

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7704680号

(P7704680)

(45)発行日 令和7年7月8日(2025.7.8)

(24)登録日 令和7年6月30日(2025.6.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 217/06 (2006.01)

C 0 7 D

217/06

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P

35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P

35/02

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K

45/00

請求項の数 37 (全227頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-549973(P2021-549973)

(86)(22)出願日 令和2年2月27日(2020.2.27)

(65)公表番号 特表2022-522694(P2022-522694
A)

(43)公表日 令和4年4月20日(2022.4.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/020150

(87)国際公開番号 WO2020/176757

(87)国際公開日 令和2年9月3日(2020.9.3)

審査請求日 令和5年2月22日(2023.2.22)

(31)優先権主張番号 16/287,805

(32)優先日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 PCT/US2019/019854

(32)優先日 平成31年2月27日(2019.2.27)

最終頁に続く

(73)特許権者 520328187

フェロ セラピューティクス, インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3
0 1, パロ アルト, キプリング スト
リート 4 2 1

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

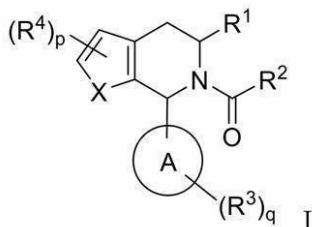
(54)【発明の名称】 フェロトーンシス誘導活性を有する化合物およびそれらの使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩であって、

【化1】



式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリー
ルであり、

Xが、—S—または—CR⁵=CR⁵—であり、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆

ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- OR^7 、または $-Si(R^{15})_3$ であり、

R^2 が、 $-CH_2-$ ハロまたは C_2 アルキニルであり、

各 R^3 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^3 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、非置換であるか、または1～3つの R^{10} で置換され、

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、非置換であるか、または1～3つの R^{10} で置換され、

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、－C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、－C₁～C₆アルキルアリール、－C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または－C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、独立して、非置換であるか、または1～3つのR¹⁰で置換され、

各R⁶が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、－C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、－C₁～C₆アルキルアリール、－C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または－C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、各R⁶が、独立して、非置換であるか、または1～3つのR¹¹でさらに置換され、

各R⁷が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C₁～C₆アルキルC₃～C₆シクロアルキル、－C₂～C₆アルケニルC₃～C₆シクロアルキル、－C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、－C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、－C₁～C₆アルキルアリール、－C₂～C₆アルケニルアリール、－C₁～C₆アルキルヘテロアリール、－C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであるか、または2つのR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各R⁷またはそれによって形成される環が、独立して、非置換であるか、または1～3つのR¹¹でさらに置換され、

各R⁸が、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、－C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、－C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、－C₁～C₆アルキルアリール、－C₂～C₆アルケニルアリール、－C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または－C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、各R⁸が、独立して、非置換であるか、または1～3つのR¹¹でさらに置換され、

R⁹が、水素またはC₁～C₆アルキルであり、

各R¹⁰が、独立して、ハロ、－CN、－OR¹²、－NO₂、－N(R¹²)₂、－S(O)R¹³、－S(O)₂R¹³、－S(O)N(R¹²)₂、－S(O)₂N(R¹²)₂、－Si(R¹²)₃、－C(O)R¹²、－C(O)OR¹²、－C(O)N(R¹²)₂、－NR¹²C(O)R¹²、－OC(O)R¹²、－OC(O)OR¹²、－OC(O)N(R¹²)₂、－NR¹²C(O)OR¹²、－OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、R¹⁰の各C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、非置換であるか、または独立して、1～3つのR¹¹で置換され、

各R¹¹が、独立して、ハロ、－CN、－OR¹²、－NO₂、－N(R¹²)₂、－S(O)R¹³、－S(O)₂R¹³、－S(O)N(R¹²)₂、－S(O)₂N(R¹²)₂、－Si(R¹²)₃、－C(O)R¹²、－C(O)OR¹²、－C(O)N(R¹²)₂、－NR¹²C(O)R¹²、－OC(O)R¹²、－OC(O)OR¹²、－OC(O)N(R¹²)₂、－NR¹²C(O)OR¹²、－OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各R¹²が、独立して、水素、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₁₀シクロアルキルであり、

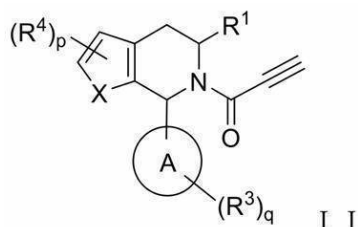
各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、
 各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロ
 アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$
 C_6 アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールである、式 I の
 化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、
 もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 I I の化合物によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性
 体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される
 塩。

10

【化 5】



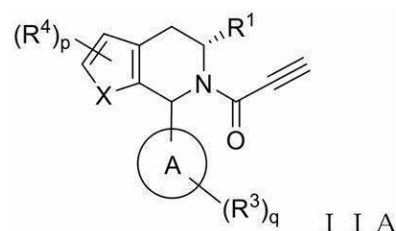
。

【請求項 3】

式 I I A の化合物によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異
 性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容され
 る塩。

20

【化 6】



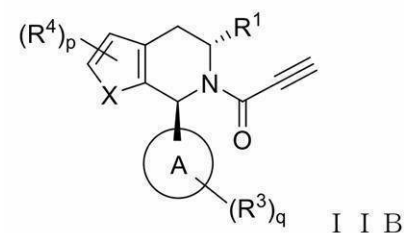
30

。

【請求項 4】

式 I I B の化合物によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異
 性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容され
 る塩。

【化 7】



40

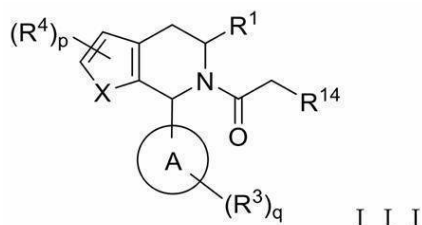
。

【請求項 5】

式 I I I の化合物（式中、 R^{14} が、ハロである）によって表される、請求項 1 に記載
 の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類
 似体、もしくは薬学的に許容される塩。

50

【化 8】

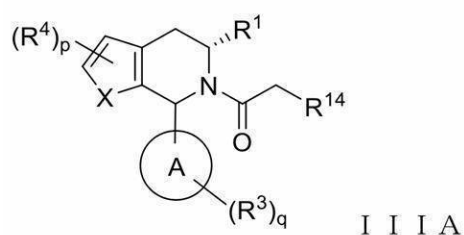


【請求項 6】

式 I I I A の化合物（式中、 R^{14} が、ハロである）によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

10

【化 9】

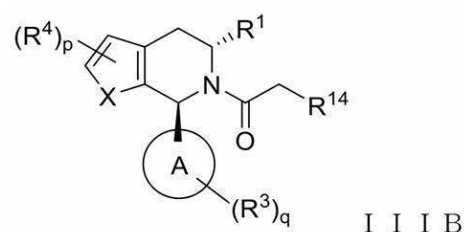


20

【請求項 7】

式 I I I B の化合物（式中、 R^{14} が、ハロである）によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 10】



30

【請求項 8】

環 A が、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

環 A が、ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 10】

環 A が、アリールである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

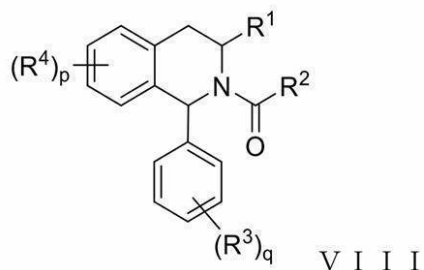
環 A が、ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

50

式VIIIの化合物によって表される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化11】



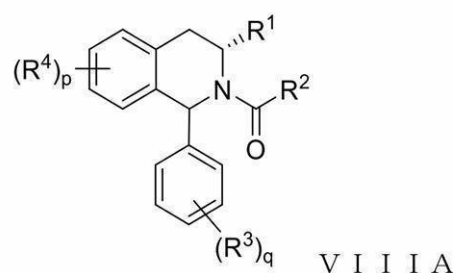
10

。

【請求項13】

式VIII Aの化合物によって表される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化12】



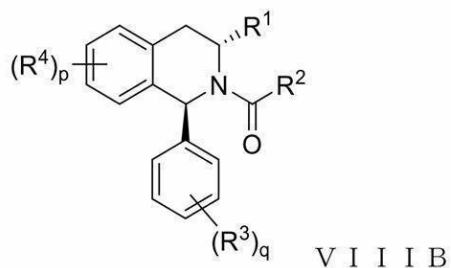
20

。

【請求項14】

式VIII Bの化合物によって表される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化13】



40

。

【請求項15】

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-N(R⁷)₂、-OR⁷、または-C₁～C₆アルキル-OR⁷である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R¹が、-C(O)OR⁶または-C(O)N(R⁷)₂である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

50

【請求項 17】

R^{16} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

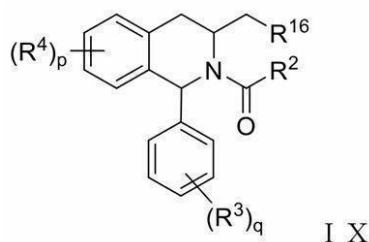
p が、0 または 1 である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

式 IX の化合物（式中、 R^{16} が、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである）によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

10

【化 14】

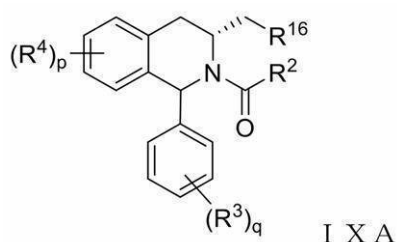


20

【請求項 20】

式 IXA の化合物（式中、 R^{16} が、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである）によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 15】

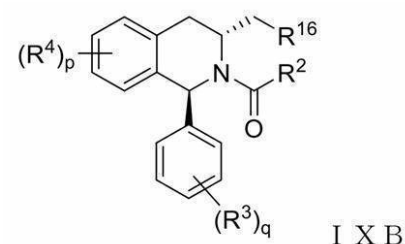


30

【請求項 21】

式 IXB の化合物（式中、 R^{16} が、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである）によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 16】



40

【請求項 22】

q が、2 または 3 である、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許

50

容される塩。

【請求項 23】

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが、独立して、非置換であるか、または 1 ～ 3 つの R^{10} で置換される、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

q が、1 である、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

10

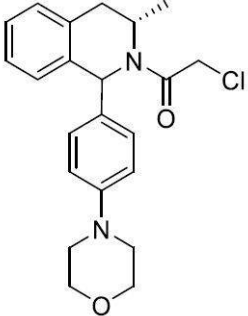
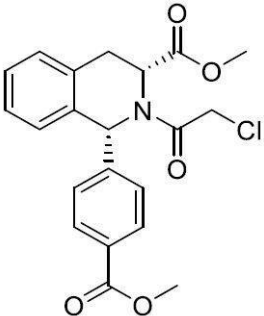
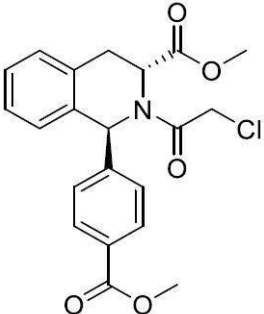
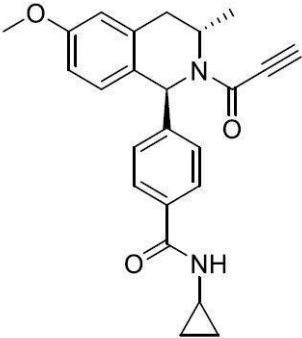
20

30

40

50

【化 17 - 1】

番号	構造
1	
2	
3	
4	

10

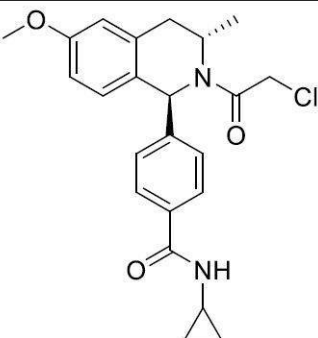
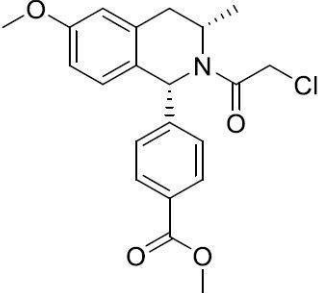
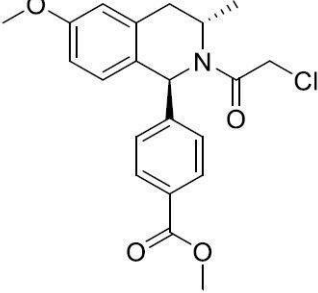
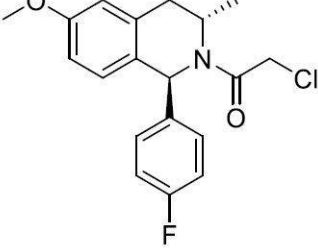
20

30

40

50

【化 17 - 2】

番号	構造
5	
6	
7	
8	

10

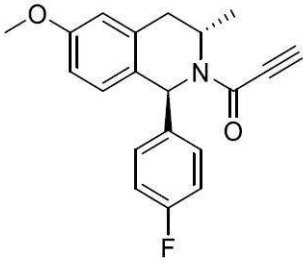
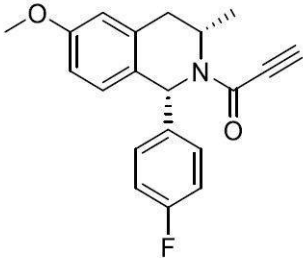
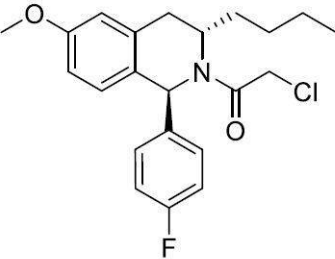
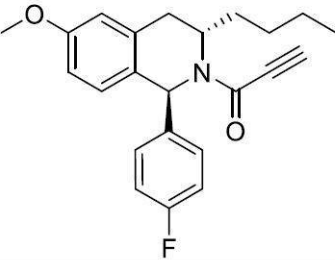
20

30

40

50

【化 17 - 3】

番号	構造
9	
10	
11	
12	

10

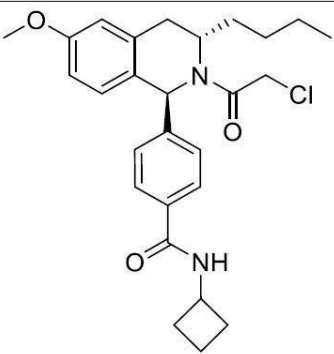
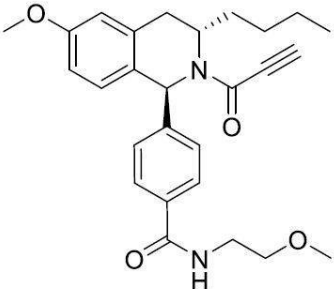
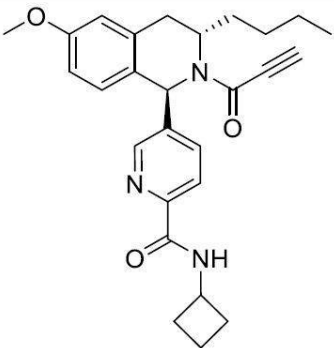
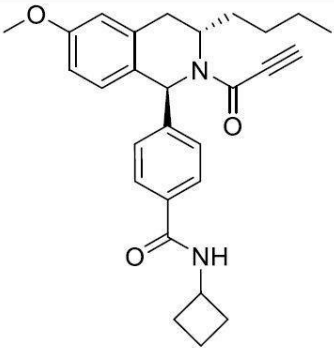
20

30

40

50

【化 17 - 4】

番号	構造
13	
14	
15	
16	

10

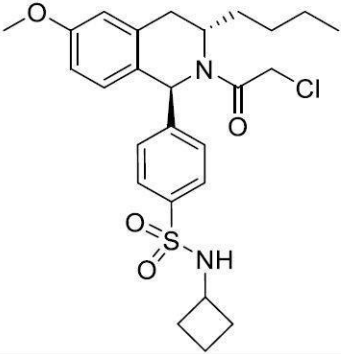
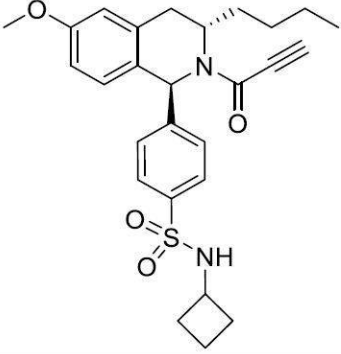
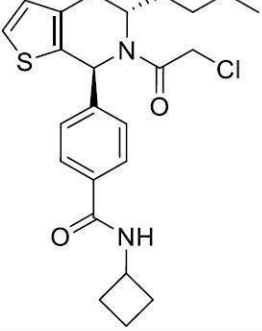
20

30

40

50

【化 17 - 5】

番号	構造
17	
18	
21	

10

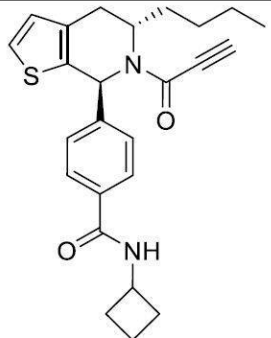
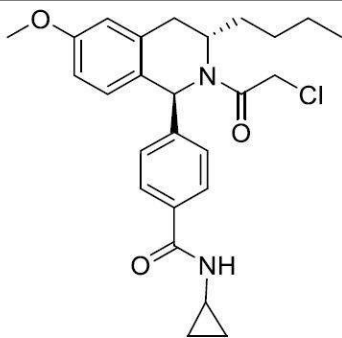
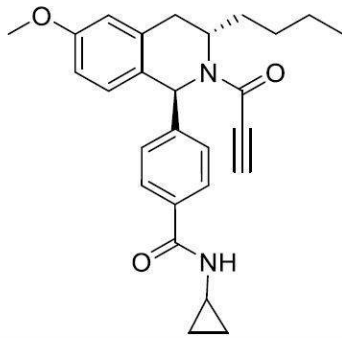
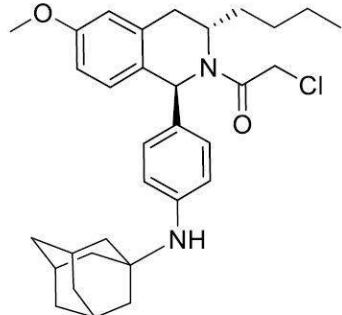
20

30

40

50

【化 17 - 6】

番号	構造
22	
25	
26	
27	

10

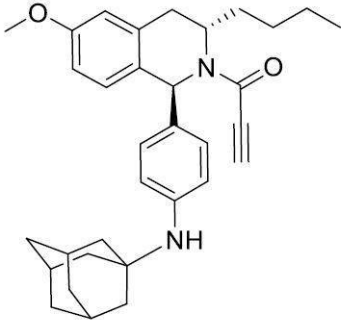
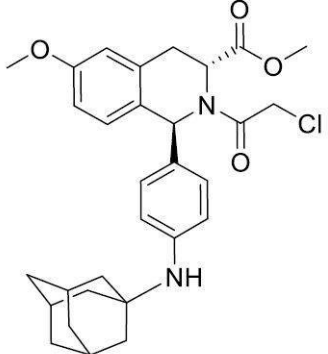
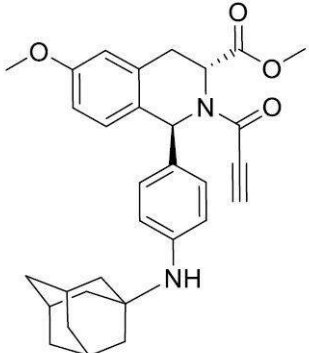
20

30

40

50

【化 17 - 7】

番号	構造
28	
29	
30	

10

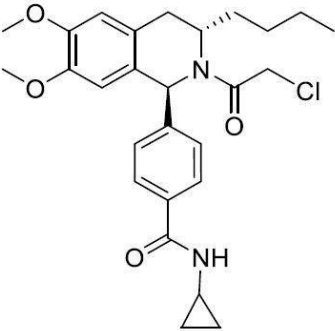
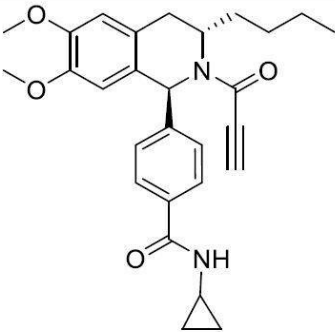
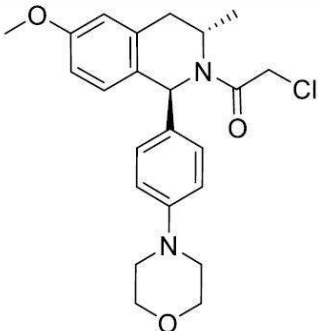
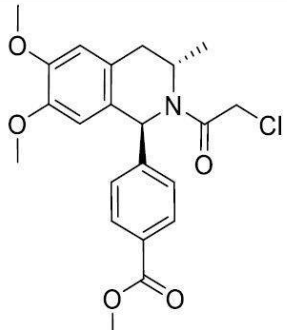
20

30

40

50

【化 17 - 8】

番号	構造
31	
32	
33	
34	

10

20

30

40

50

【化 17 - 9】

番号	構造
35	
36	
37	
38	

10

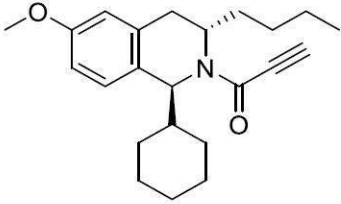
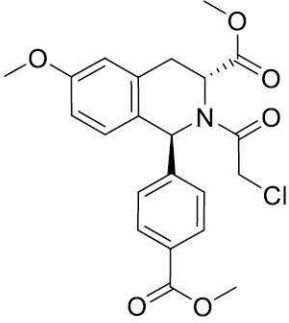
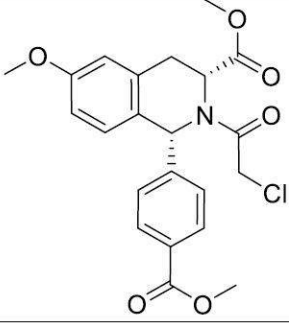
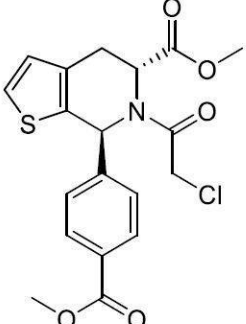
20

30

40

50

【化 17 - 10】

番号	構造
39	
40	
41	
42	

10

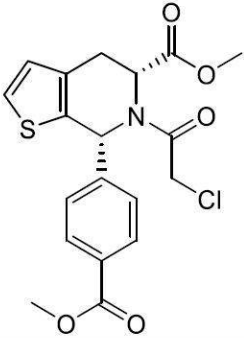
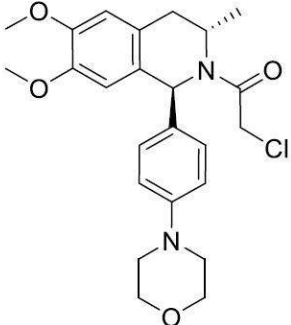
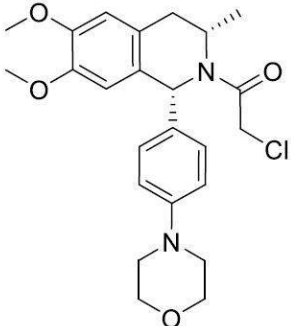
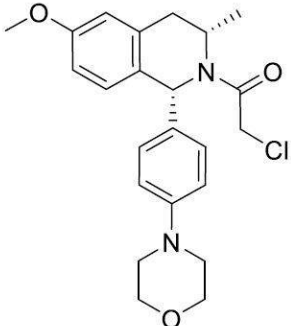
20

30

40

50

【化 1 7 - 1 1】

番号	構造
43	
44	
45	
46	

10

20

30

40

50

【化 17 - 12】

番号	構造
47	 <chem>ClCC(=O)N[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2[C@H]1C[C@H]3C=CC=C(C=C3)N4CCOCC4</chem>
48	 <chem>CCCC#CC(=O)N[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2[C@H]1C[C@H]3C=CC(=CN3)C</chem>
49	 <chem>CCCC#CC(=O)N[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2[C@H]1C[C@H]3C=CC=CN3</chem>
50	 <chem>CCCC#CC(=O)N[C@@H]1Cc2ccc(OC)cc2[C@H]1C[C@H]3C=CN(C)C3</chem>
51	 <chem>CCCC#CC(=O)N[C@@H]1Cc2ccc(OC(F)(F)F)cc2[C@H]1C[C@H]3C=CC=C(C=C3)N4C5C6C7C8C9C=C(C=C8)C(=C(C=C5)C6)C7N4</chem>

10

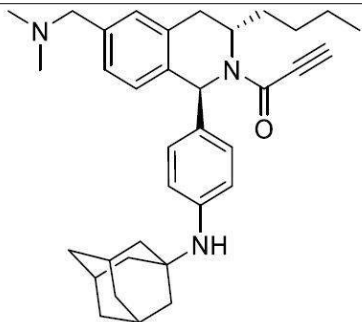
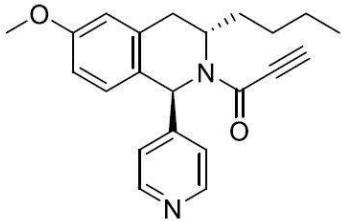
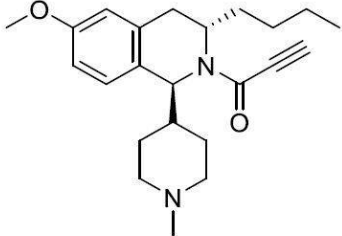
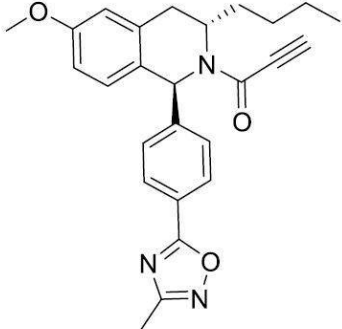
20

30

40

50

【化 1 7 - 1 3】

番号	構造
52	
53	
54	
55	

10

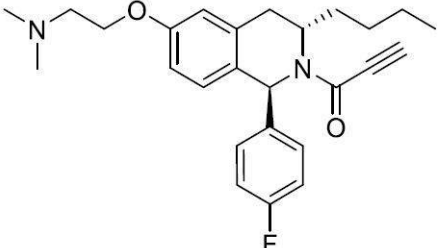
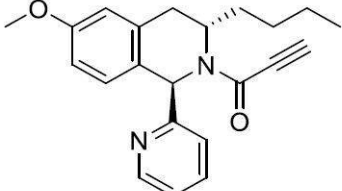
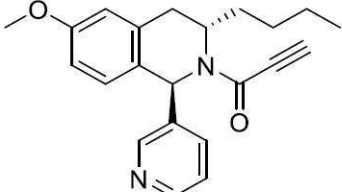
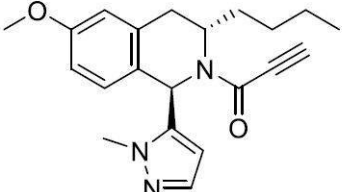
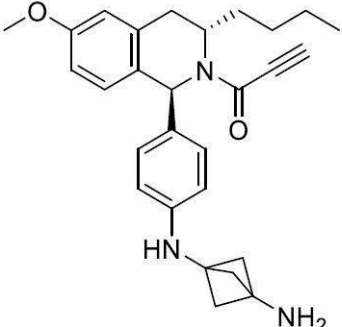
20

30

40

50

【化 17 - 14】

番号	構造
56	
57	
59	
61	
63	

10

20

30

40

50

【化 17 - 15】

番号	構造
65	
68	
75	
76A	
76	
81	

10

20

30

40

50

【化 17 - 16】

番号	構造
82	 <chem>CC1=CSC(C1)C2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)CCl</chem>
83	 <chem>CC1=CSC(C1)C2=CC=C(N)C=C2N(C2)C(=O)CCl</chem>
84	 <chem>CC1=CSC(C1)C2=CC=C(N)C=C2N(C2)C(=O)CCl</chem>
86	 <chem>CC1=CSC(C1)C2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)C#C</chem>
88	 <chem>CC1=CSC(C1)C2=CC=CC=C2N(C2)C(=O)C#C</chem>

10

20

30

40

50

【化 17 - 17】

番号	構造
90	
92	
93	
94	

10

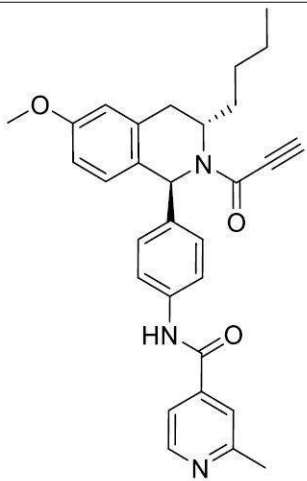
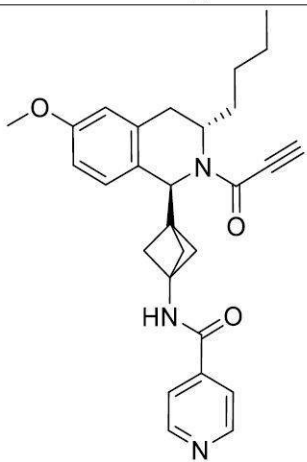
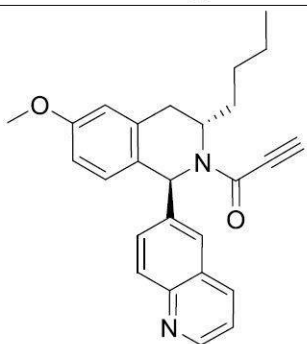
20

30

40

50

【化 17 - 18】

番号	構造
95	
96	
97	

10

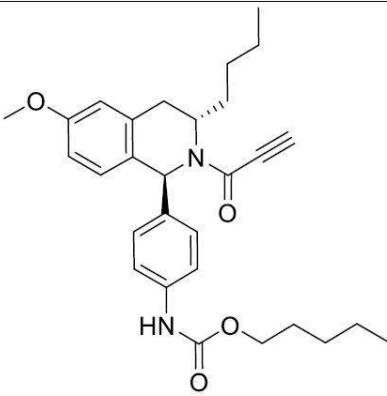
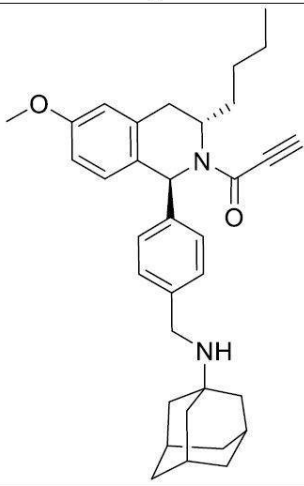
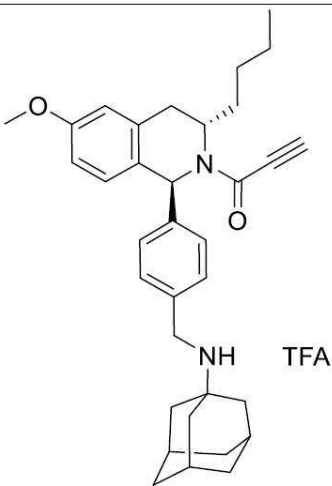
20

30

40

50

【化 17 - 19】

番号	構造
98	
99A	
99	

10

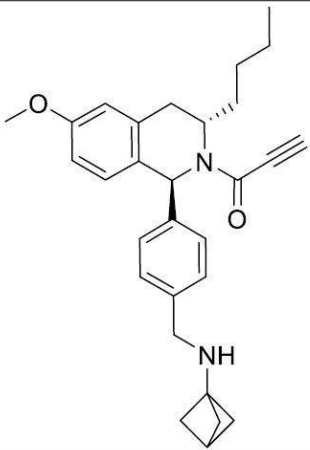
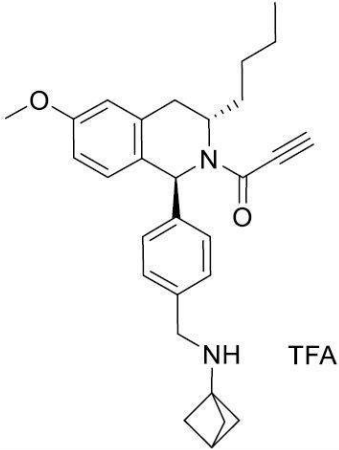
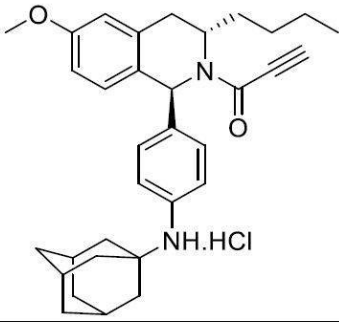
20

30

40

50

【化 17-20】

番号	構造
100A	
100	
101	
および	

10

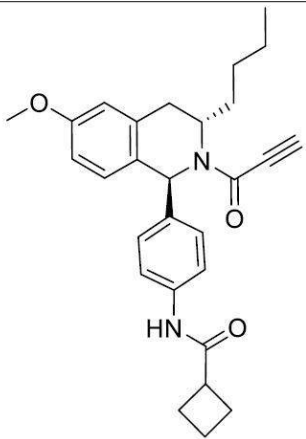
20

30

40

50

【化 17-21】

番号	構造
102	

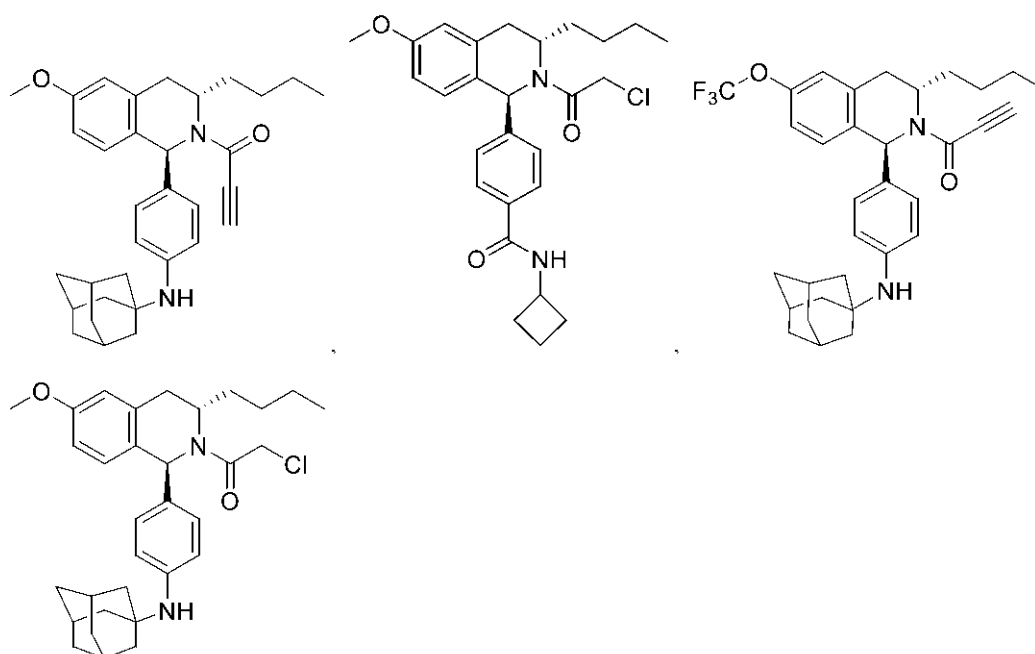
10

からなる群から選択される化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

20

【化 21】



、および

30

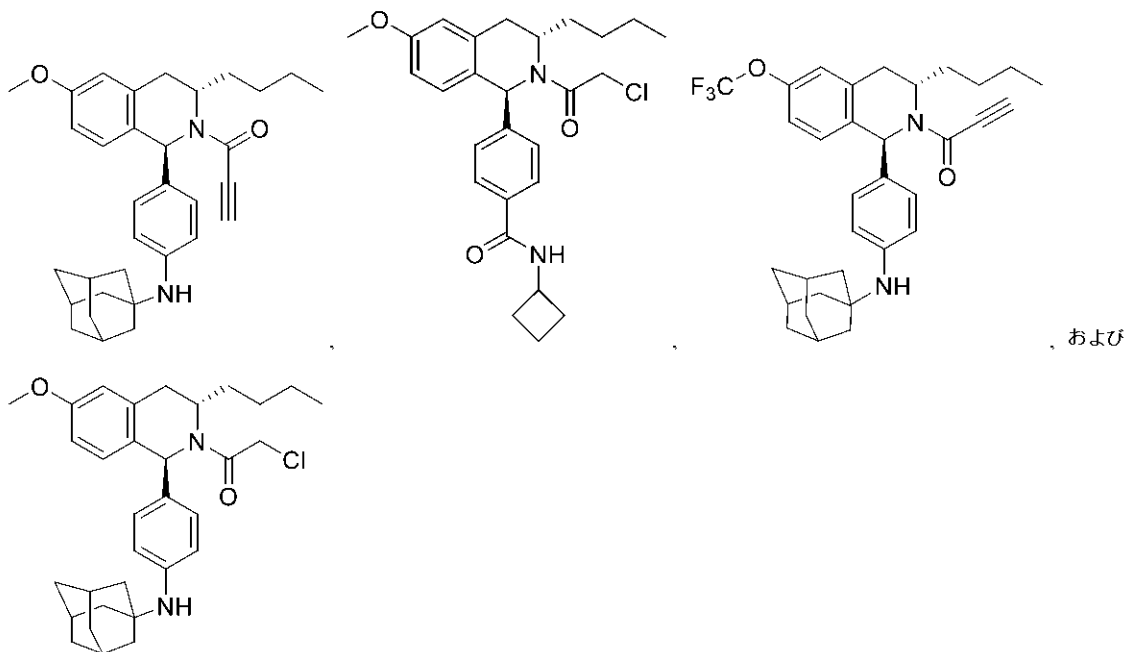
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

40

50

【化 2 2】



10

20

から選択される化合物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

細胞中の G P X 4 を阻害するための組成物であって、前記組成物が、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 3 0】

前記細胞が、がん細胞である、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

対象におけるがんを治療するための組成物であって、前記組成物が、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 3 2】

前記がんが、副腎皮質がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、腸がん、肝臓がん、肺がん、口腔がん、卵巣がん、脾臓がん、腎臓がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、または軟部組織がんである、請求項 3 1 に記載の組成物。

40

【請求項 3 3】

前記がんが、骨肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、小腸のがん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、基底細胞がん、または黒色腫である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記がんが、血液がんである、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記血液がんが、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、リンパ腫 (例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫)、慢

50

性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞慢性骨髄性白血病（CML）、または多発性骨髄腫である、請求項33に記載の組成物。

【請求項36】

前記組成物が、第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項29～35のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項37】

前記第2の治療剤が、白金製剤、アルキル化剤、抗がん抗生物質、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼⅠ阻害剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、または抗微小管剤である、請求項36に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年2月27日に出願されたPCT出願番号PCT/US2019/019854の一部継続出願であり、2019年2月27日に出願された米国特許出願第16/287,805号の一部継続出願であり、2019年8月28日に出願された米国仮特許出願第62/893,092号に対する米国特許法第119条（e）に基づき利益を主張し、その内容は全体に本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

グルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）は、リン脂質ヒドロペルオキシドを直接還元することができる。GPX4の枯渇は、脂質過酸化依存性細胞死を誘導する。薬物誘発性、治療抵抗性の状態にあるがん細胞は、GPX4の脂質ペルオキシダーゼ活性への依存性が高まり、フェルトーシス細胞死を起こすことを防ぐ。研究により、フェロスタチン等の親油性抗酸化物質が、GPX4阻害によって誘導されるフェルトーシスから細胞を救出することができることが示されている。例えば、間葉系GPX4ノックアウト細胞は、フェロスタチンの存在下で生存することができるが、フェロスタチンの供給が停止すると、これらの細胞は、フェルトーシスを受ける（例えば、Viswanathan et al., Nature 547:453-7, 2017を参照）。GPX4iは、アポトーシス阻害剤が救出しない脂質ROSスカベンジャー（フェロスタチン、リプロキシスタチン）、リポキシゲナーゼ阻害剤、鉄キレート剤、およびカスパーゼ阻害剤等のフェルトーシス経路の他の成分を遮断することによって救出することができることも実験的に確認されている。これらの発見は、非アポトーシス性、鉄依存性、酸化的細胞死（すなわち、フェルトーシス）を示唆している。したがって、GPX4阻害剤は、フェルトーシスがん細胞死を誘導し、したがってがんを治療するのに有用であり得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Viswanathan et al., Nature 547:453-7, 2017

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、フェルトーシス誘導活性を有する化合物、およびがんの治療のために化合物を使用する方法に関する。ある特定の実施形態では、式（I）の化合物：

10

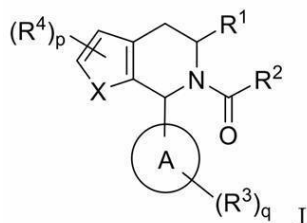
20

30

40

50

【化 1】



またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくはは薬学的に許容される塩であって、式中、

環 A が、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

X が、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

p が、0、1、または2であり、

q が、0、1、2、または3であり、

R¹ が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

R² が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、C₁～C₂アルキルハロおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され、C₂アルキニルおよびフェニルが、1つの-CH₃で任意に置換され、

各 R³ が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹²)₃、-SF₅、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R³の各 C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

各 R⁴ が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹⁵)₃、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシク

リル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

10

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

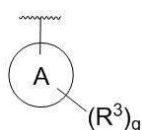
各 R^{12} が、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、

20

各 R^{13} が、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、
各 R^{15} が、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアリール、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニルアリール、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルヘテロアリール、および $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニルヘテロアリールであり、ただし、以下：

- 1) R^1 が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 以外のものであること、
- 2) R^2 が、1つの $-\text{CH}_3$ で任意に置換された $-\text{C}_2$ アルキニルであること、または
- 3) R^1 が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ であり、 R^2 が、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ であり、次いで、部分

【化2】



30

が、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-ニトロフェニル、4-ブロモフェニル、シクロヘキシル、フリル、もしくは4-メトキシフェニル以外のものであること、のうちの少なくとも1つが真であることを条件とする、式(I)の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

ある特定の実施形態では、化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物は、GPX4阻害活性を示し、ある特定の実施形態では、他のGPX4阻害剤と比較して、変更または増強された安定性（例えば、代謝安定性）および／または増強された活性または他の特性を示す。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物は、他のGPXよりもGPX4に対して選択的である。ある特定の実施形態では、化合物は、細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物と接触させて、細胞中のGPX4を阻害することを含む、細胞中のGPX4を阻害する方法で使用される。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

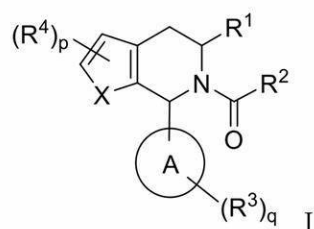
40

50

【0005】

ある特定の実施形態では、有効量の式（I）の化合物：

【化3】



10

またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

20

R²が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、C₁～C₂アルキルハロおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され、C₂アルキニルおよびフェニルが、1つの-CH₃で任意に置換され、

各R³が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹²)₃、-SF₅、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R³の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

30

40

各R⁴が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹⁵)₃、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロ

50

シクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

10

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

20

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

30

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

40

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立し

50

て、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

10

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

20

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} が、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{15} が、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリール、またはそれらを含む医薬組成物である、有効量の式(I)の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、細胞中のフェロトシスを誘導する方法が本明細書で提供される。

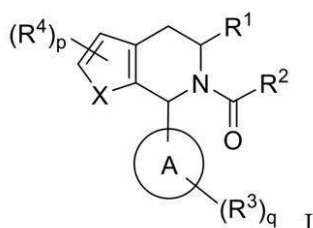
30

【0006】

ある特定の実施形態では、有効量の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、または本明細書で提供される医薬組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、有効量の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、または本明細書で提供される医薬組成物を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における悪性固形腫瘍を治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、方法は、式(I)の化合物：

【化4】

40



またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

50

環 A が、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CR^5=CR^5-$ 、または $-CR^5=N-$ であり、

p が、0、1、または2であり、

q が、0、1、2、または3であり、

R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-OR^7$ 、または $-Si(R^{15})_3$ であり、

R^2 が、 $-C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_3$ ハロアルケニル、 C_2 アルキニル、または $-CH_2OS(O)_2$ -フェニルであり、 $C_1 \sim C_2$ アルキルハロおよび $-C_2 \sim C_3$ アルケニルハロが、1つまたは2つの $-CH_3$ で任意に置換され、 C_2 アルキニルおよびフェニルが、1つの $-CH_3$ で任意に置換され、

各 R^3 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^3 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、

$-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

10

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

20

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

30

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

40

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

50

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールである、式 (I) の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】 GPX4 の細胞ベースのウエスタンブロット分析で試験した化合物 40 を示す。

【図2】 本明細書に記載されるような化合物の K_{inact}/K_i データを示している。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、別段に文脈が明らかに示さない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「タンパク質」への言及は2つ以上のタンパク質を含み、「化合物」への言及は2つ以上の化合物を指す。

【0009】

また、「または」の使用は、特に明記しない限り「および／または」を意味する。同様に、「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含む (including)」は、交換可能であり、限定することを意図していない。

【0010】

様々な実施形態の説明が「含む (comprising)」という用語を使用する場合、当業者は、いくつかの特定の例では、実施形態が「から本質的になる」または「からなる」という言語を使用して代替的に説明できることを理解するであろうことをさらに理解されたい。

【0011】

図面を含む前述の一般的な説明、および以下の詳細な説明の両方は、単に例示的かつ説明的であり、本開示を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で使用されるセクションの見出しは、単に整理を目的としたものであり、説明されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0012】

1. 定義

本開示を参照して、本明細書の説明で使用される技術用語および科学用語は、別段に具体的に定義されない限り、当業者によって一般的に理解される意味を有するであろう。したがって、以下の用語は、下で説明する意味を有することを意図している。

【0013】

「フェルトーシス」は、鉄によって媒介される活性酸素種の生成を伴うものとして当該技術分野で理解されており、部分的に脂質過酸化を特徴とする細胞死の形態を指す。

10

20

30

40

50

【0014】

「フェロトシス誘導剤」または「フェロトシス活性剤」は、フェロトシスを誘導、促進、または活性化する薬剤を指す。

【0015】

「GPX4阻害剤」は、酵素グルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）の活性を阻害する任意の薬剤を指す。GPX4阻害剤は、直接阻害剤または間接阻害剤のいずれかであり得る。GPX4は、過酸化水素および有機過酸化物の還元を触媒するリン脂質ヒドロペルオキシダーゼであり、それによって細胞を膜脂質過酸化または酸化ストレスから保護する。GPX4は、活性部位にセレノシステインを有し、過酸化物によってセレン酸に酸化されて脂質アルコールを得る。グルタチオンは、セレン酸（ $-SeOH$ ）をセレノール（ $-SeH$ ）に還元するように作用する。この触媒サイクルが破壊された場合、フェロトシスとして知られる細胞内の鉄を媒介としたプロセスを通じて細胞死が起こる。

10

【0016】

本明細書で使用される「対象」は、哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、ウマ、またはウサギを指す。ある特定の実施形態では、対象は、非ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、またはゴリラである。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトであり、本明細書では患者と称されることもある。

【0017】

本明細書で使用される疾患、障害、または症候群の「治療（treating）」または「治療（treatment）」は、（i）疾患、障害、もしくは症候群が対象において起こるのを防ぐこと、すなわち、疾患、障害、もしくは症候群の臨床症候を引き起こすこと、あるいは疾患、障害、もしくは症候群に曝されている、または罹患しやすいが、疾患、障害、もしくは症候群の症候をまだ経験していないか、または示していない動物において疾患、障害、もしくは症候群が発症しないこと、（ii）疾患、障害、もしくは症候群を抑制すること、すなわちその発生を阻止すること、および（iii）疾患、障害、もしくは症候群を緩和すること、すなわち、疾患、障害、もしくは症候群の退行を引き起こすことを含む。当該技術分野で知られているように、全身送達と局所送達、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、薬物相互作用、および症状の重症度の調整が必要な場合があり、特に本開示で提供されるガイダンスを考慮して、当業者によるルーチン実験で確認可能であろう。

20

30

【0018】

「治療有効量」は、疾患を治療するために動物（例えば、ヒト）に投与したときに、疾患、障害、または症状のそのような治療を行うのに十分な量を指す。ある特定の実施形態では、治療は、症候の改善または疾患の進行の遅延等の治療上の利点を提供する。例えば、治療有効量は、本明細書に記載されるような疾患または症状の症候を減少させるのに十分な量であり得る。

【0019】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{20}$ もしくは $C_{1 \sim 20}$ ）、1～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ もしくは $C_{1 \sim 12}$ ）、または1～8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ もしくは $C_{1 \sim 8}$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的な「アルキル」には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびs-ペンチル等が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0020】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{20}$ もしくは $C_{2 \sim 20}$ ）、2～12個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{12}$ もしくは $C_{2 \sim 12}$ ）、または2～8個の炭素原子（ $C_2 \sim C_8$ もしくは $C_{2 \sim 8}$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。例示的な「アルケニル」には、ビニル、エテニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル

50

ル、4-ヘキシニル、および5-ヘキシニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【0021】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む、2～12個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{12}$ もしくは $C_2 \sim 12$ ）、2～8個の炭素原子（ $C_2 \sim C_8$ もしくは $C_2 \sim 8$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。例示的な「アルキニル」には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、および5-ヘキシニル等が含まれる。

【0022】

「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」は、それぞれ対応するアルキル、アルケニル、およびアルキニルの直鎖または分岐鎖二価炭化水素ラジカルを指す。ある特定の実施形態では、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は、対応する「アルキレン」、「アルケニレン」、および「アルキニレン」、例として限定ではなく、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルアルキニル、ヘテロシクロアルキルアルキニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキニル等を表し得、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール基は、置換基として対応するアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基を介して接続される。

【0023】

置換基に関して「低級」とは、1～6個の炭素原子を有する基を指す。

【0024】

「アルキルハロ」または「ハロアルキル」は、1～20個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{20}$ もしくは $C_1 \sim 20$ ）、1～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ もしくは $C_1 \sim 12$ ）、または1～8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ もしくは $C_1 \sim 8$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を指し、1つ以上の（例えば、1～3つ、または1つ）の水素原子は、ハロゲン（例えば、Cl、F等）によって置き換えられる。ある特定の実施形態では、「アルキルハロ」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基を指し、1つの水素原子は、ハロゲン（例えば、Cl、F等）で置き換えられる。ある特定の実施形態では、「アルキルハロ」という用語は、塩化アルキルを指す。

【0025】

「アルケニルハロ」または「ハロアルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有する、2～20個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{20}$ もしくは $C_2 \sim 20$ ）、2～12個の炭素原子（ $C_2 \sim C_{12}$ もしくは $C_2 \sim 12$ ）、または2～8個の炭素原子（ $C_2 \sim C_8$ もしくは $C_2 \sim 8$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を指し、1つ以上の（例えば、1～3つ、または1つ）の水素原子は、ハロゲン（例えば、Cl、F等）によって置き換えられる。ある特定の実施形態では、「アルケニルハロ」という用語は、本明細書で定義されるアルケニル基を指し、1つの水素原子は、ハロゲン（例えば、Cl、F等）で置き換えられる。ある特定の実施形態では、「アルケニルハロ」という用語は、塩化アルケニルを指す。

【0026】

「ヘテロアルキル」は、1～20個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{20}$ もしくは $C_1 \sim 20$ ）、1～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ もしくは $C_1 \sim 12$ ）、または1～8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ もしくは $C_1 \sim 8$ ）の直鎖または分岐鎖炭化水素基を指し、1～3つの炭素原子は、ヘテロ原子によって置き換えられている。炭素原子を置き換えることができるヘテロ原子および／またはヘテロ原子群には、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{40}-$ 、 $-PH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{40}-$ 、 $-S(O)_2NR^{40}-$ 等（それらの組み合わせを含む）が含まれるが、これらに限定されず、各 R^{40} は、独立して、水素または低級アルキルである。

【0027】

「シクロアルキル」は、炭素原子からなる任意の安定した単環系または多環系を指し、その任意の環が飽和である。「シクロアルケニル」は、炭素原子からなる任意の安定した単環系または多環系を指し、その少なくとも1つの環が部分的に不飽和である。シクロアルキルの例としては、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、ビスシクロアルキル、およびトリシクロアルキル（例えば、アダマンチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、4～14員の単環または多環式（例えば、二環式）非芳香族炭化水素環を指し、1～3つの炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられている。炭素原子を置き換えることができるヘテロ原子および／またはヘテロ原子群には、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-O-$ 、 $-NR^{40}-$ 、 $-PH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{40}-$ 、 $-S(O)_2NR^{40}-$ 等（それらの組み合わせを含む）が含まれるが、これらに限定されず、各 R^{40} は、独立して、水素または低級アルキルである。例としては、チアゾリジニル、チアジアゾリル、トリアジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が挙げられる。ある特定の実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、置換または非置換の4～7員の単環式環であり、1～3つの炭素原子が、上記のヘテロ原子で置き換えられる。

【0029】

ある特定の実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、4～10員、または4～9員、または5～9員、または5～7員、または5～6員の単環または多環式（例えば、二環式）であり、1～3つの炭素原子は、上記のヘテロ原子で置き換えられる。ある特定の実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」が、置換または非置換の二環式環である場合、分子の残りの部分への結合点に関係なく、少なくとも1つの環が非芳香族であるならば、1つの環は芳香族であり得る（例えば、インドリニル、イソインドリニル等）。

【0030】

「アリール」は、6～14員の単炭素環式環または二炭素環式環を指し、単環式環は芳香族であり、二環式環の環の少なくとも1つは芳香族である。特に明記しない限り、基の原子価は、原子価則が許す限り、ラジカル内の任意の環の任意の原子上に位置してもよい。「アリール」基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニル等が挙げられる。

【0031】

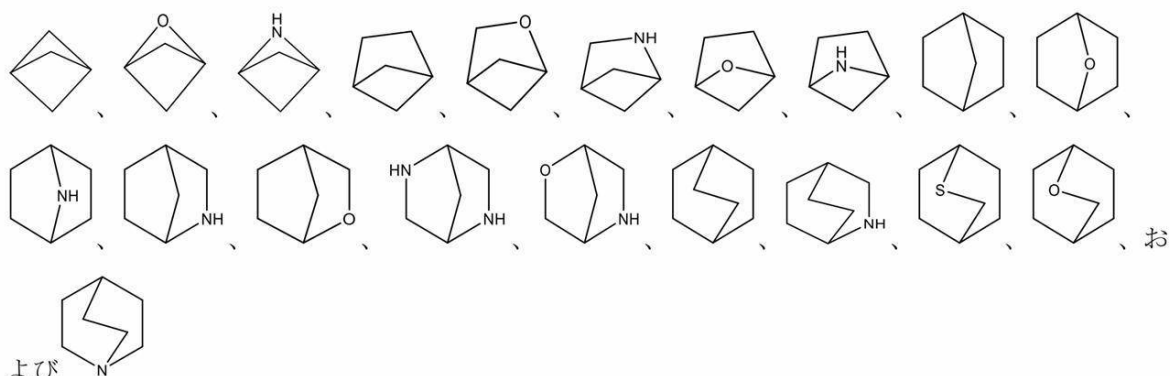
「ヘテロアリール」は、単環式および多環式（例えば、二環式）の環系を含む芳香族複素環式環を意味し、環の一方もしくは両方の少なくとも1つの炭素原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられるか、また一方もしくは両方の環の少なくとも2つの炭素原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられる。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、5～6員の単環式、または7～11員の二環式環系であり得る。「ヘテロアリール」基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル等が挙げられる。

【0032】

「架橋二環式」は、少なくとも1つの橋を有する任意の二環式環系、すなわち炭素環式または複素環式、飽和または部分不飽和を指す。IUPACによって定義されているように、「橋」は、2つの橋頭を接続する原子または原子または原子価結合の非分岐鎖であり

、「橋頭」は、3つ以上の骨格原子（水素を除く）に結合される環系の任意の骨格原子である。ある特定の実施形態では、架橋二環式基は、5～12個の環員と、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する。そのような架橋二環式基には、各基が置換可能な炭素または窒素原子で分子の残りの部分に結合している、下に記載される基が含まれる。代表的な架橋二環式基には、以下が含まれるが、これらに限定されない：

【化5】



10

。

【0033】

「縮合環」は、少なくとも1つの結合および2つの原子を共通に有する2つ以上の環を有する環系を指す。「縮合アリール」および「縮合ヘテロアリール」は、少なくとも1つの結合および2つの原子を別の環と共有する、それぞれ少なくとも1つのアリールおよびヘテロアリールを有する環系を指す。

20

【0034】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0035】

「アシル」は、 $-C(O)R^{43}$ を指し、 R^{43} は、水素、または本明細書で定義されるように、任意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。例示的なアシル基には、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル等が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0036】

「アルキルオキシ」または「アルコキシ」は、 $-OR^{44}$ を指し、 R^{44} は、任意に置換されたアルキルである。

【0037】

「アリールオキシ」は、 $-OR^{45}$ を指し、 R^{45} は、任意に置換されたアリールである。

。

【0038】

「カルボキシ」は、 $-COO^-$ または $COOM$ を指し、 M は、 H または対イオン（例えば、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等）である。

40

【0039】

「カルバモイル」は、 $-C(O)NR^{46}R^{46}$ を指し、各 R^{46} は、独立して、 H または任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルから選択される。

【0040】

「エステル」は、 $-C(=O)OR^{47}$ 等の基を指し、あるいは $-C(O)OR^{47}$ として示され、 R^{47} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアル

50

キル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。

【0041】

「エーテル」とは、基-アルキル-O-アルキルを指し、ここで、アルキルという用語は、本明細書で定義されている通りである。

【0042】

「スルファニル」は、 $-SR^{48}$ を指し、 R^{48} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。例えば、 $-SR^{48}$ （ここで、 R^{48} は、アルキルである）は、アルキルスルファニルである。

10

【0043】

「スルホニル」は、 $-S(O)_2-$ を指し、これは、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、およびスルホンを含む、異なるスルホニル基を形成するための様々な置換基を有し得る。例えば、 $-S(O)_2R^{49}$ （ここで、 R^{49} は、アルキルである）は、アルキルスルホニルを指す。 $-S(O)_2R^{49}$ のある特定の実施形態では、 R^{49} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。

【0044】

「スルフィニル」は、 $-S(O)-$ を指し、これは、スルフィン酸、スルフィンアミド、およびスルフィニルエステルを含む、異なるスルフィニル基を形成するための様々な置換基を有し得る。例えば、 $-S(O)R^{50}$ （ここで、 R^{50} は、アルキルである）は、アルキルスルフィニルを指す。 $-S(O)R^{50}$ のある特定の実施形態では、 R^{50} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。

20

【0045】

「シリル」は、様々な置換基、例えば、 $-SiR^{51}R^{51}R^{51}$ を有することができるSiを指し、各 R^{51} は、独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。本明細書で定義されるように、シリル基に存在する任意のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基は、O、N、およびSから独立して選択される1~3つのヘテロ原子を有する。

30

【0046】

「アミノ」または「アミン」は、基- $NR^{52}R^{52}$ または $-N^+R^{52}R^{52}R^{52}$ を指し、各 R^{52} は、独立して、水素および任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、 $-C(O)-O-$ アルキル、スルファニル、スルフィニル、スルホニル等から選択される。例示的なアミノ基には、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、メチルスルホニルアミノ、フラニル-オキシー、スルファミノ等が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0047】

「アミド」は、 $-C(=O)NR^{53}R^{53}$ 等の基を指し、各 R^{53} は、独立して、Hおよび任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。

【0048】

「カルバメート」は、 $-O-C(=O)NR^{53}R^{53}$ または $-NR^{53}-C(=O)OR^{53}$ 等の基を指し、各 R^{53} は、独立して、Hおよび任意に置換されたアルキル、シクロ

50

アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される。

【0049】

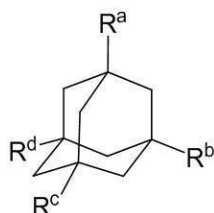
「スルホンアミド」は、 $-S(O)_2NR^{54}R^{54}$ を指し、各 R^{54} は、独立して、Hおよび任意に置換されたアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、複素環、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルキレン- $C(O)-OR^{55}$ 、またはアルキレン- $O-C(O)-OR^{55}$ から選択され、 R^{55} は、H、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノ、およびスルフィニルから選択される。

10

【0050】

「アダマンチル」は、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカニルを指し、結合は、3配位炭素部位または2配位炭素部位（すなわち、1-アダマンチルまたは2-アダマンチル）を介してであり得る。ある特定の実施形態では、「アダマンチル」は、以下の構造式の化合物を指し、

【化6】



20

式中、任意の置換基は、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d のうちの1つ以上に存在し得る。アダマンチルは、アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、およびアルコキシを含む1つ以上の置換基によって置換された置換アダマンチル、例えば1-または2-アダマンチルを含む。例示的な誘導体には、メチルアダマタン、ハロアダマタン、ヒドロキシアダマタン、およびアミノアダマタン（例えば、アマンタジン）が含まれる。

【0051】

本明細書で使用される「N保護基」は、合成手順中の望ましくない反応から窒素原子を保護することを意図した基を指す。例示的なN保護基には、アセチルおよびt-ブチルアセチル、ピバロイル等のアシル基、メチルオキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカルボニル(Boc)等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)およびフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)等のアリールオキシカルボニル基、ならびにベンゾイル等のアロイル基が含まれるが、これらに限定されない。N保護基は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition, P. G. M. Wuts, ed., Wiley (2014)に記載されている。

30

【0052】

「任意の」または「任意に」は、説明された事象または状況が発生する場合と発生しない場合があり、その説明には、事象または状況が発生する場合と、事象または状況が発生しない場合とが含まれることを指す。例えば、「任意に置換されたアルキル」は、置換されてもされなくてもよいアルキル基を指し、その説明は、置換アルキル基および非置換アルキル基の両方を包含する。

40

【0053】

本明細書で使用される「置換された」は、基の1つ以上の水素原子が、製薬化学で一般的に使用される置換基の原子または基で置き換えられていることを意味する。各置換基は、同じでも異なってもよい。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロア

50

リール、 $-OR^{56}$ （例えば、ヒドロキシル、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、およびプロポキシ）、エーテル、エステル、カルバメート等）、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-O$ -アルキル- O -アルキル、ハロアルキル、アルキル- O -アルキル、 SR^{56} （例えば、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-S$ -アリーール、 $-S$ -ヘテロアリーール、アリーールアルキル- S -等）、 $S^+R^{56}_2$ 、 $S(O)R^{56}$ 、 SO_2R^{56} 、 $NR^{56}R^{57}$ （例えば、一級アミン（すなわち、 NH_2 ）、二級アミン、三級アミン、アミド、カルバメート、尿素等）、ヒドラジド、ハロ、ニトリル、ニトロ、スルフィド、スルホキシド、スルホン、スルホンアミド、 $-SH$ 、カルボキシ、アルデヒド、ケト、カルボン酸、エステル、アミド、イミン、およびイミド（例えば、 $-C(O)NR^{56}C(O)R^{57}$ ）（それらのセレノおよびチオ誘導体を含む）が挙げられるが、これらに限定されず、各 R^{56} および R^{57} は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、またはヘテロアリーールアルキルであり、また置換基の各々は、任意にさらに置換され得る。芳香族炭素環を有する官能基が置換されている実施形態では、そのような置換は、典型的には約10個未満、または約1～5個の置換の数であり、ある特定の実施形態では、約1または2個の置換の数である。

【0054】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本明細書に開示される化合物が、比較酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中のいずれかで十分な量の所望の塩基と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本明細書に開示される化合物が、比較塩基性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を、未希釈でまたは好適な不活性溶媒中のいずれかで十分な量の所望の酸と接触させることによって、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、リン酸、部分中和リン酸、硫酸、部分中和硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等のような無機酸から誘導される塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等のような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。例えばアルギン酸塩等のアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトロン酸等のような有機酸の塩も含まれる。本開示のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有し得る。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) および Journal of Pharmaceutical Science, 66:2 (1977) に見出され、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0055】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、少なくとも1つの化合物と一緒に対象に投与することができ、その薬理学的活性を破壊せず、一般に安全で非毒性であり、かつ治療量の薬剤を送達するのに十分な用量で投与された場合、生物学的にもその他の点でも望ましくないことはない、賦形剤、担体、またはアジュバントを指す。

【0056】

本明細書に記載される任意の化合物または構造はまた、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことを意図する。これらの形態の化合物は、「同位体濃縮類似体」と称

10

20

30

40

50

されることもある。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書に示されている構造を有する。開示された化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I が挙げられる。本開示の様々な同位体標識化合物、例えば ^3H 、および ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれているもの。そのような同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度論研究、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む、陽電子放射断層撮影（PET）もしくは単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）などの検出もしくは撮像技法、または患者の放射性治療において有用であり得る。

10

【0057】

「同位体濃縮類似体」という用語は、1つ以上の水素が炭素原子上の水素等の重水素によって置換されている、本明細書に記載される化合物の「重水素化類似体」を含む。そのような化合物は、代謝に対する耐性の増加を示し、したがって、哺乳動物、例えば、ヒトに投与された場合、任意の化合物の半減期を増加させるために有用である。例えば、Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984) を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、1個以上の水素が重水素によって置き換えられている出発物質を用いることによって合成される。

20

【0058】

本開示の重水素標識または置換治療化合物は、分布、代謝、および排泄（ADME）に関連して、改善されたDMPK（薬物代謝および薬物動態）特性を有し得る。重水素等のより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加、投与量要件の低減、および／または治療指数の改善をもたらし得る。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 標識化合物は、PETまたはSPECTまたは他の画像研究に有用であり得る。本開示の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬に置き換えることにより、スキームまたは下に記載される実施例および調製に開示された手順を実行することによって調製され得る。この文脈における重水素は、本明細書に記載される化合物における置換基と見なされることが理解される。

30

【0059】

そのようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義することができる。本開示の化合物では、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意味する。特に明記しない限り、位置が具体的に「H」または「水素」と指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成に水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物では、重水素（D）として具体的に指定される任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

【0060】

一部の化合物は、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡状態で存在し得る。どの互変異性体が示されるかに関わらず、また互変異性体間の平衡の性質に関係なく、化合物は、当業者によって、アミドおよびイミド酸互変異性体の両方を含むと理解される。したがって、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

40

【0061】

本明細書に開示される化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩は、不斉中心を含み、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、および絶対立体化学に関して、（R）-もしくは（S）-として、またはアミノ酸については（D）-もしくは（L）-として定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。本開示は、すべてのそのような可能な異性体

50

、ならびにそれらのラセミおよび光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な（+）および（-）、（R）-および（S）-、または（D）-および（L）-異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶を使用して分離され得る。個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技法には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用したラセミ化合物（または塩もしくは誘導体のラセミ化合物）の分離が含まれる。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的非対称中心を含む場合、特に明記しない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0062】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合された同じ原子から構成されるが、互換性のない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を想定し、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。

【0063】

「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの非対称原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【0064】

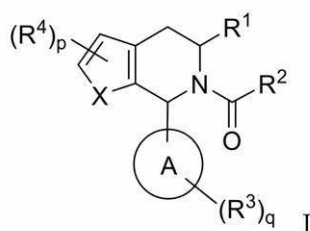
本明細書に示される化合物の相対中心は、「太い結合」スタイル（太い線または平行線）を使用してグラフで示され、絶対立体化学は、くさび結合（太い線または平行線）を使用して描かれる。

【0065】

2. 化合物

ある特定の実施形態では、本明細書では、式Iの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化7】



式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

R²が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、C₁～C₂ハロアルキルおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され

、 C_2 アルキニルおよびフェニルが、1つの $-CH_3$ で任意に置換され、

各 R^3 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^3 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

10

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

20

30

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

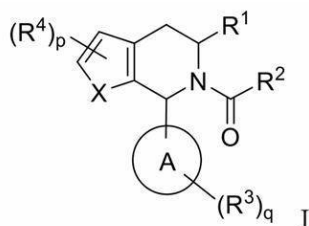
各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールである。

【0066】

ある特定の実施形態では、式Iの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化8】



10

式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

20

R²が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、C₁～C₂アルキルハロおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され、C₂アルキニルおよびフェニルが、1つの-CH₃で任意に置換され、

各R³が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹²)₃、-SF₅、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R³の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

30

40

各R⁴が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹⁵)₃、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロ

50

シクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

10

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

20

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

30

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

40

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立し

50

て、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

10

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

20

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

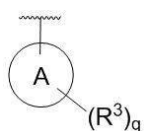
各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、ただし、以下：

- 1) R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものであること、
- 2) R^2 が、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルであること、または
- 3) R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2 が、 $-CH_2Cl$ であり、次いで、部分

30

【化9】



が、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-ニトロフェニル、4-ブロモフェニル、シクロヘキシル、フリル、もしくは4-メトキシフェニル以外のものであること、のうち少なくとも1つが真であることを条件とする。

【0067】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^6$ 以外のものであるか、または、 R^2 は、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものであるか、または、 R^2 は、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^6$ 以外のものであり、 R^2 は、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものであり、 R^2 は、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^6$ 以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-C_2$ アルキニルである。

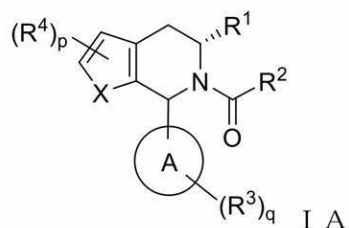
40

50

【0068】

また、式 I A の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化10】



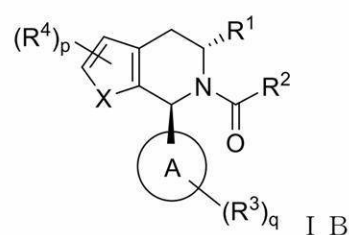
10

式中、環 A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0069】

また、式 I B の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化11】



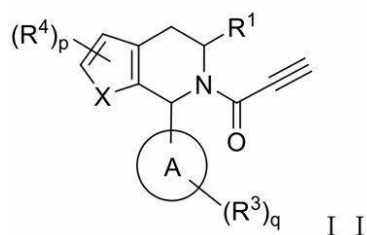
20

式中、環 A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0070】

また、式 I I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化12】



30

式中、環 A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

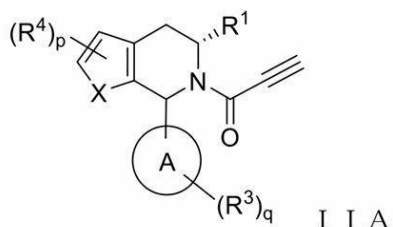
40

【0071】

また、式 I I A の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

50

【化 1 3】



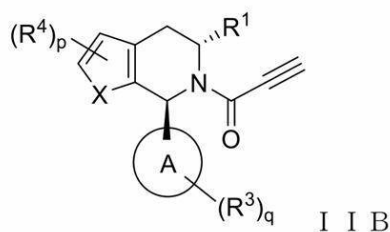
式中、環 A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

10

【0072】

また、式 I I B の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 1 4】



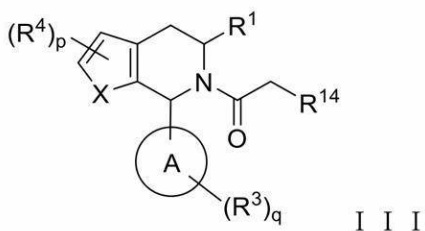
20

式中、環 A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0073】

また、式 I I I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 1 5】



30

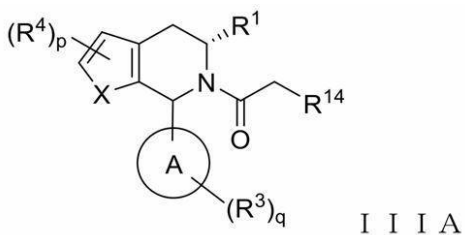
式中、環 A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハロゲンである。

【0074】

また、式 I I I A の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

40

【化 1 6】



式中、環 A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義

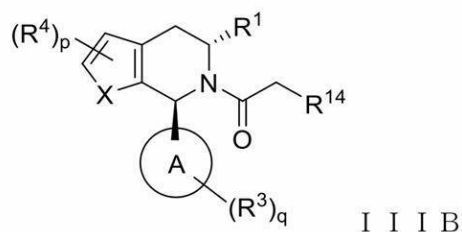
50

されている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

【0075】

また、式IIIBの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化17】



式中、環A、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

【0076】

ある特定の実施形態では、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH=N-$ であり、

pは、0、1、または2であり、

qは、1であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^3 は、ハ口、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、

各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{14} は、ハ口である。

【0077】

ある特定の実施形態では、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、または $-CH=N-$ であり、

pは、0、1、または2であり、

qは、1であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^3 は、ハ口、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、

各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{14} は、ハ口である。

【0078】

ある特定の実施形態では、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^9-$ である。ある特定の
実施形態では、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。ある特定の実施形態で
は、Xは、 $-O-$ である。ある特定の実施形態では、Xは、 $-S-$ である。ある特定の実
施形態では、Xは、 $-NR^9-$ である。ある特定の実施形態では、Xは、 $-NH-$ である。

【0079】

ある特定の実施形態では、Xは、 $-CR^5=CR^5-$ 、または $-CR^5=N-$ である。あ
る特定の実施形態では、Xは、 $-CH=CH-$ または $-CH=N-$ である。ある特定の実
施形態では、Xは、 $-CR^5=CR^5-$ である。ある特定の実施形態では、Xは、 $-CR^5$
 $=N-$ である。

【0080】

ある特定の実施形態では、 R^5 は、 R^4 である。

【0081】

ある特定の実施形態では、Xが、 $-CH=CH-$ であり、pが、1または2であり、各
 R^4 が、メトキシであり、環Aが、フェニルであり、qが、1である場合、 R^3 は、アダ
マンチルアミン、フルオロ、または $-C(O)NH-$ シクロプロピル以外のものである。
ある特定の実施形態では、Xが、 $-CH=CH-$ であり、pが、1または2であり、各
 R^4 が、メトキシであり、 R^1 が、メチル、n-ブチル、または $-C(O)OCH_3$ であり、
環Aが、フェニルであり、qが、1である場合、 R^3 は、アダマンチルアミン、フルオロ
、および $-C(O)NH-$ シクロプロピル以外のものである。ある特定の実施形態では、
Xが、 $-CH=CH-$ であり、pが、1または2であり、各 R^4 が、メトキシであり、 R^1
が、メチル、n-ブチル、または $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2 が、 $-CH_2Cl$ または
 C_2 アルキニルであり、環Aが、フェニルであり、qが、1である場合、 R^3 は、アダマ
ンチルアミン、フルオロ、または $-C(O)NH-$ シクロプロピル以外のものである。

【0082】

ある特定の実施形態では、Xが、 $-CR^5=CR^5-$ であり、pが、1または2であり
、環Aが、フェニル、シクロヘキシル、またはフリルであり、qが、0または1である場
合、少なくとも1つの R^4 は、メトキシ以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1
が、 $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2 が、 $-CH_2Cl$ であり、環Aが、フェニル、シクロ
ヘキシル、またはフリルであり、qが、0または1であり、 R^3 が、 $-NO_2$ 、Br、ま
たは $-OCH_3$ であり、pが、1または2である場合、少なくとも1つの R^4 は、メトキ
シ以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^2 が、 $-CH_2Cl$ であり、Xが、 $-$
 $CR^5=CR^5-$ であり、pが、1または2であり、環Aが、フェニル、シクロヘキシル
、またはフリルであり、qが、0または1である場合、少なくとも1つの R^4 は、メトキ
シ以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2
が、 $-CH_2Cl$ であり、Xが、 $-CR^5=CR^5-$ であり、pが、1または2であり、環
Aが、フェニル、シクロヘキシル、またはフリルであり、qが、0または1である場合、
少なくとも1つの R^4 は、メトキシ以外のものである。

【0083】

ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2 が、 $-CH_2Cl$ で
ある場合、Xは、 $-CR^5=CR^5-$ 以外のものである。ある特定の実施形態では、Xが
、 $-CH=CH-$ であり、pが、1または2であり、環Aが、フェニルであり、qが、1
である場合、少なくとも1つの R^4 は、メトキシ以外のものである。

【0084】

ある特定の実施形態では、化合物は、N-シクロプロピル-4-((1S, 3S)-6
-メトキシ-3-メチル-2-プロピオイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノ
リン-1-イル)ベンズアミド、4-((1S, 3S)-2-(2-クロロアセチル)-
6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-
N-シクロプロピルベンズアミド、1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フル
オロフェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-
2-クロロエタン-1-オン、4-((1S, 3S)-3-ブチル-2-(2-クロロア

10

20

30

40

50

セチル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド、4 - ((1 S, 3 S) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 2 - プロピオイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド、1 - ((1 S, 3 S) - 1 - (4 - (アダマンタン - 1 - イルアミノ) フェニル) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 2 - クロロエタン - 1 - オン、1 - ((1 S, 3 S) - 1 - (4 - (アダマンタン - 1 - イルアミノ) フェニル) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン、メチル (1 S, 3 R) - 1 - (4 - (アダマンタン - 1 - イルアミノ) フェニル) - 2 - (2 - クロロアセチル) - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、メチル (1 S, 3 R) - 1 - (4 - (アダマンタン - 1 - イルアミノ) フェニル) - 6 - メトキシ - 2 - プロピオイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、4 - ((1 S, 3 S) - 3 - ブチル - 2 - (2 - クロロアセチル) - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド、または 4 - ((1 S, 3 S) - 3 - ブチル - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - プロピオイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミドではない。

10

【0085】

ある特定の実施形態では、 R^2 が、 $-C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである場合、環 A は、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールではない。

20

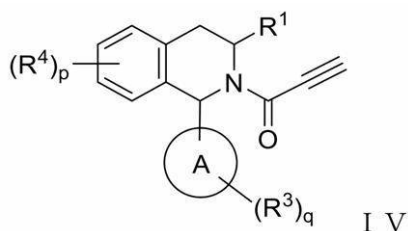
【0086】

ある特定の実施形態では、 R^5 は、 R^4 である。

【0087】

また、式 I V の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化18】



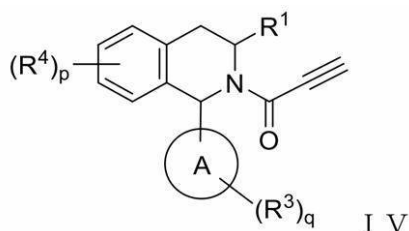
30

式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0088】

また、式 I V の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化19】



40

によって表され、

式中、

環 A は、アリールまたはヘテロアリールであり、

p は、0、1、または 2 であり、

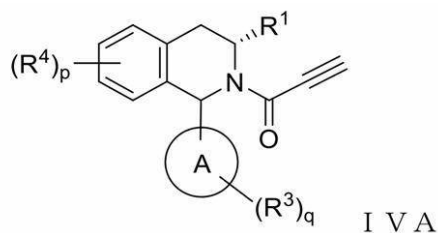
50

q は、1 であり、
 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、
 R^3 は、ハロ、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、
 各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、
 R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、
 各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、
 各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0089】

また、式 I V A の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化20】

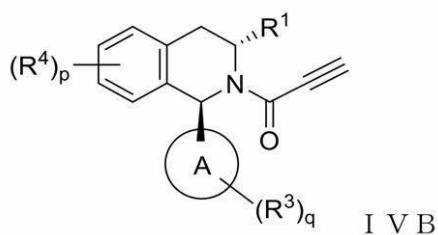


式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0090】

また、式 I V B の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化21】

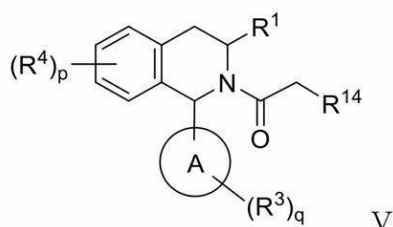


式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0091】

また、式 V の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化22】

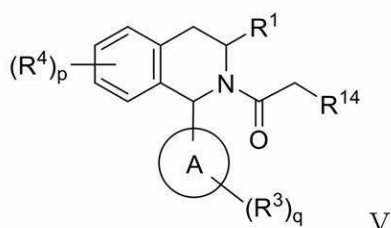


式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

【0092】

また、式 V の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 2 3】



10

式中、

環 A は、アリールまたはヘテロアリールであり、

p は、0、1、または 2 であり、

q は、1 であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、

20

R^3 は、ハ口、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、

各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{14} は、ハ口である。

30

【0093】

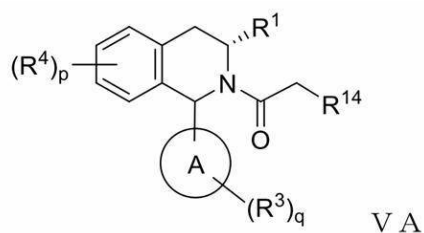
ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- OR^7 、または $-Si(R^{15})_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0094】

また、式 VA の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

40

【化 2 4】



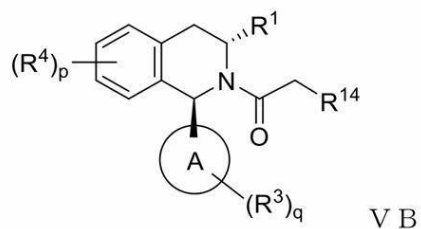
式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

50

【0095】

また、式VBの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化25】



10

式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハロである。

【0096】

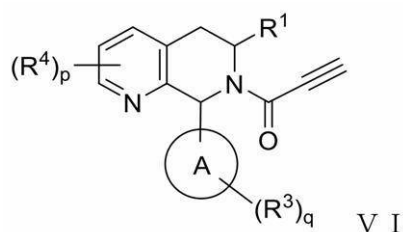
ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-OR^7$ 、または $-Si(R^{15})_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0097】

また、式VIの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化26】



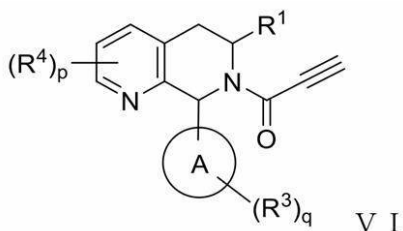
30

式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0098】

また、式VIの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化27】



40

式中、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

p は、0、1、または2であり、

q は、1であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ であり、

50

R^3 は、ハロ、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、

各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

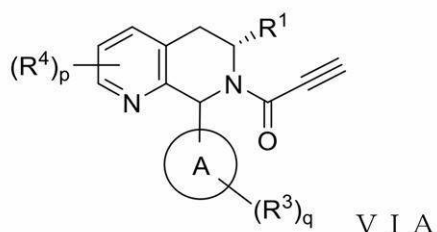
各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0099】

また、式VIAの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化28】

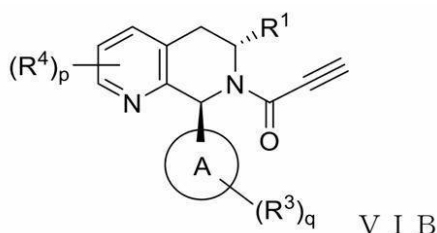


式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0100】

また、式VIBの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化29】



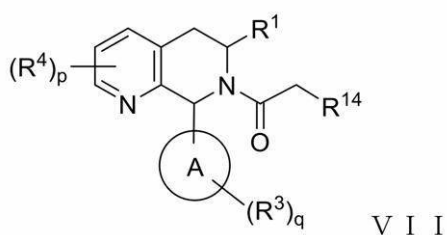
によって表され、

式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0101】

また、式VIIの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化30】



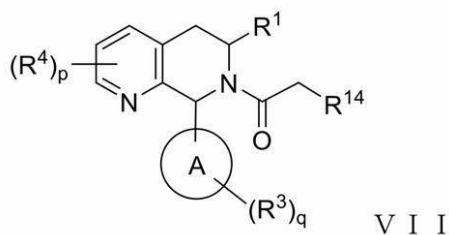
式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義され

ている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

【0102】

また、式VIIの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化31】



10

式中、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、

pは、0、1、または2であり、

qは、1であり、

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ であり、

R^3 は、ハ口、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、またはヘテロシクリルであり、

20

各 R^4 は、独立して、 $-OR^8$ であり、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^7 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

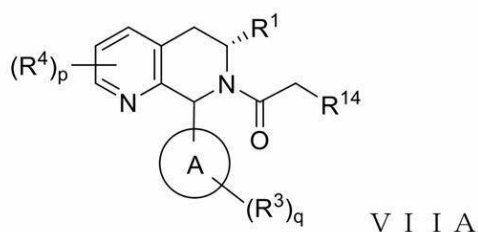
R^{14} は、ハ口である。

【0103】

30

また、式VIIAの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化32】



40

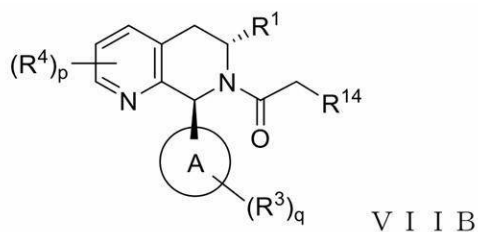
式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハ口である。

【0104】

また、式VII Bの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

50

【化 3 3】



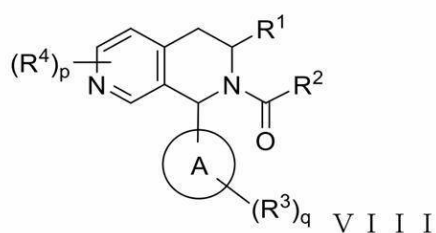
式中、環 A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 R^{14} は、ハロゲンである。

10

【0105】

また、式 V I I I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 3 4】



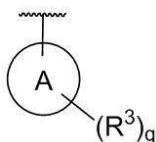
20

式中、環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【0106】

ある特定の実施形態では、環 A、または部分

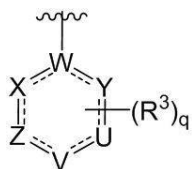
【化 3 5】



30

は、

【化 3 6】



であり、式中、U、V、W、X、Y、および Z のうちの 0～3 つは、独立して、N、S、または O であり、残りの変数は、CH または CR^3 であり、各

40

【化 3 7】

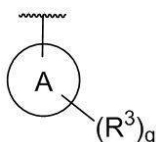
は、独立して、U、V、W、X、Y、および Z に基づく原子価要件に準拠する単結合または二重結合を表す。

【0107】

ある特定の実施形態では、環 A、または部分

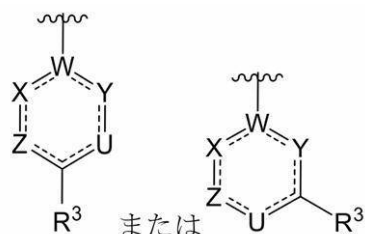
50

【化 3 8】



は、

【化 3 9】



であり、式中、U、W、X、Y、およびZのうちの1～3つは、N、S、またはOであり、残りの変数は、CHまたはCR³であり、

【化 4 0】

は、U、W、X、Y、およびZに基づく原子価要件に準拠する単結合または二重結合を表す。

【0 1 0 8】

ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Aは、単環式アリールまたは単環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Aは、ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Aは、4～7員のヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、環Aは、アリールである。ある特定の実施形態では、環Aは、フェニルである。ある特定の実施形態では、環Aは、ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、環Aは、ピリジルである。ある特定の実施形態では、環Aは、ピラゾリルである。ある特定の実施形態では、環Aは、フェニル、ピリジル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルである。

【0 1 0 9】

ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、1～3つのR³によって置換される。ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、1～3つのR³によって置換され、少なくとも1つのR³は、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、R³の各C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、1～3つのR¹⁰で任意に置換される。

【0 1 1 0】

ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、1～3つのR³によって置換され、少なくとも1つのR³は、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、R³の各C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

各R¹⁰は、独立して、-OR¹²、-N(R¹²)₂、-S(O)₂R¹³、-OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂、またはC₁～C₆アルキルであり、R¹⁰のC₁～C₆アルキルは、任意に独立して、1～3つのR¹¹で置換され、

各R¹¹は、独立して、ハロ、-OR¹²、-N(R¹²)₂、-Si(R¹²)₃、-C(O)OR¹²、-NR¹²C(O)OR¹²、-OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂、

C₁～C₆アルキル、またはヘテロシクリルであり、

各R¹²は、独立して、水素、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₁₀シクロアルキルであり、

各R¹³は、独立して、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₁₀シクロアルキルである。

【0111】

ある特定の実施形態では、環Aは、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジル、またはキノリニルであり、各々が、1つ、2つ、または3つのR³によって任意に置換される。ある特定の実施形態では、環Aは、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジル、またはキノリニルであり、各々が、1つ、2つ、または3つのR³によって置換される。ある特定の実施形態では、環Aは、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジル、またはキノリニルであり、各々が、2つまたは3つのR³によって置換される。

【0112】

ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、2つまたは3つのR³によって置換される。ある特定の実施形態では、環Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、各々が、2つまたは3つのR³によって置換され、少なくとも1つのR³は、ハロである。

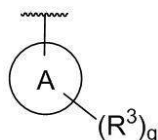
【0113】

ある特定の実施形態では、環Aは、シクロヘキシルである。ある特定の実施形態では、環Aは、C₄～C₁₀シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Aは、C₄～C₇シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、環Aは、ビスクロ[1.1.1]ペンタニルである。ある特定の実施形態では、環Aは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから選択される。

【0114】

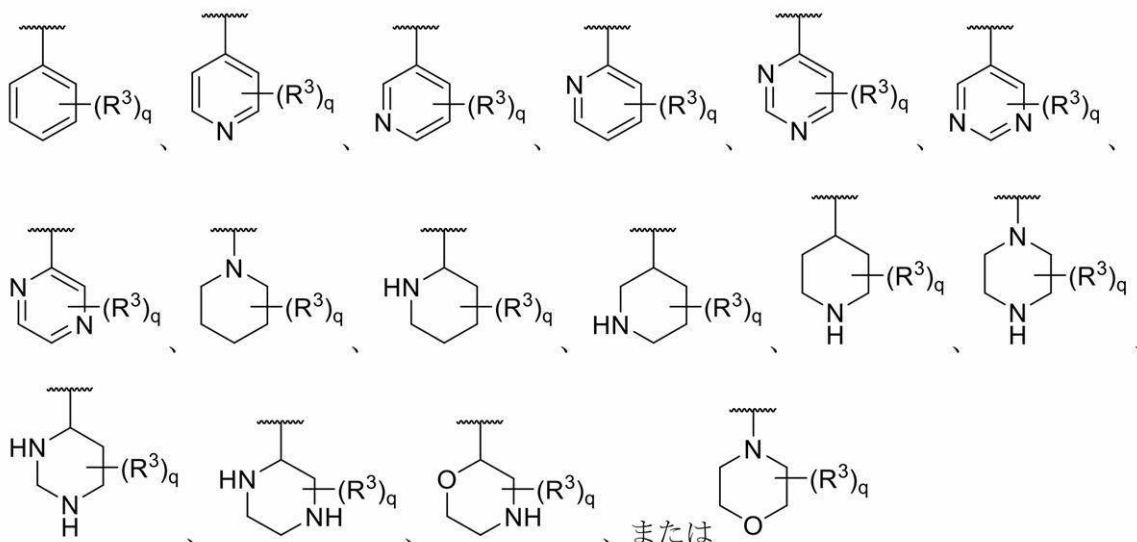
ある特定の実施形態では、環A、または部分

【化41】



は、

【化42】



10

20

30

40

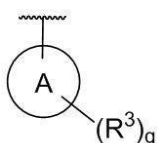
50

であり、式中、 q および各 R^3 は、独立して、本明細書に定義された通りである。

【0115】

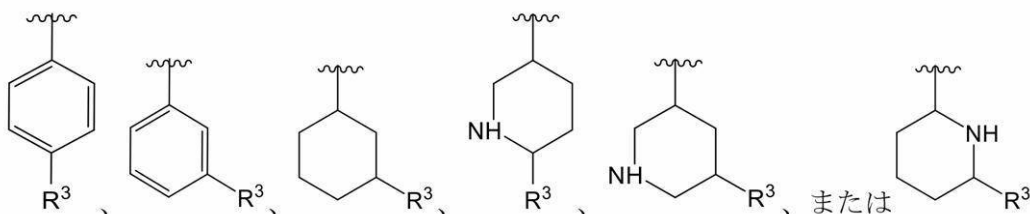
ある特定の実施形態では、環 A、または部分

【化 4 3】



は、

【化 4 4】

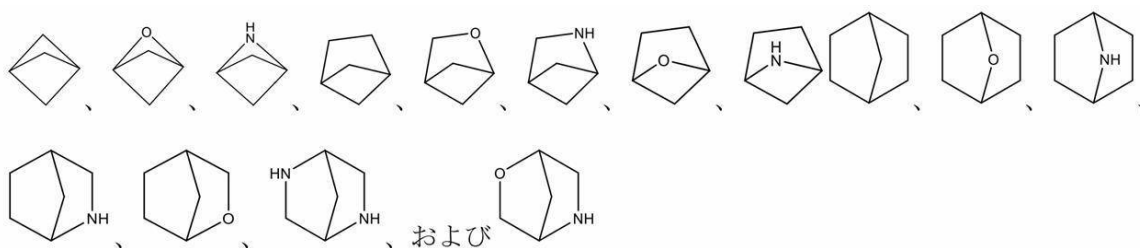


であり、式中、 R^3 は、独立して、本明細書に定義された通りである。

【0116】

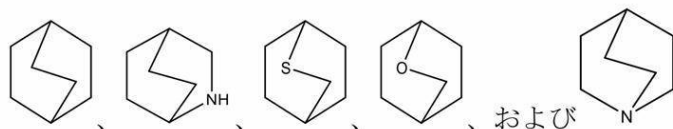
ある特定の実施形態では、環 A は、

【化 4 5】



から選択される架橋二環式環であり、式中、各々は、1～3つの R^3 で置換される。ある特定の実施形態では、環 A は、

【化 4 6】

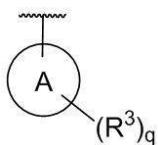


から選択される架橋二環式環であり、式中、各 R^3 は、架橋二環式環上の炭素原子に結合している。

【0117】

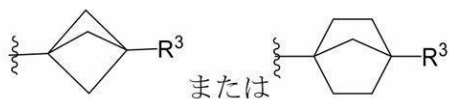
ある特定の実施形態では、環 A、または部分

【化 4 7】



は、

【化 4 8】

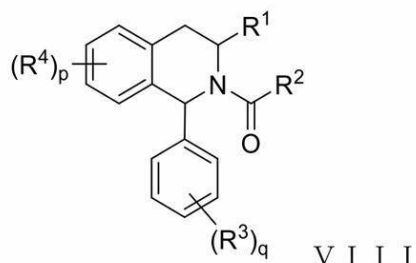


である。

【 0 1 1 8】

また、式 V I I I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 4 9】

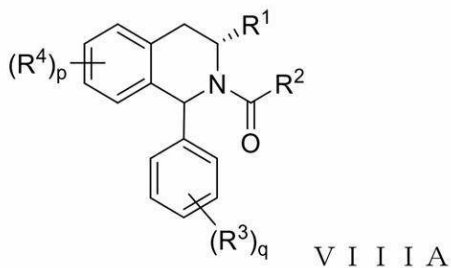


式中、R¹、R²、R³、R⁴、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【 0 1 1 9】

また、式 V I I I A の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 5 0】

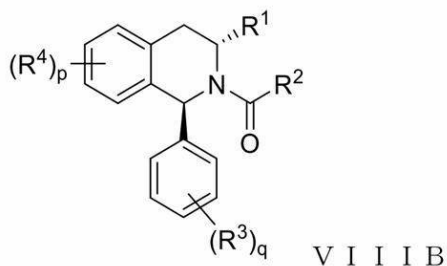


式中、R¹、R²、R³、R⁴、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【 0 1 2 0】

また、式 V I I I B の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 5 1】



式中、R¹、R²、R³、R⁴、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

【 0 1 2 1】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OR^7$ 、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-OR^7$ である。

【0122】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^6$ または $-C(O)N(R^7)_2$ である。

【0123】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_2 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_5 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_2 \sim C_3$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_4 \sim C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、メチルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 n -ブチルである。

【0124】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2-R^{16}$ であり、 R^{16} は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_1 \sim C_5$ ハロアルキル、または $-C_1 \sim C_5$ アルキル $-OR^7$ である。

【0125】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-OR^7$ 、または $-Si(R^{15})_3$ である。

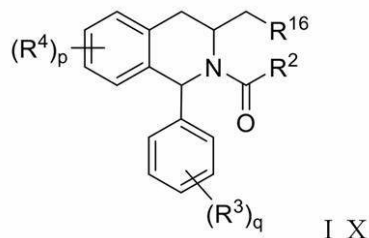
【0126】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、メチル以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 n -ブチル以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OR^6$ 以外のものである。ある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものである。

【0127】

また、式IXの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化52】



式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。ある特定の実施形態では、 R^{16} は、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである。

【0128】

また、式IXAの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

10

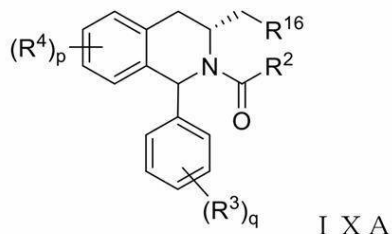
20

30

40

50

【化 5 3】



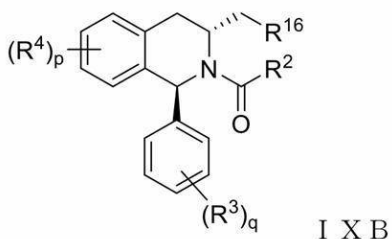
式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。ある特定の実施形態では、 R^{16} は、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである。

10

【0129】

また、式 I X B の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供され、

【化 5 4】



20

式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 p 、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。ある特定の実施形態では、 R^{16} は、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである。

【0130】

ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_3$ ハロアルケニル、 C_2 アルキニルであり、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルおよび $-C_2 \sim C_3$ アルケニルハロは、1つまたは2つの $-CH_3$ で任意に置換され、 C_2 アルキニルは、1つの $-CH_3$ で任意に置換される。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-C_2 \sim C_3$ アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 $C_2 \sim C_3$ アルケニルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_2 アルキニルである。

30

【0131】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ である。

40

【0132】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、ハロである。

【0133】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、 $-NHR^8$ である。ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、 $-N(R^8)_2$ である。ある特定の実施形態では、 q は2であり、一方の R^3 は、ハロであり、他方の R^3 は、 $-N(R^8)_2$ である。ある特定の実施形態では、 q は3であり、2つの R^3 は、独立して、ハロであり、1つの R^3 は、 $-N(R^8)_2$ である。

【0134】

50

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、 $-C(O)OR^6$ または $-C(O)R^6$ である。

【0135】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、または $-C(O)N(R^7)_2$ である。

【0136】

ある特定の実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、または $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ である。

【0137】

ある特定の実施形態では、各 R^3 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリルであり、 R^3 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリルは、独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換される。

【0138】

ある特定の実施形態では、各 R^3 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHR^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリルであり、各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリルは、独立して、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、および1～3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルで任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルから選択される1～3つの置換基で独立して任意に置換され、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0139】

ある特定の実施形態では、各 R^3 は、独立して、 $-NH_2$ 、フルオロ、メチル、ピリジン-4-カルボキシアミド、ピリジン-3-アミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、 $N-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)$ アミノ、モルホリン-4-イル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシル、シクロブチルカルバモイル、シクロブチルアミノスルホニル、アダマンチルアミノ、(アダマンタン-1-イルアミノ)メチル、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチルピリジン-4-カルボキシアミド、(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)メチル、(アダマンタン-1-イル)カルバモイル、または(2-メトキシエチル)カルバモイルである。

【0140】

ある特定の実施形態では、 q は、0または1であり、 R^3 は、 $-NH_2$ 、フルオロ、メチル、ピリジン-4-カルボキシアミド、ピリジン-3-アミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、 $N-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)$ アミノ、モルホリン-4-イル、メトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシル、シクロブチルカルバモイル、シクロブチルアミノスルホニル

10

20

30

40

50

、アダマンチルアミノ、(アダマンタン-1-イルアミノ)メチル、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチルピリジン-4-カルボキシアミド、(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)メチル、(アダマンタン-1-イル)カルバモイル、または(2-メトキシエチル)カルバモイルである。

【0141】

ある特定の実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^4 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換される。

10

【0142】

ある特定の実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^4 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換される。

【0143】

ある特定の実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルである。

20

【0144】

ある特定の実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または $C_2\sim C_6$ アルキニルであり、 R^4 の $C_1\sim C_6$ アルキルは、1~3つの R^{10} で任意に置換される。

【0145】

ある特定の実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニルであり、 R^4 の $C_1\sim C_6$ アルキルは、独立して、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、および1~3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルで任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルから選択された1~3つの置換基で任意に置換され、

30

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0146】

ある特定の実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^5 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換される。

40

【0147】

ある特定の実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^5 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、または $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換される。

50

【0148】

ある特定の実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0149】

ある特定の実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、 R^5 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1～3つの R^{10} で任意に置換される。

【0150】

ある特定の実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、 R^5 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立して、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、および1～3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択された1～3つの置換基で任意に置換され、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0151】

ある特定の実施形態では、各 R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^6 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換される。

【0152】

ある特定の実施形態では、各 R^6 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^6 は、独立して、1～3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルでさらに置換され、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0153】

ある特定の実施形態では、各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリルであるか、または2つの R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換される。

【0154】

ある特定の実施形態では、各 R^7 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリルであるか、または2つの R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環は、独立して、1～3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルでさらに置換され、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0155】

ある特定の実施形態では、各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、

または $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリールであり、各 R^8 は、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換される。

【0156】

ある特定の実施形態では、各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、または $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリールであり、各 R^8 は、独立して、1～3つのハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルでさらに置換され、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0157】

ある特定の実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{10} の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

各 R^{11} は、独立して、ハロ、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはヘテロシクリルであり、

各 R^{12} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

【0158】

ある特定の実施形態では、各 R^{15} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0159】

ある特定の実施形態では、 p は、0である。ある特定の実施形態では、 p は、0または1である。ある特定の実施形態では、 p は、1または2である。ある特定の実施形態では、 p は、1である。ある特定の実施形態では、 p は、2である。

【0160】

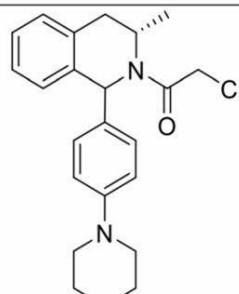
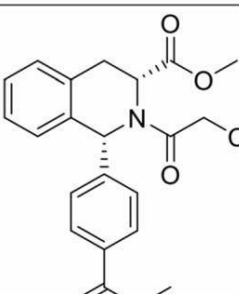
ある特定の実施形態では、 q は、0である。ある特定の実施形態では、 q は、0または1である。ある特定の実施形態では、 q は、1または2である。ある特定の実施形態では、 q は、1である。ある特定の実施形態では、 q は、2である。ある特定の実施形態では、 q は、3である。

【0161】

また、表1から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩も提供される。

【表1-1】

表1

番号	構造
1	
2	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	構造
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	構造
12	
13	
14	
15	

番号	構造
16	
17	
18	
19	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	構造
20	
21	
22	
23	

番号	構造
24	
25	
26	
27	

10

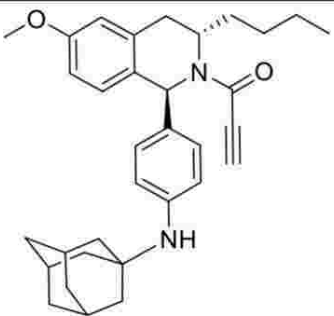
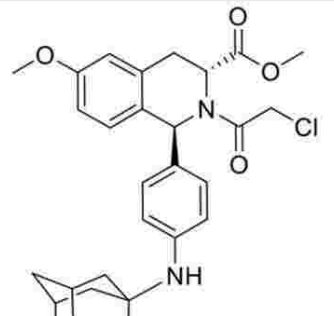
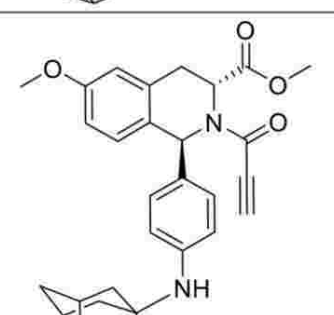
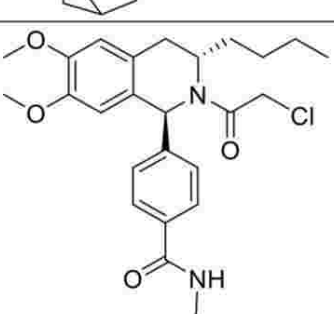
20

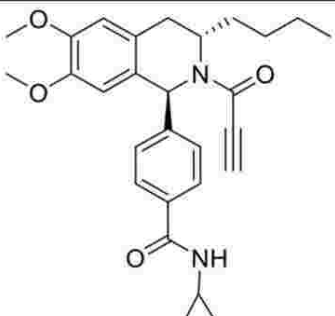
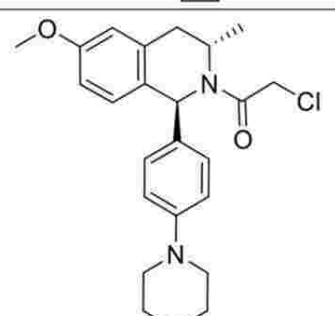
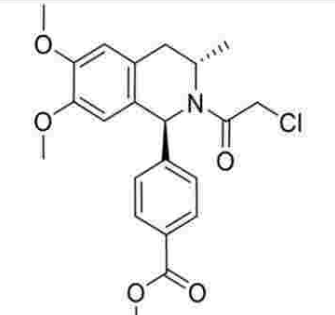
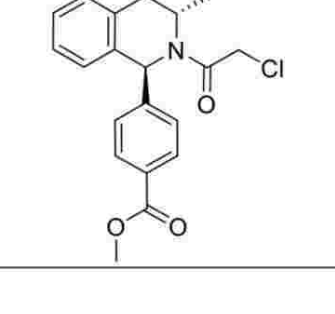
30

40

50

【表 1 - 5】

番号	構造
28	
29	
30	
31	

番号	構造
32	
33	
34	
35	

10

20

30

40

50

【表 1－6】

番号	構造
36	
37	
38	
39	
40	

番号	構造
41	
42	
43	
44	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

番号	構造
45	
46	
47	
48	
49	

番号	構造
50	
51	
52	
53	
54	

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

番号	構造
55	
56	
57	
58	
59	
60	

番号	構造
61	
62	
63	
64	
65	
66	

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

番号	構造
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

番号	構造
74	
75	
76A	
76	
77	
78	

10

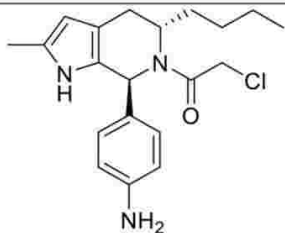
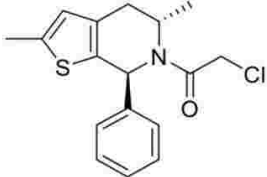
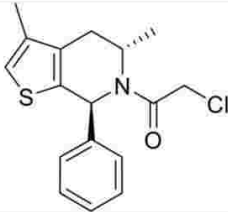
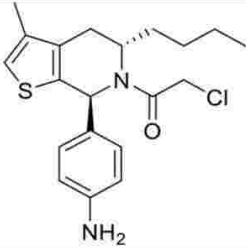
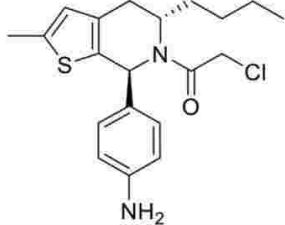
20

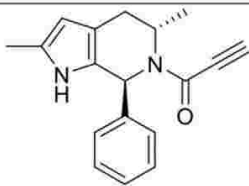
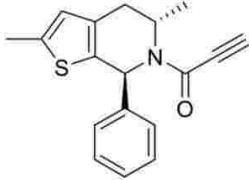
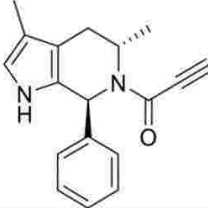
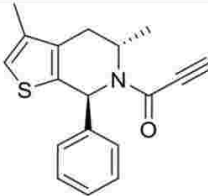
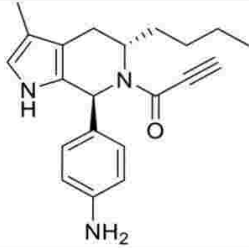
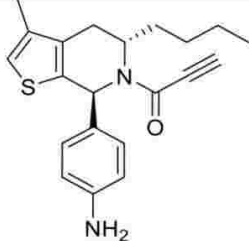
30

40

50

【表 1 - 1 0】

番号	構造
79	
80	
81	
82	
83	
84	

番号	構造
85	
86	
87	
88	
89	
90	

10

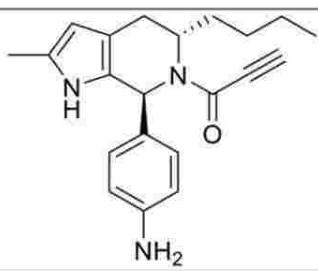
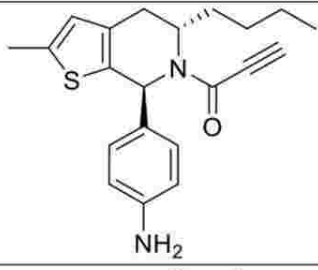
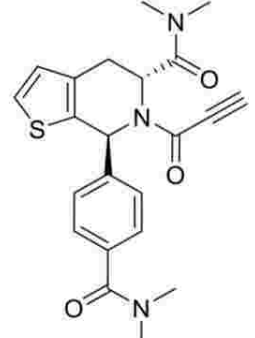
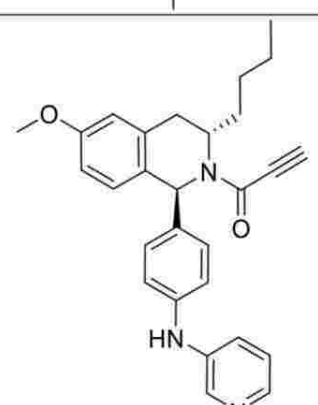
20

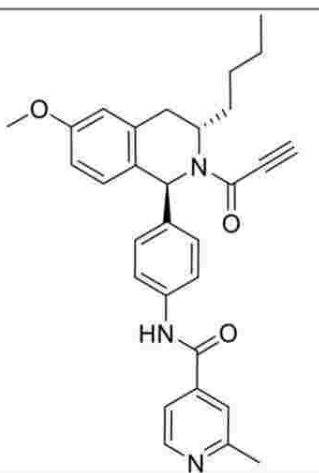
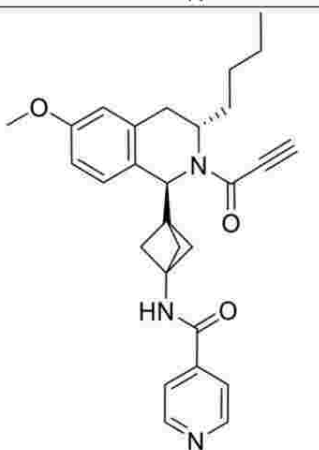
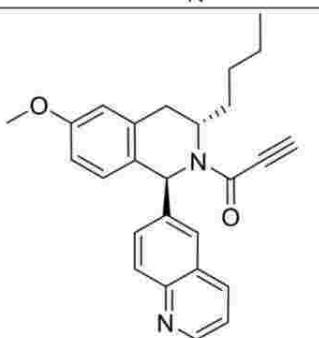
30

40

50

【表 1 - 1 1】

番号	構造
91	
92	
93	
94	

番号	構造
95	
96	
97	

10

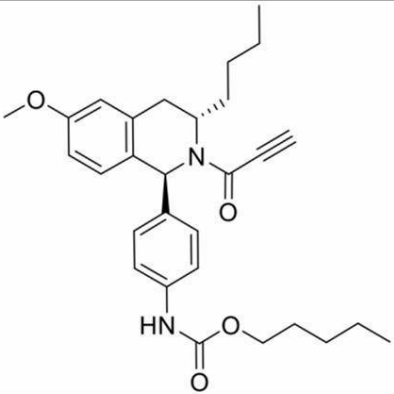
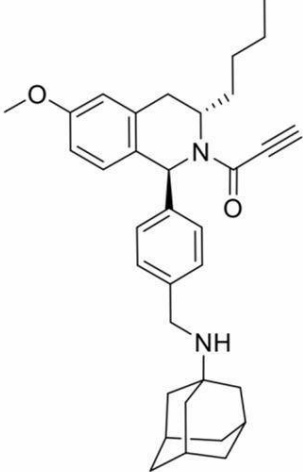
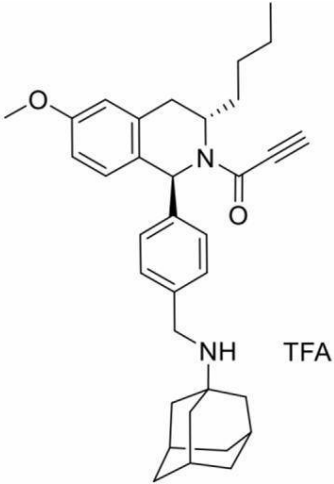
20

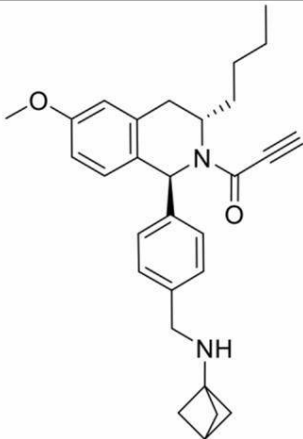
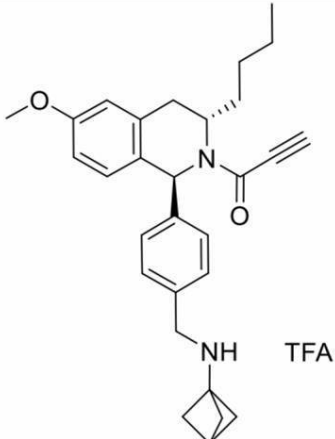
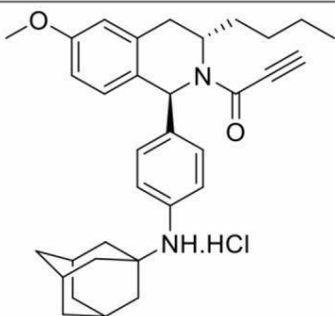
30

40

50

【表 1 - 1 2】

番号	構造
98	
99A	
99	

番号	構造
100A	
100	
101	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

番号	構造
102	

10

【0162】

3. 使用方法

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、がんを治療する方法で使用される。ある特定の実施形態では、がんを治療する方法は、それを必要とする対象に、治療的有効量の、本明細書に記載される化合物のうちのいずれかを投与することを含む。

20

【0163】

ある特定の実施形態では、化合物は、細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物または組成物と接触させて細胞中の G P X 4 を阻害することを含む、細胞中の G P X 4 を阻害する方法で使用される。ある特定の実施形態では、細胞は、がん細胞である。ある特定の実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0164】

ある特定の実施形態では、化合物は、細胞を、有効量の本明細書に記載される化合物または組成物と接触させることを含む、細胞中のフェルトーシスを誘導する方法で使用される。ある特定の実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

30

【0165】

ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者におけるがんを治療するための方法が提供される。

【0166】

ある特定の実施形態では、化合物は、がんを有する対象に治療有効量の本明細書に記載のフェルトーシス誘導化合物を投与することを含む、治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法で使用される。化合物での治療のための様々ながんには、副腎皮質がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、神経膠腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、腸がん、肝臓がん、肺がん、口腔がん、卵巣がん、脾臓がん、腎臓がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、および軟部組織がんが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、化合物は、脾臓がんを治療するために使用される。

40

【0167】

ある特定の実施形態では、がんは、腎細胞がん（R C C）、脾臓がん、肺がん、乳がん、または前立腺がんである。ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者における腎細胞がん（R

50

ＣＣ）を治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者における膵臓がんを治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者における肺がんを治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者における乳がんを治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を投与することを含む、治療を必要とする患者における前立腺がんを治療するための方法が提供される。

【０１６８】

ある特定の実施形態では、有効量の本明細書で提供される化合物または組成物を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者における悪性固形腫瘍を治療するための方法が提供される。ある特定の実施形態では、悪性固形腫瘍は、がん腫である。ある特定の実施形態では、悪性固形腫瘍は、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、悪性固形腫瘍は、肉腫である。

【０１６９】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、とりわけ、副腎皮質がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん（例えば、骨肉腫）、脳がん（例えば、神経膠腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫等）、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、血液がん（例えば、白血病およびリンパ腫）、腸がん（小腸）、肝臓がん、肺がん（例えば、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん等）、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、基底細胞がん、黒色腫）、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、および軟部組織がんから選択され得る。ある特定の実施形態では、がんは、腎細胞がん（ＲＣＣ）である。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓がんである。ある特定の実施形態では、がんは、肺がんである。ある特定の実施形態では、がんは、乳がんである。ある特定の実施形態では、がんは、前立腺がんである。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、膵臓がんである。ある特定の実施形態では、化合物による治療のための膵臓がんは、膵臓腺がんまたは転移性膵臓がんである。ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、ステージⅠ、ステージⅡ、ステージⅢ、またはステージⅣの膵臓腺がんである。

【０１７１】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、肺がんである。ある特定の実施形態では、化合物による治療のための肺がんは、小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである。ある特定の実施形態では、化合物による治療のための非小細胞肺がんは、腺がん、扁平上皮がん、または大細胞がんである。ある特定の実施形態では、化合物による治療のための肺がんは、転移性肺がんである。

【０１７２】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、血液がんである。ある特定の実施形態では、血液がんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、有毛細胞慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、および多発性骨髄腫から選択される。

【０１７３】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、有毛細胞慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、および多発性骨髄腫から選択される白血病である。

【０１７４】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、およびバーキットリンパ腫から選択されるリンパ腫である。

【0175】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、間葉の特徴または間葉の表現型を特徴とするがんである。いくつかのがんでは、間葉の特徴の獲得は、がんの移動性（例えば、血管内侵入）および侵襲性に関連している。間葉の特徴には、とりわけ、遊走能力の強化、侵襲性、アポトーシスへの耐性の上昇、および細胞外マトリックス（ECM）成分の生成の増加が含まれる。これらの生理学的特性に加えて、間葉の特徴には、とりわけ、E-カドヘリン、N-カドヘリン、インテグリン、FSP-1、 α -SMA、ビメンチン、 β -カテニン、コラーゲンI、コラーゲンII、コラーゲンIII、コラーゲンIV、フィブロネクチン、ラミニン5、SNAI1-1、SNAI1-2、Twist-1、Twist-2、およびLef-1を含む、ある特定のバイオマーカーの発現が含まれ得る。ある特定の実施形態では、本明細書の化合物による治療のために選択されるがんには、とりわけ、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、および結腸がんが含まれる。ある特定の実施形態では、間葉の特徴は、がんの種類に固有であるか、または化学療法および／または放射線療法によるがんの治療によって誘導されるか、またはそれによって選択され得る。

10

【0176】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、活性化または発がん性RAS活性を有するものとして識別されるか、または有すると決定される。ある特定の実施形態では、RASは、KRAS、HRAS、またはNRASである。ある特定の実施形態では、活性化または発がん性RASは、活性化または発がん性RAS突然変異である。

20

【0177】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のために選択されたがんは、活性化または発がん性RAS活性を有すると決定されるか、または有するものとして識別される。ある特定の実施形態では、活性化または発がん性RAS活性は、活性化または発がん性RAS突然変異である。ある特定の実施形態では、活性化または発がん性RAS活性は、活性化または活性化KRAS活性、特に活性化または発がん性KRAS突然変異である。ある特定の実施形態では、活性化または発がん性RAS活性は、活性化または活性化NRAS活性、特に活性化または発がん性NRAS突然変異である。ある特定の実施形態では、活性化または発がん性RAS活性は、活性化または活性化HRAS活性、特に活性化または発がん性HRAS突然変異である。

30

【0178】

ある特定の実施形態では、化合物は、1種以上の他の化学療法剤、特に細胞傷害性化学療法剤に対して不応性であるがんを治療するか、または放射線治療に対して耐性であるがんを治療するために使用され得る。ある特定の実施形態では、化合物は、アポトーシス、分裂期崩壊、壊死、老化、および／またはオートファジー等の他の細胞死経路を活性化する化学療法剤に対する耐性を発達させたがんを治療するために使用される。

【0179】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、化学療法に対して不応性または耐性であるものとして識別される。ある特定の実施形態では、がんは、アルキル化剤、抗がん抗生物質製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸拮抗薬、プリン類似体、ピリミジン類似体等）、トポイソメラーゼ阻害剤、抗微小管剤（例えば、タキサン、ビンカルカロイド）、ホルモン剤（例えば、アロマターゼ阻害剤）、植物由来の薬剤およびそれらの合成誘導体、抗血管新生剤、分化誘導剤、細胞増殖停止誘導剤、アポトーシス誘導剤、細胞傷害性薬剤、細胞の生体エネルギーに影響を与える、すなわち細胞のATPレベルとこれらのレベルを調節する分子／活動に影響を与える薬剤、生物学的薬剤、例えば、モノクローナル抗体、キナーゼ阻害剤、および成長因子とそれらの受容体の阻害剤のうちの1つ以上に不応性または耐性であるものとして識別される。

40

50

【0180】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、アフアチニブ、アフレセルチブ、アレクチニブ、アリセルチブ、アルボシジブ、アムサクリン、アモナフィド、アムバチニブ、アキシチニブ、アザシチジン、アザチオプリン、バフェチニブ、バラセルチブ、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボスチニブ、ボルテゾミブ、ブスルファン、カボザンチニブ、カンプトテシン、カネルチニブ、カペシタビン、カバジタキセル、カルボプラチン、カルムスチン、セニセルチブ、セリチニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クレノラニブ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダヌセルチブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ジナシクリブ、ドセタキセル、ドビチニブ、ドキシソルビシン、エピルビシン、エピチニブ、エリブリンメシル酸塩、エルロチニブ、エチリノテカン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イブルチニブ、イコチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イメテレスタット、イパタセルチブ、イリノテカン、イキサベピロン、ラパチニブ、レナリドミド、レスタウルチニブ、ロムスチン、ルシタニブ、マシチニブ、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミドスタウリン、ミトマイシン、ミトキサントロン、ムブリチニブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニンテダニブ、オマセタキシン、オランチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリオスファミドトリス、パゾパニブ、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントスタチン、プリカマイシン、ポナチニブ、ポジオチニブ、プララトレキサート、プロカルバジン、キザルチニブ、ラルチトレキセド、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セリシクリブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スルファチニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タンズチニブ、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テリアチニブ、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、ウラムスチン、バルルビシン、バンデタニブ、ベムラフェニブ (Zelborae)、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、およびビンデシンのうちの1つ以上に対して不応性または耐性であるものとして識別されたがんである。

10

20

【0181】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、メクロレタミン、イホスファミド、ブスルファン、ロムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、ダカルバジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、プロカルバジン、ウラムスチン、メトトレキサート、ペメトレキセド、フルダラビン、シタラビン、フルオロウラシル、フロクスウリジン、ゲムシタビン、カペシタビン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、エトポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、ミトマイシン、ヒドロキシウレア、トポテカン、イリノテカン、アムサクリン、テニポシド、およびエルロチニブから選択される1種以上の化学療法剤に対して不応性または耐性であるものとして識別される。

30

【0182】

ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、電離放射線療法に耐性のがんである。がんの放射線耐性は、固有であり得るか、または放射線療法の結果であり得る。ある特定の実施形態では、化合物による治療のためのがんは、とりわけ、放射線耐性の副腎皮質がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん（例えば、骨肉腫）、脳がん（例えば、神経膠腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫等）、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、血液がん（例えば、白血病およびリンパ腫）、腸がん（小腸）、肝臓がん、肺がん（例えば、気管支、小細胞肺がん、非小細胞肺がん等）、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、腎がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、基底細胞がん、黒色腫）、胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、または膣がんである。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓がん、乳がん、神経膠芽腫、進行非小細胞肺がん、膀胱がん、肉腫、または軟部組織がんである。

40

50

【0183】

4. 併用療法

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、がんに対する他の（例えば、第2の治療剤）治療的処置のうちの1つ以上と組み合わせて使用される。ある特定の実施形態では、化合物は、単剤療法として、または以下にさらに提供されるように、1つ以上の治療処置との併用療法で、特に1つ以上の化学療法剤と組み合わせて使用することができる。ある特定の実施形態では、化合物は、第2の治療剤と組み合わせて使用され、化合物は、第2の治療剤に対してがんまたはがん細胞を感作するレベル、例えば、有意な細胞死を引き起こさない化合物のレベルで使用される。ある特定の実施形態では、化合物を放射線療法と組み合わせて、放射線療法に対して細胞を感作するために、または放射線療法の補助として（例えば、細胞死経路を活性化するのに十分な線量で）使用することができる。

10

【0184】

ある特定の実施形態では、がんを有する対象は、本明細書に記載される化合物および放射線療法の組み合わせで治療される。ある特定の実施形態では、この方法は、がんを有する対象に、治療有効量の本開示の化合物を投与することと、対象を有効量の放射線療法で補助的に治療することを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、放射線による治療の前に、それと同時に、またはその後、それを必要とする対象に投与される。

【0185】

ある特定の実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載される化合物を、がんを有する対象に投与してがんを放射線治療に感作させ、治療有効量の放射線療法を投与してがんを治療することを含む。ある特定の実施形態では、有効量のX線およびγ線が、対象に投与される。ある特定の実施形態では、有効量の粒子放射線が、対象に投与され、粒子放射線は、電子ビーム、陽子ビーム、および中性子ビーム放射線から選択される。ある特定の実施形態では、放射線療法は分割される。

20

【0186】

ある特定の実施形態では、がんを有する対象は、治療有効量の本明細書に記載される化合物、またはその第1の医薬組成物を投与され、治療有効量の第2の化学療法剤、またはその第2の医薬組成物を補助的に投与される。

【0187】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、白金製剤、アルキル化剤、抗がん抗生物質製剤、代謝拮抗剤（例えば、葉酸拮抗薬、プリン類似体、ピリミジン類似体等）、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、抗微小管剤（例えば、タキサン、ビンカアルカロイド）、ホルモン剤（例えば、アロマターゼ阻害剤）、植物由来剤およびそれらの合成誘導体、抗血管新生剤、分化誘導剤、細胞増殖停止誘導剤、アポトーシス誘導剤、細胞傷害性薬剤、細胞の生体エネルギーに影響を与える、すなわち細胞のATPレベルとこれらのレベルを調節する分子／活動に影響を与える薬剤、抗がん生物剤（例えば、モノクローナル抗体）、キナーゼ阻害剤、および成長因子とその受容体の阻害剤から選択される。

30

【0188】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、限定されないが、可溶性VEGFR-1、NRP-1、アンジオポエチン2、TSP-1、TSP-2、アンジオスタチンおよび関連分子、エンドスタチン、バソスタチン、カルレチクリン、血小板因子-4、TIMP、CD41、Meth-1、Meth-2、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、CXCL10、IL-4、IL-12、IL-18、プロトロンビン（クリングルドメイン-2）、抗トロンビンIII断片、プロラクチン、VEGI、SPARC、オステオポンチン、マスピン、カンスタチン（COL4A2の断片）、またはプロリフェリン関連タンパク質の阻害剤等の血管新生阻害剤である。ある特定の実施形態では、血管新生阻害剤は、ベバシズマブ（Avastin）、イトラコナゾール、カルボキシアミドトリアゾール、TNP-470（フマギリンの類似体）、CM101、IFN-α、IL-12、血小

40

50

板因子-4、スラミン、SU5416、トロンボスポンジン、VEGFR拮抗薬、血管新生抑制ステロイド+ヘパリン、軟骨由来血管新生阻害因子(CDAI)、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、アンジオスタチン、エンドスタチン、2-メトキシエストラジオール、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、プロラクチン、 $\alpha V \beta 3$ 阻害剤、リノミモド、ラムシルマブ、タスキニモド、ラニビズマブ、ソラフェニブ(Nexavar)、スニチニブ(Sutent)、パゾパニブ(Votrient)、またはエベロリムス(Afinitor)である。

【0189】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤(例えば、CDK4/CDK6阻害剤)である。例としては、パルボシクリブ(Ibrance)、リボシクリブ(任意にレトロゾールとさらに組み合わせて)、アベマシクリブ(LY2835219、Verzenio)、P1446A-05、およびトリラシクリブ(G1T28)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、ブルトンのチロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、例えば限定されないが、イブルチニブ(PCI-32765)、アカラブルチニブ、ONO-4059(GS-4059)、スベブルチニブ(AVL-292、CC-292)、BGB-3111、およびHM71224である。

【0191】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、BRAF阻害剤である。例としては、BAY43-9006(ソラフェニブ、ネクサバル)、PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、ダブラフェニブ、およびLGX818が挙げられるが、これらに限定されない。

【0192】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、EGFR阻害剤である。例としては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ブリガチニブ、イコチニブ、セツキシマブ、オシメルチニブ、パニツムマブ、ブリガチニブ、ラパチニブ、cimagax-EGF、およびペリスタットが挙げられるが、これらに限定されない。

【0193】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)阻害剤である。例としては、トラスツズマブ、ペルツズマブ(任意にトラスツズマブとさらに組み合わせて)、マルゲツキシマブ、およびNeuVaxが挙げられるが、これらに限定されない。

【0194】

ある特定の実施形態では、免疫療法剤または免疫原性化学療法剤に対する対象の応答性を高める方法が本明細書に開示され、この方法は、有効量の本明細書に記載される化合物と、有効量の免疫療法剤および/または免疫原性化学療法剤とを、それを必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、対象にリポキシゲナーゼ阻害剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、対象は、その細胞微小環境が間質細胞に富む腫瘍を有する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の投与は、腫瘍細胞の微小環境において1つ以上の間質細胞を殺す結果となる。ある特定の実施形態では、有効量の免疫療法剤および/または免疫原性化学療法剤の投与は、1つ以上の腫瘍細胞を殺す結果となる。また本明細書では、本明細書に記載される化合物と、免疫療法剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、または免疫原性化学療法剤とを含む組み合わせも提供される。ある特定の実施形態では、免疫療法剤は、CTLA4、PD1、またはPD1阻害剤から選択される。ある特定の実施形態では、免疫療法剤は、イピリムマブ等のCTLA4阻害剤、ペムブロリズマブもしくはニボルマブ等のPD1阻害剤、またはアテゾリズマブもしくはデュルバルマブ等のPD1阻害剤から選択することができる。ある特定の実施形態では、免疫療法剤は、ペムブロリズマブである。他の実施形態では、免疫原性化学療法剤は、アントラサイクリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタ

10

20

30

40

50

キセル、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、またはカルボプラチンから選択される化合物である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物およびリポキシゲナーゼ阻害剤を含む組み合わせが本明細書に提供される。ある特定の実施形態では、リポキシゲナーゼ阻害剤は、PD147176および／またはML351から選択される。ある特定の実施形態では、リポキシゲナーゼ阻害剤は、15-リポキシゲナーゼ阻害剤であってもよい（例えば、Sadeghian et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2015, 26:1, 65-88を参照）。

【0195】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、アドゼレシン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、エトグルシド、フォテムスチン、ヘプスルファミン、イホスファミド、イムプロスルファン、ロムスチン、マンノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ネダプラチン、ニムスチン、オキサリプラチン、ピボスルファン、ブレドニムスチン、プロカルバジン、ラニムスチン、サトラプラチン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、およびウラムスチンを含むが、これらに限定されないアルキル化剤；アクリルピシン、アムルピシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、ミトマイシン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチン、ピラルピシン、プリカマイシン、バルルピシン、およびゾルピシンを含むが、これらに限定されない抗生物質；アミノプテリン、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロキシウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、メトトレキサート、ヘララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、テガフルーウラシル、チオグアニン、トリメトプリム、トリメトレキサート、およびビダラビンを含むが、これらに限定されない代謝拮抗薬；免疫療法、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ベルツズマブ、リツキシマブ、ブレンツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、90 Y イブリツモマブチウキセタン、イピリムマブ、トレメリムマブ、および抗CTLA-4抗体を含むが、これらに限定されない抗体療法；アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトロミフェンを含むが、これらに限定されないホルモンまたはホルモン拮抗薬；DJ-927、ドセタキセル、TP1287、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、DHAP-パクリタキセル、およびテセタキセルを含むが、これらに限定されないタキサン；アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、およびトレチノインを含むが、これらに限定されないレチノイド；デメコルシン、ホモハリントニン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、およびビノレルピンを含むが、これらに限定されないアルカロイド；AE-941（GW786034、Neovastat）、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドミド、およびサリドマイドを含むが、これらに限定されない抗血管新生薬；アムサクリン、ベロテカン、エドテカリン、エトポシド、リン酸エトポシド、エキサテカン、イリノテカン（また活性代謝物SN-38（7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン））、ルカントン、ミトキサントロン、ピキサントロン、ルビテカン、テニポシド、トポテカン、および9-アミノカンブトテシンを含むが、これらに限定されないトポイソメラーゼ；アキシチニブ（AG013736）、ダサチニブ（BMS354825）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ニリン酸モテサニブ（AMG706）、ニロチニブ（AMN107）、セリシクリブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチ

10

20

30

40

50

ニブ、AEE-788、BMS-599626、UCN-01（7-ヒドロキシスタウロスポリン）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、セルメチニブ、パラドックス破壊剤（PLX8394またはPLX7904等）、LGX818、BGB-283、ペキシダルチニブ（PLX3397）、およびバタラニブを含むが、これらに限定されないキナーゼ阻害剤；ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、およびラパマイシンを含むが、これらに限定されない標的シグナル伝達阻害剤；イミキモド、インターフェロン- α 、およびインターロイキン-2を含むが、これらに限定されない生物学的応答修飾物質；ならびに3-AP（3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン）、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン-1、シレンジタイド、エレスクロモール、メシル酸エリブリン（E7389）、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、mTOR阻害剤（例えば、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、デフォロリムス、INK28、AZD8055、PI3K阻害剤（例えば、BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765、BMK120）、シクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤（例えば、CDK4阻害剤またはCDK6阻害剤、例えばバルボシクリブ（PD-0332991）、リボシクリブ（LEE011）、アベマシクリブ（LY2835219）、P1446A-05、アベマシクリブ（LY2835219）、トリラシクリブ（G1T28）等）、AKT阻害剤、Hsp90阻害剤（例えば、ゲルダナマイシン、ラジシコール、タネスピマイシン）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えば、チピファルニブ）、アロマターゼ阻害剤（アナストロゾールレトロゾールエキセメスタン）を含むが、これらに限定されない他の化学療法剤；AS703026、AZD6244（セルメチニブ）、AZD8330、BIX 02188、CI-1040（PD184352）、GSK1120212（トラメチニブまたはJTP-74057としても知られる）、コピメチニブ、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119（BAY 869766）、TAK-733、およびU0126-EtOHを含むが、これらに限定されないMEK阻害剤；AEE788、AG-1478（Tyrophostin AG-1478）、AG-490、アパチニブ（YN968D1）、AV-412、AV-951（チボザニブ）、アキシチニブ、AZD8931、BIBF1120（Vargatef）、BI BW2992（Afatinib）、BMS794833、BMS-599626、ブリバニブ（BMS-540215）、ブリバニブアラニナト（BMS-582664）、セジラニブ（AZD2171）、クリソファノール酸（クリソファノール）、クレノラニブ（CP-868569）、CUDC-101、CYC116、ドビチニブD-乳酸（TKI258 D-乳酸）、E7080、塩酸エルロチニブ（Tarceva、CP-358774、OSI-774、NSC-718781）、フォレチニブ（GSK1363089、XL880）、ゲフィチニブ（ZD-1839またはIressa）、イマチニブ（Gleevec）、メシル酸イマチニブ、Ki8751、KRN 633、ラパチニブ（Tykerb）、リニファニブ（ABT-869）、マシチニブ（Masivet、AB1010）、MGCD-265、モテサニブ（AMG-706）、MP-470、ムブリチニブ（TAK 165）、ネラチニブ（HKI-272）、NVP-BHG712、OSI-420（デスメチルエルロチニブ、CP-473420）、OSI-930、パゾパニブHCl、PD-153035 HCl、PD173074、ペリチニブ（EKB-569）、PF299804、ポナチニブ（AP24534）、PP121、RAF265（CHIR-265）、Raf265誘導体、レゴラフェニブ（BAY 73-4506）、トシル酸ソラフェニブ（Nexavar）、リンゴ酸スニチニブ（Sutent）、テラチニブ（BAY 57-9352）、TSU-68（SU6668）、バンデタニブ（Zactima）、二塩酸バタラニブ（PTK787）、WZ3146、WZ4002、WZ8040、キザルチニブ、カボザチニブ、XL647、EGFR siRNA、FLT4 siRNA、KDR siRNAを含むが、これらに限定されないチロシンキナーゼ阻害剤、メトホルミン等の抗糖尿病薬、PPARアゴニスト（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ベザフィブラート、シプロフィブ

10

20

30

40

50

ラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、インデグリタザール)、DPP4阻害剤(シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、デュトグリプチン、ゲミグリプチン、アログリプチン)、またはAEE-788、AP-26113、BIBW-2992(Tovok)、CI-1033、GW-572016、Iressa、LY2874455、RO-5323441、Tarceva(エルロチニブ、OSI-774)、CUDC-101、およびWZ4002を含むが、これらに限定されないEGFR阻害剤から選択される。

【0196】

ある特定の実施形態では、第2の化学療法剤は、アフアチニブ、アフレセルチブ、アレクチニブ、アリセルチブ、アルボシジブ、アムサクリン、アモナフィド、アムバチニブ、アキシチニブ、アザシチジン、アザチオプリン、バフェチニブ、バラセルチブ、ベンダムスチン、プレオマイシン、ボスチニブ、ボルテゾミブ、ブスルファン、カボザンチニブ、カンプトテシン、カネルチニブ、カペシタビン、カバジタキセル、カルボプラチン、カルムスチン、セニセルチブ、セリチニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クレノラニブ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダヌセルチブ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、ジナシクリブ、ドセタキセル、ドビチニブ、ドキシソルビシン、エピルビシン、エピチニブ、エリブリンメシル酸塩、エルロチニブ、エチリノテカン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イブルチニブ、イコチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イメテレスタット、イパタセルチブ、イリノテカン、イキサベピロン、ラパチニブ、レナリドミド、レスタウルチニブ、ロムスチン、ルシタニブ、マシチニブ、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミドスタウリン、ミトマイシン、ミトキサントロン、ムブリチニブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニンテダニブ、オマセタキシン、オランチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パリフォスファミドトリス、パゾパニブ、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントスタチン、プリカマイシン、ポナチニブ、ポジオチニブ、プララトレキサート、プロカルバジン、キザルチニブ、ラルチトレキセド、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セリシクリブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スルファチニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タンズチニブ、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テリアチニブ、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、ウラムスチン、バルルビシン、バンデタニブ、ベムラフェニブ(Zelboraf)、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、およびビンデシン等から選択される。ある特定の実施形態では、本明細書の化合物は、化学療法剤による治療の前に、それと同時に、またはその後に投与される。

【0197】

ある特定の実施形態では、がんを治療する方法は、治療有効量の本明細書に記載される化合物、および治療有効量のがんの治療に使用される生物学的薬剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、生物学的薬剤は、抗BAFF(例えば、ベリムマブ)、抗CCR4(例えば、モガムリズマブ)、抗CD19/CD3(例えば、ブリナツモマブ)、抗CD20(例えば、オビヌツズマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、オフアツムマブ、トシツモマブ)、抗CD22(例えば、モキセツモマブパストックス)、抗CD30(例えば、ブレンツキシマブベドチン)、抗CD33(例えば、ゲムツズマブ)、抗CD37(例えば、オツレルツズマブ)、抗CD38(例えば、ダラツムマブ)、抗CD52(例えば、アレムツズマブ)、抗CD56(例えば、ロルボツズマブメルタンシン)、抗CD74(例えば、ミラツズマブ)、抗CD105、抗CD248(TEM1)(例えば、オンツキシズマブ)、抗CTLA4(例えば、トレメリムマブ、イピリムマブ)、抗EGFL7(例えば、パルサツズマブ)、抗EGFR(HER1/ERBB1)(例えば、パニツムマブ、ニモツズマブ、ネシツムマブ、セツキシマブ、イムガツズマブ、フツキシマブ)、抗FZD7(例えば、バンチクツマブ)、抗HER2(ERBB

10

20

30

40

50

2/neu) (例えば、マルゲツキシマブ、ペルツズマブ、ado-トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ)、抗HER3 (ERBB3)、抗HGF (例えば、リロツムマブ、フィクラツズマブ)、抗IGF-1R (例えば、ガニツマブ、フィギツムマブ、シクストムマブ、ダロツズマブ)、抗IGF-2R、抗KIR (例えば、リリルマブ、オナルツズマブ)、抗MMP9、抗PD-1 (例えば、ニボルマブ、ピジリズマブ、ラムブロリズマブ)、抗PD-L1 (例えば、アテゾリズマブ)、抗PDGFRα (例えば、ラムシルマブ、トベツマブ)、抗PD-L2、抗PIGF (例えば、ziv-アフリベルセプト)、抗RANKL (例えば、デノスマブ)、抗TNFRSF9 (CD137/4-1BB) (例えば、ウレルマブ)、抗TRAIL-R1/DR4、R2/D5 (例えば、デュラネルミン)、抗TRAIL-R1/D4 (例えば、マパツムマブ)、抗TRAIL-R2/D5 (例えば、コナツムマブ、レキサツムマブ、アポマブ)、抗VEGFA (例えば、ベバシズマブ、ziv-アフリベルセプト)、抗VEGFB (例えば、ziv-アフリベルセプト) ; および抗VEGFR2 (例えば、ラムシルマブ) から選択される。

【0198】

5. 製剤化および投与

ある特定の実施形態では、化合物の医薬組成物は、1つ以上の生理学的に許容される担体または賦形剤を使用して、標準技法によって製剤化することができる。好適な薬学的担体は、本明細書およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (2005)に記載されている。治療用化合物およびそれらの生理学的に許容される塩、水和物および溶媒和物は、とりわけ、局所的、経鼻的、経口的、非経口的、直腸的、または吸入を含む任意の好適な経路による投与のために製剤化され得る。ある特定の実施形態では、医薬組成物の投与は、シリンジまたは他のデバイスを用いて、皮内、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内、脳内、気管内、動脈内、腹腔内、膀胱内、胸膜内、冠動脈内、または腫瘍内注射によって行われ得る。経皮投与もまた、吸入またはエアロゾル投与と同様に企図される。錠剤、カプセル剤、および液剤は、経口、直腸、または経膈投与することができる。

【0199】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、薬学的に許容される賦形剤を用いて従来の手段により調製された錠剤またはカプセルの形態を取り得る。活性成分を含む錠剤およびカプセルは、(a) 希釈剤または充填剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース (例えば、エチルセルロース、微結晶セルロース)、グリシン、ペクチン、ポリアクリレートおよび/またはリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、(b) 潤滑剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩、金属ステアリン酸塩、コロイド状二酸化ケイ素、水素化植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および/またはポリエチレングリコール、(c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース、(d) 崩壊剤、例えば、デンプン (ジャガイモデンプンもしくはナトリウムデンプンを含む)、グリコール酸、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、(e) 湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびに/あるいは(f) 吸収剤、着色剤、香料、および甘味料等の賦形剤と一緒に調製することができる。組成物は、従来の混合、造粒、またはコーティング法に従って調製される。

【0200】

ある特定の実施形態では、担体は、例えば本明細書の化合物の溶解性および/または生物学的利用能を高めるためのシクロデキストリンである。ある特定の実施形態では、医薬組成物で使用するためのシクロデキストリンは、α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリン、それらの誘導体、およびそれらの組み合わせから選択することができる。ある特定の実施形態では、シクロデキストリンは、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリン、それらの誘導体、およびそれらの組み合わせから

選択される。

【0201】

ある特定の実施形態では、化合物は、カルボキシアルキルシクロデキストリン、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、スルホアルキルエーテルシクロデキストリン、およびアルキルシクロデキストリンから選択されるシクロデキストリンまたはその誘導体を用いて製剤化することができる。様々な実施形態では、シクロデキストリン中のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。

【0202】

本開示の化合物を含む製剤で使用される場合、シクロデキストリンは、約0.1 w/v ~ 約30 % w/v、約0.1 w/v ~ 約20 % w/v、約0.5 % w/v ~ 約10 % w/v、または約1 % w/v ~ 約5 % w/vで存在し得る。ある特定の実施形態では、シクロデキストリンは、約0.1 % w/v、約0.2 % w/v、約0.5 % w/v、約1 % w/v、約2 % w/v、約3 % w/v、約4 % w/v、約5 % w/v、約6 % w/v、約7 % w/v、約8 % w/v、約9 % w/v、約10 % w/v、約12 % w/v、約14 % w/v、約16 % w/v、約18 % w/v、約20 % w/v、約25 % w/v、または約30 % w/v以上で存在する。

【0203】

錠剤は、当該技術分野で知られている方法に従って、フィルムコーティングされるかまたは腸溶コーティングされるかのいずれかであってもよい。経口投与のための液体調剤は、例えば、溶液、シロップ、もしくは懸濁液の形態を取り得るか、または使用前に水または他の好適なビヒクルで再構成するための乾燥製品として提示され得る。そのような液体調剤は、薬学的に許容される担体および添加剤、例えば、懸濁剤、例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用脂肪；乳化剤、例えば、レシチンまたはアカシア；非水性媒体、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または分別植物油；および防腐剤、例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸を用いて、従来手段によって調製することができる。調剤はまた、必要に応じて、緩衝塩、香味剤、着色剤、および／または甘味剤を含有し得る。必要に応じて、経口投与のための調剤を好適に製剤化して、活性化合物の放出を制御することができる。

【0204】

化合物は、例えば、ボーラス注射または持続注入による非経口投与のために製剤化することができる。注射用製剤は、単位剤形で、例えば、アンプルまたは多数回投与用容器で、任意に保存剤を添加して提示され得る。注射可能な組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり得る。非経口投与のある特定の実施形態では、化合物は、Cremaphor等の界面活性剤、またはトリグリセリドもしくはリポソーム等の親油性溶媒を用いて調製することができる。組成物は、滅菌され、かつ／あるいは保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および／または緩衝液等のアジュバントを含有し得る。あるいは、化合物は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で再構成するための粉末形態であり得る。さらに、それらはまた、他の治療上有効な物質を含有し得る。

【0205】

吸入による投与の場合、化合物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスを使用して、加圧バックまたは噴霧器からエアゾルスプレーの形態で都合よく送達され得る。加圧エアゾルの場合、計量された量を送達するためのバルブを提供することにより、投与量単位を決定することができる。吸入器または注入器で使用するための、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と好適な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有して製剤化することができる。

【0206】

経皮適用に好適な製剤には、担体とともに有効量の化合物が含まれる。好ましい担体に

は、対象の皮膚の通過を助けるための吸収可能な薬理学的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、バックング部材、任意に担体とともに化合物を含むリザーバー、任意に制御された所定の速度で長期間にわたって化合物を宿主の皮膚に送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に固定する手段を含む、包帯またはパッチの形態である。マトリックス経皮製剤を使用することもできる。

【0207】

例えば、皮膚および眼への局所適用に好適な製剤は、好ましくは、当該技術分野で周知の水溶液、軟膏、クリーム、またはゲルである。製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増強剤、緩衝剤、および保存剤を含み得る。

【0208】

ある特定の実施形態では、化合物はまた、例えば、従来の坐剤基剤、例えば、ココアバターもしくは他のグリセリド、またはカルボマー等のゲル形成剤を含む、直腸組成物、例えば、坐剤または停留浣腸として製剤化され得る。

【0209】

ある特定の実施形態では、化合物は、デポー調剤として製剤化することができる。そのような長時間作用型製剤は、埋め込み（例えば、皮下もしくは筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。化合物は、好適なポリマーまたは疎水性物質（例えば、許容される油中の乳剤として）、イオン交換樹脂、生分解性ポリマー、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化することができる。

【0210】

医薬組成物は、必要に応じて、有効成分を含む1つ以上の単位剤形を含むことができるパックまたはディスペンサーデバイスで提供され得る。パックは、例えば、金属またはプラスチックホイル、例えば、プリスターパックを含むことができる。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書を添付することができる。

【0211】

6. 有効量および投与量

ある特定の実施形態では、化合物の医薬組成物は、本明細書に記載される症状または疾患を予防、治療、または制御するための治療有効量で対象、好ましくはヒトに投与される。医薬組成物は、対象において有効な治療反応を誘発するのに十分な量で対象に投与される。有効な治療反応は、症状または疾患の症候または合併症を少なくとも部分的に阻止または遅延させる反応である。これを達成するのに十分な量は、「治療有効用量」または「治療有効量」として定義される。化合物の投与量は、とりわけ、温血動物（哺乳類）の種、体重、年齢、治療されている症状、治療されている症状の重症度、投与形態、投与経路を考慮に入れることができる。用量のサイズはまた、特定の対象における特定の治療用化合物の投与に伴う任意の有害作用の存在、性質、および程度によって決定される。

【0212】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその組成物の好適な投与量は、約1 ng/kg～約1000 mg/kg、0.01 mg/kg～900 mg/kg、0.1 mg/kg～800 mg/kg、約1 mg/kg～約700 mg/kg、約2 mg/kg～約500 mg/kg、約3 mg/kg～約400 mg/kg、4 mg/kg～約300 mg/kg、または約5 mg/kg～約200 mg/kgである。ある特定の実施形態では、化合物の好適な投与量は、約1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、400 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg、または1000 mg/kgであり得る。ある特定の実施形態では、化合物の用量は、1日1回投与するか、またはサブ用量に分割して、多数回用量で、例えば1日2回、3回、または4回投与することができる。

10

20

30

40

50

【0213】

ある特定の実施形態では、化合物は、同じ投与経路または異なる投与経路のいずれかによって、逐次または同時に、1種以上の第2の化合物とともに投与することができる。逐次的に投与する場合、投与間の時間は、とりわけ、併用治療の治療効果および／または安全性に利益をもたらすように選択される。ある特定の実施形態では、本明細書の化合物を最初に投与し、続いて第2の化合物を投与するか、あるいは、第2の化合物を最初に投与し、続いて本開示の化合物を投与することができる。限定ではなく例として、投与間の時間は、約1時間、約2時間、約4時間、約6時間、約12時間、約16時間または約20時間である。ある特定の実施形態では、投与間の時間は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、または約7日以上である。ある特定の実施形態では、投与間の時間は、約1週間、2週間、3週間、または4週間以上である。ある特定の実施形態では、投与間の時間は、約1ヶ月または2ヶ月以上である。

10

【0214】

同時に投与する場合、化合物は、第2の化合物と同時に、同じまたは異なる経路で別々に投与するか、または同じ経路で単一の組成物として投与することができる。ある特定の実施形態では、第2の化合物の投与の量および頻度は、特定の化合物に使用される標準投与量および標準投与頻度を使用することができる。例えば、Physicians' Desk Reference, 70th Ed., PDR Network, 2015 (参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。

【0215】

本開示の化合物が第2の化合物と組み合わせて投与されるある特定の実施形態では、第2の化合物の用量は、治療上有効な用量で投与される。ある特定の実施形態では、好適な用量は、約1 ng/kg ~ 約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg ~ 約900 mg/kg、約0.1 mg/kg ~ 約800 mg/kg、約1 mg/kg ~ 約700 mg/kg、約2 mg/kg ~ 約500 mg/kg、約3 mg/kg ~ 約400 mg/kg、約4 mg/kg ~ 約300 mg/kg、または約5 mg/kg ~ 約200 mg/kg であり得る。ある特定の実施形態では、第2の化合物の好適な投与量は、約1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、400 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg、または1000 mg/kg であり得る。ある特定の実施形態では、第2の化合物の投与量についての指針は、参照により本明細書に組み込まれるPhysicians' Desk Reference, 70th Ed., PDR Network (2015) に提供されている。

20

30

【0216】

そのような化合物の最適な投与量、毒性、および治療効果は、個々の化合物の相対的効力に応じて異なり得、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって、例えば、LD₅₀ (集団の50%に致命的な用量) およびED₅₀ (集団の50%において治療上有効な用量) を決定することによって決定され得ることを理解されたい。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD₅₀/ED₅₀ 比として表すことができる。大きい治療指数を示す化合物またはその組み合わせが好ましい。有毒な副作用を示すある特定の薬剤を使用することができるが、正常な細胞への潜在的な損傷を最小限に抑え、それによって副作用を減らすために、そのような薬剤を罹患組織の部位を標的とする送達系を設計するには注意が必要である。

40

【0217】

例えば、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを使用して、ヒトで使用するための投与量範囲を策定することができる。そのような小分子化合物の投与量は、毒性がほとんどないか、または全くないED₅₀ を含む循環濃度の範囲内にあることが好ま

50

しい。投与量は、用いられる剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。本明細書に開示される方法で使用される任意の化合物について、治療有効量は、最初に細胞培養アッセイから推定することができる。細胞培養で決定される IC_{50} （症候の最大半量の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルで用量を策定することができる。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって測定することができる。

【0218】

7. 調製の方法

以下の実施例は、本開示の方法、ならびに方法で使用するための化合物および組成物をさらに例示するために提供される。記載された実施例は、単に例示的なものであり、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。特許を含む、本出願で言及されたすべての論文および参考文献の開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

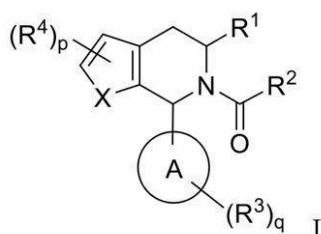
【0219】

本開示の化合物は、既知の化学反応と、分離および精製等の関連手順とを組み込んだ、本明細書に提供される指針を考慮して合成することができる。本開示における化合物の調製のための代表的な方法および手順は、以下および実施例に記載されている。頭字語は、文献および科学雑誌に見出され得る慣習に従って使用される略語である。

【0220】

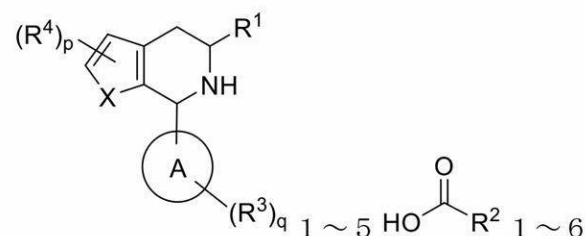
ある特定の実施形態では、式 I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは塩を調製するためのプロセスが提供され、

【化55】



式中、環 A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、p、および q の各々は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、式 1～5 の化合物を、式 1～6 化合物と

【化56】



式 I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは塩を提供するのに十分な反応条件下で、接触させることを含む。

【0221】

ある特定の実施形態では、式 1～5 の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは塩を調製するためのプロセスが提供され、

10

$$\begin{array}{c} (R^4)_p \\ \diagup \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{R}^1) \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$$

20

30

40

50

さらに、本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含み得る。したがって、必要に応じて、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオマーとして、または立体異性体に富む混合物として調製または単離することができる。特に明記しない限り、そのようなすべての立体異性体（および濃縮混合物）は、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当該技術分野で周知の光学活性出発物質または立体選択試薬を使用して調製してもよい。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分解剤等を使用して分離することができる。

【0226】

以下の反応のための出発物質は、一般に既知の化合物であるか、または既知の手順またはその明らかな変更によって調製することができる。例えば、出発物質の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA)などの商用供給業者から入手可能である。他のものは、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)、および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 等の標準的な参照テキストに記載されている手順またはその明らかな変更によって調製することができる。

【0227】

一般的な合成

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、以下に示される一般的なスキームに従うことができる。例えば、式Iの化合物は、スキーム1で以下に概説される一般合成に従って調製することができ、好適な試薬は、商業的供給源から購入するか、または既知の方法もしくは本明細書に提供される実施例から適合された方法によって合成することができる。スキーム1では、環A、X、R¹、R²、R³、R⁴、p、およびqの各々は、独立して、本明細書で定義されている通りである。

10

20

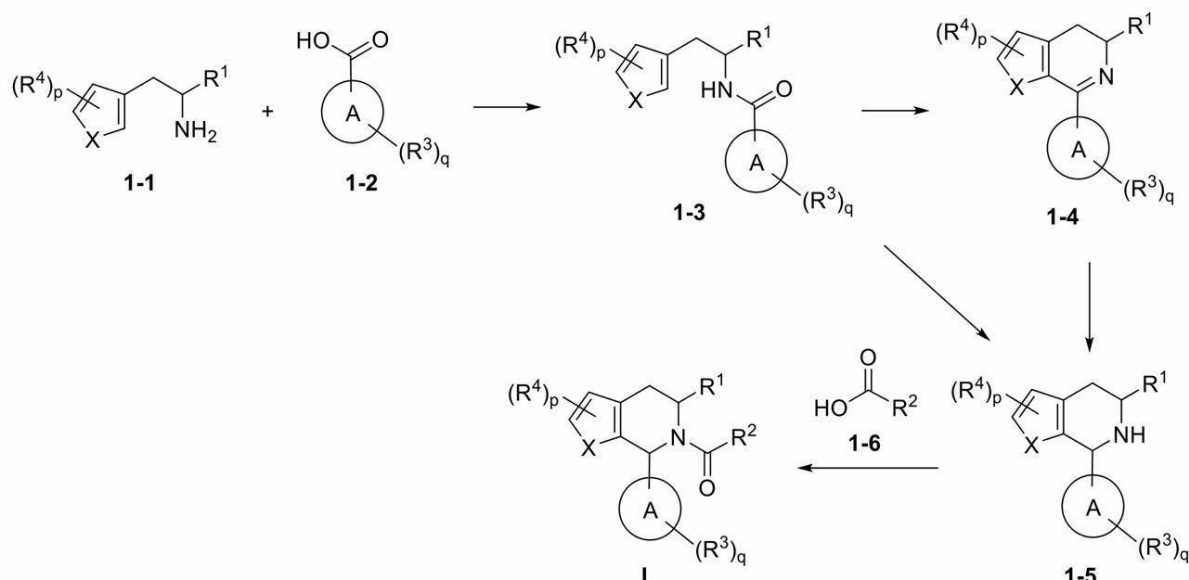
30

40

50

【化 5 9】

スキーム 1



10

【0 2 2 8】

スキーム 1 では、標準的なアミド結合形成反応条件下で、アミン 1-1 を酸 1-2 とカップリングすることによって、化合物 1-3 を提供することができる。化合物 1-3 を環化して化合物 1-5 を提供することは、最初に化合物 1-4 を形成し、続いて水素化物（例えば、 NaBH_4 、 LiAlH_4 等）を使用して還元することによって、達成することができる。あるいは、酸触媒の存在下での非プロトン性溶媒等の適切な条件下で、化合物 1-3 から直接、化合物 1-5 を提供することができる。次いで、式 I の化合物を提供するのに好適な反応条件下で、化合物 1-5 を化合物 1-6 とカップリングすることによって、式 I の化合物を提供することができる。各反応完了時に、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過等の従来技術によって、中間体または最終化合物の各々を回収し、任意に精製することができる。

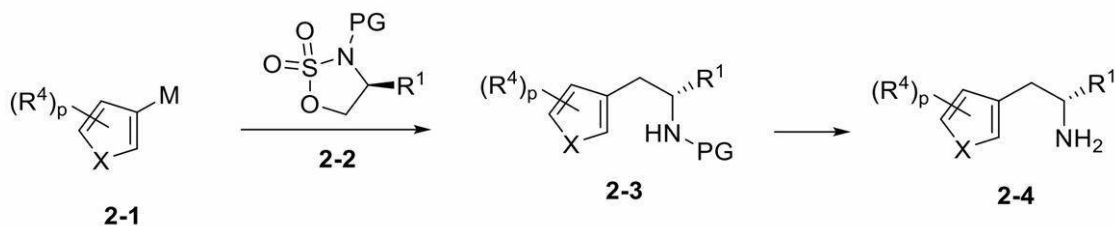
30

【0 2 2 9】

スキーム 1 で使用するための適切な出発物質および試薬は、当業者に知られている方法によって購入または調製することができる。スキーム 2 に示されるように、キラルまたは鏡像異性体濃縮アミノアルコールをオキサチアゾリジンジオキシド 2-2 に変換することによって、スキーム 1 の方法で使用するために、キラルまたは鏡像異性体濃縮出発物質を提供することができる。スキーム 2 では、 X 、 R^1 、 R^4 、および p は、独立して、本明細書で定義されている通りであり、 M は、金属ハロゲン化物（例えば、 MgBr ）であり、 PG は、保護基（例えば、 Boc ）である。

【化 6 0】

スキーム 2



40

【0 2 3 0】

スキーム 2 を参照すると、化合物 2-1 を、標準的なカップリング条件下で、化合物 2

50

ー２にカップリングし、化合物２－３を生成する。反応は、典型的には、適切な溶媒／溶媒混合物を使用して、適切な触媒（例えば、Cu I）の存在下で行われる。化合物２－３の脱保護により、化合物２－４が得られる。反応完了時に、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過等の従来技術によって、各中間体を回収することができる。

【０２３１】

スキーム１およびスキーム２の方法のいくつかの実施形態では、出発化合物上の様々の置換基（例えば、化合物Ⅰ－１および化合物Ⅰ－２、（例えば、環Ａ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、等）は、式Ⅰについて定義された通りである。しかしながら、化学誘導体化および／または官能基相互変換を使用して、スキーム１またはスキーム２の化合物のいずれかをさらに修飾して、式Ⅰの様々な化合物を得ることができることも理解されたい。

10

【０２３２】

本開示の他の化合物は、上記の合成経路を使用し、当業者が利用可能な化学合成手順を適合させて合成することができる。合成の例示的な方法は、実施例において提供される。例示的な化合物の合成を説明する手順の各々は、明細書の一部であり、したがって、本明細書では本開示の詳細な説明に組み込まれることを理解されたい。

【実施例】

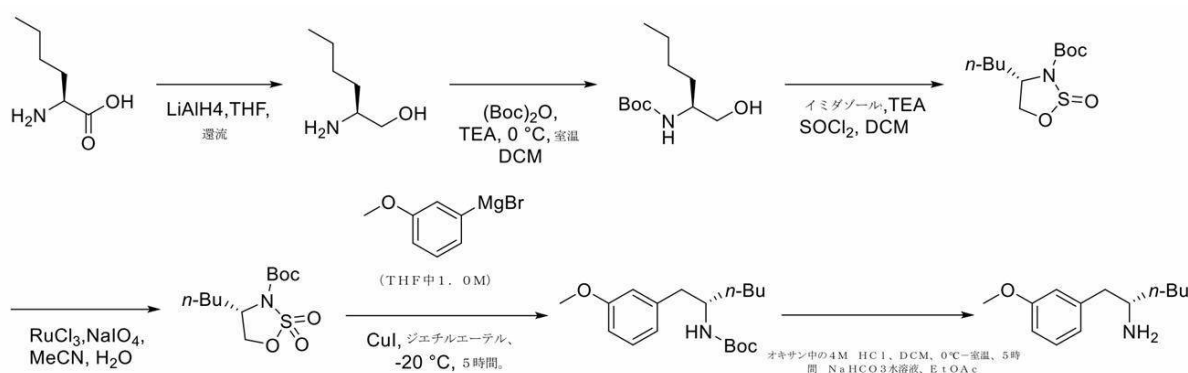
【０２３３】

合成実施例

中間体１：中間体（Ｓ）－１－（３－メトキシフェニル）ヘキサン－２－アミンの合成

【化６１】

20



30

（Ｓ）－２－アミノヘキサン－１－オール：ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノヘキサン酸（３０．０ｇ、２２８．６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃で水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中１Ｍ、４５８ｍＬ、４５７．３ｍｍｏｌ、２当量）を１時間かけて添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで、混合物を N_2 雰囲気下、７０℃で１４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。反応物をジエチルエーテル（５０ｍＬ）で希釈し、フィッシャーワークアップ後、反応混合物を焼結漏斗で濾過し、ジエチルエーテルを使用して、濾液を減圧下で濃縮して生成物を得、さらに精製することなく、粗生成物を次のステップに進めた。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $CDCl_3$ ） δ ppm ０．８９（ｓ，３Ｈ），１．２９－１．３９（ｍ，６Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５６（ｍ，１Ｈ）。

40

【０２３４】

tert-ブチル（Ｓ）－（１－ヒドロキシヘキサン－２－イル）カルバメート：ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノヘキサン－１－オール（２４．５ｇ、２０９．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（５８．７６ｍＬ、４１８．１２ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で滴下し、５分間撹拌した後、tert-ブチルジカルボネート（５７．６３ｍＬ、２５０．８７ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。室温で１４時間撹拌した後、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水、次いで、 $NaHCO_3$ 水溶液（約３０ｍＬ）、最後にブライン溶液（７５ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨを溶

50

離液として備えたコンビフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、tert-ブチル (S) - (1-ヒドロキシヘキサン-2-イル) カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.90 (s, 3H), 1.25-1.33 (m, 6H), 1.38-1.41 (m, 9H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 4.57 (bs, 1H)。

【0235】

1H-イミダゾール (25 g、368.1 mmol、4当量) およびトリエチルアミン (39 mL、276.1 mmol、3当量) を室温で無水ジクロロメタン (200 mL、市販の乾燥溶媒) に溶解し、混合物を 0℃ に冷却した (外部温度、氷で維持)。次いで、塩化チオニル (7.3 mL、101.2 mmol、1.1当量) を、浴温度を 0℃ に維持しながら、追加の漏斗で約 30 分間かけてゆっくりと滴下した。次いで、反応混合物を 0℃ でさらに 10 分間攪拌した。次いで、反応混合物を -78℃ に冷却した。次いで、無水ジクロロメタン (100 mL、市販の乾燥溶媒) 中で室温で作製した tert-ブチル (S) - (1-ヒドロキシヘキサン-2-イル) カルバメート (20 g、92.03 mmol、1当量) の溶液を、-78℃ で 45 分間かけて攪拌した反応混合物に追加の漏斗で滴下した。反応混合物を -78℃ でさらに 3 時間攪拌した。次いで、ドライアイス-アセトン浴を取り外し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応 (TLC、ヘキサン中 10% EA) の完了後、混合物を DCM で希釈し、水 (200 mL × 3) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗原料を、ヘキサン中の酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中の EA の 10~25% で溶出して、tert-ブチル (4S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2-オキシドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.38 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H)。

【0236】

tert-ブチル (S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド：この反応は 20 g × 2 バッチで行った。塩化ルテニウム (III) (0.463 g、2.23 mmol、0.014 当量) を、アセトニトリル (400 mL) および水 (200 mL) 中の tert-ブチル (4S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾールイジン-3-カルボキシレート 2-オキシド (42.0 g、159.48 mmol、1当量) の攪拌溶液に 0℃ で添加し、続いてメタ過ヨウ素酸ナトリウム (37.43 g、175.43 mmol、1.1当量) を少しずつ添加した。二相混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を焼結で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。水 (250 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 × 150 mL) に抽出した。合わせた有機物を水 (150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をヘキサン中の 10% 酢酸エチルを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシドを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89-0.92 (m, 3H), 1.24-1.37 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.88-1.89 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 1H)。

【0237】

tert-ブチル (S) - (1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバメート：ジエチルエーテル (150 mL) 中のヨウ化銅 (0.95 g、5.017 mmol、0.1当量) の溶液に、(3-メトキシフェニル)臭化マグネシウム (THF 中 1M) (98.5 mL、100.35 mmol、2当量) を -20℃ で 15 分間かけて滴下

した（塩および氷の混合浴）。反応混合物を -20°C で30分間攪拌した（塩および氷の混合浴）。この後、ジエチルエーテル（100 mL）中のtert-ブチル（S）-4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド（14 g、50.172 mmol、1当量）の溶液を、 -20°C （塩および氷の混合浴）で25分間かけて反応塊に滴下した。得られた混合物を -20°C で4時間攪拌した。最後に、反応物を -20°C で10%クエン酸水溶液（70 mL）でクエンチした（塩および氷の混合浴）。混合物を室温まで温め、10分間攪拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチルで完全に洗浄した。濾液を水（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをn-ヘキサン中の15%酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（S）-（1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-イル）カルバメートを得た。LCMS（ES） $m/z = 208.2$ [M+H]⁺ b o c質量観察されず。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 0.86–0.87（m, 3H）, 1.25–1.28（m, 6H）, 1.40（s, 9H）, 2.73（bs, 2H）, 3.79（s, 3H）, 4.29（bs, 1H）, 6.71–6.76（m, 3H）, 7.17–7.21（m, 1H）、アミドNHは観察されなかった。

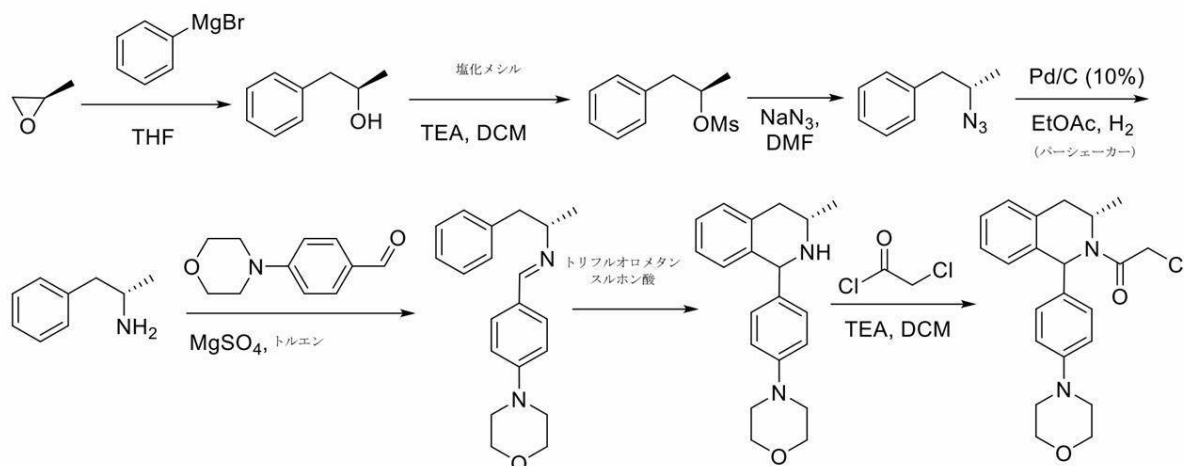
【0238】

（S）-1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-アミン：ジクロロメタン（50 mL）中のtert-ブチル（S）-（1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-イル）カルバメート（12.0 g、39.033 mmol、1当量）の溶液に、1, 4-ジオキサン（150 mL）中の4M HClを 0°C でゆっくりと添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製を、NaHCO₃の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc（3×200 mL）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して（S）-1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-アミンを得た。LCMS（ES） $m/z = 208.1$ [M+H]⁺

【0239】

手順1：化合物1の合成

【化62】



乾燥テトラヒドロフラン（100 mL）中の（R）-2-メチルオキシラン（10 g、172 mmol、1当量）の攪拌混合物に、臭化フェニルマグネシウム（ジエチルエーテル中3M）（63 mL、183 mmol、1.1当量）を窒素雰囲気下、 -10°C で添加した。得られた混合物を徐々に室温まで温め、16時間攪拌した。反応の進行をTLC（ヘキサン中の15%酢酸エチル）によってモニターした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。粗生成物を酢酸エチル（3×300 mL）で抽出し、合わせた有機物を水（200 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で

乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをヘキサン中の15%の酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R)-1-フェニルプロパン-2-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23 (d, J = 2.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 1 H), 2.66–2.71 (m, 1 H), 2.77–2.80 (m, 1 H), 4.02 (bs, 1 H), 7.21–7.31 (m, 5 H)。

【0240】

ジクロロメタン (10 mL) 中の (R)-1-フェニルプロパン-2-オール (0.5 g、3.671 mmol、1 当量) およびトリエチルアミン (1.54 mL、11 mmol、3 当量) の攪拌混合物に、メタンスルホニルクロリド (0.42 mL、5.5 mmol、1.5 当量) を窒素雰囲気下、0℃で添加した。得られた混合物を徐々に室温まで温め、2時間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の50%ジクロロメタン) によってモニターした。反応混合物を水でクエンチした。粗生成物をジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ減圧下で濃縮して、粗生成物 (R)-1-フェニルプロパン-2-イルメタンスルホネートを得、これを精製することなくそのまま次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.89–2.99 (m, 2 H), 4.85–4.95 (m, 1 H), 7.16–7.40 (m, 5 H)。

【0241】

N、N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (R)-1-フェニルプロパン-2-イルメタンスルホネート (0.5 g 粗製、2 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (0.18 g、2.80 mmol、1.2 当量) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を80℃まで加熱して、16時間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の5%酢酸エチル) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水でクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (4 x 30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物にし、これをヘキサン中の5%の酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-(2-アジドプロピル)ベンゼンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.69–2.74 (m, 1 H), 2.81–2.86 (m, 1 H), 3.66–3.72 (m, 1 H), 7.18–7.32 (m, 5 H)。

【0242】

酢酸エチル (10 mL) 中の (S)-(2-アジドプロピル)ベンゼン (0.24 g、1.5 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、パラジウム、(活性炭粉末上で10%、50%親水) (0.05 g) を窒素雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を、水素圧力 (大規模なパー装置が適切である場合はバルーン) を使用して8時間攪拌することにより水素化にかけた。反応の進行をTLC (ヘキサン中の10%酢酸エチル) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物をセライトパッドで濾過し、セライトパッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、(S)-1-フェニルプロパン-2-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.49–2.59 (m, 1 H), 2.68–2.77 (m, 1 H), 3.12–3.20 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 7.09–7.31 (m, 5 H)。

【0243】

トルエン (10 mL) 中の (S)-1-フェニルプロパン-2-アミン (0.2 g、1.5 mmol、1 当量) および4-ホルリノベンズアルデヒド (0.28 g、1.5 mmol、1 当量) の溶液に、無水MgSO₄ (0.2 g) を室温で添加した。反応混合物を110℃で4時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の70%酢酸エチル) は、反応が完了したことを示した。固体部分を濾過により反応混合物から除去し、濾液を減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。得られた粗製 (S)-1-(4-モルフォリノフェニル)-N-(1-フェニルプロパン-2-イル)メタンイミンを、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0244】

トリフルオロメタンスルホン酸 (0.5 mL) 中の (S)-1-(4-モルフォリノフェニル)-N-(1-フェニルプロパン-2-イル)メタンイミン (0.5 g 粗製) の溶液に 130℃ で 24 時間攪拌した。TLC 5% (ジクロロメタン中メタノール) は、反応が完了したことを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水 (5 mL) で希釈し、次いで、pH=12 まで 10% 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化した。生成物を酢酸エチル (30 mL) に抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ジクロロメタン中の 5% メタノールを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。単離した生成物を分取 HPLC [分析条件: カラム: Inertsil ODS 3V (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)、移動相 (A): 水中の 0.1% アンモニア、移動相 (B): CH₃CN、流量: 1.0 mL/分、B の組成: 0/10、12/80、25/90、27/10、30/10] によって再精製して、4-(4-((3S)-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)モルホリンを得た。LCMS (ES) m/z = 309.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.24 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.69–2.81 (m, 2H), 3.14–3.20 (m, 5H), 3.85 (bs, 4H), 5.05 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.21–7.25 (m, 2H)。

【0245】

クロロホルム (5 mL) 中の 4-(4-((3S)-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)モルホリン (0.04 g、0.129 mmol、1 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.021 g、0.259 mmol、2.0 当量) 0℃ で添加し、続いて 2-クロロアセチルクロリド (0.015 mL、0.194 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を室温まで温め、N₂ 雰囲気下で 3 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) は、反応が完了したことを示した。次いで、反応物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、n-ヘキサン中 50% EtOAc を移動相として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-1-((3S)-3-メチル-1-(4-モルフォリノフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オンを得た。LCMS (ES) m/z = 385.3 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.25 (bs, 3H), 2.3–2.5 (m, 1H), 2.75–2.95 (m, 1H), 3.14 (bs, 4H), 3.85 (bs, 4H), 4.16–4.26 (m, 3H), 5.97 (bs, 1H), 6.83 (bs, 2H), 7.07 (bs, 2H), 7.19–7.25 (m, 4H)。キラール HPLC 純度: 48.93 (トランス)、47.12% (シス)。

【0246】

手順 2: 化合物 2 および 3 の合成

10

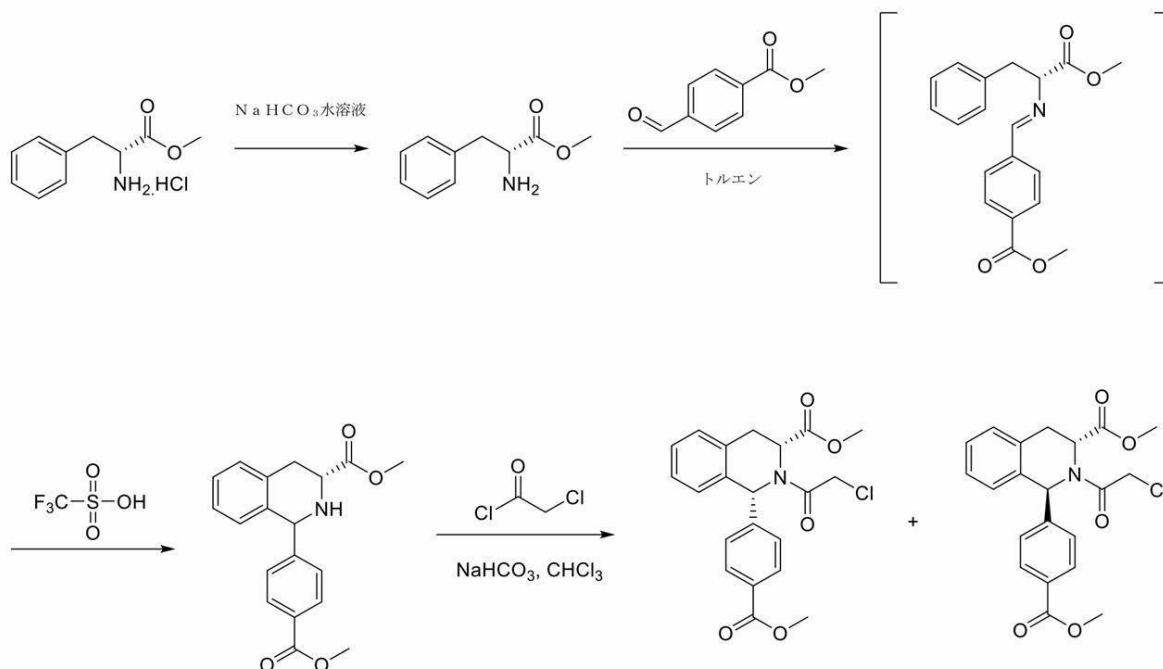
20

30

40

50

【化 6 3】



メチルD-フェニルアラニネート塩酸塩（0.3 g、1.391 mmol、1当量）を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液とに分け、15分間攪拌し、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル画分を水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮してメチルD-フェニルアラニネートを得た。LCMS（ES） $m/z = 180.1$ [M+H]⁺、¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ppm，2.83–2.88（m，1H），3.07–3.11（m，1H），3.71–3.75（m，4H），7.18–7.32（m，5H）。

【0247】

トルエン（10 mL）中のメチルD-フェニルアラニネート（0.1 g、0.557 mmol、1当量）の溶液に、メチル4-ホルミルベンゾエート（0.009 g、0.557 mmol、1当量）を添加した。反応混合物を120℃まで加熱し、1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、メチル（R，E）-4-（（1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）イミノ）メチル）ベンゾエートを得、得られた粗生成物をさらに精製することなく次のステップに進めた。

【0248】

メチル（R，E）-4-（（1-メトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル）イミノ）メチル）ベンゾエート（0.3 g 粗製）をトリフルオロメタンスルホン酸（2 mL）と混合し、混合物を130℃に加熱し、18時間攪拌し、混合物をLCMSで分析した（LCMSは加水分解生成物（3R）-1-（4-カルボキシフェニル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-3カルボン酸を示した）。混合物を0℃に冷却し、10 mLの無水メタノールを添加した。得られた混合物を80℃まで加熱して、2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミンで中和し、減圧下で濃縮した。得られた粗製を酢酸エチルで溶解し、水（3×20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の20%酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル（3R）-1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-3カルボキシレートを得た。LCMS（ES） $m/z = 326.2$ [M+H]⁺

【0249】

クロロホルム（5 mL）中のメチル（3 R）-1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート（0.12 g、0.368 mmol、1当量）および重炭酸ナトリウム（0.06 g、0.737 mmol、2当量）の攪拌混合物に、2-クロロアセチルクロリド（0.044 mL、0.553 mmol、1.5当量）を窒素雰囲気下、0℃で添加した。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応の進行をTLC（ヘキサン中の20%酢酸エチル）によってモニターした。反応の完了後、混合物をジクロロメタン（50 mL）で希釈し、水（2×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC [分析条件：カラム：Inertsil ODS 3 V（250 mm×4.6 mm×5 μm）、移動相（A）：水中の0.1%アンモニア、移動相（B）：CH₃CN、流量：1.0 mL/分、Bの組成：0/20、12/80、25/90、27/20、30/20] によって精製して、メチル（1 S, 3 R）-2-（2-クロロアセチル）-1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート（3）を得た。TLCでは、他の異性体に対応するものと比較した極性スポット。LCMS（ES）m/z = 402 [M+H]⁺、¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 3.04-3.15（m, 1H）, 3.30（m, 1H）, 3.46（m, 3H）, 3.78-3.79（s, 3H）, 3.98, 4.30（m, 0.5H, 0.5H）, 4.67-4.73（m, 1H）, 5.21, 5.37（m, 0.5H, 0.5H）, 6.28, 6.52（s, 0.5H, 0.5H）, 7.11-7.21（m, 3H）, 7.51-7.60（m, 3H）, 7.88-7.89（m, 2H）。61.1%と36.7%の2つのピークを有するキラルHPLC純度、

およびメチル（1 R, 3 R）-2-（2-クロロアセチル）-1-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート（2）。TLCでは、他の異性体に対応するものと比較した非極性スポット。LCMS（ES）m/z = 402 [M+H]⁺、¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 2.98-3.02（m, 0.5H）, 3.07-3.12（m, 1H）, 3.21-3.22（m, 0.5H）, 3.27（s, 1H）, 3.66（s, 2H）, 3.80（s, 3H）, 4.22-4.26（m, 1H）, 4.31-4.40（m, 1H）, 4.65-4.75, 5.02（m, 1H）, 6.42, 6.77（m, 0.8H, 0.3H）, 7.11-7.38（m, 4H）, 7.63（d, J = 7.2 Hz, 2H）, 7.83-7.89（m, 2H）。74.37%と25.6%の2つのピークを有するキラルHPLC純度、

【0250】

手順3：化合物4および5の合成

10

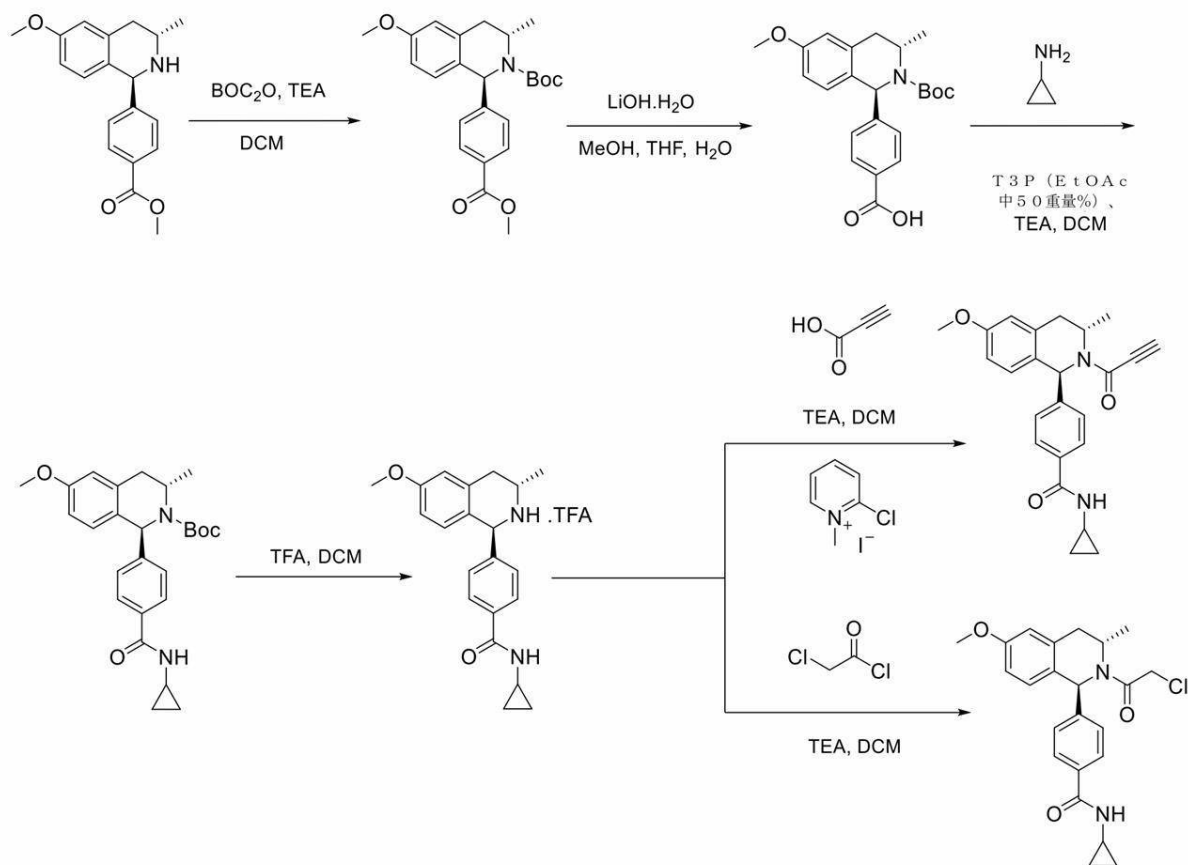
20

30

40

50

【化 6 4】



10

20

DCM (10 mL) 中の化合物メチル 4-((1S, 3S)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンゾエート (0.35 g、1.12 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.45 g、4.49 mmol、4.0 当量) およびジ-tert-ブチルジカルボネート (0.715 g、2.24 mmol、2.0 当量) を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物 tert-ブチル ((1S, 3S)-6-メトキシ-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート) とした。LC-MS (m/z): 356.0 [M-^tBu+H]⁺。

30

【0251】

THF:MeOH:H₂O (9 mL:1 mL) の混合物中の化合物 tert-ブチル ((1S, 3S)-6-メトキシ-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (0.650 g、1.57 mmol、1.0 当量) の溶液に、水酸化リチウム (0.331 g、7.89 mmol、5.0 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を 5% クエン酸溶液 (pH=9) で酸性化した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製 4-((1S, 3S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) 安息香酸を得た。LC-MS (m/z): 396.0 [M+H]⁺。

40

【0252】

DCM (10 mL) 中の化合物 4-((1S, 3S)-2-(tert-ブトキシカル

50

ボニル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) 安息香酸 (0.38 g、0.957 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.4 mL、2.87 mmol、3.0 当量) およびシクロプロパンアミン (0.65 g、1.14 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 15 分間撹拌した。上記の反応混合物に、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (1.4 mL、1.97 mmol、1.2 当量) を同じ温度で添加して、16 時間撹拌した。TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製 tert-ブチル (1S, 3S) - 1 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレートを得た。LC-MS (m/z): 381.0 [M - tBu + H]⁺.

【0253】

DCM (10 mL) 中の化合物 tert-ブチル (1S, 3S) - 1 - (4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート (0.27 g、0.61 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.084 g、0.74 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加し、混合物を 2 時間撹拌した。TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製 N-シクロプロピル - 4 - ((1S, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2λ⁴ - イソキノリン - 1 - イル) ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 337.0 [M + H]⁺.

【0254】

DCM (8.0 mL) 中の N-シクロプロピル - 4 - ((1S, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2λ⁴ - イソキノリン - 1 - イル) ベンズアミド (0.2 g、0.59 mmol、1.0 当量) の溶液に、TEA (0.12 g、1.18 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加し、15 分間撹拌した後、2-クロロアセチルクロリド (0.08 g、0.71 mmol、1.2 当量) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。LCMS および TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で希釈し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、15% EtOAc/ヘキサンを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー、続いてヘキサン中の 30% EtOAc を溶離液として使用する分取 TLC によって精製して、4 - ((1S, 3S) - 2 - (2-クロロアセチル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) - N-シクロプロピルベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 413.3 [M + H]⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.49 - 0.52 (m, 2H), 0.52 - 0.64 (m, 2H), 0.66 (bs, 3H), 2.65 - 2.66 (m, 1H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.37 - 4.74 (bs, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.74 - 6.75 (m, 1H), 6.79 - 6.81 (m, 1H), 7.320 - 7.302 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 8.13 (s, 1H).

【0255】

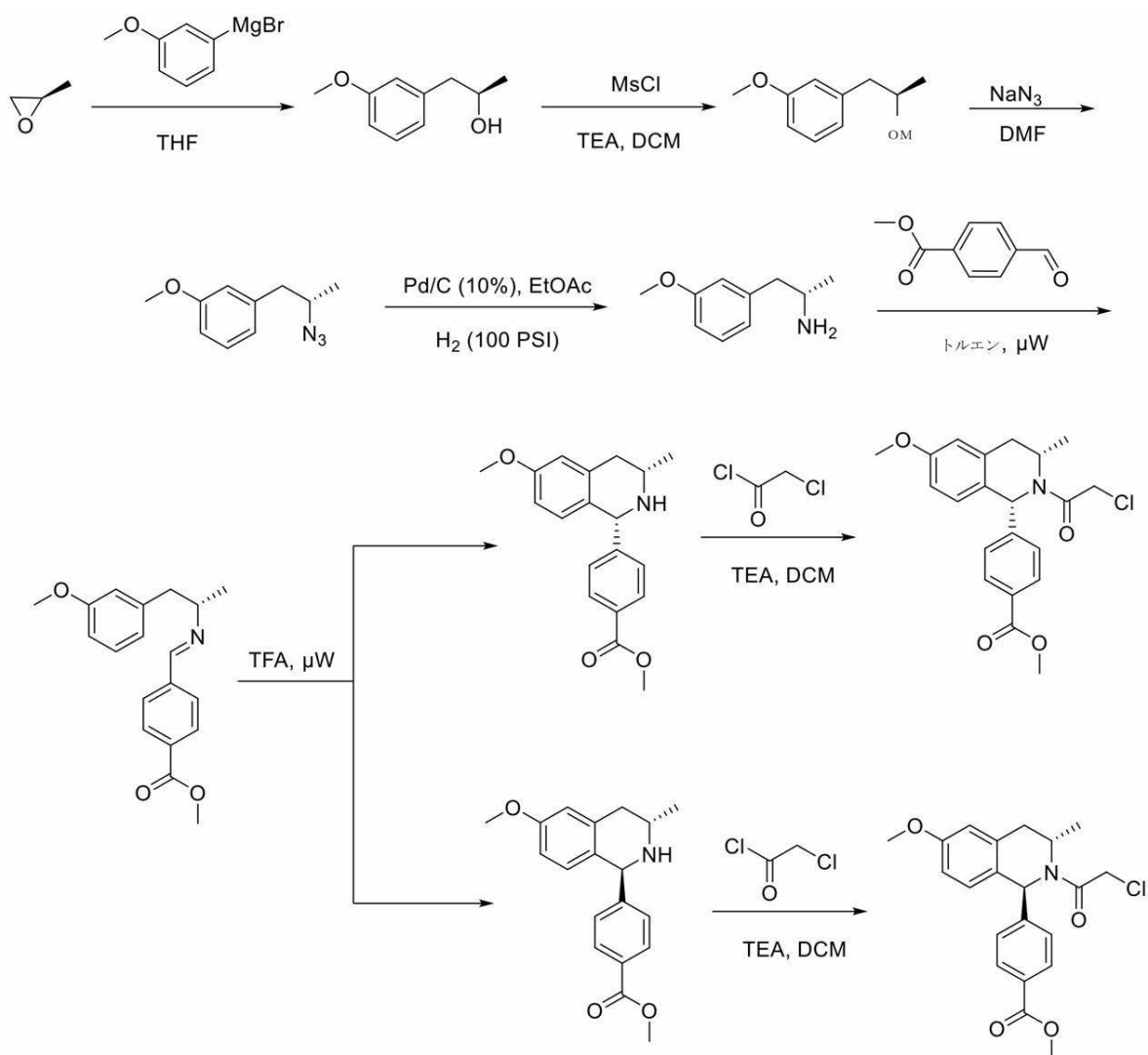
DCM (10.0 mL) 中の N-シクロプロピル - 4 - ((1S, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2λ⁴ - イソキノリン - 1 - イル) ベンズアミド (0.2 g、0.59 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.162 g、1.42 mmol、2.4 当量) およびプロピオール酸 (0.041 mL、0.59 mmol、1.0 当量) を添加し、15 分間撹拌した。上記の反応混合物に、2-クロロ - 1-メチルピリジン - 1-イウ

ヨージド (0.182 g、0.71 mmol、1.2 当量) を添加し、16 時間攪拌した。LCMS および TLC (DCM 中の 5% MeOH) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の 70% EtOAc を溶離液として使用する分取 TLC によって精製して、N-シクロプロピル-4-((1S, 3S)-6-メトキシ-3-メチル-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 389.0 [$M+H$]⁺、¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.49–0.51 (m, 2H), 0.52–0.65 (m, 2H), 0.66 (bs, 3H), 2.65–2.66 (m, 1H), 2.78–2.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.37–4.74 (bs, 3H), 6.13 (s, 1H), 6.75–6.78 (m, 1H), 6.79–6.81 (m, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 8.13 (s, 1H)。

【0256】

手順 4：化合物 6 および 7 の合成

【化 65】



THF (30 mL) 中の R)-2-メチルオキシラン (3.0 g、51.72 mmol、1.0 当量) の溶液に、(3-メトキシフェニル) 臭化マグネシウム (62 mL、62.06 mmol、1.2 当量) を 0℃ で滴下した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。この後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (100 mL) に抽出した。有機層を水 (2 × 20 mL)、ブライン (15 mL)

で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/EtOAc=8:1、R_f=0.24）によって精製し、(R)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.76-3.81 (m, 1H), 4.51 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 3H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H)。

【0257】

DCM (30 mL) 中の (R)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オール (2.8 g、16.86 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (5.1 g、50.58 mmol、3.0 当量)、続いてメシルクロリド (2.8 g、25.30 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加した。混合物を N₂ 雰囲気下、0℃ で 1.0 時間攪拌した。TLC (n-ヘキサン中の 30% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応物を NaHCO₃ の飽和水溶液 (15 mL) で希釈し、DCM (50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (R)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イルメタンスルホネートを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 1H)。

【0258】

DMF (38 mL) 中の (R)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-イルメタンスルホネート (3.8 g、15.57 mmol、1.0 当量) の溶液に、アジ化ナトリウム (1.2 g、18.68 mmol、1.2 当量) を室温で添加した。反応物を 80℃ で 16 時間攪拌した。TLC (n-ヘキサン中の 5% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応物を水 (15 mL) および EtOAc (50 mL) で希釈し、有機層を分離し、水 (5 × 25 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/EtOAc=9.7:0.2、R_f=0.6）によって精製して、(S)-1-(2-アジドプロピル)-3-メトキシベンゼンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.74-6.79 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H)。

【0259】

酢酸エチル (23 mL) 中の (S)-1-(2-アジドプロピル)-3-メトキシベンゼン (2.37 g、12.40 mmol、1.0 当量) の溶液に、Pd/C (150 mg の 10 パーセント Pd) を室温で添加した。得られた反応混合物を、パーシェーカー中、室温で 20 時間、100 PSI で水素化した。この後、セライトによる濾過により触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮して、(S)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-アミンを得た。LCMS (ES) m/z = 343.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.74-6.78 (m, 3H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H)。NH₂ プロトンは ¹H NMR では観察されなかった。

【0260】

トルエン (4 mL) 中の (S)-1-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-アミン (0.3 g、1.81 mmol、1.0 当量) およびメチル 4-ホルミルベンゾエート (0.36 g、2.18 mmol、1.2 当量) の溶液に、90℃ で 20 分間マイクロ波に

10

20

30

40

50

照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、メチル (S) - 4 - (((1 - (3 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) イミノ) メチル) ベンゾエートを得た。この生成物を、そのまま環化ステップのために進めた。

【0261】

TFA (2 mL) 中のメチル (S) - 4 - (((1 - (3 - メトキシフェニル) プロパン - 2 - イル) イミノ) メチル) ベンゾエート (以前のステップの生成物) の溶液に、140°Cで45分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、NaHCO₃ (10 mL) およびEtOAc (40 mL) の飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/EtOAc = 3 : 2、R_f = 0.4 - 非極性スポットの場合、R_f = 0.3 - 極性スポットの場合) によって精製して、メチル 4 - ((1R, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート (極性の少ないスポット) およびメチル 4 - ((1S, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート (極性スポット) を得た。

【0262】

メチル 4 - ((1R, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート: LCMS (ES) m/z = 312.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.76 (m, 2H), 3.19 - 3.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 6.49 - 6.64 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H)。NHプロトンは¹H NMRでは観察されなかった。

【0263】

メチル 4 - ((1S, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート: LCMS (ES) m/z = 312.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.82 - 2.87 (m, 1H), 3.04 - 3.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.67 - 6.69 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。NHプロトンは¹H NMRでは観察されなかった。

【0264】

DCM (5.0 mL) 中のメチル 4 - ((1R, 3S) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート (0.2 g、0.64 mmol、1当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.19 g、1.92 mmol、3.0当量) を0°Cで添加し、続いて2-クロロアセチルクロリド (0.095 g、0.83 mmol、1.3当量) を添加した。混合物をN₂雰囲気下、0°Cで2.0時間撹拌した。TLC (n-ヘキサン中の35% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。次いで、反応物をNaHCO₃の飽和水溶液 (5 mL) で希釈し、DCM (25 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、移動相としてn-ヘキサン中の40% EtOAcを使用する分取TLCによって精製して、メチル 4 - ((1R, 3S) - 2 - (2-クロロアセチル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) ベンゾエート (6) を得た: LCMS (ES) m/z = 388.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (70°Cで) δ ppm 1.10 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.00 (bs, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.21 (bs, 1H), 4.47 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 6.45 (bs, 1H), 6.83 - 6.85 (m, 2H), 7.16 (bs, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz,

2 H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H)。

【0265】

DCM (4.0 mL) 中のメチル 4-((1S, 3S)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンゾエート (0.11 g, 0.35 mmol, 1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.1 g, 1.05 mmol, 3.0 当量) を 0°C で添加し、続いて 2-クロロアセチルクロリド (0.05 g, 0.45 mmol, 1.3 当量) を添加した。混合物を N_2 雰囲気下、0°C で 2.0 時間攪拌した。TLC (n-ヘキサン中の 35% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。次いで、反応物を $NaHCO_3$ の飽和水溶液 (5 mL) で希釈し、DCM (25 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、移動相として n-ヘキサン中の 40% EtOAc を使用する分取 TLC によって精製して、メチル 4-((1S, 3S)-2-(2-クロロアセチル)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンゾエート (7) を得た: LCMS (ES) $m/z = 388.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) (70°C で) δ ppm 0.97 (bs, 3 H), 2.65 (bs, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.40 (bs, 1 H), 4.75 (bs, 2 H), 6.17 (bs, 1 H), 6.76–6.82 (m, 2 H), 7.40–7.49 (m, 3 H), 7.81 (bs, 2 H)。

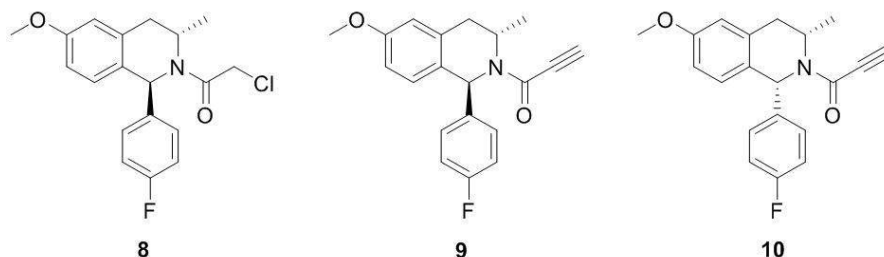
10

【0266】

手順 5: 化合物 8, 9 および 10 の合成

20

【化 66】



化合物 8、9、および 10 は、適切な出発物質を使用して、実施例 6 および 7 に提供される手順に従って合成された。

30

【0267】

化合物 8: LC-MS (m/z): 348.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 3 H), 2.58–2.65 (m, 1 H), 3.02–3.12 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.41–4.72 (m, 3 H), 6.11 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.04 (bs, 2 H), 7.27 (dd, $J = 8.4$, 5.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H)。この NMR は 60°C で記録された。

【0268】

40

化合物 9: LC-MS (m/z): 324.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.57–2.73 (m, 1 H), 2.82–2.90 (m, 1 H), 3.72–3.73 (m, 3 H), 4.22 (s, 0.4 H), 4.49 (s, 0.6 H), 4.70 (bs, 0.5 H), 4.92 (bs, 0.5 H), 6.09 (s, 0.6 H), 6.31 (s, 0.4 H), 6.78–6.85 (m, 2 H), 7.01 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.21–7.23 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4 H)。この NMR は 60°C で記録された。

【0269】

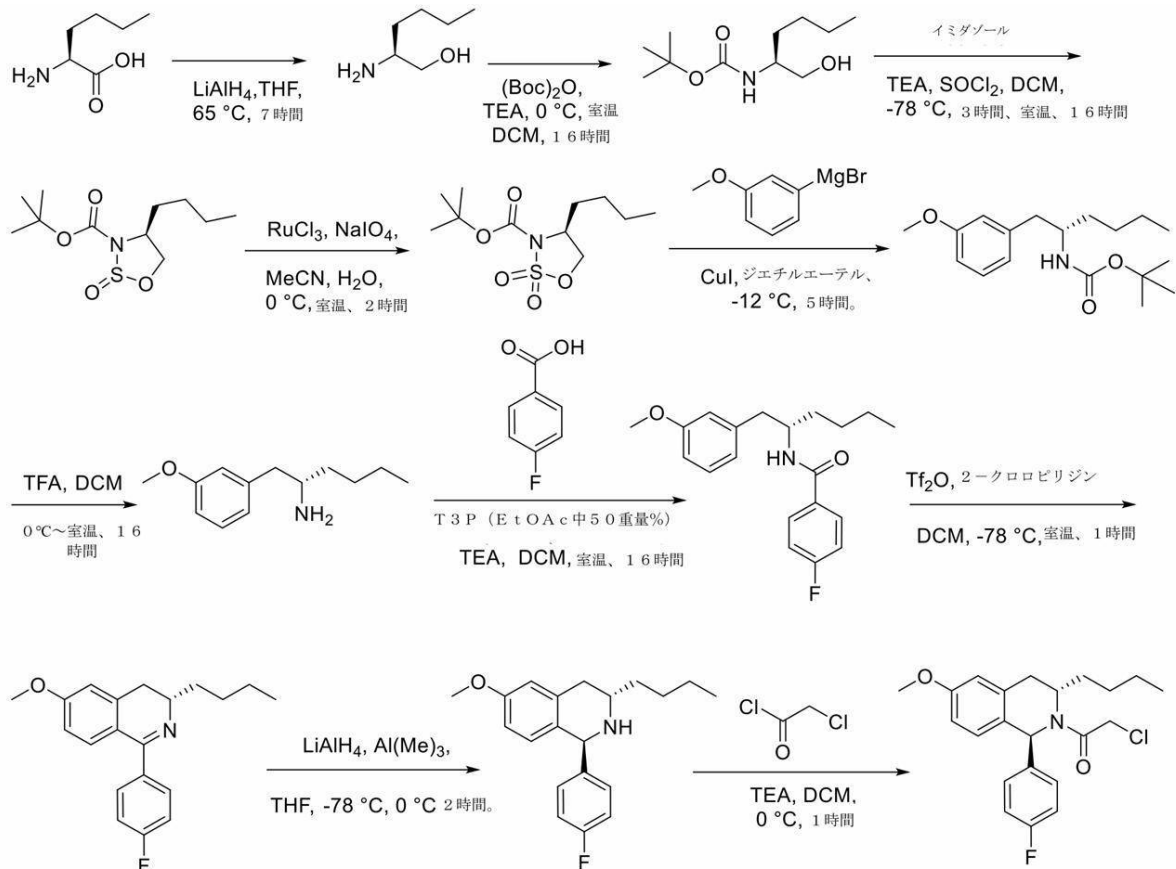
50

化合物 10 : LC-MS (m/z) : 324.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09–1.13 (m, 3H), 2.21–2.28 (m, 0.5H), 2.90–2.94 (m, 0.5H), 3.07–3.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.07 (bs, 0.5H), 4.49–4.57 (m, 1.5H), 6.53–6.56 (m, 1H), 6.82–6.88 (m, 2H), 7.02–7.14 (m, 4.5H), 7.32–7.36 (m, 0.5H)。この NMR は 60°C で記録された。

【0270】

手順 6 : 化合物 11 の合成

【化 67】



THF (140 mL) 中の (S)-2-アミノヘキサン酸 (5 g、38.14 mmol、1 当量) の溶液に、0°C で THF (76.28 mL、76.28 mmol、2 当量) 中の 1 M LAH 溶液を添加した。反応混合物を室温まで温め、次いで混合物を N₂ 雰囲気下、65°C で 7 時間撹拌した。TLC (DCM 中の 10% MeOH) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温まで冷却した。反応物をジエチルエーテル (50 mL) で希釈し、フィッシャーワークアップ後、反応混合物を焼結漏斗で濾過し、ジエチルエーテルを使用して、濾液を減圧下で濃縮して、さらに精製することなく、粗製 (S)-2-アミノヘキサン-1-オールを次のステップに進めた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83–0.91 (m, 3H), 1.2–1.42 (m, 6H), 2.82–2.83 (m, 1H), 3.24–3.29 (m, 1H), 3.57–3.61 (m, 1H)。

【0271】

DCM (40 mL) 中の (S)-2-アミノヘキサン-1-オール (4.2 g、35.83 mmol、1 当量) の溶液に、TEA (10 mL、71.67 mmol、2 当量) を 0°C で滴下し、5 分間撹拌した後、ジ-tert-ブチルジカルボネート (9.86 mL、43.00 mmol、1.2 当量) を添加した。室温で 18 時間撹拌した後、水 (75

mL) およびブライン (75 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を、DCM 中の MeOH を溶離液としてコンビフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、tert-ブチル (S) - (1-ヒドロキシヘキサン-2-イル) カルバメートを得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.89 (s, 3H), 1.32–1.43 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 3.50–3.54 (m, 1H), 3.61–3.67 (m, 2H), 4.59 (bs, 1H)。

【0272】

無水ジクロロメタン (30 mL) 中の 1H-イミダゾール (5.1 g、75.57 mmol、4 当量) およびトリエチルアミン (7.9 mL、56.68 mmol、3 当量) の溶液に、 -78°C で塩化チオニル (1.5 mL、20.78 mmol、1.1 当量) を滴下した。反応混合物を -78°C まで冷却しながら 5 分間攪拌し、無水ジクロロメタン (30 mL) 中の tert-ブチル (S) - (1-ヒドロキシヘキサン-2-イル) カルバメート (4.1 g、18.89 mmol、1 当量) を 30 分かけて滴下した。反応混合物を -78°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで温めながら一晩攪拌した。水 (100 mL) を添加し、相を分離した。水相をさらにジクロロメタン (150 mL) に抽出し、合わせた有機物を水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。tert-ブチル (4S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾールイジン-3-カルボキシレート 2-オキシドをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0273】

塩化ルテニウム (III) 水和物 (0.002 g、0.013 mmol、0.007 当量) を、アセトニトリル (50 mL) および水 (50 mL) 中の tert-ブチル (4S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾールイジン-3-カルボキシレート 2-オキシド (5 g、19 mmol、1 当量) の攪拌溶液に 0°C で添加し、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (4.4 g、20.91 mmol、1.1 当量) を少しずつ添加した。二相混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。水 (250 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (2×150 mL) に抽出した。合わせた有機物を水 (150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をヘキサン中の 10% 酢酸エチルを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシドを得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.90–1.25 (m, 3H), 1.31–1.38 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.75–1.95 (m, 2H), 4.27–4.32 (m, 2H), 4.61–4.65 (m, 1H)。

【0274】

ジエチルエーテル (25 mL) 中のヨウ化銅 (0.238 g、1.25 mmol、0.1 当量) の溶液に、(3-メトキシフェニル) 臭化マグネシウム (THF 中 1 M) (25 mL、25.08 mmol、2.0 当量) を -12°C で 10 分間かけて滴下した。反応混合物を -12°C で 30 分間攪拌した。この後、ジエチルエーテル (15 mL) 中の tert-ブチル (S) - 4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (3.5 g、12.54 mmol、1.0 当量) の溶液を、 -12°C で反応物に滴下した。得られた混合物を -12°C で 4 時間攪拌した。最後に、反応物を -12°C で 10% クエン酸水溶液 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを n-ヘキサン中の 15% 酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (S) - (1-(3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) カルバメートを得た。LC-MS (m/z) = 252.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86–0.87 (m, 3H), 1.23–1.35 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.73 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.2

9 (bs, 1H), 6.71–6.76 (m, 3H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)。アミドNHは観察されなかった。

【0275】

ジクロロメタン (30 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバメート (3.7 g、12.05 mmol、1当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.7 g、24.10 mmol、2当量)を0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた生成物を、氷冷水 (10 mL)で溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液で塩基性化した。化合物をEtOAc (100 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して (S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミンを得た。LC-MS (m/z) = 208.1 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.82–0.90 (m, 3H), 1.23–1.42 (m, 4H), 1.57–1.62 (m, 2H), 2.69–2.91 (m, 2H), 3.25–3.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.69–6.78 (m, 3H), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)。NH₂プロトンは観察されなかった。

10

【0276】

DCM (25 mL) 中の4-フルオロ安息香酸 (1.62 g、11.59 mmol、1.2当量)の溶液に、TEA (3.9 g、38.64 mmol、4当量)を添加し、15分間攪拌した後、T3P (EtOAc中50重量%) (4.6 g、14.49 mmol、1.5当量)を0℃で添加し、さらに5分間攪拌した。(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (2.0 g、9.66 mmol、1当量)を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温で攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の20%酢酸エチル)によってモニターした。16時間後、反応混合物をDCM (50 mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (S)-4-フルオロ-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z) = 330.0 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88–0.89 (m, 3H), 1.26–1.48 (m, 6H), 2.83–2.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.36–4.38 (m, 1H), 5.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69–6.80 (m, 3H), 7.08 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)。

20

30

【0277】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.5 mL、14.89 mmol、2.0当量)を、1分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン (25 mL) 中のアミド (S)-4-フルオロ-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミド (2.45 g、7.44 mmol、1当量)および2-クロロピリジン (1.4 mL、14.89 mmol、2.0当量)の攪拌混合物に-78℃で添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。1時間後、水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL、1 N)を導入して、トリフルオロメタンスルホン酸塩を中和した。ジクロロメタン (50 mL)を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン (2 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、(S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリンを得た。LC-MS (m/z) = 312.0 $[M+H]^+$ 。

40

【0278】

無水THF (5 mL) 中の (S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン (0.8 g、2.57 mmol、1当量)の溶液を、THF中の1 Mリチウムアルミニウム水素化物 (25.7 mL、25.72 mmol)

50

し、10当量)およびTHF(20mL)中のヘキサン中25%w/wトリメチルアルミニウム(3.7mL、12.85mmol、5当量)の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。懸濁液を-78℃で1時間攪拌し、3時間かけて0℃に温めた。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(5mL)でクエンチし、続いてEtOAc(30mL)で希釈し、沈殿物を濾別した。最後に、濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘキサン=75/25)で精製して、(1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを得た(トランスは、Noe実験によって確認された)。

【0279】

単離した純水生成物を、金属スカベンジャーQuadrasil(登録商標)TAで処理した(化合物をTHF(5mL)で溶解し、Quadrasil(登録商標)TA(100mg)を添加し、混合物を0.5時間攪拌し、濾過した。これをもう一度繰り返し、濃縮した)。LC-MS(m/z)=314.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.85 (bs, 3H), 1.26 (bs, 4H), 1.45 (bs, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (s, 2H)。

【0280】

DCM(4mL)中の(1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(0.1g、0.31mmol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン(0.08g、0.77mmol、2.5当量)を0℃で添加し、続いて2-クロロアセチルクロリド(0.054g、0.47mmol、1.5当量)を添加した。混合物をN₂雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。TLC(ヘキサン中の25%EtOAc)は、反応が完了したことを示した。次いで、反応物をNaHCO₃の飽和水溶液(5mL)で希釈し、生成物をDCM(25mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、移動相としてn-ヘキサン中の25%EtOAcを使用する分取TLCによって精製して、1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-クロロエタン-1-オンを得た。LC-MS(m/z)=390.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): (RT NMRでは回転異性体の挙動が見られたため、70℃で記録した) δ 0.79-0.81 (m, 3H), 1.00 (bs, 1H), 1.20 (bs, 4H), 1.40 (bs, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.50 (bs, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.03 (bs, 2H), 7.28 (t, J=6.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H)。

【0281】

手順7: 化合物12の合成

10

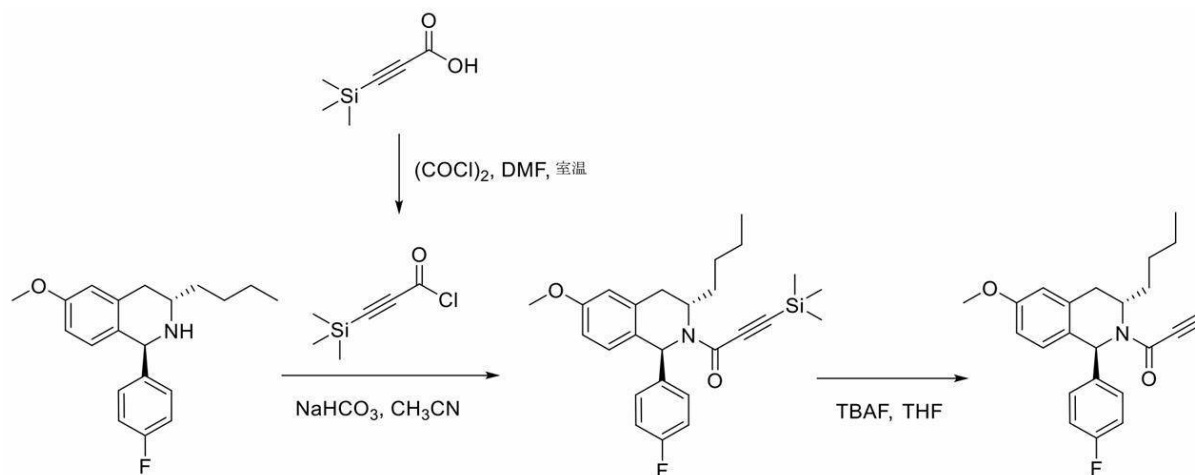
20

30

40

50

【化 6 8】



DMF (0.003 mL、0.0038 mmol、0.04 当量) 中の 3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (0.1 g、0.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.066 mL、0.77 mmol、1.1 当量) を室温で添加し、30 分間撹拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。

【0282】

アセトニトリル (3.5 mL) 中の (1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (0.15 g、0.47 mmol、1.0 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.3 g、3.57 mmol、7.5 当量) を 0℃ で添加した。5 分間撹拌した後、アセトニトリル (1.5 mL) 中の 3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリド (0.113 g、0.69 mmol、1.5 当量) の溶液を添加した。得られた混合物を 0℃ で 15 分間撹拌し、反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、セライトパッドを通過させることにより反応塊から固体部分を除去し、これをアセトニトリルで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オンを得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (m/z) = 438.2 [M+H]⁺。

【0283】

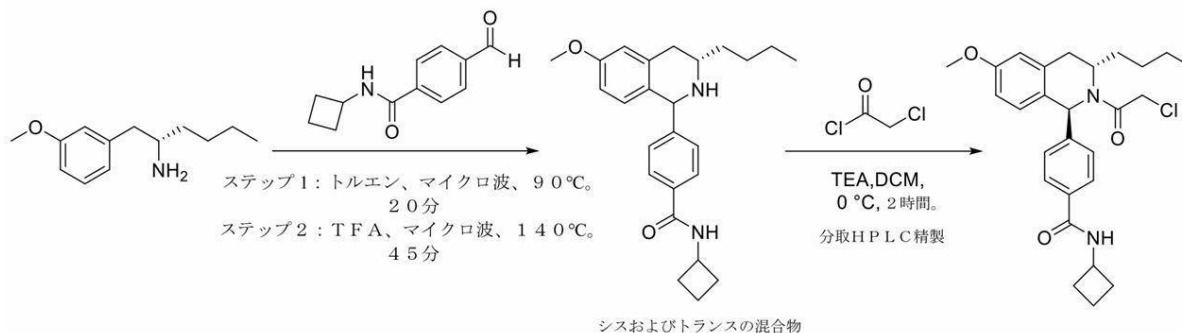
THF (4.0 mL) 中の 1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン (0.2 g、0.45 mmol、1 当量) の溶液に、テトラブチルフッ化アンモニウム (溶液 THF 中 1 M) (0.5 mL、0.5 mmol、1.1 当量) を -78℃ で添加した。この反応混合物を -78℃ で 15 分間撹拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを n-ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを溶離液として使用する分取 TLC によって精製して、1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LC-MS (m/z) = 366.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81-0.88 (m, 3H), 1.20-1.24 (m, 5H), 1.50 (bs, 1H), 2.78-2.89 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 0.3H), 4.54 (s, 0.5H), 4.50 (bs, 0.5H), 4.70 (bs, 0.7H), 6.05 (s, 0.6H)。

, 6.31 (s, 0.4 H), 6.77–6.84 (m, 2 H), 6.98–7.10 (m, 2 H), 7.23–7.24 (m, 2 H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 0.7 H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 0.3 H)。

【0284】

手順8：化合物13の合成

【化69】



トルエン（4 mL）中の（S）－1－（3－メトキシフェニル）ヘキサン－2－アミン（1.0 g、1.27 mmol、1当量）およびN－シクロブチル－4－ホルミルベンズアミド（1.17 g、5.79 mmol、1.2当量）の溶液に、90℃で20分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、TFA（4 mL）での環化ステップに進め、140℃で45分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、得られた粗製をNaHCO₃（10 mL）およびEtOAc（40 mL）の飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン（10 mL）で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン／EtOAc）によって精製して、4－（（1S、3S）－3－ブチル－2－（2－クロロアセチル）－6－メトキシ－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル）－N－シクロブチルベンズアミドを得た。LC－MS（m/z）：393.3 [M+H]⁺。

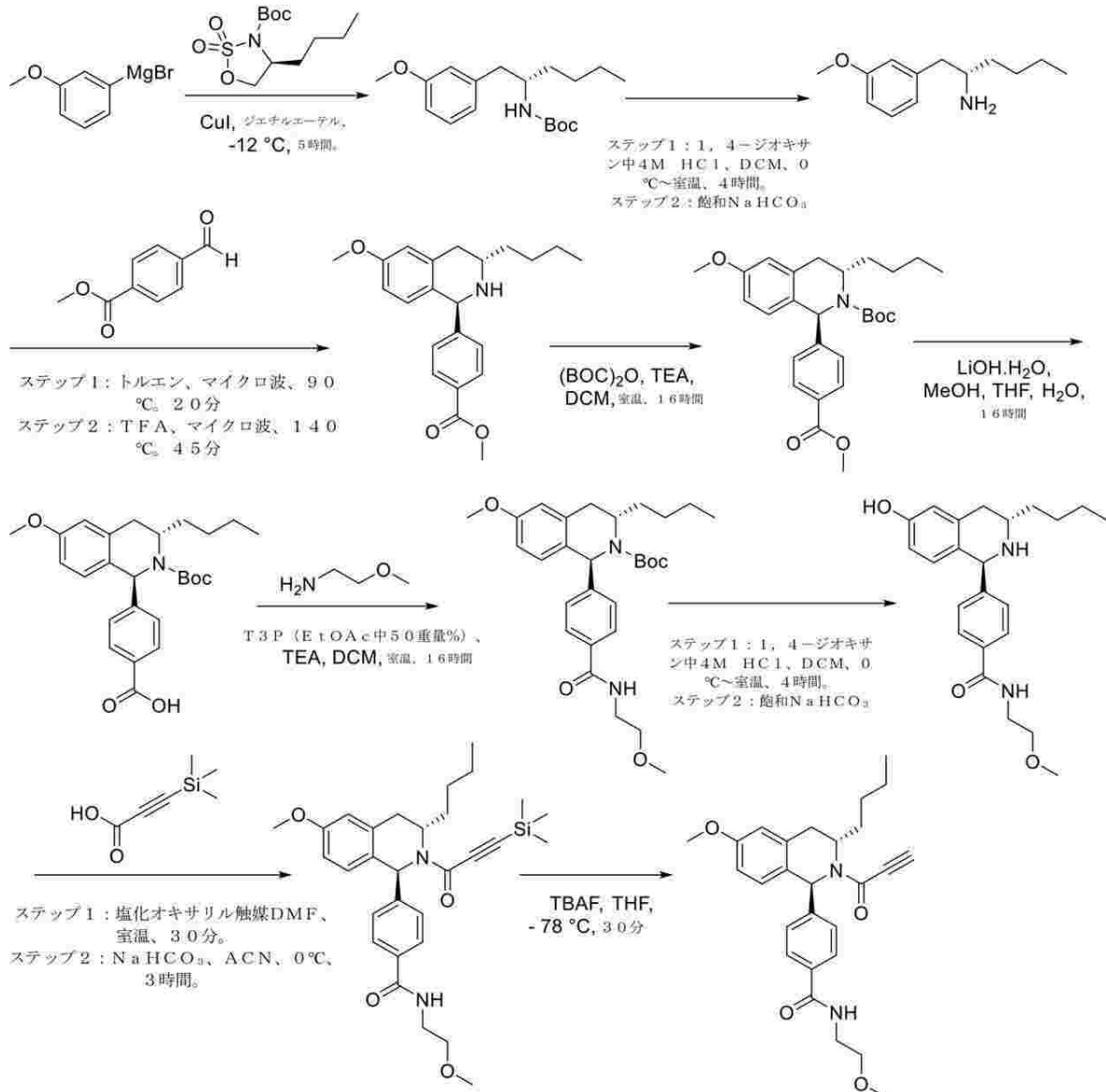
【0285】

DCM（10 mL）中の4－（（3S）－3－ブチル－6－メトキシ－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル）－N－シクロブチルベンズアミド（0.5 g、1.27 mmol、1当量）の溶液に、TEA（0.4 g、3.18 mmol、2.5当量）、続いて2－クロロアセチルクロリド（0.091 mL、1.14 mmol、0.9当量）を添加し、0℃で6時間攪拌した。TLC 30%（ヘキサン中のエチルアセテート）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水（2×50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を分取HPLC精製〔分析条件：カラム：Inertsil ODS 3V（250 mm×4.6 mm×5 μm）、移動相（A）：水中の0.1%アンモニア、移動相（B）：CH₃CN、流量：1.0 mL／分、Bの組成：0／10、12／80、25／90、27／10、30／10〕によって精製して、4－（（1S、3S）－3－ブチル－2－（2－クロロアセチル）－6－メトキシ－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル）－N－シクロブチルベンズアミドを得た。LCMS（ES）m/z：469.0 [M+H]⁺、HPLC純度：99.8%、キラルHPLC純度：99.92%。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ ppm 0.78–0.81 (m, 3 H), 1.22–1.41 (m, 6 H), 1.60–1.69 (m, 2 H), 1.99–2.06 (m, 2 H), 2.18–2.20 (m, 2 H), 2.80–2.84 (m, 2 H), 3.09–3.10 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.31–4.37 (m, 1 H), 4.55 (bs, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 6.77–6.81 (m, 2 H), 7.32–7.34 (m, 2 H), 7.43 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H)。

【0286】

手順9：化合物14の合成

【化70】



ジエチルエーテル (50 mL) 中のヨウ化銅 (0.510 g、2.68 mmol、0.1 当量) の溶液に、(3-メトキシフェニル) 臭化マグネシウム (THF 中 1 M) (53 mL、53.76 mmol、2 当量) を -12℃ で 10 分間かけて滴下した。反応混合物を -12℃ で 30 分間攪拌した。この後、ジエチルエーテル (15 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-4-ブチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (7.5 g、26.88 mmol、1 当量) の溶液を、-12℃ で反応塊に滴下した。得られた混合物を -12℃ で 4 時間攪拌した。最後に、反応物を -12℃ で 10% クエン酸水溶液 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを *n*-ヘキサン中の 15% 酢酸エチルを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (S)-((1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバメート)を得た。LC-MS (*m/z*): 252.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.86–0.87 (m, 3H), 1.23–1.35 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.73 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.29 (b

s, 1H), 6.71–6.76 (m, 3H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H)
アミドNHは観察されなかった。

【0287】

ジクロロメタン (50 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) カルバメート (10 g, 32.57 mmol, 1 当量) の溶液に、1, 4-ジオキサン (20 mL, 64.10 mmol, 2 当量) 中の 4 M HCl を 0°C で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行を TLC によってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製を、氷冷の水 (10 mL) で溶解し、NaHCO₃ の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して (S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン-2-アミンを得た。LC-MS (m/z): 208.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.82–0.90 (m, 3H), 1.23–1.42 (m, 4H), 1.57–1.62 (m, 2H), 2.69–2.91 (m, 2H), 3.25–3.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.69–6.78 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H) (NH₂ プロトンは観測されない)。

10

【0288】

トルエン (4 mL) 中の (S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン-2-アミン (0.7 g, 3.37 mmol, 1 当量) およびメチル 4-ホルミルベンゾエート (0.664 g, 4.05 mmol, 1 当量) の溶液に、90°C で 20 分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、TFA (4 mL) でそのまま環化ステップに進め、140°C で 45 分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、得られた粗製を NaHCO₃ (10 mL) および EtOAc (40 mL) の飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/EtOAc) によって精製して、メチル 4-((1S, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンゾエートを得た。LC-MS (m/z): 208.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.84–0.86 (m, 3H), 1.23–1.24 (m, 6H), 2.55–2.59 (m, 1H), 2.85–2.88 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.29 (s, 3H), 6.67–6.69 (m, 2H), 6.70–6.80 (m, 1H), 7.21–7.26 (s, 2H), 7.94–8.0 (m, 2H)。

20

30

【0289】

DCM (10 mL) 中の化合物メチル 4-((1S, 3S) - 6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンゾエート (0.35 g, 1.12 mmol, 1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.45 g, 4.49 mmol, 4 当量) および *tert*-ブチルジカルボネート (0.715 g, 2.24 mmol, 2 当量) を室温で添加し、混合物を 16 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物 *tert*-ブチル (1S, 3S) - 6-メトキシ-1-((4-(メトキシカルボニル) フェニル) - 3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) - カルボキシレート) とした。LC-MS (m/z): 356.0 [M-tBu+H]⁺。

40

【0290】

THF:MeOH:H₂O (9 mL:1 mL) の混合物中の化合物 *tert*-ブチル (1S, 3S) - 6-メトキシ-1-((4-(メトキシカルボニル) フェニル) - 3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) - カルボキシレート) (0.650 g, 1

50

．57mmol、1当量）の溶液に、水酸化リチウム（0.331g、7.89mmol、5当量）を添加し、室温で16時間撹拌した。TLC（ヘキサン中の50%EtOAc）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を5%クエン酸溶液（pH=9）で酸性化した。反応混合物をEtOAc（50mL）で希釈し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物4-（（1S、3S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）-6-メトキシ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）安息香酸を得た。LC-MS（m/z）：396.0 [M+H]⁺。

【0291】

DCM（10mL）中の化合物4-（（1S、3S）-2-（tert-ブトキシカルボニル）-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）安息香酸（0.520g、1.18mmol、1当量）の溶液に、トリエチルアミン（0.6mL、4.73mmol、4当量）および2-メトキシエタン-1-アミン（0.106g、1.42mmol、1.2当量）を0℃で添加し、混合物を15分間撹拌した。上記の反応混合物に、T3P（EtOAc中50重量%）（1.4mL、1.7mmol、1.5当量）を同じ温度で添加して、16時間撹拌した。TLC（ヘキサン中の30%EtOAc）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をEtOAc（50mL）で希釈し、水（2×50mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物tert-ブチル（1S、3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（4-（（2-メトキシエチル）カルバモイル）フェニル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレートを得た。LC-MS（m/z）：497.0 [M-^tBu+H]⁺。

【0292】

ジクロロメタン（50mL）中のtert-ブチル（1S、3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（4-（（2-メトキシエチル）カルバモイル）フェニル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート（0.380g、0.76mmol、1当量）の溶液に、1,4-ジオキサン（10mL、1.52mmol、2当量）中の4M HClを0℃で添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物を、氷冷の水（20mL）で溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc（100mL）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して4-（（1S、3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-N-（2-メトキシエチル）ベンズアミドを得た。LC-MS（m/z）：397.0 [M+H]⁺。

【0293】

3-（トリメチルシリル）プロピオール酸（0.172g、1.20mmol、1当量）、DMF（0.003g、0.048mmol、0.04当量）、および塩化オキサリル（0.114mL、1.33mmol、1.1当量）を添加し、30分間撹拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製3-（トリメチルシリル）プロピオロイルクロリドを得、この粗製をACN（1mL）で希釈し、ACN（5mL）中の4-（（1S、3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-N-（2-メトキシエチル）ベンズアミド（0.320g、0.807mmol、1当量）およびNaHCO₃（0.508g、6.05mmol、7.5当量）の撹拌溶液を含有する反応混合物に0℃で添加し、15分間撹拌した。LCMSおよびTLC（ヘキサン中の70%EtOAc）は、反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物4-（（1S、3S）-3-ブチル-6-メトキシ-2-（3-（トリメチルシリル）プロピオロイル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）-N-（2メトキシエチル）ベンズアミドを得、これをさらに精製することなく、次のステップに進めた。LC-MS（m/z）：521.0 [M+H]⁺。

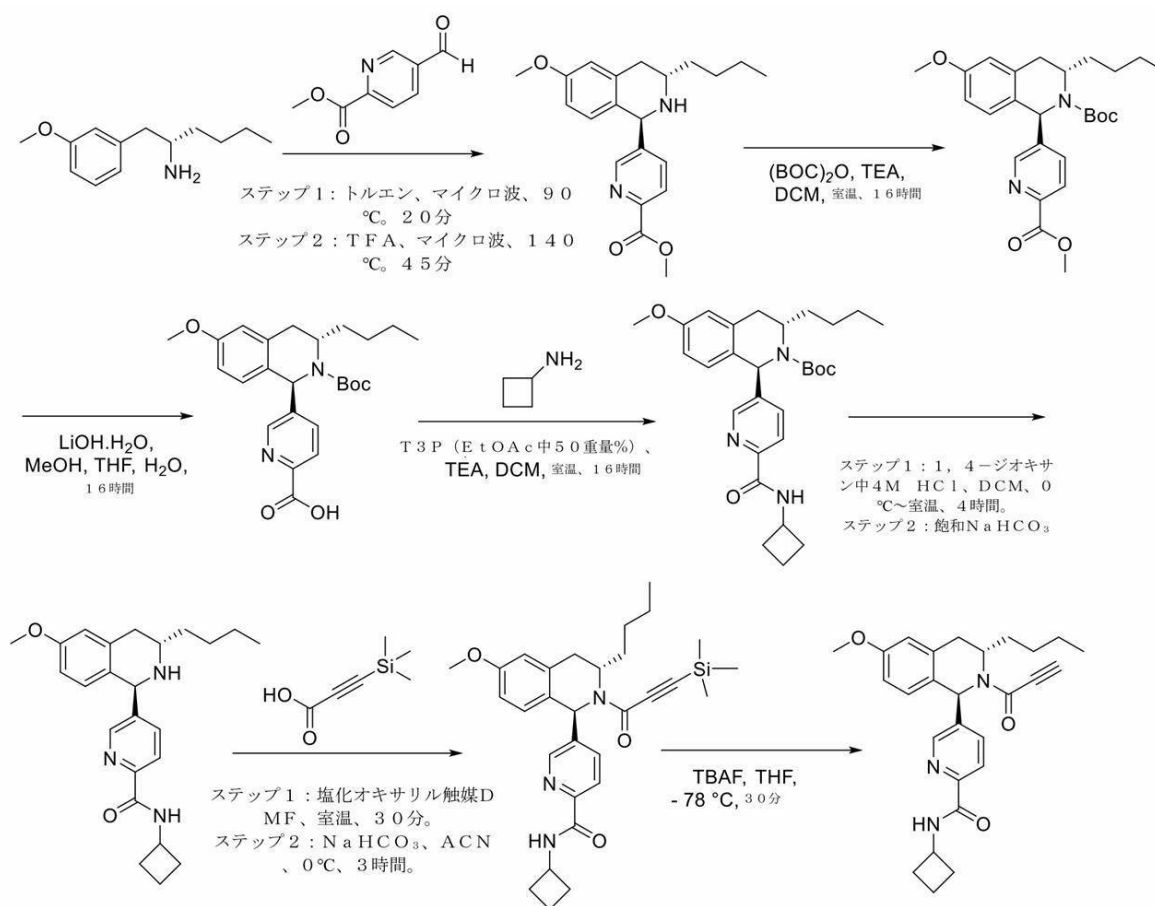
【0294】

THF (10.0 mL) 中の4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (0.360 g、0.69 mmol、1当量) にTBAF (THF中の1M溶液) (0.48 mL、0.48 mmol、2当量) を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、これをヘキサン中の70% EtOAcを溶離液として使用する分取TLCクロマトグラフィーによってさらに精製した組成生物を得るために、4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-ブプロピオイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 449.2 [M+H]⁺、HPLC純度: 98.6%、キラルHPLC純度: 99.98%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.80-0.83 (m, 3H), 0.92-1.24 (m, 5H), 1.50 (bs, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.71-3.72 (m, 2H), 4.16-4.46 (s, 1H), 4.58-4.75 (bs, 1H), 6.07-6.34 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.38-7.58 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 8.13-8.19 (m, 1H)。

【0295】

手順10: 化合物15の合成

【化71】



トルエン (4 mL) 中の (S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (0.890 g、4.29 mmol、1当量) およびメチル5-ホルミルピコリネート (0.850 g、5.15 mmol、1.2当量) の溶液に、90 °Cで20分間マイクロ波

に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、TFA (4 mL) でそのまま環化ステップに進め、140℃で45分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、得られた粗製をNaHCO₃ (10 mL) およびEtOAc (40 mL) の飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/EtOAc) によって精製して、メチル5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピコリネートを得た。LC-MS (m/z): 355.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.83-0.87 (s, 3H), 1.23-1.25 (m, 6H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 6.69-6.71 (m, 2H), 6.67-6.80 (m, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.67 (s, 1H)。

【0296】

DCM (10 mL) 中の化合物メチル5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピコリネート (0.320 g、0.18 mmol、1当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.50 g、3.61 mmol、4当量) およびジ-tert-ブチルジカルボネート (0.394 g、1.80 mmol、2当量) を室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物tert-ブチル(1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートとした。LC-MS (m/z): 455.0 [M-^tBu+H]⁺。

【0297】

THF:MeOH:H₂O (9 mL:1 mL) の混合物中の化合物tert-ブチル(1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (0.450 g、0.99 mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム (0.208 g、4.96 mmol、5当量) を添加し、室温で16時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の50% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を5%クエン酸溶液 (pH=9) で酸性化した。反応混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物5-((1R, 3S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピコリン酸を得た。LC-MS (m/z): 441.0 [M+H]⁺。

【0298】

DCM (10 mL) 中の化合物5-((1R, 3S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピコリン酸 (0.300 g、0.68 mmol、1当量) の溶液に、トリエチルアミン (0.38 mL、2.72 mmol、4当量) およびシクロブタンアミン (0.058 g、0.817 mmol、1.2当量) を0℃で添加し、混合物を15分間攪拌した。上記の反応混合物に、T3P (EtOAc中50重量%) (0.72 mL、0.81 mmol、1.5当量) を同じ温度で添加して、16時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の30% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物tert-ブチル(1R, 3S)-3-ブチル-1-(6-(シクロブチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6

ーメトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレートを得た。LC-MS (m/z) : 494.0 [M-tBu+H]⁺.

【0299】

ジクロロメタン (50 mL) 中のtert-ブチル (1R, 3S) -3-ブチル-1-(6-(シクロブチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート (0.220 g, 0.445 mmol, 1当量) の溶液に、1, 4-ジオキサン (10 mL, 0.89 mmol, 2当量) 中の4M HClを0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物を、氷冷の水 (20 mL) で溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルピコリンアミドを得た。LC-MS (m/z) : 394.0 [M+H]⁺.

【0300】

3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (0.084 g, 0.59 mmol, 1当量)、DMF (0.003 g, 0.048 mmol, 0.04当量)、および塩化オキサリル (0.055 mL, 0.64 mmol, 1.1当量) を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得、これをACN (1 mL) で希釈し、ACN (5 mL) 中の5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルピコリンアミド (0.155 g, 0.394 mmol, 1当量) およびNaHCO₃ (0.248 g, 2.95 mmol, 7.5当量) の攪拌溶液を含有する反応混合物に0℃で添加し、15分間攪拌した。LCMSおよびTLC (ヘキサン中の70% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルピコリンアミドを得、これをさらに精製することなく、次のステップに進めた。LC-MS (m/z) : 518.0 [M+H]⁺.

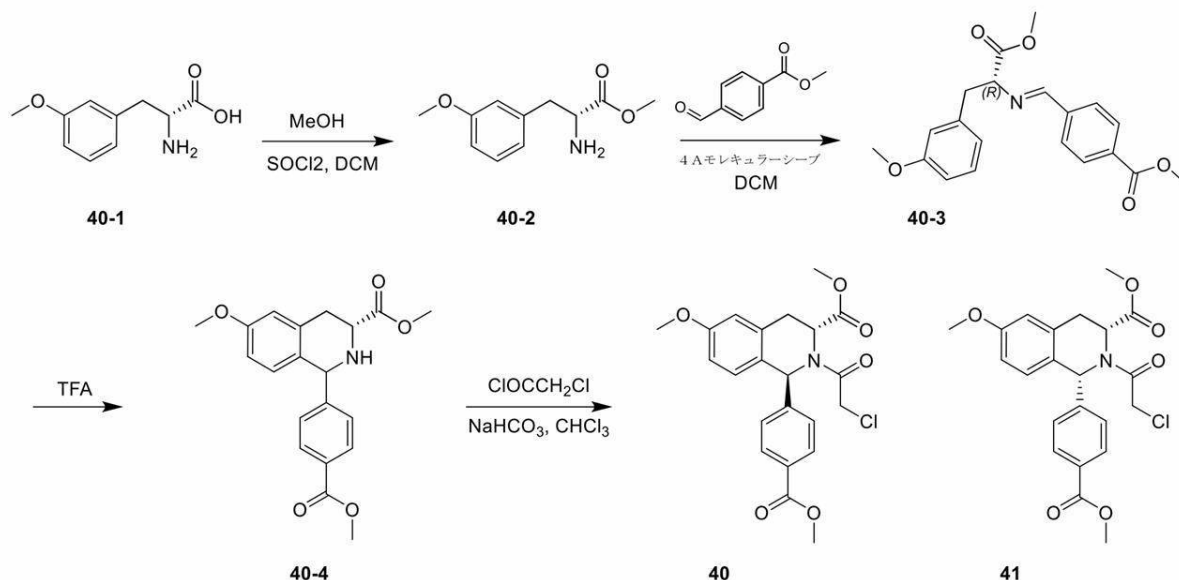
【0301】

THF (10.0 mL) 中の5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルピコリンアミド (0.210 g, 0.405 mmol, 1当量) にTBAF (THF中の1M溶液) (0.81 mL, 0.81 mmol, 2当量) を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、これをヘキサン中の70% EtOAcを溶離液として使用する分取TLCクロマトグラフィーによってさらに精製した組成生物を得るために、5-((1R, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルピコリンアミドを得た。LC-MS (m/z) : 446.2 [M+H]⁺、HPLC純度: 99.45%、キラルHPLC純度: 99.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.79-0.83 (m, 3H), 1.20-1.24 (m, 5H), 1.46 (bs, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.77 (bs, 1H), 6.15 (s, 0.7H), 6.47 (s, 0.39H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.78-7.88 (m, 3H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.68-8.70 (m, 1H)。

【0302】

手順11：化合物40および41の合成

【化72】



10

20

MeOH (8 mL) 中の 40-1 (200 mg、1.02 mmol、1 当量) の溶液に、DCM (1 mL) 中の SOCl₂ (609.43 mg、5.12 mmol、371.60 μL、5 当量) を 40℃ で添加した。次いで、混合物を 40℃ で 3 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (水でクエンチ、PE/MeOH = 20/1 で溶出する) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、40-2 を得た。

【0303】

DCM (15 mL) 中の 40-2 (80 mg、382.33 μmol、1 当量)、4 AMS (700 mg、382.33 μmol、1 当量)、およびメチル 4-ホルミルベンゾエート (62.76 mg、382.33 μmol、1 当量) の溶液に、20℃ で 0.5 時間攪拌しながら黄色の溶液を得た。TLC (PE/EA = 3/1 で溶出する) は、反応が完了したことを示した。反応溶液を DCM (10 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、40-3 を得た。

30

【0304】

TFA (4.81 g、42.21 mmol、3.13 mL、100 当量) 中の 40-3 (150 mg、422.08 μmol、1 当量) の溶液に、80℃ で 16 時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (水でクエンチ、PE/EA = 3/1 で溶出する) は、反応が完了したことを示した。反応溶液を DCM (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ 溶液で pH = 8 まで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、40-4 を得た。

【0305】

DCM (5 mL) 中の 40-4 (150 mg、422.08 μmol、1 当量) および Et₃N (85.42 mg、844.16 μmol、117.50 μL、2 当量) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (71.51 mg、633.12 μmol、50.36 μL、1.5 当量) 0℃ で 1 時間添加して、黄色の溶液を得た。TLC (水でクエンチ、PE/EA = 3/1 で溶出する) は、反応が完了したことを示した。反応物を分取 TLC によって精製して、40 および 41 を得た。

40

【0306】

化合物 40: LC-MS (m/z): 432.0 [M]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.08-3.13 (m, 1H) 3.28 (br s, 1H) 3.59 (s, 4H) 3.77 (s, 4H) 3.85-3.90 (m, 5H) 3.9

50

3-3.99 (m, 1H) 4.07 (brs, 1H) 4.11-4.18 (m, 1H) 5.17 (brs, 1H) 5.28 (brs, 1H) 6.13 (s, 1H) 6.42 (s, 1H) 6.61-6.69 (m, 2H) 6.77-6.86 (m, 2H) 7.28-7.36 (m, 5H) 7.91 (brd, $J=8.28$ Hz, 1H) 7.98 (brd, $J=8.03$ Hz, 2H)。

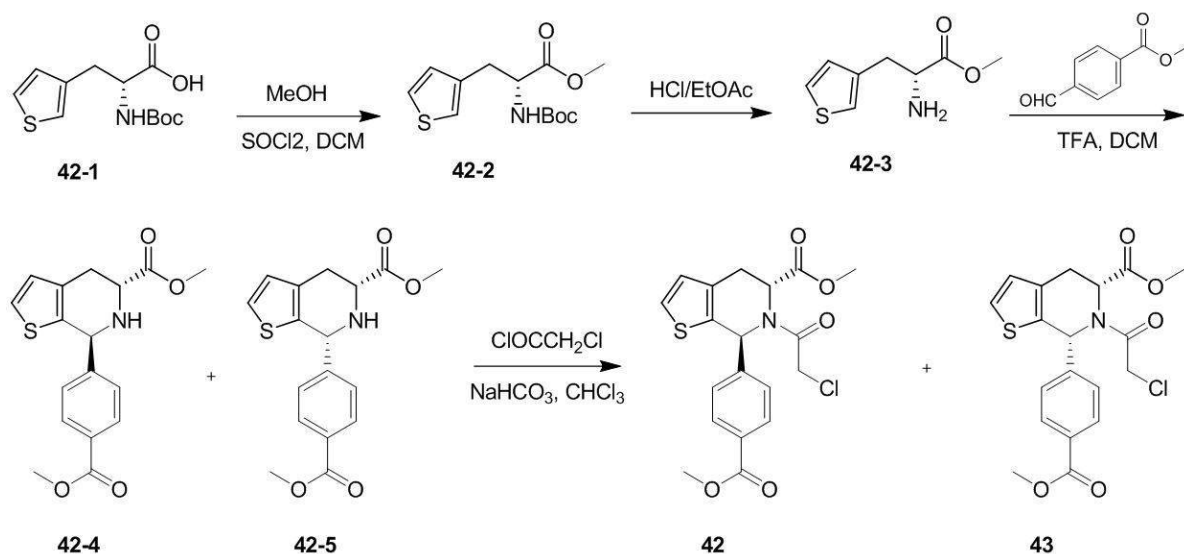
【0307】

化合物41：LC-MS (m/z) : 432.0 $[M]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.59-2.71 (m, 1H) 2.99 (brdd, $J=14.81$, 4.52 Hz, 1H) 3.20 (brs, 1H) 3.33 (brs, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.77-3.80 (m, 1H) 3.83 (s, 4H) 3.89 (s, 4H) 4.07-4.26 (m, 3H) 4.40 (brdd, $J=12.92$, 4.64 Hz, 1H) 4.68-4.77 (m, 1H) 4.73 (brs, 1H) 6.10 (s, 1H) 6.76-6.85 (m, 2H) 6.89 (brd, $J=8.53$ Hz, 1H) 7.00 (brd, $J=7.28$ Hz, 1H) 7.35 (brd, $J=8.28$ Hz, 1H) 7.63 (brd, $J=8.28$ Hz, 2H) 7.89 (brd, $J=7.53$ Hz, 1H) 7.99 (brd, $J=8.28$ Hz, 2H)。

【0308】

手順12：化合物42および43の合成

【化73】



MeOH (4 mL) 中の42-1 (150 mg、552.83 μ mol、1当量) の溶液に、DCM (1 mL) 中のSOCl₂ (65.77 mg、552.83 μ mol、40.10 μ L、1当量) を添加した。混合物を30℃で16時間攪拌して、無色の溶液を得た。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を蒸留して(40℃)、42-3 (HCl塩) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.25 (brs, 5H) 3.44 (brd, $J=4.52$ Hz, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.40 (brs, 1H) 6.97 (brd, $J=4.52$ Hz, 1H) 7.28 (brs, 1H) 7.33 (brs, 1H) 8.61 (brs, 3H)

【0309】

トルエン (3 mL) 中の42-3 (50 mg、269.92 μ mol、1当量) およびメチル4-ホルミルベンゾエート (44.31 mg、269.92 μ mol、1当量) の溶液に、TFA (15.39 mg、134.96 μ mol、9.99 μ L、0.5当量) を20℃で添加した。混合物を80℃で16時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を分取TLCによって精製して、42-4および42-5を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.9

6-3.05 (m, 1H) 3.10-3.18 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.83-3.88 (m, 1H) 3.86 (dd, $J=7.15, 5.65$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 5.44 (s, 1H) 6.85 (d, $J=5.02$ Hz, 1H) 7.19 (d, $J=5.02$ Hz, 1H) 7.40 (d, $J=8.28$ Hz, 2H) 8.00 (d, $J=8.28$ Hz, 2H)。

【0310】

DCM (3mL) 中の42-4 (40mg、120.71 μ mol、1当量) およびTEA (18.32mg、181.06 μ mol、25.20 μ L、1.5当量) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (20.45mg、181.06 μ mol、14.40 μ L、1.5当量) を0℃で添加した。混合物を30℃で1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (水でクエンチ、PE/EA=0/1で溶出する) は、反応が完了したことを示した。反応物を分取TLCによって精製して、42を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.02-3.59 (m, 2H) 3.60-3.70 (m, 3H) 3.88 (brd, $J=5.52$ Hz, 3H) 4.06 (brd, $J=13.30$ Hz, 1H) 5.03-5.27 (m, 1H) 6.27 (brs, 1H) 6.77 (d, $J=5.02$ Hz, 1H) 7.09-7.20 (m, 1H) 7.32-7.52 (m, 2H) 7.88-8.10 (m, 2H)。LC-MS (m/z): 407.9 [M]⁺。

10

【0311】

DCM (3mL) 中の42-5 (60.00mg、181.06 μ mol、1当量) およびTEA (27.48mg、271.59 μ mol、37.80 μ L、1.5当量) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (30.67mg、271.59 μ mol、21.60 μ L、1.5当量) を0℃で添加した。混合物を30℃で1時間攪拌して、黄色の溶液を得た。TLC (水でクエンチ、PE/EA=3/1で溶出する) は、反応が完了したことを示した。混合物を分取TLCによって再精製して、43を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.01 (s, 1H) 2.99-3.17 (m, 5H) 3.56 (brd, $J=16.06$ Hz, 1H) 3.89 (s, 4H) 4.18 (d, $J=12.30$ Hz, 1H) 4.30 (brs, 1H) 4.87 (brs, 1H) 6.88-7.05 (m, 2H) 7.28 (brs, 1H) 7.39 (brs, 2H) 7.94 (brs, 2H)。LC-MS (m/z): 407.9 [M]⁺。

20

30

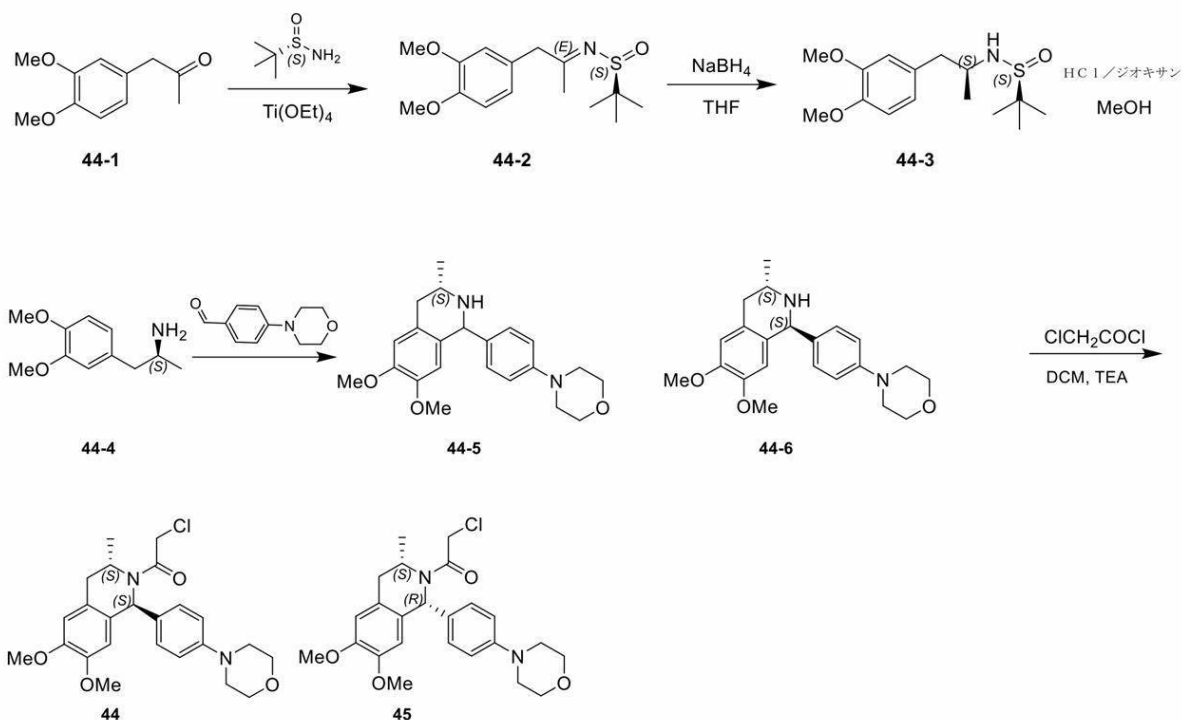
【0312】

手順13: 化合物44および45の合成

40

50

【化 7 4】



THF (120 mL) 中の 2-メチルプロパン-2-スルホンアミド (6.24 g、51.49 mmol、2 当量) のこの溶液に、THF (100 mL) 中の $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (58.72 g、257.43 mmol、53.38 mL、10 当量)、44-1 (5 g、25.74 mmol、1 当量) を添加した。褐色の溶液を 75℃ に加熱し、TLC でモニターした。5 時間後、反応物を 25℃ に冷却して、粗製 44-2 を得た。次いで、反応物を -20℃ に冷却し、 NaBH_4 (973.93 mg、25.74 mmol、1 当量) を添加し、反応物を -20℃ で 3 時間攪拌し、次いで、25℃ に温め、12 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。飽和 NaCl (60 mL) 水溶液の当量を添加し、チタン塩を沈殿させた。5 分間攪拌した後、懸濁液をセライトで濾過し、フィルターケーキを EtOAc (100 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル (0% ~ 80%) 中の酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、44-3 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.77–6.62 (m, 3H), 3.80 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.64–3.49 (m, 1H), 3.18 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 2.78–2.59 (m, 2H), 1.14–1.05 (m, 12H)。

【0313】

MeOH (20 mL) 中の 44-3 (2 g、6.68 mmol、1 当量) の混合物に、 HCl /ジオキサン (4 M、20 mL、11.98 当量) を滴下した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌して、茶色の混合物を得た。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を 60 mL HCl (0.1 M) で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。水相を pH = 8 に調整した。水相を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して 44-4 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.78–6.83 (m, 1H), 6.70–6.75 (m, 2H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 3.07–3.21 (m, 1H), 2.78–2.59 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.64 (brs, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0314】

4Aモレキュラーシーブ(3g、2.56mmol、1当量)を、トルエン(20mL)中の44-4(500mg、2.56mmol、1当量)および4-ホルホルノベンズアルデヒド(489.68mg、2.56mmol、1当量)の溶液に添加し、混合物を120℃で4時間撹拌した。LCMSは、出発物質が完全には消費されなかったことを示した。反応混合物を120℃でさらに4時間撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、フィルターを真空で濃縮した。残渣をTFA(32.58g、285.73mmol、21.16mL、111.58当量)に溶解し、溶液を120℃で20時間加熱した。LC-MSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を2N NaOH水溶液によってpH=9に調整し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン：メタノール=100：1~100：5)で精製して、N136-6および44-5を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.25(d, J=6.4Hz, 3H), 2.58-2.80(m, 2H), 3.12-3.22(m, 5H), 3.57-3.64(m, 3H), 3.84-3.91(m, 7H), 5.01(s, 1H), 6.18-6.25(m, 1H), 6.57-6.66(m, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.23(d, J=8.8Hz, 2H)。

10

【0315】

DCM(6mL)中の44-6(122mg、331.10μmol、1当量)およびTEA(335.04mg、3.31mmol、460.85μL、10当量)の混合物に、2-クロロアセチルクロリド(112.19mg、993.30μmol、79.00μL、3当量)を0℃で添加した。混合物を0℃で30分間撹拌して、茶色の混合物を得た。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLCによって精製し、次いで、凍結乾燥によって乾燥させて、44および45を得た。

20

【0316】

化合物44：LC-MS(m/z)：445.0[M+H]⁺。

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 0.99(brs, 3H), 2.41(brd, J=14.8Hz, 1H), 2.80-3.28(m, 5H), 3.60-4.57(m, 12H), 4.83(brs, 1H), 5.74(brs, 1H), 6.57(s, 1H), 6.65-6.90(m, 3H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H)

30

【0317】

化合物45：LC-MS(m/z)：445.0[M+H]⁺。

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 0.99(brs, 3H), 2.41(brd, J=14.8Hz, 1H), 2.80-3.28(m, 5H), 3.60-4.57(m, 12H), 4.83(brs, 1H), 5.74(brs, 1H), 6.57(s, 1H), 6.65-6.90(m, 3H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H)

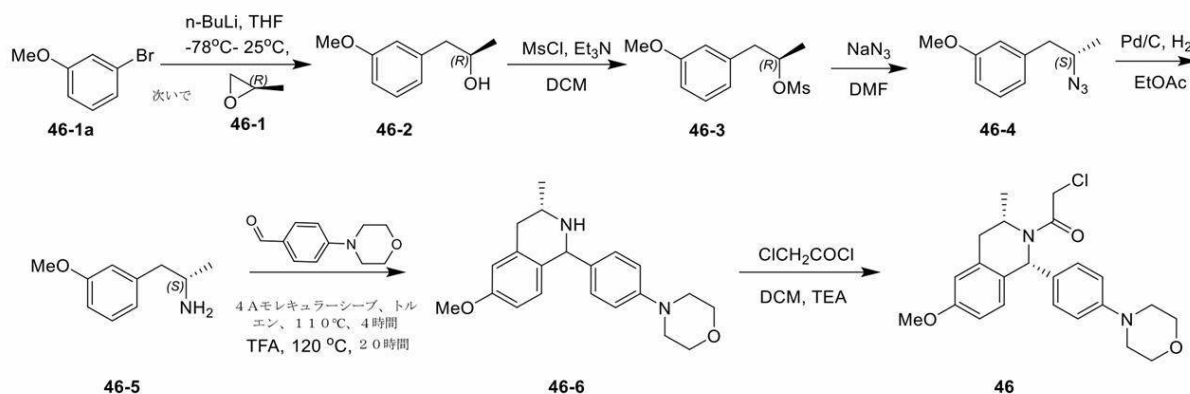
40

【0318】

手順14：化合物46の合成

50

【化 7 5】



THF (150 mL) 中の 46-1a (5 g、26.73 mmol、3.38 mL、1 当量) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、16.04 mL、1.5 当量) を -78°C で滴下した。30 分間攪拌した後、46-1 (1.71 g、29.41 mmol、2.06 mL、1.1 当量) を一度に添加した。混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、次いで、 25°C に温め、12 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) 水溶液を添加することによってクエンチした。水層を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル (0% ~ 30%) 中の酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、46-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79–6.59 (m, 3H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74–2.53 (m, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.19–1.14 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0319】

DCM (20 mL) 中の 46-2 (1 g、6.02 mmol、1 当量) および Et_3N (1.83 g、18.05 mmol、2.51 mL、3 当量) の溶液に、 MsCl (1.03 g、9.02 mmol、698.48 μL 、1.5 当量) を 0°C で添加した。反応物を 25°C で 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) 溶液に注ぎ、混合物を CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して 46-3 を得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22–7.12 (m, 1H), 6.82–6.62 (m, 3H), 4.89–4.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.95–2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0320】

DMF (8 mL) 中の 46-3 (1.5 g、6.14 mmol、1 当量) の溶液に、 NaN_3 (798.30 mg、12.28 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 80°C で 2 時間加熱した。TLC は、反応が完了したことを示した。90 mL の水を添加し、混合物を 120 mL の EtOAc / ヘキサン (1 : 1) 混合物で抽出した。抽出物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて粗製 46-4 を得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。

【0321】

EtOAc (100 mL) 中の 46-4 (1.1 g、5.75 mmol、1 当量) の溶液に、 Pd/C (500 mg、10% 純度) を N_2 で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 で数回パージした。混合物を H_2 (15 psi) 下、 25°C で 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物

を、 CH_2Cl_2 (0%~20%) 中の MeOH で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、46-5 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.20–7.08 (m, 1H), 6.74–6.61 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17–3.03 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 8.0, 13.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0322】

4A MS (600 mg) を、トルエン (4 mL) 中の 46-5 (100 mg、605.21 μmol 、1 当量) および 4-ホルキノベンズアルデヒド (115.73 mg、605.21 μmol 、1 当量) の溶液に添加し、混合物を 120℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを真空で濃縮した。残渣を TFA (5.00 mL) に溶解し溶液を 120℃ で 20 時間加熱した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を 2N NaOH 水溶液によって塩基性化し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して 46-6 を得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.19–7.13 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58–6.47 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 3.80–3.77 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.16–3.11 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 4H), 2.71–2.63 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

【0323】

DCM (5 mL) 中の 46-6 (250.00 mg、738.68 μmol 、1 当量) および Et_3N (224.24 mg、2.22 mmol、308.45 μL 、3 当量) の溶液に、2-クロロアセチルクロリド (166.86 mg、1.48 mmol、117.51 μL 、2 当量) を 0℃ で添加した。反応物を 25℃ で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) 溶液に注ぎ、混合物を CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル (0%~40%) 中の酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、46 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.15 (brd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90–6.79 (m, 4H), 6.31 (brs, 1H), 4.53–4.35 (m, 2H), 4.28–4.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76–3.70 (m, 2H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.76–3.70 (m, 1H), 3.12–3.08 (m, 4H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.49–2.37 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0324】

手順 15：化合物 47 の合成

10

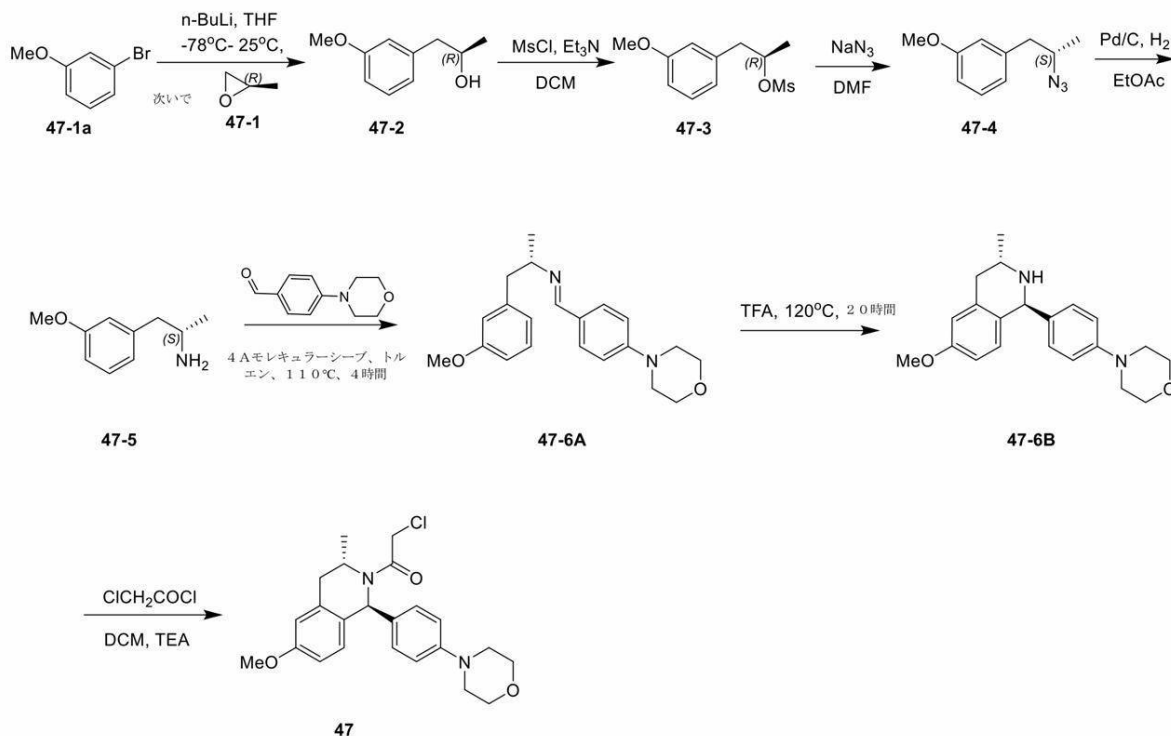
20

30

40

50

【化 7 6】



THF (150 mL) 中の 47-1a (5 g、26.73 mmol、3.38 mL、1 当量) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、16.04 mL、1.5 当量) を -78°C で滴下した。30 分間攪拌した後、47-1 (1.71 g、29.41 mmol、2.06 mL、1.1 当量) を一度に添加した。混合物を -78°C で 1 時間攪拌し、次いで、 25°C に温め、12 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NH_4Cl (50 mL) 水溶液を添加することによってクエンチした。水層を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル (0% ~ 30%) 中の酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) によって精製して、47-2 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79–6.59 (m, 3H), 3.99–3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74–2.53 (m, 2H), 1.63 (br s, 1H), 1.19–1.14 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0325】

DCM (20 mL) 中の 47-2 (1 g、6.02 mmol、1 当量) および Et_3N (1.83 g、18.05 mmol、2.51 mL、3 当量) の溶液に、 MsCl (1.03 g、9.02 mmol、698.48 μL 、1.5 当量) を 0°C で添加した。反応物を 25°C で 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を飽和 NaHCO_3 (50 mL) 溶液に注ぎ、混合物を CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して 47-3 を得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.22–7.12 (m, 1H), 6.82–6.62 (m, 3H), 4.89–4.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.95–2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0326】

DMF (8 mL) 中の 47-3 (1.5 g、6.14 mmol、1 当量) の溶液に、 NaN_3 (798.30 mg、12.28 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 80°C で 2 時間加熱した。TLC は、反応が完了したことを示した。90 mL の水を添加し、混

化合物を120mLのEtOAc／ヘキサン（1：1）混合物で抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて粗製47-4を得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。

【0327】

EtOAc（100mL）中の47-4（1.1g、5.75mmol、1当量）の溶液に、Pd/C（500mg、10%純度）をN₂で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂（15psi）下、25℃で1時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂（0%～20%）中のMeOHで溶出するフラッシュクロマトグラフィー（シリカ）によって精製して、47-5を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ = 7.20–7.08（m, 1H）, 6.74–6.61（m, 3H）, 3.72（s, 3H）, 3.17–3.03（m, 1H）, 2.62（dd, J=5.6, 13.6Hz, 1H）, 2.42（dd, J=8.0, 13.2Hz, 1H）, 1.42（s, 2H）, 1.05（d, J=6.4Hz, 3H）。

10

【0328】

4Aモレキュラーシーブ（3g、3.03mmol、1.00当量）を、トルエン（25mL）中の47-5（500mg、3.03mmol、1当量）および4-ホルキノベンズアルデヒド（578.66mg、3.03mmol、1当量）の溶液に添加し、混合物を120℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空下で少量に濃縮して、粗製のN135-6Aを得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。

20

【0329】

47-6A（1g、2.95mmol、1当量）を、TFA（46.20g、405.19mmol、30.00mL、137.13当量）に溶解し、溶液を120℃で20時間加熱して、褐色の溶液を得た。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。混合物を2N NaOH水溶液によって塩基性化し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂（0%～5%）中のMeOHで溶出するフラッシュクロマトグラフィー（シリカ）によって精製した。粗生成物を分取TLC（DCM／MeOH=10／1、Rf1=0.5、Rf2=0.45）によって精製して、シス生成物を主要生成物として得た。

30

【0330】

微量のトランス生成物を、さらに分取TLC精製（純度95%）によって得、構造を2D NMRによって明確に確認した。

【0331】

DCM（2mL）中の47-6B（10mg、29.55μmol、1当量）およびEt₃N（8.97mg、88.64μmol、12.34μL、3当量）の溶液に、2-クロロアセチルクロリド（6.67mg、59.09μmol、4.70μL、2当量）を0℃で添加した。混合物を25℃で1時間攪拌して、褐色の溶液を得た。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（PE／EA=2／1、Rf=0.4）によって精製して、47を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ = 7.24（brd, J=8.0Hz, 1H）, 7.02（d, J=8.4Hz, 2H）, 6.78–6.69（m, 3H）, 6.61（s, 1H）, 5.78（brs, 1H）, 4.84（brs, 1H）, 4.04（brd, J=12.4Hz, 1H）, 3.81（brd, J=12.4Hz, 1H）, 3.77–3.73（m, 4H）, 3.72（s, 3H）, 3.06–2.99（m, 4H）, 2.96（brs, 1H）, 2.44（brd, J=16.0Hz, 1H）, 0.97（brd, J=5.6Hz, 3H）。

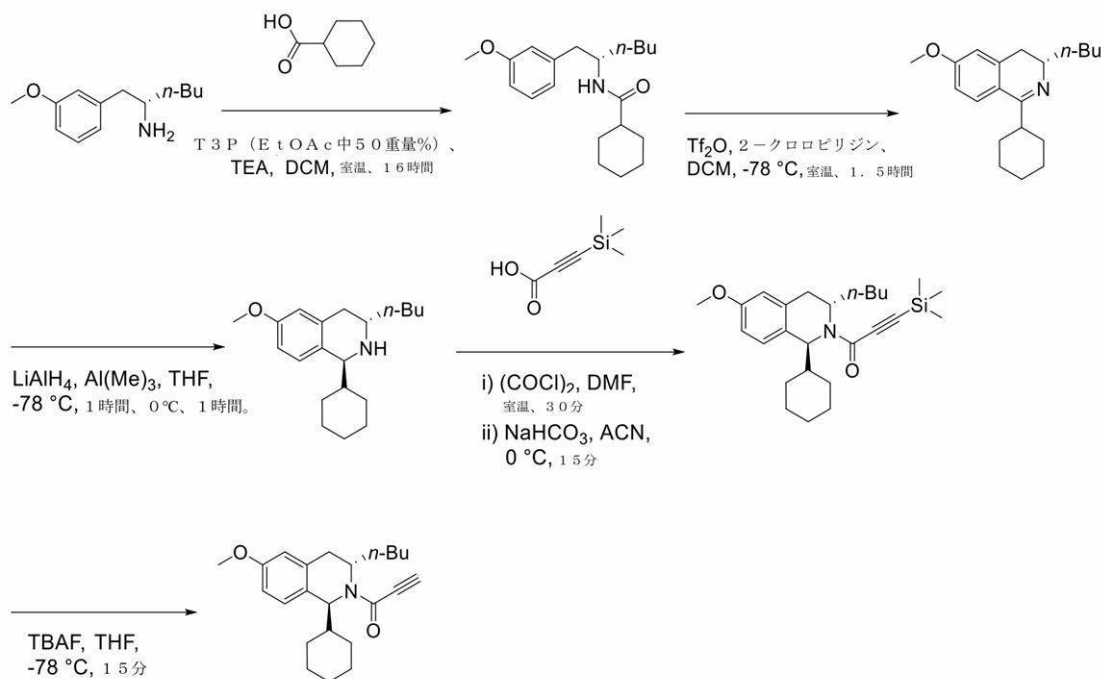
40

【0332】

手順16：化合物39の合成

50

【化 77】



39

(S)-N-(1-(3-methoxyphenyl)hexan-2-yl)cyclohexanecarboxamide: DCM (15 mL) 中のシクロヘキサンカルボン酸 (0.78 g、6.11 mmol、1.15 当量) の溶液に、TEA (2.14 g、21.24 mmol、4 当量) を添加し、5 分間攪拌して、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (2.53 g、7.96 mmol、1.5 当量) を 0°C で添加して、さらに 5 分間攪拌した。(S)-1-(3-methoxyphenyl)hexan-2-amine (1.1 g、5.31 mmol、1 当量) を反応混合物に添加し、反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) によってモニターした。反応混合物を DCM (50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-(1-(3-methoxyphenyl)hexan-2-yl)cyclohexanecarboxamide を得た。LC-MS (m/z) = 318.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【0333】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.84–0.92 (m, 3H), 1.16–1.38 (m, 9H), 1.49–1.51 (m, 1H), 1.65–1.80 (m, 6H), 1.92–2.03 (m, 1H), 2.70–2.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.12–4.17 (m, 1H), 5.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70–6.75 (m, 3H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H).

【0334】

(S)-3-butyl-1-cyclohexyl-6-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline: トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.45 mL、8.64 mmol、2.0 当量) を、1 分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン (13 mL) 中の (S)-N-(1-(3-methoxyphenyl)hexan-2-yl)cyclohexanecarboxamide (1.37 g、4.32 mmol、1 当量) および 2-chloropyridine (0.81 mL、8.64 mmol、2.0 当量) の攪拌混合物に -78°C で添加した。5 分後、反応混合物を氷水浴に入れ、 0°C に温めた。5 分後、得られた溶液を 23°C に温めた。1 時間後、水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL、1 N) を導入して、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムを中和した。ジクロロメタン (50 mL) を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮

発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をさらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (m/z) = 300.3 $[M+H]^+$.

【0335】

(1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン: 無水THF (20 mL) 中の (S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン (1.37 g, 4.58 mmol, 1当量) の溶液を、THF (22.9 mL, 22.90 mmol, 5.0当量) の1Mリチウムアルミニウム水素化物およびTHF (20 mL) 中のトルエン中のトリメチルアルミニウム2Mの溶液 (11.45 mL, 22.90 mmol, 5当量) の混合物に窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。懸濁液を-78℃で1時間攪拌し、30分かけて0℃に温めた。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、続いてEtOAc (30 mL) で希釈し、得られた沈殿物を濾別した。最後に、濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / n-ヘキサン = 20 / 80) で精製して、(1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを得た (トランスは、nOe実験によって確認された)。単離した純水生成物を、金属スカベンジャーQuadrasil (登録商標) APで処理した (化合物をTHF (10 mL) で溶解し、Quadrasil (登録商標) AP (1 g) を添加し、混合物を0.5時間攪拌し、濾過した。これをもう一度繰り返し、濃縮する)。LC-MS (m/z) = 302.3 $[M+H]^+$

【0336】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.90-0.93 (m, 3H), 1.02-1.04 (m, 1H), 1.17 (bs, 3H), 1.25-1.29 (m, 1H), 1.34-1.35 (s, 3H), 1.36-1.42 (m, 3H), 1.66-1.68 (m, 3H), 1.68-1.77 (m, 3H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 3.10 (bs, 1H), 3.58 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.66 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)。

【0337】

1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン: 第1のステップ: -DMF (1.9 mg, 0.026 mmol, 0.04当量) 中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (141 mg, 0.99 mmol, 1.5当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.13 g, 1.05 mmol, 1.6当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0338】

第2のステップ: -アセトニトリル (5.0 mL) 中の (1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.2 g, 0.66 mmol, 1.0当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.42 g, 4.98 mmol, 7.5当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (2.0 mL) 中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドの溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の15%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (30 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (m/z) = 426.7 $[M+H]^+$

【0339】

1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン: THF (5.0 mL) 中の1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン (0.29 g, 0.68 mmol, 1.0 当量) の溶液に、TBAF (THF 中 1 M の溶液) (0.75 mL, 0.75 mmol, 1.1 当量) を -78 °C で添加した。この反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 15 % 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液として n-ヘキサン中の 15 % 酢酸エチルを使用する分取 TLC によって精製して、1-((1S, 3S)-3-ブチル-1-シクロヘキシル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LC-MS (m/z) = 354.6 [M+H]⁺

【0340】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54-0.68 (m, 1H), 0.76-0.77 (m, 3H), 0.82-0.99 (m, 3H), 1.08-1.14 (m, 6H), 1.38-1.66 (m, 7H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.16 (bs, 0.5H), 4.35-4.38 (m, 0.5H), 4.50-4.52 (m, 1H), 4.75-4.78 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J=12.8 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H)。

【0341】

手順 17: 化合物 28 の合成

10

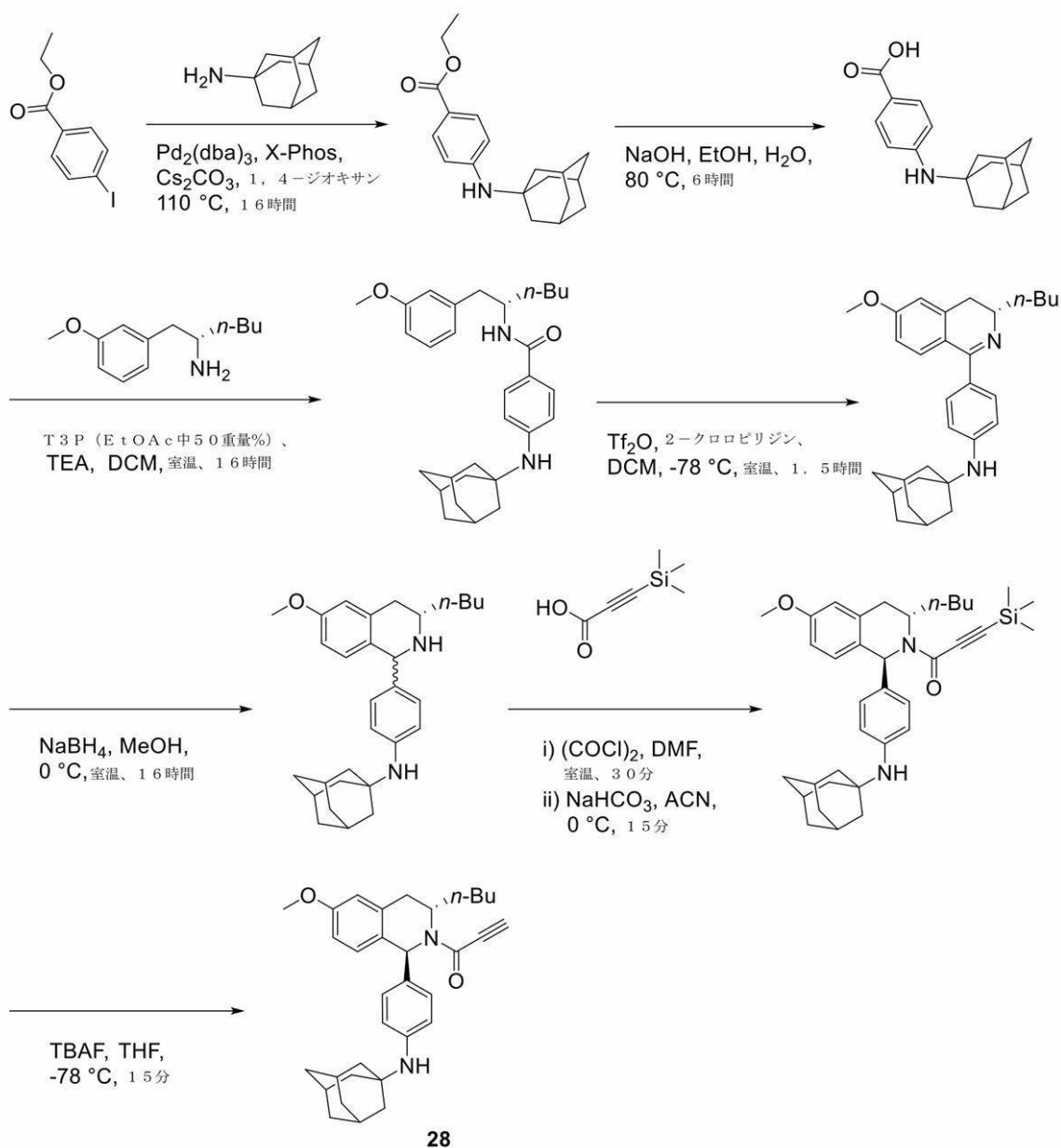
20

30

40

50

【化 7 8】



エチル 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)ベンゾエート: 1, 4-ジオキサン中のエチル 4-ヨードベンゾエート (6.0 g, 21.73 mmol, 1当量) および (3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-アミン (3.93 g, 26.08 mmol, 1.2当量) の攪拌溶液に、XPhos (0.51 g, 1.08 mmol, 0.05当量) および Cs_2CO_3 (14.26 g, 43.26 mmol, 2当量) を室温で添加した。反応混合物をアルゴン下で15分間パージし、次いで、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.516 g, 0.65 mmol, 0.03当量) を反応物に添加し、 110°C で16時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の15%酢酸エチル) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物をセライト床で濾過し、セライト床を酢酸エチル (150 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)ベンゾエートを得た。LC-MS (m/z) = 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0342】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.67–1.74 (m, 6H), 1.97 (s, 6H), 2.14 (s, 3H)

, 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0343】

4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)安息香酸: EtOH (29 mL) および水 (11 mL) 中のエチル 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)ベンゾエート (1.6 g, 5.37 mmol, 1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.43 g, 10.70 mmol, 2 当量) を添加し、80°C で6時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の15%酢酸エチル) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製を5%クエン酸溶液 (pH = 4) で酸性化した。最後に、生成物を水層から EtOAc (75 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)安息香酸を得た。LC-MS (m/z) = 272.0 [M+H]⁺

10

【0344】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61-1.68 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 5.87 (bs, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 12.00 (bs, 1H)。

【0345】

4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-((S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミド: DCM (20 mL) 中の 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)安息香酸 (1.05 g, 3.88 mmol, 1.2 当量) の溶液に、TEA (1.3 g, 12.92 mmol, 4 当量) を添加し、5分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (1.53 g, 4.84 mmol, 1.5 当量) を 0°C で添加し、さらに5分間攪拌した。次いで、(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (0.67 g, 3.23 mmol, 1 当量) を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の30%酢酸エチル) によってモニターした。反応混合物を DCM (50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-((S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z) = 461.0 [M+H]⁺

20

30

【0346】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 (bs, 3H), 1.22 (bs, 4H), 1.45 (bs, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.89 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.07 (bs, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 4H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H)。

40

【0347】

(3R, 5R, 7R)-N-(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン: トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.547 mL, 3.26 mmol, 3.0 当量) を、1分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン (3.6 mL) 中の 4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-((S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミド (0.5 g, 1.08 mmol, 1 当量) および 2-クロロピリジン (0.3 mL, 3.26 mmol, 3.0 当量) の攪拌混合物に -78°C で

50

添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。1時間後、水酸化ナトリウム水溶液(5mL、1N)を導入して、トリフルオロメタンスルホナート塩を中和した。ジクロロメタン(50mL)を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン(7mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物((3R, 5R, 7R)-N-(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン)を得た。LC-MS (m/z) = 443.3 [M+H]⁺

【0348】

(3R, 5R, 7R)-N-(4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン: メタノール(9mL)中の(3R, 5R, 7R)-N-(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン(0.5g, 1.13mmol, 1当量)の溶液を、水素化ホウ素ナトリウム(0.128g, 33.93mmol, 3当量)を0℃で添加した。懸濁液を室温で16時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc(30mL)および水(10mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(3R, 5R, 7R)-N-(4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミンを得た。単離した純水生成物を、金属スカベンジャーQuadrasil(登録商標)APで処理した(化合物をTHF(5mL)で溶解し、Quadrasil(登録商標)AP(50mg)を添加し、混合物を0.5時間攪拌し、濾過した。これをもう一度繰り返し、濃縮する)。LC-MS (m/z) = 445.3 [M+H]⁺

【0349】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84-0.88 (m, 3H), 1.22-1.30 (m, 4H), 1.42-1.43 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 6H), 1.85 (s, 6H), 2.09 (bs, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.13 (s, 1H), 6.66-6.70 (m, 4H), 6.84-6.90 (m, 3H)。

【0350】

1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン: 第1のステップ: -DMF(0.24mg, 0.003mmol, 0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸(11.8mg, 0.083mmol, 1.0当量)の溶液に、塩化オキサリル(11.5mg, 0.091mmol, 1.1当量)を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0351】

第2のステップ: -アセトニトリル(1.0mL)中の(3R, 5R, 7R)-N-(4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン(37mg, 0.083mmol, 1.0当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム(52.5mg, 0.62mmol, 7.5当量)を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル(1.0mL)中の3

10

20

30

40

50

ー (トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドの溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を 0℃で 15 分間攪拌し、反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 70% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊を EtOAc (30 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (m/z) = 569.4 [M + H]⁺

【0352】

1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン: THF (1.5 mL) 中の 1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン (48 mg, 0.084 mmol, 1.0 当量) の溶液に、TBAF (THF 中 1M の溶液) (0.092 mL, 0.092 mmol, 1.1 当量) を -78℃で添加した。この反応混合物を -78℃で 15 分間攪拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 25% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液として n-ヘキサン中の 25% 酢酸エチルを使用する分取 TLC によって精製して、1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LC-MS (m/z) = 497.3 ([M + H]⁺)

【0353】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.80 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H), 1.51 (bs, 1H), 1.61 (s, 5H), 1.79 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.71-2.83 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.72-3.73 (m, 3H), 4.15 (bs, 0.3H), 4.40 (bs, 1H), 4.61 (bs, 0.7H), 5.95 (s, 0.5H), 6.16 (s, 0.5H), 6.59-6.66 (m, 2H), 6.76-6.85 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H)。

【0354】

手順 18: 化合物 55 の合成

10

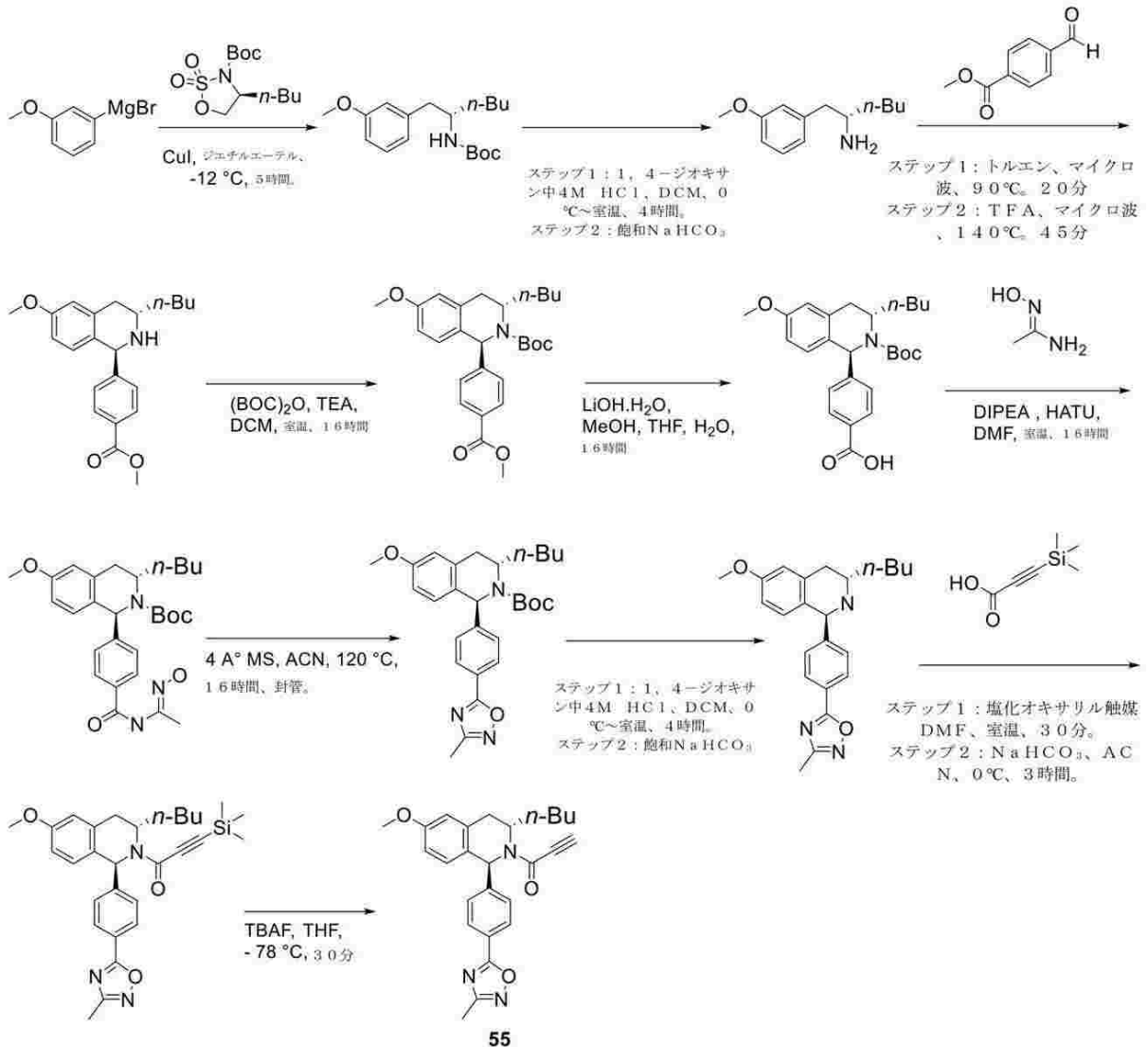
20

30

40

50

【化 7 9】



10

20

30

40

50

【0356】

(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン：ジクロロメタン(50 mL)中のtert-ブチル(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバメート(10 g、32.57 mmol、1当量)の溶液に、1,4-ジオキサン(20 mL、64.10 mmol、2当量)中の4M HClを0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製を、氷冷の水(10 mL)で溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc(100 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミンを得た。LC-MS(m/z): 208.1 [M+H]⁺.

10

【0357】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.82-0.90(m, 3H), 1.23-1.42(m, 4H), 1.57-1.62(m, 2H), 2.69-2.91(m, 2H), 3.25-3.58(m, 1H), 3.80(s, 3H), 6.69-6.78(m, 3H), 7.21(t, J=8.0 Hz, 1H)(NH₂プロトンは観測されなかった)。

【0358】

メチル4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンゾエート：トルエン(4 mL)中の(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン(0.7 g、3.37 mmol、1当量)およびメチル4-ホルミルベンゾエート(0.664 g、4.05 mmol、1当量)の溶液に、90℃で20分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、TFA(4 mL)でそのまま環化ステップに進め、140℃で45分間マイクロ波に照射した。この後、揮発性部分を減圧下で濃縮して、得られた粗製をNaHCO₃(10 mL)およびEtOAc(40 mL)の飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/EtOAc)によって精製して、メチル4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンゾエートを得た。LC-MS(m/z): 208.1 [M+H]⁺.

20

30

【0359】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.84-0.86(m, 3H), 1.23-1.24(m, 6H), 2.55-2.59(m, 1H), 2.85-2.88(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.29(s, 3H), 6.67-6.69(m, 2H), 6.70-6.80(m, 1H), 7.21-7.26(s, 2H), 7.94-8.0(m, 2H)。

【0360】

tert-ブチル-(1S, 3S)-6-メトキシ-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート：DCM(10 mL)中の化合物メチル4-((1S, 3S)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンゾエート(0.35 g、1.12 mmol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン(0.45 g、4.49 mmol、4当量)およびジ-tert-ブチルジカルボネート(0.715 g、2.24 mmol、2当量)を室温で添加し、混合物を16時間攪拌した。TLC(ヘキサン中の50% EtOAc)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(2×50 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物tert-ブチル(1S, 3S)-6-メトキシ-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートとした。LC-MS(m/z

40

50

) : 356.0 [M-^tBu+H]⁺.

【0361】

4-((1S, 3S) -2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)安息香酸: THF: MeOH: H₂O (9mL: 1mL)の混合物中の化合物tert-ブチル(1S, 3S)-6-メトキシ-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-3-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.650g, 1.57mmol, 1当量)の溶液に、水酸化リチウム(0.331g, 7.89mmol, 5当量)を添加し、室温で16時間攪拌した。TLC(ヘキサン中の50%EtOAc)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を5%クエン酸溶液(pH=9)で酸性化した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物4-((1S, 3S) -2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メトキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)安息香酸を得た。LC-MS(m/z): 396.0 [M+H]⁺.

【0362】

tert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-((E) -1-(ヒドロキシイミノ)エチル)カルバモイル)フェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート: DMF(10mL)中の4-((1S, 3S) -2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)安息香酸(0.2g, 0.45mmol, 1当量)の溶液に、DIPEA(0.15mL, 0.91mmol, 2当量)およびHATU(0.207g, 5.46mmol, 1.2当量)を室温で添加し、15分間攪拌し、次いで、(E)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(0.043g, 0.591mmol, 1.3当量)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(ヘキサン中の30%EtOAc)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を砕いた氷に注ぎ、次いで、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-((E) -1-(ヒドロキシイミノ)エチル)カルバモイル)フェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートを得た。LC-MS(m/z)=496.0 [M+H]⁺.

【0363】

tert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート: ACN(10mL)中のtert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-1-(4-((E) -1-(ヒドロキシイミノ)エチル)カルバモイル)フェニル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.3g, 0.606mmol, 1当量)の溶液に、4 ÅMS(0.1g)を添加し、反応混合物を120℃で3時間、封管中で攪拌した。反応の進行をTLC(ヘキサン中の50%EtOAc)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を焼結漏斗で濾過し、得られた濾液を減圧濃縮して粗製を得た。それを、溶離液としてヘキサン中の25~30%EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートを得た。LC-MS(m/z)=478.0 [M+H]⁺.

【0364】

5-(4-((1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール: ジクロロメタン(20mL)中ノtert-ブチル(1S, 3S)-3-ブチル-6-

10

20

30

40

50

メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.185 g、0.387 mmol、1当量)の溶液に、1, 4-ジオキサン(10 mL、1.52 mmol、2当量)中の4 M HClを0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製物を、氷冷の水(20 mL)で溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc(100 mL)で抽出した。有機層を分離し、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮して5-(4-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾールを得た。LC-MS (m/z): 378.0 [M+H]⁺.

【0365】

1-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン: 3-(トリメチルシリル)プロピオール酸(0.090 g、0.260 mmol、1当量)、DMF(0.0008 g、0.010 mmol、0.04当量)、および塩化オキサリル(0.05 mL、0.969 mmol、1.1当量)を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得、この粗製をACN(1 mL)で希釈し、ACN(5 mL)中の5-(4-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール(0.160 g、0.424 mmol、1当量)およびNaHCO₃(0.267 g、3.181 mmol、7.5当量)の攪拌溶液を含有する反応混合物に0℃で添加し、15分間攪拌した。LCMSおよびTLC(ヘキサン中の30% EtOAc)は、反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物1-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オンを得、これをさらに精製することなく、次のステップに進めた。LC-MS (m/z): 502.0 [M+H]⁺.

【0366】

1-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン: THF(10.0 mL)中の1-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン(0.100 g、0.199 mmol、1当量)に、TBAF(THF中1 Mの溶液)(0.104 mL、0.399 mmol、2当量)を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(2×10 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、これをヘキサン中の20% EtOAcを溶離液として使用する分取TLCクロマトグラフィーによってさらに精製した組成生物を得るために、1-(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LC-MS (m/z): 430.1 [M+H]⁺.

【0367】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.80-0.81(m, 3H), 0.83-1.49(m, 6H), 2.31(s, 3H), 2.81-2.92(m, 1H), 2.93-3.13(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.35(s, 0.5

10

20

30

40

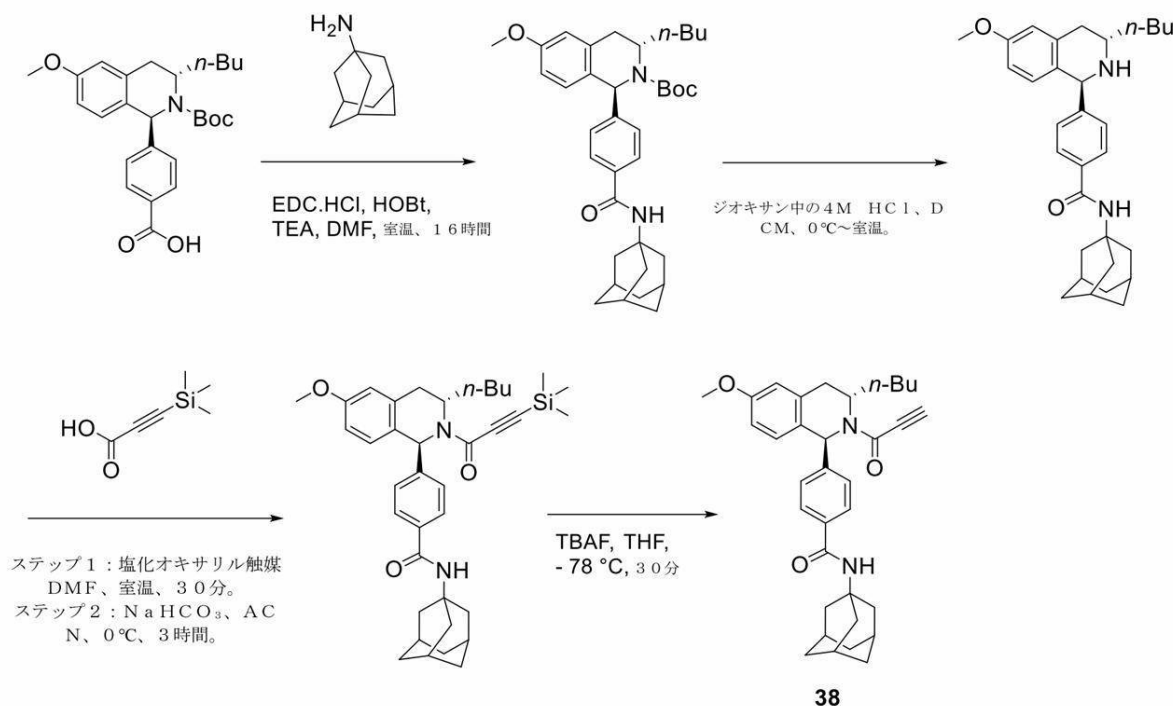
50

H), 4.59 (s, 0.5 H), 4.65–4.77 (bs, 1 H), 6.13 (s, 0.7 H), 6.41 (s, 0.5 H), 6.78–6.86 (m, 2 H), 7.49–7.53 (m, 2 H), 7.68–7.70 (m, 1 H), 7.92–8.00 (m, 2 H)。

【0368】

手順19：化合物38の合成

【化80】



tert-ブチル (1S、3S) - 1 - (4 - (((3R、5R、7R) - アダマンタン - 1 - イル) カルバモイル) フェニル) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレート：DCM (10 mL) 中の4 - ((1S、3S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル) 安息香酸 (0.2 g、0.45 mmol、1 当量) の溶液に、TEA (0.2 mL、1.36 mmol、3 当量)、(3s、5s、7s) - アダマンタン - 1 - アミン (0.068 g、0.45 mmol、1 当量)、およびHOBT (0.092 g、0.682 mmol、1.5 当量) を室温で添加し、15 分間攪拌し、次いでEDC.HCl (0.13 g、0.682 mmol、1.5 当量) を添加し、反応混合物を室温で16 時間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の30% EtOAc) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を水で希釈し、次いで、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル (1S、3S) - 1 - (4 - (((3R、5R、7R) - アダマンタン - 1 - イル) カルバモイル) フェニル) - 3 - ブチル - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボキシレートを得た。LC-MS (m/z) : 517.3 [M+H]⁺。

【0369】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 0.81 (s, 3 H), 0.98–1.40 (m, 15 H), 1.62 (s, 6 H), 2.00 (s, 9 H), 2.75 (s, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.30–4.44 (m, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 7.41 (s, 2 H), 7.59 (s, 2 H)。

【0370】

N-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミド: ジクロロメタン (10 mL) 中のtert-ブチル((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)カルバモイル)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (0.23 g, 0.401 mmol, 1 当量) の溶液に、1, 4-ジオキサン (7 mL) 中の4 M HCl を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行をTLCによってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗製を、氷冷の水 (10 mL) で溶解し、NaHCO₃ の飽和水溶液によって塩基性化した。化合物をEtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し濃縮してN-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 473.7 [M+H]⁺.

【0371】

N-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミド: 3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (0.085 g, 0.59 mmol, 1 当量)、DMF (0.001 mL, 0.023 mmol, 0.04 当量)、および塩化オキサリル (0.061 mL, 0.717 mmol, 1.2 当量) を添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得、これをACN (1 mL) で希釈し、ACN (5 mL) 中のN-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミド (0.19 g, 0.401 mmol, 1 当量) およびNaHCO₃ (0.253 g, 3.01 mmol, 7.5 当量) の攪拌溶液を含有する反応混合物に0℃で添加し、15分間攪拌した。LCMSおよびTLC (ヘキサン中の40% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物N-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得、これをさらに精製することなく、次のステップに進めた。LC-MS (m/z): 597.3 [M+H]⁺.

【0372】

N-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミド: THF (10.0 mL) 中のN-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミド (0.17 g, 0.284 mmol, 1 当量) に、TBAF (THF中1 Mの溶液) (0.081 mL, 0.313 mmol, 1.1 当量) を添加し、15分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) で洗淨した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、これをヘキサン中の20% EtOAcを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した組成生物を得るために、N-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)-4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得た。LC-MS (m/z): 525.8 [M+H]⁺.

【0373】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.81 (t, J=6.0 Hz, 3

10

20

30

40

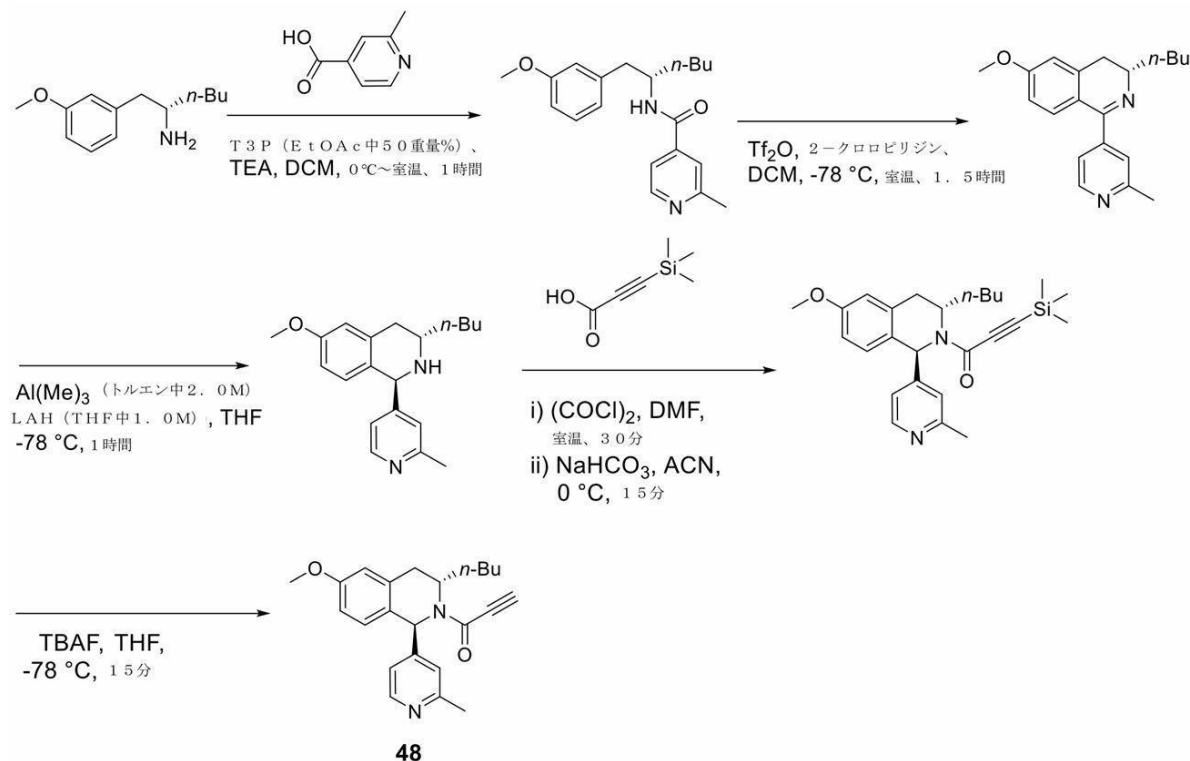
50

H), 1.22 (s, 6H), 1.48–1.61 (m, 7H), 2.00 (s, 8H), 2.85–2.89 (m, 1H), 3.10–3.13 (m, 1H), 3.69 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.59 (bs, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.76–6.84 (m, 2H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H)。

【0374】

手順20：化合物48の合成

【化81】



(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド：DCM (15 mL) 中の2-メチルイソニコチン酸 (0.654 g, 4.77 mmol, 1.1 当量) の溶液に、TEA (2.5 mL, 17.36 mmol, 4 当量) を添加し、15 分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (4.2 mL, 6.51 mmol, 1.5 当量) を 0°C で添加し、さらに 5 分間攪拌した。次いで、(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (0.900 g, 4.34 mmol, 1 当量) を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) によってモニターした。反応混合物を DCM (30 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL) で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液 (12 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドを得た。LCMS (ES) $m/z = 327$. 3 [M+H]⁺

【0375】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87–0.89 (m, 3H), 1.36–1.46 (m, 4H), 1.60–1.69 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.81–2.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.36–4.37 (m, 1H), 5.83 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 6.74–6.78 (m, 3H), 7.21 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.57 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H)。

【0376】

(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン:トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.28 mL、7.65 mmol、2当量)を、1分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン(10 mL)中の(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(1.25 g、3.82 mmol、1当量)および2-クロロピリジン(0.72 mL、7.65 mmol、2当量)の攪拌混合物に-78℃で添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。TLC(DCM中の5% MeOH)は、反応が完了したことを示した。1時間後、水酸化ナトリウム水溶液(12 mL、1 N)を導入して、トリフルオロメタンスルホナート塩を中和した。ジクロロメタン(70 mL)を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリンを得た。LCMS(ES) m/z = 309.4 [M+H]⁺

10

【0377】

(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン:無水THF(4 mL)中の(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン(0.54 g、1.78 mmol、1当量)の溶液を、THF中の1 Mリチウムアルミニウム水素化物(17.8 mL、17.8 mmol、10当量)およびトリメチルアルミニウム(THF中2 M)(4.46 mL、12.85 mmol、5当量)の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。懸濁液を-78℃で1時間攪拌し、1時間かけて0℃に温めた。TLC(DCM中の5% MeOH)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液(8 mL)でクエンチし、続いてEtOAc(30 mL)で希釈し、沈殿物を濾別した。最後に、濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを得た。LCMS(ES) m/z = 311.3 [M+H]⁺

20

30

【0378】

1-((1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン:第1のステップ:-DMF(0.014 mL、0.05 mmol、0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸(206 mg、1.44 mmol、3当量)の溶液に、塩化オキサリル(0.13 mL、1.59 mmol、1.1当量)を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

40

【0379】

第2のステップ:-アセトニトリル(5.0 mL)中の(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.15 g、0.48 mmol、1.0当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム(0.30 g、3.62 mmol、7.5当量)を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル(3.0 mL)中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドの溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の55%酢酸エチル)によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc(15 mL)および水(5 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗

50

生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS (ES) $m/z = 435.3$ $[M+H]^+$

【0380】

1-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン: THF (5.0 mL) 中の1-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン (0.25 g, 0.576 mmol, 1当量) の溶液に、TBAF (THF中1Mの溶液) (0.63 mL, 0.63 mmol, 1.1当量) を-78°Cで添加した。この反応混合物を-78°Cで15分間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の60%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (8 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の55%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、1-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS (ES) $m/z = 363.4$ $[M+H]^+$

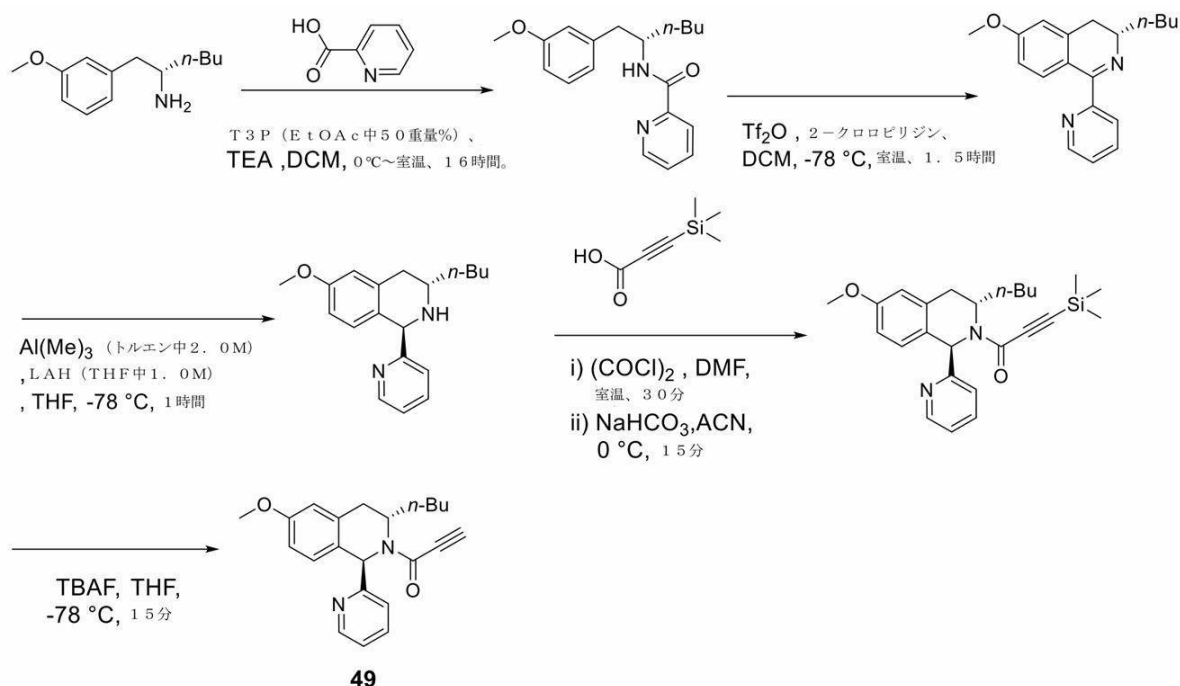
【0381】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 0.80 (d, 3H), 1.24 (s, 4H), 1.50 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.57-4.74 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H)。

【0382】

手順21: 化合物49の合成

【化82】



(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ピコリンアミド: DCM (15 mL) 中のピコリン酸 (0.68 g, 5.54 mmol, 1.15当量) の溶液に、TEA (2.7 mL, 19.29 mmol, 4当量) を添加し、15分間攪拌し、

次いで、T3P (EtOAc中50重量%) (4.6 mL、7.23 mmol、1.5当量) を0℃で添加し、さらに5分間攪拌した。次いで、(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (1.0 g、4.82 mmol、1当量) を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の40%酢酸エチル) によってモニターした。反応混合物をDCM (30 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL) で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液 (12 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ピコリンアミドを得た。LC-MS (m/z) = 313.4 [M+H]⁺

【0383】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.60 (m, 6H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.35-4.36 (m, 1H), 6.73-6.82 (m, 3H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.0 Hz, 1H)。

【0384】

(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン:トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.55 mL、9.28 mmol、2.0当量) を、1分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン (15 mL) 中の(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ピコリンアミド (1.4 g、4.64 mmol、1当量) および2-クロロピリジン (0.87 mL、9.28 mmol、2.0当量) の攪拌混合物に-78℃で添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。TLC (n-ヘキサン中の40%酢酸エチル) は、反応が完了したことを示した。1時間後、水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL、1 N) を導入して、トリフルオロメタンスルホン酸塩を中和した。ジクロロメタン (50 mL) を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリンを得た。LC-MS (m/z) = 295.1 [M+H]⁺

【0385】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.26-1.43 (m, 4H), 1.65-1.88 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.64-8.70 (m, 1H)。

【0386】

(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン:無水THF (4 mL) 中の(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン (0.1 g、0.34 mmol、1当量) の溶液を、THF中の1 Mリチウムアルミニウム水素化物 (3.4 mL、3.40 mmol、10当量) およびトリメチルアルミニウム (トルエン中2 M) (0.85 mL、1.70 mmol、5当量) の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。懸濁液を-78℃で1時間攪拌し、1時間かけて0℃に温めた。TLC (DCM中の5% MeOH) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (4 mL) でクエンチし、続いてEtOAc (15 mL) で希釈し、沈殿物を濾別した。最後に、濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィーによって精製して、(1R, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを得た。LC-MS (m/z) = 311.3 [M+H]⁺

【0387】

1-((1R, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) - 3-(トリメチルシリル) プロプ-2-イン-1-オン：第1のステップ：-DMF (0.0007 mL, 0.009 mmol, 0.04 当量) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオール酸 (0.10 g, 0.709 mmol, 3.0 当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.02 mL, 0.26 mmol, 1.1 当量) を室温で添加し、反応物を30分間撹拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0388】

第2のステップ：-アセトニトリル (3.0 mL) 中の(1S, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.07 g, 0.236 mmol, 1.0 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.149 g, 1.77 mmol, 7.5 当量) を0℃で添加した。5分間撹拌した後、アセトニトリル (2.0 mL) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドの溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で15分間撹拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の60%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (15 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (m/z) = 421.3 [M+H]⁺

【0389】

1-((1R, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) プロプ-2-イン-1-オン：THF (4.0 mL) 中の1-((1R, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) - 3-(トリメチルシリル) プロプ-2-イン-1-オン (0.07 g, 0.166 mmol, 1.0 当量) の溶液に、TBAF (THF中1Mの溶液) (0.183 mL, 0.183 mmol, 1.1 当量) を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で15分間撹拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の50%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (2 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の50%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、1-((1R, 3S) - 3-ブチル-6-メトキシ-1-(ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) プロプ-2-イン-1-オンを得た。LC-MS (m/z) = 349.4 [M+H]⁺

【0390】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.44 (m, 6H), 2.71-2.83 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 3H), 4.56-4.70 (m, 2H), 6.01-6.28 (m, 2H), 6.72-6.79 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.56-7.69 (m, 1H), 8.32-8.42 (m, 1H)。

【0391】

手順22：化合物50の合成

10

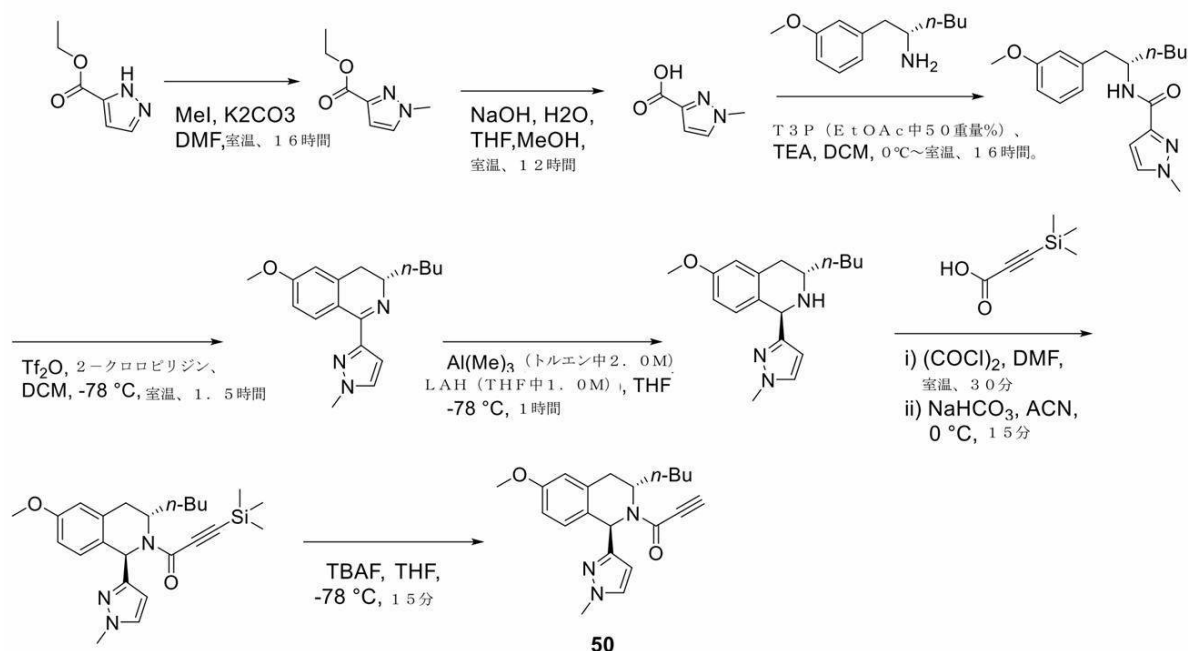
20

30

40

50

【化 8 3】



エチル 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート：DMF (40 mL) 中のエチル 1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (4.0 g、28.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、炭酸カリウム (7.89 g、57.1 mmol、2 当量) およびヨウ化メチル (3.55 mL、57.1 mmol、2 当量) を室温で添加した。反応混合物を 16 時間室温で撹拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を氷冷水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの粗生成物を得た。LCMS (ES) $m/z = 155.1$ $[M+H]^+$

【0392】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.38 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H)。

【0393】

1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸：THF (10 mL) およびメタノール (10 mL) 中のエチル 1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.0 g、13.0 mmol、1 当量) の溶液に、2 M の水酸化ナトリウム溶液 (15 mL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 70% 酢酸エチル) によってモニターした。反応完了後、反応混合物を濃縮して溶媒を除去した。反応混合物を 1 N HCl 溶液 (pH 3) を使用して酸性化し、酢酸エチル (120 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、還元下で濃縮して、粗製の 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を得た。LCMS (m/z) = 127.1 $[M+H]^+$

【0394】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 6.63–6.64 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H)。

【0395】

(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド：DCM (10 mL) 中の (2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (1.6 g、7.72 mmol、1.0 当量) の溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.17 g、9.26 mmol

10

20

30

40

50

、1.2当量)およびトリエチルアミン(4.3 mL、30.9 mmol、4.0当量)を添加した。このプロパンホスホン酸無水物(7.37 mL、11.6 mmol、1.5当量)に0℃で添加した。添加後、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の70%酢酸エチル)によってモニターした。反応完了後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)でクエンチし、DCM(70 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを得た。LCMS(m/z)=316.2[M+H]⁺

【0396】

(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン:トリフルオロメタンスルホン酸無水物(3.19 mL、19.0 mmol、2.0当量)を、10分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン(20 mL)中のN-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(3.0 g、9.51 mmol、1.0当量)および2-クロロピリジン(1.8 mL、19.0 mmol、2.0当量)の撹拌混合物に-78℃で添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の70%酢酸エチル)によってモニターした。15分後、水酸化ナトリウム水溶液(12 mL、1 N)を0℃で反応混合物に添加し、トリフルオロメタンスルホネート塩を中和した。ジクロロメタン(50 mL)を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリンを得た。LCMS(m/z)=298.1[M+H]⁺

【0397】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88(t, J=6.4 Hz, 3H), 1.24-1.44(m, 4H), 1.54-2.03(m, 2H), 2.76-2.88(m, 1H), 3.01-3.20(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.04(s, 4H), 6.85(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.91(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.13(d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0398】

-78℃で(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン:テトラヒドロフラン(8 mL)中のトリメチルアルミニウム(7.82 mL、15.6 mmol、5当量)中の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(31.3 mL、31.3 mmol、10当量)を-78℃で添加し、続いてTHF(3 mL)中の(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン(0.93 g、3.13 mmol、1当量)を添加した。反応物を-78℃で1時間撹拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の70%酢酸エチル)によってモニターした。1時間後、反応が完了した。反応混合物を0℃でブライン溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(15 mL)で希釈した。次いで、それをセライト床で濾過し、酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。有機層を水層から分離し、減圧下で濃縮して粗製を得た。粗製を、溶媒としてDCM中の2~3%MeOHの極性を増加させてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(シスとトランスの混合物)。LCMS(m/z)=300.2[M+H]⁺

【0399】

1-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン：第1のステップ：DMF(0.004mL、0.056mmol、0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸(0.2g、1.41mmol、1当量)の溶液に、塩化オキサリル(0.13mL、1.55mmol、1.1当量)を室温で添加し、反応物を30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0400】

第2のステップ：アセトニトリル(3.0mL)中の(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.42g、1.40mmol、1当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム(0.88g、10.5mmol、7.5当量)を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル(2mL)中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドの溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の60%酢酸エチル)によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc(20mL)および水(5mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS(m/z)=424.3[M+H]⁺。

【0401】

1-[(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロプ-2-イン-1-オン：-THF(8.0mL)中の[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン(0.5g、1.18mmol、1当量)の溶液に、TBAF(THF中1Mの溶液)(1.30mL、1.30mmol、1.1当量)を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で15分間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の50%酢酸エチル)によってモニターした。この後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(2mL)でクエンチし、生成物を酢酸エチル(25mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の50%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、1-[(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS(m/z)=352.4[M+H]⁺。

【0402】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 0.79(t, J=6.0Hz, 3H), 0.94-1.43(m, 6H), 2.71-2.83(m, 1H), 2.93-2.98(m, 0.5H), 3.25-3.26(m, 0.5H), 3.64-3.70(m, 6H), 4.30-4.56(m, 2H), 5.91-6.20(m, 2H), 6.73-6.79(m, 2H), 7.26-7.47(m, 2H)。

【0403】

手順23：化合物76の合成

10

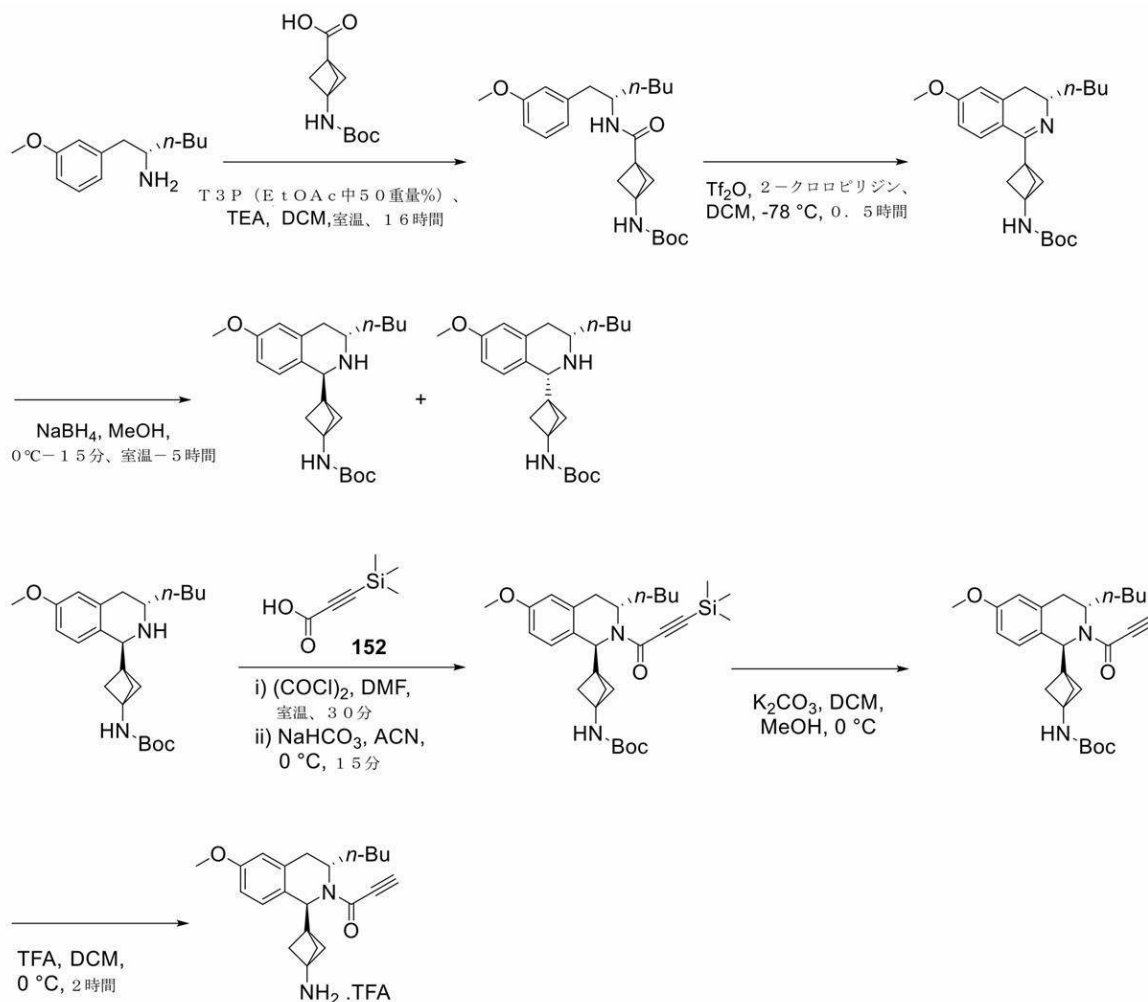
20

30

40

50

【化 8 4】



76

tert-ブチル (S) - (3 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート: DCM (10.0 mL) 中の 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 カルボン酸 (2.19 g, 9.62 mmol, 1.05 当量) の溶液に、TEA (3.71 g, 36.7 mmol, 4 当量) を添加し、5 分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (4.37 g, 13.70 mmol, 1.5 当量) を 0°C で添加し、さらに 30 分間攪拌した。次いで、DCM (5.0 mL) 中の (S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - アミン (1.90 g, 9.16 mmol, 1 当量) の溶液を、反応混合物に 0°C で添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を DCM (75 mL) で希釈し、有機層を分離し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 ($2 \times 15\text{ mL}$)、水 (15 mL)、ブライン溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣をさらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS (ES) $m/z = 417.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0404】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.86 (bs, 3H), 1.25 - 1.28 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.17 (s, 6H), 2.68 - 2.81 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.11 - 4.13 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 5.16 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.67 - 6.76 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)。

10

20

30

40

50

【0405】

tert-ブチル(S)-(3-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート:ジクロロメタン(32 mL)中のtert-ブチル(S)-(3-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバモイル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(3.2 g、7.68 mmol、1当量)および2-クロロピリジン(1.31 g、11.50 mmol、1.5当量)の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.94 mL、11.50 mmol、1.5当量)をシリンジを介して、-78℃でゆっくり滴下した。10分後、水酸化ナトリウム水溶液(10 mL、1 N)を導入して、トリフルオロメタンスルホンート塩を中和した。ジクロロメタン(75 mL)を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた残渣をさらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS(ES)m/z=399.3[M+H]⁺。

10

【0406】

tert-ブチル(3-(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメートおよびtert-ブチル(3-(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート:メタノール(30 mL)中のtert-ブチル(S)-(3-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(3.0 g、7.53 mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.854 mg、22.60 mmol、3当量)を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の50%EtOAc)によってモニターした。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製をEtOAc(100 mL)および水(20 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、n-ヘキサン中の30~70%酢酸エチルで溶出した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(3-(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(1,3-トランス異性体)およびtert-ブチル(3-(1R,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(1,3-シス異性体)を得た。

20

30

【0407】

シス異性体:LCMS(ES)m/z=401.3[M+H]⁺。

【0408】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.92 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.29 (m, 3H), 1.36-1.37 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.93-2.04 (m, 6H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.76 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

40

【0409】

トランス異性体:LCMS(ES)m/z=401.3[M+H]⁺。

【0410】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93-0.94 (m, 3H), 1.25-1.28 (m, 5H), 1.36-1.47 (m, 10H), 1.93-1.

50

9.8 (m, 6H), 2.43–2.50 (m, 1H), 2.69–2.72 (m, 1H), 3.13 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0411】

THF (4 mL) 中のtert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (0.3 g、0.749 mmol、1当量) の溶液に、Quadrasil (登録商標) AP 標識範囲: 1.5~2.0 mmol/g 負荷 (480 mg) (必要な Quadrasil (登録商標) の量で計算 (1.0 当量の場合) = 前のステップで使用した銅触媒の mmol / スカベンジャー負荷の mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。この後、濾紙を通過させることにより固体部分を除去し、濾液を減圧濃縮して、tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメートを得た。LCMS (ES) m/z = 401.3 [M+H]⁺。

【0412】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93–0.94 (m, 3H), 1.25–1.28 (m, 5H), 1.36–1.47 (m, 10H), 1.93–1.98 (m, 6H), 2.43–2.50 (m, 1H), 2.69–2.72 (m, 1H), 3.13 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0413】

tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル) プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート: 第1のステップ: DMF (3.2 mg、0.04 mmol、0.04 当量) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオール酸 (155 mg、1.09 mmol、1.0 当量) の溶液に、塩化オキサリル (152 mg、1.2 mmol、1.1 当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0414】

第2のステップ: アセトニトリル (3.0 mL) 中のtert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (285 mg、0.711 mmol、1.0 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (448 mg、5.34 mmol、7.5 当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (1 mL) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリド (171 mg、1.07 mmol、1.5 当量) の溶液を上記の反応塊に0℃で添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の50%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (40 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (7 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、移動相としてn-ヘキサン中の25% EtOAcを使用することによる分取TLCによって精製して、tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル) プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメートを得た。LCMS (ES) m/z = 525.3 [M+H]⁺。

【0415】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.25–0.28 (m, 9H), 0.80–0.84 (m, 3H), 1.16–1.26 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.73–1.82 (m, 6H), 2.67–2.71 (m, 1H), 2.92–2.96 (m, 1H), 3.02–3.11 (m, 1H), 3.80–3.81 (m, 3H), 4.44 (bs, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.67–6.74 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)。

【0416】

tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート: DCM (16 mL) / MeOH (3.3 mL) 中の tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル) プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (145 mg、0.276 mmol、1 当量) の溶液に、 K_2CO_3 (232 mg、1.66 mmol、6.0 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 3 時間攪拌して、白色の溶液を得た。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 30% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を DCM (50 mL) 水 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメートを得た。得られた残渣をさらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS (ES) $m/z = 397.3$ [M+H] $^+$ + 56。

【0417】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.80–0.82 (m, 3H), 1.18–1.25 (m, 6H), 1.38–1.39 (m, 9H), 1.75–1.84 (m, 6H), 2.68–2.72 (m, 1H), 2.92–3.11 (m, 2H), 3.80–3.81 (m, 3H), 4.45 (bs, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.67–6.73 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)。

【0418】

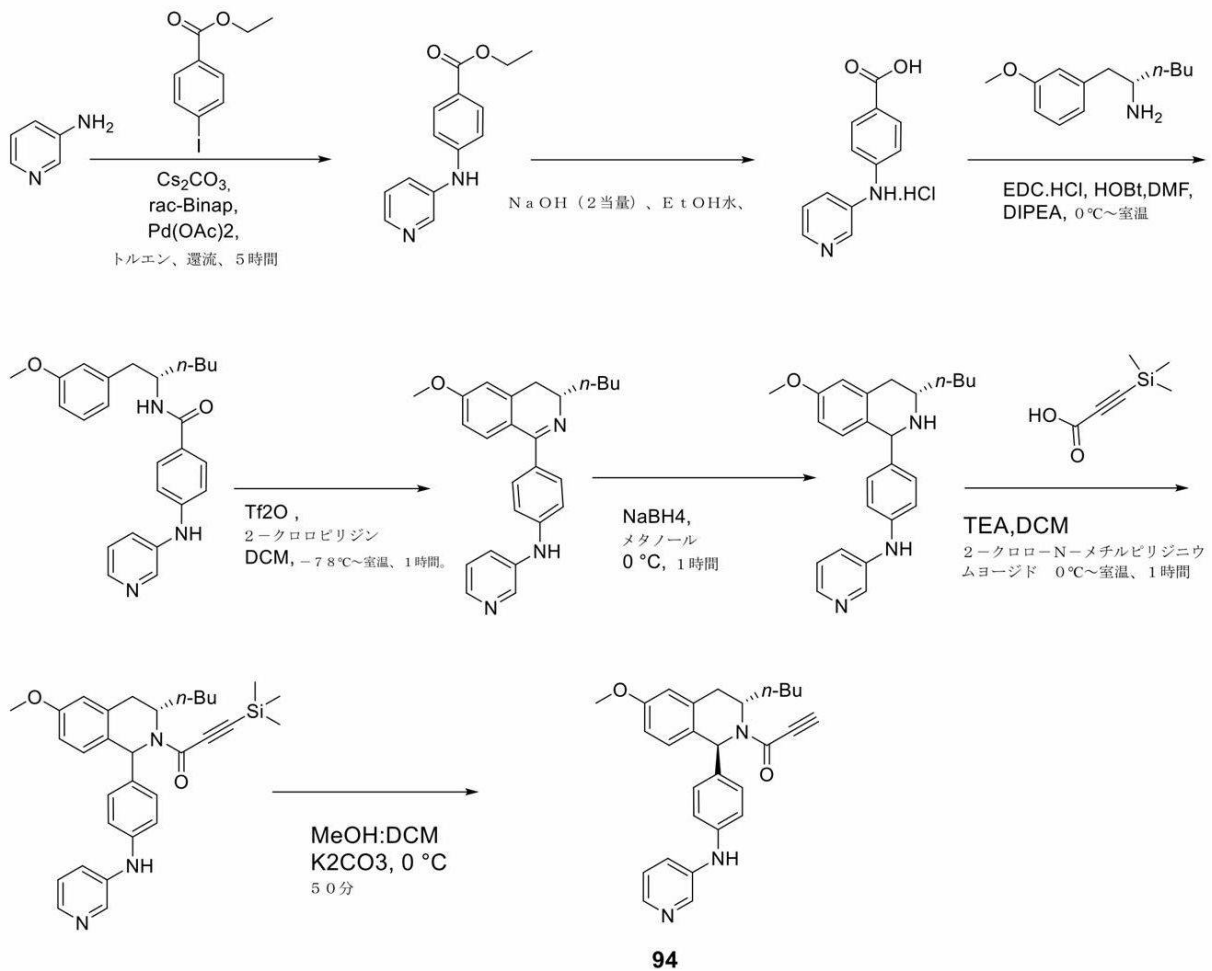
1-((1S, 3S)-1-(3-アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) プロプ-2-イン-1-オン: DCM (10 mL) 中の tert-ブチル (3-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバメート (120 mg、0.265 mmol、1.0 当量) の溶液に、TFA (2.42 g、21.2 mmol、80 当量) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水 (5 mL) に溶解し、続いて凍結乾燥させ、1-((1S, 3S)-1-(3-アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS (ES) $m/z = 353.3$ [M+H] $^+$ +。

【0419】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.77 (bs, 3H), 0.88–0.95 (m, 1H), 1.16–1.17 (m, 4H), 1.34 (bs, 1H), 1.58–1.77 (m, 6H), 2.78–2.89 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.32–4.43 (m, 1H), 4.57–4.62 (m, 1H), 5.19–5.29 (m, 1H), 6.79 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.05–7.14 (m, 1H), 8.37–8.44 (m, 3H)。

【0420】

手順 24 : 化合物 94 の合成
【化 85】



エチル 4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンゾエート：トルエン (100 mL) 中のエチル 4-ヨードベンゾエート (5.0 g、18.1 mmol、1.0 当量) およびピリジン-3-アミン (2.05 g、21.7 mmol、1.2 当量) の溶液に、炭酸セシウム (11.8 g、36.2 mmol、2 当量) および binap (0.226 g、0.362 mmol、0.02 当量) を室温で添加し、反応混合物を窒素で 20 分間パージし、次いで Pd(OAc)₂ (0.081 g、0.362 mmol、0.02 当量) を添加した。次いで、反応混合物を還流条件下で 30 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過し、床を EtOAc (200 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、*n*-ヘキサン中の EtOAc を使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を溶離液としてヘキサン中 40～45% 酢酸エチルで単離して、エチル 4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンゾエートを得た。LCMS (ES) *m/z* = 243.1 [M+H]⁺。

【0421】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15–8.16 (m, 1H), 8.41–8.42 (m, 1H), 8.91 (s, 1H)。

【0422】

4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]安息香酸塩酸塩：エタノール (30 mL) 中のエチル 4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンゾエート (2.5 g、10.3 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、水 (10 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.84 g、2

0.6 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合物を 75 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 70 % 酢酸エチル) によってモニターした。反応完了後、反応混合物を濃縮した。得られた粗製を 1 N HCl (pH 約 2) で酸性化し、減圧下で蒸発させて、粗生成物の塩酸塩を得た。生成物を乾燥させ、塩酸塩として次のステップに使用した。LCMS (ES) m/z = 215.1 [M+H] + 遊離アミン質量。

【0423】

N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンズアミド: DMF (30 mL) 中の 4-(ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸塩酸塩 (3.10 g、12.3 mmol、1.6 当量) の攪拌溶液に、DIPEA (8.1 mL、46.3 mmol、6 当量) を添加し、5 分間攪拌し、次いで、EDC·HCl (2.2 g、11.6 mmol、1.5 当量) 続いて (S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (1.6 g、7.72 mmol、1 当量) を 0 °C で添加した。5 分間攪拌した後、HOBT (1.56 g、11.6 mmol、1.5 当量) を 0 °C で反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この後、反応混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL)、水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM 中の 5 % MeOH を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンズアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 404.4 [M+H] +。

【0424】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.91 (bs, 3H), 1.23 (s, 4H), 1.49 (s, 2H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.11-4.12 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)。

【0425】

N-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}ピリジン-3-アミン: ジクロロメタン (30 mL) 中の N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]-4-[(ピリジン-3-イル)アミノ]ベンズアミド (2.4 g、5.95 mmol、1 当量) および 2-クロロピリジン (1.69 mL、17.8 mmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.0 mL、17.8 mmol、3.0 当量) をシリンジを介して、-78 °C でゆっくり滴下した。5 分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0 °C に温めた。5 分後、得られた溶液を 23 °C に温めた。反応の進行を TLC (DCM 中の 5 % MeOH) によってモニターした。1 時間後、反応物を水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL、1 N) でクエンチして、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム塩を中和した。ジクロロメタン (150 mL) を添加して混合物を希釈し、層を分離した。水層を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、DCM 中の 5 % MeOH を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 N-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}ピリジン-3-アミンを得た。LCMS (ES) m/z = 386.2 [M+H] +。

【0426】

N-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}ピリジン-3-アミン: メタノール (45 mL) 中の

N- {4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} ピリジン-3-アミン (1.9 g, 4.93 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.559 g, 14.8 mmol, 3 当量) を 0℃ で少しずつ添加した。懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗製を EtOAc (300 mL) および水 (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、DCM 中の 5% メタノールを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N- {4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} ピリジン-3-アミンを得た。LCMS (ES) m/z = 388.4 [M+H]⁺。

10

【0427】

1- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1- {4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] -3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イン-1-オン: DCM (12.0 mL) 中の N- {4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} ピリジン-3-アミン (0.400 g, 1.03 mmol, 1.0 当量) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.363 mL, 2.58 mmol, 2.5 当量)、3- (トリメチルシリル) プロピオール酸 (0.176 g, 1.24 mmol, 1.2 当量)、および 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ化物 (0.316 g, 1.24 mmol, 1.2 当量) を室温で添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を DCM (25 mL) で希釈し、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、1- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1- {4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] -3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS (ES) m/z = 512.3 [M+H]⁺。

20

【0428】

1- [(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1- {4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] プロプ-2-イン-1-オン: MeOH: DCM (1: 5) (12 mL) 混合物中の 1- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1- {4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] -3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イン-1-オン (0.640 g, 1.25 mmol, 1.0 当量) の攪拌溶液に 0℃ で、炭酸カリウム (1.04 g, 7.50 mmol, 6.0 当量) を添加した。次いで、反応混合物を 0℃ で 50 分間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM (25.0 mL) で希釈し、水 (10.0 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。単離された混合物を、溶離液としてヘキサン中の 60% 酢酸エチルを 2 回実行することによる分取 TLC によってさらに精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、純粋な生成物を得た。得られた純粋な生成物を、アセトニトリル (1.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合物を 16 時間溶解することによって、凍結乾燥下で保持して、1- [(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1- {4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル] プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS (ES) m/z = 440.5 [M+H]⁺。

30

40

【0429】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.80 (m, 3H), 1.21 (bs, 4H), 1.49 (s, 2H), 2.77-2.87 (m, 1.5H), 3.06-3.10 (m, 0.5H), 3.70-3.72 (m, 3H), 4.3

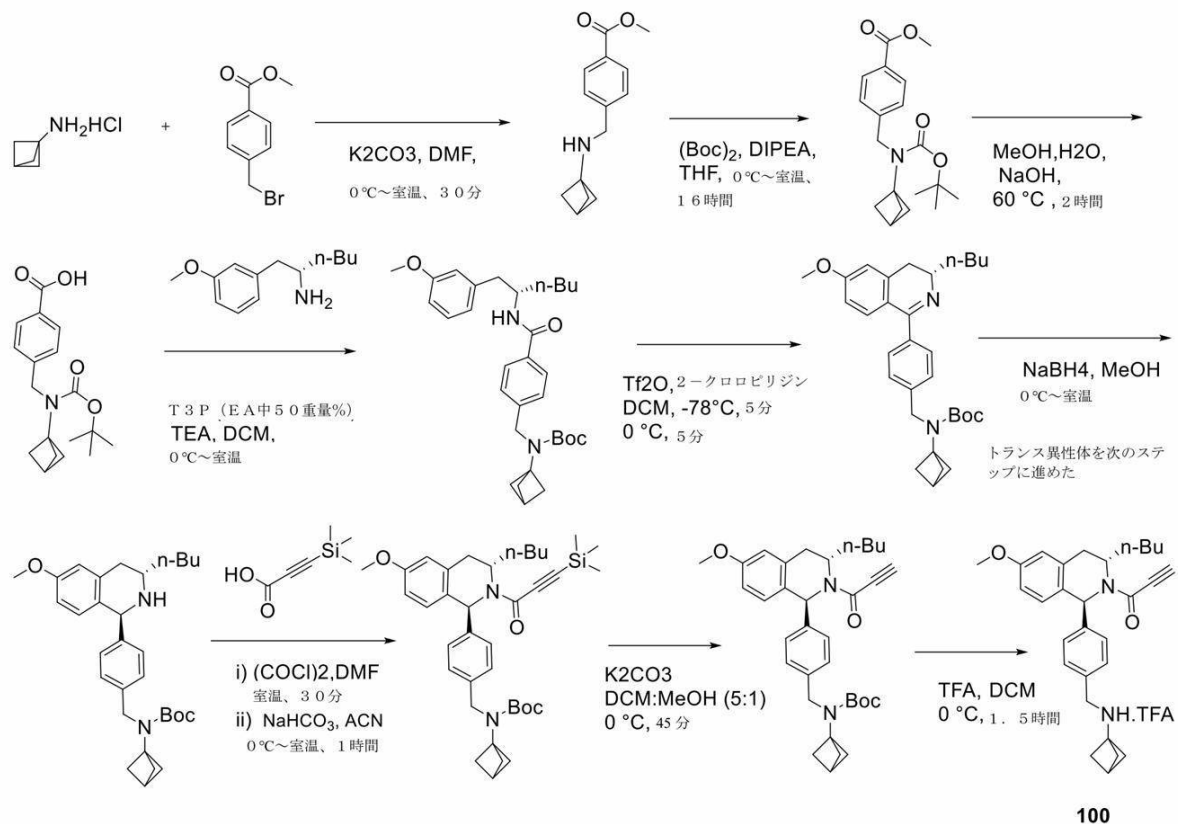
50

1 (s, 0.5H), 4.48 (s, 0.5H), 4.58 (s, 0.5H), 4.66 (s, 0.5H), 6.00 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 6.77–6.83 (m, 2H), 6.92–6.99 (m, 2H), 7.05–7.13 (m, 2H), 7.15–7.17 (m, 1H), 7.35–7.39 (m, 1.5H), 7.52–7.54 (m, 0.5H), 7.94–7.98 (m, 1H), 8.24–8.29 (m, 2H)。

【0430】

手順25：化合物100の合成

【化86】



メチル4-[(1,1,1-トリシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ]メチル]ベンゾエート：DMF (30.0 mL) 中の1,1,1-トリシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミン塩酸塩 (2.1 g、17.6 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に 0°C で、炭酸カリウム (7.3 g、52.7 mmol、3.0 当量) を添加した。5 分間攪拌した後、メチル4-(ブロモメチル)ベンゾエート (3.22 g、14.0 mmol、0.8 当量) を添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×30 mL) に抽出した。合わせた有機層を冷水 (40 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中の15～18%酢酸エチルで単離した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、メチル4-[(1,1,1-トリシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ]メチル]ベンゾエートを得た。LCMS (ES) $m/z = 232.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0431】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 1.64 (s, 6H), 2.28 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.45–7.48 (m, 2H), 7.86–7.88 (m, 2H)。

【0432】

メチル 4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル)tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル)ベンゾエート:THF(30mL)中のメチル 4-[(1,1,1-ペンタン-1-イルアミノ)メチル)ベンゾエート(2.2g、9.51mmol、1当量)の攪拌溶液に0℃で、DIPEA(5mL、28.5mmol、3当量)、続いてboc無水物(6.6mL、28.5mmol、3当量)を添加した。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中の12~16%酢酸エチルで単離した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、メチル 4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ベンゾエートを得た。LCMS(ES)m/z=332.2[M+H]⁺だが、tert-ブチル基なしで276.2が観察された。

【0433】

4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル)tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル)安息香酸:MeOH(20mL)および水(10mL)中のメチル 4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ベンゾエート(2.75g、8.30mmol、1当量)の溶液に、水酸化ナトリウム(0.680g、16.6mmol、2当量)を室温で添加し、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中の5%MeOH)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して反応塊からメタノールを除去し、残りの水層を5%クエン酸(pH約4)で酸性化し、次いで、生成物をEtOAc(100mL)で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)安息香酸を得た。LCMS(ES)m/z=318.1[M+H]⁺だが、tert-ブチル基なしで262.1が観察された。

【0434】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.38(s, 9H), 1.92(s, 6H), 2.33(s, 1H), 4.41(s, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.88(d, J=8.4Hz, 2H), 12.40(bs, 1H)。

【0435】

tert-ブチル N-{(1,1,1-ペンタン-1-イル)-N-[(4-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]カルバモイル]フェニル)メチル]カルバメート:DCM(20mL)中の4-[(1,1,1-ペンタン-1-イル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)安息香酸(1.99g、6.27mmol、1当量)の溶液に、TEA(2.64mL、18.8mmol、3当量)を添加し、5分間攪拌し、次いで、T3P(EtOAc中50重量%)(6mL、9.41mmol、1.5当量)を0℃で添加し、さらに30分間攪拌した。次いで、DCM(10mL)中の(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン(1.3g、6.27mmol、1当量)の溶液を、反応混合物に0℃で添加し、次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行をTLC(ヘキサン中の20%酢酸エチル)によってモニターした。この後、反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(40mL)、水(40mL)、ブライン溶液(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を、n-ヘキサン中の16~18%酢酸エチルで溶出した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(S)-ビスクロ[1,1,1]ペンタン-1-イル(4-[(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバモ

10

20

30

40

50

イル) ベンジル) カルバメートを得た。LCMS (ES) $m/z = 507.3$ [M+H]⁺。

【0436】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 0.81 (s, 3H), 1.25–1.26 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.50 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.33 (s, 1H), 2.75 (bs, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.12 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H), 6.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.20–7.21 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.04 (bs, 1H)。

【0437】

tert-ブチルN- {ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル} -N- ({4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: ジクロロメタン (25 mL) 中の tert-ブチル (S)-ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル (4- ((1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) カルバモイル) ベンジル) カルバメート (2.3 g、4.54 mmol、1 当量) および 2-クロロピリジン (1.30 mL、13.6 mmol、3.0 当量) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.3 mL、13.6 mmol、3 当量) をシリンジを介して、-78℃でゆっくり滴下した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1 N、20 mL) でクエンチして、トリフルオロメタンスルホン酸塩を中和した。ジクロロメタン (150 mL) を添加して混合物を希釈し、層を分離した。水層を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、加圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中の12~15%酢酸エチルで単離した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN- {ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル} -N- ({4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメートを得た。カラム精製では、N- ({4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-アミンも単離した。LCMS (ES) $m/z = 489.3$ [M+H]⁺。

【0438】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87–0.91 (m, 3H), 1.32–1.40 (m, 12 H), 1.56–1.67 (m, 3 H), 1.95 (s, 6 H), 2.30–2.34 (m, 1 H), 2.41–2.48 (m, 2 H), 2.74–2.78 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.45–7.46 (m, 2 H)。

【0439】

tert-ブチルN- {ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル} -N- ({4- [(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: メタノール (10 mL) 中の tert-ブチル (S)-ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル (4- (3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (0.850 g、1.74 mmol、1 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.197 g、5.22 mmol、3 当量) を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の20% EA) によってモニターした。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製を EtOAc (20 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で

10

20

30

40

50

乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、*n*-ヘキサン中の20%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメートを得た。LCMS (ES) *m/z* = 491.3 [M+H]⁺。

【0440】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.75–0.78 (m, 3H), 1.08–1.17 (m, 6H), 1.36 (bs, 9H), 1.90 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.73–2.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.04 (bs, 1H), 6.64–6.69 (m, 2H), 6.75–6.77 (m, 1H), 7.04 (s, 4H)。

【0441】

tert-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-2-[3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート：第1のステップ：DMF (0.001 mL、0.009 mmol、0.04 当量) 中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (35 mg、0.246 mmol、1.0 当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.023 mL、0.271 mmol、1.1 当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0442】

第2のステップ：アセトニトリル (3 mL) 中の*tert*-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート (0.085 g、0.173 mmol、1 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.118 g、1.39 mmol、8.0 当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (2.0 mL) 中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリド (0.031 g、0.191 mmol、1.1 当量) の溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc (10 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS (ES) *m/z* = 615.3 [M+H]⁺だが、*tert*-ブチル基なしで559.3が観察された。

【0443】

tert-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(プロプ-2-イノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート：DCM (5 mL) / MeOH (1 mL) 中の*tert*-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] ベンジル} メチル) カルバメート (85 mg、0.138 mmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (115 mg、0.829 mmol、6 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で45分間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、水 (2 mL) を添加した。有機層をDCM (2×5 mL) で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機層を濾過し、濃縮して粗生成物を得、この生成物を、移動相としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル*N*-{ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-*N*-({4-[(1*S*, 3*S*)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒド

ロイソキノリン-1-イル)ベンジル)カルバメートを得た。LCMS (ES) $m/z = 543.3$ [M+H]⁺だが、boc基なし観察された。

【0444】

N- {ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル} -N- ({4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (プロプ-2-イノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド: DCM (1.0 mL) 中のtert-ブチルN- {ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル} -N- ({4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (プロプ-2-イノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート (0.040 g、0.073 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に0℃で、TFA (0.150 mL) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。水浴温度を30℃に保ちながら、反応混合物を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、水 (1.5 mL) およびアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を16時間添加することによって、凍結乾燥下に置いた。得られた生成物を分析に使用した。LCMS (ES) $m/z = 443.3$ [M+H]⁺ (観察された遊離アミンの質量)。

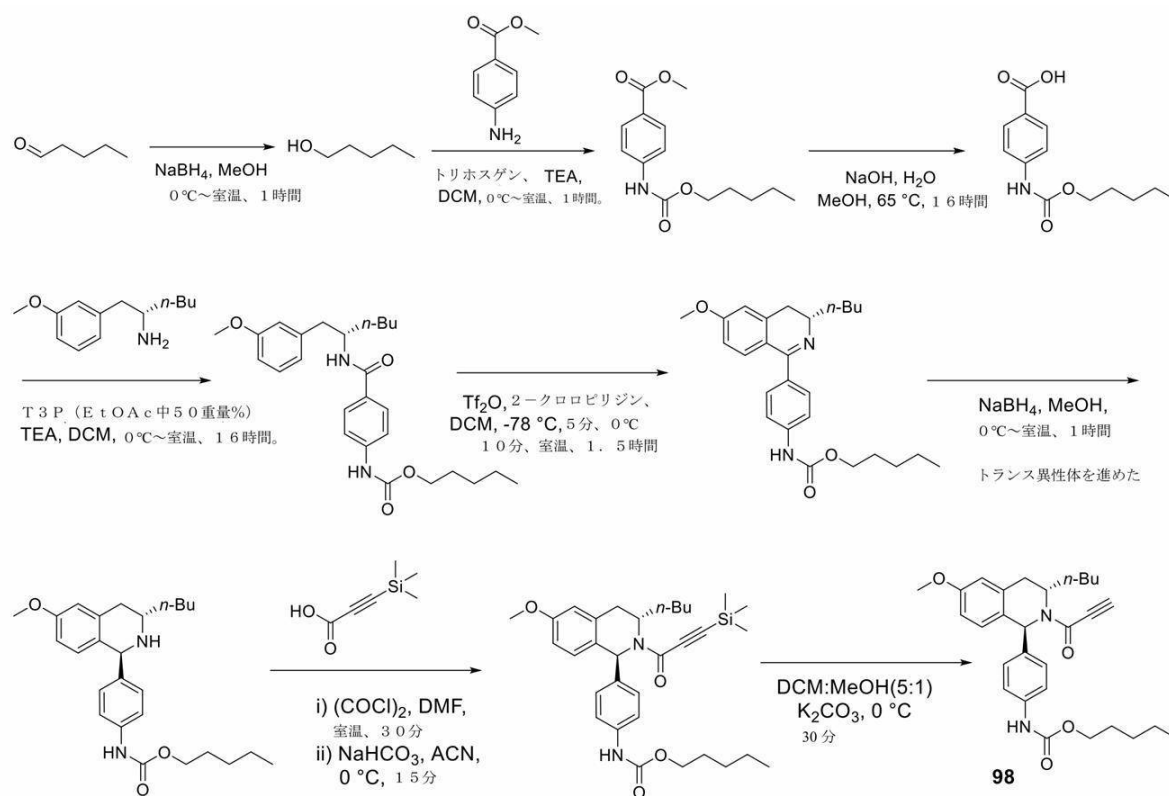
【0445】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.82 (m, 3H), 1.13-1.21 (m, 4H), 1.47 (bs, 2H), 1.97-1.98 (m, 6H), 2.65 (s, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.85-2.89 (m, 0.5H), 3.14-3.15 (m, 0.5H), 3.69-3.70 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.29 (s, 0.5H), 4.60 (s, 1H), 4.74 (s, 0.5H), 6.04 (s, 0.5H), 6.33 (s, 0.5H), 6.75-6.83 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 1.5H), 7.60-7.62 (m, 0.5H), 9.42 (bs, 2H)。

【0446】

手順26: 化合物98の合成

【化87】



ペンタン-1-オール: メタノール (50 mL) 中のペンタナール (8.0 g、92.

10

20

30

40

50

9 mmol、1.0当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(10.5 g、279 mmol、3.0当量)を0℃で少しずつ添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中20%酢酸エチル)でモニターした。反応完了後、反応混合物を数滴のアセトンでクエンチし、濃縮し、水(35 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製ペンタン-1-オールを得た。

【0447】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.0 Hz, 3H), 1.13–1.24 (m, 4H), 1.37–1.42 (m, 2H), 3.31–3.37 (m, 2H), 4.30 (t, J=4.8 Hz, 1H)。

10

【0448】

メチル4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}ベンゾエート:DCM(75 mL)中のペンタン-1-オール(5.0 g、56.7 mmol、1.0当量)の溶液に、メチル-4-アミノベンゾエート(10.3 g、68.1 mmol、1.2当量)およびトリエチルアミン(39.5 mL、284 mmol、5.0当量)を添加した。このトリホスゲン(11.8 g、23.8 mmol、0.7当量)に0℃で少しずつ添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の15%酢酸エチル)によってモニターした。反応完了後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液(80 mL)でクエンチし、酢酸エチル(140 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製を得た。粗製を、n-ヘキサン中の5~10%酢酸エチルの極性を増加させてシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}ベンゾエートを得た。

20

【0449】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (s, 3H), 1.31 (s, 4H), 1.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (t, J=6.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 2H), 10.0 (s, 1H)。

【0450】

4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}安息香酸:メタノール(70 mL)中のメチル4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}ベンゾエート(6.6 g、24.9 mmol、1当量)の溶液に、水酸化ナトリウム(1.53 g、37.3 mmol、1.5当量)および水(35 mL)を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の40%酢酸エチル)によってモニターした。反応完了後、反応混合物を10%クエン酸溶液でpH=4まで酸性化し、酢酸エチル(160 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}安息香酸を得た。

30

【0451】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.30–1.38 (m, 4H), 1.59–1.62 (m, 2H), 4.07 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 9.97 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)。

40

【0452】

ペンチル(S)-(4-{(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバモイル}フェニル)カルバメート:DCM(35 mL)中の4-{[(ペンチルオキシ)カルボニル]アミノ}安息香酸(2.06 g、8.20 mmol、1.0当量)の溶液に、(4.61 mL、32.8 mmol、4当量)を添加し、15分間攪拌し、次いで、T3P(EtOAc中50重量%) (7.8 mL、12.3 mmol、1.5当量)を0℃で添加し、さらに5分間攪拌した。次いで、(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン(1.70 g、8.20 mmol、1.0当量)を反応混合物に添加

50

し、次いで、反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC（ヘキサン中の40%酢酸エチル）によってモニターした。反応混合物をDCM（70mL）および飽和重炭酸ナトリウム溶液（30mL）で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液（12mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ペンチル（S）-（4-（（1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-イル）カルバモイル）フェニル）カルバメートを得た。LCMS（ES） m/z = 441.2 [M+H]⁺ [0453]

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 0.80-0.86（m, 6H）, 1.21-1.31（m, 8H）, 1.47-1.72（m, 4H）, 2.65-2.79（m, 2H）, 3.65（s, 3H）, 4.06-4.13（m, 3H）, 6.67-6.77（m, 3H）, 7.12（t, J=7.6Hz, 1H）, 7.47（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.70（d, J=8.4Hz, 2H）, 7.98（d, J=8.0Hz, 1H）, 9.81（s, 1H）。

[0454]

ペンチル（S）-（4-（3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）カルバメート：トリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.91mL、11.3mmol、2当量）を、1分間かけてシリンジを介して、ジクロロメタン（20mL）中のペンチル（S）-（4-（（1-（3-メトキシフェニル）ヘキサン-2-イル）カルバモイル）フェニル）カルバメート（2.50g、5.67mmol、1当量）および2-クロロピリジン（1.07mL、11.3mmol、2当量）の攪拌混合物に-78℃で添加した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に温めた。TLC（n-ヘキサン中の20%酢酸エチル）は、反応が完了したことを示した。1時間後、水酸化ナトリウム水溶液（30mL、1N）を導入して、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム塩を中和した。ジクロロメタン（120mL）を添加して混合物を希釈し、層を分離した。有機層をブライン（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物ペンチル（S）-（4-（3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）カルバメートを得た。LCMS（ES） m/z = 423.3 [M+H]⁺

[0455]

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 0.79-0.89（m, 6H）, 1.32-1.60（m, 8H）, 1.61-1.96（m, 4H）, 2.30-2.48（m, 2H）, 2.65-2.76（m, 1H）, 3.78（s, 3H）, 4.07（t, J=6.4Hz, 2H）, 6.80（d, J=8.4Hz, 1H）, 6.89（s, 1H）, 7.11（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.42（d, J=8.8Hz, 2H）, 7.51（d, J=8.8Hz, 2H）, 9.74（s, 1H）。

[0456]

ペンチルN-〔4-〔（1S,3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル〕フェニル〕カルバメート：メタノール（6mL）中のペンチル（S）-（4-（3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）カルバメート（0.300g、0.710mmol、1当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.081g、2.13mmol、3当量）を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc（30mL）および水（10mL）で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の30%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、ペンチル（4-（（1S,3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）カルバメートを得た。LCMS（E

S) $m/z = 425.3$ $[M+H]^+$.

【0457】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.79–0.85 (m, 6H), 1.17–1.35 (m, 10H), 1.58 (s, 2H), 2.77 (bs, 2H), 3.14–3.15 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.00–4.02 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 6.64–6.74 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 9.50 (s, 1H).

【0458】

ペンチルN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- [3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} カルバメート: 第1のステップ: DMF (0.0003 mL, 0.004 mmol, 0.04 当量) 中の3- (トリメチルシリル) プロピオール酸 (15 mg, 0.105 mmol, 1.0 当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.010 mL, 0.116 mmol, 1.1 当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3- (トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0459】

第2のステップ: -アセトニトリル (3 mL) 中のペンチルN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} カルバメート (0.035 g, 0.082 mmol, 1.0 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.057 g, 0.659 mmol, 8.0 当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (2.0 mL) 中の3- (トリメチルシリル) プロピオロイルクロリド (0.015 g, 0.090 mmol, 1.1 当量) の溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の20%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (15 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LC-MS (ES) $m/z = 549.4$ $[M+H]^+$.

【0460】

ペンチルN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (プロプ-2-イノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} カルバメート: MeOH: DCM (1: 5) (6 mL) 混合物中のペンチルN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- [3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} カルバメート (0.045 g, 0.082 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に0℃で、炭酸カリウム (0.068 g, 0.492 mmol, 6 当量) を添加した。次いで、反応混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM (15.0 mL) で希釈し、水 (3.0 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の20%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、純粋な生成物を得た。得られた純粋な生成物を、アセトニトリル (1.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合物を16時間溶解することによって、凍結乾燥下で保持して、ペンチルN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (プロプ-2-イノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} カルバメートを得た。LCMS (ES) $m/z = 477.3$ $[M+H]^+$.

【0461】

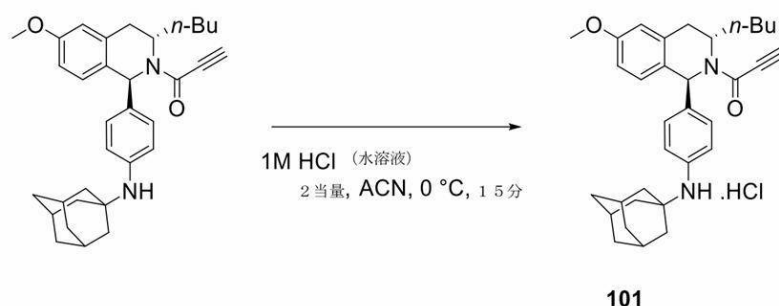
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.78–0.85 (m, 6H), 1.21–1.29 (m, 9H), 1.46–1.56 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.82–2.86 (m, 0.5H), 3.06–3.09 (m, 0.5H)

), 3.69–3.70 (m, 3H), 3.98–4.01 (m, 2H), 4.30 (s, 0.5H), 4.49 (s, 0.5H), 4.60 (s, 0.5H), 4.68 (s, 0.5H), 5.97 (s, 0.5H), 6.22 (s, 0.5H), 6.75–6.81 (m, 2H), 7.07–7.12 (m, 2H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.31–7.36 (m, 1.5H), 7.53–7.55 (m, 0.5H), 9.46 (s, 0.5H), 9.53 (s, 0.5H)。

【0462】

手順27：化合物101の合成

【化88】



1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン塩酸塩：ACN(1.0mL)中の1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン(10mg、0.02mmol、1当量)の溶液に、1MのHCl(水溶液)(0.04mL、0.04mmol、2当量)を0℃で添加し、次いで、混合物を0℃で15分間攪拌した。この後、反応混合物を水(2mL)で希釈し、続いて-78℃まで冷却し、凍結乾燥させ、1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン塩酸塩を得た。LCMS(ES)m/z=497.3[M+H]+HCl塩質量を除く。

【0463】

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 1.19–1.21 (m, 6H), 1.47–1.60 (m, 7H), 1.75 (s, 5H), 2.07 (s, 3H), 2.64 (bs, 1H), 2.86–2.90 (m, 1H), 3.06–3.09 (m, 1H), 3.69–3.71 (m, 3H), 4.35 (s, 0.5H), 4.55 (bs, 0.5H), 4.65 (s, 0.5H), 4.72 (bs, 0.5H), 6.09 (s, 1H), 6.35 (bs, 0.5H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.15–7.30 (m, 2H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.60 (bs, 0.5H), 10.50–10.60 (m, 1H)。

【0464】

手順28：化合物97の合成

10

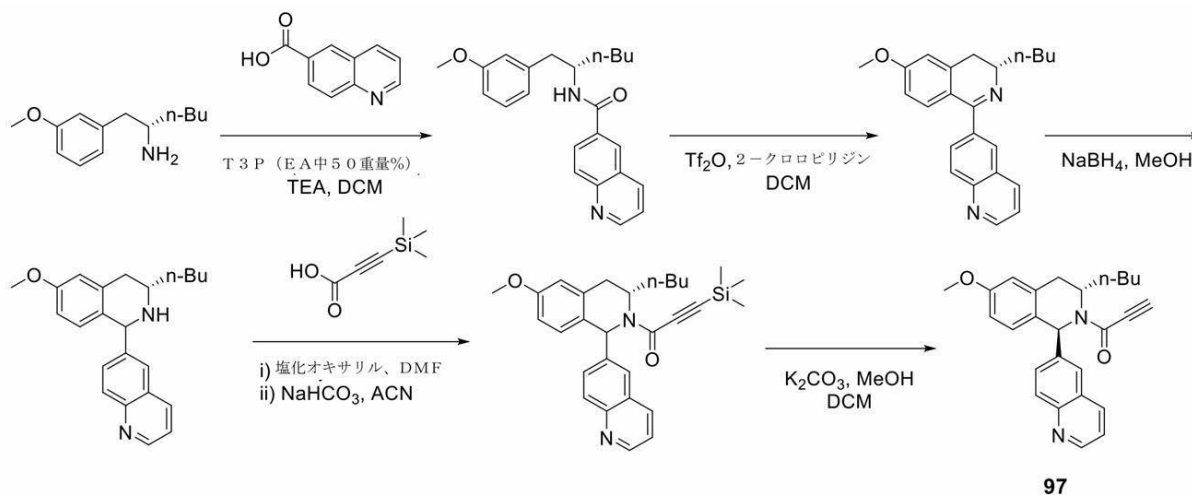
20

30

40

50

【化 8 9】



(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミド：窒素雰囲気下のDCM(10mL)中のイソキノリン-6-カルボン酸(0.735g、4.24mmol、1当量)の溶液に、1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン(0.968g、4.67mmol、1.1当量)を0℃で添加し、10分間攪拌し、次いで、プロパンホスホン酸無水物(4.18mL、6.37mmol、1.5当量)を0℃で反応混合物に添加し、0℃で15分間攪拌し、次いで、DCM(10mL)中に溶解されるトリエチルアミン(2.20mL、17mmol、4当量)を、反応混合物に0℃で添加し、次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLC(ヘキサン中の40%EtOAc)は、2時間後、反応が完了したことを示した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)および水(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミド粗製を得た。LCMS(ES)m/z=363[M+H]⁺。

【0465】

(S)-6-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノロン：窒素雰囲気下のDCM(10mL)中のN-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド(1g、2.76mmol、1当量)の溶液に、2-クロロピリジン(0.783mL、8.28mmol、3当量)を室温で添加した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.39mL、8.28mmol、3当量)を-78℃で添加し、5分間攪拌し、次いで、0℃に温め、0℃で30分間攪拌し、次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。TLC(DCM中の5%MeOH)は、新しいスポットとともに出発物質を示した。反応をLCMSによってモニターした。反応塊を減圧下で濃縮して粗残渣を得、得られた残渣を10%水酸化ナトリウム溶液(15mL)でクエンチし、(2×150mL)DCMで抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを溶離液としてDCM中の5%MeOHを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]キノリンを得た。LCMS(ES)m/z=345[M+H]⁺。

【0466】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90(t, J=7.2Hz, 3H), 1.46(s, 1H), 1.61(t, J=6.4Hz, 3H), 1.73(s, 2H), 2.65(s, 1H), 2.80-2.83(m, 1H), 3.42(d, J=11.2Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 6.83(d, J=8.8Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.17(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54-7.57(m, 1H), 7.91-8.10(m, 3H), 8.45(d, J=7.6Hz,

1 H), 8.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H)。

【0467】

6-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノロン:MeOH(10mL)中の(S)-6-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン(0.5g、1.45mmol、1当量)の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.165g、4.35mmol、3当量)を0℃で添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をTLC(ヘキサン中の70%EtOAc)によってモニターした。この後、反応は完了した。反応物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、得られた粗製をEtOAc(100mL)に溶解し、水(10mL)で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して6-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノリンを得た。LCMS(ES)m/z=347.2[M+H]⁺。

【0468】

1-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン:ステップ1:DMF(0.004mL、0.054mmol、0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸(0.195g、1.37mmol、1当量)に、塩化オキサリル(0.13mL、1.51mmol、1.1当量)を室温で添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得、これを次のステップに使用した。

【0469】

ステップ2:ACN(8.0mL)中の6-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン(0.35g、1.01mmol、1当量)の攪拌溶液に、重炭酸ナトリウム(0.64g、7.58mmol、7.5当量)を0℃で添加し、0℃で15分間攪拌し、次いで、ACN(2.0mL)中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリド(0.19g、1.21mmol、1.2当量)を0℃で添加して、反応物を室温で30分間攪拌した。反応物をTLC(ヘキサン中の70%EtOAc)によってモニターした。この後、反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して1-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS(ES)m/z=471.3[M+H]⁺。

【0470】

1-(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オン:メタノール(4mL)およびDCM(30mL)中の1-(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン-1-オン(0.53g、1.13mmol、1当量)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(0.93g、6.76mmol、6当量)を0℃で添加し、反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物をTLC(ヘキサン中の50%EtOAc)によってモニターした。この後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(150mL)で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製を得た。粗生成物を、ヘキサン中の50%EtOAcを溶離液として使用する分取TLCによって2回精製して、1-(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロプ-2-イン-1-オンを得た。LCMS(ES)m/z=399.2[M+H]⁺。

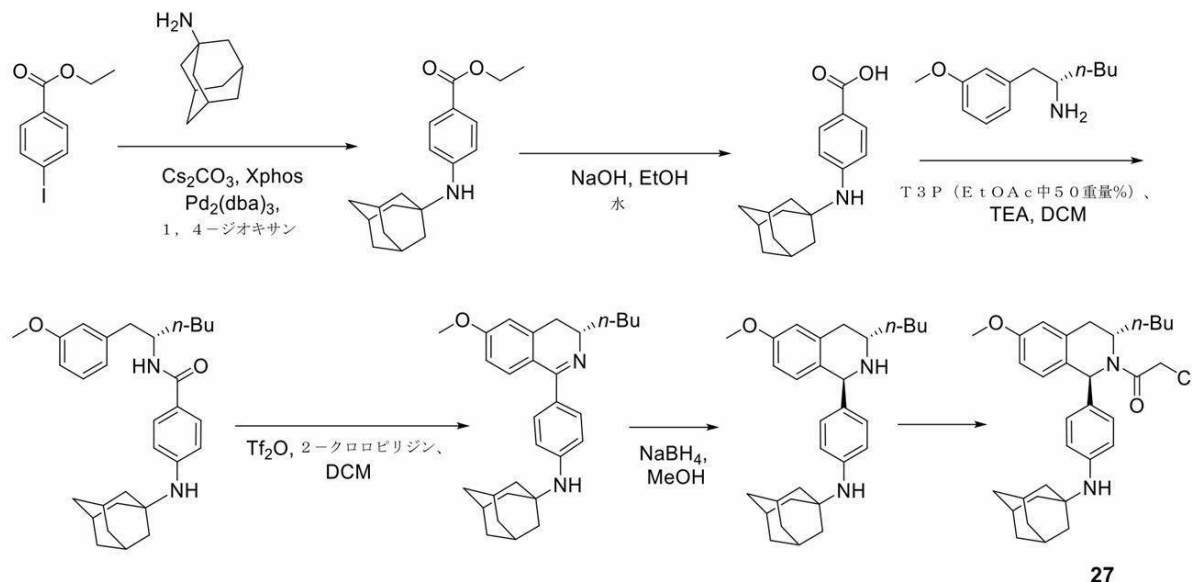
【0471】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.82 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.20–1.21 (m, 4H), 1.53 (bs, 2H), 2.80–2.84 (m, 1H), 2.90–2.94 (m, 1H), 3.68–3.70 (m, 3H), 4.25 (s, 0.38H), 4.62 (s, 0.73H), 4.68 (bs, 0.6H), 4.82 (bs, 0.8H), 6.21 (s, 0.6H), 6.49 (s, 0.4H), 6.77–6.86 (m, 2H), 7.44–7.52 (m, 2H), 7.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1.5H), 7.79–7.91 (m, 2.5H), 8.28–8.36 (m, 1H), 8.78–8.82 (m, 1H)。

【0472】

手順29：化合物27の合成

【化90】



エチル4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)ベンゾエート：1,4-ジオキサン(500 mL)のエチル4-ヨードベンゾエート(30 g、109 mmol、1当量)の溶液に、アダマンタン-1-アミン(19.7 g、130 mmol、1.2当量)、炭酸セシウム(70.8 g、217 mmol、2当量)、ジシクロヘキシル[2', 4', 6'-トリス(プロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル]ホスファン(2.59 g、5.43 mmol、0.05当量)を室温で添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で30分間パージした。次いで、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(2.99 g、3.26 mmol、0.03当量)を混合物に室温で添加した。次いで、反応混合物を封管中110℃に16時間温めた。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の10% EtOAc)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を室温まで冷却し、セライト床を通過させ、濾液を減圧下で濃縮して粗製を得た。得られた粗製をEtOAc(500 mL)で抽出し、水(100 mL)およびブライン溶液(100 mL)で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ヘキサン中の6~7%酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、エチル4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ]ベンゾエートを得た。LCMS(ES) m/z = 300.2 $[M+H]^+$ 。

【0473】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (t, $J=8$ Hz, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 4.15–4.22 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8$ Hz, 2H)。

【0474】

4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)安息香酸:エタノール(140mL)中のエチル4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ]ベンゾエート(8.20g、27.4mmol、1当量)の溶液に、水(52mL)中の水酸化ナトリウム(2.25g、54.8mmol、2当量)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を80℃に温め、6時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中の5%メタノール)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を室温まで冷却し、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで、得られた残渣を1N HCl(pH=2)で酸性化し、DCM(200mL)で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ]安息香酸を得た。LCMS(ES)m/z=272.2[M+H]⁺。

10

【0475】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60-1.67(m, 6H), 1.89(d, J=9.2Hz, 6H), 2.04(s, 3H), 5.91(s, 1H), 6.71(d, J=8Hz, 2H), 7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 12.21(s, 1H)。

【0476】

4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-((S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミド:DCM(25mL)中の4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ]安息香酸(3.6g、13.5mmol、1当量)の溶液に、トリエチルアミン(7.5mL、54.0mmol、4当量)を添付し、反応混合物を0℃に冷却した。トリプロピル-1, 3, 5, 2λ⁵, 4λ⁵, 6λ⁵-トリオキサトリフォスフィナン-2, 4, 6-トリオン(12.0mL、20.3mmol、1.5当量)を反応混合物に0℃で添加し、30分間攪拌した。次いで、DCM(5mL)中の(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン(2.8g、13.5mmol、1当量)の溶液に、反応混合物を添加した。添加後、反応混合物を室温に温め、次いで、16時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中の5%MeOH)によってモニターした。反応の完了後、反応混合物をDCM(400mL)および飽和重炭酸ナトリウム(50mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ヘキサン中の20~27%酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]ベンズアミドを得た。LCMS(ES)m/z=461.3[M+H]⁺。

20

30

【0477】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80(s, 3H), 1.13-1.22(m, 4H), 1.46(s, 2H), 1.64(s, 5H), 1.89(s, 5H), 2.05(s, 4H), 2.65-2.78(m, 2H), 3.57(s, 3H), 4.00-4.09(m, 2H), 5.53(s, 1H), 5.74(s, 1H), 6.71(t, J=4Hz, 4H), 7.13(d, J=8Hz, 1H), 7.57(d, J=4Hz, 2H), 7.65(d, J=8Hz, 1H)。

40

【0478】

(3R, 5R, 7R)-N-(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)アダマンタン-1-アミン:DCM(25mL)中の4-[(アダマンタン-1-イル)アミノ)-N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]ベンズアミド(1.92g、4.17mmol、1当量)の溶液に、2-クロロピリジン(1.18mL、12.5mmol、3当量)を室温で添加し、反応混合物を-78℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホンイルトリフルオロメタンスルホネート(2.97mL、12.5mmol、3当量)を、混合物に-78℃

50

で添加し、攪拌した。10分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に10分間温めた。次いで、得られた溶液を室温まで温め、1時間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中70% EtOAc) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を0℃で1M NaOH (10mL) でクエンチし、次いで、DCM (50mL) で希釈し、DCM (100mL) で抽出し、水 (5mL) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ヘキサン中の56~65% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N- {4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} アダマンタン-1-アミンを得た。LCMS (ES) m/z = 443.3 [M+H]⁺。

10

【0479】

(3R, 5R, 7R)-N-(4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) フェニル) アダマンタン-1-アミン: メタノール (10mL) 中のN- {4- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} アダマンタン-1-アミン (0.4g, 0.904mmol, 1当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.103g, 2.71mmol, 3当量) を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で30分間攪拌した。反応の進行をTLC (DCM中の5% MeOH) によってモニターした。次いで、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc (50mL) および水 (10mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の60% 酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、N- {4- [(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] シクロヘキシル} アダマンタン-1-アミンを得た。LCMS (ES) m/z = 445.3 [M+H]⁺。

20

【0480】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12-1.31 (m, 9H), 1.59 (s, 6H), 1.80 (s, 6H), 2.03 (d, J=3H), 3.27 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.62 (t, J=8Hz 4H), 6.74 (t, J=8.8Hz, 3H)。

30

【0481】

1-((1S, 3S)-1-(4-((3R, 5R, 7R)-アダマンタン-1-イル) アミノ) フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-クロロエタン-1-オン: DCM (5mL) 中のN- {4- [(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} アダマンタン-1-アミン (0.030g, 0.067mmol, 1当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (8.5mg, 0.101mmol, 1.5当量) を添加し、0℃に冷却して10分間攪拌した。その後、2-クロルアセチルクロリド (0.003mL, 0.067mmol, 1当量) を0℃で添加し、室温まで温め、30分間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の70% EtOAc) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を0℃で1M NaOH (5mL) でクエンチし、次いで、DCM (5mL) で希釈し、DCM (100mL) で抽出し、水 (5mL) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の70% 酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、1-[(1S, 3S)-1-{4-[(アダマンタン-1-イル) アミノ] フェニル}-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-クロロエタン-1-オンを得た。LCMS (ES) m/z = 521.5 [M+H]⁺。

40

【0482】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78 (s, 3H), 1.2

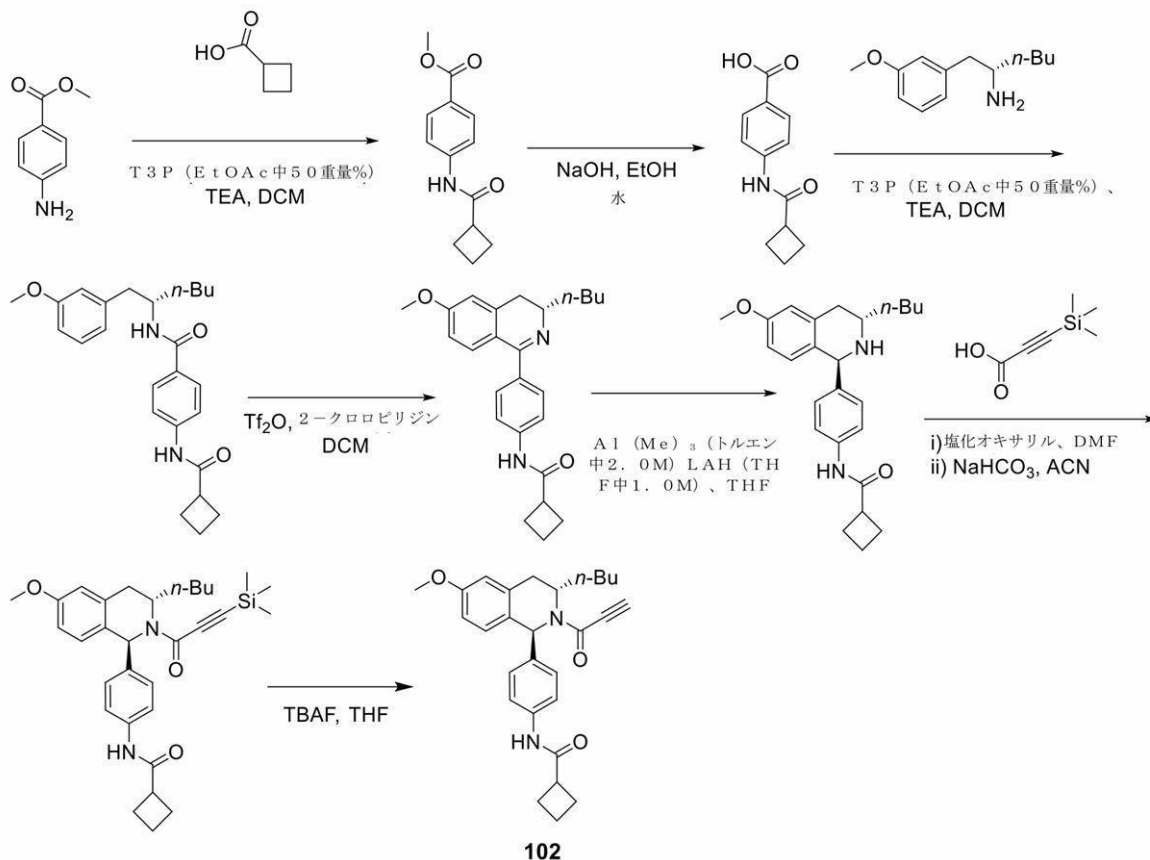
50

9 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.40 (bs, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.15 (bs, 1H), 2.65–2.83 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.79–3.82 (m, 1H), 4.47–4.93 (m, 5H), 5.89–5.93 (m, 1H), 6.56–6.65 (m, 2H), 6.76 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.36 (d, $J=8$ Hz, 1H)。

【0483】

手順30：化合物102の合成

【化91】



メチル4-(シクロブタンカルボキサミド)ベンゾエート：DCM (15 mL) 中のシクロブタンカルボン酸 (3.64 g、36.4 mmol、1.1当量) の溶液に、TEA (18.4 mL、132 mmol、4当量) を添加し、5分間攪拌して、次いで、T3P (EtOAc中50重量%) (15.0 mL、49.6 mmol、1.5当量) を0℃で添加し、さらに30分間攪拌した。次いで、DCM (10 mL) 中のメチル4-アミノベンゾエート (5.0 g、33.1 mmol、1当量) の溶液を、反応混合物に0℃で添加し、次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の30%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物をDCM (2×100 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (15 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル4-シクロブタンアミドベンゾエートを得た。LCMS (ES) $m/z = 234.1$ [M+H]⁺。

【0484】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77–1.97 (m, 2H), 2.07–2.17 (m, 2H), 2.22–2.47 (m, 2H), 3.10–3.22 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 10.05 (s, 1H)。

【0485】

4-(シクロブタンカルボキサミド)安息香酸: EtOH (15.0 mL) および水 (7.5 mL) 中のメチル4-シクロブタンアミドベンゾエート (3.50 g、15 mmol、1当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (1.20 g、30.0 mmol、2当量) を室温で添加し、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の30%酢酸エチル) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、反応塊からエタノールを除去し、残りの水層をEtOAc (20 mL) で抽出した。最後に、水層を5%クエン酸 (pH約4) で酸性化し、次いで、生成物をEtOAc (2×80 mL) で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これをn-ペンタン (10 mL) で5分間粉碎し、ペンタン層をデカントし、高真空下で乾燥させて、4-シクロブタンアミド安息香酸を得た。LCMS (ES) m/z = 220.3 [M+H]⁺。

10

【0486】

(S)-4-(シクロブタンカルボキサミド)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)ベンズアミド: 窒素雰囲気下のDCM (15 mL) 中の4-シクロブタンアミド安息香酸 (2.12 g、9.65 mmol、1当量) の溶液に、トリエチルアミン (5.42 mL、38.6 mmol、4当量) を0℃で添加し、10分間攪拌し、次いで、プロパンホスホン酸無水物 (酢酸エチル中50重量%) (4.6 g、14.5 mmol、1.5当量) を0℃で反応混合物に添加し、0℃で15分間攪拌し、次いで、DCM (5 mL) 中に溶解される(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (2 g、9.65 mmol、1当量) を、反応混合物に0℃で添加し、次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の50%EtOAc) は、16時間後、反応が完了したことを示した。反応混合物をDCM (80 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) および水 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-シクロブタンアミド-N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]ベンズアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 409.3 [M+H]⁺。

20

【0487】

(S)-N-(4-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド: DCM (5 mL) 中の4-シクロブタンアミド-N-[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]ベンズアミド (0.1 g、0.245 mmol、1当量) の溶液に、2-クロロピリジン (0.046 mL、0.490 mmol、2当量) を室温で添加し、反応混合物を-78℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメタンスルホン酸 (0.082 mL、0.49 mmol、2当量) を、混合物に-78℃で添加し、攪拌した。10分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に10分間温めた。次いで、得られた溶液を室温まで温め、1時間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の70%EtOAc) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を0℃で1M NaOH (5 mL) でクエンチし、次いで、DCM (5 mL) で希釈し、DCM (25 mL) で抽出し、水 (5 mL) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-(4-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミドを得た。LCMS (ES) m/z = 391.3 [M+H]⁺。

30

40

【0488】

N-(4-((1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド: 窒素雰囲気下のMeOH (20 mL) 中のN-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}シクロブタンカルボキサミド (1.40 g、3.58 mmol、1当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.396 g、10.8 mmol、3当量) を0℃で添加し、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をTLC (ヘキサン中の70%EtOAc) およびLC-MSによってモニターし

50

た。反応の完了後、反応混合物をアセトンでクエンチし、減圧下で濃縮し、次いで、EtOAc (50 mL) で抽出し、水 (10 mL) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の45～55%酢酸エチルを有するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、シスおよびトランス混合物の粗製を得た。再度、粗製を、溶離液としてn-ヘキサン中の60%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、N- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} シクロブタンカルボキサミドを得た。LCMS (ES) m/z = 393.3 [M+H]⁺。

【0489】

N- (4- ((1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (3- (トリメチルシリル) プロピオロイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド：ステップ1：DMF (0.002 mL、0.028 mmol、0.04 当量) 中の3- (トリメチルシリル) プロピオール酸 (0.1 g、0.703 mmol、1 当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.072 mL、0.844 mmol、当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、3- (トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドを得た。

【0490】

ステップ2：アセトニトリル (7.0 mL) 中のN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} シクロブタンカルボキサミド (0.2 g、0.509 mmol、1 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.325 g、3.82 mmol、7.5 当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (3 mL) 中の3- (トリメチルシリル) プロピオロイルクロリド (0.123 g、0.764 mmol、1.5 当量) の溶液を上記の反応塊に0℃で添加した。得られた混合物を0℃で45分間攪拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の25%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (20 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (7.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。LCMS (ES) m/z = 517.3 [M+H]⁺。

【0491】

N- (4- ((1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド：THF (5 mL) 中のN- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- [3- (トリメチルシリル) プロプ-2-イノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} シクロブタンカルボキサミド (0.2 g、0.387 mmol、1 当量) を、-78℃でTBAF (THF中の1 M溶液) (0.968 mL、0.968 mmol、2.5 当量) に添加した。この反応混合物を-78℃で15分間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の25%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で-78℃でクエンチし、生成物を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の30%酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、N- {4- [(1S, 3S) -3-ブチル-6-メトキシ-2- (プロプ-2-イノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} シクロブタンカルボキサミドを得た。LCMS (ES) m/z = 445.2 [M+H]⁺。

【0492】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 追加のピーク (微量不純物) とともに観察された回転異性体パターン。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.65-0.68 (m, 3H), 0.75 (bs, 1H), 1.09-1.

10

20

30

40

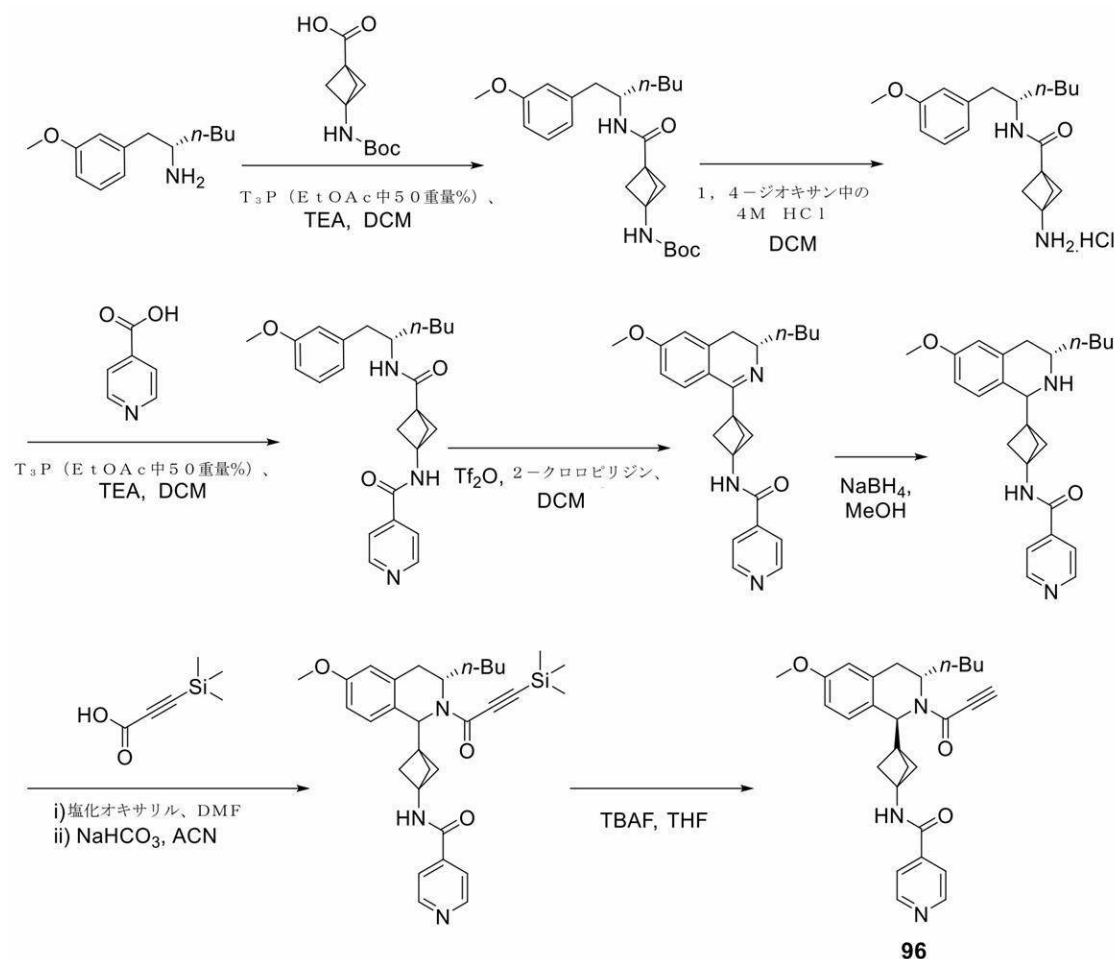
50

1.1 (m, 4H), 1.25 (s, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.78–1.86 (m, 1H), 1.89–1.93 (m, 1H), 2.05–2.07 (m, 2H), 2.20–2.25 (m, 2H), 2.63–2.66 (m, 0.5H), 2.99–3.01 (m, 0.5H), 3.13–3.18 (m, 1H), 3.74–3.76 (m, 3H), 4.04 (s, 0.5H), 4.53–4.59 (m, 1.5H), 6.50–6.55 (m, 1H), 6.77–6.79 (m, 0.5H), 6.84 (s, 1H), 6.90–6.94 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.4$ Hz, 0.5H), 7.47–7.54 (m, 2H), 9.67–9.72 (m, 1H)。

【0493】

手順31：化合物96の合成

【化92】



tert-ブチル (S) - (3 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート : DCM (30 mL) 中の 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 カルボン酸 (2.3 g, 10.1 mmol, 1.05 当量) の溶液に、TEA (4.04 mL, 28.9 mmol, 3 当量) を添加し、5 分間攪拌し、次いで、T₃P (EtOAc 中 50 重量%) (4.85 mL, 14.5 mmol, 1.5 当量) を 0℃ で添加し、さらに 30 分間攪拌した。次いで、DCM (10 mL) 中の (S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - アミン (2 g, 9.65 mmol, 1 当量) の溶液を、反応混合物に 0℃ で添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (n-ヘキサン中の 40% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (2 × 10 mL)、水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、*n*-ヘキサン中の0~30% EtOAcを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル (S) - (3 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメートを得た。LCMS (ES) $m/z = 417.5$ [M+H]⁺。

【0494】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.84 (bs, 3H), 1.27 (bs, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (bs, 1H), 4.92 (bs, 1H), 5.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

10

【0495】

(S) - 3 - アミノ - N - (1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩：ジクロロメタン (50 mL) 中の *tert*-ブチル (S) - (3 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (3 g、7.20 mmol、1当量) の溶液に、1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の 4 M HCl を 0℃ で添加した。混合物を室温まで温め、12時間攪拌した。反応の完了後、反応の進行を TLC (ヘキサン中 60% EtOAc) によってモニターし、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製を得、これをジエチルエーテル (10 mL) および *n*-ペンタン (10 mL) の混合物で粉碎し、溶媒をデカントし、減圧下で乾燥させて、(S) - 3 - アミノ - N - (1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩を得た。LCMS (ES) $m/z = 317$ [M+H]⁺。

20

【0496】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81 (s, 3H), 1.09-1.21 (m, 4H), 1.37-1.40 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 6.70-6.72 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.73 (bs, 3H)。

【0497】

(S) - N - (3 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル) カルバモイル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) イソニコチンアミド：DCM (10 mL) 中の 3 - アミノ - N - [(2S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - カルボキサミド塩酸塩 (0.6 g、1.70 mmol、1当量) およびピリジン - 4 - カルボン酸 (0.251 g、2.04 mmol、1.2当量) の溶液に、トリエチルアミン (1.32 mL、10.2 mmol、6当量) を添加し、5分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50重量%) (2.03 mL、3.40 mmol、2当量) を 0℃ で添加し、さらに 30分間攪拌し、次いで、反応混合物を室温で 3時間攪拌した。反応の進行を TLC (*n*-ヘキサン中の 60% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (2×10 mL)、水 (10 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製を、溶離液としてヘキサン中の 35~40% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (3 - { [(2S) - 1 - (3 - メトキシフェニル) ヘキサン - 2 - イル] カルバモイル } ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボキサミドを得た。LCMS (ES) $m/z = 422.3$ [M+H]⁺。

30

40

【0498】

(S) - N - (3 - (3 - ブチル - 6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) イソニコチンアミド：窒素雰囲気下

50

のDCM (10 mL) 中のN- (3- { [(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]カルバモイル}ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)ピリジン-4-カルボキサミド (0.4 g、0.949 mmol、1当量)の攪拌溶液に、2-クロロピリジン (0.18 mL、1.90 mmol、2当量)を室温で添加し、得られた反応混合物を-78℃に冷却し、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.32 mL、1.90 mmol、2当量)を滴下した。次いで、反応混合物を-78℃で5分間攪拌し、次いで0℃に温め、10分間攪拌し、次いで室温に温め、1.5時間攪拌した。反応をTLC (5% MeOH/DCM)によってモニターした。この後、反応物を1 N NaOH溶液で中和し、DCM (2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)で洗浄し、層を分離した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製を得た。粗生成物を、n-ヘキサン中の15~20% EtOAcを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、N- {3- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル}ピリジン-4-カルボキサミドを得た。LCMS (ES) m/z = 404.3 [M+H]⁺。

【0499】

N- (3- ((3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)イソニコチンアミド：メタノール (10 mL) 中のN- {3- [(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル}ピリジン-4-カルボキサミド (0.27 g、0.669 mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.076 g、2.01 mmol、3当量)を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を0℃で3時間攪拌した。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc (50 mL)および水 (10 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N- (3- ((3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)イソニコチンアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 406.2 [M+H]⁺。

【0500】

N- (3- ((3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)イソニコチンアミド：ステップ1：DMF (0.001 mL、0.014 mmol、0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (0.05 g、0.352 mmol、1当量)の溶液に、塩化オキサリル (0.033 mL、0.387 mmol、1.1当量)を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。

【0501】

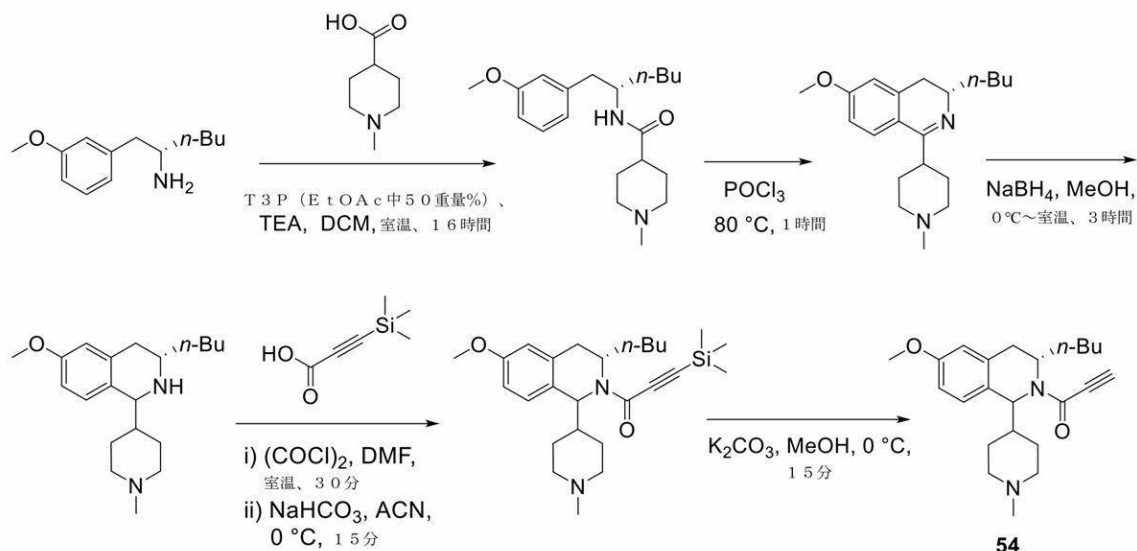
ステップ2：アセトニトリル (3.0 mL) 中のN- {3- [(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]ビシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル}ピリジン-4-カルボキサミド (0.220 g、0.542 mmol、1当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.346 g、4.07 mmol、7.5当量)を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (1.0 mL) 中の3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリド (0.131 g、0.814 mmol、1.5当量)の溶液を上記の反応塊に0℃で添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC (5% MeOH/DCM)によってモニターした。所望の生成物の質量をLCMSで観察した。この後、反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL)でクエンチし、EtOAc (20 mL)で希釈し、室温で5分間攪拌した。次いで、層を分離した。水層をEtOAc (2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL)で洗浄し、層を分離した。次いで、有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥さ

せ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 $N - \{3 - [(1S, 3S) - 3\text{-ブチル}-6\text{-メトキシ}-2 - [3 - (\text{トリメチルシリル})\text{プロプ}-2\text{-イノイル}] - 1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-1\text{-イル}] \text{ビシクロ}[1.1.1]\text{ペンタン}-1\text{-イル}\} \text{ピリジン}-4\text{-カルボキサミド}$ を得た。LCMS (ES) $m/z = 530.2 [M+H]^+$ 。【0502】

$N - (3 - ((1S, 3S) - 3\text{-ブチル}-6\text{-メトキシ}-2\text{-プロピオロイル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-1\text{-イル}) \text{ビシクロ}[1.1.1]\text{ペンタン}-1\text{-イル}) \text{イソニコチンアミド}$: メタノール (3 mL) および DCM (20 mL) 中の $N - (3 - ((1S, 3S) - 3\text{-ブチル}-6\text{-メトキシ}-2 - (3 - (\text{トリメチルシリル})\text{プロピオロイル}) - 1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-1\text{-イル}) \text{ビシクロ}[1.1.1]\text{ペンタン}-1\text{-イル}) \text{イソニコチンアミド}$ (0.25 g, 0.47 mmol、1当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (0.39 g, 2.83 mmol、6当量) を 0°C で添加し、反応物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応を TLC (5% MeOH-DCM) によってモニターした。この後、反応混合物を水 (10.0 mL) で希釈し、DCM (150 mL) で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製を得た。粗製を、溶離液として 4% MeOH-DCM を使用する分取 TLC によって 2 回精製し (3 回溶出)、所望の生成物を単離した。以下の条件を用いた分取 HPLC によって再精製した。(分析条件: カラム: X-Bridge C-18 (250 mm x 4.6 mm x 5 μ m)、移動相 (A): 水中の 0.1% アンモニア、移動相 (B): アセトニトリル、流量: 1.0 mL/分、勾配 B: 0/10、12/60、22/95、25/95、27/10、30/10)。分取 HPLC から得られた画分を減圧下で濃縮し、凍結乾燥させ、 $N - (3 - ((1S, 3S) - 3\text{-ブチル}-6\text{-メトキシ}-2\text{-プロピオロイル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-1\text{-イル}) \text{ビシクロ}[1.1.1]\text{ペンタン}-1\text{-イル}) \text{イソニコチンアミド}$ を得た。LCMS (ES) $m/z = 458.3 [M+H]^+$ 。【0503】

手順 32: 化合物 54 の合成

【化 93】



(S)- $N - (1 - (3\text{-メトキシフェニル}) \text{ヘキサン}-2\text{-イル}) - 1\text{-メチルピペリジン}-4\text{-カルボキサミド}$: DCM (20 mL) 中の 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (0.64 g, 3.76 mmol、1.2当量) の溶液に、TEA (1.75 mL、12.56 mmol、4当量) を添加し、15 分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (9.9 mL、4.71 mmol、1.5 当量) を 0°C で炭化し、さらに 5 分間攪拌した。次いで、(S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン

(0.65 g、3.14 mmol、1当量)を反応混合物に添加し、次いで、反応混合物を、室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLC(ヘキサン中の70%酢酸エチル)によってモニターした。反応混合物をDCM(50 mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)で希釈し、有機層を分離し、ブライン溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを溶離液として70% EtOAc/n-ヘキサンを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミドを得た。LCMS(ES) m/z = 333 [M+H]⁺

【0504】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.90(m, 3H), 1.18-1.30(m, 6H), 1.39-1.52(m, 4H), 1.73-1.82(m, 2H), 1.92-1.96(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.58-2.65(m, 2H), 2.70-2.75(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.86(bs, 1H), 6.70-6.71(m, 3H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.48(d, J=7.6 Hz, 1H)。

【0505】

(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン:POCl₃(0.1 mL、1.08 mmol、1.2当量)中の(S)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(0.3 g、0.90 mmol、1当量)の攪拌溶液に、80℃で1時間攪拌し、反応の進行をTLCモニタリングによって確認し、反応の完了後、反応物を室温に冷却し、反応塊を減圧下で濃縮して粗残渣を得、得られた残渣を10% NaOH水溶液(pH=8)で塩基性化し、水層を(2×20 mL)のエチルアセテートで抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリンを得た。LC-MS(m/z)=315 [M+H]⁺

【0506】

(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン:メタノール(10 mL)中のtert-ブチル(S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン(0.2 g、0.63 mmol、1.0当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.07 g、1.91 mmol、3当量)を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で15分間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中の10% MeOH)によってモニターした。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc(15 mL)および水(8 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(7 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをDCM中の8% MeOHを移動相として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを得た。LCMS(ES) m/z = 317 [M+H]⁺。

【0507】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87(bs, 3H), 1.21-1.45(m, 10H), 2.11-2.14(m, 3H), 1.76(bs, 2H), 2.60-2.80(m, 4H), 3.48(bs, 1H), 3.67(s, 3H), 3.91(s, 1H), 6.30(bs, 1H), 6.59-6.69(m, 2H), 7.02-7.04(m, 2H)。

【0508】

1-((3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(トリメチルシリル)プ

10

20

30

40

50

ロブ-2-イン-1-オン：第1のステップ：DMF（0.002 mL、0.028 mmol、0.04当量）中の3-（トリメチルシリル）プロピオール酸（0.1 g、0.70 mmol、1.0当量）の溶液に、塩化オキサリル（0.065 mL、0.77 mmol、1.1当量）を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-（トリメチルシリル）プロピオロイルクロリドを得た。得られた酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0509】

第2のステップ：アセトニトリル（10 mL）中の（3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（0.18 g、0.5696 mmol、1.0当量）の溶液に、重炭酸ナトリウム（0.35 g、4.27 mmol、7.5当量）を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル（5 mL）中の3-（トリメチルシリル）プロピオロイルクロリド（0.109 g、0.62 mmol、1.2当量）の溶液を上記の反応塊に0℃で添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、反応の進行をTLC（DCM中の5% MeOH）によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc（40 mL）および水（8 mL）で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液（7 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS（ES）m/z = 441 [M+H]⁺。

【0510】

1-（（3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロブ-2-イン-1-オン：MeOH（15 mL）中の1-（（3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）-3-（トリメチルシリル）プロブ-2-イン-1-オン（0.2 g、0.45 mmol、1.0当量）の溶液に、K₂CO₃（0.187 g、1.36 mmol、3当量）を0℃で添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌して、白色の溶液を得た。反応の進行をTLC（DCM中の10% MeOH）によってモニターした。この後、反応混合物をDCM（5 mL）水（5 mL）で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを以下の分取HPLC条件によって精製した。分析条件：カラム：X-Bridge C-18（250 mm x 4.6 mm x 5 μm）、移動相（A）：水中の0.1%アンモニア、移動相（B）：CAN、流量：1.0 mL/分。

【0511】

生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、1-（（3S）-3-ブチル-6-メトキシ-1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）プロブ-2-イン-1-オンを得た。LCMS（ES）m/z = 369 [M+H]⁺。

【0512】

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 0.80-0.87（m, 3H）, 1.15-1.20（m, 2H）, 1.22-1.32（m, 4H）, 1.60-1.66（m, 3H）, 1.72-1.77（m, 2H）, 1.95-2.04（m, 1H）, 2.07-2.08（m, 3H）, 2.73-2.80（m, 2H）, 3.06-3.17（m, 2H）, 3.71（s, 3H）, 3.90（bs, 1H）, 4.08（bs, 1H）, 4.53-4.55（m, 1H）, 4.91-4.93（m, 1H）, 6.67-6.72（m, 1H）, 6.81（s, 1H）, 7.00-7.05（m, 1H）。

【0513】

手順33：化合物99の合成

10

20

30

40

50

4-bromobenzyl methyl ester + 1-aminobicyclo[2.2.1]heptane $\xrightarrow{\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}, 80^\circ\text{C}, 2\text{時間}}$ Intermediate 1

Intermediate 1 $\xrightarrow{(\text{Boc})_2\text{O}, \text{DIPEA}, \text{THF}, 0^\circ\text{C} \sim \text{室温}}$ Intermediate 2

Intermediate 2 $\xrightarrow{\text{NaOH}, \text{MeOH}, \text{水} (2:1), 80^\circ\text{C}, 1.2\text{時間}}$ Intermediate 3

Intermediate 3 + N-(4-methoxyphenyl)-N'-n-butylmaleimide $\xrightarrow{\text{T3P}, \text{TEA}, \text{DCM}, 0^\circ\text{C} \sim \text{室温}, 1.2\text{時間}}$ Intermediate 4

Intermediate 4 $\xrightarrow{\text{Tf}_2\text{O}, 2\text{-クロロビピリジン}, \text{DCM}, -78^\circ\text{C}, 0.5\text{時間}}$ Intermediate 5

Intermediate 5 + N-(4-methoxyphenyl)-N'-n-butylmaleimide $\xrightarrow{(\text{Boc})_2\text{O}, \text{DIPEA}, \text{THF}, 0^\circ\text{C}, 1.6\text{時間}}$ Intermediate 6

Intermediate 6 $\xrightarrow{\text{NaBH}_4, \text{MeOH}, 0^\circ\text{C} \sim \text{室温}, 1\text{時間}}$ Intermediate 7

Intermediate 7 + 4-ethynylphenylboronic acid $\xrightarrow{\text{i) } (\text{COCl})_2, \text{DMF}, \text{室温}, 3.0\text{分}; \text{ii) } \text{NaHCO}_3, \text{ACN}, 0^\circ\text{C}, 1.5\text{分}}$ Intermediate 8

Intermediate 8 $\xrightarrow{\text{TFA}, \text{DCM}, 0^\circ\text{C}, 3.0\text{分}}$ Intermediate 9

Intermediate 9 $\xrightarrow{\text{TFA}, \text{DCM}, 0^\circ\text{C}, 3.0\text{分}}$ 99

トランス異性体を次のステップに進めた

メチル 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)メチル)ベンゾエート: DMF (30.0 mL) 中の (3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-アミン (1.98 g、13.1 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に 0℃で、炭酸カリウム (2.71 g、19.6 mmol、1.5 当量) を添加した。5 分間攪拌した後、メチル 4-(ブromoメチル)ベンゾエート (2.7 g、11.8 mmol、0.9 当量) を添加した。次いで、反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×30 mL) に抽出した。合わせた有機層を冷水 (40 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを使用するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中の 15~20% 酢酸エチルで単離した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、メチル 4-((3s, 5s, 7s)-アダマンタン-1-イル)アミノ)メチル)ベンゾエートを得た。LCMS (ES) m/

$z = 300 [M+H]^+$.

【0514】

メチル 4- { [(アダマンタン-1-イル) [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] メチル} ベンゾエート: THF (30 mL) 中のメチル 4- { [(アダマンタン-1-イル) アミノ] メチル} ベンゾエート (3 g、10.0 mmol、1 当量) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.25 mL、30.1 mmol、3 当量) および tert-ブチルジカルボネート (6.91 mL、30.1 mmol、3 当量) を 0℃ で添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 30% EtOAc) は、反応が完了したことを示した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) および酢酸エチル (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (20 mL)、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製 (9 g) を得、これをヘキサン中の 0~25% EtOAc を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル 4- { [(アダマンタン-1-イル) [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] メチル} ベンゾエートを得た。LCMS (ES) m/z = 300 [M+H]⁺、Boc 基の開裂質量が観察された。

【0515】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.52–1.72 (m, 6H), 1.98–2.03 (m, 3H), 1.52–1.72 (m, 6H), 2.16–2.19 (m, 3H), 4.62–4.67 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H)。

【0516】

4- ((((3s, 5s, 7s) -アダマンタン-1-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) 安息香酸: MeOH (30 mL) および水 (15 mL) 中のメチル 4- ((((3s, 5s, 7s) -アダマンタン-1-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ベンゾエート (3 g、7.51 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.616 g、15 mmol、2.0 当量) を室温で添加し、反応混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の 60% EtOAc) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、反応塊からメタノールを除去し、残りの水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。最後に、水層を 5% クエン酸 (pH = 4) で酸性化し、次いで、生成物を EtOAc (250 mL) で抽出した。有機物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを n-ペンタン (20 mL) で粉砕し、ペンタン層をデカントし、高真空下で乾燥させて、4- ((((3s, 5s, 7s) -アダマンタン-1-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) 安息香酸を得た。LCMS (ES) m/z = 286 [M+H]⁺ (boc 質量は観察されず)。

【0517】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.88–2.20 (m, 9H), 4.58 (s, 2H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H), 12.79 (bs, 1H)。

【0518】

4- ((((1R, 3R) -アダマンタン-1-イル) アミノ) メチル) -N- ((S) -1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) ベンズアミド: DCM (20 mL) 中の 4- ((((3s, 5s, 7s) -アダマンタン-1-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) 安息香酸 (2.66 g、6.27 mmol、1.1 当量) の溶液に、TEA (2.63 mL、18.8 mmol、3 当量) を添加し、5 分間攪拌し、次いで、T3P (EtOAc 中 50 重量%) (3.15 mL、9.41 mmol、1.5 当量) を 0℃ で添加し、さらに 30 分間攪拌した。次いで、DCM (10 mL) 中の (S) -1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-アミン (1.3 g、6.27 mmol、1 当量) の溶液を、反応混合物に 0℃ で添加し、次いで、反応混合物を室温で 1

2時間攪拌した。反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の60%酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応混合物をDCM (50mL) で希釈し、有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (2×10mL)、水 (10mL)、ブライン溶液 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをn-ヘキサン中の25~30% EtOAcを溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4-((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) アミノ) メチル) -N-((S)-1-(3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) ベンズアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 576 [M+H]⁺。

【0519】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.87 (m, 3H), 1.12-1.35 (m, 9H), 1.52 (bs, 5H), 1.97-2.03 (m, 6H), 2.74 (bs, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.11 (bs, 1H), 3.8 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.09 (bs, 1H)。

【0520】

N-({4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) アダマンタン-1-アミン: ジクロロメタン (5mL) 中の4-((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) アミノ) メチル) -N-((S)-1-(3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) ベンズアミド (2.2g, 3.83mmol, 1当量) および2-クロロピリジン (3.6mL, 38.32mmol, 10.0当量) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.9mL, 11.49mmol, 3.0当量) をシリンジを介して、-78℃でゆっくり滴下した。5分後、反応混合物を氷水浴に入れ、0℃に温めた。5分後、得られた溶液を23℃に1時間温めた。反応の進行をTLC (ヘキサン中の30%EA) によってモニターした。30分後、反応物を水酸化ナトリウム水溶液 (3mL, 1N) でクエンチして、トリフルオロメタンスルホン酸ナトリウム塩を中和した。ジクロロメタン (15mL) を添加して混合物を希釈し、層を分離した。水層をDCM (2×50mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (5mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。LCMS (ES) m/z = 457 [M+H]⁺。

【0521】

tert-ブチルN-(アダマンタン-1-イル)-N-({4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: THF (20.0mL) 中の(1R, 3R)-N-(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) アダマンタン-1-アミン (2.1g, 4.60mmol, 1.0当量) の攪拌溶液に0℃で、DIPEA (2.46mL, 13.8mmol, 3.0当量)、続いてboc無水物 (3.17mL, 13.8mmol, 3.0当量) を添加した。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (25mL) で希釈し、酢酸エチル (2×30mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL)、ブライン (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを溶離液としてヘキサン中の30%酢酸エチルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル)(4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメートを得た。LCMS (ES) m/z = 557 [M+H]⁺。

【0522】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.3 (s, 9H), 1.54-1.65 (m, 9H), 1.99-2.10 (m, 9H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.90 (

10

20

30

40

50

s, 1H), 7.07–7.09 (m, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.44–7.46 (m, 1H)。

【0523】

tert-ブチルN-(アダマンタン-1-イル)-N-({4-[(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: メタノール (15 mL) 中のtert-ブチル ((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((S)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (0.8 g, 1.44 mmol, 1当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.159 g, 4.31 mmol, 3当量) を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で30分間攪拌した。反応の進行をTLC (ヘキサン中の20% EA) によってモニターした。この後、反応混合物をアセトン (10 mL) でクエンチし、濃縮し、得られた粗製をEtOAc (20 mL) および水 (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の20% 酢酸エチルを使用する分取TLCによって精製して、tert-ブチル ((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (1, 3トランス異性体) を得た。LCMS (ES) m/z = 559 [M+H]⁺。

【0524】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.8–0.9 (m, 3H), 1.1–1.3 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.59–1.70 (m, 9H), 2.02 (bs, 3H), 2.10 (s, 5H), 2.73 (bs, 2H), 2.88–2.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.84 (bs, 1H), 7.11 (bs, 3H)。

【0525】

tert-ブチルN-(アダマンタン-1-イル)-N-({4-[(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-[3-(トリメチルシリル) プロプ-2-イノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: 第1のステップ: DMF (0.00094 mL, 0.012 mmol, 0.04当量) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオール酸 (0.043 g, 0.302 mmol, 1.0当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.028 mL, 0.33 mmol, 1.1当量) を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物粗製は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0526】

第2のステップ: アセトニトリル (10 mL) 中のtert-ブチル ((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (0.080 g, 0.143 mmol, 1.0当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.091 g, 1.07 mmol, 7.5当量) を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル (5.0 mL) 中の3-(トリメチルシリル) プロピオロイルクロリド (0.025 g, 0.157 mmol, 1.1当量) の溶液を上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、反応の進行をTLC (n-ヘキサン中の20% 酢酸エチル) によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc (100 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物は、さらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS (ES) m/z = 583 [M+H]⁺ (Boc基質量は観察されず)。

【0527】

tert-ブチルN-(アダマンタン-1-イル)-N-({4-[(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(プロプ-2-イノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル) カルバメート: DCM (10 mL) / MeOH (2 mL) 中のtert-ブチル((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル) プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (171 mg, 0.25 mmol, 1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (207 mg, 1.50 mmol, 6 当量) を0℃で添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、反応の完了後、反応混合物をDCM (5 mL) で希釈し、H₂O (3 mL) を添加した。有機層をDCM (3×10 mL) で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中の20% E. Aを使用する分取TLCによって精製して、tert-ブチル((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメートを得た。LCMS (ES) m/z = 511.2 [M+H]⁺。(基質量なしで表示)

【0528】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.81–0.85 (m, 3 H), 0.93–0.95 (m, 1 H), 1.2–1.2 (m, 6 H), 1.38–1.56 (m, 9 H), 1.68–1.71 (m, 2 H), 1.91–2.0 (m, 3 H), 2.01 (bs, 5 H), 2.17 (s, 1 H), 2.67–2.82 (m, 2 H), 2.88 (s, 1 H), 3.80–3.81 (m, 3 H), 4.48–4.61 (m, 4 H), 6.29 (d, J = 14 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.78–6.84 (m, 1 H), 6.93–7.08 (m, 4 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

【0529】

N-(アダマンタン-1-イル)-N-({4-[(1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(プロプ-2-イノイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] フェニル} メチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド: DCM (15 mL) 中のtert-ブチル((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ベンジル) カルバメート (0.06 g, 0.098 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に、TFA (0.2 mL) を冷却 (0℃) 条件下で滴下し、反応混合物を0℃で2時間攪拌し、反応の進行をTLC (ヘキサン中70% EA) でチェックし、反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを以下の分析条件を使用することによる分取HPLC精製によってさらに精製して、1-((1S, 3S)-1-(4-(((1R, 3R)-アダマンタン-1-イル) (2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-4-アザネイル) メチル) フェニル)-3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H)-イル) プロプ-2-イン-1-オンを得た。分析条件: カラム: X-Bridge C-18 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)、移動相 (A): 水中の0.1% TFA、移動相 (B): アセトニトリル、流量: 1.0 mL/分、勾配 B: 0/20、12/60、22/95、25/95、27/20、30/20。LCMS (ES) m/z = 511.1 [M+H]⁺。

【0530】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.80–0.84 (m, 3 H), 0.90–1.2 (m, 7 H), 1.5–1.67 (m, 6 H), 1.86 (s, 4 H), 1.90–2.1 (m, 2 H), 2.76–2.90 (m, 2 H), 3.0–3.16 (m, 1 H), 3.70–3.80 (m, 4 H), 4.01 (bs, 2 H), 4.59–4.75 (m, 2 H), 6.75–6.81 (m, 2 H), 7.07–7.12 (m, 1 H), 7.27–7.44 (m, 4 H), 8.46 (bs, 2 H)。

【0531】

手順34: 化合物18の合成

10

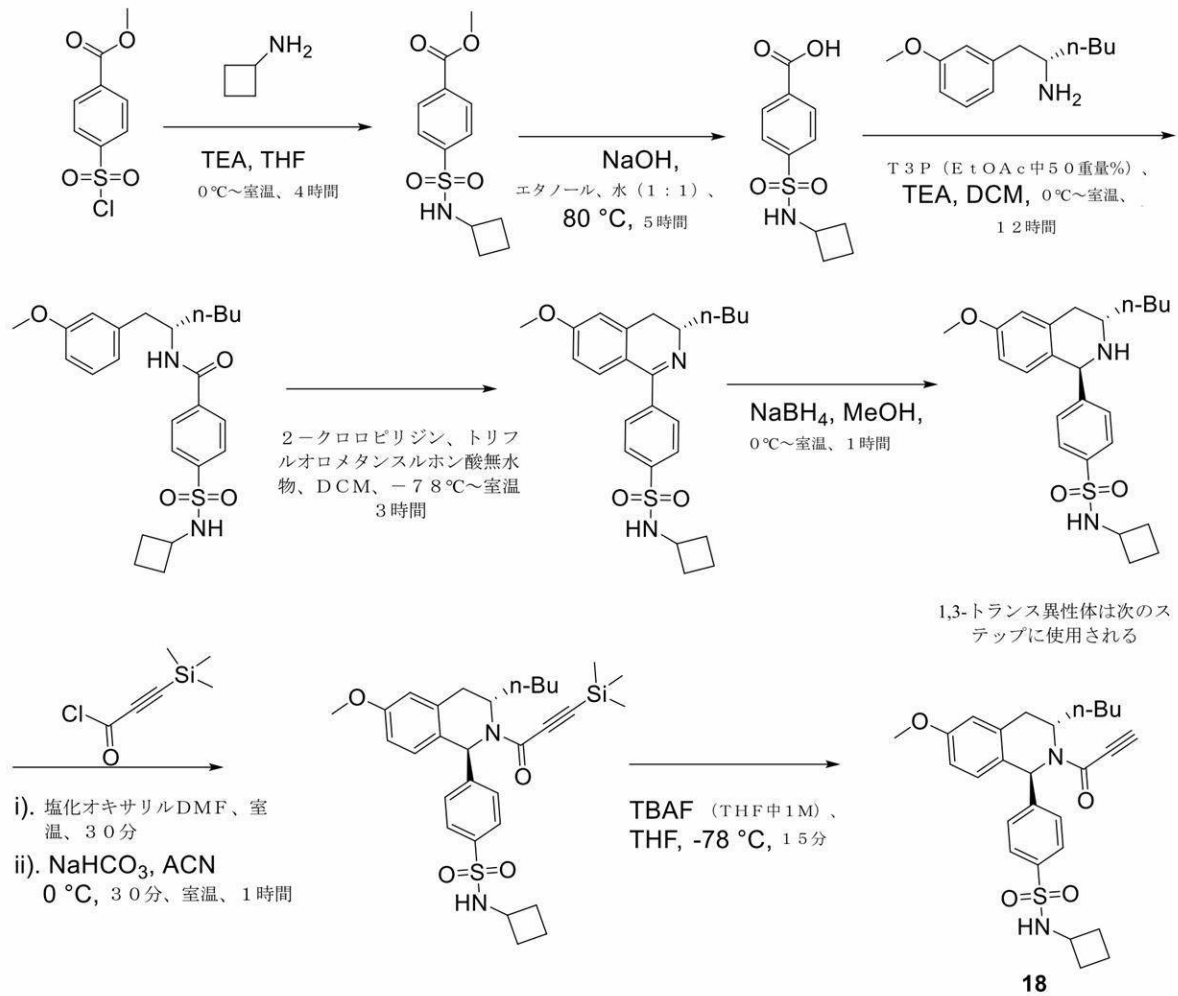
20

30

40

50

【化 9 5】



メチル 4- (シクロブチルスルファモイル) ベンゾエート : THF (50 mL) 中のメチル 4- (クロロスルホニル) ベンゾエート (5.0 g、21.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (8.92 mL、63.9 mmol、3.0 当量) およびシクロブタンアミン (1.83 mL、21.3 mmol、1.0 当量) を室温で添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌し、TLC (ヘキサン中 30% EtOAc) は反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製を EtOAc (250 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗製を、ヘキサン中の 15~20% EtOAc を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、メチル 4- (N-シクロプロピルスルファモイル) ベンゾエートを得た。LCMS (ES) m/z = 270.1 [M+H]⁺。

【0532】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56–1.67 (m, 2H), 1.71–1.76 (m, 2H), 2.10–2.14 (m, 2H), 3.78–3.86 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.67–4.69 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0533】

4- (シクロブチルスルファモイル) 安息香酸 : EtOH (25 mL) および水 (25 mL) 中のメチル 4- (シクロブチルスルファモイル) ベンゾエート (5 g、18.6 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (1.49 g、37.1 mmol、2 当量) を室温で添加し、反応物を 80°C で 6 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 70% EtOAc) は、6 時間後、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、

反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出し、次いで、水層を 2 N HCl (pH 約 5) で酸性化し、次いで、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 4- (シクロブチルスルファモイル) 安息香酸を得た。LCMS (ES) m/z = 254 [M-H] -。

【0534】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20-1.45 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.60-1.88 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.09-8.13 (m, 3H), 4.37 (bs, 1H), 13.5 (bs, 1H)。

10

【0535】

4- (シクロブチルスルファモイル) -N- [(2S)-1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル] ベンズアミド：窒素雰囲気下の DCM (30 mL) 中の 4- (シクロブチルスルファモイル) 安息香酸 (3.69 g、14.5 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (6.06 mL、43.4 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加し、10 分間攪拌し、次いで、プロパンホスホン酸無水物 (酢酸エチル中 50 重量%) (9.69 mL、8.57 mmol、2.0 当量) を 0℃ で反応混合物に添加し、0℃ で 15 分間攪拌し、次いで、DCM (20.0 mL) 中に溶解される (2S)-1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-アミン (3.0 g、14.5 mmol、1 当量) を、反応混合物に 0℃ で添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (ヘキサン中の 40% EtOAc) は、16 時間後、反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM (150 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) および水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4- (シクロブチルスルファモイル) -N- [(2S)-1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル] ベンズアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 445.2 [M+H] +。

20

【0536】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87-0.89 (m, 3H), 1.32-1.36 (m, 4H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 4H), 2.1 (bs, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 4H), 4.37 (bs, 1H), 4.76 (bs, 3H), 5.58-5.89 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 3H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H)。

30

【0537】

(S)-4- (3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) -N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド：窒素雰囲気下の DCM (30 mL) 中の (S)-4- (N-シクロブチルスルファモイル) -N- (1- (3-メトキシフェニル) ヘキサン-2-イル) ベンズアミド (3 g、6.75 mmol、1 当量) の溶液に、2-クロロピリジン (1.28 mL、13.5 mmol、2 当量) を室温で添加した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.27 mL、13.5 mmol、2 当量) を -78℃ で添加し、5 分間攪拌し、次いで、0℃ に温め、0℃ で 30 分間攪拌し、次いで反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。TLC (100% EtOAc) は、新しいスポットとともに出発物質を示した。反応を LC-MS によってモニターした。反応塊を減圧下で濃縮して粗残渣を得、得られた残渣を 10% 水酸化ナトリウム溶液 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチルの (2×150 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを溶離液としてヘキサン中の 100% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4- (3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル) -N-シクロブチルベンゼンスルホンアミドを得た。LCMS (ES) m/z = 427.1

40

50

[M+H]⁺。

【0538】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.88 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (d, J=8 Hz, 1H), 4.68–4.67 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56–3.52 (m, 1H), 2.82–2.71 (m, 1H), 2.82–2.71 (m, 1H), 2.62–2.46 (m, 1H), 2.18–2.16 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 4H), 1.61–1.56 (m, 3H), 1.49–1.35 (m, 2H), 0.95–0.91 (m, 3H)。

【0539】

4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド: メタノール (15 mL) 中の (S)-4-(3-ブチル-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド (1.5 g、3.52 mmol、1当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.388 g、10.5 mmol、3当量) を 0℃ で少しずつ添加した。懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ヘキサン中の 50% EA) によってモニターした。この後、反応混合物をアセトン (10 mL) でクエンチし、濃縮し、得られた粗生成物を EtOAc (30 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、溶離液として n-ヘキサン中の 50% 酢酸エチルを使用する分取 TLC によって精製して、4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド (1, 3 トランス異性体) を得た。LCMS (ES) m/z = 429 [M+H]⁺。

【0540】

4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド: 第 1 のステップ: DMF (0.04 mL、0.56 mmol、0.04 当量) 中の 3-(トリメチルシリル)プロピオール酸 (0.2 g、1.41 mmol、1当量) の溶液に、塩化オキサリル (0.15 mL、1.69 mmol、1.2 当量) を室温で添加し、30 分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリドを得た。この酸塩化物粗製は、さらに精製することなく次のステップに進めた。

【0541】

第 2 のステップ: アセトニトリル (10 mL) 中の 4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド (0.2 g、0.467 mmol、1当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.298 g、3.5 mmol、7.5 当量) を 0℃ で添加し、続いてアセトニトリル (5 mL) 中の 3-(トリメチルシリル)プロピオロイルクロリド (0.09 g、0.56 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 5 分間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を希釈水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミドの粗製を得た。LCMS (ES) m/z = 553 [M+H]⁺。

【0542】

4-((1S, 3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド: : トランス異性体: THF (5.0 mL) 中の 4-((1S, 3S)-3-ブチル-

10

20

30

40

50

6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミド(0.200 g、0.362 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M)(0.43 mL、0.43 mmol、1.2当量)を-78℃で添加した。反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(5 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮して、粗製を得た。得られた粗生成物を、溶離液としてn-ヘキサン中の60%酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物4-((1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)-N-シクロブチルベンゼンスルホンアミドを得た。LCMS(ES) m/z = 481.3 [M+H]⁺。

【0543】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80-0.81 (m, 3H), 0.90-0.95 (m, 1H), 1.20-1.39 (m, 4H), 1.40-1.49 (m, 3H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 3H)。

【0544】

手順35：化合物95の合成

10

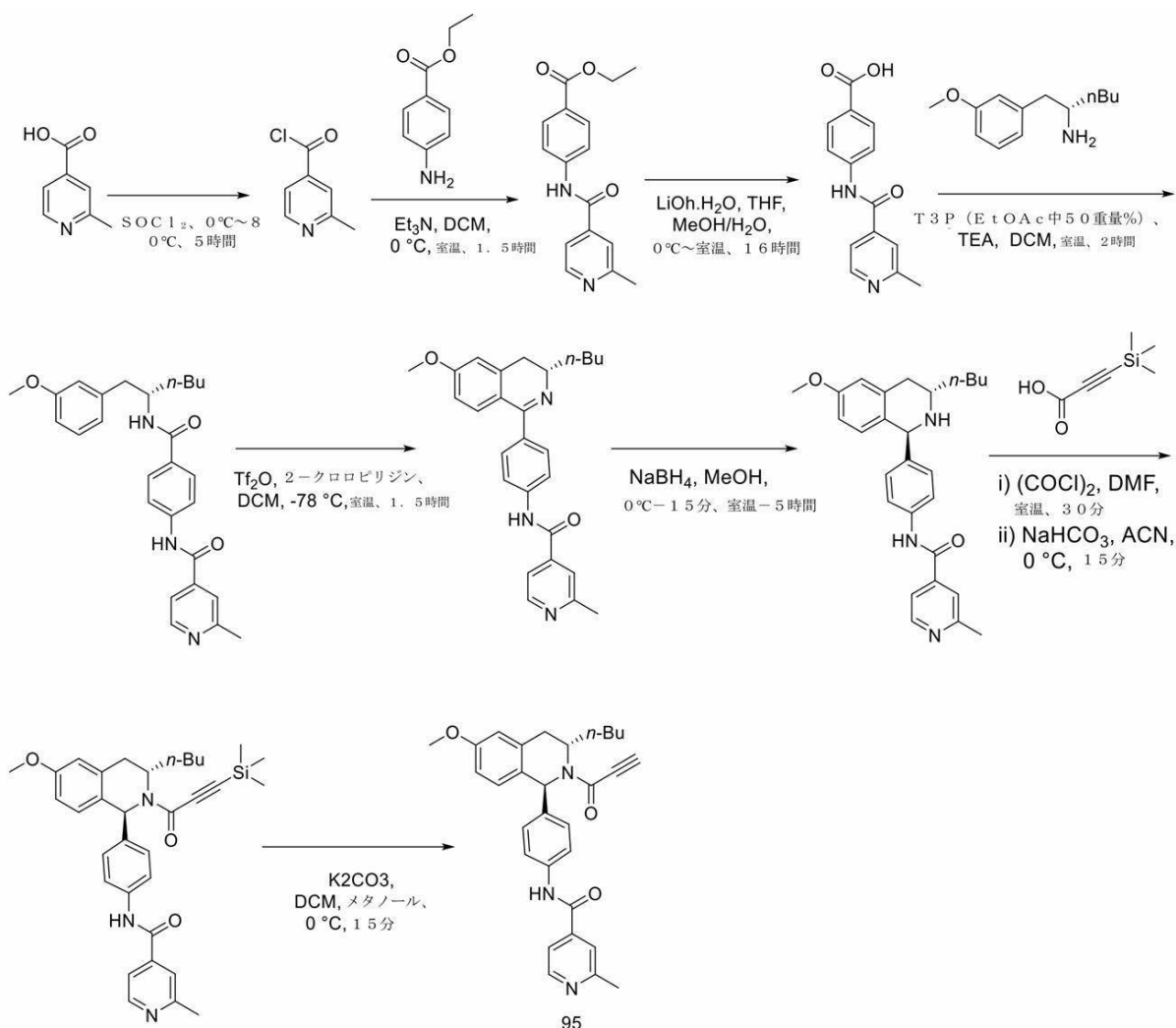
20

30

40

50

【化 9 6】



10

20

30

40

50

), 2.48 (s, 3H), 4.25–4.30 (m, 2H), 7.62 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89–7.97 (m, 4H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)、

【0547】

4-(2-メチルピリジン-4-アミド)安息香酸: MeOH (20.0 mL)、THF (20.0 mL)、および水 (15.0 mL) 中のエチル 4-(2-メチルピリジン-4-アミド)ベンゾエート (2.50 g、8.79 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (0.76 g、17.6 mmol、2.0 当量) を添加し、反応物を室温で16分間攪拌した。反応をTLC (5% MeOH/DCM) によってモニターした。この後、反応混合物を室温で減圧下で濃縮し、水層をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。次いで、水層を5%クエン酸 (pH=5) で酸性化し、濾過し、減圧下で乾燥させて、4-(2-メチルピリジン-4-アミド)安息香酸を得た。LC-MS (ES) (m/z) = 257.2 [M+H]⁺。

【0548】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57–7.64 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87–7.95 (m, 4H), 8.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)。

【0549】

N-(4-{[(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル]カルバモイル}フェニル)-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド: DCM (20.0 mL) 中の(2S)-1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-アミン (1.0 g、4.82 mmol、1.0 当量)、4-(2-メチルピリジン-4-アミド)安息香酸 (1.48 g、5.79 mmol、1.2 当量) の溶液に、トリエチルアミン (2.69 mL、19.3 mmol、4 当量) を添加し、5分間攪拌し、次いでT3P (EtOAc 中 50 重量%) (2.15 mL、7.24 mmol、1.5 当量) を0℃で添加し、さらに30分間攪拌した。反応の進行をTLC (5% MeOH/DCM) によってモニターした。反応の完了後、反応混合物を水 (20.0 mL) でクエンチし、DCM (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (15 mL) およびブライン溶液 (15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗製を、DCM中の3~5%メタノールを溶離液として使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル(S)-N-(4-((1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバモイル)フェニル)-2-メチルイソニコチンアミドを得た。LC-MS (m/z) = 446.3 [M+H]⁺。

【0550】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.13–1.31 (m, 5H), 1.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.71–2.81 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.08–4.15 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H)。

【0551】

N-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド: ジクロロメタン (25.0 mL) 中の(S)-N-(4-((1-(3-メトキシフェニル)ヘキサン-2-イル)カルバモイル)フェニル)-2-メチルイソニコチンアミド (1.2 g、2.69 mmol、1 当量) および2-クロロピリジン (1.02 mL、10.8 mmol、4.0 当量) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.81 mL、10.8 mmol、4.0 当量) を-78℃でゆっくり滴下した。5分後、反応混合物を氷水浴に

10

20

30

40

50

入れ、0℃に温め、得られた溶液を0℃で攪拌した。1.5時間後、反応物を1.0N水酸化ナトリウム水溶液(15mL)でクエンチして、トリフルオロメタンスルホナート塩を中和した。ジクロロメタン(2×15mL)を添加して反応混合物を希釈し、層を分離した。合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発性物質を減圧下で除去して、(S)-N-(4-(3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルイソニコチンアミドの粗生成物を得た。LCMS(ES)m/z=428.3[M+H]⁺。

【0552】

N-{4-[(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド：メタノール(10mL)中のN-{4-[(3S)-3-ブチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(260mg、0.608mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(69.0mg、1.82mmol、3当量)を0℃で少しずつ添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中の5%メタノール)によってモニターした。この後、反応混合物を濃縮し、得られた粗製をEtOAc(20mL)および水(10mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、DCM中の5%メタノールを使用する分取TLCによって精製した。生成物画分を収集し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-{ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}-N-(4-[(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル)メチル)カルバメートを得た。

【0553】

N-{4-[(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-[3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド：第1のステップ：DMF(0.00043mL、0.00562mmol、0.04当量)中の3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イン酸(20mg、0.0141mmol、1.0当量)の溶液に、塩化オキサリル(0.013mL、0.155mmol、1.1当量)を室温で添加し、30分間攪拌した。この後、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イノイルクロリドを得た。この酸塩化物は、さらに精製することなく次のステップに持ち越された。

【0554】

第2のステップ：アセトニトリル(4.0mL)中のN-(4-((1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルイソニコチンアミド(40mg、0.093mmol、1当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム(59.4mg、0.698mmol、7.5当量)を0℃で添加した。5分間攪拌した後、アセトニトリル(2.0mL)中の3-(トリメチルシリル)プロプ-2-イノイルクロリド(22.4mg、0.140mmol、1.5当量)の溶液を、0℃で上記の反応塊に添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中の50%酢酸エチル)によってモニターした。この後、反応塊をEtOAc(20mL)および水(10mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン溶液(7.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(4-((1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(3-(トリメチルシリル)プロピオイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルイソニコチンアミドの粗製を得た。LCMS(ES)m/z=554.4[M+H]⁺。

【0555】

N-{4-[(1S,3S)-3-ブチル-6-メトキシ-2-(プロプ-2-イノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]フェニル}-2-メチル

10

20

30

40

50

ピリジン-4-カルボキサミド：ジクロロメタン（10 mL）およびメタノール（2 mL）中のN-（4-（（1S, 3S）-3-ブチル-6-メトキシ-2-（3-（トリメチルシリル）プロピオイル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）-2-メチルイソニコチンアミド（0.14 g, 0.253 mmol, 1当量）の溶液に、炭酸カリウム（0.213 g, 1.52 mmol, 6.0当量）を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応の進行をLC-MSで監視した。出発物質の完了後、反応混合物をジクロロメタン（2×10.0 mL）で希釈し、水（10.0 mL）で分離し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。得られた粗生成物を、以下の分析条件を用いた分取HPLC精製法によって精製して、N-（4-（（1S, 3S）-3-ブチル-6-メトキシ-2-プロピオイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル）フェニル）-2-メチルイソニコチンアミドを得た。分析条件：カラム：X-Bridge C-18（250 mm×4.6 mm×5 μm）、移動相（A）：水中の0.1%アンモニア、移動相（B）：アセトニトリル、流量：1.0 mL/分、勾配B：0/10、12/60、22/95、25/95、27/10、30/10。LCMS（ES）m/z = 482.5 [M+H]⁺。

【0556】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm：0.81（t, J=6.8 Hz, 3H）, 1.22（bs, 5H）, 1.50（bs, 2H）, 2.53（s, 3H）, 2.79（s, 1H）, 3.12（s, 1H）, 3.70（d, J=5.6 Hz, 2H）, 4.30（s, 1H）, 4.59（s, 1H）, 6.03（s, 1H）, 6.28（s, 1H）, 6.80（t, J=8.0 Hz, 1H）, 7.21（t, J=8.4 Hz, 2H）, 7.41（d, J=7.6 Hz, 1H）, 7.57（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.64（d, J=8.8 Hz, 2H）, 8.58（d, J=4.8 Hz, 1H）, 10.32（s, 1H）。

【0557】

表1に示される化合物は、適切な試薬および出発物質を使用して、上記の手順に従って合成することができるか、または合成した。選択したデータを表2に示す。

【表2-1】

表2

番号	MS [M+H] ⁺
1	385.3

番号	MS [M+H] ⁺
2	402

番号	MS [M+H] ⁺
3	402

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

番号	MS [M+H] ⁺
4	389
5	413.3
6	388.1
7	388.1
8	348.3
9	324
10	324.3
11	390
12	365
13	469
14	448
15	445
18	481.3
27	521.5

番号	MS [M+H] ⁺
28	497
33	415.93
34	418.89
35	358.83
36	428.93
38	525.8
39	354.6
40	432.83
42	408.87
48	363.4
49	349.4
50	352.4
54	369
55	429.5

番号	MS [M+H] ⁺
57	349
76	353.3
93	434.95
94	440
95	482
96	458
97	399
98	477
99	610
100	541
101	498
102	445

【0558】

生物学的実施例

実施例1：細胞増殖（Alamar Blue）アッセイ

細胞生存率アッセイを実施して、ヒトがん細胞株786-O（腎細胞がん）およびSJSA-1（骨肉腫）における化合物の効力を評価した。膵臓がん細胞株（例、Panc 02.13、BxPC-3、Panc 12、Panc 02.03、Panc 6.03、PSN-1、HPAC、およびCapan-1）、前立腺がん細胞株（例、PC-3、DU145、22Rv1、NCI-H660、BPH1、LNCaP、BM-1604、およびMDA PCa 2b）等は、同様の方法で試験され得る。

【0559】

細胞（SJSA-1、786-O、および／またはA431）を96ウェル組織培養プレートに播種し（5000細胞／100μL／ウェル）、37℃／5%CO₂で16～24時間インキュベートした。次いで、細胞を化合物で処理した（25μLの5×）。化合物濃度は、最終DMSO濃度が1%の3倍段階希釈で調製した10～0.0005μMであった。次いで、プレートを湿った環境で37℃／5%CO₂で24時間インキュベートした。次いで、Alamar Blue（商標）試薬（最終濃度1×＝12.5μL）を各ウェルに添加し、37℃／5%CO₂で1.5時間インキュベートした。プレートを蛍光リーダーで540nmの励起波長および590nmの発光波長で読み取った。IC₅₀値は、その後、GraphPad Prism（登録商標）5ソフトウェアでS字型用量反応曲線（可変勾配）を使用して決定された。表3は、本明細書で記載されるような例示的な化合物についての細胞増殖データを示す。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

番号	IC ₅₀ (μ M)		
	786-O	SJSA-1	A431
1	2	2.8	-
2	0.742	0.855	8.7
3	0.512	0.736	>10
4	0.588	1	-
5	0.212	0.382	-
6	3	3.2	>10
7	0.137	0.22	7.8
8	0.181	0.183	7.9
9	0.223	0.436	4.9
10	0.164	0.278	8.6
11	0.016	0.018	>10
12	0.014	0.025	3.5
13	0.002	0.005	3.6
14	0.024	0.07	7.6
15	0.010	0.018	3.5
18	0.004	0.008	8.9
27	0.004	0.006	8.4
28	0.004	0.016	2.9
33	0.2591	-	-
34	0.5917	-	-
35	-	2.56	-
38	0.005	0.010	10
39	0.158	0.170	>10
44	0.592	0.599	-
45	5.891	>3	-
46	-	2.56	-
47	0.259	0.329	-
48	0.053	0.050	5
49	0.023	0.040	6.6
50	0.065	0.101	>10

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

番号	IC ₅₀ (μ M)		
	786-O	SJSA-1	A431
54	0.743	0.659	5.8
55	0.027	0.032	2.3
57	0.023	0.040	6.6
76	0.187	0.623	>10
94	0.108	0.047	>10
95	0.037	0.2	>10
96	0.163	0.368	>10
97	0.026	0.068	>10
98	0.024	0.053	8.92
99	0.002	0.002	2.77
100	0.013	0.021	4.06
101	0.008	0.0115	6.87
102	0.021	0.021	6.13

【 0 5 6 0 】

選択された化合物は、異なる活性を評価するための対照として、GPX4阻害剤に対する感受性の低い細胞株であるヒト肺がん細胞株A549でもアッセイ（カウンタースクリーニング）された。800～2,000細胞／ウェルの密度の細胞を96ウェルプレートに播種し、37℃で一晩インキュベートした。一連の9つの異なる濃度の化合物ストック（500×）は、DMSOでの3倍連続希釈によって作成された。これらの化合物を培養培地でさらに希釈し、次いで細胞に添加して、最終DMSO濃度が0.25%以下になるようにした。96時間のインキュベーション後、50 μ LのCellTiter Glo 試薬（Promega）を各ウェルに添加し、EnVision（PerkinElmer）を使用して10分後に発光を測定した。RSL3（プロトタイプGPX4阻害剤、RSL-3としても知られている）を、最大30 μ Mの最高濃度から滴定した参照化合物として使用した。すべての化合物は、最初は30 μ Mから2組の最高濃度として試験した（4.6nM～30 μ Mの範囲）。次いで、最初の範囲外の効力を示した化合物について、最高濃度をより高く（最大1000 μ Mから）または低く調整した。DMSOのみで処理した細胞からの発光を最大値として設定し、阻害率%を次のように計算した：阻害率% = （最大試料値）／最大値 × 100。XL-fitソフトウェア（ID Business Solutions Ltd.）を使用してデータを分析した。IC₅₀、相対IC₅₀、または最高阻害率%を計算した。表4に示すデータ。

【表 4】

表 4

番号	IC ₅₀ (μ M)	
	A549	KP4
40	6.238(RSL3 3.078)	0.019(RSL3 0.002)
41	1.315(RSL3 3.078)	0.042(RSL3 0.002)
42	5.05(RSL3 3.078)	0.0618(RSL3 0.002)
43	10.3(RSL3 3.078)	0.525(RSL3 0.003)
44	6.575(RSL3 2.735)	-
45	4.742(RSL3 2.735)	-
46	3.825(RSL3 3.667)	-
47	6.575(RSL3 2.735)	-

10

【0561】

実施例 2：GPX4 阻害アッセイ

表 5 は、本明細書で提供される化合物が GPX4 阻害剤であることを示す。研究により、フェロスタチン等の親油性抗酸化物質が、GPX4 阻害によって誘導されるフェルトーシスから細胞を救出することができることが示されている。例えば、間葉系 GPX4 ノックアウト細胞は、フェロスタチンの存在下で生存することができるが、フェロスタチンの供給が停止すると、これらの細胞は、フェルトーシスを受ける（例えば、Viswanathan et al., Nature 547:453-7, 2017 を参照）。GPX4 i は、アポトーシス阻害剤が救出しない脂質 ROS スカベンジャー（フェロスタチン、リプロキシスタチン）、リポキシゲナーゼ阻害剤、鉄キレート剤、およびカスパーゼ阻害剤等のフェルトーシス経路の他の成分を遮断することによって救出することができることも実験的に確認されている。これらの発見は、非アポトーシス性、鉄依存性、酸化的細胞死（すなわち、フェルトーシス）を示唆している。したがって、分子がフェルトーシスががん細胞死を誘導する能力、およびそのような能力がフェロスタチンの添加によって警告されることは、分子が GPX4 阻害剤であることを明確に示している。表 5 のデータは、本明細書で提供される化合物が、フェロスタチンの存在下で阻害活性を失い、したがって有効な GPX4 阻害剤であることを示している。

20

30

【表 5】

表 5

化合物番号	786-O(IC ₅₀ , μ M)		SJSA-1(IC ₅₀ , μ M)	
	フェロスタチン なし	2 μ M フェロスタ チン	フェロスタチン なし	2 μ M フェロスタ チン
4	0.588	5.731	1	3.563
5	0.212	> 10.00	0.382	> 10.00
8	0.181	> 10.00	0.183	> 10.00
9	0.223	> 10.00	0.436	3.744

40

【0562】

実施例 3：ウエスタンブロットの方法および結果－GPX4 のゲル移動度シフト

GPX4 ウエスタンブロットアッセイの移動度シフトを確立して、化合物とのインキュベーション後の細胞ベースのアッセイおよび化合物で処理されたマウスの腫瘍における標

50

的の関与を直接評価した。移動度シフトは、GPX4不可逆的阻害剤の薬力学的マーカーとして使用できる。細胞ベースのアッセイでは、GPX4阻害剤に感受性のある細胞（例えば、MiaPaCa-2）を10cm（2～8×10⁶細胞）に播種し、一晚増殖させた。より小さい皿を使用する場合は、表面積に基づいて細胞播種数を比例的に調整できる。翌日、細胞をDMSOおよび示された濃度の様々な化合物で一定期間（例えば、0.5、1、2、4、6または最大72時間）処理した。次いで、プロテアーゼ阻害剤（Roche）およびホスファターゼ阻害剤（Sigma）を添加した0.3～0.5mLのRIPA緩衝液（Sigma）で細胞を溶解した。BCAキット（Pierce）を使用して、溶解物はタンパク質濃度をアッセイされた。正規化された量の溶解物（20～40μgタンパク質／レーン）を4～12%または12%NuPageゲル（Life Technologies）で泳動し、iBlot（登録商標）Transfer Stack（Life Technologies）を用いて、タンパク質をポリフッ化ビニリデン（PVDF）またはニトロセルロース膜に転写した。膜は、5%脱脂乳を含む1×TBSTで室温で1時間ブロッキングした後、4℃で一晩、表6に示す一次抗体でプローブした。他のベンダーの同様の抗体もウエスタンブロット分析に使用できる。0.1%Tween 20を含む1×TBSTで5回洗浄した後、膜を、室温で1時間、抗体の二次適用でプローブした（例えば、抗マウスHRP、抗ウサギHRP、抗ヤギHRP、抗マウスIgG Dylight 800コンジュゲート、または抗ウサギIgG Dylight 680コンジュゲート）（1：10000、細胞シグナル伝達または異なるベンダーの抗体に対する同様のIR）。5回洗浄した後、HRPコンジュゲート二次抗体を使用した場合はImageQuant-LAS-4010（化学発光）（GE Healthcare）、または赤外線コンジュゲート二次抗体を使用した場合はOdyssey（登録商標）Imaging System（Licor Biosciences）を用いて、膜をスキャンした。

【表6】

表6：ウエスタンブロット分析に使用される一次抗体

抗体名	ベンダー	カタログ 番号	種	分子量	希釈
β-アクチン(ローディングコントロール)	Sigma	A5441	マウス	43kd	1:10000
ビンキュリン(ローディングコントロール)	Sigma	V9131	マウス	116KD	1:2000
GPX4	Abcam	ab125066	ウサギ	22kd	1:1000
GPX4	Abcam	ab41787	ウサギ	22kd	1:1000

【0563】

GPX4の細胞ベースのウエスタンブロット分析で化合物40を評価し、その結果を図1に示す。DMSOで処理した試料では、GPX4はダブレットとして流れた—主要な下部の遊離または非結合GPX4バンド、およびマイナーな上部バンド（グルタチオン結合GPX4の可能性が高い（Cozza et al., Free Radical Biology and Medicine, Vol 112, pages 1–11, 2017））。試料を過剰量の還元剤ジチオスレイトール（DTT）で煮沸すると、上部バンドの量を減らすことができる。SDS-PAGE還元ゲル中のGPX4は、GPX4の共有結合性の不可逆的阻害剤（例えば、RSL-3およびML162）で処理した場合、移動が遅くなる（より大きな分子量のタンパク質として現れる）が、可逆的阻害剤（例えばML210）では、おそらく共有結合的に連結される小分子がGPX4に付加したことにより、遅くならなかった。グルタチオン結合GPX4とは異なり、不可逆的阻害剤に結合したGPX4の上部バンドは、過剰な量のDTTによって還元することはできない。さらに、G

P X 4 移動度シフトの距離は、不可逆的 G P X 4 阻害剤の分子量と相関している。シフトされた距離は、不可逆的阻害剤が大きいほど大きくなる。したがって、G P X 4 ウエスタンブロットのこのシンプルな移動度シフトを使用して、不可逆的阻害剤による、インビトロ、細胞内、および腫瘍内での直接的な標的の関与を都合良く評価することができる。図 1 に示すように、M i a P a C a - 2 細胞を化合物 4 0 で処理すると、用量依存的に G P X 4 の移動度シフトが、下部の非結合バンドから上部の結合バンドへ変化した。5 0 n M を超える濃度では、化合物 4 0 はほぼすべての G P X 4 を上部バンドに変換した。

【 0 5 6 4 】

実施例 4 : G P X 4 阻害剤の K i n a c t / K i 測定

以下の実施例は、G P X 4 との標的関与が非常に速いことを示している。

10

【 0 5 6 5 】

1 日目 - 細胞播種 : 細胞を、5 × 6 ウェルプレートに 5 × 1 0 ⁵ C a l u 6 細胞 / ウェルで播種した。

【 0 5 6 6 】

2 日目 - 細胞を C m p d で処理し、ゲル用の試料を調製する : 細胞を、1、0.75、0.5、0.25 および 0.1 μ M の阻害剤 + 2 μ M のフェロスタチン - 1 で、0、10、20、30、45、60 分間処理した。10 μ L の 1000 × D M S O ストック溶液を、各化合物希釈 (1、0.75、0.5、0.25、0.1 m M) のために調製した。完全細胞培養培地 (E M E M + 10 % F B S) を、2 μ M のフェロスタチン - 1 最終濃度で調製した。ネガティブコントロールとして使用するために、フェロスタチン - 1 を添加した培地に 1000 倍の阻害剤を 1 倍の最終濃度 (1、0.75、0.5、0.25、0.1 μ M) で添加し、さらに D M S O を添加することによって、薬物溶液を調製した。

20

【 0 5 6 7 】

細胞溶解緩衝液は、5 倍の細胞溶解緩衝液 (C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y # 9 8 0 3) および 100 倍のプロテアーゼ / ホスファターゼ阻害剤カクテル (C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y # 5 8 7 2) を、脱イオン水で 1 倍に希釈することによって調製した。

【 0 5 6 8 】

細胞を 1 時間の時間経過で薬物溶液で処理した。t = 60、45、30、20、10、0 分で、各 6 ウェルプレートに 1 濃度の薬物を添加した。各 6 ウェルプレートの 1 ウェルの細胞から培地を吸引し、薬物 + フェロスタチンを含む 1 m L の培地を添加した (t = 60 分)。細胞を、時間差でインキュベーターに戻した。その後の各時点で、培地を吸引し、細胞に薬物を添加した。t = 10 分で、追加のウェルにネガティブコントロールとして D M S O を添加した。

30

【 0 5 6 9 】

t = 0 で細胞から培地を吸引し、氷冷した P B S で細胞を洗浄して吸引し、75 μ L の 1 倍の細胞溶解緩衝液を 1 ウェルあたりに添加し、セルスクレーパーでプレートの底をこすり取り、溶解物を 1.5 m L エッペンドルフチューブに移して - 20 ° C で保存した。

【 0 5 7 0 】

S D S - P A G E ランニング緩衝液を調製した (2 L の 1 倍 M E S B o l t ランニング緩衝液 (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c # B 0 0 0 2)、翌日使用するために 4 ° C で一晩保存)。

40

【 0 5 7 1 】

3 日目 - B C A アッセイの実行およびゲルの泳動 : 溶解物を氷上で解凍し、18,000 × g、4 ° C で 10 分間遠心分離した後、製造元のプロトコル (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c # 2 3 2 2 5) に従って上清に対して B C A アッセイを実行した。3.6 × L D S / B M E 試料緩衝液を、B o l t 4 × L D S 試料緩衝液 (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c # B 0 0 0 8) と 2 - メルカプトエタノールを 10 : 1 の割合で混合して調製した。96 ウェル P C R プレートに、19 μ L の 3.6 × L D S / B M E 試料緩衝液および 50 μ L の溶解物試料を添加した。溶解物を 1 × L D S /

50

BMEで1mg/mLに希釈し、プレートをPCR装置で95℃で10分間加熱し、12% Bis-Tris Boltゲルに15μL/ウェル（総溶解物15μg）をロードし、低温1xMESランニング緩衝液を使用して、200Vで約35分間（色素の前面がゲルの底に達するまで）ゲルを泳動した。その後、ゲルを水で5分間、20%エタノール/水で10分間洗浄し、iBlot2（ThermoFisher Scientific）で膜に転写した。膜をLicor TBSブロッキング緩衝液（Licor #927-60001）で室温で1時間ブロッキングし、Licor TBSブロッキング緩衝液で1:1000で希釈した抗GPX4抗体（Abcam #ab125066）と4℃で一晩穏やかに揺り動かしながらインキュベートした。

【0572】

4日目ープロットを展開し、ゲルシフトを定量化する：膜を、1xTBSTで30分間洗浄し（洗浄緩衝液を3~4回交換）、Licor TBSブロッキング緩衝液中のLicor二次抗体（Licor #926-68021）1:40,000と1時間室温で穏やかに揺り動かしながらインキュベートし、1xTBSTで30分間洗浄し、Licor imagerでこすり取り、Image studioでバンドを量子化した。

【0573】

RSL3ならびに化合物13および15についてのKinact/Kiデータを図2に示す。

【0574】

実施例5：薬物動態研究

Jubilant Biosysの動物実験倫理委員会（Institutional Animal Ethical Committee）（IAEC）（CPCSEA（動物実験管理監督委員会（Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals））によって指名されたIAEC/JDC/2019/188R（マウスの場合）およびIAEC/JDC/2019/189R（ラットの場合））は、マウスおよびラットの薬物動態実験を承認した。雄Balb/cマウス（体重範囲22~25gで約6~8週齢）および雌SDラット（体重範囲200~250gで6~8週齢）を、Vivo Biotech, Hyderabad, Indiaから調達した。動物を、12:12時間の明暗サイクルで7日間、Jubilant Biosys Animal Houseに隔離し、研究の前に、動物を体重ごとに層別化した。

【0575】

飼育：動物は、ステンレス鋼のトップグリルを備えた標準的なポリカーボネート製のケージにグループで収容され、そこにはペレット状の餌および飲料水ボトルが置かれ、トウモロコシの穂軸は寝具の材料として使用され、少なくとも週に2回、または必要に応じて交換された。

【0576】

自由食餌：Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KGによって製造されたげっ歯類飼料ImSeelenkamp 20.D-32791 Lageが与えられた。

【0577】

自由飲水：精製水は、ステンレス鋼のシッパーチューブを備えたポリカーボネートボトルで動物に自由に与えられた。

【0578】

A) マウスの手順：静脈内、経口、および腹腔内の薬物動態研究は、それぞれ5、20、および10mg/kgの用量で、経口および腹腔内の場合10mL/Kgの投与量で、静脈内経路の場合5mL/Kgの投与量で行われた。スパースサンプリングが行われ、各時点で3匹のマウスを使用して、0.083（静脈内のみ場合）、0.25、0.5、1、2、4、8、10（経口のみ場合）および24時間で後眼窩神経叢から採血（約100μL）した。血液試料を抗凝固剤としてK₂.EDTAを含むチューブに回収し、血漿

10

20

30

40

50

分離のために4℃で維持冷却遠心機（Biofuge, Heraeus, Germany）中で10,000rpmで5分間遠心分離にかけた。

【0579】

グループI（静脈内）は、WFI中の30%Kolliphore ELを使用して調製された溶液製剤中の5mg/kg、投与量：5mL/kg、強度：1mg/mLで尾静脈によって静脈内に試験化合物を受け取った。

【0580】

グループII（経口）は、WFI中の30%Kolliphore ELを使用して調製された溶液製剤中の20mg/kg、投与量：10mL/kg、強度：2mg/mLで経口胃管針を用いて経口経路によって試験化合物を受け取った。

【0581】

グループIII（腹腔内）は、WFI中の30%Kolliphore ELを使用して調製された溶液製剤中の10mg/kg、投与量：10mL/kg、強度：1mg/mLで腹腔内経路によって試験化合物を受け取った。

【0582】

B）ラットの手順：静脈内および経口薬物動態研究は、2および10mg/kgの用量で2および10mL/kgの投与量で行われた。連続採血が行われ、各時点で、0.083（静脈内のみ場合）、0.25、0.5、1、2、4、8、10（経口のみの場合）および24時間後眼窩神経叢から採血（約200μL）した。血液試料を抗凝固剤としてK₂-EDTAを含むチューブに回収し、血漿分離のために4℃で維持冷却遠心機（Biofuge, Heraeus, Germany）中で10,000rpmで5分間遠心分離にかけた。

【0583】

グループI（静脈内）は、WFI中の30%Kolliphore ELを使用して調製された溶液製剤中の2mg/kg、投与量：2mL/kg、強度：1mg/mLで尾静脈によって静脈内に試験化合物を受け取った。

【0584】

グループII（経口）は、WFI中の30%Kolliphore ELを使用して調製された溶液製剤中の10mg/kg、投与量：10mL/kg、強度：1mg/mLで経口胃管針を用いて試験化合物を受け取った。

【0585】

試験化合物の血中濃度-時間データは、Phoenix WinNonlinバージョン8.1を使用したノンコンパートメント法によって分析された。データを以下の表7に示す。

【表7】

表 7

化合物	12	28
マウスIV-PK(5mg/kg)	T _{1/2} :0.5時間、 C _{max} :882ng/mL、 AUC:181ng*時間/mL、 CL:454mL/分/kg、 Vd:19.5L/kg。	T _{1/2} :3.5時間、 C _{max} :5446ng/mL、 AUC:1635ng*時間/mL、 CL:49mL/分/kg、Vd:14.7L/kg
ラットIV-PK(2mg/kg):		T _{1/2} :3.15時間、 C _{max} :3529ng/mL、 AUC:1082ng*時間/mL、 CL:30mL/分/kg、Vd:8.2L/kg

【0586】

本出願で引用されているすべての出版物、特許、特許出願、および他の文書は、あたかも各個々の出版物、特許、特許出願、または他の文書があらゆる目的のために参照により組み込まれることが個別に示されているのと同じ程度に、あらゆる目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0587】

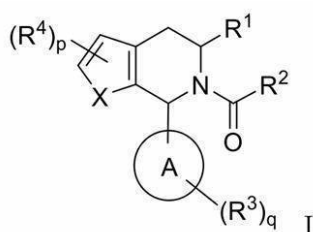
様々な特定の実施形態を図示し説明してきたが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができることが理解されよう。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩であって、

【化1】



式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

R²が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、C₁～C₂アルキルハロおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され、前記C₂アルキニルおよびフェニルが、1つの-CH₃で任意に置換され、

各R³が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹²)₃、-SF₅、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R³の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニ

10

20

30

40

50

、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

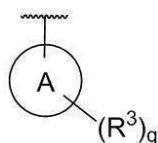
各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、ただし、以下：

1) R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ 以外のものであること、

2) R^2 が、1つの $-CH_3$ で任意に置換された $-C_2$ アルキニルであること、または

3) R^1 が、 $-C(O)OCH_3$ であり、 R^2 が、 $-CH_2CH_2$ であり、次いで、部分

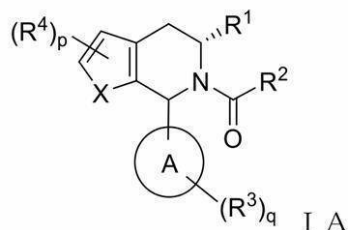
【化2】



が、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-ニトロフェニル、4-ブロモフェニル、シクロヘキシル、フリル、もしくは4-メトキシフェニル以外のものであること、のうちの少なくとも1つが真であることを条件とする、式Iの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。
（項目2）

式 I A の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 3】



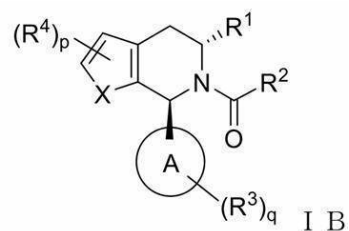
10

—

(項目 3)

式 I B の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 4】



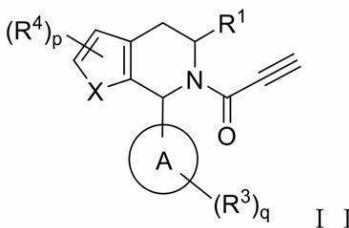
20

—

(項目 4)

式 I I の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 5】



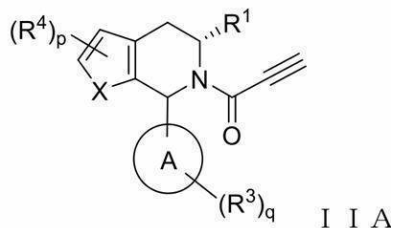
30

—

(項目 5)

式 I I A の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 6】



40

—

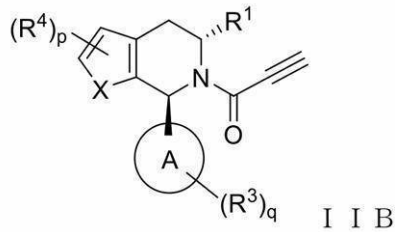
(項目 6)

式 I I B の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性

50

体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 7】



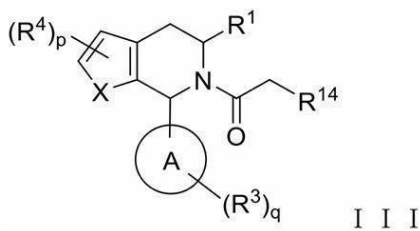
10

〃

(項目 7)

式 I I I の化合物 (式中、 R^{1-4} が、ハロである) によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 8】

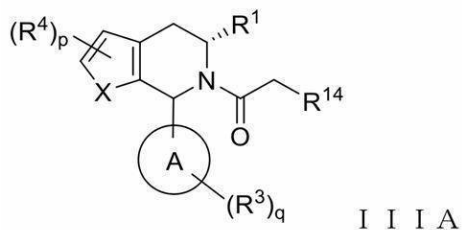


20

(項目 8)

式 I I I A の化合物 (式中、 R^{1-4} が、ハロである) によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 9】



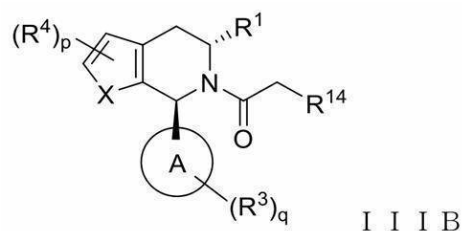
30

(項目 9)

式 I I I B の化合物 (式中、 R^{1-4} が、ハロである) によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

40

【化 10】



(項目 10)

50

環Aが、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目11)

環Aが、ヘテロシクリルである、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目12)

環Aが、アリールである、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

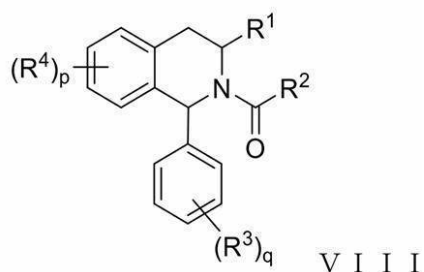
(項目13)

環Aが、ヘテロアリールである、項目1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目14)

式VIIの化合物によって表される、項目1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化11】

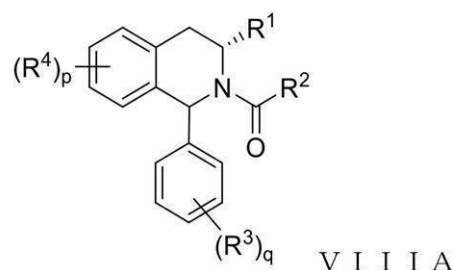


o

(項目15)

式VIIAの化合物によって表される、項目1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化12】



o

(項目16)

式VIIBの化合物によって表される、項目1に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

10

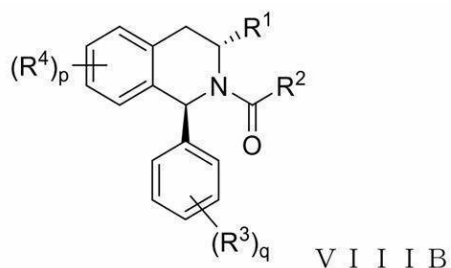
20

30

40

50

【化 1 3】



o—

10

(項目 1 7)

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、—CN、—C(O)OR⁶、—C(O)N(R⁷)₂、—N(R⁷)₂、—OR⁷、または—C₁～C₆アルキル—OR⁷である、項目 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8)

R¹が、—C(O)OR⁶または—C(O)N(R⁷)₂である、項目 1～16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 9)

R¹が、C₁～C₆アルキルである、項目 1～16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

20

(項目 2 0)

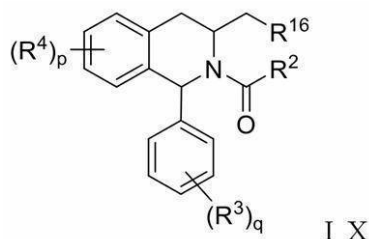
p が、0 または 1 である、項目 1～16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

式 I X の化合物 (式中、R¹⁻⁶ が、水素または C₂～C₅ アルキルである) によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

30

【化 1 4】



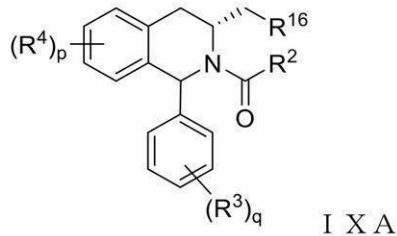
40

(項目 2 2)

式 I X A (式中、R¹⁻⁶ が、水素または C₂～C₅ アルキルである) の化合物によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

50

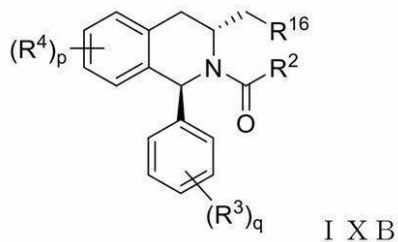
【化 1 5】



(項目 2 3)

式 I X B の化合物（式中、 R^{16} が、水素または $C_2 \sim C_5$ アルキルである）によって表される、項目 1 に記載の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

【化 1 6】



(項目 2 4)

q が、2 または 3 である、項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルが、独立して、1 ～ 3 つの R^{10} で任意に置換される、項目 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 6)

q が、0 である、項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 7)

表 1 に列挙される化合物からなる群から選択される化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 8)

項目 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 2 9)

細胞中の G P X 4 を阻害する方法であって、細胞を、有効量の項目 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、あるいは式 I の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩と接触させることを含み、

10

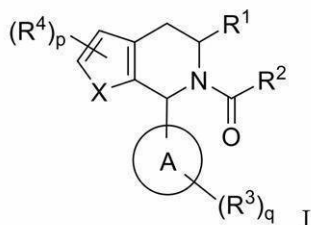
20

30

40

50

【化 17】



式中、

環Aが、C₄～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、-NR⁹-、-CR⁵=CR⁵-、または-CR⁵=N-であり、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R¹が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルキル、-CN、-OR⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁶、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-S(O)R⁸、-N(R⁷)₂、-NO₂、-C₁～C₆アルキル-OR⁷、または-Si(R¹⁵)₃であり、

R²が、-C₁～C₂ハロアルキル、-C₂～C₃アルケニル、-C₂～C₃ハロアルケニル、C₂アルキニル、または-CH₂OS(O)₂-フェニルであり、前記C₁～C₂アルキルハロおよび-C₂～C₃アルケニルハロが、1つまたは2つの-CH₃で任意に置換され、前記C₂アルキニルおよびフェニルが、1つの-CH₃で任意に置換され、

各R³が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹²)₃、-SF₅、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R³の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

各R⁴が、独立して、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹⁵)₃、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～

C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R⁴の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

各R⁵が、独立して、水素、ハロ、-CN、-OH、-OR⁸、-NH₂、-NHR⁸、-N(R⁸)₂、-S(O)₂R⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂N(R⁷)₂、-S(O)N(R⁷)₂、-NO₂、-Si(R¹⁵)₃、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁷)₂、-NR¹²C(O)R⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)R⁶、-NR¹²C(O)OR⁸、-OC(O)N(R⁷)₂、-OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、R⁵の各C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つのR¹⁰で任意に置換され、

各R⁶が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、各R⁶が、独立して、1～3つのR¹¹でさらに置換され、

各R⁷が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、-C₁～C₆アルキルヘテロアリール、-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであるか、または2つのR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各R⁷またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つのR¹¹でさらに置換され、

各R⁸が、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₂～C₆アルケニルC₃～C₁₀シクロアルキル、-C₁～C₆アルキルヘテロシクリル、-C₂～C₆アルケニルヘテロシクリル、-C₁～C₆アルキルアリール、-C₂～C₆アルケニルアリール、-C₁～C₆アルキルヘテロアリール、または-C₂～C₆アルケニルヘテロアリールであり、各R⁸が、独立して、1～3つのR¹¹でさらに置換され、

R⁹が、水素またはC₁～C₆アルキルであり、

各R¹⁰が、独立して、ハロ、-CN、-OR¹²、-NO₂、-N(R¹²)₂、-S

10

20

30

40

50

$(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、および $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールである、方法、あるいは式I、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

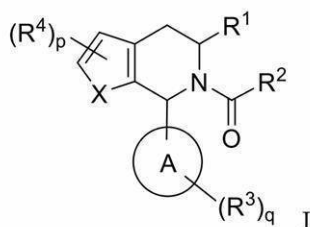
(項目30)

前記細胞が、がん細胞である、項目29に記載の方法。

(項目31)

対象におけるがんを治療する方法であって、治療有効量の項目1～27のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩、あるいは式Iの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩を、がんを有する対象に投与することを含み、

【化18】



式中、

環Aが、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CR^5=CR^5-$ 、または $-CR^5=N-$ であり、

pが、0、1、または2であり、

qが、0、1、2、または3であり、

R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、

$-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1\sim C_6$ アルキル- OR^7 、または $-Si(R^{15})_3$ であり、

R^2 が、 $-C_1\sim C_2$ ハロアルキル、 $-C_2\sim C_3$ アルケニル、 $-C_2\sim C_3$ ハロアルケニル、 C_2 アルキニル、または $-CH_2OS(O)_2$ -フェニルであり、前記 $C_1\sim C_2$ アルキルハロおよび $-C_2\sim C_3$ アルケニルハロが、1つまたは2つの $-CH_3$ で任意に置換され、前記 C_2 アルキニルおよびフェニルが、1つの $-CH_3$ で任意に置換され、

各 R^3 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^3 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1~3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1\sim C_6$ アルキル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニル $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1\sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2\sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2\sim C_6$

10

20

30

40

50

アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルで

あり、

各 R^{13} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、
各 R^{15} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、
— $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、— $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、— $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、
および— $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールである、方法、
あるいは式 I の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 3 2)

前記がんが、副腎皮質がん、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、
子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、腸がん、肝臓がん、肺がん、
口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、腎臓がん、前立腺がん、唾液腺がん、皮膚がん、
胃がん、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、子宮がん、膣がん、肉腫、または軟部組織がんである、項目 3 1 に記載の方法。

10

(項目 3 3)

前記がんが、骨肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、小腸のがん、気管支がん、
小細胞肺がん、非小細胞肺がん、基底細胞がん、または黒色腫である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記がんが、血液がんである、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記血液がんが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、
リンパ腫 (例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、
慢性骨髄性白血病 (CML)、有毛細胞慢性骨髄性白血病 (CMML)、または多発性骨髄腫である、項目 3 3 に記載の方法。

20

(項目 3 6)

治療有効量の第 2 の治療剤を投与することをさらに含む、項目 2 9 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

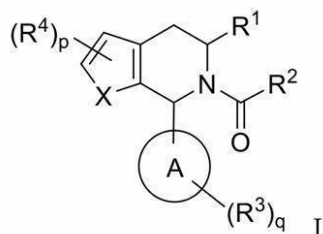
前記第 2 の治療剤が、白金製剤、アルキル化剤、抗がん抗生物質、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、
トポイソメラーゼ II 阻害剤、または抗微小管剤である、項目 3 6 に記載の方法。

30

(項目 3 8)

式 I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、
もしくは塩を調製するためのプロセスであって、

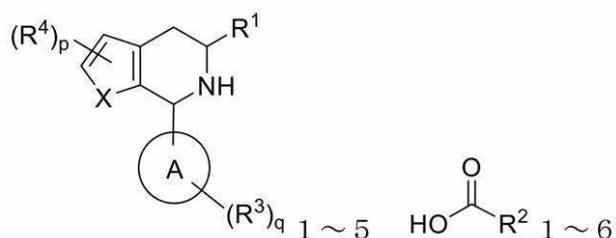
【化 1 9】



40

式 1 ~ 5 の化合物を、式 1 ~ 6 化合物と、

【化 20】



式 I の化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、同位体濃縮類似体、もしくは塩を提供するのに十分な反応条件下で、接触させることを含み、
 環 A が、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、
 X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CR^5=CR^5-$ 、または $-CR^5=N-$ であり、
 p が、0、1、または 2 であり、
 q が、0、1、2、または 3 であり、
 R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-OR^7$ 、または $-Si(R^{15})_3$ であり、
 R^2 が、 $-C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $-C_2 \sim C_3$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_3$ ハロアルケニル、 C_2 アルキニル、または $-CH_2OS(O)_2$ -フェニルであり、前記 $C_1 \sim C_2$ アルキルハロおよび $-C_2 \sim C_3$ アルケニルハロが、1 つまたは 2 つの $-CH_3$ で任意に置換され、前記 C_2 アルキニルおよびフェニルが、1 つの $-CH_3$ で任意に置換され、
 各 R^3 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{12})_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^3 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、独立して、1 ~ 3 つの R^{10} で任意に置換され、
 各 R^4 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシク

10

20

30

40

50

リル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^4 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^5 が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2N(R^7)_2$ 、 $-S(O)N(R^7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-Si(R^{15})_3$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^{12}C(O)R^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、 R^5 の各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{10} で任意に置換され、

各 R^6 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^6 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^7 が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであるか、または2つの R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～7員のヘテロシクリルを形成し、各 R^7 またはそれによって形成される環が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

各 R^8 が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアリール、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール、または $-C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリールであり、各 R^8 が、独立して、1～3つの R^{11} でさらに置換され、

R^9 が、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

20

30

40

50

各 R^{10} が、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R^{10} の各 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールが、任意に独立して、1～3つの R^{11} で置換され、

10

各 R^{11} が、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

各 R^{12} が、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、

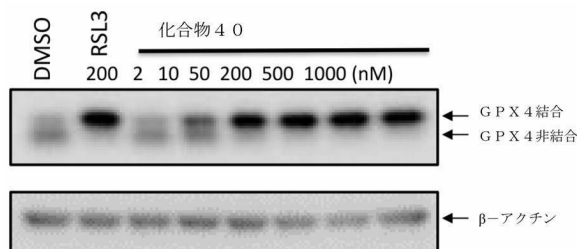
20

各 R^{13} が、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、

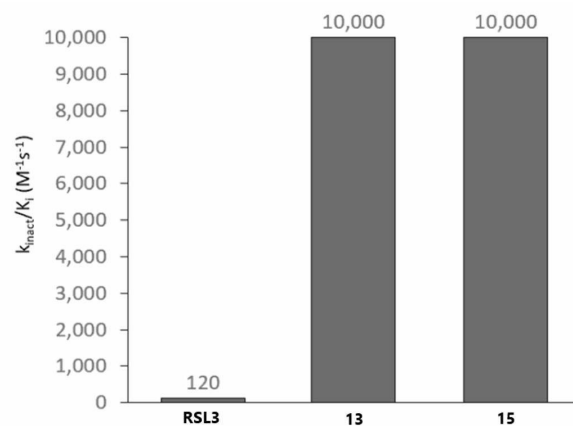
各 R^{15} が、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアリール、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニルアリール、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルヘテロアリール、および $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニルヘテロアリールである、プロセス。

【図面】

【図 1】



【図 2】



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 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/282	
C 0 7 D	217/26 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	C 0 7 D	217/26	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/472	
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
C 0 7 D	401/08 (2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
C 0 7 D	401/10 (2006.01)	C 0 7 D	401/08	
		C 0 7 D	401/10	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/893,092

(32)優先日 令和1年8月28日(2019.8.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジャン, チュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1, パロ アルト, キプリング ストリート 4 2 1, フェロ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 パンデイ, アンジャリ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1, パロ アルト, キプリング ストリート 4 2 1, フェロ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チェン, ルイホン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1, パロ アルト, キプリング ストリート 4 2 1, フェロ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カリタ, ビスワジット

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1, パロ アルト, キプリング ストリート 4 2 1, フェロ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 デュライスワミー, アティサヤマニ ジェヤラジ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 1, パロ アルト, キプリング ストリート 4 2 1, フェロ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 1 3 1 6 9 (J P, A)

Volk, Balazs,, Process for the preparation of an intermediate of tadalafil, IP.com Journal, 2012年, (2012), 13(1A), 9

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

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