

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7682173号  
(P7682173)

(45)発行日 令和7年5月23日(2025.5.23)

(24)登録日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 239/42 (2006.01)	C 0 7 D 239/42 Z
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10 C S P
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/10
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04

請求項の数 67 (全163頁) 最終頁に続く

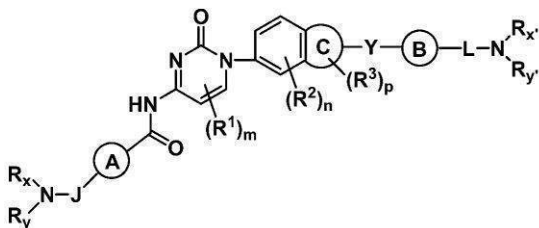
(21)出願番号	特願2022-527714(P2022-527714)	(73)特許権者	521315331 カーザ グローバル, エルエルシー アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 8, ソ ルト レイク シティ, コーマス ドライ ブ 6 5 0, スイート 2 0 2
(86)(22)出願日	令和2年11月12日(2020.11.12)	(73)特許権者	504260058 ザ ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ ファウンデーション アメリカ合衆国ユタ州 8 4 1 0 8, ソル ト・レイク・シティ, アラビーン・ドラ イブ 6 1 5, スイート 3 1 0
(65)公表番号	特表2023-501575(P2023-501575 A)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(43)公表日	令和5年1月18日(2023.1.18)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86)国際出願番号	PCT/US2020/060185		
(87)国際公開番号	WO2021/097061		
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)		
審査請求日	令和5年11月10日(2023.11.10)		
(31)優先権主張番号	62/934,853		
(32)優先日	令和1年11月13日(2019.11.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗菌化合物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】  
式 I の化合物：  
【化 1 3 6】



I

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、COOH、COO(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択される最大

3個の置換基で任意選択的に置換された3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、  
 Jが、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキレンであり、これらのいずれかが、  
 八口、OH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換され、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 アルキレンの最大2つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、S  
 O<sub>2</sub>、またはC=Oで置き換えられ、

R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>、及びR<sub>y</sub>が、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはアミ  
 ノ保護基であり、

Yが、結合、またはOH、NH<sub>2</sub>、CN、八口、もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選  
 択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの最大2つのメ  
 チレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N  
 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アルキル)、N-(C<sub>1</sub>-6  
 アルキレン-C<sub>3</sub>-8シクロアルキル)、NH(C=O)、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)(C  
 =O)、または(C=O)によって置き換えられ、

10

環Bが、3～8員の単環式シクロアルキレン、3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレ  
 ン、6～12員の二環式シクロアルキレン、または6～12員の二環式ヘテロシクロアル  
 キレンであり、これらの各々が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、八口、CN  
 、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アルキル、OH、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>  
 、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒ  
 ドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換され、

Lが、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの最大2つの  
 メチレン単位が、独立して、O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C<sub>1</sub>-6アル  
 キル)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)、またはN-(C<sub>1</sub>-6アルキル)で置  
 き換えられてもよく、

20

環Cが、それが縮合したフェニル環とともに、8～12員の二環式アリーレンまたは8  
 ～12員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、前記二環式ヘテロアリーレンが、独立して  
 、N、O、またはSから選択される1～3個のヘテロ原子を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>が、各々独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、八口、CN、OH、NH  
 2、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル  
 キル)、CONH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アルキル、オキソ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシからな  
 る群から選択され、

30

m、n、及びpが、各々独立して、0、1、2、または3である、前記化合物、または  
 その単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

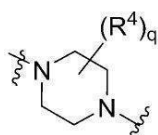
環Aが、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、八口、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アル  
 キル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択される最大3個の置換基  
 で任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項1に  
 記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその  
 薬学的に許容される塩。

#### 【請求項3】

環Aが、

#### 【化137】

40



であり、各R<sup>4</sup>が、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、八口、CN、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アルキル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択され、  
 qが、0、1、または2である、請求項1または2に記載の化合物、またはその単一立体

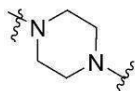
50

異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

環 A が、

【化 1 3 8】



である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

J が、ハロ、OH、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、または C=O で置き換えられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

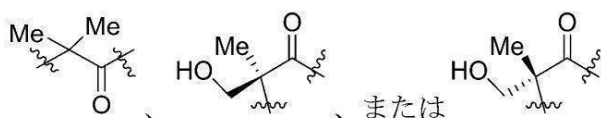
J が、OH で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位が、C=O で置き換えられる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7】

J が、

【化 1 3 9】



30

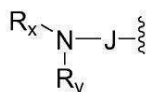
である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> が、H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 1 4 0】

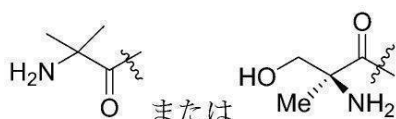


40

が、

50

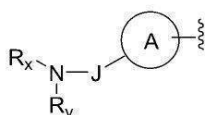
## 【化 1 4 1】



である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

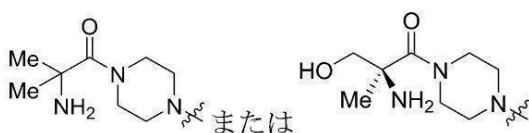
## 【請求項 1 0】

## 【化 1 4 2】



が、

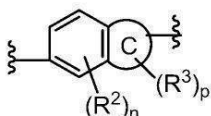
## 【化 1 4 3】



である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

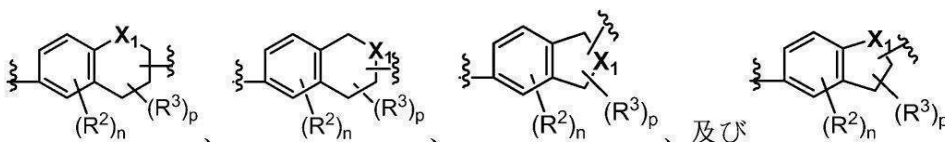
## 【請求項 1 1】

## 【化 1 4 4】



が、

## 【化 1 4 5】



からなる群から選択され、式中、各  $X_1$  が、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び  $NH$  から選択され、 $R^2$  及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、 $n$  及び  $p$  が、各々独立して、0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

10

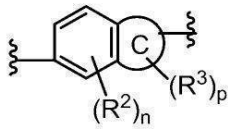
20

30

40

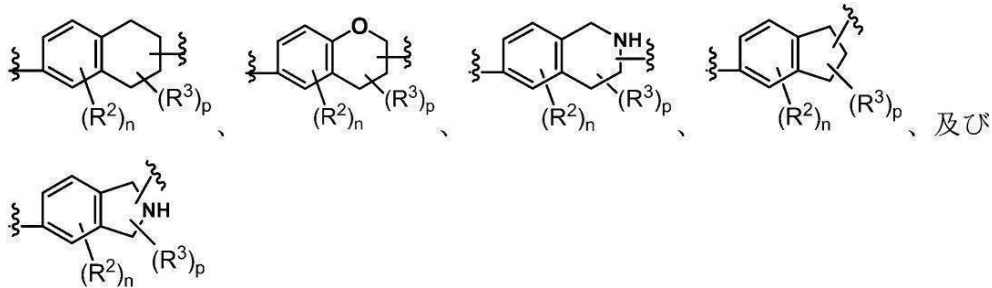
50

## 【化 1 4 6】



が、

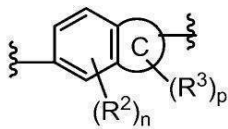
## 【化 1 4 7】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

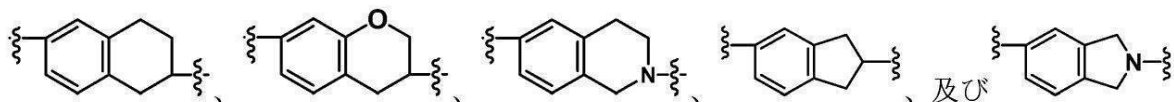
## 【請求項 1 3】

## 【化 1 4 8】



が、

## 【化 1 4 9】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 4】

Y が、結合である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 5】

Y が、OH、NH<sub>2</sub>、ハロ、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位が、O、NH、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキレン - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル)、NH (C = O)、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) (C = O)、または (C = O) によって任意選択的に置き換えられる、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 6】

10

20

30

40

50

Yが、O、NH、NH-C<sub>1-2</sub>アルキレン、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル)、N(C<sub>1-6</sub>ハロアルキル)、N(C<sub>1-6</sub>アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)、NH(C=O)、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)(C=O)、及び(C=O)からなる群から選択される、請求項15に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

Yが、NH、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)、NH-C<sub>1-2</sub>アルキレン、及びN(C<sub>1-6</sub>アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)からなる群から選択される、請求項16に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

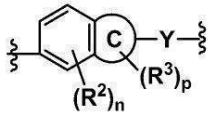
10

【請求項18】

Yが、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH<sub>2</sub>-、及びN(CH<sub>2</sub>-シクロプロピル)-からなる群から選択される、請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

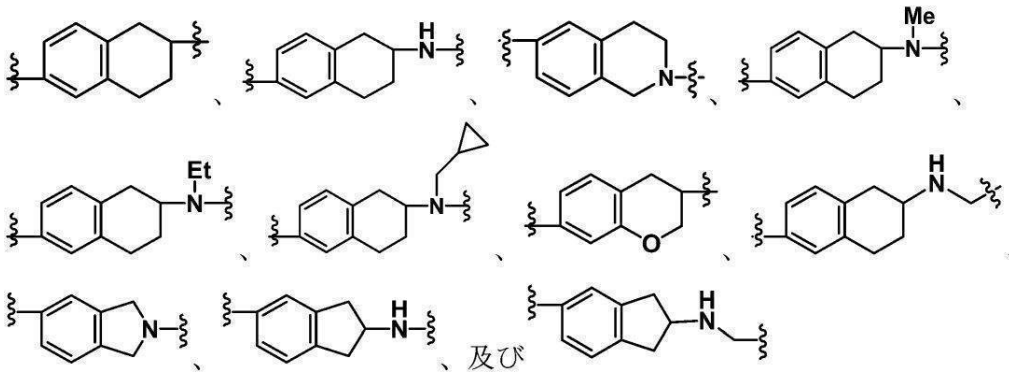
【化150】



20

が、

【化151】



30

からなる群から選択される、請求項1~18のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

環Bが、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、OH、COOH、COO(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された3~8員の単環式シクロアルキレンである、請求項1~19のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項21】

環Bが、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、OH、及びC<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された4~6員の単環式シクロアルキレンである、請求項20に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその

50

薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

B が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$ アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1 - C_6$ アルキル)、CON( $C_1 - C_6$ アルキル)<sub>2</sub>、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

環Bが、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、Bが、最大2個の窒素原子を含有する、請求項22に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 4】

環Bが、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された6～10員の二環式シクロアルキレンである、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 5】

環Bが、6～10員の縮合、スピロ、または架橋二環式シクロアルキレンである、請求項24に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

環Bが、6～10員の縮合二環式シクロアルキレンである、請求項25に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

環Bが、6～10員の架橋二環式シクロアルキレンである、請求項25に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 8】

環Bが、6～10員のスピロ二環式シクロアルキレンである、請求項25に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

環Bが、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された6～12員の二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3 0】

環Bが、最大3個の窒素原子を含有する6～9員の縮合、スピロ、または架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項29に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

環Bが、最大2個の窒素原子を含有する6～9員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項29または30に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 3 2】

環 B が、最大 2 個の窒素原子を含有するスピロ二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

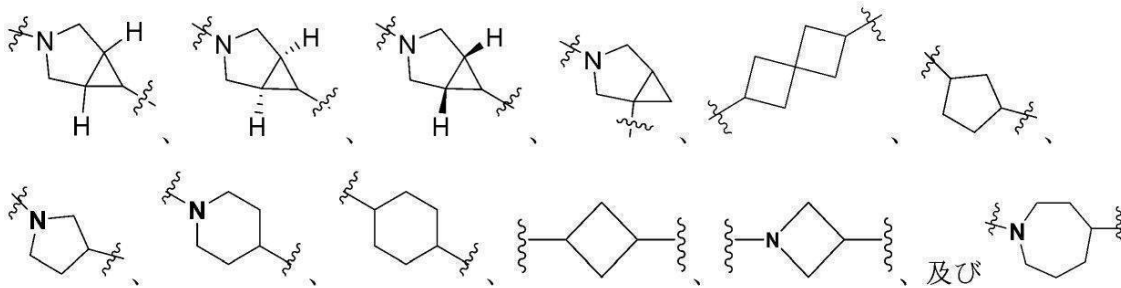
## 【請求項 3 3】

環 B が、最大 2 個の窒素原子を含有する架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 4】

環 B が、

## 【化 1 5 2】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 5】

L が、結合である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 6】

L が、 $C_1 - C_6$  アルキレンであり、前記  $C_1 - C_6$  アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-( $C_1 - C_6$  アルキル)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)、または N-( $C_1 - C_6$  アルキル)で置き換えられる、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 7】

L が、 $C_1 - C_6$  アルキレンである、請求項 3 6 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 8】

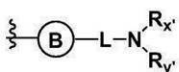
L が、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  である、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 9】

$R_x$  及び  $R_y$  が、各々独立して、H、Boc、及びメトキシカルボニルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4 0】

## 【化 1 5 3】



が、

10

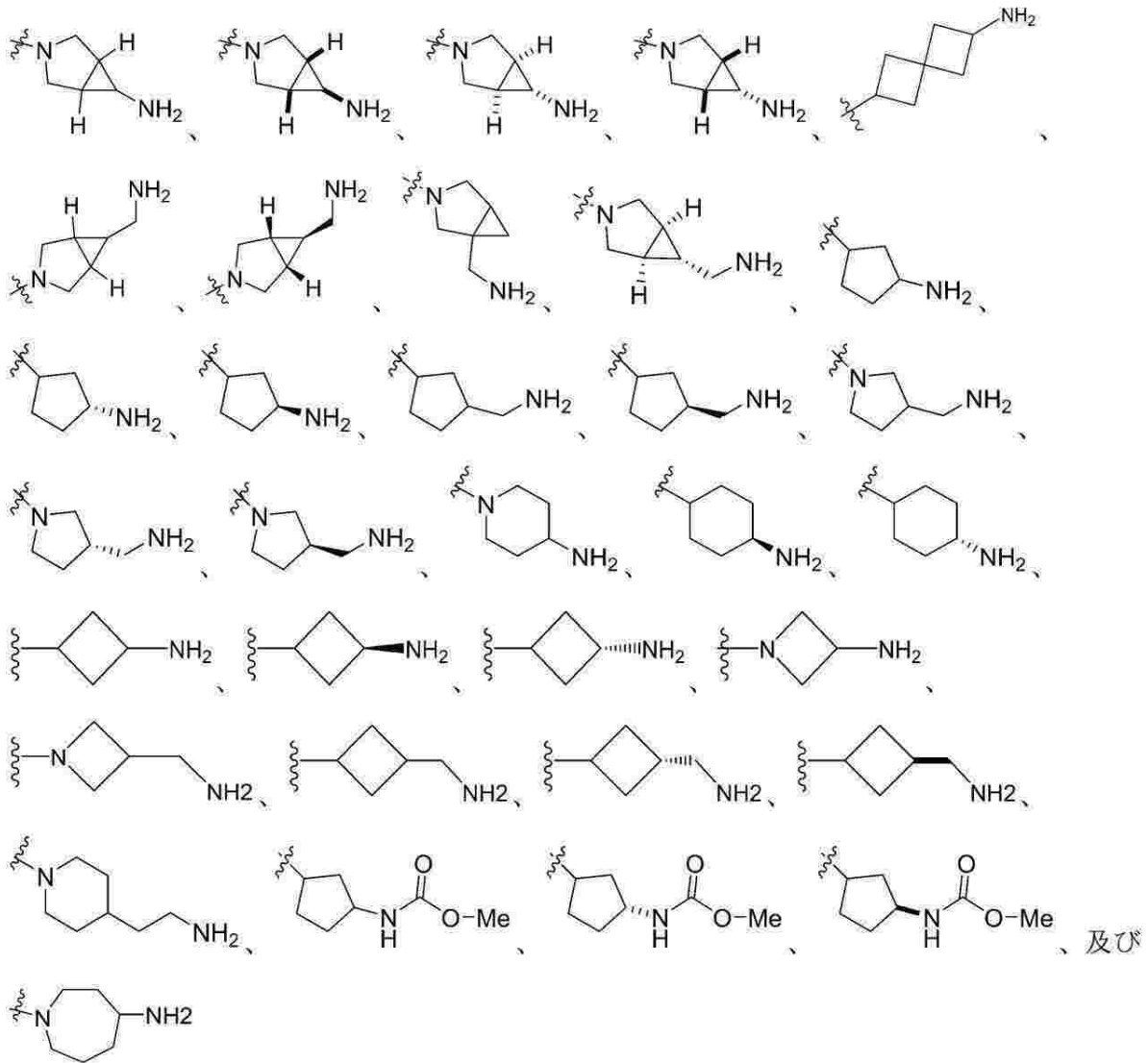
20

30

40

50

## 【化 1 5 4】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4 1】

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、オキソ、及び  $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択され、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  が、各々独立して、0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4 2】

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、オキソ、または  $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  が、各々独立して、0 または 1 である、請求項 4 1 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4 3】

式 I A の化合物：

10

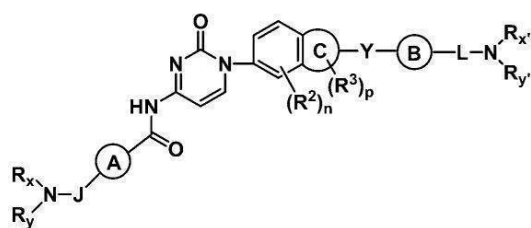
20

30

40

50

【化 1 5 5】



I A

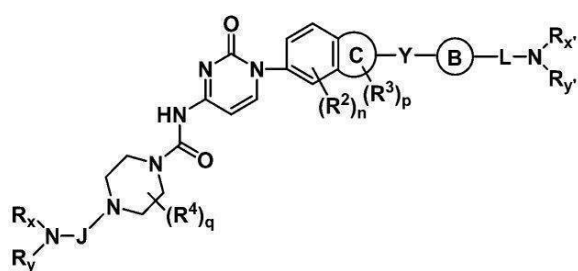
10

である、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

式 I A - 1 の化合物：

【化 1 5 6】



I A - 1

20

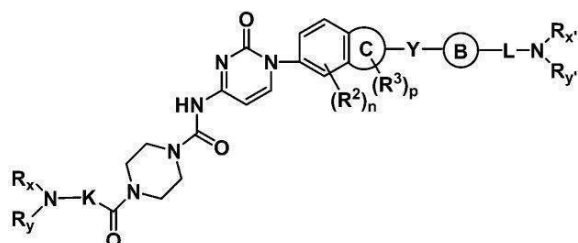
であり、式中、各  $R^4$  が、独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、 $NH_2$ 、及びオキソからなる群から選択され、 $q$  が、0、1、2、または 3 である、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 5】

式 I A - 2 の化合物：

【化 1 5 7】



I A - 2

40

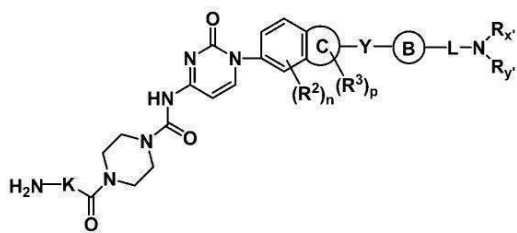
であり、式中、K が、ハロ、ヒドロキシル、または  $C_1 - C_6$  アルコキシ基で任意選択的に置換された  $C_1 - C_4$  アルキレンである、請求項 4 4 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

式 I A - 3 の化合物：

50

## 【化 1 5 8】



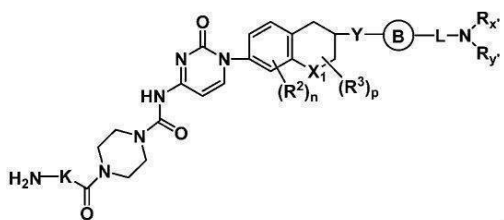
I A - 3

であり、式中、Kが、ヒドロキシルで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンである、請求項45に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

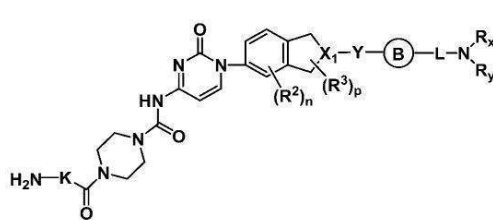
## 【請求項47】

式I A - 4 aまたはI A - 4 bの化合物：

## 【化 1 5 9】



I A - 4 a



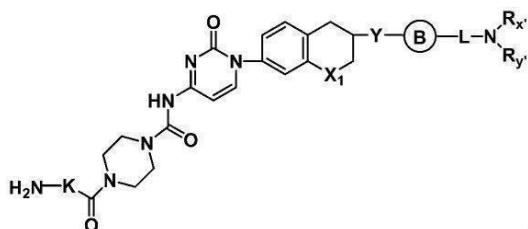
I A - 4 b

であり、式中、各X<sub>1</sub>が、独立して、CH<sub>2</sub>、CH、O、S、N、及びNHからなる群から選択される、請求項46に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

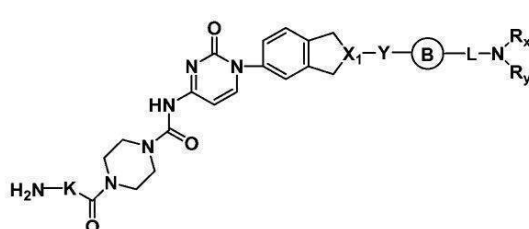
## 【請求項48】

式I A - 5 aまたはI A - 5 bの化合物：

## 【化 1 6 0】



I A - 5 a



I A - 5 b

であり、式中、各X<sub>1</sub>が、独立して、CH<sub>2</sub>、CH、NH、N、及びOからなる群から選択される、請求項47に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項49】

式I A - 6 aまたはI A - 6 bの化合物である、請求項48に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

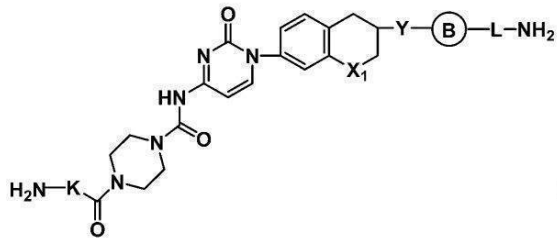
20

30

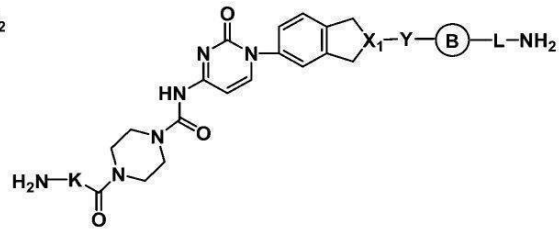
40

50

## 【化 1 6 1】



I A - 6 a



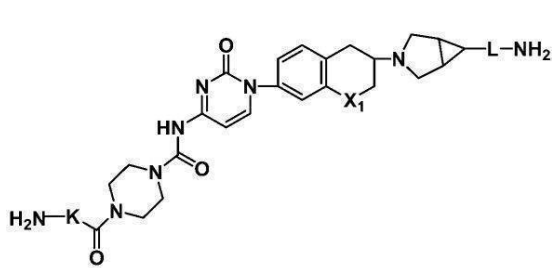
I A - 6 b.

10

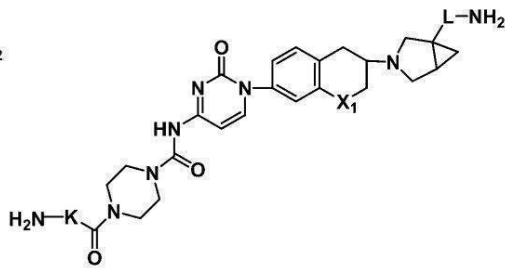
## 【請求項 5 0】

式 I A - 7 a、式 I A - 7 b、式 I A - 7 c、式 I A - 7 d、式 I A - 7 e、及び式 I A - 7 f、からなる群から選択される化合物であって、

## 【化 1 6 2】

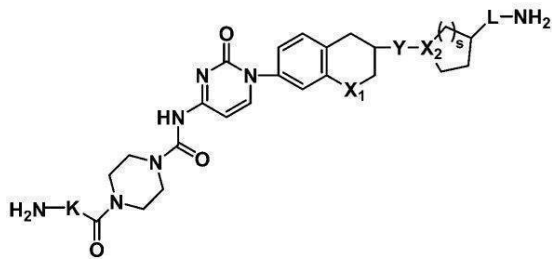


I A - 7 a

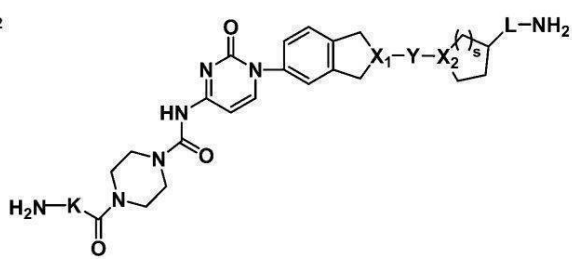


I A - 7 b

20

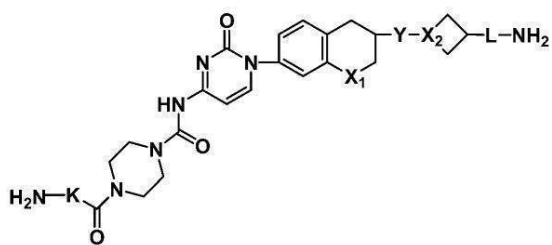


I A - 7 c

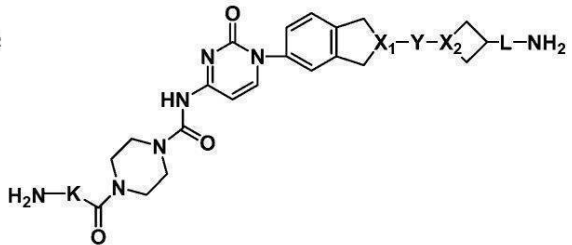


I A - 7 d

30



I A - 7 e



I A - 7 f

40

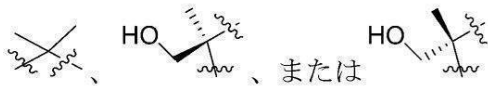
式中、各  $X_2$  が、独立して、C H または N であり、各  $s$  が、独立して、1、2、または 3 である、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 1】

K が、

50

## 【化 1 6 3】



である、請求項 4 5 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 2】

Y が、結合、NH、NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン) -、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、または N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル) である、請求項 4 3 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 5 3】

L が、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンである、請求項 4 3 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 4】

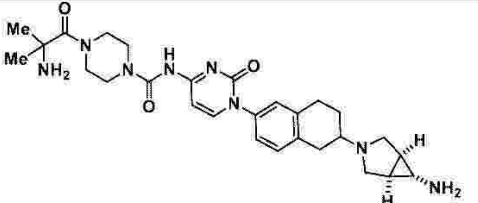

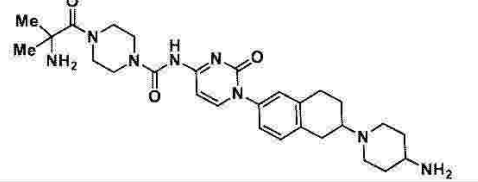
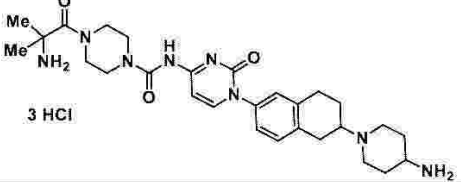
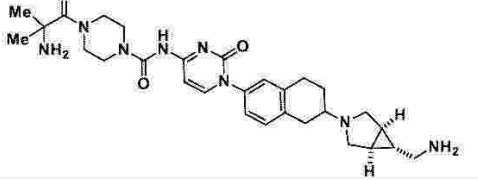
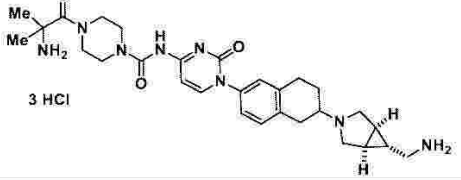
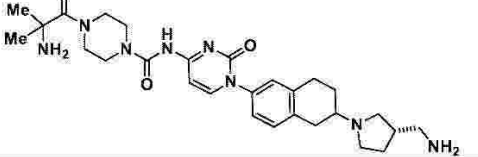
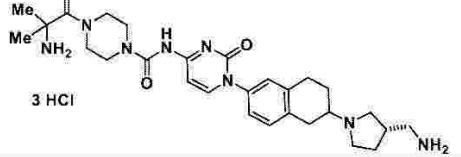

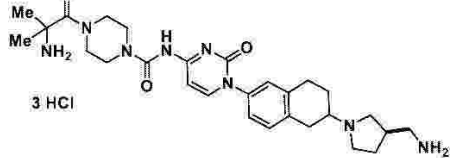
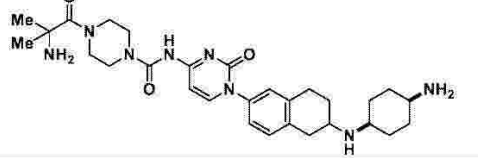
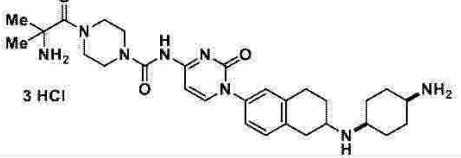


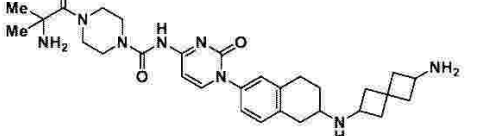
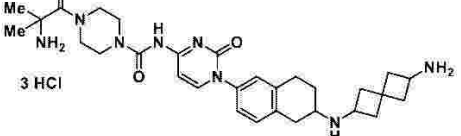
20

30

40

50

【表 1 - 6】

	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl
	 3 HCl

10

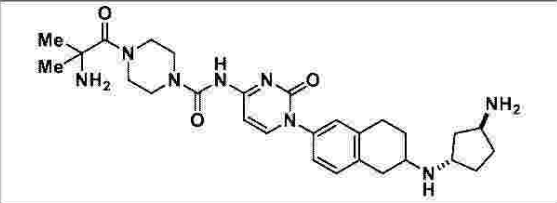

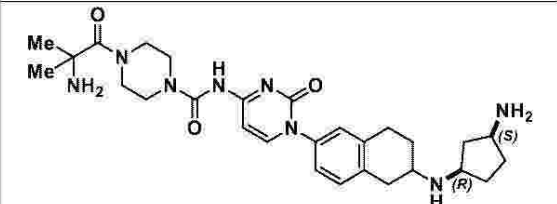
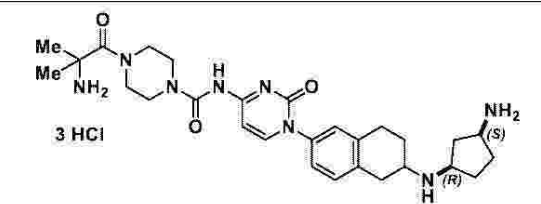
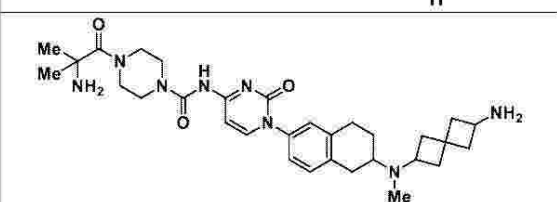
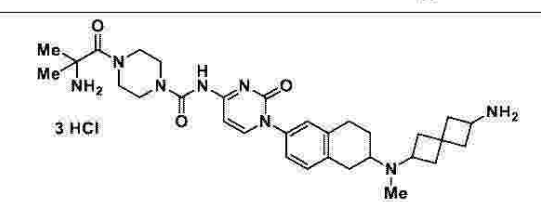
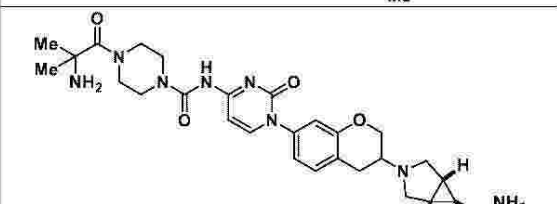
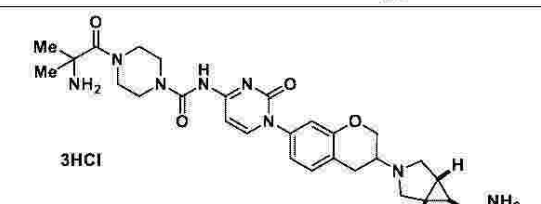
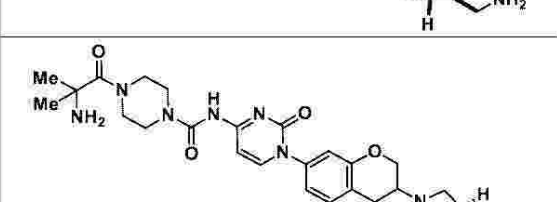
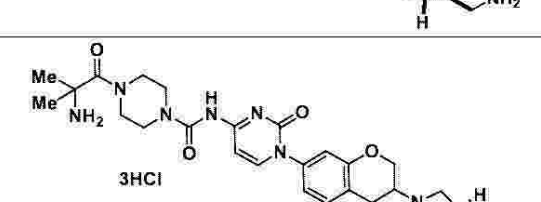
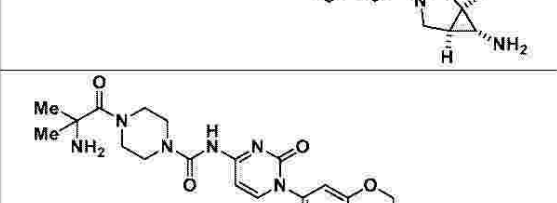
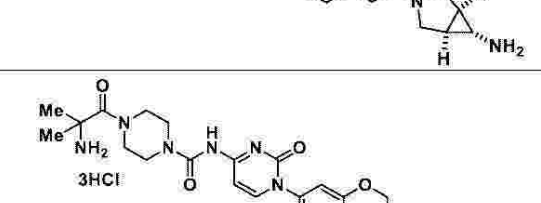
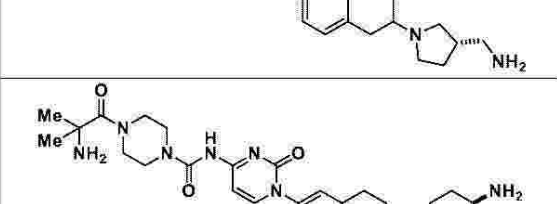
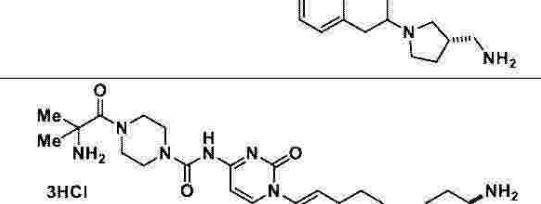
20

30

40

50

【表 1 - 7】

10

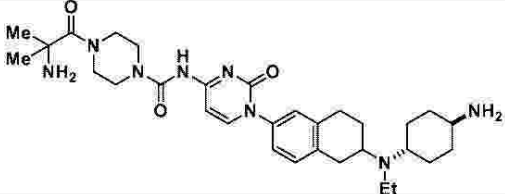
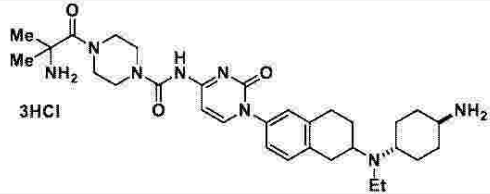
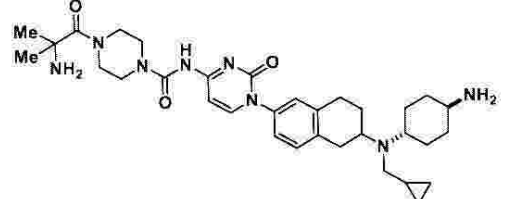
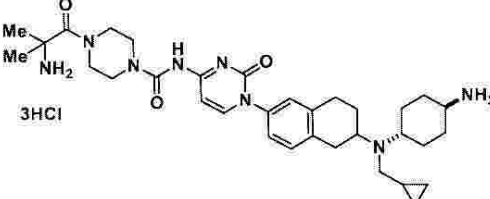
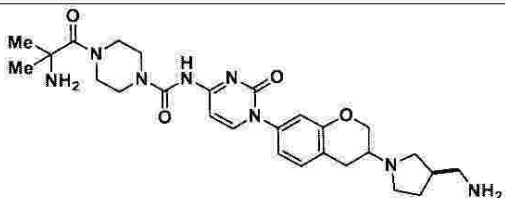
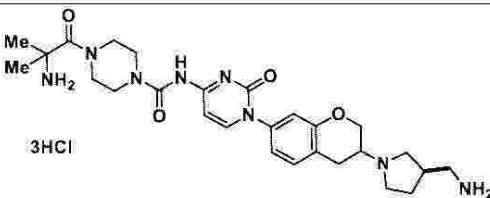
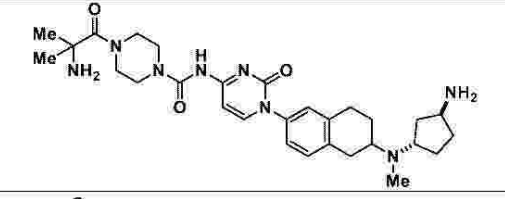
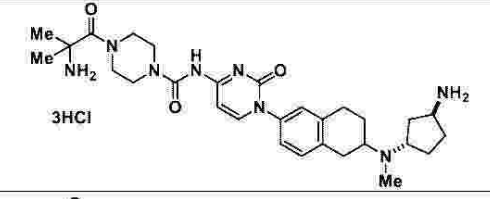
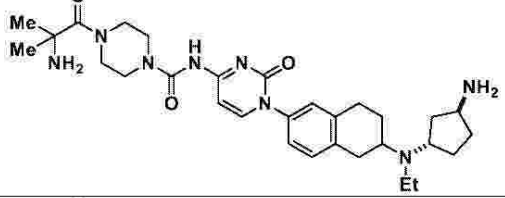
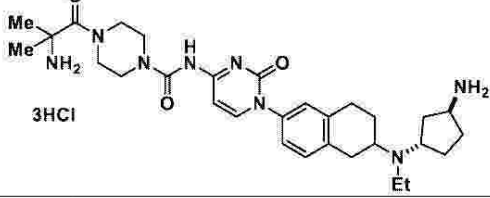


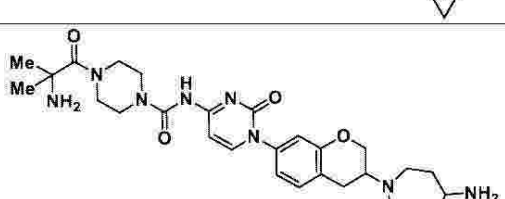
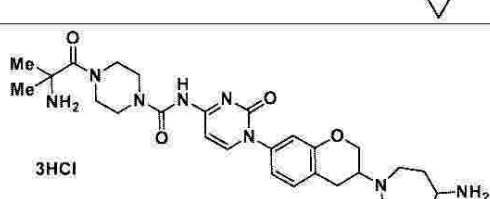
20

30


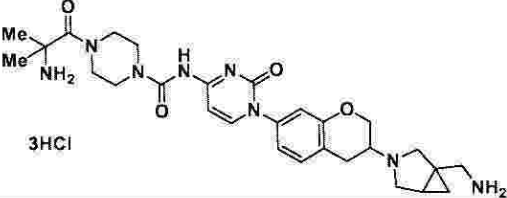


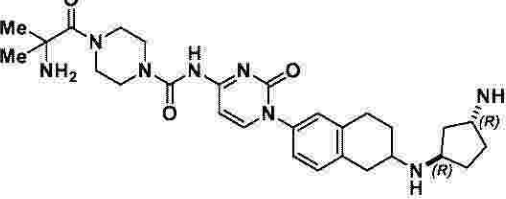
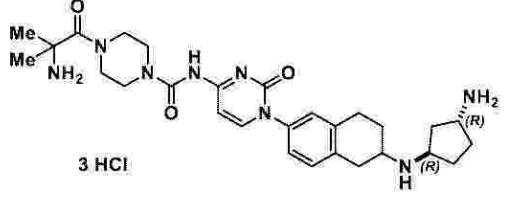
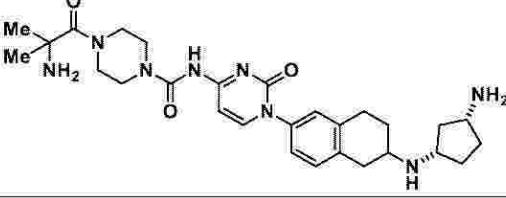
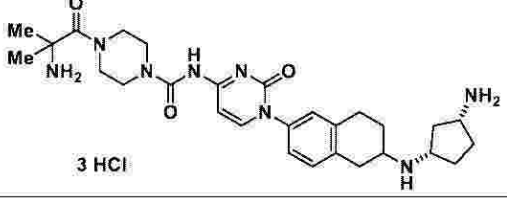
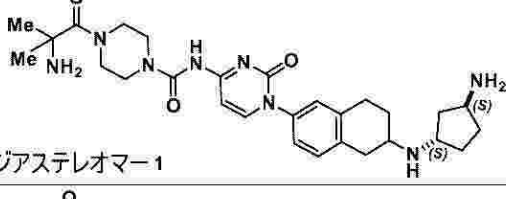
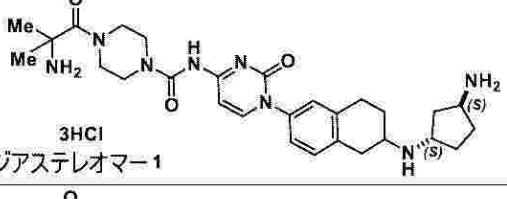
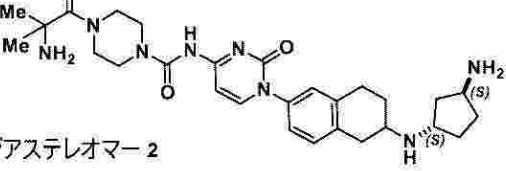

40

50

【表 1 - 8】

	 3HCl	10
	 3HCl	10
	 3HCl	10
	 3HCl	20
	 3HCl	20
	 3HCl	30
	 3HCl	40





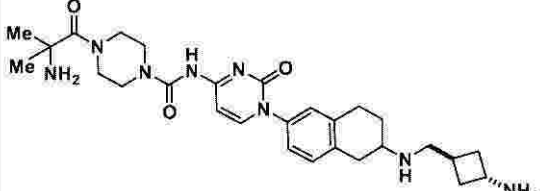

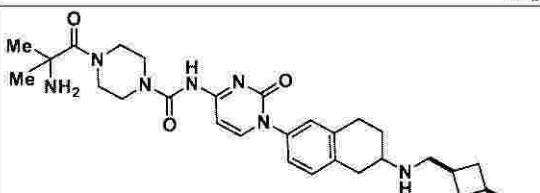
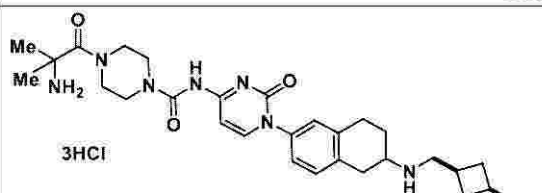
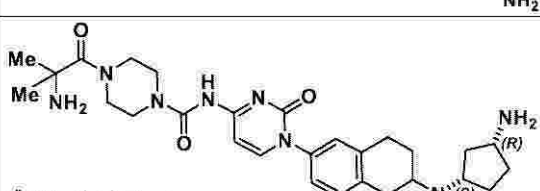
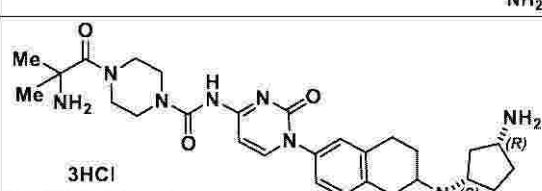
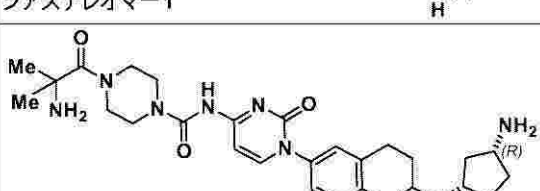
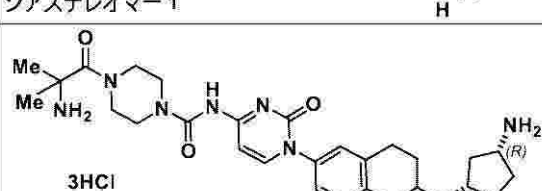
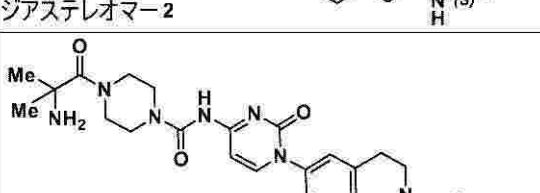
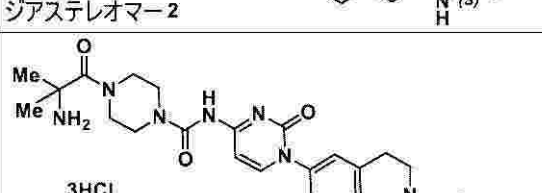
【表 1 - 9】

		
		10
		
		20
		
 <p>ジアステレオマー 1</p>	 <p>ジアステレオマー 1</p>	
<p>ジアステレオマー 2</p>	<p>ジアステレオマー 2</p>	30

に示す、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

【表 2 - 4】

 3HCl	 3HCl
 3HCl	 3HCl
 3HCl	 3HCl
 3HCl	 3HCl
 ジアステレオマー 1	 3HCl ジアステレオマー 1
 ジアステレオマー 2	 3HCl ジアステレオマー 2
 3HCl	 3HCl

10

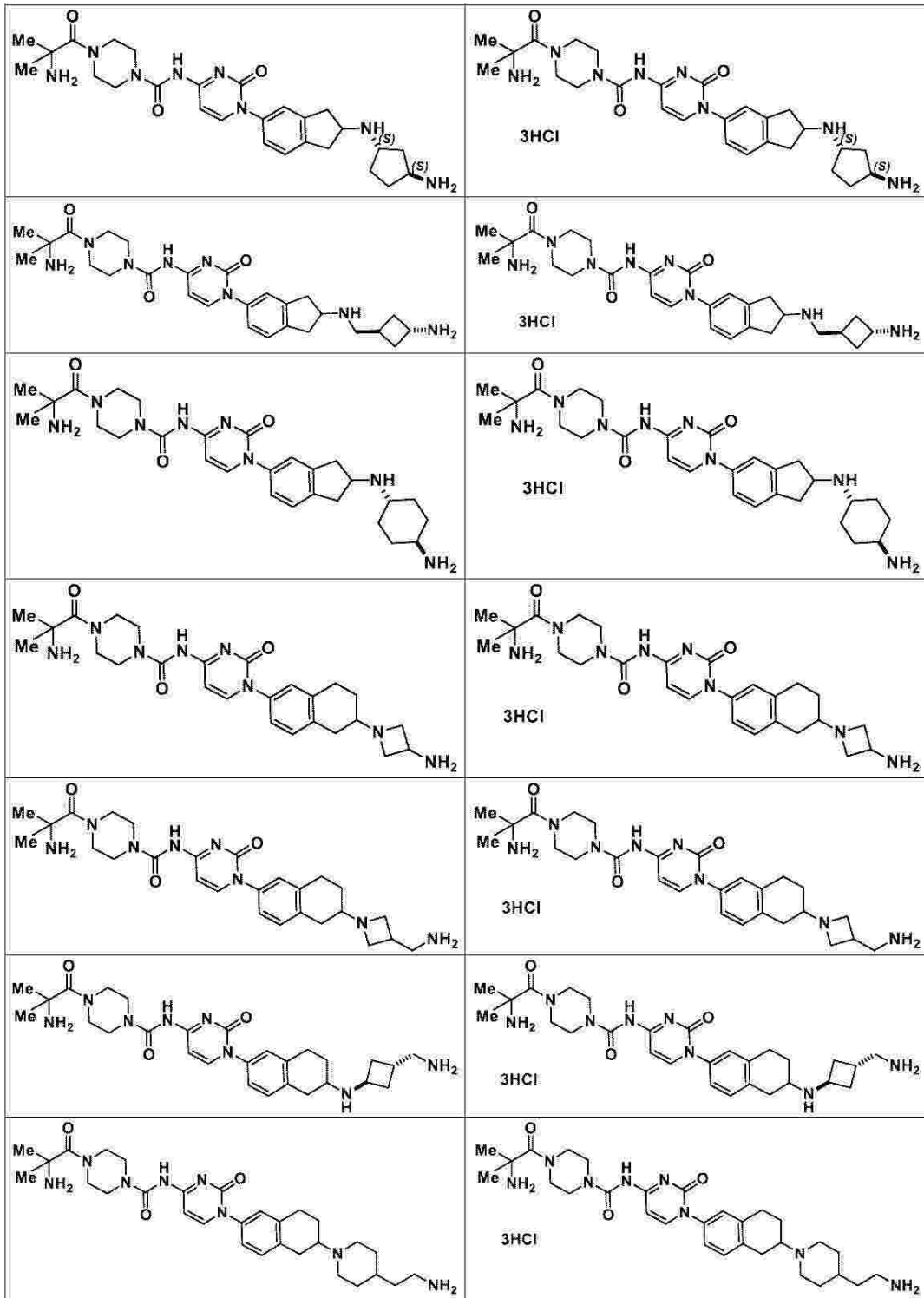
20

30

40

50

【表 2 - 5】



10

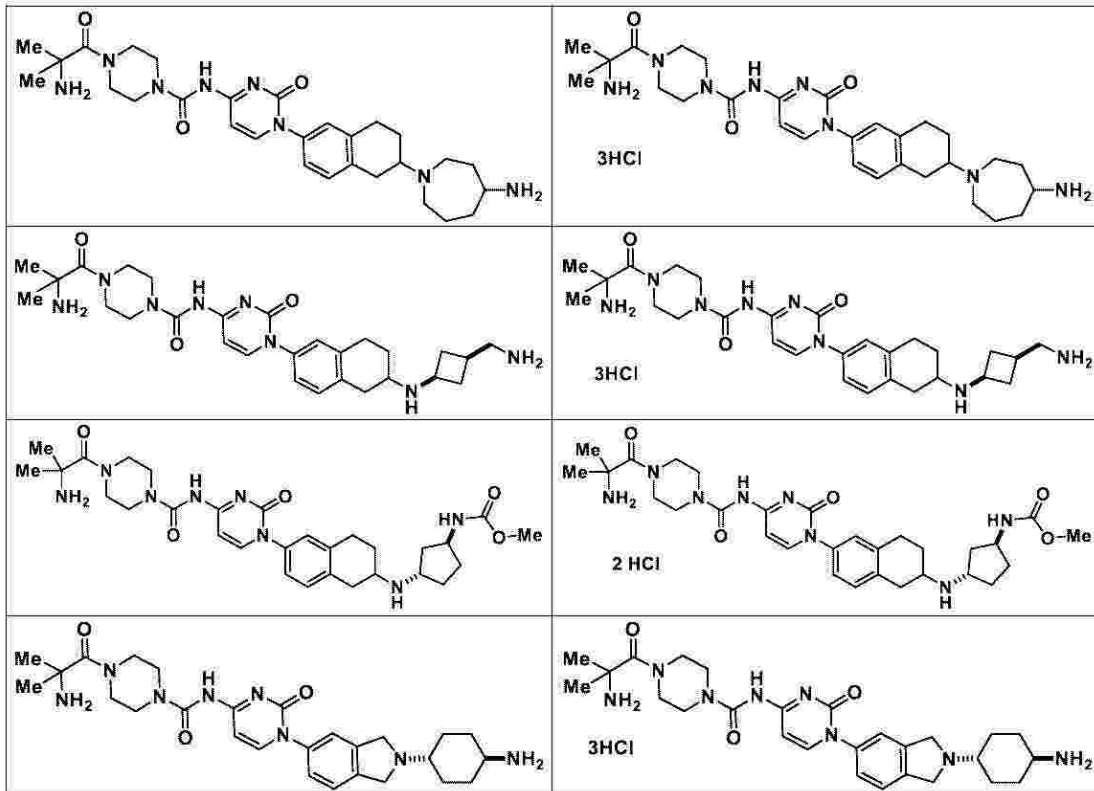
20

30

40

50

【表 2 - 6】



10

20

に示す、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 6】

請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 5 7】

細菌感染症の治療を必要とする患者における前記細菌感染症を治療するための組成物であって、

30

(1) 請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または

(2) 請求項 5 6 に記載の薬学的組成物

を含む、組成物。

## 【請求項 5 8】

前記細菌感染症が、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む細菌によって引き起こされる、請求項 5 7 に記載の組成物。

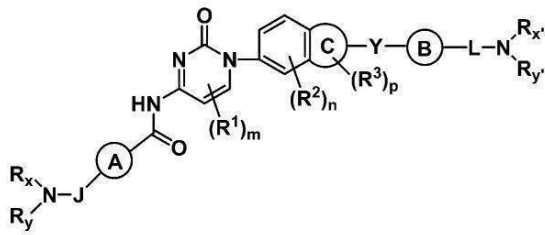
## 【請求項 5 9】

式 I の化合物：

40

50

【化 1 6 4】



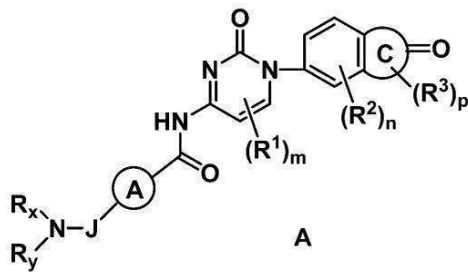
I

10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式 A の化合物：

【化 1 6 5】



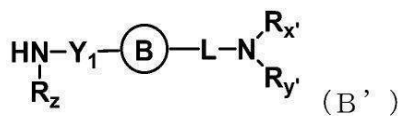
A

20

を、

式 B '

【化 1 6 6】

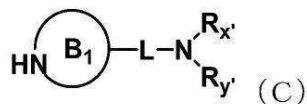


(B')

30

または式 C

【化 1 6 7】



(C)

40

の化合物と、還元的アミノ化条件下で混合して、式 I の化合物を得ることを含み、

式中、環 A、環 B、環 C、J、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>'、R<sub>y</sub>'、m、n、及び p が、請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項で定義されるとおりであり、

環 B<sub>1</sub> が、3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素、または 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素であり、これらの各々が、任意選択的にかつ独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、COO(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で置換され、

50

Y が、結合、またはOH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの1つのメチレン単位が、NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル)、またはN-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)によって任意選択的に置き換えられ、

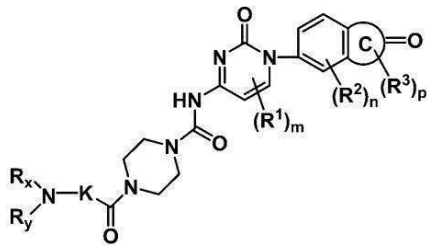
Y<sub>1</sub> が、結合、またはOH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキレンであり、

R<sub>2</sub> が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルである、前記プロセス。

【請求項60】

式IDの化合物：

【化168】

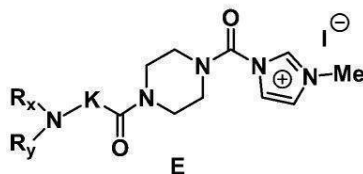


ID

またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式Eの化合物を、

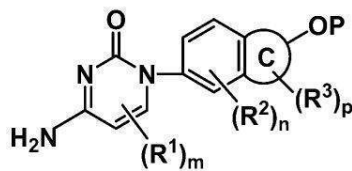
【化169】



E

式Fの化合物とカップリングすることを含み、

【化170】



F

式中、環C、K、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、m、n、及びpが、請求項1~53のいずれか1項に定義されるとおりであり、

Pが、ヒドロシル保護基である、前記プロセス。

【請求項61】

前記ヒドロシル保護基を除去して、式IEの化合物を得るステップをさらに含む、請求項60に記載のプロセス。

10

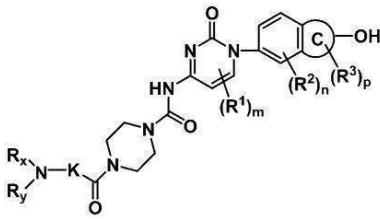
20

30

40

50

## 【化 1 7 1】



I E

10

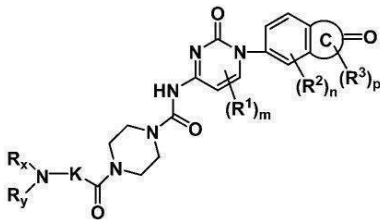
## 【請求項 6 2】

前記ヒドロキシル基を酸化して、式 I D の化合物を得るステップをさらに含む、請求項 6 1 に記載のプロセス。

## 【請求項 6 3】

式 I D の化合物：

## 【化 1 7 2】



I D

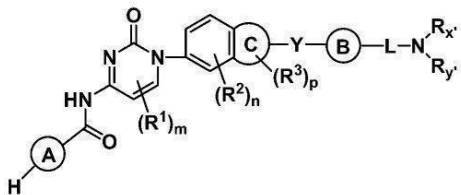
20

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、C、K、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、m、n、及び p が、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6 4】

式 I I の化合物：

## 【化 1 7 3】



I I

40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環 A、環 B、環 C、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、m、n、及び p が、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6 5】

前記化合物が、

50

【表 3 - 5】


10

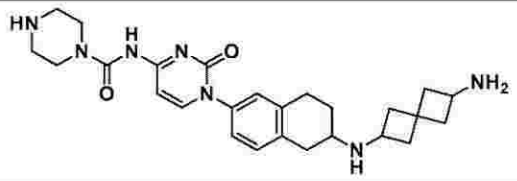
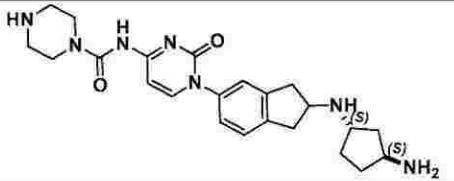
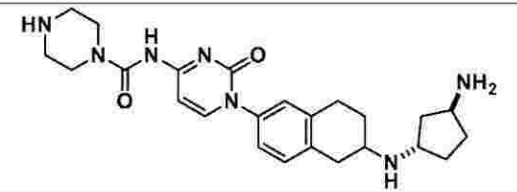
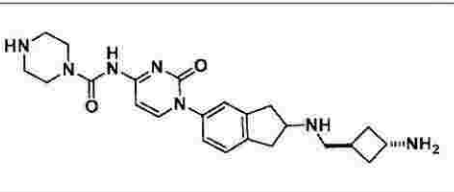
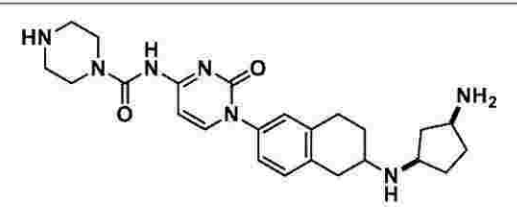
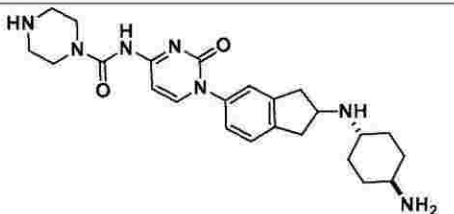
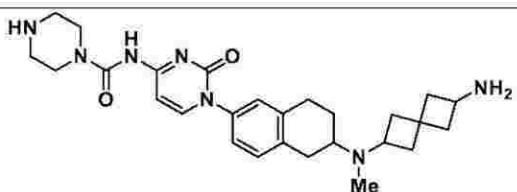
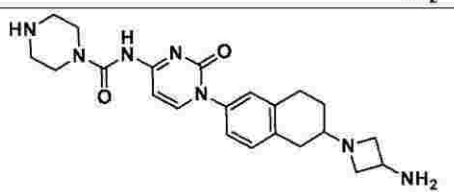
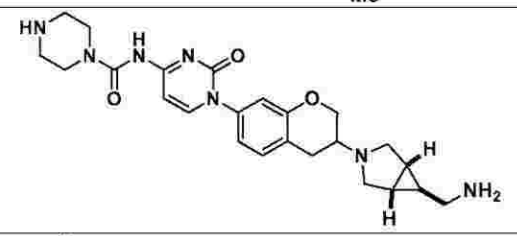
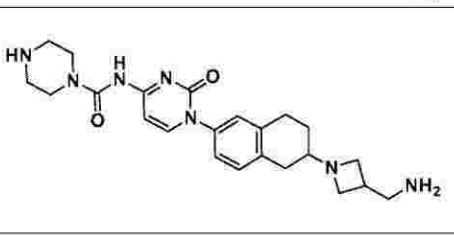

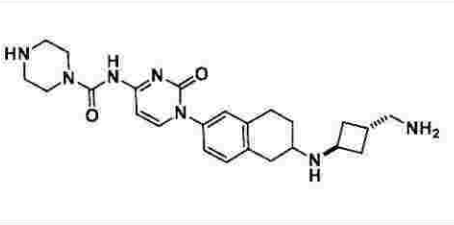
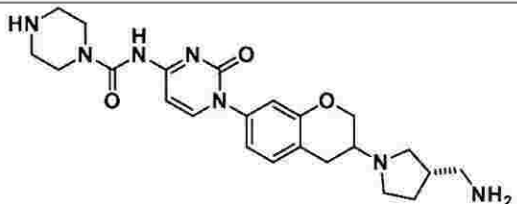
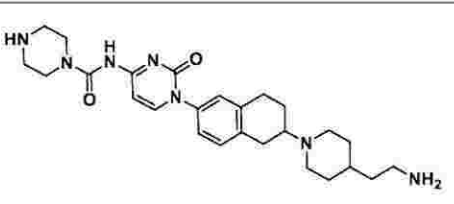
20

30

40

50

【表 3 - 6】

10

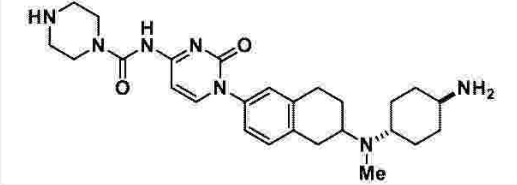
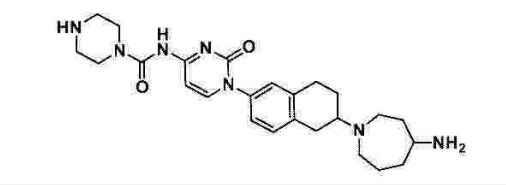
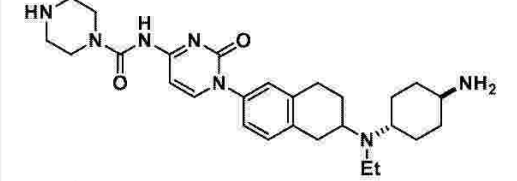
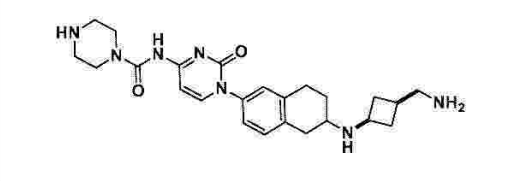
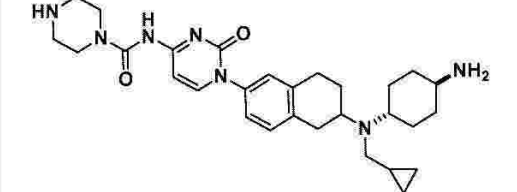
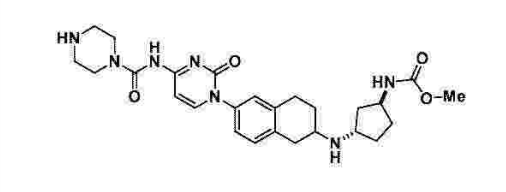
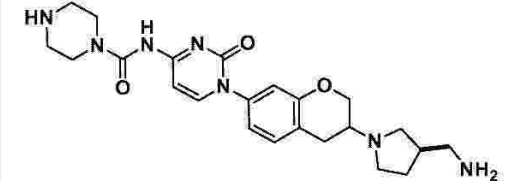

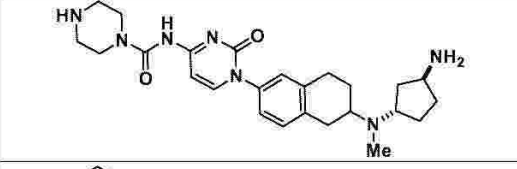
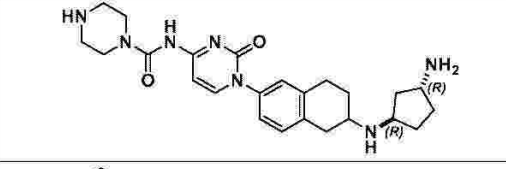
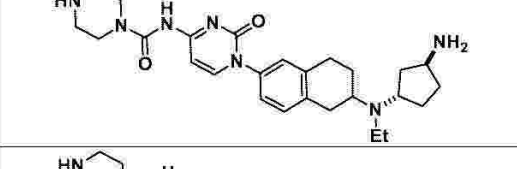

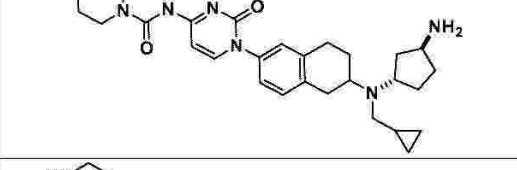
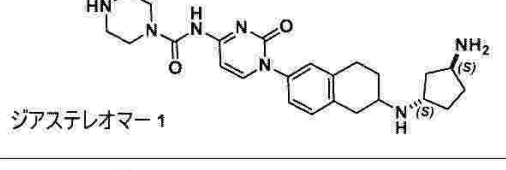
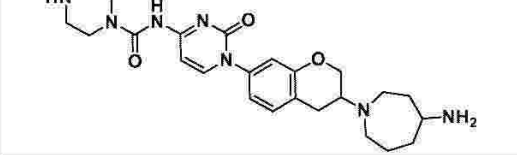
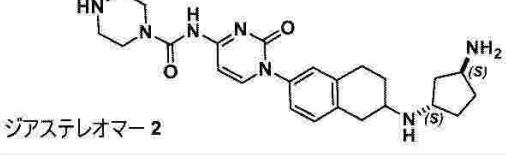
20

30

40

50

【表 3 - 7】

		
		10
		
		20
		
		30
		ジアステレオマー 1
		ジアステレオマー 2

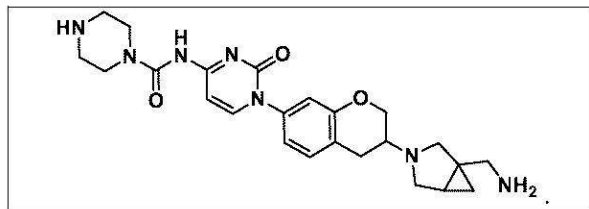
10

20

30

40

【表 3 - 8】



に示される化合物から選択される、請求項 6 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容

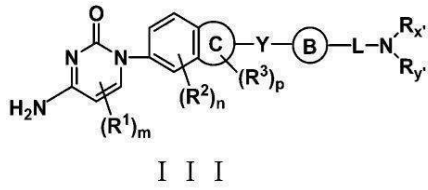
50

される塩。

【請求項 6 6】

式 I I I の化合物

【化 1 7 4】



10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環 B、環 C、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  が、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 7】

前記化合物が、

【表 4 - 4】


20

30

40

50

【表 4 - 5】


10

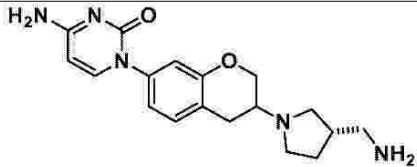
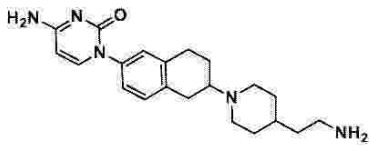
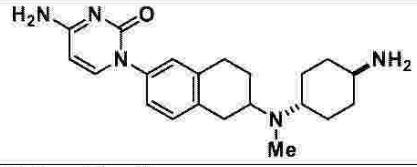
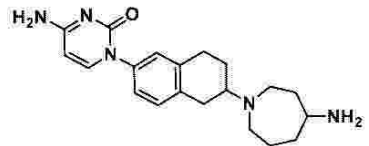
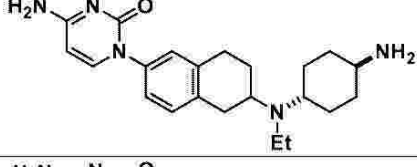
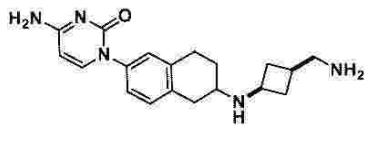
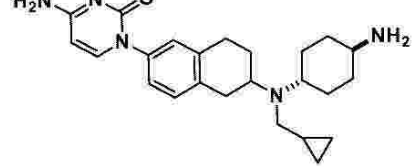
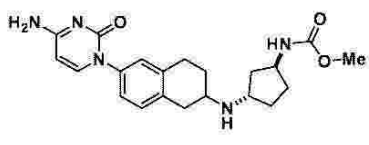
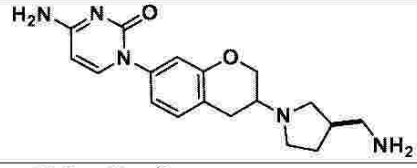
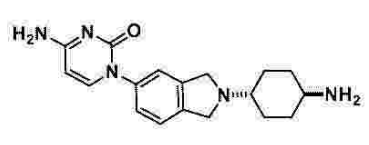
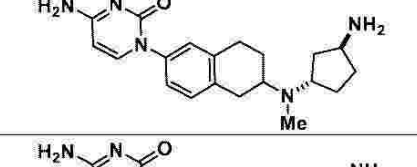
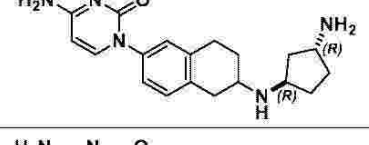
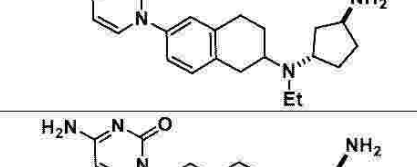
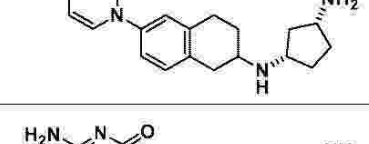
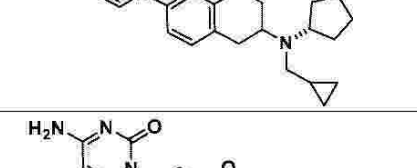
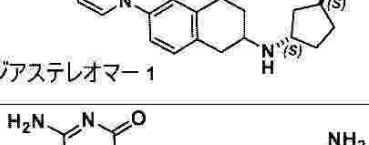
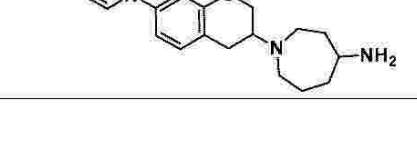
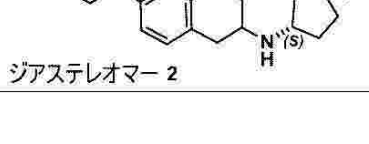
20

30

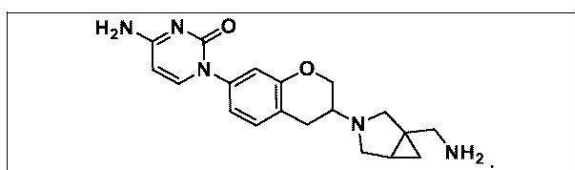
40

50

【表 4 - 6】

		
		10
		
		20
		30
		
		
		ジアステレオマー 1
		ジアステレオマー 2

【表 4 - 7】



に示される化合物から選択される、請求項 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2019年11月13日に出願された米国仮特許出願第62/934,853号の優先権の利益を主張し、これは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

## 政府権益に関する記述

本発明は、国立衛生研究所(NIH)により付与された1R01AI132304-01の下、政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

10

## 【0003】

本開示は、抗菌剤として活性な化合物に関する。本開示はまた、本化合物を用いた細菌感染症の治療方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

抗菌耐性は、世界的な問題である。グラム陽性菌及びグラム陰性菌のどちらも、抗生物質にますます耐性を有するようになりつつある。

## 【0005】

グラム陽性菌、例えば、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus* (MRSA)は、ペニシリンに関連するほとんどの抗生物質に耐性を有する。MRSA株は通常、医療施設で感染する感染症に関係しており、より大きなコミュニティで感染症を引き起こし得る。

20

## 【0006】

グラム陰性菌は、細胞壁が不浸透性であるため、抗生物質に対してグラム陽性菌よりも耐性が高いと考えられる。国立衛生研究所(NIH)によると、グラム陰性菌は、多くの種類の感染症を引き起こす可能性があり、様々な方法で人へ広がる。*Escherichia coli*を含めたいくつかの種は、食物媒介疾患の一般的な原因である。コレラの原因菌である*Vibrio cholerae*は、水中の病原体である。グラム陰性菌は、呼吸器感染症、例えば、ある特定の種類の肺炎、及び淋病を含めた性行為感染症も引き起こし得る。ペストの原因グラム陰性菌である*Yersinia pestis*は、感染した昆虫に噛まれることまたは感染した動物を扱うことを介して人々に感染する。[www.niaid.nih.gov/research/gram-negative-bacteria](http://www.niaid.nih.gov/research/gram-negative-bacteria) (最終表示日: 2020年11月6日)を参照のこと。

30

## 【0007】

いくつかの種類のグラム陰性菌は、利用可能な抗生物質にますます耐性を有するようになっている。いくつかの株は、現在、多くの、ほとんどの、またはすべての利用可能な治療に対して耐性を有し、細菌感染による病気の増加及び死亡をもたらし、医療費の高騰の一因となっている。薬物耐性を示すグラム陰性細菌の例としては、尿路感染の原因の大部分を占める*E. coli*、主に医療現場で疾患を引き起こす*Acinetobacter baumannii*、入院患者に血流感染及び肺炎を引き起こし、嚢胞性線維症の患者の肺炎の一般的な原因である*Pseudomonas aeruginosa*、肺炎、尿路感染、及び血流感染を含めた多くの種類の医療関連感染を引き起こす*Klebsiella pneumoniae*、性行為感染症である淋病を引き起こし、米国で2番目に多く報告されている感染症である*Neisseria gonorrhoeae*が挙げられる。

40

## 【0008】

結果的に、グラム陽性菌及びグラム陰性菌感染症に対抗するための新薬が必要である。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

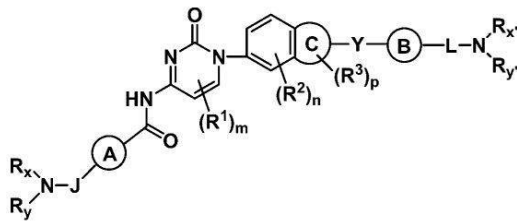
## 【0009】

これら及び他の必要性は、本発明によって対応可能である。本発明は、1つの態様では

50

、式 I の化合物：

【化 1】



I

10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、フェニル、OH、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_6$  アルキル)、 $N(C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ 、COOH、COO( $C_1 - C_6$  アルキル)、CONH $_2$ 、CONH( $C_1 - C_6$  アルキル)、CON( $C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ 、及びオキソからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、

J が、 $C_1 - C_6$  アルキレンまたは  $C_3 - C_8$  シクロアルキレンであり、これらのいずれかが、ハロ、OH、または  $C_1 - C_6$  アルコキシで任意選択的に置換され、 $C_1 - C_6$  アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、SO $_2$ 、または C=O で置き換えられ、

20

$R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_{x'}$ 、及び  $R_{y'}$  が、各々独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、またはアミノ保護基であり、

Y が、結合、または OH、 $NH_2$ 、CN、ハロ、もしくは  $C_1 - C_6$  アルコキシで任意選択的に置換された  $C_1 - C_6$  アルキレンであり、 $C_1 - C_6$  アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、N-( $C_1 - C_6$  アルキル)、N-( $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル)、N-( $C_1 - C_6$  ハロアルキル)、N-( $C_1 - C_6$  アルキレン- $C_3 - C_8$  シクロアルキル)、NH(C=O)、N-( $C_1 - C_6$  アルキル)(C=O)、または (C=O) によって置き換えられ、

30

環 B が、3 ~ 8 員の単環式シクロアルキレン、3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6 ~ 12 員の二環式シクロアルキレン、または 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらの各々が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$  アルキル)、CONH $_2$ 、CONH( $C_1 - C_6$  アルキル)、CON( $C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ 、及び  $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換され、

L が、結合または  $C_1 - C_6$  アルキレンであり、式中、 $C_1 - C_6$  アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、独立して、O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-( $C_1 - C_6$  アルキル)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)、または N-( $C_1 - C_6$  アルキル)で置き換えられてもよく、

40

環 C が、それが縮合したフェニル環とともに、8 ~ 12 員の二環式アリーレンまたは 8 ~ 12 員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、二環式ヘテロアリーレンが、独立して、N、O、または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_6$  アルキル)、 $N(C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ 、COO( $C_1 - C_6$  アルキル)、CONH $_2$ 、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、オキソ、及び  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択され、

m、n、及び p が、各々独立して、0、1、2、または 3 である、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

50

## 【 0 0 1 0 】

別の態様では、本発明は、細菌感染症の治療のための式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を使用する方法を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

さらなる態様では、本発明は、合成スキームに示すとおり、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を作製するためのプロセスを提供する。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 3 】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の方法及び材料を、本発明の実践または試験で使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。加えて、材料、方法、及び例は一例にすぎず、限定されることを意図しない。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によってその全体が組み込まれる。矛盾する場合には、それらの定義を含め、本明細書が優先する。

## 【 0 0 1 4 】

本明細書で使用される、「a」、「an」、及び「the」という用語は、1つの成員の態様を含むだけでなく、2つ以上の成員の態様も含む。

## 【 0 0 1 5 】

本明細書で使用される、「約」という用語は、「およそ」を意味し、数値を修飾するために使用され、その値の周りの定義された範囲を示す。「X」がその値の場合、「約X」は一般に、 $0.95X \sim 1.05X$ の値を示す。「約X」への言及は、具体的には、少なくとも、値X、 $0.95X$ 、 $0.96X$ 、 $0.97X$ 、 $0.98X$ 、 $0.99X$ 、 $1.01X$ 、 $1.02X$ 、 $1.03X$ 、 $1.04X$ 、及び $1.05X$ を示す。したがって、「約X」は、例えば、「 $0.98X$ 」の請求項の限定に対して、明細書による支持を教示及び提供することを意図する。量「X」が、整数値のみを含む場合（例えば、「X個の炭素」）、「約X」は、 $(X - 1) \sim (X + 1)$ を示す。この場合、本明細書で使用される、「約X」は、具体的には、少なくとも、値X、 $X - 1$ 、及び $X + 1$ を示す。

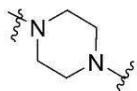
## 【 0 0 1 6 】

「約」が数値範囲の先頭に適用された場合、それはその範囲の両端に適用される。したがって、「約5 ~ 20%」は、「約5% ~ 約20%」と同等である。値の組の最初の値に「約」が適用された場合、それはその組のすべての値に適用される。したがって、「約7、9、または11%」は、「約7%、約9%、または約11%」と同等である。

## 【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される、構造に描かれる波線は、その構造の結合点を示すために使用することができる。例えば、

## 【 化 2 】



では、

## 【 化 3 】

「」

10

20

30

40

50

は結合点を示す。

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用される、「アシル」という用語は、本明細書で定義されるアルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、またはヘテロアロイル基を含む。アシル基の例としては、アセチル、ベンゾイル、及びニコチノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用される、「アルカノイル」という用語は、アルキル - C ( O ) - 基を含み、ここで、アルキル基は、本明細書で定義されるとおりである。アルカノイル基の例としては、アセチル及びプロパノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される、「薬剤」という用語は、組成物に添加された場合に、その組成物の特性に特定の影響を及ぼす傾向がある化合物または化合物の混合物を含む。例えば、増粘剤を含む組成物は、増粘剤を欠く以外は同一の比較組成物よりも粘性である可能性が高い。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される、「アルキル」という用語は、直鎖でも分岐鎖でもよい脂肪族炭化水素鎖を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>は、その基が、1 ~ 10 (両端を含む) 個の炭素原子をその中に有し得ることを示す。特に明記しない限り、アルキル基は、1 ~ 約 20 個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、アルキル基は、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有する。いくつかの態様では、アルキル基 (「低級アルキル」) は、1 ~ 8、1 ~ 6、または 1 ~ 3 個の炭素原子を鎖中に有する。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル ( i P r )、1 - ブチル、2 - ブチル、イソブチル ( i B u )、tert - ブチル、ペンチル、2 - メチルブチル、1, 1 - ジメチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドセシル ( d o c e c y l )、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【 0 0 2 2 】

アルキル基は、非置換のアルキル基でも、任意選択的に置換されるアルキル基でもよい。任意選択的に置換される場合、アルキル基の 1 個以上 (例えば、1 ~ 4、1 ~ 2、または 1 個) の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様では、アルキル基は、非置換のアルキル基であるか、または任意選択的に置換されるアルキル基ではない。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される、「アルキレン」は、2 点で置換されているアルキル基を含む。一例は、メチレン ( - C H<sub>2</sub> - )、プロピレン ( - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ) などである。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される、「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素間二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルケニル」は、その基が、1 ~ 12 (両端を含む) 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素間二重結合を有し得ることを示す。示された炭素原子数が 1 である場合、C<sub>i</sub> アルケニルは、炭素 (すなわち、オキソ基に相当する炭素) に対して二重結合している。ある特定の態様では、鎖は、1 ~ 12、約 2 ~ 15、約 2 ~ 12、約 2 ~ 8、または約 2 ~ 6 個の炭素原子を含む。アルケニル基は、好ましくは、1 つの立体異性体 (すなわち、シス - または、代替的に、トランス - ) であり得る。アルケニル基の例としては、エテニル (すなわち、ビニル)、アリル、プロペニル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ドデセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、2 - イソペンテニル、アレニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、3 - ( 1, 4 - ペンタジエニル)、及びヘキサジエニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【 0 0 2 5 】

10

20

30

40

50

アルケニル基は、非置換のアルケニル基でも、任意選択的に置換されるアルケニル基でもよい。任意選択的に置換される場合、アルケニル基の1個以上（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得るが、炭素間二重結合の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基によってでは置換されない。いくつかの態様では、アルケニル基は、非置換のアルケニル基であるか、または任意選択的に置換されるアルケニル基ではない。

【0026】

本明細書で使用される、「アルケニレン」は、2点で置換されているアルケニル基を含む。一例は、ブタ-2-エニレン(-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-)などである。

10

【0027】

本明細書で使用される、「アルコキシ」という用語は、少なくとも1つの酸素原子をエーテル基（例えば、EtO-）に含む直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和炭化水素を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルコキシ」は、その基が、1～12（両端を含む）個の炭素原子及び少なくとも1つの酸素原子を有し得ることを示す。C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基でも、任意選択的に置換されるアルコキシ基でもよい。任意選択的に置換される場合、アルコキシ基の1個以上（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得るが、エーテル酸素に対してアルファの水素原子は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基によってでは置換されない。いくつかの態様では、アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基であるか、または任意選択的に置換されるアルコキシ基ではない。

20

【0029】

本明細書で使用される、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素間三重結合を含む直鎖、分岐、または環状炭化水素を含む。例としては、エチニル、プロパルギル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、またはデシニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

30

【0030】

本明細書で使用される、「アルキニレン」は、2点で置換されているアルキニル基を含む。一例は、2-ブチニレン(-CH<sub>2</sub>CCCH<sub>2</sub>-)などである。

【0031】

アルキニル基は、非置換のアルキニル基でも、任意選択的に置換されるアルキニル基でもよい。任意選択的に置換される場合、アルキニル基の1個以上（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得るが、sp混成軌道の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基によってでは置換されない。いくつかの態様では、アルキニル基は、非置換のアルキニル基であるか、または任意選択的に置換されるアルキニル基ではない。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「アリール」基は、単環式（例えば、フェニル）、二環式（例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロインデニル）、及び三環式（例えば、フルオレニルテトラヒドロフルオレニル、テトラヒドロアントラセニル、またはアントラセニル）環系を指し、単環式環系は芳香族であるか、または二環式または三環式環系における環のうちの少なくとも1つが芳香族である。二環式または三環式環系における他の環（複数可）は、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であり得る。二環式及び三環式基は、ベンゾ縮合炭素環を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、1つ

50

または2つの4～8員の炭素環式部分（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンまたは2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン環系）と縮合したベンゼン環を含む。

【0033】

本明細書で使用される、「アリーレン」は、2点で置換されているアリール基を含む。

【0034】

アリール基は、非置換のアリール基でも、任意選択的に置換されるアリール基でもよい。任意選択的に置換される場合、アリール基の1個以上（例えば、1～5、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、アルキル、シアノ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様では、アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基であるか、または任意選択的に置換されるアルコキシ基ではない。

10

【0035】

本明細書で使用される、「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、少なくとも1つの水素置換基が本明細書に定義されるアリール基で置き換えられている本明細書に定義されるアルキル基を含む。例としては、ベンジル、1 - フェニルエチル、4 - メチルベンジル、及び1, 1, -ジメチル - 1 - フェニルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

アリールアルキル基またはアラルキル基は、その成分基のように、非置換のアリールアルキル基またはアラルキル基でも、任意選択的に置換されるアリールアルキル基またはアラルキル基でもよい。例えば、限定するものではないが、アリールアルキル基のアリール基は、例えば、4 - メチルベンジルで置換することができる。いくつかの態様では、基は、特に、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノアルコキシ基などの定義された置換基を含む場合、非置換の基であるか、または任意選択的に置換される基ではない。

20

【0037】

本明細書で使用される、「シクロアルキル」という用語は、示された炭素原子数を含み得る非芳香族飽和単環式または多環式環系を含み、多環式環系の環のいずれも芳香族ではない。例えば、 $C_3 - C_{12}$ は、その基が、3～12（両端を含む）個の炭素原子をその中に有し得ることを示す。特に明記しない限り、シクロアルキル基は、約3～約20個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、3～約12個の炭素原子をその基に有する。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、3～約7個の炭素原子をその基に有する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。「シクロアルキル」という用語はまた、多環式環、例えば二環式シクロアルキル、または三環式シクロアルキルも含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよい。

30

【0038】

シクロアルキル基は、非置換のシクロアルキル基でも、任意選択的に置換されるシクロアルキル基でもよい。任意選択的に置換される場合、シクロアルキル基の1個以上（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様では、置換シクロアルキル基は、環外または環内アルケン（例えば、シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル）を組み込むことができる。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、非置換のシクロアルキル基であるか、または任意選択的に置換されるシクロアルキル基ではない。

40

【0039】

本明細書で使用される、「シクロアルキレン」という用語は、2点で置換されているシクロアルキル基を含む。

【0040】

「障害」及び「疾患」という用語は、本明細書では、対象の状態に関して同義で使用さ

50

れる。障害は、対象の体の正常な機能に影響を及ぼす攪乱または混乱である。疾患は、感染、遺伝的欠陥、または環境ストレスなどの様々な原因から生じる確認できる一群の症状を特徴とする、器官、体の部位、または系の病的状態である。障害または疾患は、疾患関連の細菌増殖を特徴とするバイオフィーム関連の障害または浮遊細菌の表現型によって引き起こされる障害を指す場合もある。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される、「有効量」または「有効用量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な量を含み、したがって、成分及びその所望の結果に依存する。とはいえ、所望の効果が確認された後は、有効量の特定は、当業者が備えている技能の範囲内である。

10

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される、「フルオロアルキル」は、そのアルキル基が1つ以上のフルオロ置換基を含むアルキル基を含む。例としては、トリフルオロメチルが挙げられるが、これに限定されない。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される、「ジェミナル」置換は、同じ原子に直接結合している2つ以上の置換基を含む。例としては、シクロヘキシルまたはスピロシクロヘキシル環の3,3-ジメチル置換である。

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを含む。

20

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」基は、4～15個の環原子を有する単環式、二環式、または三環式環系を指し、環原子のうちの1つ以上がヘテロ原子（例えば、N、O、S、もしくはそれらの組み合わせ）であり、かつ単環式環系が芳香族であるか、または二環式もしくは三環式環系における環のうちの少なくとも1つが芳香族である。二環式または三環式環系における他の環（複数可）は、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であり得る。ヘテロアリール基は、2～3個の環を有するベンゾ縮合環系を含み得る。例えば、ベンゾ縮合基は、1つまたは2つの4～8員の複素環式部分と縮合したベンゾを含む。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ[1,3]ジオキサール、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノリル、キノリル、キナゾリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリル、1,8-ナフチリジル、インジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾ[b]チオフェン-イル、キノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾジヒドロピラニル、またはクロマニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、クロマニル、イソインドリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルを含み得る。

30

40

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される、「ヘテロアリーレン」という用語は、2点で置換されているヘテロアリール基を含む。

【 0 0 4 7 】

ヘテロアリール基は、非置換のヘテロアリール基でも、任意選択的に置換されるヘテロアリール基でもよい。任意選択的に置換される場合、ヘテロアリール基の1個以上（例えば、1～5、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、アルキル、シアノ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様では、

50

ヘテロアール基は、非置換のヘテロアール基であるか、または任意選択的に置換されるヘテロアール基ではない。

【0048】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキル」は、約3～約15個の環原子（例えば、5～約10個の環原子、または3～約6個の環原子）の非芳香族飽和環を含み、環系の1つ以上の原子は、炭素以外の元素（複数可）、例えば、窒素、酸素、または硫黄である。ヘテロシクロアルキル基は、任意選択的に、少なくとも1つの $sp^2$ -混成原子（例えば、カルボニル、環内オレフィン、または環外オレフィンを組み込んだ環）を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルの窒素または硫黄原子は、任意選択的に、対応するN-オキシド、S-オキシド、またはS, S-ジオキシドに酸化される。単環式複素環は、独立して、O、N、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、3員、4員、5員、6員、7員、または8員環を意味する。3員または4員環は、0または1個の二重結合、ならびにO、N、及びSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、O、N、及びSからなる群から選択される0または1個の二重結合及び1、2、または3個のヘテロ原子を含有する。6員環は、O、N、及びSからなる群から選択される0、1、または2個の二重結合、及び1、2、または3個のヘテロ原子を含有する。7員環及び8員環は、0、1、2、または3個の二重結合、ならびにO、N、及びSからなる群から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する。単環式ヘテロ環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリダジン-3(2H)-オンイル、ピリジン-2(1H)-オンイル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、2点で置換されているヘテロシクロアルキル基を含む。

【0050】

「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた、多環式環系、例えば、二環式ヘテロ環、または三環式ヘテロ環も含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよく、多環式環系の環のいずれも芳香族ではない。二環式ヘテロ環は、単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した単環式ヘテロ環、あるいは、環の2つの非隣接原子が、1、2、3、もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって、または2、3、もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式ヘテロ環系であり得る。二環式ヘテロ環の代表的な例としては、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、(3aR, 6aS)-ヘキサヒドロ-1H-2,2-シクロペンタ[c]ピロール、(3aR, 7aS)-オクタヒドロ-2,2-イソインドールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

ヘテロシクロアルキル基は、非置換のヘテロシクロアルキル基でも、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル基でもよい。任意選択的に置換される場合、基の1個以上（例えば、1～4、1～2、または1個）の水素原子は、独立して、フルオロ、ヒドロキシ

、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様では、置換ヘテロシクリル基は、環外または環内アルケン（例えば、シクロヘキサ - 2 - エン - 1 - イル）を組み込むことができる。いくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、非置換のヘテロシクリル基であるか、または任意選択的に置換されるヘテロシクリル基ではない。

#### 【 0 0 5 2 】

単環式、二環式、及び三環式ヘテロ環は、環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に接続され、非置換でも置換されてもよい。

#### 【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される、「親水性部分」または「親水性基」という用語は、水に対して強い親和性を有する部分または官能基を含む。例としては、荷電部分、例えば、カチオン性部分もしくはアニオン性部分、または極性非荷電部分、例えば、アルコキシ基もしくはアミン基が挙げられ得るが、これらに限定されない。

10

#### 【 0 0 5 4 】

本明細書で使用される、「ヒドロキシアシル基」という用語は、少なくとも1つの水素置換基がアルコール（-OH）基で置き換えられているアルキル基を含む。ある特定の態様では、ヒドロキシアシル基は、1つのアルコール基を有する。ある特定の態様では、ヒドロキシアシル基は、1つまたは2つの各々が異なる炭素原子上にあるアルコール基を有する。ある特定の態様では、ヒドロキシアシル基は、1、2、3、4、5、または6個のアルコール基を有する。例としては、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、及び1 - ヒドロキシエチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

#### 【 0 0 5 5 】

選択肢のリストから任意の2つの置換基または同じ置換基の任意の2つの例が「独立して選択」される場合、それらの基は、同じでも異なってもよい。例えば、 $R^a$ 及び $R^b$ が、独立して、アルキル、フルオロ、アミノ、及びヒドロキシアシル基からなる群から選択される場合、2つの $R^a$ 基及び2つの $R^b$ 基を有する分子は、すべての基がアルキル基（例えば、4つの異なるアルキル基）の可能性がある。代替的に、第1の $R^a$ がアルキルであり、第2の $R^a$ がフルオロであり、第1の $R^b$ がヒドロキシアシル基であり、第2の $R^b$ がアミノ（または群から取った任意の他の置換基）であってもよい。代替的に、両 $R^a$ 及び第1の $R^b$ がフルオロであり、第2の $R^b$ がアルキルであってもよい（すなわち、一部の置換基のペアが同じであり、他のペアが異なってもよい）。

30

#### 【 0 0 5 6 】

「アミノ保護基」は、アミノ窒素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル及びトリフルオロアセチル、アルコキシカルボニル基、例えば、tert - ブトキシカルボニル（Boc）及びメトキシカルボニル、アリアルメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）及び9 - フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、アリアルメチル基、例えば、ベンジル（Bn）、トリチル（Tr）、及び1, 1 - ジ - (4' - メトキシフェニル)メチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【 0 0 5 7 】

「ヒドロキシル保護基」は、ヒドロキシル酸素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なヒドロキシ保護基としては、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル、アリアルメチル基、例えば、ベンジル（Bn）、トリチル（Tr）、及び1, 1 - ジ - (4' - メトキシフェニル)メチル、シリル基、例えば、トリメチルシリル（TMS）及びtert - ブチルジメチルシリル（TBDMsまたはTBS）などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応などを起こさずに、ヒト及び下等動物の

50

組織と接触させて使用するのに適するとともに、合理的な利益/リスク比と釣り合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge et al. は、参照することにより本明細書に組み込まれる *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機及び有機酸ならびに塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例としては、アミノ基の塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成される塩、あるいは、イオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用して形成される塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンズルホン酸塩、ラクチオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピパリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンズルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

10

20

## 【0059】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果を保持する塩であるとともに生物学的にも他の点でも好ましくないものではない塩を指し、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、及び有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、オロチン酸、メタンズルホン酸、エタンズルホン酸、p-トルエンズルホン酸、サリチル酸などで形成される。

## 【0060】

「薬学的に許容される塩基付加塩」としては、無機塩基から得られるもの、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられる。例示的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩としては、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。(例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66: 1-19 を参照されたい。)

30

40

## 【0061】

本明細書で使用される、「または」は概して、非排他的に解釈されるものとする。例えば、「AまたはBを含む組成物」の実施形態は、典型的には、A及びBの両方を含む組成物を有する態様を提示し得る。しかしながら、「または」は、矛盾なく組み合わせること

50

ができない提示された態様（例えば、9～10または7～8である組成物 pH）を除外すると解釈されるべきである。

【0062】

本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、1,1-置換環の形成に参加するように置き換えられているシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった -C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)-基の場合、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合する炭素を組み込んでシクロプロピル環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式シクロアルキル基（すなわち、スピロシクロプロピル）であり得る。

【0063】

本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキレン」という用語は、2点で置換されているスピロ二環式シクロアルキル基を含む。

【0064】

本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、1,1-置換環の形成に参加するように置き換えられているヘテロシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった -C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)-基の場合、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が結合する炭素を組み込んでピロリジン環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式ヘテロシクロアルキル基であり得る。

【0065】

本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキレン」という用語は、2点で置換されているスピロ二環式ヘテロシクロアルキル基を含む。

【0066】

本明細書に開示する化合物は、アミノ官能基の存在を特徴とする。したがって、当業者には、化合物が、そのアミノ官能基の窒素が四級化された塩として単離され得ることが理解されよう。

【0067】

本明細書で使用される、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、組成物（例えば、本明細書に記載の組成物）を、障害もしくはその症状を改善するのに有効な、または障害もしくはその症状の進行を妨害するもしくは減速するのに有効な量、方法（例えば、投与スケジュール）、及び様式（例えば、投与経路）で、投与することまたは適用することを含む。かかる改善としては、1つ以上の症状または状態の軽減または改善、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延または減速、病状の改善または緩和、疾患の再発の減少、ならびに部分または完全にかかわらず、及び検出可能か不能かにかかわらず寛解を挙げることができるが、これらに限定されない。

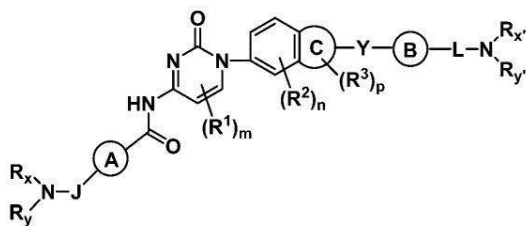
【0068】

実施形態

化合物

第一の態様では、本開示は、式 I の化合物：

【化 4】



I

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容

される塩であって、

式中、環Aが、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、フェニル、OH、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、COOH、 $COO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $CON(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、及びオキソからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、

Jが、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキレンであり、これらのいずれかが、ハロ、OH、または $C_1 - C_6$ アルコキシで任意選択的に置換され、 $C_1 - C_6$ アルキレンの最大2つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、 $SO_2$ 、またはC=Oで置き換えられ、

$R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、及び $R_y$ が、各々独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはアミノ保護基であり、

Yが、結合、またはOH、 $NH_2$ 、CN、ハロ、もしくは $C_1 - C_6$ アルコキシで任意選択的に置換された $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 $C_1 - C_6$ アルキレンの最大2つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、 $N - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $N - (C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル)、 $N - (C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $N - (C_1 - C_6$ アルキレン- $C_3 - C_8$ シクロアルキル)、 $NH(C=O)$ 、 $N - (C_1 - C_6$ アルキル)(C=O)、または(C=O)によって置き換えられ、

環Bが、3～8員の単環式シクロアルキレン、3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6～12員の二環式シクロアルキレン、または6～12員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらの各々が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、 $COO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $COONH_2$ 、 $COONH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $COON(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換され、

Lが、結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、式中、 $C_1 - C_6$ アルキレンの最大2つのメチレン単位が、独立して、O、NH、(C=O)、 $NH(C=O)$ 、 $N - (C_1 - C_6$ アルキル)(C=O)、(C=NH)、 $NH(C=N)$ 、または $N - (C_1 - C_6$ アルキル)で置き換えられてもよく、

環Cが、それが縮合したフェニル環とともに、8～12員の二環式アリーレンまたは8～12員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、二環式ヘテロアリーレンが、独立して、N、O、またはSから選択される1～3個のヘテロ原子を有し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ が、各々独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、CN、OH、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $COO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $COONH_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、オキソ、及び $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択され、

m、n、及びpが、各々独立して、0、1、2、または3である、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0069】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の一実施形態では、環Aは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、フェニル、OH、 $NH_2$ 、及びオキソからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された5～6員の単環式ヘテロシクロアルキレンである。

#### 【0070】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Aは、

10

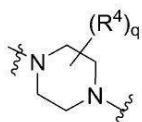
20

30

40

50

## 【化5】



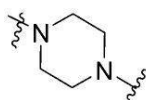
であり、式中、各  $R^4$  は、独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、 $CN$ 、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、フェニル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、及びオキソからなる群から選択され、 $q$  は、0、1、または2である。

10

## 【0071】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Aは、

## 【化6】



である。

20

## 【0072】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Jは、ハロ、 $OH$ 、もしくは $C_1 - C_6$  アルコキシで任意選択的に置換された $C_1 - C_6$  アルキレンであり、 $C_1 - C_6$  アルキレンの最大2つのメチレン単位は、任意選択的にかつ独立して、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または $C=O$ で置き換えられる。

## 【0073】

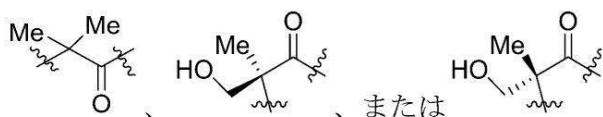
式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Jは、 $OH$ で任意選択的に置換された $C_1 - C_6$  アルキレンであり、 $C_1 - C_6$  アルキレンの1つのメチレン単位は、 $C=O$ で置き換えられる。

30

## 【0074】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Jは、

## 【化7】



40

である。

## 【0075】

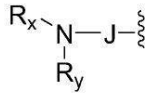
式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、 $R_x$ 及び $R_y$ は、 $H$ である。別の実施形態では、 $R_x$ は、 $H$ であり、 $R_y$ は、 $C_1 - C_6$  アルキルである。別の実施形態では、 $R_x$ は、 $H$ であり、 $R_y$ は、アミノ保護基である。別の実施形態では、 $R_x$ は、 $H$ であり、 $R_y$ は、 $Boc$ 基またはメトキシカルボニル基である。別の実施形態では、 $R_x$ 及び $R_y$ は、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキルである。別の実施形態では、 $R_x$ 及び $R_y$ は、各々独立して、 $H$ 、 $Boc$ 、及びメトキシカルボニルからなる群から選択される。

50

## 【 0 0 7 6 】

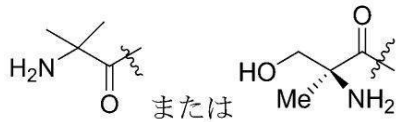
式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

## 【 化 8 】



は、

## 【 化 9 】

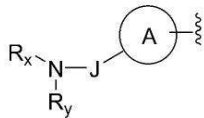


である。

## 【 0 0 7 7 】

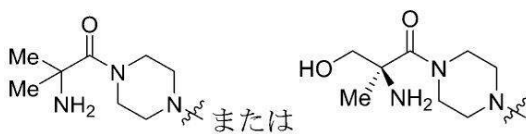
式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

## 【 化 1 0 】



は、

## 【 化 1 1 】



である。

## 【 0 0 7 8 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 C は、それが縮合したフェニル環とともに、9 ~ 10 員の二環式アリーレンまたは 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、二環式ヘテロアリーレンは、独立して、N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する。

## 【 0 0 7 9 】

別の実施形態では、環 C は、それが縮合したフェニル環とともに、9 ~ 10 員の二環式アリーレンまたは 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、二環式ヘテロアリーレンは、独立して、N 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する。

## 【 0 0 8 0 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

10

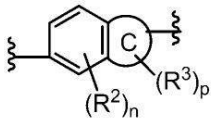
20

30

40

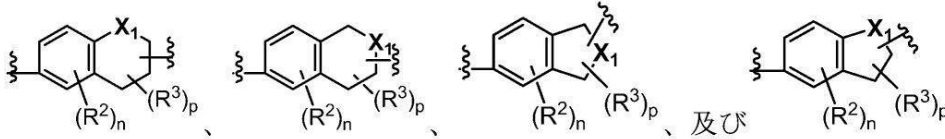
50

## 【化 1 2】



が、

## 【化 1 3】

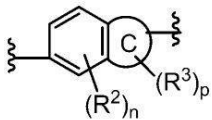


からなる群から選択され、式中、各  $X_1$  が、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び  $NH$  からなる群から選択され、 $R^2$  及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、 $n$  及び  $p$  が、各々独立して、 $0$ 、 $1$ 、または  $2$  である。別の実施形態では、各  $X_1$  が、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $O$ 、 $N$ 、及び  $NH$  からなる群から選択され、 $R^2$  及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、 $n$  及び  $p$  が、各々独立して、 $0$  または  $1$  である。

## 【0081】

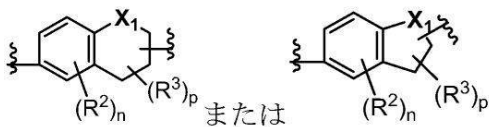
式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

## 【化 1 4】



が、

## 【化 1 5】



であり、式中、 $X_1$  は、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、または  $NH$  であり、 $R^2$  及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、 $n$  及び  $p$  が、各々独立して、 $0$ 、 $1$ 、または  $2$  である。

## 【0082】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

10

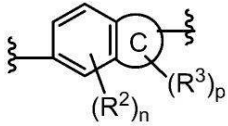
20

30

40

50

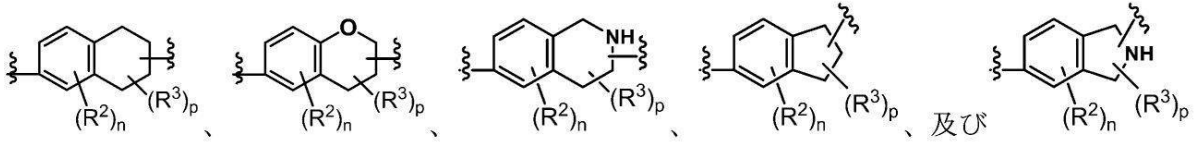
【化 1 6】



は、

【化 1 7】

10



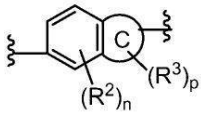
からなる群から選択される。

【 0 0 8 3】

別の実施形態では、

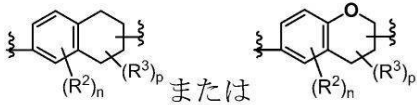
【化 1 8】

20



は、

【化 1 9】



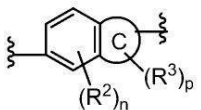
30

である。

【 0 0 8 4】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

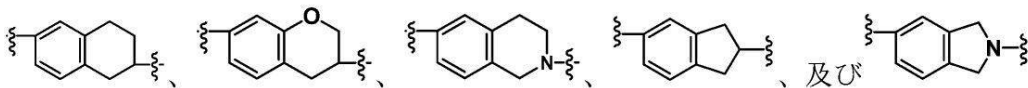
【化 2 0】



40

は、

【化 2 1】



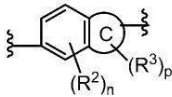
からなる群から選択される。

50

【 0 0 8 5 】

別の実施形態では、

【 化 2 2 】



は、

【 化 2 3 】

10



である。

【 0 0 8 6 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Y は、結合である。

20

【 0 0 8 7 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Y は、OH、NH<sub>2</sub>、ハロ、または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキレンであり、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位は、O、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキレン-C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル)、NH(C=O)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル)(C=O)、または(C=O) によって任意選択的に置き換えられる。

【 0 0 8 8 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Y は、O、NH、NH-C<sub>1</sub>-<sub>2</sub> アルキレン、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキレン-C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル)、NH(C=O)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル)(C=O)、及び(C=O) からなる群から選択される。

30

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、Y は、O、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキレン-C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル)、NH(C=O)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル)(C=O)、または(C=O) である。

【 0 0 9 0 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Y は、-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル)-、または-N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキレン-C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル)- である。

40

【 0 0 9 1 】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、Y は、-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル)-、-NH-C<sub>1</sub>-<sub>2</sub> アルキレン-、及び-N(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub> アルキレン-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub> シクロアルキル)- からなる群から選択される。別の実施形態では、Y は、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH<sub>2</sub>-、及び-N(CH<sub>2</sub>-シクロプロピル)- からなる群から選択される。

50



## 【0095】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Bは、4～7員の単環式シクロアルキレン、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6～10員の二環式シクロアルキレン、または6～10員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらの各々は、単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$ アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1 - C_6$ アルキル)、CON( $C_1 - C_6$ アルキル)<sub>2</sub>、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換される。

10

## 【0096】

別の実施形態では、環Bは、4～7員の単環式シクロアルキレン、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6～10員の二環式シクロアルキレン、または6～10員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。

## 【0097】

別の実施形態では、環Bは、4～6員の単環式シクロアルキレン、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または6～7員の二環式シクロアルキレン、または6～7員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。

## 【0098】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Bは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$ アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1 - C_6$ アルキル)、CON( $C_1 - C_6$ アルキル)<sub>2</sub>、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された3～8員の単環式シクロアルキレンである。

20

## 【0099】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Bは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された4～6員の単環式シクロアルキレンである。

30

## 【0100】

別の実施形態では、環Bは、3～8員の単環式シクロアルキレンである。別の実施形態では、環Bは、4～7員の単環式シクロアルキレンである。別の実施形態では、環Bは、シクロブチレン、シクロペンチレン、及びシクロヘキシレンからなる群から選択される。

## 【0101】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Bは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$ アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1 - C_6$ アルキル)、CON( $C_1 - C_6$ アルキル)<sub>2</sub>、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレンである。

40

## 【0102】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環Bは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環Bは、最大2個の窒素原子を含有する。

## 【0103】

別の実施形態では、環Bは、3～8員の単環式ヘテロシクロアルキレンである。別の実

50

施形態では、環 B は、5 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環 B は、最大 2 個の窒素原子を含有する。別の実施形態では、環 B は、4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環 B は、1 個の窒素原子を含有する。別の実施形態では、環 B は、5 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環 B は、1 個の窒素原子を含有する。

【0104】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、OH、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員の二環式シクロアルキレンである。

10

【0105】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、6 ~ 10 員の縮合、スピロ、または架橋二環式シクロアルキレンである。

【0106】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、6 ~ 10 員の縮合二環式シクロアルキレンである。

【0107】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、6 ~ 10 員の架橋二環式シクロアルキレンである。

20

【0108】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、6 ~ 10 員のスピロ二環式シクロアルキレンである。別の実施形態では、環 B は、7 員のスピロ二環式シクロアルキレンである。

【0109】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、OH、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。別の実施形態では、環 B は、6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。

30

【0110】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、最大 3 個の窒素原子を含有する 6 ~ 12 員の縮合、スピロ、または架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである。

【0111】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、最大 2 個の窒素原子を含有する 6 ~ 12 員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである。別の実施形態では、環 B は、2 個の窒素原子を含有する 6 ~ 10 員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである。別の実施形態では、環 B は、1 個の窒素原子を含有する 6 ~ 10 員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである。別の実施形態では、環 B は、1 個の窒素原子を含有する 6 員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである。

40

【0112】

式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、環 B は、最大 2 個の窒素原子を含有するスピロ二環式ヘテロシクロアルキレンである。

50



、Lは、結合、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である。

【0121】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、Hである。別の実施形態では、R<sub>x</sub>は、Hであり、R<sub>y</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、R<sub>x</sub>は、Hであり、R<sub>y</sub>は、アミノ保護基である。別の実施形態では、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。別の実施形態では、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、H、Boc、及びメトキシカルボニルからなる群から選択される。別の実施形態では、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、H及びメトキシカルボニルからなる群から選択される。

10

【0122】

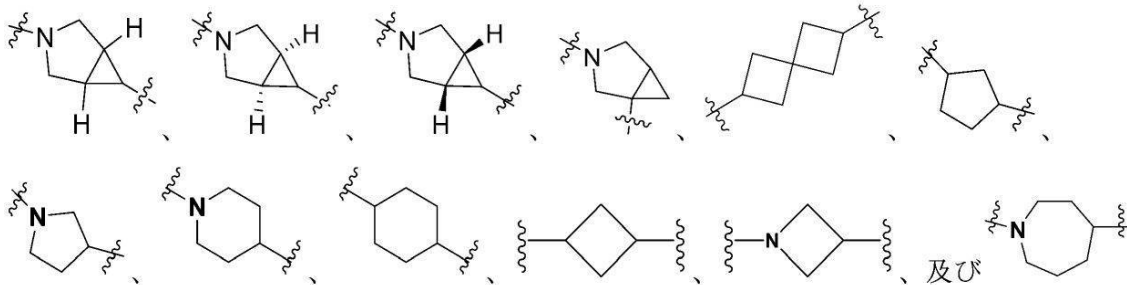
別の実施形態では、Yは、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンであり、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンの1つのメチレン単位は、-NH-、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-、または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-8シクロアルキル)-によって任意選択的に置き換えられ、環Bは、4~6員の単環式シクロアルキレン、4~7員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6~9員の二環式シクロアルキレン、または6~9員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、Lは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンであり、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、Hまたはアミノ保護基である。

【0123】

別の実施形態では、Yは、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH<sub>2</sub>-、及び-N(CH<sub>2</sub>-シクロプロピル)-からなる群から選択され、環Bは、

20

【化30】



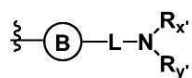
30

からなる群から選択され、Lは、結合、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、R<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、H、Boc、及びメトキシカルボニルからなる群から選択される。

【0124】

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、

【化31】

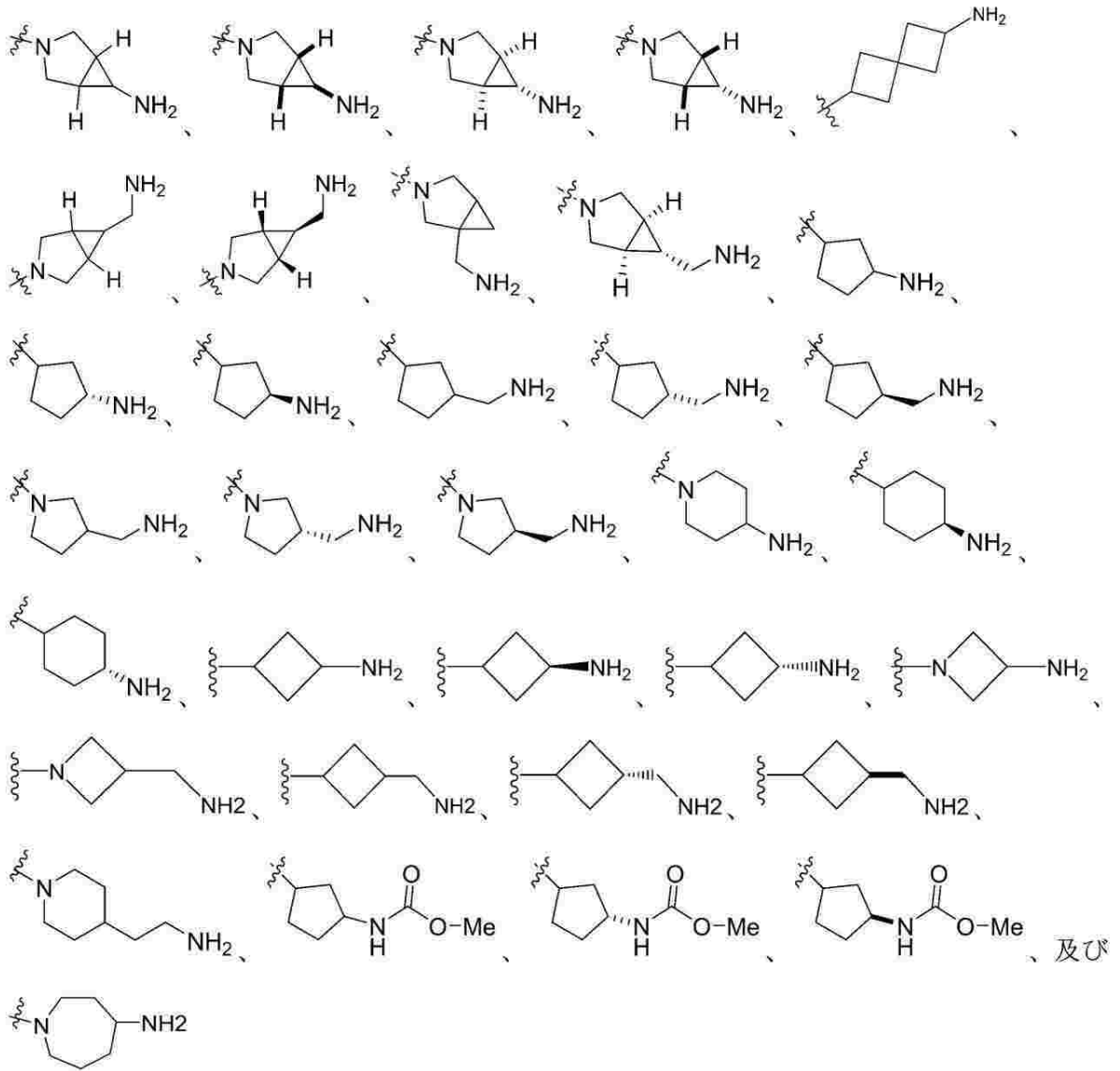


は、

40

50

【化32】



10

20

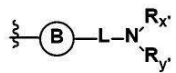
30

からなる群から選択される。

【0125】

別の実施形態では、

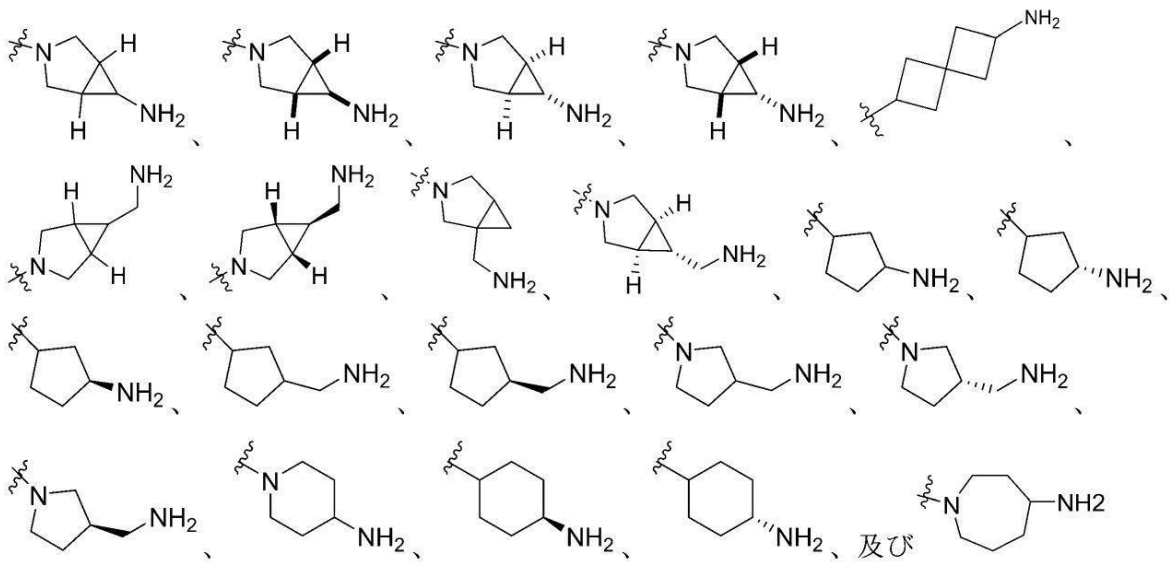
【化33】



は、

40

【化34】



10

からなる群から選択される。

【0126】

20

式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は、各々独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、オキソ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択され、m、n、及びpは、各々独立して、0、1、または2である。

【0127】

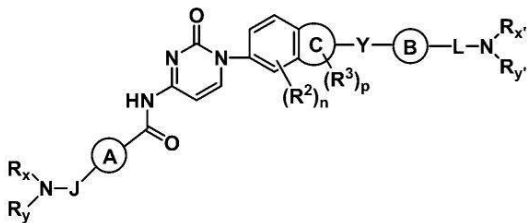
式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の別の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は、各々独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、オキソ、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルであり、m、n、及びpは、各々独立して、0または1である。別の実施形態では、m、n、及びpは、0である。

【0128】

30

別の実施形態では、式Iの化合物は、式IAの化合物：

【化35】



I A

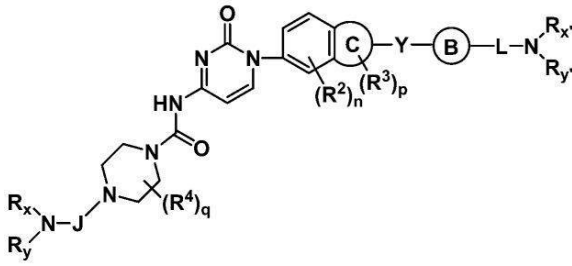
40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環A、環B、環C、L、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>'、R<sub>y</sub>'、n、及びpは、上述の段落に提供される定義を有する。

【0129】

別の実施形態では、式IまたはIAの化合物は、式IA-1の化合物：

## 【化36】



IA-1

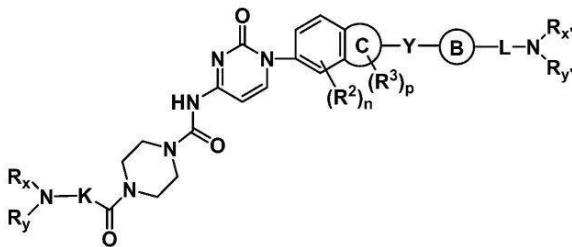
10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環B、環C、J、L、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $n$ 、及び $p$ は、上述の段落に提供される示す定義を有し、各 $R^4$ は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、 $NH_2$ 、及びオキソからなる群から選択され、 $q$ は、0、1、2、または3である。

## 【0130】

別の実施形態では、式I、IA、またはIA-1の化合物は、式IA-2の化合物：

## 【化37】



IA-2

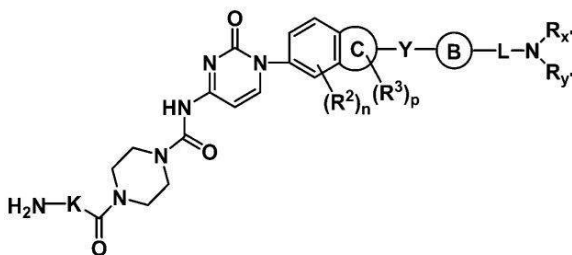
20

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環B、環C、L、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $n$ 、及び $p$ は、上述の段落に提供される定義を有し、Kは、ハロ、ヒドロキシル、または $C_1 - C_6$ アルコキシ基で任意選択的に置換された $C_1 - C_4$ アルキレンである。

## 【0131】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、またはIA-2の化合物は、式IA-3の化合物：

## 【化38】



IA-3

30

40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環B、環C、L、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $n$ 、及び $p$ は、上述の段落に提供される定義を有し、Kは、ヒドロキシルで任意選択的に置換

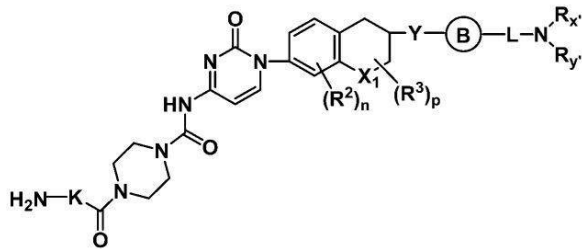
50

された  $C_1 - C_3$  アルキレンである。

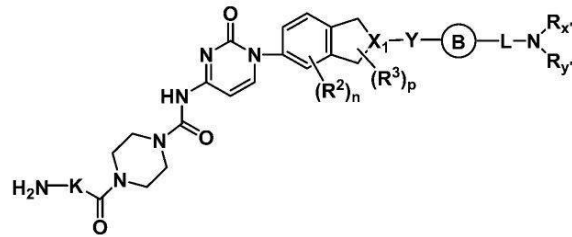
【0132】

別の実施形態では、式 I、IA、IA-1、IA-2、または IA-3 の化合物は、式 IA-4a または IA-4b の化合物：

【化39】



IA-4a



IA-4b

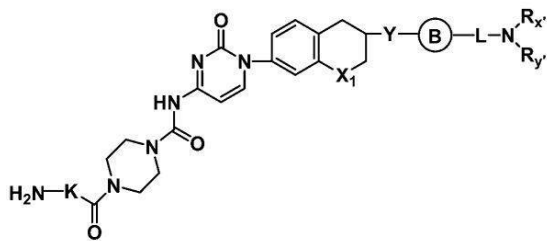
10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 B、L、K、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、n、及び p は、上述の段落に提供される定義を有し、各  $X_1$  は、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び  $NH$  からなる群から選択される。

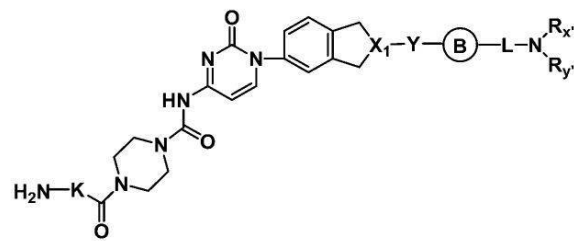
【0133】

別の実施形態では、式 I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、または IA-4b の化合物は、式 IA-5a または IA-5b の化合物：

【化40】



IA-5a



IA-5b

20

30

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 B、L、K、Y、 $R_x$ 、及び  $R_y$  は、上述の段落に提供される定義を有し、各  $X_1$  は、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ 、 $NH$ 、及び  $O$  からなる群から選択される。別の実施形態では、各  $X_1$  は、独立して、 $CH_2$  及び  $O$  からなる群から選択される。

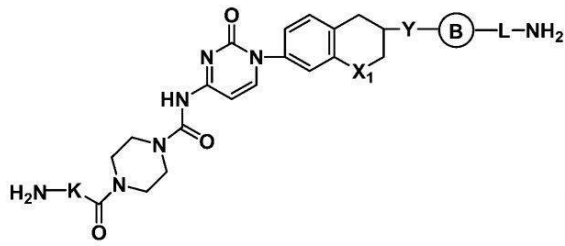
【0134】

別の実施形態では、式 I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-4b、IA-5a、または IA-5b の化合物は、式 IA-6a または IA-6b の化合物：

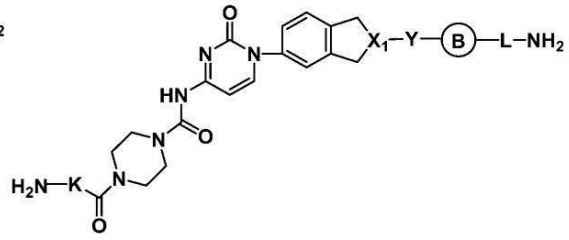
40

50

## 【化 4 1】



I A-6 a



I A-6 b

10

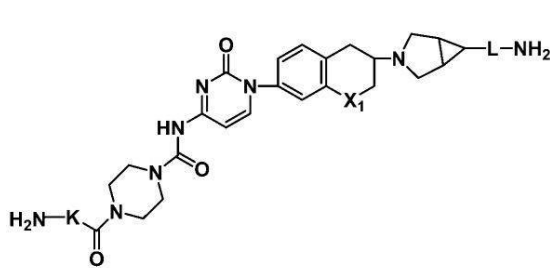
またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 B、L、K、Y、及び X<sub>1</sub> は、上述の段落に提供される定義を有する。

## 【0135】

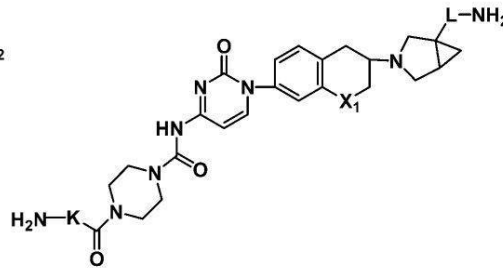
別の実施形態では、式 I、I A、I A-1、I A-2、I A-3、I A-4 a、I A-4 b、I A-5 a、I A-5 b、I A-6 a、または I A-6 b の化合物は、式 I A-7 a、式 I A-7 b、式 I A-7 c、式 I A-7 d、式 I A-7 e、または式 I A-7 f の化合物：

## 【化 4 2】

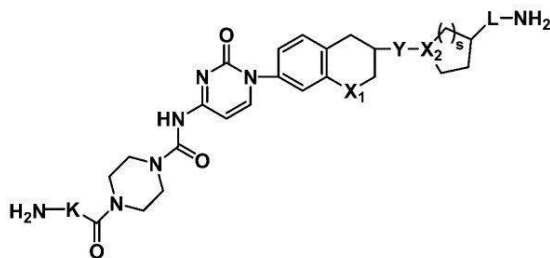
20



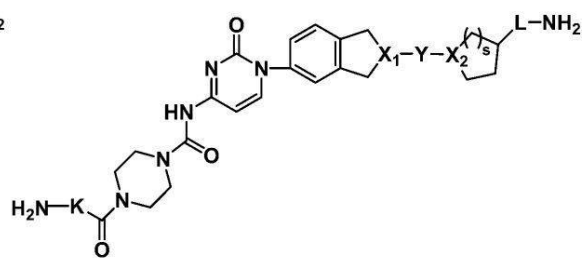
I A-7 a



I A-7 b

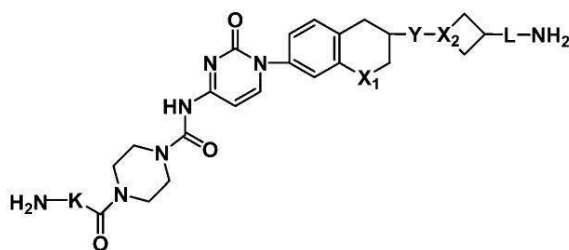


I A-7 c

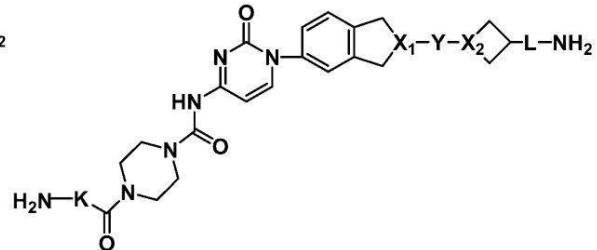


I A-7 d

30



I A-7 e



I A-7 f

40

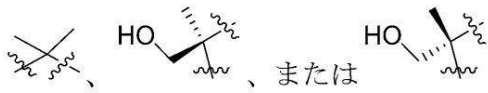
またその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、L、K、Y、及び X<sub>1</sub> は、上述の段落に提供される定義を有し、各 X<sub>2</sub> は、独立して、C H または N であり、各 s は、独立して、1、2、または 3 である。

50

【0136】

一実施形態では、Kは、

【化43】



である。

【0137】

一実施形態では、Yは、結合、 $-NH-$ 、 $-NH-(C_1-C_5\text{アルキレン})-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ 、または $-N(C_1-C_6\text{アルキレン}-C_3-C_8\text{シクロアルキル})-$ である。

10

【0138】

一実施形態では、Yは、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ 、または $-N(C_1-C_6\text{アルキレン}-C_3-C_8\text{シクロアルキル})-$ である。

【0139】

別の実施形態では、Lは、結合または $C_1-C_6\text{アルキレン}$ である。別の実施形態では、Lは、 $C_1-C_6\text{アルキレン}$ である。

【0140】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、IA-7a、またはIA-7aの化合物は、式IA-7a-1、式IA-7a-2、式IA-7a-3、式IA-7a-4、式IA-7a-5、式IA-7a-6、式IA-7a-7、または式IA-7a-8の化合物：

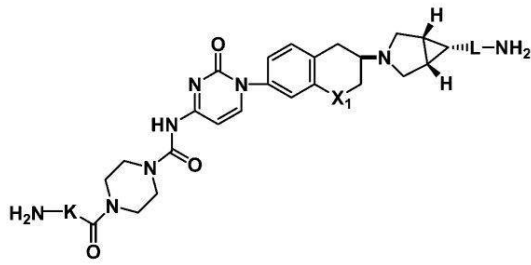
20

30

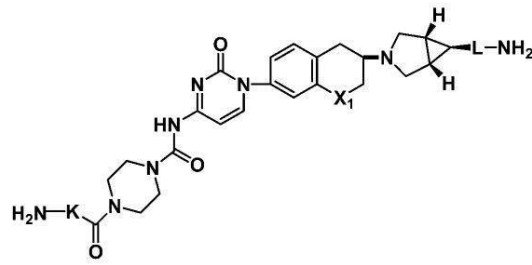
40

50

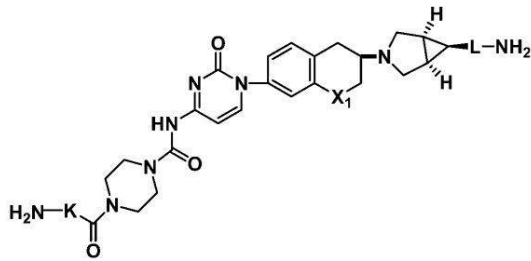
## 【化 4 4】



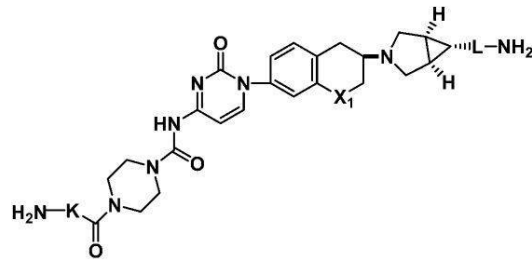
I A - 7 a - 1



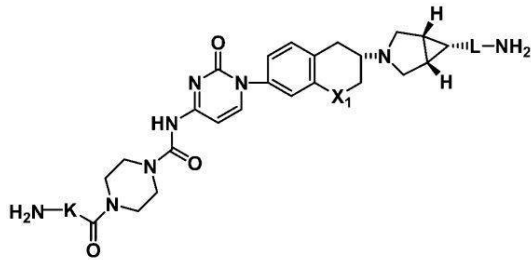
I A - 7 a - 2



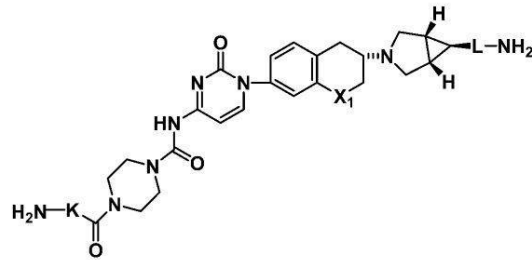
I A - 7 a - 3



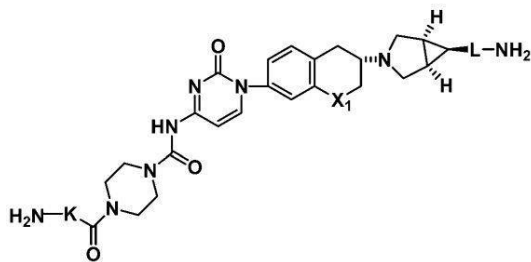
I A - 7 a - 4



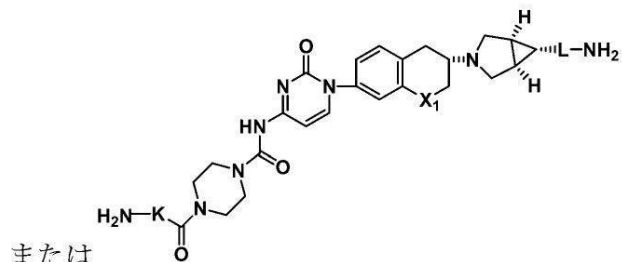
I A - 7 a - 5



I A - 7 a - 6



I A - 7 a - 7



I A - 7 a - 8

、または

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、X<sub>1</sub>、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

## 【0141】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、またはIA-7cの化合物は、式IA-7c-1、式IA-7c-2、式IA-7c-3、式IA-7c-4、式IA-7c-5、式IA-7c-6、式IA-7c-7、または式IA-7c-8の化合物：

10

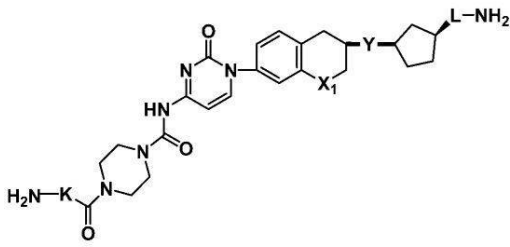
20

30

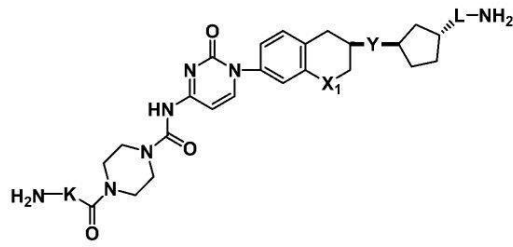
40

50

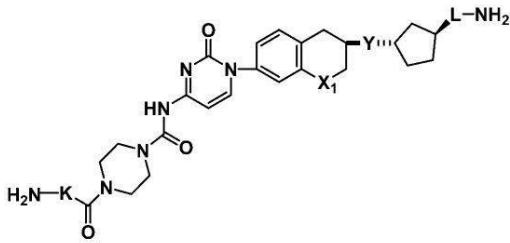
## 【化 4 5】



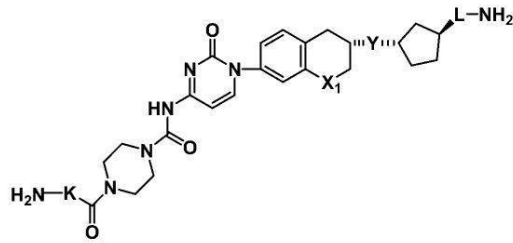
I A - 7 c - 1



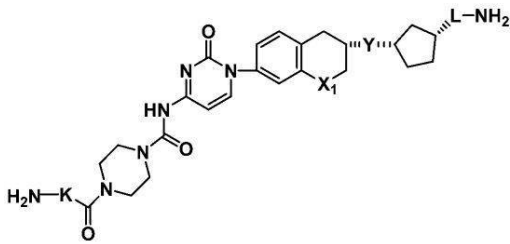
I A - 7 c - 2



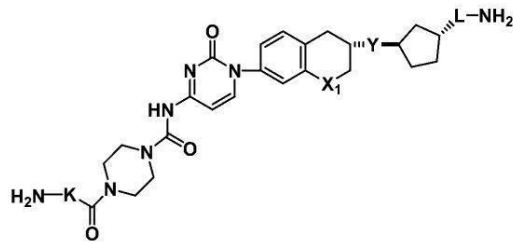
I A - 7 c - 3



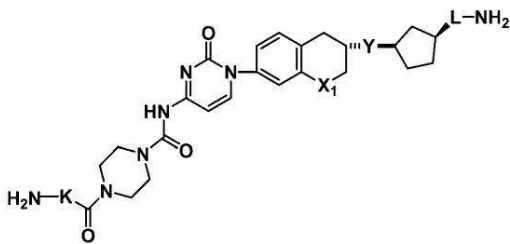
I A - 7 c - 4



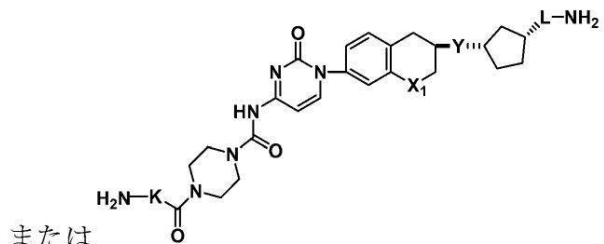
I A - 7 c - 5



I A - 7 c - 6



I A - 7 c - 7



I A - 7 c - 8

、または

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、 $X_1$ 、Y、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

## 【0142】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、またはIA-7cの化合物は、式IA-7c-9、式IA-7c-10、式IA-7c-11、または式IA-7c-12の化合物：

10

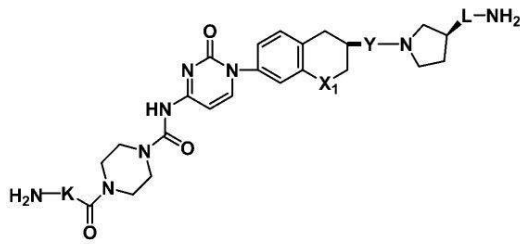
20

30

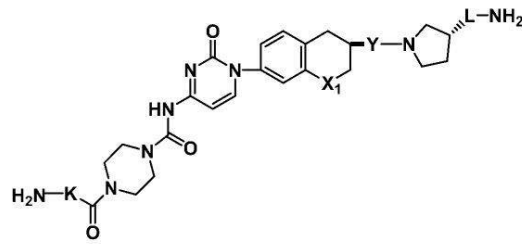
40

50

## 【化 4 6】

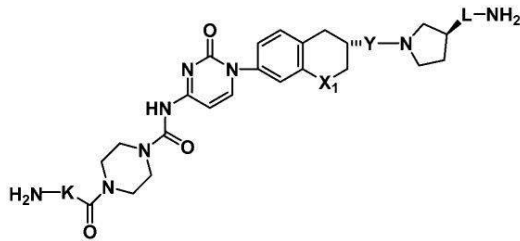


IA-7c-9



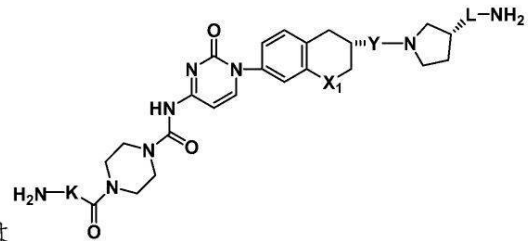
IA-7c-10

10



IA-7c-11

、または



IA-7c-12

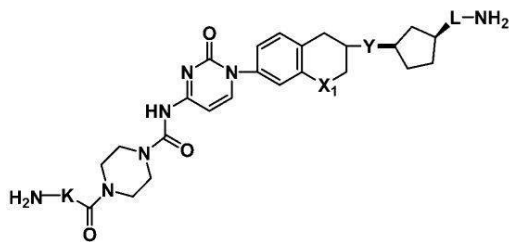
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、X<sub>1</sub>、Y、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

20

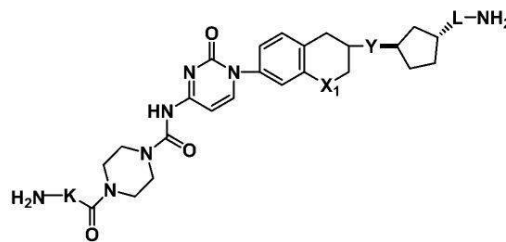
## 【0143】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、またはIA-7cの化合物は、式IA-7c-13、式IA-7c-14、式IA-7c-15、または式IA-7c-16の化合物：

## 【化 4 7】

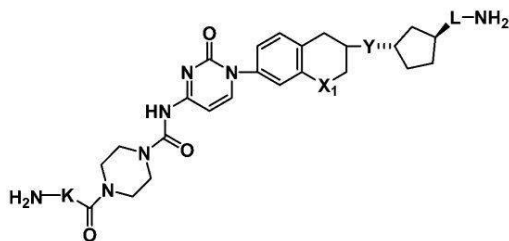


IA-7c-13

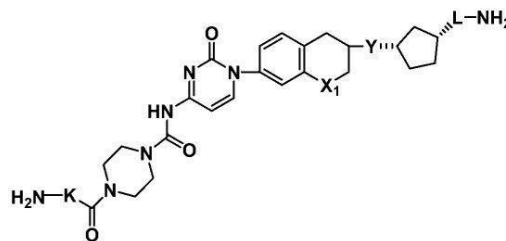


IA-7c-14

30



IA-7c-15



IA-7c-16

40

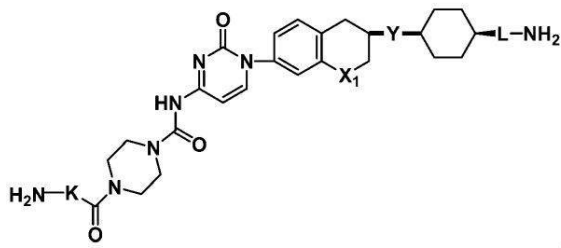
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、X<sub>1</sub>、Y、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

## 【0144】

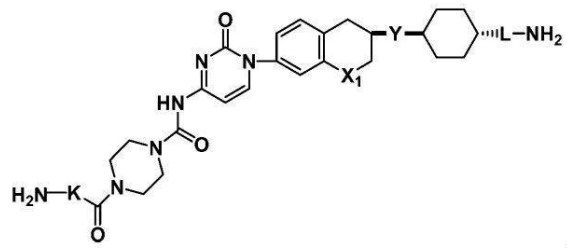
別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、またはIA-7cの化合物は、式IA-7c-17、式IA-7c-18、式IA-7c-19、式IA-7c-20、式IA-7c-21、式IA-7c-

50

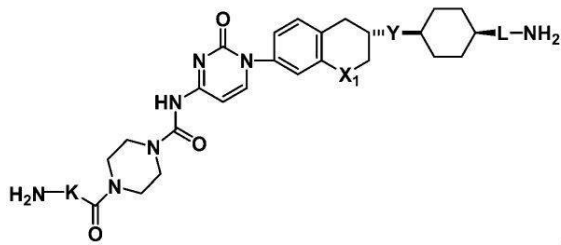
22、式IA-7c-23、または式IA-7c-24の化合物：  
【化48】



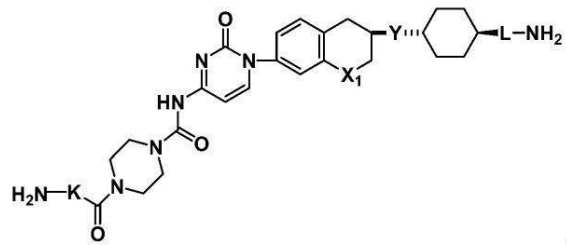
IA-7c-17



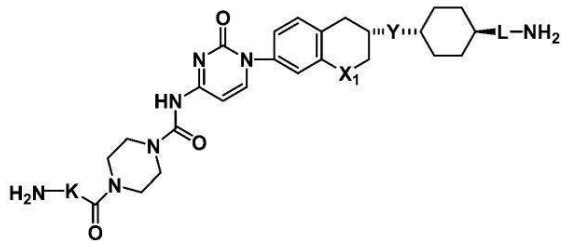
IA-7c-18



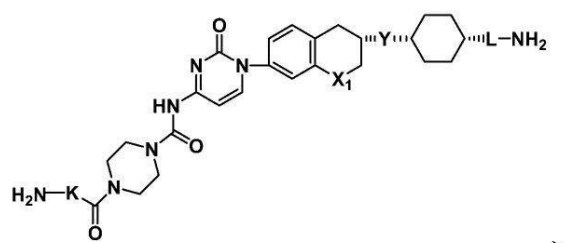
IA-7c-19



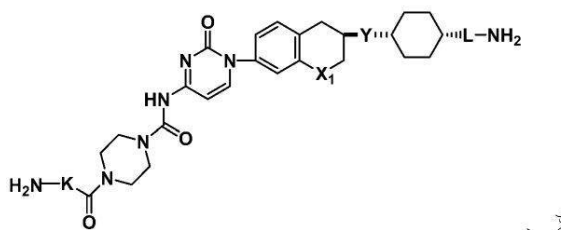
IA-7c-20



IA-7c-21

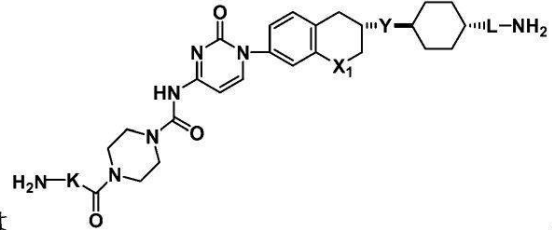


IA-7c-22



IA-7c-23

、または



IA-7c-24

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、X<sub>1</sub>、Y、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

【0145】

別の実施形態では、式I、IA、IA-1、IA-2、IA-3、IA-4a、IA-5a、IA-6a、またはIA-7cの化合物は、式IA-7c-25、式IA-7c-26、式IA-7c-27、または式IA-7c-28の化合物：

10

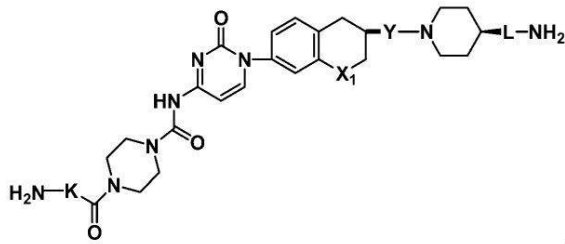
20

30

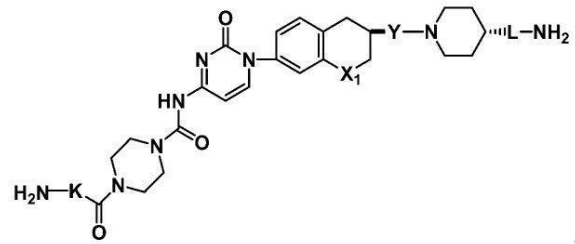
40

50

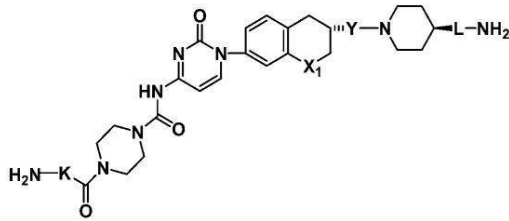
## 【化49】



I A - 7 c - 2 5

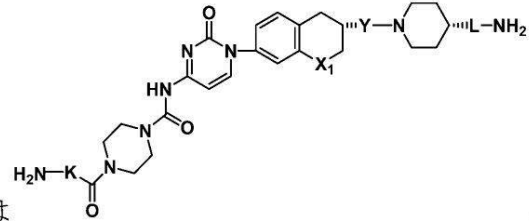


I A - 7 c - 2 6



I A - 7 c - 2 7

、または



I A - 7 c - 2 8

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、K、 $X_1$ 、Y、及びLは、本明細書で定義されるとおりである。

段落

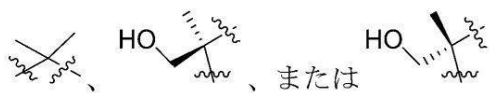
## 【0146】

一実施形態では、Kは、ヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 - C_3$ アルキレンであり、各 $X_1$ は、独立して、 $CH_2$ 、CH、NH、N、及びOからなる群から選択され、Yは、結合、NH、-NH( $C_1 - C_6$ アルキレン)-、-N( $C_1 - C_6$ アルキル)-、または-N( $C_1 - C_6$ アルキレン- $C_3 - C_8$ シクロアルキル)-であり、Lは、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンである。

## 【0147】

一実施形態では、Kは、

## 【化50】

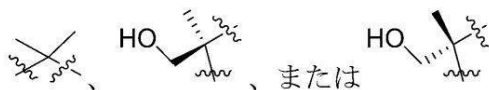


であり、各 $X_1$ は、独立して、 $CH_2$ 、CH、NH、N、及びOからなる群から選択され、Yは、結合、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH- $CH_2$ -、及び-N( $CH_2$ -シクロプロピル)-からなる群から選択され、Lは、結合、- $CH_2$ -、または- $CH_2$  $CH_2$ -である。

## 【0148】

一実施形態では、Kは、

## 【化51】



10

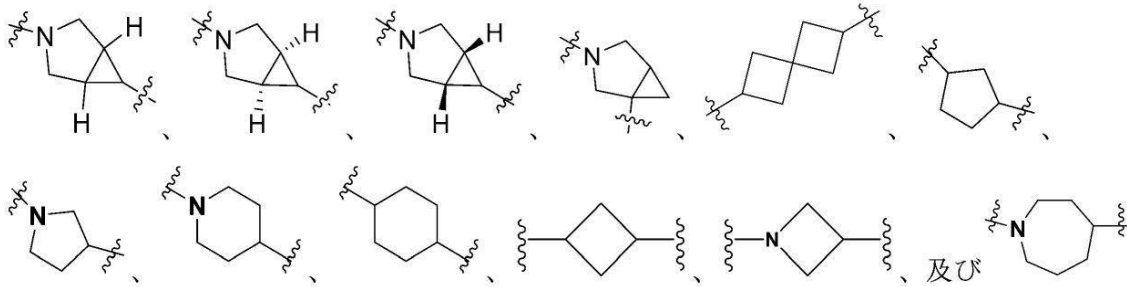
20

30

40

50

であり、各  $X_1$  は、独立して、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $N$ 、及び $O$ からなる群から選択され、 $Y$ は、結合、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、 $-NEt-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、及び $-N(CH_2-$ シクロプロピル) $-$ からなる群から選択され、 $L$ は、結合、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり、環 $B$ は、  
【化52】



10

からなる群から選択される。

【0149】

別の態様では、本開示は、表1に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。表1において、化合物の遊離塩基及び塩の構造の両方が示されている。

20

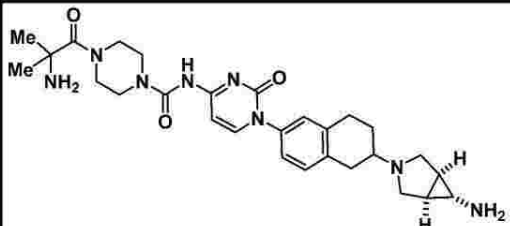
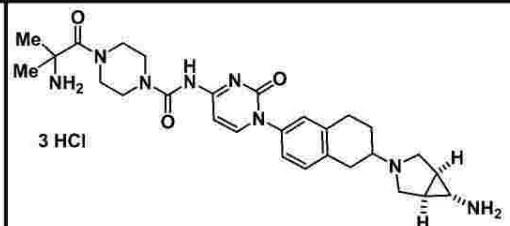

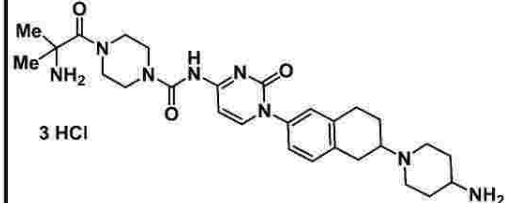
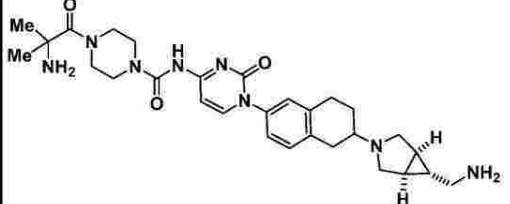
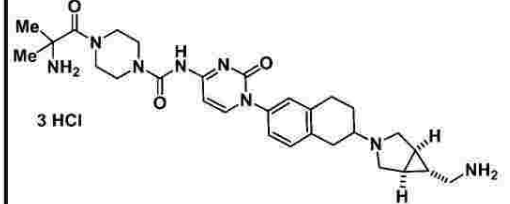
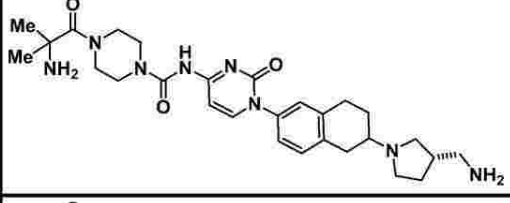
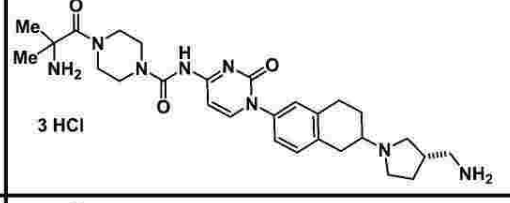
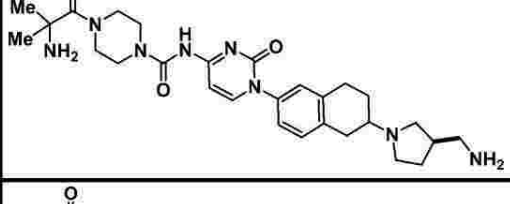
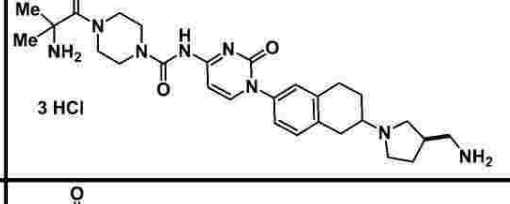
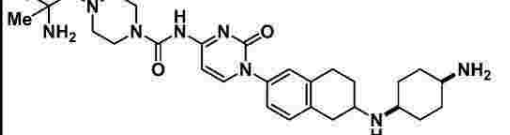
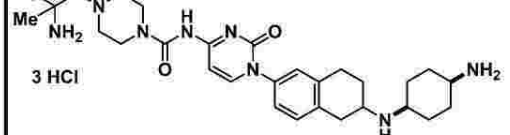
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 式 I の化合物

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
1		 3 HCl
2		 3 HCl
3		 3 HCl
4		 3 HCl
5		 3 HCl
6		 3 HCl

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
7		
8		
9		
10		
11		
12		

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
13		
14		
15		
16		
17		
18		

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
19		
20		
21		
22		
23		
24		

10

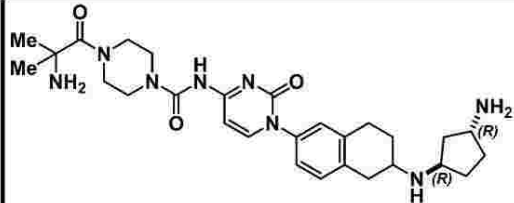
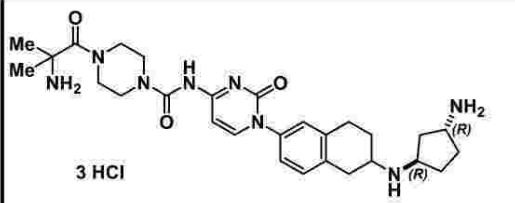
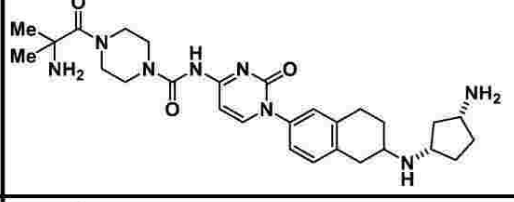
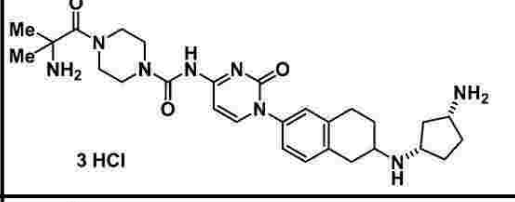
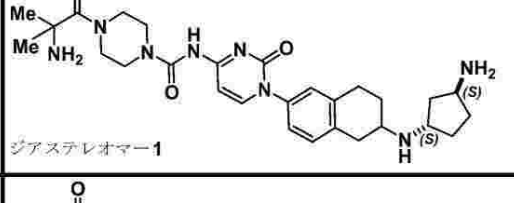
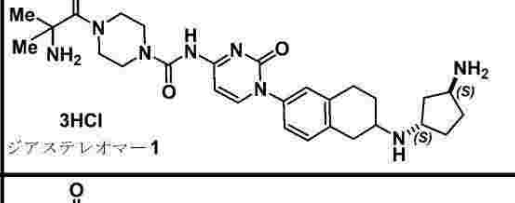
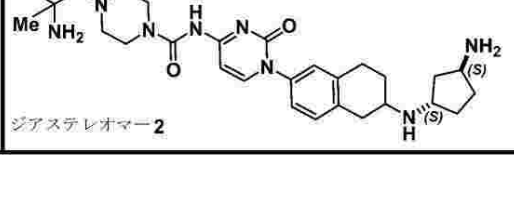
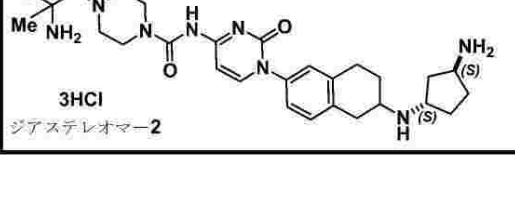
20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
25		 3 HCl
26		 3 HCl
27	 ジアステレオマー1	 3HCl ジアステレオマー1
28	 ジアステレオマー2	 3HCl ジアステレオマー2

【 0 1 5 0 】

別の態様では、本開示は、表 2 に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。表 2 において、化合物の遊離塩基及び塩の構造の両方が示されている。

10

20

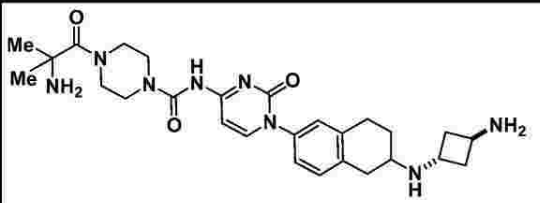
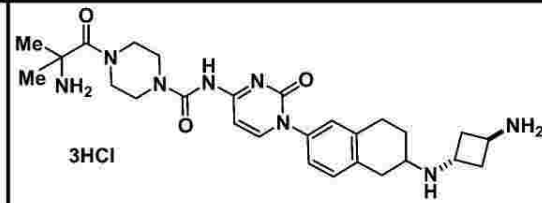
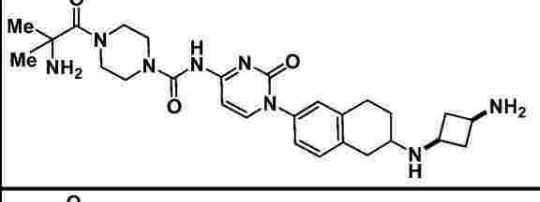
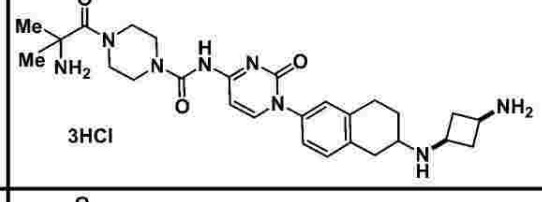
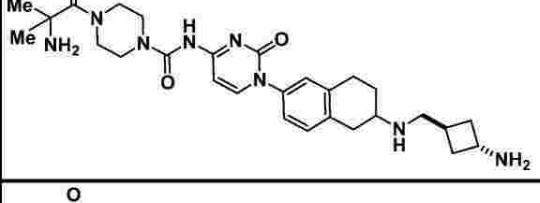
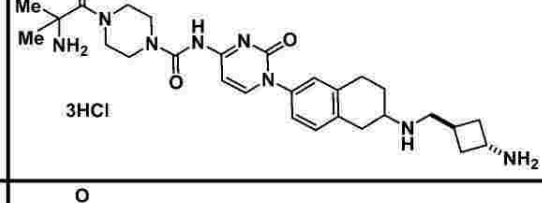
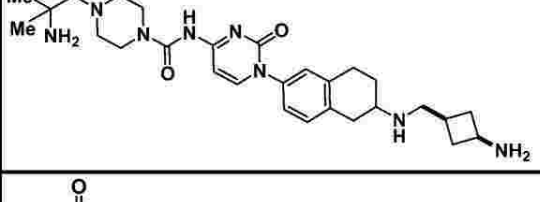
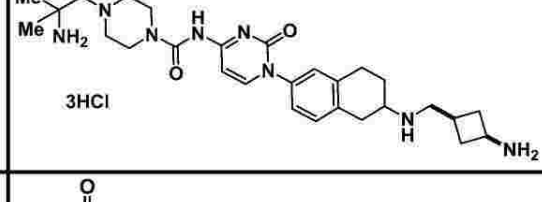
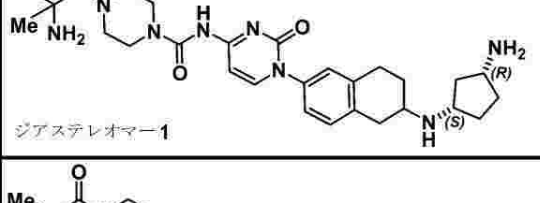
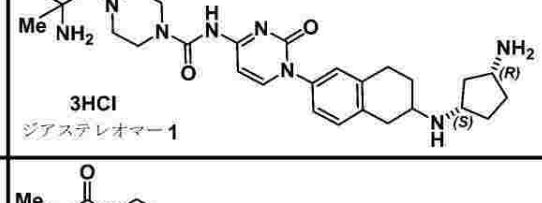
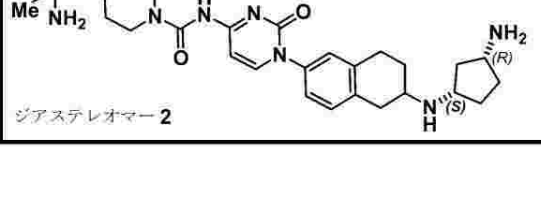
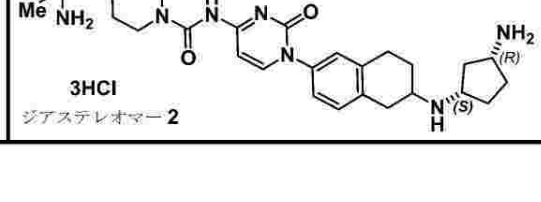
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 式 I の化合物の続き

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
29		
30		
31		
32		
33	 ジアステレオマー 1	 3HCl ジアステレオマー 1
34	 ジアステレオマー 2	 3HCl ジアステレオマー 2

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
35		
36		
37		
38		
39		
40		

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

番号	遊離塩基の構造	塩の構造
41		
42		
43		
44		
45		
46		

## 【0151】

別の実施形態では、式 I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩は、表 1 及び表 2 のいずれか 1 つに記載される化合物から選択される。

## 【0152】

別の態様では、本開示は、式 I I の化合物：

10

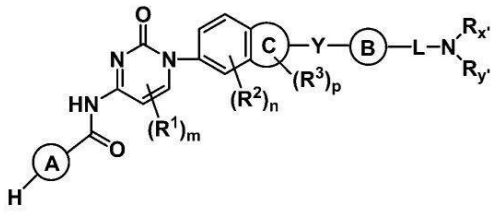
20

30

40

50

## 【化 5 3】



I I

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 A、環 B、環 C、L、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は、上述の段落に提供される定義を有する。

## 【0153】

一実施形態では、式 I I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩は、以下の表 3 に示される化合物から選択される。

10

20


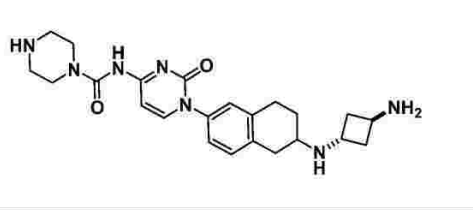
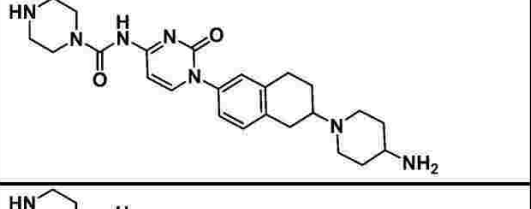
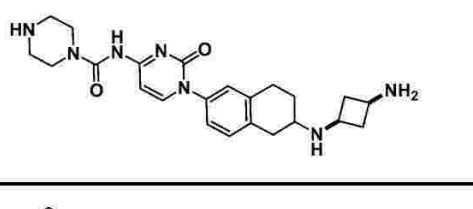
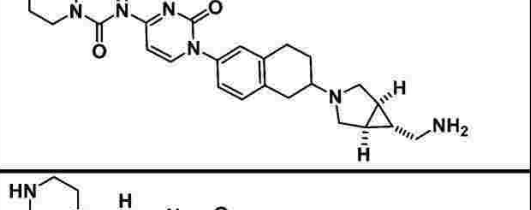
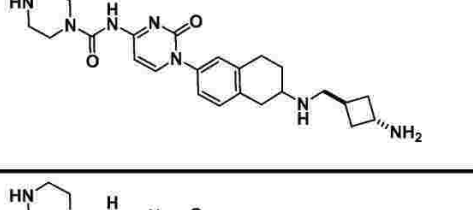
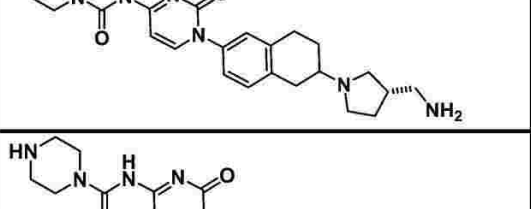
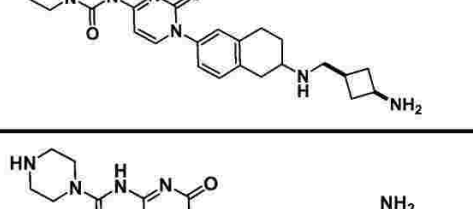
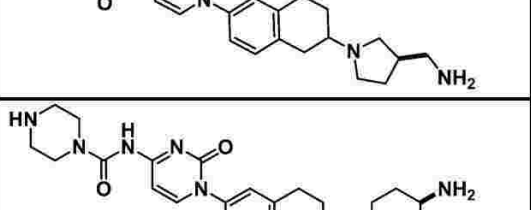
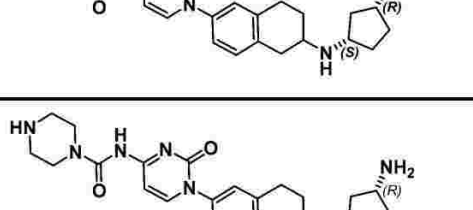
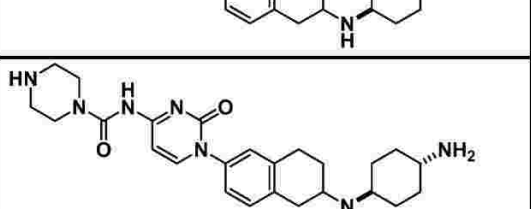
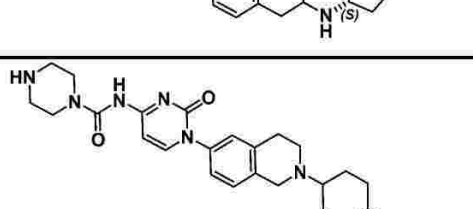
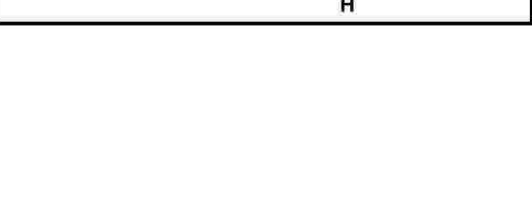
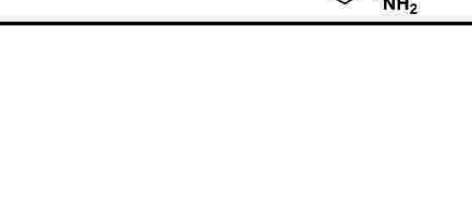
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 式 I I の化合物

化合物構造	化合物構造
	
	
	
	
	
	
	

10

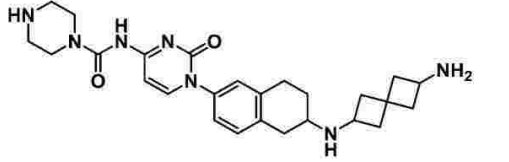
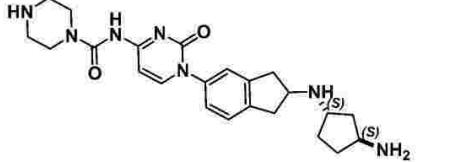
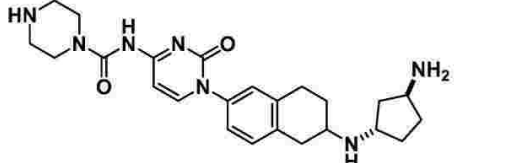
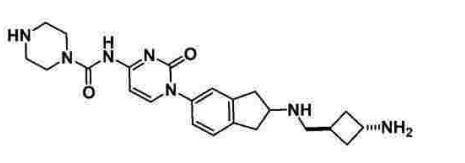
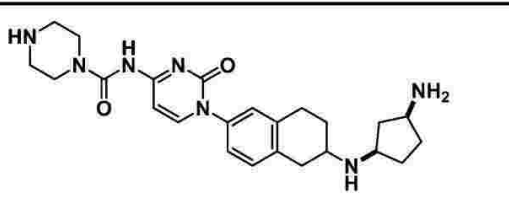
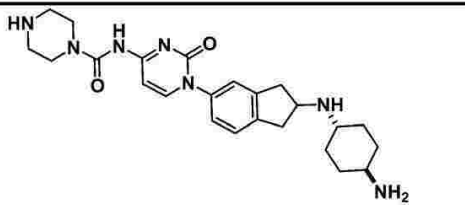
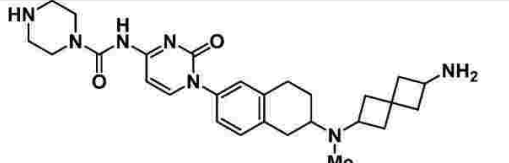
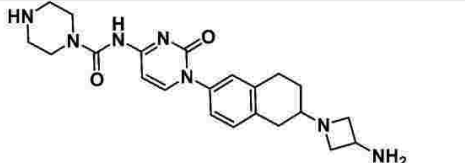
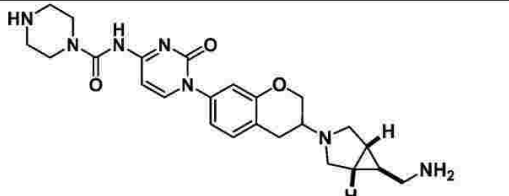
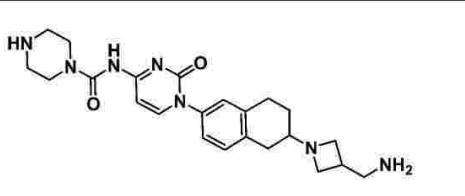
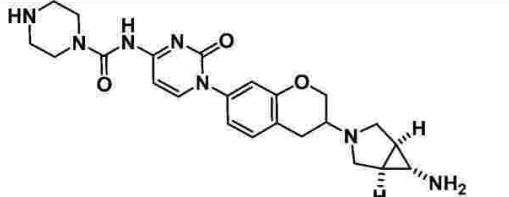
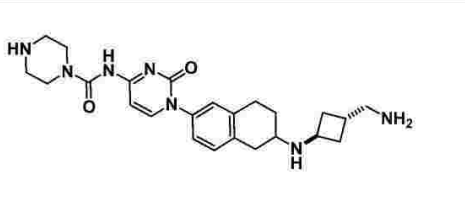
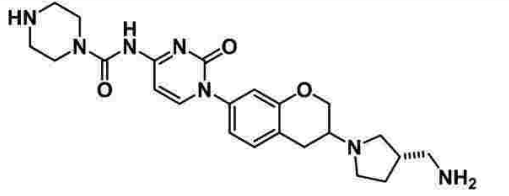
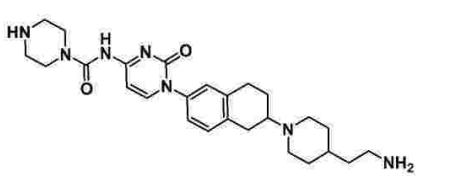
20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物構造	化合物構造
	
	
	
	
	
	
	

10


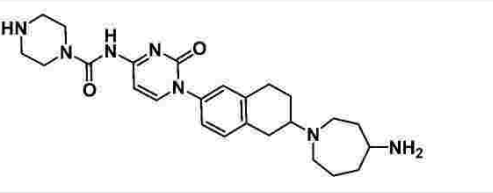

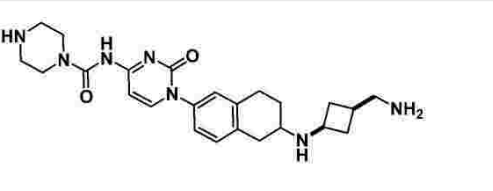
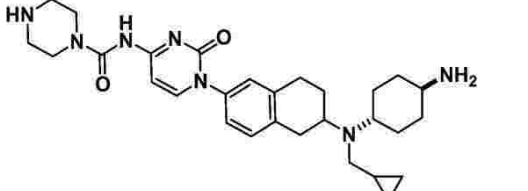
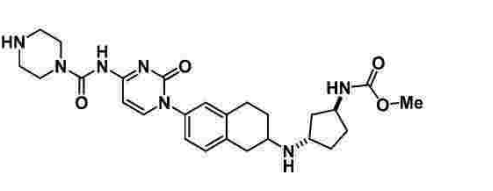
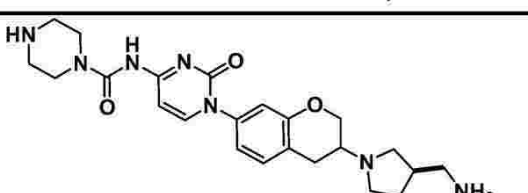
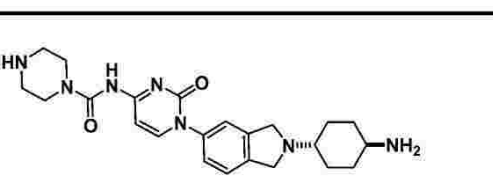
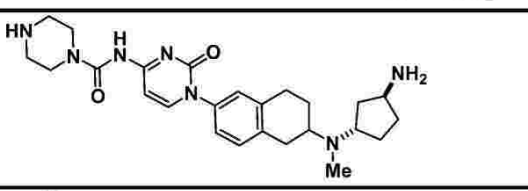
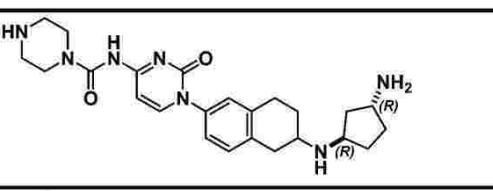
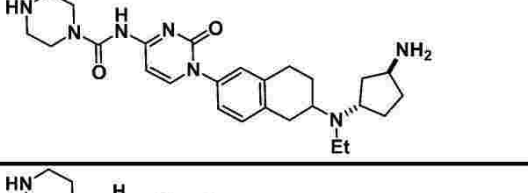
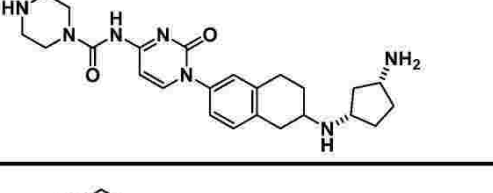
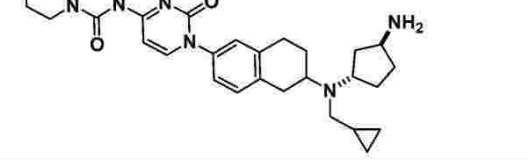
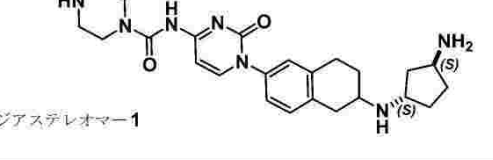
20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物構造	化合物構造
	
	
	
	
	
	
	 <p data-bbox="794 1615 938 1637">ジアステレオマー1</p>

10

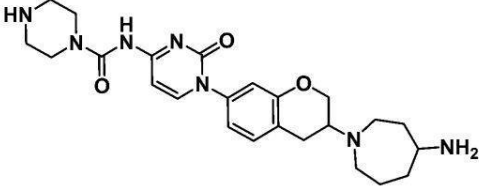

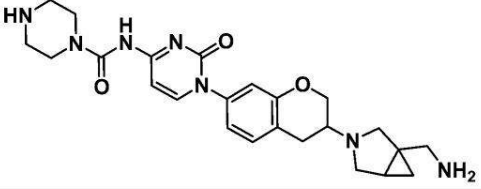
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物構造	化合物構造
	 ジアステレオマー 2
	

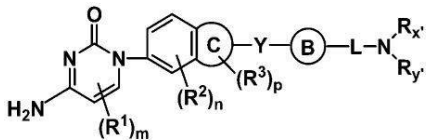
10

【 0 1 5 4】

別の態様では、本開示は、式 I I I の化合物：

【化 5 4】

20



I I I

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 B、環 C、L、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は、上述の段落に提供される定義を有する。

【 0 1 5 5】

30

一実施形態では、式 I I I の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩は、以下の表 4 に示される化合物から選択される。

40

50

【表 4 - 1】

表 4. 式 I I I の化合物

化合物構造	塩の構造

10

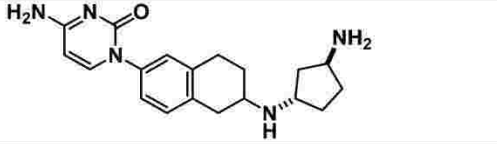
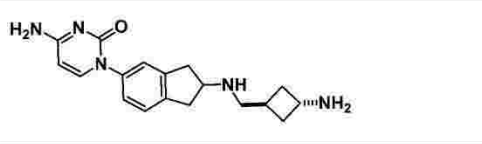
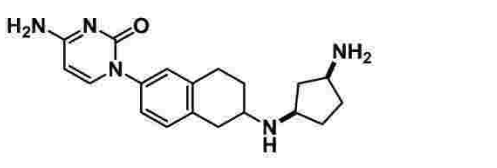
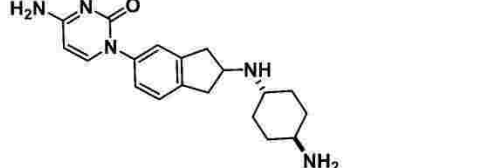
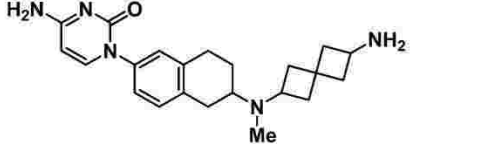
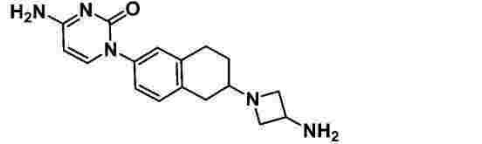
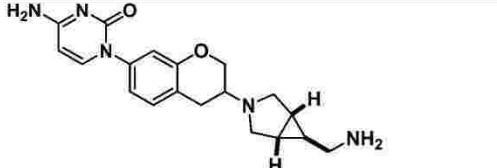
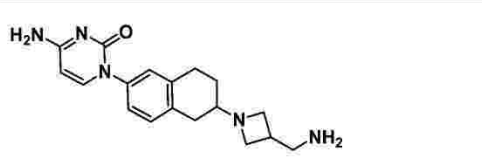
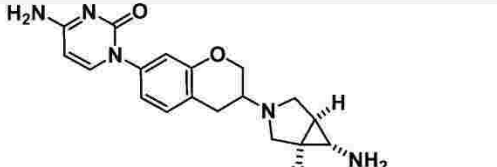
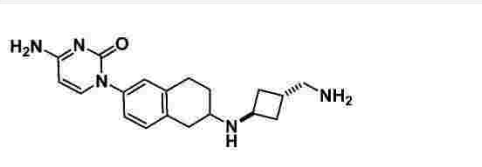
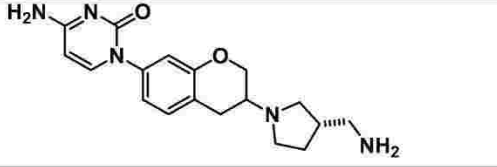
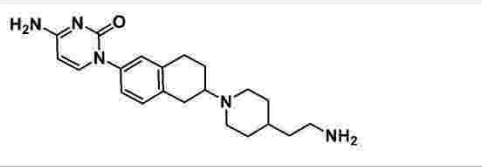
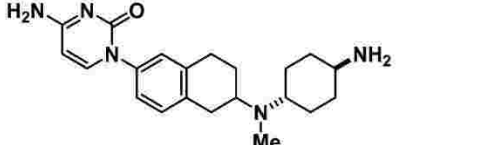
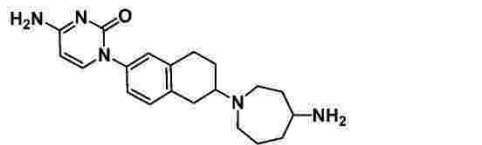
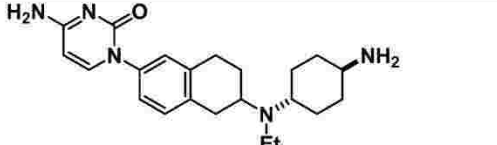
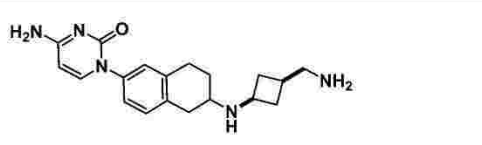
20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物構造	塩の構造
	
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物構造	塩の構造

10

20

30

## 【0156】

## 薬学的組成物及び投与

本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、薬学的組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。

40

## 【0157】

薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に応じたありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散体、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などが挙げられる。薬学的組成物薬剤の製剤化及び/または製造における概論は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、及びR

50

emington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)に見出すことができる。

【0158】

本明細書に記載の薬学的組成物は、薬理学の技術分野で既知の任意の方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法は、本発明の化合物（「活性成分」）を、担体及び／または1つ以上の他の補助成分と会合させるステップ、及びその後、必要に応じて、及び／または所望により、その生成物を所望の単回または多数回投与単位に成形及び／または包装するステップを含む。

【0159】

薬学的組成物は、バルクで、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。本明細書で使用される、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む薬学的組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象に投与される活性成分の用量、及び／またはかかる用量の都合のよい画分、例えば、かかる用量の半分または3分の1に等しい。

【0160】

本発明の薬学的組成物における活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて、ならびにさらに、組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、組成物は、0.1%～100% (w/w) の活性成分を含み得る。

【0161】

提供される薬学的組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。カカオ脂及び座薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香料、ならびに香料などの賦形剤もまた、組成物に存在し得る。

【0162】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及びそれらの混合物が挙げられる。

【0163】

例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニルピロリドン)(クロスボピドン)、カルボキシメチルデンプンナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(スターチ1500)、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0164】

例示的な界面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤(例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン)、コロイドクレー(例えば、ベントナイト[ケイ酸アルミニウム]及びVeegum[ケイ酸アルミニウムマグネシウム])、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール

10

20

30

40

50

、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、及びプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート[Tween(登録商標)20]、ポリオキシエチレンソルビタン[Tween(登録商標)60]、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート[Tween(登録商標)80]、ソルビタンモノパルミテート[Span(登録商標)40]、ソルビタンモノステアレート[Span(登録商標)60]、ソルビタントリステアレート[Span(登録商標)65]、グリセリルモノオレート、ソルビタンモノオレート[Span(登録商標)80])、ポリオキシエチレンエステル(例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート[Myrj45]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、及びSolutol)、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、Cremophor)、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル[Brij30])、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic F68、Poloxamer 188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム、及び/またはそれらの混合物が挙げられる。

10

20

#### 【0165】

例示的な結合剤としては、デンプン(例えば、コーンスターチ及びデンプン糊)、ゼラチン、糖(例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然及び合成ガム(例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュ・モス抽出物、パンワーガム(panwargum)、ガティガム(ghattigum)、イサポール殻粘液(mucilage of isapol husks)、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、及びカラマツアラボガラクタン(larch arabogalactan))、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び/またはそれらの混合物が挙げられる。

30

#### 【0166】

例示的な保存剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、及び他の保存剤が挙げられる。

#### 【0167】

例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル(acorbylpalmitate)、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

40

#### 【0168】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)ならびにその塩及び水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸ならびにその塩及び水和物(例えば、クエン酸一水和物)、フマル酸ならびにその塩及び水和物：リン

50

ゴ酸ならびにその塩及び水和物、リン酸ならびにその塩及び水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗菌性保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロナール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及びチメロサルが挙げられる。

【0169】

例示的な抗真菌性保存剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びソルビン酸が挙げられる。

10

【0170】

例示的なアルコール保存剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0171】

例示的な酸性保存剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及びフィチン酸が挙げられる。

【0172】

他の保存剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、及びEuxylが挙げられる。ある特定の実施形態では、保存剤は、抗酸化剤である。他の実施形態では、保存剤は、キレート剤である。

20

【0173】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レプリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化燐灰石、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリーの水、等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、及びそれらの混合物が挙げられる。

30

40

【0174】

例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、モルト、グリセリルベハネート(glyceryl behenate)、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物が含まれる。

【0175】

例示的な天然油としては、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、パパス油、ベルガモット油、クロフサスグリ種子油、ルリジサ油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオ脂、ヤシ油、肝油、コーヒー油、ト

50

ウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、メマツヨイグサ油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ゴード（gourd）油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレングラッフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、落花生油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、コメヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ（sasquana）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチパー油、クルミ油、及び小麦胚種油が挙げられる。例示的な合成油としては、ステアリン酸ブチル、

10

#### 【0176】

経口及び非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、

20

#### 【0177】

プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び香料などのアジュバントを含むことができる。非経口投与に関するある特定の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤、例えば、Cremophor、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びそれらの混合物と混合される。

30

#### 【0178】

無菌の注射組成物、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、無菌の注射用溶液でも、懸濁液でも、エマルションでもよく、例えば、1,3-ブタンジオール溶液であり得る。使用することができる許容される媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P.及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、従来の方法で溶媒または懸濁化剤として使用される。この目的のため、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意のブランドの固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。注射剤は、例えば、細菌捕集フィルターを通した濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散され得る無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

40

50

油、特にそれらのポリオキシエチル化型も有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含むことができる。Tween（登録商標）もしくはSpan（登録商標）などの一般的に使用される他の界面活性剤、あるいは薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般的に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【0179】

薬物の効果を延長するため、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を遅らせることが多くの場合望ましい。これは、水に難溶の結晶または非晶質材料の懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、それ故、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

10

【0180】

直腸または腔内投与用の組成物は、通常、座薬であり、これは、本発明のコンジュゲートを適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため、直腸または腔で溶解し、活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスと混合することにより調製され得る。

【0181】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。かかる固体剤形では、活性成分は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び/またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなど、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレイ、ならびにi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

20

30

【0182】

類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、及び製剤処方分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、任意選択的に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意選択的に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

40

【0183】

活性成分は、上述の1つ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形態であり得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び製剤処方分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。かかる固体剤形では、活性成分は、少なくとも1つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合され得る。通常行うように、かかる剤形は、不活性希釈剤以外にさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤及び

50

他の打錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。それらは、任意選択的に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意選択的に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

**【0184】**

本発明の化合物の局所及び/または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、及び/またはパッチが挙げられ得る。一般に、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び/または任意の必要な保存剤及び/または緩衝剤と必要に応じて混合される。さらに、本発明は、体への活性成分の制御送達を提供するさらなる利点を多くの場合有する経皮パッチの使用を企図する。かかる剤形は、例えば、活性成分を適切な媒体に溶解及び/または分配することによって調製することができる。代替的にまたはさらに、速度は、律速膜を提供すること及び/またはポリマーマトリックス及び/またはゲルに活性成分を分散することによって制御され得る。

10

**【0185】**

本明細書に記載の皮内薬学的組成物の送達での使用に適した装置としては、短針の装置、例えば、米国特許第4,886,499号、第5,190,521号、第5,328,483号、第5,527,288号、第4,270,537号、第5,015,235号、第5,141,496号、及び第5,417,662号に記載のものが挙げられる。皮内組成物は、皮膚への針の有効貫通長さを制限する装置、例えば、PCT公開第WO99/34850号に記載のもの及びこれらに匹敵する機能のものによって投与され得る。角質層を突き通し、真皮に達する噴流を生み出す液体ジェット式注射器及び/または針を介して液体ワクチンを真皮に送達するジェット注射装置が適切である。ジェット注射装置は、例えば、米国特許第5,480,381号、第5,599,302号、第5,334,144号、第5,993,412号、第5,649,912号、第5,569,189号、第5,704,911号、第5,383,851号、第5,893,397号、第5,466,220号、第5,339,163号、第5,312,335号、第5,503,627号、第5,064,413号、第5,520,639号、第4,596,556号、第4,790,824号、第4,941,880号、第4,940,460号、ならびにPCT公開第WO97/37705号及び第WO97/13537号に記載されている。ワクチンを粉末形態で皮膚の外層を通して真皮に進めるために圧縮ガスを使用するバリスティック粉末/粒子送達装置が適切である。代替的にまたはさらに、従来のシリンジが、古典的な皮内投与のマントー法で使用され得る。

20

30

**【0186】**

本発明の薬学的組成物は、口腔を介した肺内投与に適した製剤に調製される場合、包装される場合、及び/または販売される場合がある。かかる製剤は、乾燥粒子を含んでもよく、乾燥粒子は、活性成分を含み、かつ、直径約0.5~約7ナノメートルまたは約1~約6ナノメートルを有する。かかる組成物は、便宜上、粉末を分散させる噴射剤の流れを向けることができる乾燥粉末リザーバを含む装置を使用して、及び/または自航式溶媒/粉末分注容器、例えば、低沸点噴射剤に溶解及び/または懸濁された活性成分を含む密閉容器を含む装置を使用して投与するための乾燥粉末の形態である。かかる粉末は、少なくとも98重量%の粒子が直径0.5ナノメートルより大きく、少なくとも95%の数の粒子が直径7ナノメートル未満である粒子を含む。代替的に、少なくとも95重量%の粒子は直径1ナノメートルより大きく、少なくとも90%の数の粒子は直径6ナノメートル未満である。乾燥粉末組成物は、固体微粉末希釈剤、例えば、糖を含んでもよく、便宜上、単用量形態で提供される。

40

**【0187】**

低沸点噴射剤としては、一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴射剤が挙げられる。一般に、噴射剤は、組成物の50~99.9%(w/w)を構成してもよく、

50

活性成分は、組成物の0.1~20%(w/w)を構成してもよい。噴射剤は、さらなる成分、例えば、液体非イオン性及び/または固体アニオン性界面活性剤及び/または固体希釈剤(活性成分を含む粒子と同位の粒子サイズを有し得る)をさらに含み得る。

【0188】

肺送達用に製剤化された本発明の薬学的組成物は、溶液及び/または懸濁液の液滴の形態で活性成分を提供し得る。かかる製剤は、活性成分を含む任意に無菌の水溶液及び/または希アルコール溶液及び/または懸濁液として調製される場合、包装される場合、及び/または販売される場合があり、便宜上、任意選択的の噴霧化及び/または微粒子化装置を使用して投与され得る。かかる製剤は、さらに、香味剤、例えば、サッカリンナトリウム、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、及び/または保存剤、例えば、オキシ安息香酸メチルが挙げられるが、これらに限定されない、1つ以上のさらなる成分を含み得る。この投与経路によって提供される液滴は、平均径約0.1~約200ナノメートルを有し得る。

10

【0189】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載の製剤は、本発明の薬学的組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、活性成分を含む粗粉末であり、約0.2~500マイクロメートルの平均粒子を有する。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末の容器からの鼻腔を介した急速吸入によって投与される。

【0190】

経鼻投与用の製剤は、例えば、わずか約0.1%(w/w)~100%(w/w)もの活性成分を含んでもよく、本明細書に記載のさらなる成分の1つ以上を含んでもよい。本発明の薬学的組成物は、頬側投与用の製剤に調製される場合、包装される場合、及び/または販売される場合がある。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して製造される錠剤及び/またはロゼンジの形態でもよく、例えば、0.1~20%(w/w)の活性成分を含んでもよく、残部は、経口で溶ける及び/または崩壊する組成物ならびに任意選択的に、本明細書に記載のさらなる成分の1つ以上を含む。代替的に、頬側投与用の製剤は、活性成分を含む粉末及び/またはエアロゾル化及び/または霧状の溶液及び/または懸濁液を含み得る。かかる粉末、エアロゾル化、及び/またはエアロゾル化製剤は、分散された場合、平均粒径及び/または液滴径が約0.1~約200ナノメートルの範囲でよく、さらに、本明細書に記載のさらなる成分の1つ以上を含んでもよい。

20

【0191】

本明細書に提供する薬学的組成物の記載は、主にヒトへの投与に適した薬学的組成物に関するが、当業者には、かかる組成物が、一般に、あらゆる動物への投与に適していることが理解されよう。ヒトへの投与に適した薬学的組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするための修正はよく理解されており、通常の技術を備えた獣医薬理学者には、かかる修正を、通常の実験により設計及び/または実行することができる。

30

【0192】

本明細書に提供する化合物は、通常、投与の容易さ及び用量の均一性のため、用量単位形態で製剤化される。しかしながら、本発明の組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医師により決定されることが理解されよう。任意の特定の対象または生物についての具体的な治療有効用量のレベルは、治療される疾患、障害、または状態及び障害の重症度、使用される特定の活性成分の活性、使用される特定の組成物、対象の年齢、体重、全身状態、性別及び食事、使用される特定の活性成分の投与の時間、投与経路、及び排出率、治療期間、使用される特定の活性成分と併用してまたは同時に使用される薬物を含めた様々な要因、ならびに医学分野で周知の同様の要因に依存する。

40

【0193】

本発明の方法を実行するため、上記の化合物またはその薬学的組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸的に、頬側に、経腔的に、直腸的に、または埋め込み型リザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される、「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質(

50

例えば、消化管の環境におけるその安定性)、及び/または対象の状態(例えば、対象が経口投与に耐えることができるかどうか)を含めた様々な要因に依存する。

【0194】

有効量を達成するために必要な化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、及び全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物(複数可)の同一性、投与方法などに応じて対象間で異なる。所望の用量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日おき、毎週、2週間おき、3週間おき、または4週間おきに送達され得る。ある特定の実施形態では、所望の用量は、複数回の投与(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはそれより多い回数)の投与)を使用して送達され得る。

10

【0195】

ある特定の実施形態では、70kgの成人に対して、1日に1回以上投与するための化合物の有効量は、単位剤形あたり、化合物を約0.0001mg~約3000mg、約0.0001mg~約2000mg、約0.0001mg~約1000mg、約0.001mg~約1000mg、約0.01mg~約1000mg、約0.1mg~約1000mg、約1mg~約1000mg、約1mg~約100mg、約10mg~約1000mg、または約100mg~約1000mg含み得る。

【0196】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、経口的にまたは非経口的に、1日あたり、対象の体重の約0.001mg/kg~約100mg/kg、約0.01mg/kg~約50mg/kg、好ましくは、約0.1mg/kg~約40mg/kg、好ましくは、約0.5mg/kg~約30mg/kg、約0.01mg/kg~約10mg/kg、約0.1mg/kg~約10mg/kg、及びより好ましくは、約1mg/kg~約25mg/kgを、1日1回以上送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る。

20

【0197】

本明細書に記載の用量範囲は、提供される薬学的組成物を成人に投与するためのガイドンスを提供することが理解されよう。例えば、小児または青年に投与される量は、医師によって決定される場合もあれば当業者によって決定される場合もあり、成人に投与されるものより少ない場合もあれば、それと同じ場合もある。

30

【0198】

本明細書に記載の化合物または組成物は、1つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせる投与することができることも理解されよう。化合物または組成物は、それらのバイオアベイラビリティを改善し、それらの代謝を低下させ及び/または修飾し、それらの排出を阻害し、及び/または体内でのそれらの分布を改変するさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせる投与することができる。使用される治療が、同じ障害に対して所望の効果を達成し得ること、及び/またはそれが異なる効果を達成し得ることもまた理解されよう。

【0199】

化合物または組成物は、1つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と同時に、その前に、またはその後投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び/またはタイムスケジュールで投与される。この組み合わせで使用されるさらなる治療効果のある薬剤は、単一の組成物中で一緒に投与されてもよいし、異なる組成物にて別々に投与されてもよいことがさらに理解されよう。あるレジメンで使用するための特定の組み合わせは、本発明の化合物とさらなる治療効果のある薬剤との適合性及び/または達成されるべき所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせで使用されるさらなる治療効果のある薬剤は、それらが個々に使用されるレベルを超えないレベルで使用されることが見込まれる。いくつかの実施形態では、組み合わせで使用されるレベルは、個別に使用されるレベルより低い。さらなる治療効果のある薬剤としては、抗生物質製剤、例えば、結核の治療に有用な抗生物質が挙げられる。例示的な抗生物質としては、イソニアジ

40

50

ド、リファンピン、ピラジニアミド、エタンブトール、及びストレプトマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

キット（例えば、医薬品パック）もまた本発明に含まれる。提供されるキットは、本発明の薬学的組成物または化合物及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び/またはディスペンサーのパッケージ、または他の適切な容器）を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるキットは、任意選択的にさらに、本発明の薬学的組成物または化合物の希釈または懸濁用の医薬賦形剤を含む第2の容器を含み得る。いくつかの実施形態では、容器及び第2の容器に提供される本発明の薬学的組成物または化合物は、混合されて1つの単位剤形を形成する。

10

【0201】

治療の使用及び方法

別の態様では、本発明は、細菌感染症の治療を必要とする患者における細菌感染症を治療する方法であって、有効量の、式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式Iの化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。ある特定の他の実施形態では、有効量は、予防有効量である。

【0202】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、広範囲のグラム陽性及びグラム陰性菌の両方に対して活性を有する可能性がある。これら及び他の実施形態では、本発明の化合物は、感染症の治療及び微生物の増殖を阻害するために使用され得る。したがって、本発明の化合物は、広範囲の細菌感染症、例えば、膿痂疹、肺炎、気管支炎、咽頭炎、心内膜炎、尿路感染症、糖尿病性足潰瘍、胃腸感染症及び菌血症を有するヒト及び動物を治療するために使用することができる。これらの細菌感染症は、以下の細菌、すなわち、*Staphylococcus aureus*、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性コアグラゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌、ベータ溶血性連鎖球菌、ビリダンス連鎖球菌群、多剤耐性*M. tuberculosis*及び他の非定型抗酸菌、例えば、*M. intracellulare*及び*M. avium*による*Bacillus*抗酸菌感染症、ならびに新興グラム陰性病原菌、例えば、*Chryseobacterium meningosepticum*、*Chryseobacterium indologense*及び他のグラム陰性病原菌、例えば、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Serratia*、*Citrobacter*、*Pseudomonas*、*Burkholderia*、*Brucella*、*Yersinia*、*Francisella*、*Coxiella*、*Chlamydia*、*Salmonella*、*Rickettsia*、*Shigella*及び*Campylobacter*のうちの一つ以上によって引き起こされる可能性がある。

20

30

【0203】

一実施形態では、細菌感染症は、結核である。ある特定の実施形態では、結核感染症は、*Mycobacterium tuberculosis*感染症である。ある特定の実施形態では、結核感染症は、多剤耐性結核（MDR-TB）感染症であり、例えば、第一選択のTB薬であるリファンピシン及び/またはイソニアジドに耐性を有する。ある特定の実施形態では、結核感染症は、広範囲薬物耐性結核（XDR-TB）感染症であり、例えば、6つのクラスの第二選択薬のうち3つ以上にも耐性を有する（例えば、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2006). "Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55(11): 301-5を参照のこと)。

40

【0204】

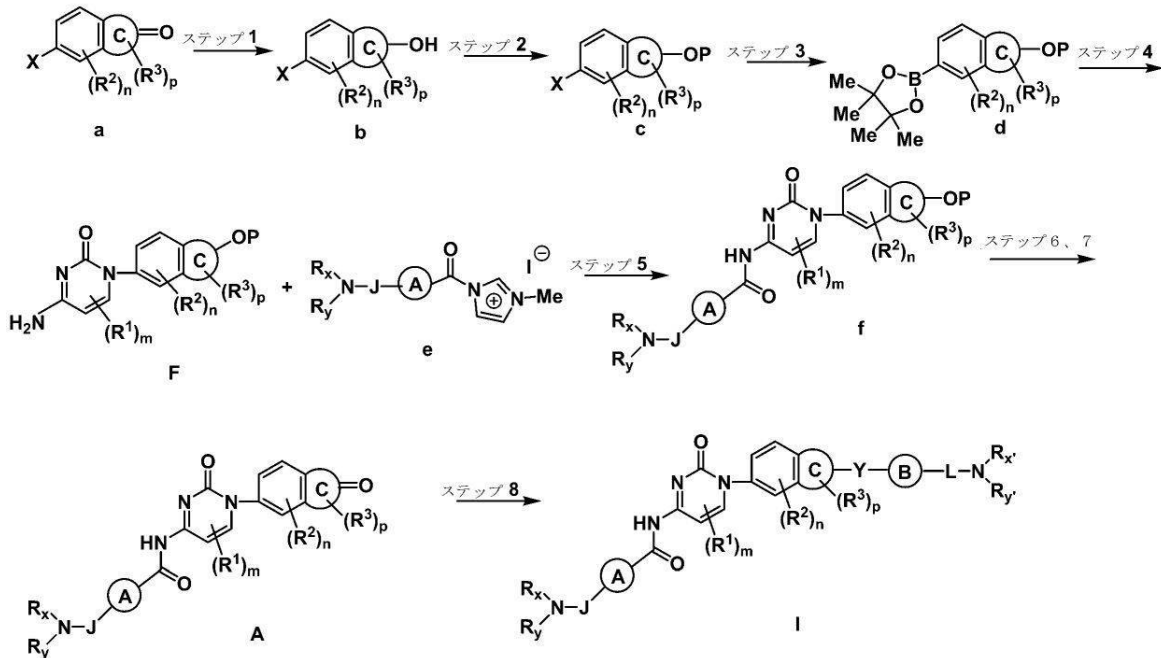
50

## プロセス

いくつかの態様では、本開示の化合物及び中間体は、以下の一般的合成スキーム I 及び II に従って調製され得る。一般スキームにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x'$ 、 $R_y'$ 、環 A、環 B、環 C、J、L、Y、m、n、及び p などの変数は、上述の段落において同じ定義を有し、X は、ハロ、メシレート、トシレート、トリフレートなどの脱離基であり、P は、ヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、X は、ハロであり、P は、TBS である。

## 【化 5 5】

## 一般的合成スキーム I



## 【0205】

一般的合成スキーム I では、ケトン ( a ) は、還元を受けてアルコール ( b ) を得、ヒドロキシル基の保護は、中間体 ( c ) をもたらす。

## 【0206】

一般的合成スキーム I のステップ 3 では、中間体 ( c ) を、ホウ酸トリエソプロピルと、ブチルリチウムなどの塩基の存在下で反応させ、ボロネート ( d ) を得る。ステップ 4 では、このボロネート ( d ) をシトシンと、三級アミンなどの塩基及び銅 ( II ) 試薬などの銅試薬の存在下でクロスカップリングさせ、式 F の化合物を得る。

## 【0207】

一般的合成スキーム I のステップ 5 では、式 F の化合物及び式 ( e ) の化合物をアミドカップリングして、中間体 ( f ) を得る。いくつかのプロセスでは、約 1 . 1 ~ 2 . 0 モル当量の式 ( e ) の化合物を、1 モル当量の式 F の化合物と極性非プロトン性溶媒などの適切な溶媒中で混合する。極性非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。極性非プロトン性溶媒中の混合物を、次いで約 0 ~ 100 の温度で十分な時間反応させる。いくつかの実施形態では、温度は、約 25 ~ 95 または約 50 ~ 95 であり、反応時間は、約 1 ~ 24 時間、2 ~ 20 時間、または約 5 ~ 18 時間である。

## 【0208】

ステップ 6 及び 7 では、式 ( f ) の化合物を脱保護して遊離アルコールを生成し、次いで、ケトン、すなわち、式 A の化合物まで酸化する。

## 【0209】

一般的合成スキーム I のステップ 8 では、式 A の化合物を還元的アミノ化条件下でアミ

10

20

30

40

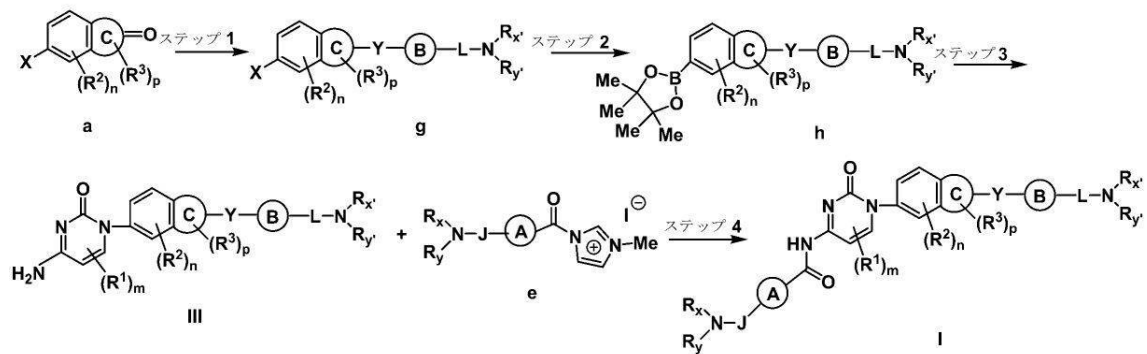
50

ンと反応させて、式 I の化合物を得る。還元的アミノ化は、還元剤及び適切な溶媒の存在下で実施することができる。適切な溶媒としては、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒が挙げられる。プロトン性溶媒としては、水及びアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどが挙げられるが、これらに限定されない。非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒はまた、2種または3種の溶媒の組み合わせでもよい。還元剤としては、ホウ化水素試薬または金属水素化物試薬が挙げられるが、これに限定されない。非限定的な例は、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムである。

【化 5 6】

10

一般的合成スキーム I I



20

【 0 2 1 0 】

一般的合成スキーム I I のステップ 1 では、ケトン ( a ) は、アミンと還元的アミノ化を行い、中間体 ( g ) を得る。還元的アミノ化を行うための条件は、上述の段落に提供される。

【 0 2 1 1 】

一般的合成スキーム I I のステップ 2 では、中間体 ( g ) を、ホウ酸トリイソプロピルと、ブチルリチウムなどの塩基の存在下で反応させ、ボロネート ( h ) を得る。ステップ 3 では、このボロネート ( d ) をシトシンと、三級アミンなどの塩基及び銅 ( I I ) 試薬などの銅試薬の存在下でクロスカップリングさせ、式 I I I の化合物を得る。

30

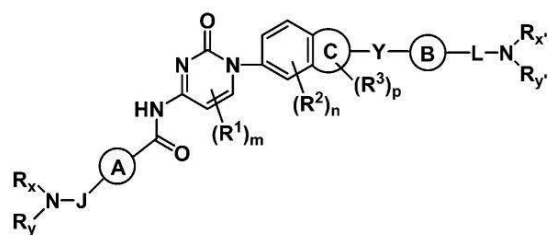
【 0 2 1 2 】

一般的合成スキーム I I のステップ 4 では、式 I I I の化合物及び式 ( e ) の化合物をアミドカップリングして、式 ( I ) の化合物を得る。アミドカップリングを実施するための条件は、一般的合成スキーム I のステップ 5 の条件と同様である。

【 0 2 1 3 】

一態様では、本開示は、式 I の化合物：

【化 5 7】



I

40

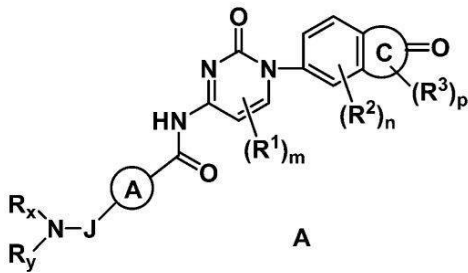
またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容さ

50

れる塩を調製するためのプロセスであって、

式 A の化合物：

【化 5 8】

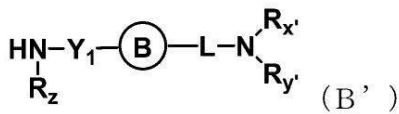


10

を、

式 B'

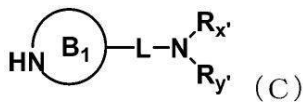
【化 5 9】



20

または式 C

【化 6 0】



の化合物と

還元的アミノ化条件下で混合して、式 I の化合物を得ることを含み、

30

式中、環 A、環 B、環 C、J、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>'、R<sub>y</sub>'、m、n、及び p が、上述の段落に定義されるとおりであり、

環 B<sub>1</sub> が、3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素、または 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素であり、これらの各々が、任意選択的にかつ独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、OH、COO (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、CON (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で置換され、

Y が、結合、または OH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位が、NH、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル)、または N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル) によって任意選択的に置き換えられ、

40

Y<sub>1</sub> が、結合、または OH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキレンであり、

R<sub>z</sub> が、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルである、プロセスを提供する。

【0214】

いくつかの実施形態では、環 B<sub>1</sub> は、4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有

50

する窒素、または6～9員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素であり、これらの各々が、任意選択的に、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、OH、COOH、COO( $C_1 - C_6$ アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1 - C_6$ アルキル)、CON( $C_1 - C_6$ アルキル)<sub>2</sub>、及び $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で置換される。

【0215】

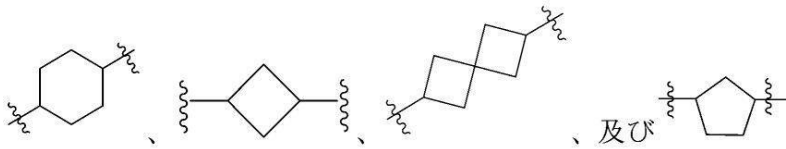
いくつかの実施形態では、環B<sub>1</sub>は、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素、または6～9員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素である。いくつかの実施形態では、環B<sub>1</sub>は、4～7員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素、または6員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素である。

10

【0216】

別の実施形態では、式B'中の環Bは、

【化61】



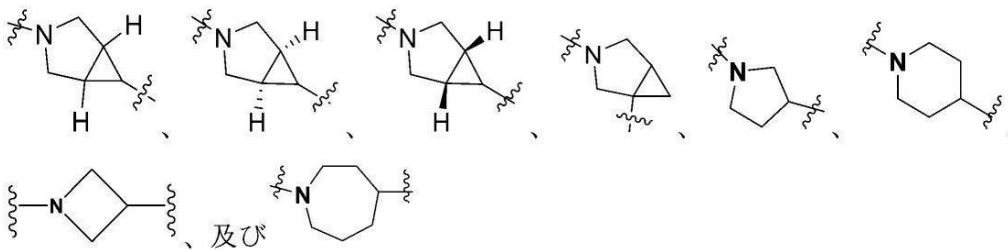
からなる群から選択される。

20

【0217】

いくつかの実施形態では、環B<sub>1</sub>は、

【化62】



30

からなる群から選択される。

【0218】

いくつかの実施形態では、Lは、結合、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、及びR<sub>x</sub>及びR<sub>y</sub>は、各々独立して、H、Boc、またはメトキシカルボニルである。

【0219】

いくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>は、結合、またはOH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくは $C_1 - C_6$ アルコキシで任意選択的に置換された $C_1 - C_3$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>は、結合または $C_1 - C_3$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、Y<sub>1</sub>は、結合または-CH<sub>2</sub>-である。

40

【0220】

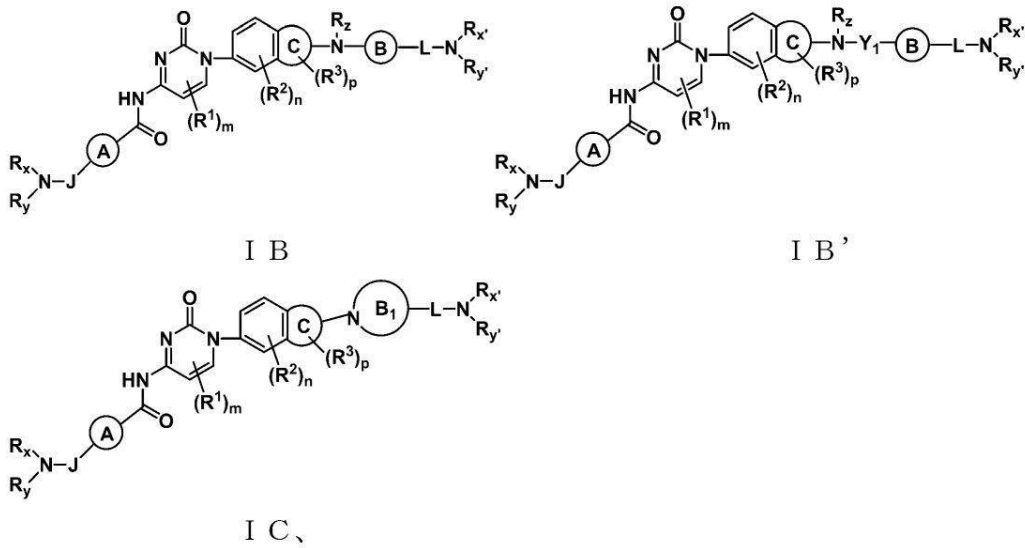
いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、または $C_1 - C_3$ アルキレン- $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>は、H、Me、Et、またはCH<sub>2</sub>-シクロプロピルである。

【0221】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IB、式IB'、またはICの化合物：

50

## 【化 6 3】



10

であり、式中、変数は、本明細書で定義されるとおりである。

## 【 0 2 2 2】

20

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I B 及び式 I C の化合物である。

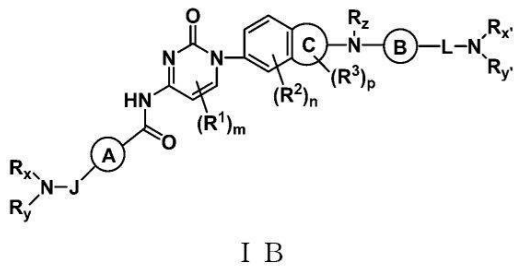
## 【 0 2 2 3】

いくつかの実施形態では、式 I B、式 I B'、または式 I C の化合物は、表 1 及び表 2 に記載される化合物から選択される。

## 【 0 2 2 4】

一態様では、本開示は、式 I B の化合物：

## 【化 6 4】



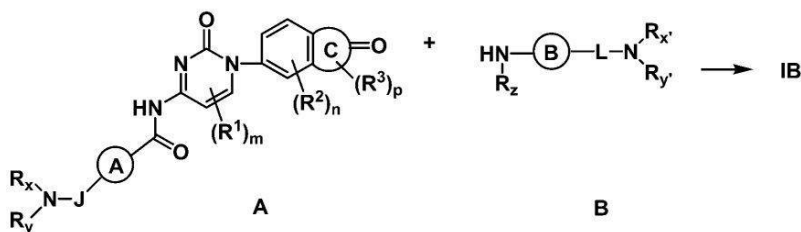
30

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式 A の化合物を式 B の化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて、式 I B の化合物を得ることを含み、

40

## 【化 6 5】



50

式中、環 A、環 B、環 C、J、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_z$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は、上述の段落に提供される定義を有する、プロセスを提供する。

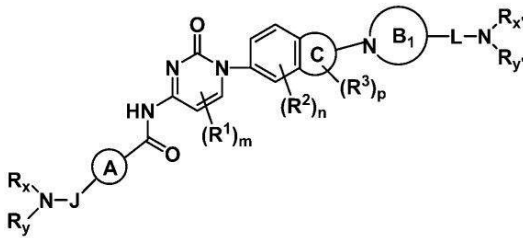
【0225】

一実施形態では、このプロセスはさらに、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、及び  $R_y$  のうちのいずれかが、アミノ保護基である場合、アミノ保護基を除去するステップを含む。

【0226】

別の態様では、本開示は、式 IC の化合物：

【化66】

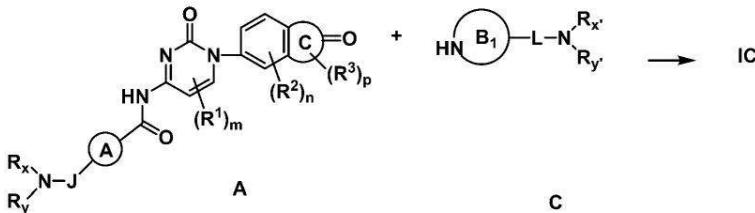


IC

またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式 A の化合物を式 C の化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて、式 IC の化合物を得ることを含み、

【化67】



A

C

IC

式中、環 A、環 B<sub>1</sub>、環 C、J、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は、上述の段落に提供される定義を有する、プロセスを提供する。

【0227】

一実施形態では、このプロセスはさらに、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_x$ 、及び  $R_y$  のうちの少なくとも1つが、アミノ保護基である場合、アミノ保護基を除去するステップを含む。

【0228】

式 E の化合物の還元的アミノ化を実施するためのプロセス及び条件は、一般的合成スキームと同様である。

【0229】

いくつかの実施形態では、式 A の化合物と式 B の化合物（または式 B'）との間、または式 A の化合物と式 C の化合物との間の還元的アミノ化は、還元剤及び適切な溶媒の存在下で実施することができる。適切な溶媒としては、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒が挙げられる。プロトン性溶媒としては、水及びアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどが挙げられるが、これらに限定されない。非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒はまた、2種または3種の溶媒の組み合わせでもよい。還元剤としては、ホウ化水素試薬または金属水素化物試薬が挙げられるが、これに限定されない。非限定的な例は、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムである。いくつかのプロセスでは、約 1.1 ~ 2.0 モル当量の式 B（または B'）または C の化合物を、1 モル当量の式 A の化合物及び 1.0 ~ 2.0

10

20

30

40

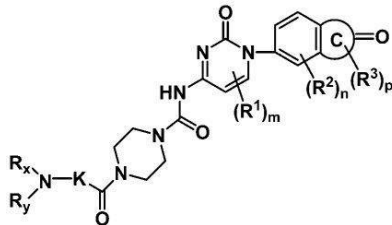
50

0 モル当量の還元剤と適切な溶媒中で混合する。混合物を、次いで約 0 ~ 100 の温度で十分な時間反応させる。いくつかの実施形態では、温度は、約 10 ~ 95 または約 10 ~ 50 、または室温であり、反応時間は、約 1 ~ 24 時間、2 ~ 20 時間、または約 5 ~ 18 時間である。

【0230】

いくつかの実施形態では、式 A の化合物は、式 I D の化合物である。

【化68】



I D

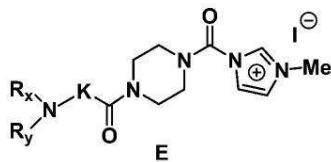
10

【0231】

別の態様では、本開示は、式 I D の化合物 I D またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式 E の化合物を、

【化69】

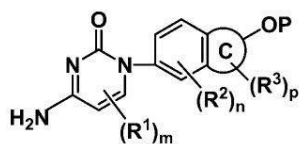


E

20

式 F の化合物とカップリングすることを含み、

【化70】



F

30

式中、環 C、K、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、m、n、及び p は、本明細書で定義されるとおりであり、

P は、ヒドロキシル保護基である、プロセスを提供する。

【0232】

式 E の化合物の式 F の化合物へのアミドカップリングを実施するためのプロセス及び条件は、一般的合成スキーム I のステップ 5 に記載されるとおりである。

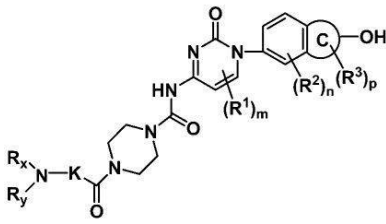
【0233】

一実施形態では、このプロセスはさらに、ヒドロキシル保護基を除去して、式 I E の化合物を得るステップを含む。

40

50

## 【化 7 1】



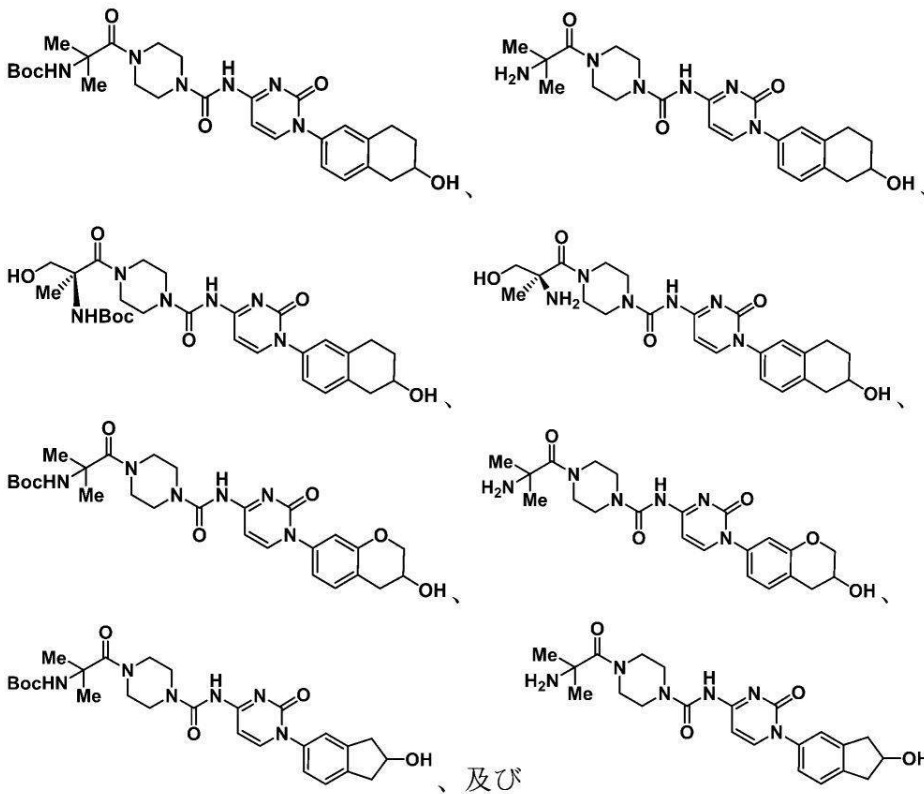
I E

10

## 【 0 2 3 4】

いくつかの実施形態では、式 I E の化合物は、

## 【化 7 2】



20

30

からなる群から選択される。

## 【 0 2 3 5】

別の実施形態では、このプロセスはさらに、式 I E のヒドロキシル基を酸化して、式 I D の化合物を得るステップを含む。例示的な酸化剤としては、デス - マーチンペルヨージナン、三酸化クロム、クロロクロム酸ピリジニウム、ジメチルスルホキシド、塩化オキサリルなどが挙げられる。

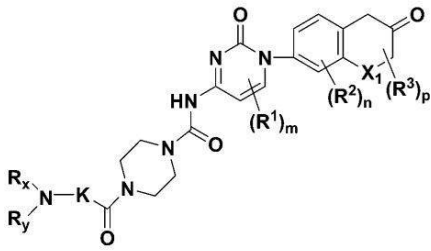
40

## 【 0 2 3 6】

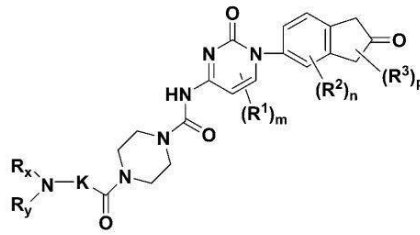
一実施形態では、式 I D の化合物は、式 I D - 1 a または I D - 1 b の化合物：

50

## 【化73】



ID-1 a



ID-1 b

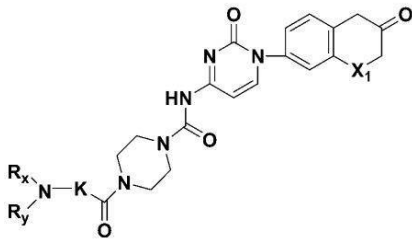
10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $X_1$ 、 $K$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び $p$ は、上述の段落のうちのいずれかに提供される定義を有する。

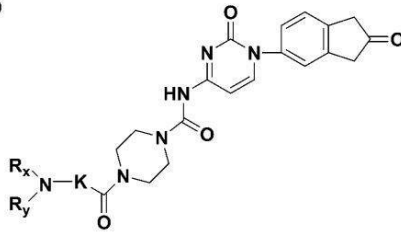
## 【0237】

別の実施形態では、式IDの化合物は、式ID-2 aまたはID-2 bの化合物：

## 【化74】



ID-2 a



ID-2 b

20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 $R_x$ 、 $R_y$ 、 $X_1$ 、及び $K$ は、上述の段落に提供される定義を有する。

## 【0238】

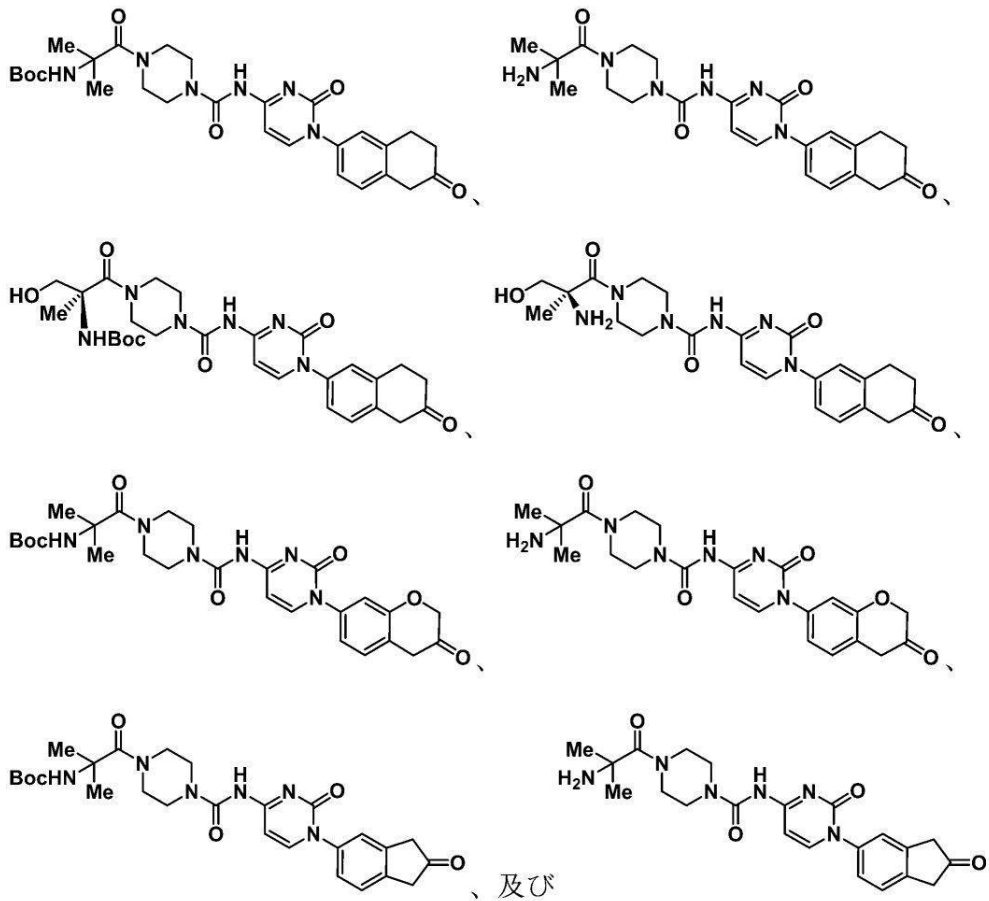
別の実施形態では、式IDの化合物は、

30

40

50

## 【化 7 5】



からなる群から選択される。

## 【実施例】

## 【0239】

## 化合物の調製

市販の、文献に記載の、または当業者が容易に入手可能な出発物質の調製は記載していない。当業者には、化合物が、前の例または中間体と同様に調製されたと述べられている場合、反応時間、試薬の当量数、及び温度は、特定の反応ごとに変更され得ること、及び異なる後処理または精製技術を使用することが必要とされる場合も望ましい場合もあることが理解されよう。反応がマイクロ波照射を使用して行われる場合、使用したマイクロ波オーブンは、Biotage InitiatorまたはCEM Discover System Model 908005であった。反応期間中に供給する実際の電力を変化させ、一定温度を維持した。

## 【0240】

## 一般的方法

無水条件を必要とする反応は、窒素またはアルゴンのいずれかの陽圧下にて、オープン乾燥ガラス器具内で実施した。市販の試薬はそのままの状態で使用したか、そうでなければ、材料はPurification of Laboratory Chemicalsに従って精製した。ジクロロメタン(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、トルエン及びテトラヒドロフラン(THF)は、窒素で脱気し、溶媒精製システム(Innovative Technologies Pure Solv)を通した。乾燥1,4-ジオキサンは、Acros Organicsから、Acros Seal(商標)ボトルで購入した。トリエチルアミン(Et<sub>3</sub>N)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)は、4の分子篩上で保管したか、または使用前に4の分

子篩で蒸留した。マイクロ波反応は、CEM Discover System Model 908005で行った。反応は、TLCまたはLCMSにより観察し、デュアル短波/長波UVランプにより可視化し、及び/または $\text{KMnO}_4$ 、12-リンモリブデン酸または他の一般に使用される色素のエタノール溶液で染色した。フラッシュクロマトグラフィーは、EM ScienceからMerckのシリカゲルKieselgel 60 (230-400メッシュ)にて、指定のHPLCグレードの溶媒または自動中圧カラムクロマトグラフィーシステム (Teledyne ISCO CombiFlash (登録商標) RF75またはCombiFlash (登録商標) Rf+)を用いて行った。逆相HPLCは、Waters HPLC Semi Prep 150Bシステムにて、Sunfire C18 Prep ColumnまたはAtlantis T3 Prep Columnを用い、均一濃度または勾配条件により、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) 及び10%  $\text{H}_2\text{O}$  : 90  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.1% TFA) を溶離液として行った。

10

## 【0241】

融点は、Mel-Temp (登録商標) 毛細管融点装置を使用して測定した。赤外線スペクトルは、Smart Orbit サンプルシステムを取り付けたNicolet 380-FT IR分光計を使用して得た。旋光度は、周囲温度にて、Perkin Elmerモデル343旋光計 (Na D線) で、経路長1デシメートルのマイクロセルを使用して得た。LCMSで測定した質量スペクトルを、214または254 nmで観察する蛍光検出器を備えた電気化学的検出器を用いるThermo Scientific (商標) UltiMate (商標) 3000 UHPLC、またはフォトダイオードアレイ検出器及びQDa質量検出器を備えたWaters Aquity UPLC H-Classシリーズに集めた。 $^1\text{H}$  NMRスペクトルは、500 MHz、400 MHz、及び300 MHzで記録し、 $^{13}\text{C}$  は、125 MHzで記録した。プロトン共鳴は、重溶媒のピーク :  $\text{CDCl}_3$  の7.27 ppm、 $\text{CD}_3\text{OD}$  の3.31 ppm (中心線シグナル)、 $\text{D}_6$ - $\text{DMSO}$  の2.50 及び $\text{D}_2\text{O}$  の4.79 に対して、以下の形式を使用して報告した : 化学シフト ( ) [多重度 (s = 一重項、br s = ブロードな一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項)]。炭素共鳴は、百万分率の化学シフト ( ) として、それぞれの溶媒ピークの中心線シグナル :  $\text{CDCl}_3$  の77.23 ppm 及び $\text{CD}_3\text{OD}$  の49.15 ppm に対して報告した。市販の化学薬品は、Sigma-Aldrich、Acros、Enamine、TCI America、Combi-Blocks、Alfa-Aesar、Angene、Ark Pharma、PharmaBlock、Strem Chemicals、Frontier Scientific、及びAstaTech, Inc. などの複数の製造元から購入する。

20

30

## 【0242】

液体クロマトグラフィー質量分析法

液体クロマトグラフィー質量分析法 A

全イオン電流 (TIC) 及びDAD UVクロマトグラフィートレースならびにそれらのピークに関連するMS及びUVスペクトルを、UPLC/MS Acquity (商標) システムで取得した。システムは、PDA検出器を備え、Watersのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。[LC/MS-ES (+/-) 分析は、ACQUITY UPLC (商標) CSH、C18カラム (50 x 2.1 mm、粒径1.7  $\mu\text{m}$ )、カラム温度40、移動相 : A - 水 + 0.1%  $\text{HCOOH}$  / B -  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.1%  $\text{HCOOH}$ 、流量 : 1.0 mL / 分、泳動時間 = 2.0分、勾配 : t = 0分3%B、t = 1.5分99.9%B、t = 1.9分99.9%B、t = 2.0分3%B、停止時間2.0分。ポジティブES 100-1000、ネガティブES 100-1000、紫外線検出DAD 210~350 nmを用いて行った。

40

## 【0243】

液体クロマトグラフィー質量分析法 B

全イオン電流 (TIC) 及びDAD UVクロマトグラフィートレースならびにそれら

50

のピークに関連するMS及びUVスペクトルを、UPLC/MS Acquity (商標) システムで取得した。システムは、PDA検出器を備え、Watersのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。[LC/MS-ES(+/-)分析は、ACQUITY UPLC (商標) BEH、C18カラム(50×2.1mm、粒径1.7µm)、カラム温度40、移動相：A-0.1%v/vアンモニア水(aq)溶液pH10/B-CH<sub>3</sub>CN、流量：1.0mL/分、泳動時間=2.0分、勾配：t=0分3%B、t=1.5分99.9%B、t=1.9分99.9%B、t=2.0分3%B、停止時間2.0分。ポジティブES 100-1000、ネガティブES 100-1000、紫外線検出DAD 210~350nmを用いて行った。

10

## 【0244】

## 液体クロマトグラフィー質量分析法C

LC/MS-ES(+/-)分析は、PDA検出器及びQDA Performanceを備えたACQUITY、C18カラム(50×2.1mm、粒径1.6µm)、カラム温度35、移動相：A-0.1%ギ酸を含むMilli-Q水(pH=2.70)/B-0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル(10:90)、流量：0.8~1.0mL/分、泳動時間=4.0分、勾配：t=0分3%B、t=2.7分98%B、t=3.0分100%B、t=3.51分3%B、停止時間4.0分を用いて行った。

## 【0245】

## 液体クロマトグラフィー質量分析法D

LC/MS-ES(+/-)分析は、PDA検出器及びQDAを備えたACQUITY H-クラス、C18カラム(50×2.1mm、粒径1.6µm)、カラム温度35、移動相：A-0.1%ギ酸を含むMilli-Q水(pH=2.70)/B-0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル(10:90)、流量：0.8~1.0mL/分、泳動時間=4.0分、勾配：t=0分3%B、t=2.7分98%B、t=3.0分100%B、t=3.51分3%B、停止時間4.0分を用いて行った。

20

## 【0246】

## 液体クロマトグラフィー質量分析法E

LC/MS-ES(+/-)分析は、PDA検出器及びQDAを備えたACQUITY H-クラス、C18カラム(50×2.1mm、粒径1.6µm)、カラム温度35、移動相：A-0.1%ギ酸水溶液(pH=2.70)/B-0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル(10:90)、泳動時間=9.0分、勾配：t=0分1%B、t=2.5分50%B、t=4.5分97.5%B、t=6.5分1%B、停止時間9.0分を用いて行った。

30

## 【0247】

## 液体クロマトグラフィー質量分析法F

LC/MS-ES(+/-)分析は、Agilent Infinity II G6125C LCMS、C18カラム(50×4.6mm、粒径3.5µm)、カラム温度35、移動相：A-5mMの重炭酸アンモニウムを含むMilli-Q水(pH=7.35)/B-メタノール、泳動時間=7.0分、勾配：t=0分8%B、t=3.0分70%B、t=3.7分95%B、t=4.2分100%B、t=5.21分8%B、停止時間7.0分を用いて行った。

40

## 【0248】

## 液体クロマトグラフィー質量分析法G

LC/MS-ES(+/-)分析は、Micromass ZQを備えたWaters Alliance 2690及び996 PDA検出器、C18カラム(150×4.6mm、粒径3.5µm)、カラム温度35、移動相：A-5mM酢酸アンモニウム+0.1%FA水溶液/B-メタノール、泳動時間=17.0分、勾配：t=0分10%B、t=7.0分90%B、t=9.0分100%B、t=14.01分10%B、停止時間17.0分を用いて行った。

50

## 【0249】

液体クロマトグラフィー質量分析法H

LC/MS-ES(+/-)分析は、PDA検出器及びQDA Performanceを備えたAQUITY、C18カラム(50×2.1mm、粒径1.6µm)、カラム温度35、移動相：A-0.1%ギ酸を含むMilli Q水(pH=2.70)/B-0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル(10:90)、流量：0.9mL/分、泳動時間=3.0分、勾配：t=0分5%B、t=1.8分98%B、t=2.0分100%B、t=2.51分5%B、停止時間17.0分を用いて行った。

## 【0250】

分析方法

<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)分光法は、次の機器のいずれかを使用して行った：Bruker Avance 400機器、プローブDUAL 400MHz S1装備、Bruker Avance 400機器、プローブ6 S1 400MHz 5mm <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C ID装備、Bruker Avance III 400機器nanobay、プローブBroadband BBFO 5mm direct装備、400MHz Agilent Direct Drive機器、ID AUTO-X PFGプローブ装備、すべて400MHzで操作、またはAgilent VNMR5500 Direct Drive機器、5mm三重共鳴<sup>1</sup>H{<sup>13</sup>C/<sup>15</sup>N}クライオプローブ装備、500MHzで操作。スペクトルは、特に明記しない限り、記載された溶媒中、室温付近で取得した。すべての場合において、NMRデータは推定構造と一致した。特有の化学シフト( )は、主要なピーク

## 【0251】

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルF254(Merck)プレートを使用したシリカゲルTLCを指し、R<sub>f</sub>は、化合物が移動する距離を、TLCプレート上の溶媒が移動する距離で割ったものである。カラムクロマトグラフィーは、自動フラッシュクロマトグラフィー(Biotage SP1またはIsolera)システムをBiotageシリカゲルカートリッジ(KP-SilまたはKP-NH)で、または逆相クロマトグラフィーの場合は、Biotage C18カートリッジ(KP-C18)で用

## 【0252】

分取HPLCは、Shimadzu LC-20AP、Waters 2545、及びAgilent 1260 infinityにて行った。純度は、Waters Alliance e2695-PDA検出器2998及びAgilent 1260 Infinity-IIで測定した。(移動相：勾配溶離法での0.05% HCl水溶液/メタノール)。

10

20

30

40

50

## 【表 5 - 1】

表 5. 試薬の略称及び名称

略称／頭字語	完全名称／記載
A c O H	酢酸
a q.	水性
C H <sub>3</sub> C N	アセトニトリル
B <sub>2</sub> p i n <sub>2</sub>	ビス (ピナコラート) ジボロン
B o c <sub>2</sub> O	ジ- t e r t-ブチルジカーボネート
B H <sub>3</sub> ・S M e <sub>2</sub>	ボランジメチルスルフィド錯体
i-B u M g B r	臭化イソブチルマグネシウム
n-B u L i	n-ブチルリチウム
B (O-i P r) <sub>3</sub>	ホウ酸トリイソプロピル
C B z C l	クロロギ酸ベンジル
C D I	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
D A S T	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
D C E	1, 2-ジクロロエタン
D C M	ジクロロメタン
D I A D	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
D I B A L	水素化ジソブチルアルミニウム
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
D M A P	N, N-ジメチルアミノピリジン
D M F	N, N'-ジメチルホルムアミド
D M P	デス・マーチンペルヨージナン
D M S O	ジメチルスルホキシド
E D C I	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
E t M g B r	臭化エチルマグネシウム
H A T U	アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
K H M D S	カリウムビス (トリメチルシリル) アミド
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
L i (A L H) <sub>4</sub>	水素化アルミニウムリチウム

10

20

30

40

50

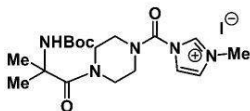
【表 5 - 2】

略称／頭字語	完全名称／記載
LiAlH (O t - B u ) <sub>3</sub>	水素化トリ - t e r t - ブトキシアルミニウムリチウム
LHMDS	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
Me OH	メタノール
Me I	ヨウ化メチル
m i n .	分
NMR	核磁気共鳴
r t	室温
Na BH <sub>4</sub>	水素化ホウ素ナトリウム
Na BH (OAc) <sub>3</sub>	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
Na OAc	酢酸ナトリウム
Na BH <sub>3</sub> CN	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム
Pd (d b a) <sub>2</sub>	ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム
Pd (d p p f) Cl <sub>2</sub>	[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
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン
i - Pr Br	2 - プロモプロパン
s a t .	飽和
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBSCl / TBDMSCl	塩化 t - ブチルジメチルシリル
Ti (O - i Pr) <sub>4</sub>	チタンイソプロポキシド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	無水トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMEDA	N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン
TMSCN	トリメチルシリルシアニド
Tf <sub>2</sub> O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
Ts OH	p - トルエンスルホン酸

【 0 2 5 3 】

中間体の合成

【化 7 6】



1 - ( 4 - ( 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロパノイ

10

20

30

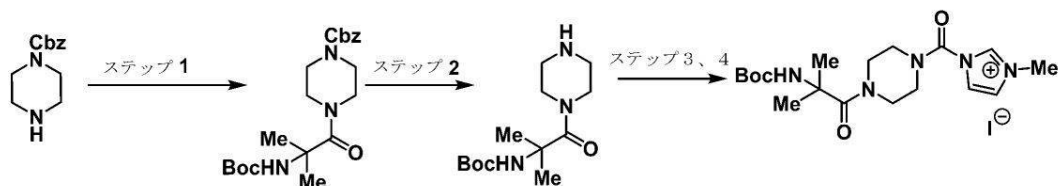
40

50

ル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨウ化物 (中間体 1)

【化 7 7】

スキーム 1



10

試薬：1) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン酸、HATU、DIPEA、DMF、室温、16時間 2) 10% Pd/C、CH<sub>3</sub>OH、室温、16時間 3) CDI、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、室温、16時間 4) MeI、CH<sub>3</sub>CN、室温、16時間。

ステップ 1：ベンジル 4 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート。DMF (350 mL) 中の 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロパン酸 (35.5 g、175 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (51.2 g、397 mmol) 及び HATU (90.6 g、238 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を、0 で 45 分間攪拌した。ベンジルピペラジン - 1 - カルボキシレート (35 g、158.9 mmol) を、この反応混合物に 0 で添加し、それを室温で 16 時間攪拌した。得られた反応混合物を、H<sub>2</sub>O (1500 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 700 mL) で抽出し、合わせた有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : Hex) によって精製し、オフホワイト色の固体として所望の生成物 (36 g、55%) を得た。LCMS [M+H] 406。

20

【0254】

ステップ 2：t - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 (ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート。CH<sub>3</sub>OH (500 mL) 中のベンジル 4 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (35.0 g、86.4 mmol) の攪拌溶液に、10% Pd/C (3.5 g) を添加した。この反応混合物を、水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。得られた反応混合物を、Celite (登録商標) を通して濾過し、CH<sub>3</sub>OH (1500 mL) で洗浄した。得られた濾液を、減圧下で濃縮し、乾燥させて、粘稠油として所望の生成物 (25.0 g、100%) を得た。LCMS [M+H] 272。

30

【0255】

ステップ 3：t - ブチル (1 - (4 - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) 中の t - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 (ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (25.0 g、92.2 mmol) の攪拌溶液に、CDI (17.78 g、110 mmol) を室温で添加した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>3</sub>OH : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製し、オフホワイト色の固体として所望の生成物 (30.0 g、89%) を得た。LCMS [M+H] 406。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 8.04 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。LCMS [M+H] 366.3。

40

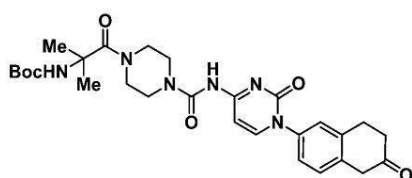
【0256】

50

ステップ4：1-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物。CH<sub>3</sub>CN(250mL)中のtert-ブチル(1-(4-1H-イミダゾール-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(20g、55mmol)の攪拌溶液に、MeI(20.8ml、329mmol)を0で添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、淡黄色固体として所望の生成物(30g、定量的)を得た。<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 9.579(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87(t, 1H), 7.40(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.78-3.65(m, 4H), 3.59-3.45(m, 4H), 1.40(s, 6H), 1.32(s, 9H)。LCMS[M+H] 380.2。

【0257】

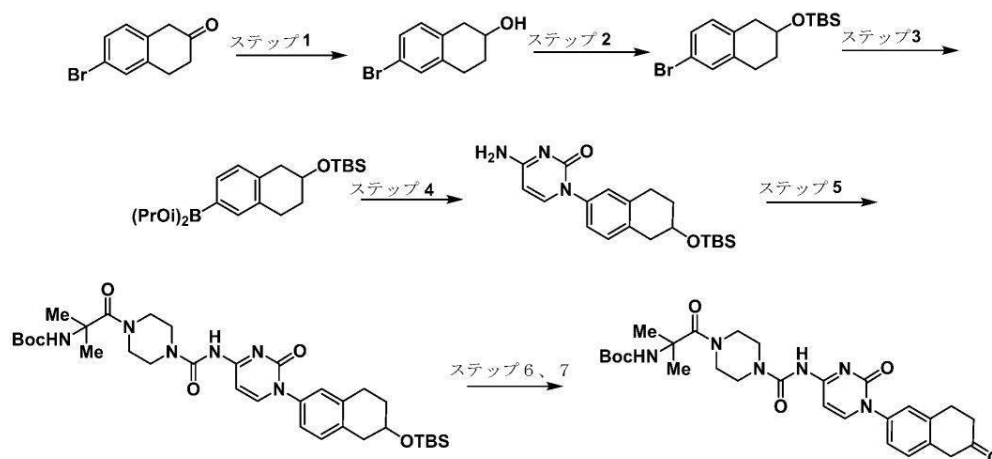
【化78】



tert-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(中間体2)

【化79】

スキーム2



試薬：1) NaBH<sub>4</sub>、CH<sub>3</sub>OH、室温、3時間 2) TBDMSCl、イミダゾール、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、室温、16時間 3) n-BuLi、B(OiPr)<sub>3</sub>、THF、-78~室温、3時間 4) シトシン、TMEDA、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O、CH<sub>3</sub>OH:H<sub>2</sub>O(4:1)、O<sub>2</sub>、室温、16時間 5) 1-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物、CH<sub>3</sub>CN、90、16時間 6) MeOH、TsOH、室温、16時間 7) DMP、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、室温、3時間。

ステップ1：6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール。MeOH(250mL)中の6-ブromo-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

(10 g、44 mmol)の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (1.7 g、44 mmol)を0で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。この粗固体を、 $\text{EtOAc}$  (500 mL)に溶解し、反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (1×500 mL)で洗浄した。有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、茶色固体として所望の生成物 (9.0 g、90%)を得た。

## 【0258】

ステップ: ((6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL)中の6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-オール (49.0 g、44 mmol)の攪拌溶液に、0でイミダゾール (3.2 g、48 mmol)及びt-ブチルジメチルシリルクロリド (7.2 g、48 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。得られた反応混合物を、 $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL)に注ぎ入れ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×700 mL)で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ )によって精製し、黄色油として所望の生成物 (85%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (d, 6H)。

## 【0259】

ステップ3: ジイソプロピル(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロネート。 $\text{THF}$  (300 mL)中の((6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (3.7 g、9.5 mmol)の攪拌溶液に、 $\text{N}_2$ 雰囲気下、n-BuLi (ヘキサン中2.5 M、4.1 mL、10.4 mmol)を-78で添加した。反応混合物を、-78で30分間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル (2.4 mL、10.4 mmol)を、-78で添加した。この反応混合物を室温まで加温し、3時間攪拌した。得られた反応混合物を、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液 (100 mL)に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  (3×300 mL)で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明な油として所望の生成物 (90%)を得た。

## 【0260】

ステップ4: 4-アミノ-1-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン。 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  (500 mL、4:1)中のジイソプロピル(6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ボロネート (9.9 g、25 mmol)及びシトシン (3.1 g、28 mmol)の溶液に、室温にて大気中、30分間攪拌した。 $\text{TMEDA}$  (5.1 mL、34 mmol)及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5.6 g、28 mmol)を添加し、反応混合物を、室温にて大気中、48時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、冷 $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL)をその混合物に添加した。固体を濾過し、減圧下で、 $\text{H}_2\text{O}$  (3×100 mL)及び $\text{Et}_2\text{O}$  (2×60 mL)で洗浄した。得られた固体を乾燥させ、白色固体として所望の生成物 (5.5 g、60%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.56 (d, 1H), 7.29 - 7.08 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 5.75 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (d, 6H)。LCMS [M+H] 372.2。

## 【0261】

10

20

30

40

50

ステップ5: tert-ブチル(1-(4-(1-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート。CH<sub>3</sub>CN(45 mL)中の4-アミノ-1-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(1.5 g、3.5 mmol)及び1-(4-(2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物(中間体2、3.1 g、5.3 mmol)の混合物を、90 で16時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィー(10 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、白色固体として標題化合物(1.67 g、80%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.89(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.12(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.77(d, 1H), 5.02(br. s, 1H), 4.17-4.02(m, 1H), 3.83(br. s, 2H), 3.74(br., 2H), 3.69(br. s, 2H), 3.58(br. s, 2H), 3.44(s, 1H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.81-2.66(m, 2H), 1.96-1.86(m, 1H), 1.84-1.71(m, 1H), 1.47(s, 6H), 1.40(s, 9H), 1.27-1.15(m, 1H), 0.87(s, 9H), 0.07(s, 6H)。LCMS[M+H] 669.4。 20

#### 【0262】

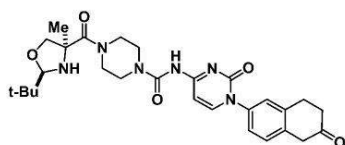
ステップ6: tert-ブチル(1-(4-(1-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート。MeOH(10 mL)中のtert-ブチル(1-(4-(1-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(300 mg、0.45 mmol)の攪拌溶液に、0 でTsOH(172 mg、0.90 mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで 30 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25 mL)に注ぎ入れ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製し、オフホワイト色の固体として所望の生成物(290 mg、93%)を得た。LCMS[M+H] 555.3。

#### 【0263】

ステップ7: tert-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート。DCM(5 mL)中のtert-ブチル(1-(4-(1-(6-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(290 mg、0.42 mmol)の攪拌溶液に、室温でデス-マーチンペルヨージナン(259 mg、0.63 mmol)を添加した。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)に注ぎ入れ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固体として所望の生成物(258 mg、定量的)を得た。LCMS[M+H] 553.3。 40

#### 【0264】

## 【化 8 0】



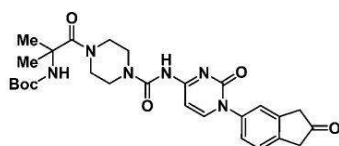
4 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ( 中間体 3 )

10

1 - ( 4 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 4 - カルボニル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨウ化物及び 4 - アミノ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 ( 1 H ) - オンから、スキーム 2 と同様に調製した。LCMS [ M + H ] 537.3。

【 0 2 6 5 】

## 【化 8 1】



20

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート ( 中間体 4 )

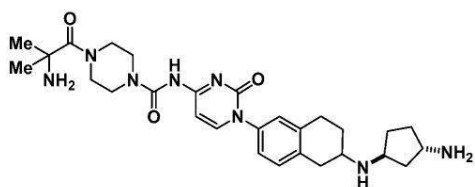
ベンジル 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート及び 4 - アミノ - 1 - ( 2 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) ピリミジン - 2 ( 1 H ) - オンから、スキーム 2 と同様に調製した。LCMS [ M + H ] 541.2。

30

【 0 2 6 6 】

化合物の合成

## 【化 8 2】



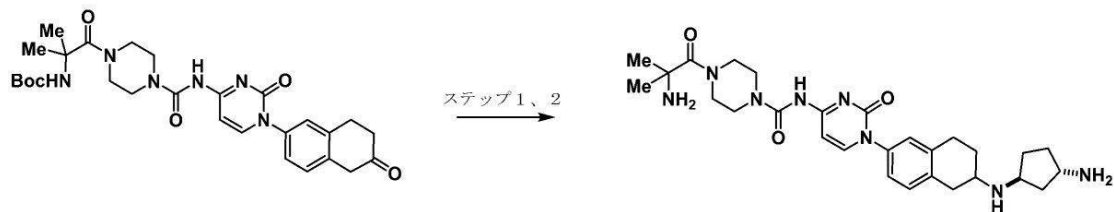
40

4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 9 )

50

## 【化 8 3】

スキーム 3



試薬：1) *tert*-ブチル((1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロペンチル)カルバメート、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、DCE、室温、16時間 2)  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ 、室温、4時間。

ステップ1：*tert*-ブチル(1-(4-(1-(6-((1*S*, 3*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート。DCE(500 mL)中の*tert*-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(8.5 g、15 mmol)の溶液に、*tert*-ブチル(1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロペンチル)カルバメート(3.4 g、17 mmol)、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (4.9 g、23 mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(500 mL)で処理し、層を分離し、水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×500 mL)で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ )によって精製して、灰色固体として所望の化合物(75%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.22(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.04(s, 1H), 5.79(d, 1H), 4.86(br. s, 1H), 4.49(br. s, 1H), 4.08(br. s, 1H), 3.86(br. s, 2H), 3.76(br. s, 2H), 3.71(br. s, 2H), 3.61(s, 2H), 3.48(br. s, 1H), 3.13-2.98(m, 2H), 2.96-2.75(m, 2H), 2.71-2.56(m, 1H), 2.24-1.98(m, 3H), 1.91-1.74(m, 2H), 1.64(s, 1H), 1.51(s, 6H), 1.43(d, 20H), 1.28(s, 1H)。LCMS[M+H] 737.8。

## 【0267】

ステップ2：4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-((1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩。*tert*-ブチル(1-(4-(1-(6-((1*S*, 3*S*)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメートを、 $\text{HCl}/\text{MeOH}$ 溶液(5 mL)に溶解し、4時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗固体を逆相HPLC( $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ )によって精製し、減圧下で濃縮した。 $\text{HCl}/\text{MeOH}$ (3×15 mL)を用いた減圧下での添加及び蒸発により、所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.76(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.09(d, 2H), 6.68(d, 1H), 4.03-3.93(m, 1H), 3.8

10

20

30

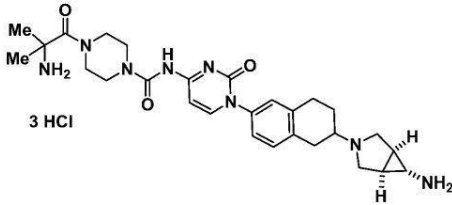
40

50

3 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.23 (d, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 5H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.2。

【0268】

【化84】



10

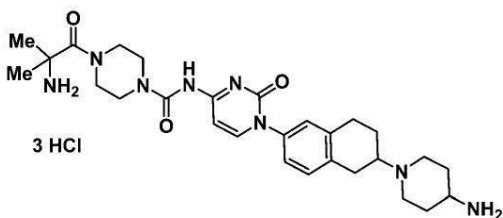
4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - ((1R, 5S, 6s) - 6 - アミノ - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 1)

tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート及び tert - ブチル ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イル) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.87 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.71 (d, 10H), 3.33 (s, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.83 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.70 (d, 6H)。LCMS [M+H] 535.2。

20

【0269】

【化85】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 2)

40

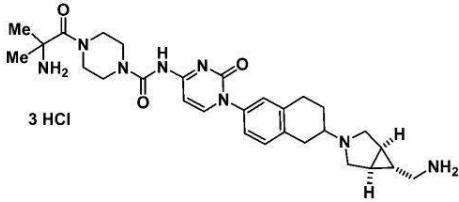
tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート及び tert - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.02 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.77 - 3.71 (m, 5H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.30 (m, 3H), 3.25 - 3.15 (m

50

, 1 H), 3.15 - 2.94 (m, 2 H), 2.51 - 2.33 (m, 3 H), 2.10 - 1.90 (m, 3 H), 1.75 (s, 6 H)。LCMS [M+H] 537.3。

【0270】

【化86】



10

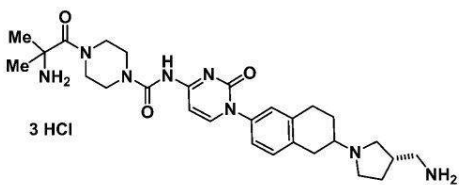
4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - ((1R, 5S, 6s) - 6 - (アミノメチル) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 3)

tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート及び tert - ブチル ((1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イル) メチル) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.95 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 6H), 2.35 (s, 1H), 2.04 (d, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.70 (d, 6H), 1.39 - 1.30 (m, 1H)。LCMS [M+H] 549.3。

20

【0271】

【化87】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - ((S) - 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 4)

tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート及び tert - ブチル (R) - (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.94 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.87 - 3.27 (m, 12H), 3.25 - 2.65 (m, 7H), 2.56 - 2.29 (m, 2H), 2.52 - 2.30 (m, 2H), 1.71 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.3。

40

50

【 0 2 7 2 】

【 化 8 8 】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( R ) - 3 - ( アミノメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 5 )

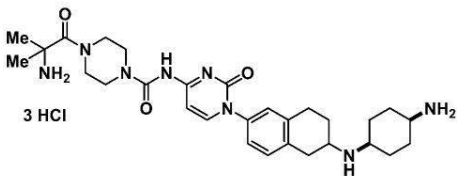
10

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( S ) - ( ピロリジン - 3 - イルメチル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 8 . 00 ( d , 1 H ) , 7 . 34 ( d , 1 H ) , 7 . 23 ( d , 2 H ) , 6 . 78 ( d , 1 H ) , 4 . 05 - 3 . 87 ( m , 1 H ) , 3 . 86 - 3 . 27 ( m , 12 H ) , 3 . 27 - 2 . 83 ( m , 7 H ) , 2 . 81 - 2 . 24 ( m , 2 H ) , 2 . 07 - 1 . 72 ( m , 2 H ) , 1 . 70 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 537 . 4 。

20

【 0 2 7 3 】

【 化 8 9 】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( シス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 6 )

30

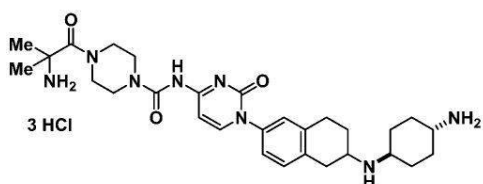
tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( シス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7 . 92 - 7 . 84 ( m , 1 H ) , 7 . 34 ( d , 1 H ) , 7 . 25 ( s , 2 H ) , 6 . 85 ( d , 1 H ) , 3 . 89 - 3 . 58 ( m , 11 H ) , 3 . 43 - 3 . 33 ( m , 1 H ) , 3 . 07 - 2 . 94 ( m , 3 H ) , 2 . 44 - 2 . 31 ( m , 1 H ) , 2 . 17 - 2 . 07 ( m , 2 H ) , 1 . 98 ( s , 4 H ) , 1 . 85 - 1 . 78 ( m , 1 H ) , 1 . 74 ( s , 8 H ) 。 LCMS [ M + H ] 551 . 3 。

40

【 0 2 7 4 】

50

## 【化90】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 7 )

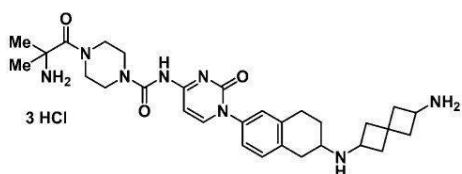
10

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 1 H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7 . 91 ( d , 1 H ) , 7 . 35 ( d , 1 H ) , 7 . 25 ( d , 2 H ) , 6 . 84 ( d , 1 H ) , 3 . 89 - 3 . 69 ( m , 9 H ) , 3 . 50 ( s , 1 H ) , 3 . 40 - 3 . 23 ( m , 2 H ) , 3 . 09 - 2 . 92 ( m , 3 H ) , 2 . 32 ( s , 3 H ) , 2 . 23 ( s , 2 H ) , 1 . 98 - 1 . 85 ( m , 1 H ) , 1 . 75 ( s , 6 H ) , 1 . 68 - 1 . 53 ( m , 4 H ) 。 LCMS [ M + H ] 551 . 3。

20

【0275】

## 【化91】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( 6 - アミノスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 8 )

30

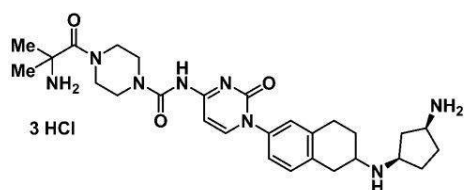
tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( 6 - アミノスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7 . 90 ( d , 1 H ) , 7 . 34 ( d , 1 H ) , 7 . 25 ( s , 2 H ) , 6 . 84 ( d , 1 H ) , 3 . 99 ( s , 1 H ) , 3 . 86 - 3 . 68 ( m , 8 H ) , 3 . 64 ( s , 1 H ) , 3 . 33 - 3 . 23 ( m , 1 H ) , 2 . 99 ( s , 3 H ) , 2 . 71 - 2 . 56 ( m , 2 H ) , 2 . 56 - 2 . 40 ( m , 2 H ) , 2 . 39 - 2 . 21 ( m , 6 H ) , 1 . 91 ( s , 1 H ) , 1 . 75 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 563 . 3。

40

【0276】

50

## 【化92】



4 - ( ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 10 )

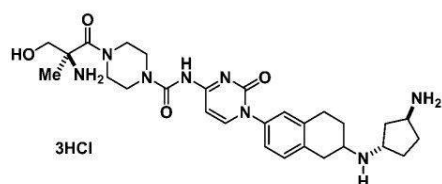
10

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - アミノシクロペンチル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7 . 89 ( d , 1 H ) , 7 . 36 ( d , 1 H ) , 7 . 25 ( d , 2 H ) , 6 . 85 ( d , 1 H ) , 4 . 06 - 3 . 95 ( m , 1 H ) , 3 . 85 - 3 . 68 ( m , 10 H ) , 3 . 39 ( d , 1 H ) , 3 . 07 - 2 . 93 ( m , 3 H ) , 2 . 82 - 2 . 71 ( m , 1 H ) , 2 . 42 - 2 . 21 ( m , 3 H ) , 2 . 05 - 1 . 89 ( m , 3 H ) , 1 . 89 - 1 . 78 ( m , 1 H ) , 1 . 75 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 537 . 3 。

20

【0277】

## 【化93】



4 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 4 - カルボニル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 24 )

30

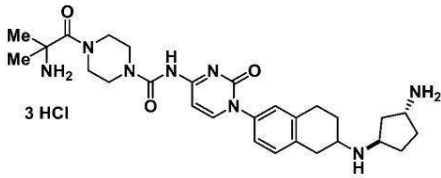
4 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( tert - ブチル ) - 4 - メチルオキサゾリジン - 4 - カルボニル ) - N - ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド及び tert - ブチル ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7 . 89 - 7 . 84 ( m , 1 H ) 7 . 36 ( d , 1 H ) , 7 . 25 ( d , 2 H ) , 6 . 86 ( d , 1 H ) , 4 . 16 ( t , 2 H ) , 3 . 92 ( d , 2 H ) , 3 . 79 ( s , 4 H ) , 3 . 73 ( s , 5 H ) , 3 . 37 ( s , 1 H ) , 3 . 02 ( s , 3 H ) , 2 . 41 ( d , 2 H ) , 2 . 37 - 2 . 28 ( m , 3 H ) , 1 . 99 - 1 . 86 ( m , 1 H ) 1 . 87 - 1 . 85 ( m , 2 H ) , 1 . 70 ( s , 3 H ) 。 LCMS [ M + H ] 553 . 5 。

40

【0278】

50

## 【化 9 4】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 2 5 )

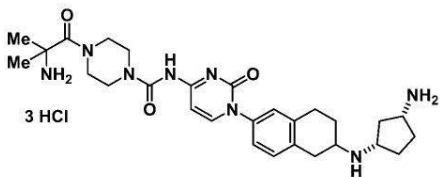
10

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( 1 R , 3 R ) - 3 - アミノシクロペンチル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D<sub>2</sub>O ) 7 . 9 7 ( d , 1 H ) , 7 . 3 7 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , 1 H ) , 6 . 8 3 ( d , 1 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 0 6 ( m , 1 H ) , 4 . 0 1 - 3 . 8 6 ( m , 1 H ) , 3 . 7 9 ( s , 4 H ) , 3 . 7 4 ( s , 6 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 3 3 ( m , 1 H ) , 3 . 0 7 - 2 . 9 3 ( m , 3 H ) , 2 . 5 3 - 2 . 2 7 ( m , 5 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 7 6 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 ( s , 6 H ) 。 L C M S [ M + H ] 5 3 7 . 4 。

20

【 0 2 7 9 】

## 【化 9 5】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 R ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 2 6 )

30

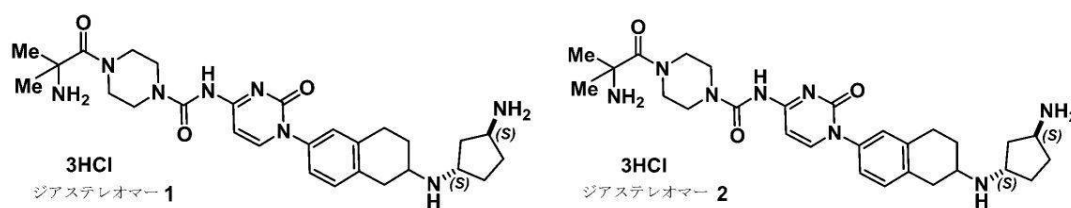
tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D<sub>2</sub>O ) 8 . 0 3 ( d , 1 H ) , 7 . 3 7 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , 2 H ) , 6 . 8 2 ( d , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 0 ( s , 5 H ) , 3 . 7 5 ( s , 6 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 3 3 ( m , 1 H ) , 3 . 0 8 - 2 . 9 5 ( m , 3 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 2 ( m , 1 H ) , 2 . 4 2 - 2 . 1 9 ( m , 3 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 2 ( m , 2 H ) , 1 . 8 9 - 1 . 7 9 ( m , 1 H ) , 1 . 7 5 ( s , 6 H ) 。 L C M S [ M + H ] 5 3 7 . 4 。

40

【 0 2 8 0 】

50

## 【化 9 6】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( ( S ) - 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 2 7 及び化合物 2 8 )

tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) カルバメートを、キラル HPLC により分離し、光学的に純粋な立体異性体を得た。

## 【表 6】

カラム	Chromegachiral CCO
カラムサイズ	250×4.6mm 5mm
移動相	(A)n-ヘプタン中の 0.1% トリエチルアミン (B)エタノール:メタノール(50:50)
移動相の比率(アイソクラティック)	A:B=85:15
カラム温度	周囲
オートサンプラー温度	周囲
泳動時間	50 分
光学的に純粋な立体異性体の保持時間	22.10 分 24.22 分

## 【 0 2 8 1】

第 1 の溶出ジアステレオマー 1 :  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 22 ( d , 1 H ) , 7 . 15 ( d , 1 H ) , 7 . 06 ( d , 1 H ) , 7 . 05 ( s , 1 H ) , 5 . 79 ( d , 1 H ) , 4 . 85 ( br . s , 1 H ) , 4 . 48 ( br . s , 1 H ) , 4 . 07 ( br . s , 1 H ) , 3 . 86 ( br . s , 2 H ) , 3 . 75 ( br . s , 2 H ) , 3 . 71 ( br . s , 2 H ) , 3 . 61 ( s , 2 H ) , 3 . 48 - 3 . 38 ( m , 1 H ) , 3 . 08 - 2 . 95 ( m , 2 H ) , 2 . 95 - 2 . 77 ( m , 2 H ) , 2 . 58 ( dd , 1 H ) , 2 . 22 - 1 . 99 ( m , 3 H ) , 1 . 85 - 1 . 69 ( m , 2 H ) , 1 . 63 - 1 . 54 ( m , 1 H ) , 1 . 51 ( s , 6 H ) , 1 . 44 ( d , 18 H ) , 1 . 41 - 1 . 30 ( m , 2 H ) , 1 . 25 ( s , 1 H ) 。 LCMS [ M + H ] 737 . 8 。

## 【 0 2 8 2】

化合物 2 7 を、スキーム 3 のステップ 2 と同様の方法で、光学的に純粋な第 1 の溶出ジアステレオマー 1 である tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロペンチル ) アミノ ) - 5 ,

6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメートから調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.97 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 9H), 3.40 (dd, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 3H), 2.54 - 2.37 (m, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.76 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。

## 【0283】

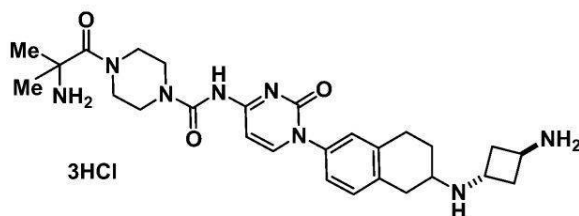
第2の溶出ジアステレオマー2: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.86 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 3.85 (br. s, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 3.61 (br. s, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 3H), 1.75 (t, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.43 (d, 18H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.26 (s, 1H)。LCMS [M+H] 737.8。

## 【0284】

化合物28を、スキーム3のステップ2と同様の方法で、光学的に純粋な第2の溶出ジアステレオマー2である tert - ブチル (1 - (4 - ((1 - (6 - ((1S, 3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメートから調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 10H), 3.37 (dd, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。

## 【0285】

## 【化97】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - ((トランス - 3 - アミノシクロブチル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物29)

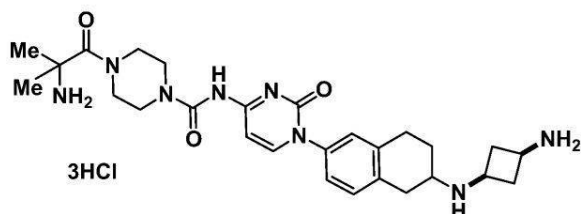
tert - ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバ

メート及び *tert*-ブチル(トランス-3-アミノシクロブチル)カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.86 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.79 (br. s, 3H), 3.73 (br. s, 6H), 3.31 (dd, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.75 (s, 6H)。LCMS [M+H] 523.4。

【0286】

【化98】

10



4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(((シス-3-アミノシクロブチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物30)

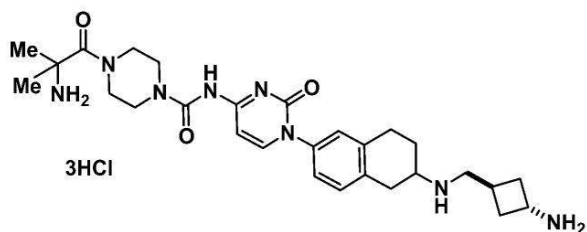
20

*tert*-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート及び *tert*-ブチル(シス-3-アミノシクロブチル)カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.88 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 10H), 3.36 (dd, 1H), 3.10-2.88 (m, 5H), 2.49 (q, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.75 (s, 6H)。LCMS [M+H] 523.31。

30

【0287】

【化99】



40

4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(((トランス)-3-アミノシクロブチル)メチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物31)

*tert*-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバ

50

メート及び *tert*-ブチル(トランス-3-(アミノメチル)シクロブチル)カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.93 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.76 (s, 5H), 3.71 (s, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.78 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.37。

【0288】

【化100】

10



4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(シス-3-アミノシクロブチル)メチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物32)

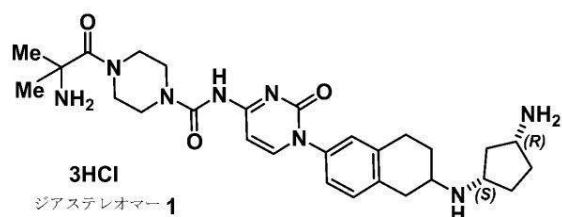
20

*tert*-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イル)カルバメート及び *tert*-ブチル(シス-3-(アミノメチル)シクロブチル)カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.94 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 9H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.78 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.3。

30

【0289】

【化101】



40

4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(1*S*,3*R*)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(第1の溶出ジアステレオマー、化合物33)

*tert*-ブチル(2-メチル-1-オキソ-1-(4-(2-オキソ-1-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリ

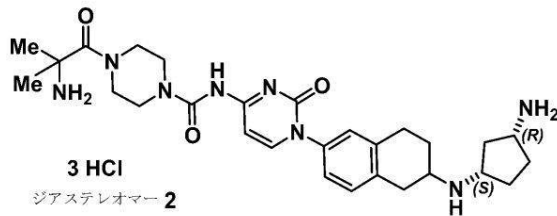
50

ミジン - 4 - イル)カルバモイル)ピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - イル)カルバメート及び *tert* - ブチル((1*R*, 3*S*) - 3 - アミノシクロペンチル)カルバメートから、続いてキラルHPLCによる分離及び光学的に純粋な立体異性体の脱保護から、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.04 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 10H), 3.42 (dd, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.78 (s, 6H)。

LCMS [M+H] 537.4。

【0290】

【化102】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - ((1*S*, 3*R*) - 3 - アミノシクロペンチル)アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩(第2の溶出ジアステレオマー、化合物34)

*tert* - ブチル(2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - ((2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)カルバモイル)ピペラジン - 1 - イル)プロパン - 2 - イル)カルバメート及び *tert* - ブチル((1*R*, 3*S*) - 3 - アミノシクロペンチル)カルバメートから、続いてキラルHPLCによる分離及び光学的に純粋な立体異性体の脱保護から、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.04 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 10H), 3.42 (dd, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.78 (s, 6H)。LCMS [M+H] 537.4。

【0291】

【化103】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (2 - ((1*S*, 3*S*) - 3 - アミノシクロペンチル)アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1*H* - インデン - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキサミ

10

20

30

40

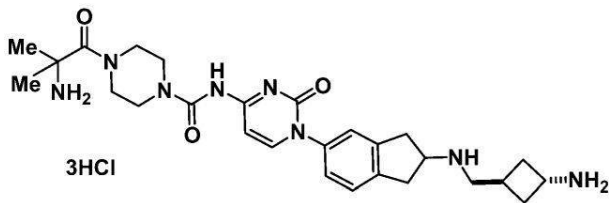
50

ド塩酸塩（化合物 36）

tert-ブチル（2-メチル-1-オキソ-1-（4-（（2-オキソ-1-（2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル）カルバモイル）ピペラジン-1-イル）プロパン-2-イル）カルバメート及びtert-ブチル（（1S,3S）-3-アミノシクロペンチル）カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, D<sub>2</sub>O） 7.94（d, 1H）, 7.52（d, 1H）, 7.41（s, 1H）, 7.34（d, 1H）, 6.88（d, 1H）, 4.36-4.20（m, 1H）, 4.13-4.01（m, 1H）, 3.99-3.92（m, 1H）, 3.82（br. s, 4H）, 3.75（br. s, 4H）, 3.57（dd, 2H）, 3.26（dd, 2H）, 2.52-2.39（m, 2H）, 2.35（t, 2H）, 1.95-1.79（m, 2H）, 1.78（s, 6H）。LCMS [M+H] 523.3。

【0292】

【化104】

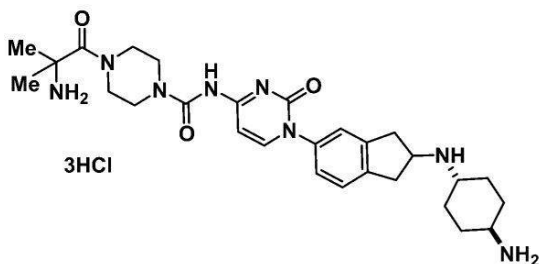


4-（2-アミノ-2-メチルプロパノイル）-N-（1-（2-（（（トランス-3-アミノシクロブチル）メチル）アミノ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩（化合物 37）

tert-ブチル（2-メチル-1-オキソ-1-（4-（（2-オキソ-1-（2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル）カルバモイル）ピペラジン-1-イル）プロパン-2-イル）カルバメート及びtert-ブチル（トランス-3-（アミノメチル）シクロブチル）カルバメートから、スキーム3と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, D<sub>2</sub>O） 7.97（d, 1H）, 7.49（d, 1H）, 7.38（s, 1H）, 7.31（d, 1H）, 6.84（d, 1H）, 4.24（t, 1H）, 4.02-3.92（m, 1H）, 3.79（br. s, 3H）, 3.74（br. s, 5H）, 3.55（dd, 2H）, 3.36（d, 2H）, 3.23（dd, 2H）, 2.92-2.75（m, 1H）, 2.52-2.41（m, 2H）, 2.41-2.31（m, 2H）, 1.75（s, 6H）。LCMS [M+H] 523.3。

【0293】

【化105】



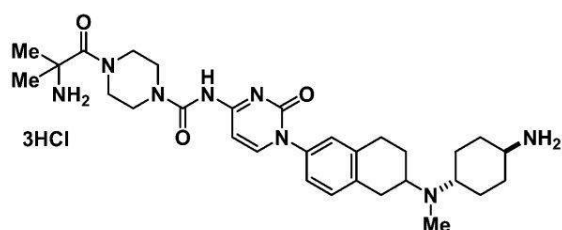
4-（2-アミノ-2-メチルプロパノイル）-N-（1-（2-（（（トランス-4-アミノシクロヘキシル）アミノ）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル）-2-

オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 38)

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( トランス - 4 - アミノシクロヘキシル ) カルバメートから、スキーム 3 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) 7.92 ( d , 1 H ) , 7.49 ( d , 1 H ) , 7.38 ( s , 1 H ) , 7.31 ( d , 1 H ) , 6.86 ( d , 1 H ) , 4.46 - 4.35 ( m , 1 H ) , 3.79 ( br . s , 3 H ) , 3.74 ( br . s , 5 H ) , 3.54 ( dd , 2 H ) , 3.34 ( d , 2 H ) , 3.21 ( dd , 2 H ) , 2.41 - 2.16 ( m , 4 H ) , 1.75 ( s , 6 H ) , 1.68 - 1.53 ( m , 4 H ) 。 LCMS [ M + H ] 537.3。

【 0 2 9 4 】

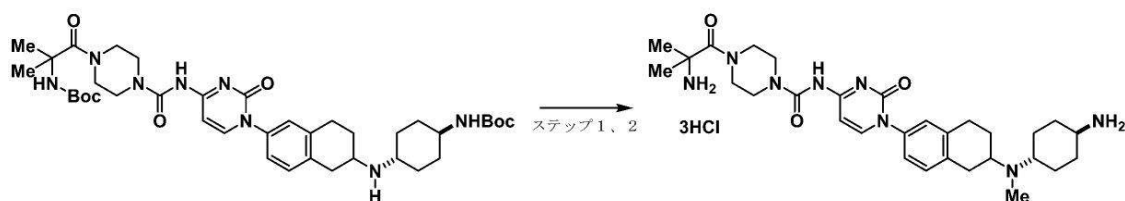
【 化 1 0 6 】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) ( メチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 15)

【 化 1 0 7 】

スキーム 4



試薬 : ステップ 1 ) 4 分子篩、37%ホルムアルデヒド水溶液、NaCNBH<sub>3</sub>、MeOH、室温、16時間 2 ) MeOH中の2MのHCl。

ステップ 1 : tert - ブチル ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( ( 6 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ) - 2 - オキソピリミジン - b 1 ( 2 H ) - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ( メチル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメート。メタノール中の tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( ( 6 - ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ) - 2 - オキソピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメート ( 0.04 g、0.05 mmol )、及び 4 分子篩 ( 1.5 g ) の攪拌懸濁液に、ホルムアルデヒド ( 30%水溶液、1.5 mL )、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 5 mg、0.08 mmol ) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加し、16時間室温で攪拌した。この反応混合物を、Celite (登録商標) を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加し

、化合物を酢酸エチル(2 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として標題化合物(32 mg、収率78%)を得た。

【0295】

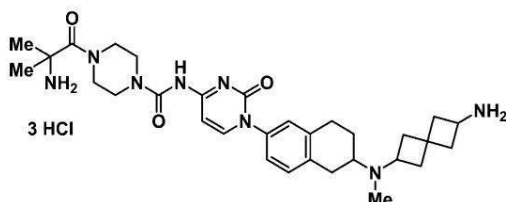
ステップ2: 4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩。化合物tert-ブチル((1r, 4r)-4-((6-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(0.03 g、0.04 mmol)を、メタノール中の2MのHClに溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質をHPLCによって精製して、茶色固体として表題化合物(15 mg、収率60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, D<sub>2</sub>O): 8.00(d, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.82(d, 1H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.80-3.73(m, 8H), 3.68-3.61(m, 1H), 3.33-2.99(m, 5H), 2.90(s, 3H), 2.41-2.26(m, 5H), 2.09-1.92(m, 1H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.73(s, 6H), 1.72-1.58(m, 3H)。LCMS [M+H] 565.4。

10

20

【0296】

【化108】



30

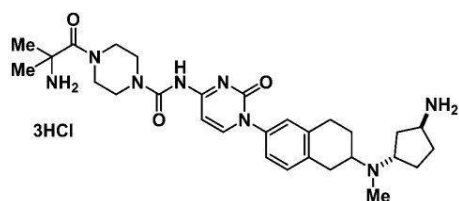
4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-((6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)(メチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物11)

tert-ブチル(1-(4-((1-(6-((6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート及びホルムアルデヒドから、スキーム4と同様に調製した。LCMS [M+H] 577.2。

40

【0297】

## 【化109】

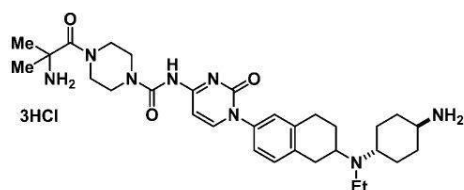


4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 4 S ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) ( メチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 19 )

tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) カルバメート及びホルムアルデヒドから、スキーム 4 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7.99 ( d , 1 H ) , 7.38 - 7.34 ( m , 1 H ) , 7.25 ( s , 2 H ) , 6.80 ( d , 1 H ) , 4.22 - 4.15 ( m , 1 H ) , 3.99 - 3.87 ( m , 2 H ) , 3.83 - 3.65 ( m , 8 H ) , 3.28 - 3.16 ( m , 2 H ) , 3.15 - 2.92 ( m , 2 H ) , 2.88 ( s , 3 H ) , 2.45 - 2.29 ( m , 4 H ) , 2.26 - 2.18 ( m , 1 H ) , 2.17 - 2.00 ( m , 1 H ) , 1.99 - 1.84 ( m , 1 H ) , 1.83 - 1.71 ( m , 1 H ) , 1.72 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 551.4。

## 【0298】

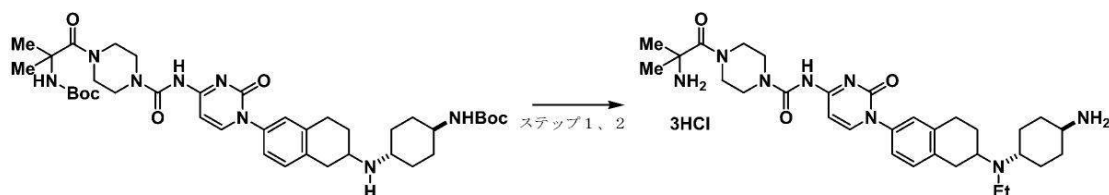
## 【化110】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) ( エチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 16 )

## 【化111】

## スキーム 5



試薬 : ステップ 1 ) アセトアルデヒド、NaCNBH<sub>3</sub>、MeOH、室温、16時間 2 ) MeOH中の2MのHCl。

10

20

30

40

50

ステップ1: tert-ブチル((トランス)-4-(6-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート。メタノール中の tert-ブチル((トランス)-4-(6-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(0.04g、0.05mmol)の攪拌溶液に、アセトアルデヒド(0.5mL)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(5mg、0.08mmol)をN<sub>2</sub>雰囲気下で添加し、16時間室温で攪拌した。この反応混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を残渣に添加し、化合物を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として標題化合物(31mg、収率75%)を得た。

10

【0299】

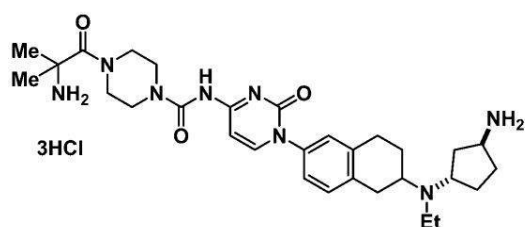
ステップ2: 4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩。tert-ブチル((トランス)-4-(6-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)(エチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(0.03g、0.04mmol)をメタノール中の2MのHClに溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質をHPLCによって精製して、茶色固体として表題化合物固体(18mg、収率65%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, D<sub>2</sub>O): 8.04(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.82(d, 1H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.81-3.73(m, 8H), 3.66-3.59(m, 1H), 3.44(q, 2H), 3.29-2.99(m, 5H), 2.41-2.26(m, 5H), 2.09-1.96(m, 1H), 1.81-1.76(m, 1H), 1.75(s, 6H), 1.72-1.58(m, 3H), 1.43(t, 3H)。LCMS[M+H] 579.5。

20

30

【0300】

【化112】



40

4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-(1S,3S)-3-アミノシクロペンチル)(エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物20)

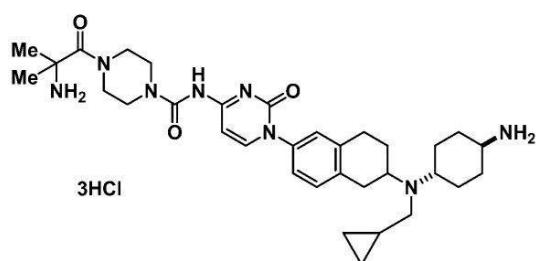
tert-ブチル(1-(4-(1-(6-(1S,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カ

50

ルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート及びアセトアルデヒドから、スキーム5と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.93 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83-3.65 (m, 8H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 3H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.51-2.29 (m, 5H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.43 (t, 3H)。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 565.4。

【0301】

【化113】



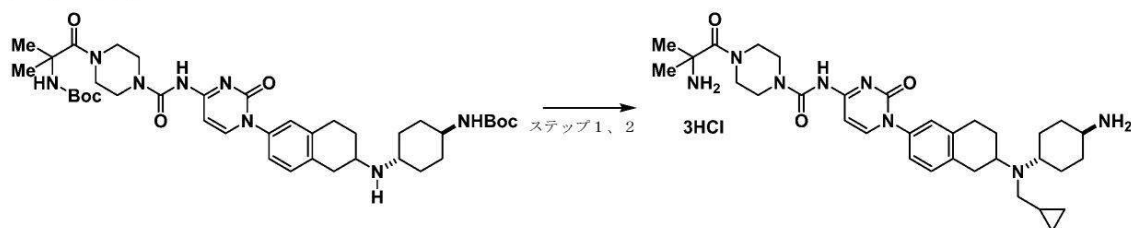
10

20

4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(6-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)(シクロプロピルメチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(化合物17)

【化114】

スキーム6



30

試薬: ステップ1) シクロプロパンカルバルデヒド、NaCNBH<sub>3</sub>、MeOH、室温、16時間 2) MeOH中の2MのHCl。

ステップ1: tert-ブチル((トランス)-4-((6-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート。メタノール中のtert-ブチル((トランス)-4-((6-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(0.04g、0.05mmol)の攪拌溶液に、シクロプロパンカルバルデヒド(0.05mL)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(5mg、0.08mmol)をN<sub>2</sub>雰囲気下で添加し、室温で16時間攪拌した。この反応混合物を、Celite(登録商標)を通して濾過し、溶媒を蒸発させた。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を残渣に添加し、化合物を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、

40

50

白色固体として標題化合物 ( 29 mg、収率 70% ) を得た。

【 0302 】

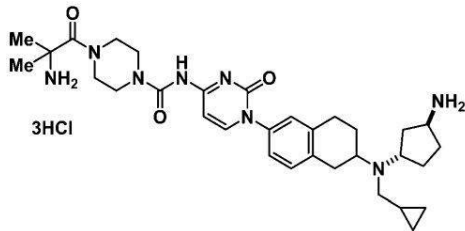
ステップ 2 : 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩。tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( ( 6 - ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ) - 2 - オキソピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) シクロヘキシル ) カルバメート ( 0.03 g、0.04 mmol ) をメタノール中の 2 M の HCl に溶解し、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質を HPLC によって精製して、茶色固体として表題化合物 ( 17 mg、収率 70% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, D<sub>2</sub>O ) : 7.98 ( d, 1H ), 7.35 ( d, 1H ), 7.25 ( s, 1H ), 7.24 ( s, 1H ), 6.80 ( d, 1H ), 4.19 - 3.98 ( m, 1H ), 3.81 - 3.73 ( m, 8H ), 3.66 - 3.61 ( m, 1H ), 3.33 - 3.19 ( m, 5H ), 3.17 - 2.96 ( m, 2H ), 2.40 - 2.23 ( m, 5H ), 2.05 - 1.98 ( m, 1H ), 1.85 - 1.78 ( m, 2H ), 1.72 ( s, 6H ), 1.68 - 1.56 ( m, 2H ), 1.18 - 1.12 ( m, 1H ), 0.77 ( d, 2H ), 0.43 ( d, 2H )。LCMS [ M+H ] 605.5。

10

20

【 0303 】

【 化 115 】



30

4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノシクロペンチル ) ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 21 )

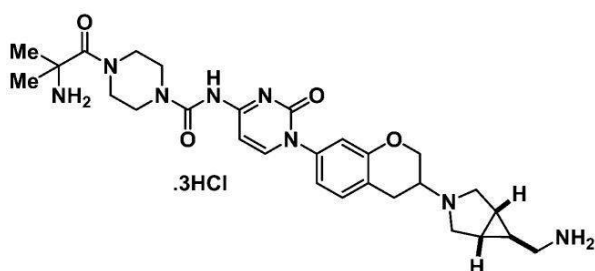
tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 6 - ( ( ( 1 S , 3 S ) - 3 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロペンチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから、スキーム 6 と同様に調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, D<sub>2</sub>O ) : 7.97 ( d, 1H ), 7.37 - 7.35 ( m, 1H ), 7.24 ( s, 1H ), 7.23 ( s, 1H ), 6.80 ( d, 1H ), 4.27 - 4.19 ( m, 1H ), 4.06 - 3.95 ( m, 1H ), 3.94 - 3.86 ( m, 1H ), 3.83 - 3.63 ( m, 8H ), 3.38 - 3.17 ( m, 3H ), 3.12 - 2.93 ( m, 3H ), 2.51 - 2.29 ( m, 5H ), 2.06 - 1.91 ( m, 2H ), 1.83 - 1.71 ( m, 1H ), 1.72 ( s, 6H ), 1.22 - 1.15 ( m, 1H ), 0.78 ( t, 2H ), 0.42 ( t, 2H )。LCMS [ M+H ] 591.5。

40

【 0304 】

50

## 【化 1 1 6】

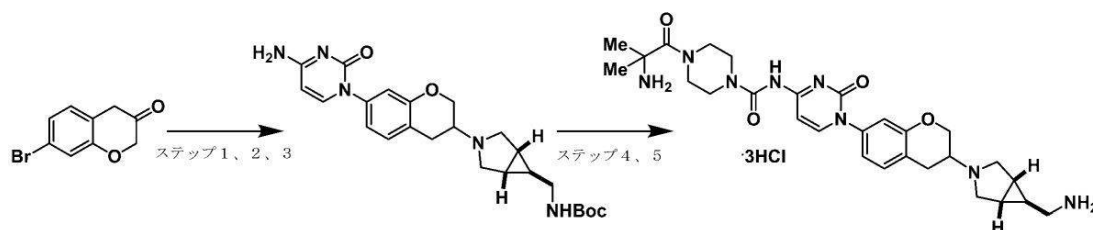


10

エキソ - 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 3 - ( - 6 - ( アミノメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) クロマン - 7 - イル ) - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 1 2 )

## 【化 1 1 7】

## スキーム 7



20

試薬：ステップ 1 ) エキソ - tert - ブチル ( ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) メチル ) カルバメート、NaCNBH<sub>3</sub>、DCE、室温、16 時間 2 ) B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>、KOAc、PdCl(dppf)、ジオキサン、80、16 時間 3 ) シトシン、TMEDA、Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O、MeOH : H<sub>2</sub>O ( 4 : 1 )、空気、室温、20 時間 ( 4 ) 1 - ( 4 - ( 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨウ化物、CH<sub>3</sub>CN、80、16 時間 ( 5 ) ジオキサン中の 4 M の HCl、室温、8 時間。

30

ステップ 1 : エキソ - tert - ブチル ( ( 3 - ( 7 - プロモクロマン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) メチル ) カルバメート。DCE ( 5 mL ) 中の 7 - プロモクロマン - 3 - オン ( 0 . 1 g、0 . 5 mmol ) の攪拌溶液に、エキソ - tert - ブチル ( ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) メチル ) カルバメート ( 0 . 09 g、0 . 5 mmol ) 及び活性化 4 分子篩 ( 0 . 05 g ) を室温で添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。NaCNBH<sub>3</sub> ( 0 . 04 g、0 . 7 mmol ) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水 ( 30 mL ) に注ぎ入れ、DCE ( 3 × 15 mL ) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 20 % EtOAc ) によって精製して、黄色固体として標題化合物を得た ( 0 . 1 g、54 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOD ) 6 . 96 - 6 . 94 ( m, 2 H ), 6 . 88 ( s, 1 H ), 4 . 24 ( d, 1 H ), 3 . 08 ( t, 1 H ), 3 . 13 ( t, 1 H ), 2 . 93 - 2 . 86 ( m, 3 H ), 2 . 68 - 2 . 62 ( m, 2 H ), 2 . 55 - 2 . 52 ( m, 2 H ), 1 . 46 ( s, 9 H ), 1 . 43 - 1 . 33 ( m, 2 H ), 1 . 30 - 1 . 24 ( m, 1 H ), 1 . 19 - 1 . 16 ( m, 1 H )。LCMS [ M + H ] 423 . 2。

40

50

## 【0305】

ステップ2：エキソ-tert-ブチル-3-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)カルバメート。ジオキサン(150 mL)中のエキソ-tert-ブチル((3-(7-プロモクロマン-3-イル)-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)カルバメート(0.1 g、0.3 mmol)の攪拌溶液に、 $B_2Pin_2$ (0.12 g、0.5 mmol)及びKOAc(0.07 g、0.7 mmol)を室温で $N_2$ 雰囲気下で添加した。反応混合物を、 $N_2$ で20分間脱気した。 $PdCl_2(dppf)$ (0.02 g、0.02 mmol)を添加し、80 で16時間加熱した。反応混合物を水(30 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色粘性物質として標題化合物(0.2 g、定量的)を得た。LCMS[M+H] 471.2。

10

## 【0306】

ステップ3：tert-ブチル((エキソ)-3-(7-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)クロマン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)カルバメート。MeOH:H<sub>2</sub>O(6 mL、4:1)中のエキソ-tert-ブチル((3-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)クロマン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)(0.2 g、0.4 mmol)及びシトシン(0.05 g、0.4 mmol)の溶液を、室温にて大気中、30分間攪拌した。TMEDA(0.07 mL、0.5 mmol)及びCu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(0.08 g、0.4 mmol)を添加し、この反応混合物を、室温にて大気中、20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を水(30 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の10% MeOH)によって精製し、茶色固体として標題化合物(0.045 g、24%)を得た。<sup>1</sup>H NMR:(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.53 (d, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.79 (t, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.30-1.28 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 1H)。LCMS[M+H] 454.9。

20

30

## 【0307】

ステップ4：エキソ-tert-ブチル((3-(7-(4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)クロマン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)カルバメート。アセトニトリル(2 mL)中のtert-ブチル((エキソ)-3-(7-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)クロマン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メチル)カルバメート(0.05 g、0.1 mmol)及び1-(4-(2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物(0.08 g、0.2 mmol)の攪拌溶液に、80 で16時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中の2% MeOH)によって精製して、茶色粘性物質として標題化合物(0.08 g)を得た。LCMS[M+H] 751。

40

## 【0308】

ステップ5：エキソ-4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(3

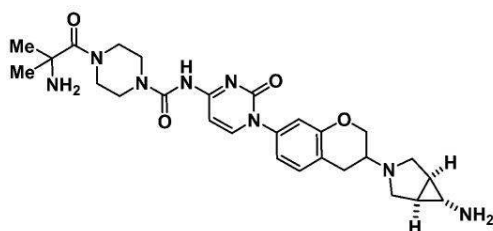
50

- ( - 6 - (アミノメチル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) クロマン - 7 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩。ジオキサン ( 1 . 0 mL ) 中のエキソ - tert - ブチル ( ( 3 - ( 7 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ) - 2 - オキソピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) クロマン - 3 - イル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) メチル ) カルバメート ( 0 . 0 8 g , 0 . 1 mmol ) の攪拌溶液に、ジオキサン ( 0 . 5 mL ) 中の 4 M の HCl を室温で添加した。この反応混合物を室温で 8 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC によって精製し、白色固体として標題化合物 ( 0 . 0 0 5 g , 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0 MHz , D<sub>2</sub>O ) :

10

【 0 3 0 9 】

【 化 1 1 8 】



20

エキソ - 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 3 - ( - 6 - アミノ - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) クロマン - 7 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 1 3 )

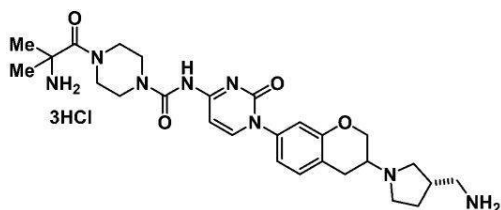
30

7 - プロモクロマン - 3 - オン及びエキソ - tert - ブチル ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - イル ) カルバメートから、スキーム 7 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 7 1 ( d , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d , 1 H ) , 6 . 9 1 ( d , 1 H ) , 6 . 8 5 ( s , 1 H ) , 6 . 6 9 ( d , 1 H ) , 4 . 3 7 ( d , 1 H ) , 4 . 2 1 ( d , 1 H ) , 3 . 9 0 - 3 . 8 4 ( m , 2 H ) , 3 . 6 2 - 3 . 5 0 ( m , 9 H ) , 3 . 4 1 - 3 . 3 1 ( m , 3 H ) , 3 . 0 4 - 2 . 9 1 ( m , 2 H ) , 2 . 3 2 ( s , 2 H ) , 1 . 5 8 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 5 3 7 . 3 。

【 0 3 1 0 】

【 化 1 1 9 】

40



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 3 - ( ( S ) - 3 - ( アミノメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) クロマン - 7 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド

50

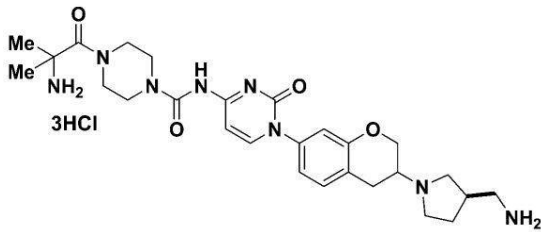
ロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 14)

7 - プロモクロマン - 3 - オン及び (R) - tert - ブチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメートから、スキーム 7 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : 7.70 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.87 (bs, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 7H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 1.57 (s, 6H)。LCMS [M+2H] / 2 270.2。

【0311】

【化120】

10



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (3 - ((R) - 3 - (アミノメチル)ピロリジン - 1 - イル)クロマン - 7 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 18)

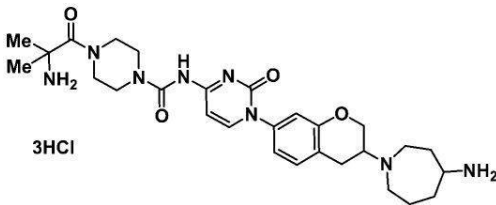
7 - プロモクロマン - 3 - オン及び (S) - tert - ブチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバメートから、スキーム 7 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : 7.72 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.46 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.86 (bs, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 8H), 3.07 (d, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 1.56 (s, 6H)。LCMS [M+H] 539.8。

【0312】

【化121】

20

30



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (3 - (4 - アミノアゼパン - 1 - イル)クロマン - 7 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 22)

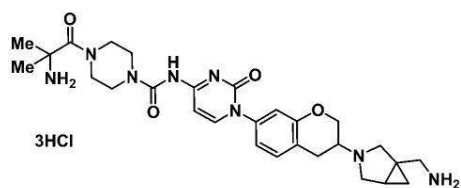
7 - プロモクロマン - 3 - オン及び tert - ブチル アゼパン - 4 - イルカルバメートから、スキーム 7 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, D<sub>2</sub>O) : 7.76 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.32 (t, 1H), 3.96 (bs, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.60 - 3.29 (m, 9H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 1.90 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。LCMS [M+H] 553.5。

40

50

【 0 3 1 3 】

【 化 1 2 2 】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 3 - ( 1 - ( アミノメチル ) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) クロマン - 7 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 2 3 )

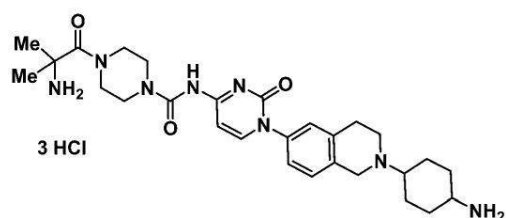
10

7 - プロモクロマン - 3 - オン及び tert - ブチル ( ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 1 - イル ) メチル ) カルバメートから、スキーム 7 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 7 6 ( d , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d , 1 H ) , 6 . 9 0 ( d , 1 H ) , 6 . 8 4 ( s , 1 H ) , 6 . 6 6 ( d , 1 H ) , 4 . 3 2 - 4 . 2 2 ( m , 3 H ) , 3 . 8 6 ( b s , 2 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 4 7 ( m , 1 1 H ) , 3 . 3 5 - 3 . 3 1 ( m , 3 H ) , 3 . 1 2 - 2 . 8 0 ( m , 3 H ) , 1 . 9 2 ( b s , 1 H ) , 1 . 5 6 ( s , 6 H ) , 1 . 2 1 - 0 . 9 5 ( m , 2 H ) 。 LCMS [ M + H ] 5 5 1 . 3 。

20

【 0 3 1 4 】

【 化 1 2 3 】

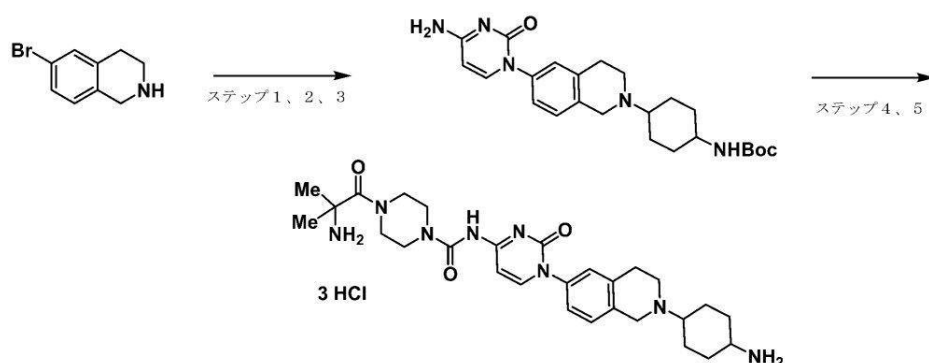


30

4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - アミノシクロヘキシル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 3 5 )

【 化 1 2 4 】

スキーム 8



40

試薬 : 1 ) tert - ブチル ( 4 - オキソシクロヘキシル ) カルバメート、Na ( OAc

50

)<sub>3</sub>BH、DCE、室温16時間 2) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、KOAc、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>、1,4-ジオキサン、105、16時間、3) シトシン、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O、TMEDA、MeOH:H<sub>2</sub>O(4:1)、室温48時間 4) 1-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物、MeCN、85、16時間 5) HCl、MeOH、室温4時間。

ステップ1: tert-ブチル(4-(6-ブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート。DCE(10mL)中のtert-ブチル(4-オキソシクロヘキシル)カルバメート(251mg、1.2mmol)の攪拌溶液に、6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(250mg、1.2mmol)及びNa(OAc)<sub>3</sub>BH(375mg、1.8mmol)を添加した。この反応物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(1×15mL)で洗浄した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×20mL)で抽出し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)によって精製して、所望の生成物を得た。LCMS[M+H]411.1。

#### 【0315】

ステップ2 tert-ブチル(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート。tert-ブチル(4-(6-ブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート(512mg、1.25mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mg、0.03mmol)、KOAc(368mg、3.75mmol)、及びB<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>(349mg、1.38mmol)を含有するフラスコを排気し、N<sub>2</sub>でフラッシュした。1,4-ジオキサン(10mL)を添加し、この反応混合物を脱気し、105まで16時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(30mL)で希釈し、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過した。この粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:Hex)によって精製して、所望の生成物を得た。LCMS[M+H]457.8。

#### 【0316】

ステップ3: tert-ブチル(4-(6-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート。MeOH:H<sub>2</sub>O(4:1、100mL)中のtert-ブチル(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート(500mg、1.1mmol)及びシトシン(122mg、1.1mmol)の懸濁液を、室温で30分間空気中で攪拌した。Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(219mg、1.1mmol)及びTMEDA(0.20mL、1.3mmol)を添加し、反応物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H<sub>2</sub>Oを添加した(150mL)。固体を濾過によって収集し、Et<sub>2</sub>O(25mL)及び冷H<sub>2</sub>O(25mL)で洗浄して、所望の生成物を得た。LCMS[M+H]440.3。

#### 【0317】

ステップ4: tert-ブチル(1-(4-(1-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート。MeCN(20mL)中のtert-ブチル(4-(6-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)シクロヘキシル)カルバメート(124mg、0.28mmol)の溶液に、1-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン

10

20

30

40

50

- 1 - カルボニル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨウ化物 ( 2 0 0 m g、0 . 3 9 m m o l ) を添加した。この反応混合物を 8 5 まで 1 6 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 m L ) に溶解し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 x 1 0 0 m L ) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗固体をフラッシュクロマトグラフィー (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$  :  $\text{NH}_4\text{OH}$  ) によって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 3 1 8 】

ステップ 5 : 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 2 - ( 4 - アミノシクロヘキシル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩。tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 2 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) シクロヘキシル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) カルバメートを、 $\text{HCl}$  /  $\text{MeOH}$  溶液 ( 5 m L ) に溶解し、4 時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、その粗固体を逆相 HPLC (  $\text{H}_2\text{O}$  :  $\text{CH}_3\text{CN}$  :  $\text{TFA}$  ) によって精製し、減圧下で濃縮した。 $\text{HCl}$  /  $\text{MeOH}$  ( 3 x 1 5 m L ) を用いた減圧下での添加及び蒸発により、所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{D}_2\text{O}$  ) 8 . 0 5 ( d , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 3 7 ( m , 3 H ) , 6 . 8 7 ( d d , 1 H ) , 4 . 6 4 ( d , 2 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 4 9 ( m , 1 0 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 2 3 ( m , 3 H ) , 2 . 4 7 - 2 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 6 - 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 2 . 0 3 ( d , 2 H ) , 1 . 8 7 ( d , 1 H ) , 1 . 7 8 ( s , 6 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 5 9 ( m , 1 H ) 。 LCMS [ M + H ] 5 3 7 . 4 。

【 0 3 1 9 】

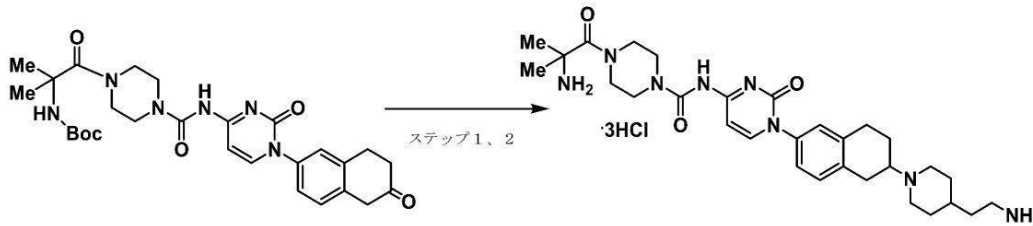
【 化 1 2 5 】



4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 6 - ( 4 - ( 2 - アミノエチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 4 2 )

【 化 1 2 6 】

スキーム 9



試薬 : 1 )  $\text{DMP}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、室温、2 時間 8 )  $\text{NaCNBH}_3$ 、 $\text{DCM}$ 、4 5 、1 6 時間 2 ) 4 M の  $\text{HCl}$  / ジオキサン、室温、3 時間。

ステップ 8 : tert - ブチル ( 1 - ( 4 - ( ( 1 - ( 6 - ( 4 - ( 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テ

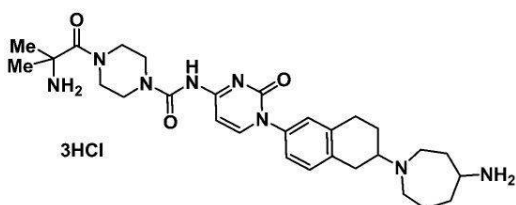
トラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート。DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - (2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート (0.25 g、0.45 mmol) 及び *tert*-ブチル (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) カルバメート (0.15 g、0.67 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.06 g、0.9 mmol) を室温で $\text{N}_2$  雰囲気下で添加した。この反応混合物を40 で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM中の12% MeOH) によって精製して、オフホワイト色の固体として標題化合物 (0.1 g、29%) を得た。LCMS [M+H] 765.6。

## 【0320】

ステップ9: 4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (6 - (4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩。ジオキサン (2 mL) 中の *tert*-ブチル (1 - (4 - (1 - (6 - (4 - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (0.1 g、0.13 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (2 mL) 中の4 MのHClを室温で添加した。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、HPLCによって精製して、淡黄色固体として標題化合物 (0.025 g、33%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 7.79 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 11H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 2.81 (m, 7H), 2.19 (bs, 1H), 1.94 (d, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 9H), 1.43 - 1.34 (m, 2H)。LCMS [M/2+H] 283.3。

## 【0321】

## 【化127】



4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル) - N - (1 - (7 - (4 - アミノアゼパン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 43)

*tert*-ブチル (2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (4 - (2 - オキソ - 1 - (6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート及び *tert*-ブチル アゼパン - 4 - イルカルバメートから、スキーム9と同様の方法で調製した。 $^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): LCMS [M/2+H] 276.3。

【 0 3 2 2 】

【 化 1 2 8 】



10

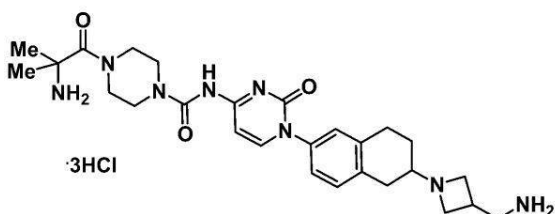
4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( 3 - アミノアゼチジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 39 )

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチルアゼチジン - 3 - イルカルバメートから、スキーム 9 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 83 ( d , 1 H ) , 7 . 24 ( d , 1 H ) , 7 . 14 ( d , 2 H ) , 6 . 71 ( d , 1 H ) , 4 . 70 - 4 . 60 ( m , 2 H ) , 4 . 41 ( s , 3 H ) , 3 . 79 ( b s , 2 H ) , 3 . 66 - 3 . 54 ( m , 7 H ) , 3 . 24 - 3 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 87 - 2 . 75 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( b s , 1 H ) , 1 . 78 - 1 . 72 ( m , 1 H ) , 1 . 62 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 509 . 5。

20

【 0 3 2 3 】

【 化 1 2 9 】



30

4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( 3 - ( アミノメチル ) アゼチジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 40 )

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( アゼチジン - 3 - イルメチル ) カルバメートから、スキーム 9 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 82 ( d , 1 H ) , 7 . 23 ( d , 1 H ) , 7 . 14 ( d , 2 H ) , 6 . 71 ( d , 1 H ) , 4 . 36 ( t , 2 H ) , 4 . 12 - 4 . 07 ( m , 2 H ) , 3 . 66 - 3 . 62 ( m , 8 H ) , 3 . 34 ( d , 1 H ) , 3 . 23 - 3 . 15 ( m , 4 H ) , 2 . 86 ( d , 2 H ) , 2 . 76 - 2 . 72 ( m , 1 H ) , 2 . 15 ( b s , 1 H ) , 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 62 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 523 . 4。

40

【 0 3 2 4 】

50

## 【化 1 3 0】



トランス - 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( ( 3 - ( アミノメチル ) シクロブチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 4 1 )

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( ( トランス ) - 3 - アミノシクロブチル ) メチル ) カルバメートから、スキーム 9 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 77 ( d , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 1 H ) , 7 . 12 ( s , 2 H ) , 6 . 72 ( d , 1 H ) , 4 . 07 ( d , 1 H ) , 3 . 66 - 3 . 61 ( m , 9 H ) , 3 . 20 - 3 . 10 ( m , 3 H ) , 2 . 91 - 2 . 70 ( m , 3 H ) , 2 . 70 - 2 . 66 ( m , 1 H ) , 2 . 50 - 2 . 44 ( m , 2 H ) , 2 . 26 - 2 . 17 ( m , 3 H ) , 1 . 90 - 1 . 81 ( m , 1 H ) , 1 . 62 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M + H ] 537 . 4 。

## 【 0 3 2 5】

tert - ブチル ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - オキソ - 1 - ( 6 - オキソ -

## 【化 1 3 1】

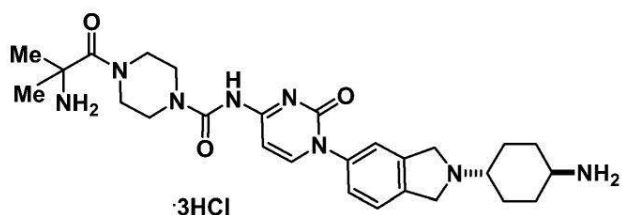


シス - 4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( ( 3 - ( アミノメチル ) シクロブチル ) アミノ ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 4 4 )

5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) カルバモイル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート及び tert - ブチル ( ( ( シス ) - 3 - アミノシクロブチル ) メチル ) カルバメートからスキーム 9 と同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , D<sub>2</sub>O ) : 7 . 75 ( d , 1 H ) , 7 . 22 ( d , 1 H ) , 7 . 12 ( s , 2 H ) , 6 . 73 ( d , 1 H ) , 3 . 91 ( bs , 1 H ) , 3 . 67 - 3 . 61 ( m , 8 H ) , 3 . 31 - 3 . 15 ( m , 3 H ) , 3 . 03 - 2 . 88 ( m , 4 H ) , 2 . 57 - 2 . 45 ( m , 3 H ) , 2 . 31 - 2 . 18 ( m , 1 H ) , 2 . 09 - 1 . 96 ( m , 2 H ) , 1 . 90 - 1 . 83 ( m , 1 H ) , 1 . 63 ( s , 6 H ) 。 LCMS [ M / 2 + H ] 269 . 3 。

【 0 3 2 6 】

【 化 1 3 2 】

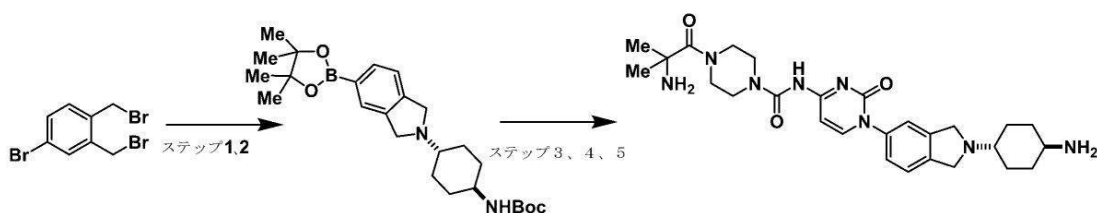


10

4 - ( 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノイル ) - N - ( 1 - ( 2 - ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) イソインドリン - 5 - イル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 4 6 )

【 化 1 3 3 】

スキーム 1 0



20

試薬：ステップ 1 ) tert - ブチル ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) カルバメート、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>CN、85、16 時間 2 ) B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>、KOAc、PdCl<sub>2</sub>(dppf)、ジオキサン、100、16 時間 3 ) シトシン、TMEDA、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O、MeOH:H<sub>2</sub>O(4:1)、空気、室温、16 時間 ( 4 ) 1 - ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - メチルプロパノイル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨウ化物、CH<sub>3</sub>CN、80、16 時間 ( 5 ) AcCl、MeOH、室温、4 時間。

30

ステップ 1 : tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( 5 - プロモイソインドリン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) カルバメート。CH<sub>3</sub>CN(15 mL) 中の 4 - プロモ - 1 , 2 - ビス ( プロモメチル ) ベンゼン ( 0 . 3 1 g、0 . 9 mmol ) の攪拌溶液に、tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - アミノシクロヘキシル ) カルバメート ( 0 . 2 1 g、1 . 0 mmol ) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 2 7 g、2 . 0 mmol ) を室温で添加した。この反応混合物を 85 で 16 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た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 20 % EtOAc ) によって精製して、淡黄色固体として標題化合物を得た ( 0 . 2 g、56 % ) を得た。

【 0 3 2 7 】

ステップ 2 : tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソインドリン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) カルバメート。ジオキサン ( 5 mL ) 中の tert - ブチル ( ( トランス ) - 4 - ( 5 - プロモイソインドリン - 2 - イル ) シクロヘキシル ) カルバメート ( 0 . 1 g、0 . 2 5 mmol ) の攪拌溶液に、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> ( 0 . 0 8 g、0 . 3 mmol ) 及び KOAc ( 0 . 0 7 g、0 . 8 mmol ) を室温で N<sub>2</sub> 下で添加した。反応混合物を N<sub>2</sub> で 20 分間脱気し、PdCl<sub>2</sub>(dppf) ( 6 . 0 mg、0 . 0 3 mmol ) を添加し、反応混合物を 100 で 16 時間攪拌した。この反応混合物を、セライトを通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中の 75 % EtOAc ) によって精製して、茶色固体として標題化合物を得た ( 0 . 0 8 g、73 % ) を得た。

40

50

## 【0328】

ステップ3: tert-ブチル((トランス)-4-(5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート。MeOH:H<sub>2</sub>O(6mL、4:1)中のtert-ブチル((トランス)-4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(80.0mg、0.18mmol)及びシトシン(20mg、0.18mmol)の溶液を、30分間攪拌した。TMEDA(25.0μL、0.22mmol)及びCu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(36.0mg、0.18mmol)を添加し、反応混合物を、室温にて大気中、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を水(30mL)中に注ぎ入れ、CHCl<sub>3</sub>(3×15mL)で抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(8:2:0.2 MeOH:DCM:NH<sub>4</sub>OH)によって精製して、白色固体として表題化合物(32mg、44%)を得た。

10

## 【0329】

ステップ4: tert-ブチル(1-(4-(1-(2-(トランス)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート。アセトニトリル(4mL)中のtert-ブチル((トランス)-4-(5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル)カルバメート(32mg、0.08mmol)の攪拌溶液に、1-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化物(80mg、0.15mmol)を添加し、反応混合物をN<sub>2</sub>下、80℃で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、淡黄色固体として標題化合物(35mg、64%)を得た。

20

## 【0330】

ステップ5: 4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-N-(1-(2-(トランス)-4-アミノシクロヘキシル)イソインドリン-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩。化合物tert-ブチル(1-(4-(1-(2-(トランス)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(30mg、0.04mmol)を新たに調製したメタノールHCl(4mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、RP HPLCによって精製した。所望の画分を収集し、減圧下で蒸発させた。残渣に、MeOH中のHCl(2×5mL)を添加し、溶媒を蒸発させて、白色固体として表題化合物(11mg、50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz, D<sub>2</sub>O): 8.03(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.55-7.48(m, 2H), 6.85(d, 1H), 4.98(d, 2H), 4.73(d, 3H), 3.80-3.73(m, 8H), 3.67-3.59(m, 1H), 3.36-3.26(m, 1H), 2.42(d, 2H), 2.27(d, 2H), 1.75(s, 6H), 1.74-1.56(m, 4H)。LCMS[M+H] 524.3。

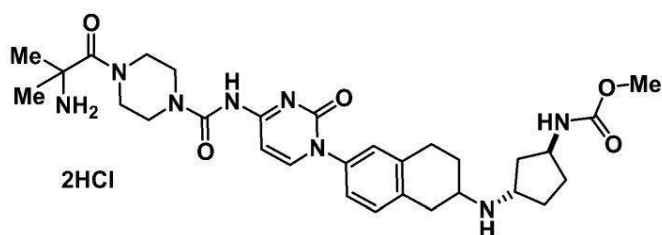
30

40

## 【0331】

50

## 【化 1 3 4】

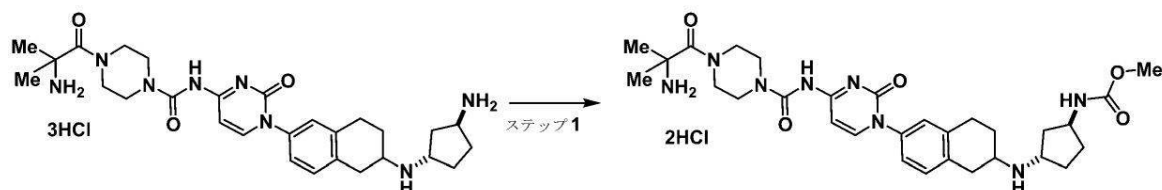


メチル((1*S*, 3*S*)-3-(6-(4-(4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2*H*)-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)シクロペンチル)カルバメート塩酸塩(化合物 45)

10

## 【化 1 3 5】

## スキーム 1 1



20

試薬：ステップ 1)  $\text{NaHCO}_3$ 、クロロギ酸メチル、THF、 $\text{H}_2\text{O}$ 、0 ~ 室温、2 時間。

ステップ 1：メチル((1*S*, 3*S*)-3-(6-(4-(4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキサミド)-2-オキソピリミジン-1(2*H*)-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ)シクロペンチル)カルバメート：4-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-*N*-(1-(6-(((1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(160 mg、0.3 mmol)を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(2 ml)及びTHF(2 ml)に溶解した。クロロギ酸メチル(28 mg、0.3 mmol)を0 で添加した。この反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。固体を濾過し、残渣を減圧下で濃縮した。残渣をMeOH(0.5 ml)に溶解し、エーテル(3 ml)中の2MのHClを添加し、得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として表題化合物(51 mg、31%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 8.10 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (dd, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.06 (q, 1H), 3.79 (d, 9H), 3.68 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.36 (s, 2H), 2.22 (dd, 1H), 2.14 (td, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.76 (d, 7H), 1.72 - 1.61 (m, 1H)。LCMS [ $\text{M} + 2\text{H}/2$ ] = 298.3。

30

40

## 【0 3 3 2】

## 生物学的実施例

標準的な微生物学的作用：

認定を受けたBSL-2実験室を試験に使用した。化合物を、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)によってM26-Aガイドラインで規定された、微量液体希釈最小発育阻止濃度(MIC)及び最小

50

殺菌濃度 (MBC) アッセイを使用して、*S. aureus* (Sa)、*E. coli* (Ec)、*K. pneumoniae* (Kp)、*A. baumannii* (Ab)、*E. faecalis* (Ef) 及び *P. aeruginosa* (Pa) に対して評価した。

【0333】

*E. coli* S30 抽出物：細菌タンパク質合成の阻害は、*E. coli* S30 Extract System for Circular DNA (Promega カタログ番号 L-2010) 及びルシフェラーゼアッセイ試薬 (Promega カタログ番号 E1500) を使用し、公表されているプロトコルをわずかに変更して測定した。Fyfe, C., Sutcliffe, J. A. and Grossman, T. H. (2012) "Development and characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* in vitro coupled transcription-translation assay system for evaluation of translation inhibitors" *J. Microbiol. Methods* 90 (3), 256-261.

10

【0334】

化合物を、0.5 mL の微小遠心管で、最高濃度から 50  $\mu$ L を、水 50  $\mu$ L に対して混合及び移動し、この 2 倍希釈の 50  $\mu$ L を、水 50  $\mu$ L に対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の 10 倍で化合物を連続希釈した合計 8 本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的に S30 ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって 1 倍に希釈する。化合物の連続希釈液 (2  $\mu$ L) を、黒色丸底 96 ウェルプレートのウェルに加えた。水 (2  $\mu$ L) を、「阻害剤なし」の対照として、4 ウェル/プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、DNA なしの対照反応混合物 (20  $\mu$ L、以下参照) を対照として、4 ウェル/プレートで使用した。S30 ルシフェラーゼ合成混合物 (18  $\mu$ L、以下参照) を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、37 °C で 1 時間インキュベートした。反応を、4 °C の冷蔵庫に 5 分間移すことにより停止し、その後、25  $\mu$ L のルシフェラーゼ活性ミックスを加えた。発光は、BioTek Synergy HTX プレートリーダーを使用して測定した。阻害率は、阻害剤なしの対照に対して求めた。

20

S30 ルシフェラーゼ合成混合物：

4.45  $\mu$ L の S30 抽出物、環状

7.12  $\mu$ L の S30 プレミックス アミノ酸を含まない

4.45  $\mu$ L の pBESTLuc (商標) DNA (1  $\mu$ g /  $\mu$ L)

7.8  $\mu$ L の完全アミノ酸混合物

2.67  $\mu$ L の水

DNA なしの対照：

2.0  $\mu$ L の S30 抽出物、環状

3.2  $\mu$ L の S30 プレミックス アミノ酸を含まない

7  $\mu$ L の完全アミノ酸混合物

2.1  $\mu$ L の水

【0335】

ウサギ網状赤血球溶解物

真核生物のタンパク質合成の阻害は、Promega 製 Rabbit Reticulocyte Lysate System, Nuclease-Treated (カタログ番号 L-4960) を使用し、製造元のプロトコルにわずかな変更を加えて測定した。化合物を、0.5 mL の微小遠心管で、最高濃度から 50  $\mu$ L を、水 50  $\mu$ L に対して混合及び移動し、この 2 倍希釈の 50  $\mu$ L を、水 50  $\mu$ L に対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の 10 倍で化合物を連続希釈した合計 8 本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的にウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって 1 倍に希釈する。化合物の連続希釈液 (2.5  $\mu$ L) を、黒色丸底 96 ウェルプレートのウェルに加えた。水 (2.5  $\mu$ L) を、「

30

40

50

阻害剤なし」の対照として、4ウェル/プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、RNAなしの対照反応混合物(2 $\mu$ L、以下参照)を対照として、4ウェル/プレートで使用した。ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物(22.5 $\mu$ L、以下参照)を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、30 で90分間インキュベートした。ルシフェラーゼアッセイ試薬(25 $\mu$ L)を加え、発光をBioTek Synergy HTXプレートリーダーを使用して測定した。阻害%は、阻害剤なしの対照に対して求めた。

ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物：

1,000 $\mu$ Lのウサギ網状赤血球溶解物

5.7 $\mu$ Lのルシフェラーゼ対照RNA(1 $\mu$ g/ $\mu$ L)

26 $\mu$ Lの完全アミノ酸混合物

395 $\mu$ Lの水

RNAなしの対照

70 $\mu$ Lのウサギ網状赤血球溶解物

2 $\mu$ Lの完全アミノ酸混合物

28 $\mu$ Lの水

【0336】

最小発育阻止濃度(MIC)

MICは、Clinical Laboratory and Standards Institute(CLSI)の微量液体希釈法をわずかに変更して使用して測定した。Clinical and Laboratory Standards Institute(2012). "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 9th ed. M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA." 化合物の連続2倍希釈液は、滅菌透明丸底96ウェルプレートに調製する。

【0337】

微希釈トレイを調製するために、抗菌剤の2倍希釈を増殖培地で調製する。Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth(CAMHB)、または重炭酸ナトリウムを添加したCAMHB(1.0Mの原液から調製した最終濃度6.25もしくは25mM)または熱不活性化ヒト血清(Fisherカタログ番号BP2657100)0~50%を添加したCAMHBで、A列に試験する最高濃度(例えば、64 $\mu$ g/mL)の200 $\mu$ Lを加え、A列から100 $\mu$ LをB列の増殖培地100 $\mu$ Lに混合及び移動し、その後、96ウェルプレートのH列まで、この混合及び移動を繰り返すことによって調製し、残った余剰の100 $\mu$ Lを廃棄する。CLSIのプロトコルに対するこのわずかな変更により、8回のみ化合物希釈にもかかわらず、3つの化合物に対して、1枚のプレートで3連でのMICの評価が可能になる(CLSIのプロトコルでは、10回の希釈で2つの化合物が3連で可能である)。評価する細菌ごとに、0.5のマクファーランド懸濁液( $1 \times 10^8$  CFU/mL)の1:10希釈液5 $\mu$ Lを加えることにより、細菌懸濁液を添加し、最終濃度 $5 \times 10^4$  CFU/ウェルにする。細菌懸濁液は、CLSIによって記載される増殖方法を使用して調製した。滅菌ループを使用して、十分に分離されたコロニー(寒天プレートから3~5個)を選択し、これを用いて4mLのCAMHBを含む管に接種した。これらの培養物を、A<sub>600nm</sub>を測定することで求められる0.5のマクファーランド標準液の濁度に到達またはこれを超えるまで、 $35 \pm 2$  でインキュベートする(通常、2~6時間)。増殖が0.5のマクファーランド標準液を超えた場合、濁度を0.5のマクファーランド標準液と同等になるように培養液で調整する。

【0338】

化合物のデータを、表6に提供する。1 $\mu$ M以上(阻害%は1 $\mu$ Mで50%)のIC<sub>50</sub>値( $\mu$ M)を「+」で示す。0.5 $\mu$ M以上1 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>値(阻害%は1 $\mu$ M

10

20

30

40

50

で > 50% 及び 90%) を「++」で示す。0.5 μM 未満の IC<sub>50</sub> 値 (阻害%は 1 μM で > 90%) を「+++」で示す。32 μg/mL 以上の MIC 値 (μg/mL) を「+」で示す。8 μg/mL 以上 32 μg/mL 未満の MIC 値 (μg/mL) を「++」で示す。8 μg/mL 未満の MIC 値 (μg/mL) を「+++」で示す。「NA」は、該当なしを意味する。

【表 7 - 1】

表 6. 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の生物活性

番号	Sa + bicarb 25	Sa + bicarb 6.25	E.coli + bicarb 25	E.coli + bicarb 6.25	Kp (1705) +bicarb 25	Kp (1705) +bicarb 6.25	Kp (060) +bicarb 25	Kp (060) +bicarb 6.25
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	NA	NA	NA	+++	NA	NA	NA	NA
3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
7	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
8	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
9	+++	NA	+++	+++	+++	++	+++	++
10	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
11	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
12	++	NA	+++	NA	+	NA	+	NA
13	++	NA	++	NA	++	NA	++	NA
14	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
15	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
16	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
17	+++	NA	+++	NA	++	NA	+++	NA
18	+++	NA	+++	NA	++	NA	++	NA
19	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
20	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
21	+++	NA	+++	NA	+++	NA	+++	NA
22	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
23	NA	+	NA	++	NA	+	NA	+
24	NA	+	NA	+++	NA	+	NA	+
25	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
26	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
27	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
28	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
29	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
30	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
31	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
32	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	++
33	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

番号	Sa + bicarb 25	Sa + bicarb 6.25	E.coli + bicarb 25	E.coli + bicarb 6.25	Kp (1705) +bicarb 25	Kp (1705) +bicarb 6.25	Kp (060) +bicarb 25	Kp (060) +bicarb 6.25
34	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	+
35	NA	+++	NA	+++	NA	+	NA	++
36	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
37	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
38	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	++
39	NA	++	NA	++	NA	+	NA	+
40	NA	+++	NA	+++	NA	++	NA	+
41	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
42	NA	++	NA	+++	NA	+	NA	+
43	+++	+++	+++	+++	NA	+++	+++	+++
44	NA	+	NA	++	NA	+	NA	+
45	NA	+	NA	+	NA	+	NA	+
46	+++	NA	+++	NA	++	NA	+++	NA

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 6. 続き 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の生物活性

番号	Pa +bicarb 25	Pa + bicarb 6.25	Ab +bicarb 25	Ab +bicarb 6.25	Ef +bicarb 25	Ef + bicarb 6.25	S30 IC <sub>50</sub> (uM)	retic.IC <sub>50</sub> (uM)
1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
4	++	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+++	+
6	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
7	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
8	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
9	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
10	+	NA	+	NA	+++	NA	+++	+
11	+	NA	+	NA	+++	NA	++	+
12	+	NA	+	NA	+	NA	+	+
13	++	NA	++	NA	++	NA	+	+
14	++	NA	++	NA	++	NA	+	+
15	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
16	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
17	++	NA	++	NA	+++	NA	++	+
18	++	NA	++	NA	++	NA	+	+
19	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
20	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
21	++	NA	++	NA	+++	NA	+++	+
22	NA	+	NA	+	NA	+	++	+
23	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
24	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
25	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
26	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
27	NA	+	NA	+	NA	+++	+++	+
28	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
29	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
30	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
31	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
32	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
33	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
34	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

番号	Pa +bicarb 25	Pa + bicarb 6.25	Ab +bicarb 25	Ab +bicarb 6.25	Ef +bicarb 25	Ef + bicarb 6.25	S30 IC <sub>50</sub> (uM)	retic.IC <sub>50</sub> (uM)
35	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
36	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+++
37	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
38	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
39	NA	+	NA	+	NA	+	++	+
40	NA	+	NA	+	NA	++	+++	+
41	NA	+	NA	+	NA	+	+++	+
42	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
43	++	+	++	+	+++	+	+++	+
44	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
45	NA	+	NA	+	NA	+	+	+
46	++	NA	++	NA	++	NA	+++	+

10

## 【 0 3 3 9 】

20

前述の開示は、明確さ及び理解の目的で、図及び例によってある程度詳細に記載してきた。本発明は、種々の具体的かつ好ましい実施形態及び技術を参照して記載してきた。しかしながら、本発明の主旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正が行われ得ることを理解されたい。添付の特許請求の範囲の範囲内で変更及び修正を実施できることは当業者に明らかになるであろう。したがって、上の記載は、限定的ではなく、例示であることを意図するものであることを理解すべきである。したがって、本発明の範囲は、上記の説明を参照せずに決定されるべきではなく、代わりに、以下の添付のクレームとともにそのようなクレームが権利を与えられる同等物の全範囲を参照して決定されるべきである。

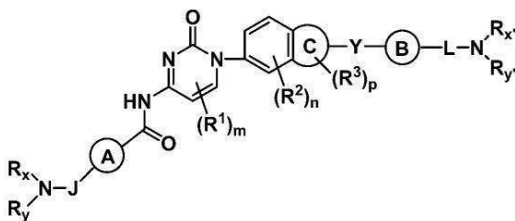
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

30

(項目 1)

式 I の化合物：

【化 1 3 6】



I

40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、環 A が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、八口、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>八口アルキル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、J が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンまたは C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキレンであり、これらのいずれ

50

かが、ハロ、OH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換され、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの最大2つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはC=Oで置き換えられ、

R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>；及びR<sub>y</sub>が、各々独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはアミノ保護基であり、

Yが、結合、またはOH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの最大2つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-8シクロアルキル)、NH(C=O)、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)(C=O)、または(C=O)によって置き換えられ、

10

環Bが、3~8員の単環式シクロアルキレン、3~8員の単環式ヘテロシクロアルキレン、6~12員の二環式シクロアルキレン、または6~12員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらの各々が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換され、

Lが、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの最大2つのメチレン単位が、独立して、O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)、またはN-(C<sub>1</sub>-6アルキル)で置き換えられてもよく、

20

環Cが、それが縮合したフェニル環とともに、8~12員の二環式アリーレンまたは8~12員の二環式ヘテロアリーレンを形成し、前記二環式ヘテロアリーレンが、独立して、N、O、またはSから選択される1~3個のヘテロ原子を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>が、各々独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロ、CN、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、オキソ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択され、

m、n、及びpが、各々独立して、0、1、2、または3である、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

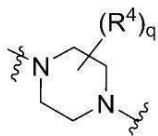
(項目2)

環Aが、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択される最大3個の置換基で任意選択的に置換された5~6員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、項目1に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目3)

環Aが、  
【化137】

40

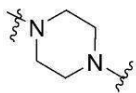


であり、各R<sup>4</sup>が、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、フェニル、OH、NH<sub>2</sub>、及びオキソからなる群から選択され、qが、0、1、または2である、項目1または2に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目4)

50

環 A が、  
【化 1 3 8】



である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5)

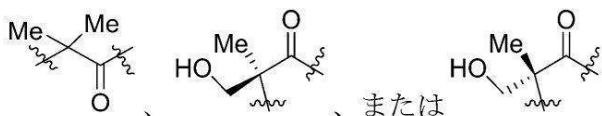
J が、ハロ、OH、または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、または C=O で置き換えられる、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 6)

J が、OH で任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位が、C=O で置き換えられる、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 7)

J が、  
【化 1 3 9】



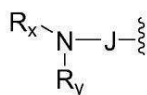
である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

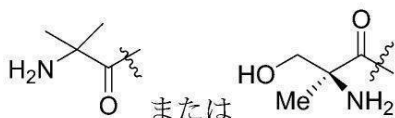
R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> が、H である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

【化 1 4 0】



が、  
【化 1 4 1】



である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくは

10

20

30

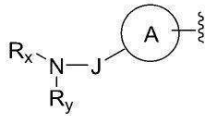
40

50

その立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

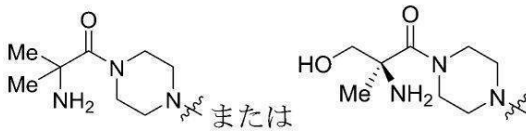
(項目 1 0)

【化 1 4 2】



が、

【化 1 4 3】

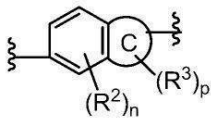


10

である、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

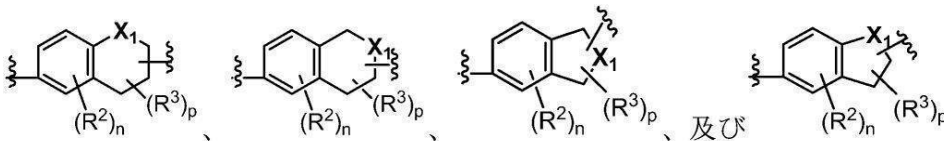
(項目 1 1)

【化 1 4 4】



が、

【化 1 4 5】

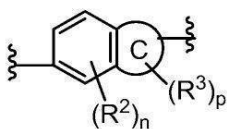


30

からなる群から選択され、式中、各 X<sub>1</sub> が、独立して、CH<sub>2</sub>、CH、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、及び NH から選択され、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、各々独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ハロ、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキルであり、n 及び p が、各々独立して、0、1、または 2 である、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 2)

【化 1 4 6】

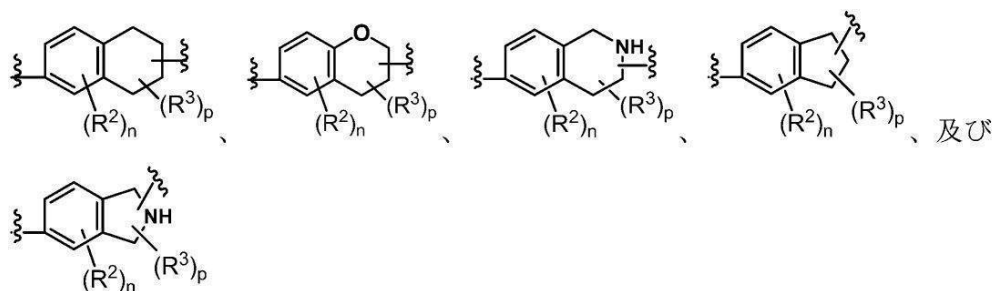


が、

40

50

## 【化 1 4 7】

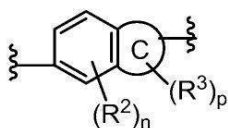


10

からなる群から選択される、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3)

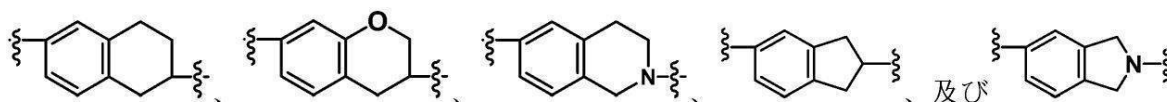
## 【化 1 4 8】



20

が、

## 【化 1 4 9】



からなる群から選択される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

(項目 1 4)

Y が、結合である、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 5)

Y が、OH、NH<sub>2</sub>、ハロ、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレンの 1 つのメチレン単位が、O、NH、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキレン - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル)、NH (C = O)、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) (C = O)、または (C = O) によって任意選択的に置き換えられる、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

(項目 1 6)

Y が、O、NH、NH - C<sub>1</sub> - 2 アルキレン、N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル)、N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル)、N (C<sub>1</sub> - 6 アルキレン - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル)、NH (C = O)、N (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) (C = O)、及び (C = O) からなる群から選択される、項目 1 5 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 7)

Y が、NH、N (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、NH - C<sub>1</sub> - 2 アルキレン、及び N (C<sub>1</sub> - 6 アルキレン - C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル) からなる群から選択される、項目 1 6 に記載の化合

50

物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 18)

Y が、-NH-、-NMe-、-NEt-、-NH-CH<sub>2</sub>-、及び -N(CH<sub>2</sub>-シクロプロピル)- からなる群から選択される、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

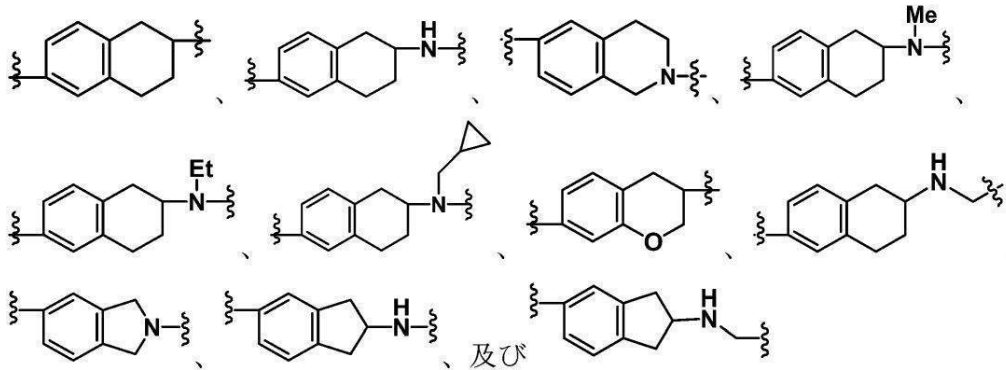
(項目 19)

【化 150】



が、

【化 151】



からなる群から選択される、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 20)

環 B が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル からなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員の単環式シクロアルキレンである、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 21)

環 B が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル からなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 ~ 6 員の単環式シクロアルキレンである、項目 20 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 22)

B が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル からなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 2 3)

環 B が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、 $C_N$ 、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、及び  $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 4 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、B が、最大 2 個の窒素原子を含有する、項目 2 2 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 2 4)

環 B が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、及び  $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員の二環式シクロアルキレンである、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

## (項目 2 5)

環 B が、6 ~ 10 員の縮合、スピロ、または架橋二環式シクロアルキレンである、項目 2 4 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 2 6)

環 B が、6 ~ 10 員の縮合二環式シクロアルキレンである、項目 2 5 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

## (項目 2 7)

環 B が、6 ~ 10 員の架橋二環式シクロアルキレンである、項目 2 5 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 2 8)

環 B が、6 ~ 10 員のスピロ二環式シクロアルキレンである、項目 2 5 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 2 9)

環 B が、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、及び  $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で任意選択的に置換された 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

## (項目 3 0)

環 B が、最大 3 個の窒素原子を含有する 6 ~ 9 員の縮合、スピロ、または架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 2 9 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 3 1)

環 B が、最大 2 個の窒素原子を含有する 6 ~ 9 員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 2 9 または 3 0 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

## (項目 3 2)

環 B が、最大 2 個の窒素原子を含有するスピロ二環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 2 9 または 3 0 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 3 3)

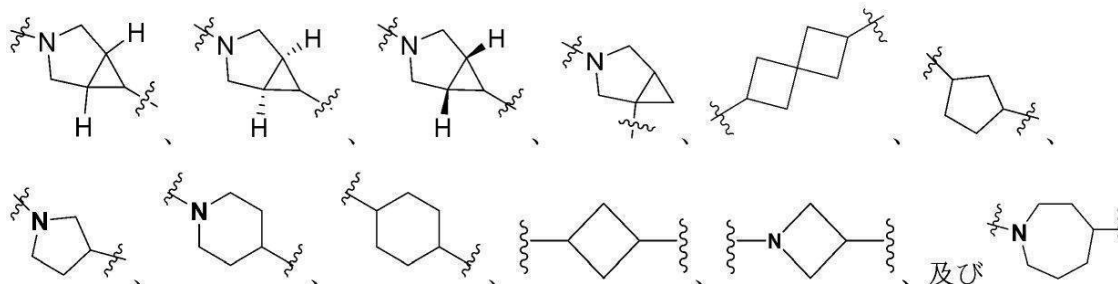
環 B が、最大 2 個の窒素原子を含有する架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、項目 2 9 または 3 0 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

(項目 3 4)

環 B が、

【化 1 5 2】



10

からなる群から選択される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 5)

L が、結合である、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 6)

L が、 $C_1 - C_6$  アルキレンであり、前記  $C_1 - C_6$  アルキレンの最大 2 つのメチレン単位が、任意選択的にかつ独立して、O、NH、(C=O)、NH(C=O)、N-( $C_1 - C_6$  アルキル)(C=O)、(C=NH)、NH(C=N)、または N-( $C_1 - C_6$  アルキル)で置き換えられる、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

(項目 3 7)

L が、 $C_1 - C_6$  アルキレンである、項目 3 6 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 8)

L が、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  である、項目 3 7 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

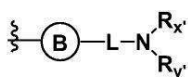
30

(項目 3 9)

$R_x$  及び  $R_y$  が、各々独立して、H、Boc、及びメトキシカルボニルからなる群から選択される、項目 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4 0)

【化 1 5 3】

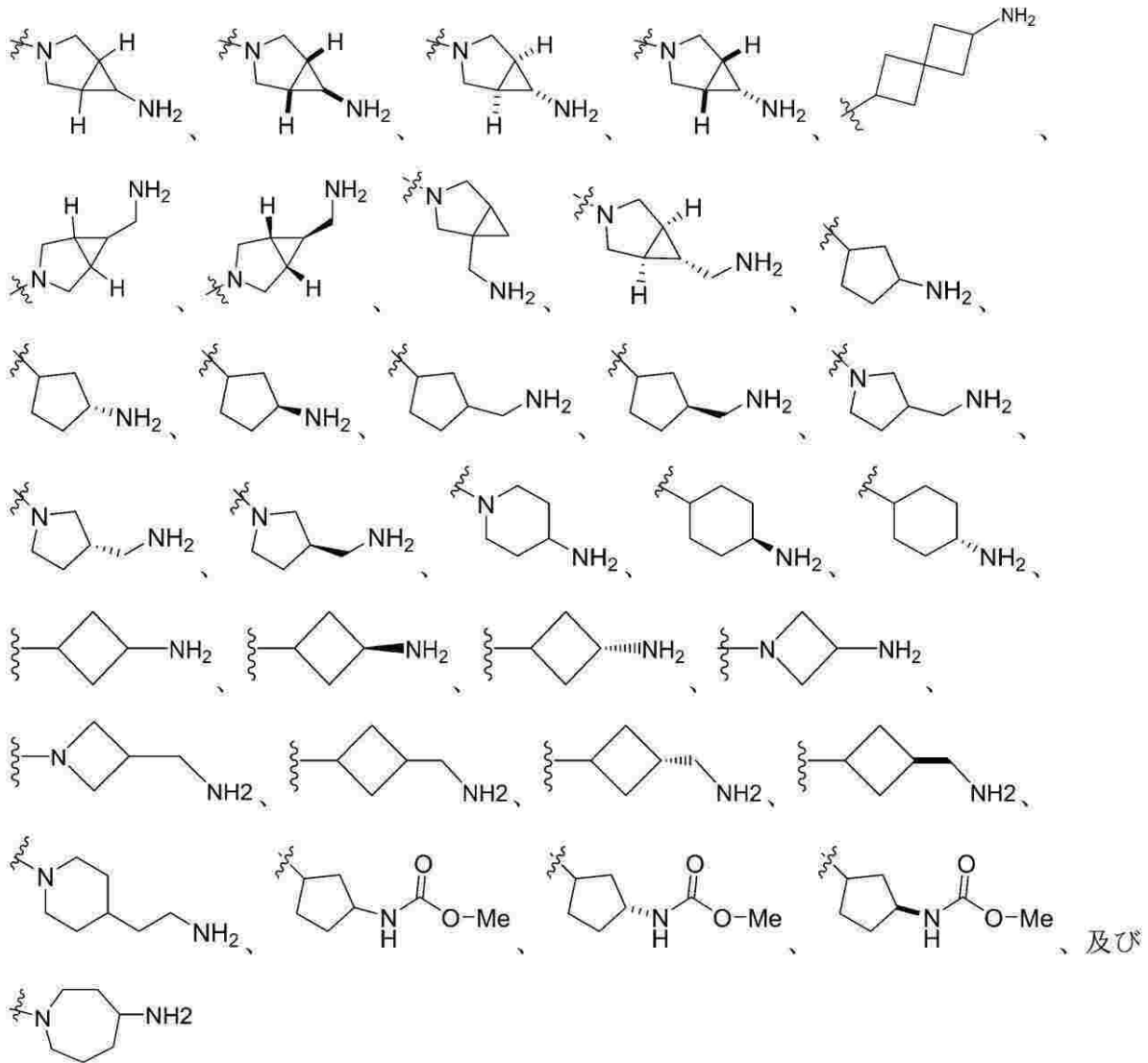


40

が、

50

## 【化 1 5 4】



10

20

30

からなる群から選択される、項目 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4 1)

$R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、オキソ、及び  $C_1 - C_6$  アルコキシからなる群から選択され、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  が、各々独立して、0、1、または 2 である、項目 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

(項目 4 2)

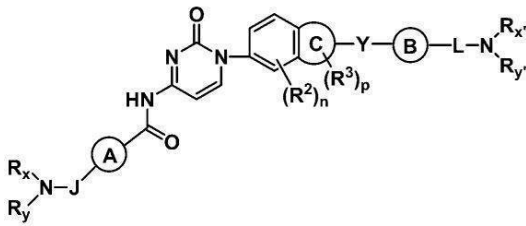
$R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^3$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロ、オキソ、または  $C_1 - C_6$  ハロアルキルであり、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  が、各々独立して、0 または 1 である、項目 4 1 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4 3)

式 I A の化合物：

50

## 【化 1 5 5】



I A

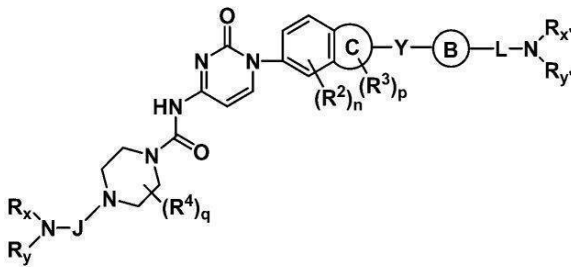
10

である、項目 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4 4)

式 I A - 1 の化合物：

## 【化 1 5 6】



I A - 1

20

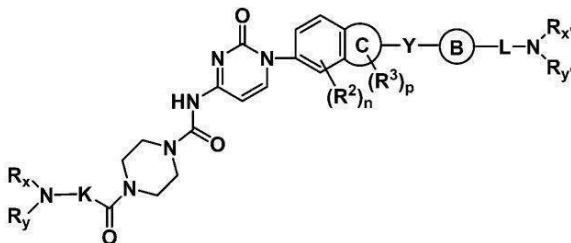
であり、式中、各  $R^4$  が、独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、OH、 $NH_2$ 、及びオキソからなる群から選択され、 $q$  が、0、1、2、または 3 である、項目 4 3 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

(項目 4 5)

式 I A - 2 の化合物：

## 【化 1 5 7】



I A - 2

40

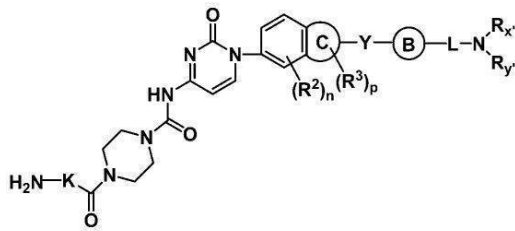
であり、式中、K が、ハロ、ヒドロキシル、または  $C_1 - C_6$  アルコキシ基で任意選択的に置換された  $C_1 - C_4$  アルキレンである、項目 4 4 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4 6)

式 I A - 3 の化合物：

50

## 【化 1 5 8】



I A - 3

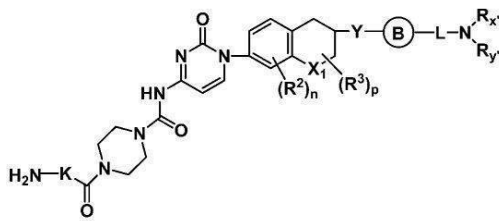
10

であり、式中、Kが、ヒドロキシルで任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンである、項目45に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

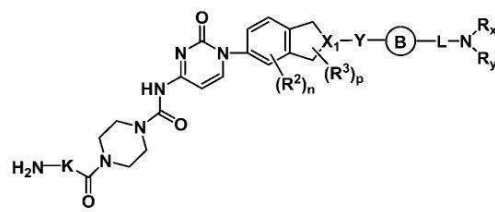
(項目47)

式I A - 4 aまたはI A - 4 bの化合物：

## 【化 1 5 9】



I A - 4 a



I A - 4 b

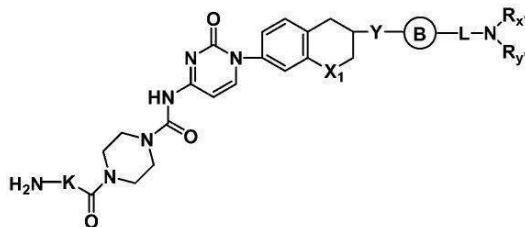
20

であり、式中、各X<sub>1</sub>が、独立して、CH<sub>2</sub>、CH、O、S、N、及びNHからなる群から選択される、項目46に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

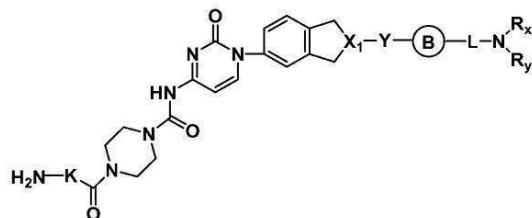
(項目48)

式I A - 5 aまたはI A - 5 bの化合物：

## 【化 1 6 0】



I A - 5 a



I A - 5 b

40

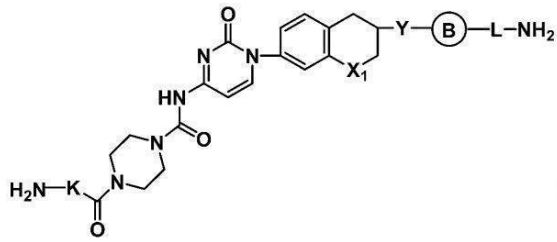
であり、式中、各X<sub>1</sub>が、独立して、CH<sub>2</sub>、CH、NH、N、及びOからなる群から選択される、項目47に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目49)

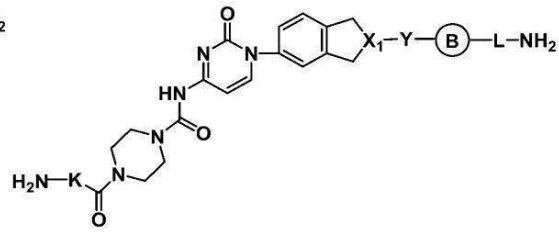
式I A - 6 aまたはI A - 6 bの化合物である、項目48に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【化 1 6 1】



I A - 6 a



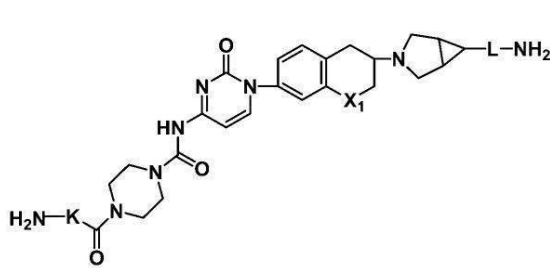
I A - 6 b.

10

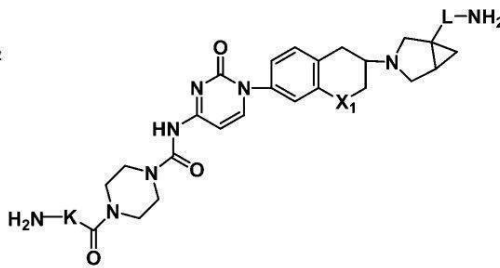
## (項目 5 0)

式 I A - 7 a、式 I A - 7 b、式 I A - 7 c、式 I A - 7 d、式 I A - 7 e、及び式 I A - 7 f、からなる群から選択される化合物であって、

## 【化 1 6 2】

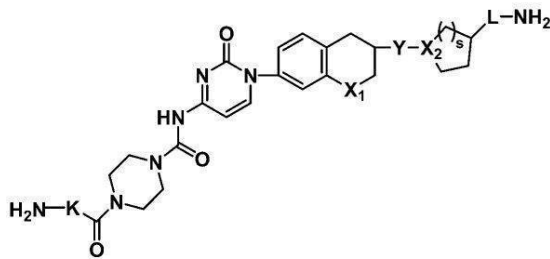


I A - 7 a

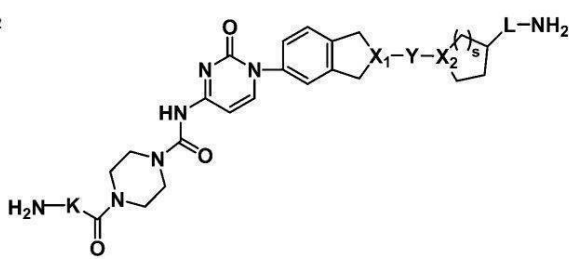


I A - 7 b

20

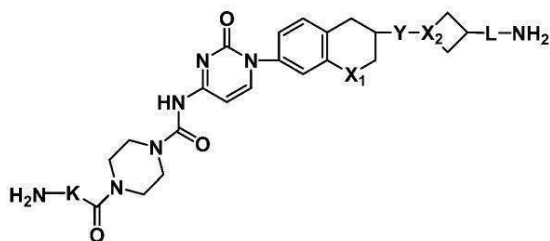


I A - 7 c

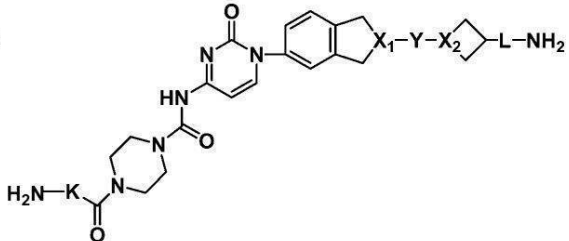


I A - 7 d

30



I A - 7 e



I A - 7 f

40

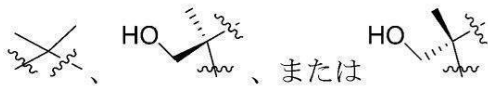
式中、各 X<sub>2</sub> が、独立して、C H または N であり、各 s が、独立して、1、2、または 3 である、項目 4 9 に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## (項目 5 1)

K が、

50

【化 1 6 3】



である、項目 4 5 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5 2)

Y が、結合、NH、NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) -、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、または N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン - C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル) である、項目 4 3 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

(項目 5 3)

L が、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンである、項目 4 3 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5 4)

表 1 に示す、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

(項目 5 5)

表 2 に示す、化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5 6)

項目 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

(項目 5 7)

細菌感染症の治療を必要とする患者における前記細菌感染症を治療する方法であって、項目 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 5 6 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

30

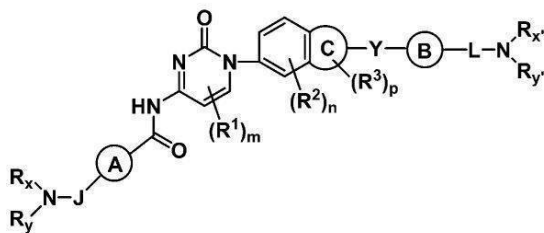
(項目 5 8)

前記細菌感染症が、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む細菌によって引き起こされる、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

式 I の化合物：

【化 1 6 4】



I

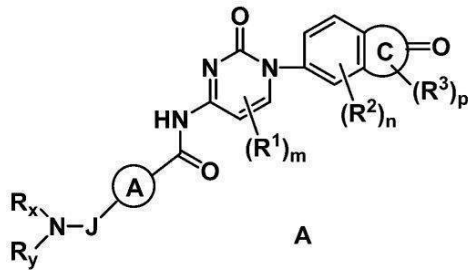
40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式 A の化合物：

50

【化 1 6 5】

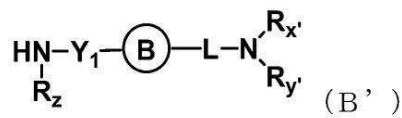


10

を、

式 B'

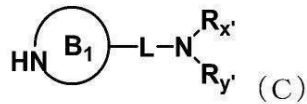
【化 1 6 6】



20

または式 C

【化 1 6 7】



の化合物と、還元的アミノ化条件下で混合して、式 I の化合物を得ることを含み、

式中、環 A、環 B、環 C、J、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、m、n、及び p が、項目 1 ~ 53 のいずれか 1 項で定義されるとおりであり、

30

環 B<sub>1</sub> が、3 ~ 8 員の単環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素、または 6 ~ 12 員の二環式ヘテロシクロアルキレンを含有する窒素であり、これらの各々が、任意選択的にかつ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、OH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及び C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大 3 個の置換基で置換され、

Y が、結合、または OH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、前記 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンの 1 つのメチレン単位が、NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル)、または N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル) によって任意選択的に置き換えられ、

40

Y<sub>1</sub> が、結合、または OH、NH<sub>2</sub>、CN、ハロ、もしくは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシで任意選択的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキレンであり、

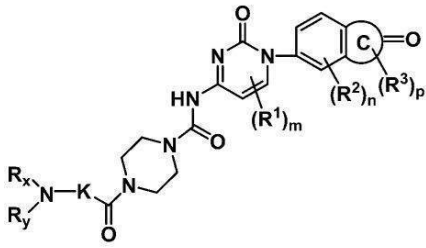
R<sub>z</sub> が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルである、前記プロセス。

(項目 60)

式 I D の化合物：

50

【化 1 6 8】

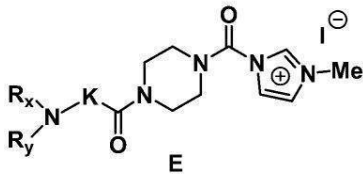


I D

10

またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、  
式 E の化合物を、

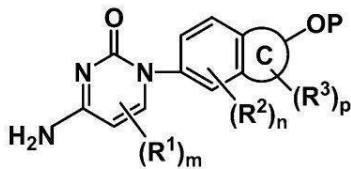
【化 1 6 9】



E

20

式 F の化合物とカップリングすることを含み、  
【化 1 7 0】



F

30

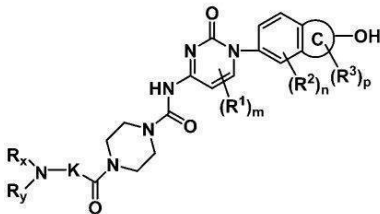
式中、環 C、K、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、m、n、及び p が、項目 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりであり、

P が、ヒドロキシル保護基である、前記プロセス。

(項目 6 1)

前記ヒドロキシル保護基を除去して、式 I E の化合物を得るステップをさらに含む、項目 6 0 に記載のプロセス。

【化 1 7 1】



I E

40

(項目 6 2)

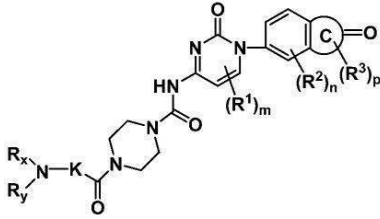
前記ヒドロキシル基を酸化して、式 I D の化合物を得るステップをさらに含む、項目 6 1 に記載のプロセス。

50

(項目 6 3)

式 I D の化合物：

【化 1 7 2】



I D

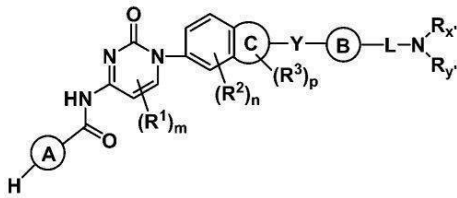
10

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、C、K、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、m、n、及びpが、項目 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 6 4)

式 I I の化合物：

【化 1 7 3】



I I

20

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環 A、環 B、環 C、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、m、n、及びpが、項目 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

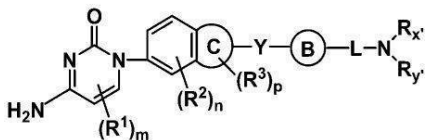
(項目 6 5)

前記化合物が、表 3 に示される化合物から選択される、項目 6 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 6 6)

式 I I I の化合物

【化 1 7 4】



I I I

40

またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環 B、環 C、L、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ 、m、n、及びpが、項目 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に定義されるとおりである、前記化合物、またはその単一立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

(項目 6 7)

前記化合物が、表 4 に示される化合物から選択される、項目 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 403/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/513(2006.01)  
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)

## F I

C 0 7 D 403/04  
 A 6 1 K 31/513  
 A 6 1 K 31/55  
 A 6 1 P 31/04

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 セバハー, ポール アール.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 9 4, サンディ, ヘイリー サークル 8 3 8 3

(72)発明者 ルーパー, ライアン イー.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 3, ソルト レーク シティ, イースト 1 8 ティーエイチ アベ  
 ニュー 8 9 6

(72)発明者 テスタ, チャールズ エー.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 5 4, ノース ソルト レーク, エス. パークビュー ドライブ 3 7 7

(72)発明者 トレスコ, ベンアイザック シー.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 9, ソルト レーク シティ, ヤーモ アベニュー 2 5 3 7

(72)発明者 ハウセナー, トラヴィス ジェイ.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 6, ソルト レーク シティ, サウス 9 0 0 イースト 3 5 3 2

(72)発明者 レディ, ハリプラサダ アール. カンナ

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 8 - 3 5 1 2, ソルト レーク シティ, ユニバーシティ ビレッ  
 ジ 1 3 1 8

(72)発明者 グラント, セス

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 8 8, ウエスト ジョーダン, ウエスト 9 2 4 0 サウス 3 0 5 1

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 0 1 3 7 8 9 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )