

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6987798号
(P6987798)

(45) 発行日 令和4年1月5日(2022.1.5)

(24) 登録日 令和3年12月3日(2021.12.3)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 417/04	(2006.01) C07D 417/04
C07D 417/14	(2006.01) C07D 417/14 C S P
C07D 471/08	(2006.01) C07D 471/08
A61K 31/497	(2006.01) A61K 31/497
A61K 31/4995	(2006.01) A61K 31/4995

請求項の数 18 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-567108 (P2018-567108)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月21日 (2017.6.21)
 (65) 公表番号 特表2019-518770 (P2019-518770A)
 (43) 公表日 令和1年7月4日 (2019.7.4)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/038549
 (87) 國際公開番号 WO2017/223202
 (87) 國際公開日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 審査請求日 令和2年6月19日 (2020.6.19)
 (31) 優先権主張番号 62/353,298
 (32) 優先日 平成28年6月22日 (2016.6.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 508285606
ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ, アズ リプレゼンテッド バイザ セクレタリー, デパートメント オブ ヘルス アンド ヒューマン サービシーズ
アメリカ合衆国 メリーランド 20892-7660, ベセスダ, エグゼキュティブ ブールバード 6011, スイート 325, エムエスシー 7660, ナショナル インスティテューツ オブ ヘルス, オフィス オブ テクノロジー トランسفァー

最終頁に続く

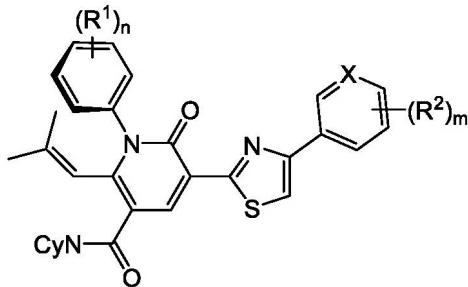
(54) 【発明の名称】癌の治療に変異体ⅠDH1阻害剤として有用なチアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 II-A の化合物、

【化1】



(II-A)

又はその薬学的に許容される塩

(式中、C y N は、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、C₁-C₂アルキル及びC₁-C₂アルコキシから選択される1つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよく、

X は、C 又はN であり、

R¹ 及びR² は、各々独立して、ハロゲン、C N、C F₃、C H F₂、C H₂ F、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、ジ(C₁-C₅アルキル)アミノ基で

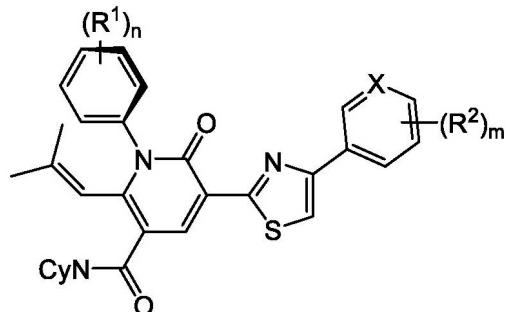
あり、

m 及び n は、各々独立して、1、2又は3であり、及び
少なくとも1つのR¹基がオルト置換基であり、式II-Aのアトロブ異性体が、その
対応するエナンチオマより過剰に存在する)。

【請求項2】

式II-Bの化合物、

【化2】



10

(II-B)

又はその薬学的に許容される塩

(式中、CyNは、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、C₁-C₂アルキル及びC₁-C₂アルコキシから選択される1つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよく、

20

Xは、C又はNであり、

R¹及びR²は、各々独立して、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、ジ(C₁-C₅アルキル)アミノ基であり、

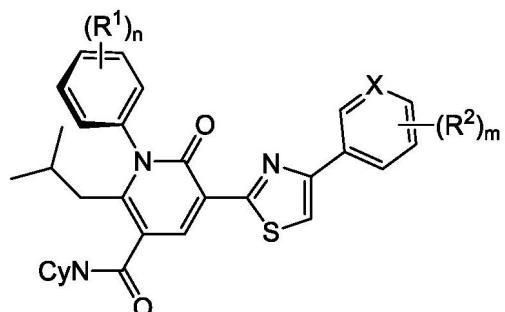
m 及び n は、各々独立して、1、2又は3であり、及び

少なくとも1つのR¹基がオルト置換基であり、式II-Bのアトロブ異性体が、その対応するエナンチオマより過剰に存在する)。

【請求項3】

式II-Cの化合物、

【化3】



30

(II-C)

又はその薬学的に許容される塩

(式中、CyNは、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、C₁-C₂アルキル及びC₁-C₂アルコキシから選択される1つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよく、

40

Xは、C又はNであり、

R¹及びR²は、各々独立して、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁-C₁₀アルキル基、C₁-C₁₀アルコキシ基、ジ(C₁-C₅アルキル)アミノ基であり、

m 及び n は、各々独立して、1、2又は3であり、及び

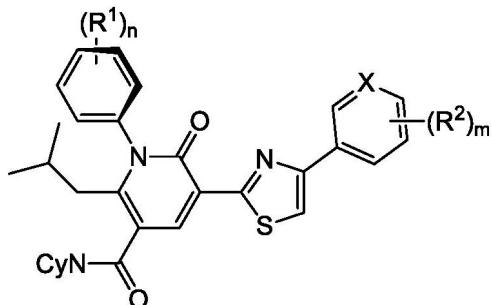
50

少なくとも 1 つの R¹ 基がオルト置換基であり、式 I I - C のアトロブ異性体が、その対応するエナンチオマより過剰に存在する)。

【請求項 4】

式 I I - D の化合物、

【化 4】



10

(I I - D)

又はその薬学的に許容される塩

(式中、 Cy N は、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、 C₁ - C₂ アルキル及び C₁ - C₂ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよく、

X は、 C 又は N であり、

20

R¹ 及び R² は、各々独立して、ハロゲン、 CN 、 CF₃ 、 CHF₂ 、 CH₂F 、 C₁ - C₁₀ アルキル基、 C₁ - C₁₀ アルコキシ基、ジ(C₁ - C₅ アルキル)アミノ基であり、

m 及び n は、各々独立して、 1 、 2 又は 3 であり、及び

少なくとも 1 つの R¹ 基がオルト置換基であり、式 I I - D のアトロブ異性体が、その対応するエナンチオマより過剰に存在する)。

【請求項 5】

前記アトロブ異性体が、実質的に対応するエナンチオマを含まない、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のアトロブ異性体化合物又は塩。

【請求項 6】

30

m が 1 であり、 R² が 4 - 置換基である、または、

R² が 4 - Cl 、 4 - CF₃ 、 4 - CHF₂ 、 4 - CH₃O もしくは 4 - CN である、または、

X が C であり、 R² が 4 - Cl 、 4 - CF₃ 、 4 - CHF₂ もしくは 4 - NC である、または、

X が N であり、 R² が 4 - CF₃ 、 4 - CHF₂ もしくは 4 - CH₃O である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

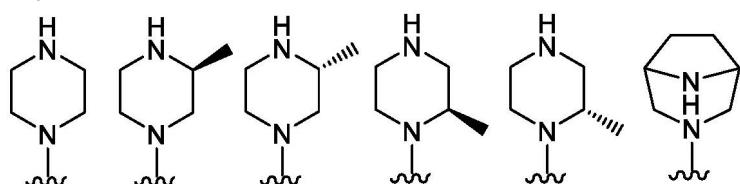
n が 2 であり、 R¹ が 2 - C₂H₅ 、 5 - CH₃O であるか、又は 2 - C₂H₅ 、 5 - C 1 であるか、又は 2 - Cl 、 5 - (CH₃)₂N であるか、又は 2 - C₂H₅O 、 5 - C₂H₅O であるか、又は 2 - C₂H₅O 、 5 - C 1 であるか、又は 3 - C₂H₅O 、 5 - NC であるか、又はジ - 2 , 6 - C₂H₅ である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 8】

Cy N - が以下の通り

【化 5】

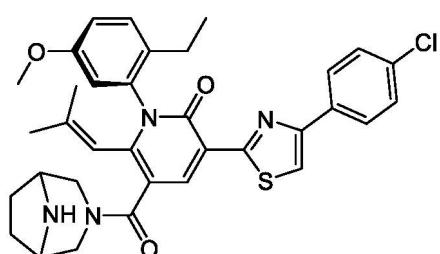


である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

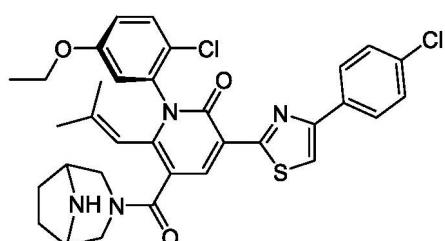
前記アトロブ異性体化合物が、以下の化合物：

【化 6】



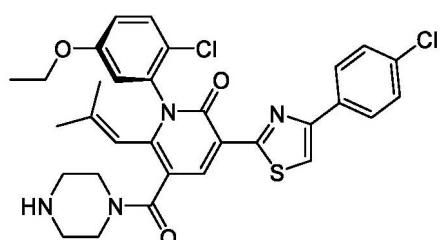
10

【化 7】



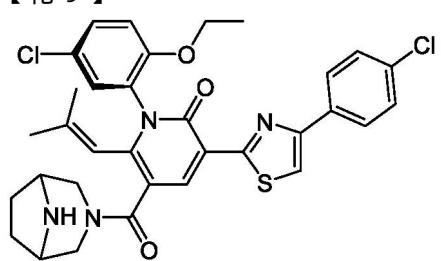
20

【化 8】



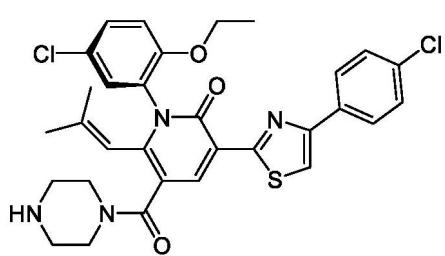
30

【化 9】



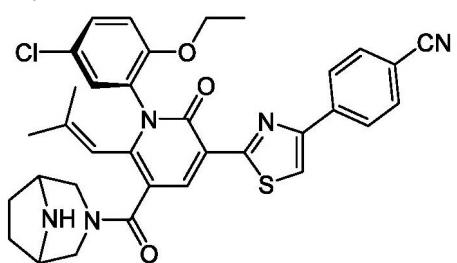
40

【化 10】

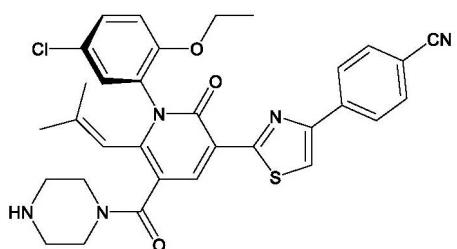


50

【化 1 1】

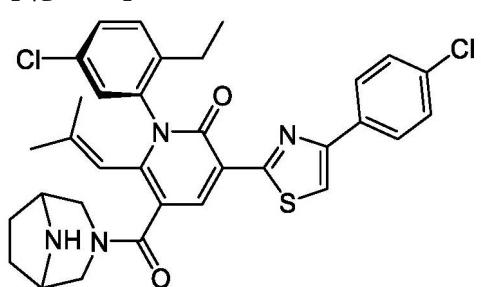


【化 1 2】



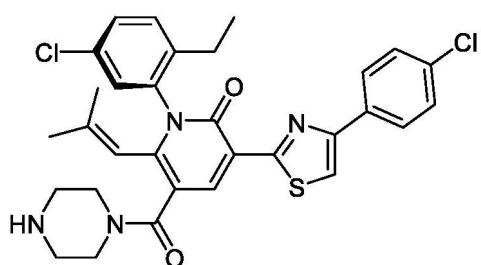
10

【化 1 3】



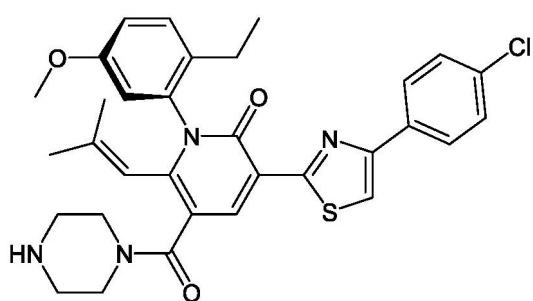
20

【化 1 4】



30

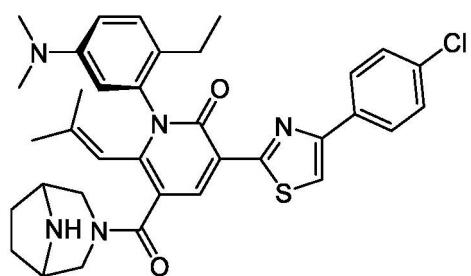
【化 1 5】



40

または

【化 1 6】



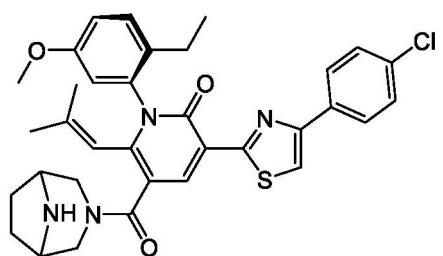
の 1 つである、請求項 1 に記載のアトロブ異性体化合物又はその塩。

10

【請求項 1 0】

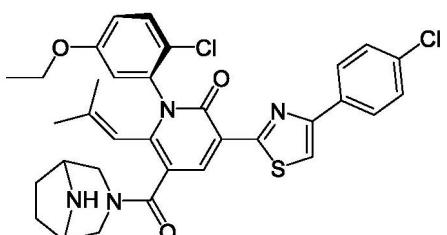
前記アトロブ異性体化合物が、以下の化合物

【化 1 7】

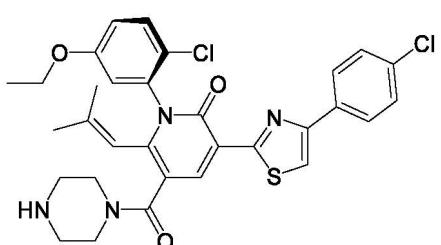


20

【化 1 8】

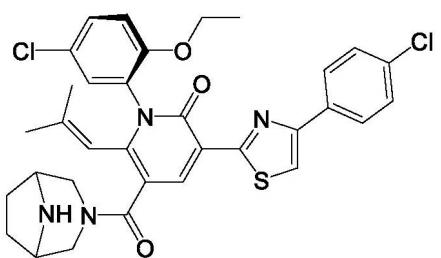


【化 1 9】



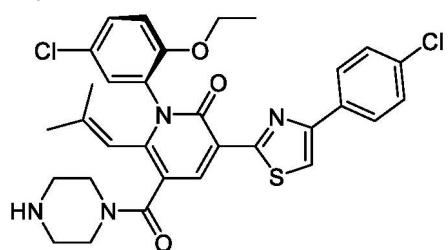
30

【化 2 0】

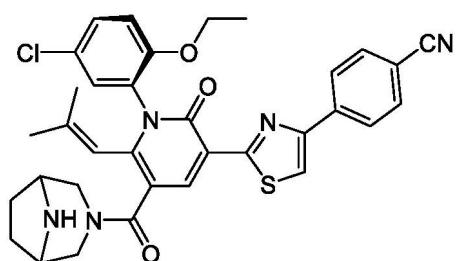


40

【化 2 1】

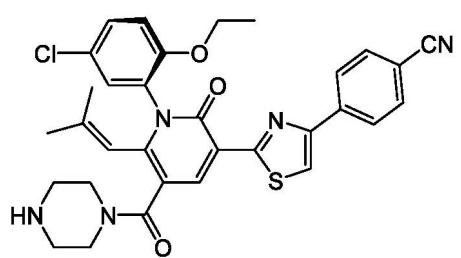


【化 2 2】



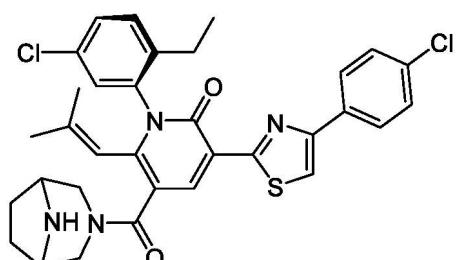
10

【化 2 3】



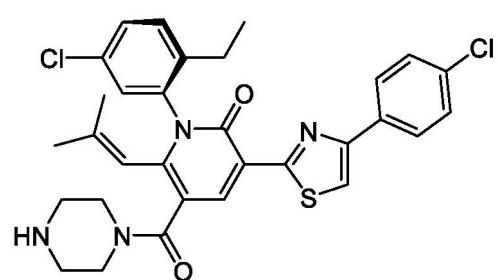
20

【化 2 4】



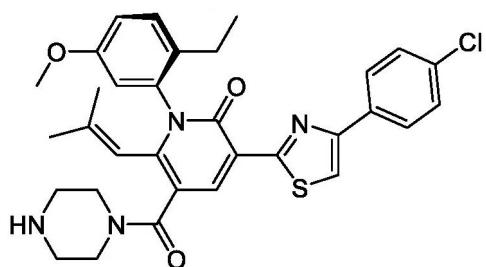
30

【化 2 5】



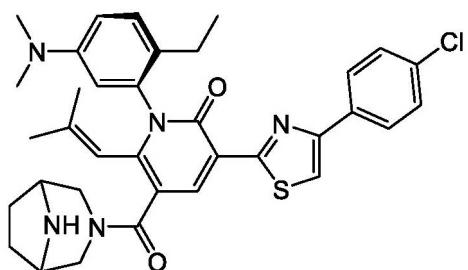
40

【化 2 6】



または

【化 2 7】

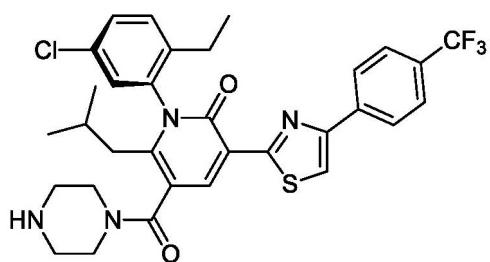
の 1 つである、請求項2に記載のアトロブ異性体化合物又はその塩。

10

【請求項 1 1】

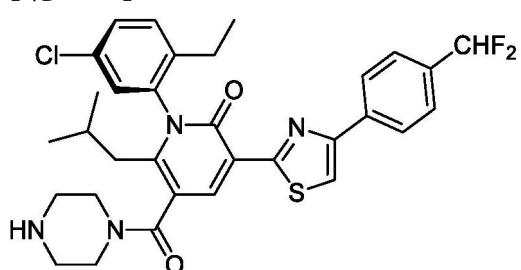
前記アトロブ異性体化合物が、以下の化合物

【化 2 8】



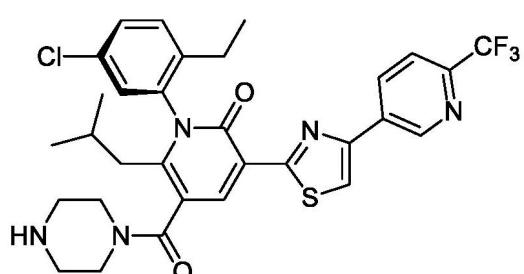
20

【化 2 9】



30

【化 3 0】



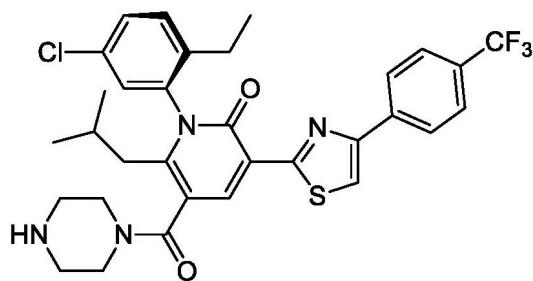
40

の 1 つである、請求項3に記載のアトロブ異性体化合物又はその塩。

【請求項 1 2】

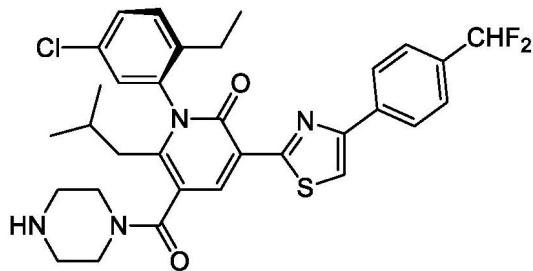
50

前記アトロブ異性体化合物が、以下の化合物
【化31】



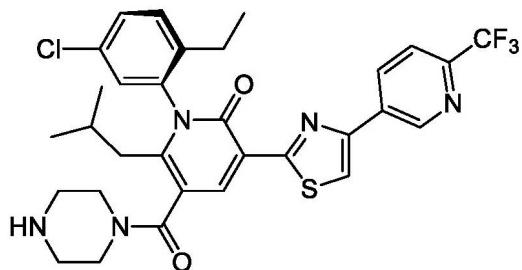
10

【化32】



20

【化33】



の1つである、請求項4に記載のアトロブ異性体化合物又はその塩。

【請求項13】

30

請求項1～12のいずれか1つの化合物又は塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項14】

IDH1変異の存在を特徴とする癌の治療のための医薬組成物であって、該IDH1変異が、患者においてNADPH依存的な-ケトグルタレートのR(-)-2-ヒドロキシグルタレートへの還元を触媒する酵素の新規な能力をもたらし、前記医薬組成物が請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含む、医薬組成物。

【請求項15】

前記IDH1変異が、IDH1-R132H又はIDH1-R132C変異である、請求項14に記載の医薬組成物。

40

【請求項16】

前記癌が、膠腫（グリア芽細胞腫）、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、脊髄形成異常/骨髓増殖性の新生物、肉腫、慢性骨髓単球性白血病、非ホジキンリンパ腫、星細胞腫、黑色腫、非小細胞性肺癌、胆管癌、軟骨肉腫又は大腸癌から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項17】

Ollie病またはMafucci症候群の治療のための医薬組成物であって、前記医薬組成物が請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項18】

50

1つ以上の更なる治療剤を更に含む、請求項1_4から1_7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌の治療に変異体IDH1阻害剤として有用なチアゾール誘導体に関する。

【0002】

(関連出願の相互参照)

本願は、2016年6月22日に出願された米国仮特許出願第62/353,298号の優先権を主張し、その全開示内容を本願明細書に援用する。

10

【背景技術】

【0003】

イソクエン酸脱水素酵素1(IDH1、タンパク質登録番号N P _ 0 0 5 8 8 7 . 2)は、イソシトロートを -ケトグルタレートに変換する機能を通常有する酵素である。この酵素の変異型(最も一般にはIDH1(R132H)、すなわちアルギニン132がヒスチジンに変異したもの)は、神経膠腫、胆管癌、軟骨肉腫及びAMLなどの様々な癌において共通に存在する。IDH1(R132H、R132C、R132S)変異及び類似のIDH1変異は、機能獲得変異であり、その結果、該酵素はNADPH依存的な -ケトグルタル酸のR-2-ヒドロキシグルタル酸エステル(2HG)への還元を触媒する能力を獲得する。高い2HGのレベルは、ヒトの脳腫瘍のリスクを高めることが示されている。2HGは腫瘍代謝産物と言われ、提唱された作用様式は、過剰なヒストンのメチル化、及び細胞分化の抑制を引き起こすこと、及び癌細胞の分化である。

20

【0004】

変異体IDH1は、抗癌治療のための魅力的な標的である。変異体IDH1の阻害は、2HGのレベルを低減する。低い2HGレベルは、未分化の癌細胞の形成を低減すると考えられる。さらに、非癌細胞は、典型的な細胞毒性抗癌剤の毒性を低下させてしまうIDH1変異を発現しないため、変異IDH1の阻害は、これらの細胞にはほとんど影響を及ぼさないと考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

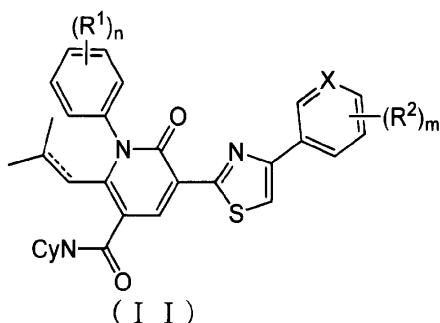
これらの理由により、変異体IDH1阻害剤は、抗癌治療において必要とされている。本開示は、変異体IDH1阻害剤を提供するものであり、以下の詳細な説明に記載される更なる利点を有するものである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、式IIの化合物

【化1】



40

又は、その薬学的に許容される塩を包含し、式中、

【0007】

CyNは、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、

50

C₁ - C₂ アルキル及びC₁ - C₂ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよく、

【0008】

Xは、C又はNであり、

【0009】

R¹ 及びR² は、各々独立して、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁ - C₁₀ アルキル基、C₁ - C₁₀ アルコキシ基、ジ(C₁ - C₅ アルキル)アミノ基であり、

【0010】

m及びnは、各々独立して、1、2又は3であり、及び

10

【0011】

【化2】

は、単結合又は二重結合を表し、

【0012】

但し、3 - (4 - (4 - クロロフェニル)チアゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - エチル - 5 - メトキシフェニル) - 6 - (2 - メチルプロブ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル)ピリジン - 2 (1H) - オンアトロプ異性体のラセミ混合物は除く。

20

【0013】

また、薬学的に許容される担体と共に式IIの化合物又は塩を含む医薬組成物も開示される。

【0014】

また、IDH1変異の存在を特徴とする癌の治療方法であって、該IDH1変異が、患者においてNADPH依存的な -ケトグルタレートのR(-) - 2 - ヒドロキシグルタレートへの還元を触媒する酵素の新規な能力をもたらし、該方法を必要とする患者に、式IIの化合物又はその塩を、投与するステップを含む方法も開示される。

【0015】

幾つかの実施形態では、IDH1変異は、IDH1 R132H又はIDH1 R132C変異である。

30

【0016】

また、IDH1変異の存在を特徴とする癌の治療方法であって、該癌が、例えば膠腫(グリア芽細胞腫)、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、脊髄形成異常 / 骨髓増殖性新生物、肉腫、慢性骨髓单球性白血病、非ホジキンリンパ腫、星細胞腫、黑色腫、非小細胞性肺癌、胆管癌、軟骨肉腫又は大腸癌であり、かかる治療を必要とする患者に対し、本開示に係る化合物又は塩を、治療上有効量で投与することを含む方法も開示される。本開示はまた、Olliie病及びMafucci症候群を治療する方法を包含し、該方法は、かかる治療を必要とする患者に対し、本開示に係る化合物を、治療上有効量で投与することを含む。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

【用語】

化合物は、標準的な命名法を使用して記載される。別段定義されない限り、本願明細書において使用する全ての専門的及び科学用語は、一般に本発明が帰属する当業者により理解されているのと同じ意味を有する。

【0018】

用語「a」及び「an」は、量の限定を意味せず、参照された項目の少なくとも1つの存在をむしろ意味する。用語「又は」は「及び/又は」を意味する。用語「含む」、「有する」、「包含する」及び「含有する」は、オープンエンドな用語として解釈されるもの

50

とする（すなわち「含むがこれに限定されるものではない」ことを意味する）。

【0019】

数値範囲の記載は、本願明細書において別段示されない限り、個々に範囲の中に含まれる各々の値に関連する略記方法として用いることを単に意図するのみであり、またあたかもそれらが本願明細書において個々に記載されるかのように、各々の数値は明細書に組み込まれる。全ての範囲のエンドポイントは範囲の中に含まれて、またそれぞれに組み合わせ可能である。

【0020】

本願明細書において記載される全ての方法は、特に明記しない限り、又は、文脈により明らかに否定されうる限り、本願明細書において、いかなる適切な順序においても実施することができる。特許請求されない限り、全ての例又は例示的語法（例えば「例えば」）の使用は、説明を目的とするものであり、開示の範囲に対する限定を加えるものではない。明細書の用語はいずれも、本発明の実施に対する本質的事項としての特許請求されない要素を示すものとして解釈されてはならない。別段定義されない限り、本願明細書において使用する技術的及び科学的用語は、一般にこの開示の当業者により理解されているのと同じ意味を有する。

【0021】

更に、本開示は、全ての変動、組合せ、順列を包含し、列記された1つ以上の請求項からの1つ以上の限定、要素、用語、及び説明的用語は、他の請求項にも導入されうる。例えば、他の請求項に依存するいかなる請求項も、同じ基礎となる請求項に依存する他のいかなる請求項に存在する1つ以上の限定を含むよう修飾されうる。要素がリストとして示される場合、例えばマーカッシュ形式による場合、要素の各サブグループも開示され、いかなる要素もその群から除去されうる。

【0022】

全ての化合物は、化合物に存在する原子の全ての考えられる同位元素を含むものとして理解される。同位元素は、異なる質量数を有する以外、同じ原子番号を有する原子を包含する。一般的な例としては、限定されないが、水素の同位元素にはトリチウム及びジュウテリウムが含まれ、炭素の同位元素には¹¹C、¹³C及び¹⁴Cが含まれる。

【0023】

式Iには、式Iの全ての薬学的に許容される塩が包含される。

【0024】

式IIには、式II及び全ての下位式（例えば式II-A及びII-B）の全ての薬学的に許容される塩が包含される。

【0025】

オープンエンドな用語「含む」は、「基本的に～からなる」と「～からなる」という、中間的及びクローズドエンドな用語を包含する。

【0026】

用語「置換される」とは、指定された原子上の1つ以上の任意の水素又は基が、示される基から選択されるもので置き換えられることを意味するが、ただし指定された原子の通常の原子価を越えることはない。置換基がオキソ基（すなわち=O）であるとき、原子上の2つの水素が置換される。芳香族部分がオキソ基により置換されるとき、芳香環は対応する部分的に不飽和な環で置き換えられる。例えば、オキソにより置換されたピリジル基はピリドンである。かかる組合せが安定な化合物又は有用な合成中間体をもたらす場合にのみ、置換基及び/又は可変部の組合せは許容できる。安定化合物又は安定構造は、反応混合物からの単離及び有効な治療薬への更なる製剤化において保持されるのに十分な程の頑強な化合物を意味するものとする。

【0027】

2つの文字又は記号の間で用いるのではないダッシュ（「-」）は、置換基の結合位置を示すために用いる。

【0028】

10

20

30

40

50

「アルキル」は、指定された炭素原子数を有する、分岐状及び直鎖状の脂肪族飽和炭化水素基を包含し、一般には1～8つ程度の炭素原子を含む。本明細書で用いられる用語C₁～C₆アルキルは、1、2、3、4、5又は6つの炭素原子を有するアルキル基を示す。他の実施形態は、1～8つの炭素原子、1～4つの炭素原子、又は1つもしくは2つの炭素原子を有するアルキル基（例えばC₁～C₈アルキル、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₂アルキル）を包含する。C₀～C_nアルキルが他の基、例えば-C₀～C₂アルキル（フェニル）に関連して本願明細書において使用されるとき、示される基、この場合フェニル基は、単一の共有結合（C₀アルキル）によって直接結合されることもあり、又は、指定された炭素原子数（この場合1、2、3又は4炭素原子）を有するアルキル鎖が結合する。アルキルはまた、例えば-O-C₀～C₄アルキル（C₃～C₇シクロアルキル）のように、ヘテロ原子などの他の基を介して結合することもある。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、3-メチルブチル、t-ブチル、n-ペンチル、及びsec-ペンチルが含まれるが、これらに限定されない。10

【0029】

「アルケニル」は、指定された炭素原子数を有する鎖に沿っていかなる安定な位置で生じてもよい、1つ以上の炭素-炭素間二重結合を有する分岐状又は直鎖状脂肪族炭化水素基である。アルケニルの例には、限定されないが、エテニル及びプロペニルが包含される。。20

【0030】

「アルキニル」は、指定された炭素原子数を有する鎖に沿っていかなる安定な位置で生じてもよい、1つ以上の二重の炭素-炭素間三重結合を有する分岐状又は直鎖状脂肪族炭化水素基である。20

【0031】

「アルコキシ」は、酸素架橋（-O-）を介してそれが置換する基に共有結合する、示された炭素原子数を有する上記のアルキル基である。アルコキシの例には、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、新ペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ及び3-メチルペントキシが含まれる。同様に、「アルキルチオ」又は「チオアルキル」基は、硫黄架橋（-S-）を介してそれが置換する基に共有結合する、示された炭素原子数を有する上記のアルキル基である。30

【0032】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0033】

「環状アミン」（C_yN）は、窒素含有ヘテロ環であり、それは示された数の環原子を有する、飽和、不飽和又は芳香族環基であり、N、O及びSから選択される1～約3個の更なるヘテロ原子と、炭素である残りが環原子と、を含むものである。環状アミン基には、架橋された環状アミン基（例えば3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン）が含まれる。環状アミン基の例には、ピペラジン、ピペリジン、チアゾール、及び架橋された環状アミン基（例えば3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン基）が含まれる。40

【0034】

「医薬組成物」は、少なくとも1つの活性薬剤（例えば式（I）の化合物又は塩）と、少なくとも1つの他の物質（例えば担体）と、を含む組成物を意味する。医薬組成物は、米国FDAによるヒト又はヒト以外の薬剤のためのGMP（優良製造規範）基準を満たす。。40

【0035】

「担体」は、活性体の投与に伴い投与される希釈剤、賦形剤又はビヒクリを意味する。「薬学的に許容される担体」は、一般的に安全で、無毒性で、生物学的にもそれ以外においても望ましくないものではない医薬組成物を調製する際に有用な物質（例えば賦形剤、50

希釈液又はビヒクリ)を意味し、ヒト用の医薬のみならず獣医学的な使用においても許容できる担体が含まれる。「薬学的に許容される担体」には、かかる1つ以上の担体が含まれる。

【0036】

「患者」とは、医療的処置を必要とするヒト又はヒト以外の動物を意味する。医療的処置には、既存の症状条件(例えば疾患又は障害)の治療、又は診断的処置が含まれうる。幾つかの実施形態では、患者はヒト患者である。

【0037】

「提供する」とは、与え、投与し、販売し、分配し、(利益又はその他を)移転し、製造し、化合させ、又は配布することを意味する。

10

【0038】

「治療」又は「治療すること」とは、いずれかの癌症状を測定可能に低下させ、癌の進行を遅延させ、癌を後退させるのに十分な量の活性化合物を患者に提供することを意味する。特定の実施形態において、患者が疾患の症状を提示する前に、癌の治療を開始してもよい。

【0039】

医薬組成物の「治療上有効量」は、患者に投与したときに、症状を改善し、癌の進行を低減し、又は癌を後退させるなどの治療的利益を提供するのに有効な量を意味する。

【0040】

顕著な変化とは、統計的有意差(例えばStudentのT検定における $p < 0.05$)の標準的なパラメトリック検定において、統計的に有意であるいかなる検出可能な変化であってもよい。

20

【0041】

[化学構造の説明]

式I又は式IIの化合物は、1つ以上の非対称要素(例えば立体中心)、対称軸等(例えば不斉炭素原子)を含むことがあり、その結果、該化合物は異なる立体異性体形で存在しうる。これらの化合物は、例えばラセミ化合物又は光学活性形でありうる。2以上の非対称要素を有する化合物の場合、これらの化合物は更にジアステレオマ混合物でありえる。不斉中心を有する化合物の場合、純粋形態及びそれらの混合物を含む全ての光学異性体が包含される。これらの状況では、単一のエナンチオマ(すなわち光学活性形)は、不斉合成(光学的に純粋な前駆体からの合成)によって、又は、ラセミ化合物の光学分割によって得ることができる。ラセミ化合物の光学分割は、例えば分割剤の存在下での結晶化、又は(例えばキラルHPLCカラムによる)クロマトグラフィなどの従来法によって実施できる。それらを得るために用いる方法に関係なく、全ての形が本願明細書において包含される。

30

【0042】

活性薬剤の全ての形(例えば溶媒和化合物、光学異性体、鏡像異性体、互変異性体、多形体、フリーボディ化合物及び塩)は、単独又は組み合わせて使用できる。

【0043】

用語「キラル」は、重ね合わせることができない特性を有する鏡像パートナーの分子を指す。

40

【0044】

用語「アトロブ異性体」は、分子の他の部分との立体的な相互作用の結果として、分子の単結合についての回転が非常に遅くなるか、又は妨害されるときに発生し、単結合の両端の置換基が非対称である(すなわち、それらは立体中心を必要としない)、立体配座における異性体を意味する。単結合についての回転障害が十分に大きく、またコンフォメーション間の相互転換が十分に遅い場合には、異性体種の分離及び単離が可能になることもある。アトロブ異性体は、単一の不斉原子のないエナンチオマであってもよい。

【0045】

本明細書において、対応するエナンチオマが「実質的ない」アトロブ異性体とは、組

50

成物が、1つのアトロブ異性体を少なくとも90重量%含み、またその立体異性アトロブ異性体を10重量%以下で含むことを意味する。いくつかの実施形態では、前記組成物は、1つのアトロブ異性体を少なくとも95重量%含み、またその立体異性体を5重量%以下で含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、1つのアトロブ異性体を少なくとも98重量%含み、またその立体異性体を2重量%以下で含む。あるいは、優勢な異性体と少数のエナンチオマとの相対量は、少なくとも9:1、又は少なくとも19:1、又は少なくとも98:2である。いくつかの実施形態では、前記組成物は、1つのアトロブ異性体を少なくとも99重量%含み、またその立体異性体を1重量%以下で含む。いくつかの実施形態では、前記組成物は、1つのアトロブ異性体を少なくとも99.5重量%含み、またその立体異性体を0.5重量%以下で含む。

10

【0046】

アトロブ異性体がその対応するエナンチオマよりも「過剰に」存在する、又は「エナンチオ強化混合物」とは、アトロブ異性体がそのエナンチオマより多量に存在し、アトロブ異性体混合物を光学活性にしていることを意味する。これは典型的には、「過剰に」存在する化合物が、そのエナンチオマに対して少なくとも60/40の比率で優勢であることを意味する。

【0047】

アトロブ異性体の熱ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する1つ以上の結合の自由回転における立体障害により測定できる。特定のビアリール化合物では、C2対称性を欠く環間結合の周囲の回転が制限されたアトロブ異性体状態を示す。異性化(エナンチオマ化)のための自由エネルギー障壁は、回転に関する環間結合の安定性の度合いを表す。光学的及び熱的励起は、電子的及び立体化学的要因に依存し、かかる異性体のラセミ化を促進しうる。

20

【0048】

2つの芳香環又は偽芳香環を含むオルト置換化合物は、この種の立体配座的回転異性化を示し得る。かかる化合物は、sp²-sp²炭素-炭素の環間結合、又はsp²-sp²炭素-窒素の環間結合の自由回転を妨害するのに十分な高いエネルギー障壁を有するため、鏡像異性的、キラルアトロブ異性体であり、その部位において、芳香環又は偽芳香環のオルト置換基により分子が非対称となる。

【0049】

異なる環のオルト置換基間の立体相互作用は、平面の構造エネルギーを最大化するのに十分大きい。2つの非平面的な軸方向にキラルなエナンチオマは、それらの相互変換が十分に遅いときにはアトロブ異性体として存在し、他のものが無い状態で単離されうる。1つの定義では、異性体が少なくとも1,000秒の半減期(t_{1/2})であり、300Kにおいて22.3 kcal/molの自由エネルギー障壁である(93.3 KJ/mol)とき、アトロブ異性体状態が存在すると定義される(Oki, M. "Recent Advances in Atropisomerism," Topics in Stereochemistry (1983) 14:1)。上記の図の太線及び点線は、それらの部分又は分子の部分を示し、それは回転エネルギー障壁のため立体的に制限される。太字の部分は、ページの面より上に直交して存在し、破線の部分は、ページの面の下に直交して存在する。分子の「平坦な」部分は、ページの平面上に存在する。

30

【0050】

本発明では、アトロブ異性体は好ましくは、相当な熱的相互変換なしに保存安定性を有し、また安定に使用される。典型的には、アトロブ異性体は、室温で、固体の状態において1週間超の半減期を有する。

40

【0051】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子又は基の空間配置に関して異なる化合物を指す。

【0052】

用語「ジアステレオマ」は、2以上のキラリティー中心を有し、分子が互いに鏡像でな

50

い立体異性体を指す。ジアステレオマは、異なる物性（例えば融点、沸点、分光特性及び反応性）を有する。ジアステレオマの混合物は、高分解能解析手順（例えば電気泳動）、分解剤の存在下での結晶化、又はクロマトグラフィ（例えばキラルHPLCカラムの使用）により分離できる。

【0053】

用語「エナンチオマ」は、互いに重ね合わせることができない鏡像関係である、2つの化合物の立体異性体を指す。エナンチオマの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ化合物と呼ばれ、化学反応又はプロセスの立体選択性又は立体特異性がない場合に生じうる。

【0054】

本願明細書において使用する立体化学的定義及び慣例は、S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及び、Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。多くの有機化合物は光学活性形で存在し、すなわちそれらは平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心に対する分子の絶対配置を示すために用いる。接頭辞d及びl、又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の方向を示すために使用し、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞を有する化合物は右旋性である。

10

【0055】

「ラセミ混合物」又は「ラセミ化合物」とは、2つの鏡像異性的種の等モル（又は50:50）混合物である、光学活性を欠くものである。化学反応又はプロセスの立体選択性又は立体特異性がない場合、ラセミ混合物は生じうる。

【0056】

「互変異性体」又は「互変異性型」とは、通常、単結合及び二重結合のスイッチと連動した水素原子の移動により容易に転換する構造異性体である。

【0057】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、無機及び有機の、非中毒性の、酸又は塩基付加塩を形成することにより修飾された、本開示に係る化合物の誘導体を包含する。本発明の化合物の塩は、従来の化学的方法によって、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成できる。一般に、かかる塩は、これらの遊離の酸性型の化合物と、化学当量の適切な塩基（例えばNa、Ca、Mg又は水酸化カリウム、炭酸塩、重炭酸塩等）との反応により、又は、これらの化合物の遊離の塩基型の化合物と、化学当量の適切な酸との反応により調製できる。かかる反応は典型的には、水中で、又は有機溶媒中で、又はそれら2つの混合液中で実施される。通常、使用可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの非水性溶媒が使用される。本発明の化合物の塩には更に、該化合物及び該化合物の塩の溶媒和化合物が包含される。

30

【0058】

薬学的に許容される塩の例には、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機又は有機酸塩、カルボキシル酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩が包含される。薬学的に許容される塩には、従来公知の無毒性塩、及び、例えば無毒性の無機又は有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が包含される。例えば、従来公知の無毒性の酸塩には、塩酸、臭素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸に由来する塩、ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、バモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファン酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、nが0~4であるHOOC-(

40

50

$\text{CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ 、などの有機酸に由来する塩が包含される。更なる適切な塩のリストは、例えば、G. Steffen Paul Ekuhn, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 6665、及び *Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts: Properties, Selection and Use*, P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002 に記載されている。

【0059】

[化学構造の説明]

本願明細書において、変異体 IDH1 を阻害する分子を開示する。

10

【0060】

発明の概要に示す式 I、式 II の化合物に加えて、本開示にはまた、可変部分（例えば A、B、 X^1 、 X^2 、Y、Z、 $R^1 \sim R^{26}$ ）が以下のとおり定義される化合物が包含される。安定化合物が得られる限り、本開示はこれらの定義の全ての組合せを包含する。本開示は、式（I）の以下の具体実施形態を包含する。

【化3】



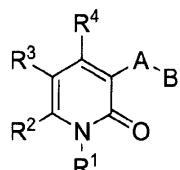
式 (I)

20

【0061】

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は式（IA）の化合物である。

【化4】



式 (IA)

30

【0062】

R^1 は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、- ($C_0 \sim C_6$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、- O - ($C_0 \sim C_6$ アルキル) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、- ($C_0 \sim C_2$ アルキル) フェニル、- O - ($C_0 \sim C_2$ アルキル) フェニル、- ($C_0 \sim C_6$ アルキル) $C(=O)NR^5R^6$ 、- ($C_1 \sim C_6$ アルキル) OR^5 、- ($C_0 \sim C_6$ アルキル) NR^5R^6 、及び- ($C_0 \sim C_6$ アルキル) $NR^5C(=O)R^6$ から独立に選択される 0 ~ 3 個の置換基により置換されるフェニル又はピリジルである。

40

【0063】

R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル又は- ($C_0 \sim C_6$ アルキル) シクロアルキルである。

【0064】

R^3 は、 $C(=O)NR^7R^8$ である。

【0065】

R^4 は、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0066】

50

Aは、独立にN、O及びSから選択される1～4つの環原子を有する5員又は6員の単環のヘテロアリールであり、Aは、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル及びC₁～C₆ハロアルコキシ、-(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-O(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-(C₀～C₆アルキル)CO₂R⁵及び-(C₀～C₆アルキル)C(O)NR⁵R⁶から独立に選択される0～2個の置換基により置換される。

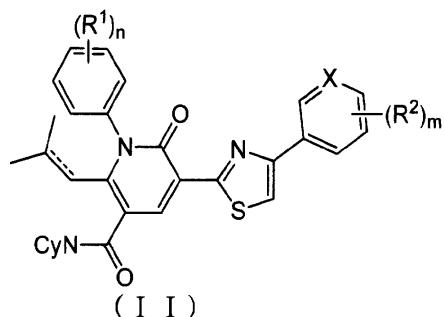
【0067】

Bは、ヒドロキシリ、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、-(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-O-(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-(C₀～C₆アルキル)フェニル、-O-(C₀～C₆アルキル)フェニル、-(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-O(C₀～C₆アルキル)シクロアルキル、-(C₀～C₆アルキル)CO₂R⁹、-(C₀～C₆アルキル)C(O)NR⁹R¹⁰、-(C₀～C₆アルキル)NR⁹R¹⁰及び-(C₁～C₆アルキル)OR⁹から独立に選択される0～3個の置換基により置換されるフェニル又はピリジルである。
10

【0068】

幾つかの実施形態では、式Iの化合物は、式(II)の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【化5】



【0069】

CyNは、窒素原子を介して結合される環式のアミン基であり、独立して、ハロゲン、C₁～C₂アルキル及びC₁～C₂アルコキシから選択される1つ以上の置換基によって、任意に置換されてもよい。特定の実施形態において、CyNは非置換である。特定の実施形態において、CyNは1つのメチル基により置換される。

【0070】

Xは、C又はNである。

【0071】

R¹及びR²は、各々独立して、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁～C₁₀アルキル基、C₁～C₁₀アルコキシ基、ジ(C₁～C₅アルキル)アミノ基である。

【0072】

m及びnは、各々独立して、1、2又は3である。

【0073】

【化6】

は、単結合又は二重結合を表す。

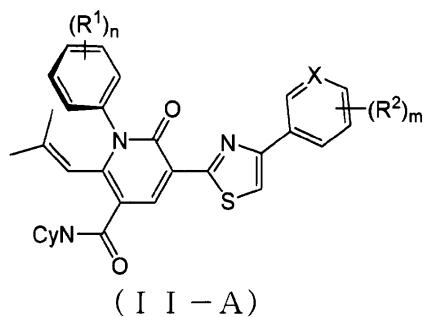
【0074】

幾つかの実施形態では、式Iの化合物は、式II-Aのアトロブ異性体である。

30

40

【化7】



10

【0075】

式II-Aにおいて、少なくとも1つのR¹基は、オルト置換基である。

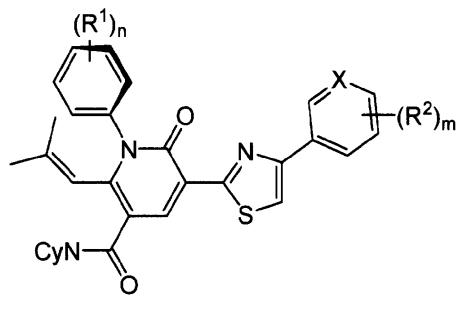
【0076】

式II-Aのアトロブ異性体は、その対応するエナンチオマが過剰に存在する。

【0077】

一部の他の実施形態において、式Iの化合物は、式II-Bのアトロブ異性体である。

【化8】



20

【0078】

式II-Bにおいて、少なくとも1つのR¹基は、オルト置換基である。

【0079】

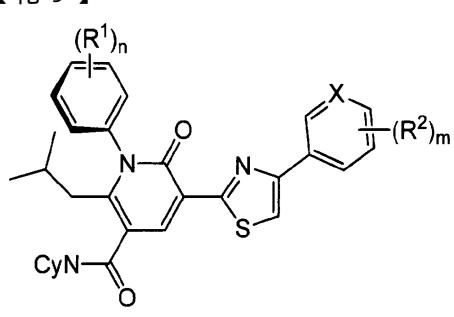
式II-Bのアトロブ異性体は、その対応するエナンチオマが過剰に存在する。

30

【0080】

幾つかの実施形態では、式Iの化合物は、式II-Cのアトロブ異性体である。

【化9】



40

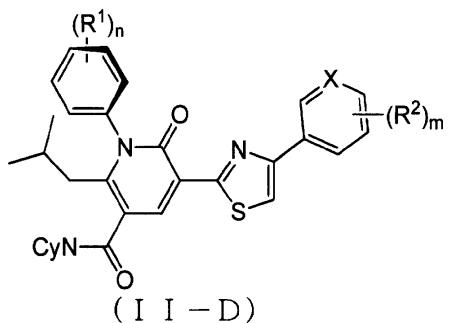
【0081】

式II-Cのアトロブ異性体は、その対応するエナンチオマが過剰に存在する。

【0082】

幾つかの実施形態では、式Iの化合物は、式II-Dのアトロブ異性体である。

【化10】



10

【0083】

式 I I - D のアトロプ異性体は、その対応するエナンチオマが過剰に存在する。

【0084】

式 I I - A から I I - D のアトロプ異性体化合物又は塩は、実質的に対応するエナンチオマを含まない。

【0085】

式 I I 及び I I - A ~ I I - D において、m は 1 であり、R² は 4 - 置換基である。

【0086】

R² は、4 - Cl、4 - CF₃、4 - CHF₂、4 - CH₃O 又は 4 - CN である。

【0087】

X は C であり、R² は 4 - Cl、4 - CF₃、4 - CHF₂ 又は 4 - NC である。

20

【0088】

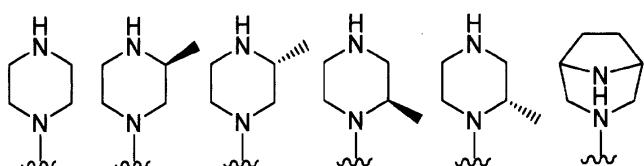
X は N であり、R² は 4 - CF₃、4 - CHF₂ 又は 4 - CH₃O である。

【0089】

n は 2 であり、R¹ は 2 , 2 - C₂H₅ であるか、又は 2 - C₂H₅、5 - CH₃O であるか、又は 2 - C₂H₅、5 - Cl であるか、又は 2 - Cl、5 - (CH₃)₂N であるか、又は 2 - C₂H₅O、5 - C₂H₅O であるか、又は 2 - C₂H₅O、5 - Cl であるか、又は 3 - C₂H₅O、5 - NC であるか、又はジ - 2 , 6 - C₂H₅ である。CyN - は、以下の通りである。

【化11】

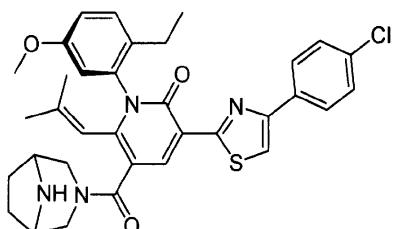
30



【0090】

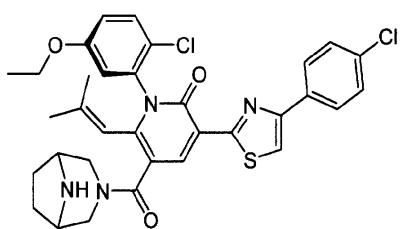
式 I I - A のアトロプ異性体は、以下の化合物の 1 つである。

【化12】

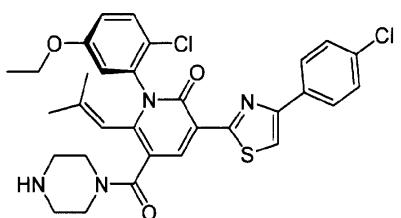


40

【化 1 3】

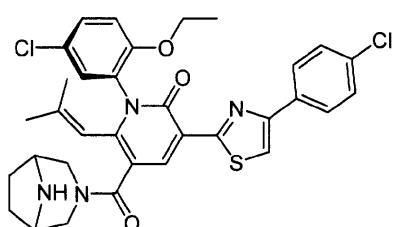


【化 1 4】



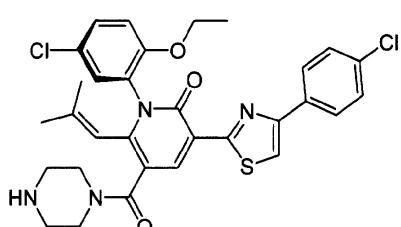
10

【化 1 5】



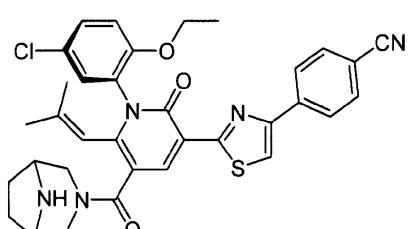
20

【化 1 6】

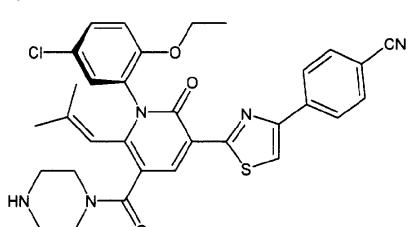


30

【化 1 7】

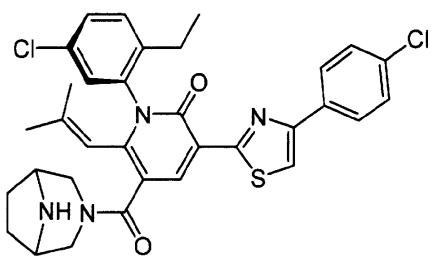


【化 1 8】

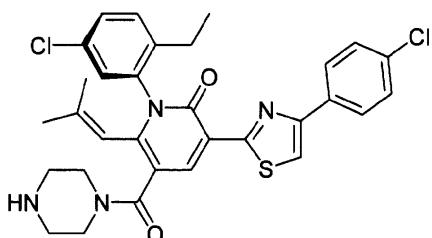


40

【化 19】

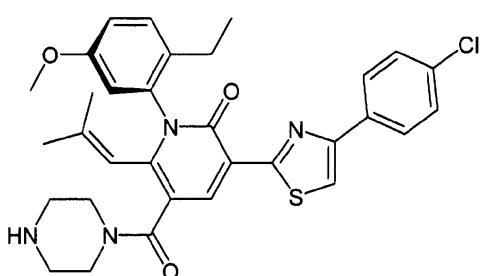


【化 20】



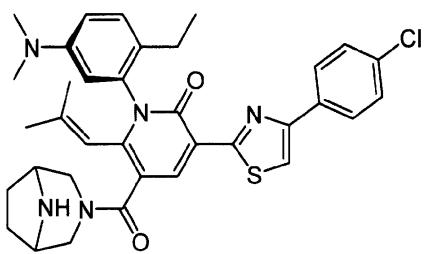
10

【化 21】



20

【化 22】

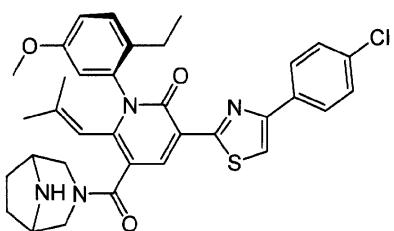


30

【0091】

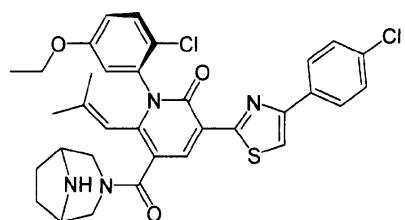
式II-Bのアトロブ異性体は、以下の化合物の1つである。

【化 23】

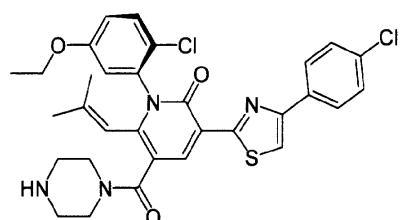


40

【化 2 4】

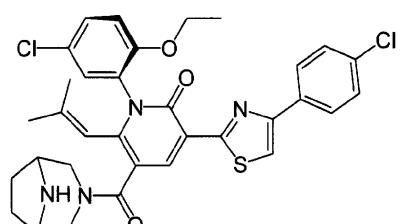


【化 2 5】



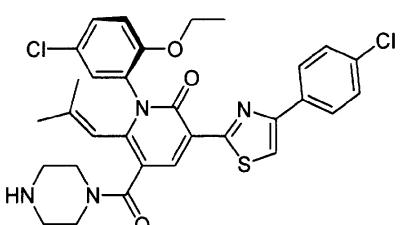
10

【化 2 6】



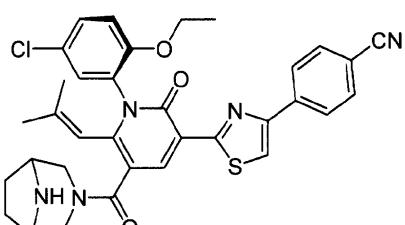
20

【化 2 7】



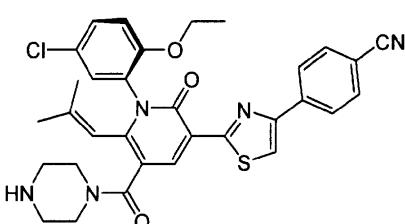
30

【化 2 8】

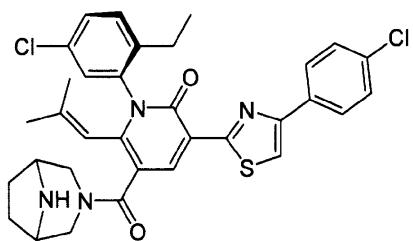


40

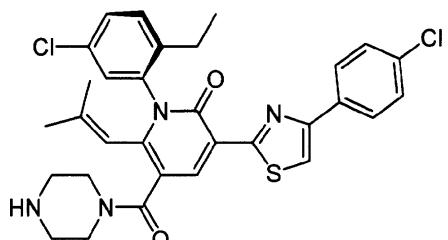
【化 2 9】



【化30】

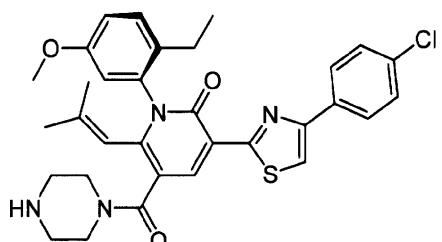


【化31】



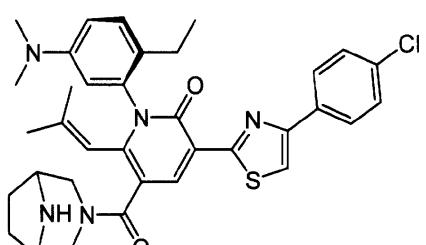
10

【化32】



20

【化33】

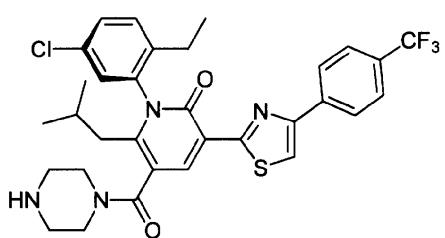


30

【0092】

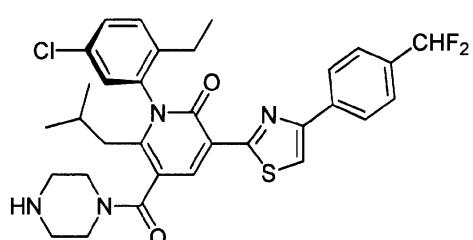
式II-Cのアトロブ異性体は、以下の化合物の1つである。

【化34】



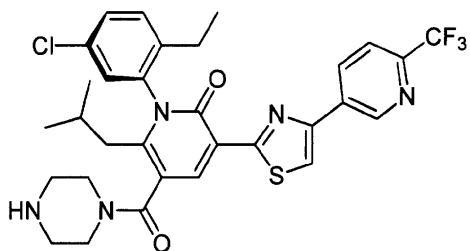
40

【化35】



50

【化36】

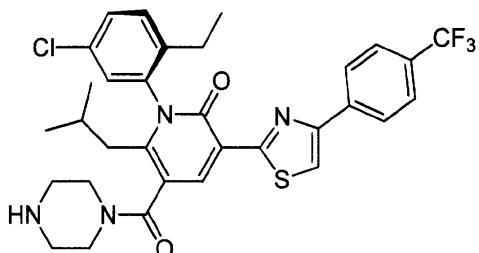


【0093】

式I-I-Dのアトロプ異性体は、以下の化合物の1つである。

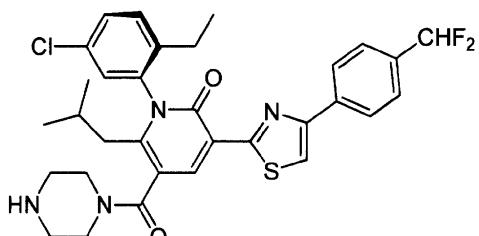
10

【化37】

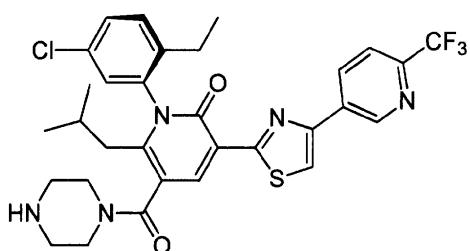


【化38】

20



【化39】



【0094】

本開示は、表1に示される構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を包含する。

30

【0095】

[治療方法]

40

式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物、又はそれらの塩、ならびに該化合物を含む医薬組成物は、インビボで腫瘍を後退させることを含む、癌の治療において有用である。癌を治療して、又は腫瘍を後退させる方法は、患者に対し式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物を有効量で提供することを含む。一実施形態では、前記患者は、哺乳動物、より具体的にはヒトである。本開示はまた、ヒト以外の患者（例えばネコ、イヌ及び家畜などのコンパニオンアニマル）を治療する方法を提供する。医薬組成物の有効量は、癌又は癌腫の進行を阻害するか、又は、癌又は癌腫の後退を引き起こすのに十分な量であってもよい。

【0096】

本願明細書に記載される化合物又は医薬組成物の有効量はまた、患者に投与されたとき

50

、式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物を十分な濃度で提供する。十分な濃度とは、障害と戦うのに必要な、患者体での前記化合物の濃度である。かかる量は、例えば化合物の血中濃度のアッセイによって、又は理論的にバイオアベイラビリティを算出することによって、実験的に確認することができる。

【0097】

治療方法は、式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物の特定の投与量を患者に提供すること含む。約0.1mg～約140mg/kg体重/日(1患者あたり1日約0.5mg～約7g)の各化合物の投与量レベルは、上記で示した症状条件の治療において有用である。担体物質との組み合わせで单一投与形態を製造できる前記化合物の量は、治療を受ける宿主や特定の投与方法に依存し変化すると考えられる。薬剤の単位投与形態は一般に、活性化合物を約1mg～約500mgの範囲で含有すると考えられる。特定の実施形態では、25mg～500mg、又は25mg～200mgの式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物が、患者に毎日提供される。使用する化合物及び治療される具体的疾患に応じて、投与の頻度は変化しうる。しかしながら、ほとんどの疾患及び障害の治療のためには、1日4回以下の投与計画を採用でき、特定の実施形態では、1日1回又は2回の投与計画が採用される。

【0098】

式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物は、癌の治療、及び癌腫を含む腫瘍の後退に使用しうる。ある種の実施形態では、患者は、細胞増殖障害又は疾患に罹患している。細胞増殖障害は、癌、腫瘍(悪性又は良性)、新生物、血管新生又は黒色腫であります。治療を受ける癌には、固形癌及び播種性癌が含まれる。本願明細書において提供される方法により治療できる例示的な固形癌(腫瘍)としては、例えば肺癌、前立腺癌、胸部癌、肝臓癌、大腸癌、乳癌、腎臓癌、脾臓癌、脳癌、悪性黒色腫を含む皮膚癌、及びカポシ肉腫、精巣又は卵巣癌、腫瘍、腎臓癌(腎細胞)及び肉腫が挙げられる。式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物で治療できる癌にはまた、膀胱癌、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、気管支癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、血液癌、脾癌、前立腺癌、甲状腺癌、脳又は脊髄癌及び白血病が含まれる。典型的な播種性癌としては、白血病又はホジキン病を含むリンパ腫、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫(MCL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、T細胞白血病、多発性骨髄腫及びバーキットリンパ腫が挙げられる。特に、癌が固形腫瘍又は播種性癌である患者に対して、式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物を提供することによる癌の治療方法が、本発明に含まれる。

【0099】

更に、患者に対して式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物を提供することによる癌の治療方法が含まれ、該癌は、膠腫(グリア芽細胞腫)、急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、脊髄形成異常/骨髓増殖性の新生物、肉腫、慢性骨髓単球性白血病、非ホジキンリンパ腫、星細胞腫、黒色腫、非小細胞性肺癌、胆管癌、軟骨肉腫又は大腸癌から選択される。

【0100】

本開示に係る化合物はまた、内軟骨腫(例えばOllier's病及びMaffucci症候群)を引き起こす障害の治療にも有用である。

【0101】

しかしながら、いかなる特定の患者のための特定の投与レベルはまた、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤の組合せ、及び治療を受ける特定の疾患の重症度などの様々な要因に依存すると理解される。

【0102】

式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物は、疾患及び症状(例えば望ましくない細胞増殖、癌、及び/又は腫瘍増殖)を治療するために、単独で(すなわちレジメンにおける唯一の治療薬として)投与してもよく、又は、他の活性薬剤との組合せで投与し

10

20

30

30

40

50

てもよい。式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物の1つ以上を、抗悪性腫瘍剤、例えばアルキル化剤（例えばメクロロエタミン、クロランプシル、シクロホスファミド、メルファラン又はイホスファミド）、抗代謝剤（例えばメトトレキサートなどの葉酸アンタゴニスト）、プリンアンタゴニスト（例えば6-メルカプトプリン）、又はピリミジンアンタゴニスト（例えば5-フルオロウラシル）などの、他の1つ以上の化学療法剤のレジメンとの組合せで投与してもよい。その他、限定されないが、式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物の1つ以上と組合わせて使用しうる化学療法剤の例としては、タキサン及びトポイソメラーゼ阻害剤が含まれる。加えて、他の活性治療剤の非限定的な例としては、癌と関連するシグナル伝達経路の受容体又はリガンドに特異的に結合することによりそれらの治療効果を奏する、例えばモノクローナル抗体又はIgGキメラ分子などの生物学的薬剤（例えばCD20に対しては例えばリツキシマブ、又はVEGFに対しては例えばベバシズマブなどの治療用抗体）が含まれる。

【0103】

本願明細書において提供される治療方法はまた、ヒト以外の哺乳動物の（獣医学用途を含む）治療、例えばウマ及び家畜（例えば牛、ヒツジ、ウシ、ヤギ、ブタ等）ならびにペット（例えばイヌ及びネコなどのコンパニオンアニマル）の治療においても有用である。

【0104】

診断又は研究用途においては、齧歯動物（例えばマウス、ラット、ハムスター）、ウサギ、靈長類及びブタ（例えば近交系のブタ）等を含む多様な哺乳動物が適切な被験者であると考えられる。さらに、例えばインヴィトロ診断及び研究などのインヴィトロ用途においては、上記の被験者の体液（例えば血液、血漿、血清、細胞間質液、唾液、排泄物及び尿）ならびに細胞及び組織サンプルが使用に適する。

【0105】

一実施形態では、本発明は、癌障害の治療が必要と診断された患者の、該障害の治疗方法を提供し、該方法は、該患者に式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物を有効量で提供することを含む。本発明において提供される式I、式II又は式II-A及びII-Bの化合物、ならびにそれらの塩は、単独で、又は1つ以上の他の活性薬剤との組合せで投与することができる。

【0106】

一実施形態では、治療される前記癌は、変異したIDH1の対立遺伝子を有することを特徴とし、すなわちIDH1の変異の結果、被験者において-ケトグルタレートのR(-)-2-ヒドロキシグルタレートへのNADPH依存的な還元反応を触媒する新たな酵素能力を備えるに至ったものである。この実施形態の一態様において、変異体IDH1は、R132X変異を有する。この実施形態の一態様において、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S及びR132Gから選択される。別の態様においては、R132X変異は、R132H又はR132Cである。さらに他の態様では、R132X変異は、R132Hである。

【0107】

この実施形態の一態様において、癌治療の有効性を、被験者の2HGのレベルを測定することによりモニターする。典型的には、2HGのレベルを治療前に測定し、高いレベルは、式Iの化合物を使用して癌を治療する必要性を表す。高いレベルであると確認した後、治療の途中及び/又は終了後に2HGのレベルを測定し、有効性を確認する。ある種の実施形態では、2HGのレベルを、治療の途中及び/又は終了後にのみ測定する。治療の途中及び治療後における2HGレベルの低減は効果があったことを表す。同様に、2HGレベルが治療の途中又はその後に上昇しないという測定結果もまた、効果的であったことを表す。典型的には、これらの2HG測定は、例えば、腫瘍及び/又は他の癌関連の病変の数及びサイズの低減、被験者の一般的な健康状態の改善、及び癌治療有効性に関連する他のバイオマーカーの変動など、癌治療の有効性を測定するための他の公知の方法と共に利用される。異なる実施形態において、2HGは、サンプル中で直接測定することによって、又は、例えば高速液体クロマトグラフィ法により誘導体又は代謝産物を測定すること

10

20

30

40

50

によって検出することができる。

【実施例】

【0108】

[略語]

B S A	ウシ血清アルブミン	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	
L C M S	液体クロマトグラフィ / 質量スペクトロメトリー	10
N A D P H	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、還元型	
N M R	核磁気共鳴法	
R P M I	R o s w e l l P a r k 記念研究所培地 (細胞培地)	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	

【0109】

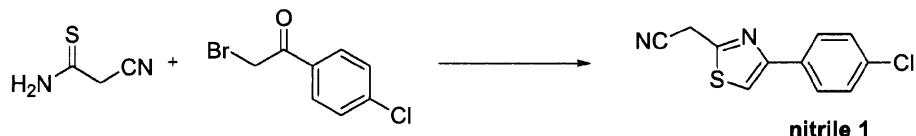
[一般的な方法]

全ての空気又は水分感受性の反応を、オープン乾燥ガラス容器における窒素の陽圧下で実施した。無水溶媒又は試薬（例えばジクロロメタン、N、N - ジメチルホルムアミド（D M F）、アセトニトリル、メタノール及びトリエチルアミン）は、Sigma - A 1 d rich社から購入した。調製的精製は、Waters半調製的HPLCシステムにて実施した。カラムはPhenomenex Luna C18 (5ミクロン、30 × 75 mm) を4.5 mL / 分の流速で使用した。アセトニトリル及び水（各々0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）からなる溶液を移動相とした。精製の間、8分にわたる10%～50%のアセトニトリル勾配を使用した。フラクション回収は、UV検出(220 nm)により起動させた。サンプルの分析は、Agilent LC/MS (Agilent Technologies社、Santa Clara、CA)で実施した。純度分析は、1 mL / 分の流速で、4%～100%アセトニトリル勾配（0.025%のトリフルオロ酢酸を含む）で7分間のラン、及び水（0.05%のトリフルオロ酢酸を含む）で8分間のラン、により測定した。Agilent Diode Array Detectorを用い、50 °Cの温度で、Phenomenex Luna C18カラム（3ミクロン、3 × 75 mm）を用いた。質量測定は、ポジティブモードにて、エレクトロスプレーイオン化に基づき、Agilent 6130質量分析装置を用いて実施した。¹H NMRスペクトルは、Varian 400 MHzの分光測定装置に記録した。異性体シフトは、DMSO-d₆溶液の場合、内標準として非重水素化溶媒（2.50 ppmのDMSO-h₆）を用い、ppmにて示す。バイオアッセイにおいて試験した全てのアナログは、LCMS分析に基づき純度95%超を有する。高分解能質量分析は、Agilent 6210 Time-of-flight LC/MSシステムに記録した。1 mL / 分の流速、4.5分間のラン時間で、4%～100%のアセトニトリル勾配（0.025%のトリフルオロ酢酸を含む）及び水（0.05%のトリフルオロ酢酸を含む）を用いた。Agilent Diode Array Detectorを用い、50 °Cの温度で、Agilent Extend-C18カラム（3.5ミクロン、4.6 × 100 mm）を用いた。分子式の確認は、Agilent Masshunterソフトウェア（バージョンB.02）を用い、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化に基づき行った。

【0110】

<実施例1：選択された化合物の合成>

【化40】

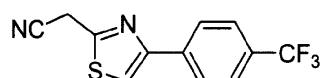


方法1 - ニトリル1 (nitrile 1)

2 - プロモ - 1 - (4 - クロロフェニル)エタノン (2.33 g、10 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液に、2 - シアノエタンチオアミド (1 g、10 mmol) を添加した。反応混合物を15.5時間還流加熱した。反応混合物を0℃に冷却した。生じた沈殿物を濾過により除去し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた。生産物 (2 - (4 - (4 - クロロフェニル)チアゾール - 2 - イル)アセトニトリル (ニトリルN1)) は褐色の粉末である。LCMS: $m/z(M+H)^+=235.0$ 、 $m/z(M+H)^+=235.0$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 4.17 (s, 2H)

【0111】

【化41】

**Nitrile 7**

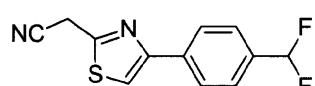
20

ニトリル7 (nitrile 7)

開始材料として2 - プロモ - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)エタノンで置き換え、方法1により合成した。反応後、混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) により濃縮し、精製した。LCMS: $m/z(M+H)^+=269.0$ 。

【0112】

【化42】

**Nitrile 24**

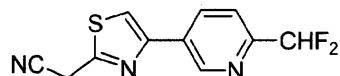
30

ニトリル24 (nitrile 24)

開始材料として2 - プロモ - 1 - (4 - (ジフルオロメチル)フェニル)エタノンで置き換え、方法1により合成した。LCMS: $m/z(M+H)^+=251.0$ 。

【0113】

【化43】

**Nitrile 25**

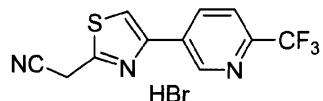
ニトリル25 (nitrile 25)

40

開始材料として2 - プロモ - 1 - (6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタノンで置き換え、方法1により合成した。LCMS: $m/z(M+H)^+=252.0$

【0114】

【化44】

**Nitrile 26**

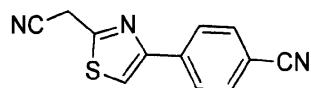
ニトリル26 (nitrile 26)

50

開始材料として 2 - プロモ - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタノンで置き換え、方法 1 により合成した。LCMS: $m/z(M+H)^+$ =270.0

【0115】

【化45】



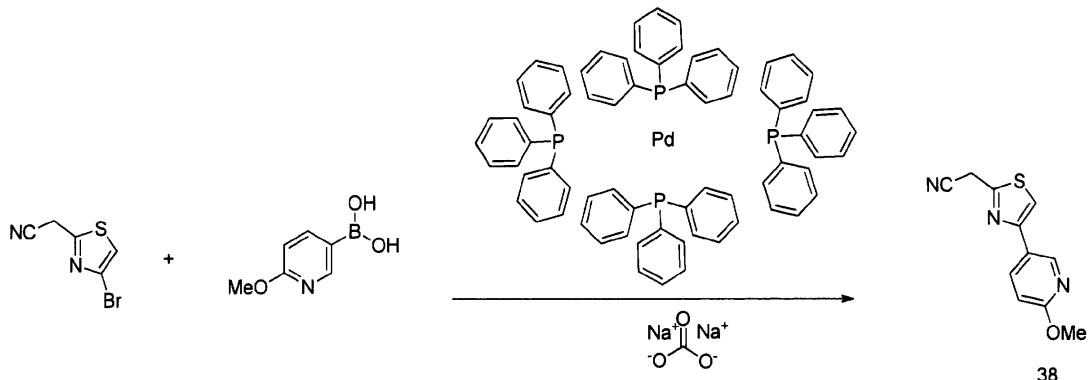
37

ニトリル37

開始材料として 4 - (2 - プロモアセチル) ベンゾニトリルで置き換え、方法 1 により 10 合成した。LCMS: $m/z(M+H)^+$ =226.0

【0116】

【化46】



10

20

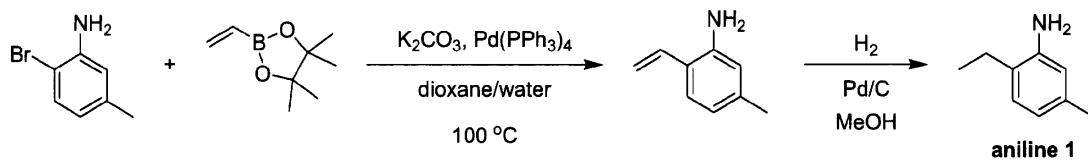
ニトリル38

2 - (4 - プロモチアゾール - 2 - イル) アセトニトリル (1 . 4 7 g 、 7 . 2 4 m m o l) 及び (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (2 . 2 1 4 g 、 1 4 . 4 8 m m o l) の D M F (体積 : 2 0 m l) の混合物を、炭酸ナトリウム (1 0 . 8 6 m l 、 2 1 . 7 2 m m o l) 2 M 溶液及び P d (P h _ 3 P) _ 4 (0 . 4 1 8 g 、 0 . 3 6 2 m m o l) で処理した。混合物を 4 時間 1 2 5 °C でシールしたチューブにおいて加熱し、室温に冷却し、次に酢酸エチルでセライト濾過した。濃縮した濾液をクロマトグラフィ (ヘキサン ~ 1 0 : 9 0 の E A / ヘキサン) で精製し、9 0 % の収率 (1 . 5 1 g) でニトリル38を得た。LCMS: $m/z(M+H)^+$ =232.0

30

【0117】

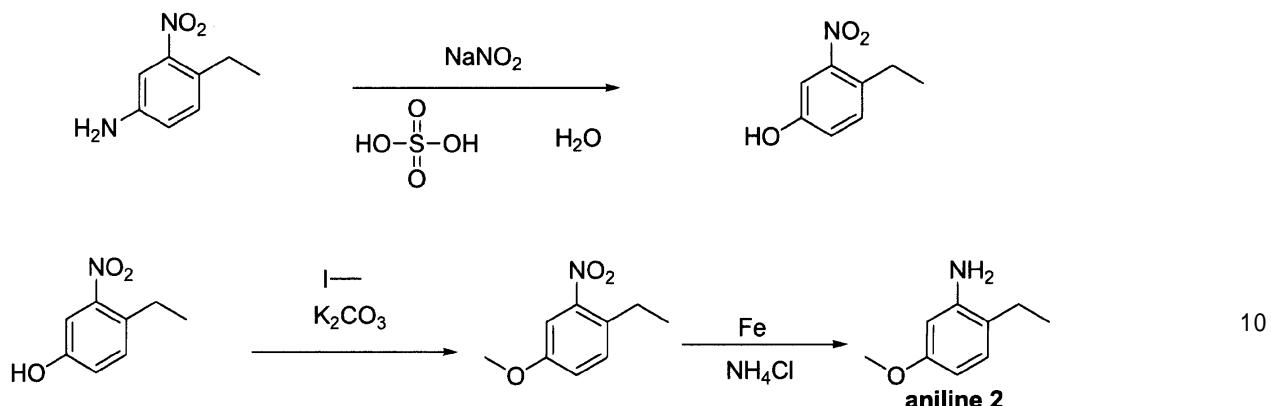
【化47】



30

40

【化48】



5 ml の 5 5 % 硫酸及び 4 - エチル - 3 - ニトロアニリン (1 . 2 g 、 7 . 2 2 m m o l) の混合物を懸濁し、次に 0 °C で 2 ml の 2 0 % の亜硝酸ナトリウムによりジアゾ化した。次にこのジアゾニウム塩溶液を、沸騰している 2 5 ml の 5 5 % 硫酸溶液に徐々に添加した。添加終了後、混合物を 3 0 分間沸騰させ、冷却し、次にエーテルにより抽出した。エーテル溶液を水で洗浄し、希釈した水酸化ナトリウム溶液により抽出し、酸性化し、フェノール化合物を得た。これをエーテルにより抽出し、エーテル溶液を硫酸ナトリウム上で脱水し、蒸留した。

20

【0118】

ステップ2

4 - エチル - 3 - ニトロフェノール (4 6 0 m g 、 2 . 7 5 m m o l) をアセトン (2 5 ml) に溶解させ、 K_2CO_3 (1 1 4 1 m g 、 8 . 2 6 m m o l) 及び MeI (0 . 3 4 4 ml 、 5 . 5 0 m m o l) を添加し、 1 2 時間還流し、溶媒を濃縮し、 4 - メトキシ - 1 - エチル - 2 - ニトロベンゼンを更に精製せずに次のステップに用いた。

【0119】

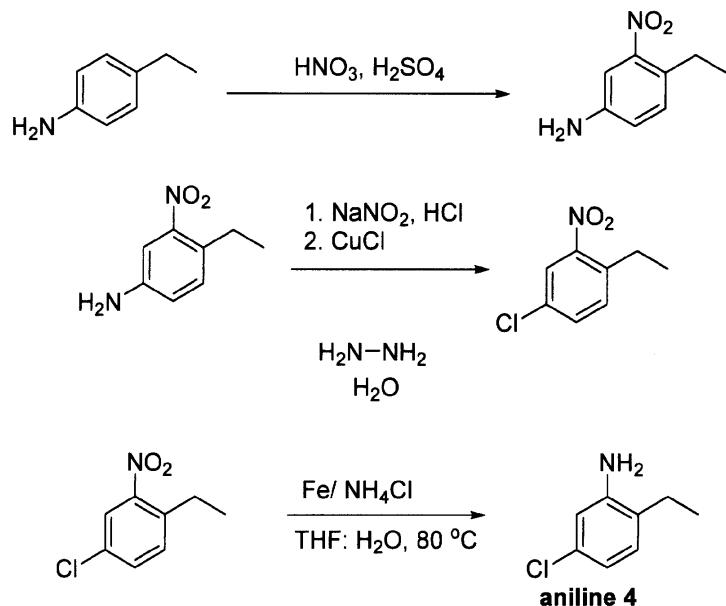
ステップ3

4 - メトキシ - 1 - エチル - 2 - ニトロベンゼンの THF (体積 : 1 0 ml) 及び水 (体積 : 3 . 3 3 ml) 中の懸濁液に、塩化アンモニウム (2 9 4 m g 、 5 . 5 0 m m o l) 、続いて鉄 (7 6 8 m g 、 1 3 . 7 6 m m o l) を添加した。混合物を一晩 8 0 °C で攪拌した。冷却後、 EtOAc を添加し、反応混合物をセライトで濾過した。有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより精製し、アニリン2 (3 ステップで 2 0 %)を得た。

30

【0120】

【化49】



アニリン4 (aniline 4)

ステップ1

4 - エチルアニリン (1 . 8 m l 、 1 4 . 5 m m o l) を、 0 度徐々に硫酸 (1 1 m l) に添加した。材料を凝集させ、濃い褐色混合物を形成させた。これを超音波で破壊し、大部分を溶解させた。混合物を 0 度に維持し、そこに硝酸 (0 . 7 m l) 更に硫酸 (1 . 7 5 m l) を添加した。反応液を 1 5 分間攪拌し、超音波で破壊し材料の残りを溶解させた。混合物を 0 度で 1 時間攪拌し、氷上にその後注入し、茶色の沈殿物を形成させた。沈殿物を濾過により除去し、少量の水により洗浄した。固体を再懸濁し、水酸化アンモニウム溶液により中和した。固体を濾過し、乾燥させた。一部の生成物を水酸化アンモニウムに溶解させ、この層を最初の沈殿物の洗浄液（酸性）と混合し、続いて水酸化ナトリウムペレットで塩基性化した。固体をこの水溶液中で再融解させた。混合した水層を D C M (4 ×) により抽出し、硫酸マグネシウム（次に濾過）により脱水し、濃縮し、茶色の油状物（4 - エチル - 3 - ニトロアニリン）を得た。それを更に精製せずに次の工程において用いた (2 . 1 4 g 、 8 9 %) 。LCMS:m/z(M+H)⁺=167.1

20

30

【0121】

ステップ2

4 - エチル - 3 - ニトロアニリン (1 g 、 6 m m o l) を、濃 H C l (2 0 m l) に溶解させた。化合物は最初に凝固していたが、大部分の材料を最終的に溶解させた。0 度に混合物を冷却した。亜硝酸ナトリウム (0 . 5 7 g 、 8 . 3 m m o l) の水溶液 (2 . 3 m l) を添加し、ガスを発生させた。混合物を超音波で破壊し、更に材料を溶解させた（＊＊この材料は起爆性であるため、再現してはならない！）。混合物を 1 時間この温度で攪拌した。ジアゾニウム中間体が視認された (L C M S : m / z (M) + = 1 7 8 . 0) 。塩化銅 (I) (1 g 、 1 0 . 5 m m o l) を混合物に添加し、大量のガスを発生させた。反応混合物が濃緑色に変化した。ガス発生が 3 分以内に終了したが、攪拌を 1 . 5 時間室温で継続させた。混合物を D C M (3 ×) / 水により抽出し、硫酸マグネシウム（次に濾過）により脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 2 0 % の E t O A c 勾配 / ヘキサン) によりその後精製し、淡黄色の油状物 (4 - クロロ - 1 - エチル - 2 - ニトロベンゼン (0 . 9 g 、 8 1 %) を得た。

40

【0122】

ステップ3

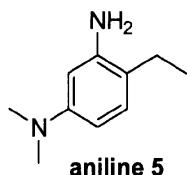
4 - クロロ - 1 - エチル - 2 - ニトロベンゼン (2 g 、 1 0 . 7 8 m m o l) の T H F (1 5 m L) 及び水 (5 m L) 中の混合物に、塩化アンモニウム (1 . 7 2 9 g 、 3 2 . 3 m m o l) 、続いて鉄 (1 . 7 2 9 g 、 3 2 . 3 m m o l) を添加した。反応混合物を

50

12時間80℃で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを添加し、反応混合物をセライトで濾過した。有機層を水及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（10:90のEA/ヘキサン～100%のEA）で精製し、茶色の油状の生成物として5-クロロ-2-エチルアニリンを得た。LCMS:m/z (M+H)+=156.0。収率～90%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.86 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

【0123】

【化50】

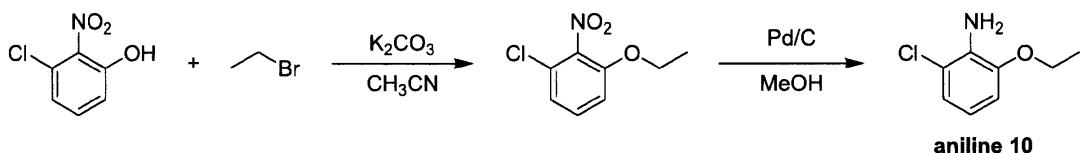


アニリン5 (aniline 5)

工程2の開始材料として4-エチル-3-ニトロアニリンで置き換え、アニリン2と同様の方法を用いて合成した（2ステップで90%の収率）。

【0124】

【化51】



アニリン10 (aniline 10)

ステップ1

臭化工チル（109mg、1.2mmol）及び3-クロロ-2-ニトロフェノール（173mg、1mmol）のアセトニトリル（4:1、体積：2.5ml）中の混合物を炭酸カリウム（276mg、2mmol）で処理した。混合物を2時間室温で攪拌した。反応液を水によりクエンチし、水層を酢酸エチルにより抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィ（ヘキサン～10:90のEA/ヘキサン）で精製し、生成物を得た。

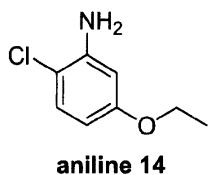
【0125】

ステップ2

アニリン1の合成におけるステップ2と同様の操作を行い、油状物としてアニリン10を得た（2ステップで15%）。

【0126】

【化52】

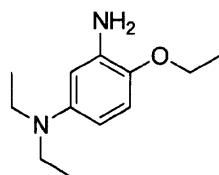


アニリン14 (aniline 14)

ステップ1の開始材料として4-クロロ-3-ニトロフェノールで置き換え、アニリン10と同様の方法を用いて合成した（2ステップで30%の収率）。

【0127】

【化53】

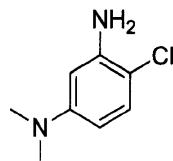
**aniline 18**

アニリン18 (aniline 18)

ステップ1の開始材料として臭化工チルで置き換え、アニリン10と同様の方法を用いて合成した（2ステップで87%の収率）。

【0128】

【化54】

**aniline 19**

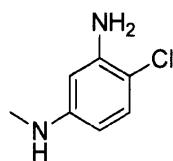
アニリン19 (aniline 19)

20

ステップ1の開始材料としてヨードエタンで置き換え、アニリン2と同様の方法を用いて合成した（2ステップで90%の収率）。

【0129】

【化55】

**aniline 20**

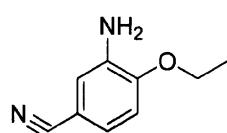
30

アニリン20 (aniline 20)

ステップ1の開始材料としてヨードエタンで置き換え、アニリン2と同様の方法を用いて合成した（2ステップで75%の収率）。

【0130】

【化56】

**aniline 21**

40

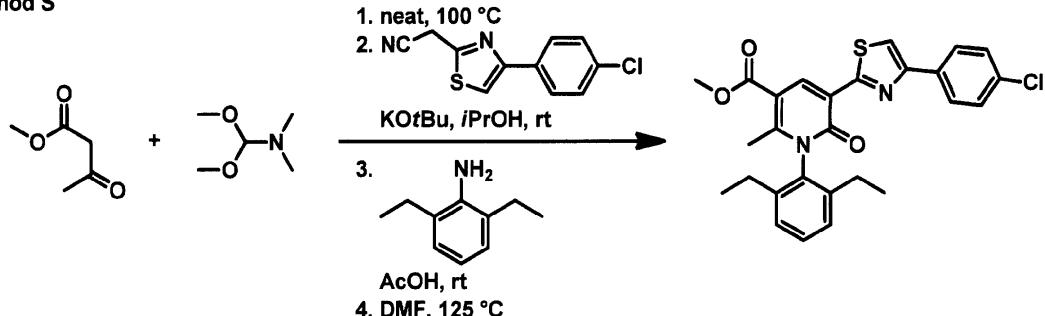
アニリン21 (aniline 21)

ステップ1の開始材料として臭化工チルで置き換え、アニリン10と同様の方法を用いて合成した（2ステップで80%の収率）。

【0131】

【化57】

Method S



方法S (Method S) - 化合物268

ステップ1

バイアルにおいて、メチル3-オキソブタノエート(0.385mL、3.57mmol)及びDMF-DMA(0.474mL、3.57mmol)を15分間混合し、約100℃で加熱した。反応混合物が赤色の油状物となった。

【0132】

ステップ2

混合物に、i-PrOH(40mL)、2-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)アセトニトリル(837mg、3.57mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(400mg、3.57mmol)を添加した。反応液を2時間室温で攪拌し、次に溶媒を除去した。

【0133】

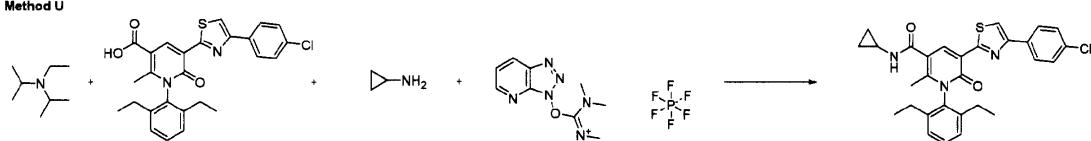
ステップ3

得られた残余物に、酢酸(30mL)及び2,6-ジメチルアニリン(646μL、3.9mmol)を添加した。反応液を15分間攪拌し、混合物を水で希釈し、抽出した(EtOAc×2)。有機層を混合し(硫酸マグネシウムにより脱水せず)、濃縮した。残余物をDMF(40mL)に添加し、1.5時間125℃で加熱した。反応混合物を水及びEtOAcで希釈し、抽出し(2×)、有機層を混合し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(0~25%のEtOAc/ヘキサン)(ドライロード)により精製し、メチル5-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)-1-(2,6-ジエチルフェニル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート(化合物268、1.05g、60%)を得た。LCMS:m/z(M+H)⁺=493.0

【0134】

【化58】

Method U



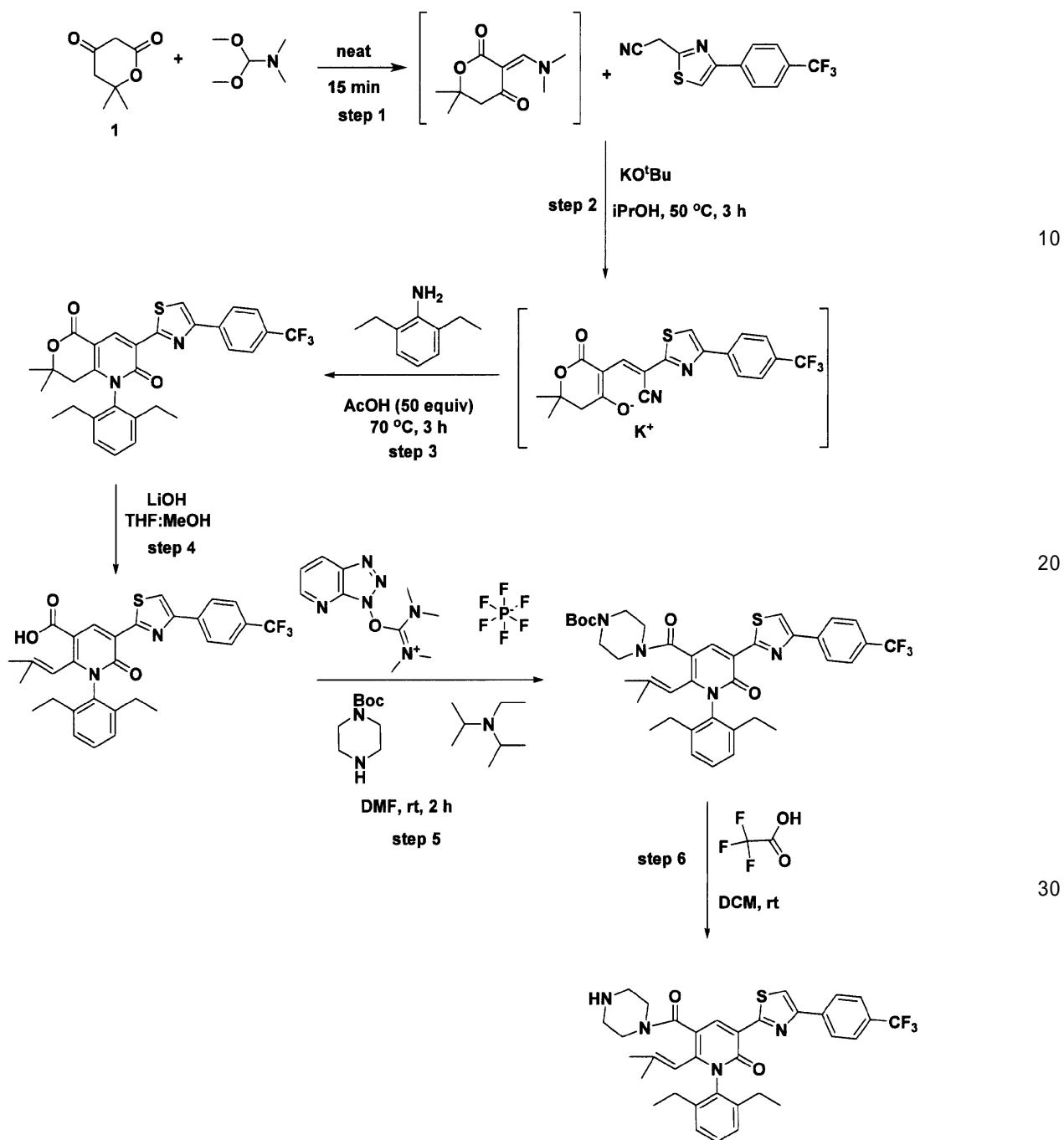
方法U (Method U) - 化合物265

5-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)-1-(2,6-ジエチルフェニル)-2-メチル6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3カルボン酸酸(40mg、0.084mmol)及びシクロパンアミン(0.009mL、0.125mmol)のDMF(1.3mL)中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.044mL、0.25mmol)及びHATU(38mg、0.10mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間15分攪拌し、気流により部分的に濃縮した。残余物をDMSOに添加し、次に逆相クロマトグラフィにより精製し、化合物265を得た。

【0135】

【化 5 9】

Method v



方法 V (M e t h o d V) - 化合物 1 5 4

ステップ (s t e p) 1 ~ 3

6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(0.530g、3.73mmol)及び1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン(0.495mL、3.73mmol)の混合物を室温で15分間攪拌した。混合物をIPA(体積: 10mL)で希釈し、2-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)アセトニトリル(1.0g、3.73mmol)及びKtOBu(0.837g、7.46mmol)を添加した。混合物を3時間50で攪拌した。溶媒を除去した。残余物に、2, 6-ジエチルアニリン(0.665mL、4.10mmol)及び酢酸(1.0.7mL、1.86mmol)を添加した。混合物を2時間70で攪拌し、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより精製した。生成物、1-(2, 6-ジエチルフェニル)-7, 7-ジメ

チル - 3 - (2 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4 , 3 - b] ピリジン - 2 , 5 - ジオンを得た。LCMS:m/z(M+H)⁺=553.0

【 0 1 3 6 】

ステップ4

1 - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 7 , 7 - ジメチル - 3 - (2 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 H - ピラノ [4 , 3 - b] ピリジン - 2 , 5 - ジオン (1 g、1 . 8 1 0 m m o l) の T H F (1 0 m l) 及び M e O H (1 0 m l) 中の溶液に水酸化リチウム (0 . 3 0 3 g、1 2 . 6 7 m m o l) を添加し、混合物が黄色に変化した。7 0 で1時間攪拌した。気流により濃縮し、D C Mで希釈した。水層のp Hを1 N H C lを用いてp H 7に調整し、2 × 2 5 m LのD C Mで抽出し、硫酸マグネシウム上で有機層を脱水し、濃縮した。生成物1 - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 2 - (2 - メチルプロプ - 1 - エン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 5 - (2 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) チアゾール - 4 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸を得た。LCMS:m/z(M+H)⁺=553.0。粗製の油状物を更に精製せずに次のステップにおいて用いた。

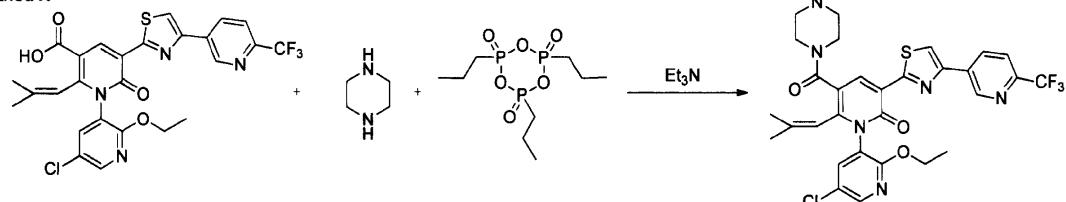
【 0 1 3 7 】

ステップ5及び6

1 - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 2 - (2 - メチルプロプ - 1 - エン - 1 - イル) - 6 - オキソ - 5 - (4 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 カルボン酸 (1 . 0 g、1 . 8 1 0 m m o l) の D M F (体積 : 5 m l) 溶液に、2 - (3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロンイウムヘキサフルオロホスフェイト (V) (1 . 3 7 6 g、3 . 6 2 m m o l) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0 . 7 4 0 m l 、4 . 5 2 m m o l) 及び t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 6 7 4 g、3 . 6 2 m m o l) の混合物を添加し、黄色に変色させ、反応混合物を室温で2時間攪拌し、水で希釈し、3 × 1 0 m LのD C Mで抽出し、塩水で洗浄した。有機層を脱水し、濃縮した。粗製の油状物をD C M (5 m l) で希釈し、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (1 . 4 m l 、1 8 . 1 0 m m o l) で処理し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を濃縮し、カラムクロマトグラフィにより精製した。生成物1 - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 6 - (2 - メチルプロプ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - (4 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (化合物 1 5 4) を得た。LCMS:m/z(M+H)⁺=621.0

【 化 6 0 】

Method X



【 0 1 3 8 】

< 実施例 2 : 酵素アッセイ >

9 μ L の最終アッセイ体積で、1 5 3 6 ウエルの黒色底プレートにおいてアッセイを実施した。変異体 I D H 1 酵素による補因子 N A D P H の減少を、第2の酵素ジアフォラーゼ及びその対応する基質レサズリンにカップリングさせた。

【 0 1 3 9 】

具体的には、I D H 1 R 1 3 2 H の場合、3 μ L の酵素 (4 m M の - M E 、 0 . 0 50

0.05 mg / mL の IDH1-R132H、150 mM の NaCl、20 mM のトリス (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、0.05% の BSA をプレートに添加し、続いて 23 nL の DMSO 中の試験化合物を添加した。プレートの蓋を閉じ、30 分間室温でインキュベートし、3 μL の基質 (0.016 mM の NADPH、2 mM の -KG、150 mM の NaCl、20 mM のトリス (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、0.05% の BSA) を添加した。この反応液を 60 分間室温でインキュベートし、検出用混合液 (0.06 mg / mL のジアフォラーゼ、0.036 mM のレサズリン、150 mM の NaCl、20 mM のトリス (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、0.05% の BSA) を添加した。5 分間のインキュベートの後、レサズリンのレゾルフィンへの転換により発生する蛍光を検出した (励起 544 nm、放出 590 nm)。

10

【0140】

IDH1-R132C の場合、3 μL の酵素 (0.00032 mg / mL の IDH1-R132H、10% のグリセリン、50 mM のリン酸カリウム (pH 6.5)、5 mM の MgCl₂、0.03% の BSA) をプレートに添加し、続いて 23 nL の DMSO 中の試験化合物を添加した。プレートの蓋を閉じ、30 分間室温でインキュベートし、3 μL の基質 (0.012 mM の NADPH、0.6 mM の -KG、10% のグリセリン、50 mM のリン酸カリウム (pH 6.5)、5 mM の MgCl₂、0.03% の BSA) を添加した。この反応液を 105 分間室温でインキュベートし、検出用混合液 (0.03 mg / mL のジアフォラーゼ、0.03 mM のレサズリン、10% のグリセリン、50 mM のリン酸カリウム (pH 6.5)、5 mM の MgCl₂、0.03% の BSA) を添加した。5 分間のインキュベートの後、レサズリンのレゾルフィンへの転換により発生する蛍光を検出した (励起 544 nm、放出 590 nm)。

20

【0141】

<実施例 3：細胞ベースのアッセイ>

細胞ベースの 2 HG 定量アッセイを、100 μL の最終アッセイ体積で、96 ウェルの透明なプレートにおいて実施した。培養細胞の 2 HG レベルを、LC / MS ベースの検出を用いて測定した。

【0142】

簡潔には、4,000 個細胞 / ウェル (変異体 R132H IDH1 を発現する遺伝子導入 U87 細胞、又は R132C 変異体 IDH1 を内因的に発現する HT1080 細胞) で、96 ウェルの透明な細胞培養プレートにプレーティングし、37 °C で一晩接着させた。次に覆っている培地を除去し、滴定量の化合物を含む 100 μL の新しい RPMI (10% の FBS、フェノールレッドなし) と置き換え、37 °C で 48 時間インキュベートした。インキュベート後、覆っている 75 μL の培地を除去して 2 HG 解析に供するため、ドライアイスで瞬間凍結させた。

30

【0143】

サンプルを解凍し、2 倍量の 100% アセトニトリルと混合し、4 °C で 15 分間、4,000 rpm で遠心分離した。得られた上清を回収し、RF - MS システムにおける 2 - ヒドロキシグルタレートレベルの評価に供した。API 4000 質量分析装置 (AB Sciex 社、Foster City, CA) と連結した RapidFire RF 200 システム (Agilent 社、Santa Clara, CA) で RF 型 - MS システムを構成した。標準的なマイクロタイタープレートの操作用に Zymark Twister 口ボットアームが装着されている。全システムは RapidFire ソフトウェアにより、一方 RF 200 システム及び質量分析装置は Analyst ソフトウェアにより、それぞれ作動する。移動相を、100% アセトニトリル (溶媒 A) 中の 0.1% ギ酸、及び水 (溶媒 B) 中の 0.1% ギ酸から構成した。サンプルを 384 ウェルプレートから直接 10 μL サンプルループに吸引し、1 秒間、1.5 mL / 分の流速で、溶媒 A により、グラファイトカーボンカートリッジ (Agilent 社) を備えるインライン精製 SPE システムで濾過した。脱塩ステップの後、カートリッジに保持された検体を、8 秒間、0.4 mL / 分の流速で、溶媒 B により、質量分析装置へ溶出させた。0.5 秒間、1.5

40

50

m L / 分の流速で、溶媒 A により再度カートリッジを平衡化した。全体で、全てのサンプリングサイクルは 1 ウェルあたり 10 秒間であった。各代謝産物は、注入された代謝産物の標準溶液に関して最適化された M S パラメータに基づき、複数の反応モニタリングモデル (M R M) で操作される A P I 4 0 0 0 3 重項 - 4 重項質量分析における、ネガティブエレクトロスプレーアイオン化によりモニターできる。代謝産物は、既知濃度の純粋な代謝産物スタンダードとのピーク面積の比較により定量化できる。

【 0 1 4 4 】

次に 2 H G 代謝産物レベルを測定し、2 H G 標準曲線を使用して定量化し、2 H G 生成の % 阻害を、ビヒクリ処理群及び培地のみのコントロール群を使用して算出した。

【 0 1 4 5 】

< 実施例 4 : 更なる化合物 >

表 1 は、実施例 1 の化合物を生物学的データ及び他のデータとともに示し、また実施例 1 に示す方法により調製した更なる化合物を示す。回転障害及び溶媒ピーク (D M S O 及び水) はいずれも、N M R シグナルを複雑にし、多くのスペクトルにおいて一部の陽子共鳴が障害を受ける。表 2 は、実施例 1 に示す方法により調製できる更なる化合物を示す。開始材料及び反応条件の、当業者にとり明らかなルーチン的変更を適宜行い、表 1 に開示する具体的な化合物を調製した。「A」は、0 . 3 μ M 未満の I C 5 0 を有する化合物を意味し、「B」は、0 . 3 μ M ~ 1 . 0 μ M の間の I C 5 0 を有する化合物を示し、「C」は、1 . 0 μ M ~ 5 . 0 μ M の間の I C 5 0 を有する化合物を意味し、「D」は、5 . 0 μ M ~ 2 0 μ M の間の I C 5 0 を有する化合物を意味し、「E」は、2 0 μ M 超の I C 5 0 を有する化合物を意味する。標準的な酵素阻害アッセイ (例えば実施例 2 のアッセイ) を用い、化合物の I C 5 0 を測定した。

【 0 1 4 6 】

10

20

【表 1】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
101		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラノ-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 – 7.26 (m, 5H), 5.50 – 5.26 (m, 1H, rotameric), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.41 – 3.11 (m, 3H), 2.78 – 2.53 (m, 4H), 2.37 – 2.02 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.15 – 0.91 (m, 3H)		
102		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラノ-2, 2(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、アニリン2(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 – 6.70 (m, 3H), 5.57 – 5.31 (m, 1H, rotameric), 4.15 – 2.83 (m, 13H), 2.25 – 1.99 (m, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 6H), 1.13 – 0.85 (m, 3H)		

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 2】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^\circ$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
103		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル30(ステップ2)、アニリン2(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 – 9.38 (m, 1H), 8.91 – 8.63 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 6.70 (m, 3H), 5.56 – 5.34 (m, 1H, rotameric), 4.25 – 2.91 (m, 13H), 2.26 – 1.97 (m, 1H), 1.64 – 1.46 (m, 6H), 1.14 – 0.91 (m, 3H)		
104		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、アニリン2(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 – 6.70 (m, 3H), 5.60 – 5.24 (m, 1H, rotameric), 4.29 – 2.82 (m, 13H), 2.31 – 1.98 (m, 1H), 1.67 – 1.43 (m, 6H), 1.18 – 0.85 (m, 3H)		

【表3】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
105		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、アーニリン14(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 7.81 (dq, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 18.3, 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 31.4 Hz, 1H), 4.25 - 3.86 (m, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.16 (m, 1H), 1.31 (dt, <i>J</i> = 20.2, 6.9 Hz, 3H)		
106		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、アーニリン14(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.70 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 6.88 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.20 - 3.90 (m, 2H), 3.69 - 3.33 (m, 2H), 2.94 - 2.54 (m, 6H), 2.38 - 1.81 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 6H), 1.44 - 1.22 (m, 4H)		

【表4】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
107		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(S)-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.89 – 8.67 (m, 1H, rotameric), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.06 (m, 1H), 7.00 – 6.86 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.70 – 4.38 (m, 1H), 4.12 – 2.49 (m, 8H), 1.71 – 1.42 (m, 7H), 1.28 – 0.95 (m, 6H)		
108		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、(S)-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 19.4, 5.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 6H), 1.19 – 1.04 (m, 6H), 0.98 (td, J = 7.4, 3.3 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H)		

【0 1 5 0】

10

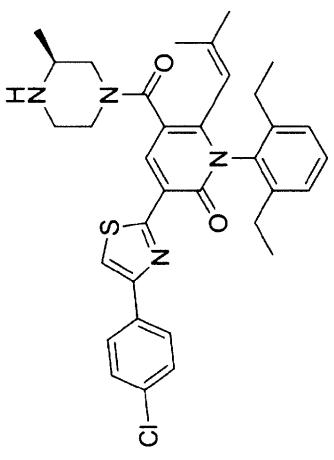
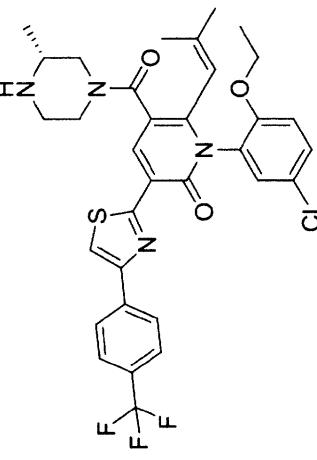
20

30

40

50

【表 5】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
109		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、(S)-tert-ブチル2-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.873 – 8.53 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 – 7.97 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 5.37 – 5.06 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 24.9, 12.4 Hz, OH), 4.18 (q, J = 10.0 Hz, OH), 3.29 (s, 14H), 3.05 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 1H), 2.43 – 2.20 (m, 3H), 2.09 (td, J = 18.0, 15.3, 8.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.42 (m, 4H), 1.21 – 1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 10.4, 5.1 Hz, 4H), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H)		
110		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(R)-tert-ブチル2-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.89 – 8.68 (m, 1H, rotameric), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.71 – 4.41 (m, 1H), 4.14 – 2.41 (m, 8H), 1.72 – 1.43 (m, 7H), 1.29 – 0.98 (m, 6H)		

【表 6】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_{D}^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
111		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル2,4(ステップ2)、(R)-tert-ブチル2-メチルペラジン-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 19.2, 4.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.43 – 4.12 (m, 2H), 3.49 – 3.34 (m, 2H), 3.05 – 2.71 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 6H), 1.24 – 1.02 (m, 3H), 0.98 (dp, J = 7.5, 3.5 Hz, 5H), 0.89 – 0.76 (m, 2H)	8.66	
112		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、(R)-tert-ブチル2-メチルペラジン-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 – 8.55 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 – 7.99 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 5.34 – 5.03 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 24.9, 12.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 0H), 3.29 (s, 8H), 3.07 – 2.52 (m, 3H), 2.41 – 2.22 (m, 3H), 2.11 (ddp, J = 22.6, 14.9, 7.9, 7.2 Hz, 2H), 1.65 – 1.43 (m, 6H), 1.18 – 1.04 (m, 3H), 0.99 (dt, J = 10.6, 5.1 Hz, 4H), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H)	8.78	

【0 1 5 2】

10

20

30

40

50

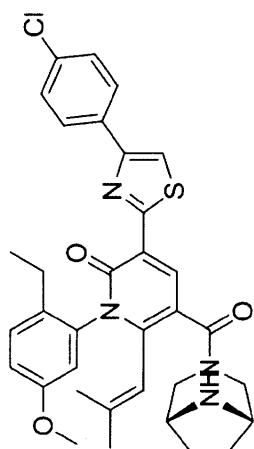
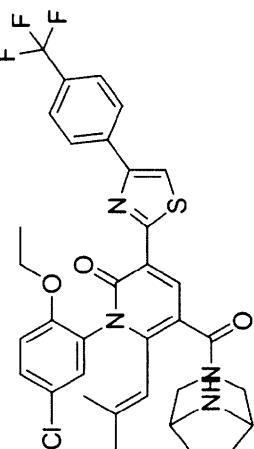
【表 7】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
113		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(1R, 5S)-t-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクターン-8(3. 2. 1)カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.78 (s, 1H), 8.77 - 8.30 (dd, 1H, rotameric), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.57 - 2.71 (m, 9H), 1.95 - 1.73 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.30 - 1.09 (m, 3H)	-	>98
113-1		A	A	113のキラル分割: ChiralP ak IA ($5 \times 50\text{ cm} \times 20\text{ }\mu\text{m}$)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.89 - 8.58 (m, 1H, rotameric), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.81 (m, 1H), 5.52 - 5.38 (m, 1H, rotameric), 4.68 - 2.82 (m, 7H), 2.12 - 1.47 (m, 12H), 1.28 - 0.77 (m, 3H)	-1.7	>98
113-2		C	B	113のキラル分割: ChiralP ak IA ($5 \times 50\text{ cm} \times 20\text{ }\mu\text{m}$)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.88 - 8.57 (m, 1H, rotameric), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.80 (m, 1H), 5.54 - 5.37 (m, 1H, rotameric), 4.69 - 2.84 (m, 7H), 2.14 - 1.46 (m, 12H), 1.28 - 0.79 (m, 3H)	+1.8	96.5

【表 8】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^\circ$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
114		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン2(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 3H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.43 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 – 3.80 (m, 4H), 3.04 – 2.89 (m, 1H), 2.17 – 1.70 (m, 6H), 1.56 (dd, J = 21.7, 13.9 Hz, 8H), 1.16 – 0.86 (m, 4H)		
114-1		A	A	第1溶出用キラル分割カラム: CHIRALPAK IA 40:60:0.04 流速: 40mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.58 (d, J = 79.1 Hz, 1H), 5.60 – 5.30 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 22.7, 12.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.32 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.50 – 2.07 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 23H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	-2.7	93.6

【表 9】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	¹ H-NMR	[α] _D ²⁰ (°) (C=1, CH ₃ Cl ₃)	ee (%)
114-2		B	B	第2溶出用キラル分割カラム : CHIRALPAK IA △ : CHIRALPAK IA 移動相 Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 流速 : 40mL/分	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.72–6.45 (m, 1H), 5.62–5.29 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 22.3, 12.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.42 – 3.21 (m, 2H), 2.82 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.42 – 2.07 (m, 1H), 1.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 7H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 1.3H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 1.6H)	+2.5	>99%
115		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.84 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 2H), 3.64 – 2.75 (m, 6H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H)		

【0 1 5 5】

10

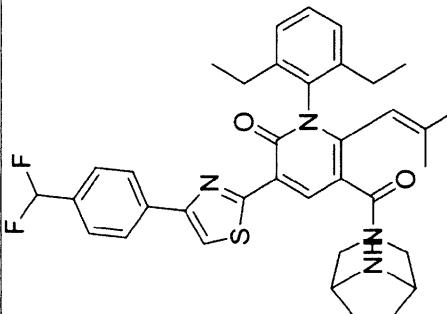
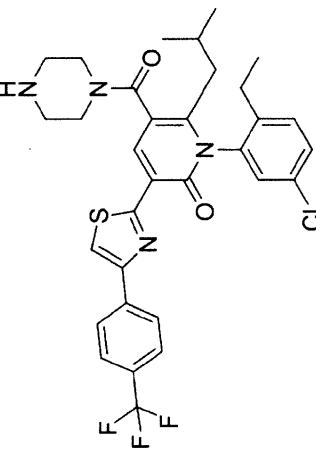
20

30

40

50

【表 10】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^\circ$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
116		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V			
117		A	A	開始材料: メチル5-メチル-3-オキソヘキサノエート(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、ビペラジン(方法Vで使用)、方法: S、LiOH(xs)により加水分解されるエステル、THF / MeOH / 水、60°C、U			

【0 1 5 6】

10

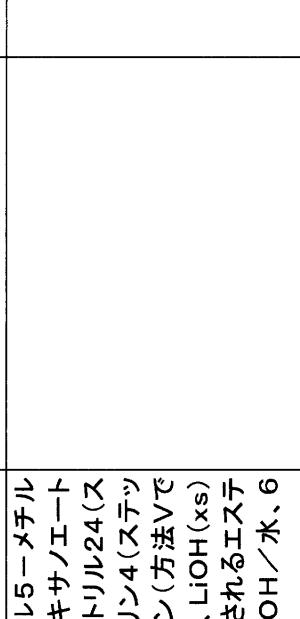
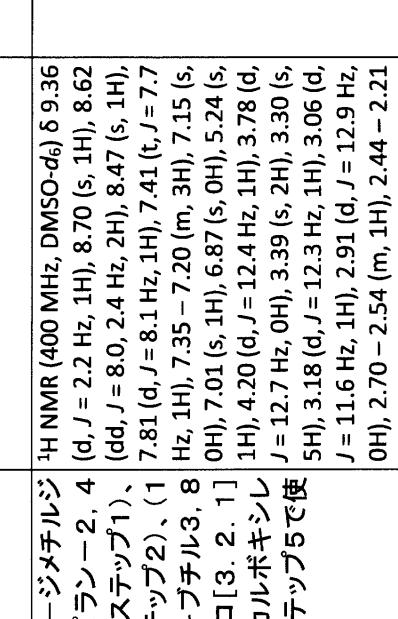
20

30

40

50

【表 1 1】

cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^\circ$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
118	 <p>開始材料: メチル5-メチル-3-オキソヘキサノエート(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、ペラジン(方法Vで使用)、方法:S、LiOH (<i>x</i>s)により加水分解されるエスチル、THF／MeOH／水、60°C, U</p>	B	B	開始材料: メチル5-メチル-3-オキソヘキサノエート(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、ペラジン(方法Vで使用)、方法:S、LiOH (<i>x</i> s)により加水分解されるエスチル、THF／MeOH／水、60°C, U			
119	 <p>開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル25(ステップ2)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法:V</p>	A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル25(ステップ2)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法:V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 7.15 (s, 0H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 0H), 5.24 (s, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 0H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.18 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 0H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (qp, <i>J</i> = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.39 (m, 11H), 1.19 – 1.02 (m, 4H), 0.99 (dt, <i>J</i> = 10.5, 7.6 Hz, 4H)		

【表 1 2】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
120		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル(ステップ2)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.32 - 2.03 (m, 4H), 1.81 (q, J = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 16.9 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 34.7 Hz, 7H)		
121		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.63 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.82 (p, J = 8.9, 7.9 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 16.6 Hz, 6H), 1.46 (s, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 8H)		

【表 1 3】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
122		B	C	開始材料：メチル5-メチル-3-オキソヘキサノエート(ステップ1)、ニトリル26(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、ビペラジン(方法Vで使用)、方法:S、LiOH(<i>xs</i>)により加水分解されるエステル、THF/MeOH/水、60°C、U			
123		A	A	開始材料：6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、(R)-tert-ブチル3-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法:V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (td, <i>J</i> = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 34.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.26 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.24 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.53 (m, 3H), 2.42 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 1.97 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 1.49 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 1.19 (dd, <i>J</i> = 34.8, 6.7 Hz, 1H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 3H)		

【0 1 5 9】

10

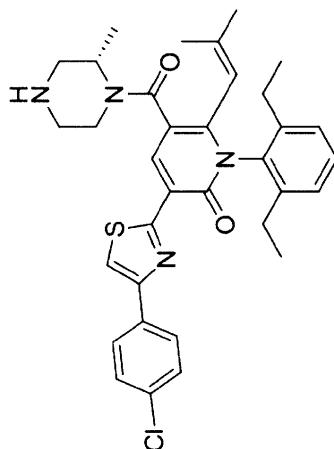
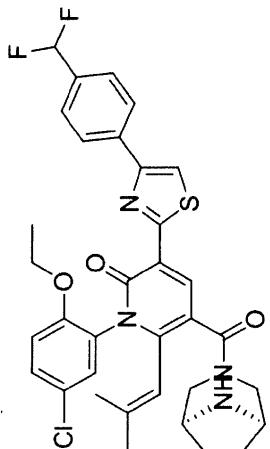
20

30

40

50

【表 1 4】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
124		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、(S)-tert-ブチル3-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 23.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (td, <i>J</i> = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 17.5, 7.4 Hz, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 34.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 107.9, 6.3 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 0H), 3.57 (s, 0H), 3.23 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.52 (m, 2H), 2.40 – 2.18 (m, 1H), 2.10 (ddt, <i>J</i> = 20.9, 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.49 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 1.31 – 1.12 (m, 1H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.06 – 0.87 (m, 4H)		
125		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタノ-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.36 – 8.12 (m, 3H), 7.69 – 7.42 (m, 2H), 7.29 – 6.85 (m, 3H), 5.46 (s, 1H), 4.29 – 3.70 (m, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.25 – 2.88 (m, 2H), 2.37 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.39 (m, 10H), 1.26 – 0.96 (m, 5H)		

【0 1 6 0】

10

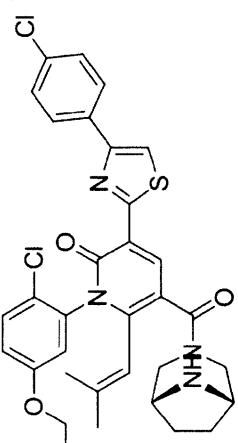
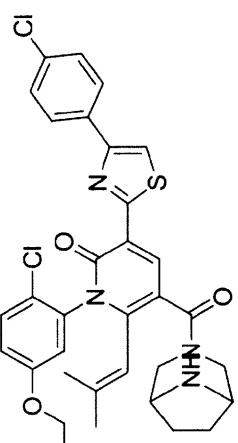
20

30

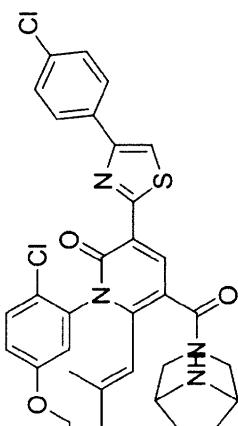
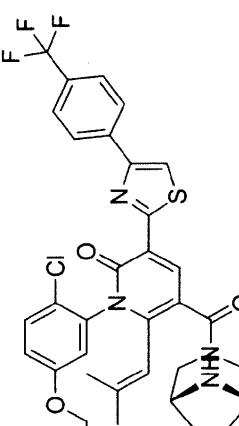
40

50

【表 1 5】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
126		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン14(ステップ3)、(1R, 5S)tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタシン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方 法V、ステップ5で使用)、方 法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3 H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.26 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.61 – 5.27 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.02 – 3.69 (m, 1H), 3.45–3.30 (m, 1H), 3.27–2.85 (m, 1.3H), 2.76 – 2.51 (m, 0.6H), 2.43 – 2.23 (m, 0.28 H), 1.76 – 1.45 (m, 7H), 1.45 – 1.14 (m, 3H)	>99%	
		A	A	第1溶出用キラル分割カラム: CHIRALPAK IA 移動相: Hex/EtOH/MeOH/DEA 20:40:40:0.1 流速: 40mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.22 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 3H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 1H), 5.61 – 5.28 (m, 1H), 4.20 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01 – 3.73 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.27 – 2.79 (m, 2.8H), 2.72 – 2.54 (m, 0.3H), 2.43 – 2.24 (m, 1.2H), 1.76 – 1.45 (m, 7H), 1.43 – 1.20 (m, 3H)	-5.3	>99%

【表 1 6】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
126-2		C	C	第2溶出用キラル分割カラム: CHIRALPAK IA △: CHIRALPAK IA 移動相: Hex / EtOH / MeOH / DEA 20 : 40 : 40 : 0.1 流速: 4.0mL / 分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 0.5H), 8.51 (m, 0.3H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.62 – 5.31 (m, 1H), 4.20 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 – 3.70 (m, 0.7H), 3.39 (m, 1.4H), 3.25 – 2.80 (m, 1.8H), 2.78 – 2.51 (m, 0.2H), 2.44 – 2.19 (m, 0.8H), 1.74 – 1.46 (m, 7H), 1.44 – 1.20 (m, 3H)	+4.6	96.1
127		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、アニリン14(ステップ3)、(1R, 5S)tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-7-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 0H), 8.53 (d, J = 11.7 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 21.9, 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.63 – 5.31 (m, 1H), 4.33 – 4.12 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.99 – 3.73 (m, 1H), 3.48 – 3.33 (m, 0H), 3.25 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.53 (m, 0H), 2.30 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.78 – 1.46 (m, 7H), 1.46 – 1.19 (m, 3H)		

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

Cpd #	構造	R132H の $\bar{\tau}$ -タ (μ M)	R132C の $\bar{\tau}$ -タ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
128		A	B	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、5-クロロ-2-エキシアニリン(ステップ3)、(S)-tert-ブチル3-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.89 – 8.67 (m, 1H, rotameric), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 1H), 5.47 (m, 1H, rotameric), 4.92 – 4.83 (m, 1H), 4.12 – 2.51 (m, 7H), 1.71 – 1.43 (m, 8H), 1.38 – 1.13 (m, 6H)		
129		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル7(ステップ2)、5-クロロ-2-エキシアニリン(ステップ3)、(R)-tert-ブチル3-メチルビペラジン-1-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.88 – 8.65 (m, 1H, rotameric), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 1H), 7.00 – 6.87 (m, 1H), 5.46 (m, 1H, rotameric), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.15 – 2.53 (m, 7H), 1.70 – 1.45 (m, 8H), 1.40 – 1.15 (m, 6H)		
130		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、アニリン14(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34 – 8.14 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 – 6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.37 – 3.85 (m, 2H), 3.66 – 3.38 (m, 2H), 3.09 – 2.57 (m, 2H), 2.30 (p , J = 1.9 Hz, 2H), 2.15 – 1.79 (m, 2H), 1.81 – 1.48 (m, 5H), 1.47 – 1.26 (m, 4H), 1.22 – 0.84 (m, 2H)		

【0 1 6 3】

【表 1 8】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	¹ H-NMR	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
131		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.38 – 8.13 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 55.9 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 34.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.34 (m, 2H), 2.80 – 2.54 (m, 2H), 2.37 – 1.94 (m, 3H), 1.68 – 1.40 (m, 9H), 1.29 – 0.90 (m, 12H)		
132		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル24(ステップ2)、(S)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.41 (td, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 3H), 7.00 (d, J = 55.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 0H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.64 – 1.45 (m, 8H), 1.29 – 1.05 (m, 5H), 1.06 – 0.92 (m, 6H)		
133		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン4(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタシン-8-カルボキシレート(ステップ5)、方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.76 – 7.26 (m, 5H), 5.54 – 5.25 (m, 1H, rotameric), 4.28 – 3.73 (m, 1H), 3.52 – 3.21 (m, 4H), 3.13 – 2.85 (m, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.02 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 8H), 1.15 – 0.91 (m, 3H)		

【0 1 6 4】

【表 1 9】

Cpd #	構造	R132H のデーツ (μM)	R132C のデーツ (μM)	合成方法	1H-NMR		[α] _D ²⁰ (°) (C=1, CH ₃ Cl ₃)	ee (%)
					B	A		
133-1				133のキラル分割: ChiralP ak 1A (5 × 50cm, 20 μ m)、Hex/EtOH/DEA(4 0:60:0.04)、35mL/分	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.92 – 8.65 (m, 1H, rotameric), 8.00 – 7.89 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.59 – 5.22 (m, 1H, rotameric), 4.63 – 4.14 (m, 1H), 3.78 – 2.85 (m, 6H), 2.49 – 1.42 (m, 12H), 1.09 – 0.83 (m, 3H)	+2.1	>99	
133-2				C B	133のキラル分割: ChiralP ak 1A (5 × 50cm, 20 μ m)、Hex/EtOH/DEA(4 0:60:0.04)、35mL/分	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.91 – 8.66 (m, 1H, rotameric), 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 83.1 Hz, 1H), 5.58 – 5.21 (m, 1H, rotameric), 4.63 – 4.16 (m, 1H), 3.79 – 2.82 (m, 6H), 2.48 – 1.40 (m, 12H), 1.08 – 0.80 (m, 3H)	-2.5	93.7
134				A	開始材料: 6, 6-ジメチルジ ヒドロ-2H-ピラン-2, 4 (3H)-ジオン(ステップ1)、 ニトリル1(ステップ2)、アニ リン5(ステップ3)、(1R, 5 S)-tert-ブチル3, 8-ジ アザビシクロ[3. 2. 1]オク タン-8-カルボキシレート (方法V、ステップ5で使用)、 方法V、ステップ5で使用)、 方法V、ステップ5で使用)、 方法V、ステップ5で使用)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.20 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.43 (t, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 55.4, 14.6 Hz, 2H), 3.01 – 2.71 (m, 4H), 2.35 – 2.16 (m, 1H), 2.04 – 1.77 (m, 5H), 1.56 (dd, J = 23.6, 13.5 Hz, 8H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 0.91 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 3H)		

【0 1 6 5】

【表 2 0】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
135		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)アニリン21(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V、ステップ5で使用)、V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 – 7.87 (m, 4H), 7.59 – 7.31 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.52 – 3.83 (m, 2H), 3.77 – 3.50 (m, 2H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 1.87 (d, J = 22.1 Hz, 3H), 1.71 – 1.38 (m, 9H), 1.31 – 0.95 (m, 3H)		
136		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラーン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン21(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 – 7.88 (m, 4H), 7.68 – 7.25 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.31 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.38 (m, 2H), 3.26 – 2.78 (m, 4H), 1.54 (dd, J = 29.8, 1.3 Hz, 9H), 1.34 – 0.94 (m, 4H)		

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
137		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル38(ステップ2)、アニリン14(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 2H), 3.30–3.22 (m, 4H), 1.75–1.50 (m, 12H), 1.20–0.99 (m, 3H)		
138		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル38(ステップ2)、アニリン14(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8ジシアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 – 8.82 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.64 – 7.44 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.41 (t, J = 17.3 Hz, 2H), 4.15 – 3.92 (m, 2H), 3.74 – 3.29 (m, 6H), 2.97 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.46 (m, 9H), 1.18 – 1.01 (m, 2H)		

【0 1 6 7】

【表 2 2】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^\circ$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
139		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラント-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1、方法V)、ニトリル1(ステップ2、方法V)、アニリン14(ステップ3)、方法: V	TFA 塩: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.56–7.40 (m, 3H), 7.18–6.99 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 4.35–3.99 (m, 4H), 3.86–3.54 (m, 4H), 3.25–3.10 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.40 (m, 3H)アミド回転異性体により脂肪族領域複雑。		
139-1		A	A	第1溶出用キラル分割カラム: CHIRALPAK IA 移動相: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 流速: 35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15–8.01 (m, 3H), 7.57–7.44 (m, 4H), 7.16–7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.11–3.95 (m, 2H), 3.62–3.60 (m, 2H), 2.90–2.57 (m, 4H), 1.66–1.49 (m, 7H), 1.41–1.13 (m, 5H)	+2.9	91.2

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	¹ H-NMR	[α] _D ²⁰ (°) (C=1, CH ₃ Cl ₃)	ee (%)
139-2		B	C	第2溶出用キラル分割カラム : CHIRALPAK IA 移動相 : Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 流速 : 35mL/分	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.16 – 3.94 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.82 – 2.53 (m, 4H), 1.81 – 1.50 (m, 7H), 1.42 – 1.13 (m, 5H)	-2.9	96.3
140-1		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル37(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、方法: V、次にキラル分割条件: ChiralPak IA(5 × 50cm, 20 μm)、Hex/EtOH/DEA(40:60:0.04)、35mL/分第1溶出	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 2H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 27.5, 8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14 – 3.78 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.27 – 3.10 (m, 1H), 2.80 – 2.52 (m, 1H), 1.54 (dd, J = 24.8, 1.4 Hz, 10H), 1.24 – 1.00 (m, 4H)	+2.4	98.1

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
140-2		A	B	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラノー-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル37(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、方法: V、次にキラル分割条件: ChiralPak IA (5 × 50cm, 20 μm)、He x/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分第2溶出	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 – 8.21 (m, 2H), 7.97 – 7.86 (m, 3H), 7.70 – 7.45 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 27.5, 8.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.13 – 3.78 (m, 2H), 3.46 (d, J = 44.2 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 13.6, 9.7 Hz, 2H), 2.78 – 2.52 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 24.7, 1.4 Hz, 9H), 1.33 – 0.88 (m, 3H)	-3.3	89.0
141-1		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラノー-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル37(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザゼビシクロ[3.2.1]オクタノ-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V、次にキラル分割条件: ChiralPak IA (5 × 50cm, 20 μm)、MeOH/DEA (100:0.1)、40mL/分	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 31.3, 8.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.27 – 3.93 (m, 2H), 3.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.28 – 2.96 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 1.72 – 1.32 (m, 10H), 1.23 – 0.97 (m, 4H)	+2.6	>98

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 25】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
141-2		B	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラゾン-2, 4-(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル38(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシート(方法V、ステップ5で使用)、方法.V、次にキラル分割条件: Chiral Pak IA (5 × 50 cm, 20 μ m)、MeOH/DEA(100:0. 1)、40mL/分	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.30 – 2.96 (m, 2H), 2.73 – 2.53 (m, 1H), 1.71 – 1.34 (m, 9H), 1.26 – 0.98 (m, 4H), 0.95 – 0.71 (m, 2H)	-2.9	89
143			A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラゾン-2, 4-(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、5-クロロ-2-エトキシアニリン(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 – 8.30 (dd, 1H, rotameric), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.10 – 3.25 (m, 5H), 2.95 – 2.85 (m, 5H), 1.66 – 1.61 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).		

【0 1 7 1】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
143-1		A	B	463のキラル分割: ChiralPak IA (5 × 50cm、2.0 μ m)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 – 7.99 (m, 3H), 7.62 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.22 – 3.18 (m, 3H), 2.60 – 2.50 (m, 3H), 1.65 – 1.45 (m, 9H), 1.23 – 0.90 (m, 4H)	-3.6	>98
143-2		A	A	463のキラル分割: ChiralPak IA (5 × 50cm、2.0 μ m)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12 – 3.79 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.23 (t, J = 14.2 Hz, 3H), 2.79 – 2.54 (m, 5H), 1.64 – 1.44 (m, 6H), 1.18 – 0.96 (m, 3H)	+3.7	>95
144-1		A	A	キラル分割:カラム: CHIRALPAK IA 移動相: Hex/EtOH/DEA 40:60:0.04 流速: 35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 2H), 2.80 – 2.53 (m, 3H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 7H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.13 (s, 0H), 1.13 – 0.89 (m, 4H)	+0.7	>98

【0 1 7 2】

10

20

30

40

【表 2 7】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ (°) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
144-2		A B		キラル分割: カラム : CHIRAL LPAK IA 移動相: Hex / EtOH / DEA 40:60:0.04 流速: 35mL/分	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 – 8.02 (m, 3H), 7.59 – 7.39 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 2.94 – 2.56 (m, 4H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.56 (d, J = 13.8 Hz, 8H), 1.29 – 0.90 (m, 7H)	-0.8	87
145		A A		開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アーリン18(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.15 – 8.01 (m, 2H), 7.65 – 7.42 (m, 3H), 7.11 – 6.36 (m, 2H), 5.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 – 3.41 (m, 2H), 3.32 – 3.03 (m, 7H), 2.80 – 2.52 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 14.2, 2.1 Hz, 9H), 1.03 (ddt, J = 23.2, 13.8, 6.9 Hz, 9H)		
146		A B		開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アーリン18(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジオクサビシクロ[3. 2. 1]オクト-1-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法: V	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 – 7.99 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.13 – 6.43 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.20 – 3.61 (m, 5H), 3.39 (q, J = 9.1, 7.6 Hz, 3H), 3.31 – 2.84 (m, 9H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 1.69 – 1.33 (m, 10H), 1.21 – 0.82 (m, 7H)		

【 0 1 7 3 】

【表 2-8】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($\text{C}=1,$ CH_3Cl_3)	ee (%)
147		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン19(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 19.2, 9.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.63 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.53 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 1H), 2.89 (d, J = 20.1 Hz, 6H), 2.78 – 2.53 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 5.3, 2.3 Hz, 6H), 1.35 – 1.14 (m, 2H)		
148		A	A	開始材料 : 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン20(ステップ3)、方法: V	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 20.1, 8.8 Hz, 1H), 6.80 – 6.34 (m, 1H), 6.09 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.66 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.79 – 2.53 (m, 6H), 2.30 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 15.2 Hz, 7H)		

【0 1 7 4】

10

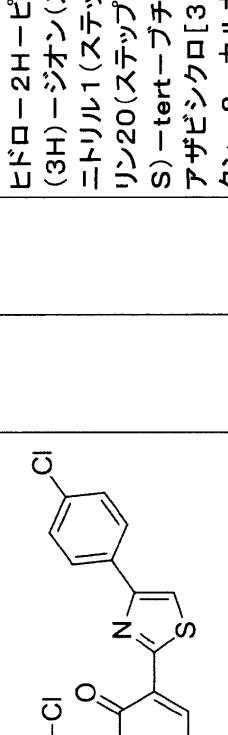
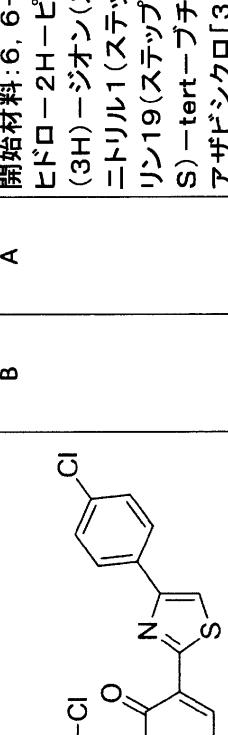
20

30

40

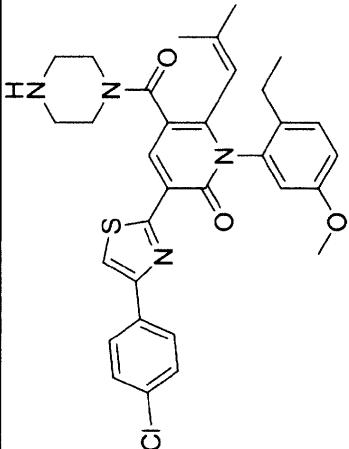
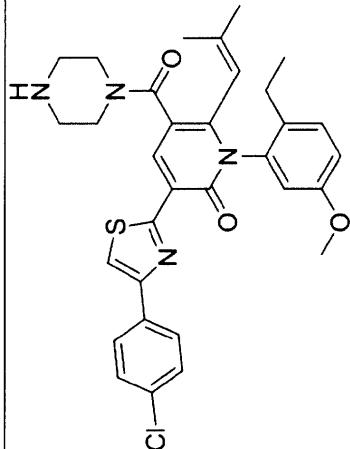
50

【表 2 9】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μM)	R132C のデータ (μM)	合成方法	¹ H-NMR	[α] ^b ₂₀ (°) (C=1, CH ₃ Cl ₃)	ee (%)
149		A	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラゾン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン20(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V、ステップ5で使用) 方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 24.9, 9.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.55 (m, 2H), 5.46 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 3.28 – 2.99 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 5H), 2.38 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.40 (m, 6H), 1.22 (d, J = 10.6 Hz, 2H)		
150		B	A	開始材料: 6, 6-ジメチルジヒドロ-2H-ピラゾン-2, 4(3H)-ジオン(ステップ1)、ニトリル1(ステップ2)、アニリン19(ステップ3)、(1R, 5S)-tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(方法V、ステップ5で使用)、方法V、ステップ5で使用) 方法: V	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 23.5, 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 2.89 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 2.64 (p, J = 1.9 Hz, 3H), 2.30 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 9H), 1.31 – 1.14 (m, 3H)		

【 0 1 7 5 】

【表 3 0】

Cpd #	構造	R132H のデータ (μ M)	R132C のデータ (μ M)	合成方法	$^1\text{H-NMR}$	$[\alpha]_D^{20}$ ($^{\circ}$) (C=1, CH_3Cl_3)	ee (%)
151-1		A	A	151のキラル分割: ChiralPak IA ($5 \times 50\text{ cm}$, $20 \mu\text{m}$)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , クロロホルム-d) δ 8.82 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 6.68 – 6.46 (m, 1H, rotamer), 5.60 – 5.28 (m, 1H, rotamer), 4.16 – 2.84 (m, 9H), 2.42 – 2.02 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 6H), 1.16 – 0.81 (m, 3H)	+3.8	>98
151-2		A	B	151のキラル分割: ChiralPak IA ($5 \times 50\text{ cm}$, $20 \mu\text{m}$)、Hex/EtOH/DEA (40:60:0.04)、35mL/分	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , クロロホルム-d) δ 8.81 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.7, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 6.67 – 6.49 (m, 1H, rotamer), 5.61 – 5.29 (m, 1H, rotamer), 4.14 – 2.86 (m, 9H), 2.41 – 2.03 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 6H), 1.17 – 0.80 (m, 3H)	-2.8	80.9

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
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

(73)特許権者 509110851

ザ ユニバーシティー オブ ノース カロライナ アット チャペル ヒル
 アメリカ合衆国、27516 ノースカロライナ州、チャペル ヒル、チャーチ ストリート 1
 09、オフィス オブ テクノロジー コマーシャライゼーション

(74)代理人 110001210

特許業務法人 Y K I 国際特許事務所

(72)発明者 ボクサー マシュー ブライアン

アメリカ合衆国 メリーランド ニュー マーケット レーンキスト コート 6813

(72)発明者 ワン シャオドン

アメリカ合衆国 ノース カロライナ チャペル ヒル ウッドシャイア レーン 116

(72)発明者 ブリマコンブ カイル ライアン

アメリカ合衆国 メリーランド ベセスダ バッテリー レーン 4890

(72)発明者 エミリー デイビス ミンディ アイリーン

アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル ゲーブル リッジ テラス 9905

(72)発明者 ファン ユーホン

アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル メディカル センター ドライブ 9800

(72)発明者 ホール マシュー

アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル メディカル センター ドライブ 9800

(72)発明者 ジャドハブ アジット

アメリカ合衆国 ヴァージニア シャンティリー ブライドル プレイス 27358

(72)発明者 カラヴァディ スレンドラ

アメリカ合衆国 メリーランド ゲイザースバーグ ウエスト サイド ドライブ 313

(72)発明者 リウ リー

アメリカ合衆国 メリーランド ジャーマンタウン サミット リッジ テラス 12914

(72)発明者 マルティネス ナタリア

アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル メディカル センター ドライブ 9800

(72)発明者 マクアイバー アンドリュー ルイス

アメリカ合衆国 ノース カロライナ ダラム モンティビロ パークウェイ 7103

(72)発明者 プラガニ ラジヤン

アメリカ合衆国 メリーランド ゲイザースバーグ クロスボウ レーン 183

(72)発明者 ローデ ジェイソン マシュー

アメリカ合衆国 メリーランド プールズビル チスウェル ロード 17117

(72)発明者 シメオノフ アントン

アメリカ合衆国 メリーランド ベセスダ グリーン ツイッグ ロード 7805

(72)発明者 デヤオ ウェイ

アメリカ合衆国 メリーランド ロックビル メディカル センター ドライブ 9800

(72)発明者 シエン ミン

アメリカ合衆国 メリーランド ボイズ ゲート ダンサー レーン 14301

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2018-500360(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D

A 61 K

A 61 P

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