

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7150745号
(P7150745)

(45)発行日 令和4年10月11日(2022.10.11)

(24)登録日 令和4年9月30日(2022.9.30)

| | | |
|--------------------------|-----------------|-------|
| (51)国際特許分類 | F I | |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01) | C 0 7 D 401/14 | C S P |
| A 6 1 K 31/4725(2006.01) | A 6 1 K 31/4725 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01) | A 6 1 P 31/12 | |

請求項の数 12 (全50頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------------|-------------------------------|----------|---|
| (21)出願番号 | 特願2019-553088(P2019-553088) | (73)特許権者 | 391015708 ブリistol - マイヤーズ スクイブ カンパニー BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード |
| (86)(22)出願日 | 平成30年3月26日(2018.3.26) | (74)代理人 | 100145403 弁理士 山尾 憲人 |
| (65)公表番号 | 特表2020-515574(P2020-515574 A) | (74)代理人 | 100126778 弁理士 品川 永敏 |
| (43)公表日 | 令和2年5月28日(2020.5.28) | (74)代理人 | 100162684 弁理士 吳 英燦 |
| (86)国際出願番号 | PCT/US2018/024288 | (74)代理人 | 100162695 |
| (87)国際公開番号 | WO2018/183171 | | |
| (87)国際公開日 | 平成30年10月4日(2018.10.4) | | |
| 審査請求日 | 令和3年3月9日(2021.3.9) | | |
| (31)優先権主張番号 | 62/477,139 | | |
| (32)優先日 | 平成29年3月27日(2017.3.27) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) | | |
| 前置審査 | | | |

最終頁に続く

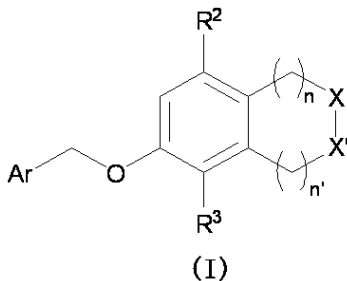
(54)【発明の名称】 免疫調節剤としての置換イソキノリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

n は 1 であり；

n ' は 1 であり；

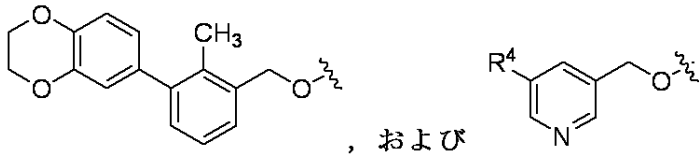
X は CHR^y であり；

X ' は H であり；

R^y は -CH₂CO₂H、-CH₂CO₂C₁-C₃アルキル、-CO₂H、および -CO₂C₁-C₃アルキルから選択され；

R² は水素、-OH、下式で表される基

【化2】

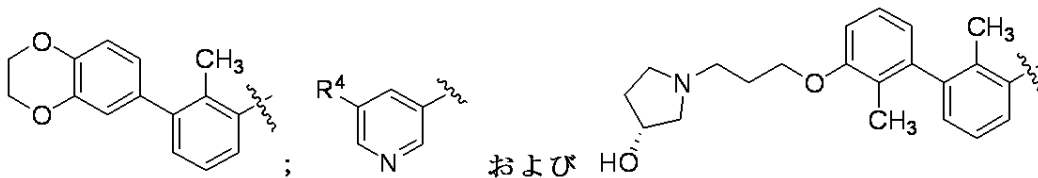


から選択され、ここで、R⁴ は -CN、-CO₂H、および -CO₂C₁-C₃アルキルから選択され；

R³ は水素およびハロゲンから選択され；

Ar は下式で表される基

【化3】



から選択される。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

2 - (8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) - オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸 ;

2 - (6 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 8 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] - ジオキシシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソ - キノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸 ;

2 - (6 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸 ;

(R) - 7 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ;

(S) - 7 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 ; および

(R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ((3 ' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸 ;

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

請求項1 ~ 2のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項4】

免疫応答を強化し、刺激し、調節し、および/または増加させるための医薬組成物であって、請求項1 ~ 2のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項5】

前記医薬組成物の前、後、または同時に、さらなる薬剤を投与することをさらに特徴と

10

20

30

40

50

する、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

さらなる薬剤が抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性薬、遺伝子発現調節剤、および/または免疫応答修飾因子である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

癌細胞の成長、増殖、または転移を抑制するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

癌が黒色腫、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞性肺癌 (NSCLC)、非扁平上皮 NSCLC、大腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、食道癌、消化管癌、乳房の癌、および造血器腫瘍から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

感染性疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

感染性疾患がウイルスによって引き起こされる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

感染性疾患を引き起こすウイルスが、HIV、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、およびインフルエンザウイルスから選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 12】

敗血症性ショックを治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は米国仮特許出願第 62/477,139 号 (2017 年 3 月 27 日出願) の優先権を主張し、その全体が引用によって本明細書に援用される。

30

【0002】

本開示は一般に、PD-1/PD-L1 タンパク質/タンパク質および CD80/PD-L1 タンパク質/タンパク質相互作用の阻害剤として有用な化合物に関する。化合物、そのような化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が本明細書において提供される。本開示はさらに、癌および感染症などの様々な疾患の治療に有用な、本開示に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物に関する。

【0003】

プログラム死 - 1 (CD279) は、そのリガンド、プログラム死 - リガンド 1 (PD-L1、CD274、B7-H1) または PD-L2 (CD273、B7-DC) のいずれかに結合した場合に、T 細胞受容体からの活性化シグナルを抑制することが示されている、T 細胞上の受容体である (Sharpe et al., Nat. Imm. 2007)。PD-1 発現 T 細胞がそのリガンドを発現している細胞に接触した場合、増殖、サイトカイン分泌、および細胞溶解活性などの抗原性刺激への応答における機能的な活性が減少する。PD-1/PD-L1 リガンド相互作用は、感染または腫瘍を消散する間、または自己寛容を発達させる間、免疫応答を下方制御する (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its Ligands in Tolerance and Immunity. Annu. Rev. Immunol. 2008;26:Epub)。腫瘍疾患または慢性感染の間に生じるものなどの慢性抗原刺激は、高レベルの PD-1 を発現し、慢性抗原に対する活性に関して機能不全である T 細胞を生じ (Kim and Ahmed, Curr Opin Imm, 2010 においてまとめられている)、これは「T 細胞の疲弊」と呼ばれるプロセスである。B 細胞はまた、PD-1/PD-L1 リガンド抑制および「疲弊」を示す。

40

50

【 0 0 0 4 】

P D - L 1 はまた、C D 8 0 と相互作用することが示されている (Butte MJ et al., *Immunity*;27:111-122 (2007))。免疫細胞で発現している P D - L 1 / C D 8 0 の相互作用は、阻害性のものであることが示されている。この相互作用の阻害は、この阻害性相互作用を抑制することが示されている (Paterson AM, et al., *J Immunol.*, 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. *J Immunol.* Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。

【 0 0 0 5 】

P D - L 1 に対する抗体を用いた P D - 1 / P D - L 1 相互作用の遮断によって、多くの系において T 細胞の活性化を回復させ、増大させることが示されている。進行癌を有する患者は、P D - L 1 に対するモノクローナル抗体を用いた治療で利益を得る (Brahmer et al., *New Engl J Med* 2012)。腫瘍の前臨床動物モデルによって、モノクローナル抗体による P D - 1 / P D - L 1 経路の遮断は免疫応答を増強し、多くの組織的に異なる腫瘍に対して免疫応答を生じることが示された (Dong H, Chen L. B7-H1 Pathway and its Role in the Evasion of Tumor Immunity. *J Mol Med.* 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salama DR, et al. Tumor-associated B7-H1 Promotes T-cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nat Med.* 2002; 8(8):793-800)。

【 0 0 0 6 】

P D - 1 / P D - L 1 相互作用への干渉はまた、慢性感染系における T 細胞活性の増強を示している。慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染のマウスはまた、P D - L 1 の遮断によって改善されたウイルスクリアランスおよび回復した免疫を示す (Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring Function in Exhausted CD8 T Cells During Chronic Viral Infection. *Nature* 2006; 439 (7077):682-687)。H I V - 1 に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する防御の増強と、ウイルス性の C D 4 + T 細胞枯渇の減少を示す (Palmer et al., *J. Immunol* 2013)。P D - L 1 に対するモノクローナル抗体を介した P D - 1 / P D - L 1 の遮断によって、H I V 患者 (Day, *Nature* 2006; Petrovas, *J. Exp. Med.* 2006; Trautman, *Nature Med.* 2006; D' Souza, *J. Immunol.* 2007; Zhang, *Blood* 2007; Kaufmann, *Nature Imm.* 2007; Kasu, *J. Immunol.* 2010; Porichis, *Blood* 2011)、H C V 患者 [Golden-Mason, *J. Virol.* 2007; Jeung, *J. Leuk. Biol.* 2007; Urbani, *J. Hepatol.* 2008; Nakamoto, *PLoS Path.* 2009; Nakamoto, *Gastroenterology* 2008]、または H B V 患者 (Boni, *J. Virology* 2007; Fasicaro, *Gastro.* 2010; Fasicaro et al., *Gastroenterology*, 2012; Boni et al., *Gastro.*, 2012; Penna et al., *JHep*, 2012; Raziorrough, *Hepatology* 2009; Liang, *World J Gastro.* 2010; Zhang, *Gastro.* 2008) からの T 細胞に対するインビトロでの抗原特異的機能を回復させることができる。

【 0 0 0 7 】

P D - L 1 / C D 8 0 相互作用の遮断もまた、免疫を刺激することが示されている (Yang J., et al., *J Immunol.* Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。P D - L 1 / C D 8 0 相互作用の阻害に起因する免疫刺激は、P D - 1 / P D - L 1 または P D - 1 / P D - L 2 相互作用のさらなる遮断との組み合わせによって増強されることが示されている。

【 0 0 0 8 】

免疫細胞の表現型における変化は、敗血症性ショックの重要な因子であると仮定されている (Hotchkiss, et al., *Nat Rev Immunol* (2013))。これらとしては、P D - 1 および P D - L 1 の上昇した量、並びに T 細胞アポトーシスが挙げられる (Guignant, et al, *Crit. Care* (2011))。P D - L 1 に対する抗体は、免疫細胞アポトーシスの量を減少させることができる (Zhang et al, *Crit. Care* (2011))。さらに、P D - 1 発現を欠いたマウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に対して耐性がある (Yang J., et al., *J Immunol.* Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。研究によって、抗体を用いた P D - L 1 相互作用の遮断が非適切な免疫応答を抑制し、疾患症状を改善することが明らかになっている。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

慢性的な抗原への免疫応答の増強に加えて、PD - 1 / PD - L 1 経路の遮断は、慢性感染との関連での治療ワクチン接種などのワクチン接種に対する応答を高めることも示されている (S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., ' Enhancing Therapeutic Vaccination by Blocking PD-1-Mediated Inhibitory Signals During Chronic Infection, ' The Journal of Experimental Medicine, vol. 205, no. 3, pp. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., ' PD-1 Blockade in Rhesus Macaques: Impact on Chronic Infection and Prophylactic Vaccination, ' The Journal of Immunology, vol. 182, no. 2, pp.980-987, 2009; M. - Y. Song, S. - H. Park, H. J. Nam, D. - H. Choi, and Y. - C. Sung, ' Enhancement of Vaccine - Induced Primary and Memory CD8+ T - Cell Responses by Soluble PD - 1, ' The Journal of Immunotherapy, vol. 34, no. 3, pp. 297 - 306, 2011) 。

10

【 0 0 1 0 】

PD - 1 経路は、慢性感染および腫瘍疾患の間の慢性抗原刺激によって生じるT細胞の疲弊における、重要な阻害性分子である。PD - L 1 タンパク質を標的にすることによるPD - 1 / PD - L 1 相互作用の遮断は、腫瘍または慢性感染におけるワクチン接種に対する応答の増強など、インビトロおよびインビボの抗原特異性T細胞免疫機能を回復させることが示されている。したがって、PD - L 1 と、PD - 1 またはCD 8 0 のいずれかとの相互作用を遮断する薬剤が望まれている。

【 0 0 1 1 】

出願人は、PD - L 1 と、PD - 1 およびCD 8 0 との相互作用の阻害剤としての活性を有し、そのため、治療ワクチンなどの、癌または感染における免疫を増強させるための治療的投与に有用でありうる、有力な化合物を発見した。これらの化合物は、それらの薬物利用可能性に重要な、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数、および毒性値を有する医薬品として有用であることが提示される。

20

【 0 0 1 2 】

本開示はまた、式 (I) で示される化合物、および / またはその薬学的に許容可能な塩 ; および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物を提供する。

本開示はまた、PD - 1 およびB 7 - 1 (CD 8 0) などの他のタンパク質との相互作用などの、PD - L 1 の活性に関連する疾患または障害を治療する方法であって、式 (I) の化合物および / またはその薬学的に許容可能な塩を、治療を必要とする患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

30

本開示はまた、式 (I) の化合物および / またはその塩を製造するための方法、および中間体を提供する。

本開示はまた、治療に用いるための式 (I) の化合物および / またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 1 3 】

本開示はまた、癌および感染症などの、PD - L 1 に関連する疾患の治療剤または予防剤の製造のための、式 (I) の化合物および / または薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

40

式 (I) の化合物、および式 (I) の化合物を含む組成物は、様々な感染症および癌の治療、予防、または治癒において用いられうる。これらの化合物を含む医薬組成物は、癌および感染症など、様々な治療領域において、疾患または障害を治療、予防、またはその進行を予防することにおいて有用である。

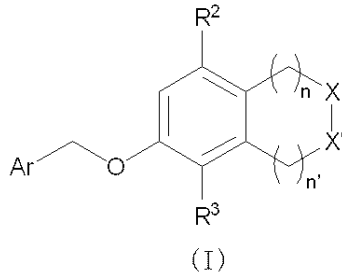
本開示のこれらの、および他の特徴は、本開示が続くにつれて、拡大された形式で記載される。

【 0 0 1 4 】

第一の局面において、本開示は式 (I) :

50

【化 1】



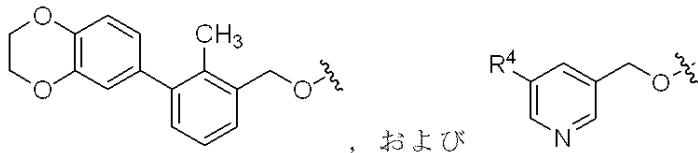
[式中、

n は 1 または 2 であり；

n' は 1 または 2 であり；但し、n および n' のうち少なくとも 1 つは 2 以外であり；

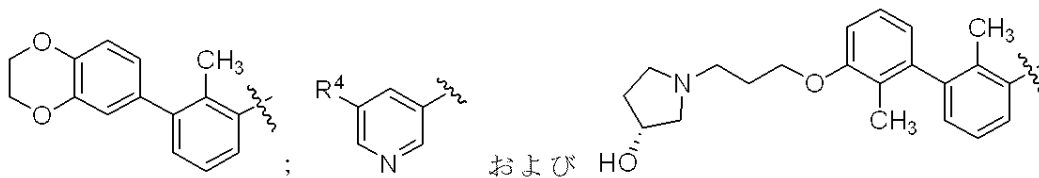
X および X' のうち 1 つは、NH および NR^x から選択され、他は CH₂ および CHR^y から選択され；R^x は -CH₂CO₂H、-CH₂CO₂C₁-C₃アルキル、および -CO₂C₁-C₃アルキルから選択され；R^y は -CH₂CO₂H、-CH₂CO₂C₁-C₃アルキル、-CO₂H、および -CO₂C₁-C₃アルキルから選択され；R² は水素、-OH、

【化 2】

から選択され、ここで、R⁴ は -CN、-CO₂H、および -CO₂C₁-C₃アルキルから選択され；R³ は水素およびハロゲンから選択され；

Ar は

【化 3】



である。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0015】

第一の局面の第一の実施態様において、本開示は、n および n' がそれぞれ 1 である、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。第二の実施態様において、X は NR^x であり、X' は CH₂ である。

第一の局面の第三の実施態様において、本開示は、n および n' がそれぞれ 1 であり、X が CHR^y であり、X' が NH である、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0016】

第二の局面において、本開示は式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物を提供する。

第三の局面において、本開示は、必要とする対象において、免疫応答を強化し、刺激し

10

20

30

40

50

、調節し、および/または増加する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを特徴とする前記方法を提供する。第三の局面の第一の実施態様において、当該方法はさらに、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の前、後、または同時に、さらなる薬剤を投与することを特徴とする。第三の局面の第二の実施態様において、さらなる薬剤は、抗菌剤、抗ウイルス剤、遺伝子発現を調節する薬剤、細胞毒性薬、および/または免疫応答修飾因子である。

【0017】

第四の局面において、本開示は、必要とする対象において、癌細胞の成長、増殖、または転移を阻害する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを特徴とする前記方法を提供する。第四の局面の第一の実施態様において、癌は黒色腫、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞性肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、大腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、食道、消化管、および乳房の癌、並びに造血器腫瘍から選択される。

10

【0018】

第五の局面において、本開示は、必要な対象において、感染症疾患を治療する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを特徴とする前記方法を提供する。第五の局面の第一の実施態様において、感染性疾患はウイルスによって引き起こされる。第五の局面の第二の実施態様において、ウイルスはHIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、およびインフルエンザから選択される。

20

【0019】

第六の局面において、本開示は、必要な対象において、敗血症性ショックを治療する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0020】

第七の局面において、本開示は、対象におけるPD-L1と、PD-1および/またはCD80との相互作用を阻害する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを特徴とする前記方法を提供する。

【0021】

本開示の特徴および利点は、以下の詳細な説明を読むことによって、当業者にさらに容易に理解されうる。明確性の理由のために、前記および下記で別の実施態様の文脈で記載される、本開示のいくつかの特徴はまた、合わせて単一の実施態様を形成してもよいことが理解されるべきである。反対に、簡潔性の理由のために、単一の実施態様の文脈で記載される、本開示の様々な特徴はまた、合わせてそれらのサブコンビネーションを形成してもよい。例示または好ましいものとして、本明細書において特定される実施態様は、例示することを意図するものであって、限定することを意図しない。

30

【0022】

本明細書において特に明記しない限り、単数形における言及はまた、複数を含みうる。例えば、「a」および「an」は、1つ、または1つ以上のいずれかをいうことがある。

40

【0023】

本明細書で用いられる語句「化合物またはその薬学的に許容可能な塩」は、少なくとも1つの化合物、当該化合物の少なくとも1つの塩、またはそれらの組み合わせをいう。例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩としては、式(I)の化合物；2つの式(I)の化合物；式(I)の化合物の塩；式(I)の化合物、および1つ以上の式(I)の化合物の塩；並びに2つ以上の式(I)の化合物の塩が挙げられる。

【0024】

特に言及されない限り、不飽和な価数を有する任意の原子は、価数を飽和させるのに十分な水素原子を有すると推測される。

明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部位および化合物を生じるように、当

50

業者によって選択されうる。

【0025】

本開示を記載するために用いられる様々な用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、個々に、または大きな群の一部としてのいずれかで、(特定の場合に限定されていない限り)明細書を通して使用される用語に適用される。本明細書に記載される定義は、引用によって本明細書に援用される任意の特許、特許出願、および/または特許出願公開に記載される定義よりも優先される。

【0026】

本明細書で用いられる用語「C₁-C₃アルキル」は、1~3個の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

本明細書で用いられる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIをいう。

【0027】

語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適切な、これらの化合物、物質、組成物および/または投与形態を指すために、本明細書において用いられる。

【0028】

式(I)の化合物は塩を形成することができ、これはまた本開示の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物についての記載は、それらの1つ以上の塩についての記載を含むと理解される。用語「塩」は、無機および/または有機酸および塩基と形成された酸性および/または塩基性塩を意味する。さらに、例えば、式(I)の化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性基、およびカルボン酸などの酸性基を含む場合、用語「塩」は双性イオン(分子内塩)を含んでもよい。薬学的に許容可能な(すなわち、非毒性で生理学的に許容可能な)塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物学的活性に大きく寄与しない、許容可能な金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩もまた、例えば、合成の間に用いられ得る単離または精製ステップにおいて利用することができ、そのため、本開示の範囲内であるとみなされる。式(I)の化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物を、塩が析出するような溶媒において、または水性溶媒において、当量などの分量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって形成されうる。

【0029】

酸付加塩の例としては、アセテート(酢酸または、例えばトリフルオロ酢酸であるトリハロ酢酸とで形成されるもの)、アジベート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、バイサルフェート、ボロネート、ブチレート、シトレート、カンフォレート、カンファースルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ハイドロクロライド(塩酸と形成される)、ハイドロプロマイド(臭化水素と形成される)、ハイドロアイオダイド、マレアート(マレイン酸と形成される)、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、メタンスルホネート(メタンスルホン酸と形成される)、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オキサレート、ペクチネート、パーサルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、サリチレート、スクシネート、サルフェート(硫酸と形成されるものなど)、スルホネート(本明細書に記載されるものなど)、タートレート、チオシアネート、トシレートなどのトルエンスルホネート、ウンデシレートなどが挙げられる。

【0030】

塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;バリ

10

20

30

40

50

ウム、亜鉛、およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - ベンジル - フェネチルアミン、1 - エフェナミン、N, N' - ジベンジルエチレン - ジアミン、デヒドロアピアチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の薬学的に許容可能なアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、プロマイド、およびアイオダイド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルサルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロライド、プロマイド、およびアイオダイド）、アラキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルプロマイド）、およびその他などの薬剤で4級化されうる。好ましい塩としては、モノヒドロクロライド、水素サルフェート、メタンスルホネート、ホスフェートまたはニトレート塩が挙げられる。

10

【0031】

様々なプロドラッグの形態は、当技術分野において周知であり、以下に記述される：

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard - Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley - VCH, 2003).

20

【0032】

さらに、式(I)の化合物は、それらの合成の後で単離および精製され、重量で99%以上の式(I)の化合物の分量を含む組成物（「実質的に純粋」）を得ることができ、これを次いで、本明細書に記載されるように用いる、または製剤化する。このような「実質的に純粋な」式(I)の化合物はまた、本開示の一部として本明細書において見なされる。

【0033】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離するのに耐えるのに十分に強い化合物、および有効な治療剤中の製剤を指すことを意図する。本開示は、安定な化合物を例示することを意図する。

30

【0034】

「治療上の有効量」は、本開示の化合物単体の分量、または請求される化合物との組み合わせの分量、またはPD - 1 / PD - L1タンパク質 / タンパク質および / もしくはCD80 / PD - L1タンパク質 / タンパク質相互作用を阻害するのに有効な、または、HIV、もしくはB型肝炎、C型肝炎、およびD型肝炎などの癌もしくは感染性疾患を治療もしくは予防するのに有効な、他の活性成分との組み合わせにおける本発明の化合物の分量を含むことを意図する。

【0035】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を網羅し、(a)哺乳動物において、特にそのような哺乳動物が疾患状態の素因を有するが、まだ疾患状態を有していると診断されていない場合に、疾患状態が生じるのを予防すること；(b)疾患状態を抑制する、すなわちその進行を抑制すること；および / または(c)疾患状態を軽減する、すなわち疾患状態の退縮を引き起こすことを含む。

40

【0036】

本開示の化合物は、本化合物に生じる原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は同じ原子数を有するが、異なる質量数を有するこれらの原子を含む。一般的な例として、これに限定されないが、水素の同位体としては、重水素(D)およびトリチウム(T

50

)が挙げられる。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。本開示の同位体標識した化合物は、一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと同様の方法によって、他の場合に用いられる非標識試薬の代わりに、適切に同位体標識した試薬を用いて合成することができる。例えば、メチル(-CH₃)はまた、-CD₃などの重水素化メチル基を含む。

【0037】

式(I)に記載の化合物および/またはその薬学的に許容可能な塩は、治療される状態に適切な任意の手段によって投与することができ、これは部位特異的な治療への必要性または送達される式(I)の化合物の量によって変化しうる。式(I)の化合物および/またはその薬学的に許容可能な塩；および1つ以上の非毒性の薬学的に許容可能な担体、および/または希釈剤および/またはアジュバント(本明細書において、合わせて「担体」物質と称される)、並びに、必要であれば他の活性成分を含む医薬組成物の種類もまた、本開示内に含まれる。式(I)の化合物は、任意の適切な経路で、好ましくはそのような経路に適合した医薬組成物の形態において、および目的の治療に有効な用量において、投与されうる。本開示の化合物および組成物は、従来の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、および溶剤を含む単位投与剤形において、例えば、経口投与、粘膜投与、直腸投与または、血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内投与などの、非経口投与されうる。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトース、および微結晶セルロースの混合物を含みうる。混合物はまた、例えばステアリン酸マグネシウムである滑沢剤、およびクロスポビドンなどの崩壊剤などのさらなる成分を含みうる。担体混合物は、ゼラチンカプセルに充填されるか、錠剤として圧縮されうる。医薬組成物は、例えば、経口製剤または点滴として投与されうる。

【0038】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態でありうる。医薬組成物は、好ましくは、特定の分量の活性成分を含む、単位投与剤形に製造される。例えば、医薬組成物は、約0.1から1000mg、好ましくは、約0.25から250mg、さらに好ましくは約0.5から100mgの範囲での分量の活性成分を含む、錠剤またはカプセルとして提供されうる。ヒトまたは他の哺乳動物に適切な1日用量は、患者の状態および他の因子によって大きく変化しうるが、一連の方法を用いて決定することができる。

【0039】

本明細書で検討される任意の医薬組成物は、例えば、任意の許容可能なおよび適切な経口製剤を介して、経口送達されうる。経口製剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性散剤または顆粒、エマルジョン、硬および軟カプセル、液体カプセル、シロップ、並びにエリキシルが挙げられる。経口投与を意図した医薬組成物は、経口投与を意図した医薬組成物の製造についての当技術分野において既知のいずれかの方法に従って、合成することができる。薬学的に口当たりの良い製剤を提供するために、本開示の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤、および防腐剤から選択される、少なくとも1つの薬剤を含むことができる。

【0040】

錠剤は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または、その少なくとも1つの薬学的に許容可能な塩を、錠剤の製造に適切な、少なくとも1つの非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合させることによって製造することができる。賦形剤の例としては、例えば、これらに限定はされないが、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン、およびアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；並びに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。さらに、錠剤はコーティングされていない

か、または、不快な味のする薬物の不味い味を覆うためか、もしくは消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間活性成分の効果を持続させるかのいずれかのために、既知の技術によってコーティングされているかのいずれかでありうる。水溶性の矯味物質の例としては、これらに限定はされないが、ヒドロキシプロピル - メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル - セルロースが挙げられる。時間遅延物質の例としては、これらに限定はされないが、エチルセルロースおよびセルロースアセテートブチレートが挙げられる。

【0041】

硬ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその塩を、少なくとも1つの不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム ; リン酸カルシウム ; およびカオリンと混合することによって製造することができる。

10

【0042】

軟ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも1つの水溶性担体、例えば、ポリエチレングリコールなど ; および少なくとも1つの油性溶剤、例えば、ピーナツ油、液体パラフィン、およびオリーブ油などと混合することによって製造することができる。

【0043】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩を、水性懸濁液の製造に適切な、少なくとも1つの賦形剤と混合することによって製造することができる。水性懸濁液の製造に適切な賦形剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなど ; 分散または湿潤剤、例えば天然に存在するホスファチド、例えばレシチンなど ; アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばポリオキシエチレンステアレートなど ; エチレンオキシドと、長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなど ; エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど ; およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどが挙げられる。水性懸濁液はまた、少なくとも1つの防腐剤、例えばエチルおよびn - プロピル p - ヒドロキシベンゾエートなど ; 少なくとも1つの着色剤 ; 少なくとも1つの香味剤 ; および/または少なくとも1つの甘味剤、例えば、これらに限定はされないが、スクロース、サッカリン、およびアスパルテームなども含むことができる。

20

30

【0044】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩を、例えば、落花生油 ; オリーブ油 ; ゴマ油 ; およびココナツ油などの植物油 ; または例えば液体パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることによって製造することができる。油性懸濁液はまた、例えば蜜蝋 ; 固形パラフィン ; およびセチルアルコールなどの少なくとも1つの濃化剤を含むことができる。口当たりの良い油性懸濁液を提供するため、前記で既に記載された少なくとも1つの甘味剤、および/または少なくとも1つの香味剤を、油性懸濁液に加えることができる。油性懸濁液はさらに、これらに限定はされないが、例えば、抗酸化剤、例えばブチルヒドロキシアニソール、およびアルファ - トコフェロールなどの、少なくとも1つの防腐剤を含むことができる。

40

【0045】

分散性散剤および顆粒は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも1つの分散および/または湿潤剤 ; 少なくとも1つの懸濁化剤 ; および/または少なくとも1つの防腐剤を混合することによって製造することができる。適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、前記で既に

50

記述されている。防腐剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸が挙げられる。さらに、分散性散剤および顆粒はまた、これらに限定はされないが、例えば、甘味剤；風味剤；および着色剤などの少なくとも1つの賦形剤を含むことができる。

【0046】

少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造することができる。式(I)の化合物を含むエマルジョンの油層は、既知の成分から既知の方法で構成される。油層は、これらに限定はされないが、例えば、植物油、例えばオリーブ油および落花生油など；鉱油、例えば液体パラフィンなど；およびそれらの混合物から得ることができる。層は乳化剤のみを含みうるが、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪または油、または脂肪と油の両方との混合物を含みうる。適切な乳化剤としては、これらに限定はされないが、例えば、天然に存在するホスファチド、例えば大豆レシチン；脂肪酸、およびヘキシルトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレートなど；および部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪の両方を含むのもまた好ましい。合わせて、安定化剤を含む、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪を含むワックスは、クリーム製剤の油状分散層を形成する、いわゆる乳化軟膏基質を構成する。エマルジョンはまた、甘味剤、香味剤、防腐剤、および/または抗酸化剤を含むことができる。本開示の製剤における、使用に適切な乳化剤およびエマルジョン安定化剤としては、単体で、またはワックスもしくは当技術分野において周知の他の物質と共に、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが挙げられる。

【0047】

式(I)の化合物および/またはその少なくとも1つの薬学的に許容可能な塩はまた、例えば、任意の薬学的に許容可能な、適切な注入可能な形態において、静脈内、皮下、および/または筋肉内に送達されることができる。注入可能な形態の例としては、これらに限定はされないが、例えば、許容可能な溶剤および溶媒を含む無菌水溶液、例えば水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液など；無菌水中油型エマルジョン；および水性または油性懸濁液などが挙げられる。

【0048】

非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張無菌注入溶液または懸濁液の形態でありうる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与のための製剤において使用するために記載された1つ以上の担体もしくは希釈剤を用いて、または他の適切な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて、無菌散剤または顆粒から合成される。化合物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガントガム、および/または様々な緩衝液に溶解される。他のアジュバンドおよび投与形態は、薬学分野において十分におよび広く知られている。活性成分はまた、食塩水、デキストロース、または水などの適切な担体を含む、またはシクロデキストリン(すなわちCaptisol)、共溶媒可溶化剤(すなわちプロピレングリコール)、またはミセル可溶化剤(すなわちTween 80)を含む組成物として、注射によって投与される。

【0049】

無菌注入可能製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性、非経口の許容可能な希釈剤または溶媒中の、無菌注入可能溶液または懸濁液でありうる。用いられる許容可能な溶剤および溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒として、または懸濁溶剤として従来から用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドなどの任意の混合不揮発

10

20

30

40

50

性油が用いられうる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注入可能な製剤において使用される。

【0050】

無菌、注入可能、水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1) 例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物などの油相中に、少なくとも1つの式(I)の化合物を溶解させること；2) 式(I)を含む油相を、水およびグリセロール混合物と混合すること；並びに3) マイクロエマルジョンを形成させるために、当該組み合わせを処理することによって製造することができる。

【0051】

無菌水性または油性懸濁液は、当技術分野において既知の方法に従って合成することができる。例えば、無菌水性溶液または懸濁液は、非毒性、非経口の許容可能な希釈剤または溶媒、例えば、1, 3 - ブタンジオールなどと製剤化することができる；無菌油性懸濁液は、例えば、無菌不揮発性油、例えば合成モノまたはジグリセリドなどの、無菌、非毒性の許容可能な溶媒または懸濁溶剤；並びに、例えばオレイン酸などの脂肪酸と製剤化することができる。

【0052】

本開示の医薬組成物において用いられうる、薬学的に許容可能な担体、アジュバント、および溶剤としては、これらに限定はされないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d - アルファ - トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化型薬物送達システム(SED DS)、Tweenなどの製剤形態に用いられる界面活性剤、CREMOPHOR界面活性剤(BASF)などのポリエトキシ化ヒマシ油、または他の同様のポリマー性送達マトリクス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝液物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウムなどの塩または電解質、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。アルファ - 、ベータ - 、およびガンマ - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2 - および3 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンなどのヒドロキシアシルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体はまた、有利には、本明細書に記載される式で示される化合物の送達を向上させるために用いられうる。

【0053】

本開示の薬学的に活性な化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物などの患者に投与するための製剤を製造するための、従来の方法に従って処理することができる。医薬組成物は、安定化などの従来の薬学的操作を受けてもよく、および/または防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの、従来のアジュバントを含んでもよい。錠剤および丸薬はさらに、腸溶性コーティングとともに製造することができる。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、風味剤、および香味剤などのアジュバントを含んでもよい。

【0054】

投与される化合物の分量、並びに本開示の化合物および/または組成物による疾患状態の治療のための用量レジメンは、対象の年齢、体重、性別、病状、疾患の種類、疾患の重症度、投与経路および頻度、並びに用いられる特定の化合物などの様々な因子によって変化する。このように、用量レジメンは広く変化しうるが、標準的な方法を用いて規定通りに決定することができる。約0.001から100mg/体重kg、好ましくは、約0.0025から約50mg/体重kgの間、最も好ましくは、約0.005から10mg/体重kgの間の1日用量が適切でありうる。1日用量は、1日あたり1から4回の用量において投与することができる。他の投与スケジュールとしては、1週間に1回投与、および2日に1回投与のサイクルなどが挙げられる。

【0055】

10

20

30

40

50

治療目的のために、本開示の活性化合物は通常、適応する投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与される場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカノン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、並びに/またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、次いで、簡便な投与のために製剤化またはカプセル化されてもよい。そのようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液中に提供されうる放出制御製剤を含みうる。

【0056】

本開示の医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその薬学的に許容可能な塩、および適宜、任意の薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよび溶剤から選択されるさらなる薬剤を含む。本開示の代替組成物は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容可能な担体、アジュバント、または溶剤を含む。

【0057】

本開示の化合物は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質を阻害し、PD-L1遮断を引き起こす。PD-L1の遮断は、ヒトなどの哺乳動物における癌細胞および感染症に対する免疫応答を増強することができる。

【0058】

ある局面において、本開示は癌性腫瘍の成長を阻害するような、式(I)の化合物またはその塩を用いた、対象のインビボでの治療に関する。式(I)の化合物またはその塩は、癌性腫瘍の成長を阻害するためのみに用いられうる。あるいは、式(I)の化合物またはその塩は、以下に記載されるような他の免疫原性剤または標準的な癌治療と併用して用いられうる。

【0059】

ある実施態様において、本開示は、対象に治療上の有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを特徴とする、対象における腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。

【0060】

ある実施態様において、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを特徴とする、癌の治療のための方法を提供する。癌の例としては、本開示の化合物を用いてその成長が阻害されうるものが挙げられ、典型的には免疫療法に応答する癌が挙げられる。治療のための好ましい癌の限定されない例としては、黒色腫(例えば、転移性悪性黒色腫)、腎臓癌(例えば、明細胞癌)、前立腺癌(例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌)、乳癌、大腸癌、および肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)が挙げられる。さらに、本開示は、本開示の化合物を用いてその増殖が阻害されうる難治性または再発性の悪性腫瘍を含む。

【0061】

本開示の方法を用いて治療されうる他の癌の例としては、骨肉腫、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病などの慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系腫瘍(CNS)、中枢神経形原発リンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T-細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものなどの環境発癌、および前記癌の組み合わせが挙げられる。本開示はまた、転移癌、特にPD-L1を発現している転移癌の治療に有用である(Iwai et al.(2005) Int. Immunol. 17:133 - 144)。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

適宜、式 (I) の化合物またはその塩は、癌性細胞、精製した腫瘍抗原 (組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子など)、細胞、および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子を導入した細胞などの、他の免疫原性剤と組み合わせることができる (He et al (2004) J. Immunol. 173:4919 - 28)。用いることのできる腫瘍ワクチンの限定されない例としては、gp100、MAGE 抗原、Trp-2、MART1 および / もしくはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカイン GM-CSF を発現するように遺伝子導入した腫瘍細胞が挙げられる。

ヒトにおいて、いくつかの腫瘍は、黒色腫のように免疫原性を示す。PD-L1 遮断によって T 細胞活性化の閾値を上昇させることによって、腫瘍応答が宿主中で活性化することが予測される。

10

【 0 0 6 3 】

PD-L1 遮断は、ワクチン接種プロトコルと組み合わせることができる。腫瘍に対するワクチン接種についての多くの実験的な戦略が考案されてきた (Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60 - 62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300 - 302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414 - 428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730 - 738 を参照されたい; また、Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp.3023 - 3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition も参照されたい)。これらの戦略の 1 つでは、自己または同種間の腫瘍細胞を用いて、ワクチンを製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞が形質転換されて GM-CSF を発現する場合に最も有効であることが示されている。GM-CSF は腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性因子であることが示されている (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539 - 43)。

20

【 0 0 6 4 】

様々な腫瘍における遺伝子発現、および大規模遺伝子発現パターンの研究によって、いわゆる腫瘍特異抗原の定義が導かれた (Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281 - 7)。多くの場合において、これらの腫瘍特異抗原は、腫瘍および腫瘍が生じる細胞において発現する分化抗原、例えば、抗原 gp100、MAGE 抗原および Trp-2 である。さらに重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に存在する腫瘍特異 T 細胞の標的であると示すことができる。PD-L1 遮断は、これらのタンパク質に対する免疫応答を生じさせるために、腫瘍において発現される組み換えタンパク質および / またはペプチドの集合体と組み合わせて用いられうる。これらのタンパク質は通常、免疫系によって自己抗原と見なされ、そのため、それらに寛容である。腫瘍抗原としてはまた、染色体のテロメアの合成に必要であり、ヒトの癌の 85% より多くに、および体細胞組織の限定された数のみにおいて発現するタンパク質テロメラーゼが挙げられる (Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011 - 2013)。(これらの体細胞組織は、様々な方法で免疫攻撃から保護されうる。) 腫瘍抗原はまた、タンパク質配列を変化させる、または 2 つの無関係の配列 (例えば、フィラデルフィア染色体の bcr - abl) 間の融合タンパク質を生じる体細胞突然変異による、癌細胞において発現する「ネオアンチゲン」、または B 細胞腫瘍からのイディオタイプでもありうる。

30

40

【 0 0 6 5 】

他の腫瘍ワクチンとしては、ヒトパピローマウイルス (HIV)、肝炎ウイルス (HBV、HDV および HCV) およびカポジヘルペス肉腫ウイルス (KHSV) などの、ヒト癌細胞に関連するウイルスからのタンパク質が挙げられうる。PD-L1 遮断と並行して用いられうる腫瘍特異抗原の別の形態は、腫瘍組織そのものから単離した、精製された熱ショックタンパク質 (HSP) である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質の断片を含み、これらの HSP は、腫瘍免疫を誘発するために、抗原提示細胞に高効率で送達される (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269: 1585 - 15

50

88; Tamura, Y. et al.(1997) Science 278: 117 - 120)。

【 0 0 6 6 】

樹状細胞 (D C) は、抗原特異的応答を予備刺激するために用いることのできる、強力な抗原提示細胞である。 D C はエクスピボで生産され、様々なタンパク質およびペプチド抗原、並びに腫瘍細胞抽出物と共に導入することができる (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328 - 332)。 D C はまた、遺伝的手段によって導入されてもよく、これらの腫瘍抗原もまた発現する。 D C はまた、免疫付与のため、腫瘍細胞に直接融合される (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6: 332 - 336)。ワクチン接種の方法として、 D C 免疫化を P D - L 1 遮断と効率的に組み合わせ、さらに強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

10

【 0 0 6 7 】

P D - L 1 遮断はまた、標準的な癌治療と組み合わせてもよい。 P D - L 1 遮断は、化学療法レジメンと効率的に組み合わせられる。これらの例において、投与される化学療法剤の用量を減少させることが可能でありうる (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301 - 5304)。これらの組み合わせの例としては、本開示の化合物と、黒色腫の治療のためのダカルバジンとの組み合わせが挙げられる。このような組み合わせの別の例としては、本開示の化合物と、黒色腫の治療のためのインターロイキン - 2 (I L - 2) との組み合わせが挙げられる。 P D - L 1 遮断および化学療法の組み合わせ使用の背後にある科学的な根拠は、大半の化学療法化合物の細胞毒性効果によってもたらされる細胞死によって、抗原提示経路における腫瘍抗原の量を増加しうることである。細胞死による P D - L 1 遮断と相乗しうる他の組み合わせ療法は、放射線、外科手術、およびホルモン遮断である。これらのプロトコルのそれぞれは、宿主中で腫瘍抗原源を生じる。血管形成阻害剤はまた、 P D - L 1 遮断と組み合わせられる。血管形成の阻害によって、腫瘍抗原を宿主の抗原提示経路に供給しうる、腫瘍細胞死が生じる。

20

【 0 0 6 8 】

本開示の化合物はまた、腫瘍細胞に対する F c アルファまたは F c ガンマ受容体発現エフェクター細胞を標的にする二重特異性化合物と組み合わせ用いることができる (例えば、米国特許第 5, 9 2 2, 8 4 5 号および 5, 8 3 7, 2 4 3 号を参照されたい)。二重特異性化合物は、2つの別の抗原を標的にするために用いることができる。例えば、抗 F c 受容体 / 抗腫瘍抗原 (例えば、 H e r - 2 / n e u) 二重特異性化合物は、腫瘍部位にマクロファージを標的化するために用いられている。この標的化は腫瘍特異応答をより効率的に活性化しうる。これらの応答の T 細胞の武装は、 P D - L 1 遮断の使用によって増強されるであろう。あるいは、抗原は、腫瘍抗原および樹状細胞特異的な細胞表面マーカーに結合する二重特異性化合物を使用することによって、 D C に直接送達される。

30

【 0 0 6 9 】

腫瘍は、様々なメカニズムによって宿主の免疫監視を回避する。これらのメカニズムの多くは、腫瘍によって発現される、免疫抑制性のタンパク質の不活性化によって克服しうる。これらの例としては、他の T G F - ベータ (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037 - 1050)、 I L - 1 0 (Howard, M. & O ' Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198 - 200)、および F a s リガンド (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363 - 1365) の範疇のものが挙げられる。これらの物質のそれぞれに結合し、阻害する阻害剤もまた、免疫抑制剤の効果を打ち消し、宿主による腫瘍免疫応答を促進するために、本開示の化合物と組み合わせ用いられる。

40

【 0 0 7 0 】

宿主の免疫応答を活性化する化合物を、 P D - L 1 遮断と組み合わせ用いることができる。これらとしては、 D C 機能および抗原提示を活性化する樹状細胞表面上の分子が挙げられる。抗 C D 4 0 化合物は、ヘルパー T 細胞活性を効果的に置換することができる (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474 - 478)、 P D - L 1 遮断と併用して用いることができる (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527 - 40)。 C T L A - 4 (例えば、米国特許第 5,811,097 号)、 O X - 4 0 (Weinberg, A. et al. (2000) I

50

mmunol 164: 2160 - 2169)、4 - 1 B B (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682 - 685 (1997)、および I C O S (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262 - 266) などの、T細胞共刺激分子に対する活性化化合物はまた、T細胞活性化の程度の上昇をもたらさうる。

【0071】

骨髄移植は現在、様々な造血系起源の腫瘍の治療に用いられる。移植片対宿主病はこの治療の結果であるが、移植片対腫瘍反応から治療上の便益が得られうる。PD-L1遮断は、ドナー移植腫瘍特異的T細胞の有効性を高めるために使用することができる。

【0072】

本開示の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝された患者を治療するために用いられる。したがって、本開示の別の局面は、対象に治療上の有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを特徴とする、対象における感染性疾患の治療方法を提供する。

10

【0073】

前記の腫瘍への適用と同様に、式(I)の化合物またはその塩を単体で、またはワクチンとの組み合わせにおけるアジュバントとして、病原体、毒素、および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために用いることができる。この治療方法が特に有用でありうる病原体の例としては、現在有効なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンが完全に有効とはいえない病原体が挙げられる。これらとしては、限定はされないが、HIV、肝炎(A、B、CまたはD)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌が挙げられる。PD-L1遮断は、確立された感染に対して、感染の過程で変化した抗原を提示するHIVなどの薬剤によって特に有効である。これらの新規エピトープは投与時に異物として認識され、そのためPD-1を介した負のシグナルに弱められない強力なT細胞応答を引き起こす。

20

【0074】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性ウイルスのいくつかの例としては、HIV、肝炎(A、B、C、またはD)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HHV-7、HHV-8、HSV-2、CMV、およびエプスタイン・バールウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクチニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、ラウドウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス性脳炎ウイルスが挙げられる。

30

【0075】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性細菌のいくつかの例としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌およびコノコッキ(conococci)、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ、およびライム病菌が挙げられる。

【0076】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性真菌のいくつかの例としては、カンジタ(アルビカンス、クルセイ、グラブラータ、トロピカリス、など)、クリプトコッカス・ネオファルマンズ、アスペルギルス(フミガーツス、ニジェール、など)、ケカビ属(ムコール、アブシジア、リゾプス)、スポロトリックス・シェンキイ、プラストミセス・デルマチチジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムが挙げられる。

40

【0077】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性寄生虫のいくつかの例としては、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、ネグレリア・フォーレリ、アカントアメーバ種、ジアルジア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、3日熱マラリア病

50

原虫、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルーズ、リーシュマニア・ドノバン、トキソプラズマ・ゴンディイ、およびニッポストロンジラス・ブラジリエンシスが挙げられる。

前記の方法の全てにおいて、PD-L1遮断は、サイトカイン療法（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、または腫瘍抗原の提示を促進するために用いられる二重特異性抗体療法（例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444 - 6448; Poljak (1994) Structure 2: 1121 - 1123を参照されたい）、ワクチン、または遺伝子発現を変化させる薬剤のなどの、他の免疫療法の形態と組み合わせることができる。

【0078】

本開示の化合物は、自己免疫性応答を誘発し、増大させうる。実際に、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを用いた抗腫瘍応答の誘導によって、多くの抗腫瘍応答が、抗自己反応（前記のElsas et al.における、抗CTLA-4 + GM-CSF修飾B16黒色腫において観察された色素脱失）；Trp-2ワクチン接種マウスにおける色素脱失（Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982 - 2987）；TRAMP腫瘍細胞ワクチンによって引き起こされる自己免疫性前立腺炎（前記のHurwitz, A. (2000)）、黒色腫ペプチド抗原ワクチンおよびヒト臨床試験において観測される白斑（Rosenberg, S A and White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81 - 4）に関連していることが明らかになった。

【0079】

そのため、疾患治療のためのこれらの自己タンパク質に対する免疫応答を効率的に生じさせるためのワクチン接種プロトコルを考案するために、様々な自己タンパク質と組み合わせる抗PD-L1遮断を用いることを考えることができる。例えば、アルツハイマー病は、脳におけるアミロイド沈着物中のA β 、ペプチドの不適切な蓄積に関連し；アミロイドに対する抗体応答は、これらのアミロイド沈着物を除去することができる（Schenk et al., (1999) Nature 400: 173 - 177）。

【0080】

他の自己タンパク質はまた、アレルギーおよび喘息、並びにリウマチ性関節炎についてのTNF α 、アルファの治療のためのIgEなどの標的として用いられうる。最終的に、様々なホルモンに対する抗体応答は、式(I)の化合物またはその塩の使用によって誘導されうる。生殖ホルモンに対する中和抗体応答は、避妊のために用いられうる。特定の腫瘍の増殖に必要な、ホルモンおよび他の可溶性因子に対する中和抗体応答はまた、可能なワクチンの標的として考えられうる。

【0081】

抗PD-L1抗体の使用についての前記の類似の方法は、治療上の自己免疫性応答の誘発に用いられ、アルツハイマー病におけるA β 、ペプチドなどの、アミロイド沈着物、TNF α などのサイトカイン、およびIgEなどの他の自己抗原の不適切な蓄積を有する患者を治療することができる。

【0082】

本開示の化合物は、式(I)の化合物またはその塩を、対象の抗原（例えばワクチン）と共投与することによって、抗原特異的な免疫応答を刺激するために用いられうる。従って、別の局面において、本開示は、対象において抗原に対する免疫応答を増強させるように、(i)抗原；および(ii)式(I)の化合物またはその塩を、対象に投与することを特徴とする、対象において抗原に対する免疫応答を増強させる方法を提供する。抗原は、例えば腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または病原体からの抗原でありうる。そのような抗原の限定されない例としては、前記の腫瘍抗原（または腫瘍ワクチン）、または前記のウイルス、細菌または他の病原体からの抗原などの前記の節で記述されたものが挙げられる。

【0083】

前記のように、本開示の化合物は、1つ以上の他の治療剤、例えば細胞毒性剤、放射毒

10

20

30

40

50

性剤、または免疫抑制剤と共に併用投与することができる。本開示の化合物は、他の治療剤の前、後または同時に投与することができ、あるいは他の既知の治療、例えば抗癌療法、例えば放射線療法と併用することができる。そのような治療剤としては、とりわけ、ドキソルピシン（アドリアマイシン）、シスプラチン 硫酸プレオマイシン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジンおよびシクロホスファミド ヒドロキシ尿素などの、それ自体が患者に対して毒性または準毒性であるレベルでのみ有効である抗腫瘍剤などが挙げられる。シスプラチンは4週間に1回、100 mg / 用量として静脈内投与され、アドリアマイシンは21日に1回、60 - 75 mg / mLで静脈内投与される。式(I)の化合物またはその塩を、化学療法剤と共投与することによって、ヒト腫瘍細胞に細胞毒性効果をもたらす異なる機構を介して作用する2つの抗癌剤が提供される。そのような共投与によって、薬物に対する耐性の発達、または抗体に対して不活性化されうる腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決することができる。

10

本明細書に記載される化合物はまた、重度の敗血症、または敗血症性ショックの治療において用いることができる。

【0084】

また、本開示の範囲内には、式(I)の化合物またはその塩、および使用説明書を含むキットがある。キットはさらに、少なくとも1つの追加の試薬を含みうる。キットは一般に、キットの内容物の意図する使用を示すラベルを含む。用語、ラベルは、キットにおいて、またはキットと共に提供される、またはキットに添付されている、任意の書面または記録を含む。

20

【0085】

前記の他の治療剤は、本開示の化合物との組み合わせで用いられる場合、例えば、Physicians' Desk Reference (PDR) において示される分量において、または当業者によって決定される他の量で用いられうる。本開示の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物の投与よりも前、同時、または後に投与されうる。

【0086】

本発明は、さらに以下の実施例において定義される。当然のことながら、実施例は例示のためにのみ示される。前記の議論および実施例から、当業者は本発明の本質的な特徴を確認することができ、その本質および範囲から逸脱することなく、様々な変化および改変を行い、様々な使用および条件に本発明を適応させることができる。結果として、本発明は以下に記載される例示的な実施例に限定されるのではなく、本明細書に付属の特許請求の範囲によって規定される。

30

【0087】

本明細書において用いられる以下の用語は、以下の意味を有する：Meはメチル；TEAはトリエチルアミン；Buはブチル；THFはテトラヒドロフラン；DIADはジソプロピルアゾカルボキシレート；Phはフェニル；tBuまたはt-Buはtert-ブチル；DMFはN,N-ジメチルホルムアミド；TFAはトリフルオロ酢酸；DCMはジクロロメタン；BOCまたはBocはtert-ブトキシカルボニル；DMSOはジメチルスルホキシド；EtOAcは酢酸エチル；hまたはhrまたはhrsは時間；minまたはminsは分；secは秒；RTまたはrtまたはt_Rは室温または保持時間（文脈によって決定される）；TMSはトリメチルシリル；MeOHはメタノール；AcOHは酢酸；NCSはN-クロロスクシンイミド；OAcはアセテート；sat.またはsatd.は飽和；およびevap'dは蒸発。

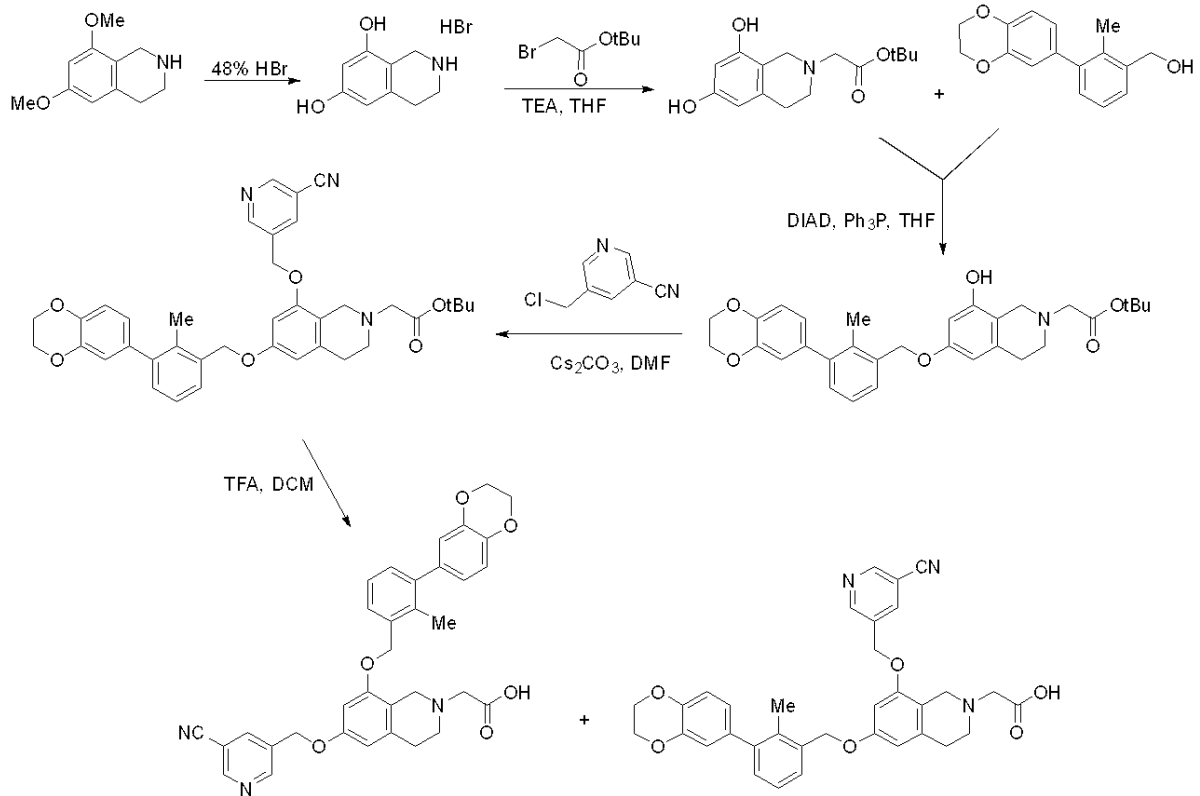
40

【0088】

実施例1001および実施例1002の合成方法を、以下のスキームに示す。

50

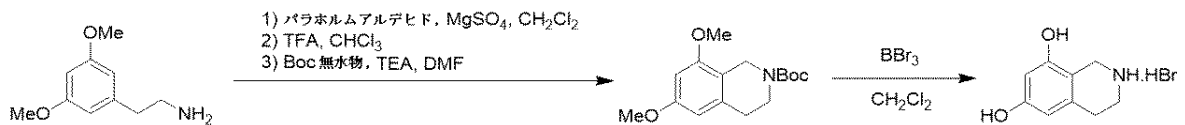
【化4】



【0089】

tert-ブチル 6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオールはいずれも、以下に示すスキームによって、2-(3,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミンから合成することができる：

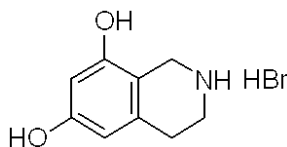
【化5】



【0090】

中間体：1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr

【化6】



6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・HCl (1.0 g、4.35 mmol) を、48% 臭化水素水溶液 (30 mL) 中に取り込み、密閉した容器において、95 で16時間攪拌した。混合物を次いで冷却し、濃縮して、粗生成物、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr (1.07 g、4.35 mmol、収率100%) を赤橙色の固形物として得て、これを直接次に用いた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.72 (s, 1H), 9.25 (br. s., 1H), 8.85 (br. s., 2H), 6.23 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.29 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.1 Hz, 2H). LCMS: t_R (保持時間) = 0.53 分；

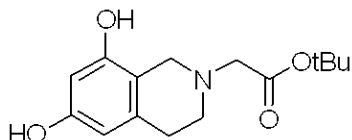
50

LCMS (ESI) m/z $C_9H_{12}NO_2$ 計算値: 166.09、観測値: 166.00 $[M+H]^+$. LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 \times 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水; 移動相 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。

【0091】

中間体: tert-ブチル 2-(6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化7】



10

tert-ブチル 2-ブロモアセテート (0.64 mL, 4.35 mmol) を、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr (1.07 g, 4.35 mmol) および無水トリエチルアミン (1.82 mL, 13.05 mmol) の、乾燥 THF (70 mL) 中の窒素パージ溶液に加え、混合物を 24 で 3 時間攪拌し、その後 EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。少量の DCM 中に取り込んだ残留物を次いで、RediSep Rf 順相シリカゲル Teledyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに乗せ、最初に 60 mL にわたり、0% B から 0% B で、次いで 600 mL にわたり、5% B から 100% B で溶出した、ここで、溶媒 B = 酢酸エチルおよび溶媒 A = ヘキサン。溶出液を濃縮した後、単離した生成物、tert-ブチル 2-(6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート (0.94 g、収率 77%) を白色の泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.09 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 3.51 - 3.35 (2m, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.42 (s, 9H). LCMS: t_R = 0.69 分; LCMS (ESI) m/z $C_{15}H_{22}NO_4$ の計算値: 280.16、観測値: 280.00 $[M+H]^+$. LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 \times 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水; 移動相 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。

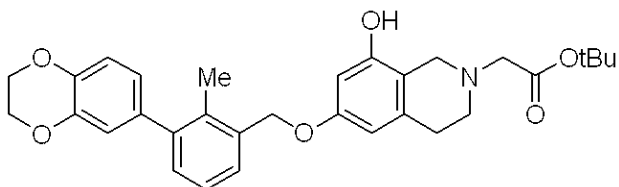
20

30

【0092】

中間体: tert-ブチル 2-(6-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルペンジル)オキシ)-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化8】



40

ジイソプロピル ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (DIAD) (0.21 mL, 1.07 mmol) を、tert-ブチル 2-(6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート (300 mg, 1.07 mmol)、(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルフェニル)メタノール (275 mg, 1.07 mmol) およびトリフェニルホスフィン (282 mg, 1.07 mmol) の、乾燥 THF (5 mL) 中の溶液に、0 で滴下して加えた。(DIADの添加によって) 生じた黄色の溶液を、室温に昇温させ、16 時間攪

50

拌し、その後濃縮した。残留物を少量のDCMに取り込み、RediSepRf順相シリカゲルTeledyneISCO 40g 使い捨てカラムに乗せ、最初に60mLにわたり、0%Bから0%B、次いで600mLにわたり、0%Bから100%Bで溶出した、ここで、溶媒B = 酢酸エチルおよび溶媒A = ヘキサン。溶出液を濃縮した後、単離した生成物、tert-ブチル 2-(6-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-イソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(112mg、収率20%)を、淡黄色の泡状物として得た。(位置異性体、tert-ブチル 2-(8-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテートの、サンプル中の目的の生成物に対する比率は決定されていない。)LCMS: $t_R = 1.10$ 分; LCMS (ESI) m/z $C_{31}H_{36}NO_6$ の計算値: 518.26、観測値: 518.25 $[M+H]^+$. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動相Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40 の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8mL/分の流速、220nmのUV波長。

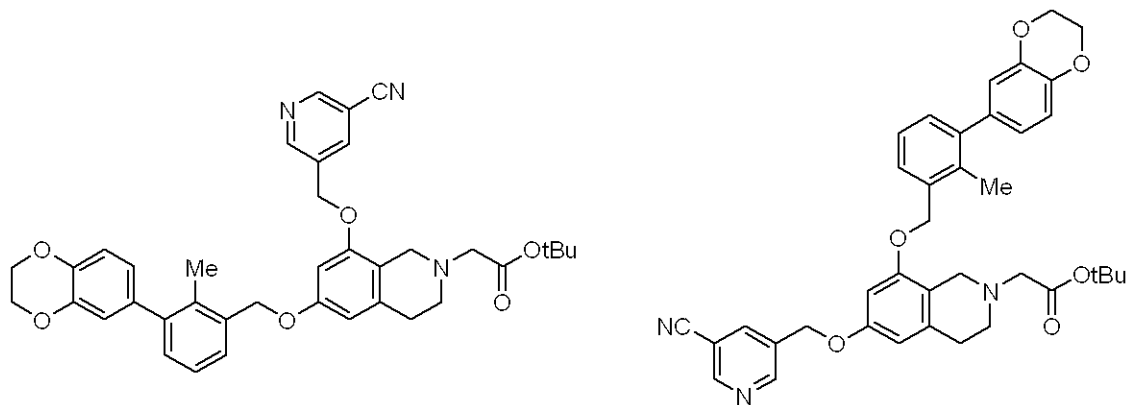
10

【0093】

中間体: tert-ブチル 2-(8-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート・TFA、および位置異性体、tert-ブチル 2-(6-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-8-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート・TFA

20

【化9】



30

炭酸セシウム(120mg、0.37mmol)を、前記で合成した、tert-ブチル 2-(6-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)-オキシ)-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(425mg、0.246mmol)および5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(41mg、0.27mmol)の、乾燥DMF(2mL)中の攪拌溶液に、一度に加えた。懸濁液を室温で16時間攪拌し、その後溶媒を真空で除去し、残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。水層を分離し、再度EtOAcで抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得て、これをメタノール(2mL)で希釈し、Whatman 13mm PVDF シリンジフィルター(45 μm)で濾過し、pHPLCバイアル(2mL)中に入れ、Waters-SunFire カラム(30 x 100mm、S5)を用いて、4回にわたり、逆相分取HPLCで精製した(25分にわたり、0%Bから100%Bの勾配@40mL/分)、ここで、溶媒B = 90%CH₃CN - 10%H₂O - 0.1%TFA

40

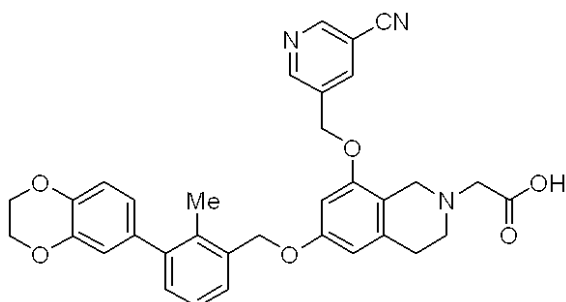
50

および溶媒 A = 5 % CH₃CN - 95 % H₂O - 0.1 % TFA。試験管の高速真空蒸発の後、単離した生成物、tert-ブチル 2-(8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート・TFA およびその位置異性体 (56.3 mg、0.075 mmol、収率 30.6%) を白色の固形物として得た。(サンプル中の 2 つの位置異性体の比率は決定されていない。) 混合物の¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.94 - 8.91 (2m, 2H), 8.17 and 8.09 (2m, 1H), 7.40 - 7.36 and 7.35 - 7.32 (2m, 1H), 7.27 - 7.26 (2m, 2H), 6.95 - 6.94 and 6.93 - 6.92 (2m, 1H), 6.85 - 6.84 and 6.84 - 6.83 (2m, 1H), 6.81 - 6.80 and 6.79 - 6.78 (2m, 1H), 6.60 - 6.59 and 6.54 - 6.53 (2m, 1H), 6.49 and 6.41 - 6.40 (2m, 1H), 5.16 and 5.15 (2s, 2H), 5.10 and 5.07 (2s, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.03 and 4.00 (2s, 2H), 3.85 - 3.50 (br. m, 3H), 3.40 - 3.00 (br. m, 3H), 2.28 and 2.26 (2s, 3H), 1.52 and 1.49 (2s, 9H). LCMS: t_R = 1.17 分; LCMS (ESI) m/z C₃₈H₄₀N₃O₆ の計算値: 634.29、観測値: 634.30 [M+H]⁺. LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 × 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む 100 % 水; 移動相 B は、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む 100 % アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98 % の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。

【0094】

実施例 1001: 2-(8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)-オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸・2 TFA

【化10】



TFA (0.2 mL、2.60 mmol) を、前記で合成した、tert-ブチル 2-(8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチル-ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート (15 mg、0.024 mmol) の、乾燥 DCM (1 mL) 中の攪拌溶液に加えた。混合物を室温で合計 7 時間にわたり攪拌し、その後、濃縮して、以下の条件を用いて分取 LC / MS によって精製した: カラム: XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 勾配: 30 分にわたり、10 - 70 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持; 流速: 20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。単離した、2-(8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸 (3.5 mg、18%) を得て、LCMS 分析によって推定された収率は 96% であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.94 (br. s., 2H), 8.31 (br. s., 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.31 - 7.09 (m, 2H), 6.90 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 2H), 6.61 (br. s., 1H), 6.50 (br. s., 1H), 5.23 (br. s., 2H), 5.08 (br. s., 2H),

4.28 (br. s., 4H), 3.67 (br. s., 2H), 2.93- 2.52 (2m, 6H), 2.19 (br. s., 3H); LC MS: $t_R = 1.04$ 分; LCMS (ESI) m/z calcd for $C_{34}H_{32}N_3O_6$: 578.23、観測値: 578.25 $[M+H]^+$. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。2つの分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動層Bは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水、50の温度、3分にわたり、0-100%Bの勾配、0.75分にわたり、100%Bで保持、1.0 mL/分の流速、220 nmのUV波長。

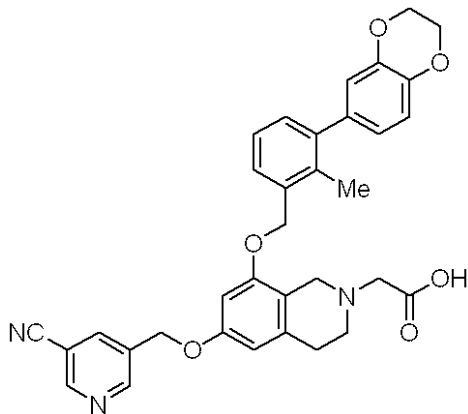
分析条件1: 保持時間 = 1.796 分; ESI-MS (+) $m/z = 578.0$ (M+H)⁺.

分析条件2: 保持時間 = 1.747 分; ESI-MS (+) $m/z = 578.0$ (M+H)⁺.

【0095】

実施例1002: 2-(6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-8-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]-ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸・2TFA

【化11】



2-(6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-8-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]-ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸(3.9 mg、20%)をまた、上記の実施例1001の反応混合物から単離した。LCMS分析によって推定される純度は96%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (dd, J=14.7, 1.8 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); LCMS: $t_R = 1.02$; LCMS (ESI) m/z $C_{34}H_{32}N_3O_6$ の計算値; 578.23、観測値: 578.25 $[M+H]^+$. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40の温度、1.5分にわたり2-98%の

勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nmのUV波長。2回の分析LC/MSを用いて、最終純度を決定した。注入1条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μ m C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相Bは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水、50 の温度、3分にわたり、0 - 100 % Bの勾配、0.75分間、100 % Bで保持、1.0 mL / 分の流速、220 nmのUV波長。注入2条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μ m C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.1 %トリフルオロ酢酸を含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相Bは、0.1 %トリフルオロ酢酸を含む、95 : 5 アセトニトリル : 水、50 の温度、3分にわたり、0 - 100 % Bの勾配、0.75分間、100 % Bで保持、1.0 mL / 分の流速、220 nmのUV波長。

10

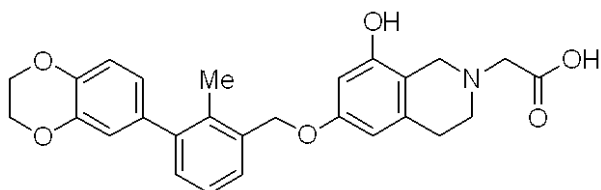
分析条件1 : 保持時間 = 1.743 分 ; ESI-MS (+) m/z = 578.0 (M+H)⁺.

分析条件2 : 保持時間 = 1.704 分 ; ESI-MS (+) m/z = 578.0 (M+H)⁺.

【0096】

実施例1003 : 2 - (6 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸

【化12】



20

LCMS分析によって推定した純度は96%であった。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (一連のm, 5H), 2.20 (s, 3H). 2回のLC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m 粒子 ; 移動相A : 10 mM酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相B : 10 mM酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水 ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3分にわたり、0 - 100 % B、次いで0.75分間、100 % Bで保持 ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; 検出 : 220 nmのUV。

30

分析条件1 : 保持時間 = 1.466 分 ; ESI-MS (+) m/z = 462.2 (M+H)⁺.

分析条件2 : 保持時間 = 1.519 分 ; ESI-MS (+) m/z = 462.2 (M+H)⁺.

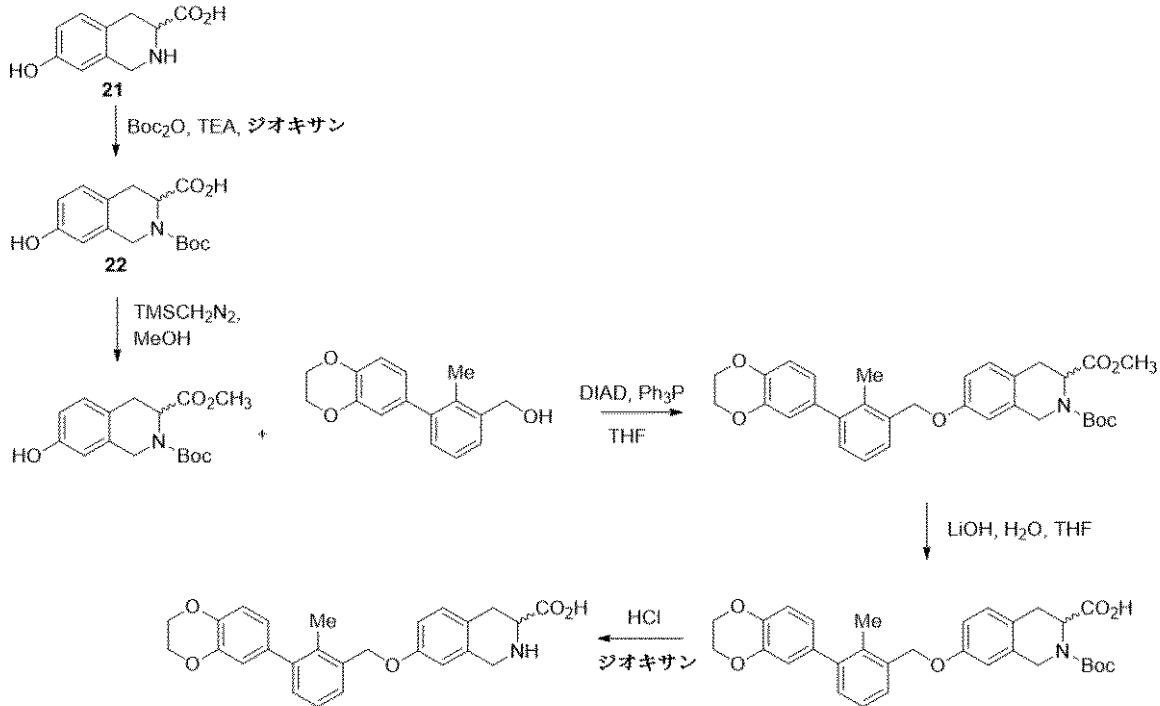
【0097】

実施例1004および実施例1005の合成方法を以下に示す。

40

50

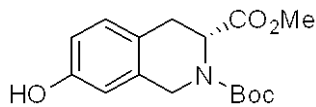
【化 1 3】



【0098】

中間体：(R)-2-tert-ブチル 3-メチル 7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレート

【化 1 4】



(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (650 mg、2.22 mmol) を、MeOH (4 mL) 中に取り込み、エーテル中の 2 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン (1.1 mL、2.22 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後エーテル中の 0.7 mL の 2 M (ジアゾメチル)トリメチルシランを加えて完全に反応を完了させた。混合物をさらに 1 時間攪拌させ、その後 AcOH (0.1 mL) で反応を停止させ、濃縮した。残留物を DCM 中に取り込み、半飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、生成物 (630 mg、92%) を得た。生成物の一部をさらに、以下の条件を用いて、分取 LC/MS によって精製した：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：15 分にわたり、25 - 65% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 18.4 mg であり、LCMS 分析によって推定した純度は 100% であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.06 - 6.93 (m, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 2H), 4.89 - 4.58 (2m, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 3.58 and 3.54 (2s, 3H), 3.11 - 2.86 (2m, 2H), 1.46 and 1.38 (2s, 9H). 2 回の分析 LC/MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3

30

40

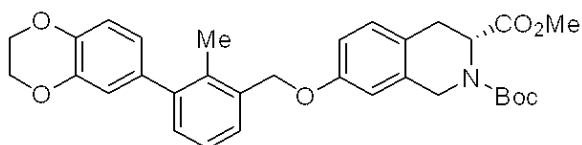
50

分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmのUV。注入2条件：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmのUV。分析条件 1: 保持時間 = 1.575 分；ESI-MS (+) m/z = 330.0 (M+Na)⁺。分析条件 2: 保持時間 = 1.569 分；ESI-MS (+) m/z = 330.0 (M+Na)⁺。

【0099】

中間体：(R)-2-tert-ブチル 3-メチル 7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレート

【化15】



ジイソプロピル ジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート (DIAD) (0.53 mL、2.70 mmol) を、(R)-2-tert-ブチル 3-メチル 7-ヒドロキシ - 3,4-ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) - ジカルボキシレート (755 mg、2.46 mmol)、(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルフェニル)メタノール (630 mg、2.46 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (709 mg、2.70 mmol) の、THF (2.5 mL) 中の窒素パージ溶液に加え、生じた混合物を24 で18時間攪拌し、その後さらにトリフェニルホスフィン (355 mg) およびDIAD (0.37 mL) を加えて、確実に反応を完了させた。室温でさらに16時間攪拌した後、混合物を濃縮し、粗製残留物を少量のDCM中に取り込み、次いでRediSep Rf順相シリカゲル Teledyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに乗せ、これを1500 mLにわたり5% Bから85% Bで溶出した、ここで、溶媒B = 酢酸エチル、および溶媒A = ヘキサン。溶出液を濃縮した後、単離した生成物 (245 mg、18%)、並びに回収した出発物質 (280 mg) を得た。生成物の一部をさらに、以下の条件で分取LC/MSによって精製した：カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：20分にわたり、30 - 100% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：2.0 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は21.8 mgであり、LCMS分析によって推定した純度は100%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (2m, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (br. s., 2H), 4.93 and 4.66 (2m, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.58 and 3.55 (2s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.16 - 2.93 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.46 and 1.38 (2s, 9H)。2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10 mM酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：0.1%

10

20

30

40

50

トリフルオロ酢酸を含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相 B : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む、95 : 5 アセトニトリル : 水 ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3分 にわたり、0 - 100 % B、次いで0 . 75分間、100 % Bで保持 ; 流速 : 1 . 0 mL / 分 ; 検出 : 220 nmにおけるUV。

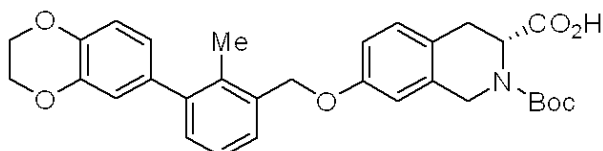
分析条件 1: 保持時間 = 2.613 分 ; ESI-MS (+) m/z = 568.1 (M+Na)⁺.

分析条件 2: 保持時間 = 2.597 分 ; ESI-MS (+) m/z = 568.1 (M+Na)⁺.

【0100】

中間体 : (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - ((3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸

【化16】



水酸化リチウム一水和物 (17.3 mg、0.41 mmol) を、(R) - 2 - tert - ブチル 3 - メチル 7 - ((3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) - オキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) - ジカルボキシレート (75 mg、0.14 mmol) の、THF (2.5 mL) および水 (1 mL) 中の溶液に加えた。混合物を24 で36時間攪拌し、その後1N HCl (pH = 4) で酸性にし、EtOAcで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、生成物を得た (70 mg、96%)。粗製生成物をさらに、以下の条件を用いて分取LC/MSによって精製した : カラム : X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相 B : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水 ; 勾配 : 15分 にわたり、40 - 80 % B、次いで5分間、100 % Bで保持 ; 流速 : 2.0 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は6.0 mgであり、LCMS分析によって推定した純度は92%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (2m, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.83 - 4.35 (一連のm, 3H), 3.19 - 2.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.46 - 1.40 (2s, 9H)。2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件 : カラム : Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水 ; 移動相 B : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水 ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3分 にわたり、0 - 100 % B、次いで0 . 75分間、100 % Bで保持 ; 流速 : 1 . 0 mL / 分 ; 検出 : 220 nmのUV。

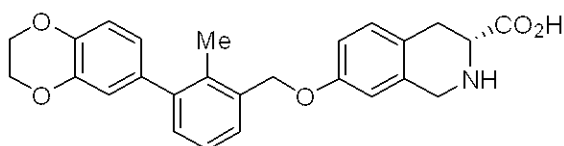
分析条件 1: 保持時間 = 1.971 分 ; ESI-MS (+) m/z = 530.1 (M+H)⁺.

分析条件 2: 保持時間 = 3.235 分 ; ESI-MS (+) m/z = 530.1 (M+H)⁺.

【0101】

実施例 1004 : (R) - 7 - ((3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸

【化17】



10

20

30

40

50

(R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - ((3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル)オキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (66 mg, 0.12 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 中の 4 N HCl に取り込み、24 で 2 時間攪拌した。溶液 (2.5 mL) の半分を反応混合物から留去し、1 N NaOH 溶液で部分的に中和し、濾過して生じた沈殿を除き、以下の条件を用いて分取 LC / MS によって精製した：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；勾配：20 分にわたり、50 - 100% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 5.4 mg (収率 20%) であり、LCMS 分析によって推定した純度は 100% であった。2 回の分析 LC / MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3 分にわたり、0 - 100% B、次いで 0.75 分間、100% B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm における UV。

分析条件 1：保持時間 = 1.582 分；ESI-MS (+) m/z = 432.0 (M+H)⁺。
 分析条件 2：保持時間 = 1.675 分；ESI-MS (+) m/z = 432.0 (M+H)⁺。

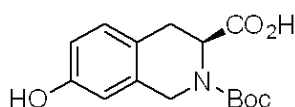
10

【0102】

20

中間体：(S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸

【化18】



BOC無水物 (1.20 mL, 5.18 mmol) を、(S) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (1.0 g, 5.18 mmol) およびトリエチルアミン (0.72 mL, 5.18 mmol) のジオキサン (40 mL) 中の溶液に加え、混合物を室温で 48 時間攪拌し、その後 EtOAc で希釈し、0.1 N HCl 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、生成物 (590 mg, 39%) を得た。LCMS: t_R = 0.91 分；LCMS (ESI) m/z C₁₅H₂₀NO₅ の計算値：294.14、観測値：238.00 [M+H-tBu]⁺。LCMS 条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水；移動相 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。

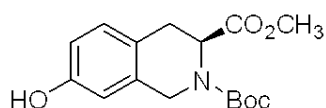
30

【0103】

中間体：2 - (tert - ブチル) 3 - メチル (S) - 7 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) - ジカルボキシレート

40

【化19】



2 - (tert - ブチル) 3 - メチル (S) - 7 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) - ジカルボキシレート (313 mg, 50.5%) は、(R) - 2 - tert - ブチル 3 - メチル 7 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2, 3 (1H) - ジカルボキシレートについて記載される方法を用いて、(S) - 2 -

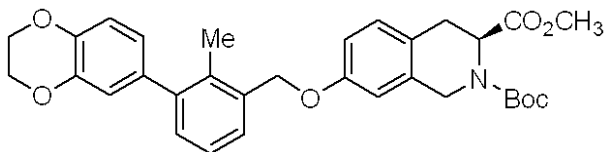
50

(tert-ブトキシカルボニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸から得た。生成物の一部をさらに、以下の条件を用いて分取LC/MSによって精製した：カラム：Waters xbridge c-18、19x200mm、5 μ m粒子；移動相A：10mM酢酸アンモニウムを含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：10mM酢酸アンモニウムを含む、95：5アセトニトリル：水；勾配：15分にわたり、25-65% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.64 - 6.51 (2m, 2H), 4.94 - 4.58 (2m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.58 and 3.54 (2s, 3H), 3.09 - 2.87 (m, 2H), 1.46 and 1.38 (2s, 9H)。生成物の収量は16.6mgであり、LCMS分析によって推定した純度は100%であった。2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1x50mm、1.7 μ m粒子；移動相A：10mM酢酸アンモニウムを含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：10mM酢酸アンモニウムを含む、95：5アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0-100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmにおけるUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1x50mm、1.7 μ m粒子；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0-100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmにおけるUV。分析条件1：保持時間 = 1.560分；ESI-MS (+) m/z = 330.0 (M+Na)⁺。分析条件2：保持時間 = 1.665分；ESI-MS (+) m/z = 330.0 (M+Na)⁺。

【0104】

中間体：(S)-2-tert-ブチル 3-メチル-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレート

【化20】



(S)-2-tert-ブチル 3-メチル-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチル-ベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレート(390mg、75%)は、(R)-2-tert-ブチル 3-メチル 7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレートについて記載される方法を用いて、2-(tert-ブチル) 3-メチル (S)-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレート、および(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルフェニル)-メタノールから得た。生成物の一部を以下の条件を用いて、分取LC/MSによってさらに精製した：カラム：XBridge C18、19x200mm、5 μ m粒子；移動相A：10mM酢酸アンモニウムを含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：10mM酢酸アンモニウムを含む、95：5アセトニトリル：水；勾配：15分にわたり、60-100% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は10.1mgであり、LCMS分析によって推定した純度は97%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.03 - 6.84 (m, 3H),

6.81 - 6.72 (m, 2H), 5.09 (br. s., 2H), 4.97 - 4.64 (2m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.29 and 4.28 (2s, 4H), 3.59 and 3.55 (2s, 3H), 3.15 - 2.94 (2m, 2H), 2.21 and 2.20 (2s, 3H), 1.47 and 1.38 (2s, 9H). 2回のLC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。

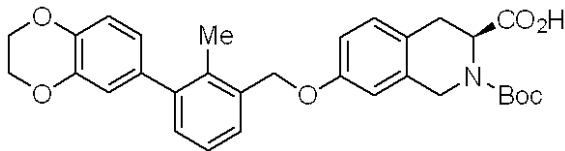
分析条件 1: 保持時間 = 2.601 分；ESI-MS(+) m/z = 568.1 (M+Na)⁺。

分析条件 2: 保持時間 = 2.663 分；ESI-MS(+) m/z = 546.0 (M+H)⁺。

【0105】

中間体：(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

【化21】



(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(67 mg、69%)は、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸について記載される方法を用いて、(S)-2-tert-ブチル 3-メチル 7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2,3(1H)-ジカルボキシレートから得た。生成物の一部を、以下の条件を用いて、分取LC/MSによってさらに精製した：カラム：X Bridge C18、1.9 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：15分にわたり、40 - 80% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：2.0 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は13.7 mgであり、LCMSによって推定した純度は98%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (2m, 2H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.76 - 4.36 (一連のm, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.45 - 1.40 (2s, 9H). 2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75

分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。

分析条件 1: 保持時間 = 1.932 分；ESI-MS (+) m/z = 530.1 (M+H)⁺。

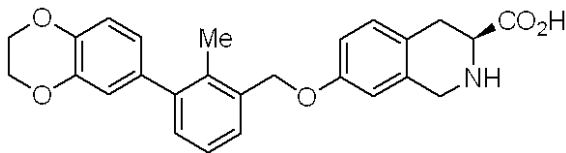
分析条件 2: 保持時間 = 2.416 分；ESI-MS (+) m/z = 546.0 (M+Na)⁺。

【0106】

実施例 1005：(S)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

10

【化22】



(S)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(4.3 mg、10.6%)は、(R)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、実施例1004について記載される方法を用いて、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-((3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸から得た。

20

粗製物質を以下の条件を用いて、分取LC/MSによって精製した：カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：13分にわたり、25 - 65% B、次いで3分間、100% Bで保持；流速：2.0 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は4.3 mgであり、LCMS分析によって推定した純度は96%であった。¹H NMR (HCl 塩, 400 MHz, DMSO-d₆) 10.01 - 9.44 (m, 2H), 7.41 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (2m, 2H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.75 (2m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.36 (dd, J=11.2, 4.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.49 (dd, J=11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=16.8, 5.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。2回のLC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：0.1% トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。

30

40

分析条件 1: 保持時間 = 1.706 分；ESI-MS (+) m/z = 432.0 (M+H)⁺。

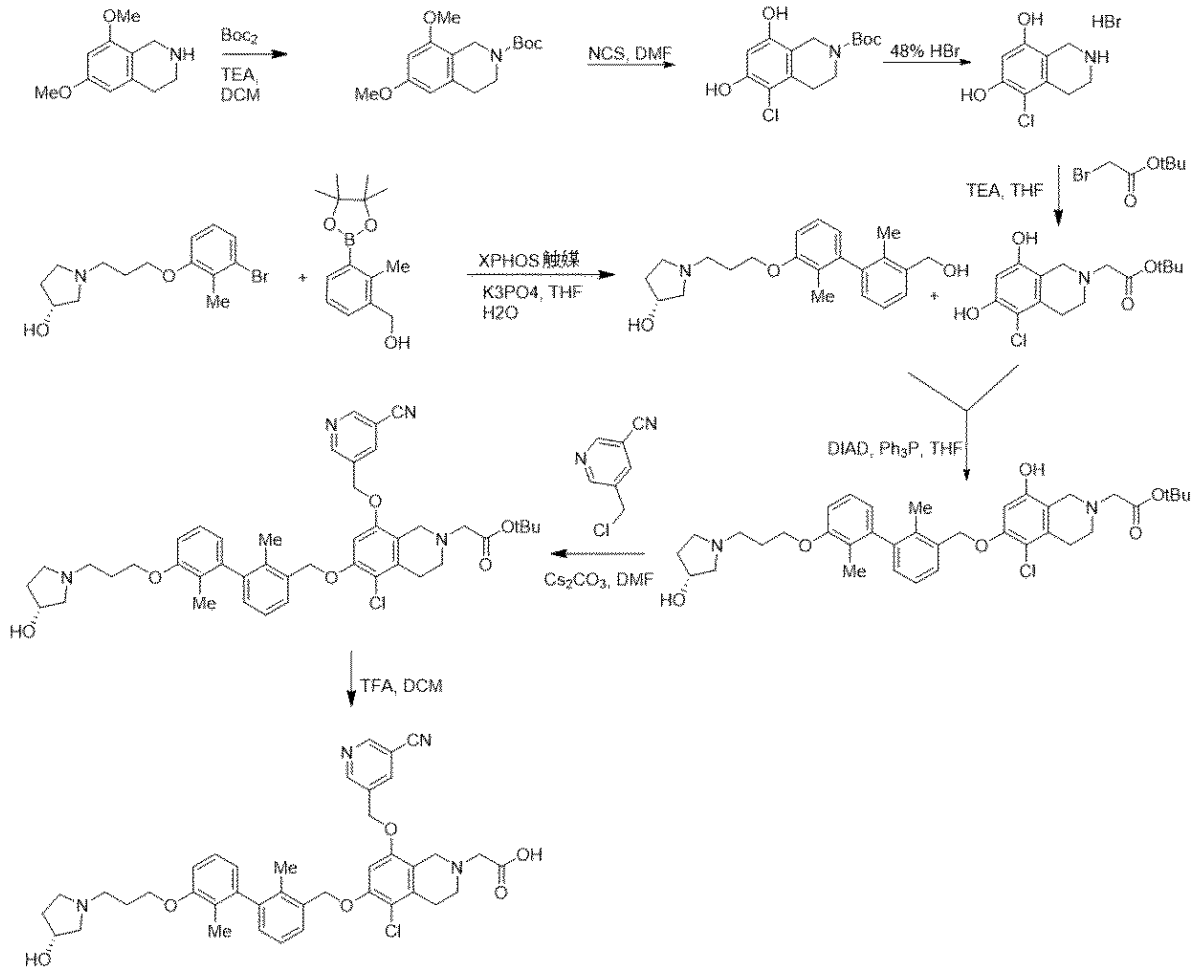
分析条件 2: 保持時間 = 1.696 分；ESI-MS (+) m/z = 432.0 (M+H)⁺。

50

【 0 1 0 7 】

実施例 1 0 0 6 の合成方法は、以下のスキームに示す：

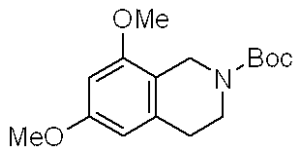
【 化 2 3 】



【 0 1 0 8 】

中間体：tert-ブチル 6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

【 化 2 4 】



6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン・HCl (1.0 g、4.35 mmol) およびトリエチルアミン (1.214 mL、8.71 mmol) の乾燥 THF (25 mL) 中の冷却した (0) 懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.950 g、4.35 mmol) を 1 度に加えた。混合物を 16 時間攪拌し、その後酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のジクロロメタンに取り込み、Redi Sep R_f 順相シリカゲル Teledyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに乗せ、これを 100 mL にあたり 0% B から 0% B、次いで 700 mL にあたり 0% B から 35% B で溶出した、ここで、溶媒 B = 酢酸エチル、および溶媒 A = ヘキサン。溶出液を濃縮した後、単離した目的の生成物、tert-ブチル 6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1.29 g、4.39 mmol、収率 101%) を黄金色のガラス状

40

50

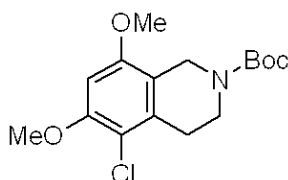
物質として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 3.86 - 3.76 (m, 6H), 3.63 (br. s., 2H), 2.79 (br. s., 2H), 1.51 (s, 9H). LCMS: t_R = 1.30 分; LCMS (ESI) m/z C₁₆H₂₄NO₄の計算値: 294.17、観測値: 238.00 [M+H-tBu]⁺ および 279.05 [M+H-tBu+MeCN]⁺. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40 の温度、1.5分にわたり2 - 98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。

【0109】

中間体: tert-ブチル 5-クロロ-6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

10

【化25】



tert-ブチル 6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (25 mg、0.085 mmol) の、DMF (0.75 mL) 中の溶液に、室温で、NCS (12.52 mg、0.094 mmol) を1度に加えた。15分後、混合物を60 に昇温させ、16時間攪拌した。室温に冷却した後、溶媒を真空で除去した。2つの反応を並行して行った。残留物を合わせて、次いで、DCM中に取り込み、飽和NaHCO₃溶液 (pH = 9)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を少量のDCMに取り込み、Redi Sep Rf 順相シリカゲル Teledyne ISCO 12 g 使い捨てカラムに乗せ、これを最初に30 mLにわたり0%Bから0%B、次いで240 mLにわたり0%Bから50%Bで溶出した、ここで、溶媒B = 酢酸エチル、および溶媒A = ヘキサン。溶出液を濃縮した後、単離した目的の生成物、tert-ブチル 5-クロロ-6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (35.0 mg、0.100 mmol、収率117%) を、無色の油状物として得て、これを放置して固形化させた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.42 (s, 1H), 4.43 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H). LCMS: t_R = 1.38 分; LCMS (ESI) m/z C₁₆H₂₃ClNO₄ の計算値: 328.13、観測値: 313.05 [M+H-Me]⁺. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40 の温度、1.5分にわたり2 - 98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。

20

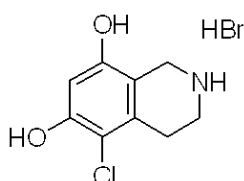
30

【0110】

中間体: 5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr

40

【化26】



5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr (0.46 g、1.08%) を、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジ

50

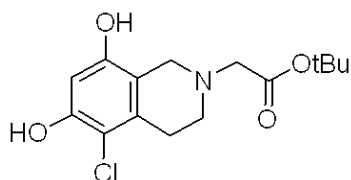
オール・HBrについて記載される方法を用いて、tert-ブチル 5-クロロ-6,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートから得た。LCMS: $t_R = 0.69$ 分; LCMS (ESI) m/z $C_{10}H_{11}ClNO_2$ の計算値: 200.05、観測値: 200.15 [M+H]⁺。LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。生成物の一部を以下の条件を用いて、分取LC/MSでさらに精製した: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 メタノール:水; 移動相B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 メタノール:水; 勾配: 20分にわたり、10-40%B、次いで3分間、100%Bで保持; 流速: 20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は3.1 mgであり、LCMS分析によって推定される純度は100%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.37 (s, 1H), 3.62 - 3.16 (m, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 1.91 (s, 2H)。分析LC/MSを用いて、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 メタノール:水; 移動相B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 メタノール:水; 温度: 50; 勾配: 3.5分にわたり、0%Bから100%B、次いで、0.5分間、100%Bで保持; 流速: 0.5 mL/分; 検出: MSおよびUV (220 nm)。分析条件1: 保持時間 = 0.497 分; ESI-MS (+) $m/z = 200.0$ (M+H)⁺。【0111】

10

20

中間体: tert-ブチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化27】



30

tert-ブチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート (76.6 mg, 68.5%) は、tert-ブチル 2-(6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテートについて記載される方法を用いて、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBrから得た。LCMS: $t_R = 1.06$ 分; LCMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{21}ClNO_4$: 314.12、観測値: 314.12 [M+H]⁺。LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。生成物の一部をさらに、以下の条件を用いて分取LC/MSによって精製した: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 15分にわたり、20-60%B、次いで5分間、100%Bで保持; 流速: 20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は8.3 mgであり、LCMS分析によって推定される純度は100%であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.39 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.55 (br s, 2H), 1.44 (s, 9H)。2回のLC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters X Bri

40

50

d g e C 1 8、2 . 1 m m x 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子；移動相 A：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、5：9 5 アセトニトリル：水；移動相 B：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、9 5：5 アセトニトリル：水；温度：5 0 ；勾配：3 分にわたり、0 % B から 1 0 0 % B、次いで 0 . 7 5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：1 m L / 分；検出：M S および U V (2 2 0 n m)。注入 2 条件：カラム：W a t e r s X B r i d g e C 1 8、2 . 1 m m x 5 0 m m、1 . 7 μ m 粒子；移動相 A：0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む、5：9 5 アセトニトリル：水；移動相 B：0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む、9 5：5 アセトニトリル：水；温度：5 0 ；勾配：3 分にわたり、0 % B から 1 0 0 % B、次いで 0 . 7 5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：1 m L / 分；検出：M S および U V (2 2 0 n m)。

10

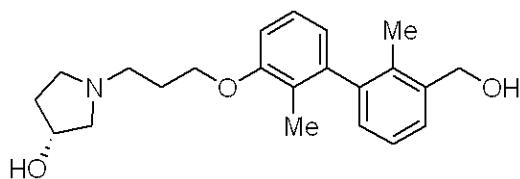
分析条件 1: 保持時間 = 1.547 分；ESI-MS (+) m/z = 314.0 (M+H)⁺。

分析条件 2: 保持時間 = 1.037 分；ESI-MS (+) m/z = 314.1 (M+H)⁺。

【 0 1 1 2 】

中間体：(R) - 1 - (3 - ((3 ' - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) - プロピル) ピロリジン - 3 - オール

【 化 2 8 】



20

第二世代 X P H O S 触媒 (5 2 . 2 m g、0 . 0 6 6 m m o l) の一部を、厚肉圧力チューブにおいて、(R) - 1 - (3 - (3 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ) - プロピル) ピロリジン - 3 - オール (5 0 0 m g、1 . 5 9 m m o l)、(2 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メタノール (3 2 9 m g、1 . 3 3 m m o l)、およびリン酸カリウム (7 0 4 m g、3 . 3 2 m m o l) の、T H F (6 m L) および水 (3 m L) 中のアルゴン脱気した混合物に室温で加えた。チューブを密閉し、生じた混合物を室温で 4 8 時間攪拌し、その後 E t O A c および水で希釈し、震盪し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで 1 度抽出し、その後有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得て、これを少量の D C M に取り込み、R e d i S e p R f 順相 シリカゲル T e l e d y n e I S C O 4 0 g 使い捨てカラムに乗せ、これを最初に 6 0 m L にわたり 0 % B から 0 % B で溶出し、次いで 6 0 0 m L にわたり 0 % B から 1 0 0 % B で溶出した、ここで、溶媒 B = メタノール、および溶媒 A = D C M。溶出液を濃縮し、単離した生成物、(R) - 1 - (3 - ((3 ' - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - オール (4 4 3 . 6 m g、収率 9 4 %) を、白色の泡状物として得た。LCMS: t_R = 0.89 分；LCMS (E S I) m/z C₂₂H₃₀NO₃ の計算値: 356.22、観測値: 356.15 [M+H]⁺。LCMS 条件: W a t e r s A c q u i t y U P L C B E H 1 . 7 μ m C 1 8、2 . 1 x 5 0 m m、ここで、移動相 A は、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む 1 0 0 % 水；移動相 B は、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む 1 0 0 % アセトニトリル、4 0 度の温度、1 . 5 分にわたり 2 - 9 8 % の勾配、0 . 8 m L / 分の流速、2 2 0 n m の U V 波長。この生成物の一部を以下の条件を用いて、分取 L C / M S でさらに精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 x 2 0 0 m m、5 μ m 粒子；移動相 A：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、5：9 5 アセトニトリル：水；移動相 B：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、9 5：5 アセトニトリル：水；勾配：2 0 分にわたり、1 5 - 5 5 % B、次いで 5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 1 1 . 0 m g であり、L C M S 分析によって推定した純度は 9 7 % であった。¹H NMR (5 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7 . 4 0 (d、J = 7 . 7 H z、1 H)、7 . 2 6 - 7 . 1 4 (m、

30

40

50

2H), 6.95 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.28 (br. s., 1H), 4.08 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.59 (series of m, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.92 - 1.91 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H). 2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters X Bridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：10mM酢酸アンモニウムを含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：10mM酢酸アンモニウムを含む、95：5アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0%Bから100%B、次いで0.75分間、100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。

分析条件1：保持時間 = 1.244分；ESI-MS(+) m/z = 356.2 (M+H)⁺.

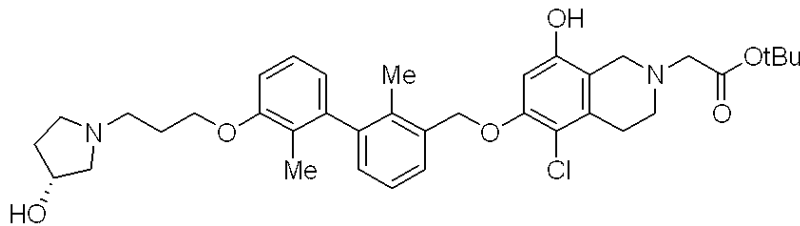
10

分析条件2：保持時間 = 1.286分；ESI-MS(+) m/z = 356.2 (M+H)⁺.

【0113】

中間体：tert-ブチル(R)-2-(5-クロロ-8-ヒドロキシ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ピフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化29】



20

(E)-ジイソプロピルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(0.104mL、0.526mmol)を、tert-ブチル2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(150mg、0.478mmol)、(R)-1-(3-((3'-(ヒドロキシメチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ピフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピロリジン-3-オール(170mg、0.478mmol)、およびトリフェニルホスフィン(138mg、5.26mmol)の、乾燥THF(3mL)中の溶液に、0で滴下して加えた。(DIADの添加によって)生じた黄色の溶液を、室温に昇温させ、16時間攪拌し、その後濃縮した。混合物をEtOAcおよび水で希釈し、震盪し、水層を分離した。水層を1度酢酸エチルで抽出し、その後有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性のある黄橙色の油状物を得た。この物質をMeOH(6mL)中に取り込み、Whatman 13mm PVDFシリンジフィルター(45mM)を介して濾過し、3つのpHPLCバイアル(2mL)におき、Waters Sunfire OBDカラム(30×100mm、5μ)を用いて、6回にわたりpHPLC(20分にわたり、10%Bから100%Bの勾配@40mL/分)を行った、ここで、溶媒B=95%CH₃CN-5%H₂O-10mM NH₄OAc、およびA=5%CH₃CN-95%H₂O-10mM NH₄OAc。試験管を高速真空蒸発させた後、単離した生成物、tert-ブチル(R)-2-(5-クロロ-8-ヒドロキシ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ピフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(113.5mg、収率36.5%)を黄色の固形物として得た。LCMS: t_R = 1.21分；LCMS(ESI) m/z C₃₇H₄₈ClN₂O₆の計算値: 651.32、観測値: 651.35 [M+H]⁺. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7μm C18、2.1×50mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水；移動相Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8mL/分の流速、220nmのUV波長。生

30

40

50

成物の一部を、以下の条件を用いて分取 LC / MS によってさらに精製した：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：15 分にわたり、45 - 85 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この単離した生成物を、以下の条件を用いて、2 回目の分取 LC / MS 精製に付した：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：15 分にわたり、55 - 100 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 1.3 mg であり、LCMS 分析によって推定した純度は 100 % であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.07 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.34 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.02 (br s, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 9H)。2 回の分析 LC / MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3 分にわたり、0 % B から 100 % B、次いで 0.75 分間、100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 条件：カラム：Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：0.1 % トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：0.1 % トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3 分にわたり、0 % B から 100 % B、次いで 0.75 分間、100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。

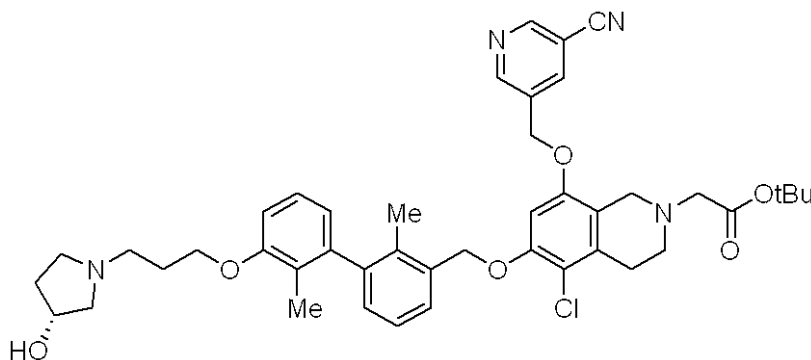
分析条件 1: 保持時間 = 2.135 分；ESI-MS (+) m/z = 651.1 (M+H)⁺。

分析条件 2: 保持時間 = 1.648 分；ESI-MS (+) m/z = 651.2 (M+H)⁺。

【0114】

中間体：tert-ブチル(R)-2-(5-クロロ-8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化30】



炭酸セシウム (4.6 mg、0.014 mmol) を、tert-ブチル(R)-2-(5-クロロ-8-ヒドロキシ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)

シ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) アセテート (1 8 m g , 0 . 0 1 4 m m o l) および 5 - (クロロメチル) ニコチノニトリル (2 . 2 m g , 0 . 0 1 4 m m o l) の、乾燥 D M F (0 . 5 m L) 中の攪拌溶液に一度に加えた。懸濁液を室温で 1 6 時間攪拌し、その後さらに炭酸セシウム (4 . 6 m g , 0 . 1 4 m m o l) および 5 - (クロロメチル) ニコチノニトリル (2 . 2 m g , 0 . 0 1 4 m m o l) を加えた。混合物をさらに 4 8 時間攪拌し、その後溶媒を真空で留去して、キャラメル色の油状物を得た。LCMS: $t_R = 1.29$ 分; LCMS (ESI) m/z $C_{44}H_{52}ClN_4O_6$ の計算値: 767.36、観測値: 767.45 [M+H]⁺。LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μ m C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水; 移動相 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。粗製物質を以下の条件を用いて、分取 LC / MS によって精製した: カラム: X Bridge C18、1.9 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル: 水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル: 水; 勾配: 23 分にわたり、42 - 82% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 6.9 mg であり、LCMS 分析によって推定した純度は 94% であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 5H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.34 (dd, J=9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。2 回の分析 LC / MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件: カラム: Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μ m 粒子; 移動相 A: 0.1% トリフルオロ酢酸を含む、5 : 95 アセトニトリル: 水; 移動相 B: 0.1% トリフルオロ酢酸を含む、95 : 5 アセトニトリル: 水; 温度: 50 ; 勾配: 3 分にわたり、0% B から 100% B、次いで 0.75 分間、100% B で保持; 流速: 1 mL / 分; 検出: MS および UV (220 nm)。注入 2 条件: カラム: Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル: 水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル: 水; 温度: 50 ; 勾配: 3 分にわたり、0% B から 100% B、次いで 0.75 分間、100% B で保持; 流速: 1 mL / 分; 検出: MS および UV (220 nm)。

分析条件 1: 保持時間 = 1.714 分; ESI-MS (+) m/z = 767.1 (M+H)⁺。

分析条件 2: 保持時間 = 2.348 分; ESI-MS (+) m/z = 767.1 (M+H)⁺。

【 0 1 1 5 】

実施例 1006: (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル)メトキシ) - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) 酢酸

10

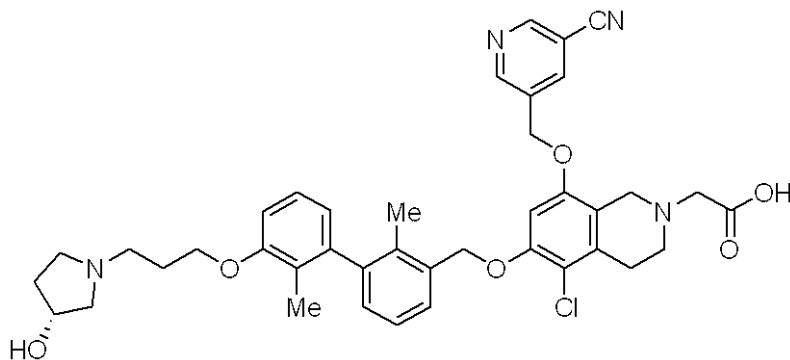
20

30

40

50

【化 3 1】



10

TFA (0.1 mL、1.30 mmol) を、tert-ブチル (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) アセテート (29.2 mg、0.038 mmol) の乾燥 DCM (1 mL) 中の攪拌溶液に加えた。混合物を室温で合計 16 時間攪拌し、その後濃縮し、以下の条件を用いて、分取 LC/MS によって精製した：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：20 分にわたり、15 - 55% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。単離した (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) 酢酸 (0.5 mg、収率 1.4%、純度 74%) を得た。2 回の分析 LC/MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B は、10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水、50 の温度、3 分にわたり、0 - 100% B の勾配、0.75 分間にわたり、100% B で保持、1.0 mL/分の流速、220 nm の UV 波長。注入 2 条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、0.1% トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B は、0.1% トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水、50 の温度、3 分にわたり、0 - 100% B の勾配、0.75 分間にわたり、100% B で保持、1.0 mL/分の流速、220 nm の UV 波長。

20

30

分析条件 1：保持時間 = 1.387 分；ESI-MS (+) m/z = 711.1 (M+H)⁺。

分析条件 2：保持時間 = 1.535 分；ESI-MS (+) m/z = 711.1 (M+H)⁺。

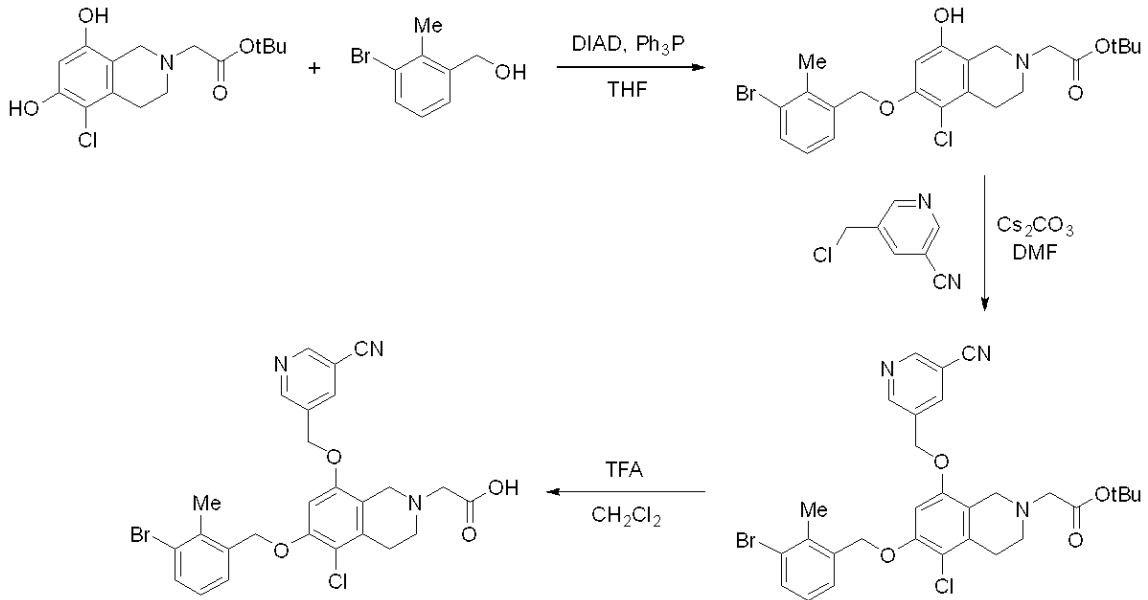
【0116】

実施例 1006 の別の合成方法は、以下のスキームに示す：

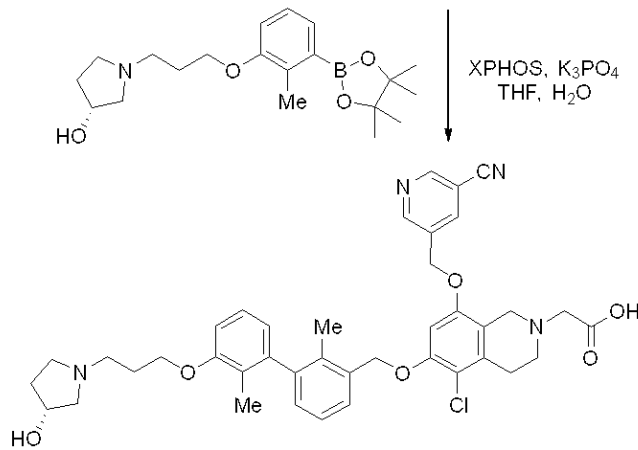
40

50

【化32】



10

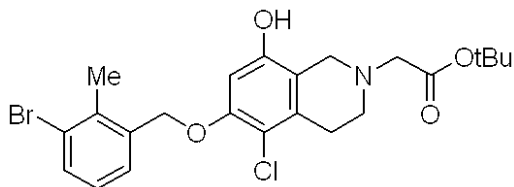


20

【0117】

中間体：tert-ブチル 2-(6-(3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化33】



40

DIAD (0.35 mL、1.75 mmol) の乾燥 THF (0.65 mL) 中の溶液を、(3-ブromo-2-メチルフェニル)メタノール (320.0 mg、1.59 mmol)、tert-ブチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート (500.0 mg、1.59 mmol) およびトリフェニルホスフィン (460.0 mg、1.75 mmol) の、乾燥 THF (15 mL) 中の溶液に、0 で滴下して加えた。生じた黄色の溶液を室温に昇温させ、これを16時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を次いで少量のDCMに取り込み、RediSep Rf 順相シリカゲル Teledyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに乗せ、これを最初に60 mLにわたりわたりヘキサンで、次いで800 mLにわたり0-50%

50

Bで溶出した、ここで、溶媒B = 酢酸エチル、および溶媒A = ヘキサン。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物、tert-ブチル 2-(6-(3-プロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(703.0mg、89%)を黄色の固形物として得て、これを冷凍庫で保管した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

8.36 (s, 1H), 7.59 (dd, J=13.9, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.61 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.94 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.36 (d, J=9.2 Hz, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 9H). LCMS: t_R = 1.54 分; LCMS (ESI) m/z C₂₃H₂₈BrClNO₄ の計算値: 496.09、観測値: 496.15 および 498.15 [M+H]⁺. LCMS 条件: 注入体積 = 3 μL; 勾配 = 2 - 98% B; 勾配時間 = 1.5 分; 流速 = 0.8 ml / 分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0.05% トリフルオロ酢酸を含む、0:100 アセトニトリル:水; 移動相 B = 0.05% トリフルオロ酢酸を含む、100:0 アセトニトリル:水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm; オープン温度 = 40。

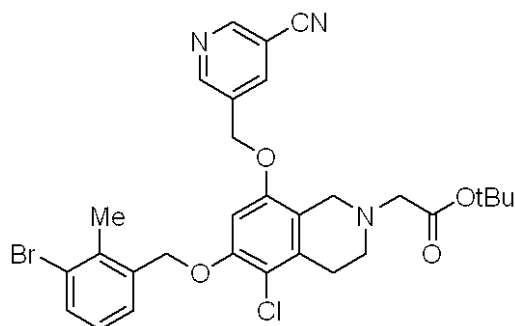
10

【0118】

中間体: tert-ブチル 2-(6-(3-プロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-(5-シアノピリジン-3-イル)-メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化34】

20



30

炭酸セシウム(328mg、1.01mmol)を、tert-ブチル 2-(6-(3-プロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(500mg、1.01mmol)、および5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(154mg、1.01mmol)の乾燥DMF(10mL)中の溶液に、室温で一度に加えた。混合物を50で3時間攪拌した。室温に冷却した後、溶媒を真空で留去した。粗製残留物を次いで、酢酸エチルおよび水で希釈し、水層を分離して、酢酸エチルで1度抽出した。有機性抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残留物を少量のジクロロメタンに取り込み、ジエチルエーテル、酢酸エチル、およびヘキサンでトリチュレートし、吸引濾過の後、表題の化合物、tert-ブチル 2-(6-(3-プロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(170.0mg、28%)を淡黄色の固形物として得た。LCMS: t_R = 1.21 分; LCMS (ESI) m/z C₃₀H₃₃BrClN₃O₄ の計算値: 612.13、観測値: 612.00 および 613.95 [M+H]⁺. LCMS 条件: 注入体積 = 3 μL; 勾配 = 2 - 98% B; 勾配時間 = 1.5 分; 流速 = 0.8 ml / 分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0.05% トリフルオロ酢酸を含む、0:100 アセトニトリル:水; 移動相 B = 0.05% トリフルオロ酢酸を含む、100:0 アセトニトリル:水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm; オープン温度 = 40。

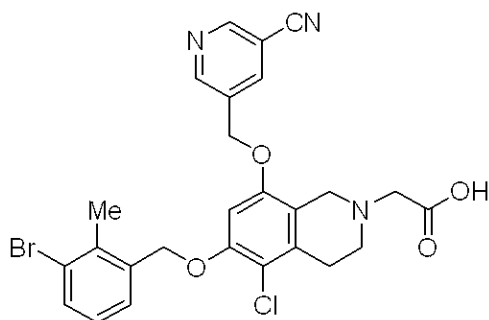
40

【0119】

50

中間体：2 - (6 - ((3 - プロモ - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸

【化35】



10

TFA (0 . 5 mL、 6 . 5 mmol) を、窒素下、室温で、tert - ブチル 2 - (6 - ((3 - プロモ - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) アセテート (170 mg、 0 . 28 mmol) の、乾燥DCM (2 . 5 mL) 中の攪拌溶液に加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、その後真空下で濃縮し、無色の油状物を得て、これをジクロロメタンおよびジエチルエーテルでトリチュレートし、吸引濾過の後、表題の化合物、2 - (6 - ((3 - プロモ - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸、2 TFA (180 . 2 mg、 83 %) を、白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) 8.96 - 8.91 (m、 2H)、 8.30 (s、 1H)、 7.59 (d、 J=8.0 Hz、 1H)、 7.44 (d、 J=7.7 Hz、 1H)、 7.11 (t、 J=7.7 Hz、 1H)、 6.98 (s、 1H)、 5.37 (s、 2H)、 5.29 (s、 2H)、 4.59 - 4.40 (m、 2H)、 4.30 (s、 2H)、 3.70 (br s、 2H)、 3.23 (br t、 J=5.9 Hz、 2H)、 2.49 (s、 3H)。 LCMS: t_R = 1.08 分 ; LCMS (ESI) m/z C₂₆H₂₅BrClN₃Oの計算値: 556.07、観測値: 555.90 および 557.90 [M+H]⁺。 LCMS 条件: 注入体積 = 3 μL ; 勾配 = 2 - 98 % B ; 勾配時間 = 1 . 5 分 ; 流速 = 0 . 8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm ; 移動相 A = 0 . 05 % トリフルオロ酢酸を含む、 0 : 100 アセトニトリル : 水 ; 移動相 B = 0 . 05 % トリフルオロ酢酸を含む、 100 : 0 アセトニトリル : 水 ; カラム = Waters Aquity BEH C18、 2 . 1 x 50 mm、 1 . 7 μm ; オープン温度 = 40 。

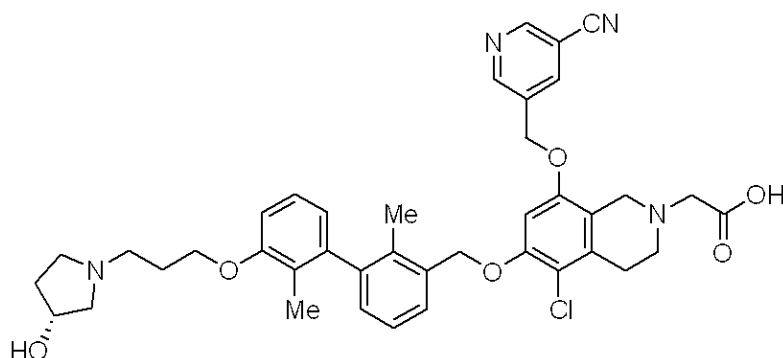
20

30

【0120】

実施例1006: (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ)) - 2 , 2' - ジメチル - [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) 酢酸

【化36】



40

XPHOS 第二世代前触媒 (4 . 2 mg、 5 . 39 μmol) を、1ドラムの圧力バイ

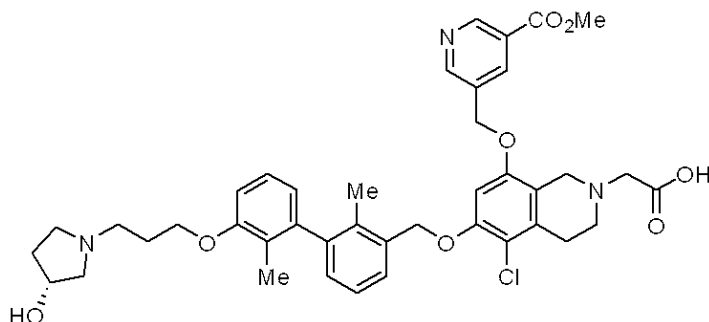
50

アルにおいて、(R)-1-(3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール(46.7 mg、0.13 mmol)、2-(6-(3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-8-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)酢酸(60.0 mg、0.11 mmol)、リン酸カリウム(80.0 mg、0.38 mmol)の、THF(1 mL)および水(0.5 mL)中のアルゴンで脱気した混合物中に、室温で一度に加えた。バイアルに栓をして、生じた懸濁液を40℃で16時間攪拌した。アルゴン雰囲気下で、さらに(R)-1-(3-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール(46.7 mg、0.13 mmol)、XPHOS第二世代前触媒(4.2 mg、5.39 μmol)、およびTHF(1 mL)を加えた。圧力バイアルを再度密閉し、65℃で16時間加熱して、その後反応混合物を室温に冷却した。混合物を酢酸エチルおよびpH=5の緩衝液に分配した。水層を分離し、再度酢酸エチルで抽出した。窒素気流を用いて、有機性抽出物を濃縮した。残留物をDMF中に取り込み(いくらかTHFおよびメタノールを加えた)、シリンジフィルターで濾過し、以下の条件を用いて分取LCMSによって精製した：カラム：X Bridge C18、19×200 mm、5 μm；移動相A：10 mM酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：25分にわたり、13-53% B、次いで4分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物(白色の固形物)の収量は8.4 mg(10.8%)であり、LCMS分析によって推定した純度は98%であった。2回の分析LCMS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm；移動相A：10 mM酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50℃；勾配：3分にわたり、0-100% B、次いで、0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。注入1結果：純度：98.5%；観測質量：711.3；保持時間：1.46分。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50℃；勾配：3分にわたり、0-100% B、次いで、0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmにおけるUV。注入2結果：純度：99.0%；観測質量：711.2；保持時間：1.45分。

【0121】

実施例1007：(R)-2-(5-クロロ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-8-((5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロ-イソキノリン-2(1H)-イル)酢酸

【化37】



冷却した(0℃)、ジオキサン中の4 N HCl(0.1 mL、1.30 mmol)を、

10

20

30

40

50

1ドラムのバイアル中の、tert-ブチル(R)-2-(5-クロロ-8-((5-シアノピリジン-3-イル)プロポキシ)-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(15mg、0.020mmol)に、1度に加えた。5分後、乾燥MeOH(0.15mL)を加えた。混合物を室温で合計4時間攪拌し、その後飽和NaHCO₃溶液で塩基性にした。混合物を酢酸エチルで希釈し、pH=5になるまで1NHClを用いてpHを調整した。水層を分離し、酢酸エチルで2回さらに抽出した。有機性抽出物を合わせて、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、留去した。残留物をMeOH中に取り込み、ナイロンシリンジフィルターで濾過し、以下の条件を用いて、分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19x200mm、5μm粒子；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95アセトニトリル：水；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5アセトニトリル：水；勾配：20分にわたり、5-65%B、次いで5分間、100%Bで保持；流速：2.0mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。単離した(R)-2-(5-クロロ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-8-((5-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロ-イソキノリン-2(1H)-イル)酢酸(0.4mg、収率1.9%、純度100%)を得た。2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7μm C18、2.1x50mm、ここで、移動相Aは、10mM酢酸アンモニウムを含む、5：95アセトニトリル：水；移動相Bは、10mM酢酸アンモニウムを含む、95：5アセトニトリル：水、50の温度、3分にわたり、0-100%Bの勾配、0.75分間にわたり、100%Bで保持、1.0mL/分の流速、220nmのUV波長。注入2条件：Waters Acquity UPLC BEH 1.7μm C18、2.1x50mm、ここで、移動相Aは、0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95アセトニトリル：水；移動相Bは、0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5アセトニトリル：水、50の温度、3分にわたり、0-100%Bの勾配、0.75分間にわたり、100%Bで保持、1.0mL/分の流速、220nmのUV波長。

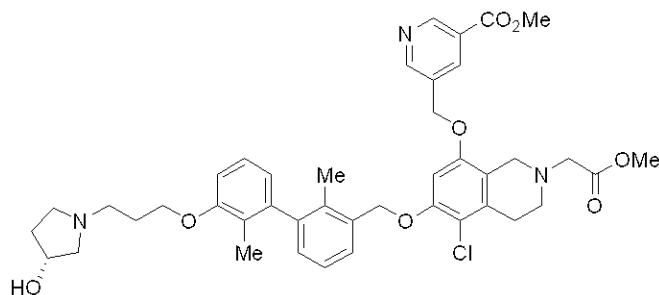
分析条件 2: 保持時間 = 1.336 分; ESI-MS (+) m/z = 373.0 (M+2H)²⁺/2⁺.

分析条件 1: 保持時間 = 1.868 分; ESI-MS (+) m/z = 372.3 (M+2H)²⁺/2⁺.

【0122】

実施例1008：メチル(R)-5-(((5-クロロ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)オキシ)メチル)ニコチネート

【化38】



メチル(R)-5-(((5-クロロ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)オキシ)メチル)-ニコチネート(0.5mg、収率2

. 2%、純度96.0%)はまた、実施例1007の反応混合物から単離した。2回の分析LC/MS注入を用いて、最終純度を決定した。注入1条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動層Bは、10 mM酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水、50 の温度、3分にわたり、0-100% Bの勾配、0.75分間にわたり、100% Bで保持、1.0 mL/分の流速、220 nmのUV波長。注入2条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相Bは、0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95:5 アセトニトリル:水、50 の温度、3分にわたり、0-100% Bの勾配、0.75分間にわたり、100% Bで保持、1.0 mL/分の流速、220 nmのUV波長。

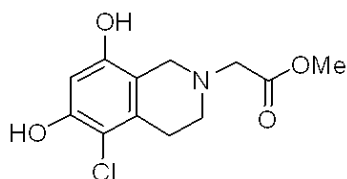
分析条件 2: 保持時間 = 1.484 分; ESI-MS (+) m/z = 758.0 (M+H)⁺.

分析条件 1: 保持時間 = 2.142 分; ESI-MS (+) m/z = 758.1 (M+H)⁺.

【0123】

中間体: メチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化39】

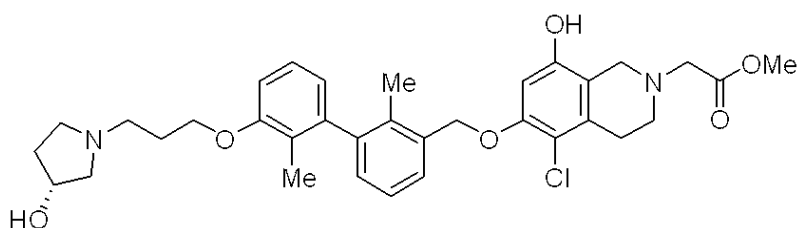


メチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート(102.0 mg、53%)は、tert-ブチル 2-(5-クロロ-6,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテートについて記載される方法を用いて、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6,8-ジオール・HBr、およびメチル 2-プロモアセテートから得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.29 - 6.27 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H). LCMS: t_R = 0.44 分; LCMS (ESI) m/z C₁₅H₁₅ClNO₄ の計算値: 272.07、観測値: 272.15 [M+H]⁺. LCMS条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相Aは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%水; 移動層Bは、0.05%トリフルオロ酢酸を含む100%アセトニトリル、40 の温度、1.5分にわたり2-98%の勾配、0.8 mL/分の流速、220 nmのUV波長。

【0124】

中間体: メチル (R)-2-(5-クロロ-8-ヒドロキシ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

【化40】



メチル (R)-2-(5-クロロ-8-ヒドロキシ-6-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセテート

ル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) アセテート (49 mg, 26%) は、tert - ブチル (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) アセテートについて記載される方法を用いて、(R) - 1 - (3 - (3' - (ヒドロキシメチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) - プロピル) ピロリジン - 3 - オール、およびメチル 2 - (5 - クロロ - 6, 8 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロイソ - キノリン - 2 (1H) - イル) アセテートから得た。LCMS: $t_R = 1.13$ 分; LCMS (ESI) m/z $C_{34}H_{42}ClN_2O_6$ の計算値: 609.28、観測値: 609.25 $[M+H]^+$ 。LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水; 移動層 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。

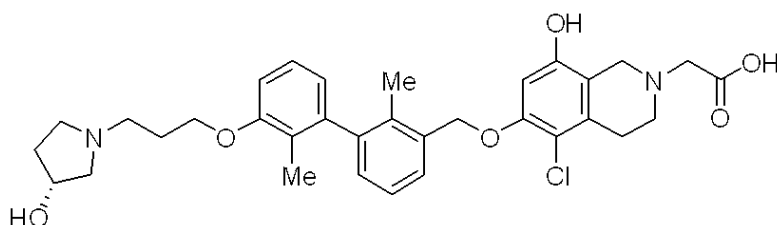
10

【0125】

実施例 1009: (R) - 2 - (5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) 酢酸

【化 4 1】

20



水酸化リチウム一水和物 (8.3 mg, 0.197 mmol) を、(R) - メチル 2 - (5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 6 - ((3' - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) アセテート (30 mg, 0.039 mmol) の、THF (0.5 mL)、MeOH (0.1 mL)、および水 (0.1 mL) 中の攪拌溶液に、一度に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後有機溶媒を窒素気流によって留去した。残留物を EtOAc 中に取り込み、1N HCl (0.33 mL) および pH = 5 の緩衝液 (3 mL) を用いて中性にした。水層を分離し、EtOAc で再び抽出し、有機性抽出物を合わせて、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を帯褐色 - 橙色の固形物として得た (25 mg)。LCMS: $t_R = 1.10$ 分; LCMS (ESI) m/z $C_{33}H_{40}ClN_2O_6$ の計算値: 595.26、観測値: 595.25 $[M+H]^+$ 。LCMS 条件: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18、2.1 x 50 mm、ここで、移動相 A は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% 水; 移動層 B は、0.05% トリフルオロ酢酸を含む 100% アセトニトリル、40 の温度、1.5 分にわたり 2 - 98% の勾配、0.8 mL / 分の流速、220 nm の UV 波長。この粗製生成物の一部を、以下の条件を用いて、分取 LC / MS によって精製した: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 勾配: 20 分にわたり、10 - 50% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL / 分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 1.4 mg であり、LCMS 分析によって推定される純度は 94% であった。2 回の分析 LC / MS 注入を用いて、最終純度を決定した。注入 1 条件: カラム: Waters X Bridge C18、2.1 mm x 50 mm、1

30

40

50

. 7 μ m 粒子; 移動相 A : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B : 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分にわたり、0 % B から 100 % B、次いで、0 . 75 分間、100 % B で保持; 流速 : 1 mL / 分; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 条件 : カラム : Waters X Bridge C18、2 . 1 mm x 50 mm、1 . 7 μ m 粒子; 移動相 A : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分にわたり、0 % B から 100 % B、次いで 0 . 75 分間、100 % B で保持; 流速 : 1 mL / 分; 検出 : MS および UV (220 nm)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆/D₂O)

7.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (q, J=6.2 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.68 (d, J=5.9 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 5H), 2.52 - 2.41 (m, 5H), 2.21 (d, J=9.7, 3.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 6H), 1.80 - 1.74 (m, 10H), 1.70 (s, 6H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).

分析条件 1: 保持時間 = 1.419 分; ESI-MS (+) m/z = 595.1 (M+H)⁺.

分析条件 2: 保持時間 = 1.292 分; ESI-MS (+) m/z = 595.1 (M+H)⁺.

【0126】

生物学的アッセイ

式 (I) の化合物が、PD - L1 に結合する能力は、PD - 1 / PD - L1 均一系時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイを用いて調査した。

【0127】

均一系時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイ

PD - 1 および PD - L1 の相互作用は、2 つのタンパク質の細胞外ドメインの可溶性、精製調製物を用いて評価することができる。PD - 1 および PD - L1 タンパク質細胞外ドメインは、検出タグを有する融合タンパク質として発現され、PD - 1 については、タグは免疫グロブリン (PD - 1 - Ig) の Fc 部位であり、PD - L1 については、6 ヒスチジンモチーフ (PD - L1 - His) であった。全ての結合試験は、0 . 1 % (含む) ウシ血清アルブミンおよび 0 . 05 % (v / v) Tween - 20 を補充した dPBS から成る HTRF アッセイ緩衝液中で行われた。h / PD - L1 - His 結合アッセイについて、阻害剤は 4 μ l のアッセイ緩衝液中で、PD - L1 - His (10 nM 最終) と共に、15 分間あらかじめインキュベートし、次いで、1 μ l のアッセイ緩衝液中の PD - 1 - Ig (20 nM 最終) を加え、さらに 15 分間インキュベートした。HTRF 検出は、ユーロピウムクリプテート標識抗 Ig (1 nM 最終) およびアロフィコシアニン (APC) 標識抗 His (20 nM 最終) を用いて行った。抗体を HTRF 検出緩衝液で希釈し、5 μ l を結合反応の上に分注した。反応混合物を 60 分間平衡化させ、生じたシグナル (665 nm / 620 nm 比) は、EnVision 蛍光光度計を用いて得た。ヒトタンパク質 PD - 1 - Ig / PD - L2 - His (それぞれ、20 & 2 nM) および CD80 - His / PD - L1 - Ig (それぞれ、100 & 10 nM) 間で、さらなる結合アッセイを確立した。

組み換えタンパク質 : 免疫グロブリン G (Ig) エピトープタグの C 末端ヒト Fc ドメインを有するヒト PD - 1 (25 - 167) [hPD - 1 (25 - 167) - 3S - IG]、および C 末端 His エピトープタグを有するヒト PD - L1 (18 - 239) [hPD - L1 (18 - 239) - TVMV - His] を、HEK293T 細胞中に発現させて、タンパク質 A 親和性クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで順次精製した。ヒト PD - L2 - His および CD80 - His は、市販の供給源から得た。

【0128】

10

20

30

40

50

【化42】

組み換えヒトPD-1-Igの配列

hPDI(25-167)-3S-IG

```

1      LDSPPDRPWNF PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYRMSPSN
51     QTDKLAAFFE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNSDGYLTCG
101    AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPPSPRPAG QFQGSPPGGG
151    GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201    VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251    LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301    SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSLKLTVD
351    KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK

```

10

(配列番号：1)

【化43】

組み換えヒトPD-L1-Hisの配列

hPDL1(18-239)-TVMV-His

```

1      AFTVTVPKDL YVVEYGSNMT IECKFPVEKQ LDLAALIVYW EMEDKNIQF
51     VHGEEDLKVQ HSSYRQRARL LKDQLSLGNA ALQITDVKLQ DAGVYRCMIS
101    YGGADYKRIT VKVNAPYNKI NQRILVVDPV TSEHELTCQA EGYPKAEVIW
151    TSSDHQVLSG KTTTTNSKRE EKLFNVTSTL RINTTTNEIF YCTFRRLDPE
201    ENHTABLVIP ELPLAHPNE RTGSSETVRF QGHHHHHH

```

20

(配列番号：2)

【0129】

PD-1/PD-L1均一系時間分解蛍光(HTRF)結合アッセイで測定した、本開示の代表的な実施例についてのIC₅₀値を、以下の表に示す。範囲は以下の通りである：A = 0.002 - 0.015 μM；B = 0.016 - 0.050 μM；C = 0.051 - 1.50 μM；D = 1.51 - 10 μM。

30

【表1】

| 実施例番号 | IC ₅₀ (μM) (範囲または値) |
|-------|--------------------------------|
| 1001 | A |
| 1002 | C |
| 1003 | C |
| 1004 | D |
| 1005 | > 10 μM |
| 1006 | 0.002 μM |
| 1007 | B |
| 1008 | > 10 μM |

40

【0130】

式(I)の化合物は、PD-1/PD-L1相互作用の阻害剤としての活性を有し、そのため、PD-1/PD-L1相互作用に関連する疾患または欠乏症の治療に用いられる。PD-1/PD-L1相互作用の阻害を介して、本開示の化合物は、HIV、A型、B型、C型、またはD型肝炎などの感染症、および癌の治療に用いられる。

【配列表】

0007150745000001.app

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

| | | F I | | | |
|---------|------------------|---------|--------|-------|-------|
| A 6 1 P | 31/14 (2006.01) | A 6 1 P | 31/14 | | |
| A 6 1 P | 31/16 (2006.01) | A 6 1 P | 31/16 | | |
| A 6 1 P | 31/18 (2006.01) | A 6 1 P | 31/18 | | |
| A 6 1 P | 31/20 (2006.01) | A 6 1 P | 31/20 | | |
| A 6 1 P | 31/22 (2006.01) | A 6 1 P | 31/22 | | |
| 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 P | 35/04 (2006.01) | A 6 1 P | 35/04 | | |
| A 6 1 P | 37/04 (2006.01) | A 6 1 P | 37/04 | | |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 | |
| C 0 7 D | 405/12 (2006.01) | C 0 7 D | 405/12 | | |
| C 0 7 D | 405/14 (2006.01) | C 0 7 D | 405/14 | | Z N A |

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 カブ - スン・イエウン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 デニス・アール・サン・ローラン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェフリー・リー・ロマイン

アメリカ合衆国 0 6 1 1 1 コネチカット州メリデン、グッドスピード・アベニュー 1 3 5 番

(72)発明者 ポール・マイケル・スコラ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 3 6 3 3 3 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 6 0 6 4 1 (W O , A 2)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 7 9 9 1 (W O , A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 3 7 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 7 2

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

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