

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5190062号
(P5190062)

(45) 発行日 平成25年4月24日 (2013. 4. 24)

(24) 登録日 平成25年2月1日 (2013. 2. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/062 (2006. 01)
 A 6 1 K 38/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 K 5/062
 A 6 1 K 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 3 (全 70 頁)

(21) 出願番号 特願2009-532544 (P2009-532544)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月10日 (2007. 10. 10)
 (65) 公表番号 特表2010-506847 (P2010-506847A)
 (43) 公表日 平成22年3月4日 (2010. 3. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/080875
 (87) 国際公開番号 W02008/045905
 (87) 国際公開日 平成20年4月17日 (2008. 4. 17)
 審査請求日 平成22年10月5日 (2010. 10. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/829, 234
 (32) 優先日 平成18年10月12日 (2006. 10. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

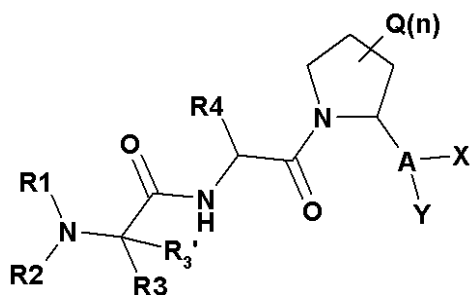
(54) 【発明の名称】 LAP阻害剤としてのピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I' :

【化 1】



式 I'

〔式中、

R₁ は、H またはメチルであり；R₂ は、H またはメチルであり；R₃ および R₃' の一方は H であり、他方はメチルであり；R₄ は、シクロヘキシルまたはイソプロピルであり；A は、非置換であるか、またはメチルもしくはハロで置換されていてもよい、ピリジル、
ピリミジニル、インドリル、ベンゾチアゾリルまたはキノリニルであり；

QおよびYは、独立して、H、F、C1、メチル、エチル、t-ブチルまたはイソプロピルであり；

nは、0、1、2、3、4、5、6または7であり；

Xは、非置換であるか、またはハロ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから成る群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されているキノリニル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ピリジニル、インドリル、2,3-ジヒドロインドリル、ベンゾイミダゾリル、ナフチル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾフラニル、ナフチリジン、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インダンゾリル(indanzolyl)、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、2-オキソベンゾ-オキサゾリルまたはフェニルである]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

R₁が、メチルであり；

R₂が、Hであり；

R₃およびR₃'の一方がHであり、他方がメチルであり；

R₄が、シクロヘキシルまたはイソプロピルであり；

Aが、ピリジルまたはピリミジニルであり；

nが、0であり；

Yが、H、メチルまたはFであり；

Zが、非置換であるか、またはハロ、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシから成る群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されているベンゾイミダゾリル、ナフチル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、2,3-ジヒドロインドリル、インドリル、インダゾリルまたはフェニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項3】

N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

2-メチルアミノ-N-(2-メチル-1-{2-[2-(3-メチル-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-プロピオンアミド；

30

N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[2-(5-フルオロ-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

N-{1-シクロヘキシル-2-[2-(5-インダゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

N-{2-[2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

N-{1-[2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

40

N-{2-[2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

N-{1-シクロヘキシル-2-[2-(5-ナフタレン-2-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド；

N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[5-(3,5-ジメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-

50

プロピオンアミド；および

N - { 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [2 - (5 - p - トリル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド

から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、一般的に、アポトーシス阻害タンパク質（IAP）に対するSmacタンパク質の結合を阻害する新規化合物に関する。より具体的には、本発明は、新規化合物、新規組成物、これらの使用の方法およびこれらの製造法を含み、ここで、このような化合物は、一般的に作用メカニズムがSmac/IAP相互作用の阻害に依存する治療における薬剤として薬理的に有用であり、そしてさらに特に癌を含む増殖性疾患の処置のための治療に有用である。

10

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

背景

プログラム細胞死は、細胞数を調節し、ストレスを受けたまたは損傷した細胞を正常組織から除去する重要な役割を果たす。実際に、多数の細胞型の本来のアポトーシスシグナル伝達メカニズムのネットワークは、ヒト癌の発症および進行に対する大きな障壁をもたらす。多数の一般的に使用される放射線および化学療法が、癌細胞を殺すためのアポトーシス経路の活性化に頼っているため、プログラム細胞死を回避することができる腫瘍細胞が、しばしば、処置抵抗性になる。

20

【 0 0 0 3 】

アポトーシスシグナル伝達ネットワークは、死受容体 - リガンド相互作用が介在する内因性または細胞ストレスおよびミトコンドリア透過性化が介在する外因性のいずれかに分類される。両方の経路は最後に個々のカスパーゼに集中する。活性化すると、カスパーゼは多くの細胞死関連基質を開裂し、細胞の破壊をもたらす。

【 0 0 0 4 】

腫瘍細胞はアポトーシスを回避するために多くの戦略を用意している。最近、報告された1つの分子メカニズムはIAP（アポトーシス阻害タンパク質）ファミリーメンバーの過剰発現を含んでいる。IAPはカスパーゼと直接相互作用して中和することによりアポトーシスを妨害する。プロトタイプIAP、XIAPおよびcIAPはBIR1、2 & 3ドメインとして称される3つの機能ドメインを有する。BIR3ドメインは、カスパーゼ9と直接相互作用し、その天然基質のプロカスパーゼ3に結合して開裂させる能力を阻害する。

30

【 0 0 0 5 】

アポトーシス促進性ミトコンドリアタンパク質であるSmac（DIABLOとしても知られている）が、BIR3の表面のペプチド結合ポケット（Smac結合部位）に結合し、したがってXIAPおよび/またはcIAPとカスパーゼ9の相互作用を防止することによりXIAPおよび/またはcIAPを中和することができることが報告された。Smac由来ペプチドの結合は、また、自己触媒ポリユビキチン化、次にプロテオソーム介在のCIAP1の崩壊を引き起こすことが報告されている。本発明は、Smac結合ポケットに結合し、したがって分裂細胞のアポトーシスを迅速に促進する治療分子に関する。このような治療分子は癌を含む増殖性疾患の処置のために有用である。

40

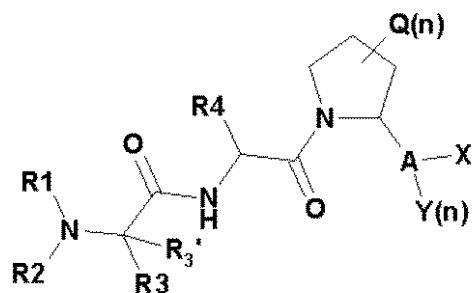
【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

発明の要旨

本発明は、式I：

【化 1】



式I

10

〔式中、

R_1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_1 は非置換であるか、または、置換されていてもよく；

R_2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、ここで R_2 は非置換であるか、または、置換されていてもよく；

R_1 および R_2 は、一体となって、環または *het* を形成してよく；

R_3 および $R_{3'}$ は、独立して、H、 CF_3 、 C_2F_5 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $CH_2 - Z$ であるか、または R_2 および R_3 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、*het* を形成し、ここでアルキル、アルケニル、アルキニルまたは *het* 環は非置換であるか、または、置換されていてもよく；
Z は、H、OH、F、Cl、 CH_3 、 CH_2Cl 、 CH_2F または CH_2OH であり；

R_4 は、 $C_0 - C_{10}$ アルキル、 $C_0 - C_{10}$ アルキル - $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_0 - C_{10}$ アルキル - $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_0 - C_{10}$ アルキル - *het* であり、ここで全ての炭素は、N、O、S(O)_r のヘテロ原子または基で置換されていてよく、そして全ての原子は非置換であるか、または、置換されていてもよく；

A は、6 員ヘテロアリール環または N、O および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ環原子を含む 1 個の 5 - 7 員ヘテロ環式環を含んでもよい 8 - 12 員縮合環系であり、ここで、環の全ての位置は、非置換であるか、または、1 個以上の Q で置換されており；

r は、0、1 または 2 であり；

【0007】

Q および Y は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリール $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、OH、O - $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $(CH_2)_0 - 6 - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル、O - $(CH_2)_0 - 6$ アリール、 $(CH_2)_1 - 6$ *het*、*het*、O - $(CH_2)_1 - 6$ *het*、-OR₁₁、C(O)R₁₁、-C(O)N(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₁)(R₁₂)、SR₁₁、S(O)R₁₁、S(O)₂R₁₁、S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂) または NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂) であり、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または、置換されていてもよく、独立した複数の Q は結合して 5 - 10 員環を形成してもよく；

X は、置換されているか、または非置換である、アリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは *het* であり、ここでアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルおよび *het* の置換基は、アルキル、ハロ、低級アルコキシ、NR₅R₆、CN、NO₂ または SR₅ であり；

R_5 および R_6 は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、アリール $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、OH、O - $C_1 - C_{10}$ - アルキル、 $(CH_2)_0 - 6 - C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール $C_1 - C_{10}$ ア

20

30

40

50

ルキル、 $O - (CH_2)_{0-6}$ アリール、 $(CH_2)_{1-6}$ het、het、 $O - (CH_2)_{1-6}$ het、 $-OR_{11}$ 、 $C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 SR_{11} 、 $S(O)R_{11}$ 、 $S(O)_2R_{11}$ 、 $S(O)_2 - N(R_{11})(R_{12})$ または $NR_{11} - S(O)_2 - (R_{12})$ であり；

それぞれの n は、独立して、0、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

het は、N、O および S から選択される 1 - 4 個のヘテロ環原子を含む 5 - 7 員単環式ヘテロ環式環、または、1、2 または 3 個の N、O および S から選択されるヘテロ環原子を含む 1 個の 5 - 7 員ヘテロ環式環を含む 8 - 12 員縮合環系であり、ここで、het は非置換であるか、または、置換されており；

R_{11} および R_{12} は、独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $(CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $(CH_2)_{0-6} - (CH)_{0-1}$ (アリール) $_{1-2}$ 、 $C(O) - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-C(O) - (CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-C(O) - O - (CH_2)_{0-6} -$ アリール、 $-C(O) - (CH_2)_{0-6} - O -$ フルオレニル、 $C(O) - NH - (CH_2)_{0-6} -$ アリール、 $C(O) - (CH_2)_{0-6} -$ アリール、 $C(O) - (CH_2)_{0-6} -$ het、 $-C(S) - C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $-C(S) - O - (CH_2)_{0-6} -$ アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} - O -$ フルオレニル、 $C(S) - NH - (CH_2)_{0-6} -$ アリール、 $-C(S) - (CH_2)_{0-6} -$ アリールまたは $C(S) - (CH_2)_{0-6} -$ het、 $C(O)R_{11}$ 、 $C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $S(O)nR_{11}$ 、 $S(O)_mNR_{11}R_{12}$ ($m = 1$ または 2)、 $C(S)R_{11}$ 、 $C(S)NR_{11}R_{12}$ 、 $C(S)OR_{11}$ 、ここでアルキル、シクロアルキルおよびアリールは非置換であるか、または置換されているか；または、 R_{11} および R_{12} は、窒素原子と一体となって、het を形成し；

R_{11} および R_{12} のアルキル置換基は、非置換であるか、または 1 個以上の $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロゲン、OH、 $O - C_1 - C_6$ アルキル、 $-S - C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 または $NR_{11}R_{12}$ から選択される置換基により置換されていてもよく；

【0008】

R_{11} および R_{12} の置換シクロアルキル置換基は、1 個以上の $C_2 - C_{10}$ アルケン； $C_1 - C_6$ アルキル；ハロゲン；OH； $O - C_1 - C_6$ アルキル； $S - C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 ；または $NR_{11}R_{12}$ から選択される置換基により置換されており、そして

R_{11} および R_{12} の置換 het または置換アリールは、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ニトロ、 $CNO - C(O) - C_1 - C_4$ アルキルおよび $C(O) - O - C_1 - C_4 -$ アルキルから選択される置換基により置換されており；

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、Q および A および X 基の置換基は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、アリール低級アルキル、アミノ、アミノ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アミノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、シアノ低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、低級アルカノイル、アリーロイル (aryloyl)、低級アリールアルカノイル、カルバモイル、N - モノ - もしくは N, N - ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバミン酸エステル、アミジノ、グアニジン、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルチオ、スルホアミノ、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、スルホネート、スルファニル低級アルキル、アリールスルホンアミド、ハロゲン置換アリールスルホネート、低級アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル；アリール - 低級アルキルスルフィニル、低級アルキルアリールスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール - 低級アルキルスルホニル、低級アリールアルキル低級アルキルアリールスルホニル、ハロゲン - 低級アルキルメルカプト、ハロゲン - 低級アルキルスルホニル、ホスホノ ($-P(=O)(OH)_2$)、ヒドロキシ - 低級アルコキシホスホリルもしくはジ - 低級アルコキシホスホリル、 $(R_9)NC(O) -$

10

20

30

40

50

$N R_{10} R_{13}$ 、低級アルキルカルバミン酸エステルもしくはカルバメートまたは $- N R_8 R_{14}$ であり、ここで、

R_8 および R_{14} は、同じであるか、または異なっていてよく、独立して、Hまたは低級アルキルであるか、または、 R_8 および R_{14} は、N原子と一体となって、窒素ヘテロ環原子を含む3から8員ヘテロ環式環を形成し、そして所望により、1または2個のさらなる窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ環原子を含んでよく、ここで、ヘテロ環式環は、非置換であるか、または低級アルキル、ハロ、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級アルキル、アミノ、ジ低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、低級カルバルコキシ、ホルミル、低級アルカノイル、オキソ、カルバモイル、N-低級もしくはN、N-ジ低級アルキルカルバモイル、メルカプトまたは低級アルキルチオで置換されていてよく、そして、

R_9 、 R_{10} および R_{13} は、独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ハロゲン置換アリール、ハロゲン置換アリール低級アルキルである]

で示される新規化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0009】

本発明は、また、治療有効量の上記定義の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩およびそれらの医薬担体を含む医薬組成物に関する。さらなる態様において、本発明は、増殖性疾患、とりわけsmacタンパク質のアポトーシスタンパク質阻害剤(IAP)への結合に依存している疾患、例えば、癌を発症している哺乳動物、とりわけヒトを処置するための方法であって、処置を必要とする該哺乳動物に抗増殖的に有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。本発明は、また、該疾患の処置に使用するための式Iの化合物の製造法に関する。

【0010】

発明の詳細な説明

本明細書で使用される“アリール”なる用語は、6から14個の環炭素原子を有し、そして環ヘテロ原子を有さない芳香族性ラジカルとして定義される。アリール基は単環式または縮合二環式もしくは三環式であってよい。非置換であるか、または1個以上の、好ましくは1または2個の置換基により置換されていてよく、ここで置換基は本明細書に記載されているとおりである。本明細書に定義のアリール部分は、単環式または二環式にかかわらず、完全に芳香族であってよい。しかしながら、本明細書に定義の1個以上の環を含むとき、アリールなる用語は少なくとも1個の環が完全に芳香族である部分を含むが、他の環が部分的に不飽和または飽和または完全に芳香族であってよい。好ましい“アリール”はフェニルまたはナフチルである。より好ましいアリールはフェニルである。

【0011】

本明細書で使用される“Het”は、少なくとも1個のS、OまたはN環ヘテロ原子を含むヘテロアリールおよびヘテロ環式化合物に関する。さらに具体的に、“het”は、1-4個のN、OおよびSから選択されるヘテロ原子を含む5-7員ヘテロ環式環、または、1、2または3個のN、OおよびSから選択されるヘテロ原子を含む少なくとも1個の5-7員ヘテロ環式環を含む8-12員縮合環系である。本明細書で使用されるhetの例は、非置換または置換ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフリル、ピペリジル、ピペラジル、プリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、1,3-ジアゼパニル(diazapanyl)、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサチアパニル、フリル、チエニル、ピリル(pyrryl)、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリジル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ピリドピラジニル、ピロロピリジル、フロピリジル、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフリル、ベンゾインドリル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ベンゾオキサゾリル、ピロロキノリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル

、ベンゾトリアゾリル、オキソベンゾ - オキサゾリル、ベンゾ [1 , 3] ジオキサリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、インダニルなどを含む。ヘテロアリアルは *h e t* の定義の範囲内である。ヘテロアリアルは、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、チアゾリルおよびベンゾチアゾリルである。より好ましい *h e t* はピリジル、ピリミジニルおよびチアゾリルである。 *h e t* は非置換であるか、または本明細書に記載のとおり置換されているか、または、置換されているとき、炭素原子でハロゲン、とりわけフッ素または塩素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルキル、例えば、メチルおよびエチル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、とりわけメトキシおよびエトキシ、ニトロ、 $-O-C(O)-C_1 - C_4$ アルキルもしくは $-C(O)-O-C_1 - C_4$ アルキル、 SCN またはニトロにより、または、窒素原子で $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけメチルまたはエチル、 $-O-C(O)-C_1 - C_4$ アルキルまたは $-C(O)-O-C_1 - C_4$ アルキル、例えば、カルボメトキシまたはカルボエトキシにより置換されていることが好ましい。

10

【 0 0 1 2 】

2 個の置換基が共通に結合した窒素と一体となって *h e t* であるとき、ヘテロ環式環は、窒素含有環、例えば、アジリジン、アゼチジン、アゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン (morpholine)、ピロール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、イソキサゾールなどであり、ここで、このような *h e t* は非置換であるか、または上記定義のとおり置換されているか、またはと理解する。

【 0 0 1 3 】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、とりわけフッ素および塩素である。

20

特記されない限り、上記または組み合わせた “アルキル” は、直鎖または分岐鎖アルキル、例えば、メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、*n* - ペンチルおよび分岐ペンチル、*n* - ヘキシルおよび分岐ヘキシルなどを含む。

【 0 0 1 4 】

“シクロアルキル” 基は、3 から 10 個の環炭素原子を有する C_3 から C_{10} シクロアルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル、シクロノニルなどであってよい。シクロアルキル基は単環式または縮合二環式であってよい。単環式であることが好ましい。さらに、好ましいシクロアルキル基はシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。より好ましくは、シクロアルキルはシクロヘキシルである。シクロアルキル基は完全に飽和または部分的に不飽和であってよいが、完全に飽和が好ましい。本明細書に定義のとおり、アリアル基を除外する。シクロアルキル基は非置換であるか、または下記定義の置換基のいずれか、好ましくはハロ、ヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ アルキル、例えば、メチルで置換されているか、またはと理解する。

30

【 0 0 1 5 】

細胞膜を介する分子の輸送を容易にする置換基は、薬物化学分野の当業者に既知である (例えば、Gangewar S., Pauletti G. M., Wang B., Siahaan T. J., Stella V. J., Borhardt R. T., Drug Discovery Today, vol. 2, p148-155 (1997) および Bundgaard H. and Moss J., Pharmaceutical Research, vol. 7, p 885 (1990) 参照)。一般的に、このような置換基は脂肪親和性置換基である。このような脂肪親和性置換基は、メチレン - 中断ポリエー、フェニル、1 または 2 個の $C_1 - C_8$ アルキル基により置換されているフェニル、 $C_5 - C_9$ シクロアルキル、1 または 2 個の $C_1 - C_8$ アルキル基により置換されている $C_5 - C_9$ シクロアルキル、 $-X_1$ - フェニル、フェニル環で 1 または 2 個の $C_1 - C_8$ アルキル基により置換されている $-X_1$ - フェニル、 $X_1 - C_5 - C_9$ シクロアルキルまたは 1 または 2 個の $C_1 - C_8$ アルキル基により置換されている $X_1 - C_5 - C_9$ シクロアルキルを含む、飽和、モノ不飽和、ポリ不飽和である $C_6 - C_{30}$ アルキルを含み；ここで、 X_1 は飽和、モノ不飽和またはポリ不飽和であり直鎖または分岐鎖である $C_1 - C_{24}$ アルキルである。

40

【 0 0 1 6 】

50

非置換とは水素のみが置換基であることを意図する。

本明細書に記載されているときを除いて、全ての上記定義のアリール、h e t、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルは、非置換であるか、または、独立して、4個までの、好ましくは1、2または3個の：ハロ（例えば、C lまたはB r）；ヒドロキシ；低級アルキル（例えば、C₁ - C₃アルキル）；本明細書で定義のいずれかの置換基で置換されていてもよい低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルカノイル；低級アルコキシ（例えば、メトキシ）；アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）；置換アリール（例えば、フルオロフェニルまたはメトキシフェニル）；アリール低級アルキル、例えば、ベンジル、アミノ、モノもしくはジ - 低級アルキル（例えば、ジメチルアミノ）；低級アルカノイルアミノアセチルアミノ；アミノ低級アルコキシ（例えば、エトキシアミン）；ニトロ；シアノ；シアノ低級アルキル；カルボキシ；低級カルバルコキシ（例えば、メトキシカルボニル；n - プロポキシカルボニルまたはイソ - プロポキシカルボニル）、低級アリーロイル、例えば、ベンゾイル；カルバモイル；N - モノ - もしくはN、N - ジ - 低級アルキルカルバモイル；低級アルキルカルバミン酸エステル；アミジノ；グアニジン；ウレイド；メルカプト；スルホ；低級アルキルチオ；スルホアミノ；スルホンアミド；ベンゾスルホンアミド；スルホネート；スルファニル低級アルキル（例えば、メチルスルファニル）；スルホアミノ；アリールスルホンアミド；ハロゲン置換または非置換アリールスルホネート（例えば、クロロ - フェニルスルホネート）；低級アルキルスルフィニル；アリールスルフィニル；アリール - 低級アルキルスルフィニル；低級アルキルアリールスルフィニル；低級アルカンスルホニル；アリールスルホニル；アリール - 低級アルキルスルホニル；低級アリールアルキル；低級アルキルアリールスルホニル；ハロゲン - 低級アルキルメルカプト；ハロゲン - 低級アルキルスルホニル；例えば、トリフルオロメタンスルホニル；ホスホ（ - P（= O）（O H）₂）；ヒドロキシ - 低級アルコキシホスホリルまたはジ - 低級アルコキシホスホリル；ウレアおよび式（R₉）N C（O）N（R₁₀）（R₁₃）（ここで、R₉、R₁₀およびR₁₃は本明細書に定義のとおりである）の置換ウレア（例えば、ウレアまたは3 - トリフルオロ - メチル - フェニルウレア）；アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメート（例えば、エチル - N - フェニル - カルバメート）または - N R₈ R₁₄ {ここで、R₈およびR₁₄は、同じであるか、または異なっていてよく、独立して、H；低級アルキル（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）であるか；またはR₈およびR₁₄は、N原子と一体となって、窒素ヘテロ環原子および所望により1または2個のさらなる窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ環原子を含む3 - から8 - 員ヘテロ環式環（例えば、ピペラジニル、ピラジニル、低級アルキル - ピペラジニル、ピリジル、インドリル、チオフェニル、チアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジノまたはイミダゾリニル）（ここで、該ヘテロ環式環は本明細書で上記定義のいずれかの置換基で置換されていてもよい）を形成する}からなる群から選択される置換基により置換されていてもよい。

【0017】

好ましくは、上記アルキル、シクロアルキルおよびアリール基は、独立して、非置換であるか、または、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、カルボキシ、低級カルバルコキシ、とりわけハロゲン、- O H、- S H、- O C H₃、- S C H₃、- C N、- S C Nまたはニトロにより置換されている。

【0018】

本明細書に定義の、“低級アルキル”なる用語は、単独または組合せで使用されているとき、1 - 6個の炭素原子を含むアルキルを意味する。アルキル基は分岐鎖または直鎖であってよく、上記定義のとおりである。

【0019】

“低級アルケニル”なる用語は、2 - 6個の炭素原子を含むアルケニル基を意味する。アルケニル基は少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を含むヒドロカルビル基である。本明細書に定義のとおり、非置換であるか、または本明細書に記載の置換基で置換されていてもよい。炭素 - 炭素二重結合はアルケニル基のいずれか2個の炭素原子間であってよい

10

20

30

40

50

。1または2個の炭素 - 炭素二重結合を含み、さらに好ましくは1個の炭素 - 炭素二重結合を含むことが好ましい。アルケニル基は直鎖または分岐鎖であってよい。例えば、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1, 3 - ブタジエニルなどを含む。好ましいアルケニル基はエテニルである。

【0020】

本明細書で使用される“低級アルキニル”は、2 - 6個の炭素原子を含むアルキニル基を意味する。アルキニル基は少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を含むヒドロカルビル基である。炭素 - 炭素三重結合はアルキニル基のいずれか2個の炭素原子間であってよい。アルキニル基は1または2個の炭素 - 炭素三重結合、さらに好ましくは1個の炭素 - 炭素三重結合を含むことが好ましい。アルキニル基は直鎖または分岐鎖であってよい。例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニルなどを含む。好ましいアルキニル基はエチニルである。

10

【0021】

本明細書で使用される“アリールアルキル”なる用語は、主鎖に架橋アルキレン基により結合しているアリール基を意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどを含む。好ましいアリールアルキルはベンジルである。同様に、シアノアルキル基は主鎖に架橋アルキレン基により結合しているシアノ基を意味する。

【0022】

他方、“アルキルアリール”なる用語は、主鎖にフェニレン基を介して架橋したアルキル基を意味する。例えば、メチルフェニル、エチルフェニルなどを含む。

20

【0023】

本明細書で使用される“低級アルカノイル”なる用語は、1個の炭素原子がC = O基により置換されている低級アルキル鎖を意味する。C = O基は、置換基の一方の末端に、または部分の中に存在してもよい。例えば、ホルミル、アセチル、2 - プロパノイル、1 - プロパノイルなどを含む。

【0024】

“アルコキシ”なる用語は、主鎖に酸素原子により結合している本明細書に定義のアルキル基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシなどを含む。

“低級チオアルキル”なる用語は、主鎖に硫黄原子により結合している本明細書に定義のアルキル基を意味する。例えば、チオメチル（またはメルカプトメチル）、チオエチル（メルカプトエチル）などを含む。

30

【0025】

“低級カルバルコキシ”なる用語またはその同義語は、主鎖への結合がアリール基（C（O））を介するアルコキシカルボニル基を意味する。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどを含む。

【0026】

ケトン、アルデヒドまたは酸または酸誘導体であるとき、専門用語C（O）は - C = O基を意味すると理解する。同様に、S（O）は - S = O基を意味する。

本明細書で使用されるS（O）_rなる用語は、硫黄原子に結合している酸素原子の数を意味する。r = 2のとき、S（O）_r = SO₂であり；rが1であるとき、S（O）_rはSOであり；そして、r = 0であるとき、S（O）_rはSである。

40

【0027】

例えばC_{0 - 10}としてアルキルの定義の一部として、本明細書で使用される“C₀”なる用語は、0個の炭素原子を意味する。したがって、“C₀ - C₁₀アリールアルキル”は、アリール基が主鎖（C₀）に直接結合しているか、または、主鎖をアリール基に繋げているC₁ - C₁₀アルキレン基を意味する。

長基、例えば、（CH₂）_{0 - 6}C₃ - C₇シクロアルキルの定義の一部としての“（CH₂）_{0 - 6}”なる用語は、0個の炭素原子を含む基（CH₂）₀、または、1 - 6個の炭素原子を含む基（CH₂）_{1 - 6}を意味する。

50

【 0 0 2 8 】

R_{11} および R_{12} の定義の “ $(CH_2)_0 - 6 - (CH)_{0-1}$ (アリール) $_{1-2}$ ” なる用語は、以下 $(CH_2)_1 - 6 -$ アリール、アリール、 $-CH$ (アリール) $_2$ または $(CH_2)_1 - 6 (CH)$ (アリール) $_2$ の 1 つを意味することを意図する。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される、変数 “ n ” はピロリジニル (テトラヒドロピロリル) 環の置換基の数を意味する。 “ n ” なる用語は 0 - 7 を意味し、ピロリジニル (テトラヒドロピロリル) 環の Q 置換基の数を決定する。Q はピロリジニル環の 2、3、4 または 5 位、すなわち、ピロリジニル環の炭素原子にのみ存在できる。1 個の置換が可能である 2 番炭素原子を除いて、それぞれ他の炭素原子は飽和であるとき、それらそれぞれは 2 個の置換基を有する。 n が 7 であるとき、それぞれの炭素原子は本明細書に定義の Q で結合している。それぞれの Q は同じであるか、または異なっているもよい。しかしながら、 n が 6 であるとき、可能である 7 個の置換基の 1 個が H であり、他の 6 個が Q であり、これは同じであるか、または異なっているもよい。さらに、 n が 5 であるとき、可能である 2 個の置換基は H であり、そして他の 5 個は、独立して、本明細書に定義の Q である。 n が 4 であるとき、可能である 7 個のうち 3 個の置換基は H であり、そして残りが、独立して、本明細書に定義の Q である。 n が 3 であるとき、可能である 7 個のうち 4 個の置換基は H であり、そして他の 3 個が本明細書に定義の Q である。 n が 2 であるとき、可能である 7 個のうち 2 個の置換基は Q であり、そして残りが H である。 n が 1 であるとき、可能である 7 個のうち 1 個のもが Q であり、そして残りが H である。最後に、 n が 0 であるとき、7 個すべての置換基が H である。

【 0 0 3 0 】

それぞれの Q 置換基は同じであるか、または異なっているもよいと理解すべきである。

すべての不斉炭素原子は (R) -、(S) - または (R, S) - 配置、好ましくは (R) - または (S) - 配置で存在してもよい。飽和結合を有する原子を有する環原子の置換基または炭素 - 炭素二重結合の置換基は、可能なとき、シス (= Z) またはトランス (= E -) 形態で存在してもよい。化合物はしたがって異性体の混合物または好ましくは純粋な異性体、好ましくはエナンチオマー的に純粋なジアステレオマーまたは純粋なエナンチオマーとして存在してもよい。

【 0 0 3 1 】

好ましい態様

好ましい R_1 基は、H および $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけメチルである。 R_1 は、非置換であるか、または、置換されていてもよく、より好ましくは非置換である。 R_1 のさらに好ましい意味は H、メチルおよびエチル、とりわけメチルまたはエチルおよびさらにとりわけメチルである。

R_2 は、好ましくは H または $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけメチルである。 R_2 は、非置換であるか、または、置換されていてもよい。さらに好ましくは非置換である。 R_2 が水素であることが好ましい。

R_3 および R_3' は、独立して、好ましくは H または $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけ水素、メチルまたはエチル、さらにとりわけメチルまたはエチル、さらにとりわけメチルであり、これらは非置換であるか、または、置換されていてもよい。 R_3 は、非置換であるか、または、上記定義のとおり置換されていてもよい。非置換メチルまたは H であることが好ましい。さらに好ましい態様において、 R_3 および R_3' の一方が H であり、もう一方がメチルである。

【 0 0 3 2 】

R_4 は、好ましくは $C_5 - C_7$ シクロアルキル、とりわけシクロヘキシル、または $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけイソプロピルである。 R_4 は、置換されているか、または非置換であってよい。

Q は、好ましくは H である。

A は、6 員ヘテロアリールまたは N、O および S から選択される 1、2 または 3 個のヘ

テロ環原子を含む 1 個の 5 - 7 員ヘテロ環式環を含んでもよい 8 - 12 員縮合環系である。A は、非置換であるか、または任意の位置で 1 個以上の Q で置換されていてもよい。好ましくは A がピリジル、ピリミジニル、インドリル、ベンゾチアゾリルまたはキノリニルである。A は、非置換であるか、または置換されていてもよい。好ましくは、A は、非置換であるか、または低級アルキル、例えば、メチルまたはハロで置換されている。

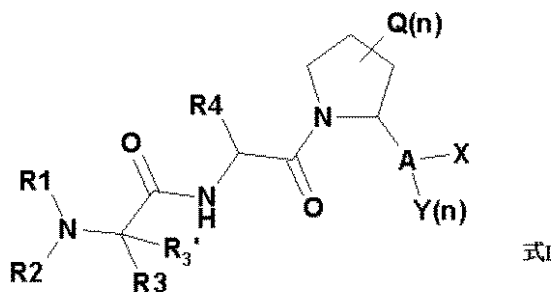
X は、アリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは h e t である。好ましくは、X は、キノリニル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ピリジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ナフチル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾフラニル、ナフチリジン、ピロロ[2,3b]ピリジニル、インダンゾリル(indanzolyl)、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、2 - オキソベンゾ - オキサゾリルまたはフェニルである。X は、非置換であるか、または任意の位置で 1 個以上の Y で置換されていてもよい。好ましくは Y がハロ、とりわけ F または Cl、低級アルキル、とりわけメチル、エチル、t - ブチルまたはイソプロピルであり、該低級アルキルは、例えば、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、例えば、メトキシ、低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノで置換されていてもよい。

10

【0033】

式 I の化合物のさらなる態様は、

【化 2】



20

〔式中、

R_1 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで R_1 は非置換であるか、または、置換されていてもよく；

30

R_2 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、ここで R_2 は非置換であるか、または、置換されていてもよく；

R_3 および R_3' は、独立して、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R_4 は、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、とりわけシクロヘキシルまたは $C_1 - C_4$ アルキル、とりわけイソプロピルであり；

A は、6 員ヘテロアリール環または N、O および S から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ環原子を含む 1 個の 5 - 7 員ヘテロ環式環を含んでもよい 8 - 12 員縮合環系であり、ここで、環の全ての位置は、非置換であるか、または、1 個以上の Q で置換されており；

40

Q および Y は、独立して、H、F、Cl、Br、I、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシであり；

X は、置換されているか、または非置換であってよい、アリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは h e t である〕

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0034】

好ましい態様は、

R_1 が、H またはメチルであり；

R_2 が、H またはメチルであり；

R_3 および R_3' の一方が H であり、もう一方がメチルであり；

50

R_4 が、シクロヘキシルまたはイソプロピルであり；

A が、非置換であるか、またはメチルのような低級アルキルまたはハロで置換されていてもよい、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、ベンゾチアゾリルまたはキノリニルであり；

Q および Y が、独立して、H、F もしくは C1、低級アルキル、とりわけメチル、エチル、*t*-ブチルまたはイソプロピルであり、該低級アルキルが、トリフルオロメチル、メトキシのような低級アルコキシ、ジメチルアミノのような低級アルキルアミノのようなもので置換されていてもよく；そして、

X が、置換されているか、または非置換であってよい、キノリニル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ピリジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ナフチル、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル、ベンゾフラニル、ナフチリジン、ピロロ[2, 3*b*]ピリジニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、2-オキソベンゾ-オキサゾリルまたはフェニルである、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

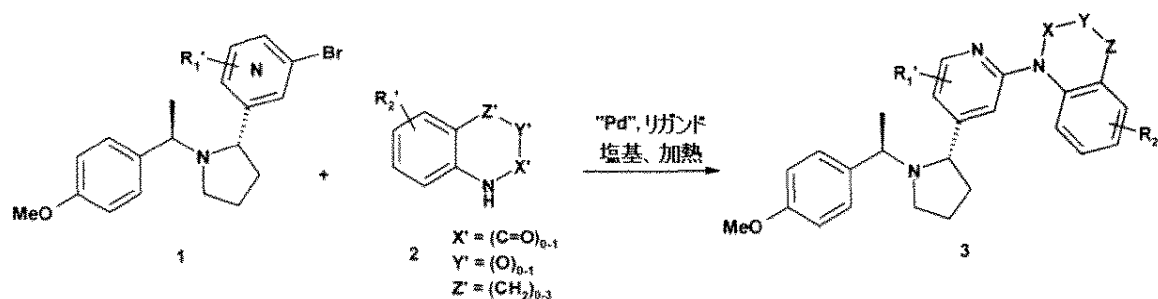
【0035】

一般製造法

本発明の活性化合物は下記反応スキームに記載のとおりに製造できる。他に記載のない限り、反応スキームにおける R_1 、 R_2 および後の説明は上記定義のとおりである。

スキーム A

【化3】

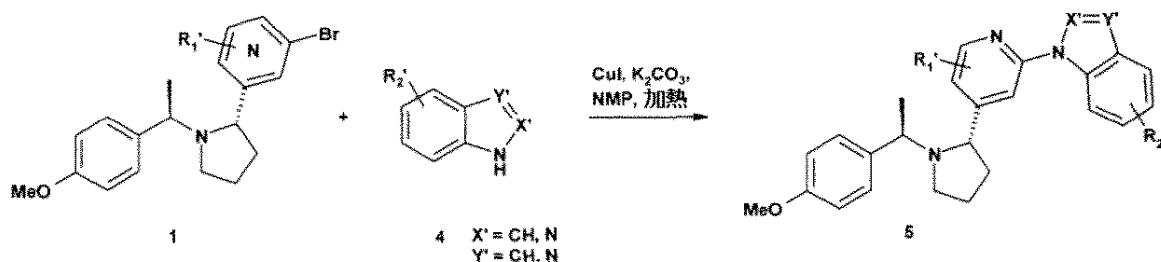


スキーム A は、 R_1' はフッ素またはメチルのいずれかであり、窒素は環の任意の位置であってよい式 1 の化合物（国際特許出願 WO 2005097791 A1）を過剰の式 2 の化合物と反応させることによる、式 3 の化合物を製造するための方法を説明する。該反応は、70 から 100 温度範囲、好ましくは約 80 でトルエン中でパラジウム触媒、例えば、 $Pd_2(dba)_3$ 、リガンド、例えば、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-ビフェニルおよび塩基、例えば、カリウム *tert*-ブトキシドの存在下で実施する。該反応は、一般的に 3 時間から 15 時間、好ましくは 3 から 5 時間で実施する。

【0036】

スキーム B

【化4】



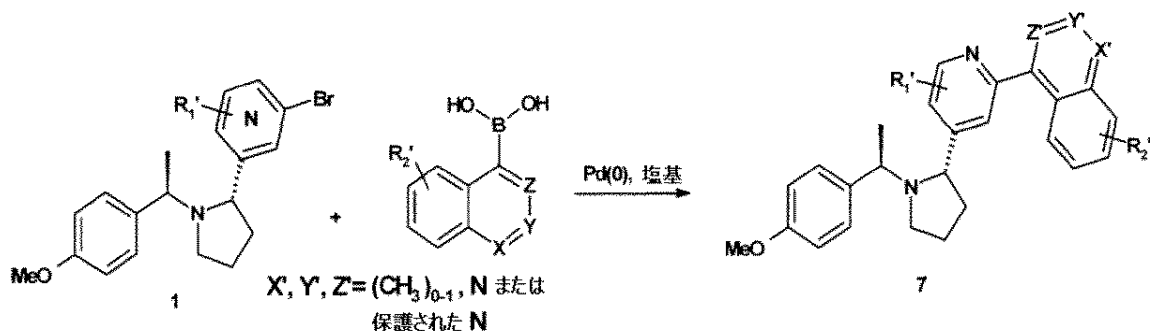
スキーム B は、 R_1' はフッ素またはメチルのいずれかであり、窒素は環の任意の位置であってよい式 1 の化合物（国際特許出願 WO 2005097791 A1）を式 4 の化合物と反応させることによる、式 5 の化合物を製造するための方法を説明する。該反応は、一般的に塩基、例えば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの存在下で実施する。CuI は

反応で触媒として使用される。使用される溶媒はNMPであり得る。該反応の温度範囲は、電子レンジで25分から60分の間で、好ましくは約30分、180 から220 で変化し得る。

【0037】

スキームC

【化5】



10

スキームCは、 R_1' はフッ素またはメチルのいずれかであり、窒素は環の任意の位置であってよい式1の化合物（国際特許出願WO2005097791A1）を式6の化合物と反応させることによる、式7の化合物を製造するための鈴木カップリングの方法を説明する。該反応は、一般的にPd(0)、例えば、Pd(Ph)₄ および塩基、例えば、炭酸ナトリウムの存在下で、トルエン、エタノールおよび水の溶媒混合物中で実施する。該反応の温度は、一般的に80 である。あるいは、式1の化合物は、ボロン酸/エステルに変換し、式6と類似のヘテロ環式プロマイドとカップリングしてもよい。

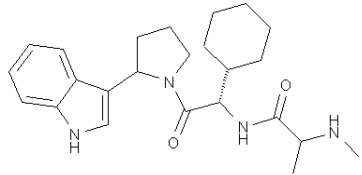
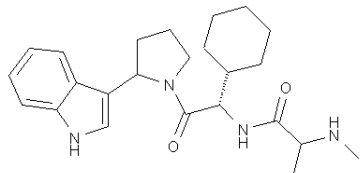
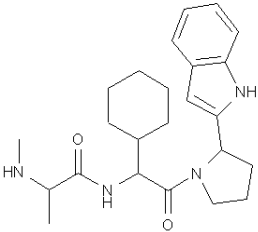
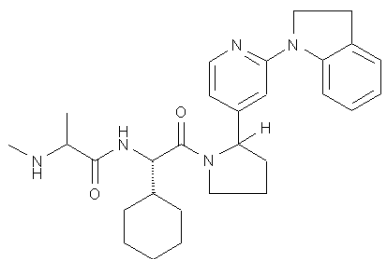
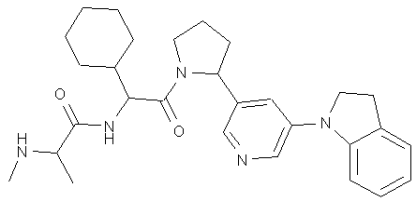
20

【実施例】

【0038】

表I

【表 1】

	実施例	名前	MS ESI (M+H) ⁺
	1	N- { 1-シクロヘキシル-2- [2- (1H-インドル-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	411.56
	2	N- { 1-シクロヘキシル-2- [2- (1H-インドル-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	411.56
	3	N- { 1-シクロヘキシル-2- [2- (1H-インドル-2-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	411.56
	4	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [2- (2, 3-ジヒドロ-インドル-1-イル) -ピロリジン-4-イル] -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.67
	5	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [5- (2, 3-ジヒドロ-インドル-1-イル) -ピロリジン-3-イル] -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.67

10

20

30

40

【表 2】

	6	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (2, 3-ジヒドロ-インドル-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.67
	7	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	504.69
	8	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (2, 3-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	491.65
	9	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (5-インドル-1-イル-ピリジン-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	488.65

10

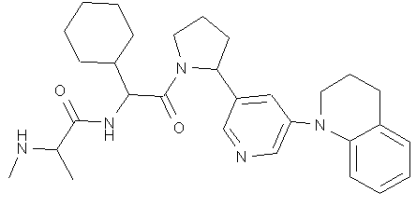
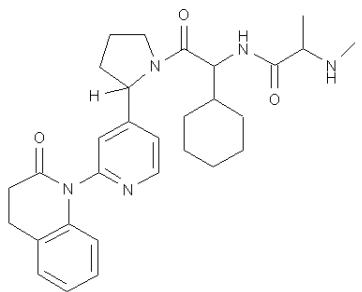
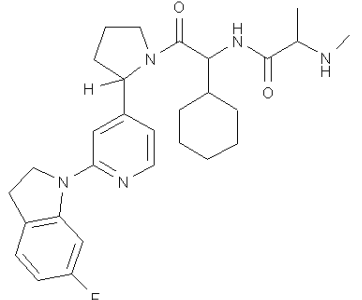
20

30

40

【 0 0 3 9 】

【表 3】

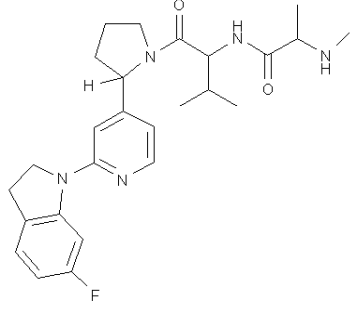
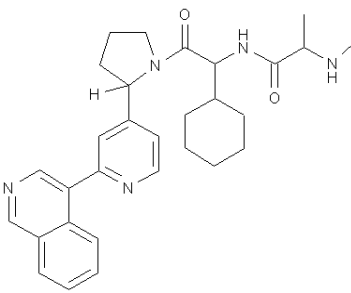
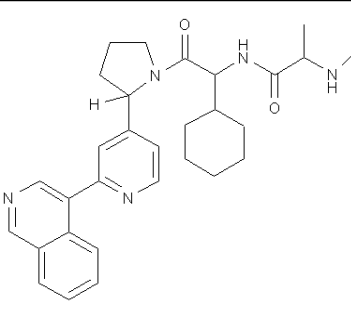
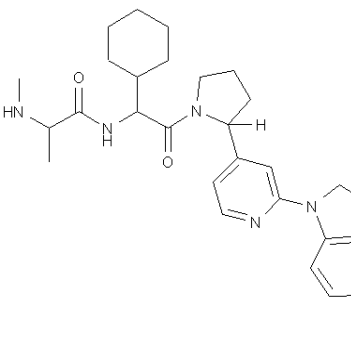
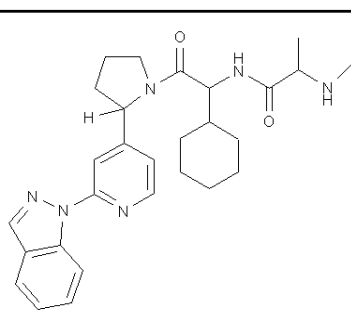
	10	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[5-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	504.69
	11	N-(1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-{2-[2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	518.68
	12	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[2-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロインドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.66

10

20

30

【表 4】

	13	N- (1- {2- [2- (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロインドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	468.59
	14	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-イソキノリン-4-イル-ピリジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	500.66
	15	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-イソキノリン-4-イル-ピリジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	500.66
	16	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロインドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.66
	17	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-インダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.64

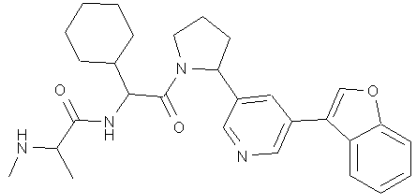
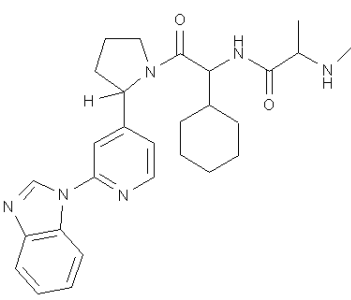
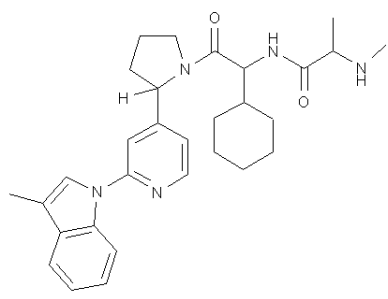
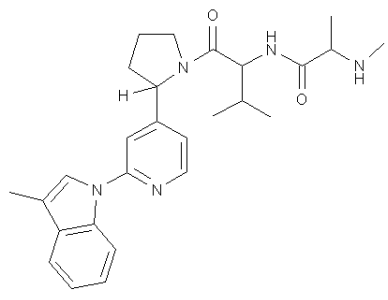
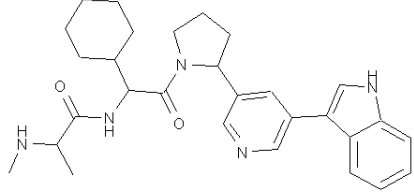
10

20

30

40

【表 5】

	18	N- { 2 - [2 - (5 - ベンゾフラン - 3 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	489.64
	19	N- { 2 - [2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	489.64
	20	N- (1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [2 - (3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	502.68
	21	2 - メチルアミノ - N - (2 - メチル - 1 - { 2 - [2 - (3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - プロピル) - プロピオンアミド	462.61
	22	N- (1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [5 - (1 H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	488.65

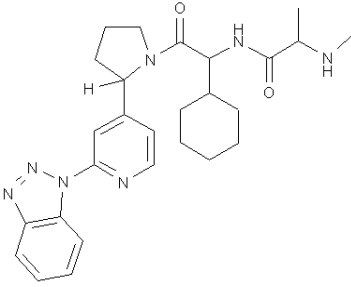
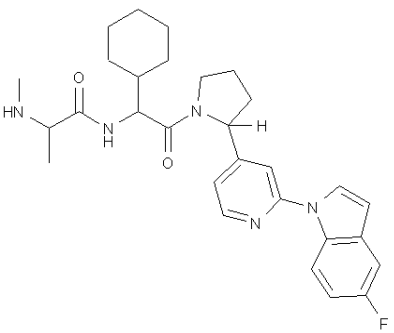
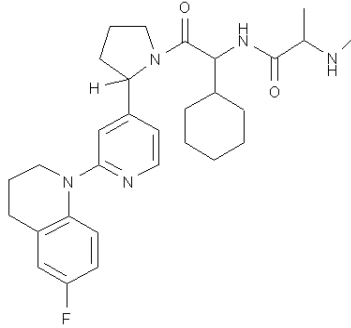
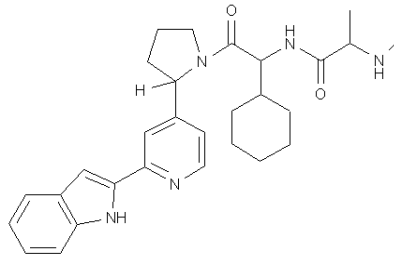
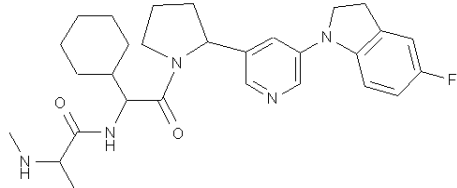
10

20

30

40

【表 6】

	23	N- { 2- [2- (2-ベンゾトリアゾール-1-イル-ピリジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.63
	24	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [2- (5-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.64
	25	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [2- (6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	522.68
	26	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [2- (1H-インドル-2-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	488.65
	27	N- (1-シクロヘキシル-2- { 2- [5- (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-インドル-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.66

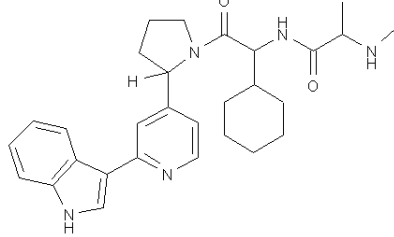
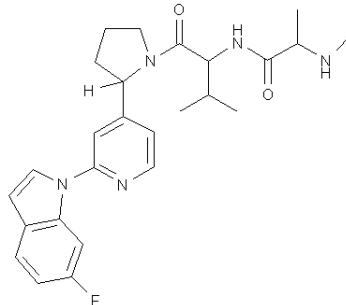
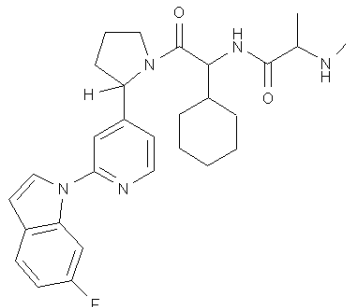
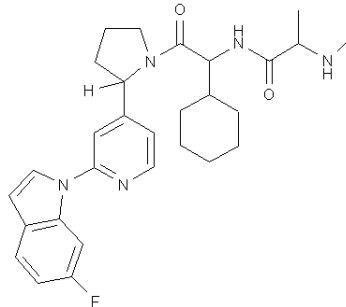
10

20

30

40

【表 7】

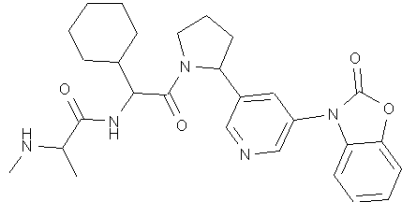
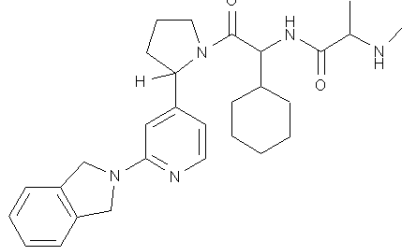
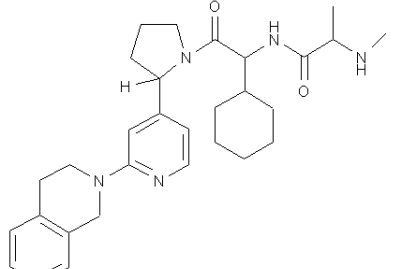
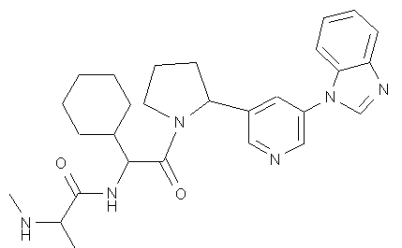
	28	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (1H-インドル-3-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	488.65
	29	N- (1- {2- [2- (6-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	466.58
	30	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (6-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.64
	31	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (6-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.64

10

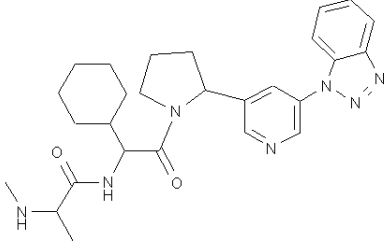
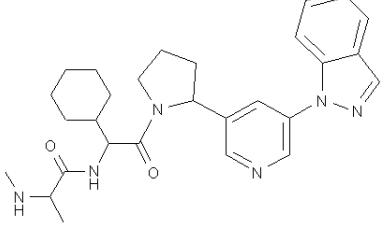
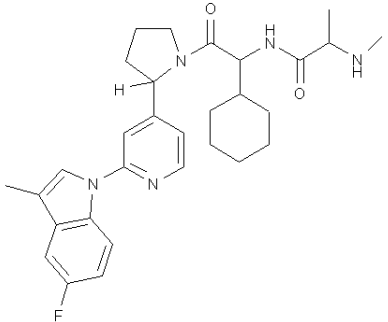
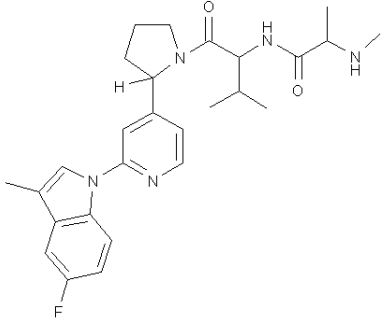
20

30

【表 8】

	32	N- (1-シクロヘキシル-2-オキソ-2- {2- [5- (2-オキソ-ベンゾオキサゾール-3-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.62
	33	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (1, 3-ジヒドロ-イソインドル-2-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.67
	34	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2- (3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) -ピリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	504.69
	35	N- {2- [2- (5-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.64

【表 9】

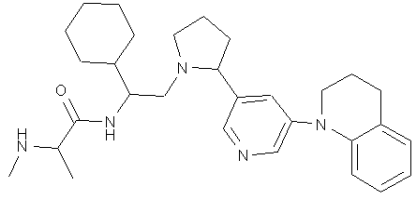
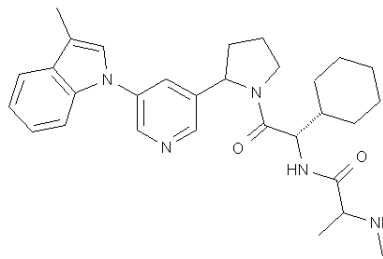
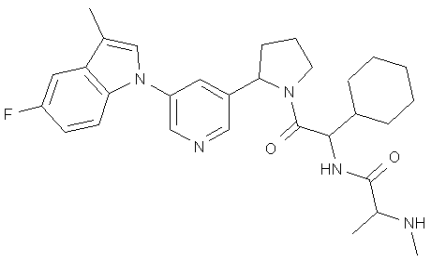
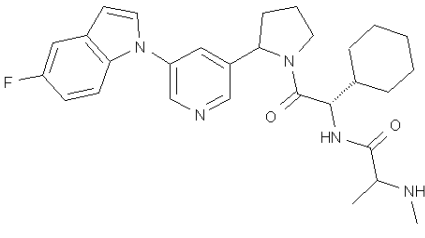
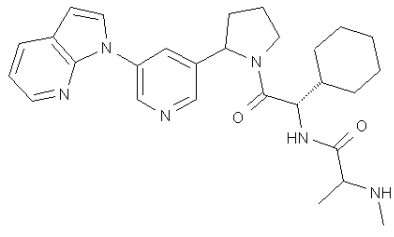
	36	N- { 2 - [2 - (5 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	490.63
	37	N- { 1 - シクロヘキシル - 2 - [2 - (5 - インダゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	489.64
	38	N- (1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	520.67
	39	N- (1 - { 2 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	480.6

10

20

30

【表 10】

	40	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	490.71
	41	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (3-メチル-インドル-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	502.68
	42	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (5-フルオロ-3-メチル-インドル-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	520.67
	43	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (5-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.64
	44	N- {1-シクロヘキシル-2-オキソ-2- [2- (5-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル-ピリジン-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.64

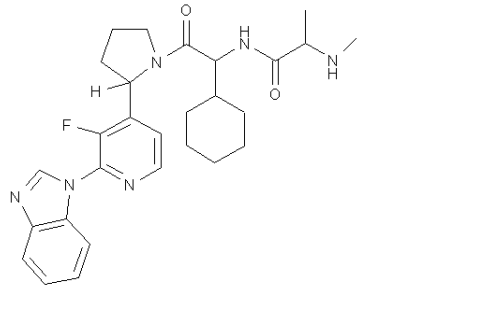
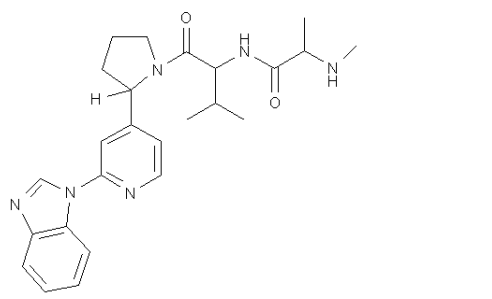
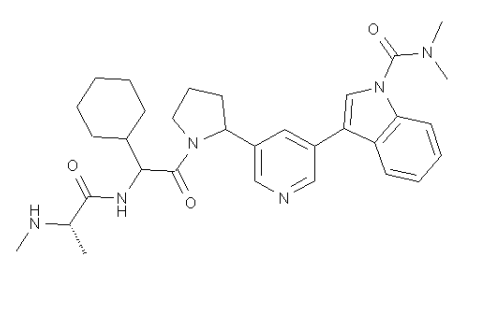
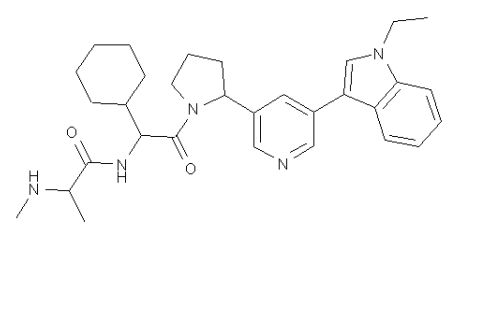
10

20

30

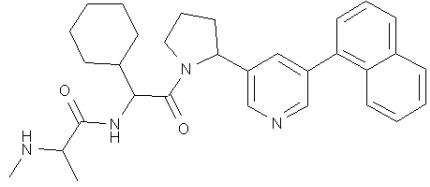
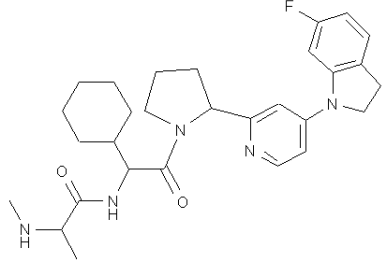
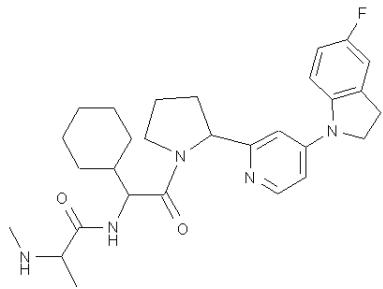
40

【表 1 1】

	45	N- { 2 - [2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - 3 - フル オロ - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	507.63
	46	N- { 1 - [2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	449.57
	47	3 - (5 - { 1 - [2 - シクロヘキシル - 2 - (2 - メチルアミノ - プロピオンイルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸ジメチルアミド	559.73
	48	N- (1 - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [5 - (1 - エチル - 1 H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド	516.7

30

【表 1 2】

	49	N- { 1-シクロヘキシル-2-[2-(5-ナフタレン-1-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	499.67
	50	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-インドル-1-イル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.66
	51	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-インドル-1-イル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.66

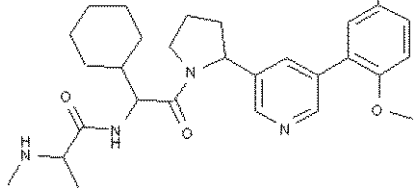
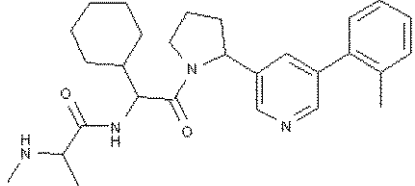
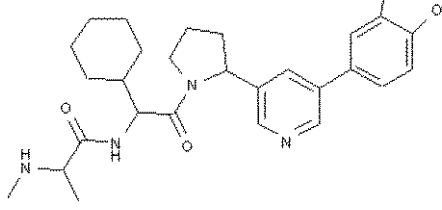
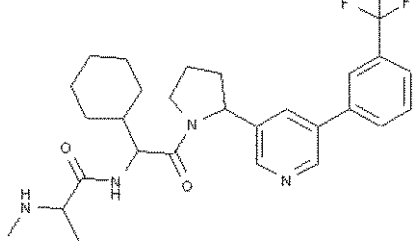
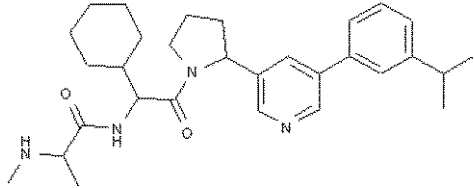
10

20

30

【 0 0 4 4 】

【表 13】

	52	N-(2-{2-[5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-メチルアミノプロピオンアミド	514.09
	53	N-{1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(5-オトリル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノプロピオンアミド	463.64
	54	N-{2-[2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル}-2-メチルアミノプロピオンアミド	493.62
	55	N-(1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-{2-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチル)-2-メチルアミノプロピオンアミド	517.61
	56	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[5-(3-イソプロピルフェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソエチル)-2-メチルアミノプロピオンアミド	491.69

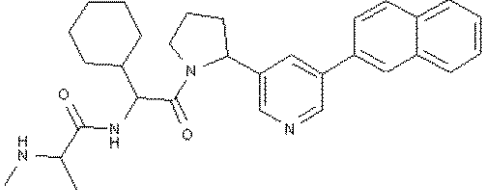
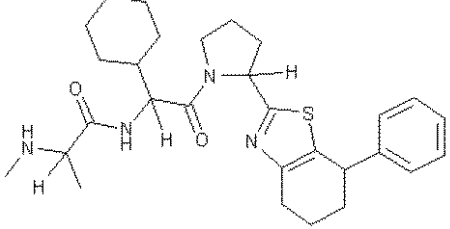
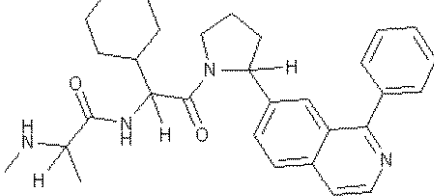
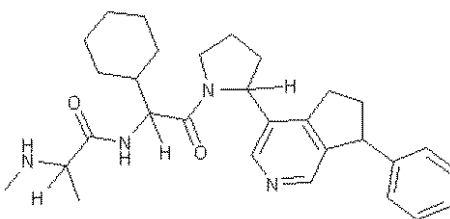
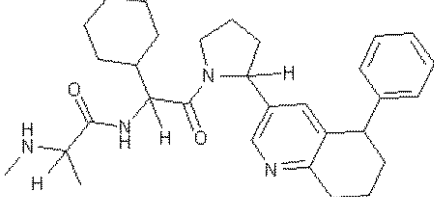
10

20

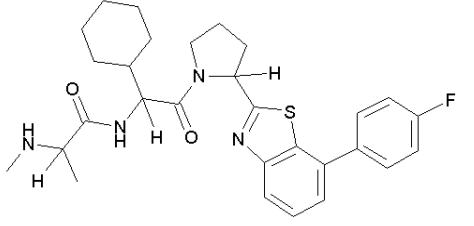
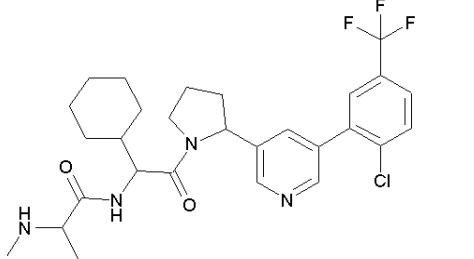
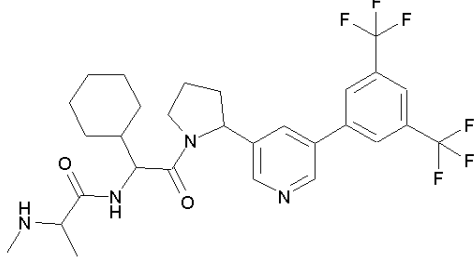
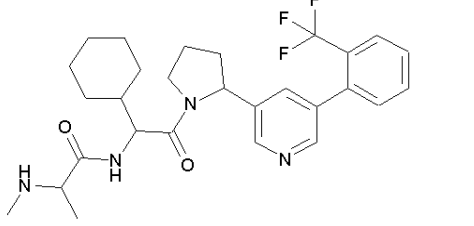
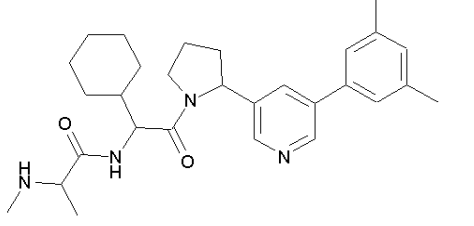
30

40

【表 1 4】

	57	N- { 1-シクロヘキシル-2-[2-(5-ナフタレン-2-イル-ピロリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	499.67
	58	N- { 1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾル-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	509.73
	59	N- { 1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(1-フェニル-イソキノリン-7-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	499.67
	60	N- { 1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(7-フェニル-6, 7-ジヒドロ-5H-[2]ピリンジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.68
	61	N- { 1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(5-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	503.71

【表 15】

	62	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [7- (4-フルオロフェニル) -ベンゾチアゾル-2-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	523.69
	63	N- (2- {2- [2-クロロ-5- (3-トリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソエチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	551.24
	64	N- (2- {2- [5- (3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソエチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	585.27
	65	N- (1-シクロヘキシル-2-オキソ-2- {2- [5- (2-トリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -エチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	517.28
	66	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [5- (3, 5-ジメチルフェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	477.32

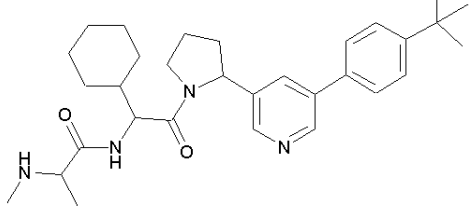
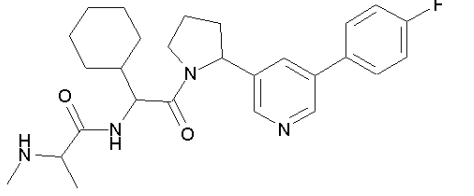
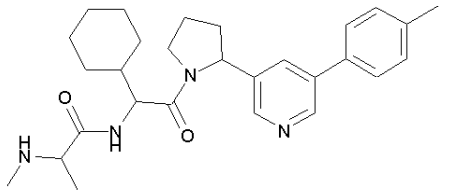
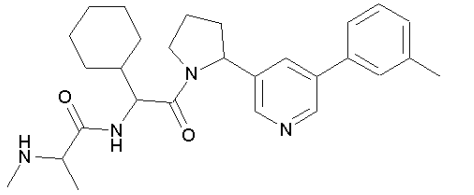
10

20

30

40

【表 16】

	67	N-(2-{2-[5-(4-tert-butylphenyl)pyridin-3-yl]-1-cyclohexyl-2-oxoethyl}-2-methylaminopropionamide	505.35
	68	N-(1-cyclohexyl-2-{2-[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl]-1-cyclohexyl-2-oxoethyl}-2-methylaminopropionamide	467.28
	69	N-{1-cyclohexyl-2-oxo-2-[2-(5-pyridin-3-yl)ethyl]-2-methylaminopropionamide	463.31
	70	N-{1-cyclohexyl-2-oxo-2-[2-(5-methylphenyl)pyridin-3-yl]-1-cyclohexyl-2-oxoethyl}-2-methylaminopropionamide	463.31

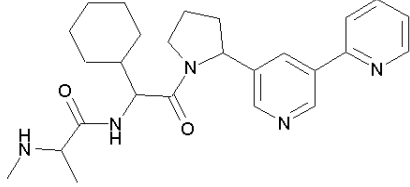
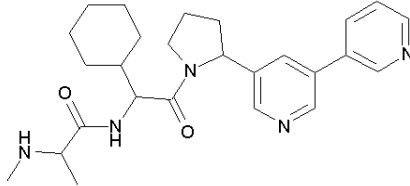
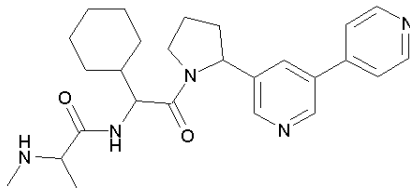
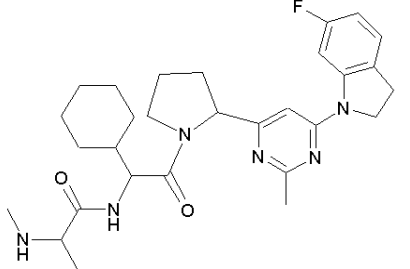
10

20

30

【0046】

【表 17】

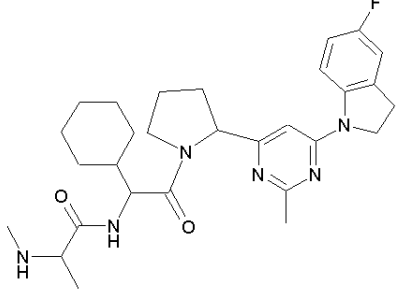
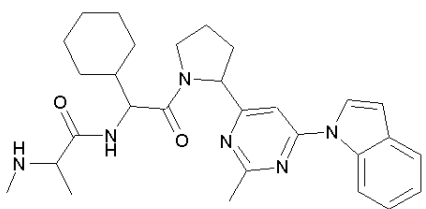
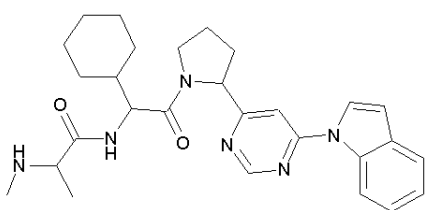
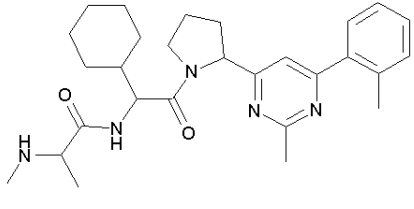
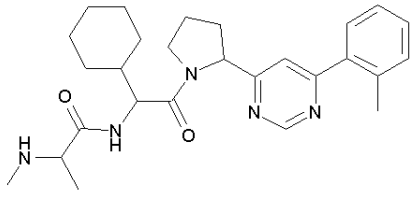
	71	N-〔2-(2-[2,3'-ビピリジニル-5'-イル-ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	450.29
	72	N-〔2-(2-[3,3'-ビピリジニル-5-イル-ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	450.29
	73	N-〔2-(2-[3,4'-ビピリジニル-5-イル-ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	450.29
	74	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[6-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロインドル-1-イル)-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	523.32

10

20

30

【表 18】

	75	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロインドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	523.32
	76	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (6-インドル-1-イル-2-メチル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	503.21
	77	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (6-インドル-1-イル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.3
	78	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-メチル-6-オトリル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	478.32
	79	N- {1-シクロヘキシル-2-オキソ-2- [2- (6-オトリル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	464.3

【 0 0 4 7 】

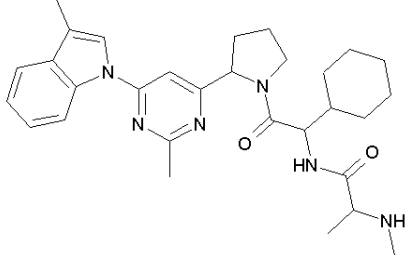
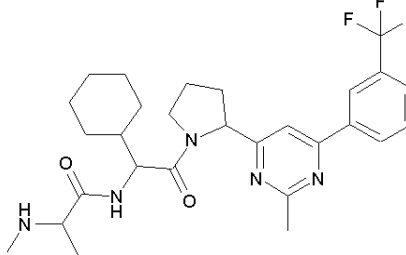
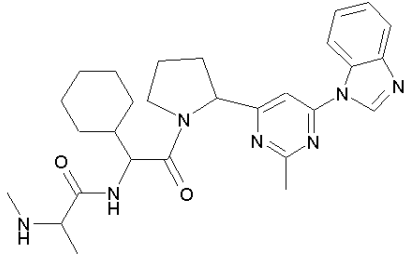
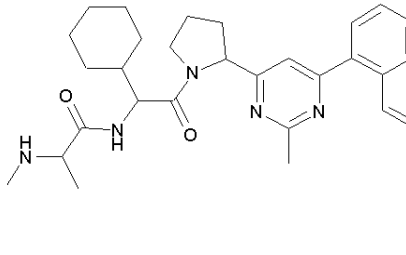
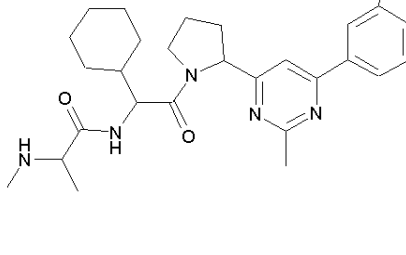
10

20

30

40

【表 19】

	80	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2-メチル-6- (3-メチル-インドル-1-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	517.33
	81	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [2-メチル-6- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	532.29
	82	N- {2- [2- (6-ベンゾイミダゾール-1-イル-2-メチル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	504.31
	83	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-メチル-6-ナフタレン-1-イル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	514.32
	84	N- {2- [2- (6-ベンゾ [1, 3] ジオキソ 1-5-イル-2-メチル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	508.29

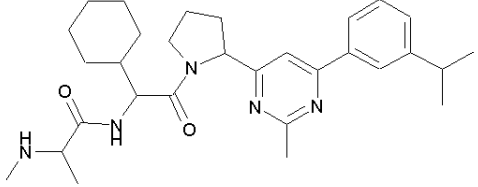
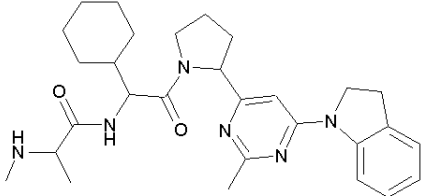
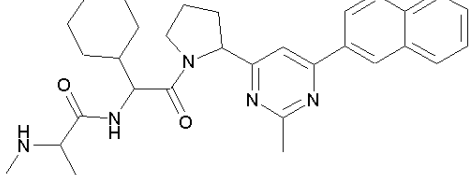
10

20

30

40

【表 20】

	85	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (3-イソプロピル-フェニル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	506.35
	86	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (2, 3-ジヒドロ-インドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	505.33
	87	N- {1-シクロヘキシル-2- [2- (2-メチル-6-ナフタレン-2-イル-ピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	504.32

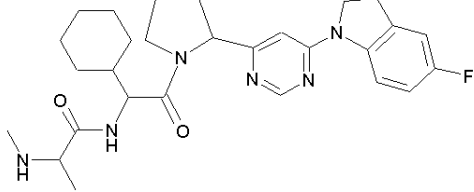
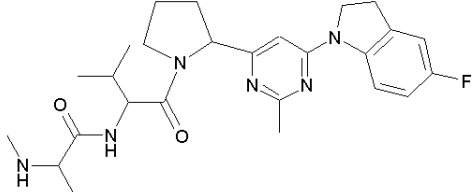
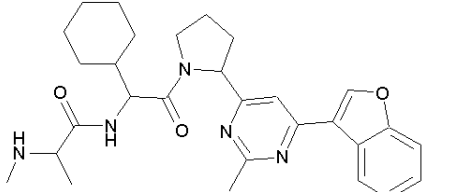
10

20

30

【 0 0 4 8 】

【表 2 1】

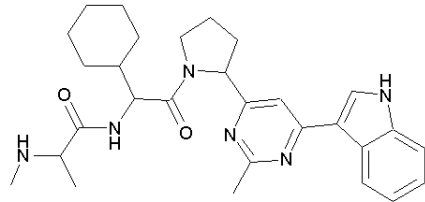
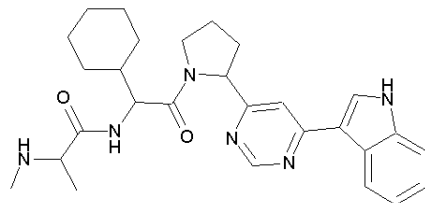
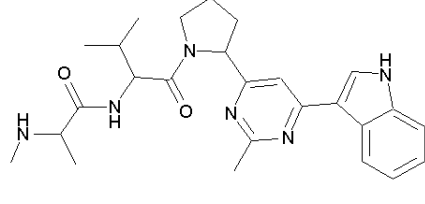
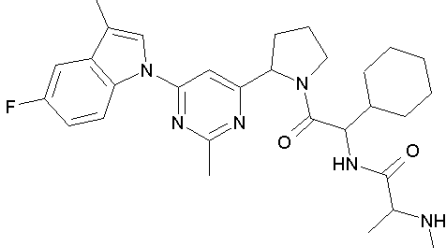
	88	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロインドル-1-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	509.3
	89	N- (1- {2- [6- (5-フルオロ-2, 3-ジヒドロインドル-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチルプロピル) -2-メチルアミノプロピオンアミド	483.29
	90	N- {2- [2- (6-ベンゾフラン-3-イル-2-メチルピリミジン-4-イル) -ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソエチル} -2-メチルアミノプロピオンアミド	504.3

10

20

30

【表 2 2】

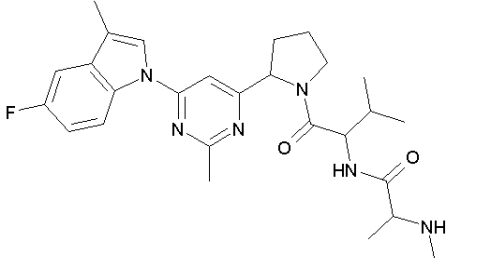
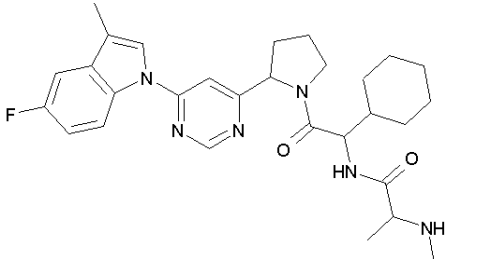
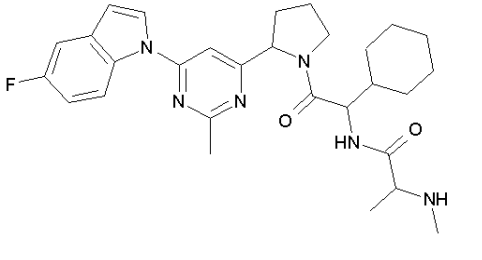
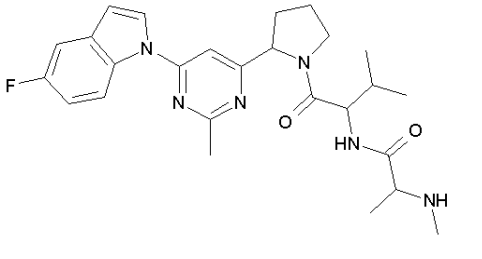
	91	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (1H-インドル-3-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	503.31
	92	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (1H-インドル-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	489.3
	93	N- (1- {2- [6- (1H-インドル-3-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	463.28
	94	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-3-メチル-インドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	535.32

10

20

30

【表 2 3】

	95	N- (1- {2- [6- (5-フルオロ-3-メチル-インドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	495.29
	96	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-3-メチル-インドル-1-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	521.3
	97	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-インドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	521.3
	98	N- (1- {2- [6- (5-フルオロ-インドル-1-イル) -2-メチル-ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	481.27

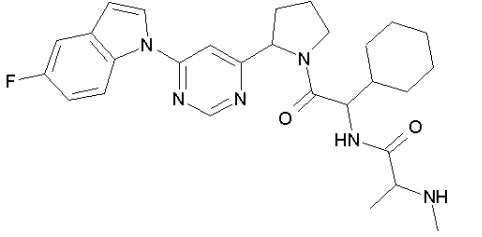
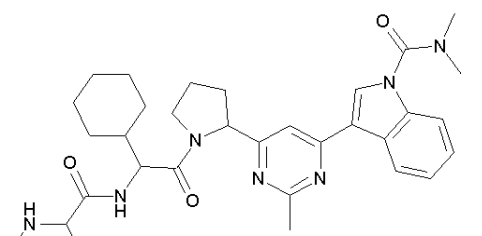
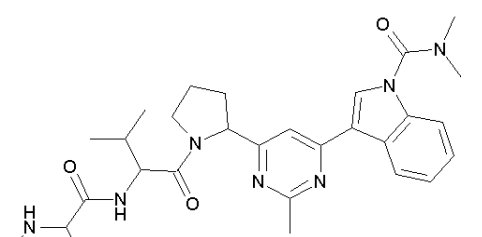
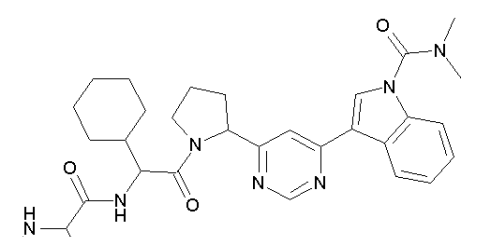
10

20

30

40

【表 2 4】

	99	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [6- (5-フルオロ-インドル-1-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソエチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	507.29
	100	3- (6- {1- [2-シクロヘキシル-2- (2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ) -アセチル] -ピロリジン-2-イル} -2-メチル-ピリミジン-4-イル) -インドール-1-カルボン酸ジメチルアミド	574.35
	101	3- (2-メチル-6- {1- [3-メチル-2- (2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ) -ブチリル] -ピロリジン-2-イル} -ピリミジン-4-イル) -インドール-1-カルボン酸ジメチルアミド	534.32
	102	3- (6- {1- [2-シクロヘキシル-2- (2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ) -アセチル] -ピロリジン-2-イル} -ピリミジン-4-イル) -インドール-1-カルボン酸ジメチルアミド	560.33

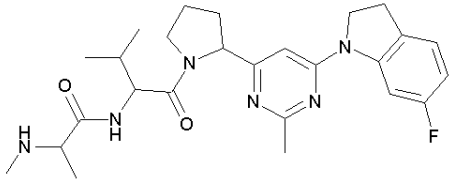
10

20

30

40

【表 2 5】

	103	N-(1-{2-[6-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロインドル-1-イル)-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	483.29
---	-----	--	--------

10

【0050】

表 2

【表 2 6】

構造	実施例	名前	MS ESI (M+H)+
	104	N- { 1-シクロヘキシル-2-オキソ-2- [2-(5-フェニル-ピリジン-3-イル) -ピロリジン-1-イル] -エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	449.29
	105	N-(2- { 2- [5-(3-クロロ-フェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	483.25
	106	N-(1-シクロヘキシル-2- { 2- [5-(2-メトキシ-フェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	479.3
	107	N-(1-シクロヘキシル-2- { 2- [5-(2-イソプロピル-フェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	491.34
	108	N-(2- { 2- [5-(2-tert-ブチル-フェニル) -ピリジン-3-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	505.35

10

20

30

40

【表 27】

	109	N-(1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-{2-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	517.28
	110	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[5-(2-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	531.29
	111	N-(1-シクロヘキシル-2-{2-[5-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	531.29
	112	N-{1-シクロヘキシル-2-[2-(2-(2-メチル-6-p-トリル-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	478.32

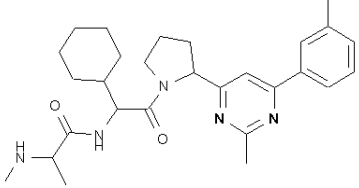
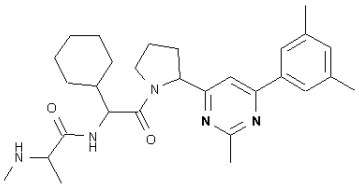
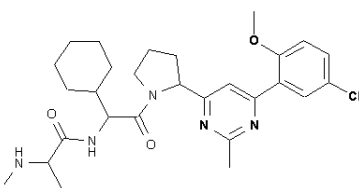
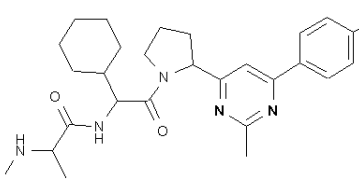
10

20

30

【 0 0 5 1 】

【表 28】

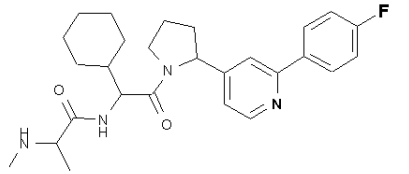
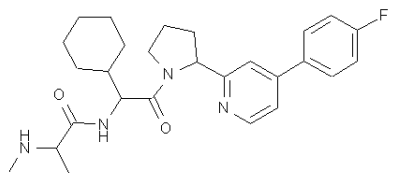
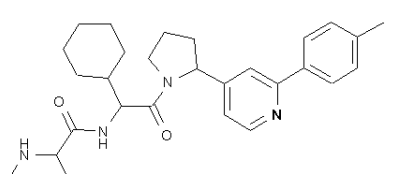
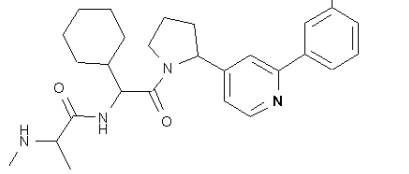
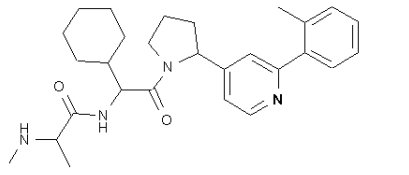
	113	N- { 1-シクロヘキシル - 2- [2- (2-メチル - 6-m-トリル-ピリミ ジン- 4-イル) -ピロリ ジン- 1-イル] - 2-オ キソーエチル} - 2-メチ ルアミノ-プロピオンアミ ド	478.32
	114	N- (1-シクロヘキシル - 2- { 2- [6- (3, 5-ジメチル-フェニル) - 2-メチル-ピリミジン - 4-イル] -ピロリジン - 1-イル} - 2-オキシ -エチル) - 2-メチルア ミノ-プロピオンアミド	492.33
	115	N- (2- { 2- [6- (5-クロロ-2-メトキシ -フェニル) - 2-メチル -ピリミジン- 4-イル] -ピロリジン- 1-イル} - 1-シクロヘキシル- 2 -オキシ-エチル) - 2- メチルアミノ-プロピオン アミド	528.27
	116	N- (1-シクロヘキシル - 2- { 2- [6- (4- フルオロ-フェニル) - 2 -メチル-ピリミジン- 4 -イル] -ピロリジン- 1 -イル} - 2-オキシ-エ チル) - 2-メチルアミノ -プロピオンアミド	482.29

10

20

30

【表 29】

	117	N-(1-シクロヘキシル-2-oxo-2-(2-[2-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチルアミノプロピオンアミド	467.28
	118	N-(1-シクロヘキシル-2-oxo-2-(2-[4-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-メチルアミノプロピオンアミド	467.28
	119	N-{1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(2-p-トリル-ピロリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノプロピオンアミド	463.31
	120	N-{1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(2-m-トリル-ピロリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノプロピオンアミド	463.31
	121	N-{1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-[2-(2-o-トリル-ピロリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル}-2-メチルアミノプロピオンアミド	463.31

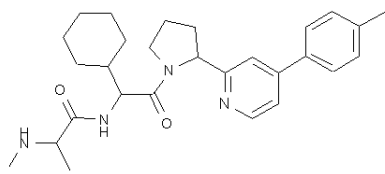
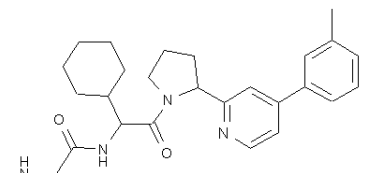
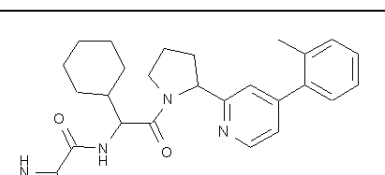
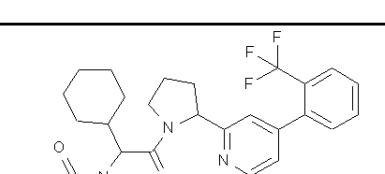
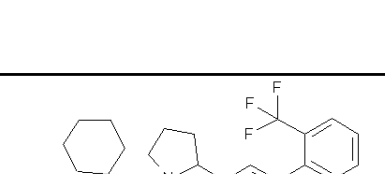
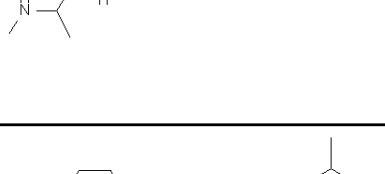
10

20

30

【0052】

【表 30】

	122	N- { 1-シクロヘキシル - 2-オキソ- 2- [2- (4-p-トリル-ピリジ ン- 2-イル) -ピロリジ ン- 1-イル] -エチル } - 2-メチルアミノ-プロ ピオンアミド	463.31
	123	N- { 1-シクロヘキシル - 2-オキソ- 2- [2- (4-m-トリル-ピリジ ン- 2-イル) -ピロリジ ン- 1-イル] -エチル } - 2-メチルアミノ-プロ ピオンアミド	463.31
	124	N- { 1-シクロヘキシル - 2-オキソ- 2- [2- (4-o-トリル-ピリジ ン- 2-イル) -ピロリジ ン- 1-イル] -エチル } - 2-メチルアミノ-プロ ピオンアミド	463.31
	125	N- (1-シクロヘキシル - 2-オキソ- 2- { 2- [4- (2-トリフルオロ メチル-フェニル) -ピリ ジン- 2-イル] -ピロリ ジン- 1-イル } -エチル) - 2-メチルアミノ-プ ロピオンアミド	517.28
	126	N- (1-シクロヘキシル - 2-オキソ- 2- { 2- [2- (2-トリフルオロ メチル-フェニル) -ピリ ジン- 4-イル] -ピロリ ジン- 1-イル } -エチル) - 2-メチルアミノ-プ ロピオンアミド	517.28
	127	N- (1-シクロヘキシル - 2- { 2- [2- (3, 5-ジメチル-フェニル) -ピリジン- 4-イル] - ピロリジン- 1-イル } - 2-オキソ-エチル) - 2 -メチルアミノ-プロピ オンアミド	477.32

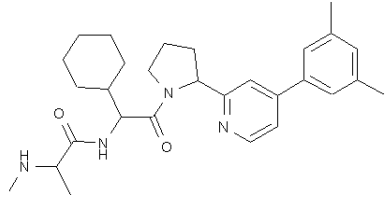
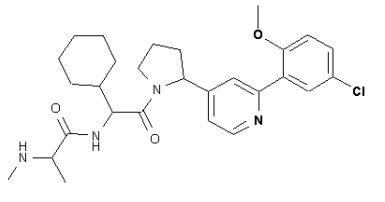
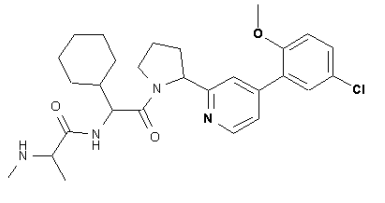
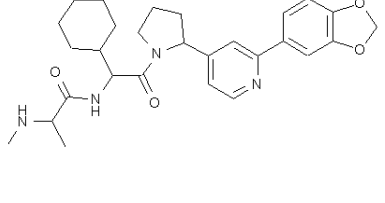
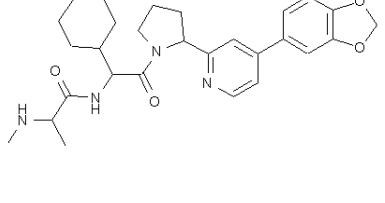
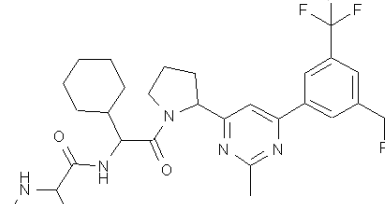
10

20

30

40

【表 3 1】

	128	N- (1-シクロヘキシル-2- {2- [4- (3, 5-ジメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-1-イル} -2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	477.32
	129	N- (2- {2- [2- (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	513.26
	130	N- (2- {2- [4- (5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	513.26
	131	N- {2- [2- (2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	493.28
	132	N- {2- [2- (4-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-ピリジン-2-イル)-ピロリジン-1-イル] -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル} -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	493.28
	133	N- (2- {2- [6- (3, 5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	600.28

【 0 0 5 3 】

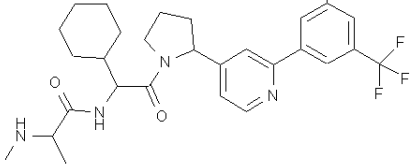
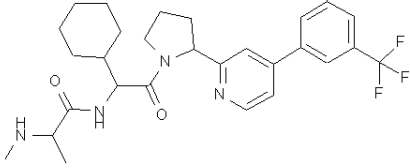
10

20

30

40

【表 3 2】

	134	N- (2- {2- [2- (3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル) -ピロリジン-4-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	585.27
	135	N- (2- {2- [4- (3, 5-ビスートリフルオロメチル-フェニル) -ピロリジン-2-イル] -ピロリジン-1-イル} -1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル) -2-メチルアミノ-プロピオンアミド	585.27

10

【0054】

好ましい立体化学の実施例 1 - 103 の化合物は下記のものである：

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(R) - 2 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

20

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(R) - 2 - (1H - インドル - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

30

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - ((R) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (2, 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

40

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド 1；

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (5 - インドル - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド；

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - { (S) - 2 - [2 - (

50

2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] -
ピロリジン - 1 - イル } - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (6 - フルオロ
- 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 -
イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [2 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ -
インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メ
チル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (2 - イソキノリン -
4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2
- メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(R) - 2 - (2 - イソキノリン -
4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2
- メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ
- 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 -
イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

【 0 0 5 5 】

(S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (2 - インダゾール -
1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2
- メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (5 - ベンゾフラン - 3 - イル - ピリジン -
3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2
- メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリ
ジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル
} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (3 - メチル -
インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ -
エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - 2 - メチルアミノ - N - ((S) - 2 - メチル - 1 - { (S) - 2 - [2 - (3
- メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル
} - プロピル) - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1 H - インド
ル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル
) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - ピリ
ジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル
} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ
- インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ
- エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (6 - フルオロ
- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン
- 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インド
ル - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル
) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (5 - フルオロ
- 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 -

10

20

30

40

50

- イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [2 - (6 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (R) - 2 - [2 - (6 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 10
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (6 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - { (S) - 2 - [5 - (2 - オキソ - ベンゾオキサゾール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - イソインドル - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 20
 (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (5 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (5 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (5 - インダゾール - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 30
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 40
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
 (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (5 - ピ 50

- ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- 3 - (5 - { (S) - 1 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1 - エチル - 1 H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (5 - ナフタレン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [4 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 2 - { (S) - 2 - [5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (5 - o - トリル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキサール - 5 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- 【 0 0 5 6 】
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 - イソプロピル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (5 - ナフタレン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾル - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (1 - フェニル - イソキノリン - 7 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (7 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - [2] ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

- ル] - エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (5 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キノリン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [7 - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンゾチアゾル - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 2 - { (S) - 2 - [2 - クロロ - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 10
- (S) - N - ((S) - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - { (S) - 2 - [5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 2 - { (S) - 2 - [5 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 20
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (5 - p - トリル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (5 - m - トリル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 30
- (S) - N - [(S) - 2 - ((S) - 2 - [2 , 3 '] ビピリジニル - 5 ' - イル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - [(S) - 2 - ((S) - 2 - [3 , 3 '] ビピリジニル - 5 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - [(S) - 2 - ((S) - 2 - [3 , 4 '] ビピリジニル - 5 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ; 40
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (6 - インドル - 1 - イル - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (6 - インドル - 1 - 50

- イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} - 2 -
メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (2 - メチル - 6 - o
- トリル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル} -
2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(S) - 2 - (6 - o
- トリル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エチル} - 2 - メチルア
ミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - メチル - 6 - (10
3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル}
- 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - メチル - 6 - (10
3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル}
} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (6 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - 2 -
メチル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 -
オキソ - エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (2 - メチル - 6 - ナ
フタレン - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ -
エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (6 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 -
イル - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソ - エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (3 - イソプロ
ピル - フェニル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2
- オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (2 , 3 - ジヒ
ドロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 -
イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - { (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(S) - 2 - (2 - メチル - 6 - ナ
フタレン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ -
エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ
- 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1
- イル} - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ -
インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボ
ニル} - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- 【 0 0 5 7 】
- (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (6 - ベンゾフラン - 3 - イル - 2 - メチル
- ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ
- エチル} - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (1 H - インド
ル - 3 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 -
オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (1 H - インド
ル - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - エチ
ル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;
- (S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [6 - (1 H - インドル - 3 - イル) - 2 -
メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2 - メチル - プロピ 50

ル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - メチル - インドル - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

10

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [6 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド ;

3 - (6 - { (S) - 1 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;

20

3 - (2 - メチル - 6 - { (S) - 1 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリミジン - 4 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;

3 - (6 - { (S) - 1 - [(S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリミジン - 4 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;

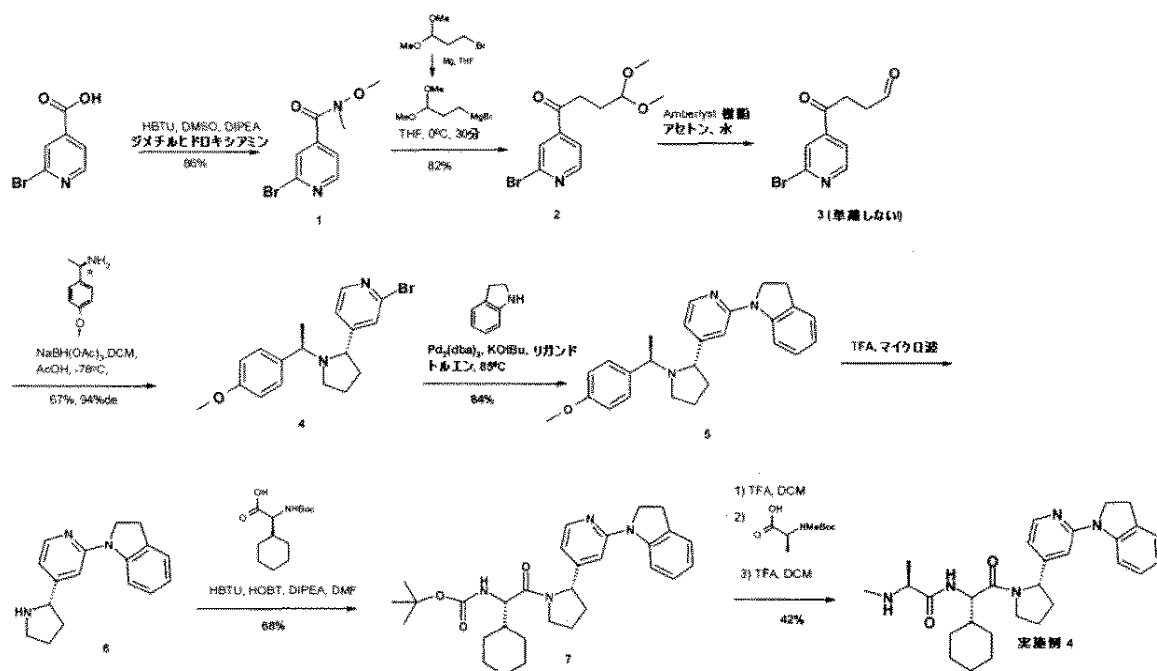
(S) - N - ((S) - 1 - { (S) - 2 - [6 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド。

30

【 0 0 5 8 】

実施例 4 の製造 (S) - N - ((S) - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - { 2 - [2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド

【化 6】



10

20

2 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - イソニコチンアミド (1)

DMSO (100 mL) 中の 2 - ブロモ - ピリジン - 4 - カルボン酸 (11.83 g、58.56 mmol) の溶液に HOBt (9.49 g、70.30 mmol) および HBTU (26.70 g、70.30 mmol) を加える。混合物を室温で 20 分攪拌し、次に N, O - ジメチルヒドロキシルアミン HCl (6.28 g、64.41 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (22.72 g、175.68 mmol) を混合物に加える。室温で 3 時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 10 % ~ 40 %) により精製し、2 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - イソニコチンアミド (12.4 g、86 %) を白色固体として得る。M / Z = 245.0

30

【 0059 】

1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 4 , 4 - ジメチルオキシ - ブタン - 1 - オン (2)

THF (40 mL) 中の Mg (3.67 g、153.01 mmol) の懸濁液に触媒ヨウ素、次に THF (40 mL) 中の 3 - ブロモ - 1, 1 - ジメトキシ - プロパン (21.47 g、117.30 mmol) の溶液を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌する。次に、新たに製造した Grignard 反応剤を氷浴で冷却し、THF (50 mL) 中の 2 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - イソニコチンアミド (12.50 g、51.00 mmol) の溶液に 0 で加える。混合物を室温に温め、この温度で 2 時間攪拌する。次に、反応混合物を氷浴で冷却し、飽和 NH₄Cl および水を加え、混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 10 %) により精製し、1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 4 , 4 - ジメチルオキシ - ブタン - 1 - オン (12.1 g、82 %) を黄色っぽい油状物として得る。M / Z = 288.14

40

【 0060 】

2 - ブロモ - 4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (4)

アセトン (15 mL) 中の 1 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 4 , 4 - ジメチ

50

ルオキシ - ブタン - 1 - オン (1 . 3 4 g、4 . 6 5 m m o l) の溶液に A m b e r l y s t 樹脂 1 5 (1 g) および水 (0 . 5 m L) を加える。3 時間室温で自動攪拌後、混合物を濾過する。樹脂ビーズをアセトンおよびジクロロメタンで洗浄する。濾液を濃縮し、4 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - プチルアルデヒド (3) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 4 - (2 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソ - プチルアルデヒドの溶液を - 7 8 に冷却し、次にナトリウムトリエトキシボロヒドリド (2 . 9 6 g、1 3 . 9 5 m m o l) および酢酸 (0 . 5 m L) を加える。混合物をこの温度で 3 0 分攪拌後、R (+) - - メチルベンジルアミン (0 . 6 7 g、4 . 4 2 m m o l) を加え、混合物を一晩で室温に温める。飽和 N a H C O ₃ を混合物に加え、相を分離する。水性層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 5 % ~ 2 0 %) により精製し、2 - ブロモ - 4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン を白色固体として得る (1 . 1 2 g、6 7 %)。M / Z = 3 6 1 . 2 8

【 0 0 6 1 】

1 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (5)

トルエン (3 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (0 . 1 5 g、0 . 4 1 m m o l) の溶液にインドリン (0 . 1 0 g、0 . 8 3 m m o l)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - ビフェニル (1 4 m g、0 . 0 4 m m o l)、P d ₂ (d b a) ₃ (1 9 m g、0 . 0 2 m m o l) およびカリウム t e r t - ブトキシド (0 . 1 1 g、1 . 0 4 m m o l) を加える。反応混合物を 8 5 で 3 時間攪拌し、室温に冷却する。水および E t O A c を混合物に加える。層を分離し、水性層を E t O A c で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 5 % ~ 2 5 %) により精製し、(1 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (1 4 0 m g、8 4 %) を油状物として得る。M / Z = 4 0 0 . 2 [M + 1]

【 0 0 6 2 】

((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル (7)

T F A (1 0 m L) 中の (1 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (1 4 0 m g、0 . 3 5 m m o l) の溶液を 1 0 0 で 3 0 分マイクロ波で加熱し、濃縮し、粗 1 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (6) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

D M F (1 0 m L) 中の (S) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸 (9 9 m g、0 . 3 9 m m o l)、H O B t (5 7 m g、0 . 4 2 m m o l) および H B T U (1 6 0 m g、0 . 4 2 m m o l) の溶液を室温で 3 0 分攪拌する。次に、D M F (1 0 m L) 中の 1 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール (6) の溶液、次にジイソプロピルアミン (2 2 6 m g、1 . 7 5 m m o l) を加える。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 N a H C O ₃、塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 5 % ~ 4 0 %) により精製し、((S) - 1 - シクロヘ

10

20

30

40

50

キシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを白色固体として得る (120 mg、68%)。M / Z = 505 . 3 [M + 1]

【 0063 】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (実施例 4)

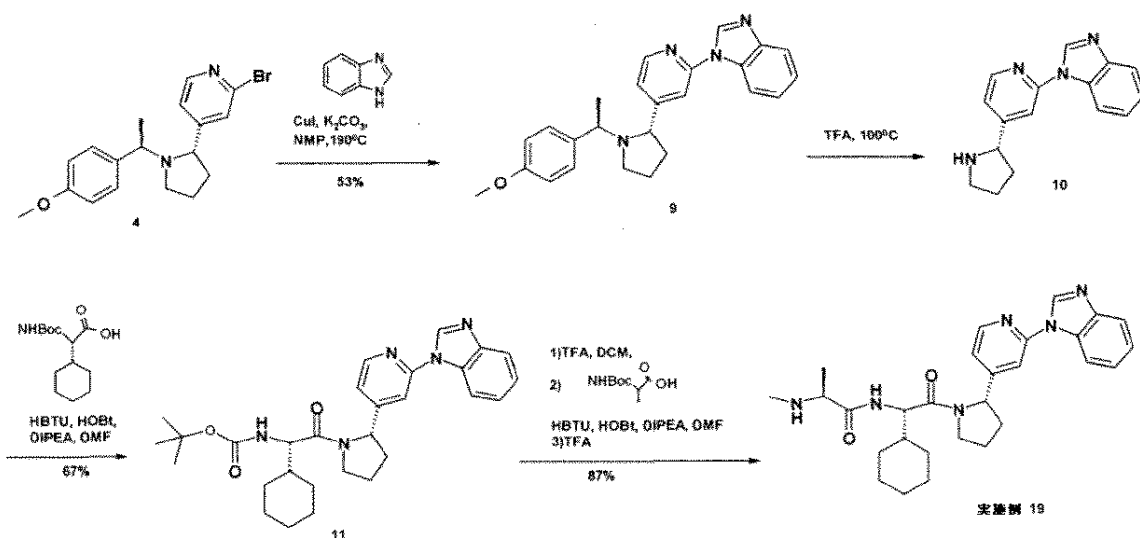
DCM (5 mL) 中の ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (120 mg、0 . 24 mmol) の溶液に TFA (6 mL) を加える。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、粗 (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エタノンを得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

DMF (10 mL) 中の Boc - N - メチル - L - アラニン (53 mg、0 . 26 mmol)、HOBt (39 mg、0 . 29 mmol) および HBTU (108 mg、0 . 29 mmol) の溶液を室温で 30 分攪拌する。次に、DMF (10 mL) 中の (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エタノンの溶液、次にジイソプロピルエチルアミン (153 mg、1 . 19 mmol) を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をジクロロメタン (5 mL) に溶解する。TFA (5 mL) を加える。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、粗生成物を得、これを分取逆相 HPLC (カラム : Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μM 30 × 100 mm ; 勾配 : 0 . 1% の TFA を有する ACN / 水 : 10% ~ 70%) により精製し、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (72 mg、42%) を TFA 塩として得る。M / Z = 490 . 2 [M + 1]。

【 0064 】

実施例 19 の製造 (S) - N - { (S) - 2 [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド

【化 7】



2 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (9)

NMP (1 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (0 . 15 g、0 . 41 mmol) の溶液にベンズイミダゾール (98 mg、0 . 83 mmol)、ヨウ化銅 (I) (8 mg、0 . 04 mmol) および炭酸カリウム (143 mg、1 . 04 mmol) を加える。混合物をマイクロ波で 190 で 30 分加熱し、冷却する。水および EtOAc を加える。層を分離し、有機層を水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 5 % ~ 15 %) により精製し、2 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾールを黄色固体として得る (88 mg、53 %)。M / Z = 399 . 2 [M + 1]

【 0065】

{ (S) - 2 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (11)

TFA (5 mL) 中の 2 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (88 mg、0 . 21 mmol) の溶液をマイクロ波で 100 で 30 分加熱し、濃縮し、粗 1 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (10) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

DMF (5 mL) 中の (S) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸 (51 mg、0 . 21 mmol)、HOBt (31 mg、0 . 23 mmol) および HBTU (88 mg、0 . 23 mmol) の溶液を室温で 30 分撹拌する。次に、DMF (5 mL) 中の 1 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (10) の溶液、次にジイソプロピルエチルアミン (135 mg、1 . 05 mmol) を加える。室温で 2 時間撹拌後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ を乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 5 % ~ 40 %) により精製し、{ (S) - 2 - [(S) - 2 - (2 - ベンゾイミダゾール - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (71 mg、67 %) を白色固体として得る。M / Z = 504 . 2 [M + 1]

【0066】

(S)-N-{(S)-2-[(S)-2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(実施例18)

DCM(2mL)中の{(S)-2-[(S)-2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(70mg、0.14mmol)の溶液にTFA(2mL)を加える。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、粗(S)-2-アミノ-1-[(S)-2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノンを得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

10

DMF(5mL)中のBoc-N-メチル-L-アラニン(27mg、0.14mmol)、HOBt(21mg、0.15mmol)およびHBTU(58mg、0.15mmol)の溶液を室温で30分攪拌する。次にDMF(5mL)中の(S)-2-アミノ-1-[(S)-2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-シクロヘキシル-エタノンの溶液、次にジイソプロピルエチルアミン(90mg、0.69mmol)を加える。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を水、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をジクロロメタン(2mL)に溶解し、TFA(2mL)を加える。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、粗生成物を得、これを分取逆相HPLC(カラム:Waters Sunfire Prep C18 OBD 5μm 30×100mm; 勾配:0.1%のTFAを有するAcCN/水:10%~70%)により精製し、(S)-N-{(S)-2-[(S)-2-(2-ベンゾイミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(87mg、87%)をTFA塩として得る。Mass M/Z=489.36[M+1])。

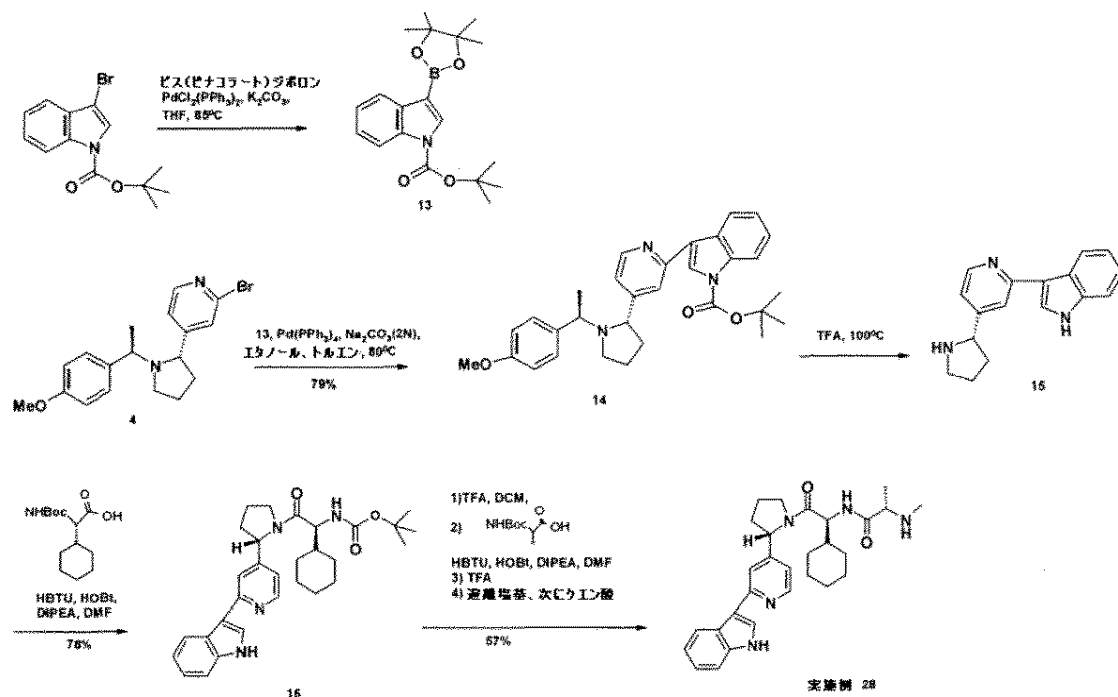
20

【0067】

実施例28の製造 (S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[2-[2-(1H-インドル-3-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル}-2-メチルアミノ-プロピオンアミド

30

【化8】



40

50

3 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 y l) - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 4)

T H F (1 0 m L) 中の 3 - ブロモインドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 0 0 m g 、 0 . 6 7 m m o l) の溶液にビス (ピナコラート) ジボラン (2 5 7 m g 、 1 . 0 1 m m o l) 、 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (2 3 m g 、 0 . 0 3 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 2 3 g 、 2 . 3 6 m m o l) を加える。反応混合物を 8 5 で一晩攪拌し、室温に冷却し、セライトパッドを介して濾過し、濃縮し、粗 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) - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 3) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

10

トルエン (9 m L) およびエタノール (3 m L) の混合物中の 2 - ブロモ - 4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (1 6 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) の溶液に 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) - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 2 8 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (5 1 m g 、 0 . 0 4 m m o l) および炭酸ナトリウム (2 N) (0 . 7 m L 、 1 . 4 0 m m o l) を加える。反応混合物を 8 5 で一晩攪拌し、室温に冷却する。水および E t O A c を混合物に加える。層を分離し、水性層を E t O A c で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュ

20

【 0 0 6 8 】

((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6)

T F A (5 m L) 中の 3 - (4 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 イル) - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) の溶液をマイクロ波で 1 0 0 で 3 0 分加熱し、濃縮し、粗 3 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール (1 5) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

30

D M F (5 m L) 中の (S) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシル - 酢酸 (7 5 m g 、 0 . 2 9 m m o l) 、 H O B t (4 6 m g 、 0 . 3 3 m m o l) および H B T U (1 2 7 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の溶液を室温で 3 0 分攪拌する。次に D M F (5 m L) 中の 3 - ((S) - 4 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール (1 5) の溶液、次にジイソプロピルエチルアミン (1 9 8 m g 、 1 . 5 0 m m o l) を加える。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 N a H C O ₃ 、塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 5 % ~ 4 0 %) により精製し、((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを黄色固体として得る (1 2 0 m g 、 7 8 %) 。 M a s s M / Z = 5 0 3 . 3 4 [M + 1]

40

【 0 0 6 9 】

(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (実施例 2 8)

50

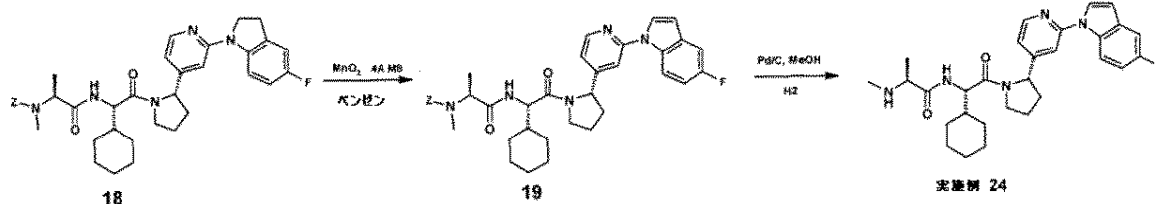
DCM (2 mL) 中の (S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (120 mg、0.24 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を加える。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、粗 (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エタノンを得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。

DMF (5 mL) 中の Boc - N - メチル - L - アラニン (46 mg、0.22 mmol)、HOBt (35 mg、0.26 mmol) および HBTU (100 mg、0.26 mmol) の溶液を室温で 30 分攪拌する。次に DMF (5 mL) 中の (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - 1 - { (S) - 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - エタノンの溶液、次にジイソプロピルエチルアミン (154 mg、1.19 mmol) を加える。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を水、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を加える。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、粗生成物を得、これを分取逆相 HPLC (カラム : Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 × 100 mm ; 勾配 : 0.1 % の TFA を有する AcCN / 水 : 10 % ~ 70 %)) により精製し、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (91 mg、56 %) を TFA 塩として得る。Mass M / Z = 488.33 [M + 1]。

【 0070 】

実施例 24 の製造 (S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド

【 化 9 】



[(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (19)

ベンゼン (2 mL) 中の [(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (18) (50 mg、0.08 mmol、7 と同様の方法で製造される) の溶液に活性化 MnO₂ (72 mg、820 mmol) を加え、4 のモレキュラー・シーブ (0.1 g) で挽く。45 で 1 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、粗 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - インドル - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (19) (39 mg、78 %) を得、これをさらなる精製なしで次の工程で使用する。M / Z = 640.1 [M + 1]。

【 0071 】

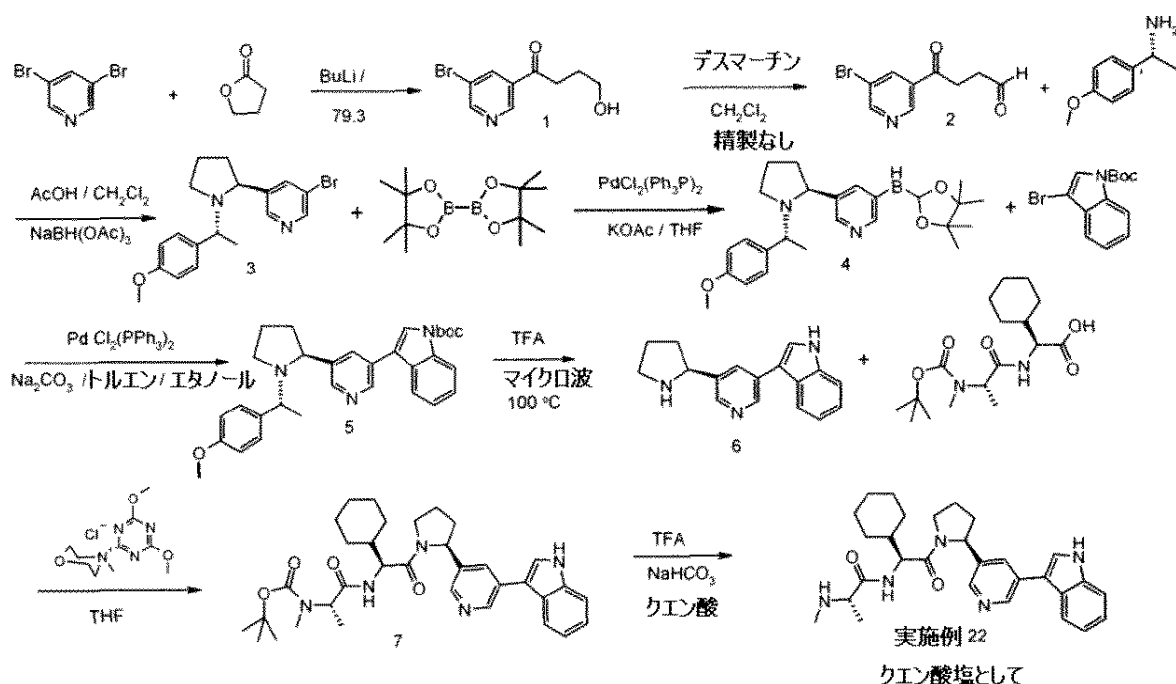
(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[2-(5-フルオロ-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(実施例24)

2 mLのメタノール中の[(S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[2-(5-フルオロ-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチルカルバモイル)-エチル]-メチル-カルバミン酸ベンジルエステル(19)(23 mg、0.04 mmol)の溶液に23 mgの10%のPd/Cを加える。水素ガスバルーンを反応フラスコと接続し、反応物を室温で60分撹拌する。触媒を濾過し、有機溶媒を減圧下濃縮する。粗生成物を分取Analogixカラム(勾配:酢酸エチル/MeOH=1:0から1:9)により精製し、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[2-(5-フルオロ-インドル-1-イル)-ピリジン-4-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド(実施例24)を遊離塩基として得る(9.9 mg、55%)。M/Z=506.1[M+1]。

【0072】

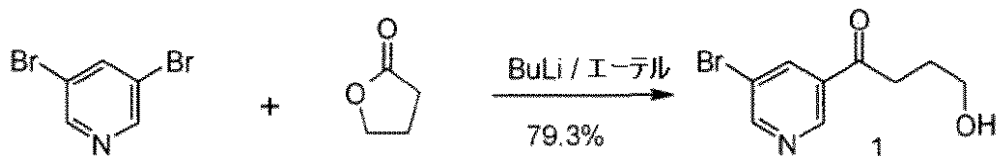
実施例22の製造 (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-{(S)-2-[5-(1H-インドル-3-イル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド

【化10】



工程 1 .

【化 1 1】



1-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-ブタン-1-オン(1)

300 mLのエーテル中の3,5-ジブromopyリジン(20.0 g、84.4 mmol)の溶液に-70 で、BuLi(30.4 mL、75.96 mmol、ヘキサン中で2.5 M)(内部T<-65 を維持しながら)をゆっくり加えた。-70 で1時間撹拌後、-ブチロラクトン(10.9 g、126.6 mmol)を(内部T<-65

10

20

30

40

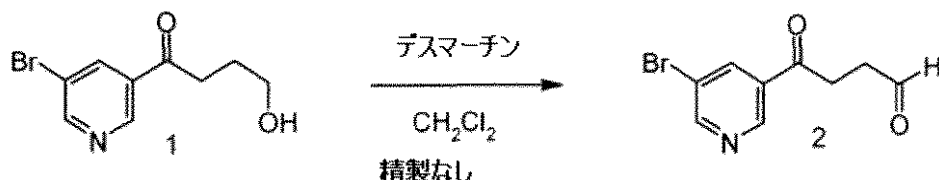
50

を維持しながら) ゆっくり加えた。 - 70 で2時間攪拌後、反応混合物を0 に温め、100 mLの水でクエンチし、2 × 150 mLのエーテルで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 95%、EtOAc 5%) により精製し、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン1を (14.7 g、収率79%) 薄い黄色液体として得た。

【0073】

工程2 .

【化12】



10

4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ - ブチルアルデヒド (2)

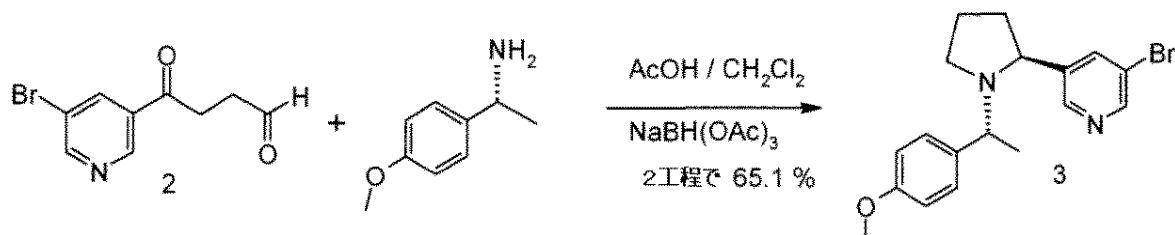
90 mLのCH₂Cl₂中の1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン1 (5.0 g、20.5 mmole)の溶液に25 で、70 mLのCH₂Cl₂中のデスマーチン・ペルヨージナン (9.6 g、22.5 mmole)の溶液をゆっくり加えた。25 で20分攪拌後、反応混合物を200 mLのエーテルで希釈し、乾燥 - 氷 - アセトン浴により冷却した。固体沈殿剤を濾過し、捨て、濾液を濃縮する。残渣を100 mLのエーテルで希釈し、乾燥 - 氷 - アセトン浴により冷却し、沈殿を濾過により除去した。濾液を濃縮し、6.2 gの4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ - ブチルアルデヒド2を0 に冷却後、薄い褐色固体になる青白色 / 褐色の油性液体として得、これをさらなる精製なしで次の工程反応に使用した。

20

【0074】

工程3 .

【化13】



30

3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (3)

150 mLのCH₂Cl₂中の4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ - ブチルアルデヒド2 (工程2からの粗物質、20.5 mmole)の溶液に - 70 で、3.5 mLの酢酸およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.2 g、48.0 mmole)ならびに次にR - (+) - 1 - (4 - メトキシフェニル)エチルアミン (3.9 g、26.0 mmole)を攪拌しながらゆっくり加えた。 - 70 で1時間攪拌後、反応混合物を室温に温めた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を200 mLのCH₂Cl₂で希釈し、50 mLの水および20 mLの飽和重炭酸ナトリウムの溶液および2 × 100 mLの水で洗浄した。濃縮後、粗生成物 (dr = 86 : 14 HPLC分析により)をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 95%、EtOAc 5%) により精製し、3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン3 (3.2 g、2工程で収率44%)を明褐色のビスコース状液体として得た。

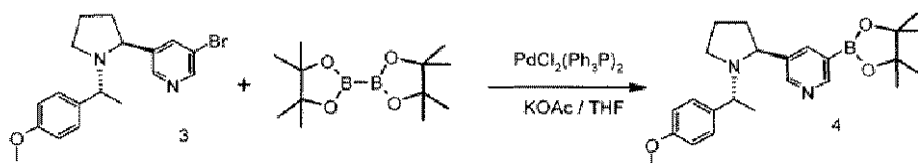
40

【0075】

50

工程 4

【化 1 4】



3 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン (4)

10

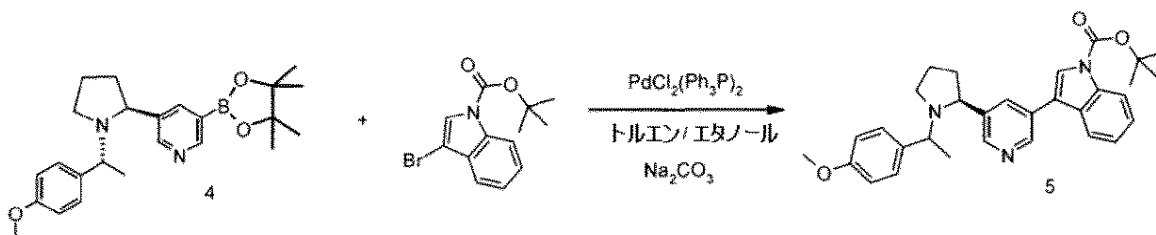
40 mL の THF 中の 3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン 3 (2.5 g、6.93 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (2.46 g、9.67 mmol)、ジクロロ - ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.05 g、1.5 mmol) および酢酸カリウム (4.9 g、50 mmol) の混合物を真空下で脱気した。80 で密閉ガラス瓶中で窒素下で 2 時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、150 mL の EtOAc で希釈した。濾過後、濾液を 2 × 100 mL の水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、3 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン 4 (4.99 g) を濃褐色のガムとして得、粗生成物をさらなる精製なしで次の工程反応で使用した。

20

【 0 0 7 6 】

工程 5

【化 1 5】



30

3 - (5 - { (S) - 1 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5)

50 mL のトルエンおよび 20 mL のエタノールの混合溶液中の 3 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン 4 (粗物質、6.93 mmol)、3 - ブロモ - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.46 g、8.32 mmol)、Na₂CO₃ (35 mL、35 mmol、水溶液で 1 M) の混合物を真空下で脱気した。80 で 1.5 時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、150 mL の EtOAc で希釈し、2 × 100 mL の水により洗浄した。有機層を濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン 70 %、EtOAc 30 %) により精製し、3 - (5 - { (S) - 1 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 5 (2.02 g、2 工程で 59 %) を明褐色のガムとして得た。

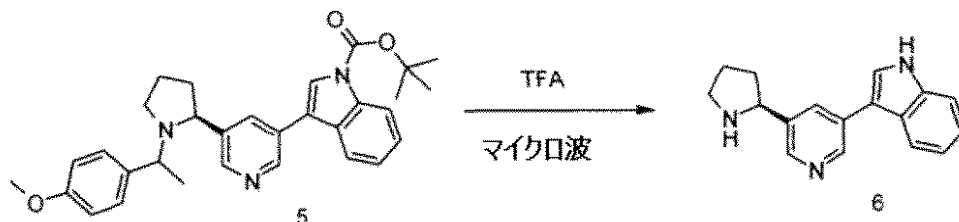
40

【 0 0 7 7 】

工程 6

50

【化 16】



3 - ((S) - 5 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール (6)

10

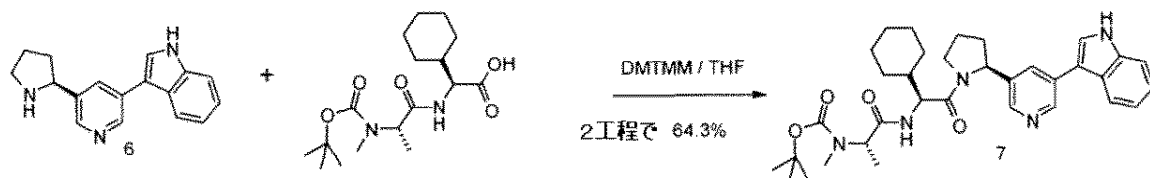
4 mL の T F A 中の 3 - (5 - { (S) - 1 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン - 3 - イル) - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 5 (300 mg、0.63 mmol) の溶液をマイクロ波反応器中で 100 で 20 分加熱した。得られた溶液を濃縮し、可能な限り T F A を除去した。残渣を H P L C (カラム : Waters Sunfire、30 × 30 mm ; 移動相 : 11 分の勾配 0.1 % T F A を有する C H ₃ C N 15 % H ₂ O 85 % から 0.1 % T F A を有する C H ₃ C N 60 % H ₂ O 40 % ; 流速 45 mL / 分 ; 検出器 : 215 nm U V) により精製し、3 - ((S) - 5 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール 6 (78 mg、収率 49 %) を白色固体として得た。

【 0078】

20

工程 7

【化 17】



[(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (7)

30

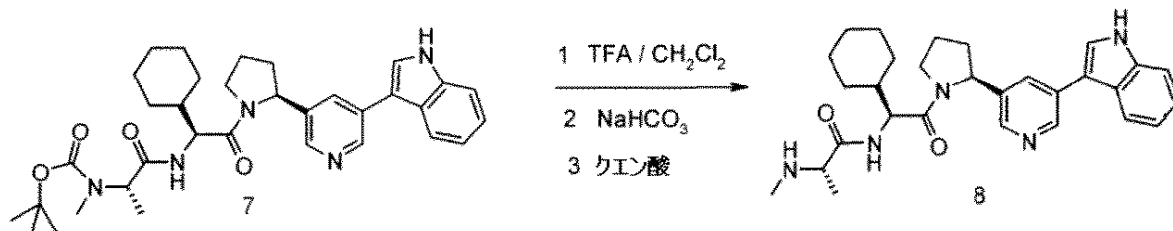
5 mL の T H F 中の 3 - ((S) - 5 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール 6 (78 mg、0.30 mmol) および (S) - [(S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - プロピオニルアミノ] - シクロヘキシル - 酢酸 (111.6 mg、0.33 mmol) の溶液に 0 で、4 - (4,6 - ジメトキシ - [1,3,5] トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロライド水和物 (98.6 mg、0.36 mmol) を一度に加える。20 で 2 時間攪拌後、反応混合物を 30 mL の E t O A c で希釈し、3 × 10 mL の水で洗浄し、濃縮し、[(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 7 (143.5 mg、粗物質) を薄い黄色の固体として得、さらなる精製なしで次の工程反応で使用した。

40

【 0079】

工程 8

【化 18】



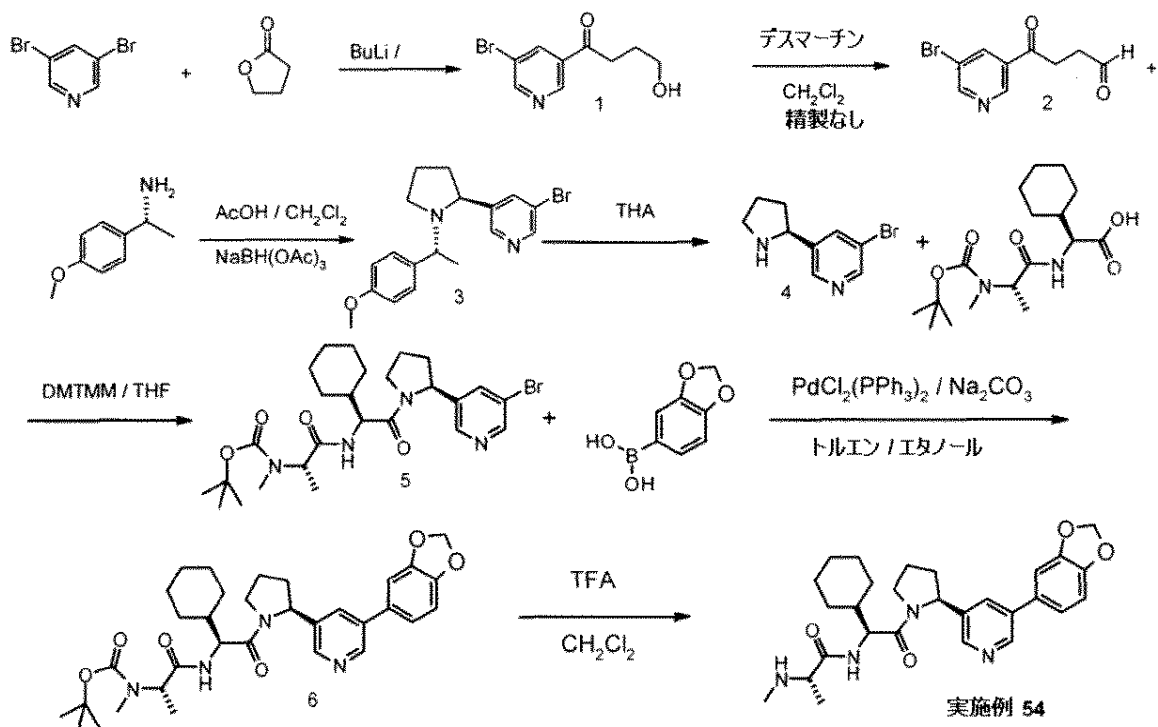
(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (8)

2 mL の CH_2Cl_2 中の [(S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 7 (143 mg、粗物質) の溶液に - 20 で、5 mL の TFA (- 20 にあらかじめ冷却した) をゆっくり加えた。0 で 20 分撹拌後、反応混合物を濃縮し、室温で高真空下で可能な限り TFA を除去した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム : Waters Sunfire、 $30 \times 30 \text{ mm}$; 移動相 : 11 分の勾配 0 . 1 % TFA を有する CH_3CN 15 % H_2O 85 % から 0 . 1 % TFA を有する CH_3CN 60 % H_2O 40 % ; 流速 40 mL / 分 ; 検出器 : 215 nm UV) により精製し、生成物を TFA 塩として得、これを 30 mL のジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムにより pH 8 に塩基性化した。溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド 実施例 22 (17 . 4 mg) を白色固体の遊離塩基として得、これを 6 . 86 mg のクエン酸を有する 5 mL の水に溶解し、凍結乾燥機により乾燥させ、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (S) - 2 - [5 - (1H - インドル - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド 実施例 22 (22 . 2 mg、3 工程で収率 12 %) を白色のクエン酸塩として得た。

【 0080 】

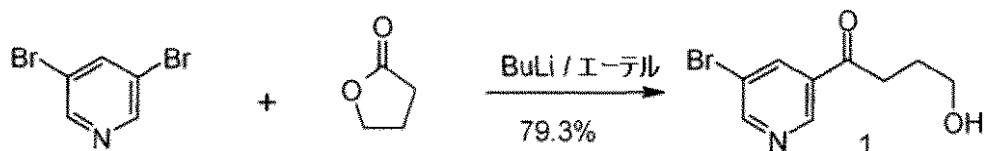
実施例 54 の製造 (S) - N - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド

【化 19】



工程 1

【化 20】



1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン (1)

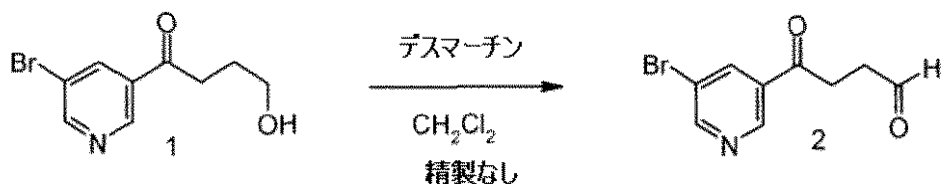
300 mL のエーテル中の 3, 5 - ジブロモピリジン (20.0 g、84.4 mmol) の溶液に -70 で、BuLi (30.4 mL、75.96 mmol、ヘキサン中で 2.5 M) をゆっくり (内部 T < -65 を維持しながら) 加えた。 -70 で 1 時間攪拌後、γ - ブチロラクトン (10.9 g、126.6 mmol) をゆっくり (内部 T < -65 を維持しながら) 加えた。 -70 で 2 時間攪拌後、反応混合物を 0 に温め、100 mL の水でクエンチし、2 × 150 mL のエーテルで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 95%、EtOAc 5%) により精製し、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン 1 (14.7 g、収率 79%) を薄い黄色液体として得た。

40

【0081】

工程 2

【化 21】



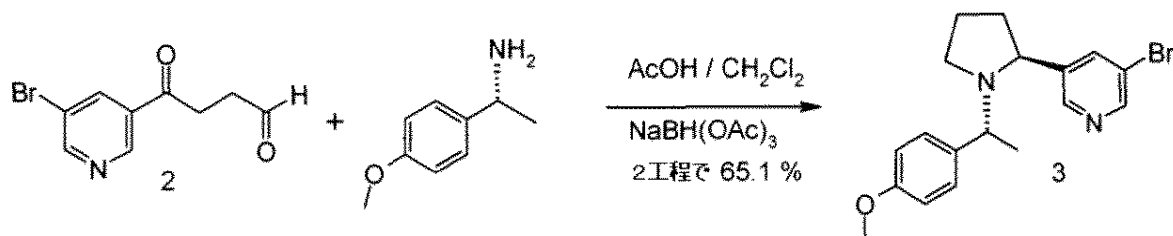
4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド (2)

90 mL の CH_2Cl_2 中の 1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン 1 (5.0 g、20.5 mmol) の溶液に 25 で、70 mL の CH_2Cl_2 中の デスマーチン・ペルヨージナン (9.6 g、22.5 mmol) の溶液を ゆっくり加えた。25 で 20 分 攪拌後、反応混合物を 200 mL の エーテルで希釈し、乾燥 - 氷 - アセトン浴により冷却した。固体沈殿剤を濾取し、捨てた。濾液を濃縮し、残渣を 100 mL の エーテルで希釈し、乾燥氷 - アセトン浴で冷却し、沈殿剤を濾過により除去した。濾液を濃縮し、6.2 g の 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ - ブチルアルデヒド 2 を 0 に冷却後、薄い褐色固体になる 青白色 / 褐色の油性液体として得、これをさらなる精製なしで次の工程反応に使用した。

【0082】

工程 3

【化 2 2】



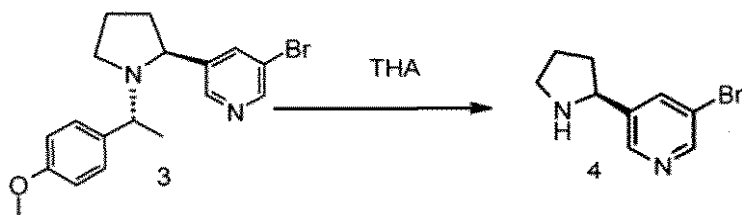
3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン (3)

150 mL の CH_2Cl_2 中の 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ - ブチルアルデヒド 2 (工程 2 からの粗物質、20.5 mmol) の溶液に -70 で、3.5 mL の 酢酸および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.2 g、48.0 mmol)、次に 攪拌しながら R - (+) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エチルアミン (3.9 g、26.0 mmol) を ゆっくり加えた。-70 で 1 時間 攪拌後、反応混合物を室温に温めた。室温で 2 時間 攪拌後、反応混合物を 200 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、50 mL の 水および 20 mL の 飽和重炭酸ナトリウムの溶液、ならびに 2 x 100 mL の 水で洗浄した。濃縮後、粗生成物 (dr = 86 : 14 HPLC 分析により) をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 95%、EtOAc 5%) により精製し、3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン 3 (3.2 g、2 工程で収率 44%) を 明褐色ビスコース状の液体として得た。

【0083】

工程 4

【化 2 3】



3 - ((S) - 5 - ピロリジン - 2 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール (4)

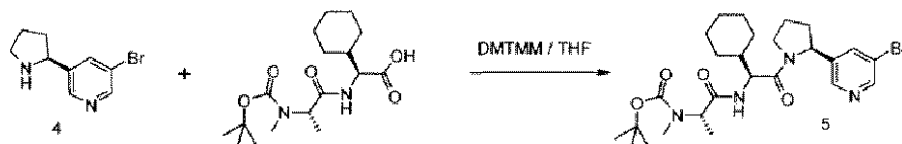
5 mL の TFA 中の 3 - ブロモ - 5 - { (S) - 1 - [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ピロリジン - 2 - イル } - ピリジン 3 (3.64 g、10.0 mmol) の溶液を 120 でマイクロ波反応器で 30 分加熱した。得られた溶液を濃縮

し、TFAを除去した。残渣を150 mLの CH_2Cl_2 に溶解し、5 mLの飽和 NaHCO_3 により塩基性化した。溶液を2×10 mLの水により洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、3-((S)-5-ピロリジン-2-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール4(2.4 g、粗物質)を深褐色ガム状物として得、これをさらなる精製なしで次の工程反応に使用した。

【0084】

工程 5

【化24】



10

((S)-1-{(S)-2-[(S)-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルカルバモイル}-エチル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5)

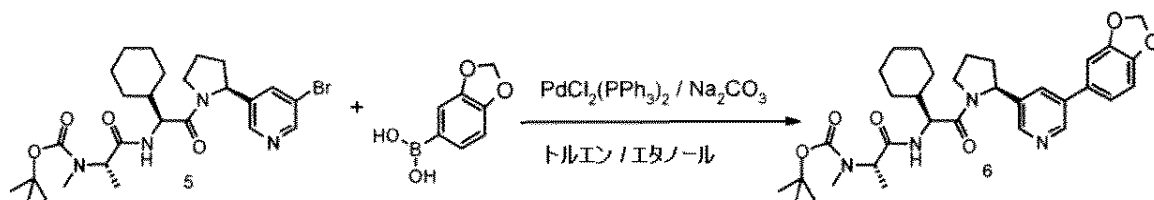
100 mLのTHF中の3-((S)-5-ピロリジン-2-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール4(2.4 g、粗物質)および(S)-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-プロピオニルアミノ]-シクロヘキシル-酢酸(3.42 g、10.0 mmol)の溶液に0 で、4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチル-モルホリニウムクロライド水和物(3.04 g、11.0 mmol)を一度に加えた。20 で2時間攪拌後、反応混合物を100 mLのEtOAcで希釈し、3×50 mLの水で洗浄した。濃縮後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 95%、MeOH 5%)により精製し、((S)-1-{(S)-2-[(S)-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルカルバモイル}-エチル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル5(2.47 g、2工程で収率45%)を黄色固体として得た。

20

【0085】

工程 6

【化25】



30

((S)-1-{(S)-2-[(S)-2-(5-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルカルバモイル}-エチル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(6)

40

8 mLのトルエンおよび3 mLのエタノールの混合溶液中の((S)-1-{(S)-2-[(S)-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルカルバモイル}-エチル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル5(168 mg、0.31 mmol)、3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸(60.7 mg、0.37 mmol)、 Na_2CO_3 (1.8 mL、1.8 mmol、水溶液で1 M)の混合物を真空下で脱気した。80 で1.5時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、30 mLのEtOAcで希釈し、3×15 mLの水により洗浄した。有機層を濾過し、濃縮し、3-(5-{(S)-1-[1-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-ピロリジン-2-イル}-ピリジン-3-イル

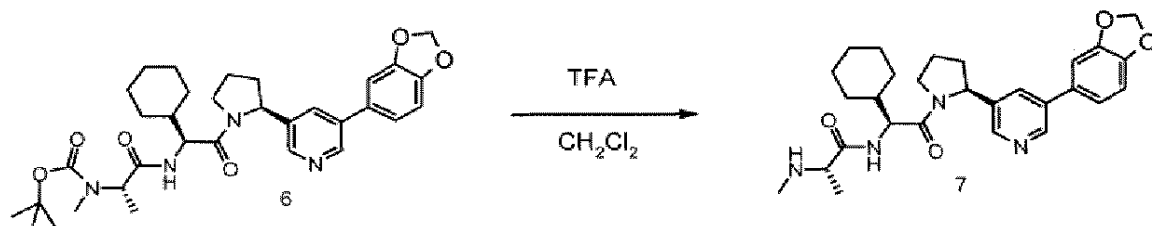
50

) - インドール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 6 を粗生成物として得、これをさらなる精製なしで次の工程反応に使用した。

【 0 0 8 6 】

工程 7

【 化 2 6 】



10

(*S*) - *N* - { (*S*) - 2 - [(*S*) - 2 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド (実施例 5 4)

2 mL の CH_2Cl_2 中の [(*S*) - 1 - ((*S*) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (*S*) - 2 - [5 - (1*H* - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - エチル] - メチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル 6 (粗物質) の溶液に、 -20°C で、5 mL の TFA (-20°C にあらかじめ冷却した) をゆっくり加えた。 0°C で 20 分撹拌後、反応混合物を濃縮し、室温で高真空下で可能な限り TFA を除去した。粗生成物を逆相 HPLC (カラム: Waters Sunfire、 $30 \times 30 \text{ mm}$; 移動相: 11 分の勾配 0.1% TFA を有する CH_3CN 15% H_2O 85% から 0.1% TFA を有する CH_3CN 60% H_2O 40%; 流速 4.0 mL/分 ; 検出器: 215 nm UV) により精製し、濃縮し、(*S*) - *N* - ((*S*) - 1 - シクロヘキシル - 2 - { (*S*) - 2 - [5 - (1*H* - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - 2 - メチルアミノ - プロピオンアミド 実施例 5 4 (96.1 mg、2 工程で収率 52%) を白色の TFA 塩として得た。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物の BIR3 ペプチド結合ポケットへの結合能力を測定するため、ELISA および細胞ベースアッセイを利用する。

30

【 0 0 8 8 】

実施例 136

Elisa

化合物をストレプトアビジン被覆 96 ウェルプレート中の GST - BIR3 融合タンパク質およびビオチン化 SMAC ペプチド (AVPFAQK) でインキュベートする。XIAP BIR3 Smac Elisa のために、XIAP 由来アミノ酸 248 - 358 を含む GST - BIR3 融合物を使用する。CIAP1 BIR3 Smac Elisa のために、CIAP1 由来アミノ酸 259 - 364 を含む GST - BIR3 融合物を使用する。30 分インキュベーション後、ウェルをしっかりと洗浄する。残りの GST - BIR3 融合タンパク質を、最初にヤギ抗 GST 抗体とインキュベートし、次いで洗浄し、アルカリホスファターゼ結合抗ヤギ抗体とインキュベートすることを含む ELISA アッセイによりモニタリングする。シグナルを Attophosphor (Promega) を使用して増幅させ、Cytofluor Ex 450 nm / 40 および Em 580 nm で読む。 IC_{50} は GST - BIR3 シグナルの半分を置き換える化合物の濃度に対応する。非ビオチン化 Smac に対する IC_{50} は 400 nM である。記載されている ELISA アッセイにおける実施例 1 - 103 の化合物の IC_{50} 値は $< 0.001 - 10 \mu\text{M}$ の範囲であった。

40

【 0 0 8 9 】

実施例 137

50

細胞増殖アッセイ

インビトロで腫瘍細胞増殖を阻害する化合物の能力をCell Titer 96（登録商標）Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay（Promega）を使用してモニタリングした。このアッセイは新規テトラゾリウム化合物〔3-（4，5-ジメチルチアゾル-2-イル）-5-（3-カルボキシメトキシフェニル）-2-（4-フルホフェニル）-2H-テトラゾリウム、分子内塩；MTS〕および電子カップリング試薬（フェナジンメトスルファート）PM Sの溶液からなる。MTSはホルマゼン生成物へ細胞により生物還元され、この吸光度を490nmで測定する。MTSの水溶性ホルマゼン生成物への変換は代謝的に活性な細胞で見られるデヒドロゲナーゼにより成し遂げられる。490nmの吸光度の量により測定されるホルマゼン生成物の量は直接、培養中の生存細胞の量に比例する。記載されている細胞アッセイにおける実施例1-103の化合物のIC₅₀値は<0.001-50μMの範囲であった。

10

【0090】

実施例138

式（I）の化合物を含む錠剤1

下記組成物の、活性成分として50mgの前記実施例1-103のいずれかに記載されている式（I）の化合物を含む錠剤は、一般方法を使用して製造する：

【表33】

組成物	
活性成分	50mg
小麦デンプン	60mg
ラクトース	50mg
コロイドシリカ	5mg
タルク	9mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
全量	175mg

20

【0091】

製造：活性成分を一部の小麦デンプン、ラクトースおよびコロイドシリカと混合し、混合物を篩いを介して圧縮する。さらに一部の小麦デンプンを水浴で5倍量の水と混合してペーストを形成させ、最初に混合物を、弱く可塑性の塊が形成するまで、このペーストと混練する。

30

【0092】

乾燥顆粒をメッシュサイズ3mmを有する篩いを介して圧縮し、あらかじめ篩過した混合物（1mm篩い）の残りのコーンデンプン、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクと混合し、圧縮し、わずかに両凸の錠剤を形成する。

【0093】

実施例139

式（I）の化合物を含む錠剤2

活性成分として100mgのいずれかの実施例1-103の式（I）の化合物を含む錠剤は、下記一般方法を使用して製造する：

40

【表 3 4】

組成物	
活性成分	1 0 0 m g
結晶性ラクトース	2 4 0 m g
A v i c e l	8 0 m g
P V P P X L	2 0 m g
A e r o s i l	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
全量	4 4 7 m g

10

【 0 0 9 4 】

製造：活性成分を一部の担体物質と混合し、錠剤機（Korsch EK0, Stempeldurchmesser 1 0mm）の手段により圧縮する。

【 0 0 9 5 】

実施例 1 4 0

カプセル

下記組成物の、活性成分として 1 0 0 m g のいずれかの実施例 1 - 1 0 3 に記載されている式（I）の化合物を含むカプセルは、一般方法を使用して製造する：

20

【表 3 5】

組成物	
活性成分	1 0 0 m g
A v i c e l	2 0 0 m g
P V P P X L	1 5 m g
A e r o s i l	2 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g
全量	3 1 8 . 5 m g

30

【 0 0 9 6 】

製造は成分を混合し、それを硬ゼラチンカプセル（サイズ 1）に充填することによる。

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用される“活性成分”なる用語は、本明細書に定義の式 I - V I I の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を意味する。

【 0 0 9 8 】

上記好ましい態様は本発明の範囲および精神を説明するためである。本明細書で提供されている記載は、他の態様および実施例を当業者に明白にさせる。これらの他の態様および実施例は本発明の意図する範囲内である。したがって、本発明は、特許請求の範囲にのみ限定されるべきである。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 マーク・ジー・チャレスト
アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州ケンブリッジ、リージェント・ストリート 5 8 番
- (72)発明者 クリスティン・ヒウ・タウン・チェン
アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州ウォルサム、マリビスタ・アベニュー 2 2 番
- (72)発明者 チェン・ミン
アメリカ合衆国 0 2 1 4 3 マサチューセッツ州サマービル、アパートメント 6、ウォルナット・ストリート 7 4 番
- (72)発明者 チェン・チュオリアン
アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州ベルモント、サージェント・ロード 2 0 番
- (72)発明者 ダイ・ミャオ
アメリカ合衆国 0 2 0 3 0 マサチューセッツ州ドーバー、ティスデール・ドライブ 2 2 番
- (72)発明者 ヘ・フェン
アメリカ合衆国 0 2 4 7 4 マサチューセッツ州アーリントン、アパートメント 3 1 1、マサチューセッツ・アベニュー 2 7 6 番
- (72)発明者 フアンシュ・レイ
アメリカ合衆国 2 7 7 1 3 ノースカロライナ州ダーラム、フロンティア・ウェイ 9 番
- (72)発明者 クリストファー・ストローブ
アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ州ストウ、ヘリティッジ・レイン 1 6 番
- (72)発明者 ルン・ミン・デイビッド・ワン
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、チェリー・ストリート 1 6 7 番
- (72)発明者 リー・ザウエル
アメリカ合衆国 0 2 0 4 3 マサチューセッツ州ヒンガム、パトリオッツ・ウェイ 1 3 番

審査官 鈴木 崇之

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 6 9 0 6 3 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 9 7 7 9 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 7 5 2 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 4 3 6 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 6 1 9 2 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07K 5/062
CA/REGISTRY(STN)
WPI