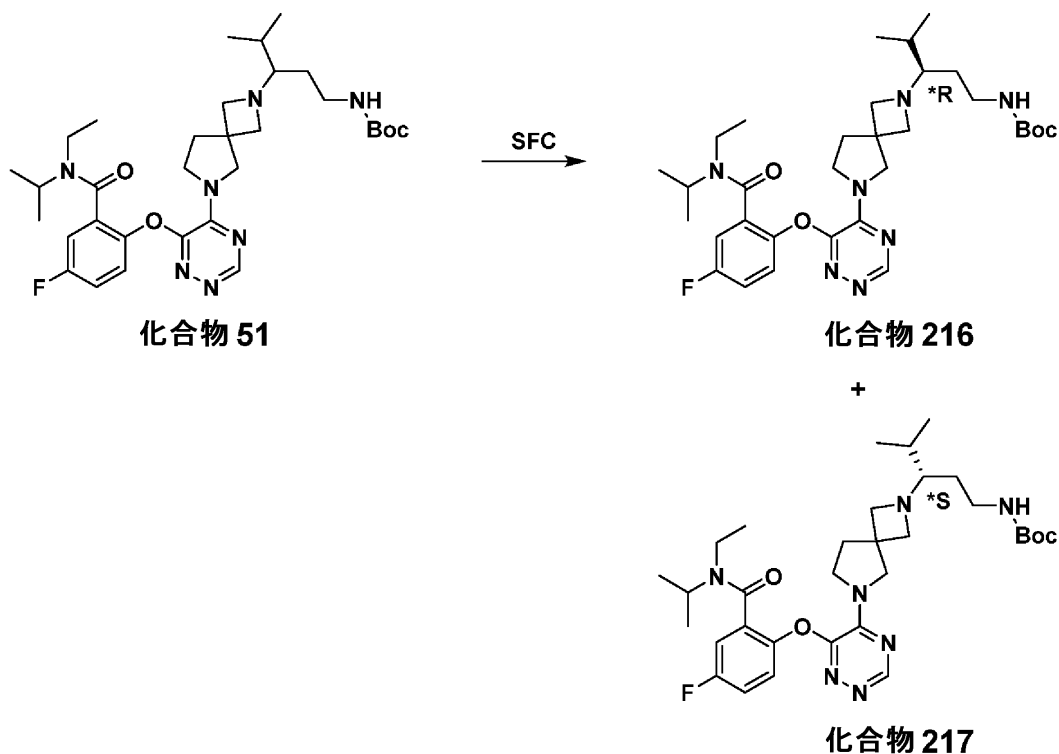
化合物216及び217

tert-ブチル(*R)-(3-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバ
モイル)-4-フルオロフェノキシ))-1,2,4-トリアジン-5-イル))-2,6-
ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-4-メチルペンチル)カルバメート

tert-ブチル(*S)-(3-(6-(6-(2-(エチル(イソプロピル)カルバ

50

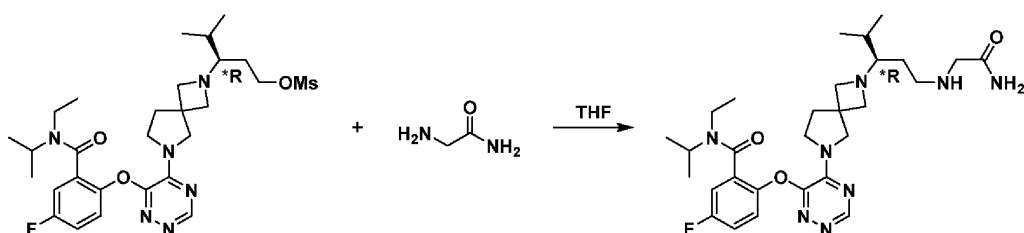
モイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) - 4-メチルペンチル) カルバメート
【化170】



tert-ブチル (3- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) - 4-メチルペンチル) カルバメート (化合物 51) (1.00 g) を、DAICEL CHIRALPAK IGを通してSFCによって精製し (カラム: 250×30mm 10μm; 移動相: A: 超臨界CO₂、B: MeOH (0.1% アンモニア)、A:B=60:40 (v/v))、いずれも白色固体として標題の化合物 (化合物 216) (400mg) 及び (化合物 217) (450mg) を得た。
【0519】

化合物 230

(*R) - 2- ((5- (2- (1- ((2-アミノ-2-オキソエチル) アミノ) - 4-メチルペンタン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド
【化171】



THF (2mL) 中 (*R) - 3- (6- (6- (2- (エチル (イソプロピル) カルバモイル) - 4-フルオロフェノキシ) - 1, 2, 4-トリアジン-5-イル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) - 4-メチルペンチルメタンスルホネート (中間体 124) (160mg、粗製) の溶液を、THF (5mL) 中 2-アミノアセ

トアミド (150 mg、2.03 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、THF (20 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを、Xtimate を通した分取 HPLC によって精製し (カラム: C18 150 × 40 mm 5 μm; 溶出液: ACN/H₂O (0.05% アンモニア) 25% から 55% v/v)、白色固体として標題の化合物を得た (22.1 mg)。LC-MS (ESI) (方法 1): R_t = 2.849 分、m/z 実測値: 571.2 [M + H]⁺。

SFC (方法 6): R_t = 1.598 分。

【0520】

化合物 267、269、271、272、273、277

(*R) - N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-((2-ヒドロキシエチル) アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミド

(*R) - N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-((2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミド

(*R) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-(1-((3-メトキシプロピル) アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) ベンズアミド

(*R) - N-エチル-2-((5-(2-(1-(エチルアミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) - 5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩

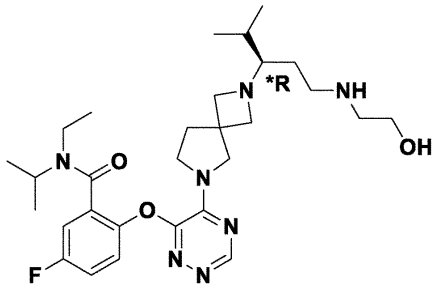
(*R) - N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(1-((3-ヒドロキシプロピル) アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-イソプロピルベンズアミド

(*R) - 2-((5-(2-(1-((3-アミノ-3-オキシプロピル) アミノ)-4-メチルペンタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル) オキシ) - N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

以下の化合物は、化合物 230 に関して上述したものと類似の方法によって合成した。

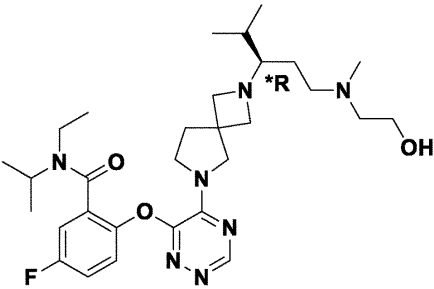
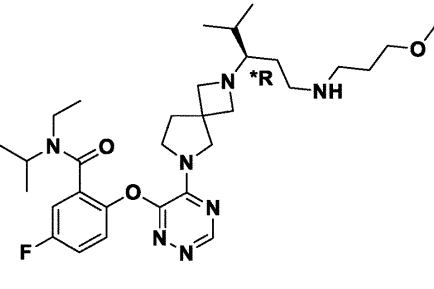
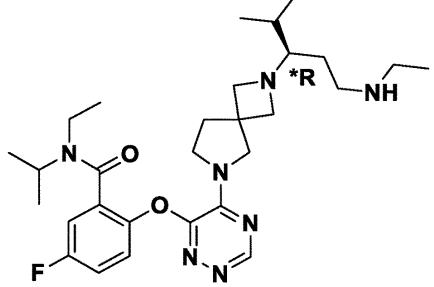
【0521】

【表 113】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
267		中間体 124, 2-アミノエタン-1-オール	ACN, 60 °C	

【0522】

【表 1 1 4】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
269		中間体124, 2-(メチル- アミノ)エタン-1- オール	ACN, 60 °C	
271		中間体124, 3-メトキシ- プロパン-1- アミン	THF, RT	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 1.995$ 分, m/z 実測値586.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法13): $R_t = 2.152$ 分
272	 ギ酸塩	中間体124, エタンアミン	THF, RT	LC-MS (ESI) (方法2): $R_t = 1.892$ 分, m/z 実測値542.3 [M+H] ⁺ . SFC (方法14): $R_t = 2.753$ 分

10

20

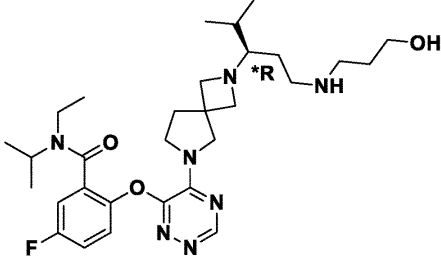
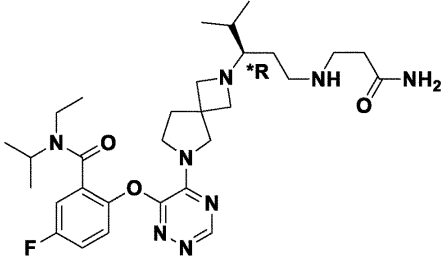
30

【 0 5 2 3 】

40

50

【表 1 1 5】

化合物 番号	構造	出発物質	条件	スペクトル詳細
273		中間体124, 3-アミノプロパン -1-オール	THF, RT	LC-MS (ESI) (方法1): $R_t =$ 2.894分, m/z 実測値572.4 [M+H] ⁺ . SFC (方法6): $R_t = 1.421$ 分
277		中間体124, 3-アミノプロパン アミド	THF, 60 °C	

【0 5 2 4】

化合物 2 3 6 及び 2 3 7

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*R, 5*R)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

10

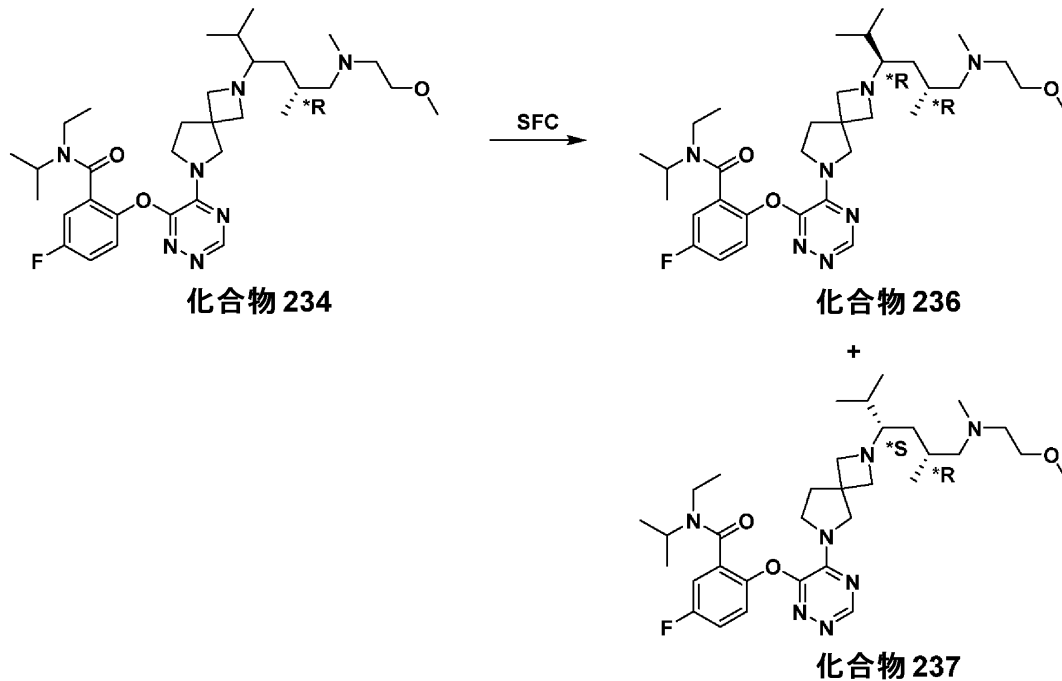
20

30

40

50

【化 1 7 2】



N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((5*R)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物234)(89.0mg)を、DAICEL CHIRALPAK ADを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=80:20(60mL/分))、いずれも黄色粘着性固体として標題の化合物(化合物236)(31.0mg、収率34%)及び(化合物237)(24.7mg、収率27%)を得た。

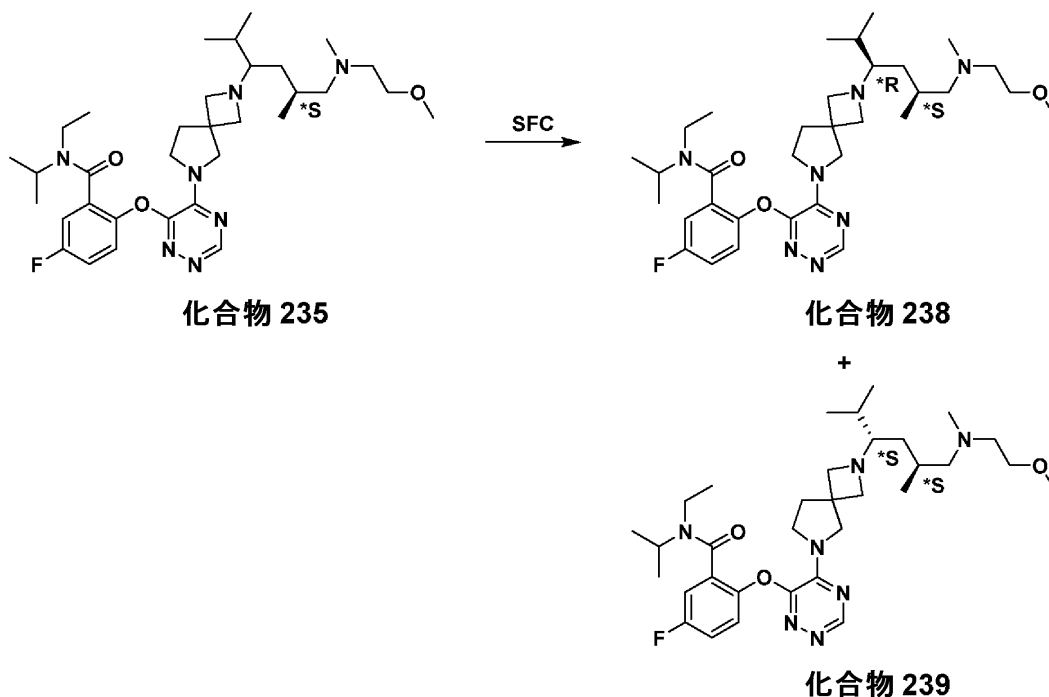
【0525】

化合物238及び239

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化 1 7 3】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((5*S)-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2,5-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物235)(51mg)を、DAICEL CHIRALCEL OD-Hを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 5μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=85:15(60mL/分)、いずれも白色固体として標題の化合物(化合物238)(17.9mg、35%)及び(化合物239)(14.3mg、28%)を得た。

【0526】

30

化合物248及び249

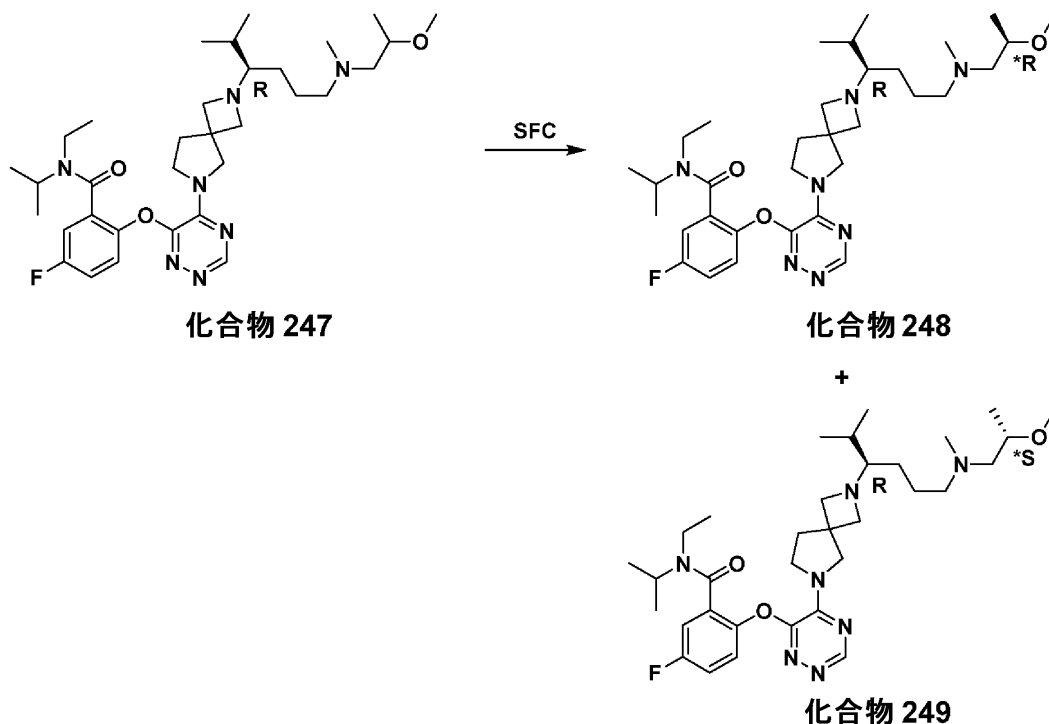
N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-6-((R)-2-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((R)-6-((S)-2-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

40

50

【化 1 7 4】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2-((3R)-6-((2-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド(化合物247)(70mg)を、DAICEL CHIRALPAK AD-Hを通したSFCによって精製し(カラム:250×30mm 5μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=75%:25%(60mL/分)、いずれも薄黄色粘着性油として標題の化合物(化合物248)(10mg)及び(化合物249)(30mg)を得た。

30

【0527】

化合物261及び262

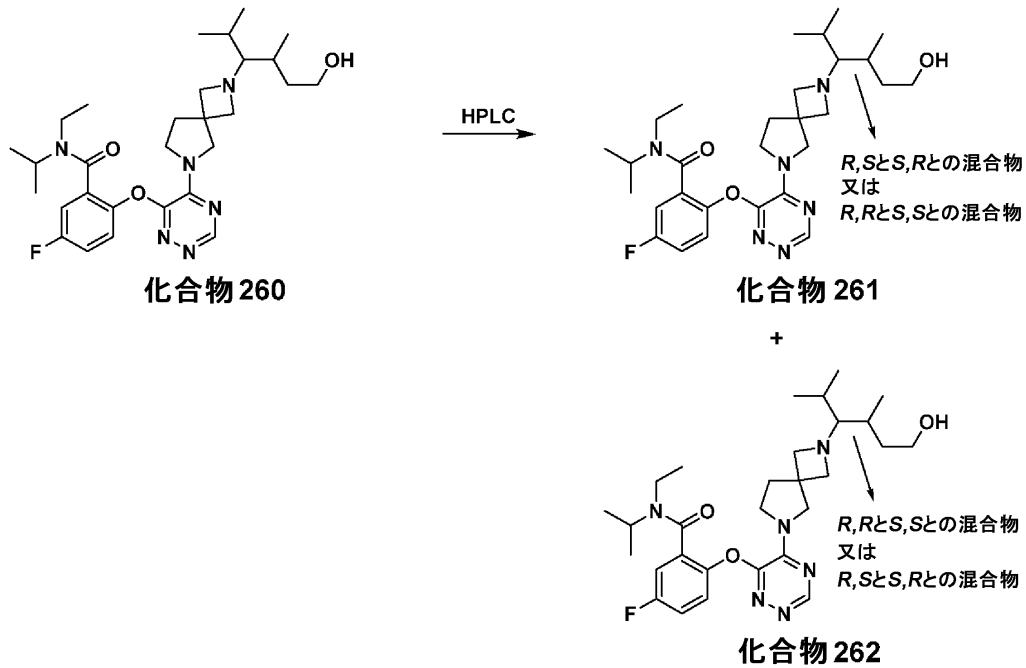
N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(R,SとS,Rとの混合物;又はR,RとS,Sとの混合物)

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(R,RとS,Sとの混合物;又はR,SとS,Rとの混合物)

40

50

【化 1 7 5】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-ヒドロキシ-2,4-ジメチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(化合物260)(5.0g、粗製)をHPLCによって精製し(カラム: Xtimate C18 150×40mm 5μm; 移動相: A: H₂O(0.05%アンモニア)、B: ACN、流量: 60mL/分; 勾配: 40%Bから60%B)、いずれも白色固体として標題の化合物(化合物261)(220mg)及び(化合物262)(300mg)を得た。

【0528】

化合物298

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3R)-6-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

以下の化合物は、中間体53に関して上述した類似の方法によって合成した。

【0529】

【表116】

化合物 番号	構造	出発物質
298		中間体97, 臭化メチルマグネシウム

40

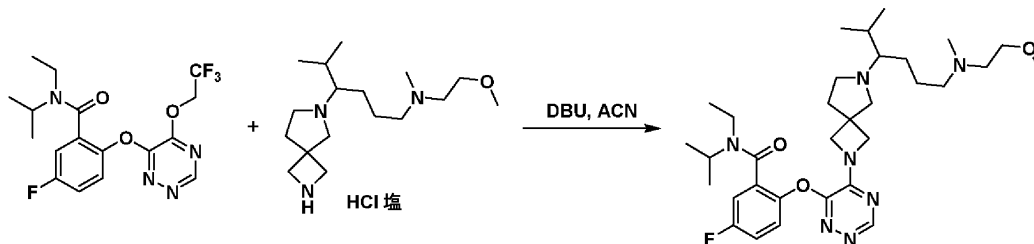
【0530】

50

化合物 301

N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(6-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド

【化176】



ACN (40 mL) 中 N-(2-メトキシエチル)-N,5-ジメチル-4-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ヘキサン-1-アミン塩酸塩 (中間体 164) (2.10 g、粗製) 及び DBU (1.80 g、11.8 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミド (中間体 159) (600 mg、純度 88%、1.31 mmol) を添加した。得られた混合物を 26℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を Phenomenex Gemini-NX を通した分取 HPLC によって精製して (カラム: 80 × 40 mm 3 μm、移動相: A: H₂O (0.05% アンモニア)、B: ACN、流量: 30 mL/分、勾配条件: 29% B から 99% B)、無色油として標題の化合物 (130 mg) を得た。

【0531】

化合物 319、320、321 及び 322

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R,5*R)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S,5*S)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R,5*S)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S,5*R)-5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

10

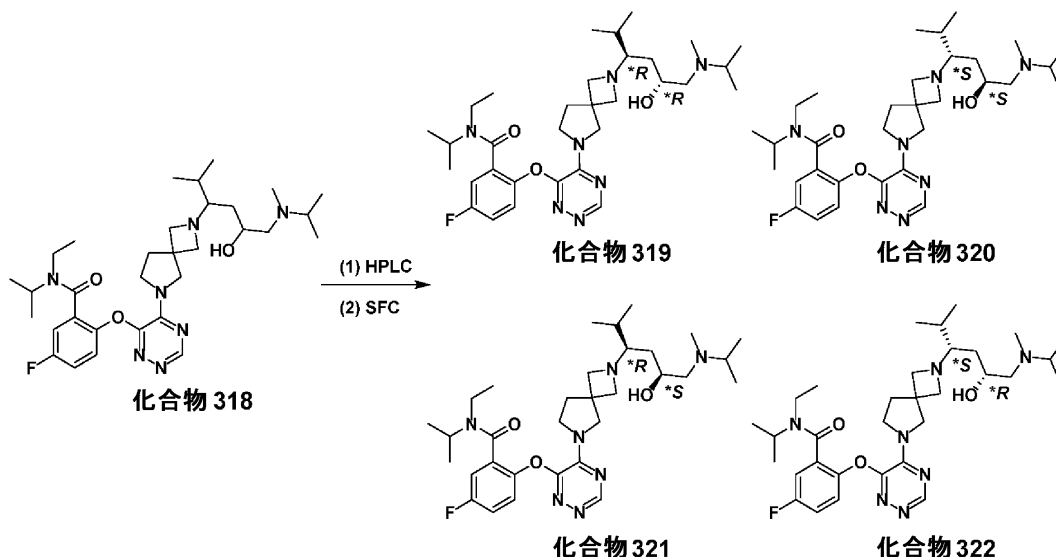
20

30

40

50

【化 1 7 7】



N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(5-ヒドロキシ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(化合物318)(235mg、純度91.5%)を、最初にWelch Xtimateを通した分取HPLCによって分離し(カラム:150×25mm 5μm、移動相A:H₂O(0.2%FA)、移動相B:ACN、流量:25mL/分、勾配条件:2%Bから32%)、(化合物319及び化合物320)の混合物(95mg、LCMSによる純度88%)並びに(化合物321及び化合物322)の混合物(97mg、LCMSによる純度81%)を得た。

【0532】

(化合物319及び化合物320)の混合物(95mg、LCMSによる純度88%)並びに(化合物321及び化合物322)の混合物(97mg、LCMSによる純度81%)を、Welch Xtimateを通した分取HPLCによって更に別々に精製し(カラム:C18 100×40mm 3μm、移動相A:H₂O(0.075%TFA)、移動相B:ACN、流量:30mL/分、勾配条件:10%Bから40%)、いずれもTFA塩として(化合物319及び化合物320)の混合物(73mg、LCMSによる純度98.9%)並びに(化合物321及び化合物322)の混合物(70mg、LCMSによる純度100%)を得た。

【0533】

(化合物319及び化合物320)の混合物(70mg、LCMSによる純度98.9%、TFA塩として)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって更に分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=40:60(80mL/分))、いずれも無色粘着性油として化合物319(15.5mg)及び化合物320(16.2mg)を得た。

【0534】

(化合物321及び化合物322)の混合物(65mg、LCMSによる純度100%、TFA塩として)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって更に分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:MeOH(0.1%アンモニア)、A:B=65:35(80mL/分))、化合物322(24mg)及び別の画分(22mg)を得、これを、DAICEL CHIRALPAK ADを通したSFCによって更に分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=75:25(60

mL／分))、化合物321(16mg)を得た。

【0535】

化合物330、331、332、333

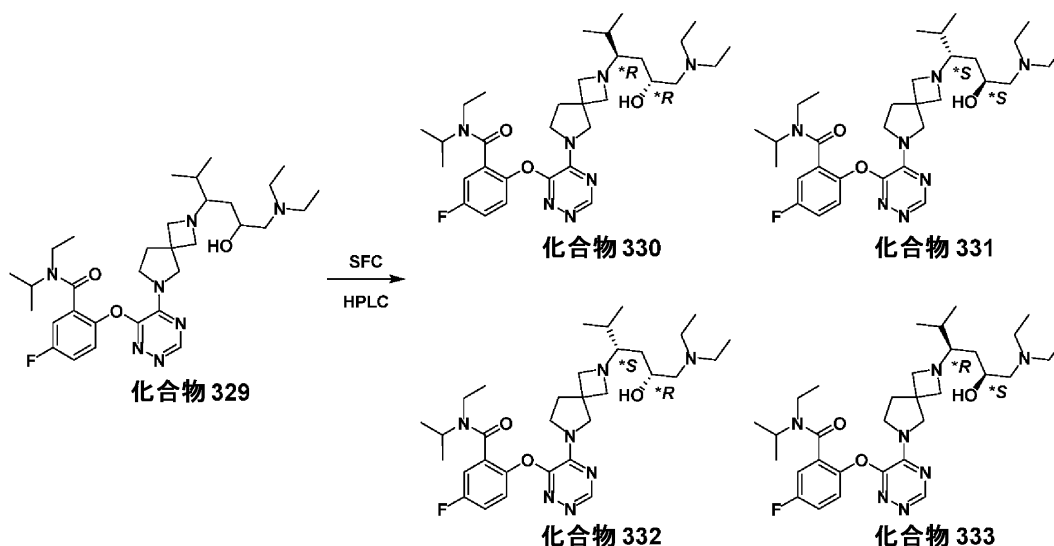
2-((5-(2-((3*R, 5*R)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*R, 5*S)-6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化178】



2-((5-(2-((6-(ジエチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物329)(450mg)を、最初にDaicel chiralpak ADを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm、10μm、移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=80:20(60mL／分))、(化合物330及び化合物331)(200mg)、化合物332(70mg、LCMSによる純度100%)並びに化合物333(170mg、LCMSによる純度88.9%)の混合物を得た。

【0536】

化合物333(170mg、LCMSによる純度88.9%)を、Phenomenex Gemini-NXを通した分取HPLCによって更に精製し(カラム:75×30mm、3μm、移動相:A:H₂O(0.05%アンモニア+10mM NH₄HCO₃)、B:ACN、勾配条件:33%Bから63%、流量:25mL／分)、化合物333を

得た（69mg、LCMSによる純度97.5%）。

【0537】

（化合物330及び化合物331）（200mg）の混合物を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したキラルHPLCによって更に分離し（カラム：250×30mm、10μm、移動相：A：ヘプタン、B：EtOH（0.1%アンモニア）、30%Bから50%の勾配、流量：25mL／分）、化合物330（60mg、LCMSによる純度75%）及び化合物331（60mg、LCMSによる純度92%）を得た。

【0538】

化合物330（60mg、LCMSによる純度75%）及び化合物331（60mg、LCMSによる純度92%）を、Welch Xtimateを通した分取HPLCによって更に別々に精製し（カラム：150×25mm、5μm；移動相：A：H₂O（0.2%FA）、B：ACN、流量：25mL／分、勾配条件：2%Bから32%B）、アンモニアで塩基性化して、化合物330（29mg、LCMSによる純度100%）及び化合物331（23mg、LCMSによる純度100%）を得た。

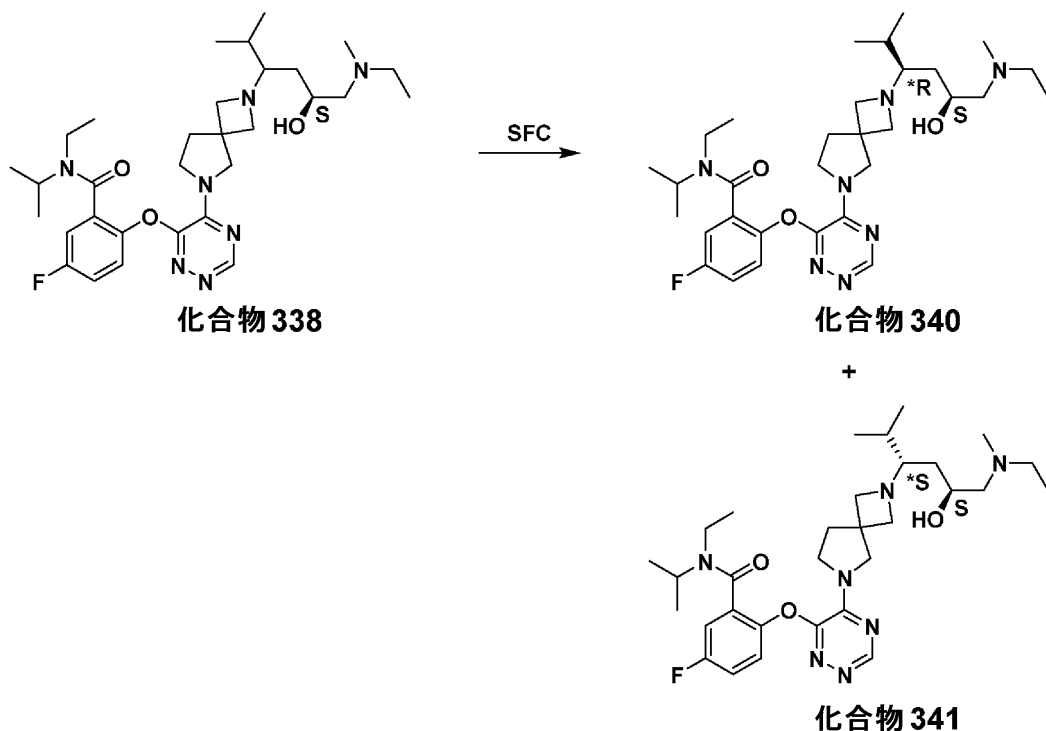
【0539】

化合物340及び341

N-エチル-2-（（5-（2-（（3*R, 5S）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-2-（（5-（2-（（3*S, 5S）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化179】



N-エチル-2-（（5-（2-（（5S）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド（化合物338）（160mg）を、DAICEL CHIRA

L P A K I Gを通したS F Cによって分離し（カラム：250×30mm、10μm；移動相：A：超臨界CO₂、B：IPA（0.1%アンモニア）、A：B=55：45（80mL／分））、いずれも無色油として標題の化合物（化合物340）（30mg）及び（化合物341）（66mg）を得た。

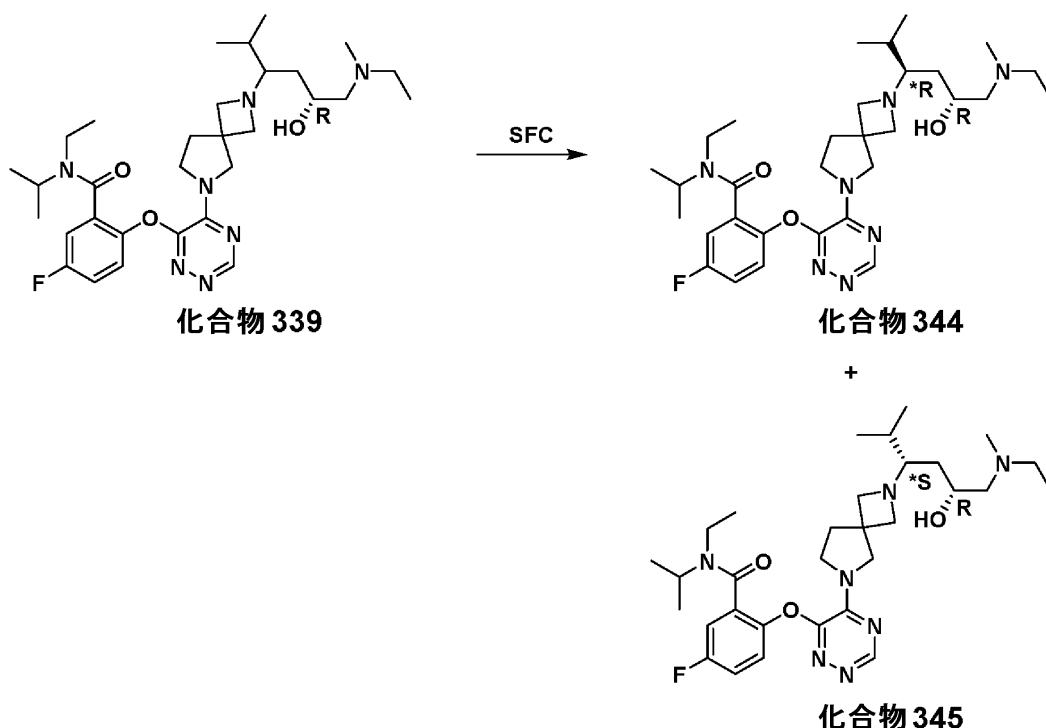
【0540】

化合物344及び345

N-エチル-2-（（5-（2-（（3*R, 5R）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-2-（（5-（2-（（3*S, 5R）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

【化180】



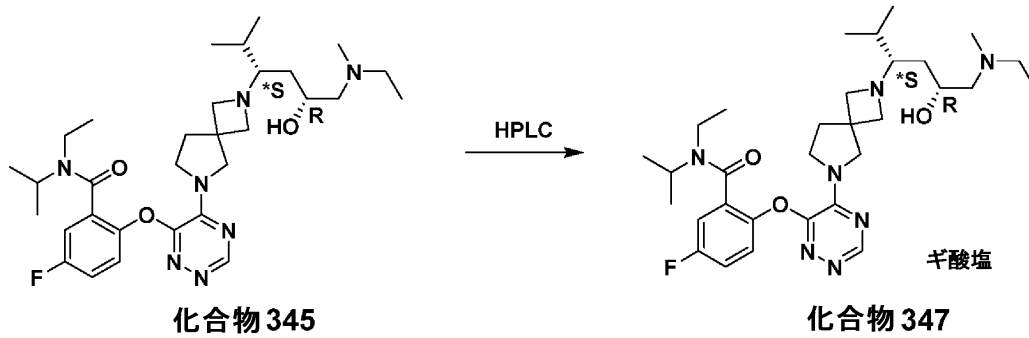
N-エチル-2-（（5-（2-（（5R）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド（化合物339）（200mg）を、DAICEL CHIRAL P A K I Gを通したS F Cによって分離し（カラム：250×30mm、10μm；移動相：A：超臨界CO₂、B：EtOH（0.1%アンモニア）、A：B=45：55（80mL／分））、いずれも無色粘着性固体として化合物344（100mg、LCMSによる純度98.4%）及び化合物345（70mg、LCMSによる純度76%）を得た。

【0541】

化合物347

N-エチル-2-（（5-（2-（（3*S, 5R）-6-（エチル（メチル）アミノ）-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル）-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル）-1, 2, 4-トリアジン-6-イル）オキシ）-5-フルオロ-

N-イソプロピルベンズアミドギ酸塩
【化181】



10

N-エチル-2-((5-(2-((3*S, 5R)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物345)(70mg、LCMSによる純度76%)を、Phenomenex Gemini-NXを通した分取HPLCによって更に精製し(カラム:150×30mm、5μm;移動相A:H₂O(0.225%FA)、移動相B:ACN、流量:35mL/分、勾配条件:15%Bから45%B)、白色固体として標題の化合物(40.0mg、LCMSによる純度99.6%)を得た。

20

LC-MS(ESI)(方法1):R_t=2.891分、m/z実測値:586.4[M+H]⁺。

SFC(方法8):R_t=2.652分。

【0542】

化合物350及び351

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R, 5S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

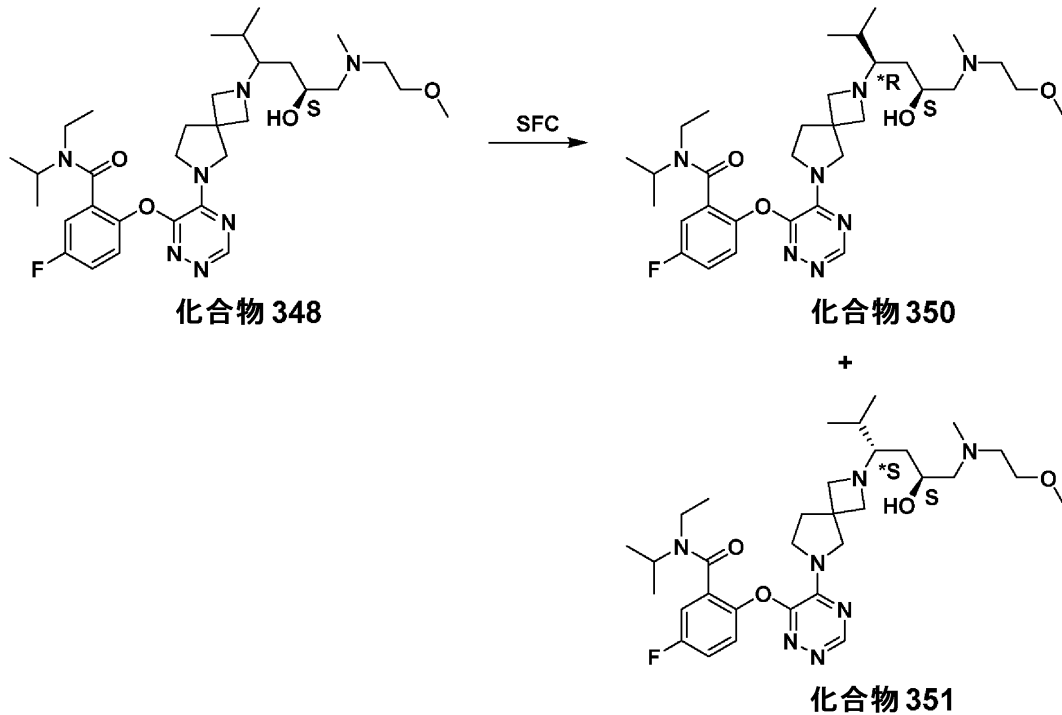
N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

30

40

50

【化 1 8 2】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((5S)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド (化合物 348) (60 mg) を、DAICEL CHIRALPAK IG を通した SFC によって分離し (カラム: 250 × 30 mm、10 μm; 移動相: A: 超臨界 CO₂、B: EtOH (0.1% アンモニア)、A : B = 55 : 45 (80 mL/分))、標題の化合物 (化合物 350) (22 mg) 及び (化合物 351) (27.7 mg) を得た。

【0543】

30

化合物 354 及び 355

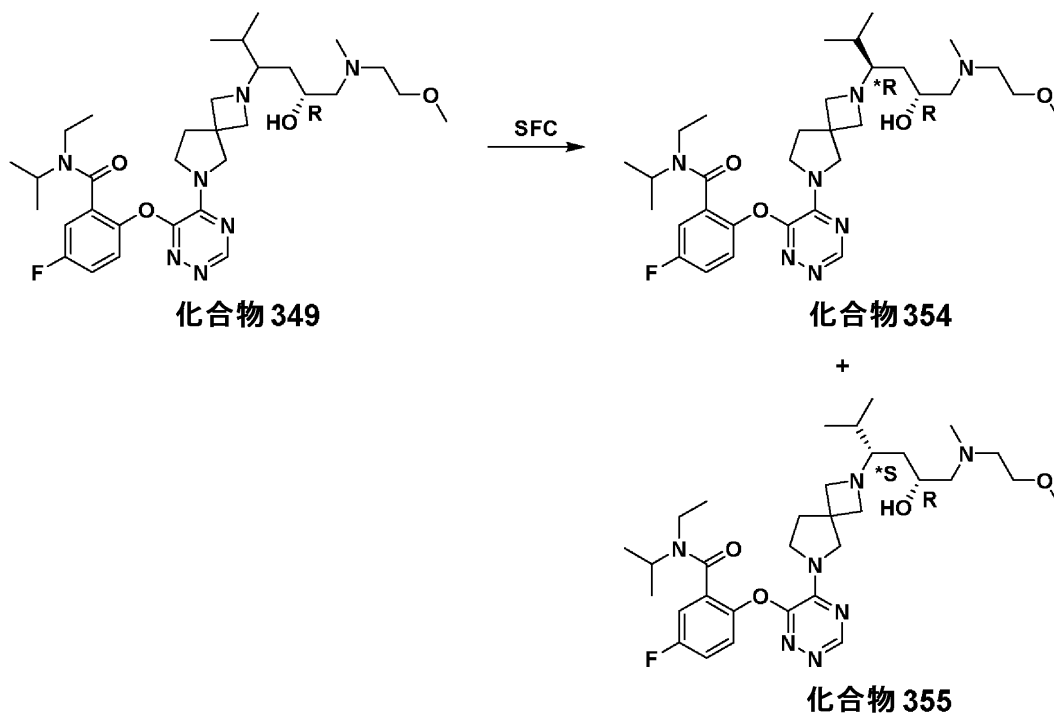
N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*R, 5R)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((3*S, 5R)-5-ヒドロキシ-6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 8 3】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-((5R)-5-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(化合物349)(200mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=50:50(80mL/分))、いずれも無色粘着性固体として標題の化合物(化合物354)(100mg)及び(化合物355)(70mg)を得た。

【0544】

30

化合物361及び362

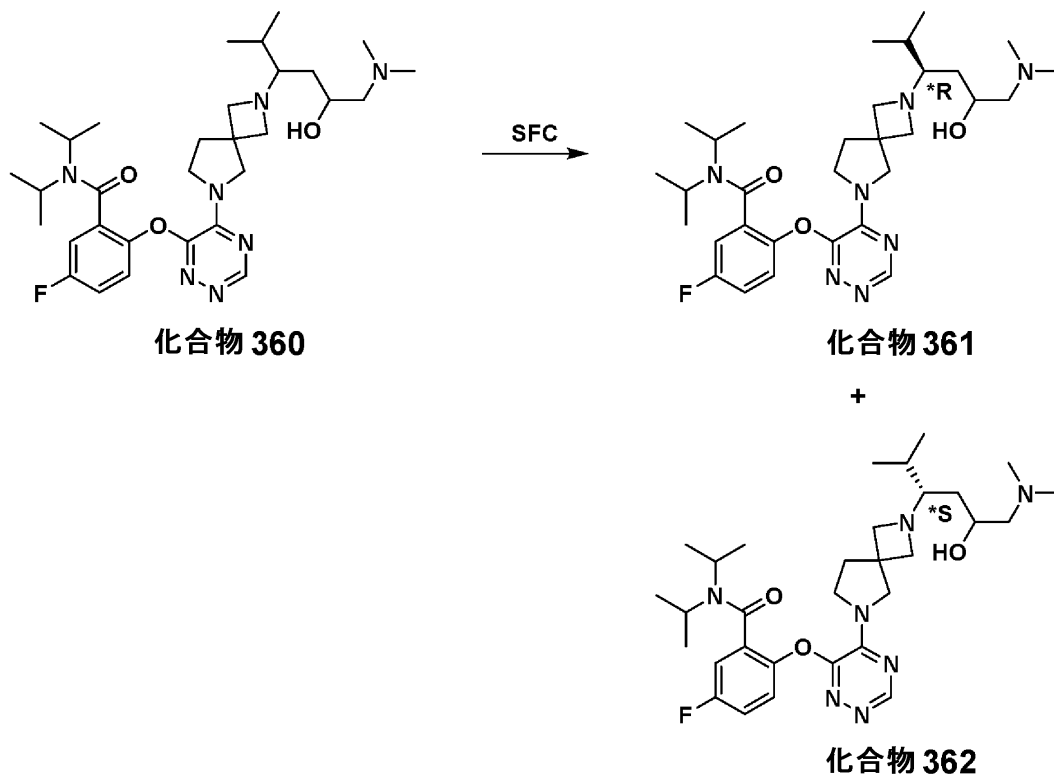
2-((5-(2-((3*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 8 4】



10

20

2-((5-(2-(6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド(化合物360)(250mg)を、DAICEL CHIRALPAK IGを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:IPA(0.1%アンモニア)、A:B=40:40(80mL/分))、いずれも白色固体として標題の化合物(化合物361)(105mg)及び(化合物362)(120mg)を得た。

30

【0545】

化合物363及び364

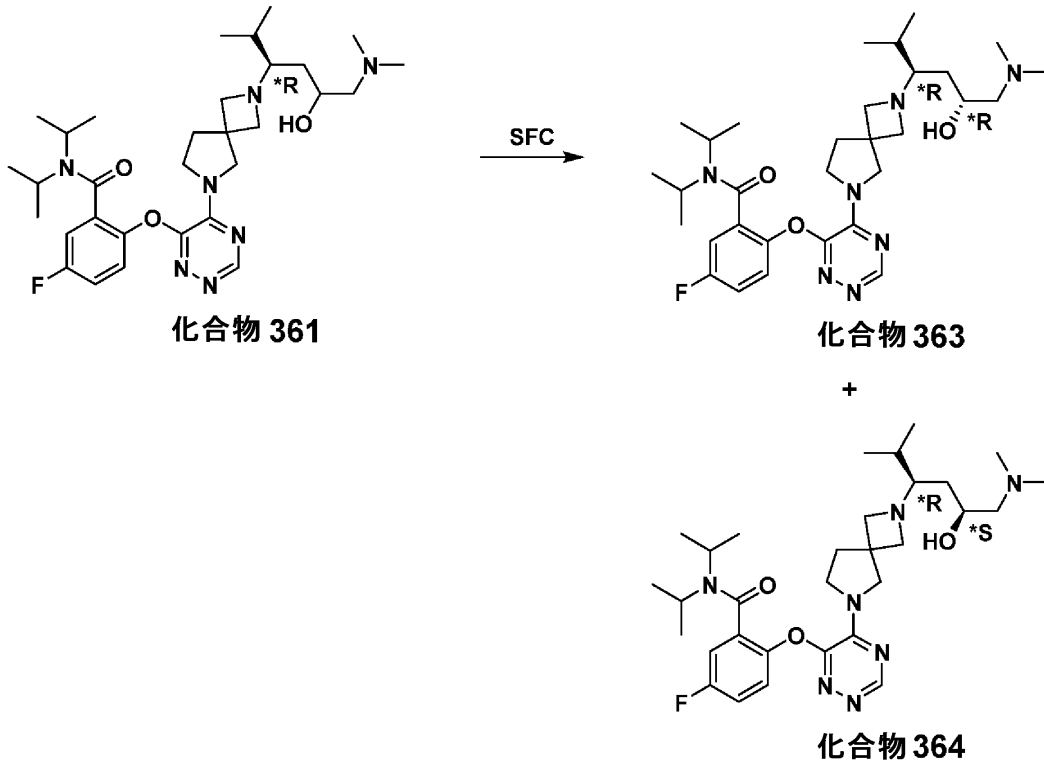
2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 8 5】



10

20

2-((5-(2-((3*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド (化合物 361) (105mg) を、Phenomenex-Cellulose-2 を通した SFC によって分離し (カラム: 250×30mm、10μm; 移動相: A: 超臨界 CO₂、B: 0.1% NH₃H₂O EtOH (0.1% アンモニア)、A: B=65:35 (80mL/分))、いずれも無色粘着性固体として標題の化合物 (化合物 363) (45mg) 及び (化合物 364) (35mg) を得た。

30

【0546】

化合物 367 及び 368

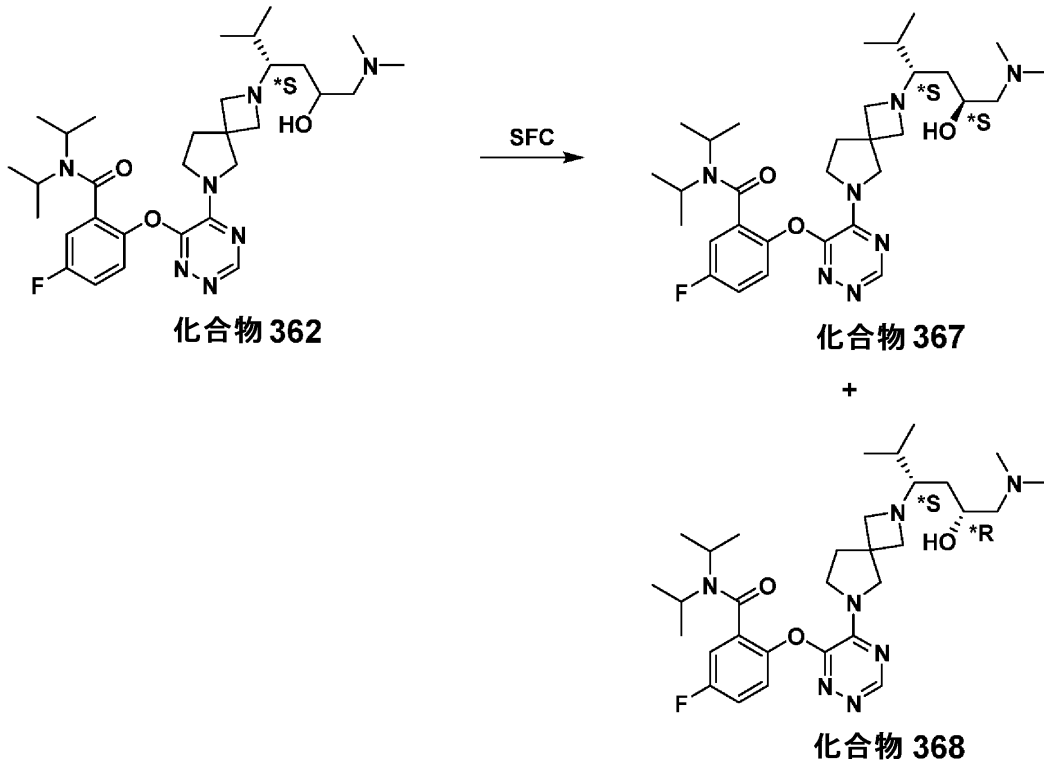
2-((5-(2-((3*S, 5*S)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

2-((5-(2-((3*S, 5*R)-6-(ジメチルアミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 8 6】



10

20

2 - ((5 - (2 - ((3 * S) - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N , N - ジイソプロピルベンズアミド (化合物 3 6 2) (1 2 0 m g) を、 D A I C E L C H I R A L P A K A S を通した S F C によって分離し (カラム : 2 5 0 × 3 0 m m 、 1 0 μ m ; 移動相 : A : 超臨界 C O ₂ 、 B : E t O H (0 . 1 % アンモニア) 、 A : B = 7 5 : 2 5 (6 0 m L / 分)) 、 いずれも無色油として標題の化合物 (化合物 3 6 7) (4 8 m g) 及び (化合物 3 6 8) (3 4 m g) を得た。

30

【 0 5 4 7 】

化合物 3 8 4 及び 3 8 5

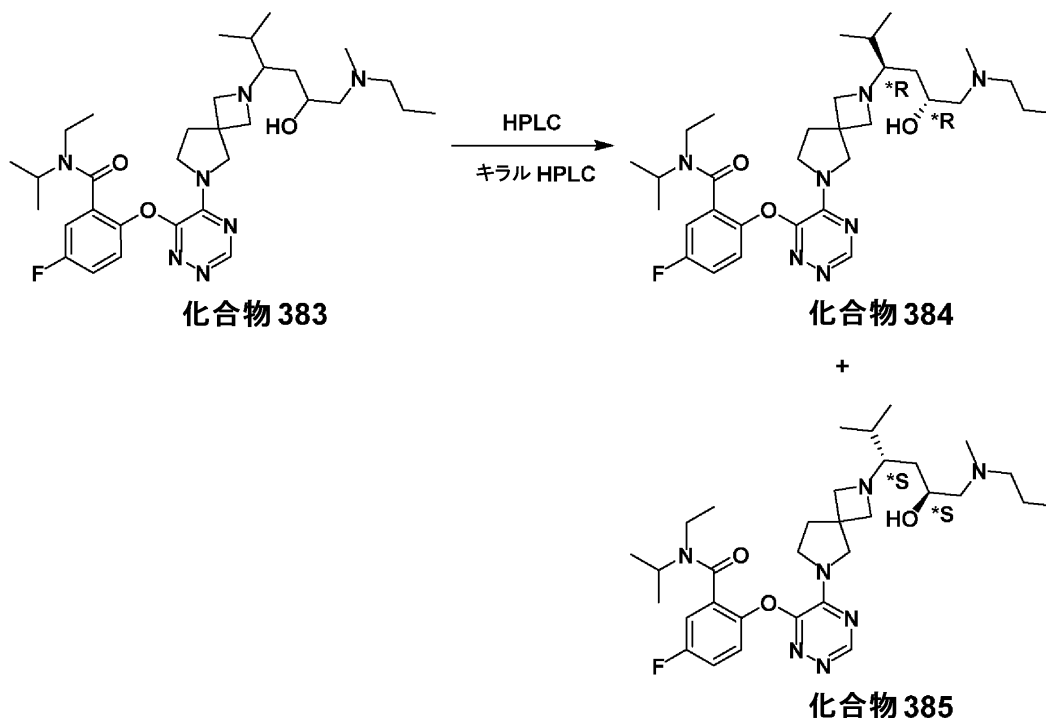
N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((3 * R , 5 * R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (メチル (プロピル) アミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

N - エチル - 5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - ((3 * S , 5 * S) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (メチル (プロピル) アミノ) ヘキサン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - イソプロピルベンズアミド

40

50

【化 1 8 7】



10

20

N-エチル-5-フルオロ-2-((5-((2-((5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(メチル(プロピル)アミノ)ヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド(化合物383)(432mg)を、Welch Xtimateを通して分取HPLCによって精製し(カラム:C18 100×40mm 3μm、移動相A:H₂O(0.075%TFA)、移動相B:ACN、流量:30mL/分、勾配条件:10%Bから40%B)、化合物384と化合物385との混合物を得た(166mg、TFA塩として)。

【0548】

30

化合物384と化合物385との混合物(166mg、TFA塩)を、Daicel Chiralpak IGを通してキラルHPLCによって更に分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:ヘプタン、B:EtOH(0.1%アンモニア)、流量:25mL/分、勾配条件:20%Bから50%B)、いずれも無色粘着性油として標題の化合物(化合物384)(30.7mg)及び(化合物385)(14.4mg)を得た。

【0549】

化合物389及び390

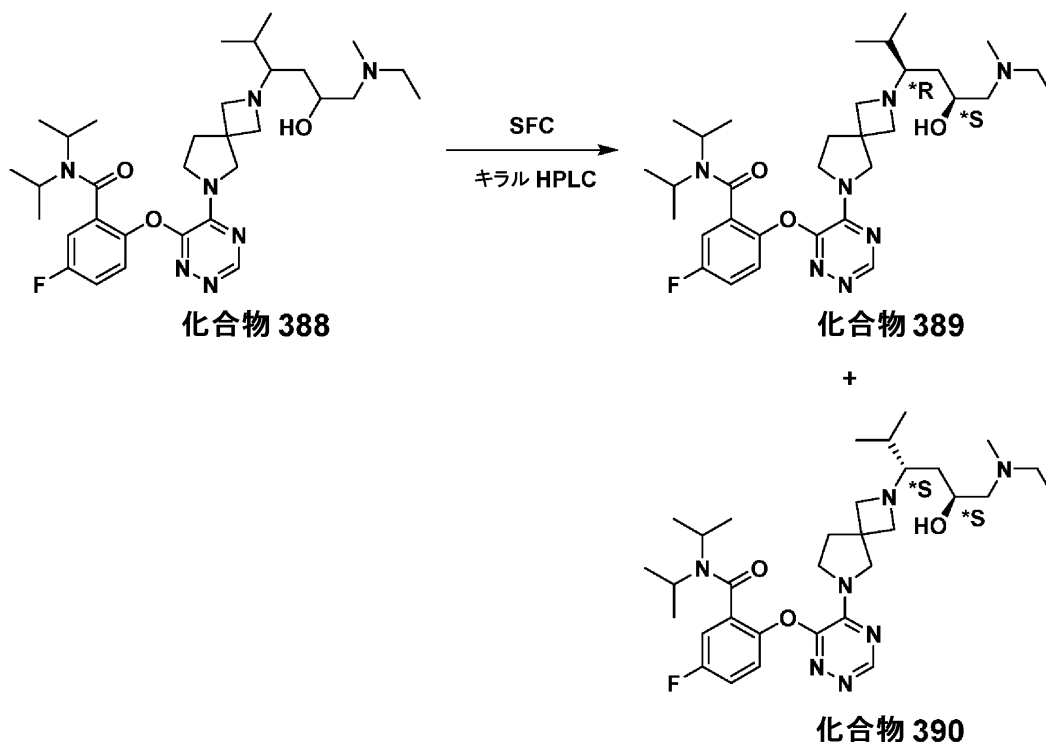
2-((5-((2-((3R, 5S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

40

2-((5-((2-((3S, 5S)-6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

50

【化 1 8 8】



2-((5-(2-(6-(エチル(メチル)アミノ)-5-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-5-フルオロ-N,N-ジイソプロピルベンズアミド(化合物388)(190mg)を、最初にDaicel chiralpak IGを通したSFCによって分離し(カラム:250×30mm、10μm;移動相:A:超臨界CO₂、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=60:40;流量:80mL/分)、化合物390(45mg)及び3つのジアステレオ異性体の混合物を得た(120mg)。

【0550】

3つのジアステレオ異性体の混合物(120mg)を、Daicel Daicel chiralpak IGを通したキラルHPLCによって更に分離し(カラム:250×30mm、10μm、移動相:A:ヘプタン、B:EtOH(0.1%アンモニア)、A:B=70:30から50:50、流量:25mL/分)、化合物389を得た(22.0mg、LCMSによる純度86.6%)。

【0551】

化合物389(22.0mg、LCMSによる純度86.6%)を、Welch Xtimateを通した分取HPLCによって更に精製し(カラム:C18 150×25mm 5μm、移動相:A:H₂O(0.2%FA)、B:ACN、勾配条件:2%Bから32%、流量:25mL/分)、アンモニアで塩基性化して、化合物389を得た(15.0mg、LCMSによる純度100%)。

【0552】

化合物393

(R)-2-((3-クロロ-5-(2-(6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

調製方法A:

10

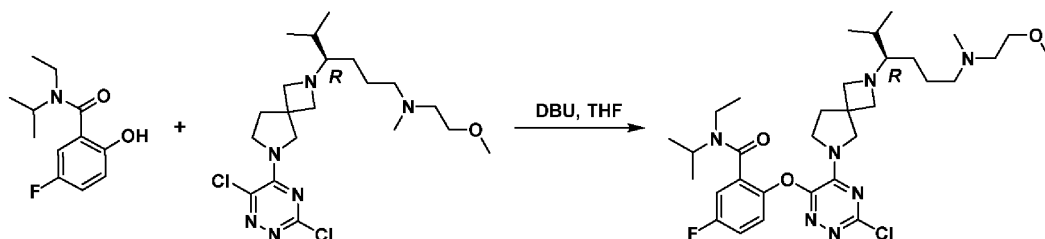
20

30

40

50

【化189】

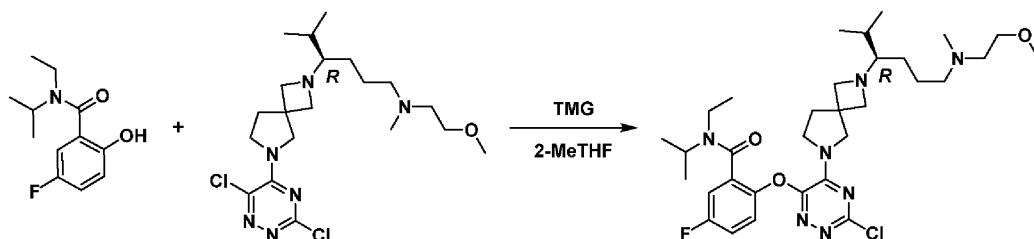


無水THF（15 mL）中N-エチル-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミド（中間体28）（1.10 g、4.88 mmol）、（R）-4-（6-（3，6-ジクロロ-1，2，4-トリアジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-N-（2-メトキシエチル）-N，5-ジメチルヘキサン-1-アミン（中間体225）（1.70 g、3.82 mmol）及びDBU（750 mg、4.93 mmol）の混合物を、40℃で8時間攪拌した。RTに冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をDCM（60 mL）で希釈し、H₂O（20 mL×3）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これは、精製FCCであり（MeOH／DCM＝0％～10％）、黄色油（1.40 g）を得、これをDAICEL CHIRALPAK ADを通したSFCによって更に分離し（カラム：250×50 mm、10 μm；移動相：A：超臨界CO₂、B：EtOH（0.1％アンモニア）、A：B＝50：50（70 mL／分）；カラム温度：38℃；ノズル圧：100バール；ノズル温度：60℃；エバポレーター温度：20℃；トリマー温度：25℃；波長：220 nm）、標題の化合物（1.0 g）を得た。

【0553】

調製方法B：

【化190】



2-MeTHF（40 g）中（R）-4-（6-（3，6-ジクロロ-1，2，4-トリアジン-5-イル）-2，6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）-N-（2-メトキシエチル）-N，5-ジメチルヘキサン-1-アミン（中間体225）（67.6 gの2-MeTHF中14.8重量％溶液、中間体225の100 g補正）及びN-エチル-5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミド（中間体28）（50.6 g）の2-MeTHF溶液に、20～30℃で、テトラメチルグアニジン（31 g）を添加し、混合物を40～48時間攪拌した。7％NaHCO₃水溶液（500 g）を添加し、混合物を30～60分間攪拌した。水層を除去し、有機層を、4％NaOH水溶液（2×500 g）で2回洗浄し、10％Na₂SO₄水溶液（500 g）で1回洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して（＜40℃）2.2～3.0 vol.にし、2-MeTHF及び水の両方の含有量がいずれも≤1.0％となるまでMeOHで3回フラッシュし（1×790 g及び2×395 g）、メタノール中60.1重量％溶液として86％のアッセイ収率で所望の化合物を得た。

【0554】

化合物400、414

（R）-2-（（3-クロロ-5-（2-（6-（（2-メトキシエチル）（メチル）ア

10

20

30

40

50

ミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - N - (エチル - $^{13}\text{C}_2$) - 5 - フルオロ - N - (プロパン - 2 - イル - $^{13}\text{C}_3$) ベンズアミド

(R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - N - メチルベンズアミド

以下の化合物は、化合物 393 に関して方法 A によって上述した類似の方法によって合成した。

【0555】

【表117】

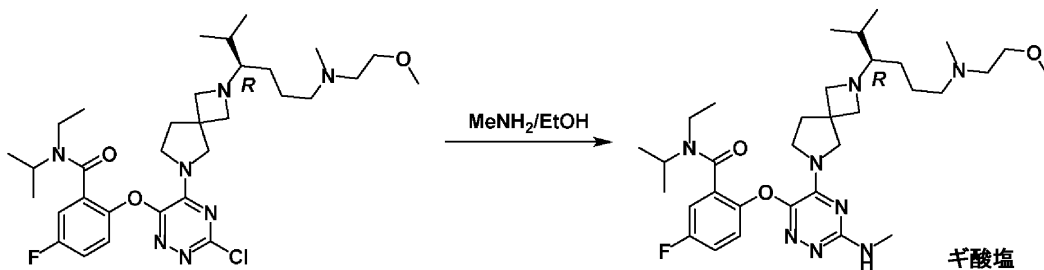
化合物番号	構造	出発物質
400		中間体237, 中間体225
414		中間体247, 中間体225

【0556】

化合物 395

(R) - N - エチル - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - 2 - ((5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) - 3 - (メチルアミノ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル) オキシ) ベンズアミドギ酸塩

【化191】



(R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルヘキサン - 3 - イル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン

－6－イル）－1，2，4－トリアジン－6－イル）オキシ）－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミド（化合物393）（100mg、0.158mmol）及びメタンアミン（1mL、EtOH中33%）の混合物を90℃で1時間攪拌した。RTに冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製し（カラム：Welch Xtimate C18 150×25mm 5μm、移動相A：H₂O（0.2%FA）、移動相B：ACN、流量：25mL／分、勾配条件：5%Bから35%）、粘着性固体として標題の化合物を得た（49.8mg、収率43.6%）。

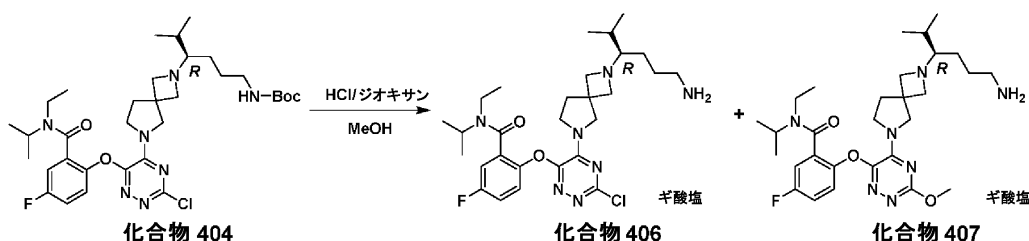
LC-MS（ESI）（方法2）：R_t=1.997分、m/z実測値：629.4 [M+H]⁺。

SFC（方法6）：R_t=1.228分。

【0557】

化合物406及び407

（R）－2－（（5－（2－（6－アミノ－2－メチルヘキサン－3－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－6－イル）－3－クロロ－1，2，4－トリアジン－6－イル）オキシ）－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドギ酸塩（R）－2－（（5－（2－（6－アミノ－2－メチルヘキサン－3－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－6－イル）－3－メトキシ－1，2，4－トリアジン－6－イル）オキシ）－N－エチル－5－フルオロ－N－イソプロピルベンズアミドギ酸塩【化192】



MeOH（15.0mL）中tert-ブチル（R）－（4－（6－（3－クロロ－6－（2－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－4－フルオロフェノキシ）－1，2，4－トリアジン－5－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3.4〕オクタン－2－イル）－5－メチルヘキシル）カルバメート（化合物404）（1.10g、1.66mmol）の溶液に、HCl／ジオキサン（15.0mL、60.0mmol、4M）を添加し、得られた混合物を20℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを、Welch Xtimateを通した分取HPLCによって精製し（カラム：C18 150×25mm、5μm、移動相A：H₂O（0.2%FA）、移動相B：ACN、流量：25mL／分、3%Bから33%Bの勾配条件）、いずれも粘着性油として標題の化合物（化合物406）（360mg）及び（化合物407）（160mg）を得た。

【0558】

（化合物406）（60mg）を、Boston Green ODSを通した分取HPLCによって更に精製し（カラム：150×30mm、5μm；移動相A：H₂O（0.225%FA）、移動相B：ACN、流量：35mL／分、5%Bから35%Bの勾配条件）、標題の化合物（化合物406）（40mg）を得た。

【0559】

化合物406

LC-MS（ESI）（方法1）：R_t=3.400分、m/z実測値：562.3 [M+H]⁺。

SFC（方法32）：R_t=2.093分。

【0560】

化合物407

10

20

30

40

50

LC-MS (ESI) (方法1) : $R_t = 2.028$ 分、 m/z 実測値 : 558.3 [M+H]⁺。

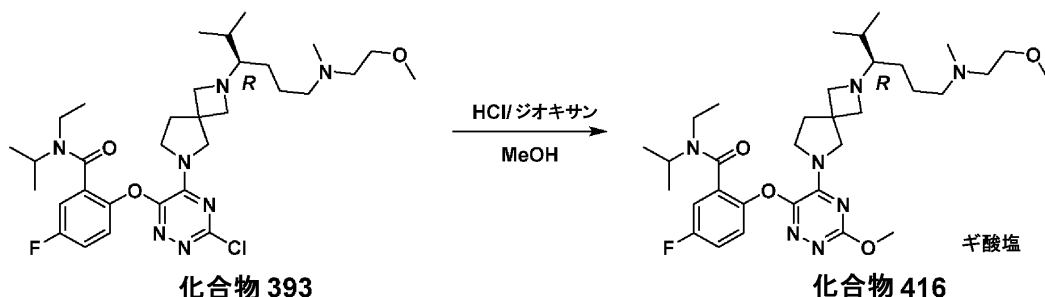
SFC (方法6) : $R_t = 1.42$ 分。

【0561】

化合物 416

(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピル-2-((3-メトキシ-5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)ベンズアミドギ酸塩

【化193】



10

無水MeOH (2 mL) 中 (R)-2-((3-クロロ-5-(2-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (化合物 393) (100 mg、0.158 mmol) の溶液に、HCl (1.6 mL、6.40 mmol、ジオキサン中 4 M) を添加した。得られた混合物を 25℃ で 60 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製し (カラム : Boston Green ODS 150×30 mm 5 μm、移動相 A : H₂O (0.225% FA)、移動相 B : ACN、流量 : 35 mL/分、12% B から 42% B の勾配条件)、黄色粘着性固体として標題の化合物 (70.6 mg、収率 65.2%) を得た。

20

LC-MS (ESI) (方法2) : $R_t = 2.096$ 分、 m/z 実測値 630.4 [M+H]⁺。

30

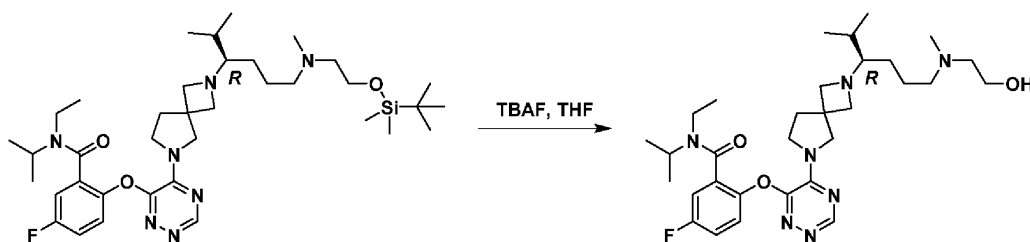
SFC (方法33) : $R_t = 2.587$ 分。

【0562】

化合物 286

(R)-N-エチル-5-フルオロ-2-((5-(2-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)オキシ)-N-イソプロピルベンズアミド

【化194】



40

TBAF (79 μL ; 0.079 mmol) を、RT で THF (2 mL) 中 (R)-2-((5-(2-(6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-3-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.

50

4] オクタン-6-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル) オキシ)-N-エチル-5-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド (中間体245) (46 mg、0.066 mmol) の溶液に滴下した。反応混合物をRTで20時間攪拌し、続いて氷水に注ぎ込み、EtOAcを添加した。混合物をK₂CO₃の10%水溶液で塩基性化し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発乾固させて粗製物(45 mg)を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(固定相:不定形ベアシリカ4 g、移動相:0.7% NH₄OH、93% DCM、7% MeOH)。生成物を含有する画分を混合して濃縮した。得られた生成物をACN/H₂O 20/80で凍結乾燥させ、標題の化合物を得た(30 mg、収率78%)。

LC-MS (ESI) (方法4): R_t=3.048分、m/z実測値586.6 [M+H]⁺; 644.6 [M+CH₃COO]⁻。

【0563】

分析方法

上記の化合物又は下記の表における分析情報は、下記の分析方法を用いて生成された。

【0564】

NMR法

一部のNMR実験は、内部重水素ロックを使用し、z勾配を有するBBO 400 MHz S1 5 mmプローブヘッドを備え、プロトンの場合には400 MHzで動作し、炭素の場合には100 MHzで動作するBruker Avance III 400分光計を用いて、雰囲気温度(298.6 K)で実施した。化学シフト(δ)は、100万分の1 (ppm)で報告する。J値はHzで表す。

【0565】

一部のNMR実験は、内部重水素ロックを使用し、z勾配を有するVarian 400 4 NUC PFGプローブヘッドを備え、プロトンの場合には400 MHzで動作し、炭素の場合には100 MHzで動作するVarian 400-MR分光計を用いて、雰囲気温度(298.6 K)で実施した。化学シフト(δ)は、100万分の1 (ppm)で報告する。J値はHzで表す。

【0566】

一部のNMR実験は、内部重水素ロックを使用し、z勾配を有するVarian 400 ASW PFGプローブヘッドを備え、プロトンの場合には400 MHzで動作し、炭素の場合には100 MHzで動作するVarian 400-VNMR S分光計を用いて、雰囲気温度(298.6 K)で実施した。化学シフト(δ)は、100万分の1 (ppm)で報告する。J値はHzで表す。

【0567】

一部のNMR実験は、内部重水素ロックを使用し、z勾配を有するPA BBO 300 S1 BBF-H-D-05 Z 5 mmプローブヘッドを備え、プロトンの場合には300 MHzで動作し、炭素の場合には75 MHzで動作するBruker AVANCE III HD 300分光計を用いて、雰囲気温度(298.6 K)で実施した。化学シフト(δ)は100万分の1 (ppm)で報告する。J値はHzで表す。

【0568】

LCMS (液体クロマトグラフィー/質量分析法)

一般手順

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)測定を、各方法で明記した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)。

【0569】

カラムからの流れを、大気圧イオン源で構成された質量分析計(MS)に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量(MW)を同定することが可能なイオンを得るために、調整パラメータ(例えば、走査範囲、滞留時間など)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。

【0570】

化合物は、それらの実験保持時間（ R_t ）及びイオンごとに記載される。データの表に別途明記されていなければ、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。化合物を直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を明記する（即ち $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ など）。複数の同位体パターンを有する分子（Br、Clなど）の場合、報告された値は、最も低い同位体質量に関し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伴って得られた。

【0571】

以下、「SQD」は、シングル四重極検出器を意味し、「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、「HSS」は、高強度シリカを意味し、「DAD」は、ダイオードアレイ検出器を意味する。

【0572】

表1a. LCMS法コード（流量はmL／分で表し、カラム温度（T）は℃で表し、実行時間は分で表す）。

【0573】

【表118】

方法コード	計器	カラム	移動相	勾配	流れ ---- カラム T	分析時間
1	Agilent	Waters XBridge C18 (2.0x50 mm, 5 uM)	移動相 A: 0.04 %TFA を含む H ₂ O; 移動相 B: 0.02%TFA を含む ACN	100%A を 1 分間維持し、4 分間で 100%A～40%A の勾配を適用し、2.5 分間で 40%A から 15%A に下げた。続いて 2 分間で 100%A に戻して 0.5 分間維持した。後時間は 0.5 分間である。	0.8 ---- 50	10
2	Agilent	Waters XBridge C18 (2.0x50 mm, 5 um)	移動相 A: 0.04 %TFA を含む H ₂ O; 移動相 B: 0.02%TFA を含む ACN	最初に 90%A を 0.8 分間維持した。続いて勾配を 3.7 分間で 20%A 及び 80%B に適用して 3 分間維持した。続いて 2 分間で 90%A に戻して 0.5 分間維持した。後時間は 0.5 分間である。	0.8 ---- 50	10
3	Agilent	Waters XBridge Shield RP18 (2.1x50 mm, 5 um)	移動相 A: 0.05% アンモニアを含む H ₂ O; 移動相 B: ACN	最初に 100%A を 1 分間維持した。続いて勾配を 4 分間で 40%A 及び 60%B に適用し、続いて 2.5 分間で 5%A 及び 95%B に適用した。最終的に 2 分間で 100%A に戻して 0.5 分間維持した。後時間は 0.5 分間である。	0.8 ---- 40	10

【0574】

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

方法 コード	計器	カラム	移動相	勾配	流れ ---- カラム T	分析 時間
4	Waters: Acquity UPLC® - DAD 及び Quattro Micro™	Waters BEH C18 (2.1x100 mm, 1.7 µM)	移動相 A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% ACN 移動相 B: ACN	84.2%A で 0.49 分、2.18 分で 10.5%A、1.94 分保持し、0.73 分で 84.2%A に戻り、0.73 分 保持した。	0.343 ---- 40	6.2
5	Agilent 1260/6120	Waters Sunfire C18 (2.0x30 mm, 2.5 µM)	移動相 A: 0.1 % FA を含む H ₂ O; 移動相 B: ACN	5%B~95%B の勾配を 2.5 分間 で適用して 1 分間維持した。 後時間は 0.8 分間である。	1 ---- 40	3.5
6	Agilent 1260/6120	Waters Sunfire C18 (2.0x30 mm, 2.5 µM)	移動相 A: 0.1% FA を含む H ₂ O; 移動相 B: ACN	5%B を 1 分間維持し、5%B~ 30%B の勾配を 2 分間で適用 し、30%B~95%B を 0.5 分間で 適用し、1.0 分間維持した。後時 間は 0.8 分間である。	1 ---- 40	4.5
7	MS6120 を 備える Agilent LC 1260	XBridge C18, 4.6 ×150 mm, 3.5 µm	移動相 A H ₂ O 中 0.05% TFA 移動相 B ACN 中 0.05 % TFA	時間(分) A% B% 初期 95 5 11.0 65 35 13.0 5 95 15.0 5 95 16.0 95 5 20.0 95 5	1.5 ---- 45	20
8	Waters: Acquity® H-Class – DAD 及び SQD2™	Waters BEH® C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM 95%/ CH ₃ CN 5%, B: CH ₃ CN	1 分間で 95%A/5%B から 5%A、 1.6 分間維持し、0.2 分間で 95%A/5%B に戻り、0.5 分間維持。	0.5 ---- 40	3.5

【 0 5 7 5 】

分析的 S F C

S F C 法の一般的手順

S F C 測定を、二酸化炭素 (C O₂) 及びモディファイアを送達するバイナリポンプ、オートサンプラー、カラムオープン、400 バールまで耐用する高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器で構成される分析超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) システムを使用して実施した。質量分析計 (M S) を備えて構成されている場合、カラムからの流れは (M S) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (M W) を同定することが可能なイオンを得るために、調整パラメータ (例えば、走査範囲、滞留時間など) 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

10

20

30

40

50

エアを用いて実施した。

【0576】

表2a. 分析的SFC法（流量はmL／分で表し、カラム温度（T）は℃で表し、実行時間は分で表し、背圧（BPR）はバール又はポンド力／平方インチ（psi）で表す。「ACN」はアセトニトリルを意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「EtOH」はエタノールを意味し、「DEA」はジエチルアミンを意味する。下記の表で用いられる他の全ての略語はこれまでに定義した通りである）。

【0577】

【表120】

方法コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
1	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	CO ₂ 中 40%の MeOH (0.05% DEA)	3.2	10
				35	1500 psi
2	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	4 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続いて 1.5 分間で 5%の B	2.8	8
				35	1500 psi
3	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	5.5 分間で 5%から 40%の B、40%で 3 分間維持し、続いて 1.5 分間で 5%の B	2.5	10
				40	100 bar
4	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 1.2 分間維持し、続いて 0.8 分間で 5%の B	4	4
				35	1500 psi

【0578】

【表 1 2 1】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
5	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	CO ₂ 中 40%の MeOH (0.05% DEA)	3.2	3
				35	1500 psi
6	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 1.2 分間維持し、続 いて 0.8 分間で 5% の B	4	4
				35	1500 psi
7	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	CO ₂ 中 25%の MeOH (0.05% DEA)	3.5	9
				35	1500 psi
8	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 1.2 分間維持し、続 いて 0.8 分間で 5% の B	4	4
				35	1500 psi
9	PDA を備える Waters UPCC (Cellulose 2 150×4.6 mm I.D., 5μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	50%B を 10 分間 維持	2.5	11
				35	1500 psi
10	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak AS-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	5.5 分間で 5%から 40%の B、続いて 5%の B を 1.5 分間	2.5	7
				40	100 bar

【0 5 7 9】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
11	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	4 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	8
				35	1500 psi.
12	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.1%エタノ ールアミン)	定組成: 40% B	3	3
				40	100 bar
13	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AS-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	4 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	8
				35	1500 psi
14	PDA を備える Waters UPCC (Chiralcel OD-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	4 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	8
				35	1500 psi
15	PDA を備える Waters UPCC (Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 1.2 分間維持し、続 いて 0.8 分間で 5% の B	4	4
				35	1500 psi
16	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	5 分間で 5%から 40%の B、続いて 0.5 分間で 40%から 5%の B、5%の B で 1.5 分間保持	2.5	7
				35	1500 psi
17	PDA を備える Waters UPCC (Cellulose-4 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	28	6
				35	1500 psi

【0 5 8 0】

10

20

30

40

50

【表 1 2 3】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
18	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 1.2 分間維持し、続 いて 0.8 分間で 5% の B	1	10
				35	1500 psi
19	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	定組成: 40% B	2.5	7
				40	1500 psi
20	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	2.5	5
				40	1500 psi
21	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	5 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 2.5 分間で 5% の B	2.5	10
				35	1500 psi
22	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	4 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 5%の B で 1.5 分間保持	2.8	8
				35	1500 psi
23	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: 超臨界 CO ₂ B: IPA (0.05% DEA)	5.5 分間で 5%から 40%の B、40%で 35 分間維持し、続いて 1.5 分間で 5%の B	2.5	10
				40	100 bar

【0 5 8 1】

10

20

30

40

50

【表 1 2 4】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
24	PDA を備える Waters UPCC (Chiralcel OJ-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	5 分間で 5%から 40%の B、続いて 0.5 分間で 40%から 5%の B、5%の B で 1.5 分間保持	2.5	7
				35	1500 psi
25	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AS-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	2 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	6
				35	1500 psi
26	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	5 分間で 5%から 40%の B、40%で 2.5 分間維持し、続 いて 2.5 分間で 5% の B	2.5	10
				35	1500 psi
27	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	3.2	9
				35	1500 psi
28	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: MeOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	2.5	6
				40	100 bar
29	PDA を備える Waters UPCC (Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	5 分間で 5%から 40%の B、続いて 0.5 分間で 40%から 5%の B、5%の B で 1.5 分間保持	2.5	7
				35	1500 psi

【0 5 8 2】

10

20

30

40

50

【表 1 2 5】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
30	PDA を備える Waters UPCC (Cellulose-2 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	2.8	5
				35	1500 psi
31	DAD を備える Agilent 1260 (ChiralPak IG-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm)	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	定組成: 40% B	2.5	6
				40	100 bar
32	PDA を備える Waters UPCC Chiralcel OJ-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	4 分間で 5% から 40% の B、40% で 2.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	8
				35	1500 psi
33	PDA を備える Waters UPCC Chiralcel OD-3 100×4.6 mm I.D., 3 μm	A: 超臨界 CO ₂ B: EtOH (0.05% DEA)	4 分間で 5% から 40% の B、40% で 0.5 分間維持し、続 いて 1.5 分間で 5% の B	2.8	6
				35	1500 psi

【0 5 8 3】

分析的キラル HPLC

一般的方法

キラル HPLC 測定を、LC ポンプ、ダイオードアレイ (DAD) 又は UV 検出器及びそれぞれの方法で指定されるキラルカラムで構成されるキラル高速液体クロマトグラフィー (キラル HPLC) システムを使用して行った。データ収集は、適切なソフトウェアを用いて実施した。

【0 5 8 4】

表 2 b. 分析的キラル HPLC 法 (流量は mL / 分で表し、カラム温度 (T) は °C で表し、実行時間は分で表し、背圧 (BPR) はバール又はポンド力 / 平方インチ (psi) で表す。「ACN」はアセトニトリルを意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「EtOH」はエタノールを意味し、「DEA」はジエチルアミンを意味する。下記の表で用いられる他の全ての略語はこれまでに定義した通りである)。

【0 5 8 5】

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	分析時間
				カラム T	BPR
1	PDA を備える Shimadzu LC-20AB (Lux Cellulose 2 150×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B:EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 70:30	1	15
				35	1500 psi
2	DAD を備える Agilent 1260 (IE-3 150×4.6 mm I.D., 3 um)	MeOH (0.05% DEA)	100%の MeOH(0.05%DEA) で 20 分間維持	1	20
				25	100 bar
3	Shimadzu LC-20AT (CHIRALPAK AD-3 150×4.6 mm I.D., 5 um)	A: ヘキサン B: EtOH	定組成: A:B = 90:10	1	11
				35	1500 psi
4	PDA を備える Shimadzu LC-20AB (Chiralpak IG-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B: IPA	定組成: A:B = 80:20	1	15
				35	1500 psi
5	Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-09 (CHIRALPAK AD-H 150×4.6 mm I.D., 5 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B: EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 90 : 10	1	15
				35	1500 psi

【 0 5 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 7】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流れ	
				カラム T	BPR
6	PDA を備える Shimadzu LC-20AB (Chiralpak IG-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B: EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 70:30	1	10
				35	1500 psi
7	PDA を備える Shimadzu LC-20AB (Chiralpak IG-3 50×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B: EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 80 : 20	1	10
				35	1500 psi
8	PDA を備える Shimadzu LC-20AD (Chirapak IE 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン(0.1% DEA) B: EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 40:60	1	15
				35	1500 psi
9	PDA を備える Shimadzu LC-20AD (Chirapak ID 100×4.6 mm I.D., 3 um)	A: ヘキサン (0.1%DEA) B: EtOH (0.1% DEA)	定組成: A:B = 60:40	1	10
				35	1500 psi

【0 5 8 7】

薬理学の部

1) メニン／MLLホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）アッセイ

未処理の白色の384ウェルマイクロタイタープレートに、DMSO中40nLの200×試験化合物及びアッセイバッファ（40mMトリス・HCl、pH7.5、50mM NaCl、1mM DTT（ジチオスレイトール）及び0.05% Pluronic F-127）中の4μLの2×テルビウムキレート標識メニン（調製については、下記を参照されたい）を添加した。試験化合物及びテルビウムキレート標識メニンを雰囲気温度で30分間インキュベートした後、アッセイバッファ中の4μL 2X FITC-MBM1ペプチド（FITC-β-アラニン-SARWRFPARPGT-NH₂）（「FITC」はフルオレセインイソチオシアネートを意味する）を加え、マイクロタイタープレートを1000rpmで1分間遠心分離し、アッセイ混合物を雰囲気温度で15分間インキュベートした。アッセイ混合物中に存在するメニン・FITC-MBM1複合体の相対量は、雰囲気温度で、テルビウム／FITCドナー／アクセプターフルオロフォアペアのホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）を、EnVisionマイクロプレートリーダー（例え

ば、337nm／テルビウム em. 490nm／FITC em. 520nm) を用いて測定することにより決定する。蛍光共鳴エネルギー移動の程度 (HTRF 値) は、FITC 及びテルビウムフルオロフォア (F_{em}520nm／F_{em}490nm) の蛍光発光強度の比として表される。結合アッセイにおける試薬の最終濃度は、アッセイバッファ中で200pMテルビウムキレート標識メニン、75nM FITC-MBM1ペプチド及び0.5%DMSOである。試験化合物の用量反応滴定は、通常、10μMで開始する、11ポイントの4倍段階希釈スキームを用いて行う。

【0588】

化合物ポテンシーは、式1に従い、各化合物濃度における阻害%を最初に計算することによって決定した。

阻害% = $\left((HC - LC) - (HTRF_{compound} - LC) \right) / (HC - LC) \times 100$ (式1)

【0589】

ここで、LC及びHCはメニンへの結合に関してFITC-MBM1と競合する化合物の飽和濃度の存在下又は非存在下でのアッセイのHTRF値であり、HTRF_{compound}は、試験化合物の存在下で測定されたHTRF値である。HC及びLC HTRF値は、1プレートあたり少なくとも10複製の平均を表す。各試験化合物について、%阻害値を、試験化合物濃度の対数に対してプロットし、IC₅₀値を、これらのデータを式2に当てはめることにより得た。

%阻害 = $\text{最小値} + (\text{最大値} - \text{最小値}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log [compound]) \times h)})$ (式2)

【0590】

最小値及び最大値がそれぞれ、用量反応曲線の下側及び上側の漸近線である場合、IC₅₀はシグナルの50%阻害をもたらす化合物の濃度であり、hは、ヒル係数である。

【0591】

メニンのテルビウムクリプテート標識の調製：メニン (20mM HEPES (2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸中 a.a. 1-610-6xHis 標識、2.3mg/mL)、80mM NaCl、5mM DTT (ジチオスレイトール)、pH 7.5) を、以下のようにテルビウムクリプテートで標識した。200μgのメニンを1×HEPES バッファへとバッファ交換した。6.67μMのメニンを、8倍モル過剰のNHS (N-ヒドロキシスクシンイミド)-テルビウムクリプテートと共に室温で40分間インキュベートした。溶出バッファ (0.1M HEPES、pH 7+0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)) を含むNAP5カラム上で反応を実施することによって標識化されたタンパク質の半分を遊離標識から精製除去した。残りの半分は0.1Mリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7で溶出した。それぞれに対して400μlの溶出液を回収し、アリコートし、-80℃で冷凍した。テルビウム標識化メニンタンパク質の最終濃度はそれぞれ、HEPES バッファ中で115μg/mL、PBS バッファ中で85μg/mLであった。

【0592】

メニンタンパク質の配列 (配列番号1) :

10

20

30

40

50

【化 1 9 5】

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPELT
FQPSPAPDPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKKVSDV
IWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSEDHAWVVF
GPNGEQTA EVTWHGKGNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSID
LHTDSLELLQLQQLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAK
TYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVEVANDVI
PNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTFVLHV
GWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPK
KPALDKGLGTGQGA VSGPPRKPPGT VAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPVLT FQSEKM
KGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGLHHHHHH

10

【0 5 9 3】

2 a) 増殖アッセイ

メニン／MLLタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤試験化合物の抗増殖効果を、ヒト白血病細胞株において評価した。細胞株MOLM14はMLL転座を有し、それぞれMLL融合タンパク質のMLL-AF9を発現し、のみならず第2の対立遺伝子由来の野生型タンパク質を発現する。NPM1c遺伝子変異を保持するOCIE-AML3細胞も試験した。MLL再構成細胞株（例えばMOLM14）及びNPM1c変異細胞株は、幹細胞様HOXA/MEIS1遺伝子発現特性を示す。一般的な細胞毒性効果を示す化合物を排除するために、KO-52を、2つのMLL（KMT2A）野生型対立遺伝子を含む対照細胞株として使用した。

20

【0 5 9 4】

MOLM14細胞を、10%加熱不活性化ウシ胎児血清（HyClone）、2mM L-グルタミン（Sigma Aldrich）及び50µg/mlゲンタマイシン（Gibco）を補充したRPMI-1640（Sigma Aldrich）中で培養した。KO-52及びOCIE-AML3細胞株を、20%加熱不活性化ウシ胎児血清（HyClone）、2mM L-グルタミン（Sigma Aldrich）及び50µg/mlゲンタマイシン（Gibco）を補充したα-MEM（Sigma Aldrich）中で繁殖させた。培養中、細胞は30～250万細胞/mlに保たれ、継代数は20を超えなかった。

30

【0 5 9 5】

抗増殖効果を評価するために、96ウェル丸底超低接着プレート（Costar、カタログ番号7007）の1ウェルあたり200µlの培地に、200個のMOLM14細胞、200個のOCIE-AML3細胞又は300個のKO-52細胞を播種した。細胞播種数は実験を通して直線的な成長を確実にするために、成長曲線に基づいて選択した。試験化合物を様々な濃度で加え、DMSO含有量を0.3%に正規化した。細胞を37℃及び5%のCO₂で8日間インキュベートした。スフェロイド様増殖を、8日目に画像を取得する生細胞イメージング（Incucyte ZOOM、Essenbio、4×対物レンズ）によってリアルタイムで測定した。スフェロイドサイズの尺度としてのコンフルエンス（%）を、統合分析ツールを用いて決定した。

40

【0 5 9 6】

経時的な試験化合物の効果を決定するために、スフェロイドサイズの尺度としての各ウェルにおけるコンフルエンスを計算した。基準化合物の最高用量のコンフルエンスを、LC（低用量対照）のベースラインとして用い、DMSOで処理した細胞のコンフルエンスを0%細胞毒性（高用量対照、HC）として用いた。

【0 5 9 7】

絶対IC₅₀値を、コンフルエンスの%変化として以下のように計算した。
LC = 低用量対照：例えば1µMの細胞毒性剤スタウロスポリンで処理した細胞又は例えば高濃度の代替的基準化合物で処理した細胞
HC = 高用量対照：平均コンフルエンス（%）（DMSO処理細胞）

50

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

【0598】

GraphPad Prism (バージョン7.00) を用いてIC₅₀を計算した。用量反応式を、可変勾配を有し、最大を100%に固定し、最小を0%に固定する、%効果対Log₁₀化合物濃度のプロットに用いた。

【0599】

2b) MEIS1 mRNA発現アッセイ

化合物を処理した際のMEIS1 mRNA発現を、Quantigene Singleplexアッセイ (Thermo Fisher Scientific) によって検査した。この技法は、対象となる定められた標的配列にハイブリダイズするプローブを用いたmRNA標的の直接定量化を可能にし、シグナルはマルチモードプレートリーダーEnvision (PerkinElmer) を用いて検出される。MOLM14細胞株をこの実験に使用した。化合物の濃度上昇の存在下において、細胞を3,750細胞/ウェルで96ウェルプレートにプレATINGした。化合物と共に48時間インキュベートした後、細胞を溶解バッファ中で溶解し、55℃で45分間インキュベートした。細胞溶解物を、正規化対照としてのヒトMEIS1特異性捕捉プローブ又はヒトRPL28 (リボソームタンパク質L28) 特異性プローブ及びブロッキングプローブと混合した。続いて細胞溶解物をカスタムアッセイハイブリダイゼーションプレート (Thermo Fisher Scientific) に移し、55℃で18~22時間インキュベートした。その後、プレートを洗浄して結合していない材料を除去し、続いてプラインプリファイアー、アンプリファイアー及び標識プローブを順次添加した。マルチモードプレートリーダーEnvisionでシグナル (= 遺伝子計数) を測定した。適切なソフトウェアを使用した用量反応モデリングによってIC₅₀を計算した。全ての非ハウスキーピング遺伝子で、反応は、バックグラウンド及び相対発現に関して較正された計数と等しい。各試料に対して、各試験遺伝子シグナル (バックグラウンド減算) を、正規化遺伝子シグナル (RPL28: バックグラウンド減算) で除算した。試験された試料の正規化値をDMSOで処理された試料の正規化値で除算することによって倍数変化を計算した。各標的遺伝子の倍数変化を、IC₅₀の計算に使用した。

【0600】

10

20

30

40

50

【表 1 2 8】

表 3. 生物学的データ-HTRF アッセイ、増殖アッセイ、及び MEIS1 mRNA 発現アッセイ

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
1	0.13	0.075	0.23	0.17	>15
2	3.31	>2.5	2.22		>15
3	0.10	0.095	0.042	0.31	>15
4	0.095	0.02	0.03	0.39	>15
5	2.26	約 0.99	0.84		>15
6	0.61	0.36	0.48	1.86	>15
7	86.20	>2.5	>3.75		>15
8	0.43	約 0.65	1.02	2.15	>15
9	44.66		>3.75		>15
10	0.18	0.41	0.34	1.68	>15
11	0.11	0.018	0.021	0.21	8.38
12	0.12	0.039	0.036	0.63	8.24
13	0.40	0.077	0.061	0.21	>15
14	0.05	0.0085	0.01	0.069	3.10
15	0.25	0.071	0.10	0.46	3.70
16	1.85	約 0.67	0.37		10.51
17	0.61	0.24	0.30	1.44	6.79
18	0.30	0.15	0.12	0.66	>15
19	0.11	0.033	0.058	0.16	>15
20	4.19	>1	>0.94		>15
21	10.41	>1	>0.94		>15
22	1.79	約 0.76	0.36		12.82
23	0.22	0.15	0.17	0.81	13.82
24	0.97	約 0.84	0.69	2.68	>15
25	10.52	約 1.2	>3.75		>15
26	0.28	0.49	0.27	1.34	>15
27	0.09	0.02	0.021	0.091	6.85

【0 6 0 1】

10

20

30

40

50

【表 1 2 9】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
28	2.75	>1	0.60	1.36	>15
29	2.42	約 2.25	0.97		>15
30	0.067	0.099	0.13	0.47	>15
31	2.28	>1	>0.94		>15
32	0.10	0.088	0.058	0.28	12.9
33	2.84	>1	>0.94		>15
34	0.87	>1	3.84	3.44	>15
35	0.15	0.12	0.20	0.49	>15
36	2.60	>1	>0.94		>15
37	0.12	0.039	0.04	0.43	>15
38	1.16	約 1.1	0.52		>15
39	0.26	0.044	0.027	0.14	>15
40	0.40	0.019	0.019	0.074	9.54
41	0.36	0.024	0.011	0.17	>15
42	15.00				
43	0.55	約 0.24	0.29	1.20	>15
44	46.62	>2.5	>3.75		>15
45	0.37	0.21	0.22	1.25	>15
46	59.70	>2.5	>3.75		>15
47	0.31	0.14	0.22	0.6	10.84
48	70.39	>1	>0.94		>15
69	0.099	0.016	0.02	0.087	7.18
70	0.098	0.017	0.017	0.12	7.75
70a	0.18	0.017	0.011	0.08	
71		0.38	0.56	1.47	12.81
74	0.51	0.26	0.14	1.29	10.57
75	0.21	0.14	0.053	0.41	>15
76	2.56		0.34	2.39	
77	0.51	0.12	0.10	1.32	13.66

【0 6 0 2】

10

20

30

40

50

【表 1 3 0】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
78	3.69	>1	>0.94	12.18	>15
83	0.14	0.092	0.17	0.42	6.24
84	5.90	>1	>0.94	7.17	>15
88	0.083	0.13	0.12	0.81	14
89	3.79				
90	0.16		0.04	0.19	1
94	0.12	0.0082	0.01	0.096	4.75
95	4.98	約 0.62	0.39	1.62	>15
99	0.20	0.026	0.0085	0.082	11.5
100	2.05				
102	0.11	0.033	0.016	0.11	>15
103	2.43	0.42	0.29	1.36	>15
104	0.074	0.015	0.0067	0.15	10.74
112	0.049	0.009	0.0098	0.081	>15
114	0.05	0.022	0.014	0.042	1.69
122	0.065	0.034	0.021	0.15	>15
123	3.98	>1	>0.94	3.55	>15
127	0.089	0.044	0.026	0.14	11.27
128	1.64	約 0.68	0.63	1.99	11.39
132	0.11	0.015	0.033	0.19	10.41
133	2.13	>1	>0.94	3.50	>15
135	0.057	0.016	0.013	0.23	9.69
137	0.18	0.025	0.045	0.16	7.29
140	0.093	0.028	0.11	0.33	5.75
142	0.071	0.051	0.012	0.22	>15
145	0.07	0.021	0.014	0.11	>15
146	0.081	0.44	0.32	1.79	>15
148	0.35	0.06	0.041	0.34	>15
150	0.26	0.013	0.014	0.16	8.70

【0 6 0 3】

10

20

30

40

50

【表 1 3 1】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
152	0.19	0.087	0.037	0.35	>15
154	0.051	0.027	0.022	0.067	>15
157	0.12	0.022	0.021	0.083	13.80
159	0.10	約 0.017	0.01	0.012	6.30
161	0.23	0.041	0.016	0.055	>15
162	0.096	約 0.019	0.013	0.026	>15
163	0.089	0.02	0.018	0.12	>15
165	0.06	0.023	0.03	0.099	>15
167	0.16	0.018	0.017	0.065	>15
168	0.10	0.074	0.049	0.37	>15
170	0.10	0.037	0.025	0.041	>15
172	0.13	0.013	0.023	0.038	13.4
176	0.13	0.017	0.038	0.12	>15
177	0.062	0.0073	0.024	0.064	>15
179	0.13	0.027	0.033	0.059	>15
181	0.079	0.017	0.023	0.044	14.02
184	約 0.36	0.11	0.23	0.19	3.00
185	0.20	0.044	0.079	0.061	1.7
188	0.43	0.034	0.055	0.34	>15
189	0.22	0.019	0.03	0.19	>15
191	0.28	0.22	0.28	0.56	>15
193	約 0.26	0.12	0.17	0.29	>15
195	約 0.4	0.056	0.07	0.058	>15
197	0.30	0.036	0.045	0.036	>15
199	0.13	約 0.26	0.46	1.91	>15
201	0.13	0.052	0.04	0.065	>15
203	0.30	0.042	0.038	0.075	>15
205	0.21	0.035	0.029	0.043	>15
209	0.27	0.13	0.27	0.24	>15

【0 6 0 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
210	5.57	>1	>0.94	4.63	
211	0.35	0.11	0.15	0.097	>15
212	9.45				
214	0.49	0.14	0.12	0.38	>15
215	88.84	>1	1.49	9.24	
219	0.27	約 0.23	0.13	0.43	>15
223	0.40	0.20	0.18	0.99	>15
225	8.31	>1	>0.94	7.09	
227	0.15	0.076	0.046	0.13	>15
229	0.37	0.36	0.32	0.87	>15
230	約 0.88	約 0.94	>0.94	1.16	>15
231	1.77	約 0.56	0.79	1.80	
233	0.058	0.019	0.026	0.15	5.03
240	12.31				
241	1.36	0.28	0.18	1.12	
242	0.26	0.23	0.17	1.07	>15
243	7.39				
245	0.26	0.14	0.073	0.43	>15
246	0.063	0.18	0.06	0.38	>15
250	0.18	0.091	0.22	0.41	7.05
251	0.18	0.019	0.052	0.13	3.90
252	0.065	0.053	0.032	0.64	7.26
254	4.16		0.59	4.69	>15
256	0.15	0.13	0.084	0.36	>15
258	0.33	0.026	0.027	0.74	5.44
259	0.16	0.065	0.046	0.25	>15
265	0.29		0.028	0.061	
266	0.92	0.039	0.029	0.049	>15
268	0.29	0.34	0.20	0.53	>15

【0 6 0 5】

10

20

30

40

50

【表 1 3 3】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
270	0.54	0.22	0.14	0.48	>15
271	0.27	0.1	0.065	0.16	>15
272	0.58	0.17	0.13	0.44	>15
273	0.21	約 0.39	0.39	0.83	>15
274	0.38	0.23	0.20	0.64	>15
275	0.66	0.1	0.078	0.33	>15
276	0.50	0.39	0.24	1.61	>15
278	0.068	>1	>0.94	3.21	>15
280	0.20	1.07	0.69	0.92	>15
281	0.24	0.038	0.048	0.09	>15
283	0.054	0.01	0.014	0.046	>15
284	約 0.36	0.05	0.023	0.073	>15
285	1.02	0.27	0.16	0.13	>15
286		0.096	0.076	0.29	22.94
300	0.066	0.029	0.036	0.071	>15
302	0.26	0.16	0.097	0.77	
311	1.01	約 0.63	0.51	2.88	>15
313	1.99	約 0.26			
314	1.53	0.16	0.30		
315	0.51	約 0.33	0.29	1.09	>15
323	0.49	0.062	0.11	0.17	13.39
324	18.4				
325	約 0.16	0.015	0.016	0.19	>15
326	18.51				
334	0.079	0.011	0.012	0.13	>15
335	5.49				
336	0.21	0.061	0.07	0.87	>15
337	4.57	>1			
342	0.17	0.078	0.01	0.025	0.023

【0 6 0 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 4】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
343	約 3.93	0.53			
346	0.058	0.033	0.036	0.13	>15
347	12.02	>1	>0.94	4.98	
352	0.077	0.13	0.018	0.15	>15
353	4.19				
356	0.053	約 0.0082	0.007	0.046	>15
357	7.77				
365	0.097	0.01	0.011	0.037	>15
366	0.088	0.02	0.017	0.076	>15
369	1.82	約 0.36	0.42		
370	5.42				
377	15.41				
378	27.28				
379	14.21				
380	40.55				
382	0.41	0.15	0.14	0.40	11.82
386	約 0.59	0.061	0.16	0.81	9.6
387	9.52				
391	0.90	0.16	0.49	2.10	>15
392	10.34				
394	0.23	0.049	0.11	0.33	>15
395	0.20	0.14	0.056	0.28	
396	0.08	0.017	0.023	0.14	8.51
397	0.08	0.018	0.015	0.027	>15
398	0.24	0.043	0.064	0.22	>15
402	0.067	0.018	0.007	0.04	
406	0.033	0.13	0.22	0.49	
407	0.086	0.38			
409	0.12	約 0.44	0.64	1.85	

【0 6 0 7】

10

20

30

40

50

【表 135】

化合物番号	HTRF-30 分 インキュ ベーション IC ₅₀ (nM)	MEIS1 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime MOLM14 IC ₅₀ (μM)	OCI- AML3 IC ₅₀ (μM)	スフェロイドアッセイ _OneTime KO-52 IC ₅₀ (μM)
410	0.12	0.12	0.16	0.38	
411	0.33	0.11	0.21	0.68	
413	0.051	約 0.59	0.72	1.49	
415	0.084				
416	約 0.035	0.049			

10

【0608】

3) マウスPK (インビボT1/2及び経口バイオアベイラビリティ)

絶食させた雄CD-1マウス(6~8週齢)中において、20%(w:v o l)HP-β-CD溶液又は発熱性物質非含有水中で配合された被験物質の単回静脈内(IV、0.5又は1.0mg/kgを2.5ml/kgで投与)又は経口(PO、5mg/kgを10ml溶液/kgで投与)投薬後に、インビボ薬物動態(PK)を評価した。

【0609】

所望の時点で、抗凝固剤としてEDTAを用いた連続キャピラリーマイクロサンプリング(約0.03ml)を介して背側中足静脈から血漿及び/又は全血試料を採取した。血漿及び血液試料中の化合物濃度を、適格なLC-MS/MS法を用いて分析した。薬物動態パラメータのコンピュータ解析は、WinNonlin(PhoenixTM、バージョン6.1)又は類似のソフトウェアを用いて実施した(結果については、表4を参照されたい)。

20

【0610】

4) ヒト/マウス肝臓ミクロソームにおける代謝安定性

実験手順

本研究の目的は、ヒト及びマウス肝臓ミクロソーム中の試験化合物のインビトロ代謝安定性を測定し、代謝回転速度の定量的情報を提供すること(即ち試験の見かけ固有クリアランスの決定)である。

30

【0611】

試験品目を、DMSO中10mMの原料濃度で調製した。代謝回転を決定するために、2μLの試験化合物又は陽性対照化合物の10mM DMSO原液を198μLのアセトニトリル(100μM最終濃度)に添加することによって最終使用溶液を調製した。

【0612】

インキュベーションは以下のように実施した。最初に肝臓ミクロソームを氷上で解凍し、pH7.4の100mM PBS(リン酸緩衝生理食塩水)中に肝臓ミクロソームを含有するマスター溶液を調製する。次に、肝臓ミクロソーム溶液をインキュベーションプレートに添加し、10mM NADPH(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸)(MW:833.4g/mol、Roche Diagnostics GmbH(Germany)、リン酸バッファ(100mmol/L、pH7.4)に溶解)を添加した。混合物を10秒間混合し、37℃のインキュベーションプレート内で10分間予熱した。代謝反応は、5μLの試験化合物又は陽性対照化合物の100μM使用溶液をインキュベーションプレートに添加することから開始した(最終試験品目濃度=1μM)。反応最終混合物は、pH7.4で100mMのPBS中に1mMのNADPH、0.5mg/mLのミクロソームタンパク質及び1μMの試験化合物又は陽性対照化合物を含有するべきである。インキュベーション混合物中の有機溶媒の割合は1%であり、DMSOが≤0.02%である。

40

50

【0613】

選択された時点で50 µLのインキュベート混合物を200 µLの冷メタノールを含有するクエンチプレートに移すことによって反応をクエンチした。全ての時点におけるサンプリングの後で、クエンチプレートを4000 rpmで40分間遠心分離してタンパク質を沈殿させた。合計で90 µLの上清を分析プレートに移し、LC/MS/MS分析のために超高純度H₂O水を各ウェルに添加する。全てのインキュベーション及び分析は二重に実施した。

【0614】

データ分析

全ての計算は、Microsoft Excelを使用して実行された。インキュベーション時間曲線に対する親薬物の残留率の自然対数の線形回帰によって勾配値kを決定した。

10

【0615】

インビトロ半減期（インビトロ $t_{1/2}$ ）は勾配値から決定した。

インビトロ $t_{1/2} = - (0.693 / k)$

【0616】

インビトロ $t_{1/2}$ （単位：分）からインビトロ固有クリアランス（インビトロ CL_{int} 、単位：µL/分/タンパク質mg）への変換は、以下の方程式を使用して行った。

【数1】

$$\text{インビトロ } Cl_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{インキュベーションの体積 } (\mu L)}{\text{タンパク質の量 } (mg)} \right)$$

20

結果については、表4を参照されたい。

【0617】

30

40

50

【表 1 3 6】

表 4: マウス PK 及び代謝安定性(「NA」は分析せずを意味する)

実施例 番号	配合剤	インビボ T1/2 (IV) (h)	バイオアベイ ラビリティ (PO) (%)	ヒト LM Clint ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$)	マウス LM Clint ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$)
27	HP- β -CD	6.7	17	19	<7.5
70	発熱性物質 非含有水	9.0	34	19	<7.5
346	HP- β -CD	5.2	5.1	11	<7.5
102	HP- β -CD	11	9.7	NA	NA
396		NA	NA	22	<7.5
104	HP- β -CD	8.7	6.1	19	<7.5
114	HP- β -CD	9.5	8.7	26	15
1	HP- β -CD	15	<1	<7.5	21
112	HP- β -CD	6.2	4.0	17	<7.5
245	HP- β -CD	7.0	<1	18	<7.5
37	HP- β -CD	>12	<1	<7.5	<7.5
6	HP- β -CD	NA	NA	35	28
45	HP- β -CD	NA	NA	43	110
13	HP- β -CD	NA	NA	75	44
47	HP- β -CD	NA	NA	38	47
83	HP- β -CD	NA	NA	539	>1000
161	HP- β -CD	NA	NA	70	55
214	HP- β -CD	NA	NA	44	80
99	HP- β -CD	NA	NA	27	13
397	HP- β -CD	NA	NA	14	<7.5
11	HP- β -CD	NA	NA	14	<7.5

【0 6 1 8】

5) MOLM-14又はOCI-AML3細胞の皮下(s.c.又はS.C.)異種移植片における薬力学(PD)活性のためのプロトコル

試験剤及び対照

化合物70を、20%ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン(HP- β -CD)中で配合し、20gの動物に対して1用量あたり0.2mLの合計容量(10mL/kg)に達するように調製した。用量は、個々の体重に基づいて毎日調整した。化合物70の使用原料を各研究に対して週1回調製し、室温で貯蔵した。化合物70を毎日経口(PO)投与した。

【0 6 1 9】

アッセイ

化合物のインビボ薬力学(PD)活性を、MOLM14細胞又はOCI-AML3の皮下(SC)異種移植片中で評価した。MOLM14又はOCI-AML3腫瘍を有するヌードNMR1マウス(CrL:NMR1-Foxn1nu/-)を、1日3回のビヒクル又は化合物の用量で治療した。血漿試料を2日目の用量から23時間後、最終用量後0.5時間及び最終用量後16時間で回収し、腫瘍試料を最終用量後16時間で回収した。複数のメニン-MLL標的遺伝子(例えばMEIS1、MEF2C、FLT3)の発現に対する化合物の効果を調べるために、Quantigene Plex技法(ThermoFisher Scientific)を用いた。冷凍した腫瘍を均質化し、溶解バッファ中の個々の溶解マトリックス管に移し、55℃で30分間インキュベートした。細胞溶解物を標的特異性捕捉プローブ、Luminexビーズ及びブロッキングプローブと混合

し、カスタムアッセイハイブリダイゼーションプレート（Thermo Fisher Scientific）に移し、54℃で18～22時間インキュベートした。その後、プレートを磁気分離プレートに移し、洗浄して結合していない材料をビーズから除去し、続いてプリアンプリファイアー、アンプリファイアー及び標識プローブを順次ハイブリダイズさせ、その後ストレプトアビジン-フィコエリトリン結合を行った。ビーズからのシグナルを、Luminex FlexMap 3次元計器で測定した。全ての非ハウスキーピング遺伝子で、反応は、バックグラウンド及び相対発現に対して較正された計数と等しい。各試料に対して、各試験遺伝子シグナル（バックグラウンド減算）を、正規化遺伝子シグナル（RPL19、RPL28、ATP6V1A：バックグラウンド減算）で除算した。試験された試料の正規化値をDMSOで処理された試料の正規化値で除算することによって倍数変化を計算した。

【0620】

【表137】

表 5: MOLM14 SC モデルから選択された遺伝子の発現レベル(ビヒクルと比較した%)
(平均値及び標準偏差)。

化合物 70 (mg/kg)	MEIS1	FLT3	MEF2C
0	101.30 ± 15.06	104.80 ± 10.07	103.50 ± 11.02
3	83.49 ± 25.48	78.67 ± 20.74	85.50 ± 22.77
10	62.84 ± 4.06	74.91 ± 8.97	68.04 ± 14.43
30	23.16 ± 2.75	52.61 ± 4.51	27.83 ± 2.17
50	14.40 ± 3.39	36.14 ± 3.50	18.75 ± 2.38
100	10.97 ± 3.21	35.82 ± 1.10	14.18 ± 1.56

【0621】

【表138】

表 6: OCI-AML3 SC モデルから選択された遺伝子の発現レベル(ビヒクルと比較した%)
(平均値及び標準偏差)。

化合物 70 (mg/kg)	MEIS1
0	100.30 ± 8.53
3	87.90 ± 39.75
10	48.81 ± 15.30
30	32.66 ± 3.71
50	23.83 ± 1.34
100	16.76 ± 1.92

【0622】

6) MOLM-14 皮下モデルにおける効力研究

試験剤及び対照

化合物70を、20%ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン（HP-β-CD）中で配合し、20gの動物に対して1用量あたり0.2mLの合計容量（10mL/kg）に達するように調製した。用量は、個々の体重に基づいて毎日調整した。化合物70の使

用原料を各研究に対して週 1 回調製し、25℃で貯蔵した。

【0623】

動物

メスNMRIヌードマウス（MOLM-14 SC）を、これらが約6～8週齢であり、且つ体重が約25gであるときに使用した。全ての動物は、実験での使用前に最低でも7日間、順応して輸送に関連するストレスから回復することができた。加圧滅菌水及び放射線照射済み食品を不断供給し、動物を12時間の明暗サイクルに維持した。ケージ、敷料及び採水器は、使用前に加圧滅菌し、週1回交換した。

【0624】

【表139】

10

組織培養及び細胞注入試薬

DPBS(ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水)
加熱不活性化ウシ胎児血清
RPMI 1640 培地
L-グルタミン
ゲンタマイシン
T175 培養フラスコ
ローラーボトル

20

【0625】

腫瘍モデル及び細胞培養法

ヒトAML細胞MOLM-14を、指示された完全培地（RPMI 1640 + 10% HIFBS + 2mM L-グルタミン + 50 µg/ml ゲンタマイシン）中、37℃、5% CO₂ で培養した。細胞を対数増殖中に採取し、無血清培地中の冷（4℃）ロズウェルパーク記念研究所（RPMI）1640に再懸濁した。

【0626】

各マウスの右脇腹に、1ccシリンジ及び27ゲージ針を用いて、総容積0.2mLの50%マトリゲル中 5×10^6 個のMOLM-14細胞を投与した。

30

【0627】

研究設計

化合物70を毎日経口（PO）投与した。

【0628】

0日目は、腫瘍細胞の移植及び研究開始の日である。

【0629】

腫瘍移植後16日目に、SC MOLM-14腫瘍を有するマウスを無作為抽出し、腫瘍容積に基づいて治療群に割り当てた（平均約130mm³；n = 10/群）。同じ日にビヒクル又は化合物70（30及び100mg/kg）での処理を開始し、21日間にわたって毎日経口投薬した。最後の用量から1、2、4、8及び23時間後に、PK（薬物動態）分析のために血漿を回収した（n = 4～5/群/時点）。

40

【0630】

動物の監視

研究全体を通して、週に2～3回以上、各動物のSC腫瘍容積を測定した。

【0631】

計算

腫瘍容積は以下の式を用いて計算した。腫瘍容積（mm³）= $(D \times d^2 / 2)$ ；式中、「D」は、キャリパー測定によって決定した腫瘍のより大きい直径を表し、「d」は、より小さい直径を表す。腫瘍容積のデータは、平均腫瘍容積 ± SEMとしてグラフ化し

50

た。

【0632】

% ΔTGI は、治療群及び対照群の平均腫瘍量の差として定義され、 $\% \Delta TGI = \left(\frac{(TV_c - TV_{c0}) - (TV_t - TV_{t0})}{(TV_c - TV_{c0})} \right) \times 100$ として計算され、式中、「 TV_c 」は所与の対照群の平均腫瘍量であり、「 TV_{c0} 」は所与の対照群の平均初期腫瘍量であり、「 TV_t 」は治療群の平均腫瘍量であり、「 TV_{t0} 」は治療群の平均初期腫瘍量である。 $\%TGI$ は、治療群及び対照群の平均腫瘍容積間の差として定義され、 $\%TGI = \left(\frac{(TV_c - TV_t)}{TV_c} \right) \times 100$ として計算され、式中、「 TV_c 」は対照群の平均腫瘍容積であり、「 TV_t 」は治療群の平均腫瘍容積である。米国国立癌研究所の基準によって決定して、 $\geq 60\%TGI$ は、生物学的に有意であると考えられる。

10

【0633】

対照群とは無関係にベースラインと比較した腫瘍容積の治療に関連する減少を反映して定量化される%腫瘍退縮(TR)は、 $\%TR = (1 - \text{平均}(TV_{ti} / TV_{t0i})) \times 100$ として計算し、式中、「 TV_{ti} 」は、治療群中の個々の動物の腫瘍量であり、「 TV_{t0i} 」は動物の初期腫瘍量である。

【0634】

データ分析

腫瘍容積は、Prismソフトウェア(GraphPadバージョン7又は8)を用いてグラフ化した。各群でマウスの2/3以上が残存した研究の最終日に、大半の研究の統計的有意性を、HP β CDビヒクルで治療した対照と比較した化合物70で治療した群に関して評価した。群間の差異は、 $p \leq 0.05$ である場合に有意であると見なした。

20

【0635】

Rソフトウェアのバージョン3.4.2の線形混合効果(LME)分析を用いて(Janssenが社内開発したShinyアプリケーションのバージョン4.0を用いて)、治療及び時間は固定効果とし、動物を変量効果として、動物の腫瘍容積の統計的有意性を計算した。個々の縦応答の軌道が線形でない場合、対数変換を実施した。

【0636】

このモデルから導出した情報を用いて、腫瘍容積と対照群の腫瘍容積との又は全ての治療群間でのペアの治療比較を行った。

30

【0637】

図1に結果がある。

【0638】

7) Ca^{2+} 蛍光アッセイを用いたヒト多能性幹細胞由来心筋細胞(hSC-CM)の同期拍動における試験化合物の心臓電気生理学的効果(CTCMヒト)

プロトコル

化合物を96ウェルプレートで試験した。Cor. 4U(登録商標)-Cardiomyocytes又はiCell(登録商標)Cardiomyocytes 2上で、化合物を0.1 μ M、0.2 μ M、0.5 μ M、1 μ M、2.5 μ M及び5 μ Mで試験した(1用量あたり $n=4$)。代わりに、主にiCell(登録商標)Cardiomyocytes 2上で、化合物を0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M、10 μ M及び30 μ Mで試験した(1用量あたり $n=4$)。

40

陽性及び陰性対照

ドフェチリド 3 nM

イソプロテレノール 100 nM

ニモジピン 100~300 nM

セチリジン 3 μ M。

ビヒクル対照:

ジメチルスルホキシド(DMSO)。DMSO又はその溶媒中の化合物の溶液(最終濃度0.1% DMSO; $n=8$)。

50

【0639】

被験物質及び対照の調製

試験化合物を、所望の濃度の1000倍でDMSOに溶解した。試験化合物並びに陽性及び陰性対照を最終濃度の1000倍で含有する化合物の「母プレート」を製造した。実験当日、これらの原液を、10mM HEPES (Gibco) を補充したTyrode (Sigma) で所望の濃度の2倍に希釈した(丸底化合物プレート中で)。試験溶液及びビヒクル対照の最終DMSO濃度は0.1%であった。

【0640】

細胞

hSC-CM (Cor. 4U (登録商標) Cardiomyocytes) をCDI (Ncardia (Germany)) から入手した。細胞供給者の指示に従い、フィブロネクチンでコーティングした96ウェルプレートに単一層を形成するのに適した密度で細胞をプリプレティング及び播種し、ステージインキュベーター内の培養液中に保持した(37℃、5%CO₂)。

【0641】

iCell (登録商標) Cardiomyocytes 2と称する第2株hSC由来の心筋細胞を、FUJIFILM Cellular Dynamics (USA) から購入した。生きており拍動するhiPSC由来心筋細胞の単一層を有するためにプレートに細胞をプレティングしてから5~7日後に、試験薬物の実験を行う。96ウェルプレート中の拍動する単一層は、通常、3つの96ウェルプレートにプレティングされる(5万/ウェル) 2つのバイアルの冷凍iCell (登録商標) Cardiomyocytes 2 (500万細胞/バイアル) から取られる。

【0642】

実験の開始前

実験開始の少なくとも1時間前に、正常な細胞培地を、カルシウム色素を含むTyrode溶液と交換する(下記を参照されたい)。

【0643】

10mM HEPESを補充した11mlのTyrodeにCal520色素(AAT Bioquest) を溶解し、37℃に昇温させてから細胞を添加した。

【0644】

各ウェルから35µlの細胞培養培地を除去し、35µlの予熱したCal520色素溶液と交換し、細胞プレートを37℃/5%CO₂で45分間インキュベートした。細胞を37℃で5分間インキュベートした。

【0645】

実験

Cal520 (商標) (AAT Bioquest) カルシウム蛍光色素シグナル伝達を用いて自発的電気活性を記録する。この色素は、ウェル全体にわたる総細胞内カルシウム活性を統合する。1瓶のCal520色素(50µg, MW: 1103/モル) を、0.9mMの原液としての50µlのDMSOで溶解する。50µlの色素の原液を10mlのTyrodes溶液に添加して、色素の濃度を4.5µMにした。続いて、35µlのこの色素溶液を各ウェルに添加して、最終色素濃度を1.58µMにした。このCTCMヒトアッセイに対する現行の色素プロトコルは最近になって確立された(Ivan Kopljar et al, Journal of Pharmacological and toxicological methods 2018. 91: 80-86; Lu et al., Tox Sci 2019. 170 (2): 345-356)。

【0646】

Functional Drug Screen System (FDSS/µCell; Hamamatsu, Japan) を用いて蛍光シグナル(Ca²⁺過渡の形態) を測定し、続いて適切なソフトウェア、例えばNotocordを用いて記録をオフラインで分析した。

10

20

30

40

50

【0647】

試運転のために細胞プレートにFDSS/ μ Cellに搭載し、 Ca^{2+} の過渡を4分間測定して、各ウェルの心筋細胞の同期拍動を点検した。96ウェル全てを同時に測定した（サンプリング間隔：0.06秒、短曝露時間：10ミリ秒；励起波長480nm；放射波長540nm；FDSS/ μ Cell 37℃に昇温）。全てが同期した拍動を示したときに、96ウェルプレートを繰り返して3回測定した（ベースラインにおける全ての96ウェル中の同期拍動を検証するために、所定の基準を満たさなかったウェルは研究から除外し、化合物で治療しなかった）。

T = 0：制御周期（-5~-1分）+化合物添加、3分間続ける。

T = 30：化合物の添加後29~34分間測定。

10

【0648】

化合物添加工程中、100 μ lのそれぞれの二倍濃縮した試験溶液を各ウェルに同時にピペット分注した。

【0649】

データを、適切なソフトウェア、例えばNotocord-Hem（バージョン4.3）を用いてオフラインで分析した。

【0650】

以下の Ca^{2+} 過渡の形態のパラメータを測定した。

- 拍動速度（BR）、
- Ca^{2+} 過渡の振幅（Amp）、
- CTD₉₀：90%における Ca^{2+} 過渡の持続時間（初期ベース値の90%に達するまでの時間）。

20

【0651】

実験期間中の様々な「不整脈様」活性の存在にも留意した。これには、以下が含まれる。

- ・「早期後脱分極様」（EAD様）事象（「過渡の初期ピークに続く過渡波形の追加の小ピーク」として定義される）、
- ・「心室性頻拍様」（VT様）事象（非常に速い拍動速度として定義される）、又は
- ・「心室細動様」（VF様）事象（不規則性及び測定不可能な過渡電位を伴う小振幅の高速な Ca^{2+} 波形として定義される）、
- ・細胞の「拍動中断」（ Ca^{2+} 過渡が観測されない）。

30

【0652】

化合物に誘導されたカルシウム過渡シグナルの変化がソフトウェアによって分析できない場合、これらのシグナルをBQL（品質分析レベル未満）と特定する。

【0653】

データ分析

FDSS- μ Cellから測定されたデータを、オフライン分析のためにコピーし、更なる分析のためにSPEC-IE（本発明者らの運用管理システム）で分析してアップロードした。化合物を投与する前後の変数の値を収集してExcelワークブックに転送した。

【0654】

全ての値（実際の単位及びベースライン値からのパーセント変化）は中央値（最小及び最大）として表す。ウィルコクソン・マン・ホイットニー検定を用いて、化合物群で観察された変化に対応するベースライン値（実際の単位での）を、溶媒対照群のそれと比較した。多重度を調節するためのボンフェローニ補正を用いた両側検定を実施した。それぞれ溶媒群と比較した10の治療群が存在するため、0.05/10（0.005）の α レベルが、溶媒群との統計的有意差を反映するものと見なされた。全ての統計的分析は、適切なソフトウェア、例えばRソフトウェアのバージョン3.5.2を用いて行った。

40

【0655】

プレート中のhiPSC-CMの品質管理：

プレートが以下の基準を満たさなかった場合には不合格とした。

50

- － 安定した規則的拍動
- － 振幅＞５００相対単位
- － １分間あたり２５～８０拍動の拍動速度
- － ３００～８００ミリ秒のＣＴＤ₉₀。

【０６５６】

本研究では、プレート中のh i P S C－CMは上記の基準を満たした。

【０６５７】

不整脈又は拍動中断の発生率と組み合わせたこれらのパラメータを用いて、加重点数法を用いた潜在的危険性レベルを計算した（K o p l j a r e t a l . , S t e m C e l l R e p o r t s 2018. 11, 1365－1377に基づく）。この危険性スコアは、ＣＴＤ₉₀に変化における許容差（ＴＩ）、拍動速度及び振幅（ΔΔ％）並びに拍動停止及び早期後脱分極（ＥＡＤ）の発生率に基づいて加重点数を加算することによって濃度ごとに計算する。結果として、各濃度に対して４つの異なる危険性レベルのうちの１つが生成させることになる。これは、３０分間化合物と共にインキュベートされた後に行われる。危険性レベルは以下の通りである。

危険性なし：ビヒクルの効果レベル又は小さい非該当変化の範囲内。

低い危険性：該当する効果であるが、潜在的に低い心臓易罹病性リスク。

高い危険性：比較的高い心臓易罹病性リスク。

非常に高い危険性：不整脈様の事象（ＥＡＤ）に起因する非常に高いリスク。

【０６５８】

「危険性スコア」の結果は、遊離薬物等価物における潜在的な急性薬物誘発性心臓効果の識別を提供する（血漿タンパク質がウェルに添加されていないため）。危険性識別の評価は、ＣＴＣＭ＿Ｓｃoring＿version 1と称される「加點参考書」を用いて行い（K o p l j a r e t a l . , S t e m C e l l R e p o r t s 2018. 11: 1365－1377）、レベルは以下のカラースキームに基づいて示される。

【０６５９】

【表１４０】

色	危険有害性物質リガンド
緑	懸念なし
黄色	低い懸念
赤	高い懸念
黒	不整脈イベントに起因する非常に高い懸念

【０６６０】

様々な色において、且つ関連する表において上記で列挙されるH i P S c－CMで測定されたCa²⁺過渡アッセイ上の危険性スコア重大度に基づく試験化合物の等級付け。

【０６６１】

結果

細胞株としてi C e l l（登録商標）C a r d i o m y o c y t e s 2を用いる場合陽性及び陰性対照：

陽性及び陰性対照の全てが本アッセイで予期される薬理学的効果を有した。

【０６６２】

化合物：

【０６６３】

10

20

30

40

50

【表 1 4 1】

化合物	0.1μM における色	0.2μM における色	0.5μM における色	1μM における色	2.5μM における色	5μM における色
70	緑	緑	緑	緑	緑	緑
246	緑	緑	緑	緑	緑	緑

化合物	0.1μM における色	0.3μM における色	1μM における色	3μM における色	10μM における色	30μM における色
70a	緑	緑	緑	緑	緑	黄色
398	緑	緑	緑	緑	緑	緑
11	緑	緑	緑	緑	緑	緑
286	緑	緑	緑	緑	緑	緑

10

20

【0 6 6 4】

化合物 70a の場合：30mpk (mg/kg) のマウス異種移植片モデルにおける有効用量を用いて、CTCM ヒト濃度対遊離 Cmax は以下のように推定する。

マージン CTCM ヒト 10 μM 対遊離 Cmax > 16 (マウス、ヒト)

マージン CTCM ヒト 30 μM 対遊離 Cmax > 45 (マウス、ヒト)

【0 6 6 5】

細胞株として Cor. 4U (登録商標) - Cardiomyocytes を用いる場合。

【0 6 6 6】

【表 1 4 2】

化合物	0.1μM における色	0.2μM における色	0.5μM における色	1μM における色	2.5μM における色	5μM における色
37	緑	緑	緑	緑	緑	緑
19	緑	緑	緑	緑	緑	緑

30

【0 6 6 7】

8) hERG トランスフェクト細胞株における膜カリウム電流 I_{Kr} に対する効果
プロトコル 1：

略称の一覧

略称

CHO チャイニーズハムスター卵巣細胞株

DMSO ジメチルスルホキシド

hERG ヒトエーテルアゴゴー関連遺伝子

I_{Kr} 急速活性化遅延整流 K^+ 電流。

【0 6 6 8】

方法

40

50

実験は、hERGカリウムチャネルを安定的に発現するCHO細胞を用いて実施した。細胞を、10%の加熱不活性化ウシ胎児血清、ハイグロマイシンB（100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）及びジェネテシン（100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を補充したハムF-12培地中の培養フラスコ中、37℃及び5%CO₂で成長させた。自動パッチクランプシステムQPatch（Sophion）で使用するために、細胞を採取して単細胞の細胞懸濁液を得た。

【0669】

溶液：浴溶液は（mM単位で）145のNaCl、4のKCl、10のグルコース、10のHEPES（（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）、2のCaCl₂及び1のMgCl₂を含んだ（NaOHを用いてpH7.4）。ピペット溶液は（mM単位で）120のKCl、10のEGTA（エチレングリコールビス（2-アミノエチルエーテル）-N,N,N',N'-四酢酸）、10のHEPES、5.374のCaCl₂及び1.75のMgCl₂を含んだ（KOHを用いてpH7.2）。

【0670】

パッチクランプ実験を電圧クランプモードで実施し、QPatchシステム（Sophion）を用いた自動パッチクランプアッセイで全細胞の電流を記録した。電流信号を増幅してデジタル化し、QPatchアッセイソフトウェアを使用して保存及び分析した。

【0671】

保持電位は-80mVであった。hERG電流（K⁺選択的外向き電流）を、+60mVに2秒間脱分極した後の-40mVの最大テール電流として決定した。パルスサイクル速度は15秒であった。-40mVまでの短パルス（90ミリ秒）が、テール電流振幅を計算するためのベースライン工程としての役割を果たした。全細胞の構成及び安定期間を確立した後、溶媒対照（0.3%DMSO）を5分間適用し、続いて試験物質を4つの漸増濃度（ $3 \times 10^{-7}\text{M}$ 、 $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 、 10^{-5}M 及び $3 \times 10^{-5}\text{M}$ ）で適用した。試験物質の各濃度は2回適用した。5分後に、各濃度の効果を3つの連続した電圧パルスの平均電流として決定した。ブロックの程度を決定するために、残余電流をビヒクル前処置と比較した。

【0672】

濃度／反応の関係は、個々のデータ点に適合する非線形最小二乗によって計算した。半分最大阻害濃度（IC₅₀）はフィッティングルーチンによって計算した。

【0673】

プロトコル2：
細胞

化合物、ビヒクル対照及び陽性対照を、hERGトランスフェクトHEK293細胞上で試験した。hERGを安定にトランスフェクションさせたヒト胚腎臓細胞株（HEK293）（Zhou Z et al. Biophysical Journal 1998. 74, 230-241; McDonald T. V. et al, Nature 1997. 388, 289-292）を用いた（University of Wisconsin, Madison, USA）。T175フラスコを用いて5mlのL-グルタミン-ペニシリン-ストレプトマイシン（Sigma）、50mlのウシ胎児血清（Bio-Whittaker）、5mlの非必須アミノ酸100×（Gibco）、5mlのピルビン酸ナトリウム100mM（Gibco）及び4mlのジェネテシン50mg/ml（Gibco）を補充した（示される量は500mlのMEMに添加した）MEM（最小必須培地、Gibco）中で細胞を培養し続けた。細胞を、5%CO₂雰囲気中（空气中）、37℃でインキュベートした。

【0674】

アッセイのための細胞採取

解離試薬としてaccuMAX（商標）（Sigma）を用いて、細胞を下記の通り採取した。続いて、細胞を、33%DMEM/F12（ダルベッコ改変イーグル培地／栄養素混合物F-12（Sigma））培地／67%細胞外生理溶液の混合物に再懸濁させた。

【0675】

10

20

30

40

50

2 mMのEDTA（エチレンジアミン四酢酸）（Sigma）を含有する約5～10 mLのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）（Gibco（商標））で、フラスコを2回慎重に洗浄した。約3 mLのaccumax（商標）（細胞分離溶液）を用いて解離させ、37℃で約5～10分間インキュベートした。低温の外部生理溶液（2～5 mL）を添加し、フラスコを約4℃で5～10分間インキュベートする。続いて、5 mLのピペットを用いて各フラスコ中の細胞懸濁液を穏やかに解離させる。細胞懸濁液を、低結合性ペトリ皿（直径約10 mm）に移した。各フラスコを、追加の約5 mLの低温外部生理溶液で洗浄し、この溶液もペトリ皿に添加した。続いてペトリ皿を約4℃で更に5～10分間インキュベートした。ペトリ皿中の細胞懸濁液をもう1回穏やかに解離させた後、細胞を、16℃で、200 rpmの軌道振とう器上に保持したリザーバに移した。実験を行う前に、細胞を約20分間回復させた。

10

【0676】

化合物

化合物の10 mM溶液を使用し、384ウェルプレートにプレーティングした。自動液体取扱（Biomek FXP；最終DMSO濃度：0.03～0.3%）を用いて、原液のアリコート記録溶液で希釈した（第3節を参照されたい）。スクリーニング濃度の標準範囲（1 μM～30 μMの範囲）を用いた。

【0677】

アッセイの感度を評価するために陽性対照（E-4031）を各実施に含めた。

【0678】

20

実験に使用した外部及び細胞内溶液

下記の表に、細胞内及び外部バッファ溶液の組成を[mM]単位で示す（「NMDG」はN-メチル-D-グルカミンを意味する）。

【0679】

【表143】

細胞内溶液		細胞外生理溶液/ チップ充填溶液		シール エンハンサー溶液		記録溶液	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	グルコース	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	CaCl ₂	10	CaCl ₂	2
EGTA	10	CaCl ₂	2	MgCl ₂	1	MgCl ₂	1
		MgCl ₂	1	グルコース	5	グルコース	5
				HEPES	10	HEPES	10
pH 7.2 (KOH)		pH 7.4 (NaOH)		pH 7.4 (HCL)		pH 7.4 (HCL)	

30

【0680】

研究の設計

トランスフェクト細胞に対する全細胞パッチクランプ技法により、他のイオンチャンネルからの干渉がないか又は限定されたイオンチャンネルの研究が可能となる。hERG電流に対する化合物の効果を、自動平面パッチクランプシステムSyncroPatch 384PEを用いて研究した（Obergrussberger et al, Journal of Laboratory Automation 2016. 21 (6), 779-793）。パッチクランプ技法における全細胞モードで全ての細胞を記録した。細胞

50

並びに化合物、ビヒクル対照及び陽性対照を適用するため、モジュールを、液体取扱ピペット操作ロボットシステム Biomek FX P に組み込んだ。

【0681】

様々な濃度の化合物を、2つの累積的に増加する化合物濃度で適用した（それぞれ1 μ M及び10 μ M並びに3 μ M及び30 μ M）。hERG電流を、-30mVにおける最大テール電流として決定し、化合物又はビヒクル及び陽性対照を添加した時の阻害パーセントを報告した。

【0682】

チップ充填溶液を用いて記録チップの個々の穴に細胞を捕捉した後、シールエンハンサー溶液で封止を増加させ（ $[Ca^{2+}]$ の増加；続いて細胞を記録溶液で2回洗浄してから、圧力プロトコルを用いて全細胞モードに移行した。

【0683】

全細胞モードを達成した後、試験パルスを約10分間加えて制御条件下のhERG電流を定量した。この制御周期中、ビヒクル対照溶液（0.03%のDMSOを含む記録溶液）を個々のウェルに3回添加した。パルスプロトコルを継続しながら、累積的に増加する濃度のビヒクル対照、化合物又は陽性対照を添加した。ビヒクル、化合物及び陽性対照の効果を、薬物適用の5分後に測定した。化合物の2つの濃度を細胞ごとに試験した。

【0684】

内部溶液及び記録溶液の使用により、約10mVの液界電位が得られ、指令電圧工程は、これを考慮に入れる。

【0685】

電気生理学的測定：自動パッチクランプシステムを用いるパッチクランプ技法により、細胞の膜電流を別個の膜電位で測定した。保持電位は-70mVである。hERG電流（ K^+ 選択的外向き電流）を、+70mVに2秒間脱分極した後の-30mVの最大テール電流として決定した（参照1、4）。パルスサイクル速度は15秒であった。

【0686】

データ分析

漏出補正したhERG電流（ K^+ 選択的外向き電流）を、2336.3ミリ秒～3083.6ミリ秒で測定した、+70mVに2秒間脱分極した後の-30mVの最大テール電流として決定した。3つの電流振幅の中央値を制御周期の終了時並びに化合物、ビヒクル及び陽性対照の各添加の終了時に取り、阻害パーセントを計算した。

【0687】

値が範囲から外れた場合、ウェルを分析から自動的に除外するように、QCパラメータをSyncroPatch 384PE PatchControl 384ソフトウェアで設定した。QC基準は、記録プレート（チップ）の種類によって変化する。一般的に、hERGトランスフェクトHEK293細胞から記録するには4×チップ（中型の穴）を用いる。QC基準4～6は化合物の最初の添加前に設定し、QC基準4及び5は各化合物添加の終了時にも設定した。

【0688】

QC基準及び許容可能な範囲：

1. ボードチェック：-500pA～500pA
2. 接触シール抵抗：-100kOhm～10MOhm
3. 接合部電位オフセット：0～100mV
4. $R_{seal} \geq 100MOhm$
5. R_{series} ：1～25MOhm
6. hERGテール電流 化合物添加前に $\geq 0.2nA$ 。

【0689】

各化合物は、同じプレートの少なくとも5つのウェルで複製した。1濃度あたり少なくとも2～3個の複製の阻害パーセントを中央値として報告する。

【0690】

結果：
プロトコル 1
【 0 6 9 1 】
【 表 1 4 4 】

化合物番号	hERG- IC ₅₀ (μM)
17	4.1
40	5.0
83	6.0
41	6.3
39	7.6
45	12.6
14	20.0
22	20.9
13	25.7
94	30.9
1	>30.2

【 0 6 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 5】

化合物番号	hERG- IC ₅₀ (μM)
4	>30.2
37	>30.2
30	>30.2
19	>30.2
12	>30.2
18	>30.2
11	>30.2
34	>30.2
49	>30.2
47	>30.2
35	>30.2
27	>30.2
32	>30.2
23	>30.2
10	>30.2
71	>30.2
258	>30.2
75	>30.2
252	>30.2
396	>30.2

10

20

30

40

【0 6 9 3】
プロトコル 2 :
【0 6 9 4】

50

【表 1 4 6】

実施例番号	hERG IC ₅₀ μM
148	12.3
11	>30.2
246	>30.2
99	>30.2
132	>30.2
233	>30.2
104	>30.2
242	>30.2
146	>30.2
112	>30.2
114	>30.2
245	>30.2
223	>30.2
227	>30.2

【0 6 9 5】

9) 播種性OC I-AML 3モデルにおける効力研究

試験剤及び対照

化合物70を、20%ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン（HP-β-CD）中で配合し、20gの動物に対して1用量あたり0.2mLの合計容量（10mL/kg）に達するように調製した。用量は、個々の体重に基づいて毎日調整した。化合物70の使用原料を各研究に対して週1回調製し、25℃で貯蔵した。

【0 6 9 6】

動物

雌SCIDベージュマウス（CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl-）を、これらが約6～8週齢であり、且つ体重が約25gであるときに使用した。全ての動物は、実験での使用前に最低でも7日間、順応して輸送に関連するストレスから回復することができた。加圧滅菌水及び放射線照射済み食品を不断供給し、動物を12時間の明暗サイクルに維持した。ケージ、敷料及び採水器は、使用前に加圧滅菌し、週1回交換した。

【0 6 9 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4 7】

組織培養及び細胞注入試薬
DPBS(ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水)
加熱不活性化ウシ胎児血清
MEM α 培地
L-グルタミン
ゲンタマイシン
T175 培養フラスコ
ローラーボトル

10

【0 6 9 8】

腫瘍モデル及び細胞培養法

ヒト AML 細胞株 OCI-AML3 を、指示された完全培地 (MEM α + 20% HI-FBS (加熱不活性化ウシ胎児血清) + 2mM L-グルタミン + 50 μ g/ml ゲンタマイシン) 中、37℃、5% CO₂ で培養した。細胞を対数増殖中に採取し、無血清培地中の冷 (4℃) MEM (最小必須培地) α に再懸濁させた。

20

【0 6 9 9】

播種性 OCI-AML3 モデルの場合、26 ゲージ針を用いた合計用量 0.2 mL の IV 注射を介して、各マウスに 5×10^5 個の細胞を投与した。

【0 7 0 0】

研究設計

化合物 70 を毎日経口 (PO) 投与した。

【0 7 0 1】

0 日目は、腫瘍細胞の移植及び研究開始の日である。

【0 7 0 2】

効力の研究中、IV OCI-AML3 異種移植片腫瘍を有するマウスを、腫瘍細胞の生着から 3 日後にランダムに治療群へと割り当てた。同じ日にビヒクル又は化合物 70 (30、50、100 mg/kg) での処理を開始し、28 日間にわたって毎日投薬した。

30

【0 7 0 3】

動物の監視

化合物の毒性又は腫瘍量のいずれかに関連する動物の臨床的兆候 (即ち後肢麻痺、昏睡など) を毎日監視した。

【0 7 0 4】

計算

生存評価のため、結果を、腫瘍移植後の日数に対する生存率としてプロットした。陰性の臨床兆候及び/又は $\geq 20\%$ の体重減少を、死の代用エンドポイントとして用いた。中央生存率を、カプラン・マイヤー生存分析を用いて決定した。寿命増加の割合 (ILS) を、以下の通り計算した。((治療群の中央生存日数 - 対照群の中央生存日数) / 対照群の中央生存日数) $\times 100$ 。有害な臨床的兆候 (潰瘍化腫瘍、体重減少などといった) 又は治療と無関係な死のために代用エンドポイントに到達しなかった動物は、生存評価を打ち切った。NCI の基準によって定義される通り、 $\geq 25\%$ ILS は生物学的に有意であると見なされる。(Johnson JI et al. Br J Cancer. 2001. 84 (10), 1424~1431)。

40

【0 7 0 5】

データ分析

生存率及び体重のデータを、Prism (バージョン 7) を利用して図で表した。体重

50

の統計的有意性を上記の通り評価した。Rソフトウェアのバージョン3.4.2内でログランク（マンテル・コックス）検定を用いて、療法的治療群と適切なビヒクルで治療した対照とを比較する Kaplan-Meier 生存プロットの統計的有意性を評価した。群間の差異は、 p 値が ≤ 0.05 である場合に有意であると見なした。

【0706】

生存

Kaplan-Meier 生存曲線を下記の図に示す。定着した OCI-AML3 腫瘍を有するマウスに、20% HP- β -CD 配合物中で 30、50、100 mg/kg の化合物 70 を合計 28 日間にわたって毎日経口投薬した ($n = 9 \sim 10$ / 群)。ビヒクルで治療した対照群の 38.5 日の中央生存と比較して、化合物 70 で治療した群では、中央生存日数は、30 mg/kg で 75.5 日目、50 mg/kg で 58.5 日目及び 100 mg/kg で 75 日目に達した。化合物 70 で治療した結果、OCI-AML3 腫瘍を有するマウスの寿命は、対照のマウスと比較して統計的に有意に、96.1%、51.9% 及び 94.8% (30、50 及び 100 mg/kg 用量レベルで) 増加した ($p \leq 0.001$)。これは、 $\geq 25\%$ ILS の NCI 基準の閾値に従って生物学的に有意な ILS であった (Johnson JI et al. Br J Cancer. 2001. 84 (10), 1424-1431)。

【0707】

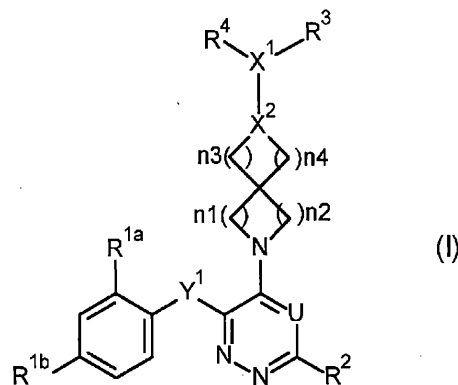
図 2 に結果がある。

本発明は次の実施態様を含む。

【請求項 1】

式 (I)

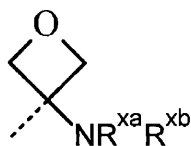
【化 1】



(式中、

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 、Het、又は

【化 2】



を表し、

Het は、1、2 又は 3 個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する 5 又は 6 員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記 5 又は 6 員の単環式芳香環は、任意選択的に、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアル

キルからなる群から選択され、

R^{1b} は、F 又は Cl を表し、

Y^1 は、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-O-$ 又は $-NR^{5c}-$ を表し、

R^2 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-NR^{7a}R^{7b}$ からなる群から選択され、

U は、N 又は CH を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、CH を表し、及び X^2 は、N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル及び $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{11} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される)

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。

[請求項 2]

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ又は $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 3]

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又は Het を表し、

Het は、2 個の窒素原子を含有する 6 員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記 6 員の単環式芳香環は、任意選択的に、1 個の $C_{3\sim6}$ シクロアルキルで置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素であり、

10

20

30

40

50

Uは、Nを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、請求項2に記載の化合物。

[請求項4]

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、Fを表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素であり、

Uは、Nを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 又は $-C_{1\sim6}$ アルキル-OHを表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びにシアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、請求項2に記載の化合物。

[請求項5]

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又はHetを表し、

Hetは、2個の窒素原子を含有する6員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記6員の単環式芳香環は、1個の $C_{3\sim6}$ シクロアルキルで置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

R^{1b} は、Fを表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

Uは、N又はCHを表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1及び2から選択され、

X^1 は、CHを表し、及び X^2 は、Nを表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル-OH又は $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル- $O-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルを表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、 $-OH$ 及び $-O-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ 並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1\sim4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択され、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{11} 、 R^{12a} 及び R^{12b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

[請求項 6]

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ 又は Het を表し、

Het は、2 個の窒素原子を含有する 6 員の単環式芳香環を表し、

ここで、前記 6 員の単環式芳香環は、1 個の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換され、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、 F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、 N 又は CH を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、 CH を表し、及び X^2 は、 N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

ここで、 R^3 の定義における $C_1 \sim 6$ アルキル部分は、 $-OH$ 及び $-O-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換され得、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ 及び $-NR^{10c}-C(=O)-C_1 \sim 4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 、 R^{10b} 及び R^{10c} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 7]

R^{1a} は、 $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ を表し、

R^{xa} 及び R^{xb} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルを表し、

R^{1b} は、 F を表し、

Y^1 は、 $-O-$ を表し、

R^2 は、水素を表し、

U は、 N を表し、

n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ独立して、1 及び 2 から選択され、

X^1 は、 CH を表し、及び X^2 は、 N を表し、

R^4 は、イソプロピルを表し、

R^3 は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR^{8a}R^{8b}$ を表し、

R^{8a} 及び R^{8b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル並びに $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-S(=O)_2-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル及び $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

R^{10a} 及び R^{10b} は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 8]

Y^1 は、 $-O-$ を表す、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 9]

R^{1b} は、 F を表す、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 10]

請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物。

[請求項 11]

請求項 10 に記載の医薬組成物を調製するためのプロセスであって、薬学的に許容される担体を、治療的有效量の、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物と混合することを含むプロセス。

〔請求項 1 2〕

薬剤として使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

〔請求項 1 3〕

癌の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

〔請求項 1 4〕

白血病、骨髄異形成症候群（M D S）及び骨髄増殖性新生物（M P N）の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

〔請求項 1 5〕

前記白血病は、（N P M 1）変異白血病である、白血病の予防又は治療における、請求項 1 4 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

〔請求項 1 6〕

癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫又は前立腺癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、大腸癌、肝臓癌、黒色腫及び神経膠芽腫などの固形腫瘍癌から選択される、請求項 1 3 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

〔請求項 1 7〕

前記白血病は、急性白血病、慢性白血病、骨髄白血病、骨髄性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、T細胞前リンパ球性白血病（T－P L L）、大型顆粒リンパ球性白血病、毛様細胞白血病（H C L）、M L L 再構成白血病、M L L－P T D 白血病、M L L 増幅白血病、M L L 陽性白血病及びH O X／M E I S 1 遺伝子発現特性を示す白血病から選択される、白血病の予防又は治療における、請求項 1 4 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

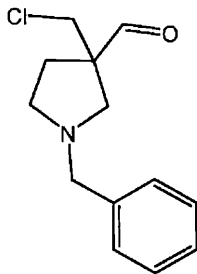
〔請求項 1 8〕

癌から選択される障害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、治療的有效量の、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 0 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

〔請求項 1 9〕

構造

〔化 3〕



を有する中間体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付加塩又は溶媒和物。

〔請求項 2 0〕

中間体を調製するためのプロセスであって、以下の工程：

10

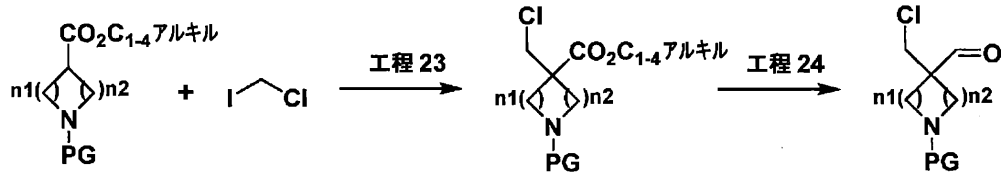
20

30

40

50

【化 4】



(式中、PGは、ベンジルなどの好適な保護基であり、

n_1 及び n_2 は、式(I)に関して定義された通りであり、

工程23：例えばTHFなどの好適な溶媒中、例えばDIEA及び $n\text{-BuLi}$ などの好適な塩基の存在下、例えば $-78^\circ\text{C}\sim-25^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、

工程24：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えばDIBAL-Hなどの好適な還元剤の存在下、例えば $-55^\circ\text{C}\sim-65^\circ\text{C}$ などの好適な温度において、好適なフローケミストリーシステム中で実施される)

を含むプロセス。

[請求項21]

中間体を調製するためのプロセスであって、以下の工程：

10

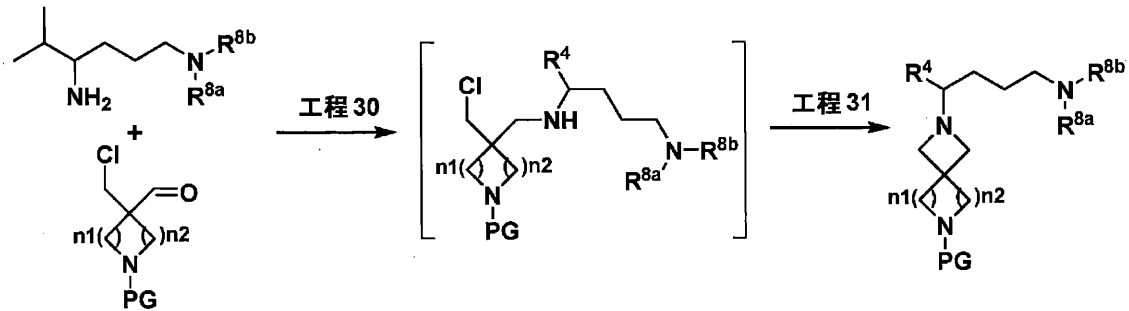
20

30

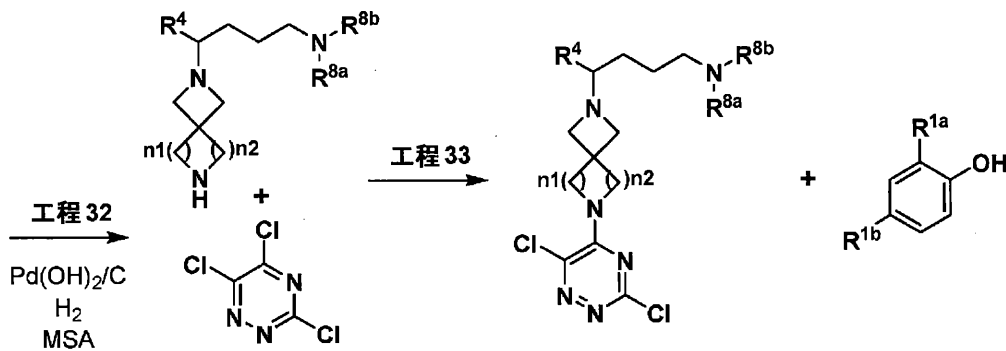
40

50

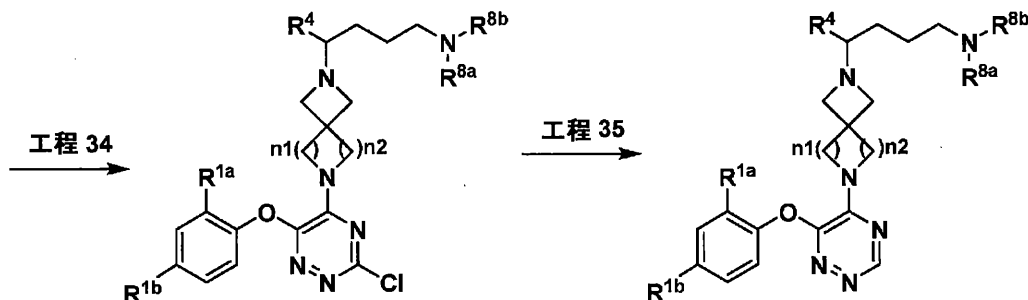
【化 5】



10



20



30

(式中、PGは、ベンジルなどの好適な保護基であり、

他の変数は、式(I)に関して定義された通りであり、

工程30：例えばトルエンなどの好適な溶媒中、例えばNaBH(OAc)₃などの好適な還元剤の存在下、例えばTEAなどの好適な塩基の存在下、例えば5℃～30℃などの好適な温度において、

工程31：例えばH₂Oなどの好適な溶媒中、例えばK₂HPO₄などの好適な塩基の存在下、例えば50℃～55℃などの好適な温度において、

40

工程32：EtOHなどの好適な溶媒中でMSAの存在下、水酸化パラジウム炭素の存在下、例えば0.27～0.40MPaなどの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば-5℃～45℃などの好適な温度において、

工程33：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えばTEAなどの好適な塩基の存在下、例えば-50℃～-40℃などの好適な温度において、

工程34：2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、例えばTMGなどの好適な塩基の存在下、例えば20℃～30℃などの好適な温度において、

工程35：MeOHなどの好適な溶媒中、例えばパラジウム炭素などの好適な触媒の存在下、例えば0.20～0.30MPaなどの好適な圧力範囲内の水素雰囲気下、例えば2

50

0℃～30℃などの好適な温度において)
を含むプロセス。

【図面】

【図 1】

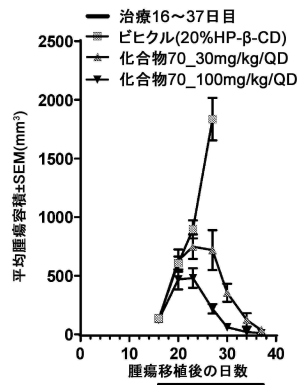


図 1

【図 2】

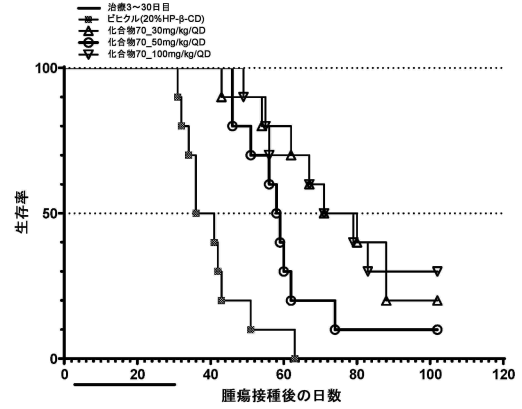


図 2

【配列表】

0007554829000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/126595

(32)優先日 令和2年11月4日(2020.11.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

早期審査対象出願

イ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、ナンバー1 ビルディング、2101
、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴェストメント リミテッド

(72)発明者 ダイ、シュエドン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 クエロレ、オリバー アレクシス ジョージ

フランス国 92787 イシー-レームリノー セデックス 9、テーエスアー 91003、リュ
カミーユ デムーラン 1、ヤンセン-シラグ

(72)発明者 チュリン、ヨハネス ウィルヘルムス ジョン エフ

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

(72)発明者 リウ、インタオ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 リウ、リャンジュ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 シュ、ヤンピン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 フ、リチャン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 リ、ミン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 ファン、リチャオ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 デン、シャンジュン

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 65、
ナンバー1 ビルディング、2101、ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴ
ェストメント リミテッド

(72)発明者 ジャオ、チウ

中華人民共和国 200233 シャンハイ、シュフェイ ディストリクト、グイ キン ロード 6

- 5, ナンバー1 ビルディング, 2101, ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴェストメント リミテッド
- (72)発明者 リ, カンギン
中華人民共和国 200233 シャンハイ, シュフェイ ディストリクト, ギン ロード 65, ナンバー1 ビルディング, 2101, ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴェストメント リミテッド
- (72)発明者 エヌジー, アリシア ティー ファイ
中華人民共和国 200233 シャンハイ, シュフェイ ディストリクト, ギン ロード 65, ナンバー1 ビルディング, 2101, ジョンソン アンド ジョンソン (チャイナ) インヴェストメント リミテッド
- (72)発明者 ダーヴィレ, ニコラス フレディー ジェイ
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
- (72)発明者 クリエイター, エドワード
イギリス国 エイチピー12 4イージー, バッキンガムシャー, ハイ ウィコム, 50-100 ホルマー ファーム ウェイ, ヤンセン-シラグ リミテッド
- (72)発明者 アーバナイズ, グレゴール トーマス
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
- (72)発明者 マトン, ウィリアム, マーク
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
- (72)発明者 パンデ, ヴィニート
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
- 審査官 ▲来▼田 優来
- (56)参考文献 特表2022-503792 (JP, A)
特表2020-514388 (JP, A)
特表2019-517548 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)