(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7664930号
(P7664930)

(45)発行日　令和7年4月18日(2025.4.18)

(24)登録日　令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類

C07D 221/06 (2006.01)	C07D	221/06	CSP
C07D 403/04 (2006.01)	C07D	403/04	
A61K 31/473 (2006.01)	A61K	31/473	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P	11/00	
A61P 17/00 (2006.01)	A61P	17/00	

請求項の数　17　（全34頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-538776(P2022-538776)
(86)(22)出願日　令和2年12月22日(2020.12.22)
(65)公表番号　特表2023-508150(P2023-508150A)
(43)公表日　令和5年3月1日(2023.3.1)
(86)国際出願番号　PCT/EP2020/087688
(87)国際公開番号　WO2021/130260
(87)国際公開日　令和3年7月1日(2021.7.1)
審査請求日　令和5年12月5日(2023.12.5)
(31)優先権主張番号　1919214.5
(32)優先日　令和1年12月23日(2019.12.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者　514232085
ユーシービー バイオファルマ エスアールエル
ベルギー国 １０７０ ブリュッセル アレデ ラ レシエルシエ ６０
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　ノーマン、ティモシー ジョン
英国、バークシャー、スラウ、バス ロード ２０８、ユーシービー セルテック、アイピーディー 気付
(72)発明者　スガンタン、セルヴァラトナム
英国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベイション ドライブ １１４、エボテック （ユーケ
最終頁に続く

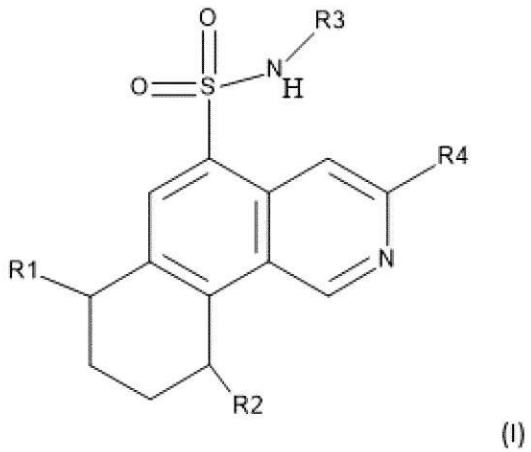
(54)【発明の名称】　ＩＧＥ調節因子として有用なテトラヒドロベンゾ－キノリンスルホンアミド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であって、

【化１】



(I)

式中、

Ｒ１、Ｒ２が互いに独立して、以下の、

水素；又は

ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；又は
ＮＨＳＯ$_2$－Ｃ１－６－アルキル；又は
１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール；又は
アミノ；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；ニトリル；１つ又は複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリール；ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；ＮＨ－Ｃ１－６－ヘテロシクロアルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－シクロアルキル；１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているヘテロアリール；又は
Ｃ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ヒドロキシアルキル；Ｃ３－９－ヒドロキシヘテロシクロアルキル；１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリール；又は
ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－６－アルキル；又は
１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリールから選択される基を表し、
Ｒ１$_a$が、以下の、
ハロゲン；ニトリル；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ハロアルキル；Ｃ１－６－アルコキシ；Ｃ１－６－ハロアルコキシ；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）ＯＨ；
から選択される基を表し、
Ｒ３が、以下の、
Ｒ３^{a}の中から選択される１つ又は複数の基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル
から選択される基を表し、
Ｒ３^{a}が、水素；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキル；ヒドロキシ；Ｃ１－２－アルコキシ；
から選択される基を表し、
Ｒ４が、以下の、
１つ若しくは複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル
から選択される基を表し、
Ｒ４^{a}がヒドロキシ；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキルから選択される基を表す、
上記式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
Ｒ１、Ｒ２が互いに独立して、以下の、
水素；又は
Ｃ１－６－アルキル；１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリール；又は
アミノ；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；ニトリル；１つ又は複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリール；ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－ヘテロシクロアルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－シクロアルキル；１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリールの中から選択される１つ若しくは複数の

基で任意選択的に置換されているヘテロアリール
から選択される基を表す、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ１が水素とは異なる場合、Ｒ２が水素であり、
Ｒ２が水素とは異なる場合、Ｒ１が水素である、
請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ３が、フッ素原子で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルキルを表す、
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ４がシクロプロピルを表す、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
以下の、
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－エチル尿素；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］－３－エチル尿素；
３－シクロプロピル－７－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－１０－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－７－［３－［（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）アミノ］－１，２，４－トリアゾール－４－イル］－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－１０－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
エチル５－アミノ－１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）尿素；又は
エチル１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート
から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項８】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、治療に使用するための医薬組成物。
【請求項９】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、ＩｇＥによって引き起こされる障害を治療又は予防するための方法に使用するための医薬組成物。
【請求項１０】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹、又は副鼻腔炎を治療又は予防するための方法に使用するための医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、喘息における気道収縮、湿疹における局所炎症、アレルギー性鼻炎における粘液分泌増加、蕁麻疹、又は血管透過性増加を治療又は予防するための方法に使用するための医薬組成物。
【請求項１２】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）、アスピリン増悪性呼吸器疾患、又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫を治療又は予防するための方法に使用するための医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１～６のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物。
【請求項１４】
医薬品を製造するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１５】
ＩｇＥによって引き起こされる障害を治療及び／又は予防するための医薬品を製造するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１６】
アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹又は副鼻腔炎を治療及び／又は予防するための医薬品を製造するための、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項１７】
請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、
前記化合物又はその薬学的に許容される塩が治療有効量で患者に投与されることを含む、アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹、副鼻腔炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグ・ストラウス症候群）、アスピリン増悪性呼吸器疾患又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫を治療又は予防するための方法に使用するための医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式（Ｉ）のテトラヒドロベンゾ－イソキノリンスルホンアミド誘導体、それらを調製するプロセス、それらを含有する医薬組成物、及びＩｇＥによって引き起こされる障害（アレルギー応答、非アレルギー性肥満細胞応答又は特定の自己免疫応答等）、特にＩｇＥとＦｃεＲＩ受容体との相互作用によって引き起こされる障害の治療におけるそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】

ＩｇＥ（免疫グロブリンＥ）は免疫グロブリンファミリのメンバであり、喘息、食物アレルギー、１型過敏症及びよく知られている副鼻腔炎等のアレルギー反応を媒介する。

【０００３】

ＩｇＥはＢ細胞によって分泌され、Ｂ細胞の表面上に発現される。Ｂ細胞によって合成されたＩｇＥは、短い膜結合領域によって成熟ＩｇＥ配列に連結された膜貫通ドメインによってＢ細胞膜に固定される。ＩｇＥはまた、低親和性ＩｇＥ受容体（ＦｃεＲＩＩ）に対するそのＦｃ領域を介してＢ細胞（及び単球、好酸球及び血小板）に結合する。哺乳動物がアレルゲンに曝露されると、アレルゲンに結合するＩｇＥを合成するＢ細胞がクローン増幅される。このＩｇＥは次に、Ｂ細胞によって循環に放出され、そこでＢ細胞によって（ＦｃεＲＩＩを介して）結合され、肥満細胞及び好塩基球の表面に見られるいわゆる高親和性受容体（ＦｃεＲＩ）を介して肥満細胞及び好塩基球によって結合される。それにより、そのような肥満細胞及び好塩基球はアレルゲンに対して感作される。アレルゲンへの次の曝露は、これらの細胞上のＦｃεＲＩを架橋し、したがってヒスタミン及び臨床的過敏症及びアナフィラキシーの原因となる他の因子の放出を活性化する。

【０００４】

現在、アレルギー性疾患、蕁麻疹及び喘息は、通常、以下の薬物、（１）炎症性メディエーターヒスタミン及びロイコトリエンに拮抗する抗ヒスタミン剤及び抗ロイコトリエン、（２）広範囲の炎症機序を抑制する局所又は全身（経口又は注射可能）コルチコステロイド又は免疫抑制剤、（３）喘息における狭窄気道の平滑筋を弛緩させる短時間又は長時間作用性気管支拡張剤、又は（４）ＦｃεＲＩにおけるＩｇＥ結合によって通常誘発される肥満細胞の脱顆粒を阻害する肥満細胞安定剤、（５）ＦｃεＲＩにおけるＩｇＥの結合を予防する生物製剤のうちの１つ又は複数で治療される。ＦｃεＲＩへのＩｇＥ結合を調節するペプチドの使用も試みられている。一例として、国際公開第９６／０１６４３号が、即時型アレルギー応答を治療するための４～５０個のアミノからなるペプチドを記載している。

【０００５】

しかし、ＩｇＥによって引き起こされる障害、特にＩｇＥとＦｃεＲＩ受容体との相互作用によって引き起こされる障害の治療又は予防において治療的有用性を有する化合物を同定することが依然として必要とされている。

【発明の概要】

【０００６】

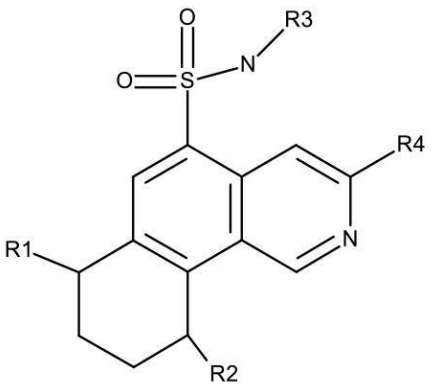
式（Ｉ）の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩がこの目的のために使用され得ることが見出されている。

【発明を実施するための形態】

【０００７】

本発明は、式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【化１】



（Ｉ）

Ｒ１、Ｒ２は互いに独立して、以下の中から選択される基を表す。

【０００８】
水素；又はＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；又はＮＨＳＯ$_2$－Ｃ１－６－アルキル；又は１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール；又はアミノ；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；ニトリル；１つ又は複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリール；ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；ＮＨ－Ｃ１－６－ヘテロシクロアルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－シクロアルキル；１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているヘテロアリール；又はＣ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ヒドロキシアルキル；Ｃ３－９－ヒドロキシヘテロシクロアルキル、１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリール；又はＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－６－アルキル；又は１つ若しくは複数のＲ１$_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリール。
Ｒ１$_a$は、以下から選択される基を表す。
ハロゲン；ニトリル；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ハロアルキル；Ｃ１－６－アルコキシ；Ｃ１－６－ハロアルコキシ；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）ＯＨ。
Ｒ３は、以下から選択される基を表す。
Ｒ３^{a}の中から選択される１つ又は複数の基で任意選択的に置換されているよいＣ１－６－アルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル。
Ｒ３^{a}は、水素；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキル；ヒドロキシ；Ｃ１－２－アルコキシから選択される基を表す。
Ｒ４は、以下から選択される基を表す。
１つ又は複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル。
Ｒ４^{a}はヒドロキシ；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキルから選択される基を表す。
【０００９】
本発明による「薬学的に許容される塩」という用語は、式（Ｉ）の化合物と薬学的に許容される酸又は塩基との塩、特に酸付加塩を包含する。塩基として遊離形態で生じる式（Ｉ）の化合物の酸付加塩形態は、遊離塩基を、無機酸、例えば塩酸又は臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、あるいは有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモ酸等の適切な酸で処理することによって得ることができる。
【００１０】
本発明はまた、式（Ｉ）の化合物のエナンチオマー及びジアステレオマー形態等の全ての立体異性体形態又はその混合物（ラセミ体等の立体異性体の全ての可能な混合物を含む）に関する。本発明に関して、１つ又は複数の化合物への言及は、特定の異性体形態が具体的に言及されない限り、その可能な異性体形態及びそれらの混合物のそれぞれにおけるその化合物を包含することが意図される。
【００１１】
式（Ｉ）の化合物の一部は、互変異性形態で存在してもよい。上記の式に明示的に示さ

れていないが、そのような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。
【００１２】
式（Ｉ）又は本明細書に示される式に存在する個々の原子はそれぞれ、実際には、その天然に存在する同位体のいずれかの形態で存在してもよく、最も豊富な同位体（複数可）が好ましいことを理解されたい。したがって、例として、式（Ｉ）又は本明細書に示される式に存在する個々の水素原子はそれぞれ、１Ｈ、２Ｈ（重水素）又は３Ｈ（トリチウム）原子、好ましくは１Ｈとして存在し得る。同様に、例として、式（Ｉ）又は本明細書に示される式に存在する個々の炭素原子はそれぞれ、１２Ｃ、１３Ｃ又は１４Ｃ原子、好ましくは１２Ｃとして存在し得る。
【００１３】
本発明は、その範囲内に上記式（Ｉ）の化合物の溶媒和物を含む。そのような溶媒和物は、一般的な有機溶媒又は水を用いて形成され得る。
【００１４】
本発明はまた、その範囲内に上記式（Ｉ）の化合物の共結晶を含む。「共結晶」という技術用語は、中性分子構成要素が明確な化学量論比で結晶性化合物内に存在する状況を説明するために使用される。薬学的共結晶の調製は、薬学的活性成分の結晶形態に修飾を行うことを可能にし、これにより、意図された生物学的活性を損なうことなく、その物理化学的特性を変化させることができる（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ　ａｎｄ　Ｃｏ－ｃｒｙｓｔａｌｓ，ｅｄ．Ｊ．Ｗｏｕｔｅｒｓ＆Ｌ．Ｑｕｅｒｅ，ＲＳＣ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，２０１２を参照されたい）。
【００１５】
本発明による化合物は、異なる多形体形態で存在し得る。上記の式に明示的に示されていないが、そのような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。
【００１６】
本発明はまた、その範囲内に上記式（Ｉ）の化合物のプロドラッグを含む。「プロドラッグ」という用語は、インビボで本発明の化合物又はその塩に代謝される化合物を意味する。ラット、マウス、サル又はヒト等の哺乳動物にプロドラッグを投与し、例えば血液又は尿中で化合物又はその塩を同定することによって、プロドラッグを同定することができる。
【００１７】
本発明の枠内において、
Ｃｔ－ｚは、ｔ～ｚ個の炭素原子を有し得る炭素鎖、例えば１～７個の炭素原子を有し得るＣ１－７炭素鎖を表し、
アルキルは、飽和、直鎖又は分岐の脂肪族基であり、例えば、Ｃ１－６－アルキル基は、直鎖又は分岐の１～６個の炭素原子の炭素鎖を表し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔブチル、ペンチル、ヘキシルである。アルキルは、１つ又は複数の水素原子が重水素原子^{2}Ｈで置き換えられた重水素化基を包含する。
【００１８】
アルカンジイルは、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－等の一般式Ｃ$_{ｎ}$Ｈ$_{２ｎ}$の二価の直鎖又は分岐飽和炭化水素基である。
アルキルアミノは、アミノラジカル上で置換された１つ又は複数のアルキル基を指す。アルキルアミノの例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、ｔｅｒｔブチルアミノ、ジメチルアミノに言及することができ、
ヒドロキシは－ＯＨ基であり、
ヒドロキシアルキルは、１つ又は複数の水素原子がヒドロキシ基で置換されたアルキル基であり、
ハロアルキルは、１つ又は複数の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基であり、
アルコキシは、－Ｏ－アルキル基であり、

ハロアルコキシは、１つ又は複数の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基であり、
ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であり、
シクロアルキルは、芳香族ではなく二重結合を含むことができ、基中に３～１４個の原子、好ましくは３～９個の原子を含む単環式又は二環式脂肪族基を指す。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ－ウンデカニル、スピロ［２．２］ペンタニルに言及することができる。
ヘテロシクロアルキルは、芳香族ではなく二重結合を含み得る、基中に３個～１４個の原子、好ましくは３個～１０個の原子を含み、１つ又は複数の炭素原子は窒素、酸素、硫黄の中から選択される原子で置き換えられている、単環式又は二環式飽和基を指す。ヘテロシクロアルキルの例として、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジル、オキセタン、オキサ－スピロ－ウンデカニルに言及することができる。
ヒドロキシヘテロシクロアルキルは、１つ又は複数の水素原子がヒドロキシ基で置換されたヘテロシクロアルキル基である。
ヘテロアリールは、５～１４個、好ましくは５～１０個の原子を含む単環式又は二環式基を指し、基中の少なくとも１つの環は芳香族であり、基中の少なくとも１つの原子は、窒素、酸素、硫黄の中から選択される。ヘテロアリール基の例として、トリアゾリル、フラニル、ピロリル、クロマニル、イソキノリニルに言及することができる。

【００１９】

一実施形態によれば、本発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物から選択され、
Ｒ１が水素とは異なる場合、Ｒ２は水素であり、
Ｒ２が水素とは異なる場合、Ｒ１は水素であり、
他の置換基は、本明細書において上及び下に定義される通りである。

【００２０】

一実施形態によれば、本発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物から選択され、
式中、Ｒ３は、以下から選択される基を表す。
Ｒ３^{a}の中から選択される１つ又は複数の基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３^{a}で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル。
Ｒ３^{a}は、水素ハロゲン；Ｃ１－２－アルキル；ヒドロキシ；Ｃ１－２－アルコキシから選択される基を表す。
他の置換基は、本明細書において上及び下に定義される通りである。

【００２１】

一実施形態によれば、本発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物から選択され、
式中、Ｒ４は、
１つ又は複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル；又は１つ又は複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；又は１つ又は複数のＲ４^{a}基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、
Ｒ４^{a}はヒドロキシ；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキルから選択される基を表し、
他の置換基は、本明細書において上及び下に定義される通りである。

【００２２】

一実施形態によれば、本発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物から選択され、
式中、Ｒ４はシクロプロピルを表し、
他の置換基は、本明細書において上及び下に定義される通りである。

【００２３】
本発明の別の実施形態は、検出可能な量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは共結晶を、薬学的に許容される希釈剤又は担体と組み合わせて含む医薬組成物に関する。
【００２４】
更に別の実施形態では、本発明は、医薬品として使用するための、特にアレルギー、１型過敏症、よく知られている副鼻腔炎、蕁麻疹又は関連症状、例えば喘息における気道収縮、湿疹における局所炎症、アレルギー性鼻炎における粘液分泌増加、又は血管透過性の増加を含むＩｇＥによって引き起こされる障害を治療又は予防する方法に使用するための、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物又は共結晶に関する。
【００２５】
更なる実施形態では、本発明は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物の投与を含む、アレルギー、１型過敏症、よく知られている副鼻腔炎、蕁麻疹又は関連症状を、治療又は予防する方法に関する。
【００２６】
一実施形態によれば、本発明の化合物は、以下の中から選択される。
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－エチル尿素；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］－３－エチル尿素；
３－シクロプロピル－７－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－１０－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－７－［３－［（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）アミノ］－１，２，４－トリアゾール－４－イル］－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－１０－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
エチル５－アミノ－１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）尿素；
エチル１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート。
【００２７】
以下の例は、式（Ｉ）によって網羅される化合物がどのように合成され得るかを示す。それらは例示目的のためにのみ提供されており、いかなる方法によっても、本発明を限定

するものとして意図されておらず、そのように解釈されるべきでもない。当業者であれば、本発明の趣旨又は範囲を超えることなく、以下の例の日常的な変形及び修正を行うことができることを理解するであろう。

【実施例】

【００２８】

以下の例は、式Ｉによって網羅される化合物がどのように合成され得るかを示す。それらは例示目的のためにのみ提供されており、いかなる方法によっても、本発明を限定するものとして意図されておらず、そのように解釈されるべきでもない。当業者であれば、本発明の趣旨又は範囲を超えることなく、以下の例の日常的な変形及び修正を行うことができることを理解するであろう。

【００２９】

略語

ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
Ｍ	質量又はモル
ブライン	飽和塩化ナトリウム溶液
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィ
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィ質量分析
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジ－イソ－プロピルエチルアミン
ＲＴ	保持時間
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド
ｓａｔ．	飽和
ａｑ．	水溶液
ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３	［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’ビフェニル）］メタンスルホン酸パラジウム（ＩＩ）
ＩＰＡ	イソプロピルアルコール
ｃｏｎｃ．	濃縮
ＳＣＸ	Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ－２プロピルスルホン酸官能化シリカ
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＡｃＯＨ	酢酸
ＡＩＢＮ	２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）
Ｂｅｄｆｏｒｄ触媒	クロロ（η^2－Ｐ，Ｃ－トリス（２，４－ジ－ｔｅｒｔブチルフェニル）ホスファイト）（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ｍｉｎ	分

【００３０】

ＬＣＭＳ法

方法１：

Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μｍカラム

カラム温度　　４０℃

移動相Ａ：　　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％ギ酸

移動相Ｂ：　　アセトニトリル＋５％水＋０．１％ギ酸

勾配プログラム：　流量１ｍＬ／分

時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	９５．００	５．００

１．５０　５．００　　９５．００
２．２５　５．００　　９５．００
２．５０　９５．００　５．００

【００３１】

方法２：
移動相Ａ：　水中０．１％ギ酸
移動相Ｂ：　アセトニトリル中０．１％ギ酸
Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、Ｋｉｎｅｔｅｘ－ＸＢ　Ｃ１８、２．１ｍｍｘ１００ｍｍ、１．７μｍカラム
流量：　　０．６ｍＬ／分
カラム温度　４０℃
注入量：　１μＬ
勾配：　　時間（分）：　％Ａ　％Ｂ
　　０．００　　９５　５
　　５．３０　　０　１００
　　５．８０　　０　１００
　　５．８２　　９５　５
　　７．００　　９５　５
ＵＶ２１５ｎＭ、ＰＤＡスペクトル２００～４００ｎｍ、工程：１ｎｍ
ＭＳＤ　Ｓｃａｎ　Ｐｏｓｉｔｉｖｅ　１５０－８５０

【００３２】

方法３：
Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μＭカラム
カラム温度　　４０℃
移動相Ａ：　　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％ギ酸
移動相Ｂ：　　アセトニトリル＋５％水＋０．１％ギ酸
勾配プログラム：　流量１ｍＬ／分
時間　　Ａ％　　Ｂ％
０．００　９５．００　５．００
４．００　５．００　　９５．００
５．００　５．００　　９５．００
５．１０　９５．００　５．００

【００３３】

方法４：
固定相：　　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μＭカラム
移動相Ａ：　　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％アンモニア溶液
移動相Ｂ：　　アセトニトリル＋５％水＋０．１％アンモニア溶液
流量：　　１ｍＬ／分
勾配プログラム：　時間　　Ａ％　　Ｂ％
　　０．００　９５．００　５．００
　　１．５０　５．００　　９５．００
　　２．２５　５．００　　９５．００
　　２．５０　９５．００　５．００

【００３４】

方法５：
システム：　　Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｌａｓｓｉｃ　Ａｃｑｕｉｔｙ－ＱＤａ、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＰＤＡ
固定相：　　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ、Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ

移動相Ａ：　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％アンモニア溶液
移動相Ｂ：　アセトニトリル＋５％水＋０．１％アンモニア溶液
流量：　０．７ｍＬ／分
温度：　４０℃
勾配プログラム：

時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	９８．００	２．００
４．００	５．００	９５．００
５．００	５．００	９５．００
５．１０	９８．００	２．００

【００３５】
方法６：
固定相：　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μＭカラム
移動相Ａ：　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％ギ酸
移動相Ｂ：　アセトニトリル＋５％水＋０．１％ギ酸
流量：　ポンプ１：１ｍＬ／分、ポンプ２：０．５ｍＬ／分
勾配プログラム：

ポンプ１：			ポンプ２：		
時間	Ａ％	Ｂ％	時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	９５．１０	４．９０	０．１０	５．００	９５．００
４．００	５．００	９５．００	１．００	５．００	９５．００
５．００	５．００	９５．００	１．１０	９５．００	５．００
５．１０	９５．１０	４．９０			

【００３６】
方法７：
固定相：　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μＭカラム
移動相Ａ：　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％アンモニア溶液
移動相Ｂ：　アセトニトリル＋５％水＋０．１％アンモニア溶液
流量：　１ｍＬ／分
勾配プログラム：

時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	９５．００	５．００
４．００	５．００	９５．００
５．００	５．００	９５．００
５．１０	９５．００	５．００

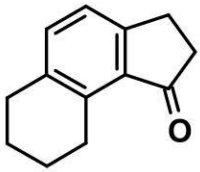
【００３７】
方法８：
固定相：　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５μＭカラム
移動相Ａ：　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％アンモニア溶液
移動相Ｂ：　アセトニトリル＋５％水＋０．１％アンモニア溶液
流量：　ポンプ１：１ｍＬ／分、ポンプ２：０．５ｍＬ／分
勾配プログラム：

ポンプ１：			ポンプ２：		
時間	Ａ％	Ｂ％	時間	Ａ％	Ｂ％
０．００	９５．１０	４．９０	０．１０	５．００	９５．００
４．００	５．００	９５．００	１．００	５．００	９５．００
５．００	５．００	９５．００	１．１０	９５．００	５．００
５．１０	９５．１０	４．９０			

【００３８】
方法９：
固定相：　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　Ｗａｔｅｒｓ　２．１ｘ２０ｍｍ、２．５

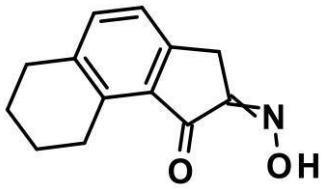
μＭカラム
移動相Ａ：　　水中１０ｍＭギ酸アンモニウム＋０．１％アンモニア溶液
移動相Ｂ：　　アセトニトリル＋５％水＋０．１％アンモニア溶液
流量：　　１ｍＬ／分
勾配プログラム：　時間　　Ａ％　　Ｂ％
０．００　９５．００　５．００
１．５０　５．００　９５．００
２．２５　５．００　９５．００
２．５０　９５．００　５．００

【００３９】
中間体
中間体１
【化２】



２，３，６，７，８，９－ヘキサヒドロシクロペンタ［ａ］ナフタレン－１－オン
１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（５．１７ｍＬ、３７．８ｍｍｏｌ）を、ＡｌＣｌ$_3$（１０．６ｇ、７９．４ｍｍｏｌ）及びプロパ－２－エノイルクロリド（３．４ｍＬ、４１．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）中懸濁液に－７８℃でゆっくり添加した。その後、混合物を一晩室温に加温した。溶液を氷上で慎重に加水分解し、有機相を分離した。水溶液相をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機画分を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗残渣を、ヘプタン中０％～２０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（１．０１ｇ、収率１２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１８７、ＲＴ１．８９分（方法１）。

【００４０】
中間体２
【化３】



２－ヒドロキシイミノ－６，７，８，９－テトラヒドロ－３Ｈ－シクロペンタ［ａ］ナフタレン－１－オン
中間体１（１．０ｇ、５．３６ｍｍｏｌ）のエーテル（１３ｍＬ）中溶液に、最初に飽和エタノール性ＨＣｌ（０．２２ｍＬ）、次いで亜硝酸エチルの１５％エタノール性溶液（４．８１ｍＬ、７．６２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下で添加した。０℃で３０分後、沈殿した生成物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、粗表題化合物（１．１５ｇ、収率７４％）を得、これを更に精製することなく次の段階に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２１６、ＲＴ１．７７分（方法１）。

【００４１】
中間体３

【化４】



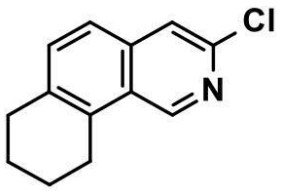
１，３－ジクロロ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン

中間体２（０．８６ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ$_3$（２４ｍＬ）中懸濁液に、ＰＣｌ$_5$（９４０ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、溶液が飽和するまで気体ＨＣｌを導入し、反応物を６０℃で４時間撹拌した。次いで、再びＰＣｌ$_5$（３１６ｍｇ）を添加し、撹拌を８０℃で２時間続けた。溶媒を真空下で除去し、残渣を水の添加によってゆっくり加水分解して、沈殿を得、これを濾過によって回収した。回収した固体を水で洗浄し、乾燥させて、粗表題化合物（１ｇ、収率８４％）を得、これを更に精製することなく次の段階に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５２、ＲＴ２．５０分（方法１）。

【００４２】

中間体４

【化５】



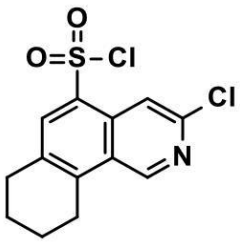
３－クロロ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン

中間体３（０．８８ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）、赤色リン（２６１ｍｇ、８．４５ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（４ｍＬ）中溶液及びＨＩ（５７％）（１．５９ｍＬ、１２．１ｍｍｏｌ）の混合物を８時間還流した。高温反応混合物を濾過し、蒸発させ、残渣を水に溶解し、濃ＮＨ$_4$ＯＨ水溶液の添加によって塩基性化した。沈殿物を濾過によって回収し、ＤＣＭに溶解し、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させた。得られた粗残渣を、ヘプタン中８％～４０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（６００ｍｇ、収率７４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２１８、ＲＴ２．０３分（方法１）。

【００４３】

中間体５

【化６】



３－クロロ－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホニルクロリド

中間体４（１５．０ｇ、６８．９ｍｍｏｌ）及びクロロスルホン酸（５５ｍＬ、８１９ｍｍｏｌ）の混合物を密閉管中８０℃で３時間１５分間加熱した。次いで、反応混合物をＤＣＭ（４００ｍＬ）で希釈し、０℃のＨ$_2$Ｏ（４００ｍＬ）に注いだ。相を分離し、水

相をＤＣＭ（４ｘ１００ｍＬ）で抽出し、有機物を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮して、粗表題化合物（２１．８ｇ、定量的と仮定）を得、これを更に精製することなく次の工程に利用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５３（^{i}ＢｕＮＨ$_2$でクエンチ）、ＲＴ１．３３分（方法４）。

【００４４】

中間体６

【化７】



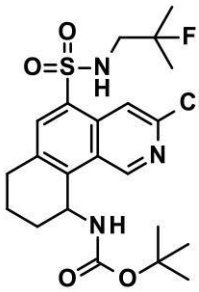
３－クロロ－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

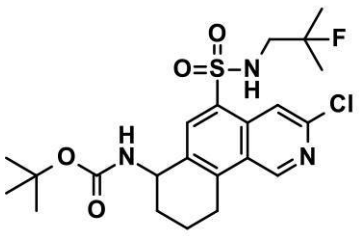
０℃の中間体５（２１．８ｇ、６８．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中撹拌溶液に、２－フルオロ－２－メチルプロパン－１－アミンＨＣｌ（９．８５ｇ、７７．２ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（３０ｍＬ、１７２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を室温で１５時間撹拌した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）、ブライン（２００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。水相をＤＣＭ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をH_2O（１５０ｍＬ）、次いでブライン（１５０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた固体をＥｔＯＡｃ：イソ－ヘキサン＝８：２の混合物（１００ｍＬ）でトリチュレートして、表題化合物（１９．７ｇ、収率７３％）を得た。濾液を真空下で濃縮し、イソ－ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物の第２の収穫物（３．７ｇ、収率１２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１、ＲＴ１．２３分（方法４）。

【００４５】

中間体７＆８

【化８】





ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－クロロ－５－［（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］カルバマート（７）

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－クロロ－５－［（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］カルバマート（８）

５０℃の中間体６（９．１０ｇ、２４．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２３５ｍＬ）中溶液に、ＮＢＳ（４．８５ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）及び２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（４００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2下で９０℃に２．５時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＴＨＦ（２００ｍＬ）に溶

解し、NH_3ガスで１０分間パージし、次いで、密閉容器内で７０℃で１１時間加熱した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、氷浴中でＤＣＭ（２００ｍＬ）に懸濁し、次いで、これに、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７．９ｇ、３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中溶液、続いてＴＥＡ（９ｍＬ、６４．６ｍｍｏｌ）を添加した。４時間後、更なるジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１．０ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３日間撹拌した。次いで、反応混合物をブライン（２００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ）で希釈し、相を分離した。水層をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮した。イソ－ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を得た。

【００４６】

中間体７（２．３５ｇ、収率１９％）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８６、ＲＴ１．２８（方法４）。

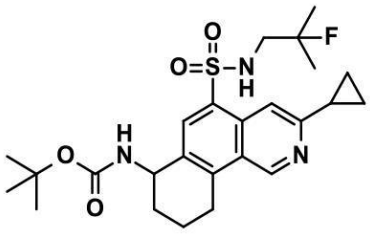
【００４７】

中間体８（３．５３ｇ、収率２７％）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８６、ＲＴ１．２３（方法４）。

【００４８】

中間体９

【化９】



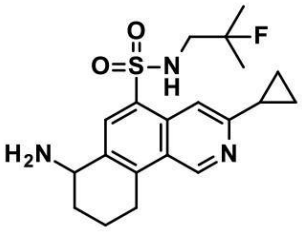
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］カルバマート

トルエン（７０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）及びH_2O（３．５ｍＬ）の混合物中の中間体８（３．５２ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、シクロプロピルボロン酸（１．８７ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）及び三塩基性リン酸カリウム（３．９５ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2で５分間パージした後、酢酸パラジウム（ＩＩ）（９０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート（４００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加した。得られたオレンジ色の混合物をN_2で５分間パージし、次いで、１２０℃で１１時間加熱し、その後、更に酢酸パラジウム（ＩＩ）（９０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート（４００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を更に５分間N_2でパージし、次いで、１２０℃で３日間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（数ｍＬのＩＰＡを含有する４００ｍＬ）に溶解した。水（１５０ｍＬ）及びブライン（２００ｍＬ）を添加し、相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮し、Et_2O（１５０ｍＬ）でトリチュレートして、表題化合物（２．２０ｇ、収率６９％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４９２、ＲＴ１．２５分（方法４）。

【００４９】

中間体１０

【化１０】



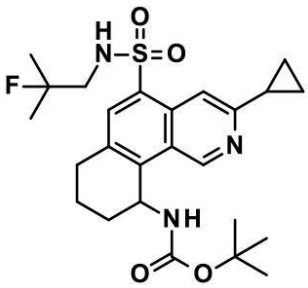
７－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

塩酸（ジオキサン中４Ｎ、６ｍＬ）を中間体９（５００ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）に添加し、続いてＭｅＯＨ（２ｍＬ）を添加し、得られた溶液を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＭｅＯＨ中７ＮのＮＨ$_3$で溶出する１０ｇ　ＳＣＸカートリッジを通過させ、次いで、Ｅｔ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）でトリチュレートして、表題化合物（３５６ｍｇ、収率９３％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９２、ＲＴ１．３２分（方法９）。

【００５０】

中間体１１

【化１１】



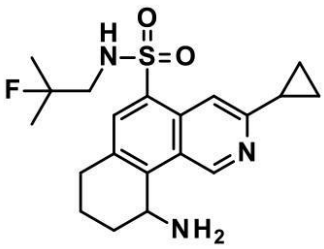
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］カルバマート

トルエン（５０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）の混合物中の中間体７（２．３５ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、シクロプロピルボロン酸（１．２ｇ、１４ｍｍｏｌ）及び三塩基性リン酸カリウム（２．６ｇ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_2$で５分間パージした後、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート（２７０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。得られたオレンジ色の混合物をＮ$_2$で５分間パージし、次いで、１２０℃で９時間加熱し、その後、更に酢酸パラジウム（ＩＩ）（５５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート（２７０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を更に５分間Ｎ$_2$でパージし、次いで、１２０℃で８時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）に溶解し、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄した。相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮し、Ｅｔ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）でトリチュレートして、表題化合物（１．９６ｇ、収率８２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４９２、ＲＴ１．２９分（方法４）。

【００５１】

中間体１２

【化１２】



１０－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

塩酸（ジオキサン中４Ｎ、６ｍＬ）を中間体１１（５００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）に添加し、続いてＭｅＯＨ（２ｍＬ）を添加し、溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＭｅＯＨ中７ＮのＮＨ$_3$で溶出するＳＣＸカートリッジを通過させ、次いで、Ｅｔ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）でトリチュレートして、表題化合物（３０７ｍｇ、収率７５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９２、ＲＴ０．９７分（方法４）。

【００５２】

中間体１３

【化１３】



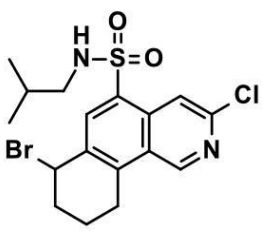
３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

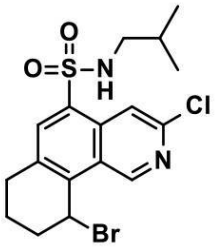
中間体５（４７５ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、２－メチルプロパン－１－アミン（０．７４ｍＬ、７．５１ｍｍｏｌ）を滴下で添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで残渣を、ヘプタン中１２％～６０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（４９７ｍｇ、収率９２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５３、ＲＴ３．９７分（方法２）。

【００５３】

中間体１４＆１５

【化１４】



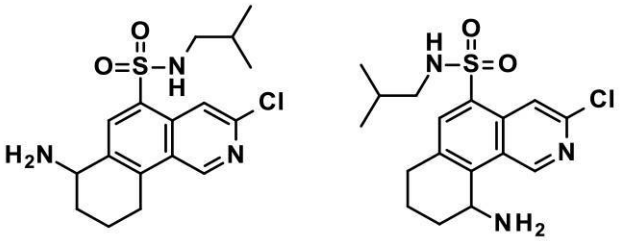


７－ブロモ－３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（１４）

１０－ブロモ－３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ

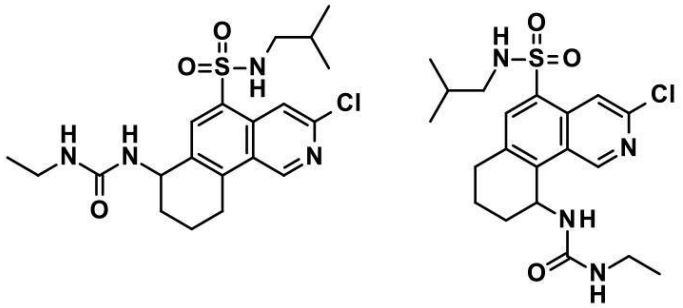
［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（１５）
中間体１３（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に溶解し、ＮＢＳ（７５．６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、続いてＡＩＢＮ（６．９８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を添加した。不均一混合物を９０℃に３時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、$Na_2S_2O_3$、水及びブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘプタン中０％～５０％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（１４５ｍｇ、収率５６％）を７１％純度の位置異性体の混合物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４３１／４３３、ＲＴ３．３３分（方法３）［注：両方の位置異性体は同じＲＴで共溶出した］。

【００５４】
中間体１６＆１７
【化１５】



７－アミノ－３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（１６）
１０－アミノ－３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（１７）
中間体１４及び１５の混合物（７１％、１４５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中アンモニア７Ｎに溶解し、室温で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、ＤＣＭ、続いて水を添加した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を、最初にヘプタン中５％～１００％のＥｔＯＡｃの勾配で溶出して非臭素付加出発物質を除去し、次いでＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（８４ｍｇ、収率９４％）を位置異性体の混合物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６８、ＲＴ２．０９及び２．１４分（方法３）。

【００５５】
中間体１８＆１９
【化１６】



１－［３－クロロ－５－（イソブチルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－エチル－尿素（１８）
１－［３－クロロ－５－（イソブチルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］－３－エチル－尿素（１９）
イソシアナトエタン（１９．８μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体１６及び１７（８４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。溶液を室温で５

時間撹拌した後、沈殿物が現れた。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加した。次いで、溶媒を除去し、粗生成物を酸性逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題化合物を得た。

【００５６】

中間体１８（３７ｍｇ、収率７０％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４３９、ＲＴ２．６３分（方法３）。

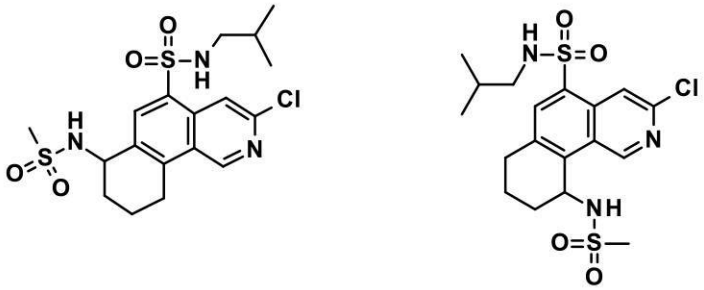
【００５７】

中間体１９（２４ｍｇ、収率４４％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４３９、ＲＴ２．７０分（方法３）。

【００５８】

中間体２０＆２１

【化１７】



３－クロロ－Ｎ－イソブチル－７－（メタンスルホンアミド）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（２０）

３－クロロ－Ｎ－イソブチル－１０－（メタンスルホンアミド）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド（２１）

ＤＩＰＥＡ（１０３．４μＬ、０．５８ｍｍｏｌ）、続いてメタンスルホニルクロリド（２３μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体１６及び１７（１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、反応混合物をＤＣＭ及び水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（酸性条件）による精製によって、表題化合物を得た。

【００５９】

中間体２０（６５ｍｇ、収率９８％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４６、ＲＴ２．６８分（方法３）。

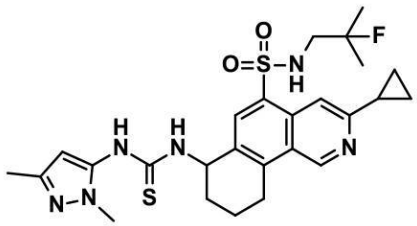
【００６０】

中間体２１（３１ｍｇ、収率４３％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４６、ＲＴ２．７４分（方法３）。

【００６１】

中間体２２

【化１８】



１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチル－プロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）チオ尿素

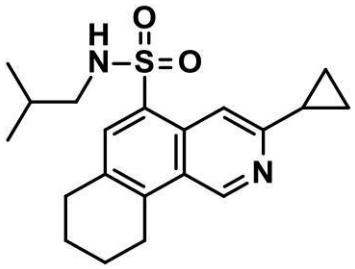
５－イソチオシアナト－１，３－ジメチル－ピラゾール（２５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を装入した容器に、中間体１０（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）及

びＴＨＦ（２ｍＬ）中懸濁液を添加した。得られた反応混合物を室温で３日間撹拌した後、濾過して、表題化合物（５６ｍｇ、収率７６％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$５４５、ＲＴ１．１１分（方法４）。

【００６２】

例１

【化１９】



３－シクロプロピル－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

中間体１３（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（４８．６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の混合物を窒素をスパージしたジオキサン（５ｍＬ）に溶解した。次いで、K_2CO_3（０．４２ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ）の水溶液２Ｍを添加し、続いてＢｅｄｆｏｒｄ触媒（３０．２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2存在下、１００℃で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮してジオキサンを除去した。残留溶液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（塩基性条件）による精製によって、表題化合物（４１ｍｇ、収率４０％）を得た。

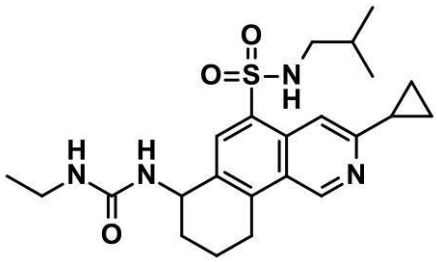
【数１】

δ_H (500 MHz, クロロホルム-d) 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.61 (t, J = 6.5 Hz 1H), 3.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 359, RT 3.67 分 (方法 2).

【００６３】

例２

【化２０】



１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－エチル尿素

中間体１６（３５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（１３．７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素をスパージしたジオキサン（２ｍＬ）に溶解した。次いで、K_2CO_3（１１９．６μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）の水溶液２Ｍを添加し、続いてＢｅｄｆｏｒｄ触媒（８．５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2存在下、マイクロ波中１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオ

キサンを除去した。残留溶液をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（酸性条件）による精製によって、表題化合物（４ｍｇ、収率１１％）を得た。

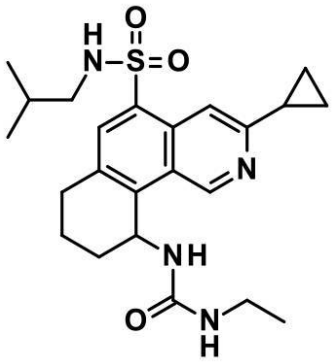
【数２】

δ_H (500 MHz,クロロホルム-d) 9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 3.32 - 3.06 (m, 4H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.19 - 1.00 (m, 7H), 0.91 - 0.80 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 445, RT 2.70 分 (方法 2).

【００６４】

例３

【化２１】



１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］－３－エチル尿素

中間体１７（２０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（７．８ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）の混合物を窒素をスパージしたジオキサン（２ｍＬ）に溶解した。K_2CO_3（６８．３μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）の水溶液２Ｍを添加し、続いてＢｅｄｆｏｒｄ触媒（４．８ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素存在下、マイクロ波中１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残留溶液をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（酸性条件）による精製によって、表題化合物（６ｍｇ、収率３０％）を得た。

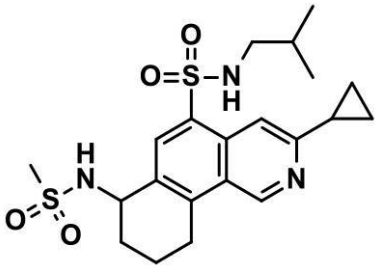
【数３】

δ_H (500 MHz, メタノール-d4) 9.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.82 - 5.49 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.80 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 1.22 - 0.99 (m, 7H), 0.82 - 0.76 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 445, RT 2.78 分 (方法 2).

【００６５】

例４

【化２２】



３－シクロプロピル－７－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

中間体１６（６３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（２４．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の混合物を窒素をスパージしたジオキサン（３ｍＬ）に溶解した。K_2CO_3（０．２１ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）の水溶液２Ｍを添加し、続いてＢｅｄｆｏｒｄ触媒（１５．１ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残留溶液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（酸性条件）による精製によって、表題化合物（２７ｍｇ、収率４１％）を得た。

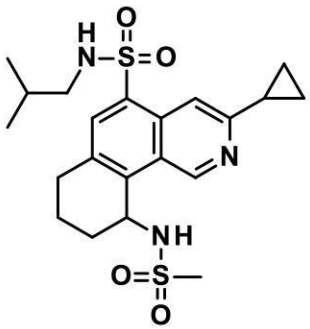
【数４】

δ_H (500 MHz, クロロホルム-d) 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.91 - 4.72 (m, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 4H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 6H).
LCMS $[M+H]^+$ 452, RT 2.89 分 (方法 2).

【００６６】

例５

【化２３】



３－シクロプロピル－１０－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

中間体１７（３０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（１１．５６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物を窒素をスパージしたジオキサン（２ｍＬ）に溶解した。K_2CO_3（０．１０ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）の水溶液２Ｍを添加し、続いてＢｅｄｆｏｒｄ触媒（７．１ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素存在下、マイクロ波中１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残留溶液をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（酸性条件）による精製によって、表題化合物（１０ｍｇ、収率３３％）を得た。

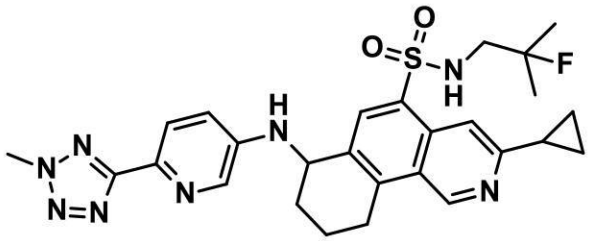
【数５】

δ_H (500 MHz, クロロホルム-d) 9.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 4.66 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.71(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ 452, RT 2.94 分 (方法 2).

【００６７】

例６

【化２４】



３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

室温の中間体１０（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中撹拌懸濁液に、５－ブロモ－２－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン（３７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物をN_2で１０分間パージした。更に１５分後、反応混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて塩基性逆相カラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（２０ｍｇ、収率４４％）を得た。

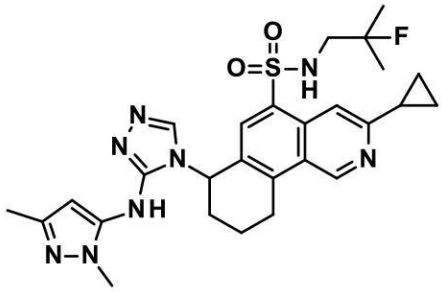
【数６】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.48 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 1.97 (s, 4H), 1.19 (dd, J = 21.4, 3.2 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 4H). LCMS $[M-H]^-$ 549, RT 2.16 分 (方法 8).

【００６８】

例７

【化２５】

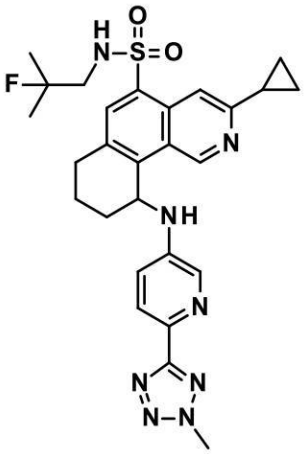


３－シクロプロピル－７－［３－［（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）アミノ］－１，２，４－トリアゾール－４－イル］－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル

）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド
中間体２２（５５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、ギ酸ヒドラジド（１８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び塩化第二水銀（５２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ＴＥＡ（４０μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物をセライト（２０ｍＬのＭｅＣＮ洗液）を通して濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、収率１９％）を得た。
【数７】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.51 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.38 (s, 5H), 2.78 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 2.29 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.13 (dd, J = 21.4, 4.9 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 4H). [1つの H 見えない]. LCMS $[M+H]^+$ 553, RT 2.14 分 (方法 5).

【００６９】
例８
【化２６】

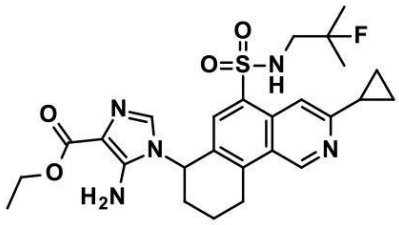


３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－１０－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド
中間体１２（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び同等の化学量論の試薬を使用して例６と同じ方法で合成した。ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて逆相カラムクロマトグラフィ（塩基性条件）によって精製して、表題化合物（６ｍｇ、収率１４％）を得た。
【数８】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 19.6, 9.9 Hz, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.80 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 21.4 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H) [1つの H 見えない]. LCMS $[M-H]^-$ 549, RT 1.18 分 (方法 6).

【００７０】
例９

【化２７】



エチル５－アミノ－１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート

エチル２－アミノ－２－シアノアセタート（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、純度６４％）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、トリエチルオルトホルマート（１３μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を９０℃で１時間加熱した後、室温まで冷却した。次いで、中間体１０（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィ（酸性条件）によって精製して、表題化合物（９ｍｇ、収率３１％）を得た。

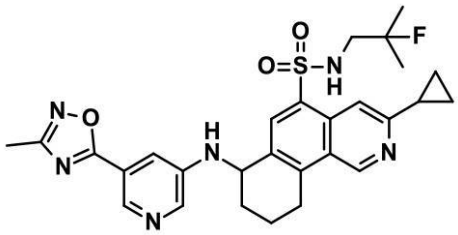
【数９】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.24 – 6.09 (m, 2H), 5.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 20.0, 6.7 Hz, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.92 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 21.4 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 530, RT 1.68 分 (方法 7).

【００７１】

例１０

【化２８】



３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド

中間体１０（２５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び同等の化学量論の試薬を使用し、１００℃で６時間加熱して、例６と同じ方法で合成した。カラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物（３ｍｇ、収率８％）を得た。

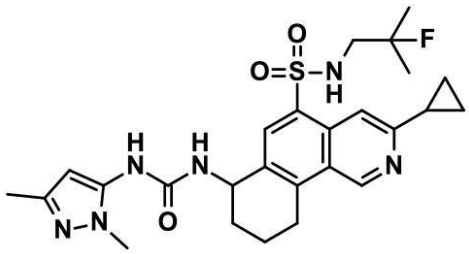
【数１０】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.43 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.97 (s, 4H), 1.20 (dd, J = 21.4, 5.5 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 551, RT 2.31 分 (方法 8).

【００７２】

例１１

【化２９】



１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）尿素

１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（２０μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（１１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、中間体１０（２５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。更に１２時間後、反応混合物をブライン（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、真空中で濃縮した。ＥｔＯＡｃ中０～３０％のＭｅＯＨで溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて逆相カラムクロマトグラフィ（酸性条件）によって精製して、表題化合物（３ｍｇ、収率９％）を得た。

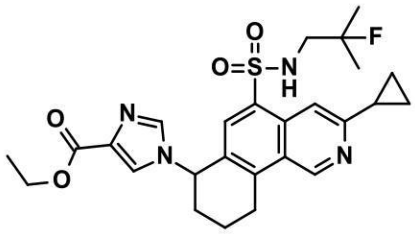
【数１１】

δ_H (300 MHz, d6-DMSO) 9.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.92 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 4H), 1.21 (dd, J = 21.4, 6.8 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 529, RT 1.88 分 (方法 8).

【００７３】

例１２

【化３０】



エチル１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート

エチル（Ｚ）－３－（ジメチルアミノ）－２－イソシアノ－プロパ－２－エノアート＊（１０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の１－ブタノール（１ｍＬ）中撹拌溶液に中間体１０（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１５０℃で９時間加熱した。次いで、真空中で混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出するカラムクロマトグラフィ、続いて逆相カラムクロマトグラフィ（塩基性条件）によって精製して、表題化合物（４ｍｇ、収率１５％）を得た。

【数１２】

δ_H (400 MHz, d6-DMSO) 9.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (dd, *J* = 21.3, 2.4 Hz, 6H), 1.09 – 1.04 (m, 4H). LCMS $[M+H]^+$ 515, RT 2.03 分 (方法 8).

＊国際公開第２００７／４２５４５号（Ａ１、２００７）の手順に従って合成した。

【００７４】

インビトロ生化学アッセイ：

ＩｇＥ－Ｔｂ試薬の調製のためのプロトコル

１００ｍＭのＮａＨＣＯ$_3$、ｐＨ９．５中１７２μＭの８６ｎｍｏｌのＩｇＥ－Ｆｃ（Ｎ２６５Ｑ、Ｎ３７１Ｑ）（Ｙｏｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５）を１ｍｇのＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）アミン反応性Ｔｂキレート（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒカタログ番号ＰＶ３５８３）に添加し、２０℃で１６時間インキュベートした。次いで、材料をリン酸緩衝生理食塩水（１３７ｍＭのＮａＣｌ、２．７ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＮａ$_2$ＨＰＯ$_4$、１．８ｍＭのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$、ｐＨ７．４）に緩衝液交換し、材料を定量し、２８０ｎｍ及び３４３ｎｍにおける吸収を測定することによってＴｂコンジュゲーションの程度を決定した。

【００７５】

コンジュゲート材料の完全性を、Ｓ２００　ＨＲ　１０ｘ３００カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）における分析サイズ排除クロマトグラフィによって決定した。典型的なコンジュゲーション比は４：１＝Ｔｂ：ＩｇＥ－Ｆｃであった。

Ｙｏｕｎｇ　ＲＪ．，Ｏｗｅｎｓ，ＲＪ．，ＭａｃＫａｙ　ＧＡ．，Ｃｈａｎ　ＣＭＷ．，Ｓｈｉ　Ｊ．，Ｈｉｄｅ　Ｍ．，Ｆｒａｎｃｉｓ　ＤＭ．，Ｈｅｎｒｙ　ＡＪ．，Ｓｕｔｔｏｎ　ＢＪ．，ａｎｄ　Ｇｏｕｌｄ　ＨＪ（１９９５）Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ　８：１９３－１９９を参照されたい。

【００７６】

ｓＦｃεＲ１α－Ｙ１３１Ａ－ＡＦ４８８試薬の調製プロトコル

１００ｍＭのＮａＯＡｃ、ｐＨ５．５中４００μＭの４００ｎｍｏｌのＦｃεＲ１α（Ｙ１３１Ａ変異体）（Ｃｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７）を、１ｍＭの最終濃度の過ヨウ素酸ナトリウム（１００ｍＭのＮａＯＡｃ、ｐＨ５．５中）と２２℃で６０分間反応させた。４０μＬのエタンジオールを添加し、２２℃で６０分間インキュベートして酸化をクエンチした。タンパク質をコンジュゲーション緩衝液（５０ｍＭのＮａＨＣＯ$_3$、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ９．５）に緩衝液交換し、７５０μＭに濃縮した。

【００７７】

１７５ｎｍｏｌのタンパク質を１ｍｇのＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）４８８ヒドラジド（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に添加し、２２℃で１６時間インキュベートした。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（コンジュゲーション緩衝液中１００ｍＭ）を最終濃度１ｍＭまで添加し、氷上で６０分間インキュベートした。タンパク質をリン酸緩衝生理食塩水（１３７ｍＭのＮａＣｌ、２．７ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭのＮａ$_2$ＨＰＯ$_4$、１．８ｍＭのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$、ｐＨ７．４）に緩衝液交換し、材料を定量し、２８０ｎｍ及び４９５ｎｍにおける吸収を測定することによってＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）４８８コンジュゲーションの程度を決定した。

【００７８】

コンジュゲート材料の完全性を、Ｓ２００　ＨＲ　１０ｘ３００カラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）における分析サイズ排除クロマトグラフィによって決定した。典型的なコンジュゲーション比は、２：１のＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）４８８：ｓＦｃεＲ１αであった。

Ｃｏｏｋ　ＪＰＤ．，Ｈｅｎｒｙ　ＡＪ．，ＭｃＤｏｎｎｅｌｌ　ＪＭ．，Ｏｗｅｎｓ

ＲＪ．，Ｓｕｔｔｏｎ ＢＪ．，ａｎｄ Ｇｏｕｌｄ ＨＪ（１９９７）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３６：１５５７９－１５５８８を参照されたい。

【００７９】

目的は、インビトロ蛍光共鳴エネルギー移動（Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｅｎｅｒｇｙ Ｔｒａｎｓｆｅｒ：ＦＲＥＴ）アッセイを使用して、受容体へのＩｇＥ－Ｔｂの結合及び化合物によるその阻害を測定することであった。

【００８０】

試薬

使用したＦＲＥＴ試薬は、テルビウム（ＦＲＥＴドナー）で標識したＩｇＥ、及びＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（商標）４８８（ＦＲＥＴアクセプタ）で標識したＹ１３１Ａ変異を有する可溶性ＩｇＥ受容体ＦｃεＲＩαであった。標識されていないＦｃεＲＩαもまた、バックグラウンドコントロールを生成するために使用した。アッセイ緩衝液は、２０ｍＭのＴｒｉｓ ｐＨ７．２、１５０ｍＭのＮａＣｌ及び０．００２％Ｔｗｅｅｎ、１％ＤＭＳＯからなっていた。

【００８１】

アッセイ反応

アッセイは以下に従って行った：各アッセイ反応は、３８４ウェル半容量プレートで２５μｌの容量で行った。最終アッセイ濃度（ＦＡＣ）のｘ５０の濃度でＤＭＳＯ中１０点化合物段階希釈（３倍）を生成した。次いで、アッセイ緩衝液で１０倍希釈するＩｇＥ－Ｔｂによって化合物溶液を調製した。アッセイのために、５μｌの希釈化合物を１０μｌに添加し、続いて１０μｌのＦｃεＲＩα－Ｙ１３１Ａ－ＡＦ４８８を添加した。ＦＲＥＴ試薬ＦＡＣは、５ｎＭのＩｇＥ－Ｔｂ、２５ｎＭのＦｃεＲＩα－Ｙ１３１Ａ－ＡＦ４８８であった。通常、アッセイにおける化合物のトップＦＡＣは１０μＭであった。最終ＤＭＳＯ濃度は２％であった。最小シグナル（ＭＩＮ）は、５μｌの１μＭの非標識ＦｃεＲＩα（ＦＡＣ＝２００ｎＭ）をＦＲＥＴ試薬に添加することによって測定した。最大ＦＲＥＴシグナル（ＭＡＸ）は、ＦＲＥＴ試薬を含むが化合物を含まないウェルで測定した。

【００８２】

アッセイを室温で２時間インキュベートし、光及び蒸発から保護し、穏やかに撹拌した。

【００８３】

ＦＲＥＴ測定

各ウェルのＦＲＥＴの測定は、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を使用して、３３０ｎｍで励起し、４９５／５２０ｎｍで発光を測定することによって行った。ＦＲＥＴ比は以下のように計算した。

５２０における発光／４９５ｘ１０００における発光

【００８４】

データ分析にはＦＲＥＴ比を使用した。

【００８５】

データ分析

Ｚ’は以下のように計算した（σ＝標準偏差、μ＝平均）：

$1-((3\times\sigma_{MAX})+(3\times\sigma_{MIN}))/(\mu_{MAX}-\mu_{MIN})$

【００８６】

０．５を超えるＺ’は、良好なアッセイとみなされた。

【００８７】

バックグラウンドシグナル（ＭＩＮ）を全てのウェルから差し引いた。バックグラウンド減算値を使用して、各試験ウェル中の化合物による阻害百分率を以下のように計算した。

１００－試験ウェルＦＲＥＴ比／ＭＡＸ ＦＲＥＴ比ｘ１００

【００８８】

阻害百分率を化合物濃度に対してプロットした。各化合物のＩＣ５０値を、ＸＬＦＩＴ５ソフトウェアパッケージを使用して４パラメータロジスティックフィットモデルを使用

して決定した。

【００８９】

結果は以下の通りである。

本発明の化合物は、１９．８ｎＭ～５０９８ｎＭの範囲のＩＣ５０値を示す。

【００９０】

以下の表は、各例のＩＣ５０値の範囲を示す。

【表１】

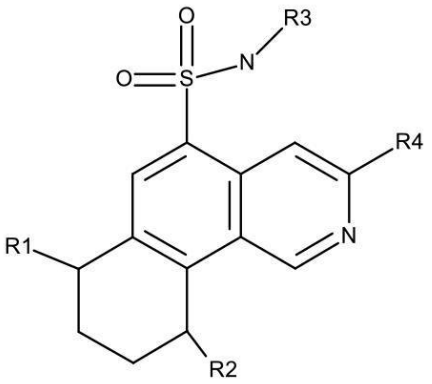
例番号	ＦＲＥＴ　IC_{50}範囲
６	１０－５０ナノモル
２，１０	５０－１００ナノモル
１，３，４，７，８，９，１１，１２	０．１－１マイクロモル
５	１－５マイクロモル

本開示には、以下の好ましい態様が含まれる。

（１）

式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩であって、

【化１】



（Ｉ）

式中、

Ｒ１、Ｒ２が互いに独立して、以下の、

水素；又は

ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；又は

$NHSO_2$－Ｃ１－６－アルキル；又は

１つ若しくは複数の$R1_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－ヘテロアリール；又は

アミノ；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；ニトリル；１つ又は複数の$R1_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリール；ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；ＮＨ－Ｃ１－６－ヘテロシクロアルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－シクロアルキル；１つ若しくは複数の$R1_a$で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているヘテロアリール；又は

Ｃ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ヒドロキシアルキル；Ｃ３－９－ヒドロキシヘテロシクロアルキル、１つ若しくは複数の$R1_a$で任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリール；又は

ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－６－アルキル；又は

１つ若しくは複数の$R1_a$で任意選択的に置換されているＮＨＣ（Ｏ）－ヘテロアリール

から選択される基を表し、
ＲＡが、以下の、
ハロゲン；ニトリル；Ｃ１－６－アルキル；Ｃ１－６－ハロアルキル；Ｃ１－６－アルコキシ；Ｃ１－６－ハロアルコキシ；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；Ｃ（Ｏ）ＯＨ
から選択される基を表し、
Ｒ３が、以下の、
Ｒ３ａの中から選択される１つ又は複数の基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルキル；
１つ又は複数のＲ３ａで任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３ａで任意選択的に置換されているＣ１－３－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３ａで任意選択的に置換されているＣ３－６－ヘテロシクロアルキル；
１つ又は複数のＲ３ａで任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル
から選択される基を表し、
Ｒ３ａが、水素；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキル；ヒドロキシ；Ｃ１－２－アルコキシ
から選択される基を表し、
Ｒ４が、以下の、
１つ若しくは複数のＲ４ａ基で任意選択的に置換されているＣ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４ａ基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－シクロアルキル；又は１つ若しくは複数のＲ４ａ基で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルカンジイル－Ｃ３－６－ヘテロシクロアルキル
から選択される基を表し、
Ｒ４ａがヒドロキシ；ハロゲン；Ｃ１－２－アルキルから選択される基を表す、
上記式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩。
（２）
Ｒ１、Ｒ２が互いに独立して、以下のもの、
水素；又は
Ｃ１－６－アルキル；１つ若しくは複数のＲＡで任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリール；又は
アミノ；Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ１－６－アルキル；ニトリル；１つ又は複数のＲＡで任意選択的に置換されているヘテロアリール；ＮＨ－Ｃ１－６－アルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－ヘテロシクロアルキル；ＮＨ－Ｃ３－９－シクロアルキル；１つ若しくは複数のＲＡで任意選択的に置換されているＮＨ－ヘテロアリールの中から選択される１つ若しくは複数の基で任意選択的に置換されているヘテロアリール
から選択される基を表す、
（１）に記載の化合物。
（３）
Ｒ１が水素とは異なる場合、Ｒ２が水素であり、
Ｒ２が水素とは異なる場合、Ｒ１が水素である、
（１）又は（２）に記載の化合物。
（４）
Ｒ３が、フッ素原子で任意選択的に置換されているＣ１－６－アルキルを表す、
（１）～（３）のいずれかに記載の化合物。
（５）
Ｒ４がシクロプロピルを表す、
（１）～（４）のいずれかに記載の化合物。
（６）
以下のもの、

３－シクロプロピル－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－エチル尿素；
１－［３－シクロプロピル－５－（２－メチルプロピルスルファモイル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－１０－イル］－３－エチル尿素；
３－シクロプロピル－７－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－１０－（メタンスルホンアミド）－Ｎ－（２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－７－［３－［（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）アミノ］－１，２，４－トリアゾール－４－イル］－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－１０－［［６－（２－メチルテトラゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
エチル５－アミノ－１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート；
３－シクロプロピル－Ｎ－（２－フルオロ－２－メチルプロピル）－７－［［５－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］アミノ］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－５－スルホンアミド；
１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］－３－（２，５－ジメチルピラゾール－３－イル）尿素；
エチル１－［３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－２－メチルプロピル）スルファモイル］－７，８，９，１０－テトラヒドロベンゾ［ｈ］イソキノリン－７－イル］イミダゾール－４－カルボキシラート
から選択される（１）に記載の化合物。
（７）
（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。
（８）
治療に使用するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
（９）
ＩｇＥによって引き起こされる障害を治療又は予防するための方法に使用するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
（１０）
アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹、又はよく知られている副鼻腔炎を治療又は予防するための方法に使用するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
（１１）
喘息における気道収縮、湿疹における局所炎症、アレルギー性鼻炎における粘液分泌増加、蕁麻疹、又は血管透過性増加の治療又は予防するための方法に使用するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
（１２）

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（「チャーグ・ストラウス症候群」としても知られる）、アスピリン増悪性呼吸器疾患、又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫を治療又は予防するための方法に使用するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

（１３）

（１）～（６）のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物。

（１４）

医薬品を製造するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

（１５）

ＩｇＥによって引き起こされる障害を治療及び／又は予防するための医薬品を製造するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

（１６）

アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹又はよく知られている副鼻腔炎を治療及び／又は予防するための医薬品を製造するための、（１）～（６）のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

（１７）

（１）～（６）のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を治療有効量で患者に投与することを含む、アレルギー、非アレルギー性肥満細胞応答、１型過敏症、蕁麻疹、よく知られている副鼻腔炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（「チャーグ・ストラウス症候群」としても知られる）、アスピリン増悪性呼吸器疾患又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫を治療又は予防するための方法。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D	403/14
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14

イ） リミテッド 気付
(72)発明者 ヘール、ジャグ ポール
英国、バークシャー、スラウ、バス ロード ２０８、ユーシービー セルテック、アイピーディー 気付
(72)発明者 ユースフ、ゼシャン
英国、オックスフォードシャー、アビンドン、ミルトン パーク、イノベイション ドライブ １１４、エボテック （ユーケイ） リミテッド 気付

審査官 藤田 雅也

(56)参考文献
特表２０１７－５０１２１５（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００７／００２７１８４（ＵＳ，Ａ１）
特表２０００－５４３０６７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００８／１２９２７６（WO，Ａ１）
特表２０２３－５０８３８３（ＪＰ，Ａ）
特表２０２３－５０８１５９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００１／４７８９１（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／４７３
Ａ６１Ｐ １１／００－ １１／１６
Ａ６１Ｐ １７／００－ １７／１８
Ａ６１Ｐ ３５／００－ ３５／０４
Ａ６１Ｐ ３７／０８
Ｃ０７Ｄ ２２１／０６－２２１／１６
Ｃ０７Ｄ ４０３／０４
Ｃ０７Ｄ ４０３／１４
Ｃ０７Ｄ ４１３／１４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）