

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7425793号

(P7425793)

(45)発行日 令和6年1月31日(2024.1.31)

(24)登録日 令和6年1月23日(2024.1.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 13 (全87頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-523214(P2021-523214)

(86)(22)出願日 令和1年10月24日(2019.10.24)

(65)公表番号 特表2022-506059(P2022-506059
A)

(43)公表日 令和4年1月17日(2022.1.17)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/078991

(87)国際公開番号 WO2020/089025

(87)国際公開日 令和2年5月7日(2020.5.7)

審査請求日 令和4年9月26日(2022.9.26)

(31)優先権主張番号 18203192.2

(32)優先日 平成30年10月29日(2018.10.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツングドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュトラ
ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

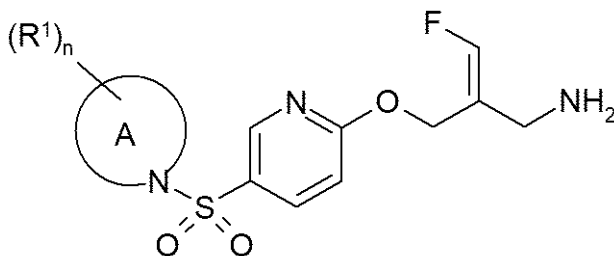
(54)【発明の名称】 ピリジニルスルホンアミド誘導体、医薬組成物およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその塩。

【化1】

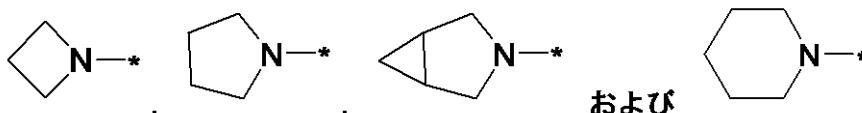


10

(式中、

環Aは、

【化2】



および

20

からなる群から選択され、

R^1 は、H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $-O-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-4}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-C(=O)-NH-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-$ (C_{1-3} -アルキル)、 $-N(C_{1-3}-アルキル)-C(=O)-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-N(C_{1-3}-アルキル)-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ (C_{1-4} -アルキル)、ヘテロシクリル、およびフェニル、からなる群から選択され、

10

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは $-O-$ (C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルからなる群から選択されており、OH基、オキソ基、 C_{1-3} -アルキル基、 $-C(=O)-CH_3$ 基、および $-C(=O)-$ シクロプロピル基、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、nが2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよく；

nは、1および2から選択される整数であり；

mは、0、1、および2から選択される整数であり；

ここで、上記のいずれの定義においても、他に特定されない限り、任意のアルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい)

20

【請求項2】

R^1 が、H、F、 $-OH$ 、 C_{1-2} -アルキル、 $-O-$ (C_{1-2} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-$ (C_{1-2} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ シクロプロピル、 $-C(=O)-NH-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-$ (C_{1-2} -アルキル)および $-$ ヘテロシクリル、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは $-O-$ (C_{1-2} -アルキル)基で置換されていてもよく；

30

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 C_{1-2} -アルキル、 $-C(=O)-CH_3$ 、および $-C(=O)-$ シクロプロピル、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、mは、0または1であり；

ここで、nが2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい、
請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項3】

R^1 が、H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-$ (CH_3)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ (C_{1-4} -アルキル)、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ シクロプロピル、 $-C(=O)-NH-$ テトラヒドロピラニル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-$ (C_{1-2} -アルキル)、および3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル、からなる群から選択され

40

ここで、各アルキル基は、1~3個のF原子、または1つのOHもしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、1つのOH基で置換されていてもよく；

ここで、mは、0または1であり；

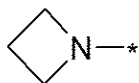
50

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なっていてもよく、第2の R^1 基は、 CH_3 および CF_3 からなる群から選択される、
請求項2に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項4】

環Aが、

【化3】



10

であり、

R^1 が、 H 、 F 、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $-O-(C_{1-3}$ -アルキル)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-C(=O)-N(C_{1-4}$ -アルキル)₂、およびヘテロシクリル、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数の F 原子で、または1つの OH もしくは $-O-(C_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニルおよびピペリジニルからなる群から選択されており、1つの C_{1-3} -アルキル、 $-C(=O)-CH_3$ 、または $-C(=O)-シクロプロピル$ 基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なっていてもよく、第2の R^1 基は CH_3 であり；

20

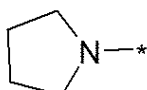
n が、1および2から選択される整数である、

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項5】

環Aが、

【化4】



30

であり、

R^1 が、 H 、 F 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-2}$ -アルキル)、 $-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-4}$ -アルキル)₂、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-3}$ -アルキル)、および $-N(C_{1-3}$ -アルキル)- $C(=O)-(C_{1-4}$ -アルキル)、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数の F 原子で、または1つの OH もしくは $-O-(C_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルからなる群から選択されており、1つの CH_3 基で置換されていてもよく；

40

n が、1であり；

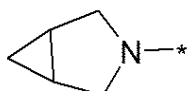
m が、0および1から選択される整数である、

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項6】

環Aが、

【化5】



50

であり、

R^1 が、 H 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-3}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-3}-アルキル)$ 、および $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルからなる群から選択されており、1つの CH_3 基で置換されていてもよく；

n が、1であり；

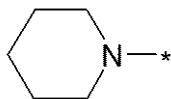
m が、0および1から選択される整数であり；

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項7】

環Aが、

【化6】



であり、

R^1 が、 H 、 $-OH$ 、 $C_{1-2}-アルキル$ 、 $-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-2}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-NH-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ 、およびヘテロシクリル、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 $C_{1-2}-アルキル$ 、および $-C(=O)-CH_3$ 、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよく；

n が、1および2から選択される整数であり；

m が、0および1から選択される整数である、

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項8】

R^1 が、 H 、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-3}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-NH-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-CH_3$ および $-ヘテロシクリル$ 、からなる群から選択され、

ここで、各アルキル基は、1～3個のF原子、または1つのOHもしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 CH_3 、および $-C(=O)-CH_3$ からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

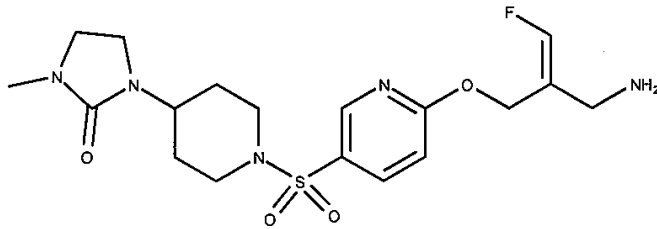
50

ここで、 m は、0 または 1 であり；

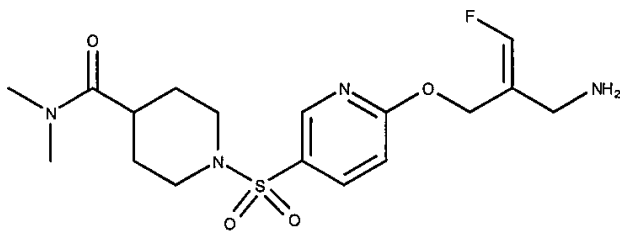
ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよく、第2の R^1 基は、 CH_3 および CF_3 からなる群から選択される、
請求項7に記載の式(I)の化合物またはその塩。

【請求項9】

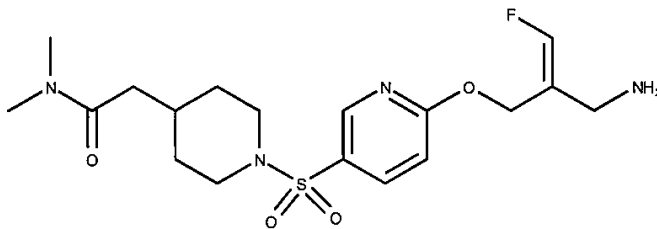
【化7-1】



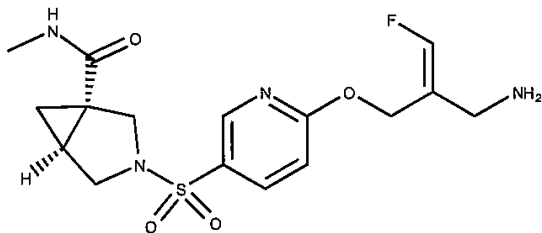
10



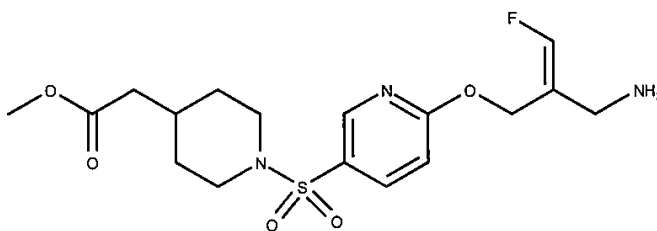
20



30

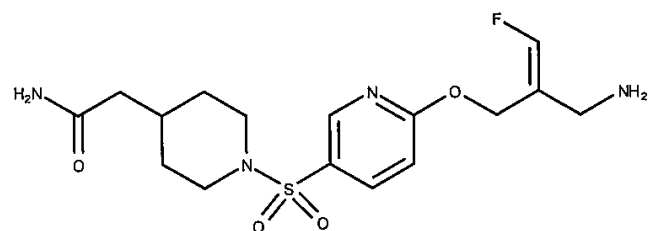
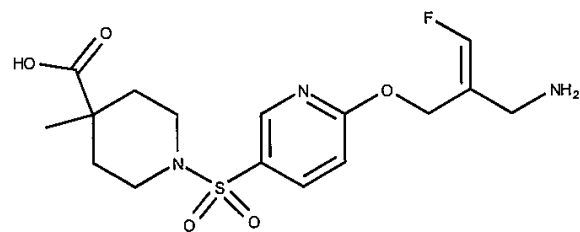
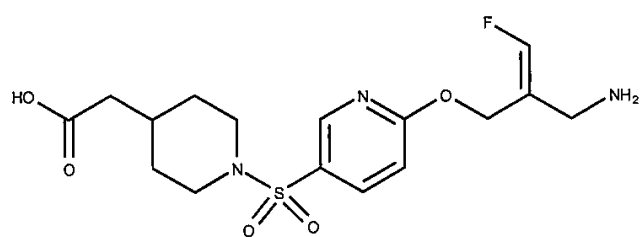
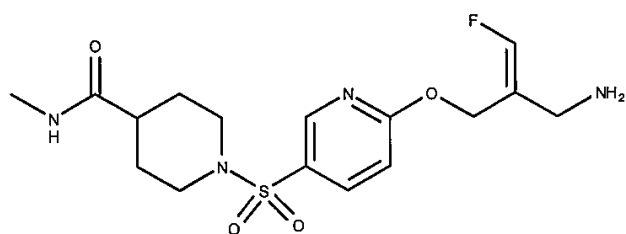
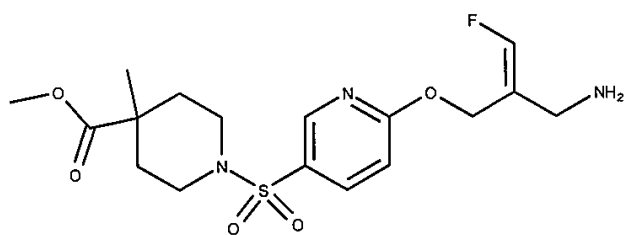


40



50

【化 7 - 2】



10

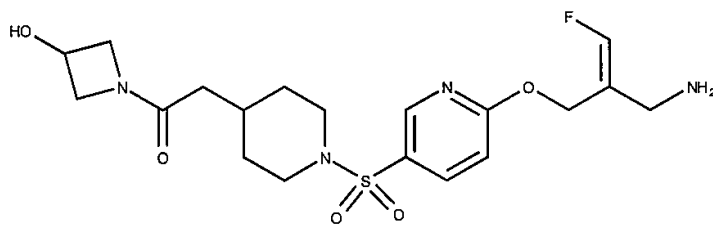
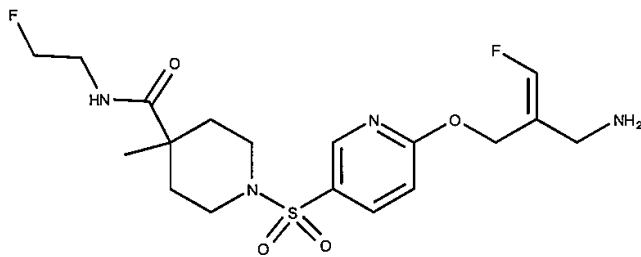
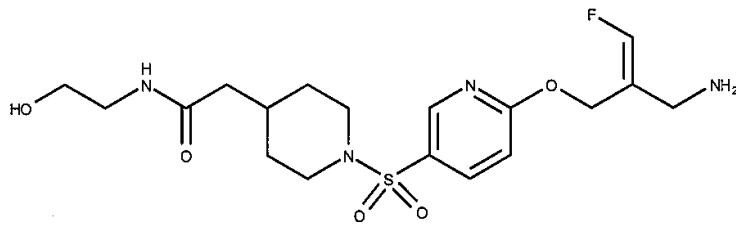
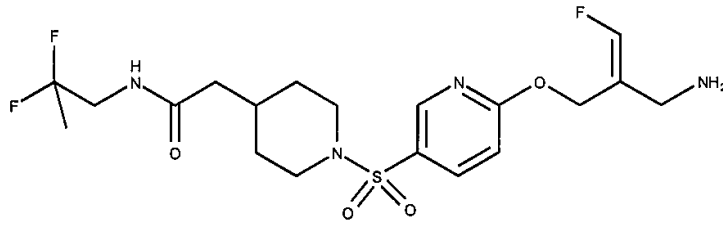
20

30

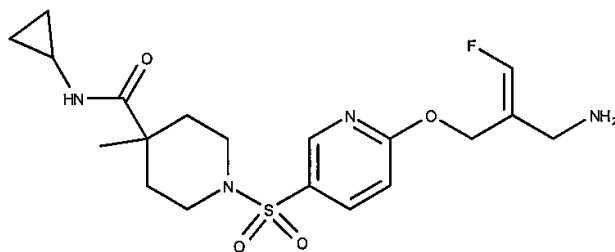
40

50

【化 7 - 3】



および



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 1 0】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

がん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、または脳卒中中の処置に使用するための、請求項 1 ～ 9 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を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 9 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を含み、

1つまたは複数の不活性担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～9のいずれか1項に記載の1つもしくは複数の化合物またはその薬学的に許容される塩、および1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しい化合物、特にピリジニルスルホンアミド誘導体、そのような化合物を調製するためのプロセス、AOC3の阻害剤としてのそれらの使用、特にAOC3の阻害によって媒介される疾患および状態におけるそれらの治療的使用のための方法、ならびにそれらを含む医薬組成物、に関する。

【背景技術】

【0002】

AOC3（アミノオキシダーゼ、銅含有3；血管接着タンパク質1）の酵素活性は、慢性肝疾患患者の血漿中のモノアミノオキシダーゼ活性として1967年にすでに記載されている（Gressner, A. M. et al., 1982, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20: 509-514; McEwen, C. M., Jr. et al., 1967, J. Lab Clin. Med. 70: 36-47）。AOC3は、ヒトゲノム中に以下の2つの密接に相同な遺伝子を有する：ジアミノオキシダーゼに対応するAOC1（Chassande, O. et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 14484-14489）、およびAOC2、すなわち網膜において特異的発現を有するSSAO（Imamura, Y. et al., 1997, Genomics 40: 277-283）。AOC4は、内部終止コドンによりヒトにおける機能遺伝子産物に至らない配列である（Schwelberger, H. G., 2007, J. Neural Transm. 114: 757-762）。

【0003】

この酵素は、酸化2, 4, 5-トリヒドロキシーフェニルアラニンキノン（TPQ）および銅イオンを活性側に含有する。この特徴的触媒中心は、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ（SSAO、銅含有アミン：酸素オキシドーレダクターゼ（脱アミノ化する））を分類し：E1型膜タンパク質は、いくつかの他のジアミノおよびリシルオキシダーゼと一緒に銅含有アミノオキシダーゼのファミリーに属する。しかしながら、後者の酵素は、ジアミンに対するそれらの選好性およびセミカルバジド阻害に対する低い感受性においてAOC3と区別することができる（Dunkel, P. et al., 2008, Curr. Med. Chem. 15: 1827-1839）。他方では、モノアミノオキシダーゼは、モノアミノオキシダーゼA（MAO-A）およびモノアミノオキシダーゼB（MAO-B）のように、それらの反応性中心においてフラビンアデニンジヌクレオチド（FAD）補助因子を含有しており、そのため、異なる反応スキームを伴う。

【0004】

AOC3は、第1級脂肪族および芳香族アミンの酸化的脱アミノ化のための2ステップ反応機序を触媒する。第1の反応において、第1級アミンは、TPQカルボニル基とともにシッフ塩基を形成する。α位の炭素からアミノ基にプロトンが引き抜かれた後、加水分解が起こり、活性部位にアルデヒドおよびアミノキノール型のTPQが形成される。酸素の存在下で、アミノキノール型のTPQは酸化および加水分解され、銅イオンの助けを借りてアンモニアおよび過酸化物の形成下でTPQを再生する（Mure, M. et al., 2002, Biochemistry 41: 9269-9278）。酸化の産物が心血管病理に関連付けられている生理学的アミンのメチルアミン、ドーパミンまたはアミノアセトンのような、AOC3のいくつかの基質が記載されている（Yu, P. H. et al., 1993, Diabetes 42: 594-603）。合成アミンは、ベンジルアミン誘導体（Yraola, F. et al., 2006, J. Med. Chem. 49: 6197-6208）、C-ナフタレン-1-メチルアミン（Marti, L. et al., 2004, J. Med. Chem. 47: 4865-4874）またはルシフェリン誘導体（Valley, M. P. et al., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246）のように、AOC3によるそれらの代謝回転について最適化さ

れてきた。後者の基質は、血漿、組織におけるAOC3活性の感受性検出のために、または酵素の生化学的特徴付けのために使用することができる。

高いAOC3活性の病態生理学的条件下で、アルデヒド産物は高反応性であり、高度グリコシル化最終生成物に至り (Mathys, K. C. et al., 2002, Biochem. Biophys. Res. Commun. 297: 863-869)、これらは糖尿病関連炎症性機序のマーカーおよびドライバーとみなされている。

さらに、副生物過酸化水素は、炎症のメッセンジャーとして組織によって感知される。この反応生成物は内皮を活性化することができ、白血球の活性化を促進している。

【0005】

膜結合基質としてのSiglec-10の結合および修飾は、どのように酵素反応が活性化内皮を通る白血球遊走を引き起こすことができるかの機制的理解を提供する。AOC3へのSiglec-10の結合は、いくつかの接着アッセイで示されており、過酸化水素産生の増加をもたらした (Kivi, E. et al., 2009, Blood 114: 5385-5392)。Siglec-10を介して二量体の細胞外AOC3に活性化白血球が結合することにより、活性化内皮への一過性の会合が発生する。したがって、白血球のローリング速度は低減し、これによって、炎症組織の間質へ白血球の遊走が増加する。さらに、AOC3の表面上の保存されたRGDモチーフにより、その接着的役割について立証されており：この配列の欠失により、おそらくインテグリン β 1結合活性の欠如を介して (Aspinall, A. I. et al., 2010, Hepatology 51: 2030-2039) 白血球の動員が減少した (Salmi, M. et al., 2000, Circ. Res. 86: 1245-1251)。

この発見は、白血球およびリンパ球の、リンパ器官および脂肪組織中への (Bour, S. et al., 2009, Am. J. Pathol. 174: 1075-1083) 遊走能の低下をもたらす、AOC3ノックアウトマウスの表現型と相関している (Stolen, C. M. et al., 2005, Immunity. 22: 105-115)。

【0006】

AOC3活性は、大部分の組織において見出すことができ、内皮細胞、平滑筋細胞および脂肪細胞において主に発現する (Boomsma, F. et al., 2000, Comp Biochem. Physiol C. Toxicol. Pharmacol. 126: 69-78; O'Sullivan, J. et al., 2004, Neurotoxicology 25: 303-315)。ヒトにおいて、マウスとは対照的に、AOC3活性は、肝臓類洞内皮細胞において構成的であり (McNab, G. et al., 1996, Gastroenterology 110: 522-528)、mRNA発現は、この組織において炎症状態下で、さらに上方調節される (Lalor, P. F. et al., 2002, Immunol. Cell Biol. 80: 52-64); Bonder, C. S. et al., 2005, Immunity. 23: 153-163)。AOC3は、膜タンパク質として存在するだけでなく、おそらくメタロプロテアーゼ媒介脱落プロセスによる可溶性血漿活性として見出すこともできる (Abella, A. et al., 2004, Diabetologia 47: 429-438); Boomsma, F. et al., 2005, Diabetologia 48: 1002-1007; Stolen, C. M. et al., 2004, Circ. Res. 95: 50-57)。可溶性AOC3のレベルの上昇が、糖尿病 (Li, H. Y. et al., 2009, Clin. Chim. Acta 404: 149-153)、肥満 (Meszaros, Z. et al., 1999, Metabolism 48: 113-117; Weiss, H. G. et al., 2003, Metabolism 52: 688-692)、うっ血性心不全 (Boomsma, F. et al., 1997, Cardiovasc. Res. 33: 387-391)、出血性脳卒中 (Hernandez-Guillamon, M. et al., 2012, Cerebrovasc. Dis. 33, 55-63)、末期腎疾患 (Kurkijarvi, R. et al., 2001, Eur. J. Immunol. 31: 2876-2884)、および炎症性肝臓疾患 (Kurkijarvi, R. et al., 1998, J. Immunol. 161: 1549-1557)、において観察されている。後者について、AOC3血漿活性のレベルは、肝臓線維症と相関しており、NAFLDを有する患者における予測因子として働く (Weston, C. J. et al., 2011, J. Neural Transm. 118: 1055-1064)。硬変肝臓の移植後、高いAOC3血漿レベルは正常値に戻り、このことは、肝臓がこの生理学的条件病態下での血漿AOC3活性の主要な供給源であることを立証している (Boomsma, F. et al., 2003, Biochim. Biophys. Acta 1647: 48-54)。

【0007】

過酸化物質生成および活性化内皮への白血球の動員による炎症の活性化における AOC3 の役割により、AOC3 は、いくつかの疾患における炎症性構成成分の処置のための魅力的な標的になっている。したがって、さまざまな小分子化合物および抗体が、さまざまな疾患の動物モデルにおいて試験されている。それらの中で、AOC3 の阻害は、メラノーマおよびリンパ腫がん (Marttila-Ichihara, F. et al., 2010, J. Immunol. 184: 3164-3173)、急性および慢性の関節 (Tabi, T. et al., 2013, J. Neural Transm. 120: 963-967)、または肺 (Foot, J. S. et al., 2013, J. Pharmacol. Exp. Ther. 347: 365-374, Schilter, H. C. et al., 2015, Resp. Res. 16:42) の炎症、糖尿病黄斑浮腫 (Inoue, T. et al., 2013, Bioorg. Med. Chem. 21: 1219-1233)、腎臓線維症 (Wong, M. et al., 2014, Am. J. Physiol Renal Physiol 307: F908-F916)、肝臓同種移植片拒絶 (Martelius, T. et al., 2004, Am. J. Pathol. 165: 1993-2001) および非アルコール性肝臓疾患のモデルにおいて、有益な効果を示した。

強力かつ良好な耐容性を示す AOC3 阻害剤の開発は、そのため、それぞれのヒト疾患の処置に有益である。

【0008】

アミノオキシダーゼ、銅含有 2 (AOC2) 酵素は、セミカルバジドの阻害に対し感受性のホモ二量体アミノオキシダーゼのファミリーメンバーである。ヒト酵素は、そのアミノ酸の 65% を最も近いホモログ AOC3 と共有している (Zhang et al., 2003, Gene 318: 45-53)。長い方のバージョンの sv1 の組換え過剰発現は、細胞表面の発現および酵素活性のエビデンスを提供するが、短い方のバージョンの sv2 は、HEK293 インビトロ発現システムにおいて細胞質のままである。AOC2 および AOC3 は、活性部位の構造の違いにより異なる基質プロファイルを呈する：AOC2 は、AOC3 酵素活性と比較して、2-フェニルエチルアミンおよびトリプタミンに対し非常に優勢であり、メチルアミンまたはベンジルアミンの代謝回転に対して低い活性を示す。それにもかかわらず、両酵素は、基質選択性を保持して酵素活性中心を再構成するヘテロ二量体を形成することができる。AOC2 mRNA の発現分析は、肺、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、および末梢血リンパ球における AOC2 遺伝子の 2 つのスプライスバリエーション sv1 および sv2 の幅広い発現を示している (Kaitaniemi et al., 2009, Cellular and Molecular Life 66: 2743-2757)。AOC2 酵素組織活性によると、AOC2 様活性が高い唯一のヒト組織は網膜であり、免疫組織学的研究により示されているように、発現は網膜毛細血管に関連している。マウスでは、AOC2 の最も高い mRNA 発現がマウス網膜にも見られるが、mRNA およびタンパク質発現のシグナルは主に網膜神経節細胞層に見られる。ラットでは、AOC2 遺伝子のゲノム配列はエクソン 1 領域に終止コドンを含み、このことにより、ペプチドの長さがマウスおよびヒトの AOC2 タンパク質の 17% に定義され、非機能タンパク質が生じる (Zhang et al., 2003, Gene 318: 45-53)。

【0009】

酵素機能および発現の局在化により、AOC2 の生理学的機能は、例えば、神経血管、網膜の炎症および免疫細胞の動員に関連すると説明されている (Matsuda et al., 2017, Invest Ophthalmol Vis Sci. 58 (7): 3254-3261, Noda et al., 2008, FASEB J. 4: 1094-103)、AOC3 ホモログを想起させることができる。AOC2 の薬理学的阻害または遺伝的欠損に関するデータはこれまでは入手できず、したがって網膜血管炎症への AOC2 の寄与を推定することは困難である。

それにもかかわらず、AOC3 阻害剤と比較して、AOC2 と AOC3 の組合せ阻害は、特に眼疾患の処置において、ヒトにおける抗炎症作用を高める場合がある。

【0010】

AOC3 阻害剤は当技術分野で知られており、例えば、WO2013/163675、WO2018/027892、WO2018/148856、および WO2018/149226 に開示されている化合物である。本発明のピリジニルスルホンアミド誘導体は、いくつかの利点、例として、効力の増強、選択性の改善、血漿タンパク結合の減少、CYP (シトクロム P450) 酵素プロファイルの改善、および高い代謝安定性、高い化学的

10

20

30

40

50

安定性、組織分布の改善、例えば、脳への曝露の減少、副作用プロファイルおよび／または忍容性の改善、結果として毒性の低下、有害事象または望ましくない副作用を引き起こすリスクの低下、および溶解度の向上、を提供し得る。

【0011】

本発明のピリジニルスルホンアミドは、ヒトAOC2の阻害の増加を呈する。

本発明のピリジニルスルホンアミド誘導体は、AOC1に対し選択性の増加を呈する。AOC1の発現および酵素活性は、主に腸、胎盤、および腎臓で見られる。この酵素は、栄養に由来する第一級アミンの酸化を触媒し、ヒスタミン、プトレシン、トリプタミン、およびカダベリンの心臓代謝作用から個体を保護する。AOC1の阻害は、摂取したヒスタミンに対する耐性の低下につながる可能性があり、血漿および組織のヒスタミンレベルの上昇をもたらし、有害事象、または望ましくない副作用、例として、動脈圧の低下および心拍数の上昇による補償、頻脈、頭痛、紅潮、蕁麻疹、掻痒、気管支痙攣、および心停止を引き起こす可能性がある（Maintz L. and Novak N. 2007, Am. J. Clin. Nutr. 85: 1185-96）。ヒスタミン摂取と組み合わせたAOC1阻害の結果は、ブタを用いた実験で実証されている：実験条件下においてAOC1阻害剤アミノグアニジン（100mg/kg）の適用およびヒスタミン（2mg/kg）の強制経口投与後、動物は、血圧の低下、心拍数の増加、紅潮、嘔吐、および死亡（15匹の動物のうち3匹）を伴うヒスタミン血中レベルの上昇を経験した（Sattler J. 1988, Agents and Actions, 23: 361-365）。ヒトにおけるヒスタミン不耐性は、AOC1のプロモーター領域の変異と関連しており、この変異によって、mRNA発現および血漿AOC1活性の低下が生じた（Maintz et al. 2011, Allergy 66: 893-902）。

【0012】

本発明のピリジニルスルホンアミド誘導体は、MAO-Aに対し選択性の増加を呈する。このフラビン酵素は、神経伝達物質であるドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリン、およびセロトニンなどの第一級アミンの酸化を触媒する。この機能に基づいて、MAO-Aは脳機能の重要な調節因子であると考えられており、MAOの低活性といくつかの行動障害および神経障害との間に関連がある（Shih, J. C. et al. 1999, Annu. Rev. Neurosci. 22: 197-217; Frazzetto G. et al. 2007, PLoS ONE 5: e486）。さらに、MAO-Aは心血管障害の病因において重要な役割を果たす（Gupta V et al, 2015, J. of Neurochemistry, 134: 21-38）。MAO-Aは生理学的にチラミンを代謝し、その結果、病理学的に高レベルのチラミンからヒトを保護する。MAO-Aの阻害は、チラミンを多く含む食品および飲料を摂取すると高血圧の危機につながる可能性がある（Sathyanarayana Rao, T. S. 2009, Indian J. of Psychiatry, 51: 65-66）。

【発明の概要】

【0013】

本発明の目的

本発明の目的は、AOC2およびAOC3に関して活性である新しい化合物、特に新しいピリジニルスルホンアミド誘導体を提供することである。

本発明のさらなる目的は、インビトロおよび／またはインビボでAOC2およびAOC3に対して阻害効果を有し、医薬として使用するのに好適な薬理学的特性および薬物動態特性を有する新しい化合物、特に新しいピリジニルスルホンアミド誘導体を提供することである。

本発明のさらなる目的は、特に、種々の疾患、例えば、がん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、および脳卒中、特に出血性脳卒中の処置のために、有効な二重AOC2およびAOC3阻害剤を提供することである。

本発明の別の目的は、代謝障害、例として、がん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、および脳卒中、特に出血性脳卒中の処置のために、有効な二重AOC2およびAOC3阻害剤を提供することである。

本発明のさらなる目的は、患者におけるAOC2およびAOC3を阻害することによって媒介される疾患または状態を処置する方法を提供することである。

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

本発明のさらなる目的は、本発明による少なくとも1つの化合物と、1つまたは複数の追加の治療剤との組合せを提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物、特にピリジニルスルホンアミド誘導体を合成するための方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、新しい化合物の合成のための方法に好適な出発化合物および／または中間化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、上記および以下の説明、ならびに例によって当業者に明らかになる。

【0014】

発明の目的

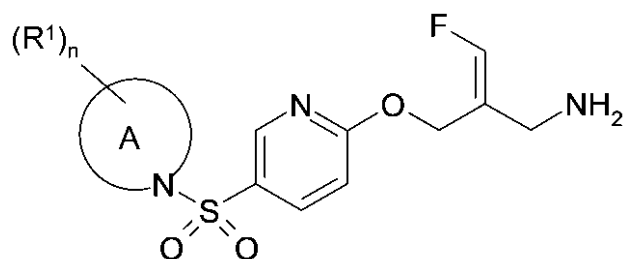
本発明の範囲内において、ここで、驚くべきことに、以下に記載される一般式（I）の新しい化合物は、AOC2およびAOC3に関して阻害活性を呈することが見出された。

本発明の別の態様によれば、以下に記載される一般式（I）の新しい化合物は、AOC2およびAOC3に関して阻害活性を示すことが見出された。

【0015】

第1の態様において、本発明は、一般式（I）

【化1】



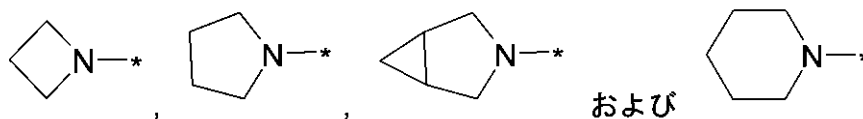
(I)

(式中、

環Aは、

【0016】

【化2】



からなる群A-G1から選択され、

R^1 は、H、F、Cl、Br、CN、 $-OH$ 、 C_{1-4} -アルキル、 $-O-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-4}-アルキル)_2$ 、 $-C(=O)-NH-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-C(=O)-NH-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-3}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-3}-アルキル)-C(=O)-(C_{1-4}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-3}-アルキル)-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ -アルキル)、ヘテロシクリル、およびフェニルからなる群から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは $-O-(C_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、テト

ラヒドロピラニル、モルホリニルからなる群から選択されており、OH基、オキソ基、 C_{1-3} -アルキル基、 $-C(=O)-CH_3$ 基、および $-C(=O)-シクロプロピル$ 基、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよく；

n は、1および2から選択される整数であり；

m は、0、1、および2から選択される整数であり；

ここで、上記のいずれの定義においても、他に特定されない限り、任意のアルキル基またはサブ基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい)

の化合物、

その互変異性体もしくは立体異性体、

またはその塩、

またはその溶媒和物もしくは水和物、を提供する。

【0017】

さらなる一態様では、本発明は、一般式(I)の化合物を調製するためのプロセス、およびこれらのプロセスにおける新しい中間化合物に関する。

本発明のさらなる態様は、本発明による一般式(I)の化合物の塩、特にその薬学的に許容される塩に関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式(I)の1つもしくは複数の化合物、または本発明による1つもしくは複数のその薬学的に許容される塩を含み、1つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい医薬組成物に関する。

さらなる一態様では、本発明は、処置を必要としている患者におけるAOC3の活性を阻害することによって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法に関する。

【0018】

本発明の別の態様によれば、処置を必要としている患者におけるがん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、または脳卒中を処置する方法であって、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の別の態様によれば、上記または以下に記載の治療方法のための医薬を製造するための、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

本発明の別の態様によれば、上記または以下に記載する治療方法において使用するための、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

さらなる一態様では、本発明は、患者におけるAOC3の阻害によって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要としている患者に、治療有効量の一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法に関する。

さらなる一態様では、本発明は、AOC3の阻害によって媒介される疾患または状態を処置または予防するために、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することに関する。

さらなる一態様では、本発明は、一般式(I)による化合物またはその薬学的に許容される塩、および1つもしくは複数の追加の治療剤を含み、1つもしくは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物に関する。

本発明の他の態様は、先におよび以下に記載の明細書および実験部から、当業者に明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0019】

特に明記しない限り、基、残基、および置換基、特にA、 R^1 および R^2 は、上記および以下のように定義する。残基、置換基、または基が、例えば R^2 のように、化合物中に数回

10

20

30

40

50

出現する場合、それらは同じかまたは異なる意味を有してもよい。本発明による化合物の個々の基および置換基のいくつかの好ましい意味を、以下に記載する。これらの定義は、どれもそれぞれ互いに組み合わせてもよい。

【0020】

A :

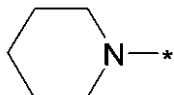
A - G 1 :

環 A は、好ましくは、上記で定義された群 A - G 1 から選択される。

A - G 2 :

別の実施形態では、環 A は、

【化 3】



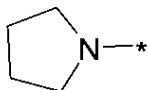
10

からなる群 A - G 2 から選択される。

A - G 3 :

別の実施形態では、環 A は、

【化 4】



20

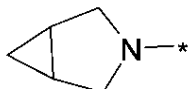
からなる群 A - G 3 から選択される。

【0021】

A - G 4 :

別の実施形態では、環 A は、

【化 5】



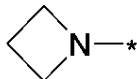
30

からなる群 A - G 4 から選択される。

A - G 5 :

別の実施形態では、環 A は、

【化 6】



40

からなる群 A - G 5 から選択される。

R¹ :

R¹ - G 1 :

R¹基は、好ましくは、上で定義された群 R¹ - G 1 から選択される。

【0022】

R¹ - G 1 a :

一実施形態では、R¹基は、H、F、-OH、C₁₋₂-アルキル、-O-(C₁₋₂-アルキル)、-(CH₂)_m-COOH、-(CH₂)_m-C(=O)-O-(C₁₋₂-アルキル)、-(CH₂)_m-C(=O)-ヘテロシクリル、-(CH₂)_m-C(=O)-NH₂、-(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C₁₋₄-アルキル)、-(CH₂)_m-C(=O)-N(C₁₋₂-アルキル)₂、-C(=O)-NH-シクロプロピル、-C(=O)-NH-

50

ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ およびヘテロシクリルからなる群 R^1-G1a から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1つもしくは複数の F 原子で、または1つの OH もしくは $-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 $C_{1-2}-アルキル$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、および $-C(=O)-シクロプロピル$ 、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、mは、0または1であり；

ここで、nが2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

10

【0023】

R^1-G1b ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(CH_3)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-NH-テトラヒドロピラニル$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ 、および3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルからなる群 R^1-G1b から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個の F 原子、または1つの OH もしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

20

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、1つの OH 基で置換されていてもよく；

ここで、mは、0または1であり；

ここで、nが2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

【0024】

R^1-G1c ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(CH_3)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ 、および3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルからなる群 R^1-G1c から選択され、

30

ここで、mは、0または1であり；

ここで、nが2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

nが2である場合、 R^1-G1 、 R^1-G1a 、 R^1-G1b 、または R^1-G1c の第2の R^1 基は、好ましくは、 CH_3 および CF_3 からなる群から選択される。

【0025】

R^1-G2 ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、 $-OH$ 、 $C_{1-2}-アルキル$ 、 $-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-シクロプロピル$ 、 $-C(=O)-NH-ヘテロシクリル$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ およびヘテロシクリルからなる群 R^1-G2 から選択され、

40

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個の F 原子、または1つの OH もしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 $C_{1-2}-アルキル$ 、および $-C(=O)-CH_3$ 、からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で

50

置換されていてもよく；

ここで、 m は、0または1であり；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

【0026】

R^1-G2a ：

別の実施形態では、 R^1 基はH、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-3}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-$ シクロプロピル、 $-C(=O)-NH-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-CH_3$ およびヘテロシクリルからなる群 R^1-G2a から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個のF原子、または1つのOHもしくは $-O-CH_3$ 基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、イミダゾリジニル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択されており、OH、オキソ、 CH_3 および $-C(=O)-CH_3$ からなる群から独立して選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく；

ここで、 m は、0または1であり；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

【0027】

R^1-G2b ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、 $-OH$ 、 CH_3 、 CF_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-2}-アルキル)$ および $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$ からなる群 R^1-G2b から選択され、

ここで、 m は、0または1であり；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

群 R^1-G2 、 R^1-G2a および R^1-G2b は、好ましくは、群A-G2と組み合わせる。 n が2である場合、 R^1-G2 、 R^1-G2a 、または R^1-G2b の第2の R^1 基は、好ましくは、 CH_3 および CF_3 からなる群から選択される。

【0028】

R^1-G3 ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、F、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)$ 、および $-N(C_{1-3}-アルキル)-C(=O)-(C_{1-4}-アルキル)$ からなる群 R^1-G3 から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1つもしくは複数のF原子、または1つのOHもしくは $-O-(C_{1-3}-アルキル)$ 基で置換されていてもよく；

ここで、 m は、0または1であり；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルからなる群から選択されており、 CH_3 基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

【0029】

R^1-G3a ：

別の実施形態では、 R^1 基は、H、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-2}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-$ モルホリニル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-4}-アルキル)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 、 $-NH-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ 、および $-N(CH_3)-C(=O)-(C_{1-2}-アルキル)$ からなる群 R^1-G3a から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個のF原子、または1つのOHもしくは

10

20

30

40

50

—O—CH₃基で置換されていてもよく；

ここで、nが2である場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。

【0030】

R¹—G3b：

別の実施形態では、R¹基は、—OH、—C(=O)—モルホリニル、—C(=O)—NH₂、—C(=O)—NH—(C₁₋₄—アルキル)、—C(=O)—N(CH₃)₂、および—NH—C(=O)—(CH₃)からなる群R¹—G3bから選択され、

ここで、nが2である場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。

群R¹—G3、R¹—G3a、およびR¹—G3bを、好ましくは、群A—G3と組み合わせる。

AがA—G3から選択される場合、nは好ましくは1である。

【0031】

R¹—G4：

別の実施形態では、R¹基は、H、—(CH₂)_m—COOH、—(CH₂)_m—C(=O)—O—(C₁₋₃—アルキル)、—C(=O)—ヘテロシクリル、—(CH₂)_m—C(=O)—NH₂、—(CH₂)_m—C(=O)—NH—(C₁₋₃—アルキル)、および—(CH₂)_m—C(=O)—N(C₁₋₃—アルキル)₂からなる群R¹—G4から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは—O—CH₃基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルからなる群から選択されており、1つのCH₃基で置換されていてもよく；

ここで、nが2である場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。

【0032】

R¹—G4a：

別の実施形態では、R¹基は、—COOH、—C(=O)—O—(C₁₋₂—アルキル)、—C(=O)—モルホリニル、—C(=O)—NH₂、—C(=O)—NH—(C₁₋₂—アルキル)、および—C(=O)—N(C₁₋₂—アルキル)₂からなる群R¹—G4aから選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個のF原子で置換されていてもよく；

ここで、nが2である場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。

R¹—G4b：

別の実施形態では、R¹基は、—COOH、—C(=O)—O—CH₃、—C(=O)—モルホリニル、および—C(=O)—NH—(CH₃)からなる群R¹—G4bから選択される。

群R¹—G4、R¹—G4a、およびR¹—G4bを、好ましくは、群A—G4と組み合わせる。AがA—G4から選択される場合、nは好ましくは1である。

【0033】

R¹—G5：

一実施形態では、R¹基は、H、F、—OH、C₁₋₄—アルキル、—O—(C₁₋₄—アルキル)、—C(=O)—NH₂、—C(=O)—NH—(C₁₋₄—アルキル)、—C(=O)—N(C₁₋₄—アルキル)₂およびヘテロシクリルからなる群R¹—G5から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1つもしくは複数のF原子で、または1つのOHもしくは—O—(C₁₋₃—アルキル)基で置換されていてもよく；

ここで、各ヘテロシクリルは、アゼチジニルおよびピペリジニルからなる群から選択されており、1つのC₁₋₃—アルキル、—C(=O)—CH₃、または—C(=O)—シクロプロピル基で置換されていてもよく；

ここで、nが2である場合、複数のR¹は同一でも異なってもよい。

【0034】

R¹—G5a：

別の実施形態では、 R^1 基は、 H 、 $-OH$ 、 C_{1-2} -アルキル、 $-O-(C_{1-2}$ -アルキル)、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-(C_{1-2}$ -アルキル)、 $-C(=O)-N(C_{1-2}$ -アルキル) $_2$ およびピペリジニルからなる群 R^1-G5a から選択され、

ここで、各アルキル基またはサブ基は、1～3個のF原子、または1つのOH基で置換されていてもよく；

ここで、ピペリジニル基は、1つの $-C(=O)-CH_3$ 、または $-C(=O)$ -シクロプロピル基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

【0035】

R^1-G5b ：

別の実施形態では、 R^1 基は、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、およびピペリジニルからなる群 R^1-G5b から選択され、

ここで、ピペリジニル基は、1つの $-C(=O)$ -シクロプロピル基で置換されていてもよく；

ここで、 n が2である場合、複数の R^1 は同一でも異なってもよい。

群 R^1-G5 、 R^1-G5a 、および R^1-G5b を、好ましくは、群 $A-G5$ と組み合わせる。 n が2である場合、 R^1-G5 、 R^1-G5a 、または R^1-G5b の第2の R^1 基は、好ましくは、 CH_3 、からなる群から選択される。

【0036】

n

一実施形態では、 n は1および2から選択される整数である。

好ましくは、 n は、1である。

別の実施形態では、 n は2である。

m

一実施形態では、 m は、0、1および2から選択される整数である。

好ましくは、 m は0または1である。

別の実施形態では、 m は0である。

さらに別の実施形態では、 m は1である。

【0037】

式Iの化合物の以下の好ましい実施形態は、任意の互変異性体、溶媒和物、水和物およびそれらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩を包含する、一般式I. 1～I. 4を使用して説明する。

10

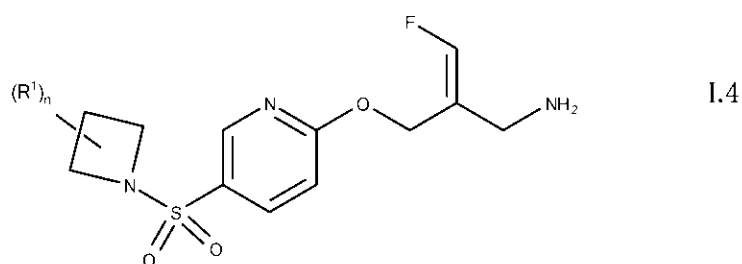
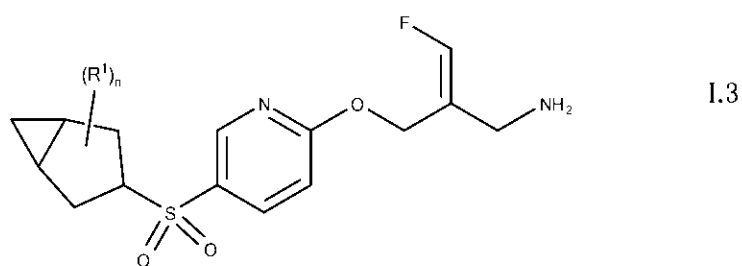
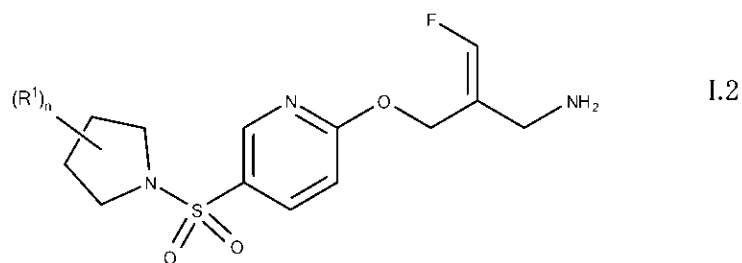
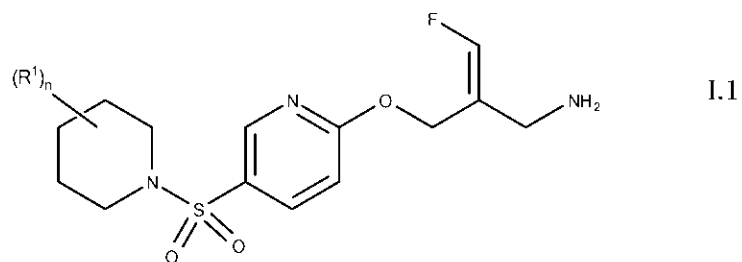
20

30

40

50

【化 7】



上記の式（I．１）～（I．４）のうち、 n および R^1 基は、上記で定義された通りである。

【 0 0 3 8 】

本発明による好ましい準一般的な実施形態（E）の例を、以下の表に記載し、各実施形態の各置換基を、上記の定義に従って定義する：

10

20

30

40

50

【表 1】

実施形態	式	A	R ¹	n
E1	I	A-G1	R ¹ -G1	1または2
E2	I	A-G1	R ¹ -G1	1
E3	I	A-G1	R ¹ -G1a	1または2
E4	I	A-G1	R ¹ -G1a	1
E5	I	A-G1	R ¹ -G1b	1または2
E6	I	A-G1	R ¹ -G1b	1
E7	I	A-G1	R ¹ -G1c	1または2
E8	I	A-G1	R ¹ -G1c	1
E9	I	A-G2	R ¹ -G2	1または2
E10	I	A-G2	R ¹ -G2	1
E11	I	A-G2	R ¹ -G2a	1または2
E12	I	A-G2	R ¹ -G2a	1
E13	I	A-G2	R ¹ -G2b	1または2
E14	I	A-G2	R ¹ -G2b	1
E15	I	A-G3	R ¹ -G3	1または2
E16	I	A-G3	R ¹ -G3	1
E17	I	A-G3	R ¹ -G3a	1または2
E18	I	A-G3	R ¹ -G3a	1
E19	I	A-G3	R ¹ -G3b	1または2
E20	I	A-G3	R ¹ -G3b	1
E21	I	A-G4	R ¹ -G4	1または2
E22	I	A-G4	R ¹ -G4	1
E23	I	A-G4	R ¹ -G4a	1または2
E24	I	A-G4	R ¹ -G4a	1
E25	I	A-G4	R ¹ -G4b	1
E26	I	A-G5	R ¹ -G5	1または2
E27	I	A-G5	R ¹ -G5	1
E28	I	A-G5	R ¹ -G5a	1または2
E29	I	A-G5	R ¹ -G5a	1
E30	I	A-G5	R ¹ -G5b	1または2
E31	I	A-G5	R ¹ -G5b	1

【0039】

本発明の好ましい化合物は、以下の化合物：

10

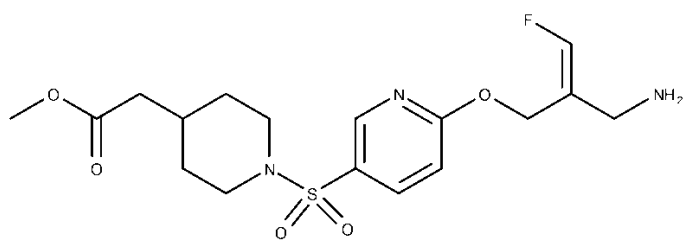
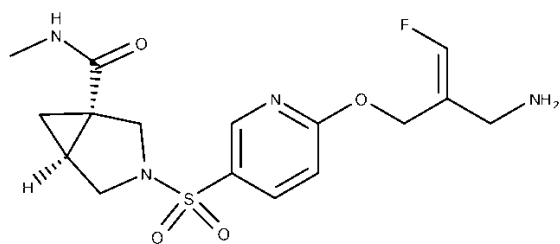
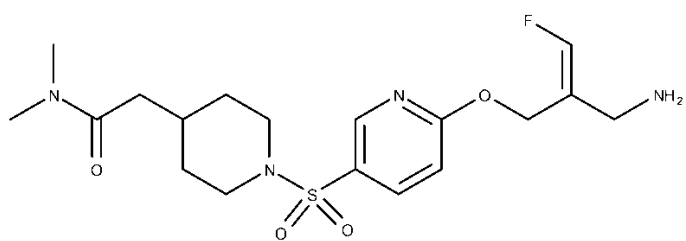
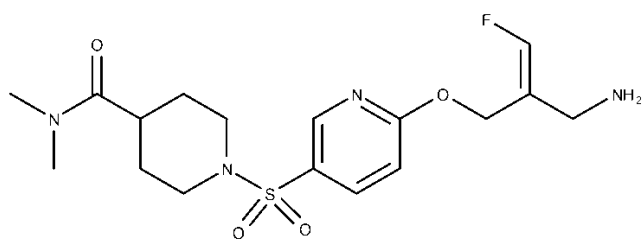
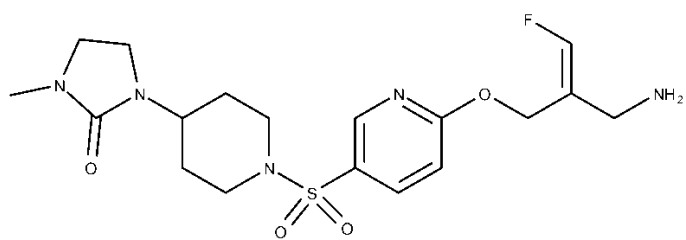
20

30

40

50

【化 8 - 1】



10

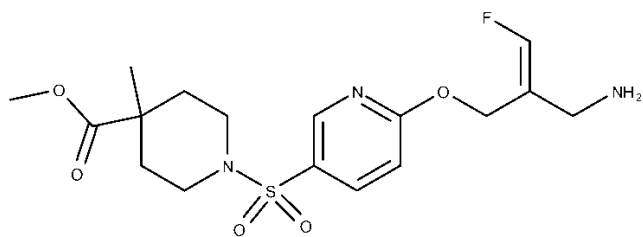
20

30

40

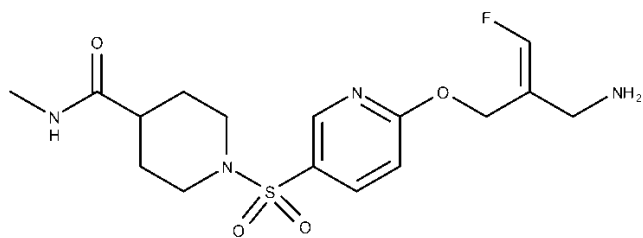
50

【化 8 - 2】

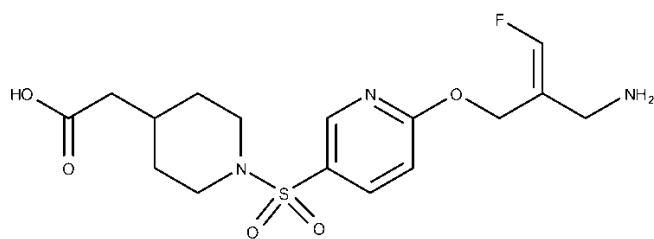


,

10

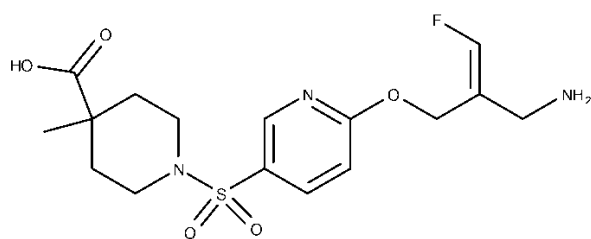


,



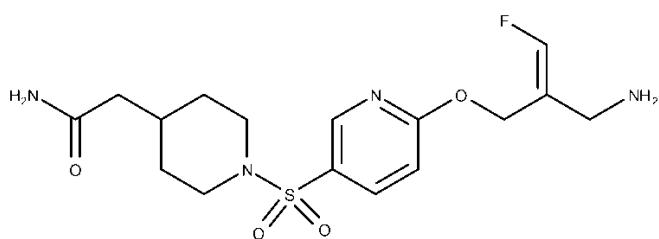
,

20



,

30



,

40

50

NC/C=C/FOc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCCCC2CC(=O)NCC(F)(F)FNCC=C(F)Oc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCCCC2CC(=O)NCCOCC1(C)CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC=C(F)CN)cn2)CC1C(=O)NCCFNCC(=C(F)COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CCCCC2CC(=O)N3CCC(O)C3)c4ccncc4CC1(C)CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC=C(F)CN)cn2)CC1C(=O)NC3CC3

50

与えられるはずの意味を与えられるべきである。しかし、本明細書で使用する場合、特段の記載がない限り、以下の用語は示されている意味を有し、以下の慣例が順守される。

「本発明による化合物」、「式(I)の化合物」、「本発明の化合物」などの用語は、本発明による式(I)の化合物を意味し、それらの互変異性体、立体異性体およびそれらの混合物、ならびにそれらの塩、特にそれらの薬学的に許容される塩、ならびにそのような互変異性体、立体異性体およびそれらの塩の溶媒和物および水和物を含むそのような化合物の溶媒和物および水和物を含む。上記にかかわらず、本発明の化合物は常にフッ化ビニル部分においてZ配置されている。

【0041】

「処置」および「処置すること」という用語は、予防(preventative)処置、すなわち予防的(prophylactic)処置、または治療的処置、すなわち根治的および／または緩和的処置の両方を包含する。したがって、「処置」および「処置すること」という用語は、特に明らかな形態で、前記状態をすでに発症している患者の治療的処置を含む。治療的処置は、特定の徴候の症状を緩和するための対症的処置であってもよく、あるいは適応症の状態を逆転もしくは部分的に逆転させるか、または疾患の進行を停止もしくは緩徐させるための因果的処置であってもよい。したがって、本発明の組成物および方法は、例えば、長期間にわたる治療的処置として、ならびに慢性治療のために使用し得る。さらに「処置」および「処置すること」という用語は、予防的処置、すなわち上記の状態を発症するリスクのある患者の処置を含み、したがって前記リスクを低減する。

本発明が処置を必要とする患者に言及するとき、主に哺乳動物、特にヒトにおける処置に関する。

【0042】

「治療有効量」という用語は、(i)特定の疾患または状態を処置もしくは予防する、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状を減弱、改善、もしくは消失させる、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を防止もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。

本明細書で使用する「調節された」または「調節すること」または「調節する」という用語は、別段の指定がない限り、本発明の1つまたは複数の化合物によるAOC3の阻害を指す。

【0043】

本明細書で使用する「媒介された」または「媒介すること」または「媒介する」という用語は、別段の指定がない限り、(i)特定の疾患もしくは状態の予防を含む処置、(ii)特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の減弱、改善もしくは消失、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症の予防もしくは遅延を指す。

本明細書で使用する「置換されている」という用語は、原子の通常の原子価を超えず、置換によって許容できる安定な化合物が得られる限り、指定の原子、ラジカルまたは部分上の任意の1つまたは複数の水素が、指示された群から選択されたもので置き換えられることを意味する。

以下に定義する基、ラジカルまたは部分において、炭素原子の数は、多くの場合その基に先行して特定されており、例えばC₁₋₆-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはアルキルラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に指名されたサブ基がラジカルの付着点であり、例えば置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、C₁₋₃-アルキル基は、その置換基が付着しているコアまたは基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態で、および式として示されている場合に、何らかの矛盾がある場合には、式が優先するものとする。

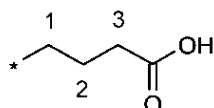
アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に結合している結合を示すために使用することができる。

【0044】

置換基の原子の数え上げは、置換基が付着しているコアまたは基に最も近い原子から始まる。

例えば、「3-カルボキシプロピル基」という用語は、以下の置換基

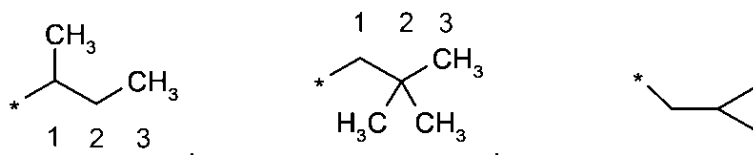
【化9】



(式中、カルボキシ基は、プロピル基の3番目の炭素原子に付着している)、を表す。

「1-メチルプロピル」基、「2,2-ジメチルプロピル」基または「シクロプロピルメチル」基という用語は、以下の基を表す。

【化10】



アスタリスクは、下位式において、定義されているコア分子に結合している結合を示すために使用することができる。

【0045】

基の定義において、用語「式中、各X、YおよびZ基は、で置換されていてもよい」などは、各X基、各Y基および各Z基が、それぞれ別個の基として、または構成された基のそれぞれ一部として、定義されている通り置換されていてもよいことを示す。例えば、「 R^{ex} は、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルまたは C_{1-3} -アルキル-O-を示し、各アルキル基は、1つまたは複数の L^{ex} で置換されていてもよい」等の定義は、アルキルという用語を含む前述の基のそれぞれにおいて、すなわち基 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルおよび C_{1-3} -アルキル-O-のそれぞれにおいて、アルキル部分が、定義されている通り L^{ex} で置換されていてもよいことを意味する。

【0046】

以下では、二環式という用語はスピロ環式を含む。

具体的に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所与の化学式または名称は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマーなど）およびそのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオマーの混合物、または先の形態のいずれかの混合物を包含するものとし、このような異性体およびエナンチオマー、ならびに薬学的に許容されるその塩を含む塩、およびその溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む水和物などが存在する。上記にかかわらず、本発明の化合物は常にフッ化ビニル部分においてZ配置されている。

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書では、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適な、合理的な利益／リスク比に見合う、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために使用する。

【0047】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩；などが挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、遊離酸形態または遊離塩基形態のこれらの化合物を、水中またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルなどの有機希釈剤、またはそれらの混合物中で、十分な量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するのに有用な、前述のもの以外の他の酸の塩も、本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は、一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。

【0048】

n が整数1～ n である「 C_{1-n} -アルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、1～ n 個のC原子を有する非環式、飽和、分岐鎖または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、 C_{1-5} -アルキルという用語は、 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ ラジカルを包含する。

n が整数4～ n である「 C_{3-n} -シクロアルキル」という用語は、単独でまたは別のラジカルと組み合わせさせて、3～ n 個のC原子を有する環式、飽和、非分岐鎖炭化水素ラジカルを示す。環状基は、単環式、二環式、三環式またはスピロ環式、最も好ましくは単環式であり得る。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカルイル、アダマンチルなどが挙げられる。

上記の用語の多くは、式または基の定義において反復して使用することができ、各場合において、上記の意味の1つを互いに独立して有することができる。

先におよび以下に定義されるすべての残基および置換基は、1つまたは複数のF原子で置換されていてもよい。

【0049】

薬理学的活性

本発明の化合物の活性は、以下のアッセイを使用して実証することができる。

AOC3生化学的アッセイ

MAO-Glo（商標）アッセイ（PROMEGAから市販されている#V1402）は、さまざまな組織、生体液、または組換え発現酵素もしくは精製酵素からのモノアミンオキシダーゼ（MAO）活性を測定するための高感度な方法を提供する（Valley, M. P. et al., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246）。基質として、ホタルルシフェリン（beetle luciferin）の誘導体である（(4S)-4,5-ジヒドロ-2-(6-ヒドロキシベンゾチアゾリル)-4-チアゾール-カルボン酸）を使用し、これを、第一級アミン部分で酸化させる。自発的な脱離および触媒されたエステラーゼ反応の後、ルシフェラーゼによるルシフェリンの代謝回転を、AOC3活性のシグナルとして記録する。

【0050】

AOC3活性または化合物阻害効力を測定するために、化合物阻害剤をDMSO中に溶解し、反応緩衝液（50mM HEPES、5mM KCl、2mM $CaCl_2$ 、1.4mM $MgCl_2$ 、120mM NaCl、0.001%（v/v）Tween 20、100μM TCEP、pH7.4）により、それぞれのアッセイ濃度に調整する。化合物希釈液の3μLのアリコート、6.6%の最終DMSO濃度で、384ウェルプレート（Optiplate、PS、平底、白色、PERKIN ELMER、#6007290）に加える。ヒト（1500細胞/ウェル）、マウス（1000細胞/ウェル）またはラ

ット（500細胞／ウェル）のAOC3酵素を過剰発現している組換えCHO細胞を反応緩衝液にて希釈し、15μLの体積でウェルに加える。37℃で20分間インキュベートした後、2μLのMAO基質（16mMでDMSO中に溶解、反応緩衝液にてアッセイ濃度を20μMの最終アッセイ濃度に調整）を加え、さらに37℃で60分間インキュベートする。基質の代謝回転は、ルシフェリン検出試薬（PROMEGA、#V1402）にエステラーゼ（PROMEGA、#V1402）を含む再構成緩衝液を加えることによって生成された20μLの検出ミックスを加えることによって定量する。20分のインキュベーション期間の後、発光シグナルをEnvision 2104 Multilabel Reader（PERKIN ELMER）で測定する。

AOC3酵素活性を決定するための代替アッセイは、¹⁴C標識化ベンジルアミン反応生成物の抽出またはGellaら（Gella, A. et al., 2013, J. Neural Transm. 120: 1015-1018）に記載のAmplex Redモノアミンオキシダーゼ反応（Molecular Probes、Netherlands）であり得る。

本発明による一般式（I）の化合物は、例えば、5000nM未満、特に1000nM未満、好ましくは300nM未満、最も好ましくは100nM未満のIC₅₀値を有する。

【0051】

AOC2生化学的アッセイ

Amplex（登録商標）Red アッセイ（Thermo Fisher Scientificから市販されている）は、AOC2によって触媒されるアミン酸化などの酵素反応中に生成されるH₂O₂を検出するための高感度な方法を提供する。アッセイ試薬は無色の基質（N-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジン）であり、過酸化水素（H₂O₂）と1:1の化学量論で反応して、蛍光色素レゾルフィン（7-ヒドロキシフェノキサジン-3-オン、励起／発光 最大値=570／585nm）を生成する。

AOC2活性または化合物のAOC2阻害効力を定量するために、化合物阻害剤をDMSO中に溶解し、反応緩衝液（100mM リン酸ナトリウム、0.05% Pluronic F-127（#P3000MP Sigma-Aldrich、pH7.4）により、それぞれの20×のアッセイ濃度に調整する。化合物希釈液の5μLのアリコートをし、2%のDMSO濃度で96ウェルプレート（平底F、黒色、GREINER bio-one、#655900）に加える。

【0052】

AOC2酵素含有細胞ホモジネートは、750μLのEMEM培地（#BE12-611F、Lonza）および33.75μLのAttractene（#301005、Qiagen）中で、 flasco（T75）あたり6×10⁶のHEK293細胞に、9μgのpCMV-SPORT6-AOC2（BC142641rc、#pCS6（BC142641）-seq-TCHS1003-GVO-TRI、BioCat）を、一過性にトランスフェクトすることにより生成する。細胞を、10% FCS（#04-00-1A、Biological Industries）を含むEMEM培地中で3日間培養する。氷冷PBSで2回洗浄した後、細胞を機械的ホモジナイズで溶解し、清澄化した上清を液体窒素でショック凍結し、-80℃で保存する。

【0053】

AOC2酵素活性を定量するために、細胞ライセートを氷上で解凍し、反応緩衝液で1:1に希釈する。45μLのアリコートを化合物希釈液に加え、37℃で30分間インキュベートする。酵素反応を、50μLのAmplex（登録商標）Red反応ミックス（最終アッセイ濃度：100mM リン酸ナトリウム、120μM Amplex（登録商標）Red試薬（#A22177モレキュラープローブ）、1.5U/mL西洋ワサビペルオキシダーゼ（#P8375 Sigma-Aldrich）、2mM フェニルエチルアミン（#P6513-25G Sigma-Aldrich）、0.05% Pluronic F-127（#P3000MP Sigma-Aldrich）、pH7.4、37℃）を加えることによって開始した。

基質の時間あたりの代謝回転は、Envision 2104 Multilabel

10

20

30

40

50

Reader (PERKIN ELMER) などの蛍光リーダー (Ex 540 nm/Em 590 nm) を使用して60分間直接測定する。

(Anal Biochem (1997) 253:169-174; Anal Biochem (1997) 253:162-168 を参照のこと。)

【0054】

AOC1 生化学的アッセイ

Amplex (登録商標) Red アッセイ (Thermo Fisher Scientific から入手可能) は、AOC1 によって触媒されるアミン酸化などの酵素反応中に生成される H_2O_2 を検出するための高感度な方法を提供する。アッセイ試薬は無色の基質 (N-アセチル-3, 7-ジヒドロキシフェノキサジン) であり、過酸化水素 (H_2O_2) と1:1の化学量論で反応して、蛍光色素レゾルフィン (7-ヒドロキシフェノキサジン-3-オン、励起/発光 最大値=570/585 nm) を生成する。

AOC1 活性または化合物のAOC1 阻害効力を定量するために、化合物阻害剤をDMSO中に溶解し、反応緩衝液 (100mM リン酸ナトリウム、0.05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich)、pH7.4) により、それぞれのアッセイ濃度に調整する。化合物希釈液の3 μ Lのアリコートを、6.6%のDMSO濃度で、384ウェルプレート (Optiplate、PS、平底F、黒色、PERKIN ELMER、#6007270) に加える。

【0055】

AOC1 酵素アリコート (#8297-AO-010、R&D Systems) を氷上で解凍し、反応緩衝液で希釈し、7 μ Lの体積でウェルに加えて、最終アッセイ濃度を1 ng/ウェルにする。阻害剤および酵素を37°Cで30分間インキュベートした後、酵素反応を、10 μ LのAmplex (登録商標) Red反応ミックス (最終アッセイ濃度: 100mM リン酸ナトリウム、120 μ M Amplex (登録商標) Red試薬 (#A22177モレキュラープローブ)、1.5 U/mL西洋ワサビペルオキシダーゼ (#P8375 Sigma-Aldrich)、200 μ Mプトレシン (#P7505 Sigma-Aldrich)、0.05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich)、pH7.4、37°C) を加えることによって開始した。

37°Cで30分間インキュベートした後、基質の代謝回転を、Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER) などの蛍光リーダー (Ex 540 nm/Em 590 nm) を使用して、直接 (または過剰のアミノキシダーゼ阻害剤を加えた後に) 測定する。

【0056】

MAO-A 生化学的アッセイ

MAO-Glo (商標) アッセイ (PROMEGAから市販されている#V1402) は、さまざまな組織、生体液、または組換え発現酵素もしくは精製酵素からのモノアミノキシダーゼ (MAO) 活性を測定するための高感度な方法を提供する (Valley, M. P. et al., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246)。基質として、ホタルルシフェリン (beetle luciferin) の誘導体である ((4S)-4, 5-ジヒドロ-2-(6-ヒドロキシベンゾチアゾリル)-4-チアゾールカルボン酸) を使用し、これを、第一級アミン部分で酸化させる。自発的な脱離および触媒されたエステラーゼ反応の後、ルシフェラーゼによるルシフェリンの代謝回転を、MAO-A 活性のシグナルとして記録する。

【0057】

MAO-A 活性またはMAO-A 化合物阻害効力を定量するために、化合物阻害剤をDMSO中に溶解し、反応緩衝液 (HEPES 100mM、グリセロール5%、pH7.5) により、それぞれのアッセイ濃度に調整する。化合物希釈液の3 μ Lのアリコートを、1.025%のDMSO濃度で、384ウェルプレート (Optiplate、PS、平底F、黒色、PERKIN ELMER、#6007270) に加える。

MAO-A 酵素アリコート (M7316、Sigma-Aldrich) を氷上で解凍し、反応緩衝液で $1.25 \text{ mU} / \mu\text{L}$ に希釈し、 $5 \mu\text{L}$ の体積でウェルに加える。 37°C で20分間インキュベートした後、 $2 \mu\text{L}$ のMAO基質 (16 mM でDMSO中に溶解し、アッセイ緩衝液で $20 \mu\text{M}$ に希釈して $4 \mu\text{M}$ の最終アッセイ濃度を得る) を加え、混合し、混合物をさらに 37°C で60分間インキュベートする。

基質の代謝回転は、ルシフェリン検出試薬 (PROMEGA、#V1402) にエステラーゼ (PROMEGA、#V1402) を含む再構成緩衝液を加えることによって生成された $10 \mu\text{L}$ の検出試薬ミックスを加えることによって定量する。 37°C で20分のインキュベーション期間の後、発光シグナルを、蛍光リーダー、例えば Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER) で測定する。
【0058】

以下の表において、本発明による化合物の IC_{50} (nM) として表される活性が表示されており、ここで、 IC_{50} 値は、上記に記載されているAOC1、AOC2、AOC3およびMAO-Aアッセイにおいて決定される。「実施例」という用語は、以下の実験の項に従った実施例番号を指す。

AOC2、AOC3、AOC1およびMAO-Aアッセイで得られた本発明の化合物の生物学的データ。nd = 未測定。

10

20

30

40

50

【表 2】

実施例	AOC3 IC ₅₀	AOC2 IC ₅₀	AOC1 IC ₅₀	MAO-A IC ₅₀
01	7 nM	120 nM	15265 nM	>50.0 μM
02	40 nM	272 nM	8139 nM	>50.0 μM
03	88 nM	23.4 μM	16373 nM	>50.0 μM
04	23 nM	394 nM	3425 nM	>50.0 μM
05	27 nM	345 nM	1217 nM	>50.0 μM
06	16 nM	285 nM	678 nM	>50.0 μM
07	4 nM	272 nM	1565 nM	>50.0 μM
08	48 nM	257 nM	497 nM	>50.0 μM
09	15 nM	222 nM	4553 nM	>50.0 μM
10	22 nM	214 nM	3184 nM	>50.0 μM
11	11 nM	210 nM	2550 nM	>50.0 μM
12	15 nM	209 nM	3179 nM	>50.0 μM
13	43 nM	205 nM	667 nM	>50.0 μM
14	8 nM	203 nM	2149 nM	>50.0 μM
15	9 nM	202 nM	4637 nM	>50.0 μM
16	9 nM	189 nM	441 nM	12.8 μM
17	16 nM	189 nM	6251 nM	>50.0 μM
18	50 nM	176 nM	1218 nM	>50.0 μM
19	9 nM	130 nM	12510 nM	>50.0 μM
20	6 nM	119 nM	1355 nM	>50.0 μM
21	28 nM	101 nM	4092 nM	>50.0 μM
22	35 nM	93 nM	13716 nM	>50.0 μM
23	28 nM	79 nM	>50000 nM	>50.0 μM
24	20 nM	72 nM	1003	>50.0 μM
25	13 nM	68 nM	1322	>50.0 μM
26	9 nM	63 nM	911	>50.0 μM
27	5 nM	62 nM	1255	>50.0 μM
28	13 nM	59 nM	3743 nM	>50.0 μM
29	8 nM	58 nM	1368 nM	>50.0 μM
30	15 nM	44 nM	8895 nM	21.4 μM
31	4 nM	40 nM	869 nM	>50.0 μM
32	4 nM	39 nM	5447 nM	38.6 μM
33	3 nM	nd	1140 nM	40.5 μM

10

20

30

40

50

34	4 nM	78 nM	2396 nM	15.2 μ M
35	3 nM	277 nM	1841 nM	>50.0 μ M
36	4 nM	3 nM	1379 nM	13.5 μ M
37	10 nM	193 nM	9876 nM	>50.0 μ M
38	3 nM	61 nM	235 nM	32.3 μ M
39	6 nM	56 nM	909 nM	>50.0 μ M
40	4 nM	40 nM	781 nM	>50.0 μ M
41	10 nM	24 nM	133 nM	>50.0 μ M
42	6 nM	9 nM	2360 nM	48.2 μ M
43	10 nM	210 nM	964 nM	49.1 μ M
44	110 nM	1 nM	>50000 nM	>50.0 μ M
45	67 nM	70 nM	37587 nM	>50.0 μ M
46	493 nM	45 nM	>49988 nM	>50.0 μ M
47	548 nM	5 nM	>49959 nM	>50.0 μ M
48	33 nM	73 nM	12993 nM	>50.0 μ M
49	8 nM	21 nM	553 nM	>50.0 μ M
50	8 nM	16 nM	5310 nM	29.6 μ M
51	12 nM	nd	10342 nM	20.1 μ M
52	17 nM	nd	15087 nM	25.9 μ M
53	17 nM	nd	14616 nM	>50.0 μ M
54	19 nM	nd	10516 nM	26.9 μ M
55	17 nM	nd	27077 nM	>50.0 μ M
56	21 nM	nd	11476 nM	>50.0 μ M

【0059】

AOC2 酵素組織活性によると、AOC2 様活性が高い唯一のヒト組織は網膜であり、免疫組織学的研究により示されているように、発現は網膜毛細血管に関連している。酵素機能および発現の局在化により、AOC2 の生理学的機能は、例えば、神経血管、網膜の炎症および免疫細胞の動員に関連すると説明されている (Matsuda et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017, 58(7):3254-3261, Noda et al., FASEB J. 2008, 4:1094-103)、AOC3 ホモログを想起させる。AOC2 の薬理学的阻害または遺伝的欠損に関するデータはこれまでのところは入手できない。それにもかかわらず、AOC3 阻害単独と比較して、AOC2 と AOC3 の組合せ阻害は、眼疾患の処置において、ヒトにおける抗炎症作用を高めることが期待される。

【0060】

したがって、本発明の目的は、所望の薬理学的効果を達成するために、AOC3 および AOC2 に対して高活性を有する化合物を提供することであった。

したがって、AOC2 活性が測定され、驚くべきことに、本発明のピリジニルスルホンアミド化合物は、先行技術、例えばWO2013/163675およびWO2018/027892に記載されている最も近い類似体と比較して、AOC2の阻害の改善を示すことが見出された。

【0061】

驚くべきことに、本発明による化合物は、例えば、WO2013/163675およびWO2018/027892に記載の対応する先行技術の化合物よりも、AOC2のより活性な阻害剤であることがここで見出された、すなわち、フェニルまたはピリミジニル部分をピリジニル部分で置き換え、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルスルホンアミドを導入すると、AOC3に対する活性に影響を与えることなく、AOC2に対する阻害活性が改善された化合物が得られる。

【0062】

スルホンアミド基に第二級アミン置換基を有するので、WO2013/163675の化合物10は、同じ位置にある本明細書で請求されている環状アミンと比較して、構造的に最も近い比較化合物を表す。WO2013/163675の化合物10は、本発明に開示される環状アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルスルホンアミドと比較して、ジメチルアミノスルホンアミド部分を含む。さらに、WO2013/163675の化合物10はフェニル基を含むが、本発明に開示される化合物はピリジニル基を含む。WO2013/163675の化合物10は、AOC2の弱い阻害剤である（ $IC_{50} = 538 \text{ nM}$ 、AOC3に対する IC_{50} よりも約270倍高い）。それと比較して、本発明の化合物は、以下の表の実施例33および43（それぞれ、AOC3と比較してAOC2に対して活性が約20倍だけ低い）によって例示されるように、AOC2に対して改善された阻害活性を呈する。

さらに、フェニル基対ピリジニル基のみが本発明の実施例33および43と構造的に異なる参照化合物AおよびBは、WO2013/163675に記載されている合成と同様に得ることができる。比較すると、本発明のピリジニル誘導体は、AOC2に対して阻害効力の増加を示す。参照化合物Aは、AOC3と比較して、AOC2に対して活性が52倍低い（比は、 $IC_{50} \text{ AOC2} / IC_{50} \text{ AOC3}$ ）が、ピリジニル類似体実施例33は、AOC2に対して活性は18倍だけ低い。参照化合物Bは、AOC3と比較して、AOC2に対して活性が58倍低い、ピリジニル類似体実施例43は、AOC2に対して活性は21倍だけ低い。

【0063】

WO2018/027892の実施例6のZ異性体は、ピリミジニル対ピリジニル基およびスルホン基の欠如において実施例43とは異なり、 2726 nM の IC_{50} でAOC2を阻害するが、実施例43はAOC2のより強力な阻害剤である（ $IC_{50} = 210 \text{ nM}$ ）。

AOC1の発現および酵素活性は、主に腸、胎盤、および腎臓で見られる。この酵素は、栄養に由来する第一級アミンの酸化を触媒し、ヒスタミン、プトレシン、トリプタミン、およびカダベリンの心臓代謝作用から個体を保護する。AOC1の阻害は、摂取したヒスタミンに対する耐性の低下につながる可能性があり、血漿および組織のヒスタミンレベルの上昇をもたらす、有害事象、または望ましくない副作用、例として、動脈圧の低下および心拍数の上昇による補償、頻脈、頭痛、紅潮、蕁麻疹、掻痒、気管支痙攣、および心停止を引き起こす可能性がある（Maintz L. and Novak N. 2007. Am. J. Clin. Nutr. 85: 1185-96）。ヒスタミン摂取と組み合わせたAOC1阻害の結果は、ブタを用いた実験で実証されている：実験条件下においてAOC1阻害剤アミノグアニジン（ $100 \text{ mg} / \text{kg}$ ）の適用およびヒスタミン（ $2 \text{ mg} / \text{kg}$ ）の強制経口投与後、動物は、血圧の低下、心拍数の増加、紅潮、嘔吐、および死亡（15匹の動物のうち3匹）を伴うヒスタミン血中レベルの上昇を経験した（Sattler J. 1988. Agents and Actions, 23: 361-365）。ヒトにおけるヒスタミン不耐性は、AOC1のプロモーター領域の変異と関連しており、この変異によって、mRNA発現および血漿AOC1活性の低下が生じた（Maintz e

t al. 2011. Allergy 66: 893-902)。

【0064】

したがって、本発明の目的は、そのような望ましくない副作用を回避するために、AOC1に対して低活性を有する化合物を提供することであった。

驚くべきことに、本発明の化合物は、従来技術の化合物、特にWO2018/027892に開示された化合物と比較して、AOC1に対して選択性の増加を呈することがここで見出された。

WO2018/027892の実施例6のZ異性体は、70 nMのIC₅₀でAOC1を阻害するが、本発明の構造的に類似した実施例43は、IC₅₀が964 nMであり、すなわち、両方の化合物のAOC3効力は同等であるが、本発明の化合物は、比較化合物よりもAOC1に対して14倍活性が低い。

【0065】

MAO-Aは、神経伝達物質であるドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリン、およびセロトニンなどの第一級アミンの酸化を触媒するフラビン酵素である。この機能に基づいて、MAO-Aは脳機能の重要な調節因子であると考えられており、MAOの低活性といくつかの行動障害および神経障害との間に関連がある (Shih, J. C. et al. 1999, Annu. Rev. Neurosci. 22: 197-217; Frazzetto G. et al. 2007, PLoS ONE 5: e486)。さらに、MAO-Aは心血管障害の病因において重要な役割を果たす (Gupta V et al, 2015, J. of Neurochemistry, 134: 21-38)。MAO-Aは生理学的にチラミンを代謝し、その結果、病理学的に高レベルのチラミンからヒトを保護する。MAO-Aの阻害は、チラミンを多く含む食品および飲料を摂取すると高血圧の危機につながる可能性がある (Sathyanarayana Rao, T. S. 2009, Indian J. of Psychiatry, 51: 65-66)。

したがって、本発明の目的は、そのような望ましくない副作用を回避するために、MAO-Aに対して低活性を有する化合物を提供することであった。

【0066】

驚くべきことに、本発明の化合物は、従来技術の化合物、特にWO2013/163675に開示された化合物と比較して、MAO-Aに対して選択性の増加を呈することがここで見出された。スルホンアミド基中の第二級アミン置換基であるので、WO2013/163675の化合物10は、同じ位置にある本明細書で請求されている環状アミンと比較して、構造的に最も近い比較化合物を表す。WO2013/163675の化合物10は、7408 nMのIC₅₀でMAO-Aを阻害するが、以下の表において実施例33および43に例示されているように、本発明の化合物は、典型的には、20000 nMを超えるIC₅₀でMAO-Aを阻害する。

請求されたピリジニルが「従来技術タイプの」フェニル基によって取り換えられたことのみが本発明の実施例33および43と構造的に異なる参照化合物AおよびBと比較して、本発明のピリジニル誘導体は、MAO-Aに対する選択性の向上を示す。参照化合物Aおよびピリジニル類似体の実施例33は、AOC3に対して同様に強力であるが、実施例33は、MAO-Aに対してはるかに低い阻害効力を示している。参照化合物Bおよびピリジニル類似体の実施例43は、AOC3に対して同様に強力であるが、実施例43は、MAO-Aに対してはるかに低い阻害効力を示している。

【0067】

上記のようなAOC3、AOC2、AOC1、およびMAO-Aアッセイで得られた、ある特定の化合物の生物学的データの比較。

10

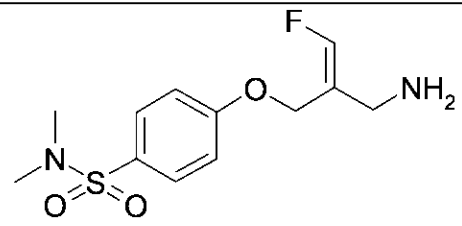
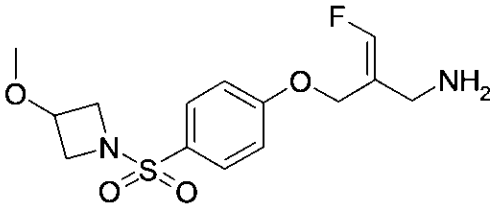
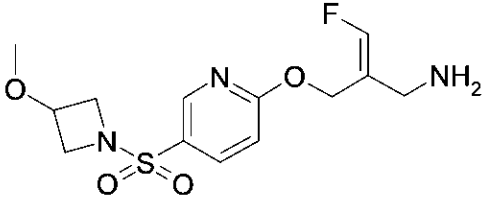
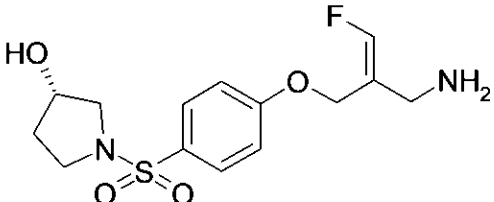
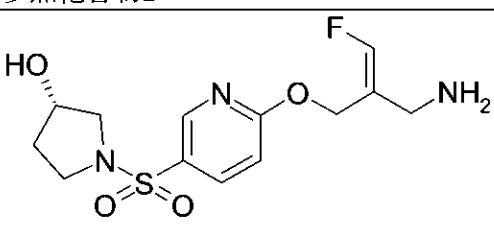
20

30

40

50

【表 3】

構造式	IC ₅₀ AOC 3	IC ₅₀ AOC 2	IC ₅₀ AOC 1	IC ₅₀ MAO-A
 WO2013/163675の化合物10	2 nM	538 nM	963 nM	7408 nM
 参照化合物A	3 nM	156 nM	1746 nM	2354 nM
 実施例33	3 nM	55 nM	1140 nM	40521 nM
 参照化合物B	6 nM	350 nM	1214 nM	7254 nM
 実施例43	10 nM	210 nM	964 nM	49088 nM

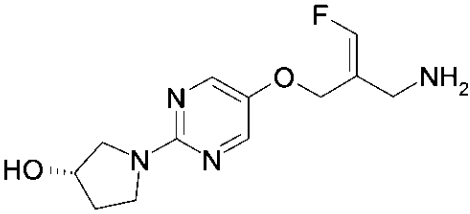
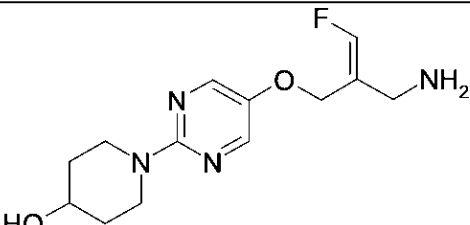
10

20

30

40

50

 WO2018/027892の実施例6のZ異性体	7 nM	2726 nM	70 nM	56293 nM
 WO2018/027892の実施例1	4 nM	3359 nM	66 nM	54935 nM

10

【0068】

AOC3およびAOC2を阻害するそれらの能力を考慮すると、本発明による一般式（I）の化合物およびその対応する塩は、AOC3およびAOC2活性の阻害によって影響を受けることがあるか、またはAOC3およびAOC2活性の阻害によって媒介されるあらゆる疾患または状態の、予防処置を含む処置に好適である。

20

さらに、本発明の化合物は、MDCK p-GPアッセイにおいて、中程度～高いインビトロ流出および／または低い固有透過性を示す。したがって、本発明の化合物は、血液中よりも脳内でより低い遊離濃度を呈すると予想される（Liu, H. et al., 2018, Drug Discovery Today 23 (7) : 1357-1372）。

したがって、本発明は、医薬としての一般式（I）の化合物に関する。

さらに、本発明は、患者、好ましくはヒトにおけるAOC3の阻害によって媒介される疾患または状態の処置および／または予防のための一般式（I）の化合物の使用に関する。

さらに別の態様では、本発明は、哺乳動物におけるAOC3の阻害によって媒介される疾患または状態を処置する方法であって、この疾患または状態を予防することを含み、そのような処置を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

30

【0069】

AOC3の阻害剤によって媒介される疾患および状態としては、がん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、および脳卒中、特に出血性脳卒中が挙げられる。

一態様によれば、本発明の化合物は、炎症性疾患、例として血管炎症性疾患、関節炎、急性および慢性関節炎；湿疹、例としてアトピー性湿疹、潰瘍性乾癬、およびリウマチ性乾癬；疼痛、特に筋骨格系または侵害受容性疼痛；炎症性腸疾患、特に非感染性炎症性腸疾患；多発性硬化症；強皮症、肺疾患、例として呼吸困難症候群、喘息、肺線維症、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および特発性炎症性疾患；腎症、糖尿病性タンパク尿症、腎線維症；糖尿病性網膜症または糖尿病性浮腫、例として黄斑性糖尿病性浮腫；がん、特に黒色腫およびリンパ腫；肝細胞がん、不特定大腸炎、リウマチ性クローン病大腸炎；胆道疾患、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、アルコール性肝疾患、肝線維症、肝硬変；潰瘍性再灌流障害、脳虚血、および移植拒絶、を処置するのに特に好適である。

40

【0070】

別の態様によれば、本発明の化合物は、炎症性疾患、例として、血管炎症性疾患、関節

50

炎および炎症性腸疾患、特に非感染性炎症性腸疾患；肺線維症および特発性肺線維症；糖尿病性網膜症または糖尿病性浮腫、例として黄斑性糖尿病性浮腫；不特定大腸炎、リウマチ性クローン病大腸炎；胆道疾患、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、アルコール性肝疾患、肝線維症、および肝硬変、を処置するのに特に好適である。

1日に適用できる一般式（I）の化合物の用量範囲は、通常、患者の体重1kg当たり0.001～10mg、好ましくは、患者の体重1kg当たり0.01～8mgである。各投与量単位は、好都合には、0.1～1000mgの活性物質を含んでもよく、好ましくは、0.5～500mgの間の活性物質を含む。

実際の治療有効量または治療投与量は、もちろん、当業者に既知の要因、例えば患者の年齢および体重、投与経路、ならびに疾患の重症度に依存することになる。いずれの場合も、化合物は、患者の特有の状態に基づいて治療有効量を送達できる投与量および方式で投与することになる。

【0071】

医薬組成物

式（I）の化合物を投与するのに好適な調製物は、当業者には明らかであり、それには、例えば、錠剤、丸薬、カプセル剤、座薬、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤などが含まれる。薬学的に活性な化合物の含量は、有利には、全体としての組成物の0.1～90質量%、例えば1～70質量%の範囲である。

好適な錠剤は、例えば、式（I）による1つまたは複数の化合物を、既知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層で構成されていてもよい。

【0072】

併用療法

本発明の化合物はさらに、1つまたは複数の、好ましくは1つの追加の治療剤と組み合わせることができる。一実施形態によれば、追加の治療剤は、メタボリックシンドローム、糖尿病、肥満、心血管疾患、がん、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、肺線維症、網膜症、腎症、および／もしくは脳卒中に関連する疾患または状態の処置に有用な治療剤の群から選択される。

したがって、本発明の化合物は、抗肥満剤（食欲抑制薬を含む）、血糖を低下させる薬剤、抗糖尿病剤、脂質異常症を処置するための薬剤、例として脂質低下剤、降圧剤、抗アテローム硬化性剤、抗炎症活性成分、抗線維化剤、悪性腫瘍の処置のための薬剤、抗血栓剤、抗血管新生剤、心不全の処置のための薬剤、および糖尿病によって引き起こされるまたは糖尿病に関連した合併症の処置のための薬剤、からなる群から選択される1種または複数の追加の治療剤と組み合わせることができる。

好ましくは、本発明の化合物、および／または1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせてもよい、本発明の化合物を含む医薬組成物は、運動および／または食事療法と併せて投与される。

したがって、別の態様では、本発明は、AOC3の阻害によって影響を受けることがあるか、またはAOC3の阻害によって媒介される疾患または状態、特に、先におよび以下に記載された疾患または状態の処置または予防のための、先におよび以下に記載された1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせた本発明による化合物の使用に関する。

【0073】

さらに別の態様では、本発明は、患者におけるAOC3の阻害によって媒介される疾患または状態を処置するための方法であって、この疾患または状態を予防することを含み、そのような処置を必要としている患者、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物を、先におよび以下に記載された治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせ投与するステップを含む、方法に関する。

追加の治療剤と組み合わせた本発明による化合物の使用は、同時にまたは時間差を設けて行うことができる。

本発明による化合物および1つまたは複数の追加の治療剤は、両方が1つの製剤、例えば1つの錠剤もしくはカプセル剤中で一緒に存在していてもよく、または2つの同一のもしくは異なる製剤中で別個に、例えばいわゆるパーツキットとして存在していてもよい。

結果的に、別の態様では、本発明は、本発明による化合物、ならびに先におよび以下に記載された1つまたは複数の追加の治療剤を含み、1つまたは複数の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含んでいてもよい医薬組成物に関する。

【0074】

合成スキーム

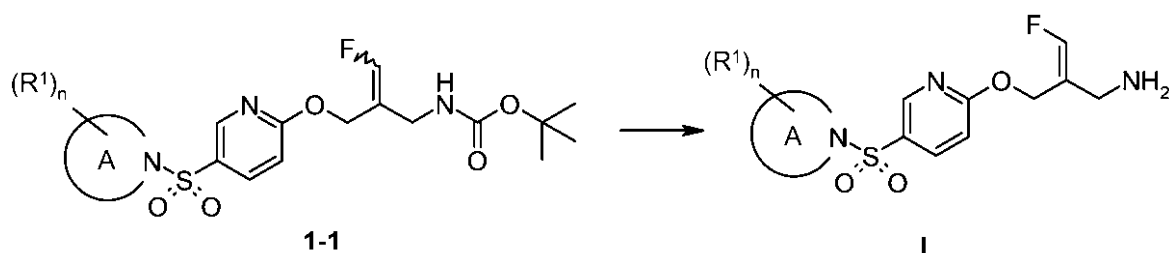
本発明の化合物を調製する典型的な方法は、実験の項に記載されている。

本発明の化合物の強力な阻害効果は、実験の項に記載されたインビトロ酵素アッセイによって決定することができる。

本発明の化合物は、下に記載されているものを含み、かつ当分野の技能内の変形形態を含む、当技術分野において知られている方法によって作製することもできる。

スキーム1：

【化11】

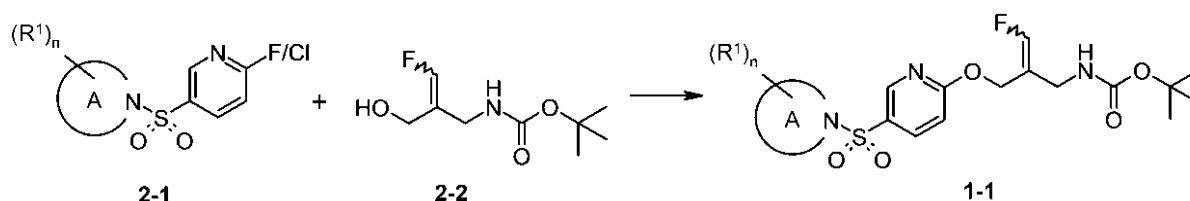


AおよびR¹が以前に定義された通りである一般式Iの化合物は、一般式1-1の化合物を使用して、スキーム1に概説されるプロセスを介して調製することができる。tert-ブトキシカルボニル(=BOC)基の脱保護は、-20℃~100℃の温度で、メタノール、ジオキサン、またはジクロロメタンなどの好適な溶媒中で、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することによって行ってもよい。1-1をE/Z異性体の混合物として使用する場合、一般式Iの化合物のビニルフルオリドE/Z異性体を分取HPLCまたはシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって分離して、異性体的に純粋な形態で一般式Iの化合物を得ることができる。

【0075】

スキーム2：

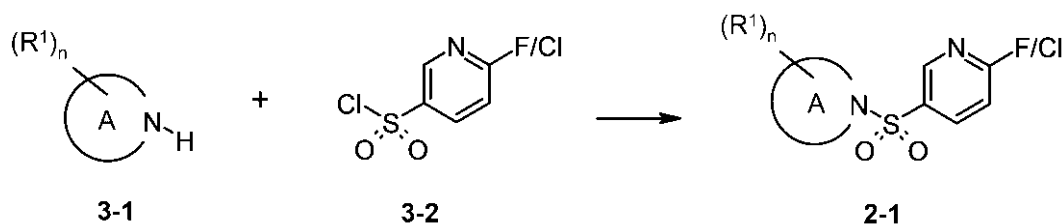
【化12】



AおよびR¹が以前に定義された通りである一般式1-1の中間体は、AおよびR¹が以前に定義された通りである一般式2-1の6-フルオロまたは6-クロロ置換ピリジニルスルホンアミド化合物、および純粋なZ異性体またはE/Z混合物のいずれかとしてのアルコール2-2、およびtert-ブトキシドナトリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基を、-20℃~100℃の間の温度にて、THF、DMSOまたはトルエンなどの適切な溶媒中で使用して、スキーム2に概説されるプロセスを介して、調製することができる。

【0076】

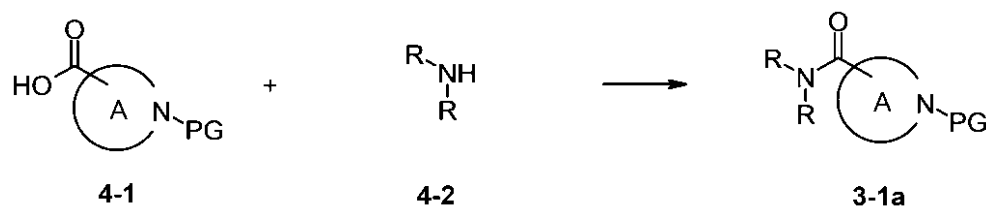
スキーム 3 :
【化 1 3】



A および R^1 が以前に定義された通りである一般式 2-1 の中間体は、A および R^1 が以前に定義された通りである一般式 3-1 のアミン化合物、および 6-フルオロ-または 6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド、およびトリエチルアミンなどの塩基を、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度にてジクロロメタン、NMP、THF、DMSO またはそれらの混合物などの適切な溶媒中で使用して、スキーム 3 に概説されるプロセスを介して調製することができる。

【0077】

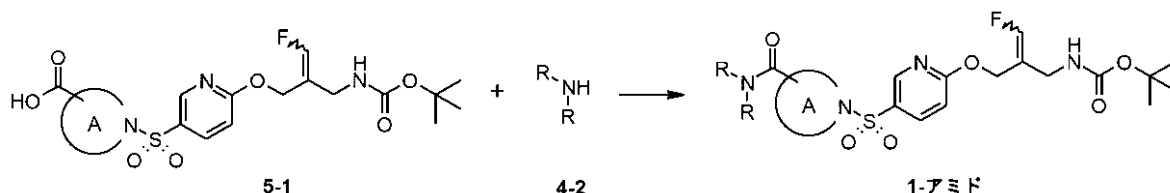
スキーム 4 :
【化 1 4】



アミン置換基 R が置換基 R^1 の中のアミドについて以前に定義されたように選択される一般式 3-1a の中間体は、一般式 4-1 のカルボン酸、一般式 4-2 の第一級または第二級アミンであって、アミン置換基 R が、置換基 R^1 中のアミドについて以前に定義されたように選択されるもの、1-プロパンホスホン酸環状無水物または HATU などのアミドカップリング試薬、およびトリエチルアミンまたは DIEA などの塩基を、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度にて THF または DMF などの適切な溶媒中で使用して、スキーム 4 に概説されるプロセスを介して調製することができる。

【0078】

スキーム 5 :
【化 1 5】



R^1 の定義に従ってアミド基を示す一般式 1-アミドの化合物は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度にて、THF または DMF などの適切な溶媒中で一般式 5-1 のカルボン酸、一般式 4-2 の第一級または第二級アミンであって、アミン置換基 R が、置換基 R^1 の中のアミドについて以前に定義されたように選択されるもの、1-プロパンホスホン酸環状無水物、TCFH または HATU などのアミドカップリング試薬、およびトリエチルアミンまたは DIEA などの塩基から、調製することができる。一般式 5-1 のカルボン酸は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、メタノールまたは THF などの溶媒中で、対応するアルキルエステルを水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムで鹸化することにより利用することができる。

【0079】

提示する合成経路は、保護基の使用に依存し得る。例えば、存在する反応性の基、例としてヒドロキシ、カルボニル、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはイミノは、反応後に再び開裂される従来の保護基によって、反応中に保護されてもよい。それぞれの官能基のための好適な保護基およびそれらの除去は当業者に周知であり、有機合成の文献中に記載されている。

一般式Ⅰの化合物は、前述のように、それらのエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーに分割することができる。

【0080】

ラセミ体として生じる一般式Ⅰの化合物は、それ自体既知の方法によりそれらの光学対掌体に分離することができ、一般式Ⅰの化合物のジアステレオマー混合物は、それらの異なる物理化学的特性を利用することによって、それ自体既知の方法を使用して、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶化を使用して、それらのジアステレオマーに分割することができ、その後得られた化合物がラセミ体である場合、それらは、前述の通りエナンチオマーに分割することができる。

ラセミ体は、好ましくは、キラル相によるカラムクロマトグラフィーによって、または光学的に活性な溶媒からの結晶化によって、またはラセミ化合物とともに、塩またはエステルもしくはアミドなどの誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させることによって分割する。塩は、塩基性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な酸を用いて、酸性化合物についてはエナンチオマー的に純粋な塩基を用いて形成することができる。

【0081】

ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマー的に純粋な補助化合物、例えば酸、それらの活性化誘導体またはアルコールを用いて形成する。こうして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物の分離は、それらの異なる物理化学的特性、例えば可溶性の差異を利用することによって達成することができ、遊離対掌体は、好適な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から放出させることができる。このような目的で一般に使用される光学的に活性な酸、ならびに補助残基として適用できる光学的に活性なアルコールは、当業者に既知である。

前述のように、式Ⅰの化合物は、特に薬学的使用のための塩、薬学的に許容される塩に変換することができる。本発明で使用する場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾される、開示された化合物の誘導体を指す。

【0082】

実験部

以下の実施例は、本発明を制限することなく本発明を説明することを意図している。

一般的定義

略語のリスト

10

20

30

40

50

【表 4】

A	酸	
ACN	アセトニトリル	
aq.	水溶液	
B	塩基	
BOC	tert-ブトキシカルボニル	
° C	摂氏	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
d	日	
DCM	ジクロロメタン	10
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
eq	当量	
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
Ex.	実施例	
exc.	過剰	
g	グラム	20
h	時間	
HATU	N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウ ロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IBCF	イソブチルクロロホルメート	
iPrOH	イソプロピルアルコール	
M	モル(mol/L)	
MeOH	メタノール	
min	分	
mg	ミリグラム	30
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
MS	質量分析	
MTBE	2-メトキシ-2-メチルプロパン	
N	規定度 = 1モル濃度 = 1 mol/L	
NMP	N-メチル-2-ピロリジノン	
NMR	核磁気共鳴	

Pd/C	パラジウム炭素	
PE	石油エーテル	
psi	平方インチあたりのポンド力	
RP	逆相	
RT	室温(約22℃)	
R _t	保持時間	
S	溶媒	
Sat.	飽和	
T	温度	10
t	時間	
TBTU	ベンゾトリアゾリルテトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TCFH	クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
THP	テトラヒドロピラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	20
Tol	トルエン	

【0083】

一般的方法

特に明記されていない限り、すべての反応は、室温（約22℃）にて、不活性雰囲気（例えば、アルゴン、N₂）下で、および無水条件下で実行される。すべての化合物は、以下の方法の少なくとも1つによって特徴付けられる：¹H NMR、HPLC、HPLC-MS、または融点。

典型的には、反応の進行を、薄層クロマトグラフィー（TLC）またはHPLC-MSによって監視する。中間体および生成物を、以下の方法のうちの少なくとも1つを使用して精製する：

再結晶化、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー、または以下の勾配：

ACNおよびH₂O + 0.1% TFA

ACNおよびH₂O + 0.1% NH₄OH

で溶出するC18セミ分取カラムを使用した逆相HPLC。

【0084】

分析データ

報告された質量分析（MS）データは、観測された質量シグナル（例えば、[M+H]⁺）に対応する。本発明の化合物を特徴付けるために使用されるHPLC法を、以下の表に記載する。

HPLC法

10

20

30

40

50

【表 5】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-1	水中の 0.1%TF A	ACN	時間(分)	%A	%B		XBridge BE H C18.2.1 × 30mm_粒 径1.7 μ m	60° C
			0.0	99.0	1.0	1.6		
			0.02	99.0	1.0	1.6		
			1.0	0.0	100.0	1.6		
			1.1	0.0	100.0	1.6		

10

【 0 0 8 5 】

【表 6】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量 (m L/分)	カラム	温度
HPLC-2	水中の 0.1%TF A	ACN	時間(分)	%A	%B		Sunfire C18_ 2.1 × 30m m_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	99.0	1.0	1.5		
			0.02	99.0	1.0	1.5		
			1.0	0.0	100.0	1.5		
			1.1	0.0	100.0	1.5		

20

【 0 0 8 6 】

【表 7】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-3	水中の 0.1%NH ₃	ACN	時間(分)	%A	%B		XBridge C1 8.3.0 × 30 mm_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	97.0	3.0	2.2		
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

30

【 0 0 8 7 】

【表 8】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-4	水中の 0.1%TF A	ACN	時間(分)	%A	%B		XBridge C1 8.3.0 × 30 mm_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	97.0	3.0	2.2		
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

40

【 0 0 8 8 】

50

【表 9】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-5	水中の 0.1%TF A	ACN	時間(分)	%A	%B		Sunfire C18_ 3.0 × 30m m_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	97.0	3.0	2.2		
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

10

【0089】

【表 10】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-6	水中の 0.1%TF A	ACN中 の0.08% TFA	時間(分)	%A	%B		Sunfire C18_ 3.0 × 30m m_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

20

【0090】

【表 11】

方法	移動相A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-7	水中の 0.1%NH ₃	ACN	時間(分)	%A	%B		XBridge C1 8_3.0 × 30 mm_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

30

【0091】

【表 12】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-8	水中の 0.1%TF A	ACN中 の0.08% TFA	時間(分)	%A	%B		Sunfire C18_ 3.0 × 30m m_粒径2.5 μ m	60° C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

40

【0092】

50

【表 13】

方法	移動相 A	移動相 B	勾配			流量(mL /分)	カラム	温度
HPLC-9	水中の 0.1%TF A	ACN	時間(分)	%A	%B		Sunfire C18_3.0 × 30mm m_粒径2.5 μm	60° C
			0.0	97.0	3.0	4.0		
			0.15	97.0	3.0	3.0		
			2.15	0.0	100.0	3.0		
			2.2	0.0	100.0	4.5		
			2.4	0.0	100.0	4.5		

10

【0093】

合成中間体／実施例

以下の中間体および実施例は例示であり、当業者によって認識されるように、特定の試薬または条件は、過度な実験をすることなく、個々の化合物に対して必要に応じて改変され得る。

本発明の化合物は、以下に示す一般的方法および実施例、ならびに当業者に知られている方法によって調製することができる。最適な反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物に応じて異なってもよい。特に明記しない限り、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者が容易に選択し得る。特定の手順を、合成の項に提供する。以下の合成に使用される未記載の中間体は、市販されているか、または当業者に知られている方法によって容易に調製されるかのいずれかである。反応の進行は、薄層クロマトグラフィー（TLC）または高圧液体クロマトグラフィー質量分析（HPLC-MS）などの、従来の方法によって監視することができる。中間体および生成物は、カラムクロマトグラフィー、HPLC、分取TLCまたは再結晶化を含む、当技術分野において既知の方法によって精製することができる。

20

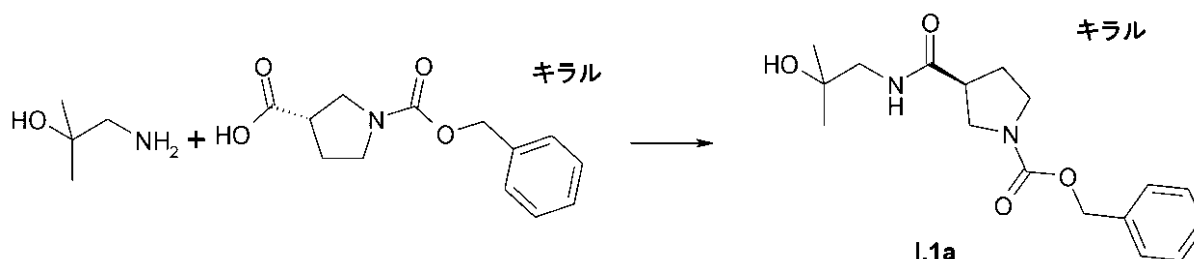
【0094】

中間体 I. 1: (S)-ピロリジン-3-カルボン酸 [2-メチル-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-プロピル]-アミド

30

アミドカップリング:

【化16】



40

(S)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸-1-ベンジルエステル (2.00 g; 8.02 mmol) を、THF (20.00 mL) 中に溶解し、TEA (9.01 mL; 64.19 mmol) および 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.83 g; 8.83 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C に冷却し、1-プロパンホスホン酸環状無水物 (THF 中 50%; 7.03 mL; 12.04 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 4 N NaOH 水溶液 (20 mL) で希釈し、MTBE (30 mL) で 2 回抽出した。プールした有機相を乾燥させ、蒸発させて、粗中間体 I. 1a を得た。

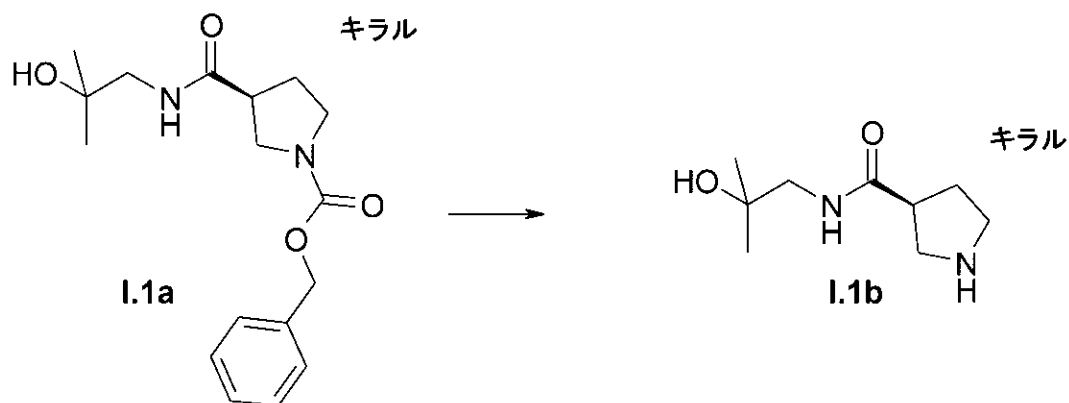
収率: 2.51 g (98%)、ESI-MS: m/z = 321 [M+H]⁺、R_t (HPLC): 0.90 分 (HPLC-5)

50

【0095】

Cbz脱保護：

【化17】



10

MeOH (50 mL) 中の中間体 I. 1a (2.51 g ; 7.83 mmol) と 10% Pd/C (0.25 g) の混合物を、水素 (50 psi) で室温にて一晩処理した。反応混合物を濾過し、MeOH で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗中間体 I. 1b を得た。

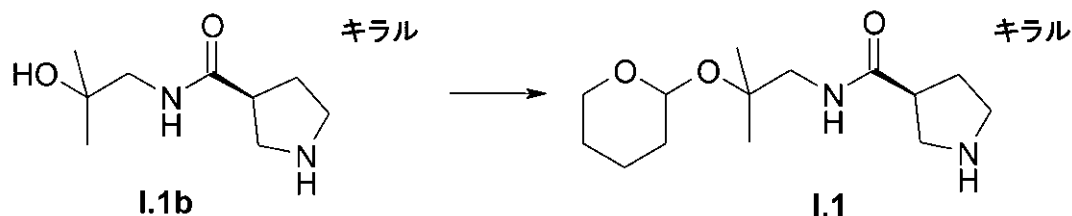
収率：1.47 g (99%)、ESI-MS : $m/z = 187$ [M+H]⁺、 R_t (HPLC) : 0.12 分 (HPLC-5)

20

【0096】

THP保護：

【化18】



30

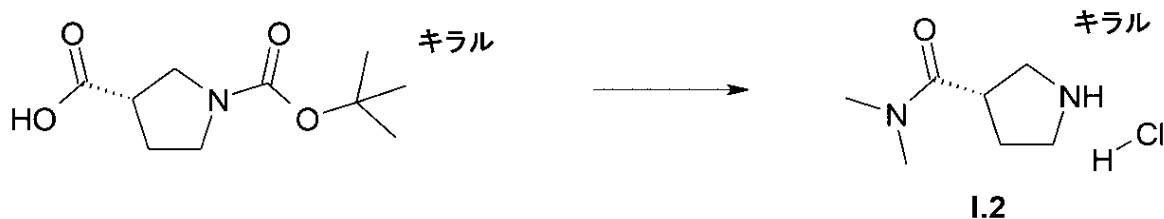
中間体 I. 1b (1.47 g ; 7.89 mmol) を、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (10.00 mL ; 108.28 mmol) で希釈し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.15 g ; 0.79 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗中間体 I. 1 を得た。

収率：2.54 g (99%)、ESI-MS : $m/z = 271$ [M+H]⁺、 R_t (HPLC) : 0.75 分 (HPLC-3)

【0097】

中間体 I. 2 : (S)-ピロリジン-3-カルボン酸ジメチルアミド塩酸塩

【化19】



40

【0098】

ステップ1-アミドカップリング：(S)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-butylester (0.5 g, 2.32 mmol) を THF (5.00 mL) 中に溶解し、TEA (2.61 mL ; 18.58 mmol) および THF 中のジメチルアミン

50

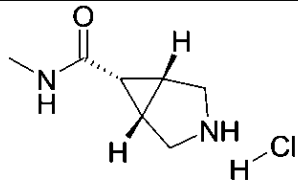
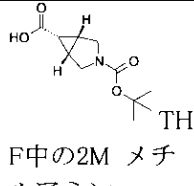
の溶液（2 M；2.32 mL；4.65 mmol）を加えた。反応混合物に、室温で1-プロパンホスホン酸環状無水物（THF中50%；2.71 mL；4.65 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を室温で攪拌し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。水相をMTBEで2回抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

ステップ2-BOC脱保護：ステップ1の粗物質をMeOH（20 mL）で希釈し、室温で1,4-ジオキサン中の4 N HCl（5 mL；20.00 mmol）で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体I.2を得た。収率：442 mg（85%）、ESI-MS：*m/z* = 143 [M+H]⁺、R_t（HPLC）：0.12分（HPLC-5）

【0099】

以下の中間体を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

【表14】

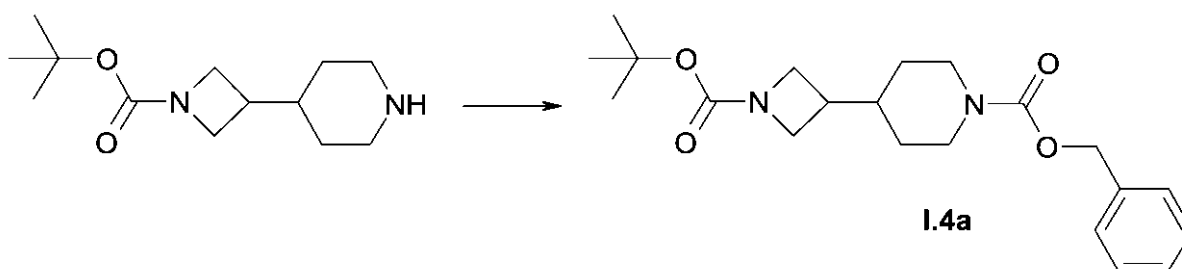
中間体番号	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント
I.3		 F中の2M メチルアミン	0.11 (HPLC-5)	141	ステップ1:50分 ステップ2:4.6当量 HCl

【0100】

I.4：1-(3-ピペリジン-4-イル-アゼチジン-1-イル)-エタノン

Cbz保護：

【化20】



3-ピペリジン-4-イル-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（500 mg；2.08 mmol）を、DCM（10 mL）中に溶解し、TEA（348 μL；2.50 mmol）で処理し、0℃に冷却した。反応混合物にクロロギ酸ベンジル（322 μL；2.29 mmol）を滴加し、その後、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、水で2回抽出した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体I.4aを得た。

収率：220 mg（28%）、ESI-MS：*m/z* = 375 [M+H]⁺、R_t（HPLC）：0.81分（HPLC-2）

【0101】

BOC脱保護：

10

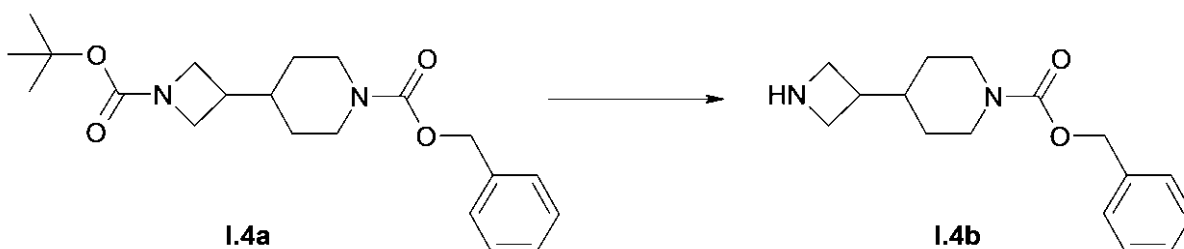
20

30

40

50

【化 2 1】



【0102】

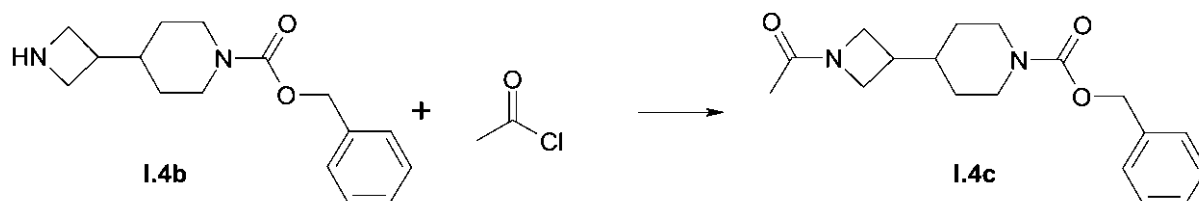
DCM (3 mL) 中の中間体 I. 4 a (220 mg ; 0.59 mmol) の溶液に、TFA (453 μ L ; 5.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水で1回およびNaHCO₃の水溶液で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体 I. 4 b を与えた。

収率：170 mg (100%)、ESI-MS : m/z = 275 [M+H]⁺、R_t (HPLC) : 0.43 分 (HPLC-2)

【0103】

アセチル化：

【化 2 2】



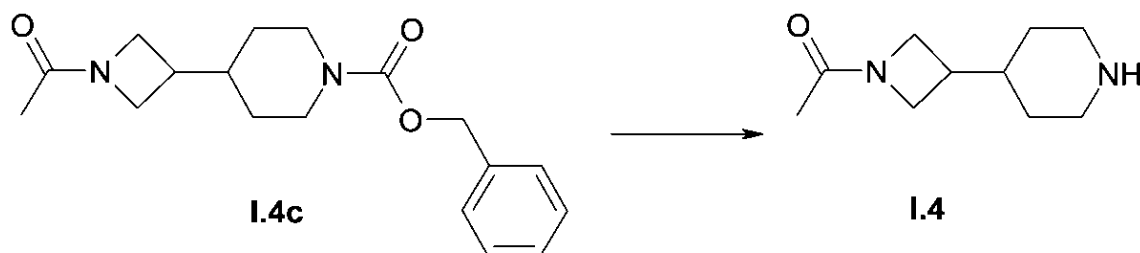
中間体 I. 4 b (170 mg ; 0.62 mmol) を、DCM (3.00 mL) 中に溶解し、TEA (258 μ L ; 1.86 mmol) で処理した。溶液を0℃に冷却し、塩化アセチル (53 μ L ; 0.74 mmol) を滴加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、室温まで温め、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、水で2回洗浄した。有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗中間体 I. 4 c を得た。

収率：190 mg (97%)、ESI-MS : m/z = 317 [M+H]⁺、R_t (HPLC) : 0.60 分 (HPLC-2)

【0104】

Cbz 脱保護：

【化 2 3】



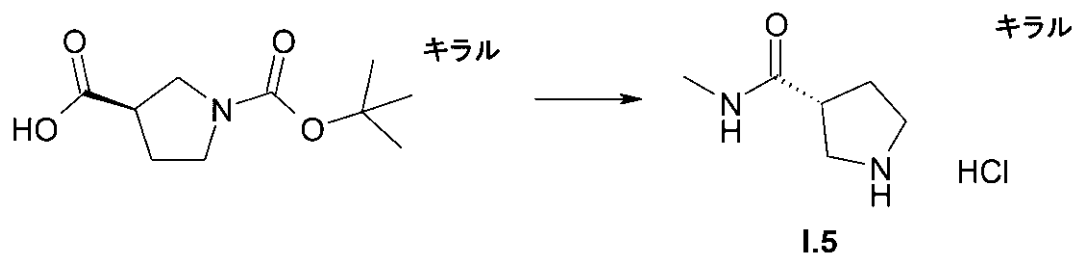
MeOH (5 mL) 中の中間体 I. 4 c (190 mg ; 0.60 mmol) と10% Pd/C (50 mg) の混合物を、水素 (50 psi) で室温にて一晩処理した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗中間体 I. 4 を得た。

収率：90 mg (82%)、ESI-MS : m/z = 183 [M+H]⁺

【0105】

中間体 I. 5 : (R)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルアミド塩酸塩

【化 2 4】



【0106】

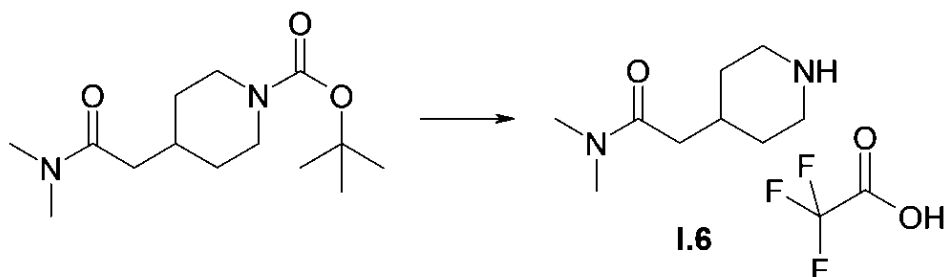
ステップ1-アミドカップリング：(R)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(800mg、3.61mmol)をTHF(5.00mL)中に溶解し、TEA(4.05mL;28.84mmol)およびTHF中のメチルアミンの溶液(2M;3.61mL;7.21mmol)を加えた。反応混合物に、室温で1-プロパンホスホン酸環状無水物(THF中50%;4.21mL;7.21mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、4N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)で希釈した。水相をMTBE(2×20mL)で抽出し、プールした有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

ステップ2-BOC脱保護：ステップ1の粗物質をEtOAc(20mL)で希釈し、室温で1,4-ジオキサン中の4N HCl(2mL;8.00mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体I.5を得た。収率：755mg(99%)、ESI-MS： $m/z=129$ [M+H]⁺、Rt(HPLC)：0.12分(HPLC-5)

【0107】

I.6：N,N-ジメチル-2-ピペリジン-4-イル-アセトアミドトリフルオロアセテート

【化 2 5】



4-ジメチルカルバモイルメチル-ピペリジン1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.20g;8.14mmol)およびDCM(300mL)を0℃に冷却し、TFA(25mL)を加えた。反応混合物を、0℃で3時間攪拌し、減圧下で蒸発させ、残留物をジイソプロピルエーテルで懸濁させた。残りの固体を濾過して中間体I.6を与えた。収率：2.29g(99%)

【0108】

I.7：モルホリン-4-イル-(S)-ピロリジン-3-イル-メタノン

10

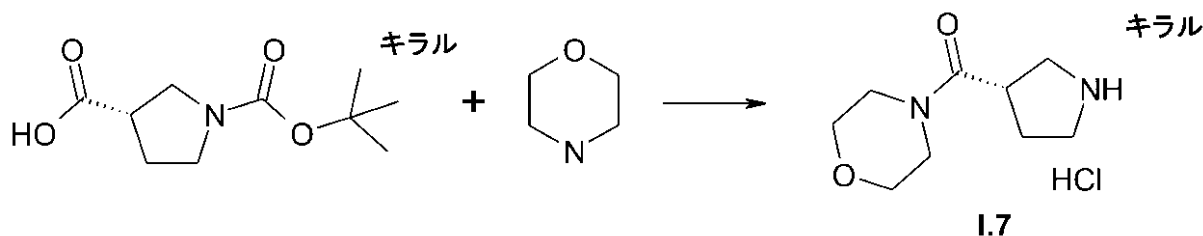
20

30

40

50

【化26】



ステップ1-アミドカップリング：(S)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(500mg、2.32mmol)を、THF(4.50mL)中に溶解し、TEA(2.61mL;18.58mmol)およびTHF(0.5mL)中のモルホリン(220mg;2.56mmol)の溶液を加えた。反応混合物に、室温で1-プロパンホスホン酸環状無水物(THF中50%;2.71mL;4.65mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、4N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)で希釈した。水相をMTBE(2×20mL)で抽出し、プールした有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

【0109】

ステップ2-BOC脱保護：ステップ1の粗物質をMeOH(20mL)で希釈し、室温で1,4-ジオキサン中の4N HCl(5mL;20.00mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン(50mL)と共蒸発させて、中間体I.7を得た。

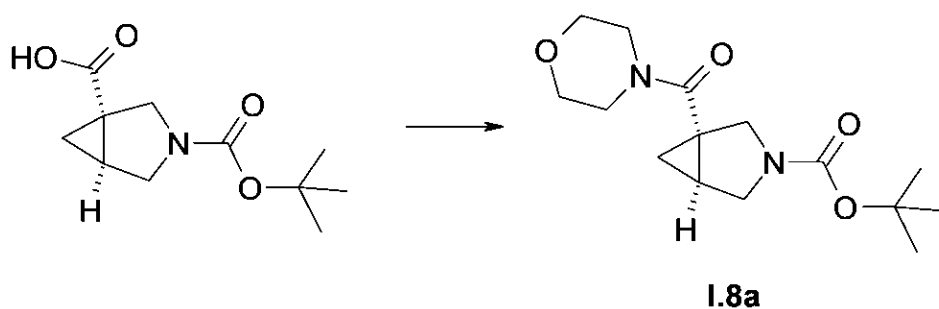
収率：527mg(82%)、ESI-MS： $m/z=185$ [M+H]⁺、R_t(HPLC)：0.12分(HPLC-5)

中間体I.8：ラセミ シス-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル-モルホリン-4-イル-メタノン塩酸塩

アミド-カップリング：

【0110】

【化27】

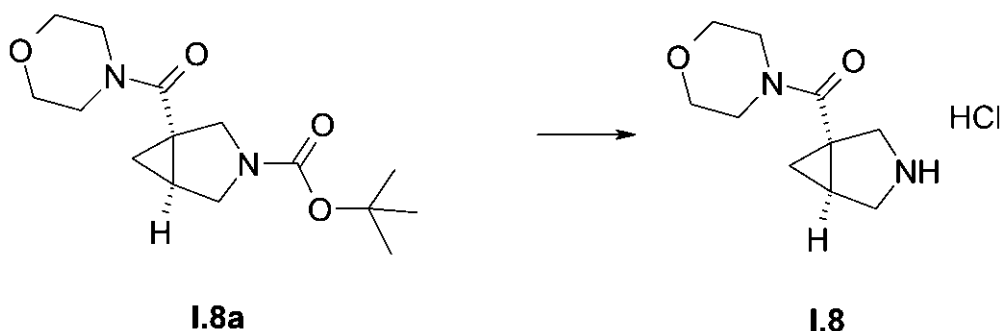


ラセミ シス-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1,3-ジカルボン酸-3-tert-ブチルエステル(1.00g;4.40mmol)およびHATU(1.90g;4.84mmol)を、DMF中に懸濁させ、DIPEA(1.89mL;11.00mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にモルホリン(0.77mL;8.80mmol)を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。プールした有機相を、1N NaOH水溶液(20mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をRP-HPLC(C18、50℃、ACN+水中0.1%TFA)で精製して、中間体I.8aを得た。

収率：1.17g(90%)、ESI-MS： $m/z=241$ [M+H]⁺、R_t(HPLC)：0.90分(HPLC-5)

【0111】

BOC脱保護：
【化28】



10

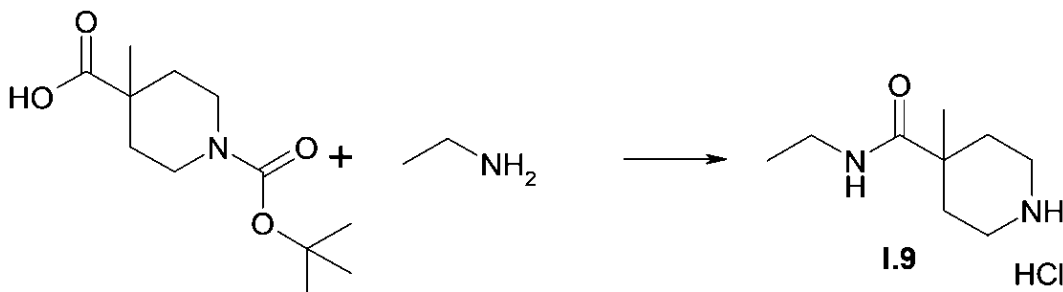
中間体 I. 8 a (0.76 g; 2.56 mmol) を MeOH (2.00 mL) に溶解し、塩化水素 (1, 4-ジオキサン中 4 N; 5.00 mL; 20.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を MTBE で希釈し、沈殿物を濾過し、MTBE で洗浄した。溶媒を蒸発させて、中間体 I. 8 を乾燥固体として得た。
収率: 0.53 g (89%)、ESI-MS: $m/z = 197 [M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.20 分 (HPLC-1)

【0112】

I. 9: モルホリン-4-イル-(S)-ピロリジン-3-イル-メタノン

20

【化29】



30

ステップ1-アミドカップリング: 4-メチル-ピペリジン-1, 4-ジカルボンモノ-tert-ブチルエステル (500 mg、1.99 mmol) を、THF (5 mL) 中に溶解し、TEA (2.24 mL; 15.95 mmol) および THF 中のエチルアミンの溶液 (2 M; 1.99 mL; 3.99 mmol) を加えた。反応混合物に、室温で1-プロパンホスホン酸環状無水物 (THF 中 50%; 2.33 mL; 3.99 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈した。水相を MTBE (2 x 20 mL) で抽出し、プールした有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

ステップ2-BOC脱保護: ステップ1の粗物質を EtOAc (20 mL) で希釈し、室温で1, 4-ジオキサン中の 4 N HCl (1 mL; 4.00 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体 I. 9 を得た。
収率: 236 mg (46%)、ESI-MS: $m/z = 171 [M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.13 分 (HPLC-5)

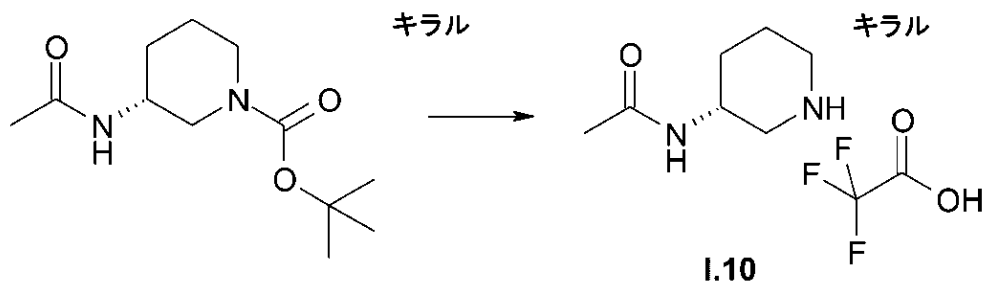
40

【0113】

I. 10: (R)-N-ピペリジン-3-イル-アセトアミドトリフルオロアセテート

50

【化30】



10

【0114】

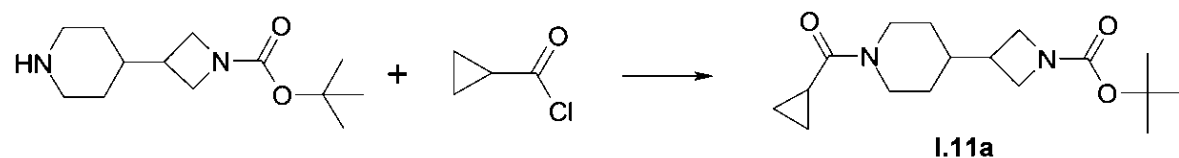
(R)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.20 g; 13.21 mmol)、TFA (10.18 mL; 132.10 mmol)、および DCM (300 mL) を室温で攪拌し、減圧下で蒸発させ、最後に EtOH と共蒸発させて中間体 I.10 を与えた。

収率: 2.29 g (99%)、ESI-MS: $m/z = 143$ $[M+H]^+$

I.11: (4-アゼチジン-3-イル-ピペリジン-1-イル)-シクロプロピル (cyclopropyl)-メタノン

アシル化:

【化31】



20

3-ピペリジン-4-イル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (530 mg; 2.21 mmol) を DCM (20 mL) 中に溶解し、TEA (0.71 mL; 5.07 mmol) を加えた。溶液を氷浴で冷却し、DCM (1 mL) 中に溶解したシクロプロパンカルボニルクロリド (300 mg; 2.87 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、15°C で 3 日間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で 1 回、0.5 N HCl 水溶液で 2 回、およびブラインで 1 回洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体 I.11a を与えた。

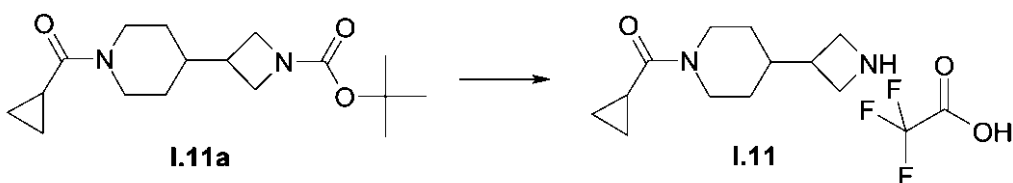
30

収率: 690 mg (91%)、ESI-MS: $m/z = 309$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.64 分 (HPLC-2)

【0115】

BOC 脱保護:

【化32】



40

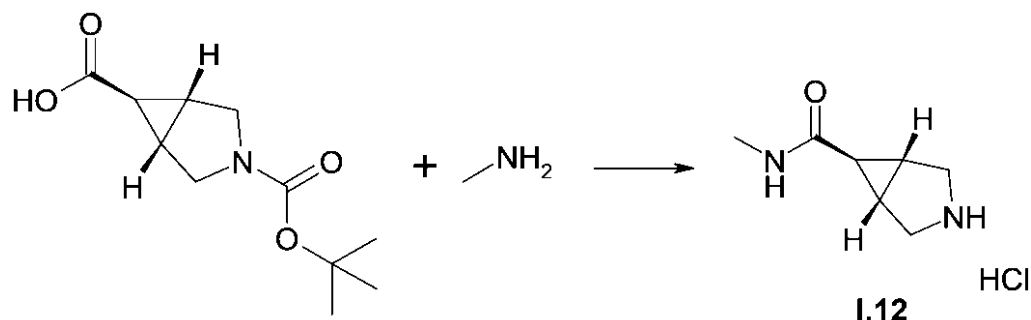
中間体 I.11a (690 mg; 3.01 mmol)、TFA (0.62 mL; 8.05 mmol) および DCM (20 mL) を室温で一晩攪拌し、蒸発させて中間体 I.11 を与えた。

収率: 500 mg (77%)、ESI-MS: $m/z = 209$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.26 分 (HPLC-2)

【0116】

50

I. 12: トランス-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸メチルアミド
【化33】



【0117】

ステップ1-アミドカップリング: トランス-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3, 6-ジカルボン酸3-tert-ブチルエステル (1.00 g, 4.40 mmol) をTHF (5 mL) に溶解し、TEA (4.94 mL; 35.20 mmol) およびTHF中のメチルアミンの溶液 (2 M; 4.40 mL; 8.80 mmol) を加えた。反応混合物に、室温で1-プロパンホスホン酸環状無水物 (THF中50%; 5.14 mL; 8.80 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で45分攪拌し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) で希釈した。水相をMTBE (2×25 mL) で抽出し、プールした有機相をNa₂SO₄により乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

20

ステップ2-BOC脱保護: ステップ1の粗物質をEtOAc (20 mL) およびMeOH (20 mL) で希釈し、室温で1, 4-ジオキサン中の4 N HCl (5 mL; 20.00 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体I. 12を得た。

収率: 882 mg (91%)、ESI-MS: m/z = 141 [M+H]⁺、R_t (HPLC): 0.12分 (HPLC-5)

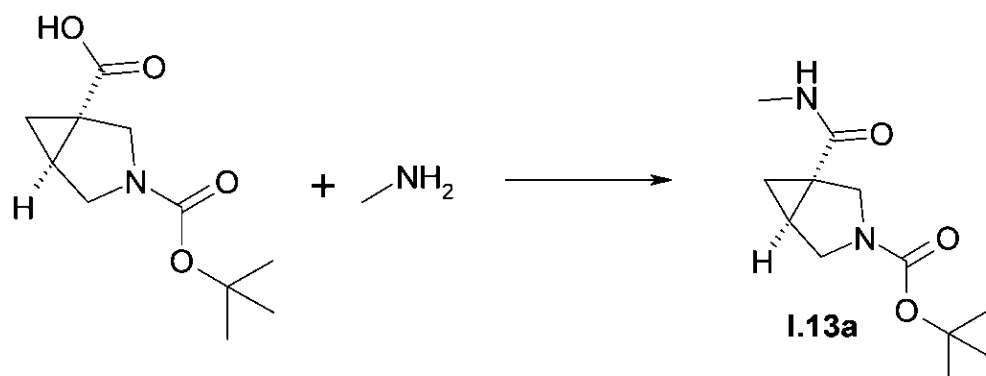
【0118】

I. 13: トランス-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸メチルアミド塩酸塩

30

アミドカップリング:

【化34】



【0119】

トランス-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1, 3-ジカルボン酸3-tert-ブチルエステル (1.00 g; 4.40 mmol)、HATU (1.90 g; 4.84 mmol)、およびDIPEA (1.89 mL; 11.00 mmol) をDMF (8 mL) 中に溶解し、室温で30分間攪拌した。THF中のメチルアミン (2 M; 4.40 mL; 8.80 mmol) を反応混合物に加え、それを室温で一晩攪拌した。反応混合

50

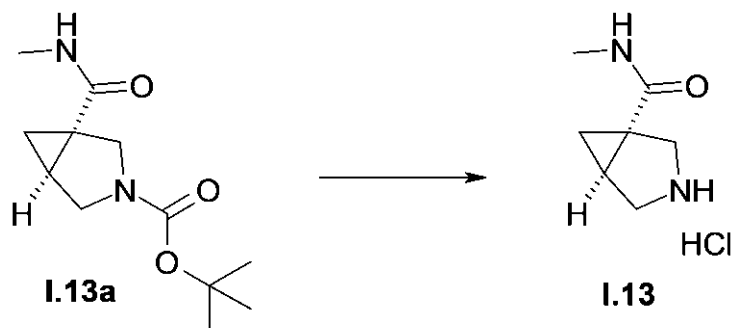
物を水で希釈し、水相をDCM (3×20 mL) で抽出した。プールした有機相を1 N NaOHで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をRP-HPLC (ACN/水+TFA) で精製し、iPrOHと共蒸発させて中間体I. 13aを得た。

収率：949 mg (90%)、ESI-MS：m/z = 185 [M+H]⁺、R_t (HPLC)：0.87分 (HPLC-5)

【0120】

BOC脱保護：

【化35】



10

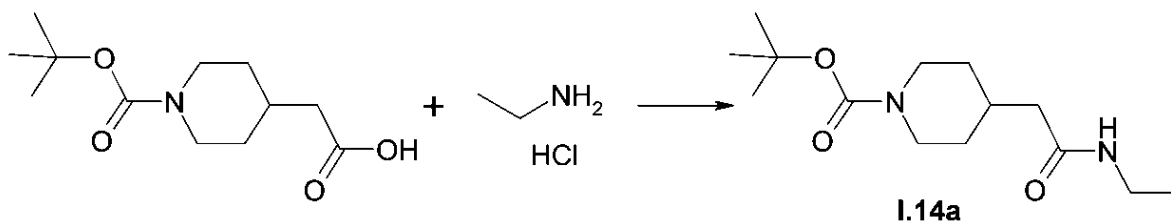
中間体I. 13a (650 mg; 3.89 mmol) をMeOH (2 mL) 中に溶解し、塩化水素 (1, 4-ジオキサン中4 N; 5.00 mL; 20.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間40分間攪拌した。反応物を減圧下で還元し、MeOH (2×) と共蒸発させて中間体I. 13を得た。

収率：650 mg (95%)、ESI-MS：m/z = 191 [M+H]⁺、R_t (HPLC)：0.09分 (HPLC-9)

【0121】

I. 14：N-エチル-2-ピペリジン-4-イル-アセトアミド塩酸塩
アミドカップリング：

【化36】



30

4-カルボキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.00 g; 12.33 mmol)、TBTU (3.96 g; 12.33 mmol) およびTEA (5.19 mL; 36.99 mmol) をDMF (10 mL) 中に溶解した。溶液を室温で10分間攪拌した。反応混合物にエチルアミン塩酸塩 (1.01 g; 12.33 mmol) を加え、これを室温で一晩攪拌した。反応混合物にTBTUを加え、室温で5分間攪拌した後、エチルアミン塩酸塩 (0.5 g; 6.15 mmol) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcで抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。粗物質をDCM中に溶解し、塩基性アロックスカートリッジで濾過し、濾液を0.1 N HCl水溶液で洗浄し、減圧下で蒸発させて中間体XVII. 1を与えた。

40

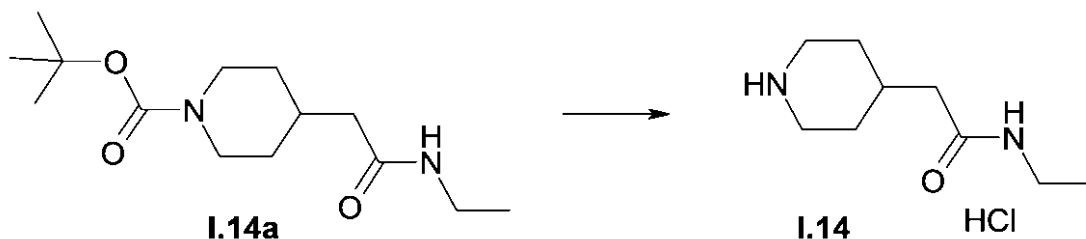
収率：3.3 g (99%)、ESI-MS：m/z = 271 [M+H]⁺、R_t (HPLC)：0.75分 (HPLC-3)

【0122】

BOC脱保護：

50

【化 3 7】



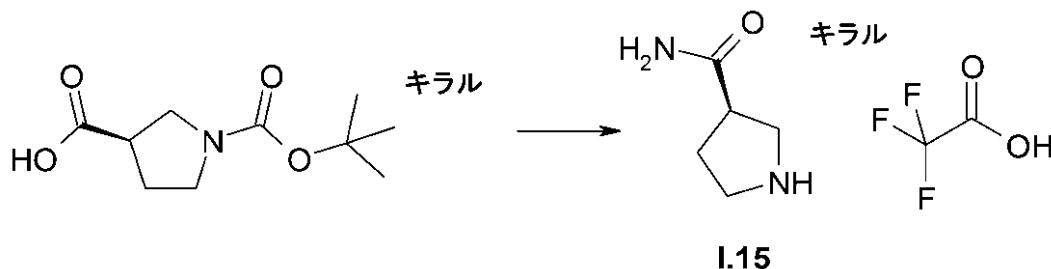
中間体 I. 14 a (3.30 g ; 12.21 mmol) を 1,4-ジオキサン (30 mL) 中に溶解し、塩化水素 (1,4-ジオキサン中 4 N ; 6.10 mL ; 24.41 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に再び塩化水素 (1,4-ジオキサン中 4 N ; 6.10 mL ; 24.41 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物混合物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿物を濾過して中間体 I. 14 を得た。

収率 : 2.52 g (100%)、ESI-MS : $m/z = 171$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.78 分 (HPLC-5)

【0123】

中間体 I. 15 : (R)-ピロリジン-3-カルボン酸アミドトリフルオロ酢酸塩

【化 3 8】



【0124】

ステップ 1-アミドカップリング : (R)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (800 mg ; 3.61 mmol) を、DCM (8 mL) で希釈し、N-メチルモルホリン (0.45 mL ; 3.97 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C に冷却し、IBCF (0.5 mL ; 3.79 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C で 5 分間攪拌し、室温まで温め、室温で 1 時間攪拌した。NH₄OH 水溶液 (32% ; 0.67 mL ; 5.41 mmol) を加えた後、反応混合物を室温で 80 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (2 x 20 mL) で抽出した。プールした有機相を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下で蒸発させた。

ステップ 2-BOC 脱保護 : ステップ 1 の粗物質を DCM (5 mL) に溶解し、TFA (0.83 mL ; 10.81 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に TFA (0.83 mL ; 10.81 mmol) を加え、それを室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、中間体 I. 15 を得た。

収率 : 1.19 g (100%)、ESI-MS : $m/z = 115$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.11 分 (HPLC-5)

【0125】

中間体 I. 16 : 4-メチル-ピペリジン-4-オール

10

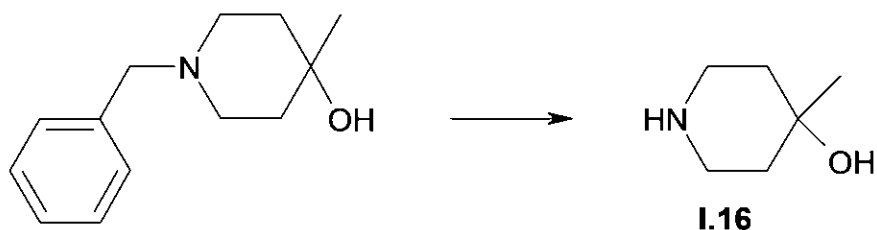
20

30

40

50

【化 3 9】



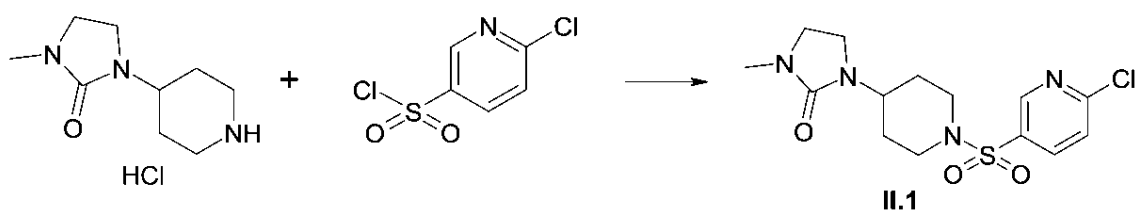
水素雰囲気（60 psi）下で、MeOH（150 mL）中の1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-4-オール（10.0 g；48.71 mmol）およびPd/C（10 %；0.5 g）を、室温で19.5時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、濾液を減圧下で蒸発させて、中間体I.16を得た。

収率：16.94 g（定量）

【0126】

中間体II.1：1-〔1-（6-クロロピリジン-3-スルホニル）-ピペリジン-4-イル〕-3-メチルイミダゾリジン-2-オン

【化 4 0】



TEA（82 μL；0.58 mmol）およびNMP（1 mL）中の1-メチル-3-ピペリジン-4-イルイミダゾリジン-2-オン塩酸塩（42.8 mg；0.19 mmol）の氷冷溶液に、NMP（1 mL）に溶解した6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド（100 mg；0.45 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、中間体II.1をそのまま次のステップに使用した。

【0127】

以下の中間体を6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリドおよび対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

【表 15】

中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	反応条件
II.2		I.1	0.84 (HPL C-5)	362	1,4当量アミン; DCM; 30分
II.3			0.87 (HPL C-5)	374	6当量TEA 0℃～室温; 一晚; 後処理: 中性および酸性抽出
II.4	 キラル	I.2	0.87 (HPL C-5)	318	THF/ DMSO 0℃～室温
II.5	 キラル	I.3	0.76 (HPL C-5)	316	6当量TEA; 0℃～室温; 一晚; 後処理: 中性および酸性抽出
II.6	 キラル	 キラル	—	—	NMP; 2時間
II.7	 キラル	 キラル	0.79 (HPL C-5)	304	

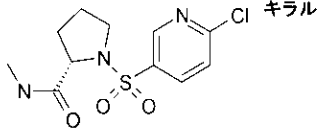
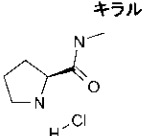
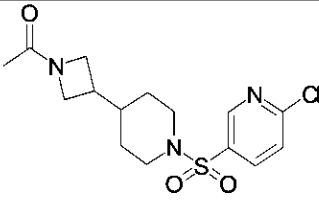
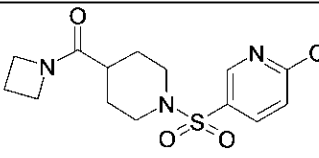
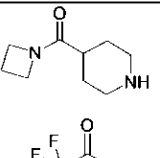
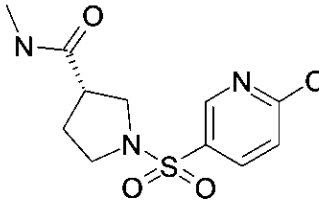
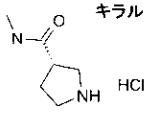
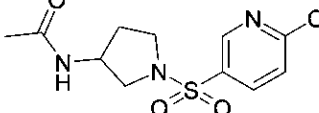
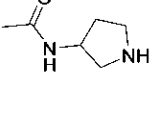
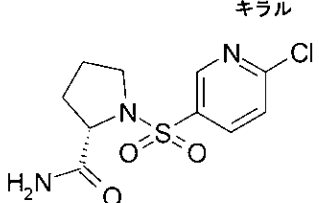
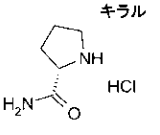
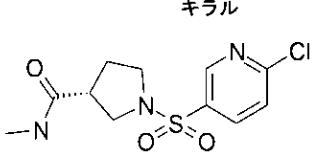
10

20

30

40

50

II.8	 キラル	 キラル H-Cl	—	—	2.5当量TEA; NMP 1時間
II.9		I.4	—	—	1.5当量TEA; 0℃～室温; 一晚; 後処理: 水で洗 浄し、減圧下で 濃縮した
II.10			—	—	NMP; 2時間
II.11	 キラル	 キラル HCl	0.81 (HPL C-5)	306	THF; 0℃～室温; 40分
II.12			—	—	NMP; 1.5当量TEA; 1時間
II.13	 キラル	 キラル HCl	0.77 (HPL C-5)	292	NMP; 0℃～室温; 一晚
II.14	 キラル	I.5	0.81 (HPL C-5)	304	4当量TEA; 40分

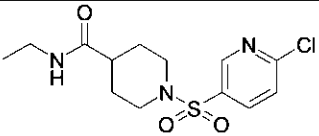
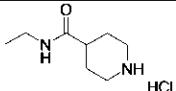
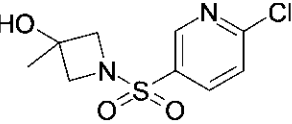
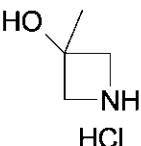
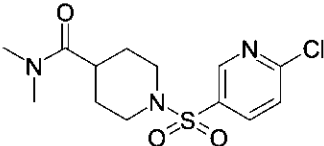
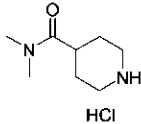
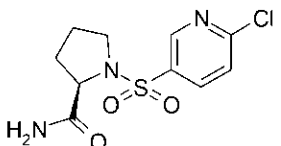
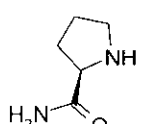
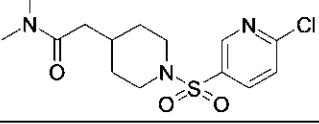
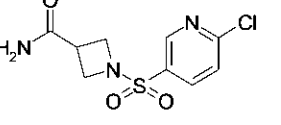
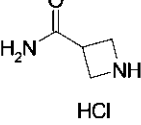
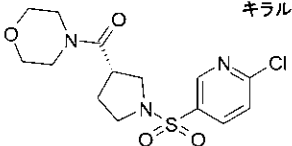
10

20

30

40

50

II.15			0.88 (HP LC-5)	332	6当量TEA; 0℃～室温; 一晚; 後処理: 中性および酸性抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.16			-	-	NMP; 2時間
II.17			0.88 (HP LC-5)	332	6当量TEA; 0℃～室温; 一晚; 後処理: 中性および酸性抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.18	キラル 	キラル 	0.76 (HP LC-5)	290	1.5当量TEA; 0℃～室温 40分
II.19		I.6	-	-	NMP; 0℃～室温; 1時間
II.20			0.74 (HP LC-5)	276	THF/ DMSO; 0℃～室温; 10分
II.21	キラル 	I.7	0.87 (HP LC-5)	360	THF/ DMSO; 0℃～室温; 40分

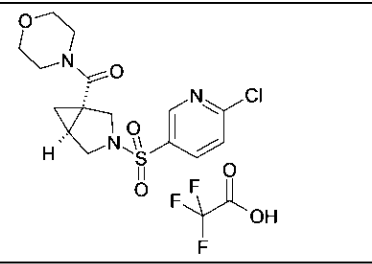
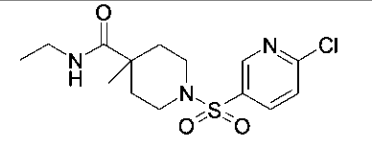
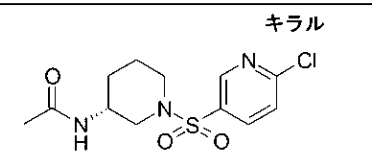
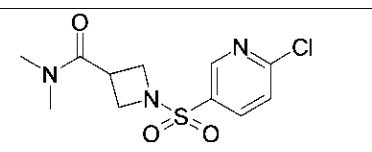
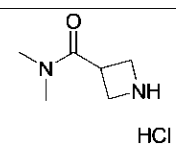
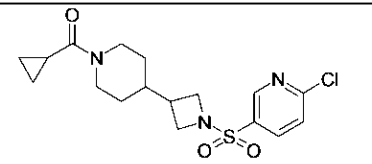
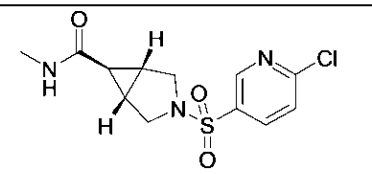
10

20

30

40

50

II.22		I.8	0.48 (HPL C-1)	371	1時間; 後処理: 水抽出; 分取HPLCによる精製
II.23		I.9	0.93 (HPL C-5)	346	4当量TEA; THF/ DMSO
II.24		I.10	—	—	NMP; 2時間
II.25			0.84 (HPL C-5)	304	THF/ DMSO; 0℃～室温; 40分
II.26		I.11	—	—	NMP; 2時間
II.27		I.12	0.83 (HPL C-5)	316	6当量TEA; 0℃～室温; 一晚; 後処理: 水/1N HCl水溶液による抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.28			—	—	NMP; 2時間

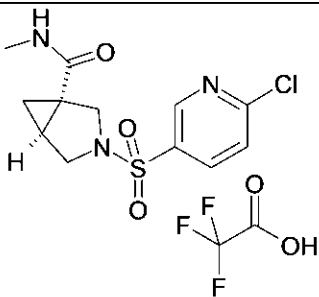
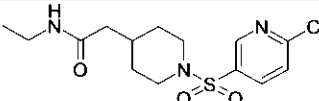
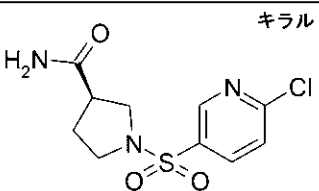
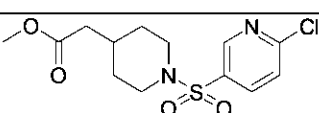
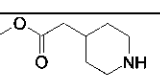
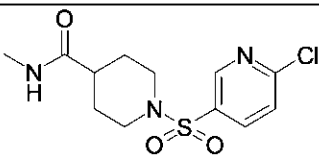
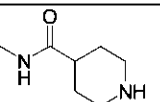
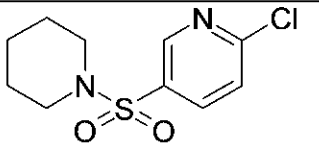
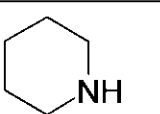
10

20

30

40

50

II.29		I.13	0.47 (HPL C-1)	315	1時間; 後処理: 水抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.30		I.14	-	-	NMP; 2時間
II.31		I.15	0.77 (HPL C-5)	290	5当量TEA; 0℃～室温; 20分; 後処理: 水およびDCMによる沈殿; 生成物の濾過、および減圧下での乾燥
II.32			0.60 (HPL C-1)	332	2当量TEA; 1時間;
II.33			0.82 (HPL C-5)	318	0℃～室温; 一晚; 後処理: 中性および酸性抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.34			0.58 (HPL C-1)	261	2当量TEA; 1時間; 後処理: 水抽出; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕

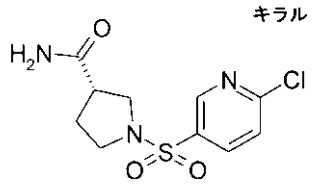
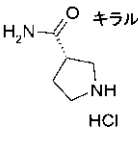
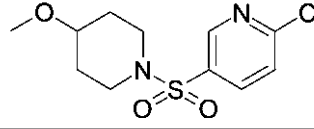
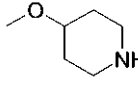
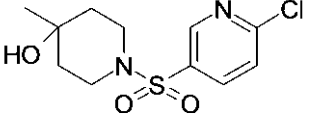
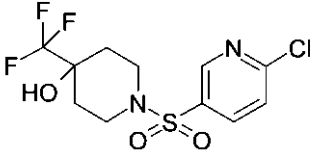
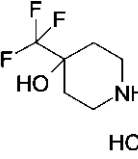
10

20

30

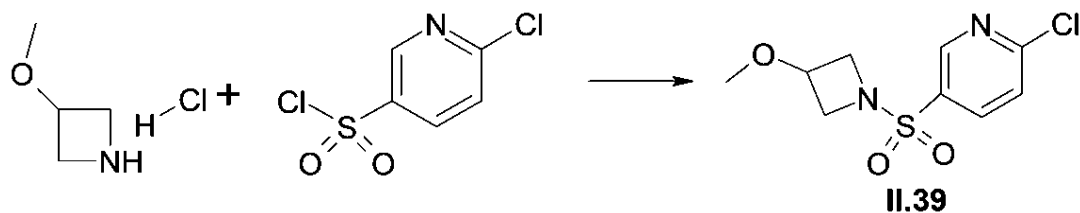
40

50

II.35			0.43 (HPLC-2)	290	5°C～室温; 一晚; 後処理: 水およびDCMによる希釈; 沈殿物の濾過
II.36			0.53 (HPLC-1)	291	2当量TEA; 1時間; 後処理: 水抽出
II.37		I.16	0.53 (HPLC-2)	291	一晚; 後処理: 水抽出; 1N HCl水溶液; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕
II.38			0.63 (HPLC-2)	345	5°C～室温; 一晚; 後処理: 水抽出; 1N HCl水溶液; 粗物質をジイソプロピルエーテルで粉砕

【0128】

中間体II.39: 2-クロロ-5-(3-メトキシアゼチジン-1-スルホニル)-ピリジン
【化41】



DCM (5.00 mL) 中の6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (200 mg; 0.94 mmol) の溶液をTEA (0.26 mL; 1.88 mmol) で処理し、3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (117 mg; 0.94 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、30 mLのDCMで希釈し、水で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテルで粉砕して、中間体II.39を与えた。

収率: 190 mg (77%)、ESI-MS: m/z = 263 [M+H]⁺、R_t (HPLC): 0.44分 (HPLC-1)

【0129】

中間体II.40: 2-クロロ-5-[(S)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-スルホニル]-ピリジン

10

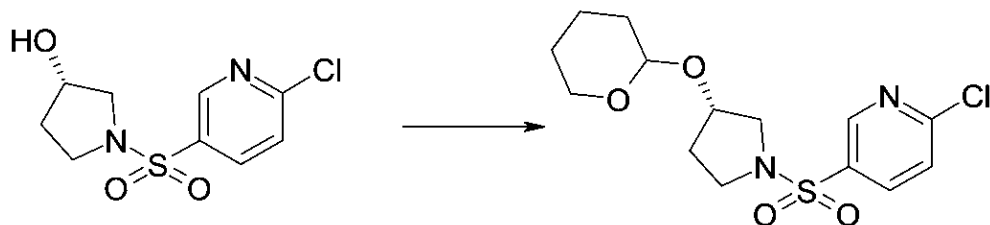
20

30

40

50

【化 4 2】



II.40

【0130】

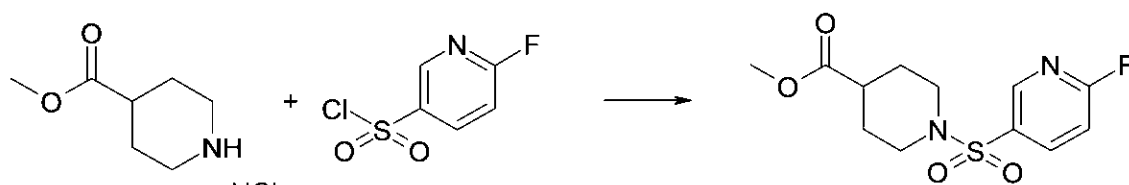
(S)-1-(6-クロロピリジン-3-スルホニル)-ピロリジン-3-オール (95 mg; 0.36 mmol) を THF (1 mL) 中に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.7 mg; 0.02 mmol) および 3,4-ジヒドロピラン (70 μ L; 1.06 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 50 分間攪拌し、次に RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、中間体 II.40 を得た。

収率: 153 mg (定量)、ESI-MS: $m/z = 263$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 1.05 分 (HPLC-3)

【0131】

中間体 II.1: 1-(6-フルオロピリジン-3-スルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル

【化 4 3】



III.1

ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル (1.15 g; 6.39 mmol) を DCM (40 mL) 中に懸濁し、DCM (10 mL) 中の TEA (3.56 mL; 25.56 mmol) および 6-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリド (1.25 g; 6.39 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、水 (2 $\times$ 40 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗物質を MTBE 中に懸濁し、固体を濾過して中間体 II.1 を与えた。

収率: 1.40 g (73%)、ESI-MS: $m/z = 302$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.52 分 (HPLC-1)

【0132】

以下の中間体を 6-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドおよび対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

10

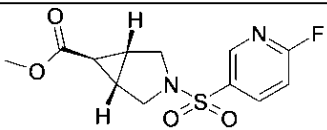
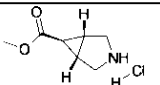
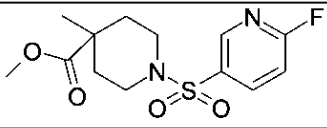
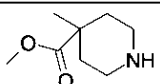
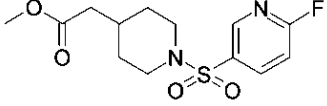
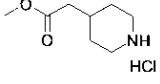
20

30

40

50

【表 16】

中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	トランスジェンダー
III.2			0.53 (HP LC-1)	301	2当量TEA; 1.5時間
III.3			0.53 (HP LC-1)	301	2当量TEA; 3.5時間
III.4			0.67 (HP LC-1)	317	2当量TEA; 3.5時間

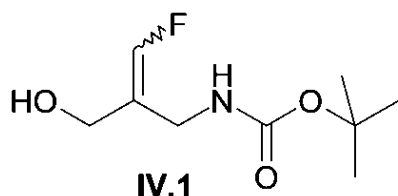
10

【0133】

中間体IV. 1: tert-ブチル-N-[2-(フルオロメチリデン)-3-ヒドロキシプロピル]-, カルバメート (E/Z-混合物)

20

【化44】



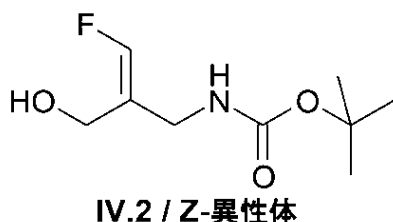
【0134】

アルコールのE/Z-混合物は、WO2013/163675、50～53ページに記載された手順に従って調製した。

30

中間体IV. 2: 1 ((Z)-3-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-アリル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化45】



40

中間体IV. 1 (4.00 g; 19.49 mmol) を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで3回精製して、単一のZ異性体IV. 2 (0.98 g; 4.78 mmol; 25%) を与えた。

【0135】

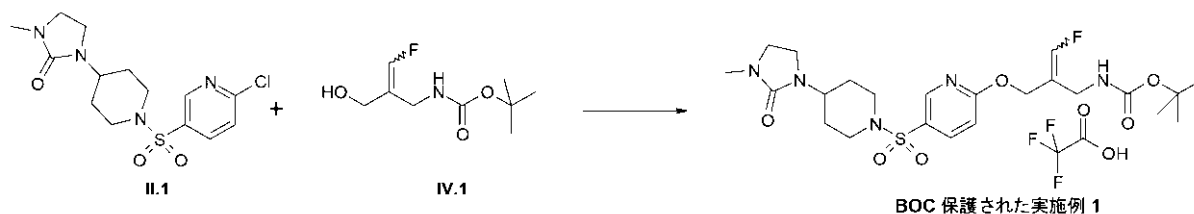
(実施例1)

1- {1-[6-((Z)-2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピリジン-3-スルホニル]-ピペリジン-4-イル}-3-メチル-イミダゾリジン-2-オントリフルオロアセテート

置換:

50

【化 4 6】



【0136】

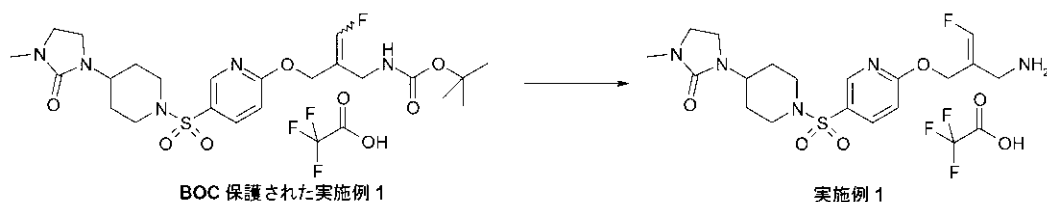
中間体 II. 1 (NMP および TEA の溶液; 0.19 mmol) を氷浴で冷却し、THF (0.5 mL; S) 中の中間体 IV. 1 (40 mg; 0.19 mmol) の溶液およびナトリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 2 M; 390 μ L; 0.78 mmol; B) を加えた。反応混合物を室温 (T) で 2 時間 (t) 攪拌し、水で希釈し、TFA で酸性化し、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、BOC 保護された実施例 1 を得た。

収率: 36 mg (70%)、ESI-MS: $m/z = 528$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 1.05 分 (HPLC-5)

【0137】

BOC 脱保護:

【化 4 7】



【0138】

BOC で保護された実施例 1 (36 mg; 0.07 mmol) を DCM (0.5 mL; S) 中に溶解し、TFA (1.0 mL; 12.31 mmol; A) を加えた。反応混合物を室温 (T) で 2 時間 (t) 攪拌し、次に減圧下で蒸発させ、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、実施例 1 を与えた。

収率: 7.5 mg (7%)、ESI-MS: $m/z = 428$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.75 分 (HPLC-5)

【0139】

以下の実施例 (実施例番号が列 Ex. に示されている) を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。2つのステップの詳細は、カラム合成コメントに示されており、HPLC-MS によって決定された保持時間および質量 (ESI-MS、 $m/z = [M+H]^+$) を、カラム RT および MS に示す。

【0140】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

Ex.	構造式
2	キラル
3	
4	キラル
5	
6	キラル

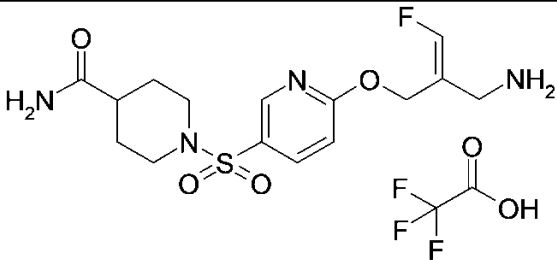
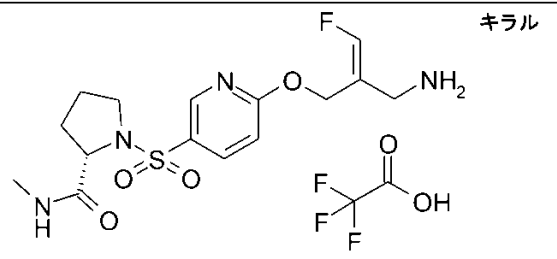
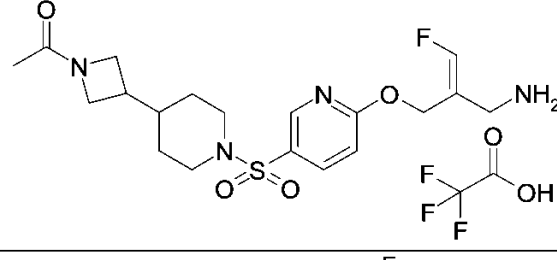
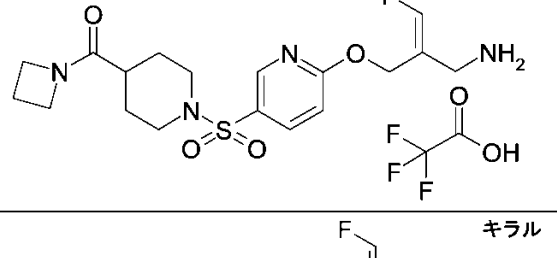
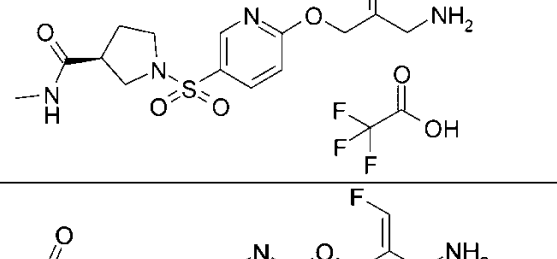
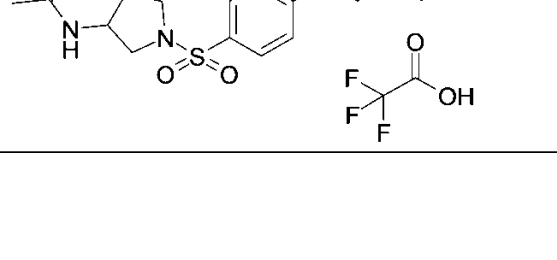
10

20

30

40

50

7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

50

13	キラル
14	キラル
15	
16	
17	
18	キラル

10

20

30

40

50

19	 <chem>CN(C)C(=O)CC1CCCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=C)cn2)c3ccccc3C(F)(F)C(=O)O</chem>
20	 <chem>NC(=O)CC1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=C)cn2)C1C(F)(F)C(=O)O</chem>
21	 <chem>CN(C1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=C)cn2)C1)C(=O)N2CCOCC2C(F)(F)C(=O)O</chem> キラル
22	 <chem>CN(C1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=C)cn2)C12C3CC4CC(C3)CC4N2C(=O)N5CCOCC5)C(F)(F)C(=O)O</chem>
23	 <chem>CCN(CC)C(=O)CC1CCCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=C)cn2)C1C(F)(F)C(=O)O</chem>

10

20

30

40

50

24	キラル <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2)C1</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>
25	<chem>CCN(C)C(=O)N1CC[C@H]1S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>
26	<chem>C1CC2CCN(S(=O)(=O)c3ccc(OCC(F)=CN)cn3)CC2C1C4CC4</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>
27	<chem>CC(=O)N[C@H]1CC[C@H]2C[C@H]1N(S(=O)(=O)c3ccc(OCC(F)=CN)cn3)C2</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>
28	<chem>CC(=O)NCCN1CCCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2)C1</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>

10

20

30

40

50

29	
30	
31	キラル
32	
33	
34	

10

20

30

40

【 0 1 4 1 】

50

【表 18】

Ex.	置換				BOC脱保護		
	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント
2	II.2; IV.1	1.01 (HPLC-5)	531	S: THF/ DCM B: 4.00当量 T: 室温 t: 40分	0.71 (HPLC-5)	431	S: DCM A: 12当量TFA T: 室温 t: 1時間
3	II.3; IV.1	1.07 (HPLC-5)	443	S: THF/ DMSO B: 1.05当量 T: 0℃～室温 t: 50分	0.74 (HPLC-5)	443	S: DCM A: 25当量TFA T: 室温
4	II.4; IV.1	1.04 (HPLC-5)	487	S: THF/ DMSO B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 100分	0.72 (HPLC-5)	387	S: DCM A: 9当量TFA (A) T: 室温 t: 75分
5	II.5 ; IV.1	1.00 (HPLC-5)	485	S: THF/ DMSO B: 1.05当量 T: 0℃～室温 t: 50分	0.66 (HPLC-5)	385	S: DCM A: 20当量TFA T: 室温 t: 75分
6	II.6 ; IV.1	0.74 (HPLC-7)	487	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.39 (HPLC-6)	387	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
7	II.7 ; IV.1	0.97 (HPLC-5)	373	S: THF/ DMSO B: 1.05当量 T: 0℃～室温 t: 65分	0.69 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 18当量TFA T: 室温 t: 1時間

10

20

30

40

50

8	II.8; IV.1	0.99 (HPL C-5)	473	S: THF/ NMP B: 3.00当量 T: 0℃～室温 t: 一晚	0.67 (HPL C-5)	373	S: DCM A: 44当量TFA T: 室温 t: 2時間
9	II.9; IV.1	—	—	S: DCM/ THF V.1: 2当量 B: 6当量 T: 0℃～室温 t: 2日; BOC脱保護に クルードを使用	0.40 (HPL C-2)	427	S: DCM A: 5当量TFA T: 室温 t: 一晚
10	II.10; IV.1	0.77 (HPL C-7)	512	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 一晚	0.42 (HPL C-6)	412	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
11	II.11; IV.1	1.01 (HPL C-5)	473	S: THF/ DMS O B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 100分	0.69 (HPL C-5)	373	S: DCM A: 11当量TFA T: 室温
12	II.12; IV.1	0.98 (HPL C-5)	473	S: THF/ NMP B: 3.00当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.67 (HPL C-5)	373	S: DCM A: 63当量TFA T: 室温 t: 2時間
13	II.13; IV.1	0.97 (HPL C-5)	459	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 50分	0.65 (HPL C-5)	359	S: DCM A: 4当量TFA T: 室温 t: 2時間
14	II.14; IV.1	1.00 (HPL C-5)	473	S: THF/ DCM B: 4.00当量 T: 室温 t: 18時間	0.68 (HPL C-5)	373	S: DCM A: 30当量TFA T: 室温 t: 2時間

10

20

30

40

50

15	II.15; IV. 1	1.07 (HPL C-5)	401	S: THF/ DMS O B: 1.50当量 T: 0℃～室温 t: 50分	0.74 (HPL C-5)	401	S: DCM A: 30当量TFA T: 室温 t: 2時間
16	II.16; IV. 1	0.74 (HPL C-7)	432	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.36 (HPL C-6)	332	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
17	II.17; IV. 1	1.08 (HPL C-5)	401	S: THF/ DMS O B: 1.05当量 T: 0℃～室温 t: 1時間	0.74 (HPL C-5)	401	S: DCM A: 25当量TFA T: 室温 t: 1時間
18	II.18; IV. 1	0.98 (HPL C-5)	359	S: THF B: 2.05当量 T: 0℃～室温 t: 1時間	0.65 (HPL C-5)	359	S: DCM A: 5当量TFA T: 室温 t: 1時間
19	II.19; IV. 1	1.05 (HPL C-5)	515	S: THF/ NMP B: 4.00当量 T: 0℃～室温 t: 2時間	0.76 (HPL C-5)	415	S: DCM A: 5当量TFA T: 室温 t: 2時間
20	II.20; IV. 1	0.97 (HPL C-5)	445	S: THF/ DMS O B: 2.05当量 T: 0℃～室温 t: 3時間	0.65 (HPL C-5)	345	S: DCM A: 60当量TFA T: 室温
21	II.21; IV. 1	1.04 (HPL C-5)	529	S: THF/ DMS O B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 1.5時間	0.72 (HPL C-5)	429	S: DCM A: 7当量TFA T: 室温 t: 2時間
22	II.22; IV. 1	0.63 (HPL C-1)	541	S: THF B: 4.00当量 T: 0℃～室温 t: 1.5時間	0.44 (HPL C-1)	441	S: DCM A: 13当量TFA T: 室温 t: 2時間

10

20

30

40

50

23	II.23; IV.1	1.07 (HPL C-5)	515	S: THF/ DMS O B: 4.00当量 T: 室温 t: 1.5時間	0.76 (HPL C-5)	415	S: DCM A: 5当量TFA T: 室温 t: 2時間
24	II.24 ; I V.1	0.74 (HPL C-7)	487	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.39 (HPL C-6)	387	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
25	II.25 ; I V.1	1.03 (HPL C-5)	473	S: THF/ DMS O B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 75分	0.70 (HPL C-5)	373	S: DCM A: 9当量TFA T: 室温 t: 1時間
26	II.26 ; I V.1	0.84 (HPL C-7)	553	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.51 (HPL C-6)	453	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
27	II.27 ; I V.1	1.05 (HPL C-5)	385	S: THF/ DMS O B: 1.05当量 T: 0℃～室温 t: 50分	0.71 (HPL C-5)	385	S: DCM A: 8当量TFA T: 室温 t: 1時間
28	II.28 ; I V.1	0.73 (HPL C-7)	501	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 18時間	0.40 (HPL C-6)	401	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
29	II.29 ; I V.1	0.61 (HPL C-1)	485	S: THF B: 4.00当量 T: 室温 t: 30分	0.38 (HPL C-1)	385	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間
30	II.30 ; I V.1	0.78 (HPL C-7)	515	S: THF/ NMP B: 4.10当量 T: 0℃～室温 t: 一晚	0.44 (HPL C-6)	415	S: DCM A: 51当量TFA T: 室温 t: 1時間

10

20

30

40

50

31	II.31 ; I V.1	0.96 (HPL C-5)	459	S: THF/ DMS O B: 1.05当量 T: 室温 t: 一晚	0.65 (HPL C-5)	359	S: DCM A: 18当量TFA T: 室温 t: 2時間
32	II.32 ; I V.1	0.71 (HPL C-1)	502	S: Tol B: 2.50当量(固 体) T: 室温 t: 3.5時間	0.45 (HPL C-1)	402	S: 1,4-ジオキ サン A: 60当量HCl T: 室温 t: 1時間
33	II.39; IV. 2	1.05 (HPL C-5)	432	S: THF/ NMP B: 4.0当量(固 体) T: 室温 t: 10分	0.70 (HPL C-5)	332	S: DCM A: 25当量TFA T: 0℃、次に 室温 t: 一晚
34	III.1; IV. 1	0.69 (HPL C-1)	488	S: Tol B: 1.00当量(固 体) T: 室温 t: 1時間	0.45 (HPL C-1)	388	S: DCM A: 4当量TFA T: 室温 t: 3日

10

20

【0142】

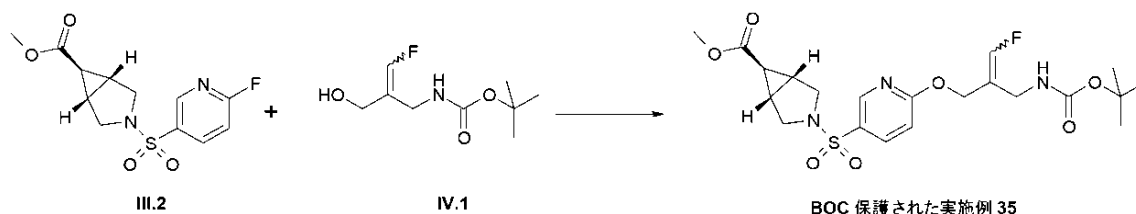
(実施例35)

トランス-3-[6-((Z)-2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-
ピリジン-3-スルホニル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボ
ン酸メチルエステルトリフルオロアセテート

30

置換:

【化48】



40

【0143】

トルエン (30 mL ; S) 中の中間体 V. 1 (1.16 g ; 5.66 mmol) の溶液
に、ナトリウムtert-ブトキシド (0.54 g ; 5.66 mmol ; B ; 固体) およ
び中間体 III. 2 (1.70 g ; 5.66 mmol) を加えた。反応混合物を室温 (T)
で70分 (t) 撹拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、水で2回抽出した。プー
ルした有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマト
グラフィーにより精製して、BOC保護された実施例35を得た。

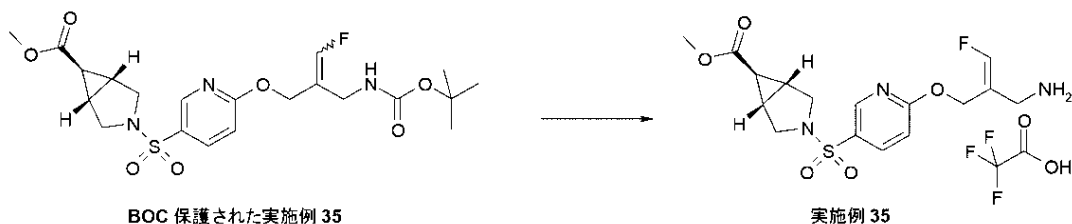
収率: 2.53 g (92%)、ESI-MS: m/z = 486 [M+H]⁺、R_t (HPLC)
: 0.69分 (HPLC-1)

50

【0144】

BOC脱保護：

【化49】



10

【0145】

BOC保護された実施例35 (50mg; 0.10mmol) をDCM (5mL; S) 中に溶解し、TFA (20μL; 0.21mmol; A) を加えた。反応混合物を室温 (T) で一晩 (t) 攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をMeOH (2mL) 中に溶解し、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、実施例35を与えた。

収率：7mg (14%)、ESI-MS： $m/z = 385 [M+H]^+$ 、 R_t (HPLC)：0.44分 (HPLC-1)

以下の実施例を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。2つのステップの詳細は、カラム合成コメントに示されており、HPLC-MSによって決定された保持時間および質量 (ESI-MS、 $m/z = [M+H]^+$) を、カラムRTおよびMSに示す。

20

【0146】

【表19】

Ex.	構造式
36	

30

【表20】

Ex.	置換	BOC脱保護					
	出発物質	R_t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント	R_t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント
36	III.3; IV.1	0.72 (HPLC-1)	502	S: Tol B: 1.00当量 T: 室温 t: 1時間	0.50 (HPLC-1)	402	S: DCM A: 4当量TFA T: 室温 t: 2時間

40

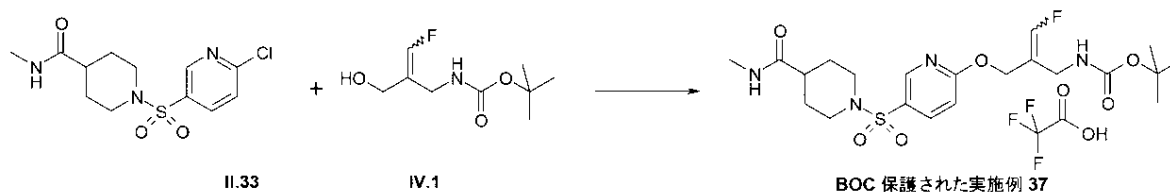
【0147】

(実施例37)

1-[6-((Z)-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピリジン-3-スルホニル]-ペリジン-4-カルボン酸メチルアミントリフルオロアセテート
置換：

50

【化50】



【0148】

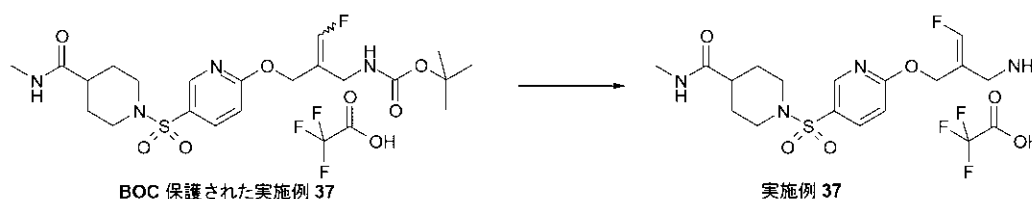
THF (2.5 mL; S) 中のアルコール IV.1 (70 mg; 0.34 mmol) の混合物に、室温 (T) で水素化ナトリウム (55%; 30 mg; 0.68 mmol; B) を加え、得られた混合物を 10 分間攪拌した。次に、中間体 II.33 (108 mg; 0.34 mmol) を加え、反応混合物を室温 (T) で一晩 (t) 攪拌した。反応混合物を RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、BOC 保護された実施例 37 を得た。

収率: 95 mg (57%)、ESI-MS: $m/z = 487$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.64 分 (HPLC-2)

【0149】

BOC 脱保護:

【化51】



【0150】

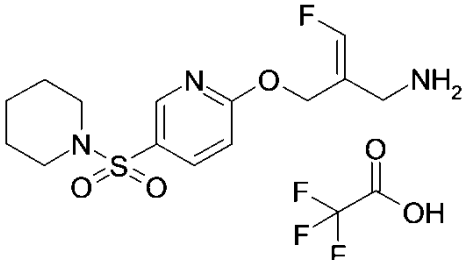
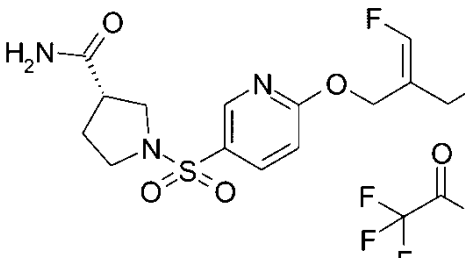
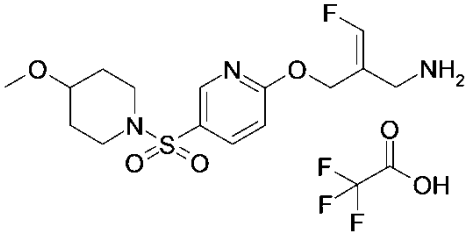
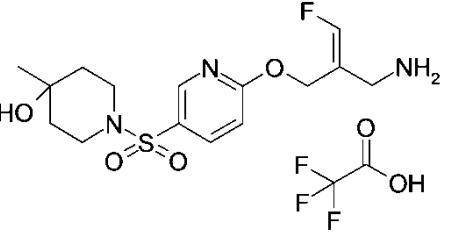
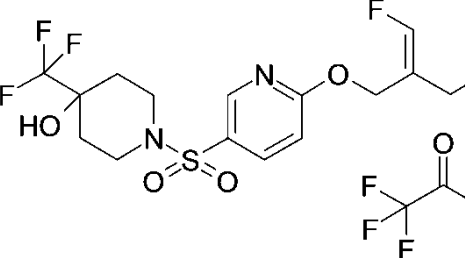
BOC 保護された実施例 37 (95 mg; 0.19 mmol) を DCM (4 mL; S) に溶解し、TFA (1.5 mL; 19.47 mmol; A) を加えた。反応混合物を室温 (T) で 3 時間 20 分 (t) 攪拌し、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、実施例 37 を与えた。

収率: 36 mg (21%)、ESI-MS: $m/z = 387$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC): 0.69 分 (HPLC-5)

【0151】

以下の実施例 (実施例番号が列 Ex. に示されている) を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。2つのステップの詳細は、カラム合成コメントに示されており、HPLC-MS によって決定された保持時間および質量 (ESI-MS、 $m/z = [M+H]^+$) を、カラム RT および MS に示す。

【表 2 1】

Ex.	構造式
38	
39	キラル 
40	
41	
42	

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

Ex.	置換				BOC脱保護		
	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成コメント
38	II.34 ; IV.1	–	–	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 2時間; BOC保護された単離されていない中間体	0.42 (HPLC-1)	330	S: DCM A: 41当量TFA T: 室温 t: 2時間
39	II.35 ; IV.1	0.61 (HPLC-2)	459	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 一晩	0.65 (HPLC-5)	359	S: DCM A: 28当量TFA T: 室温 t: 1時間
40	II.36 ; IV.1	–	–	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 2時間; BOC保護された単離されていない中間体	0.39 (HPLC-1)	360	S: DCM A: 46当量TFA T: 室温 t: 2時間
41	II.37; IV.1	0.68 (HPLC-2)	460	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 一晩	0.72 (HPLC-5)	360	S: DCM A: 19当量TFA T: 室温 t: 2時間
42	II.38; IV.1	0.75 (HPLC-2)	514	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 一晩	0.80 (HPLC-5)	414	S: DCM A: 24当量TFA T: 室温 t: 2時間

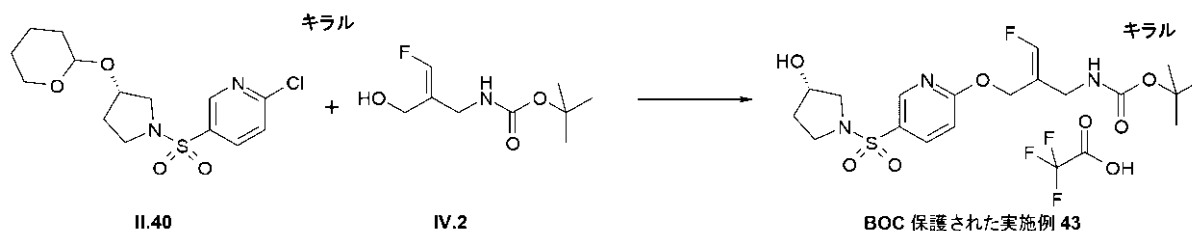
【0153】

(実施例43)

4 (S) – 1 – [6 – (Z) – 2 – アミノメチル – 3 – フルオロ – アリルオキシ] – ピロリジン – 3 – スルホニル] – ピロリジン – 3 – オールトリフルオロアセテート

置換:

【化52】



【0154】

無水THF (1.0 mL; S) 中のアルコールⅣ. 2 (39 mg; 0.19 mmol) の溶液を0℃に冷却し、ナトリウムtert-ブトキシド (THF中2 M; 100 μL

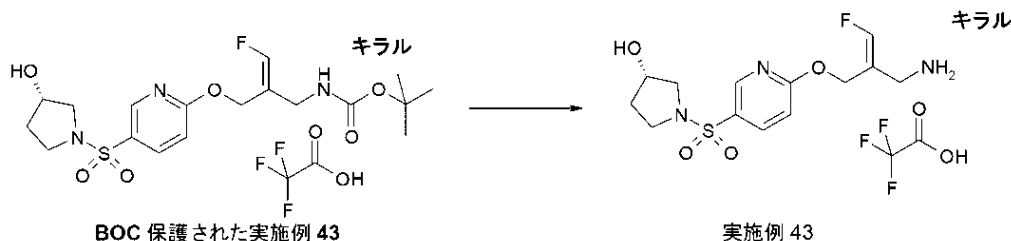
； 0.20 mmol) を加えた。0℃で5分間撹拌した後、中間体 II. 40 (66 mg ; 0.19 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を室温に温め、室温で33分間撹拌し、そして RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、BOC 保護された実施例 43 を得た。

収率：59 mg (72%)、ESI-MS : $m/z = 432$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC) : 1.15 分 (HPLC-5)

【0155】

BOC 脱保護：

【化53】



【0156】

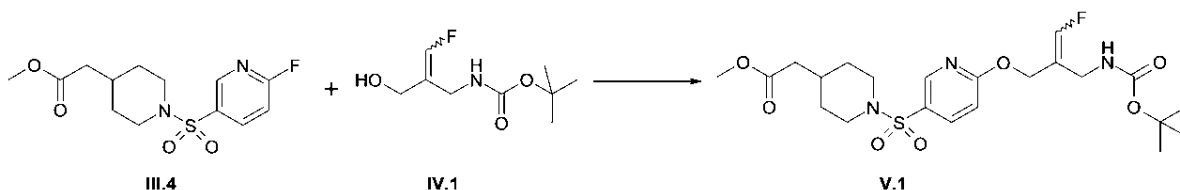
BOC 保護された実施例 43 (58 mg ; 0.13 mmol) を DCM (2 mL) で希釈し、TFA (104 μ L ; 1.34 mmol) を加えた。反応混合物を室温 (T) で1時間50分 (t) 撹拌し、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、実施例 43 を与えた。

収率：33 mg (55%)、ESI-MS : $m/z = 332$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.29 分 (HPLC-5)

【0157】

中間体 V. 1 : {1-[6-(2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピリジン-3-スルホニル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸メチルエステル (E/Z-混合物)

【化54】



アルコール IV. 1 (0.95 g ; 4.62 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解し、ナトリウム tert-ブトキシド (0.44 g ; 4.62 mmol) および中間体 II. 4 (1.46 g ; 4.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、トルエン (30 mL) で希釈し、水で2回抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc) により精製して、中間体 V. 1 を得た。

収率：1.85 g (80%)、ESI-MS : $m/z = 502$ $[M+H]^+$ 、 R_t (HPLC) : 0.72 分 (HPLC-1)

【0158】

以下の中間体をアルコール IV. 1 および対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

10

20

30

40

50

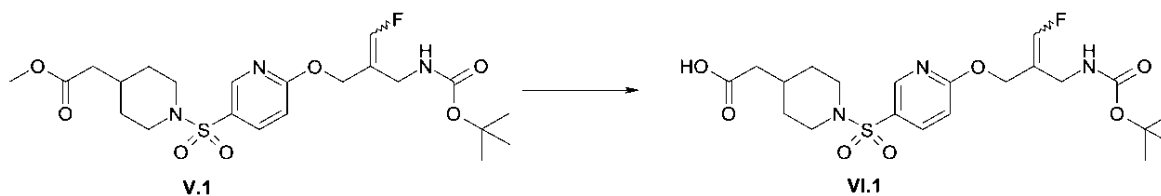
【表 2 3】

中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	メソメソ
V.2		III.2	0.69 (HPLC-1)	486	1時間
V.3		III.1	0.71 (HPLC-1)	488	後処理: PE/Et OACによる再結晶化(3:1)
V.4		III.3	0.72 (HPLC-1)	502	70分

【0159】

中間体VI.1: {1-[6-(2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピリジン-3-スルホニル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸(E/Z-混合物)

【化55】



【0160】

中間体V.1 (1.85 g; 3.69 mmol) を MeOH (70 mL) 中に溶解させ、NaOH水溶液 (1 N; 22.13 mL; 22.13 mmol) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次にクエン酸 (10%) で酸性化し、MeOHを減圧下で蒸発させた。残留物を5℃に冷却し、沈殿物を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、40℃で乾燥させて、中間体VI.1を与えた。

収率: 1.31 g (73%)、ESI-MS: m/z = 488 [M+H]⁺、R_t (HPLC): 0.62分 (HPLC-1)

【0161】

以下の中間体を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

10

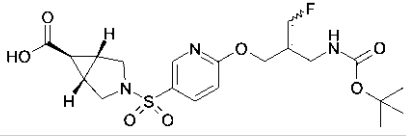
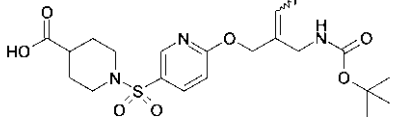
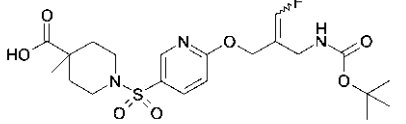
20

30

40

50

【表 2 4】

中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	反応条件
VI.2		V.2	0.62 (HPLC-1)	472	4当量NaOH; 一晚
VI.3		V.3	0.62 (HPLC-1)	474	4当量NaOH; 3時間
VI.4		V.4	0.63 (HPLC-1)	487	7.2当量NaOH; 2日

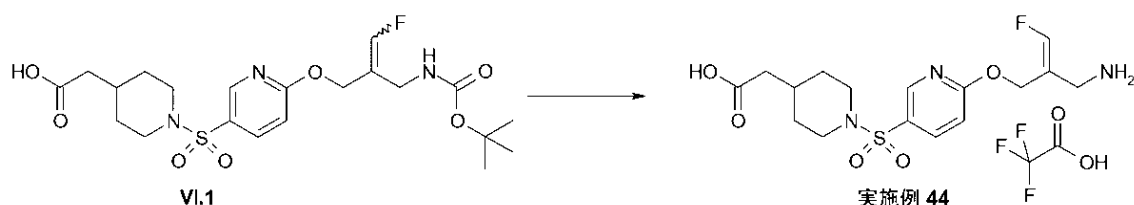
10

【0162】

(実施例 4 4)

{1-[6-((Z)-2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピペリジン-3-スルホニル] ピペリジン-4-イル}-酢酸トリフルオロアセテート

【化 5 6】



30

中間体 VI. 1 (50 mg ; 0.10 mmol) を、塩化水素 (1, 4-ジオキサン中 4 N ; 1.5 mL ; 6.00 mmol) 中に溶解し、室温で 70 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を MeOH (3 mL) 中に溶解し、RP-HPLC (ACN / 水 + TFA) によって精製して、実施例 44 を得た。

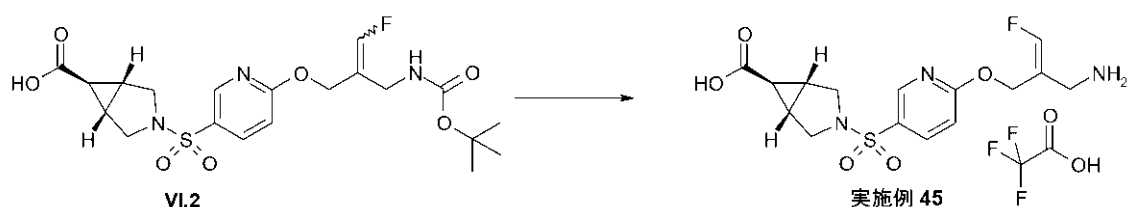
収率 : 12 mg (23%)、ESI-MS : m/z = 388 [M+H]⁺、R_t (HPLC) : 0.41 分 (HPLC-1)

【0163】

(実施例 4 5)

トランス-3-[6-((Z)-2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピペリジン-3-スルホニル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸トリフルオロアセテート

【化 5 7】



50

【0164】

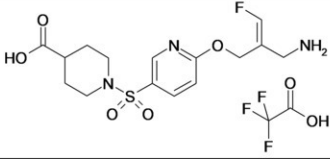
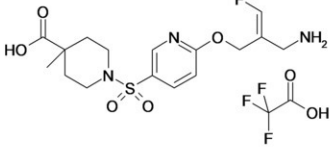
DCM (10 mL) 中の中間体 V I . 2 (50 mg ; 0.11 mmol) の溶液に、TFA (50 mg ; 0.42 mmol) を加えた。反応混合物を室温で50分間攪拌し、減圧下で蒸発させ、残留物を RP-HPLC (ACN / 水 + TFA) によって精製して、実施例 45 を得た。

収率：11 mg (21%)、ESI-MS : $m/z = 372$ [M+H]⁺、 R_t (HPLC) : 0.41 分 (HPLC-1)

【0165】

以下の実施例を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

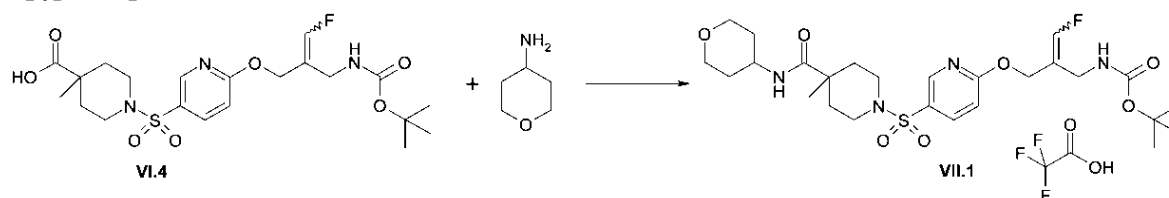
【表 25】

実施例	構造式	出発物質	R_t [分] (HPLC法)	MS	反応時間
46		VI.3	0.43 (HPLC-1)	374	2時間
47		VI.4	0.74 (HPLC-4)	388	15.5時間

【0166】

中間体 V I I . 1 : (3-フルオロ-2-{5-[4-メチル-4-(テトラヒドロピラン-4-イルカルバモイル)-ピペリジン-1-スルホニル]-ピリジン-2-イルオキシメチル}-アリル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (E/Z-混合物) トリフルオロアセテート

【化 58】



【0167】

中間体 V I . 4 (40 mg ; 0.08 mmol) を DMF (2.00 mL) 中に溶解し、TEA (46 μ L ; 0.33 mmol) および TCFH (23 mg ; 0.08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、4-アミノテトラヒドロピラン (20 mg ; 0.20 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、TFA (水性 ; 50%) で酸性化し、RP-HPLC (ACN / 水 + TFA) によって精製して、中間体 V I I . 1 を得た。

収率：22 mg (47%)、ESI-MS : $m/z = 471$ [M+H]⁺、 R_t (HPLC) : 1.05 分 (HPLC-5)

【0168】

以下の中間体を、中間体 V I . 4 および対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

【表 2 6】

中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成例
VII.2		$\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ HCl	1.00 (HP LC-3)	433	2当量アミン; 6当量TEA; 3時間; 精製: RP-HPLC (ACN/水+NH ₄ OH)
VII.3			1.02 (HP LC-3)	427	2当量アミン; 精製: RP-HPLC (ACN/水+NH ₄ OH)

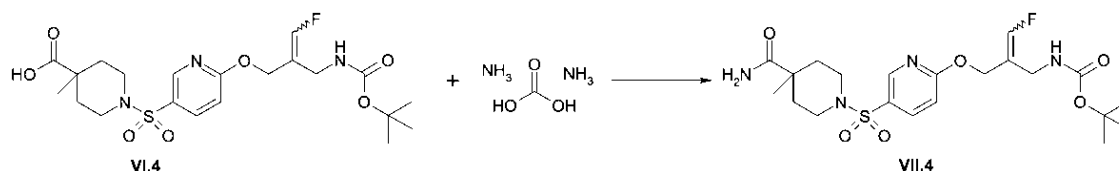
10

【0169】

中間体VII.4: {2-[5-(4-カルバモイル-4-メチル-ピペリジン-1-スルホニル)-ピリジン-2-イルオキシメチル]-3-フルオロ-アリル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(E/Z-混合物)

20

【化59】



【0170】

DMF (2 mL) 中の中間体VI.4 (30 mg; 0.06 mmol) の溶液に、TEA (69 μL; 0.49 mmol) およびHATU (23 mg; 0.06 mmol) を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物に炭酸アンモニウム (30 mg; 0.31 mmol) を加え、それを室温で一晩攪拌した。反応混合物をRP-HPLC (ACN/水+NH₄OH) によって精製して、中間体VII.4を得た。

30

収率: 16 mg (55%)、ESI-MS: m/z = 387 [M+H]⁺、R_t (HPLC): 0.96 分 (HPLC-3)

【0171】

以下の中間体を、中間体VI.1および対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

40

50

【表 27】

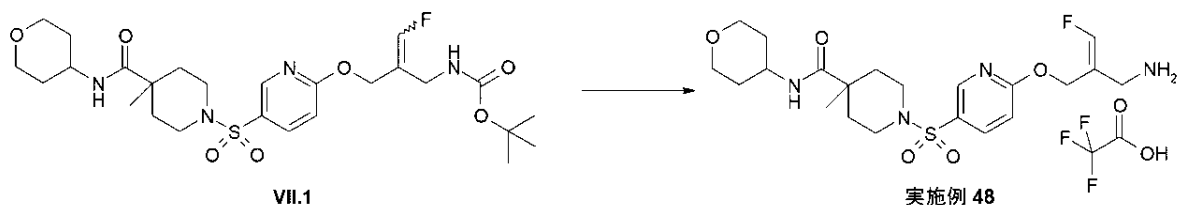
中間体	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	合成条件
VII.5		1,4-ジオキササン中の0.5 M NH ₃	0.58 (HPLC-1)	487	1.1当量HATU; 2.0当量TEA; 100分; 後処理: EtOAcによる水抽出; 酸性RP-HPLC
VII.6		 HCl	0.83 (HPLC-7)	565	1.5当量アミン; 4.25当量TEA
VII.7			0.84 (HPLC-7)	615	1.5当量アミン; 4.25当量TEA
VII.8			0.76 (HPLC-7)	545	1.5当量アミン; 4.25当量TEA
VII.9		 HCl	0.70 (HPLC-7)	543	1.5当量アミン; 4.25当量TEA

【0172】

(実施例48)

1-〔6-((Z)-2-アミノメチル-3-フルオロ-アリルオキシ)-ピリジン-3-スルホニル]-4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミドトリフルオロアセテート

【化60】



【0173】

DCM (1 mL) 中の中間体VII.1 (22 mg; 0.04 mmol) およびTFA (1.00 mL; 12,96 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌し、次に、減圧下で蒸発乾固し、TFA (50%) で酸性化し、RP-HPLC (ACN/水+TFA) によって精製して、実施例48を得た。

収率: 8 mg (36%)、ESI-MS: m/z = 471 [M+H]⁺、R_t (HPLC) : 0.75分 (HPLC-5)

【0174】

以下の実施例を、対応する出発物質を使用して、上記の手順と同様に調製した。この手順からの変更点については、「合成コメント」を参照のこと。

10

20

30

40

50

【表 28】

実施例	構造式	出発物質	R _t [分] (HPLC法)	MS	ト ン メ ロ 成 品
49		VII.4	0.70 (HPLC-5)	387	過剰TFA
50		VII.5	0.41 (HPLC-1)	386	過剰TFA; 105分
51		VII.6	0.49 (HPLC-8)	465	過剰TFA; 1時間
52		VII.7	0.38 (HPLC-8)	431	過剰TFA; 1時間
53		VII.2	0.75 (HPLC-5)	433	過剰TFA
54		VII.8	0.43 (HPLC-8)	445	過剰TFA; 1時間
55		VII.9	0.40 (HPLC-8)	443	過剰TFA; 1時間
56		VII.3	0.76 (HPLC-5)	427	過剰TFA;

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	407/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
		C 0 7 D	407/14	

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 ヘーン イェルク ピー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ブリューム アンドレアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ヒュッケ オリヴァー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ペーターズ シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート パテンツ内

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 2 1 1 6 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 2 7 8 9 2 (W O, A 1)

中国特許出願公開第 1 0 9 2 5 1 1 6 6 (C N, A)

特表 2 0 1 9 - 5 1 2 0 1 6 (J P, A)

特表 2 0 1 9 - 5 2 7 7 1 7 (J P, A)

特許第 7 3 1 7 1 0 9 (J P, B 2)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 2 4 6 9 6 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 3 4 0 7 8 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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