

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538678

(P2017-538678A)

(43) 公表日 平成29年12月28日 (2017. 12. 28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 233/29</b> (2006.01)	C O 7 C 233/29 C S P	4 C O 3 3
<b>C07D 213/74</b> (2006.01)	C O 7 D 213/74	4 C O 5 5
<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C O 6 9
<b>C07D 239/42</b> (2006.01)	C O 7 D 239/42	4 C O 8 4
<b>A61K 31/505</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C O 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 242 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-524446 (P2017-524446)  
 (86) (22) 出願日 平成27年11月5日 (2015. 11. 5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月10日 (2017. 7. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/059271  
 (87) 国際公開番号 W02016/073738  
 (87) 国際公開日 平成28年5月12日 (2016. 5. 12)  
 (31) 優先権主張番号 62/075, 663  
 (32) 優先日 平成26年11月5日 (2014. 11. 5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

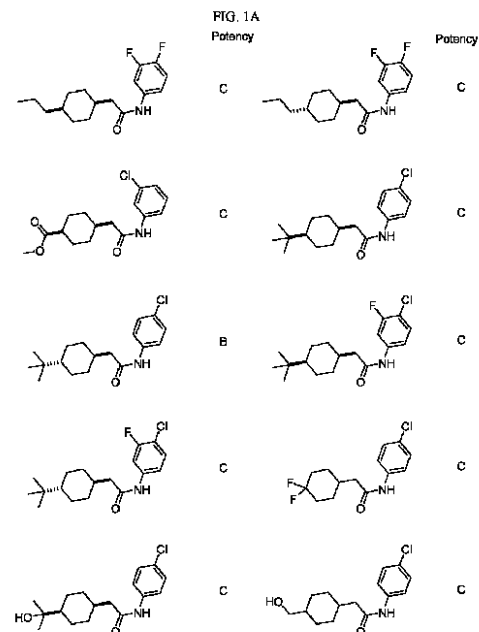
(71) 出願人 516365482  
 フレクサス・バイオサイエンス・イン  
 コーポレイテッド  
 FLEXUS BIOSCIENCES,  
 INC.  
 アメリカ合衆国08540ニュージャージ  
 ー州プリンストン、ルート206アンド・  
 プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100150500  
 弁理士 森本 靖  
 (74) 代理人 100176474  
 弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫調節剤

## (57) 【要約】

酸化還元酵素インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼを調節する化合物、および前記化合物を含有する組成物が本明細書に記載される。インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼによって介在される疾患、障害および病気（癌および免疫関連疾患を含む）の多種多様なアレイの治療および/または予防のためのこのような化合物および組成物の使用もまた提供される。

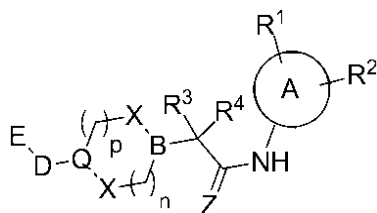


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

(I)

[ 式中、

下付き記号 n は、1 または 0 であり；下付き記号 p は、1 または 0 であり；

A で表される環は、フェニル、5 または 6 員ヘテロアリール、または C<sub>5</sub> - 7 シクロアルキルであり；

Z は、O であり；

B は、N、C (OR<sup>5a</sup>)、または C (R<sup>3a</sup>) であり；各 X は、独立して、NR<sup>5a</sup>、O、CHR<sup>5</sup>、C (O)、または CH (OR<sup>5a</sup>) であり；Q は、N、C (CN)、または CR<sup>6</sup> であり；

20

D は、結合、O、C (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5a</sup>、または N (R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub> であり；E は、非存在であるか、あるいは水素、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、または適宜置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、適宜置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、CN、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、または CONH<sub>2</sub> であり、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、フェニル環の隣接する頂点上にある場合、それらは、一緒に結合して、O、N および S から独立して選択される 1 または 2 つの環の頂点を有する 5 もしくは 6 員シクロヘテロアルキル環を形成していてもよく、前記シクロヘテロアルキル環は、フルオロおよび C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されていてもよい；

30

R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、水素、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、フッ素、OH、CN、CO<sub>2</sub>H、C (O)NH<sub>2</sub>、N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、適宜置換されていてもよい - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> - OH、- (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> - CO<sub>2</sub>H、- (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> - C (O)NH<sub>2</sub>、- (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> - C (O)NHR<sup>5</sup>、- (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、- NH (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> CO<sub>2</sub>H、または - NH (CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> - C (O)NH<sub>2</sub>；

40

各 R<sup>5</sup> は、独立して、H、F、OH、または適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；各 R<sup>5a</sup> は、独立して、H、または適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>6</sup> は、H、OH、F、適宜置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、適宜置換されていてもよい - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、または - N (R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub> であり；そして

各 m は、独立して、1、2、または 3 である]

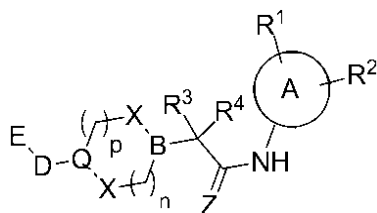
50

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式：

【化 2】



10

[ 式中、

Q は、C ( C N ) または C R <sup>6</sup> であり；

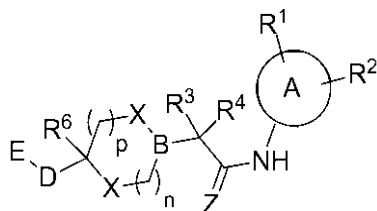
E は、水素、適宜置換されていてもよい C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよい C <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、または適宜置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである ]

で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式：

【化 3】



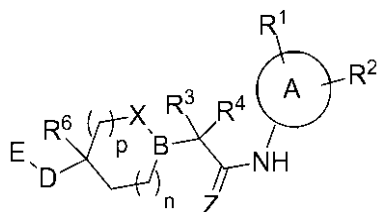
20

で示される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式：

【化 4】



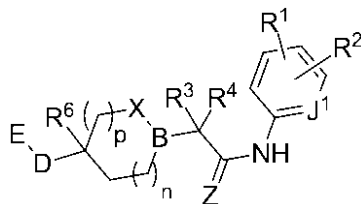
30

で示される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式：

【化 5】



40

[ 式中、J <sup>1</sup> は、C H、N であるか、あるいは、R <sup>2</sup> が J <sup>1</sup> として同定される環の頂点に結合する場合、C ( R <sup>2</sup> ) であってもよい ]

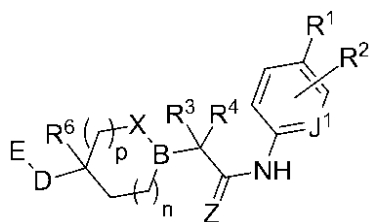
で示される請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

50

式：

【化 6】



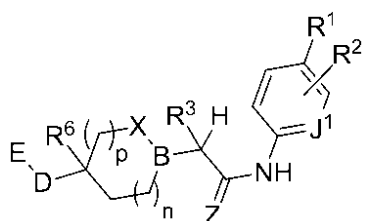
で示される請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

10

式：

【化 7】



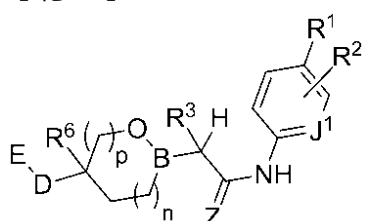
で示される請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

20

式：

【化 8】



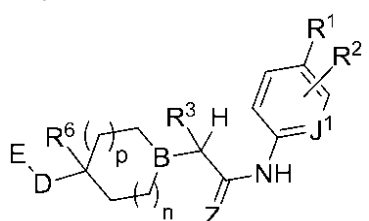
で示される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

30

式：

【化 9】



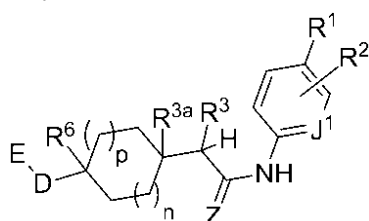
で示される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

40

式：

【化 10】



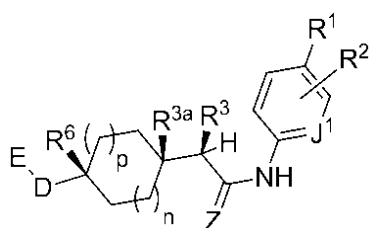
で示される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

50

式：

【化 1 1】



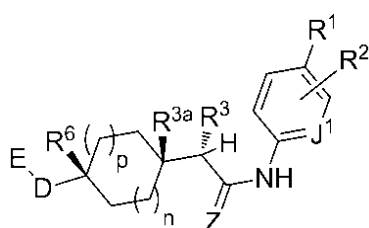
で示される請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

式：

【化 1 2】



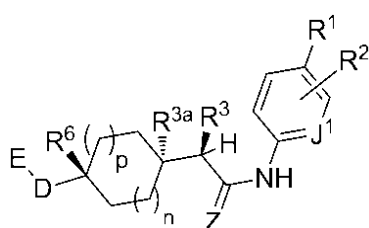
で示される請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

式：

【化 1 3】



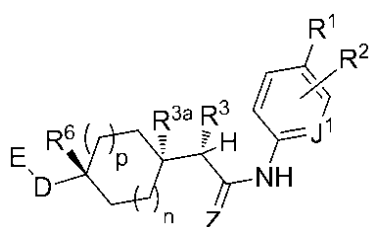
で示される請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 1 4】

式：

【化 1 4】



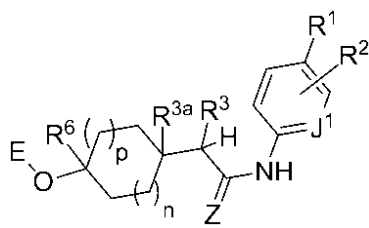
で示される請求項 9 に記載の化合物。

40

【請求項 1 5】

式：

【化 1 5】



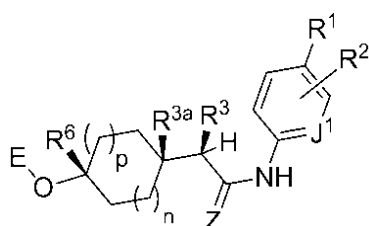
で示される請求項 1 0 に記載の化合物。

50

【請求項 1 6】

式：

【化 1 6】



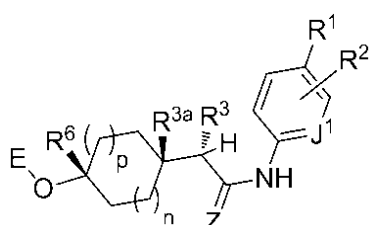
で示される請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

式：

【化 1 7】



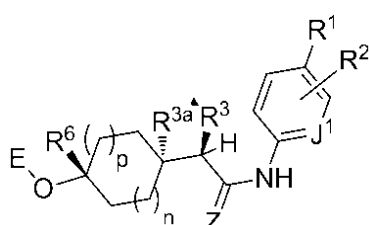
で示される請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 18】

式：

【化 1 8】



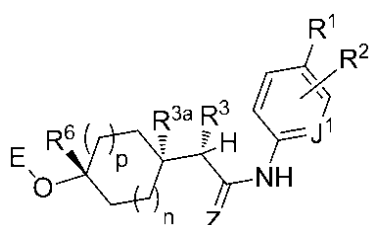
で示される請求項 10 に記載の化合物。

30

【請求項 19】

式：

【化 1 9】



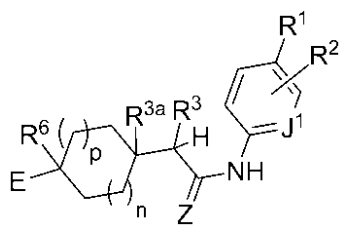
で示される請求項 10 に記載の化合物。

40

【請求項 20】

式：

【化 2 0】



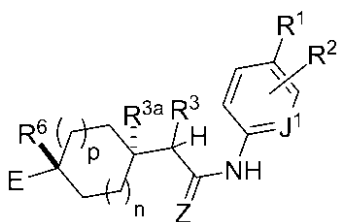
で示される請求項 10 に記載の化合物。

50

【請求項 21】

式：

【化 2 1】



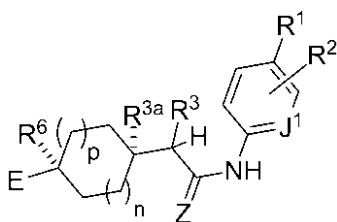
〔式中、 $R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子で他の異性体を実質的に含まない〕

で示される請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

式：

【化 2 2】

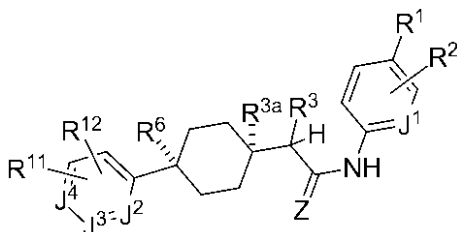


（式中、 $R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子で他の異性体を実質的に含まない）で示される請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式：

【化 2 3】



〔式中、

$J^2$  は、N または CH であるか、あるいは、適宜、 $R^{11}$  が  $J^2$  として同定される環の頂点に結合している場合、 $C(R^{11})$  であってもよく；

$J^3$  は、N または CH であるか、あるいは、適宜、 $R^{11}$  が  $J^3$  として同定される環の頂点に結合している場合、 $C(R^{11})$  であってもよく；

$J^4$  は、N または CH であるか、あるいは、適宜、 $R^{12}$  が  $J^4$  として同定される環の頂点に結合している場合、 $C(R^{12})$  であってもよいものであって；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  ハロアルキル、適宜置換されていてもよい  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルコキシ、CN、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、または  $CONH_2$  であって、 $R^1$  および  $R^2$  がフェニル環の隣接する頂点にある場合、それらは、一緒になって、O、N および S から独立して選択される 1 または 2 つの環の頂点を有する 5 もしくは 6 員シクロヘテロアルキル環を形成していてもよく、前記シクロヘテロアルキル環は、フルオロおよび  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されていてもよいものであり；

10

20

30

40

50

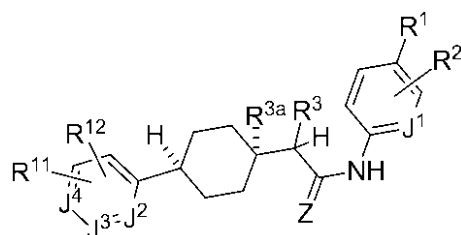
$R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子で他の異性体を実質的に含まないものである]

で示される請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

式：

【化 24】



10

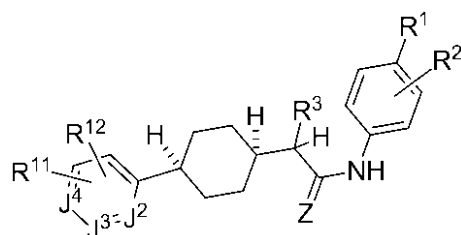
[式中、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まない]

で示される請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

式：

【化 25】



20

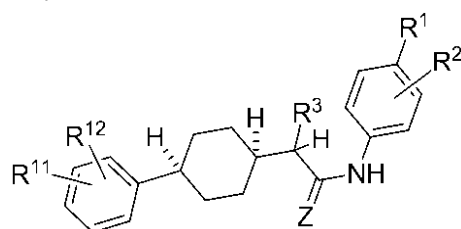
[式中、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まない]

で示される請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

式：

【化 26】



30

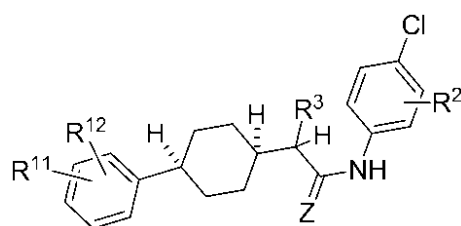
[式中、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まない]

で示される請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

式：

【化 27】



40

[式中、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まない]

で示される請求項 26 に記載の化合物。

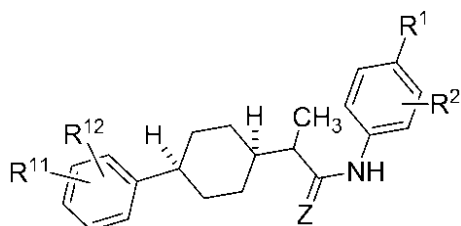
【請求項 28】

50



式：

【化 2 8】



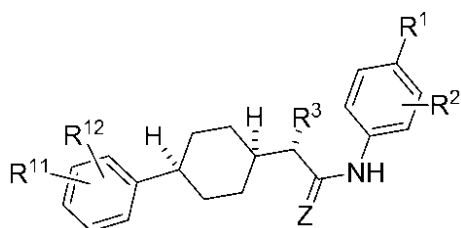
〔式中、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 2 6 に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

式：

【化 2 9】



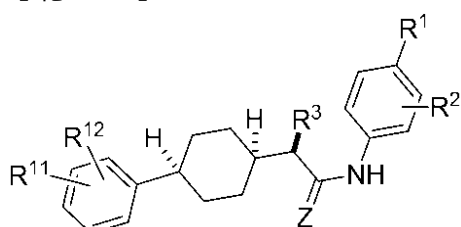
〔式中、示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 2 6 に記載の化合物。

20

【請求項 3 0】

式：

【化 3 0】



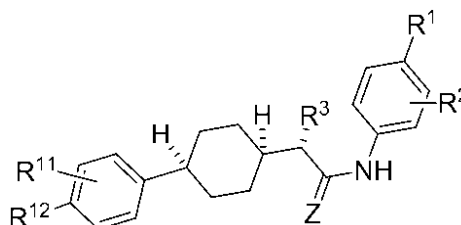
〔式中、示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 2 6 に記載の化合物。

30

【請求項 3 1】

式：

【化 3 1】



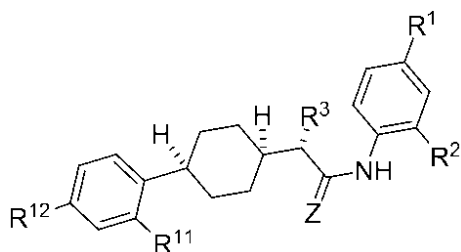
〔式中、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>、F、適宜置換されていてもよいフェニル、または C<sub>N</sub> であり；示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 2 9 に記載の化合物。

40

【請求項 3 2】

式：

## 【化 3 2】



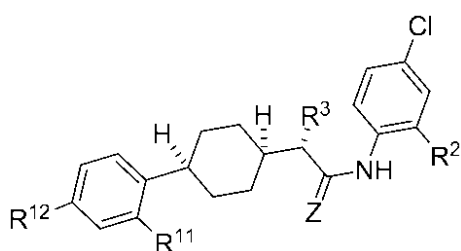
[ 式中、 $R^{11}$  は、H または F であり；そして  $R^{12}$  は、H または  $-O-C_1-C_3$  アルキルであり；示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない ]  
 で示される請求項 3 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 3 3】

式：

## 【化 3 3】



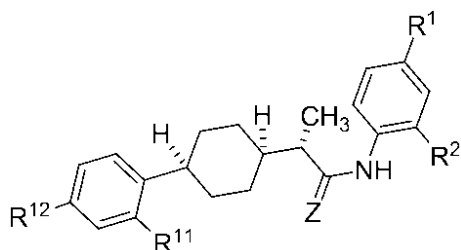
20

[ 式中、示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない ]  
 で示される請求項 3 2 に記載の化合物。

## 【請求項 3 4】

式：

## 【化 3 4】



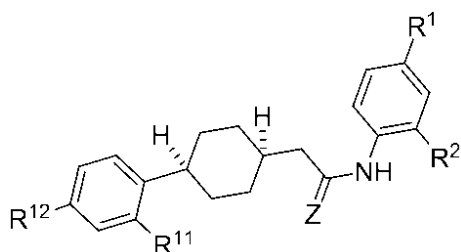
30

[ 式中、示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない ]  
 で示される請求項 3 2 に記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

式：

## 【化 3 5】



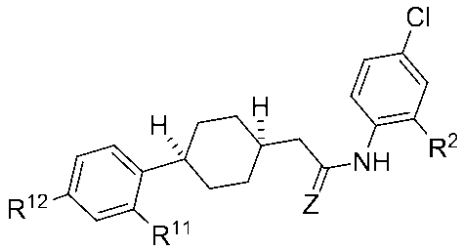
40

[ 式中、示される 2 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない ]  
 で示される請求項 3 2 に記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

式：

## 【化 3 6】



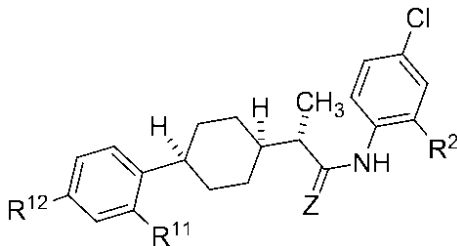
〔式中、示される 2 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 3 5 に記載の化合物。

10

## 【請求項 3 7】

式：

## 【化 3 7】



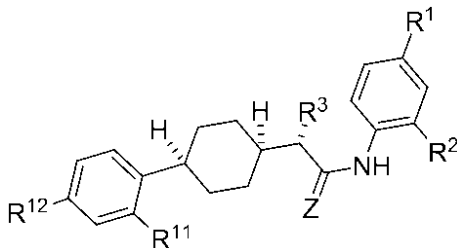
〔式中、示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される請求項 3 4 に記載の化合物。

20

## 【請求項 3 8】

式：

## 【化 3 8】



〔式中、 $R^{11}$  は、H または F であり；そして  $R^{12}$  は、 $CO_2H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-(CR^5R^5)_mCO_2H$  または  $-(CR^5R^5)_mC(O)NH_2$  であり；示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕

で示される請求項 3 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 3 9】

請求項 1 に記載の化合物および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 4 0】

I D O により少なくとも一部介在される疾患、障害または病気の治療方法であって、有効な量の請求項 1 に記載の化合物をこれを治療とする対象に投与することを特徴とする方法。

40

## 【請求項 4 1】

前記化合物が、放射線治療と同時に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

前記化合物が、放射線治療の後に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

前記化合物が、放射線治療の前に投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

前記化合物が、I D O 介在免疫抑制の進行を逆転させるか、または停止させることに有

50

効である量で投与される、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 45】

前記疾患、障害または病気が、癌である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 46】

前記癌が、前立腺、結腸、直腸、膵臓、頸部、胃、子宮内膜、脳、肝臓、膀胱、卵巣、精巣、頭部、頸部、皮膚（メラノーマおよび基底細胞癌を含む）、中皮層、白血球（リンパ腫および白血病を含む）、食道、乳房、筋肉、結合組織、肺（小細胞肺癌および非小細胞癌を含む）、副腎、甲状腺、腎臓、または骨の癌；あるいは神経膠芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫（カポジ肉腫を含む）、絨毛癌、皮膚基底細胞癌、または精上皮腫である、請求項 45 に記載の方法。

10

【請求項 47】

前記癌が、メラノーマ、大腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、白血病、脳腫瘍、リンパ腫、卵巣癌、およびカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

前記疾患、障害または病気が、感染症である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 49】

前記感染症が、ウイルス感染、細菌感染、寄生虫感染および真菌感染からなる群から選択される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記感染症が、ヒト免疫不全ウイルスおよびサイトメガロウイルスからなる群から選択されるウイルス感染である、請求項 49 に記載の方法。

20

【請求項 51】

前記感染症が、マイコバクテリウム感染である細菌感染である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 52】

前記感染症が、ドノバンリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、森林型熱帯リーシュマニア、エチオピアリーシュマニア、メキシコリーシュマニア、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、および四日熱マラリア原虫からなる群から選択される寄生虫感染である、請求項 49 に記載の方法。

30

【請求項 53】

前記疾患、障害または病気が、免疫または炎症関連疾患、障害または病気である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 54】

前記疾患、障害または病気が、関節リウマチ、腎不全、ループス、喘息、乾癬、大腸炎、膵炎、アレルギー、線維症、線維筋痛症、アルツハイマー病、うっ血性心不全、脳卒中、大動脈弁狭窄症、動脈硬化症、骨粗鬆症、パーキンソン病、感染、クローン病、潰瘍性大腸炎、アレルギー性接触皮膚炎および他の湿疹、全身性強皮症、ならびに多発性硬化症からなる群から選択される免疫関連疾患、障害または病気である、請求項 53 に記載の方法。

40

【請求項 55】

請求項 1 に記載の化合物および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む組み合わせ。

【請求項 56】

前記少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、化学療法剤、免疫および / または炎症調節薬、抗高コレステロール血症薬、または抗感染症薬である、請求項 55 に記載の組み合わせ。

【請求項 57】

前記少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 55 に記載の組み合わせ。

【請求項 58】

50

請求項 1 に記載の化合物および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含むキット。

【請求項 59】

前記少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、化学療法剤、免疫および / または炎症調節薬、抗高コレステロール血症薬、または抗感染症薬である、請求項 58 に記載のキット。

【請求項 60】

前記少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 58 に記載のキット。

【請求項 61】

対象における癌の治療方法であって、前記対象に、有効量の請求項 1 に記載の化合物および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを特徴とする方法。

10

【請求項 62】

前記化合物および免疫チェックポイント阻害剤が、組み合わせて投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記化合物および免疫チェックポイント阻害剤が、順次投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 64】

前記化合物が、前記免疫チェックポイント阻害剤後に投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 65】

20

前記化合物が、前記免疫チェックポイント阻害剤前に投与される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 66】

対象における癌の治療方法であって、前記対象に、有効量の請求項 1 に記載の化合物および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを特徴とし、前記投与が、放射線治療の前、同時、または後である、方法。

【請求項 67】

前記化合物および免疫チェックポイント阻害剤が、組み合わせて投与される、請求項 66 に記載の方法

【請求項 68】

30

前記化合物および免疫チェックポイント阻害剤が、順次投与される、請求項 66 に記載の方法

【請求項 69】

前記化合物が、前記免疫チェックポイント阻害剤後に投与される、請求項 66 に記載の方法

【請求項 70】

前記化合物が、前記免疫チェックポイント阻害剤前に投与される、請求項 66 に記載の方法

【請求項 71】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、イピリマブ、ニボルマブおよびランプロリズマブからなる群から選択される、請求項 57、60、61 または 66 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ、キットまたは方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014 年 11 月 5 日出願の米国仮出願番号第 62 / 075 , 663 号に対する優先権を請求するものであって、その全ての内容は、出典明示により本明細書に取り込まれる。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D O ; I D O 1 としても公知 ) は、免疫調節において役割を果たす I F N -  $\gamma$  標的遺伝子である。I D O は、酸化還元酵素であり、トリプトファンから N - ホルミル - キヌレニンへの変換における第一ステップおよび律速段階に触媒作用を及ぼす 2 つの酵素のうちの 1 つである。これは、免疫細胞、内皮細胞、および線維芽細胞を含むいくつかの細胞集団で見出されている 4 1 k D のモノマーとして存在する。I D O は、アミノ酸レベルで 6 3 % の配列同一性を共有するマウスおよびヒトの間で比較的良好に保存されている。その結晶構造および部位特異的変異導入法に由来するデータにより、基質の結合および基質と鉄結合ジオキシゲナーゼとの間の関連の両方が活性に必要であることが示されている。I D O ( I D O 2 ) のホモログは、I D O と 4 4 % のアミノ酸配列相同性を有することが同定されているが、その機能は I D O のものとは大きく異なっている ( 例えば、Serafini, P. et al., Semin. Cancer Biol., 16(1):53-65 (Feb. 2006) および Ball, H.J. et al., Gene, 396(1):203-213 (Jul. 1, 2007) を参照のこと ) 。

10

## 【 0 0 0 3 】

I D O は、免疫調節において主な役割を果たしており、その免疫抑制機能は、いくつかの方法で現れる。重要なことに、I D O は、T 細胞レベルで免疫原性を調節し、ネクサスが I D O および サイトカイン 産生の間に存在する。さらに、腫瘍は、しばしば I D O の上流調節によって免疫機能を操作する。よって、I D O の調節は、多くの疾患、障害および病気において治療上の影響を示しうる。

20

## 【 0 0 0 4 】

病態生理学的な関連は I D O および 癌 の間に存在する。免疫ホメオスタシスの妨げは、腫瘍の成長および進行に密接に関連し、腫瘍微小環境における I D O の産生は、腫瘍成長および転移を手助けするようである。さらに、I D O 活性レベルの上昇は、様々な異なる腫瘍に関連している ( Brandacher, G. et al., Clin. Cancer Res., 12(4):1144-1151 ) ( Feb. 15, 2006 ) ) 。

## 【 0 0 0 5 】

癌 の治療は、一般に、外科的切除、続いて化学療法および放射線治療を伴う。標準的な治療計画は、最初の腫瘍成長を再生し、より重要なことに、遠くに転移を始めることによって必然的に逃れる腫瘍細胞の能力のため、極めて様々な程度の長期的な成功を示す。癌 および 癌 関連疾患、障害および病気の治療の近年の進歩には、免疫治療をより多くの従来の化学療法および放射線治療に取り入れた組み合わせ治療の使用が含まれる。ほとんどの展開において、免疫治療は、患者自身の免疫系を利用して腫瘍細胞を同定し、排除するため、従来の化学療法より低い毒性を伴うものである。

30

## 【 0 0 0 6 】

癌 に加えて、I D O は、他の病気、免疫抑制、慢性感染、および自己免疫疾患または障害 ( 例えば、関節リウマチ ) に関連している。よって、I D O 活性の阻害によるトリプトファン分解の抑制は、大きな治療価値を有する。さらに、I D O の阻害剤は、T 細胞が妊娠、悪性腫瘍、またはウイルス ( 例えば、H I V ) によって抑制される場合、T 細胞の活性化を高めるために用いることができる。それらの役割はよくわかっていないが、I D O 阻害剤はまた、神経もしくは精神神経疾患または障害 ( 例えば、うつ ) の患者の治療における用途に利用されうる。

40

## 【 0 0 0 7 】

I D O の低分子阻害剤は、I D O 関連疾患を治療し、または予防するために開発されている。例えば、I D O 阻害剤である 1 - メチル - d l - トリプトファン ; p - ( 3 - ベンゾフラニル ) - d l - アラニン ; p - [ 3 - ベンゾ ( b ) チエニル ] - d l - アラニン ; および 6 - ニトロ - l - トリプトファンは、トリプトファンの局所的な細胞外濃度およびトリプトファン代謝を変化させることによって T 細胞介在の免疫を調節するために用いられてきた ( W O 9 9 / 2 9 3 1 0 ) 。I D O 阻害活性で示される化合物は W O 2 0 0 4 / 0 9 4 4 0 9 でさらに報告されている。

50

## 【 0 0 0 8 】

多種多様な疾患、障害および病気においてインドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼによって果たされる役割および現在の I D O 阻害剤の制限（例えば、有効性）を考慮すると、新規な I D O 修飾因子、ならびにそれに関連する組成物および方法が必要とされている。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 9 】

本発明は、酸化還元酵素インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ（I D O）を調節する化合物、およびこの化合物を含む組成物（例えば、医薬組成物）に関する。このような化合物（これらの合成方法を含む）、および組成物が下記で詳細に説明される。

10

## 【 0 0 1 0 】

本発明はまた、I D Oによって全体または部分的に介在される多種多様な疾患、障害および病気の治療および/または予防のためのこのような化合物および組成物の使用に関連する。このような疾患、障害および病気は、本明細書の他の箇所に詳細に説明されている。特に断りがなければ、本発明の化合物の使用が本明細書に記載される場合、このような化合物は組成物の形態（例えば、医薬組成物）でありうるということが理解されるべきである。

## 【 0 0 1 1 】

下記に記載されるように、本発明の化合物は、I D Oの阻害によってそれらの活性に効果を及ぼすと考えられるが、当該化合物の根底にある作用メカニズムの正確な理解は、本発明を実施するのに必要ではない。あるいは、前記化合物は、トリプトファン - 2, 3 - ジオキシゲナーゼ（T D O）活性の阻害によりそれらの活性に効果を及ぼしうることが想定される。前記化合物は、I D OおよびT D O機能の両方の阻害によりそれらの活性に効果を及ぼしうることにも想定される。本化合物は、本明細書では一般にI D O阻害剤と称されるが、用語「I D O阻害剤」には、T D OまたはI D Oの阻害によりそれぞれ作用する化合物、および/またはI D OおよびT D Oの両方の阻害により作用する化合物が包含されるものと理解されるべきである。

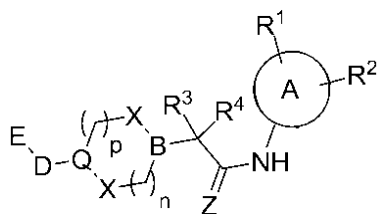
20

## 【 0 0 1 2 】

ある態様において、本発明は、式（I）：

## 【 化 1 】

30



## ( I )

[ 式中、下付き記号 n は、1 または 0 であり；下付き記号 p は、1 または 0 である ]  
 で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。  
 式（I）において、Aとして表される環は、フェニル、5もしくは6員ヘテロアリール、またはC<sub>5</sub> - 7シクロアルキルであり；Zは、Oであり；Bは、N、C（OR<sup>5a</sup>）、またはC（R<sup>3a</sup>）であり；各Xは、独立して、NR<sup>5a</sup>、O、CHR<sup>5</sup>、C（O）、またはCH（OR<sup>5a</sup>）であり；Qは、N、C（CN）、またはCR<sup>6</sup>であり；そしてDは、結合、O、C（R<sup>5</sup>）<sub>2</sub>、NR<sup>5a</sup>、またはN（R<sup>5a</sup>）<sub>2</sub>である。文字Eは、非存在であってもよく、あるいは水素、適宜置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、適宜置換されていてもよい3～6員シクロヘテロアルキル、または適宜置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロゲン、適宜置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ハロアルキル、適宜置換されていてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、適宜置換されていてもよい3～6員シクロヘテロアルキル、適宜置換

40

50

されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $CN$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、または  $CONH_2$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  が、フェニル環の隣接する頂点上にある場合、それらは、一緒に結合して、 $O$ 、 $N$  および  $S$  から独立して選択される 1 または 2 つの環の頂点を有する 5 もしくは 6 員シクロヘテロアルキル環を形成していてもよく、前記シクロヘテロアルキル環は、フルオロおよび  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されていてもよい。 $R^3$ 、 $R^{3a}$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  ハロアルキル、フッ素、 $OH$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、適宜置換されていてもよい  $-O-C_1-C_6$  アルキル、 $-(CR^5R^5)_mOH$ 、 $-(CR^5R^5)_mCO_2H$ 、 $-(CR^5R^5)_mC(O)NH_2$ 、 $-(CR^5R^5)_m-C(O)NHR^5$ 、 $-(CR^5R^5)_mN(R^5)_2$ 、 $-NH(CR^5R^5)_mCO_2H$ 、または  $-NH(CR^5R^5)_m-C(O)NH_2$ 。各  $R^5$  は、独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $OH$ 、または適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルであり；各  $R^{5a}$  は、独立して、 $H$ 、または適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルであり；そして、各  $R^6$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $F$ 、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $-O-C_1-C_6$  アルキル、または  $-N(R^{5a})_2$  である。上記基において、下付き記号  $m$  は、各場合において、2、または 3 である。

10

20

#### 【0013】

さらに別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物が 1 つまたはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせられている組成物を提供する。

#### 【0014】

ある実施態様において、本発明には、対象（例えば、ヒト）における癌を治療するか、または予防するための方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの本明細書に記載の IDO 阻害剤を投与することを特徴とする方法が包含される。本発明には、対象における癌を治療し、または予防するための方法であって、前記対象に、IDO 阻害剤を IDO 介在免疫抑制の進行を逆転させ、または停止するのに有効な量で投与することを特徴とする方法が含まれる。ある実施態様において、IDO 介在免疫抑制が抗原提示細胞 (APC) によって介在される。

30

#### 【0015】

本明細書に記載の化合物および組成物を用いて治療されうる癌の例として、以下に限定されないが、前記前立腺、結腸直腸、膵臓、頸部、胃、子宮内膜、脳、肝臓、膀胱、卵巣、精巣、頭部、頸部、皮膚（メラノーマおよび基底細胞癌を含む）、中皮層、白血球（リンパ腫および白血病を含む）、食道、乳房、筋肉、結合組織、肺（小細胞肺癌および非小細胞癌を含む）、副腎、甲状腺、腎臓、または骨の癌；神経膠芽腫、中皮腫、腎細胞癌、胃癌、肉腫、絨毛癌、皮膚基底細胞癌、および精上皮腫が挙げられる。本発明のある実施態様において、前記癌は、メラノーマ、大腸癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、白血病、脳腫瘍、リンパ腫、肉腫、卵巣癌、またはカボジ肉腫である。本発明の化合物および組成物による治療の候補となる癌は、さらに下記に記載される。

40

#### 【0016】

本発明には、骨髄移植または末梢血幹細胞移植を受けた対象の治療方法であって、腫瘍抗原に対する遅延型過敏反応を増加させ、移植後の悪性腫瘍の再発までの時間を遅らせ、再発のない移植後生存期間を増加させ、および / または長期の移植後生存を増加させるのに十分な IDO 阻害剤の治療上の有効量を投与することを特徴とする方法が含まれる。

#### 【0017】

ある実施態様において、本発明には、対象（例えば、ヒト）における感染症（例えば、ウイルス感染）を治療し、または予防する方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの IDO 阻害剤（例えば、本発明の新規な阻害剤）を投与することを特徴とする方法が包含される。ある実施態様において、前記感染症は、ウイルス感染（例えば

50



、慢性ウイルス感染)、細菌感染、または寄生虫感染である。ある実施態様において、ウイルス感染は、ヒト免疫不全ウイルスまたはサイトメガロウイルスである。他の実施態様において、細菌感染は、マイコバクテリウム感染(例えば、マイコバクテリウム・レブラエまたはマイコバクテリウム・ツベルクロシス)である。なお他の実施態様において、前記寄生虫感染は、ドノバンリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、森林型熱帯リーシュマニア、エチオピアリーシュマニア、メキシコリーシュマニア、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、または四日熱マラリア原虫である。さらなる実施態様において、前記感染症は、真菌感染である。

#### 【0018】

なお他の実施態様において、本発明には、対象(例えば、ヒト)における免疫関連疾患、障害または病気を治療し、または予防するための方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも1つのIDO阻害剤(例えば、好ましくは、本発明の新規な阻害剤)を投与することを特徴とする方法が包含される。免疫関連疾患、障害および病気の例は、下記に記載される。

#### 【0019】

IDO活性の調節によって全体もしくは部分的に治療され、または予防されうる他の疾患、障害および病気は、本明細書に記載されるIDO阻害剤の化合物の候補症状である。

#### 【0020】

本発明には、1つまたはそれ以上のさらなる薬剤と組み合わせた本明細書に記載のIDO阻害剤の使用がさらに含まれる。1つまたはそれ以上のさらなる薬剤は、IDO調節活性を有していてもよく、および/またはそれらは、異なる作用機序を通して機能してもよい。ある実施態様において、このような薬剤には、放射線(例えば、局所的な放射線治療または全身の放射線治療)および/または非薬理的な特徴の他の治療手段が含まれる。組み合わせ治療が用いられる場合、IDO阻害剤およびあるさらなる治療剤は、単一の組成物または複数の組成物の形態であってもよく、前記治療手段は、同時に、連続的に、または他の計画により投与されてもよい。一例として、本発明には、放射線治療期間が化学療法器官の後である治療計画が含まれる。組み合わせ治療は、相加または相乗効果を有する。組み合わせ治療の他の利益が下記に記載される。

#### 【0021】

ある実施態様において、本発明には、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、または他のタイプの移植治療と組み合わせた本明細書に記載のIDO阻害剤の使用がさらに含まれる。

#### 【0022】

ある実施態様において、本発明には、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせた本明細書に記載のIDO機能の阻害剤の使用が含まれる。免疫チェックポイントの妨害は、抗原特異的なT細胞反応の増幅を生じ、ヒト癌治療において期待できるアプローチであることが示されている。免疫チェックポイントの例(リガンドおよび受容体)のうちのいくつかは、様々なタイプの腫瘍細胞で選択的に上流調節され、妨害の候補としては、PD1(プログラム化細胞死タンパク質1); PDL1(PD1リガンド); BTLA(BおよびTリンパ球アテニュエーター); CTLA4(細胞傷害性T-リンパ球抗原4); TIM3(T細胞膜タンパク質3); LAG3(リンパ球活性化遺伝子3); A2aR(アデノシンA2a受容体A2aR); およびキラー阻害受容体が挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤、およびその組み合わせ療法は、本明細書の他の箇所で詳細に説明されている。

#### 【0023】

他の実施態様において、本発明は、対象における癌を治療するための方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも1つのIDO阻害剤および少なくとも1つの化学療法剤を投与することを特徴とする方法を提供するものであって、このような薬剤としては、以下に限定されないが、アルキル化剤(例えば、ナイトロジェンマスタード(例えば、クロランブシル、シクロホスファミド、イソファミド、メクロレタミン、メルファラン、およびウラシルマスタード); アジリジン(例えば、チオテバ); メタンスルホン酸エ

10

20

30

40

50

ステル（例えば、ブスルファン）；ヌクレオシド類似体（例えば、ゲムシタピン）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン）；トポイソメラーゼⅠ阻害剤（例えば、イリノテカン）；白金錯体（例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン）；生体内還元アルキル化薬（例えば、マイトマイシン、プロカルバジン、ダカルバジンおよびアルトレタミン）；DNA鎖切断薬（例えば、ブレオマイシン）；トポイソメラーゼⅡ阻害剤（例えば、アムサクリン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ドキソルビシン、エトポシド、およびテニポシド）；DNA副溝結合剤（例えば、プリカマイシン）；代謝拮抗剤（例えば、葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキセートおよびトリメトトレキセート）；ピリミジンアンタゴニスト（例えば、フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、CB3717、アザシチジン、シタラビン、およびフロキシウリジン）；プリンアンタゴニスト（例えば、メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン）；アスバラギナーゼ；およびリボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、ヒドロキシウレア））；チューブリン相互作用薬（例えば、ビンクリスチン、エストラムスチン、ビンブラスチン、ドセタキセル、エポシロン誘導体、およびパクリタキセル）；ホルモン剤（例えば、エストロゲン；抱合されたエストロゲン；エチニルエストラジオール；ジエチルスチルベストロール；クロロトリアニセン；ジエンエストロール；プロゲステロン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、およびメゲストロール）；およびアンドロゲン（例えば、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン、およびメチルテストステロン））；副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、およびプレドニゾン）；黄体化ホルモン放出剤または性腺刺激ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト（例えば、酢酸ロイプロリドおよび酢酸ゴセレリン）；ならびに抗ホルモン抗原（例えば、タモキシフェン、抗アンドロゲン剤（例えば、フルタミド））；および抗副腎皮質ホルモン薬剤（例えば、ミトタンおよびアミノグルテチミド））が含まれる。本発明にはまた、当該分野で公知の他の薬剤（例えば、三酸化ヒ素）および将来開発される他の化学療法剤と組み合わせたIDO阻害剤の使用が含まれる。

10

20

30

40

#### 【0024】

癌の治療方法に関するある実施態様において、少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせたIDO阻害剤の治療上の有効量の投与は、いずれかを単独で投与することによって見られる癌生存率より高い癌生存率となる。癌の治療方法に関するさらなる実施態様において、少なくとも1つの化学療法剤と組み合わせたIDO阻害剤の治療上の有効量の投与は、1つの薬剤の単独投与によって見られる腫瘍の大きさまたは腫瘍成長の減少より腫瘍の減少または腫瘍成長の遅延を生じる。

#### 【0025】

さらなる実施態様において、本発明には、対象における癌を治療し、または予防するための方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも1つのIDO阻害剤および少なくとも1つのシグナル伝達阻害剤（STI）を投与することの特徴とする方法が含まれる。ある実施態様において、少なくとも1つのSTIは、bcr/ablキナーゼ阻害剤、上皮増殖因子（EGF）受容体阻害剤、her-2/neu受容体阻害剤、およびファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）からなる群から選択される。他の候補STI剤は、本明細書で説明される。

#### 【0026】

本発明にはまた、対象における腫瘍細胞の拒絶を増強する方法であって、IDO阻害剤を少なくとも1つの化学療法剤および/または放射線治療と組み合わせて投与することの特徴とする方法が含まれるものであり、得られた腫瘍細胞の拒絶は、IDO阻害剤、化学療法剤またはこれらの単独のいずれかを投与することによって得られたものより大きいものである。

#### 【0027】

さらなる実施態様において、本発明は、対象における癌の治療方法であって、前記対象

50

に、治療上の有効量の I D O 阻害剤以外の少なくとも 1 つの I D O 阻害剤および少なくとも 1 つの免疫調節因子を投与することを特徴とする方法を提供する。ある実施態様において、少なくとも 1 つの免疫調節因子は、C D 4 0 L、B 7、B 7 R P 1、抗 C D 4 0、抗 C D 3 8、抗 I C O S、4 - I B B リガンド、樹状細胞癌ワクチン、I L 2、I L 1 2、E L C / C C L 1 9、S L C / C C L 2 1、M C P - 1、I L - 4、I L - 1 8、T N F、I L - 1 5、M D C、I F N - / -、M - C S F、I L - 3、G M - C S F、I L - 1 3、および抗 I L - 1 0 からなる群から選択される。他の候補免疫調節因子薬は、本明細書の他に説明されている。

#### 【 0 0 2 8 】

本発明には、対象（例えば、ヒト）における感染症（例えば、ウイルス感染）を治療し、または予防するための方法であって、前記対象に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの I D O 阻害剤および治療上の有効量の抗感染症薬を投与することを特徴とする方法を含む実施態様が含まれる。

10

#### 【 0 0 2 9 】

本発明のある実施態様において、さらなる治療剤は、例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）または f l t 3 - リガンドを含むサイトカインである。本発明にはまた、以下に限定されないが、C 型肝炎ウイルス（H C V）、ヒトパピローマウイルス（H P V）、サイトメガロウイルス（C M V）、エプスタイン・バーウイルス（E B V）、水痘帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）を含むウイルス感染（例えば、慢性ウイルス感染）を治療し、または予防するための方法が包含される。感染症を治療するための本明細書に記載の I D O 阻害剤の使用（単独、または組み合わせ治療の 1 成分として）は、下記にさらに記載される。

20

#### 【 0 0 3 0 】

さらなる実施態様において、感染症の治療は、治療上の有効量の本発明の I D O 阻害剤の投与と組み合わせたワクチンの共投与により効果を生じる。ある実施態様において、前記ワクチンは、例えば、抗 H I V ワクチンを含む抗ウイルスワクチンである。他の実施態様において、前記ワクチンは、結核またはマラリアに対して有効である。なお他の実施態様において、前記ワクチンは、腫瘍ワクチン（例えば、メラノーマに対して有効であるワクチン）であり；前記腫瘍ワクチンには、遺伝学的に改変された腫瘍細胞または遺伝学的に改変された細胞株（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）を発現するようにトランスフェクトされた遺伝学的に改変された腫瘍細胞または遺伝学的に改変された細胞株を含む）が含まれる。ある実施態様において、前記ワクチンには、1 つまたはそれ以上の免疫原性ペプチドおよび / または樹状細胞が含まれる。

30

#### 【 0 0 3 1 】

ある実施態様において、本発明には、本明細書に開示の I D O 阻害剤を 1 つまたはそれ以上の抗菌薬と組み合わせて使用する方法が含まれる。

#### 【 0 0 3 2 】

I D O 阻害剤および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することによる感染の治療に関するある実施態様において、I D O 阻害剤およびさらなる治療剤の両方を投与した後に見られる感染の症状は、いずれかを単独で投与した後に見られる同一の感染の症状を超えて改善される。ある実施態様において、見られる感染の症状は、ウイルス量の減少、C D 4 <sup>+</sup> T 細胞数の増加、日和見感染の減少、生存時間の増加、慢性感染の根絶、またはこれらの組み合わせでありうる。

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 3 3 】

【図 1】図 1 A - 1 B B は、本明細書に記載の化合物の構造および生物学的活性を提供する。本明細書に記載の化合物の活性は、図 1 A - 1 B B で提供され、その効力レベルは下記のように提供される：（I D O 効力：I C <sub>50</sub> : A < 0 . 1 μ M ; B < 1 μ M ; C < 1 0 μ M ）。

#### 【発明を実施するための形態】

50

## 【 0 0 3 4 】

本発明をさらに説明する前に、本発明は、本明細書に記載の特定の実施態様に限定されるものではないことが理解されるべきであり、また、本明細書で用いられる用語は、特定の実施態様を記載するためだけであり、限定することを意図するものではないことが理解されるべきである。

## 【 0 0 3 5 】

値の範囲が供される場合、本明細書に指定範囲については特に指定がない限り、それぞれのその範囲内の値 (intervening value) は、下限値の 10 分の 1 までの値、上限値と下限値の間の値及びその指定範囲内の、いずれの指定値又はその指定範囲内に入るいずれの値を含むものと理解されるべきである。指定の範囲内で、特に排除制限がなければ上限値及び下限値もこの範囲に含まれる。これらのより狭い範囲の上限および下限は、指定範囲において特に除かれる限度を条件として、独立して、より狭い範囲に含まれてよく、これらも本発明の範囲に含まれる。指定範囲が一方または両方の限界値を含む場合、それら包含される限界値の一方または両方を除外する範囲も本発明に含まれる。特に定義されていない限り、本明細書で用いられる全ての技術および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味と同一の意味を有する。

10

## 【 0 0 3 6 】

本明細書および特許請求の範囲で用いられるように、単数形「a」、「an」、および「the」には、特に断りがない限り複数形が含まれることに留意すべきである。特許請求の範囲は、任意の構成要素を除くように特定されてもよいことにさらに留意すべきである。そのようなものとして、この記載は、請求項の構成要素の記載と合わせた「solely」、「only」などの排他的な用語の使用、または「negative」限定の使用の先の記載として提供するものとされる。

20

## 【 0 0 3 7 】

本明細書に記載の刊行物は、本願の出願日より前のそれらの開示のためのにのみ提供される。さらに、提供される公開日は、実際の公開日とは異なってもよく、独立して確認されることが必要となりうる。

## 【 0 0 3 8 】

一般

免疫調節不全は、宿主免疫系の腫瘍回避に密接に関連しており、腫瘍成長および進行を生じる。化学療法および放射線療法を含む従来の治療アプローチは、一般に患者にとって耐えがたく、このような治療を存続するのに腫瘍の発達に対してあまり有効ではなくなっている。患者自身の免疫系を用いて腫瘍細胞を同定し、排除することにより免疫治療は低い毒性という利益を有する。免疫調節酵素インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼの上流調節は、増殖を促進する腫瘍によって操作されるあるメカニズムを含むため、酵素活性を阻害する薬剤 (例えば、小分子化合物) は、予防および / または治療のための有望な手段である。

30

## 【 0 0 3 9 】

さらに、大規模な実験データにより、免疫抑制、腫瘍耐性および / または拒絶、慢性感染、HIV - 感染、および自己免疫疾患もしくは障害におけるIDO阻害の役割が示されている。IDOの阻害はまた、神経もしくは精神神経疾患または障害 (例えば、うつ) の患者のための重要な治療戦略でありうる。本明細書の化合物、組成物および方法は、新規クラスのIDO修飾因子の必要性に対処するものである。

40

## 【 0 0 4 0 】

定義

特に断りがなければ、下記の実用語は、下記に記載の意味を有するものとされる。他の用語は、本明細書を通して他で定義されている。

## 【 0 0 4 1 】

用語「アルキル」は、それ自体または別の置換基の一部として、特に示されていない限り、表示される炭素原子数 (すなわち、C<sub>1-8</sub>) は、1 ~ 8 個の炭素を意味する) を有す

50

る直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。アルキル基の例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどが挙げられる。

#### 【0042】

用語「シクロアルキル」は、環原子の表示数を有し（例えば、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル）、完全に飽和されているか、または環の頂点間の1つ以上の二重結合を有する炭化水素環を意味する。「シクロアルキル」はまた、二環式および多環式炭化水素環、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどを意味するものとされる。

#### 【0043】

用語「シクロヘテロアルキル」は、環の頂点（または環員）の表示される数を有し、1～5個の炭素頂点を置換するN、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を有し、前記窒素および硫黄原子が適宜酸化されていてもよく、前記窒素原子が適宜四級化されていてもよいシクロアルキル環を意味する。前記シクロヘテロアルキルは、単環式、二環式または多環式環系であってもよい。シクロヘテロアルキル基の非限定的な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-オキシド、ペペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどが挙げられる。シクロヘテロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子により分子の残りの部分に結合することができる。

#### 【0044】

本明細書で用いられるように、本明細書で表される化学構造における単結合、二重結合、または三重結合を交差する波線、「

#### 【化2】

www

」は、分子の残りの部分への単結合、二重結合、または三重結合の結合点を示す。また、環の中心（例えば、フェニル環）に伸びる結合は、利用可能な環頂点のいずれかでの結合を示すものとされる。当業者は、環に結合されるものとして示される複数の置換基が、安定な化合物を提供し、あるいは立体的に適合する環の頂点を占めることを理解する。二価の構成要素では、表示は、方向（順方向または逆方向）のいずれかを含むものとされる。例えば、基「 $-C(O)NH-$ 」は、いずれかの方向： $-C(O)NH-$ または $-NHC(O)-$ での結合を含むものとされ、同様に、「 $-O-CH_2CH_2-$ 」は、 $-O-CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2-O-$ の両方を含むものとされる。

#### 【0045】

用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）は、それらの通常の意味で用いられ、酸素原子、アミノ基、または硫黄原子それぞれにより分子の残りの部分に結合したアルキル基を意味する。また、ジアルキルアミノ基については、前記アルキル部分は、同一または異なってもよく、一緒になって、それぞれが結合する窒素原子を有する3～7員環を形成することができる。よって、ジアルキルアミノまたは $-NR^aR^b$ として表される群は、ペペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含むものとされる。

#### 【0046】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、それ自体または別の置換基の一部として、特に示されていない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。また、「ハロアルキル」のような用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むものとされる。例えば、用語「 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むものとされる。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

用語「アリール」は、特に示されていない限り、一緒に縮合されるか、または共有結合される単一の環または複数個の環（3つの環まで）でありうる多価不飽和、典型的に、芳香族、炭化水素基を意味する。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチルおよびピフェニルが挙げられる。

#### 【0048】

用語「ヘテロアリール」は、1～5個のヘテロ原子（N、O、およびSから選択される）を含有するアリール基（または環）を意味し、前記窒素および硫黄原子は、適宜酸化されていてもよく、窒素原子は、適宜四級化されていてもよい。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子により分子の残りの部分に結合することができる。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル(benzothioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。ヘテロアリール環のための置換基は、下記に記載の許容可能な置換基の群から選択することができる。

10

20

#### 【0049】

上記用語（例えば、「アルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）は、ある実施態様において、適宜置換されていてもよい。基の各タイプのために選択される置換基は下記で提供される。

#### 【0050】

アルキル基のための任意の置換基（アルキレン、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルとしてよく示される基を含む）は、0から $(2m' + 1)$ （式中、 $m'$ は、このような基における炭素原子の総数である）までの範囲の数におけるハロゲン、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から選択される様々な基でありうる。 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ は、各々独立して、水素、無置換 $C_{1-8}$ アルキル、無置換アリール、1-3個のハロゲンで置換されたアリール、無置換 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシまたは $C_{1-8}$ チオアルコキシ基、または無置換アリール- $C_{1-4}$ アルキル基でありうる。 $R'$ および $R''$ が同一の窒素原子に結合する場合、それらは、窒素原子と一緒になって、3-、4-、5-、6-、または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むものとされる。

30

40

#### 【0051】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基のための任意の置換基は様々であり、一般に、芳香族環基上の開いている原子価の0～総数の範囲の数において、 $-H$ 、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-N_3$ 、 $per$ フルオロ( $C_{1-4}$ )アルコキシ、およびペルフルオロ( $C_{1-4}$ )アルキルから選択され； $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ は、水素、 $C_{1-8}$ アルキ

50

ル、 $C_1 - 8$  ハロアルキル、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $C_2 - 8$  アルケニルおよび  $C_2 - 8$  アルキニルから独立して選択される。他の適切な置換基として、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキレンによって環原子に結合している上記アリール基が含まれる。

#### 【0052】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子における置換基のうちの2つは、適宜、式  $-T-(CH_2)_q-U-$  (式中、TおよびUは、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$  または単結合であり、qは、0 ~ 2の整数である) の置換基で置換されていてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子における置換基のうちの2つは、適宜、式  $-A-(CH_2)_r-B-$  (式中、AおよびBは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$  または単結合であり、rは、1 ~ 3の整数である) の置換基で置換されていてもよい。そのように形成される新たな環の単結合の1つは、適宜、二重結合で置換されていてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子における置換基のうちの2つは、適宜、式  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$  (式中、sおよびtは、独立して、0 ~ 3の整数であり、Xは、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-S(O)_2NR'-$  である) の置換基で置換されていてもよい。 $-NR'-$  および  $-S(O)_2NR'-$  における置換基  $R'$  は、水素または無置換  $C_1 - 6$  アルキルから選択される。

10

#### 【0053】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)およびケイ素(Si)を含むものとされる。

20

#### 【0054】

用語「医薬的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物に記載の特定の置換基に応じて、相対的に非毒性の酸もしくは塩基と製造される活性化合物の塩を含むものとされる。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、このような化合物の中和形態を、無溶媒または適切な不活性溶媒中において、十分な量の所望される塩基と接触させることによって得ることができる。医薬的に許容される無機塩基に由来する塩の例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。医薬的に許容される有機塩基に由来する塩としては、第一級、第二級および第三級アミン(置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなどを含む)の塩、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、このような化合物の中和形態を、無溶媒または適切な不活性溶媒中において、十分な量の所望される酸と接触させることによって得ることができる。医薬的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸(monohydrogen carbonic)、リン酸、一水素リン酸(monohydrogenphosphoric)、二水素リン酸(dihydrogenphosphoric)、硫酸、一水素硫酸(monohydrogensulfuric)、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸に由来する塩、ならび酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸のような相対的に非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギニン酸などのアミノ酸の塩、ならびにグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩が含まれる(例えば、Berge, S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)を参照)。特定の具体的な本発明の化合物は、化合物を塩基もしくは酸付加塩のいずれかに変換させること

30

40

50

が可能な塩基性および酸性の官能基の両方を含有する。

【0055】

前記化合物の中和形態は、前記塩を、塩基もしくは酸と染色させ、親化合物を従来の方法で単離することによって再生してもよい。前記化合物の親形態は、一定の物理学的特性（例えば、極性溶媒中の溶解性）において様々な塩形態とは異なるが、前記塩は、本発明の目的のための化合物の親形態とは同等である。

【0056】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的な条件下で容易に化学変化を経て、本発明の化合物を提供する化合物である。また、プロドラッグは、生体外の環境下において、化学的もしくは生化学的な方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、経皮パッチ容器内に適切な酵素または化学試薬とともに置かれた場合に、本発明の化合物にゆっくり変換することができる。

【0057】

ある本発明の化合物は、非溶媒和形態ならびに溶媒和形態（水和形態を含む）で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に含まれるものとされる。一定の本発明の化合物は、複数の結晶形またはアモルファス形態で存在しうる。一般に、全ての物理学的形態は、本発明として考えられる使用と等価であり、本発明の範囲内にありとされる。

【0058】

一定の本発明の化合物は、非対称炭素原子（不斉中心）または二重結合を有しており；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、および各異性体（例えば、分割エナンチオマー）は全て、本発明の範囲内に含まれるものとされる。立体化学的描写が示される場合、1つの異性体が存在し、他の異性体を実質的に含まない化合物を意味するものとされる。他の異性体「を実質的に含まない」は、2種類の異性体の少なくとも80/20の割合、より好ましくは90/10、または95/5もしくはそれ以上を示す。ある実施態様において、異性体のうちの1つは、少なくとも99%の量で存在する。

【0059】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成するの原子の1つまたはそれ以上において非天然の割合の原子同位体を含有していてもよい。同位体の非天然の割合は、天然で見出される量から対象となっている原子の100%からなる量の範囲として定義されてもよい。例えば、前記化合物は、放射性同位体、例えば、トリチウム（ $^3\text{H}$ ）、ヨウ素-125（ $^{125}\text{I}$ ）または炭素-14（ $^{14}\text{C}$ ）、あるいは非放射性同位体、例えば、重水素（ $^2\text{H}$ ）または炭素-13（ $^{13}\text{C}$ ）を取り込んでいてもよい。このような同位体変種は、本出願内の他で記載されるようなさらなる有用性を提供することができる。例えば、本化合物の同位体変種は、下記に限定されないが、診断用および/または画像化試薬、あるいは細胞傷害性/放射性毒性治療剤を含むさらなる有用性を見出しうる。また、本化合物の同位体変種は、治療中の安全性、耐容性または有効性を亢進させることができる薬物動態学的および薬力学的特徴を変化させることができる。放射性を有するか否かに関わらず本発明の化合物の全ての同位体変種は、本発明の範囲内に含まれるものとされる。

【0060】

用語「患者」または「対象」は、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、哺乳類）を意味するものとして交換可能に用いられる。

【0061】

用語「投与」、「投与する」などは、例えば、対象、細胞、組織、器官、または生体液に用いられる場合、例えば、IDO阻害剤、これを含む医薬組成物、または診断薬の対象、細胞、組織、器官、または生体液への接触を意味する。細胞の場合、投与には、試薬の細胞への接触（例えば、インビトロまたはエクスピボ）、ならびに試薬の生体液への接触（前記液は細胞に接触する）が含まれる。

【0062】



用語「治療する」、「治療 (treating)」、「治療 (treatment)」などは、疾患、障害または病気、あるいはこれらの症状が診断または観察等された後に、疾患、障害、または病気を患っている対象の少なくとも1つの根本的な原因、あるいは疾患、障害、病気に関連する少なくとも1つの症状を患っている対象を一時的または永続的に取り除き、減少させ、抑制し、軽減し、または緩和するために開示される行為の過程 (例えば、IDO阻害剤またはこれを含む医薬組成物の投与) を意味する。よって、治療には、進行する疾患の抑制 (例えば、疾患、障害または病気の進行またはさらなる進行、あるいはこれに付随する臨床的な症状の停止) が含まれる。

【0063】

本明細書で用いられる用語「治療を必要とする」は、対象が必要とするか、または治療から利益を享受するとする医師または他の医療提供者によってなされる判断を意味する。

10

【0064】

用語「予防する」、「予防」、「予防」などは、一般に特定の疾患、障害または病気に罹りやすい対象において、疾患、障害、病気などを発症する対象のリスク (例えば、臨床的な症状の非存在によって決定されるように) を一時的または永続的に防止し、抑制し、阻害し、または減少させ、あるいはこれらの発症を遅らせるために開始 (例えば、疾患、障害、病気またはこれらの症状の発症前) した行為過程 (例えば、IDO阻害剤またはこれを含む医薬組成物の投与) を意味する。ある例において、前記用語はまた、疾患、障害または病気の進行を遅くするか、または有害または望ましくない状態に対するこれらの進行を妨げることを意味する。

20

【0065】

本明細書で用いられる用語「予防を必要とする」は、対象が必要とするか、または予防処置から利益を享受するとする医師または他の医療提供者によってなされた判断を意味する。この判断は、医師または医療提供者の専門知識の範囲にある様々な因子に基づいてなされる。

【0066】

用語「治療上の有効量」は、対象に投与する際に、疾患、障害または病気の症状、態様、または性質のいずれかに対する検出可能な陽性の効果を示すことができる量において、単一用量で、または一連の用量の一部として、単独で、または医薬組成物の一部として、対象に薬剤を投与することを意味する。治療上の有効量は、関連する生理学的効果を測定することによって確認することができ、投薬計画および対象の状態の診断分析などと組み合わせ調整することができる。一例として、投与後一定時間でのIDO阻害剤の血清レベル (または、例えば、その代謝産物) の測定は、治療上の有効量が用いられているかどうかの指標となりうる。

30

【0067】

用語「変化をもたらすのに十分な量で」は、特定の療法の投与前 (基準レベル) と後に測定される指標レベルの検出可能な相違が存在することを意味する。指標には、客観的パラメータ (例えば、血清濃度) または主観的パラメータ (例えば、対象の満足感) のいずれもが含まれる。

【0068】

用語「小分子」は、約10 kDa以下、約2 kDa以下、または約1 kDa以下である分子量を有する化学化合物を意味する。小分子として、以下に限定されないが、無機分子、有機分子、無機構成成分を含有する有機分子、放射性原子を含む分子、および合成分子が含まれる。治療上の小分子は、細胞に浸透性が高く、分解されにくく、大きい分子より免疫応答を誘発しにくくてもよい。

40

【0069】

本明細書で用いられるように、用語「IDO阻害剤」、「IDO遮断薬」およびこれらと同様の用語は、IDO活性を阻害し、それによりIDO介在の免疫抑制を逆転させることができる薬剤を意味する。IDO阻害剤は、競合的、非競合的、または不可逆的IDO阻害剤であってもよい。「競合的IDO阻害剤」は、IDO酵素活性を触媒部位で可逆的

50

に阻害する化合物であり；「非競合的 I D O 阻害剤」は、I D O 酵素活性を非触媒部位で可逆的に阻害する化合物であり；ならびに「不可逆的 I D O 阻害剤」は、共有結合（または酵素機能を阻害する他の安定的な方法）を酵素と形成することによって I D O 酵素活性を不可逆的に排除する化合物である。多くの I D O 阻害剤は、市販品として入手可能であり（例えば、5 - B r - 4 - C l - インドキシル 1 , 3 - ジアセテートおよび 1 - メチル - d l - トリプトファン（1 M T）；両者は、ミズーリ州、セントルイスの S i g m a - A l d r i c h 社から入手可能である）、例えば、「ツール」または「標準」化合物として用いられうる。

#### 【0070】

用語「リガンド」は、例えば、ペプチド、ポリペプチド、膜型または膜結合分子、あるいは受容体のアゴニストまたはアンタゴニストとして作用することができるこれらの複合体を意味する。リガンドには、天然および合成リガンド、例えば、サイトカイン、サイトカイン変異型、類似体、変異タンパク質、および抗体に由来する結合組成物、ならびに低分子が包含される。前記用語にはまた、アゴニストでもアンタゴニストでもないが、その生物学的特性、例えば、シグナル伝達または接着にほとんど影響を与えずに受容体に結合することができる薬剤が包含される。さらに、前記用語には、化学的もしくは組み換え方法によって、膜結合リガンドの可溶性に変化させた膜結合リガンドが含まれる。リガンドまたは受容体は、完全に細胞内部にあってもよく、すなわち、細胞質、核、または他の細胞内構築物に滞留していてもよい。リガンドおよび受容体の複合体は、「リガンド受容体複合体」と呼ばれる。

10

20

#### 【0071】

用語「阻害剤」および「アンタゴニスト」、または「アクチベーター」および「アゴニスト」は、例えば、リガンド、受容体、補助因子、遺伝子、細胞、組織、または器官などの活性化のためのそれぞれ阻害または活性化分子を意味する。阻害剤は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、または細胞を減少させ、遮断し、阻止し、これらの活性化を遅延させ、不活性化し、脱感作し、または下方調節する分子である。活性化因子は、例えば、遺伝子、タンパク質、リガンド、受容体、または細胞を増加し、活性化し、促進し、これらの活性化を亢進し、感作し、または上方調節する分子である。阻害剤はまた、構成的な活性を減少させ、遮断し、または不活性にする分子として定義されてもよい。「アゴニスト」は、標的の活性化の増加を引き起こし、または促進する標的と相互作用する分子である。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用と相反する分子である。アンタゴニストは、アゴニストの活性を阻止し、減少させ、阻害し、または中和し、アンタゴニストはまた、標的、例えば、標的とする受容体（同定されていないアゴニストが存在していない場合であっても）の構成的な活性を阻止、阻害し、減少させることができる。

30

#### 【0072】

用語「調節する」、「調節」などは、I D O の機能または活性を直接的または間接的に増加させ、または減少させる分子（例えば、活性化因子または阻害剤）の能力を意味する。修飾因子は、単独で作用してもよく、あるいは補助因子、例えば、タンパク質、金属イオン、または小分子を用いてもよい。修飾因子の例としては、小分子化合物および他の生体有機分子が挙げられる。小分子化合物の多数のライブラリー（例えば、コンビナトリアルライブラリー）は、市販品として入手可能であり、修飾因子を同定するための出発点として供することができる。当業者は、1 つまたはそれ以上のアッセイ（例えば、生化学的アッセイもしくは細胞に基づくアッセイ）を開発することができ、このような化合物ライブラリーは、所望される特性を有する 1 つまたはそれ以上の化合物を同定するためにスクリーニングすることができ；その後、医薬品化学の当業者は、例えば、その類似体および誘導体を合成し評価することによって、このような 1 つまたはそれ以上の化合物を最適化することができる。合成および / または分子モデリング研究はたまた、活性化因子の同定に用いることができる。

40

#### 【0073】

分子の「活性」は、その分子のリガンドまたは受容体への結合；触媒活性；遺伝子発現

50

もしくは細胞シグナル、分化、または成熟を刺激する能力；抗原活性；他の分子の活性化の調節などを記載し、または意味する。用語「増殖活性」には、例えば、正常な細胞分裂、ならびに癌、腫瘍、形成異常、細胞形質転換、転移、および血管形成を促進し、これらに必要であり、またはこれらに特異的に結合する活性が包含される。

#### 【0074】

本明細書で用いられるように、「同等の」、「同等の活性」、「と同等の活性」、「同等の効果」、「と同等の効果」などは、量的および/または定性的に考慮することができる相対的な用語である。前記用語の意味は、多くの場合、それらが用いられる文脈に依存する。一例として、両方とも受容体を活性化する2つの薬剤は、定性的な見地から同等の効果をもつとみなすことができるが、これらの2つの薬剤は、一方の薬剤が、技術分野で許容されているアッセイ（例えば、用量応答アッセイ）または技術分野で許容されている動物モデルにおいて、もう一方の薬剤の20%の活性しか達成できない場合、量的な見地から同等の効果をもっていないものとみなすことができる。ある結果を別の結果と比較する際（例えば、ある結果を参考標準と比較する際）、「同等の」は、多くの場合（必ずしもそうではないが）は、1つの結果は、参考標準から35%以下まで、30%以下まで、25%以下まで、20%以下まで、15%以下まで、10%以下まで、7%以下まで、5%以下まで、4%以下まで、3%以下まで、2%以下まで、または1%以下まで逸脱することを意味する。ある実施態様において、1つの結果は、参考標準から15%以下まで、10%以下まで、または5%以下まで逸脱する場合に参考標準と同等である。一例として、限定されるものではないが、活性または効果は、有効性、安定性、溶解性、または免疫原性を意味する。

10

20

#### 【0075】

「実質的に純粋な」は、構成成分が、前記組成物の総量の約50%以上、典型的には、総ポリペプチド量の約60%以上を構成することを意味する。より典型的には、「実質的に純粋な」は、合計組成物の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%またはそれ以上が目的の構成成分である組成物を意味する。ある場合において、前記ポリペプチドは、前記組成物の総量の約90%以上、または約95%以上を構成する。

#### 【0076】

用語「特異的に結合する」または「選択的に結合する」は、リガンド/受容体、抗体/抗原、または他の結合ペアに関する場合、タンパク質および他の生物製剤の異種集団におけるタンパク質の存在を決定する結合反応を意味する。よって、表記の条件下において、特定のリガンドは特定の受容体に結合し、試料中に存在する他のタンパク質に対してわずかに結合する。抗体、または抗体の抗原結合部位もしくは目的の方法から生じた結合組成物は、その抗原、またはその変異型もしくは変異タンパク質に、他の抗体、またはこれに由来する結合組成物との親和性の少なくとも2倍以上、少なくとも10倍以上、少なくとも20倍以上、または少なくとも100倍以上である親和性で結合する。ある実施態様において、抗体は、例えば、スク্যাッチャード解析（Munsen et al., *Analyt. Biochem.*, 107:220-239 (1980)）によって測定されるように、約 $10^9$  リットル/mol以上である親和性を有する。

30

40

#### 【0077】

例えば、細胞、組織、臓器、または生体の用語「応答」には、生化学的もしくは生理学的作用、例えば、生物学的コンパートメント内の濃度、密度、接着、もしくは遊走、遺伝子発現の割合、または分化の状態における変化が包含され、前記変化は、活性化、刺激、もしくは治療、または遺伝子プログラミングなどの内部メカニズムに関連している。ある文脈において、用語「活性化」、「刺激」などは、内部メカニズム、ならびに by 外部または環境因子によって調節されるような細胞活性化を意味し；一方で、用語「阻害」、「下流調節」などは、逆の効果を意味する。

#### 【0078】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、本明細書で交換可能に用いられ、いずれもの長さのアミノ酸の多量体型を意味し、遺伝学的にコードされ、お

50

よび遺伝学的にコードされていないアミノ酸、化学的にもしくは生化学的に修飾され、または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたポリペプチド骨格を有するポリペプチドが含まれる。前記用語には、融合タンパク質が含まれ、以下に限定されないが、異種アミノ酸配列を有する融合タンパク質、異種および同種リーダー配列を有し、N末端メチオニン残基を有し、もしくは有しない融合タンパク質；免疫学的に標識されたタンパク質などが挙げられる。

【0079】

本明細書で用いられるように、用語「変異型」および「ホモログ」は、それぞれ対照アミノ酸または核酸配列に類似するアミノ酸またはDNA配列を意味するものとして交換可能に用いられる。前記用語には、天然に存在する変異型および天然に存在しない変異型が含まれる。天然に存在する変異型には、ホモログ（種ごとにアミノ酸またはヌクレオチド配列が異なるポリペプチドおよび核酸）、および対立遺伝子変異型（個体ごとにアミノ酸またはヌクレオチド配列が異なるポリペプチドおよび核酸）が含まれる。よって、変異型およびホモログには、天然に存在するDNA配列およびそれによりコードされるタンパク質およびそれらのアイソフォーム、ならびにタンパク質または遺伝子のスプライスバリエントが含まれる。前記用語にはまた、天然に存在するDNA配列とは1つまたはそれ以上の塩基が異なるが、遺伝子コードの縮重により天然に存在するタンパク質に対応するアミノ酸配列に翻訳される核酸配列が含まれる。天然に存在しない変異型およびホモログには、配列の変化が人工的に導入されているアミノ酸またはヌクレオチド配列における変化を含むポリペプチドおよび核酸（例えば、変異タンパク質）が含まれ；例えば、前記変化は、ヒト介在（「ヒトの手」）によって研究室で作成される。よって、天然に存在しない変異型およびホモログはまた、1つまたはそれ以上の保存された置換および/またはタグおよび/または抱合体によって天然に存在する配列とは異なるものを意味する。

【0080】

本明細書で用いられる用語「変異タンパク質」は、変異の入った組み換えタンパク質を広義に意味する。これらのタンパク質は、通常、単一または複数のアミノ酸置換を保有し、多くの場合、部位特異的もしくはランダム変異誘発にかけてクローニングされた遺伝子、または完全に合成された遺伝子から作成される。

【0081】

用語「DNA」、「核酸」、「核酸分子」、「ポリヌクレオチド」などは、いずれの長さのヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、あるいはこれらのアナログの多量体型を意味するものとして交換可能に用いられる。ポリヌクレオチドの非限定的な例として、線状および環状核酸、メッセンジャーRNA（mRNA）、相補DNA（cDNA）、組み換えポリヌクレオチド、ベクター、プローブ、プライマーなどが挙げられる。

【0082】

インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ

上記に記載されるように、IDOは、通常、腫瘍細胞および活性化された免疫細胞で発現される免疫調節酵素である。IDOは、腫瘍免疫回避に関連するいくつかの免疫応答チェックポイントの1つであり；それゆえ、IDO阻害剤は、体の正常な免疫系を回避する腫瘍によるメカニズムを妨害する。

【0083】

IDOは、トリプトファンの酸化により介在される免疫応答を下流調節する。これは、T細胞活性化の阻害およびT細胞アポトーシスの誘導を生じ、腫瘍特異的な細胞毒性Tリンパ球が、機能的に不活性となるか、またはもはや対象の癌細胞を攻撃できない環境を作り出す。IDO活性を阻害することによるトリプトファン分解の抑制を標的とする治療剤が望ましい。IDO阻害剤は、T細胞を活性化し、これによりT細胞が妊娠、悪性腫瘍またはHIVなどのウイルスによって抑制される場合にT細胞活性化を高めるために用いることができる。IDOの阻害はまた、神経もしくは精神神経疾患または障害（例えば、うつ病）の患者にとって重要な治療戦略でありうる。本明細書の化合物、組成物および方法

は、I D O 修飾因子に対する現在のニーズに適合している。

【0084】

I D O の発現は、シグナルの複雑な配列によって調節されており、それにより多くの異なる作用メカニズムに関わっている。例えば、I D O は、D N A メチルトランスフェラーゼもしくはヒストン脱アセチル化酵素の阻害によって誘導されうる。N F - B シグナル伝達経路はまた、I D O 機能に関連している。N F - B 活性の阻害は、I D O 発現を阻害し、T 細胞および I D O の両方に依存する強力な抗腫瘍反応を生じ；あるいは、(インターフェロン - R 1 / - R 2 シグナル伝達および t o l l 様受容体活性化などの様々な因子によって生じうる) N F - B 活性化は、I D O 遺伝子発現を誘導する。

【0085】

他のメカニズムは、I D O 機能の調節に関連する。一例として、活性酸素種 ( R O S ) の阻害剤は、I D O の安定化を生じ得；I D O レベルは、I D O の上流および下流の両経路の阻害または活性化によって調節され得；ならびにインターフェロン - の活性化は、I D O の自己分泌誘導を活性化することができる。

【0086】

研究により、I D O 経路は、T 細胞攻撃に対する直接の防衛として腫瘍細胞内、ならびに腫瘍関連抗原 ( T A A ) に対して末梢性免疫寛容を生じる流入領域リンパ節における抗原提示細胞 ( A P C ) 内においても、多くの癌で活性化することが示されている。癌は、I D O 経路を用いて、免疫系によって認識され、攻撃されうる T A A を発現する悪性細胞の生存、増殖、浸潤、および転移を容易にしうる。

【0087】

本明細書に記載されるように、律速酵素 I D O による腫瘍組織におけるトリプトファン異化作用は、従来の化学療法の治療代替物または添加物としての I D O 阻害剤の使用の機会を提供する。しかしながら、一定の癌は、トリプトファンを異化することができるが、多くは I D O 陰性である。最近の研究により、トリプトファン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( T D O ) に関するトリプトファン異化作用の代替的な酵素経路もまた癌に関連することが示されている。T D O は、肝臓における全身のトリプトファンレベルの調節に関連すると考えられ、いくつかの癌で構成的に発現され、抗腫瘍免疫応答を抑制することもできる (例えば、Platten, M. et al., Cancer Res., 72(21):5435-5440 (Nov. 1, 2012) を参照)。

【0088】

I D O は、広く様々なヒト腫瘍および腫瘍細胞株、ならびに宿主 A P C で発現され、臨床予後の悪化と関連している。よって、I D O の阻害は、I D O 介在免疫抑制を用いて癌患者の生存率を改善しうる。対照的に、T D O は、広く様々なヒト腫瘍および腫瘍細胞株で発現され、T D O の発現は、進行性のヒト神経膠芽腫で見られる。高いレベルの I D O または T D O を発現する腫瘍の同定は、トリプトファン調節免疫抑制経路のより選択的な阻害を可能にしうる。あるいは、I D O および T D O の両方を阻害する化合物は、他のトリプトファン分解酵素の代償的な発現によって腫瘍回避を阻止する最大の適用範囲を提供しうる。よって、二重 I D O / T D O 阻害剤または I D O および T D O 特異的な阻害剤の組み合わせの使用は、トリプトファン代謝により介在される免疫抑制を阻止するための癌の免疫治療における優れた治療代替方法であることが判明されうる。

【0089】

本発明の化合物がそれらの活性を生じる根本的な作用メカニズムの正確な理解は本発明を実施するために必要とされないが、本化合物 (またはその一部) は、I D O 機能を阻害すると考えられている。あるいは、前記化合物 (またはその一部) は、T D O 機能を阻害しうる。前記化合物 (またはその一部) はまた、I D O および T D O 機能の両方における阻害活性を有しうる。前記化合物は、一般に、本明細書において I D O 阻害剤と呼ばれているが、用語「I D O 阻害剤」には、T D O または I D O のそれぞれの阻害により作用する化合物、および / または I D O および T D O の両方の阻害により作用する化合物が含まれることが理解されるべきである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

所望の特徴を有する I D O 阻害剤の同定

本発明は、一部、治療上の適用可能性に関する少なくとも 1 つの特性または特徴を有する I D O 阻害剤の同定に関する。候補阻害剤は、例えば、技術分野で許容されるアッセイまたはモデル（その例は本明細書で記載される）を用いて同定されうる。

## 【 0 0 9 1 】

同定後、候補阻害剤は、さらに、阻害剤の性質に関するデータを提供する技術（例えば、薬物動態学的パラメータ、溶解性または安定性を調べるための手段）を用いて評価することができる。候補阻害剤の（現在の阻害剤の「最高クラス」でありうる）対照標準との比較は、このような候補の潜在的な生存能力を示す。

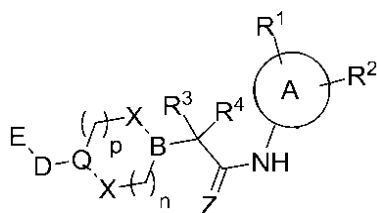
10

## 【 0 0 9 2 】

本発明の化合物

上記に記載されるように、本発明は、式（ I ）：

## 【 化 3 】



20

## ( I )

[ 式中、下付き記号  $n$  は、1 または 0 であり；下付き記号  $p$  は、1 または 0 である ]  
 によって示される化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。式（ I ）において、 $A$  として表される環は、フェニル、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、または  $C_5 - 7$  シクロアルキルであり； $Z$  は、 $O$  であり； $B$  は、 $N$ 、 $C(OR^{5a})$ 、または  $C(R^{3a})$  であり；各  $X$  は、独立して、 $NR^{5a}$ 、 $O$ 、 $CHR^{5a}$ 、 $C(O)$ 、または  $CH(OR^{5a})$  であり； $Q$  は、 $N$ 、 $C(CN)$  または  $CR^6$  であり；ならびに  $D$  は、結合、 $O$ 、 $C(R^5)_2$ 、 $NR^{5a}$ 、または  $N(R^{5a})_2$  である。文字  $E$  は、非存在であってもよく、あるいは水素、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよい  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、または適宜置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである。 $R^1$  および  $R^2$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  ハロアルキル、適宜置換されていてもよい  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $CN$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、または  $CONH_2$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  がフェニル環の隣接する頂点にある場合、それらは、一緒になって、 $O$ 、 $N$  および  $S$  から独立して選択される 1 つまたは 2 つの環頂点を有する 5 または 6 員シクロヘテロアルキル環を形成していてもよく、前記シクロヘテロアルキル環は、フルオロおよび  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されていてもよいものである。 $R^3$ 、 $R^{3a}$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  ハロアルキル、フッ素、 $OH$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、適宜置換されていてもよい  $-O-C_1 - C_6$  アルキル、 $-(CR^5R^5)_mOH$ 、 $-(CR^5R^5)_mCO_2H$ 、 $-(CR^5R^5)_mC(O)NH_2$ 、 $-(CR^5R^5)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CR^5R^5)_mN(R^5)_2$ 、 $-NH(CR^5R^5)_mCO_2H$  または  $-NH(CR^5R^5)_mC(O)NH_2$  である。各  $R^5$  は、独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $OH$ 、または適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルであり；各  $R^{5a}$  は、独立して、 $H$ 、または適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルであり；ならびに各  $R^6$  は

30

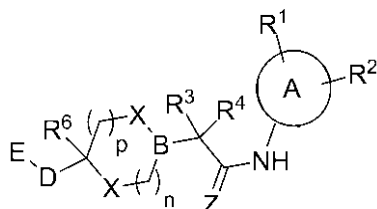
40

50

【 0 0 9 3 】

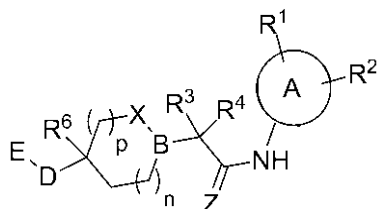
【 0 0 9 4 】

【化 4】



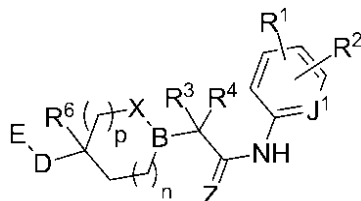
【 0 0 9 5 】

【化 5】



【 0 0 9 6 】

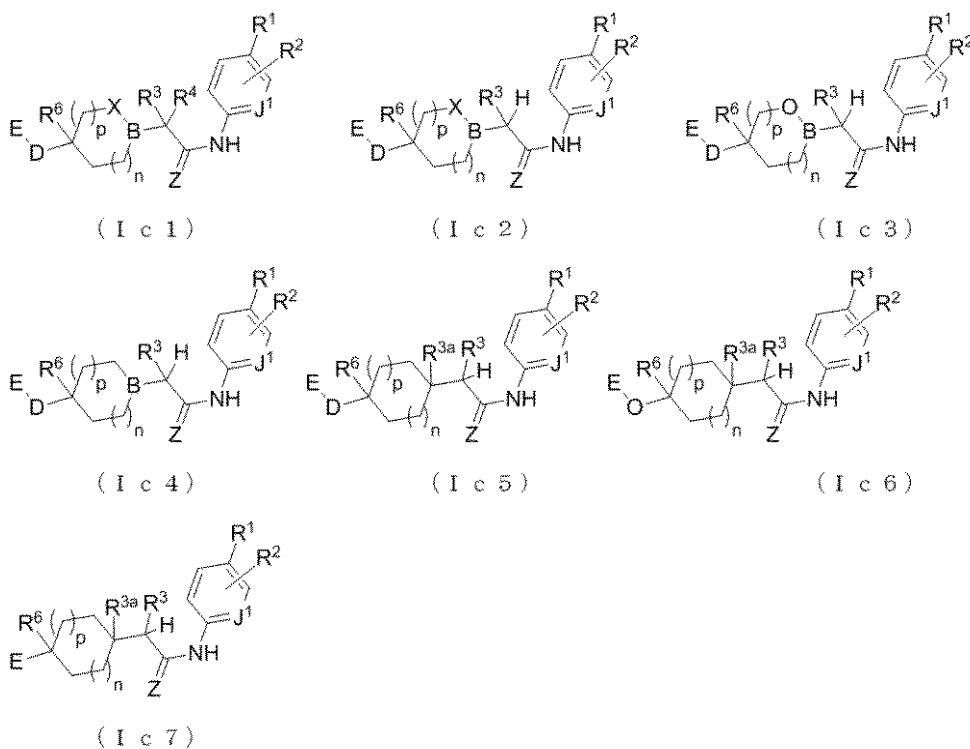
【化 6】



c 1 )、( I c 2 )、( I c 3 )、( I c 4 )、( I c 5 )、( I c 6 )、または( I c 50

7 ) :

【化 7】



10

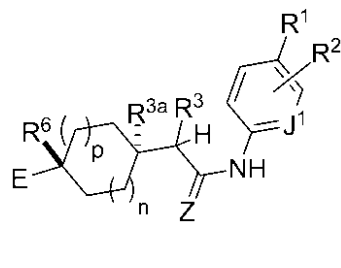
20

で示される化合物が提供される。

【0097】

式 (Ic) の他の選択された実施態様において、式：

【化 8】



30

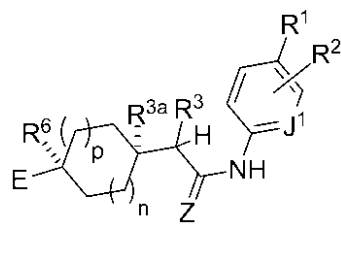
[ 式中、 $R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子において他の異性体を実質的に含まれない ]

で示される化合物が提供される。

【0098】

式 (Ic) の他の選択された実施態様において、式：

【化 9】



40

[ 式中、 $R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子において他の異性体を実質的に含まれない ]

で示される化合物が提供される。

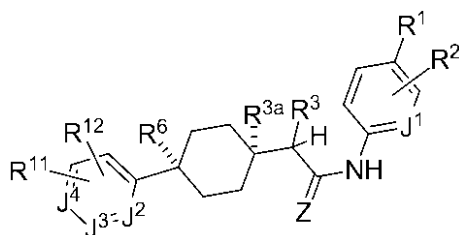
【0099】

50



式 ( I c ) の他の選択された実施態様において、式 ( I d ) :

【化 1 0】



( I d )

10

[ 式中、 $J^2$  は、N または CH であるか、または、適宜、 $R^{11}$  が  $J^2$  として同定される環頂点に結合している場合、 $C(R^{11})$  であり； $J^3$  は、N または CH であるか、または、適宜、 $R^{11}$  が  $J^3$  として同定される環頂点に結合している場合、 $C(R^{11})$  であり； $J^4$  は、N または CH であるか、または、適宜、 $J^4$  として同定される環頂点に結合している場合、 $C(R^{12})$  であり； $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、独立して、水素、ハロゲン、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  ハロアルキル、適宜置換されていてもよい  $C_3 - C_6$  シクロアルキル、適宜置換されていてもよい 3 ~ 6 員シクロヘテロアルキル、適宜置換されていてもよいフェニル、適宜置換されていてもよいヘテロアリール、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキル、適宜置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $CN$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、または  $CONH_2$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  が、フェニル環の隣接する頂点にある場合、それらは、一緒になって、O、N および S から独立して選択される 1 つまたは 2 つの環頂点を有する 5 または 6 員シクロヘテロアルキル環を形成していてもよく、前記シクロヘテロアルキル環は、フルオロおよび  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の基で適宜置換されていてもよいものである。式 ( I d ) の化合物は、 $R^{3a}$  および  $R^6$  の各々が結合している炭素原子で他の異性体を実質的に含まない ]  
で示される化合物が提供される。

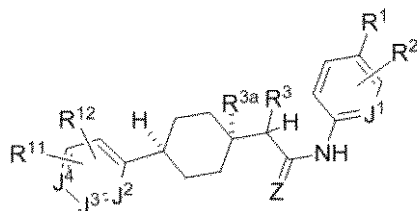
20

【 0 1 0 0】

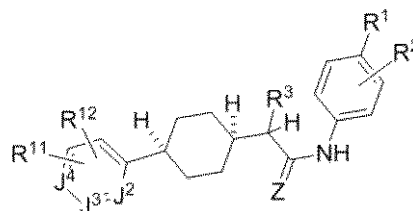
式 ( I d ) のある選択された実施態様において、式 ( I d 1 )、( I d 2 )、( I d 3 )、( I d 4 )、( I d 5 ) および ( I d 6 ) :

30

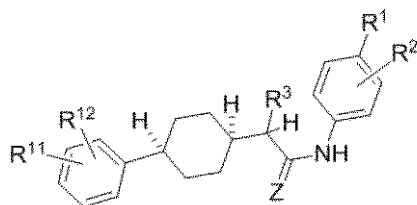
## 【化 1 1】



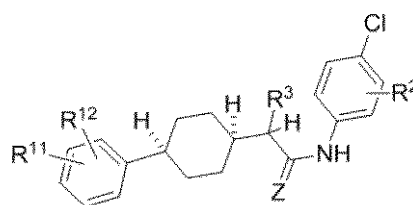
( I d 1 )



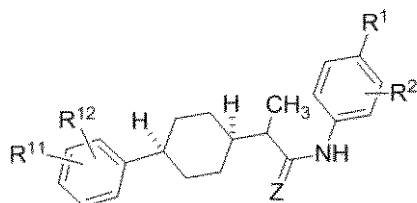
( I d 2 )



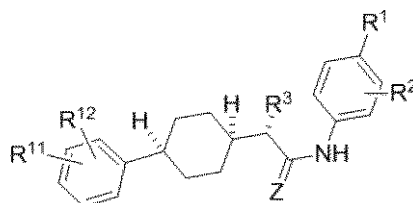
( I d 3 )



( I d 4 )



( I d 5 )



( I d 6 )

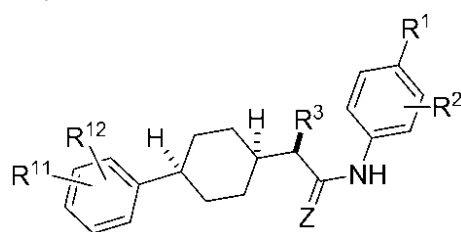
〔式中、これらの各々は、シクロヘキサン環の不斉中心で他の異性体を実質的に含まず；  
Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>3a</sup>の全ては、式（I）について提供される意味を有し  
；ならびにJ<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>、J<sup>4</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>の各々は、式（Ic）および（  
Id）について提供される意味を有する〕

で示される化合物が提供される。

## 【0101】

ある選択された実施態様において、式（Ie）：

## 【化 1 2】



( I e )

〔式中、示される3つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まず；文字および記号  
の各々は、式（I）および（Id）について提供される意味を有する〕  
で示される化合物が提供される。

## 【0102】

他の選択された実施態様において、式（If）：

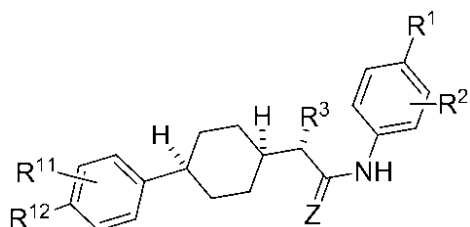
10

20

30

40

## 【化 1 3】



( I f )

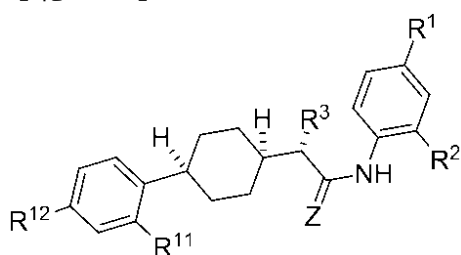
〔式中、 $R^1$  は、 $C_1$ 、F、適宜置換されていてもよいフェニル、またはCNであり、示される3つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まず；ならびに残りの文字および記号は、式(I)および(I d)について提供される意味を有する〕  
で示される化合物が提供される。

10

## 【0 1 0 3】

他の選択された実施態様において、式(I g)：

## 【化 1 4】

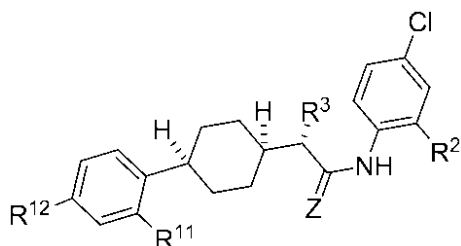


( I g )

〔式中、 $R^{11}$  は、HまたはFであり；ならびに $R^{12}$  は、Hまたは $-O-C_1-C_3$ アルキルであり；残りの文字および記号は、式(I)および(I d)について提供される意味を有し；示される3つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない〕  
で示される化合物が提供される。

20

## 【化 1 5】

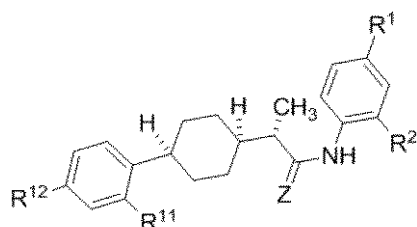


30

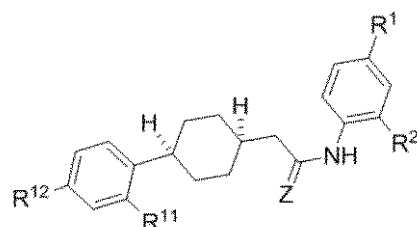
## 【0 1 0 4】

ある選択された実施態様において、部分式(I g 1)、(I g 2)、(I g 3)または(I g 4)：

## 【化 1 6】

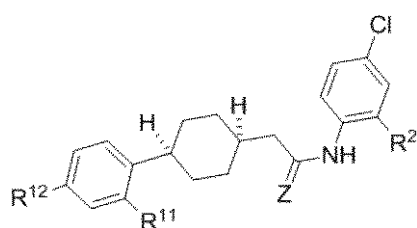


(I g 1)

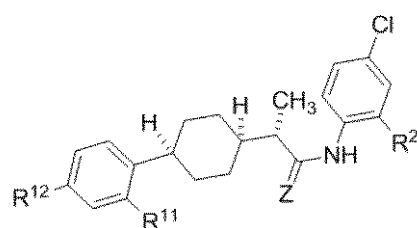


(I g 2)

10



(I g 3)



(I g 4)

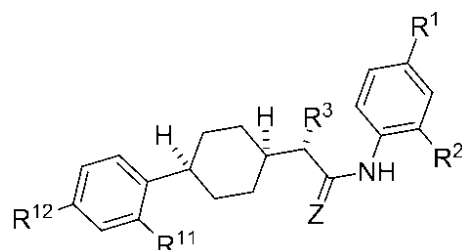
20

[ 式中、これらの各々は、示される不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まれない ]  
を有する式 (I g) の化合物が提供される。

## 【0105】

更に他の選択された実施態様において、式 (I h)

## 【化 1 7】



(I h)

30

[ 式中、 $R^{11}$  は、H または F であり；なら  $b$  に  $R^{12}$  は、 $CO_2H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-(CR^5R^5)_mCO_2H$  または  $-(CR^5R^5)_mC(O)NH_2$  であり；残りの文字および記号は、残りの文字および記号は、式 (I) について提供される意味を有し；示される 3 つの不斉中心の各々で他の異性体を実質的に含まない ]  
で示される化合物が提供される。

## 【0106】

選択された実施態様の 1 の群において、図 1 の化合物が提供される。

## 【0107】

選択された実施態様の別の群において、「A」または「B」として同定される活性レベルを有する図 1 のいずれか 1 つの化合物が提供される。

40

## 【0108】

選択された実施態様の別の群において、「A」として同定される活性レベルを有する図 1 のいずれか 1 つの化合物が提供される。

## 【0109】

## 合成方法

本願明細書に記載の化合物は、実施例および当業者に公知の他の一般的な合成方法で提供される合成変換を用いて、様々な方法によって調製することができる。

## 【0110】

阻害特性を高めるための修飾

50

本明細書で開示される治療剤および／またはそれらが投与される方法の物理学的な特性のうちの1つを改変することは、多くの場合、利益的であり、必須である場合もある。物理学的な特性の改変としては、例えば、水溶解性、バイオアベイラビリティ、血清半減期、および／または治療半減期を増加させるための方法；ならびに／あるいは生物学的活性を調節するための方法が挙げられる。

#### 【0111】

当該技術分野で公知の修飾には、ペグ化、Fc融合およびアルブミン融合が含まれる。一般に、大きな分子薬剤（例えば、ポリペプチド）に結合されるが、このような修飾は、近年、特定の小分子で評価されている。一例として、Chiang, Mら（J. Am. Chem. Soc., 136(9):3370-3373 (2014)）は、免疫グロブリンFcドメインに抱合されたアデノシン2a受容体の小分子アゴニストを記載する。小分子-Fc抱合体は、強力なFc受容体およびアデノシン2a受容体相互作用を保持し、抱合されていない小分子と比較して優れた特性を示した。PEG分子の小分子治療薬への共有結合もまた記載されている（Li, W. et al., Prog. Polym. Sci., 38:421-444 (2013)）。

10

#### 【0112】

##### 治療および予防用途

本発明には、広範囲の疾患、障害および／または病気、ならびに／あるいはこれらの症状の治療または予防における本明細書に記載のIDO阻害剤の使用が含まれる。特定の使用が下記で詳細に記載されるが、本発明がそれらに限定されるものではないことが理解されるべきである。さらに、特定の疾患、障害および病気の一般的なカテゴリーが下記で説明されているが、疾患、障害および病気のいずれかが1つ以上のカテゴリーのメンバーであってもよく、別のものは開示されているカテゴリーのいずれのメンバーでなくてもよい。

20

#### 【0113】

##### 腫瘍関連疾患

本発明によれば、IDO阻害剤は、例えば、子宮、頸部、乳房、前立腺、睾丸、胃腸管（例えば、食道、中咽頭、胃、小腸もしくは大腸、結腸、または直腸）、腎臓、腎臓細胞、膀胱、骨、骨髄、皮膚、頭頸部、肝臓、胆嚢、心臓、肺、脾臓、唾液腺、副腎、甲状腺、脳（例えば、神経腫）、神経節、中枢神経系（CNS）および末梢性神経系（PNS）の癌、ならびに造血系および免疫系（例えば、脾臓または胸腺）の癌を含む増殖性疾患または障害を治療し、または予防するために用いることができる。本発明はまた、例えば、免疫原性腫瘍、非免疫原性腫瘍、休止腫瘍、ウイルス誘発癌（例えば、上皮細胞癌、内皮細胞癌、扁平上皮癌およびパピローマウイルス）、腺癌、リンパ腫、癌、メラノーマ、白血病、骨髄腫、肉腫、奇形腫、化学誘発癌、転移、および血管形成を含む、他の癌関連疾患、障害または病気を治療し、または予防する方法を提供する。本発明には、例えば、調節性T細胞および／またはCD8+T細胞の活性を調節することによって、腫瘍細胞または癌細胞抗原への耐性を減少させることが含まれる（例えば、Ramirez-Montagut et al., Oncogene, 22:3180-3187 (2003); および Sawaya et al., New Engl. J. Med., 349:1501-1509 (2003)を参照のこと）。ある実施態様において、前記腫瘍または癌は、大腸癌、卵巣癌、乳癌、メラノーマ、肺癌、神経膠芽腫、または白血病である。用語「癌関連疾患、障害および病気」の使用は、癌と直接または間接的に関連する状態を広義に意味するものとされ、例えば、血管形成および前癌性状態、例えば、異形成も含まれる。

30

40

#### 【0114】

ある実施態様において、本発明は、IDO阻害剤および少なくとも1つのさらなる治療剤または診断薬で増殖性疾患、癌、腫瘍、または前癌性状態を治療する方法を提供し、これらの例は、本明細書の他で説明されている。

#### 【0115】

##### 免疫および炎症関連障害

本明細書で用いられるように、「免疫疾患」、「免疫状態」、「免疫障害」、「炎症疾患」、「炎症状態」、「炎症障害」などの用語は、いずれの免疫または炎症関連状態（例

50

えば、病的炎症および自己免疫疾患)を広く含むものとされる。このような状態は、他の疾患、障害および病気と密接に結びついていることがよくある。一例として、「免疫状態」は、増殖性疾患、例えば、癌、腫瘍、および血管形成(免疫系による根絶に抵抗する感染(急性および慢性)、腫瘍、および癌を含む)を意味しうる。

#### 【0116】

本発明の化合物および組成物で治療されるか、または予防されうる免疫および炎症関連疾患、障害および病気の非限定的な記載としては、関節炎(例えば、関節リウマチ)、腎不全、ループス、喘息、乾癬、大腸炎、膵炎、アレルギー、線維症、手術合併症(例えば、炎症サイトカインが治癒を妨げている場合)、貧血、および線維筋痛症が挙げられる。慢性炎症に関連しうる他の疾患および障害としては、アルツハイマー病、うっ血性心不全、脳卒中、大動脈弁狭窄症、動脈硬化症、骨粗鬆症、パーキンソン病、感染、炎症性腸疾患(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、アレルギー性接触皮膚炎および他の湿疹、全身性強皮症、移植および多発性硬化症が挙げられる。

10

#### 【0117】

免疫関連障害の中で特に、IDO機能の阻害はまた、子宮における胎児拒絶の免疫寛容および予防において役割を果たしうるとされている。

#### 【0118】

ある実施態様において、本明細書に記載のIDO阻害剤は、免疫抑制剤と組み合わせて、免疫エフェクター細胞の数を減少させることができる。

#### 【0119】

IDO阻害剤が(例えば、現存の治療法が限定されているため)特に有効でありうる前記疾患、障害および病気のうちのいくつかは、下記でより詳細に記載されている。

20

#### 【0120】

関節リウマチ(RA)は、一般に、関節の粘膜(滑膜)における慢性炎症によって特徴付けられ、米国人口の約1%(~210万人)で発症している。炎症プロセスにおけるサイトカイン(TNF-およびIL-1を含む)の役割のさらなる理解は、新規クラスの疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)の開発と導入を可能にしている。薬物(これらのうちのいくつかはRAのための治療薬と重複する)としては、エンブレル(登録商標)(エタネルセプト)、レミケード(登録商標)(インフリキシマブ)、ヒュミラ(登録商標)(アダリムマブ)およびキネレット(登録商標)(アナキンラ)が挙げられる。これらの薬剤のいくつかは、ある患者集団における症状を緩和し、構造上の損傷の進行を抑え、そして身体的機能を向上するが、有効性を向上し、作用メカニズムを補い、重篤な有害作用を少なく/減らす代替的な薬物がいまだ必要とされている。

30

#### 【0121】

乾癬(一連の一般的な免疫介在慢性皮膚疾患である)は、米国で450万人以上が発症しており、そのうちの150万人が前記疾患の中程度から重度の症状であると考えられている。さらに、乾癬患者の10%以上が乾癬性関節炎を進行しており、関節周辺の骨および結合組織を損傷している。乾癬の基礎生理学の理解が高まることにより、例えば、当該疾患の炎症性に関連するTリンパ球およびサイトカインの活性を標的とする薬剤の導入が可能となった。このような薬剤としては、TNF-阻害剤(関節リウマチ(RA)の治療にも用いられる)(エンブレル(登録商標)(エタネルセプト)、レミケード(登録商標)(インフリキシマブ)およびヒュミラ(登録商標)(アダリムマブ)を含む)、およびT細胞阻害剤(例えば、アメピブ(登録商標)(アレファセプト)およびラプティバ(登録商標)(エファリズマブ))が挙げられる。これらの薬剤のいくつかは一定の患者集団に対してある程度まで有効であるが、全ての患者を有効に治療することが示されているものはない。

40

#### 【0122】

多発性硬化症(MS)(脳および脊髄におけるミエリンの炎症および瘢痕の複数領域を含む自己免疫疾患を重度に衰弱させる)に罹っている患者は、現在の治療が症状を軽減し、または能力障害の進行を遅延させることのみであるため、本明細書に記載のIDO阻害

50

剤によって特に助けられ得る、

【0123】

同様に、IDO阻害剤は、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病（AD）、患者の思考、記憶、および言語処理を重度に弱める脳疾患；ならびにパーキンソン病（PD）（例えば、異常な行動、硬直および振戦によって特徴付けられるCNSの進行性疾患）に罹っている対象に特に有益でありうる。これらの障害は、進行性かつ衰弱性であり、根治薬剤が存在していない。

【0124】

ウイルス関連疾患

本発明には、IDO阻害剤による治療が有益でありうるウイルス疾患、障害または病気のいずれかの治療および/または予防におけるIDO阻害剤の使用が想定されている。ある実施態様において、ウイルス疾患は、慢性ウイルス疾患である。想定されているウイルス疾患、障害および病気の例としては、以下に限定されないが、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、HIV、AIDS（その兆候、例えば、悪液質、認知症および下痢症を含む）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）、水痘帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、およびサイトメガロウイルス（CMV）が挙げられる。

【0125】

細菌および寄生虫関連疾患

本発明の実施態様は、細菌感染、例えば、マイコバクテリウム感染（例えば、ライ菌または結核菌）またはリステリア菌またはトキソプラズマ原虫によって引き起こされる乾癬の治療のために、本明細書に記載のIDO阻害剤を対象に投与することが想定している。他の実施態様は、以下に限定されないが、ドノバンリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、森林型熱帯リーシュマニア、エチオピアリーシュマニア、メキシコリーシュマニア、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、または四日熱マラリア原虫を含む寄生虫感染の治療を想定している。抗寄生虫治療は、予防上投与されることが多い（例えば、寄生虫感染を高頻度で発生している地域に旅行する前）。

【0126】

医薬組成物

本発明のIDO阻害剤は、対象に投与するために適する組成物の形態であってもよい。一般に、このような組成物は、IDO阻害剤および1つまたはそれ以上の医薬的に許容されるか、または生理学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤を含む「医薬組成物」である。ある実施態様において、IDO阻害剤は、治療上許容可能な量で存在する。前記医薬組成物は、本発明の方法で用いられてもよく；それゆえ、例えば、前記医薬組成物は、本明細書に記載の治療および予防の方法および使用を実施するために、エキスピボまたはインピボで対象に投与することができる。

【0127】

本発明の医薬組成物は、目的の投与方法または経路に適合するように製剤化することができ；典型的な投与経路は本明細書で説明されている。さらに、医薬組成物は、本発明によって想定される疾患、障害および病気を治療し、または予防するために、本明細書に記載の他の治療上活性な薬剤または化合物と組み合わせて用いられてもよい。

【0128】

活性成分（例えば、IDO機能の阻害剤）を含有する医薬組成物は、経口使用に適する形態、例えば、錠剤、カプセル剤、トローチ、トローチ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ、溶液、マイクロビーズもしくはエリキシル剤であってもよい。経口使用を対象とする医薬組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で公知の方法に従って調製されてもよく、このような組成物は、医薬的に洗練され、口当たりの良い調製物を提供するために、例えば、甘味料、香料、着色剤および保存剤などの1つまたはそれ以上の薬剤を含有していてもよい。錠剤、カプセル剤などは、錠剤の製造に適切である非毒性の医薬的に許容される賦形

10

20

30

40

50

剤と組み合わせて活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（例えば、コーンスターチ、アルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）、および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石）であってもよい。

#### 【0129】

経口投与に適する錠剤、カプセル剤などは、コーティングされていなくてもよく、あるいは公知技術によってコーティングされて、胃腸管における崩壊および吸収が遅延され、それにより持続作用が提供されてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセロールまたはジステアリン酸グリセロールなどの遅延物質が用いられてもよい。それらはまた、当該分野で公知の技術によってコーティングされて、持続放出のための浸透圧性治療錠剤を形成していてもよい。さらなる薬剤には、投与された組成物の送達を制御するために、生物分解性もしくは生体適合性粒子、あるいはポリマー物質、例えば、ポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ無水物、ポリグリコール酸、エチレン-酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン、またはラクチド/グリコリドコポリマー、ポリラクチド/グリコリドコポリマー、またはエチレン酢酸ビニルコポリマーが含まれる。例えば、経口薬剤は、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン-マイクロカプセル剤またはポリ（メチルメタクロレート）マイクロカプセル剤それぞれの使用によるコアセルベーション技術もしくは界面重合によって調製されたマイクロカプセル剤中に、あるいはコロイド薬物送達系中に封入することができる。コロイド分散系には、巨大分子複合体、ナノカプセル剤、ミクロスフェア、マイクロビーズ、および脂質に基づく系（水中油型乳濁液、ミセル、混合ミセル、およびリポソームを含む）が含まれる。上記に記載の製剤の調製方法は当業者に明らかである。

10

20

#### 【0130】

経口使用のための製剤はまた、硬ゼラチンカプセル剤として供されてもよいものであって、前記活性成分は、不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンまたは微結晶セルロースと混合されるものであるか、あるいは軟ゼラチンカプセル剤として供されるものであって、前記活性成分は、水もしくは油性媒体、例えば、落花生油、液体パラフィン、またはオリーブオイルと混合されるものである。

#### 【0131】

水性懸濁液は、その製造に適切な賦形剤と混合した活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガントゴムおよびアラビアゴム；分散剤もしくは湿潤剤、例えば、天然に存在するリン脂質（例えば、レシチン）、または酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシ-ステアリン酸エチレン）、または酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または酸化エチレンと、脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）、または酸化エチレンと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）でありうる。前記水性懸濁液はまた、1つまたはそれ以上保存剤を含有していてもよい。

30

40

#### 【0132】

油状懸濁液は、活性成分を、植物油中に、例えば、落花生油、オリーブオイル、ゴマ油またはココナッツ油中に、または液体パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって製剤化されてもよい。油状懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有していてもよい。上記で説明されるような甘味料、および香料が加えられて、口当たりの良い経口製剤が提供されてもよい。

#### 【0133】

水を加えることによる水性懸濁液の製造に適する分散性の散剤および顆粒剤は、分散剤

50



もしくは湿潤剤、懸濁剤および1つまたはそれ以上の保存剤と混合した活性生物を提供する。適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は、本明細書で例示される。

【0134】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であってもよい。前記油層は、植物油、例えば、オリーブオイルまたは落花生油、または鉱油、例えば、液体パラフィン、またはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に存在するゴム、例えば、アラビアゴムまたはトラガントゴム；天然に存在するリン脂質、例えば、ダイズ豆、レシチン、および脂肪酸に由来するエステルもしくは部分エステル；ヘキシトール無水物、例えば、ソルピタンモノオレエート；および部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルピタンモノオレエートであってもよい。

10

【0135】

製剤にはまた、組成物を急速な分解または体からの排除から保護するための担体、例えば、徐放性製剤（インプラント、リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグおよびマイクロカプセル化送達系を含む）が含まれ得る。例えば、モノステアリン酸グリセロールまたはステアリン酸グリセロールなどの遅延物質を単独で、またはワックスと組み合わせて用いられてもよい。

【0136】

前記医薬組成物には、典型的に、治療上の有効量の本発明に含まれるIDO阻害剤、ならびに1つまたはそれ以上の医薬的および生理学的に許容される製剤化薬剤が含まれる。適する医薬的に許容されるか、または生理学的に許容される希釈剤、担体もしくは賦形剤としては、以下に限定されないが、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸および重硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチルもしくはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート）、乳化剤、懸濁剤、分散剤、溶媒、増量剤、充填剤、洗浄剤、緩衝液、ベヒクル、希釈剤、および/または補助剤が挙げられる。例えば、適するベヒクルは、生理食塩水溶液またはクエン酸緩衝生理食塩水であってもよく、適宜、非経口投与のための医薬組成物で一般的な他の物質を補給してもよい。中性緩衝生理食塩水または血清アルブミンと混合した生理食塩水は、さらなる典型的なベヒクルである。当業者は、本明細書で意図される医薬組成物および製剤に用いることができる様々な緩衝液を容易に認識する。典型的な緩衝液には、以下に限定されないが、医薬的に許容される弱い酸、弱い塩基、またはこれらの混合物が含まれる。一例として、前記緩衝液の構成成分は、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、およびこれらの塩などの水溶液物質でありうる。許容可能な緩衝剤としては、例えば、トリス緩衝液、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸ナトリウム塩(MES)、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸(MOPS)、およびN-トリス[ヒドロキシメチル]メチル-3-アミノプロパンスルホン酸(TAPS)が挙げられる。

20

30

【0137】

医薬組成物が製剤化された後、溶液、懸濁液、ゲル、乳濁液、固形物、あるいは脱水もしくは凍結乾燥された粉末として滅菌バイアル中で保存されてもよい。このような製剤は、使用準備済みの形態、使用前に再構成を要する凍結乾燥形態、使用前に希釈を要する液体形態、または他の許容可能な形態のいずれかで保存されていてもよい。ある実施態様において、医薬組成物は、単回使用容器（例えば、単回使用バイアル、アンプル、シリンジ、またはオートインジェクター（例えば、EPIPEN（登録商標）など））で提供される一方で、複数回使用容器（例えば、複数回使用バイアル）でも提供される。他の実施態様において、インプラント（例えば、インプラント可能なポンプ）およびカテーテル系、遅延注入ポンプ（slow injection pump）および装置を含むいずれの薬物送達装置が用いられ、IDO阻害剤が送達されてもよく、それらの全ては当業者に周知である。デポ注入は、一般に皮下もしくは筋肉内で投与され、本明細書に記載のポリペプチドを所定期間にわたり放出するために用いられうる。デポ注入は、通常、固形物もしくは油のいずれか

40

50

に基づくものであり、一般に、本明細書に記載の製剤構成成分のうちの少なくとも1つを含む。当業者は、デポ注入の可能な製剤および使用をよく知っている。

【0138】

前記医薬組成物は、無菌の注射可能な水性もしくは油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、これらの適切な分散剤もしくは湿潤剤および本明細書に記載の懸濁剤を用いて公知技術に従って製剤化されてもよい。前記無菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液もしくは懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として）であってもよい。用いられうる許容可能な希釈剤、溶媒および分散媒体としては、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液、CREMOPHOR（登録商標）EL（BASF、 Parsippany、 NJ）もしくはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、ならびにこれらの適当な混合物が挙げられる。さらに、無菌の固定油は、一般に、溶媒もしくは懸濁媒体として用いられる。このため、合成モノもしくはジグリセリドを含む無菌の固定油のいずれもが用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な調整における使用に用いる。特定の注射可能な製剤の持続的な吸収は、吸収を遅らせる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチン）を含ませることによって達成することができる。

10

【0139】

本発明は、直腸投与のための座薬の形態でのIDO阻害剤の投与が意図されるものである。前記座薬は、前記薬物を、通常で温度で固体であるが直腸温度で液体である適切な非刺激性賦形剤と混合させることによって調製することができ、それゆえ、直腸で融解して前記薬物を放出する。このような物質としては、以下に限定されないが、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0140】

本発明に含まれるIDO阻害剤は、現在公知であるか、または将来開発される他のいずれかの適する医薬組成物の形態（例えば、経鼻または吸入使用のためのスプレー）中であってもよい。

【0141】

製剤中のポリペプチドまたはそのフラグメントの濃度は、広範囲で変動することができ（例えば、約0.1%以下、通常、約2%、または少なくとも約2%から、20重量%～50重量%またはそれ以上まで）、通常、主に、例えば、選択される特定の投与様式に従って、液量、粘度、および対象に基づく因子に基づいて選択される。

30

【0142】

投与経路

本発明は、いずれかの適当な方法におけるIDO阻害剤およびその組成物の投与を意図するものである。適当な投与経路としては、経口、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、皮下（例えば、注射または移植）、腹腔内、嚢内、関節内、腹腔内、脳内（実質内）および脳室内）、経鼻、膺、舌下、眼内、直腸、局所（例えば、経皮）、舌下、および吸入が挙げられる。デポ注入は、一般に、皮下もしくは筋肉内で投与されるものであり、また、所定期間にわたり本明細書に記載のIDO阻害剤を放出するために用いられてもよい。

40

【0143】

本発明のある実施態様には、経口投与が含まれる。

【0144】

組み合わせ治療

本発明は、1つまたはそれ以上の活性な治療剤（例えば、化学療法剤）または他の予防もしくは治療方法（例えば、放射線）と組み合わせたIDO阻害剤の使用を意図するものである。このような組み合わせ治療において、各種活性薬剤は、異なる補完的な作用メカニズムを有する場合が多い。このような組み合わせ治療は、特に、1つまたはそれ以上の薬剤の用量を減少させることを可能にし、これにより1つまたはそれ以上の薬剤に付随する有害作用を減らし、または取り除くことにより有効でありうる。さらに、このような組

50

み合わせ治療は、根本的な疾患、障害、または病気における相乗的な治療もしくは予防効果を有しうる。

【0145】

本明細書で用いられるように、「組み合わせ」は、別々に投与することができる、例えば、別々に投与するために別々に製剤化される治療（例えば、キットで提供されうるような）、および単一製剤中で一緒に投与することができる治療（すなわち、「共製剤」）を含むものとされる。

【0146】

ある実施態様において、IDO阻害剤は、例えば、1つの薬剤が1つまたはそれ以上の他の薬剤の前に投与される場合、順次投与され、または適用される。他の実施態様において、IDO阻害剤は、例えば、2つまたはそれ以上の薬剤が同時またはほぼ同時に投与される場合、同時に投与され；前記の2つまたはそれ以上の薬剤は、2つまたはそれ以上の別の製剤中に存在していてもよく、あるいは単一製剤（すなわち、共製剤）中に含まれていてもよい。前記2つまたはそれ以上の薬剤が順次もしくは同時に投与されるかどうかにかかわらず、それらは、本発明のために組み合わせで投与されるものと考えられる。

10

【0147】

本発明のIDO阻害剤は、環境下において適当な方法のいずれかで少なくとも1つの他の（活性な）薬剤と組み合わせで用いられてもよい。1の実施態様において、少なくとも1つの活性な薬剤および少なくとも1つの本発明のIDO阻害剤による治療は、一定期間維持される。別の態様において、本発明のIDO阻害剤が一貫した投薬計画で維持される一方で、少なくとも1つの活性な薬剤による治療は、減少され、または中断する（例えば、対象が安定している場合）。さらなる実施態様において、本発明のIDO阻害剤を減少される（例えば、用量を減少させ、投薬頻度を少なくし、または治療計画を短くする）一方で、少なくとも1つの活性な薬剤による治療は、減少され、または中断する（例えば、対象が安定している場合）。なお別の実施態様において、少なくとも1つの活性な薬剤による治療は、減少され、または中断し（例えば、対象が安定している場合）、本発明のIDO阻害剤による治療が増加される（例えば、用量を増加し、投薬頻度を多くし、または治療計画を長くする）。さらに別の実施態様において、少なくとも1つの活性な薬剤による治療は維持され、本発明のIDO阻害剤による治療は、減少され、または中断される（例えば、用量を減少させ、投薬頻度を少なくし、または治療計画を短くする）。さらに別の実施態様において、少なくとも1つの活性な薬剤による治療および本発明のIDO阻害剤による治療は、減少され、または中断される（例えば、用量を減少させ、投薬頻度を少なくし、または治療計画を短くする）

20

30

【0148】

腫瘍関連疾患

本発明は、IDO阻害剤および少なくとも1つのさらなる治療剤もしくは診断薬を用いる増殖性疾患、癌、腫瘍、または前癌性疾患、障害もしくは病気を治療し、および/または予防するための方法を提供する。

【0149】

ある実施態様において、本発明は、腫瘍成長の腫瘍抑制のための方法であって、本明細書に記載のIDO阻害剤をシグナル伝達阻害剤（STI）と組み合わせで投与して、腫瘍成長の相加的もしくは相乗的な抑制を達成することの特徴とする方法を提供する。本明細書で用いられるように、用語「シグナル伝達阻害剤」は、シグナル伝達経路における1つまたはそれ以上のステップを選択的に阻害する薬剤を意味する。本発明のシグナル伝達阻害剤（STI）としては、(i) bcr / abl キナーゼ阻害剤（例えば、グリーベック（登録商標））；(ii) 上皮増殖因子（EGF）受容体阻害剤（キナーゼ阻害剤および抗体を含む）；(iii) her - 2 / neu 受容体阻害剤（例えば、ハーセプチン（登録商標））；(iv) Akt ファミリーキナーゼまたはAkt 経路の阻害剤（例えば、ラパマイシン）；(v) 細胞周期キナーゼ阻害剤（例えば、フラボピリドール）；および(vi) フォスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤が挙げられる。

40

50

## 【 0 1 5 0 】

免疫調節に関連する薬剤はまた、癌患者における腫瘍成長の抑制のために本明細書に記載の I D O 阻害剤と組み合わせて用いることができる。本発明に用いられうる適する免疫調節因子には、C D 4 0 L、B 7、および B 7 R P 1；受容体を刺激する活性化モノクローナル抗体 (m A b)、例えば、抗 C D 4 0、抗 C D 3 8、抗 I C O S、および 4 - I B B リガンド；樹状細胞抗原負荷 (インビトロまたはインビボ)；樹状細胞癌ワクチン；サイトカイン/ケモカイン、例えば、I L 1、I L 2、I L 1 2、I L 1 8、E L C / C C L 1 9、S L C / C C L 2 1、M C P - 1、I L - 4、I L - 1 8、T N F、I L - 1 5、M D C、I F N α / β、M - C S F、I L - 3、G M - C S F、I L - 1 3、および抗 I L - 1 0；細菌リポ多糖類 (L P S)；および免疫刺激性オリゴヌクレオチドが含まれる。

10

## 【 0 1 5 1 】

化学療法剤の例としては、以下に限定されないが、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド；硫酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボクオン、メツレドパ (meturedopa) およびウレドパ (uredopa)；エチレンイミンおよびメチラメラミン、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド (trietylenephosphoramidate)、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロロメラミン (trimethylolomelamine)；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (cholophosphamidate)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン (anthramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン (detorubicin)、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン (esorubicin)、イダルビシン、マルチェロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン (rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキセートおよび 5 - フルオロウラシル (5 - F U)；葉酸類似物質、例えば、デノブテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート；プリン類似物質、例えば、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似物質、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン、5 - F U；アンドロゲン類、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充液、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミド・グリコシド (aldophosphamidate glycoside)；アミノレブリン酸；アムサクリン；ストラブシル；ピサントレン；エダトレキセート；デフォファミン (defofamine)；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルミチン (elformithine)；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (A r a - C

20

30

40

50

）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド系、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；クロランブシル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金および白金配位錯体、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン；エトポシド（V P - 1 6）；イホスファミド；マイトマイシン C；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベルピン；ノバントロン（登録商標）；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロン酸；C P T 1 1；トポイソメラーゼ阻害剤；ジフルオロメチルオルニチン（D M F O）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタピン；ならびに上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が挙げられる。

#### 【0152】

10

化学療法剤にはまた、腫瘍に対するホルモン作用を調節し、または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼを阻害する4（5）-イミダゾール、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン（keoxifene）、オナプリストン、およびトレミフェンを含む）；および抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ならびに上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が含まれる。ある実施態様において、組み合わせ治療には、ホルモンまたは関連するホルモン剤の投与が含まれる。

#### 【0153】

20

I D O 阻害剤と組み合わせて用いられてもよいさらなる治療方法としては、サイトカインまたはサイトカインアンタゴニスト、例えば、I L - 1 2、I N F、または抗上皮増殖因子受容体、放射線療法、別の腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、モノクローナル抗体および毒素の複合体、T細胞補助剤、骨髄移植、または抗原提示細胞（例えば、樹状細胞療法）が挙げられる。ワクチン（例えば、可溶性タンパク質またはタンパク質をコードする核酸として）もまた本明細書で提供される。

#### 【0154】

##### 心血管性疾患

本発明は、I D O 阻害剤および少なくとも1つのさらなる治療剤または診断薬を用いて、一定の心血管性および/または代謝性関連疾患、障害および病気、ならびにこれらに付随する障害を治療し、および/または予防するための方法を提供する。

30

#### 【0155】

高コレステロール血症（およびアテローム性動脈硬化症）の治療のための組み合わせ治療に有用な治療剤の例としては、コレステロールの酵素合成を阻害するスタチン類（例えば、クレストール（登録商標）、レスコール（登録商標）、リピトール（登録商標）、メバコール（MEVACOR）（登録商標）、プラバコール（登録商標）、およびゾコール（登録商標））；コレステロールを捕捉し、その吸収を妨げる胆汁酸レジン（例えば、コレステイド（COLESTID）（登録商標）、ローコレスト（LoCholest）、プレバリット（PREVALITE）（登録商標）、クエストラン（登録商標）、およびウェルコール（登録商標））；コレステロール吸収を阻害するエゼチミベ（ゼチーア（登録商標））；トリグリセリドを減少させ、H D L を適度に増加させるフィブリン酸（例えば、トライコア（登録商標））；L D L コレステロールおよびトリグリセリドを適度に減少させるナイアシン（例えば、ニアコール（NIACOR）（登録商標））；および/または上記の組み合わせ（例えば、バイトリン（登録商標）（エゼチミベとシンバスタチン）。本明細書に記載のI D O 阻害剤と組み合わせて使用するための候補となりうる他のコレステロール治療剤には、様々なサプリメント類およびハーブ類（例えば、ニンニク、ポリコサノール、およびグッグル）が含まれる。本発明には、上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が含まれる。

40

#### 【0156】

##### 免疫および炎症関連疾患

本発明は、I D O 阻害剤および少なくとも1つのさらなる治療剤または診断薬を用いて

50

、免疫および／または炎症関連疾患、障害および病気、ならびにこれらに付随する障害を治療し、および／または予防するための方法を提供する。

#### 【0157】

組み合わせ治療に有用な治療剤の例としては、以下に限定されないが、下記が挙げられる：非ステロイド抗炎症薬（NSAID）、例えば、アスピリン、イブプロフェンおよび他のプロピオン酸誘導体（アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェンチアザク、フィロフェナク（fuirofenac）、イブフェナク、イソキセバック、オキシピナック（oxpinac）、スリンダク、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン（zidometacin）、およびゾメピラック）、フェナム酸誘導体（フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸およびトルフェナム酸）、ピフェニルカルボン酸誘導体（ジフルニサルおよびフルフェニサル）、オキシカム類（イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカムおよびテノキシカム）、サリチル酸化合物（サリチル酸アセチル、スルファサラジン）およびピラゾロン類（アパゾン、ベズピペリロン（bezpiperylon）、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン）。他の組み合わせには、シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤が含まれる。

10

20

#### 【0158】

組み合わせのための他の活性な薬剤としては、ステロイド系、例えば、プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、またはヒドロコルチゾンが挙げられる。これらの組み合わせは、特に、前記ステロイドの1つまたはそれ以上の有害作用が、必要とされるステロイド用量を漸減することによって減らすことができ、または排除することさえできるため、有用でありうる。

#### 【0159】

例えば、関節リウマチを治療するための組み合わせに用いられてもよい活性な薬剤のさらなる例としては、サイトカイン抑制性抗炎症薬（CSAID）；他のヒトサイトカインまたは増殖因子、例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF、またはPDGFに対する抗体またはアンタゴニストが挙げられる。

30

#### 【0160】

活性な薬剤の特定の組み合わせは、自己免疫およびその後の炎症カスケードにおいて異なるポイントで妨害してもよく、TNFアンタゴニスト、例えば、キメラ、ヒト化もしくはヒトTNF抗体、レミケード（登録商標）、抗TNF抗体フラグメント（例えば、CDP870）、および可溶性p55もしくはp75 TNF受容体、これらの誘導体、p75 TNFR IgG（エンブレル（登録商標））もしくはp55 TNFR 1 g G（レネルセプト）、可溶性IL-13受容体（sIL-13）、ならびにTNF変換酵素（TACE）阻害剤を含むものであり；同様に、IL-1阻害剤（例えば、インターロイキン-1変換酵素阻害剤）が有効でありうる。他の組み合わせとしては、インターロイキン11、抗P7およびp-セレクチン糖タンパク質リガンド（PSGL）が挙げられる。本明細書に記載のIDO阻害剤と組み合わせる有用な薬剤の他の例としては、インターフェロン-1a（アボネックス（登録商標））；インターフェロン-1b（ベタセロン（登録商標））；コパキソン（登録商標）；高圧酸素；静脈内免疫グロブリン；クラブリビン（clabribine）；ならびに他のヒトサイトカインまたは成長因子に対する抗体またはアンタゴニスト（例えば、CD40リガンドおよびCD80に対する抗体）が挙げられる。

40

#### 【0161】

免疫チェックポイント阻害剤

本発明には、比較的新しいクラスの治療（可能性のある治療）剤である免疫チェックポ

50

イント阻害剤と組み合わせた本明細書に記載の I D O 機能の阻害剤の使用が意図されるものである。

【 0 1 6 2 】

全ての癌の特徴である多数の遺伝学的およびエピジェネティックな変化は、免疫系が腫瘍細胞をそれらの正常な相当部分と区別するために使用することができる抗原の多種多様なセットを提供する。T細胞の場合、応答の最終的な大きさ（例えば、サイトカイン産生もしくは増殖のレベル）および質（例えば、生じた免疫応答のタイプ、例えば、サイトカイン産生パターン）は、T細胞受容体（TCR）による抗原認識を介して開始され、共刺激と阻害シグナル（免疫チェックポイント）とのバランスによって調節される。正常な生理学的条件下において、免疫チェックポイントは、免疫系が病原感染に応答する際に自己免疫の防止（すなわち、自己寛容の維持）および損傷からの組織の保護に不可欠である。免疫チェックポイントタンパク質の発現は、重要な免疫耐性メカニズムとして腫瘍によって調節不全にすることができる。

10

【 0 1 6 3 】

T細胞は、i) 全ての細胞構築物におけるタンパク質由来のペプチドの選択的な認識のためのそれらの能力；ii)（細胞傷害性Tリンパ球（CTL）としても公知であるCD8 + エフェクターT細胞による）抗原発現細胞を直接認識し、死滅させるそれらの能力；ならびにiii) 適応および自然エフェクターメカニズムを統合するCD4 + ヘルパーT細胞によって多種多様な免疫応答を組織化するそれらの能力のため、内在性の抗腫瘍免疫を治療的に操作するための試みの主な着目点である。臨床症状において、抗原特異的なT細胞応答の増幅を生じる免疫チェックポイントの阻害は、ヒト癌治療における有望なアプローチであることが示されている。

20

【 0 1 6 4 】

T細胞介在の免疫には、複数の系列ステップが含まれ、これらのそれぞれは、応答を最適化するために、刺激および阻害シグナルを平衡させることによって調節されている。免疫応答におけるほぼ全ての阻害シグナルが細胞内シグナル伝達経路を最終的に調節する一方で、多くは膜受容体を介して開始され、これらのリガンドは膜結合または膜可溶性である（サイトカイン）。T細胞活性化を調節する共刺激および阻害受容体およびリガンドは、正常な組織と比較して癌で過剰発現されることはあまりなく、組織におけるT細胞エフェクター機能を調節する阻害リガンドおよび受容体は、一般に、腫瘍細胞または腫瘍微小環境に関連する非形質転換細胞で過剰発現される。可溶性および膜結合受容体 - リガンド免疫チェックポイントの機能は、（共刺激経路のための）アゴニスト抗体または（阻害経路のための）アンタゴニスト抗体を用いて調節することができる。よって、癌治療のために現在認可されているほとんどの抗体とは対照的に、免疫チェックポイントを阻害する抗体は、腫瘍細胞を直接標的としていないが、内在性の抗腫瘍活性を高めるためにリンパ球受容体またはそれらのリガンドを標的とする。[ Pardoll, Nature Rev. Cancer, 12:252-264 (Apr. 2012) を参照 ]。

30

【 0 1 6 5 】

阻害のための候補因子である免疫チェックポイント（リガンドおよび受容体）の例（それらのいくつかは、様々なタイプの腫瘍細胞で選択的に上流調節される）としては、PD1（プログラム化細胞死タンパク質1）；PDL1（PD1リガンド）；BTLA（BおよびTリンパ球アテニュエーター）；CTLA4（細胞傷害性Tリンパ球抗原4）；TIM3（T - 細胞膜タンパク質3）；LAG3（リンパ球活性化遺伝子3）；A2aR（アデノシンA2a受容体A2aR）；およびキラー阻害受容体が挙げられ、これらは、構造の特徴に基づいて2つのクラスに分けることができる：i) キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）、およびii) C型レクチン受容体（II型膜貫通受容体ファミリーのメンバー）。他のあまり特定されていない免疫チェックポイントが文献に記載されており、受容体（例えば、2B4（CD244としても公知）受容体）およびリガンド（例えば、一定のB7ファミリー阻害リガンド、例えば、B7 - H3（CD276としても公知）およびB7 - H4（B7 - S1、B7xおよびVCTN1としても公知））の両方が含ま

40

50

れる。 [ Pardoll, Nature Rev. Cancer, 12:252-264 (Apr. 2012) を参照 ]。

【 0 1 6 6 】

本発明には、前記免疫チェックポイント受容体およびリガンドの阻害剤、ならびにまだ記載されていない免疫チェックポイント受容体およびリガンドと組み合わせた本明細書に記載の I D O 機能の阻害剤の使用が意図されるものである。免疫チェックポイントの一定の修飾因子は現在利用可能であり、一方でその他のものは後期開発段階である。2011年にメラノーマの治療のために認可された時に、完全なヒト化 C T L A 4 モノクローナル抗体イピリムマブ ( ヤーボイ ( 登録商標 ) ; B r i s t o l - M y e r s S q u i b b ) が米国における規制認可を受けた最初の免疫チェックポイント阻害剤であった。C T L A 4 および抗体を含む融合タンパク質 ( C T L A 4 - I g ; アバタセプト ( オレンシア ( 登録商標 ) ; B r i s t o l - M y e r s S q u i b b ) ) は、関節リウマチの治療に用いられ、他の融合タンパク質は、エプスタイン・バーウイルスに対して感受性を有する腎臓移植患者に有効であることが示されている。P D 1 抗体は、開発中であり ( 例えば、ニボルマブ ( B r i s t o l - M y e r s S q u i b b ) およびランプロリズマブ ( M e r c k ) ) 、ならびに抗 P D L 1 抗体はまた、評価されている ( 例えば、M P D L 3 2 8 0 A ( R o c h e ) ) 。ニボルマブは、メラノーマ、肺および腎臓癌の患者において見込みが示されている。

10

【 0 1 6 7 】

本発明には、上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が包含されている。

20

【 0 1 6 8 】

ウイルス疾患

本発明は、I D O 阻害剤および少なくとも1つのさらなる治療剤または診断薬 ( 例えば、1つまたはそれ以上の他の抗ウイルス薬および / またはウイルス治療に関連しない1つまたはそれ以上の薬剤 ) を用いて、ウイルス疾患、障害および病気、ならびにこれらに付随する障害を治療し、および / または予防するための方法を提供する。

【 0 1 6 9 】

このような組み合わせ治療としては、様々なウイルスの生活環段階を標的とし、異なる作用メカニズムを有する抗ウイルス薬が挙げられ、下記に限定されないが、下記が含まれる ; ウイルス脱外被の阻害剤 ( 例えば、アマンタジンおよびリマンチジン ( rimantidine ) ) ; 逆転写酵素阻害剤 ( 例えば、アシクロビル、ジドブジン、およびラミブジン ) ; インテグラーゼを標的とする薬剤 ; 転写因子のウイルス D N A との結合を妨げる薬剤 ; 翻訳に影響を与える薬剤 ( 例えば、アンチセンス分子 ) ( 例えば、ホミビルセン ) ; 翻訳 / リボザイム機能を調節する薬剤 ; プロテアーゼ阻害剤 ; ウイルス構造修飾因子 ( 例えば、リファンピシン ) ; 抗レトロウイルス薬、例えば、ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤 ( 例えば、アジドチミジン ( A Z T ) 、 d d I 、 d d C 、 3 T C 、 d 4 T ) ; 非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 ( 例えば、エファビレンツ、ネビラピン ) ; ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤 ; ならびにウイルス粒子の遊離を阻害する薬剤 ( 例えば、ザナミビルおよびオセルタミビル ) 。一定のウイルス感染 ( 例えば、H I V ) の治療および / または予防は、抗ウイルス薬の一群 ( 「混合物」 ) を必要とすることも多い。

30

40

【 0 1 7 0 】

他の抗ウイルス薬には、I D O 阻害剤と組み合わせた使用が意図されるものであり、以下に限定されないが、下記が挙げられる : アバカビル、アデホビル、アマンタジン、アンブレナビル、アンプリジェン、アルビドル ( arbidol ) 、アタザナビル、アトリブラ ( 登録商標 ) 、ボセプレビル ( boceprevirertet ) 、シドホビル、コンビビル ( 登録商標 ) 、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホスアンブレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル ( imunovir ) 、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、様々なインターフェロン ( 例えば、ベグインターフェロン - 2 a ) 、ロピナビル、ロピリド、マラビロク、モロキシジン

50



、メチサゾン、ネルフィナビル、ネキサビル (nexavir)、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リトナビル、ピラミジン (pyrimidine)、サキナビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、チブラナビル、トリフルリジン、トリジビル (登録商標)、トロマンタジン、ツルバダ (登録商標)、パラシクロビル、バルガンシクロビル、ピクリビロック、ビダラビン、ピラミジン、およびザルシタピンが挙げられる。

【0171】

本発明には、上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が包含される。

【0172】

寄生虫疾患

本発明には、抗寄生虫薬と組み合わせた本明細書に記載のIDO機能の阻害剤の使用が意図されるものである。このような薬剤としては、以下に限定されないが、チアベンダゾール、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、ブラジカンテル、ニクロサミド、ピチオノール、オキサムニキン、メトリホナート、イベルメクチン、アルベンダゾール、エフロルニチン、メラルソプロール、ペンタミジン、ベンズニダゾール、ニフルチモックス、およびニトロイミダゾールが挙げられる。当業者は、寄生虫疾患の治療用の有用性を見出しうる他の薬剤を認識する。

【0173】

本発明には、上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸または誘導体が包含される。

【0174】

細菌感染

本発明の実施態様は、細菌性疾患の治療または予防に有用な薬剤と組み合わせた本明細書に記載のIDO阻害剤の使用が意図されるものである。抗細菌薬は、作用メカニズム、化学構造および活性スペクトルを含む様々な方法に基づいて分類分けすることができる。抗細菌薬の例としては、細菌の細胞壁 (例えば、セファロスポリンおよびペニシリン) または細胞膜 (例えば、ポリミキシン) を標的とするもの、または必須の細菌酵素を阻害するもの (例えば、スルホンアミド、リファマイシン、およびキノリン) が挙げられる。タンパク質合成を標的とするほとんどの抗細菌薬 (例えば、テトラサイクリンおよびマクロライド) は静菌性であり、一方でアミノグリコシドなどの薬剤は殺菌性である。抗細菌薬を分類する別の方法は、それらの標的とする特異性に基づくものであり; 「狭い範囲」の薬剤は特定のタイプの細菌を標的とし (例えば、ストレプトコッカスのようなグラム陽性細菌)、 「広い範囲」の薬剤は広範囲の細菌に対して活性を有する。当業者は、特定の細菌感染における使用に適当である抗細菌薬のタイプを理解している。

【0175】

本発明には、上記で説明される薬剤 (および薬剤のクラスのメンバー) の医薬的に許容される塩、酸もしくは誘導体が包含される

【0176】

投薬

本発明のIDO阻害剤は、例えば、投与目的 (例えば、所望される回復の程度); 製剤が投与される対象の年齢、体重、性別、ならびに健康および身体状態; 投与経路; ならびに疾患、障害、病気またはこれらの症状の特徴に依存する量で対象に投与されてもよい。投薬計画はまた、投与される薬剤に付随する何らかの有害作用の存在、特徴、および程度が考慮されうる。有効な投与量および投薬計画は、例えば、安全性および用量漸増試験、インビボ実験 (例えば、動物モデル)、および当業者に公知の他の方法から容易に決定することができる。

【0177】

一般に、投薬パラメータは、対象に不可逆的に毒性であり得 (最大耐容用量 (MTD)) 以下であり、対象に対して測定可能な効果を生じるのに必要とされる量より少なくない投与量を定める。このような量は、例えば、投与経路および他の因子を考慮して、ADM

10

20

30

40

50

Eに関連する薬物動態学的および薬力学的パラメータによって決定される。

【0178】

有効用量（ED）は、摂取される対象のある割合において治療上の応答または所望される効果を生じる薬剤の用量または量である。薬剤の「平均有効用量」またはED50は、投与される集団の50%で治療上の応答または所望される効果を生じる薬剤の用量または量である。ED50は、一般に薬剤の効果の合理的な期待の測定に用いられるが、必ずしも医師が全ての関連する因子を考慮して適当であるとされうる用量ではない。よって、ある状況において、前記有効量は、算出されたED50以上であり、他の状況において、有効量は、算出されたED50以下であり、更に他の状況において、有効量は、算出されたED50と同一である。

10

【0179】

さらに、本発明のIDO阻害剤の有効用量は、対象に1回またはそれ以上の用量で投与される場合、健全な対象と比較して所望の結果を生じる量でありうる。例えば、特定の疾患を経験している対象において、有効用量は、その疾患の診断用パラメータ、評価基準、マーカーなどを少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%以上まで改善するものであってもよく、100%は、正常な対象によって示される診断用パラメータ、評価基準、マーカーなどと定義される。

20

【0180】

経口薬の投与において、前記組成物は、1.0~1000ミリグラムの活性成分、特に、1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤、カプセル剤などの形態で提供することができる。

【0181】

ある実施態様において、所望のIDO阻害剤の用量は、「単位製剤」中に含有される。用語「単位製剤」は、物理的に別個の単位を意味し、各単位は、所望される効果を生じるのに十分なIDO阻害剤の所定量を単独で、または1つまたはそれ以上のさらなる薬剤と組み合わせて含有するものである。単位製剤のパラメータは、特定の薬剤および達成されるべき効果に依存するものと評価される。

30

【0182】

キット

本発明はまた、IDO阻害剤、およびその医薬組成物を含むキットが意図されるものである。前記キットは、一般に、下記に記載される様々な構成成分を含む物理的構造の形態であり、例えば、上記に記載の方法を実施する際に用いられてもよい。

【0183】

キットには、（例えば、滅菌容器中で提供される）本明細書に記載のIDO阻害剤のうちの1つまたはそれ以上を含ませることができ、これらは、対象への投与に適する医薬組成物の形態であってもよい。前記IDO阻害剤は、即使用可能な形態（例えば、錠剤またはカプセル）または、例えば、投与前に再構成または希釈を必要とする形態（例えば、粉末）で提供することができる。IDO阻害剤が使用者によって再構成され、または希釈されることを要する形態である場合、前記キットにはまた、希釈剤（例えば、滅菌水）、緩衝液、医薬的に許容される賦形剤などが含まれる。組み合わせ治療が意図される場合、前記キットは、数種類の薬剤を別々に含有していてもよく、あるいはキット中に合わせて準備されていてもよい。キットの各要素は、個別の容器内に同封されていてもよく、様々な容器の全てが単一包装内であってもよい。本発明のキットは、そこに含まれる構成要素を適切に保持するために必要とされる条件（例えば、冷蔵または冷凍）において設計されうる。

40

【0184】

50

キットは、表示または添付文書（そこに含まれる構成要素についての識別情報およびそれらの使用についての説明書を含む（例えば、投薬パラメータ、活性成分の臨床薬理（作用メカニズム、薬物動態および薬力学を含む）、有害作用、禁忌など））を含有していてもよい。表示または挿入物には、製造情報、例えば、ロット番号および有効期限が含まれる。表示または包装挿入物は、例えば、構成要素を含む物理的構造に一体化されていてもよく、物理的構造内に別々に含まれていてもよく、あるいはキットの構成要素（例えば、アンプル、チューブまたはバイアル）に固定されていてもよい。

#### 【0185】

表示または挿入物は、さらに、コンピューター読取可能媒体、例えば、ディスク（例えば、ハードディスク、カード、メモリーディスク）、光ディスク、例えば、CD - または DVD - ROM / RAM、DVD、MP3、磁気テープ、あるいは電子保存媒体、例えば、RAMおよびROMまたはこれらのハイブリッド、例えば、磁気 / 光保存媒体、FLASH媒体またはメモリー型カードを含みうるか、またはこれらに取り込まれる。ある実施態様において、実際に説明書はキット中に存在していないが、遠隔供給源、例えば、インターネットを通して説明書を取得するための手段が提供される。

#### 【0186】

##### 実験

下記の実施例は、本発明を製造し、使用する方法の完全な開示および記載を当業者に提供するために示されるものであって、本発明者が自身の発明と考えている範囲を限定することを意図するものではなく、下記の実験が実施されたか、または実施されうる実験の全てを示すことを意図するものではない。現時点で記載される典型的な記載が必ず実施されるものではなく、むしろこれらの記載は、本明細書に記載の性質のデータを作成するために行うことができるものと理解されるべきである。用いられる数値（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するように努力されたものであるが、実験誤差および偏差が考慮されるべきである。

#### 【0187】

特に示されていない限り、部は、重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、摂氏温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）であり、そして気圧は、大気圧もしくはほぼ大気圧である。下記を含む標準的な略語が用いられる：wt = 野生型；bp = 塩基対；kb = キロ塩基；nt = ヌクレオチド；aa = アミノ酸；sまたはsec = 秒；min = 分；hまたはhr = 時間；ng = ナノグラム； $\mu\text{g}$  = マイクログラム；mg = ミリグラム；g = グラム；kg = キログラム；dlまたはdL = デシリットル； $\mu\text{l}$ または $\mu\text{L}$  = マイクロリットル；mLまたはmL = ミリリットル；lまたはL = リットル； $\mu\text{M}$  = マイクロモラー；mM = ミリモラー；M = モラー；kDa = キロダルトン；i.m. = 筋肉内（に）；i.p. = 腹腔内（に）；SCまたはSQ = 皮下（に）；QD = 1日1回；BID = 1日2回；QW = 1週間に1回；QM = 1ヶ月に1回；HPLC = 高速液体クロマトグラフィー；BW = 体重；U = 単位；ns = 統計学的に有意でない；PBS = リン酸緩衝生理食塩水；IHC = 免疫組織化学；DMEM = ダルベッコ改変イーグル培地；EDTA = エチレンジアミンテトラ酢酸。

#### 【0188】

##### 材料および方法

下記の一般的な材料および方法が用いられるか、示される場合、下記の実施例で用いられてもよい。

#### 【0189】

分子生物学における標準的な方法は、科学文献に記載されている（例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (2001); および Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY (2001)（細菌細胞およびDNA変異原のクローニング（第1章）、哺乳類細胞および酵母のクローニング（第2章）、糖抱合およびタンパク質発現（第3章）、ならびにバイオインフォマティク（第

10

20

30

40

50

4章)を記載する)を参照のこと)。

【0190】

科学文献は、免疫沈殿法、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離、および結晶化、ならびに化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の生成、およびタンパク質のグリコシル化を含むタンパク質の精製のための方法を記載する(例えば、Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY (2000)を参照)。

【0191】

例えば、抗原フラグメント、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能ドメイン、グリコシル化部位、および配列アラインメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースが利用可能である(例えば、GCG(登録商標)Wisconsin Package(カリフォルニア州、サンディエゴのAccelrys);およびDECYPHER(登録商標)(ネバダ州、クリスタルベイのTimeLogic Corp.)。

【0192】

文献は、本明細書に記載の化合物の評価のための基準として提供することができるアッセイおよび他の実験技術を十分に備えている。

【0193】

I DO酵素アッセイおよびキヌレニン(KYN)の細胞産生は、Sarkar, S.A. et al., Diabetes, 56:72-79 (2007)に記載されている。簡単に説明すると、全ての化学物質は、特に示されていない限り、Sigma-Aldrich(ミズーリ州、セントルイス)から購入することができる。1,000人のヒト島のグループは、サイトカインを含む1mLの培地中で24時間培養し、800xgで5分間の遠心分離により回収し、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含有する150μLのPBS中で超音波処理することができる(ステップ2;Calbiochem、カリフォルニア州、サンディエゴのEMD Biosciences)。該超音波処理は、10,000xgで10分間遠心分離することができ、該上澄み液は、40μLの試料を同等量の100mmol/Lのリン酸カリウム緩衝液、pH6.5(40mmol/Lのアスコルビン酸(pH7.0に中和)、100μmol/Lのメチレンブルー、200μg/mLのカタラーゼ、および400μmol/LのL-Trpを含有する)で37で30分間インキュベートすることにより3回アッセイすることができる。該アッセイは、16μLの30%(w/v)のトリクロロ酢酸(TCA)を加えることにより終結し、さらに60で15分間インキュベートしてN-ホルミルキヌレニンをKYNに加水分解することができる。続いて、該混合物を12,000rpmで15分間遠心分離することができ、KYNは、同等量の上澄み液を、96ウェルマイクロタイタープレート内にて氷酢酸中の2%(w/v)のエールリッヒ試薬と混合し、L-KYNを標準試料として用いて480nmにて吸光度で読み取ることにより定量することができる。該島試料中のタンパク質は、595nmでBio-Radタンパク質アッセイにより定量することができる。該島の培養上澄み液におけるL-KYNの検出については、タンパク質は、5%(w/v)のTCAで沈殿させ、12,000rpmで15分間遠心分離することができ、エールリッヒ試薬による上澄み液中のKYNの測定は、上記に記載されるように行うことができる。IL-4(10μg/mL;500-2,000単位/mL)および1-メチルTrp(1-MT;40μmol/L)は、示されるようにインキュベーション媒体に加えることができる。このアッセイはまた、細胞に基づくアッセイの基準を作成するができ、UV/Vis検出の代わりとしてLCMS/MSにより定量化されてもよい。

【0194】

ウェスタンブロット分析

1,000-1,200人の島のグループをサイトカインの存在下でマイアミ媒体中で24時間インキュベートし、これを回収し、上記のようにPBS中で超音波処理することができ、続いて50μgのタンパク質試料を10%のSDS-PAGEゲル上で電気泳動

することができる。C O S 7 細胞 (  $0.6 \times 10^6$  細胞 /  $60 \text{ mm}^3$  ペトリ皿 ) をヒト I D O プラスミド (  $3 \mu\text{g}$  ) または空のベクターでトランスフェクトし、これらはそれぞれ、陽性および陰性コントロールとして用いることができる。タンパク質を半乾燥方法により電気泳動でポリフッ化ビニリデン膜に移行させ、トリス緩衝生理食塩水および  $0.1\%$  T w e e n 中の  $5\%$  (  $w/v$  ) の脱脂粉乳を用いて 1 時間ブロッキングし、次いで抗ヒトマウス I D O 抗体 (  $1:500$  ; カリフォルニア州、テメキュラの C h e m i c o n ) 、ホスホ - S T A T  $_1$  p 9 1、および S T A T  $_1$  p 9 1 (  $1:500$  ; カリフォルニア州、サンフランシスコの Z y m e d ) とともに終夜インキュベートさせることができる。免疫反応タンパク質は、抗マウスセイヨウワサビペルオキシダーゼ - 抱合体二次抗体 ( ペンシルバニア州、ウェストグローブの J a c k s o n I m m u n o l a b s ) で 1 時間インキュベートし、次いで E C L P L U S ( 登録商標 ) ウェスタンブロット検出試薬 ( 英国、バッキンガムシャーの A m e r s h a m B i o S c i e n c e s ) を用いて可視化することができる。

#### 【 0 1 9 5 】

##### I D O の免疫組織化学検出

島は、P B S ( インビトロジェン ) 中の  $4\%$  のパラホルムアルデヒドに 1 時間固定し、溶解させた  $10\%$  のブタ皮膚ゼラチンブロック中に固定化させ (  $37^\circ\text{C}$  )、そして最適切削温度化合物 ( optimal cutting temperature compound ) 中に包埋させることができる。島組織の免疫経口染色は、腓島十二指腸ホメオボックス 1 ( P D X 1 ) および I D O に対する抗体で染色した  $7 \mu\text{m}$  切片上で行うことができる。抗原の回収は、水浴内の  $10 \text{ mmol/l}$  のトリスおよび  $1 \text{ mmol/l}$  の E D T A (  $\text{pH} 9.0$  ) を含有する緩衝液中にて  $97^\circ\text{C}$  で 30 分間行うことができる。該切片を P B S 中の  $5\%$  の正常なウシ血清で 1 時間ブロッキングすることができる。次いで、該組織をマウスモノクローナル抗ヒト I D O 抗体 (  $1:20$  ; C h e m i c o n ) およびヤギポリクローナル抗ヒト P D X 1 抗体 (  $1:2,000$  ; テネシー州、バンダービルト大学医学部の D r . クリスライトから依頼されうる ) と加湿チャンバー内で終夜室温で反応させることができる。二次抗体抗ヤギ ( C y 3 で標識 ) および抗マウス ( C y 2 で標識 ) は、J a c k s o n I m m u n o l a b s から購入することができる、 $1:200$  の濃度で使用する。核は、H o e c h e s t 3 3 2 5 8 ( オレゴン州、ユージーンの M o l e c u l a r P r o b e s ) で染色した。画像は、オリンパス D S U ( spinning disk confocal ) およびハママツ O R C A I I E R 単色光 C C D カメラを備えた倒立電動顕微鏡に由来するオリンパス 1 X 8 1 からのインテリジェント画像システムソフトウェアによって取得することができる。

#### 【 0 1 9 6 】

本発明の I D O 阻害剤を評価する別の方法は、W O 2 0 1 0 / 0 2 3 3 1 6 6 に記載され、下記で概要が説明されている。

#### 【 0 1 9 7 】

##### 生化学アッセイ

ヒトおよびマウス I D O の両方の c D N A クローンは、シークエンスによって同定され、検証されており、市販品として入手可能である。生化学的実験用の I D O を調製するために、C 末端 H i s タグを付けた I D O タンパク質は、I P T G 誘導 p E T 5 a ベクター系を用いて大腸菌中で産生し、ニッケルカラム上で単離することができる。一部精製されたタンパク質の収率は、ゲル電気泳動によって示し、濃度をタンパク質標準物と比較して推定することができる。I D O 酵素活性を測定するために、キヌレニン産生のための 9 6 ウェルプレート分光光度アッセイを公開されている手順に従って行うことができる ( 例えば、Littlejohn, T.K. et al., Prot. Exp. Purif., 19:22-29 (2000) を参照のこと ) 。I D O 阻害活性を調べるために、化合物は、例えば、トリプトファンを、例えば、 $0$ 、 $2$ 、 $20$ 、および  $200 \mu\text{M}$  の増加濃度で加えて、 $100 \mu\text{L}$  の反応量中の  $50 \text{ ng}$  の I D O 酵素に対して  $200 \mu\text{M}$  の単一濃度で評価することができる。キヌレニン産生は 1 時間で測定することができる。

#### 【 0 1 9 8 】

10

20

30

40

50

## 細胞に基づくアッセイ

COS-1細胞は、Lipofectamine 2000（インビトロジェン）を製業者により推奨されるように用いて、IDOのcDNAを発現するCMVプロモーター駆動のプラスミドで一過的にトランスフェクトすることができる。1セットの細胞をIDO発現プラスミドで一過的にトランスフェクトすることができる。トランスフェクション48時間後、該細胞を1ウェルあたり $6 \times 10^4$ 細胞で96ウェルに分注することができる。翌日、該ウェルを洗浄し、 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ のトリプトファンを含有する新しい培地（フェノールレッドを含まない）を阻害剤と一緒に加えることができる。該反応を5時間で停止し、上澄み液を除去し、酵素アッセイについて上記で記載されるようにキヌレニンについて分光光度的にアッセイを行うことができる。IDO活性の最初の確認を行うために、化合物は、例えば、 $100 \mu\text{M}$ の単一濃度で評価することができる。より多くの広範な用量漸増プロファイルを選択した化合物について収集することができる。

### 【0199】

#### 薬力学的および薬物動態学的評価

薬力学的アッセイは、キヌレニンおよびトリプトファンの両方の血清レベルの測定に基づくことができ、キヌレニン/トリプトファン比の算出は、基準のトリプトファンレベルとは別であるIDO活性の推定を提供する。血清トリプトファンおよびキヌレニンレベルは、HPLC分析によって調べることができ、血清化合物レベルはまた、適宜、同一のHPLCを流動して調べてもよい。

### 【0200】

化合物は、マウスをLPSで誘発し、続いて化合物のボラス用量を血清キヌレニンレベルがプラトーになるまで投与することによって最初に評価することができる。As the キヌレニンプールが10分以内の血清で半減期を急激に変化されるため、既存するキヌレニンがIDO阻害剤がキヌレニン産生に与える影響を過度にマスクすることは予想されていない。各実験には、LPSに曝露させていないマウス（他のマウスの比較用に基準キヌレニンレベルを調べるため）および一組のLPS曝露マウス（ベヒクルのみを投薬）（IDO活性の陽性コントロールを提供するため）を含ませることができる。各化合物は、最初に、少なくとも $100 \text{mg}/\text{kg}$ の範囲の単一の高い腹腔内ボラス用量でマウスで評価することができる。血液は、キヌレニンおよびトリプトファンレベル（薬力学的分析）のHPLC分析用、ならびに化合物レベル（薬物動態学的解析）用に所定の時間間隔で採取することができる（例えば、化合物投与5、15、30分、1、2、4、6、8、および24時間後に $50 \mu\text{L}$ の試料）。薬物動態学的データから、達成された化合物のピーク血清濃度を調べ、クリアランス速度を推定することができる。血清中の化合物のレベルをキヌレニン/トリプトファン比に対して様々な時点で比較することにより、インビボにおけるIDO阻害のための有効な $\text{IC}_{50}$ をおおまかに推定することができる。有効性を示す化合物は、100%のIDO阻害をピーク濃度で達成する最大容量を調べるために評価することができる。

### 【0201】

#### 製造方法

本発明の化合物は、当業者に公知の化学変換を用いて、下記のスキームで例示される方法などの方法によって調製することができる。溶媒、温度、気圧、および他の反応条件は、当業者によって容易に選択することができる。出発物質は、市販品として入手可能であるか、あるいは当業者によって容易に製造される。これらのスキームは、例示であって、当業者が本明細書に開示の化合物を製造するために用いられうる可能性のある技術を限定するものとされるものではない。異なる方法は、当業者にとって明らかありうる。また、合成における様々なステップは、所望化合物を得るために別の配列または順序で行われてもよい。さらに、別のステップとしてこれらのスキームにおける反応の表示は、同一の反応管中で複数のステップを順番に実施することによって、あるいは中間体化合物を精製し、特徴付けすることなく複数のステップを行うことによって、並行して行われることを除くものではない。さらに、下記の方法によって調製した化合物の多くは、さらに、当業者

に周知である従来の化学を用いて改変することができる。本明細書に引用される全ての文献は、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれる。

【0202】

本明細書で用いられるこれらの化学変換の多くについての記載は、Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, New York (2001)、または合成有機化学の分野における他の標準的な教科書中で見出すことができる。ある変換は、保護基でマスクされた反応性官能基を必要としうる。これらの基の導入、除去、および反応条件に対する相対的な感受性の条件を提供する便利な参考文献は、Greene, T.W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York (1999)である。

10

【0203】

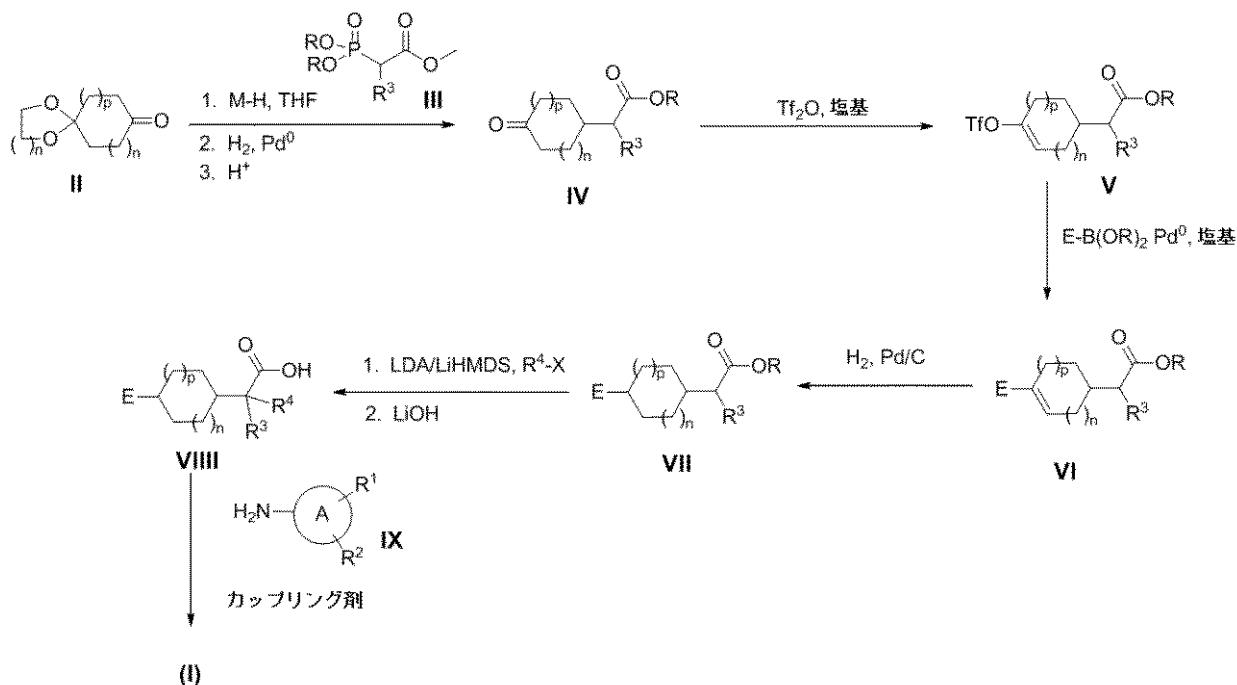
スキーム1において、シクロヘキサノン化合物IIを、標準的なホーナー・ワズワース・エモンズ条件下においてホスホネート化合物IIIで処理して、対応する不飽和エステル化合物を得る。例えば、Pd/Cおよび水素ガスを用いて触媒水素化し、続いて酸性条件下でケタール加水分解することにより、一般構造IVのシクロアルカノン化合物を得る。化合物IVをトリフルオロメタンスルホン酸無水物および有機塩基（例えば、2,6-ルチジン）で処理することにより、一般構造Vのビニルトリフレート化合物を得る。化合物Vをアリールボロン酸またはエステルE-B(OR)<sub>2</sub>と、好ましくは、スズキ条件下でカップリングさせて（Kotha, S. et al., Tetrahedron, 58:9633-9695 (2002)を参照）、一般構造VIのシクロアルケン化合物を得る。典型的には、この反応は、触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムまたはCl<sub>2</sub>Pd(dppf)）を用いて、溶媒（例えば、ジオキサン、DMF、THFまたはNMP）中の塩基（例えば、三塩基性リン酸ナトリウムもしくはカリウムまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウム水溶液）とともに、該ハライド化合物およびボロン酸もしくはエステル化合物を約90～約98℃に加熱することにより行う。異なる温度、溶媒、塩基、無水条件、触媒、ボロン酸誘導体、およびハライド代替物質（例えば、トリフレート）の使用に関するこの反応についての多くのバリエーションが有機/医薬化学の当業者に公知である。反応しやすいボロン酸誘導体のカップリングについての穏和な条件が報告されている。Kinzel, T. et al., J. Am. Chem. Soc., 132(40):14073-14075 (2010)を参照。化合物VIIにおけるオレフィンの飽和を、水素雰囲気中においてPd/Cで処理して行うことにより、一般構造VIIIの化合物を該炭素環についてのシスおよびトランス異性体の混合物として得ることができる。該エステル化合物のさらなる置換を、強塩基（例えば、LDAまたはLiHMDS）で処理し、続いて求電子剤R<sup>4</sup>-X（式中、Xは、BrまたはIである）を加えて、塩基（例えば、LiOH）による塩基性加水分解することにより達成して、一般構造VIIIの化合物を得ることができる。酸VIIIを、当業者に周知の標準的な条件下で一般構造IXのアミンとカップリングさせることにより、一般構造Iの化合物を得る。

20

30

スキーム1

## 【化 18】



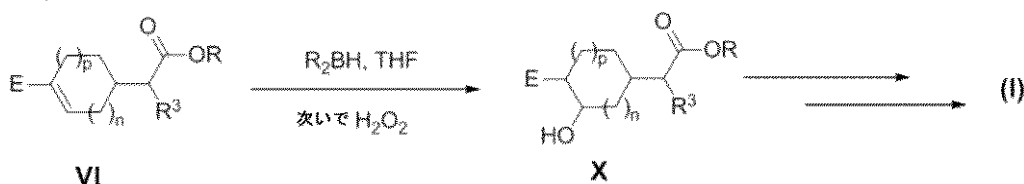
## 【0204】

20

スキーム 2 に示されるように、オレフィン化合物 V I は、ボラン化合物（例えば、カテコールボラン）で処理し、続いて過酸化水素で標準的な酸化ワークアップを行ってヒドロヨウ素化することにより、一般構造 X のヒドロキシル化合物をほぼ異性体の混合物として得ることができる。次いで、化合物 X は、スキーム 1 で示される方法により一般構造 I の化合物に変換することができる。

## スキーム 2

## 【化 19】



## 【0205】

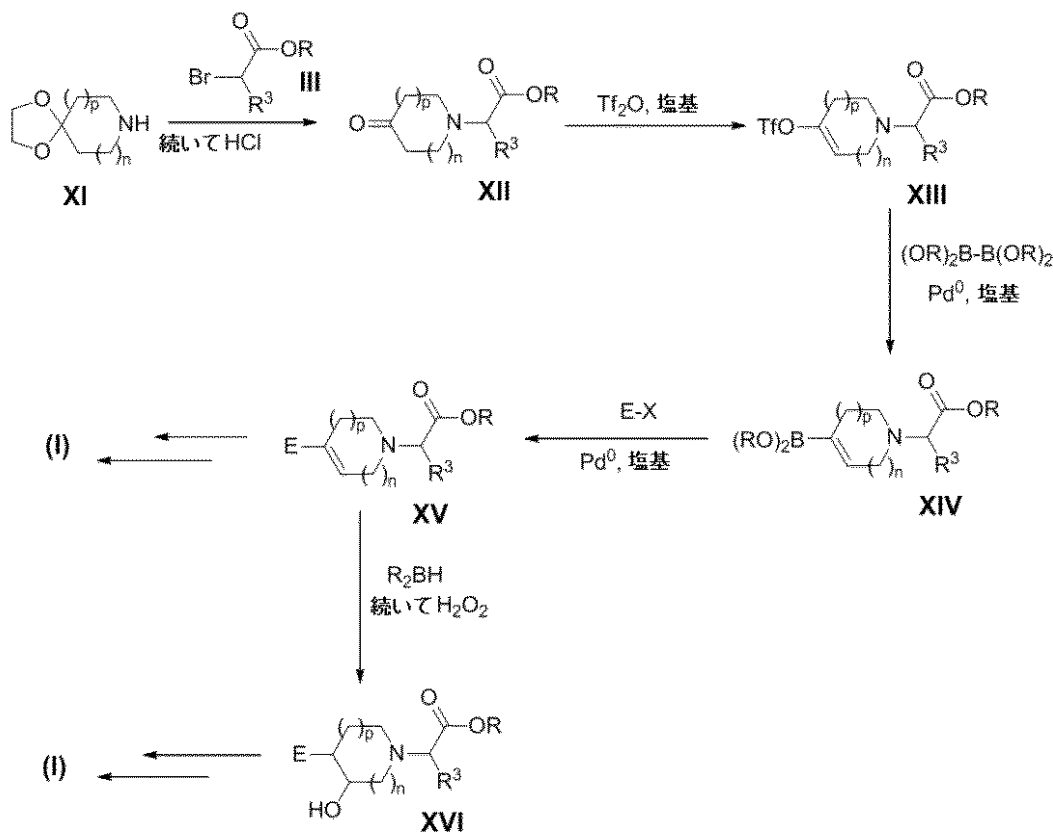
40

スキーム 3 において、一般構造 X I の保護ピペリジノンの N - アルキル化を、一般構造 I I I のハロアセテート化合物（X = B r、C l）で処理し、続いて該ケタール化合物を酸性加水分解することによって行うことにより、一般構造 X I I のケトエステル化合物を得ることができる。上記に記載されるように、ビニルトリフレート形成により、一般構造 X I I I の化合物を得る。ビニルトリフレート化合物を P d ( 0 )（例えば、( P P h <sub>3</sub> )<sub>4</sub> P d）の供給源の存在下でジボラン化合物（例えば、ビスピナコラトボラン）で処理して、一般構造 X I V のビニルボロン酸エステルを得る。ハロゲン化アリールである E - X（式中、X = B r、I、C l、O T f）を、上記に記載の標準的な条件でスズカップリングを行うことにより、一般構造 X V の不飽和化合物を得る。一般構造 X V の化合物は、本明細書の上記に記載の方法によって一般構造 I の化合物に変換することができる。別の態様において、一般構造 X V の化合物を、最初にボラン化合物（例えば、カテコールボラン）で処理し、続いて過酸化水素で酸化ワークアップを行うことにより、一般構造 X V I の化合物を得ることができ、この化合物は上記に記載の方法によって一般構造 I の化合物に変換することができる。

## スキーム 3



## 【化 2 0】



10

20

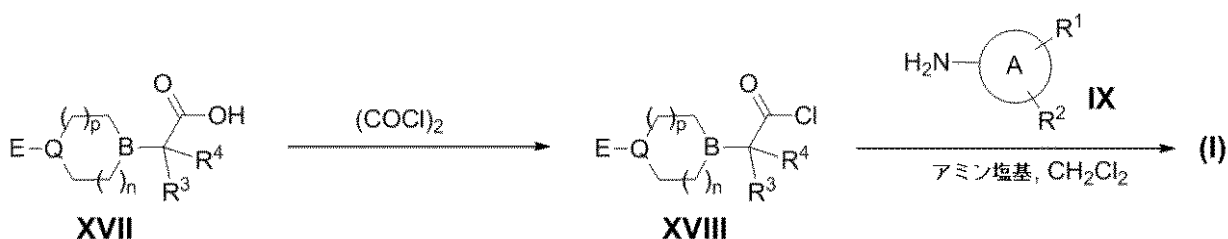
## 【 0 2 0 6】

スキーム 4 は、一般構造 **X V I I I** の塩化アシル化合物を介したアミド形成を示す。一般構造 **X V I I** の酸化合物を塩素化試薬（例えば、シュウ酸クロリド）で処理して、所望の一般構造 **X V I I I** の塩化アシル化合物を得る。一般構造 **X V I I I** の化合物は、一般構造 **I X** のアミン化合物および有機塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）で処理することにより一般構造 **I** のアミド化合物に変換することができる。

スキーム 4

30

## 【化 2 1】



## 【 0 2 0 7】

スキーム 5 は、中間体 **X X X I I I** の絶対立体化学およびこれから生じる物質を制御する方法を示す。一般構造 **X I X** の酸化合物を酸クロリド（例えば、塩化ピバロイル）で処理することにより、混合した無水物中間体が供される。別の管において、公知の立体化学の光学的に純粋なオキサゾリジノンおよび一般構造 **X X** を、強塩基（例えば、 $n\text{-BuLi}$ ）で処理することにより脱プロトン化させた。これらの活性化した特定化合物を合わせて、該アシルオキサゾリジノン化合物 **X X I** を形成させ、これを  $\text{NaHMD S}$  などの塩基により脱プロトン化した。得られたエノラート化合物のアルキル化は、新たに形成された中心で立体化学の予測可能な制御で進行して、一般構造 **X X I I** の物質を供する。不斉補助剤の除去は、光学的に活性なカルボン酸 **X X I I I** を塩基性過酸化水素の溶液で処理することにより行う。この反応の歴史と範囲の総説については、D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104 (6), pp 1737-1739を参照のこと。

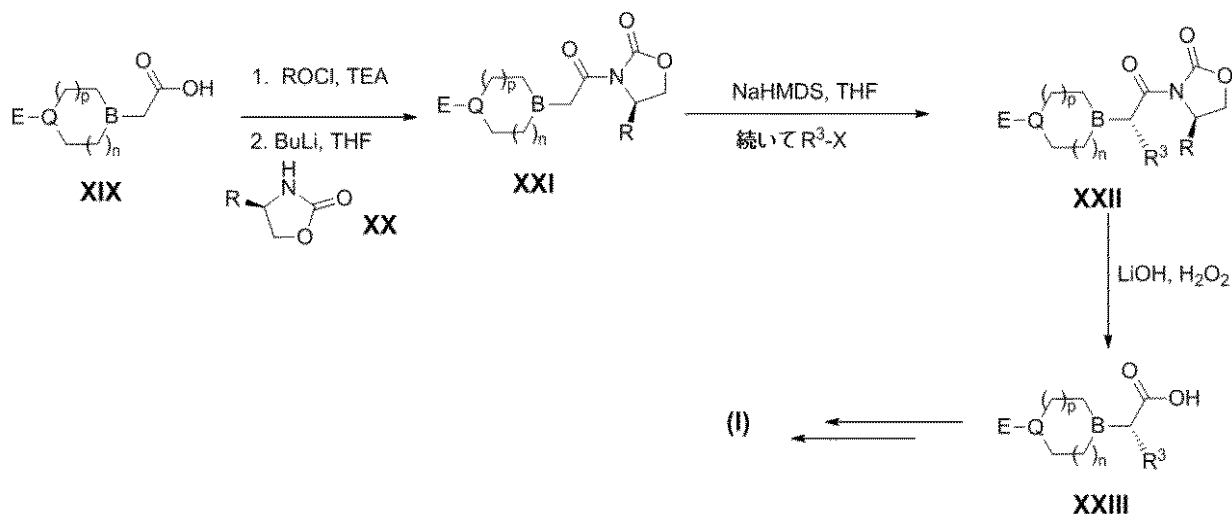
40

50

一般構造  $X I I I$  の酸は、本明細書に記載の方法によって本発明化合物 (  $I$  ) に変換することができる。

スキーム 5

【化 2 2】



10

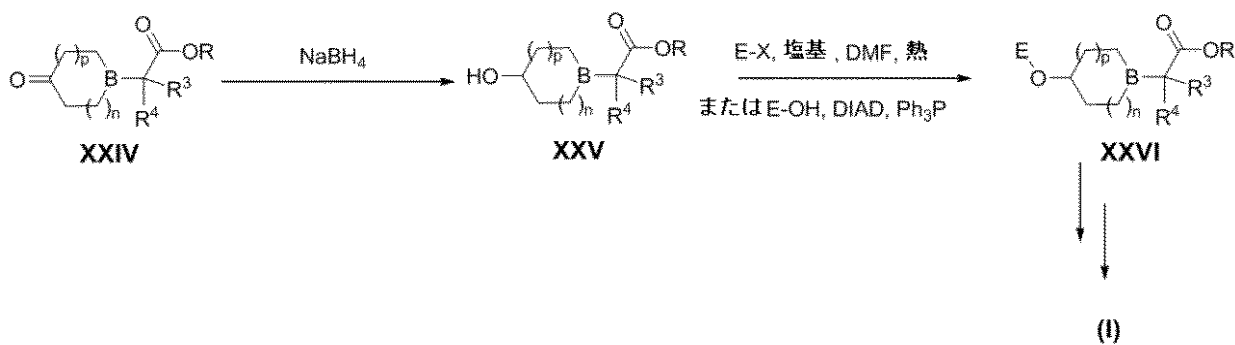
20

【 0 2 0 8】

スキーム 6 において、一般構造  $X X I V$  のケトン化合物は、スキーム 1 に記載の方法によって製造することができ、これを強力な還元条件下においてボロヒドリド化合物 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) で処理して、一般構造  $X X V$  のアルコール化合物を得ることができる。該アルコール化合物を活性化されたハロ置換ヘテロ芳香族の存在下において強塩基で処理して、一般構造  $X X V I$  のエーテル化合物を得ることができる。あるいは、該アルコール化合物  $X X V$  を  $D I A D$  およびトリフェニルホスフィンの標準的なミツノブ条件下で処理して、一般構造  $X X V I$  のエーテル化合物を得ることができ、これを本明細書に記載の方法により一般構造  $I$  の化合物に変換することができる。

スキーム 6

【化 2 3】



30

40

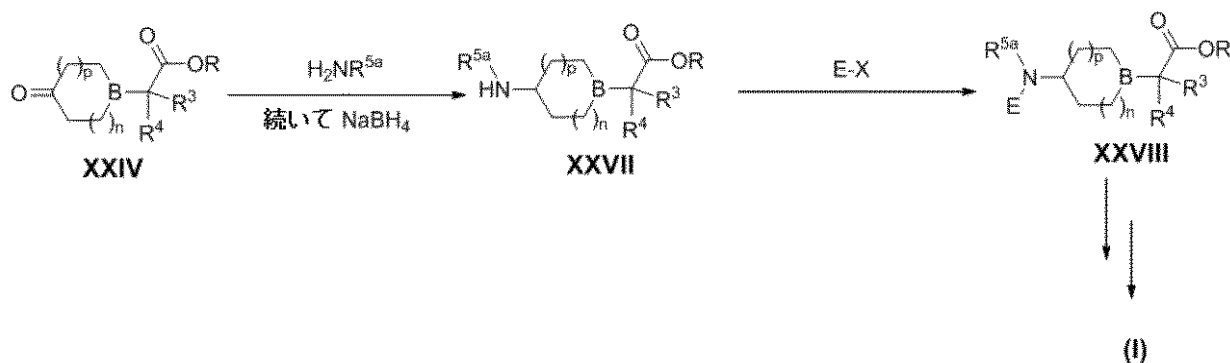
【 0 2 0 9】

スキーム 7 は、一般構造  $X X I V$  のケトン化合物が還元アミン化により一般構造  $X X V I I$  のアミン化合物に変換することができる方法を示す。これは、アミン化合物、続いて還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム) で連続処理することにより達成することができる。化合物  $X X V I I$  のアミン化合物を熱的条件 (例えば、DMF のような溶媒中で加熱) を介して、またはパラジウム触媒カップリング (ブッフワルドカップリング) を介して  $E-X$  (式中、 $X = Cl, Br$  または  $I$ ) に加えることにより、一般構造  $X X V I I I$  のアミン化合物を得ることができる。続いて、一般構造  $X X V I I I$  のエステル化合物は、本明細書に記載の方法により一般構造  $I$  の化合物に変換することができる。

スキーム 7

50

## 【化 2 4】



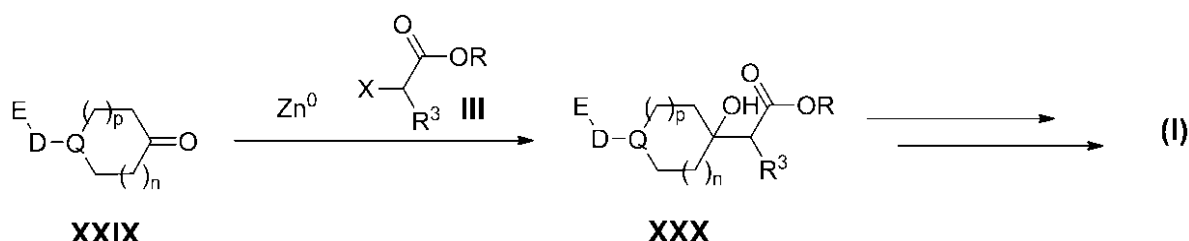
10

## 【 0 2 1 0】

スキーム 8 に示されるように、一般構造 X X I X のケトン化合物を、活性化された亜鉛金属の存在下で一般構造 I I I のハロアセテート化合物で処理して、一般構造 X X X の第三級アルコール化合物を得ることができる。続いて、一般構造 X X X のエステル化合物は、本明細書に記載の方法により一般構造 I の化合物に変換することができる。

スキーム 8

## 【化 2 5】



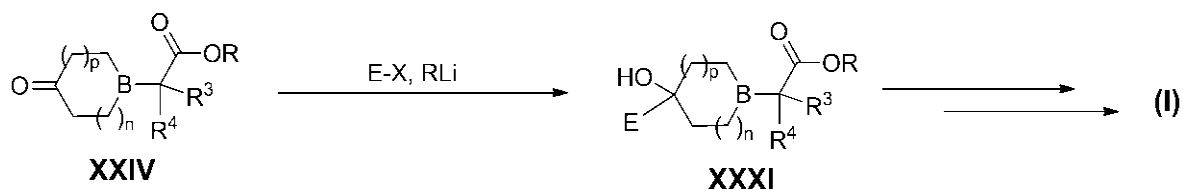
20

## 【 0 2 1 1】

スキーム 9 に示されるように、一般構造 X X I V のケトン化合物を金属化合物 E - M (式中、M = L i、N a または K) で処理し、ハロゲン化アリール化合物を、例えば、アルキルリチウム (例えば、t e r t - ブチルリチウム) で処理することにより生成して、一般構造 X X X I の第三級アルコール化合物を生じることができる。一般構造 X X X I のエステル化合物は、本明細書に記載の方法により一般構造 I の化合物に変換することができる。

スキーム 9

## 【化 2 6】



40

## 【 0 2 1 2】

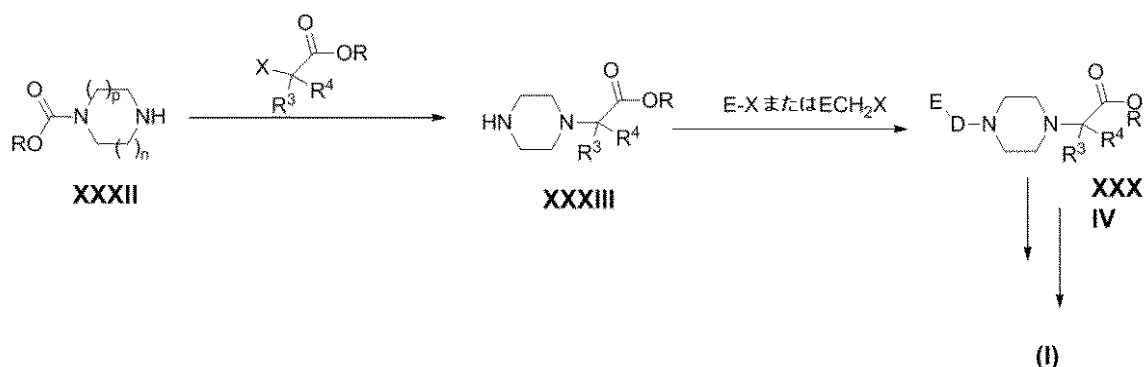
スキーム 1 0 に示されるように、一般構造 X X X I I のモノ保護ジアミン化合物は、スキーム 3 に記載の方法、続いて該カルバメート化合物を酸性または還元条件下での脱保護により一般構造 X X X I I I の化合物に変換することができる。一般構造 X X X I I I のアミン化合物を E - X (式中、X = C l、B r、I) およびパラジウム触媒 (例えば、P d (P h<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>) で処理して、一般構造 X X X I V の化合物を得る。あるいは、一般構造 X X X I I I のアミン化合物を N - アルキル化に十分な塩基性条件下で化合物 E C H<sub>2</sub> X で処理して、一般構造 X X X I V の化合物を得ることができる。一般構造 X X X I V のエステル化合物は、本明細書に記載の方法によって一般構造 I の化合物に変換することが

50

できる。

スキーム 10

【化 27】



10

【0213】

下記の実施例は、例示として、本発明の部分的な範囲および特定の実施態様として提供されるものであって、本発明の範囲を限定されるものとするものではない。略語および化学記号は、特に示されていない限り、それらの通常および慣用的な意味を有する。特に断りがなければ、本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載のスキームおよび他の方法を用いて、製造され、単離され、特徴付けられるか、あるいは、同一方法を用いて製造されてもよい。

20

【0214】

実施例の特徴付けまたは精製で用いられる HPLC / MS および分取 / HPLC 分析方法 HPLC 分析 / MS は、下記の方法を用いて行った：

【0215】

方法 A：Waters Acquity SDS（下記の方法を用いる）：2%～98% 溶媒 B の 1.7 分間の直線グラジエント；220 nm で UV 可視化；カラム：BEH C18 2.1 mm × 50 mm；1.7 μm 粒子（温度 50℃ に加熱）；流速：0.8 mL / 分；移動相 A：100% 水、0.05% TFA；移動相 B：100% アセトニトリル、0.05% TFA。

【0216】

方法 B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含有）；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含有）；温度：50℃；グラジエント：0 - 100% B で 3 分間、続いて 100% B で 0.75 分保持；流速：1.00 mL / 分；検出：220 nm で UV。

30

【0217】

方法 C：Berger Prep SFC MGII, カラム：IC 25 × 3 cm ID, 5 μm 流速：85.0 mL / 分, 移動相：75 / 25 CO<sub>2</sub> / MeOH、検出器波長：220 nm。

【0218】

方法 D：Berger analytical SFC, カラム：キラル IC 250 × 4.6 mm ID, 5 μm, 流速：2.0 mL / 分、移動相：70 / 30 CO<sub>2</sub> / MeOH。

40

【0219】

方法 E：Berger Prep SFC MGII, カラム：IC 25 × 3 cm ID, 5 μm 流速：85.0 mL / 分、移動相：82 / 18 CO<sub>2</sub> / MeOH w / 0.1% ジエチルアミン, 検出器波長：220 nm。

【0220】

方法 F：Aurora analytical SFC, カラム：キラル AS 250 × 4.6 mm ID, 5 μm, 流速：2.0 mL / 分, 移動相：80 / 20 CO<sub>2</sub> / MeOH

50

w / 0 . 1 % ジエチルアミン。

【 0 2 2 1 】

方法 G : 分取条件 : B e r g e r S F C M G I I ; S t a g e - 1 : カラム : キラル OD - H 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 2 / 1 8 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

S t a g e - 2 : キラル I F 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; S t a g e - 1 : カラム : キラル OD - H 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; S t a g e - 2 : カラム : キラル I F 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分。T r は分析条件に相当する。

10

【 0 2 2 2 】

方法 H : 分取条件 : B e r g e r S F C M G I I ; S t a g e - 1 : カラム : キラル OD - H 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

S t a g e - 2 : キラル I F 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; S t a g e - 1 : カラム : キラル OD - H 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; S t a g e - 2 : カラム : キラル I F 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分。T r は分析条件に相当する。

20

【 0 2 2 3 】

方法 I : 分取条件 : B e r g e r S F C M G I I ; カラム : W H E L K - O ( 登録商標 ) 1 K R O M A S I L ( 登録商標 ) 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m 粒子 ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム : W H E L K - O ( 登録商標 ) 1 K R O M A S I L ( 登録商標 ) 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; T r は分析条件に相当する。

30

【 0 2 2 4 】

方法 J : 分取条件 : B e r g e r S F C M G I I ; カラム : キラル O J 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m ; 移動相 : 9 0 / 1 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム : キラル O J 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 9 0 / 1 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; T r は分析条件に相当する。

【 0 2 2 5 】

方法 K : 分取条件 : W a t e r s S F C - 1 0 0 M S ; カラム : P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u x セルコース - 2 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m ; 移動相 : 7 5 / 2 5 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 1 0 0 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム : P H E N O M E N E X ( 登録商標 ) L u x セルコース - 2 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 7 5 / 2 5 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分 ; T r は分析条件に相当する。

40

【 0 2 2 6 】

方法 L : 分取条件 : B e r g e r S F C M G I I ; カラム : キラル A D 2 5 × 3 c m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長 : 2 2 0 n m ; 流速 : 8 5 m L / 分。

分析条件 : A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム : キラル A D 2 5 0 × 4 . 6 m m I D , 5 μ m ; 移動相 : 8 0 / 2 0 C O <sub>2</sub> / M e O H ; 流速 : 2 . 0 m L / 分

50

; Tr は分析条件に相当する。

【0227】

方法M：分取条件：Berger SFC MGII；カラム：キラル AD 25×3 cm ID, 5 μm；移動相：87/13 CO<sub>2</sub>/MeOH；検出器波長：220 nm；流速：85 mL/分。

分析条件：Aurora analytical SFC；カラム：キラル AD 250×4.6 mm ID, 5 μm；移動相：85/15 CO<sub>2</sub>/MeOH；流速：2.0 mL/分；Tr は分析条件に相当する。

【0228】

方法N：分取条件：Berger SFC MGII；カラム：キラル IF 25×3 cm ID, 5 μm；移動相：75/25 CO<sub>2</sub>/MeOH；検出器波長：220 nm；流速：85 mL/分。

分析条件：Aurora analytical SFC；カラム：キラル IF 250×4.6 mm ID, 5 μm；移動相：70/30 CO<sub>2</sub>/MeOH；流速：2.0 mL/分；Tr は分析条件に相当する。

【0229】

方法O：分取条件：Waters SFC 100-MS；カラム：キラル IC 25×3 cm ID, 5 μm (WHEELK-O (登録商標) (R,R) KROMASIL (登録商標) 25×3 cm ID 5 μmに繋げた)；移動相：70/30 CO<sub>2</sub>/MeOH；検出器波長：220 nm；流速：100 mL/分。

分析条件：Aurora analytical SFC；カラム：キラル IC 250×4.6 mm ID, 5 μm (WHEELK-O (登録商標) (R,R) KROMASIL (登録商標) 25×3 cm ID 5 μmに繋げた)；移動相：70/30 CO<sub>2</sub>/MeOH；流速：2.0 mL/分；Tr は分析条件に相当する。

【0230】

方法P：分取条件：Waters SFC 100-MS；カラム：キラル OJ-H 25×3 cm ID, 5 μm；移動相：70/30 CO<sub>2</sub>/MeOH；検出器波長：220 nm；流速：100 mL/分。

分析条件：Aurora analytical SFC；カラム：キラル OJ-H 250×4.6 mm ID, 5 μm；移動相：70/30 CO<sub>2</sub>/MeOH；流速：2.0 mL/分；Tr は分析条件に相当する。

【0231】

方法Q：分取条件：Berger SFC MGII；カラム：キラル WHEELK-O (登録商標) 25×3 cm ID, 5 μm；移動相：80/20 CO<sub>2</sub>/MeOH；検出器波長：220 nm；流速：85 mL/分。

分析条件：Aurora analytical SFC；カラム：キラル WHEELK-O (登録商標) 250×4.6 mm ID, 5 μm；移動相：80/20 CO<sub>2</sub>/MeOH；流速：2.0 mL/分；Tr は分析条件に相当する。

【0232】

方法R：Waters Acquity SDS (下記方法を用いる)；2%~98% 溶媒Bで1.6分間の直線グラジエント；220 nmでUV可視化；カラム：BEH C18 2.1 mm×50 mm；1.7 μm粒子 (温度50℃まで加熱)；流速：1 mL/分；移動相A：100% 水, 0.05% TFA；移動相B：100% アセトニトリル, 0.05% TFA。

【0233】

実施例化合物の特徴付けで用いられるNMR

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (特に示されていない場合) は、JEOL (登録商標) またはBruker FOURIER (登録商標) 変換分光計 (400 MHz または500 MHz で操作) で取得した。

【0234】

10

20

30

40

50

スペクトラルデータは、化学シフト（多重度、水素数、 $H_z$ におけるカップリング定数）として記録し、 $^1H$  NMRスペクトルについての内部標準（テトラメチルシラン = 0 ppm）と比較するか、または残りの溶媒ピーク（ $CD_3SOCD_2H$ について2.49 ppm、 $CD_2HOD$ について3.30 ppm、 $CHD_2CN$ について1.94、 $CHCl_3$ について7.26 ppm、 $CDHCl_2$ について5.32 ppm）を標準とする ppm（ユニット）として記録する。NMRピークの記載で用いられる略語：「a」= 見掛け、「br. s.」= 広域一重項

# 【実施例】

## 【0235】

一般手順

一般手順 A：スズキクロスカップリング反応によるアリールシクロヘキセン化合物の製造

## 【化28】



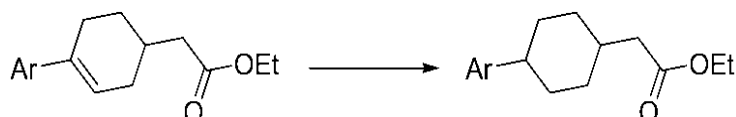
1,4-ジオキサン（0.25 M）中のエチル 2-（4-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）シクロヘキサ-3-エン-1-イル）アセテート（1.0 当量）、アリールボロン酸（1.2 当量）、 $K_3PO_4$ （1.5 当量）、 $KBr$ （1.1 当量）に、水（0.025 M）、続いて  $Pd(PPh_3)_4$ （5-10 mol%）を加えた。生じた反応混合物を 80 に 16 時間加熱し、それにより粗製反応混合物を濃縮した。生じた固形物を EtOAc および水で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した（3 x）。有機抽出物を合わせて、無水  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中で 0% ~ 100% EtOAc）を用いて精製して、所望生成物を得た。

\*エチル 2-（4-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）シクロヘキサ-3-エン-1-イル）アセテートは、1) Stocks, P.A.; et. al, Angew. Chem. Int. Et. (2007) v. 46, pp. 6278-6283.; 2) Barlind, J.G.; et. al, J. Med. Chem. (2012) v. 55, pp. 10610-10629に概略される手順を用いて、市販品として入手可能な 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オンから調製することができる公知化合物である。

## 【0236】

一般手順 B：水素化

## 【化29】

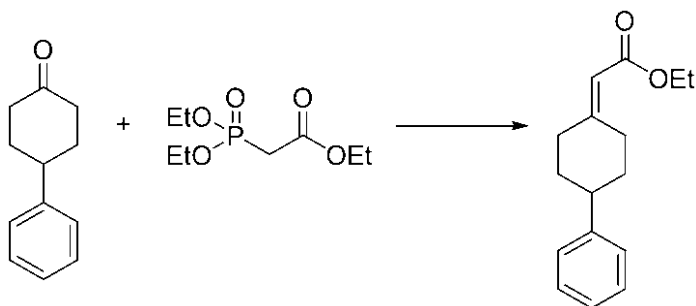


表示される溶媒（MeOH、EtOAc、EtOH など）中の不飽和出発物質の溶液を窒素でパージし、20 重量% of the 表示される触媒（乾式活性  $Pd/C$  10 重量%、またはデグサ  $Pd/C$  10 重量%、または 10 wt% の  $Pd(OH)_2/C$ ）を加えた。該フラスコをラバー製セブタムで閉め、出発物質が完全に消失するまで（TLC、および/または LC-MS、および/または NMR により決定した）水素ガスで不均一混合物を通して泡立てた。完了後、反応混合物を窒素でパージし、セライト（登録商標）パッドにより濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中で 0% ~ 100% EtOAc）を用いて精製して、所望生成物を得た。

## 【0237】

一般手順 C：ホーナー・ワズワース・エモンズオレフィン化

## 【化 3 0】



0 で THF (1.6 M) 中の  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  または  $\text{NaH}$  (1.1 当量) の懸濁液に、  
 トリエチルホスホノアセテート (1.1 当量) を 1 時間かけて加えた。反応混合液を 0  
 で 1 時間攪拌し、THF (1.5 M) 中の適当なケトン化合物 (1.0 当量) の溶液を滴  
 下して加えた。反応混合液を室温にゆっくり温め、90 分間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶  
 液および EtOAc に注ぎ入れた。該層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (3 x )  
 。有機層を合わせて、飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、続いて食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 で乾燥させ、濾過し、続いて減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー  
 (ヘキサン中の 10% EtOAc) により精製して、所望生成物を得た。

10

## 【0238】

一般手順 D : ストライカー試薬による , - 不飽和エステル化合物の還元

20

## 【化 3 1】



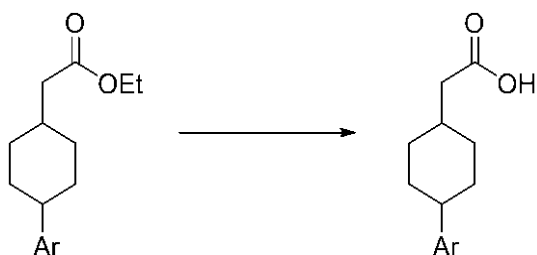
トルエン (0.5 M) 中の , - 不飽和エステル化合物 (1.0 当量) の溶液に、[  
 $\text{PPh}_3\text{CuH}]_6$  (1 mol %) および  $^t\text{BuOH}$  (1.1 当量) を加えた。該溶液を  
 アルゴンで 5 分間泡立て、ポリメチルヒドロシロキサン (用いられる a , b - 不飽和エス  
 テルの各 mmol について  $125\ \mu\text{L}$ ) を加えた。生じた反応混合物を室温でアルゴン下  
 にて 14 時間攪拌し、その後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびジエチルエーテルを加えた  
 。該不均一混合物を 3 時間攪拌し、層を分離した。水層をジエチルエーテルで抽出した (2 x )  
 。有機抽出物を合わせて、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し  
 、得られた粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン  
 中で 0% ~ 100% EtOAc) 、所望生成物を得た。

30

## 【0239】

一般手順 E : エステル加水分解

## 【化 3 2】



40

EtOH (1.0 M) 中のエステル化合物 (1.0 当量) の溶液に、同等体積の  $\text{LiOH}$   
 $\text{H}$  水溶液 (7.25 M) を加えた。反応混合液を激しく攪拌し、50 に 1 時間加熱し、  
 続いて 50 mL の水で希釈し、50 に 5 時間さらに加熱した。反応混合液を氷浴で冷却  
 し、3 M  $\text{HCl}$  溶液をゆっくり加えて酸性にした ( $\text{pH} \sim 1$ )。EtOAc を加え、該  
 層を分離し、該水層を EtOAc で抽出した (3 x )。有機抽出物を合わせて、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望のカルボン酸化合物を得て、さら

50

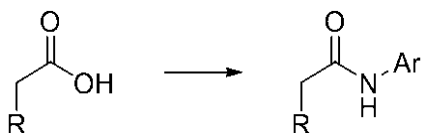


に精製することなく用いた。

【0240】

一般手順F：アミド結合カップリング

【化33】



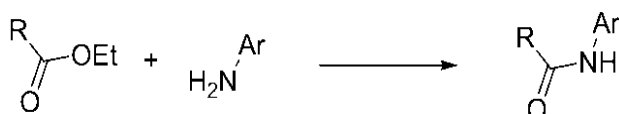
DMF (0.3 M) 中のカルボン酸 (1.0 当量) の攪拌溶液に、アニリン (1.5 当量)、<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (2 当量)、および 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (1.2 当量) を加えた。生じた反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、3 M HCl および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えた。層を分離し、該水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出した (2 x)。有機抽出物を合わせて、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物を得た。

10

【0241】

一般手順G：エステル化合物へのアニリン付加

【化34】



20

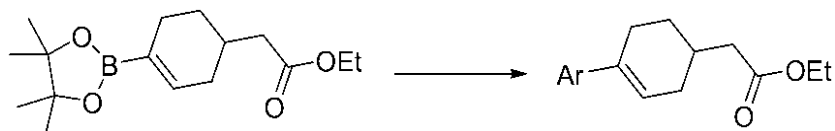
0 で THF (0.25 M) 中のアニリン (2.0 当量) の溶液に、<sup>i</sup>PrMgCl (2.0 当量, THF 中で 2 M) の溶液を加えた。生じた溶液を室温に温め、5 分間攪拌し、その後、該エステル化合物 (1.0 当量) を滴下して加えた。生じた反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液に注ぎ入れた。EtOAc を加え、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (3 x)。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物を得た。

30

【0242】

一般手順H：スズキクロスカップリング反応によるアリールシクロヘキセン化合物の製造

【化35】



エチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテート (1.0 当量)、ハロゲン化アリール (1.0 当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 当量)、および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 - 10 mol %) に、1, 4 - ジオキサン / 水 (9 : 1, 0.2 M) を加えた。生じた反応混合物を窒素で脱気し、85 °C に 24 時間加熱し、これにより該粗反応混合物を濃縮した。生じた固形物を EtOAc および水で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (3 x)。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物を得た。

40

\*エチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートは、Barlind, J.G.; et. al, J. Med. Chem. (2012) v. 55, pp. 10610-10629に概略される手順を用いて、市販品として入手可能な 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オンから調製すること

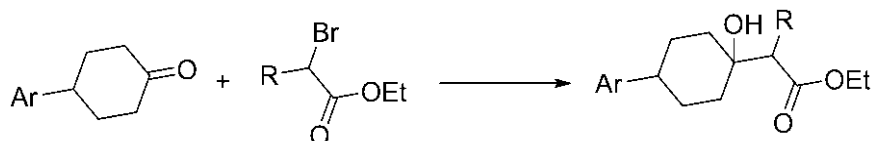
50

ができる公知化合物である。

【0243】

一般手順 I : レフォルマトスキー反応

【化36】

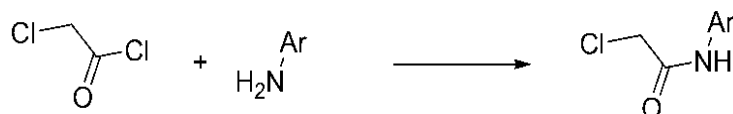


THF (1.0 M) 中の 4 - アリールシクロヘキサノン (1.0 当量) および亜鉛末 (1.2 当量) の溶液に、THF 中の  $\alpha$  - ブロモエステル化合物 (1.1 ~ 1.5 当量) を 5 分かけて加えた。生じた反応混合物を 3 - 12 時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却し、セライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物を得た。

【0244】

一般手順 J : クロロアニリン形成

【化37】



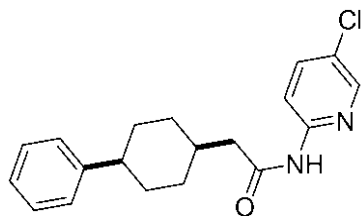
HOAc (アニリンに対して 2 M) 中のアニリン (1.0 当量) の溶液に、クロロ塩化アセチル (1.04 当量)、続いて NaOAc 飽和溶液 (アニリンに対して 2 M) および水 (アニリンに対して) を加えた。生じたスラリーを室温で 10 分間攪拌し、水を加えた。該懸濁液を濾過し、収集した該残渣を水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望生成物を得た。

【0245】

実施例 1

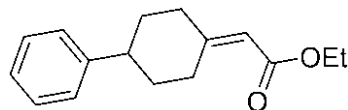
シス - N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1,4) - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

【化38】



製造 1A : エチル 2 - (4 - フェニルシクロヘキシリデン) アセテート

【化39】



ナトリウム tert - ブトキシド (6.1 g, 63.2 mmol) を THF (72 mL) 中で懸濁し、0 °C に冷却した。トリエチルホスホアセテート (12.5 mL, 63.2 mmol) を滴下して加え、該反応物を室温に温めた。その時、該溶液は無色になった。該反応物を 0 °C に冷却し、4 - フェニルシクロヘキサノン (10 g, 57.5 mmol) の THF (72 mL) 溶液を 30 分かけて滴下して加えた。添加後、該反応物を室温に温め、その後、該反応物は二層となった。1 時間攪拌し続け、該溶媒を減圧下で留去した。残渣を EtOAc (150 mL) 中に溶解させ、1 M HCl (100 mL) で洗浄

10

20

30

40

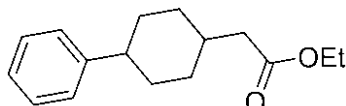
50

した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0% - 30% EtOAc）、製造 1 A を清澄な油状物として得た（13.3 g, 95%）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 2.79 (tt,  $J = 12.2, 3.4$  Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 3H)。

#### 【0246】

製造 1 B : エチル 2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート

#### 【化 40】



10

トルエン（91 mL）中の製造 1 A（11.1 g, 45.5 mmol）の脱気した溶液に、tert - ブタノール（4.8 mL, 50 mmol）、 $[\text{PPh}_3\text{CuH}]_6$ （890 mg, 1 mol%）、およびポリメチルヒドロシロキサン（5.6 mL）を加えた。褐色の反応混合物を、室温でアルゴン雰囲気下にて 15 時間激しく攪拌した。その後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液（100 mL）およびジエチルエーテル（100 mL）を加え、該二層混合物を 3 時間激しく攪拌した。層を分離し、該水層をジエチルエーテル（100 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせて、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0% - 30% EtOAc）、製造 1 B を清澄な油状物として得た（10.1 g, 90%）。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) 7.38 - 7.09 (m, 10H), 4.19 - 4.09 (m, 4H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 5H), 1.77 - 1.59 (m, 8H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 6H), 1.22 - 1.06 (m, 2H)。

20

#### 【0247】

実施例 1 : シス - N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1, 4) - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

THF（5.0 mL）中の製造 1 B（246 mg, 1.0 mmol）、5 - クロロピリジン - 2 - アミン（257 mg, 2.0 mmol）、 $^i\text{PrMgCl}$ （1.0 mL, 2.0 mmol）を用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中の 5% ~ 15% EtOAc）、所望生成物を白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.24-8.21 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 8.9, 2.6, 0.3$  Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 8H).  $m/z$  329.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

30

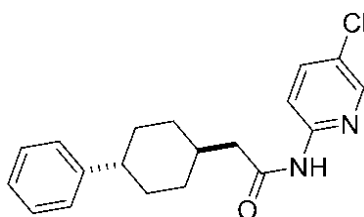
#### 【0248】

実施例 4

トランス - N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1, 4) - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

40

#### 【化 41】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、白色の固形物として所望生成物および第二の溶出異性体を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.25-8.22 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 8.9, 2.6, 0.5$  Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.1

50

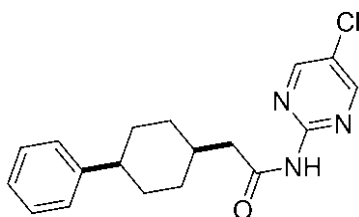
6 (m, 3H), 2.49 (tt,  $J = 12.2, 3.3$  Hz, 1H), 2.32 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.01-1.90 (m, 5H), 1.54 (qd,  $J = 12.8, 3.0$  Hz, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H).  $m/z$  329.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0249】

#### 実施例 5

シス - N - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化 4 2】



10

THF ( 5 . 0 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B , 2 4 6 m g , 1 . 0 m m o l ) 、 5 - クロロピリミジン - 2 - アミン ( 2 5 9 m g , 2 . 0 m m o l ) 、 <sup>i</sup> P r M g C l ( 1 . 0 m L , 2 . 0 m m o l ) を用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中の 2 5 % ~ 7 5 % E t O A c ) 、 所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 8.77 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H).  $m/z$  338.2 (M+H)<sup>+</sup>.

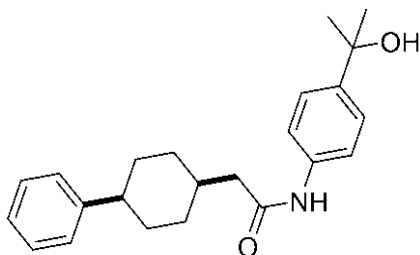
20

【0250】

#### 実施例 6

シス - N - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

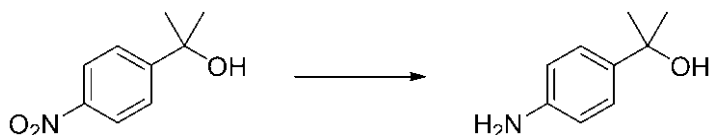
【化 4 3】



30

製造 6 A : 2 - ( 4 - アミノフェニル ) プロパン - 2 - オール

【化 4 4】



2 - ( 4 - ニトロフェニル ) プロパン - 2 - オール ( 1 3 6 m g , 0 . 7 5 m m o l ) および P d / C ( 1 4 m g , 1 0 重量% P d ) を H<sub>2</sub> 雰囲気下で M e O H ( 2 m L ) 中で 6 時間攪拌した。生じた反応混合物をセライト ( 登録商標 ) に通して濾過し、減圧下で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した ( 0 % ~ 4 0 % E t O A c ) 。 7.28 (dt,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 2H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 1.55 (d,  $J = 3.8$  Hz, 6H).

40

【0251】

#### 実施例 6

シス - N - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

D M F ( 5 0 0 μ L ) 中の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( 2 4 m g , 0 .

50

1 mmol)、製造6A(15mg, 0.1 mmol)、HATU(64mg, 0.1 mmol)、および<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt(65mg, 0.5 mmol)を用いて、製造1BおよびFを用いる一般手順Eで調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で40% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.46 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 8H), 1.56 (s, 6H). m/z 334.3 (M-H<sub>2</sub>O).

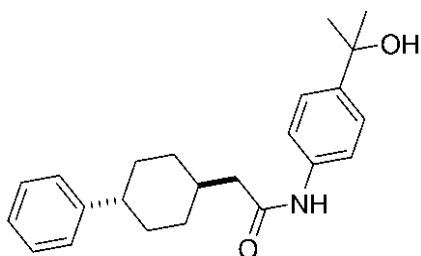
【0252】

#### 実施例8

トランス-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-((1, 4)-4-フェニルシクロヘキシル)アセトアミド

10

【化45】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、白色の固形物として所望生成物および第二溶出の異性体を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00-1.89 (m, 5H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 6H). m/z 334.3 (M-H<sub>2</sub>O).

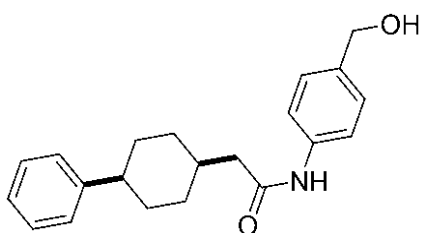
20

【0253】

#### 実施例9

シス-N-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-((1, 4)-4-フェニルシクロヘキシル)アセトアミド

【化46】



30

DMF(1.0 mL)中の2-(4-フェニルシクロヘキシル)酢酸(44mg, 0.2 mmol)、4-(4-アミノフェニル)メタノール(37mg, 0.3 mmol)、HATU(174mg, 0.3 mmol)、および<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt(129mg, 1.0 mmol)を用いる製造1BおよびFを用いて、一般手順Eで調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で30%~60% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.49 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 3H), 1.84-1.57 (m, 8H). m/z 324.3 (M+H)<sup>+</sup>.

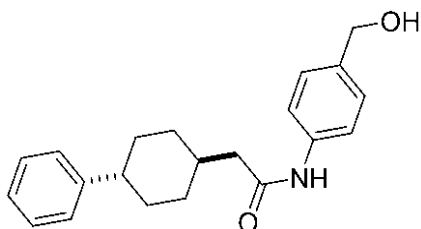
40

【0254】

#### 実施例10

トランス-N-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-((1, 4)-4-フェニルシクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 4 7】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、白色の固形物として所望生成物および第二溶出の異性体を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.53-7.51 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.28 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 5H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H).  $m/z$  324.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

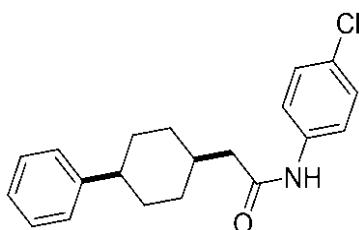
10

## 【0 2 5 5】

## 実施例 1 1

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 4 8】



20

製造 1 B および F を用いる一般手順 E を用いて調製した。一般手順 F では、200 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( ジアステレオマーの混合物 )、および 140 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 30 % E t O A c )、所望のシス - ジアステレオマー化合物を第一溶出の異性体として得た。シス異性体の $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.45-7.50 (m, 2H), 7.18-7.34 (m, 7H), 7.14 (bs, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.64-1.82 (m, 7H) ppm.  $m/z$  328.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

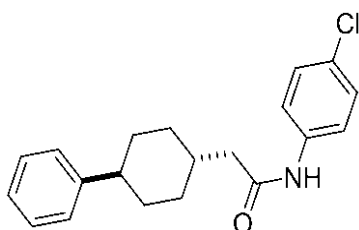
30

## 【0 2 5 6】

## 実施例 1 2

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 4 9】



40

該カラムからさらに溶出することにより、所望のトランス - ジアステレオマー化合物を第二溶出の異性体として得た。トランス異性体の $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.04 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 1H), 2.46 (tt,  $J=12.2$  Hz,  $J=3.1$  Hz, 1H), 2.23 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.75-1.90 (m, 5H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H) ppm.  $m/z$  328.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

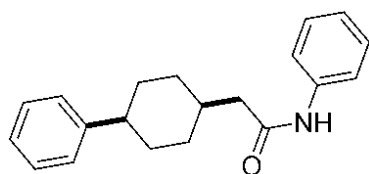
## 【0 2 5 7】

## 実施例 1 3

50

シス - N - フェニル - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化 5 0】



一般手順 C、D、E、および F を用いて調製した。一般手順 F では、200 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( ジアステレオマーの混合物 )、および 103 mg のアニリン化合物を用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 30 % E t O A c )、所望のシス - ジアステレオマー化合物を第一溶出の異性体として得た。シス異性体の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9.9 (bs, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.43 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 8H) ppm.  $m/z$  294.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

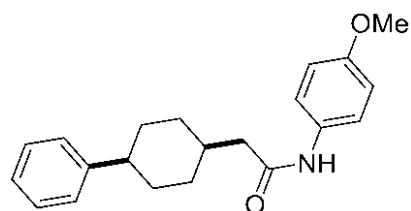
10

【 0 2 5 8】

実施例 1 4

シス - N - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化 5 1】



20

一般手順 C、D、E、および F を用いて調製した。一般手順 F では、100 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( ジアステレオマーの混合物 )、および 68 mg の 4 - メトキシアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 30 % E t O A c )、所望のシス - ジアステレオマー化合物を第一溶出の異性体として得た。シス異性体の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39-7.44 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.08 (bs, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 3H), 1.66-1.82 (m, 8H) ppm.  $m/z$  324.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

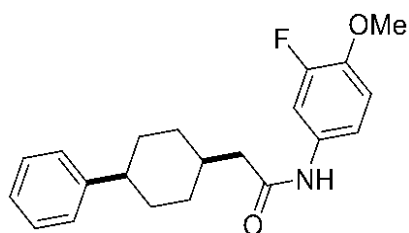
30

【 0 2 5 9】

実施例 1 5

シス - N - ( 4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化 5 2】



40

一般手順 C、D、E、および F を用いて調製した。一般手順 F では、100 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( ジアステレオマーの混合物 )、および 78 mg の 4 - メトキシ - 3 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 30 % E t O A c )、所望のシス - ジアステレオマー化合物を第一溶出の異性体として得た。シス異性体の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.41-7

50

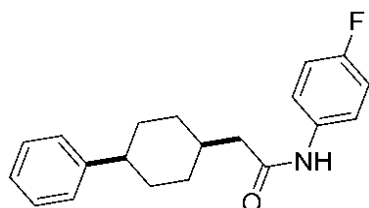
.47 (m, 1H), 7.10-7.34 (m, 6H), 6.86-5.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.64-1.81 (8H) ppm. m/z 342.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0260】

#### 実施例 16

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化53】



10

エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 50 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 5H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 8H).

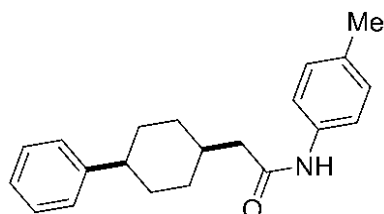
【0261】

20

#### 実施例 17

シス - N - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化54】



エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - メチルアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 50 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 8H).

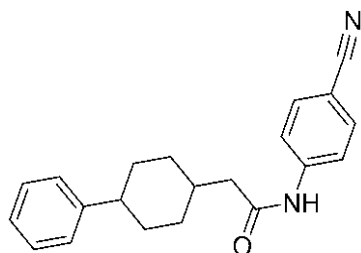
【0262】

30

#### 実施例 18

N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【化55】



エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 60 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た ( 3 : 2 のシス : トランス ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.73 - 7.64 (m, 5H),

40

50



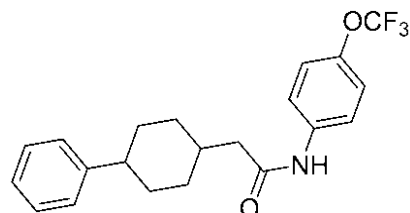
7.64 - 7.56 (m, 5H), 7.54 (s, 1.5H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 12.5H), 2.70 - 2.57 (m, 1.5H), 2.55 - 2.36 (m, 5.5H), 2.32 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 5H), 1.83 - 1.64 (m, 12H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 2H).

【 0 2 6 3 】

実施例 1 9

N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 5 6 】



10

エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - トリフルオロメトキシアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た ( 4 : 1 のシス : トランス ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.61 - 7.50 ( m, 10H ) , 7.36 - 7.12 ( m, 21H ) , 2.70 - 2.57 ( m, 4H ) , 2.51 - 2.35 ( m, 13H ) , 2.28 ( d,  $J = 6.6$  Hz, 2H ) , 2.02 - 1.85 ( m, 5H ) , 1.83 - 1.61 ( m, 32H ) , 1.58 - 1.4

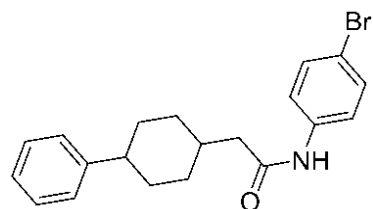
20

【 0 2 6 4 】

実施例 2 0

N - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 5 7 】



30

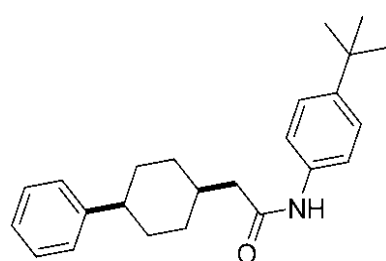
エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - ブロモアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た ( 1 : 1 のシス : トランス ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.43 ( d,  $J = 3.1$  Hz, 4H ) , 7.34 - 7.26 ( m, 6H ) , 7.23 - 7.11 ( m, 8H ) , 2.69 - 2.58 ( m, 1H ) , 2.54 - 2.35 ( m, 4H ) , 2.27 ( d,  $J = 6.6$  Hz, 2H ) , 2.01 - 1.97 ( m, 5H ) , 1.81 - 1.63 ( m, 8H ) , 1.59 - 1.45 ( m, 2H ) , 1.28 - 1.11 ( m, 2H ) .

【 0 2 6 5 】

実施例 2 1

シス - N - ( 4 - T e r t ブチルフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 5 8 】



50

( 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシルを用いる製造 1 B および F ) 酢酸および 4 - t e r t ブチルアニリンを用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.17 (m, 7H), 2.64 (s, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 3H), 1.83 - 1.64 (m, 8H), 1.29 (s, 9H).

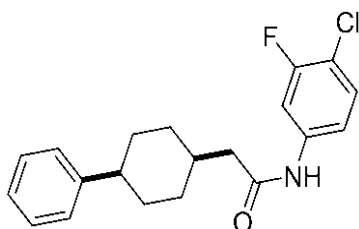
【 0 2 6 6 】

#### 実施例 2 2

シス - N - ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 5 9 】

10



( 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシルを用いる製造 1 B および F ) 酢酸および 3 - フルオロ - 4 - クロロアニリンを用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 3H), 1.88 - 1.63 (m, 8H).

20

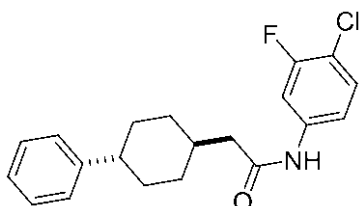
【 0 2 6 7 】

#### 実施例 2 3

トランス - N - ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 6 0 】

30



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.04 (m, 7H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 5H), 1.62 - 1.46 (m, 4H), 1.32 - 1.09 (m, 2H).

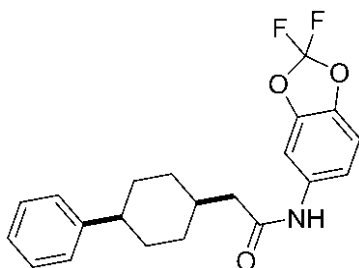
【 0 2 6 8 】

#### 実施例 2 4

シス - N - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 2 - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

40

## 【化 6 1】



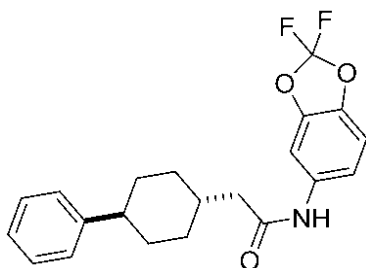
2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸および 5 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールを用いる製造 1 B および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体および白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.63 ( s , 1H ) , 7.33-7.15 ( m , 5H ) , 6.97-6.95 ( m , 2H ) , 2.68-2.62 ( m , 1H ) , 2.46-2.41 ( m , 3H ) , 1.79-1.64 ( m , 8H ) .

## 【 0 2 6 9 】

## 実施例 2 5

トランス - N - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 2 - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 6 2】



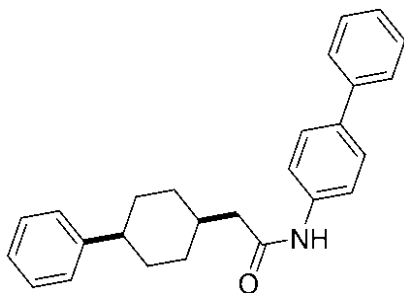
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、第二溶出の異性体として所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.64 ( s , 1H ) , 7.31 - 7.15 ( m , 5H ) , 6.99-6.96 ( m , 2H ) , 2.48 ( tt , J = 11.8 , 3.0 Hz , 1H ) , 2.27 ( d , J = 6.6 Hz , 2H ) , 1.97-1.91 ( m , 5H ) , 1.58-1.49 ( m , 2H ) , 1.27-1.19 ( m , 2H ) .

## 【 0 2 7 0 】

## 実施例 2 6

シス - N - ( [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 6 3】



エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - アミノビフェニルを用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体および白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.62 - 7.52 ( m , 6H ) , 7.43 ( t , J = 7.6 Hz , 2H ) , 7.30 ( dd , J = 15.6 , 8.4 Hz , 6H ) , 7.20 ( t , J = 7.1 Hz , 1H )

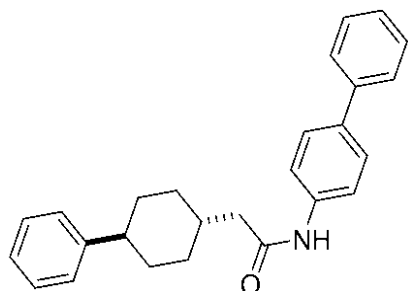
, 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.35 - 1.19 (m, 4H).

【 0 2 7 1 】

#### 実施例 2 7

トランス - N - ( [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 6 4 】



10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、第二溶出の異性体として所望生成物を黄色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.64 - 7.49 (m, 6H), 7.47 - 7.26 (m, 7H), 7.19 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 6.80 - 6.72 (m, 4H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 4H).

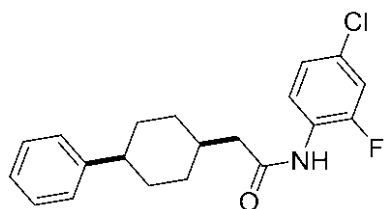
20

【 0 2 7 2 】

#### 実施例 2 8

シス - N - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 6 5 】



30

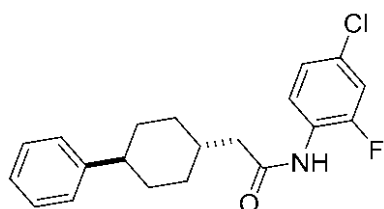
エチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 B ) および 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリンを用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体および紫色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 5H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.17 - 0.99 (m, 1H).

【 0 2 7 3 】

#### 実施例 2 9

トランス - N - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 6 6 】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、第二溶出の異性体として所

50

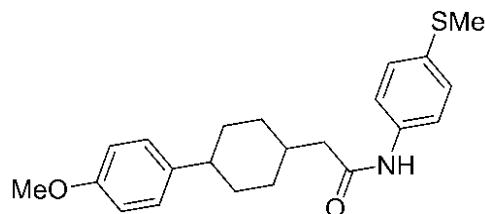
望生成物を赤色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.33 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.03 (m, 5H), 2.49 (tt,  $J = 12.1, 3.1$  Hz, 1H), 2.33 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.95 (t,  $J = 12.0$  Hz, 5H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H).

【0274】

### 実施例 33

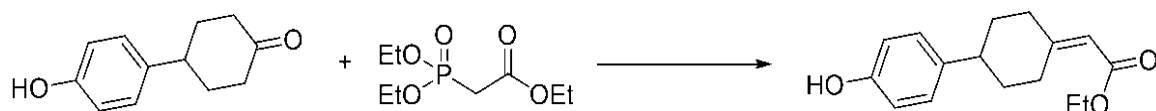
2 - ( - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) アセトアミド

【化67】



製造 33 A : エチル 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) シクロヘキシリデン ) アセテート

【化68】



オーブンで乾燥させたフラスコ ( フラスコ # 1 ) に、 $\text{NaH}$  ( 油中で 60 % の分散物 , 11.8 g , 295 mmol ) および 120 mL の THF を加え、0 に冷却した。トリエチルホスホノアセテート ( 46.9 mL , 236 mmol ) を 250 mL の THF 中に溶解させ、 $\text{NaH}$  混合物に 1 時間かけて滴下して加えた。添加後、該反応物を室温で 1 時間攪拌する。

【0275】

分液フラスコに、37.47 グラム ( 196.9 mmol ) の 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) シクロヘキサノン を、加熱しながら 250 mL の THF 中に溶解させた。この溶液を室温に冷まし、これを、100 mL の THF 中の  $\text{NaH}$  ( 油中で 60 % の分散物 , 8.67 g , 216 mmol ) の 0 混合物を含む別のフラスコ ( フラスコ # 2 ) に 45 分かけて注意深く加えた。添加後、該混合物を清澄な溶液となるまで室温で 2 時間攪拌した。この溶液が清澄になったら、フラスコ # 1 を 0 に冷却し、フラスコ # 2 の内容物をカニューレにより加えた。添加後、該反応物を室温に温め、2 時間または LCMS により出発物質が消耗するまで攪拌した。

【0276】

該反応物を、氷と水 ( 1 L ) を慎重に加えながらクエンチし、続いて  $\text{EtOAc}$  で抽出し (  $3 \times 500$  mL )、有機層を合わせて、食塩水 ( 1 L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、製造 33 A を収率 97 % で白色の固形物として得た。

【0277】

製造 33 B : エチル 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) シクロヘキシリデン ) アセテート

【化69】



$\text{EtOAc}$  中の製造 33 A ( 9.74 g , 35.8 mmol ) の溶液に、 $\text{Pd/C}$  ( 0.974 g , 10 重量 % ) を加えた。反応溶液を  $\text{H}_2$  ガスのバルーンでスパージし、水素雰囲気下で 2 日間攪拌した。反応混合液をセライト ( 登録商標 ) に通して濾過し、 $\text{EtO}$

10

20

30

40

50

A c で通常通り洗浄し、減圧下で濃縮して、製造 3 3 B を白色の結晶性固形物として定量的収率でジアステレオマーの混合物として得た。

【 0 2 7 8 】

製造 3 3 C : エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテート  
【 化 7 0 】



D M F ( 3 0 0 m L ) 中の製造 3 3 B ( 3 4 . 1 g , 1 3 0 m m o l ) の溶液に、C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 6 5 . 0 g , 2 0 0 m m o l ) 、続いてヨードメタン ( 2 1 . 3 g , 1 5 0 m m o l ) を加えた。生じた懸濁液を室温で終夜攪拌した。反応混合液を濃縮し、E t O A c ( 1 5 0 m l ) および水 ( 2 0 0 m L ) で分液処理した。層を分離し、該水層を E t O A c で抽出した ( 3 x 1 5 0 m L ) 。有機抽出物を合わせて、無水 M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、製造 3 3 C を清澄な油状物として得た。

【 0 2 7 9 】

実施例 3 3 : 2 - ( - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) アセトアミド

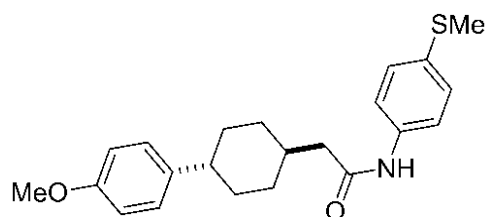
製造 3 3 C および 4 - ( メチルチオ ) アニリンを用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 、続いてヘキサン中で 2 5 % E t O A c ) 、所望生成物を異性体の混合物として得た。m/z 370.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 2 8 0 】

実施例 3 4

トランス - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) アセトアミド

【 化 7 1 】



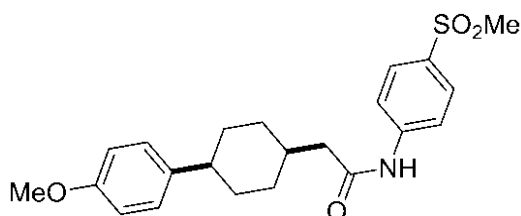
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub> ) 7.48 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.30 - 7.22 ( m, 3H ), 7.17 - 7.09 ( m, 2H ), 6.91 - 6.81 ( m, 2H ), 3.80 ( d, J = 5.2 Hz, 3H ), 2.50 - 2.35 ( m, 4H ), 2.28 ( d, J = 6.6 Hz, 2H ), 2.10 - 1.80 ( m, 5H ), 1.50 ( dt, J = 23.0, 11.3 Hz, 2H ), 1.34 - 1.09 ( m, 2H ). m/z 370.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 2 8 1 】

実施例 3 5

シス - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド

## 【化 7 2】



0 で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) アセトアミド ( 実施例 3 3 , 1 5 4 m g , 0 . 4 1 7 m m o l ) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 ( 1 9 2 m g , 0 . 8 3 4 m m o l ) を加えた。生じた混合物を室温に温め、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで 2 M チオ硫酸ナトリウムを加え、該混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。該混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生じた混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

10

7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 3.81 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.43 (s, 1H) 1.94 - 1.45 (m, 8H).  $m/z$  402.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

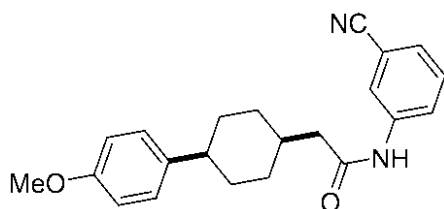
## 【 0 2 8 2 】

## 実施例 3 6

20

シス - N - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 7 3】



エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 製造 3 3 C ) および 3 - アミノベンゾニトリルを用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 - 2 5 % EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.94 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 11.1, 7.7, 4.5$  Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 2.85 - 2.50 (m, 2H), 2.50 - 2.25 (m, 2H), 1.90 - 1.48 (m, 8H).  $m/z$  349.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

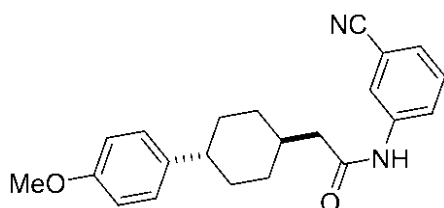
## 【 0 2 8 3 】

## 実施例 3 7

トランス - N - ( 3 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

40

## 【化 7 4】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.98 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 6.84 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.78 (d,

50

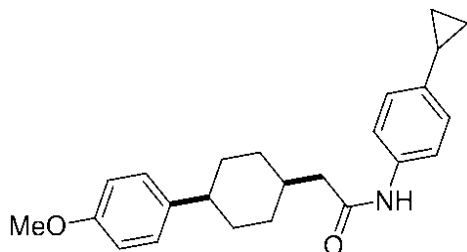
$J = 0.9 \text{ Hz}$ ,  $3\text{H}$ ),  $2.42 \text{ (dd, } J = 13.6, 10.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $2.31 \text{ (d, } J = 6.7 \text{ Hz, } 2\text{H})$ ,  $1.93 \text{ (dd, } J = 27.8, 12.7 \text{ Hz, } 5\text{H})$ ,  $1.59 - 1.38 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $1.27 - 1.07 \text{ (m, } 2\text{H})$ .  $m/z$  349.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

【0284】

#### 実施例 38

シス - N - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド

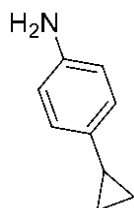
【化75】



10

製造 38A : 4 - シクロプロピルアニリン :

【化76】



20

4 - シクロプロピルフェニルボロン酸 (0.50 g, 3.1 mmol) を含有するバイアルに、空气中でアンモニア (水中で ~ 30%, 15 mL)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (76 mg, 0.31 mmol)、および水酸化ナトリウム (250 mg, 6.2 mmol) を加えた。反応混合液は明るい青色に変化し、該混合物中の粘着性の固形物を削り落とすことにより反応フラスコの内側に分布させた。該混合物を 16 時間攪拌し、その間に全ての固形物が消失した。反応溶液を EtOAc (30 mL) で抽出し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、橙色の油状物を得た。該粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 15% EtOAc)、製造 38A を清澄な無色のフィルム状物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 6.90 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.61 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 1.89 - 1.67 (m, 1 H), 1.58 (br s, 2 H), 0.84 (t,  $J = 4.3 \text{ Hz}$ , 2 H), 0.62 - 0.56 (m, 2 H);  $m/z$  134.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

30

【0285】

実施例 38 : シス - N - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド

エチル 2 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) アセテート (72 mg, 0.260 mmol) および製造 38A (51 mg, 0.38 mmol) を用いて、一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 20% EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.22 - 7.11 (m, 3 H), 7.02 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.85 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.63 - 2.54 (m, 1 H), 2.46 - 2.33 (m, 3 H), 1.92 - 1.81 (m, 1 H), 1.78 - 1.64 (m, 8 H), 1.02 - 0.82 (m, 2 H), 0.70 - 0.62 (m, 2 H).

40

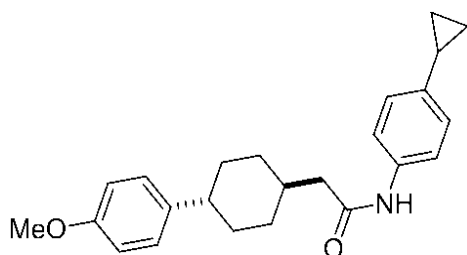
【0286】

#### 実施例 39

トランス - N - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド



## 【化 7 7】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.27 - 7.08 (m, 3 H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.47 - 2.38 (m, 1 H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.05 - 1.83 (m, 6 H), 1.64 - 1.42 (m, 2 H), 1.33 - 1.08 (m, 2 H), 0.93 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.70 - 0.62 (m, 2 H).

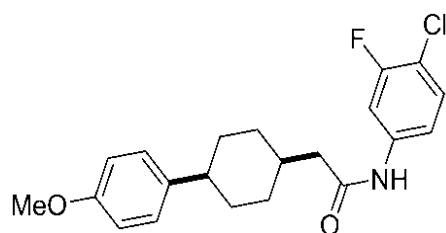
10

## 【 0 2 8 7】

## 実施例 4 0

シス - N - ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 7 8】



20

2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 3 - フルオロ - 4 - クロロアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c )、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.62 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.41 (ddd, J = 11.2, 9.7, 2.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 8H).

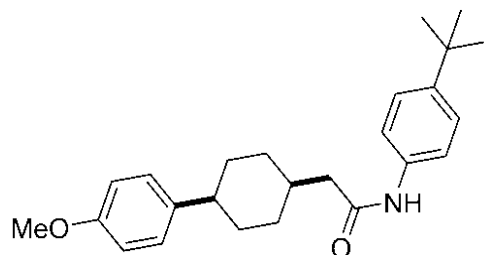
30

## 【 0 2 8 8】

## 実施例 4 1

シス - N - ( 4 - T e r t ブチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 7 9】



40

2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - t e r t ブチルアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.65

50

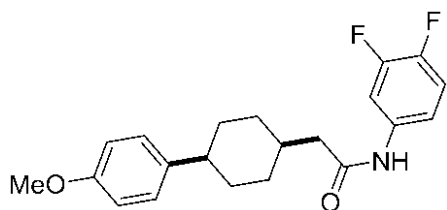
- 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 1.81 - 1.61 (m, 8H), 1.28 (s, 9H).

【 0 2 8 9 】

#### 実施例 4 2

シス - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 8 0 】



10

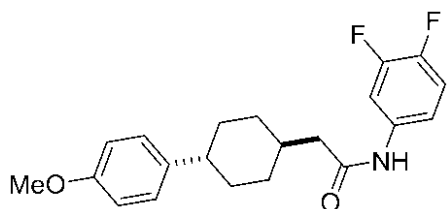
2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 3 , 4 - ジフルオロアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 8H).

【 0 2 9 0 】

#### 実施例 4 3

トランス - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 8 1 】



20

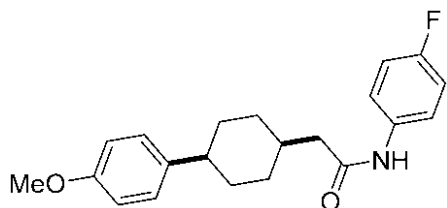
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 5H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 5H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.10 (m, 2H).

【 0 2 9 1 】

#### 実施例 4 4

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 8 2 】



40

2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - フルオロアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.68 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 8H).

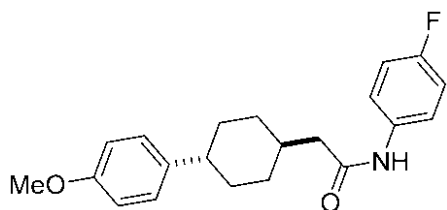
50

## 【 0 2 9 2 】

## 実施例 4 5

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロ  
ヘキシル ) アセトアミド

## 【 化 8 3 】



10

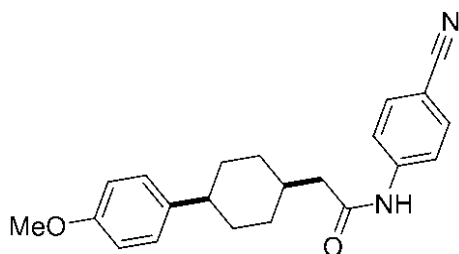
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.12 (m, 2H).

## 【 0 2 9 3 】

## 実施例 4 6

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【 化 8 4 】



20

2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - シアノアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。4 当量の 4 - シアノアニリンを用い、該反応を 60 で 15 時間実施した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % - 60 % EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 - 7.57 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.83 - 1.60 (m, 8H).

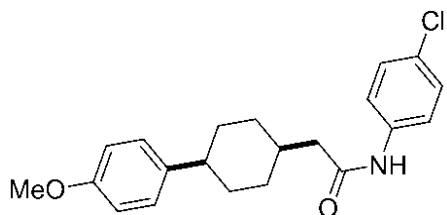
30

## 【 0 2 9 4 】

## 実施例 4 7

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【 化 8 5 】



40

DMF ( 1 . 0 mL ) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸 ( 124 mg , 0 . 5 mmol )、4 - クロロアニリン ( 97 mg , 0 . 75 mmol )、HATU ( 435 mg , 0 . 75 mmol )、および <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt ( 323 mg , 2 . 5 mmol ) を用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲ

50

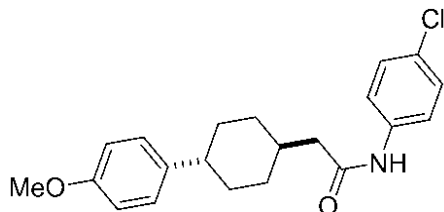
ルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 25 % EtOAc）、所望生成物を白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49-7.45 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 1.77-1.64 (m, 8H).  $m/z$  358.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0295】

#### 実施例 48

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化86】



10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、白色の固形物として所望生成物および第二溶出の異性体を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49-7.47 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.26 (dd,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, 2H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 2H).  $m/z$  358.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

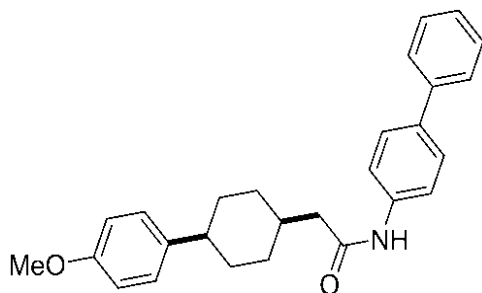
20

【0296】

#### 実施例 49

シス - N - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - (4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化87】



30

2 - (4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸および 4 - アミノビフェニルを用いる製造 33C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 25 % EtOAc）、所望生成物を第一溶出の異性体および白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.62 - 7.55 (m, 6H), 7.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.73 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 8H).

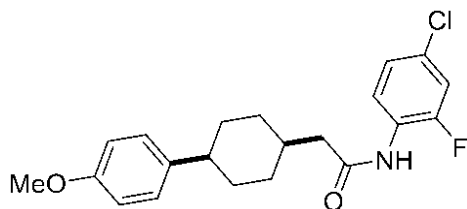
40

【0297】

#### 実施例 50

シス - N - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 8 8】



2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリンを用いる製造 3 3 C および F を用いて、一般手順 E で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、所望生成物として第一溶出の異性体を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 8.32 ( t, J = 8.5 Hz, 1H ), 7.28 ( s, 1H ), 7.15 ( dd, J = 21.1, 8.7 Hz, 4H ), 6.89 - 6.81 ( m, 2H ), 3.80 ( s, 3H ), 2.67 - 2.55 ( m, 1H ), 2.50 ( d, J = 7.6 Hz, 2H ), 2.44 - 2.35 ( m, 1H ), 1.83 - 1.61 ( m, 8H ).

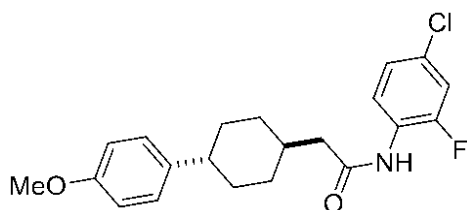
10

## 【 0 2 9 8 】

## 実施例 5 1

トランス - N - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 8 9】



20

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 8.33 ( t, J = 8.5 Hz, 1H ), 7.31 ( s, 1H ), 7.13 ( d, J = 8.8 Hz, 4H ), 6.89 - 6.80 ( m, 2H ), 3.79 ( s, 3H ), 2.48 - 2.40 ( m, 1H ), 2.33 ( d, J = 6.6 Hz, 2H ), 2.03 - 1.84 ( m, 5H ), 1.78 - 1.64 ( m, 2H ), 1.56 - 1.44 ( m, 2H ).

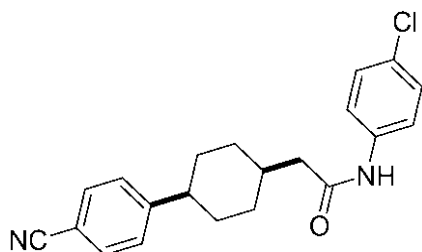
30

## 【 0 2 9 9 】

## 実施例 5 2

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 9 0】



40

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4 - シアノフェニル硼酸およびエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として一般手順 B を用いて水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 6 0 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.59 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 7.47 ( d, J = 8.9 Hz, 2H ), 7.35 ( d, J = 8.1 Hz, 2H ), 7

50

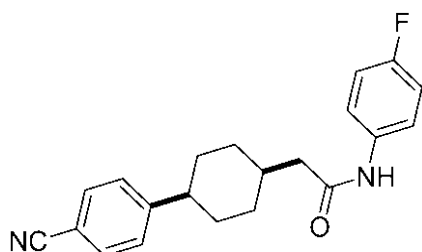
.32 - 7.27 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 3H), 1.85 - 1.59 (m, 8H).

【0300】

#### 実施例 5 3

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 9 1】



10

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4 - シアノフェニルボロン酸およびエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として一般手順 B を用いて水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で 0% - 60% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 2.81 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 1.86 - 1.62 (m, 8H).

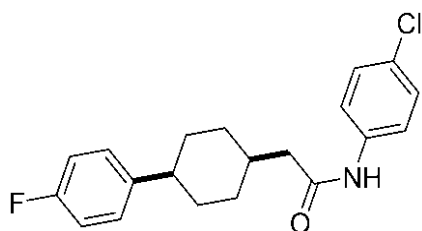
20

【0301】

#### 実施例 5 4

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 9 2】



30

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、1 g (3.2 mmol) のエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート、493 mg (3.5 mmol) の 4 - フルオロフェニルボロン酸、185 mg (5 mol%) の Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、417 mg の KBr (3.5 mmol)、および 687 mg (6.4 mmol) の炭酸ナトリウムを用いた。一般手順 B では、活性化させた 10 重量% の Pd/C および EtOAc を溶媒として用いた。一般手順 G では、120 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸エチルエステル (ジアステレオマーの混合物)、および 115 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 0% ~ 30% EtOAc)、所望のシス - ジアステレオマー化合物を第一溶出の異性体として得た。シス異性体の <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.45-7.50 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.16 (bs, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 3H), 1.62-1.80 (m, 8H) ppm. m/z 346.1 (M+H)<sup>+</sup>.

40

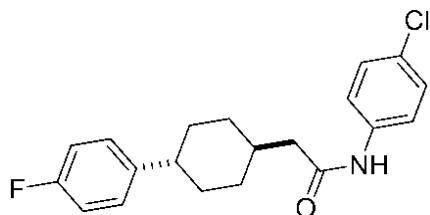
【0302】

50

## 実施例 5 5

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 9 3】



10

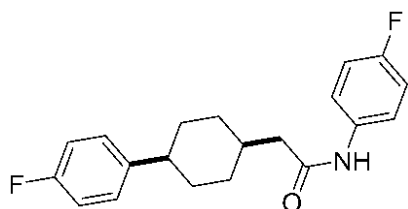
該カラムからさらに溶出して、所望のトランス - ジアステレオマー化合物を第二溶出の異性体として得た。トランス異性体の<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.51 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H), 2.46 (tt, J=12.6Hz, J=3.5Hz, 1H), 2.28 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-2.00 (m, 5H), 1.49 (dq, J=12.9Hz, J=2.7Hz, 2H), 1.19 (dq, J=12.7Hz, J=2.5Hz, 2H) ppm. m/z 346.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 3 0 3】

## 実施例 5 6

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 9 4】



20

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、1 g ( 3 . 2 m m o l ) のエチル 2 - ( 4 - ( ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート、493 mg ( 3 . 5 m m o l ) の 4 - フルオロフェニルボロン酸、185 mg ( 5 m o l % ) の Pd ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>、417 mg の K B r ( 3 . 5 m m o l )、および 687 mg ( 6 . 4 m m o l ) の炭酸ナトリウムを用いた。一般手順 B では、活性化させた 10 重量 % の Pd / C および E t O A c を溶媒として用いた。一般手順 G では、120 mg の 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸エチルエステル ( ジアステレオマーの混合物 )、および 100 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 30 % E t O A c )、所望のシス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として得た。シス異性体の<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.44-7.50 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.95-7.05 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 3H), 1.63-1.80 (m, 8H) ppm. m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>.

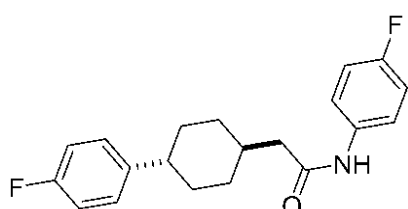
30

【 0 3 0 4】

## 実施例 5 7

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 9 5】



40

該カラムからさらに溶出して、所望のトランス - ジアステレオマー化合物を第二溶出の

50

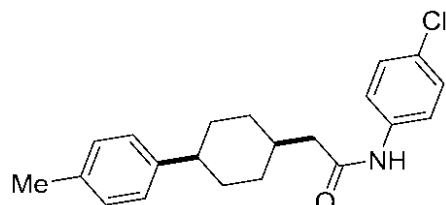
異性体として得た。トランス異性体の<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.45-7.56 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.93-7.05 (m, 4H), 2.47 (tt, J=12.7Hz, J=3.5Hz, 1H), 2.27 (d, 6.6Hz, 2H), 1.86-2.10 (m, 5H), 1.49 (dq, J=13.1Hz, J=3.0Hz, 2H), 1.19 (dq, J=12.5, J=2.7Hz, 2H) ppm. m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0305】

#### 実施例 58

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化96】



10

エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 A、B および G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.80-1.62 (m, 8H).

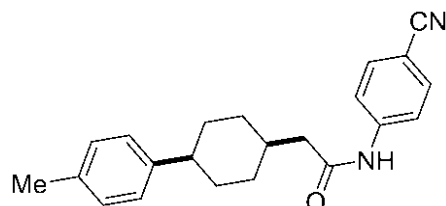
20

【0306】

#### 実施例 59

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化97】



30

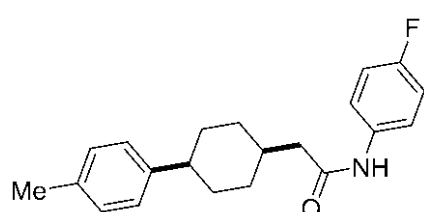
エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 A、B および G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.74-7.63 (m, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 1H), 2.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 8H).

【0307】

#### 実施例 60

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化98】



40

エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メチルフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フ

50



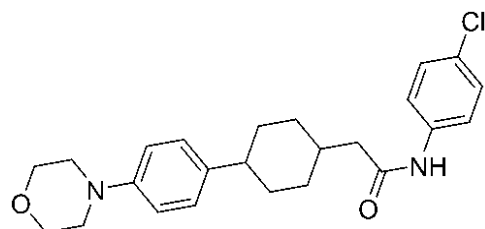
ルオロアニリンを用いて一般手順 A、B および G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で % ~ 20 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.41 (m, 2H), 7.22-7.05 (m, 5H), 7.05-6.94 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 8H).

【0308】

実施例 61

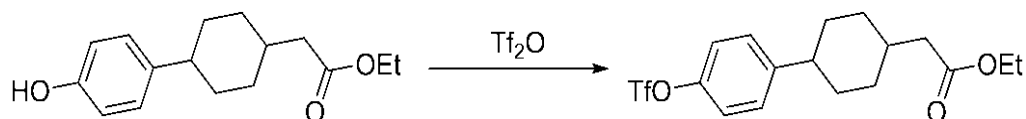
N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - モルホリノフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化99】



製造 61A : エチル 2 - (4 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート

【化100】

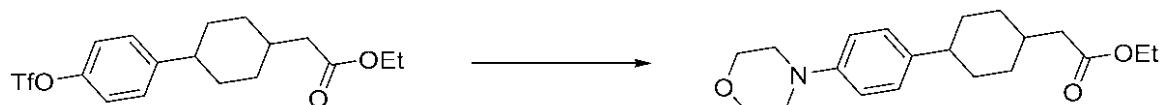


火炎乾燥させた丸底フラスコに、エチル 2 - (4 - (4 - ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート（製造 33B, 1.5 g, 6.4 mmol）および塩化メチレン（30 mL）を加えた。この溶液を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.22 mL, 7.25 mmol）を滴下して加えた。反応液を 0 で 20 分間攪拌した。次に、トリエチルアミン（2.1 mL, 15.1 mmol）を 30 分かけて滴下して加え、その後、該反応物は赤黒色に変化した。該溶液を 0 で 1.5 時間攪拌し、室温にゆっくり温めた。該反応物を水（20 mL）を注意して加えてクエンチし、続いて塩化メチレンで抽出した（2 x 30 mL）。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム（50 mL）および食塩水（50 mL）でそれぞれ 1 回ずつ洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 10 % ~ 25 % EtOAc）、製造 61A を黄色がかった橙色の油状物として得た（1.5 g, 65 %）。

【0309】

製造 61B : エチル 2 - (4 - (4 - モルホリノフェニル)シクロヘキシル)アセテート

【化101】



密封したチューブに、製造 61A（380 mg, 1.0 mmol）、モルホリン（0.11 mL, 1.3 mmol）、酢酸パラジウム（22 mg, 0.1 mmol）、X-phos（2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル）（48 mg, 0.1 mmol）、炭酸セシウム（326 mg, 1.0 mmol）、およびトルエン（5 mL）を加えた。続いて、該混合物を、窒素で泡立たせながら 15 分間脱気し、次いで密封し、116 で 16 時間加熱した。該混合物を室温に冷まし、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、塩化メチレンで通常通りに洗浄し、減圧下で濃

縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 20 % ~ 100 % EtOAc）、製造 61B を得た（63 %）。

【0310】

実施例 61：N - （4 - クロロフェニル） - 2 - （4 - （4 - モルホリノフェニル）シクロヘキシル）アセトアミド

製造 61B および 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、所望生成物を白色の固形物およびジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.48 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 19.5, 8.4 Hz, 3H), 6.86 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 4H), 3.12 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 4H), 2.63 - 2.51 (m, 0.6H), 2.45 - 2.36 (m, 2.5H), 2.26 (d, J = 6.5 Hz, 0.9H), 2.01 - 1.82 (m, 2.3H), 1.80 - 1.62 (m, 3.9H), 1.56 - 1.42 (m, 0.9H), 1.21 - 1.11 (m, 0.9H).

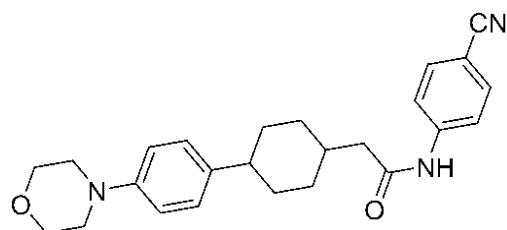
10

【0311】

実施例 64

N - （4 - クロロフェニル） - 2 - （4 - （4 - モルホリノフェニル）シクロヘキシル）アセトアミド

【化 102】



20

エチル 4 - （4 - モルホリノフェニル）シクロヘキシルアセテート（製造 61B）および 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 19.3, 8.7 Hz, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 0.6H), 2.51 - 2.35 (m, 2.6H), 2.31 (d, J = 6.7 Hz, 0.8H), 1.92 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 4.8H), 1.49 (qd, J = 13.0, 3.0 Hz, 0.6H), 1.17 (dd, J = 18.5, 7.2 Hz, 0.6H).

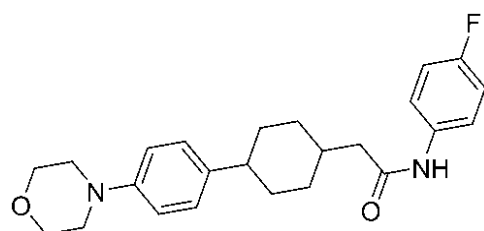
30

【0312】

実施例 65

N - （4 - フルオロフェニル） - 2 - （4 - （4 - モルホリノフェニル）シクロヘキシル）アセトアミド

【化 103】



40

エチル 4 - （4 - モルホリノフェニル）シクロヘキシルアセテート（製造 61B）および 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.2

50

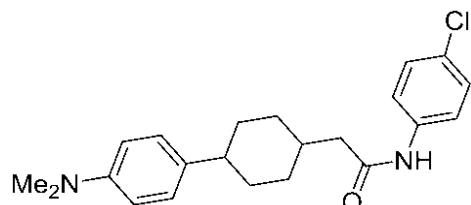
9 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 20.1, 8.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 3.86 (dt, J = 6.5, 3.5 Hz, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 2.65 - 2.48 (m, 0.7H), 2.48 - 2.32 (m, 2.6H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 0.7H), 2.00 - 1.83 (m, 1.8H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.58 - 1.41 (m, 0.6H), 1.18 (dt, J = 22.8, 11.5 Hz, 0.6H).

【0313】

#### 実施例 67

2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル) - N - (4 - クロロフェニル)アセトアミド

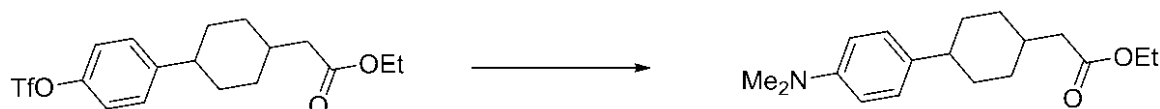
【化104】



10

67A. エチル 2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート

【化105】



20

密封したチューブに、エチル 2 - (4 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート (1 g, 2.6 mmol)、ジメチルアミン (5.26 mL, 10.4 mmol)、酢酸パラジウム (59 mg, 0.26 mmol)、X-phos (125 mg, 0.26 mmol)、炭酸セシウム (860 mg, 2.6 mmol)、およびトルエン (13 mL) を加えた。続いて、該混合物を窒素を泡立てながら 15 分間脱気し、密封し、116 で 16 時間加熱した。次いで、該混合物室温に冷まし、セライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、塩化メチレンで通常通り洗浄し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 - 30% EtOAc)、製造 67A を得た。

30

【0314】

実施例 67: 2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル) - N - (4 - クロロフェニル)アセトアミド

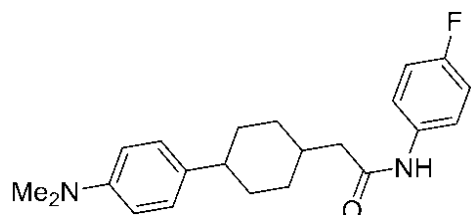
エチル 2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート (製造 67A) および 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、続いてヘキサン中で 0 - 50% EtOAc)、所望生成物を異性体の混合物として得た。m/z 371.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0315】

#### 実施例 68

2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル) - N - (4 - フルオロフェニル)アセトアミド

【化106】



40

エチル 2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート (製造 67A) および 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲル

50

クロマトグラフィーを用いて精製して (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、続いてヘキサン中で 0 - 50% EtOAc)、所望生成物を異性体の混合物として得た。m/z 355.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0316】

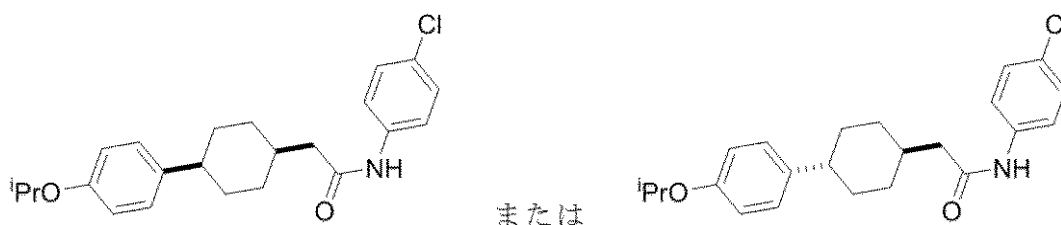
#### 実施例 69

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - イソプロポキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド、または

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - イソプロポキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

(相対的な立体化学は調べなかった)

【化107】



一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (4 - イソプロポキシフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物は、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (4 - イソプロポキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 - 20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 4.52 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.89 - 1.54 (m, 8H), 1.34 (dd, J = 6.1, 0.5 Hz, 6H). m/z 386.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0317】

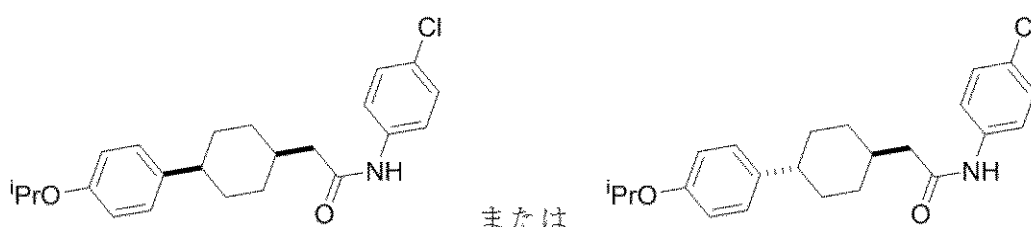
#### 実施例 70

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - イソプロポキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド、または

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - イソプロポキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

(相対的な立体化学は調べなかった)

【化108】

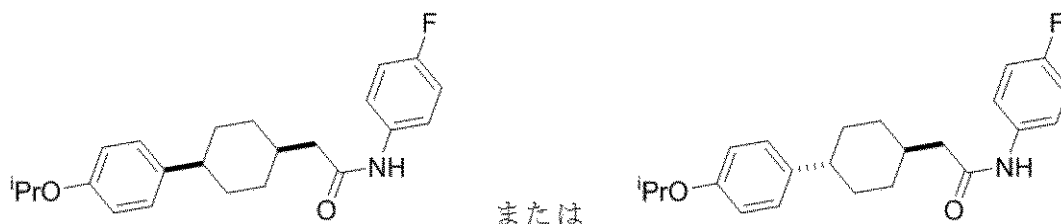


前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.05 (m, 3H), 6.95 - 6.78 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.80 (m, 5H), 1.61 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 6H), 1.31 - 1.12 (m, 2H). m/z 386.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0318】

#### 実施例 71

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - イソプロボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド、または  
 トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - isoプロボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド  
 ( 相対的な立体化学は調べなかった )  
 【化 1 0 9】



10

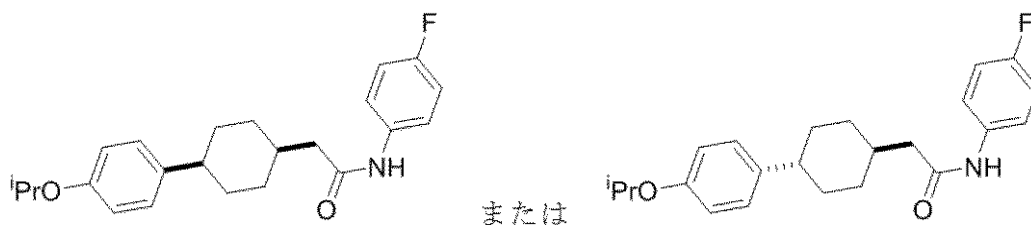
一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび ( 4 - イソプロボキシフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物は、10 % Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - イソプロボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 - 20 % EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 14.8, 5.9 Hz, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.51 (dq, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.44 (m, 1H), 2.41 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.87 - 1.48 (m, 8H), 1.35 (t, J = 5.2 Hz, 6H). m/z 370.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0319】

## 実施例 7 2

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - イソプロボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド、または  
 トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - イソプロボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド  
 ( 相対的な立体化学は調べなかった )  
 【化 1 1 0】



30

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.20 - 6.98 (m, 5H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.8, 10.4 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.80 (m, 4H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.33 (t, J = 5.1 Hz, 6H), 1.29 - 1.12 (m, 2H). m/z 370.3 (M+H)<sup>+</sup>.

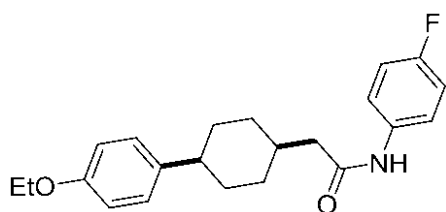
40

【0320】

## 実施例 7 3

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 1 1】



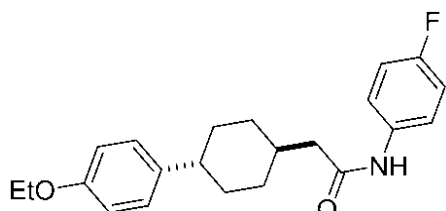
実施例 7 3 を一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 4 - エトキシフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物は、10 % Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 - 20 % EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.53 - 7.43 ( m, 2H ), 7.16 ( t, J = 6.0 Hz, 3H ), 7.09 - 6.95 ( m, 2H ), 6.92 - 6.77 ( m, 2H ), 4.03 ( q, J = 7.0 Hz, 2H ), 2.60 ( d, J = 9.2 Hz, 1H ), 2.48 - 2.35 ( m, 3H ), 1.73 ( ddd, J = 21.7, 13.6, 9.0 Hz, 8H ), 1.42 ( t, J = 7.0 Hz, 3H ). m/z 356.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

## 【 0 3 2 1 】

## 実施例 7 4

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 1 2】



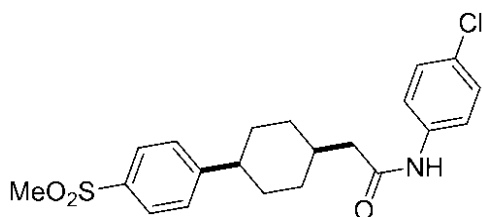
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.53 - 7.40 ( m, 2H ), 7.18 ( s, 1H ), 7.10 ( d, J = 8.6 Hz, 2H ), 7.05 - 6.93 ( m, 2H ), 6.91 - 6.74 ( m, 2H ), 4.00 ( q, J = 7.0 Hz, 2H ), 2.53 - 2.35 ( m, 1H ), 2.26 ( d, J = 6.7 Hz, 2H ), 1.93 ( dd, J = 19.4, 13.2 Hz, 5H ), 1.57 - 1.29 ( m, 5H ), 1.26 - 1.08 ( m, 2H ). m/z 356.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

## 【 0 3 2 2 】

## 実施例 7 5

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 1 3】



一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - ボロン酸を用いた。該生成物は、10 % Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) - フェニル ) ) シクロヘキシル

ルアセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 20 - 50 % EtOAc）、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.11 (br s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.6, 6.2, 4.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.50 - 2.33 (m, 3H), 2.14 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.92 (br s, 1H), 1.67 (dd, J = 19.9, 9.2 Hz, 5H). m/z 406.1 (M+H)<sup>+</sup>.

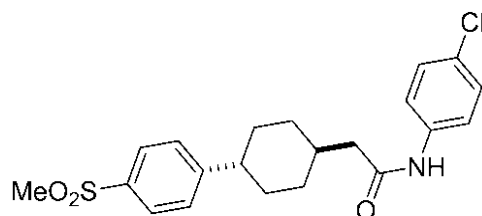
【0323】

#### 実施例 76

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

10

【化114】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.50 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.57 (tt, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 (ddd, J = 22.7, 20.2, 18.6 Hz, 5H), 1.52 (qd, J = 12.9, 2.8 Hz, 2H), 1.36 - 1.10 (m, 2H). m/z 406.2 (M+H)<sup>+</sup>.

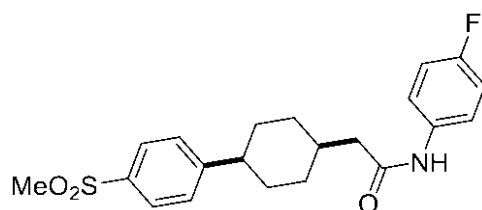
20

【0324】

#### 実施例 77

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化115】



30

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ボロン酸を用いた。該生成物は、10 % Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル))シクロヘキシルアセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 15 - 55 % EtOAc）、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。390.2 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

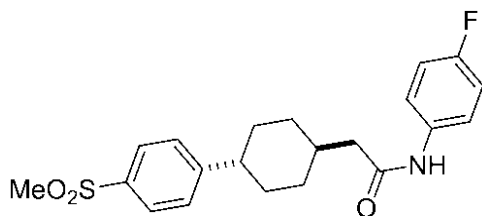
40

【0325】

#### 実施例 78

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 1 6】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。390.2 m/z (M+H)<sup>+</sup>.

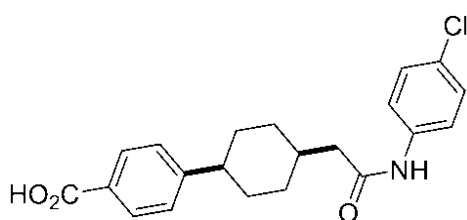
## 【0 3 2 6】

10

## 実施例 7 9

シス - 4 - ( - 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキシエチル ) シクロヘキシル ) 安息香酸

## 【化 1 1 7】



20

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニルボロン酸およびエチル 2 - (4 - ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) アセテートを用いた。該生成物は、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、tert - ブチル 4 - (4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) シクロヘキシル) ベンゾエートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0% - 60% EtOAc)、所望生成物の tert - ブチルエステル化合物を第一溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 中に溶解させ、15 時間攪拌することによって取り除いた。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 20% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.02 - 1.70 (m, 8H). m/z 372.1 (M+H)<sup>+</sup>.

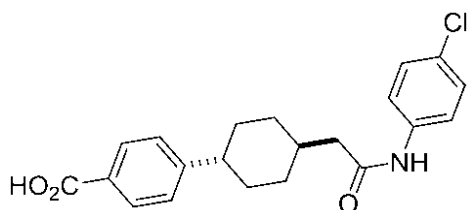
30

## 【0 3 2 7】

## 実施例 8 0

トランス - 4 - ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキシエチル ) シクロヘキシル ) 安息香酸

## 【化 1 1 8】



40

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニルボロン酸およびエチル 2 - (4 - ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) アセテート。該生成物は、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて、一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、tert - ブチル 4 - (4 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエチル

50



シクロヘキシル)ベンゾエートおよび4-クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で0% - 60% EtOAc)、所望生成物のtert-ブチルエステル化合物を第二溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H中に溶解させ、15時間攪拌することによって取り除いた。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で20% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 12.5, 8.6 Hz, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 11.1 Hz, 5H), 1.58 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 14.0 Hz, 2H). m/z 372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0328】

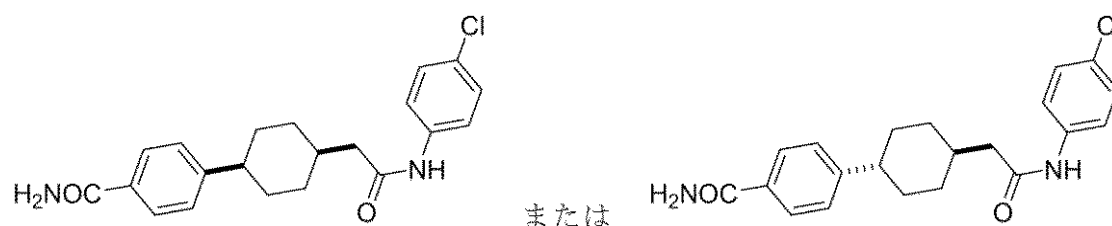
10

実施例 8 1

シス-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド、または  
トランス-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド

実施例 7 3 は、一般手順 A、B および G を用いて調製した。

【化 1 1 9】



20

THF (0.8 mL) 中のシス-もしくはトランス-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)安息香酸 (50 mg, 0.134 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (35 μL, 0.19 mmol) およびクロロギ酸エチル (15 μL, 0.17 mmol) を加えた。該混合物を30分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム水溶液 (40 μL) を加え、該溶液を30分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で10 - 100% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (br s, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 8H). m/z 371.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0329】

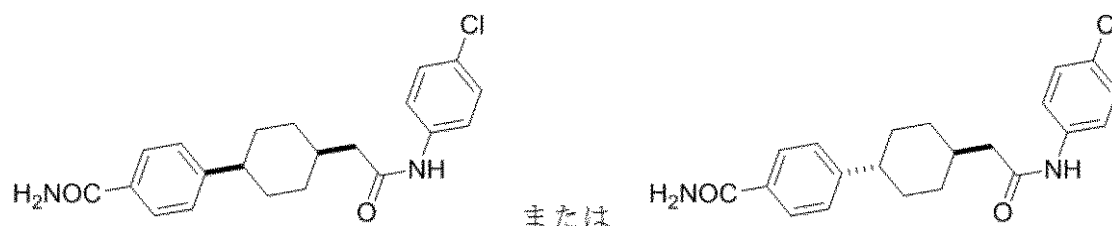
実施例 8 2

シス-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド、または  
トランス-4-(4-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド

40

(相対的な立体化学は調べなかった)

【化 1 2 0】



THF (0.8 mL) 中のシス-もしくはトランス-4-(4-(2-(4-クロロ

50

ロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)安息香酸(50 mg, 0.134 mmol)の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(35  $\mu$ L, 0.19 mmol)およびクロロギ酸エチル(15  $\mu$ L, 0.17 mmol)を加えた。該混合物を30分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム水溶液(40  $\mu$ L)を加え、該溶液を30分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で10-100% EtOAc)、所望生成物を得た。 $m/z$  371.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0330】

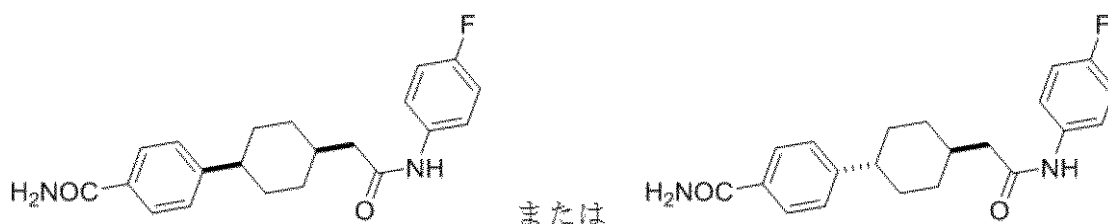
#### 実施例 8 3

シス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド、または

トランス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド

(相対的な立体化学は調べなかった)

【化121】



一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4-(tert-ブチルシカルボニル)フェニルボロン酸およびエチル 2-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アセテートを用いた。該生成物は、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、tert-ブチル 4-(4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンゾエートおよび 4-フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で0%-60% EtOAc)、該生成物の tert-ブチル エステル化合物を第一溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 中に溶解させ、15 時間攪拌させることによって酸化合物に切断した。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で20% EtOAc)、シス-もしくはトランス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)安息香酸を得た。THF(0.7 mL)中のシス-もしくはトランス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)安息香酸(50 mg, 0.14 mmol)の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(34  $\mu$ L, 0.2 mmol)およびクロロギ酸エチル(16  $\mu$ L, 0.17 mmol)を加えた。該混合物を30分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム水溶液(36  $\mu$ L)を加え、該溶液を30分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で10-100% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.37 (br s, 1H), 2.14 - 1.51 (m, 8H).  $m/z$  355.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0331】

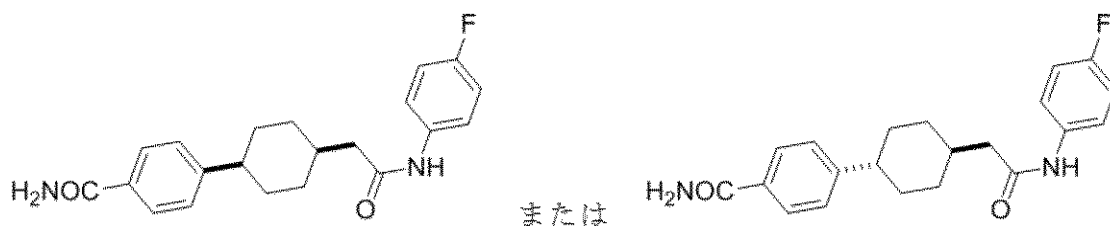
#### 実施例 8 4

シス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド、または

トランス-4-(4-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキシル)ベンズアミド

( 相対的な立体化学は調べなかった )

【化 1 2 2】



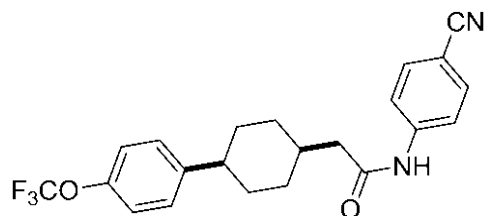
一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) フェニル硼酸およびエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10% Pd ( OH )<sub>2</sub> / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) ベンゾエートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( 0 % - 60 % E t O A c )、該生成物の t e r t - ブチル エステル化合物を第二溶出の異性体として得た。該エステル化合物を 10 : 1 の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : C F<sub>3</sub> C O<sub>2</sub> H 中に溶解させ、15 時間攪拌させることにより取り除いた。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 20 % E t O A c )、シス -、もしくはトランス - 4 - ( - 4 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) 安息香酸を得た。T H F ( 0 . 7 m L ) 中のシス - もしくはトランス - 4 - ( - 4 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) 安息香酸 ( 50 m g , 0 . 14 m m o l ) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 34 μ L , 0 . 2 m m o l ) およびクロロギ酸エチル ( 16 μ L , 0 . 17 m m o l ) に加えた。該混合物を 30 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム水溶液 ( 36 μ L ) を加え、該溶液を 30 分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 10 - 100 % E t O A c )、所望生成物を得た。m/z 355.3 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 3 3 2】

実施例 8 6

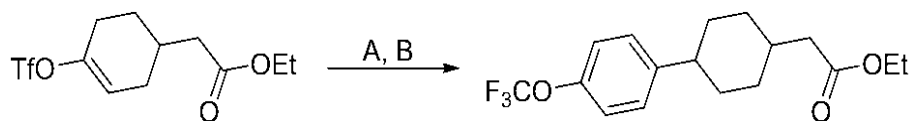
シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) シクロヘキシル ) - アセトアミド

【化 1 2 3】



8 6 A . エチル 2 - ( 4 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) アセテート

【化 1 2 4】



1 , 4 - ジオキサン ( 12 m L ) および水 ( 1 . 2 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 949 m g , 3 . 0 m m o l )、( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ボロン酸 ( 740 m g , 3 . 6 m m o l )、K<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> ( 954 m g , 4 . 5 m m o l )、

KBr (393 mg, 3.3 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0.3 mmol) を用いて一般手順 A で調製した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中で 0% ~ 5% EtOAc) を用いて調製して、所望生成物を清澄な油状物として得た。エチル 2 - (4' - (トリフルオロメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アセテート (492 mg, 1.5 mmol) を、溶媒としての AcOH (3.0 mL) 中で Pd/C (10% Pd, 50 mg, 10 重量%) を用いて一般手順 B で水素化し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 5% EtOAc)、所望のシスおよびトランス生成混合物を清澄な油状物として得た。

#### 【0333】

実施例 86 : シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) シクロヘキシル) - アセトアミド

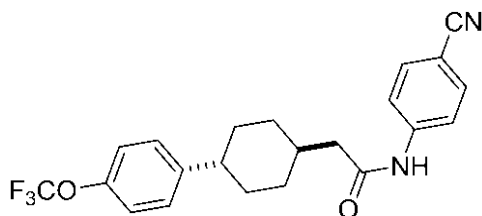
THF (1.0 mL) 中のエチル 2 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル) シクロヘキシル) アセテート (製造 86A) (66 mg, 0.2 mmol)、4 - シアノアニリン (47 mg, 0.4 mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl (200 μL, 0.4 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5% ~ 20% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.70-7.66 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 8H). m/z 403.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0334】

実施例 87

トランス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) シクロヘキシル) - アセトアミド

#### 【化 125】



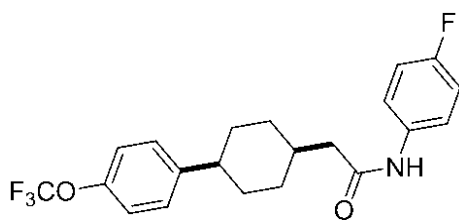
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.71-7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.48 (tt, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02-1.88 (m, 5H), 1.49 (qd, J = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 1.26-1.15 (m, 2H). m/z 403.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0335】

実施例 88

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) シクロヘキシル) - アセトアミド

#### 【化 126】



THF (1.0 mL) 中のエチル 2 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) シクロヘキシル) アセテート (製造 86A) (66 mg, 0.2 mmol)、4 - フルオロアニリン (44 mg, 0.4 mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl (200 μL, 0.4 mmol)

m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5 % ~ 15 % E t O A c )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.54-7.45 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 5H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H). m/z 396.2 (M+H)<sup>+</sup>.

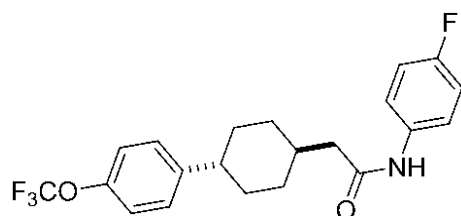
【0336】

#### 実施例 89

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル) - アセトアミド

【化127】

10



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.48-7.45 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 3H), 1.77-1.63 (m, 8H). m/z 396.2 (M+H)<sup>+</sup>.

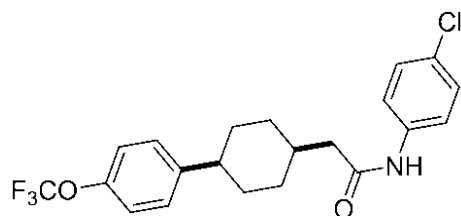
20

【0337】

#### 実施例 90

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル) - アセトアミド

【化128】



30

THF (1.0 mL) 中のエチル 2 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル)アセテート (製造 86A) (66 mg, 0.2 mmol)、4 - クロロアニリン (51 mg, 0.4 mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl (200 μL, 0.4 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5 % ~ 15 % E t O A c )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.44 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 3H), 1.79-1.64 (m, 8H). m/z 412.2 (M+H)<sup>+</sup>.

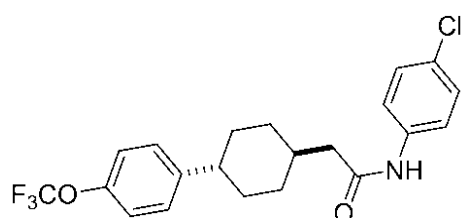
【0338】

#### 実施例 91

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロヘキシル) - アセトアミド

【化129】

40



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物

50

および第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 2.48 (tt,  $J = 12.2, 3.1$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 5H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 2H).  $m/z$  412.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0339】

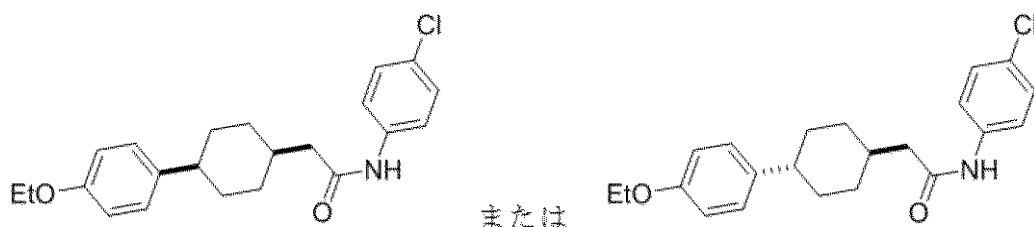
#### 実施例 9 2

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミドまたは

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

( 相対的な立体化学は調べなかった )

【化 1 3 0】



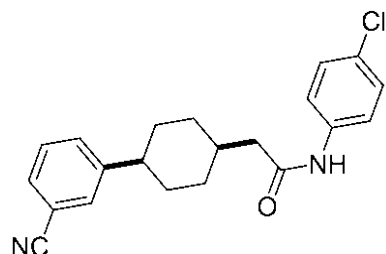
一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 4 - エトキシフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - エトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 - 15% EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 6.98 - 6.72 (m, 2H), 4.03 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 1.72 (dt,  $J = 18.6, 12.8$  Hz, 8H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $m/z$  372.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0340】

#### 実施例 9 3

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 1 3 1】



一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 3 - シアノフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 25% EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.63 - 7.45 (m, 5H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.

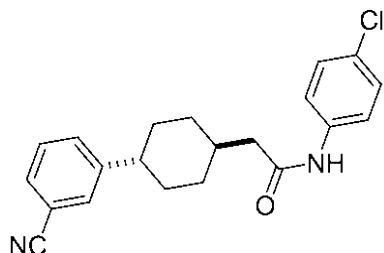
46 (s, 3H), 1.73 (dt,  $J = 18.3, 11.4$  Hz, 8H).  $m/z$  353.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0341】

#### 実施例 9 4

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 1 3 2】



10

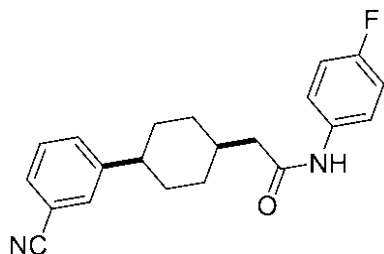
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.42 (dt,  $J = 15.6, 7.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 2.53 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.11 - 1.81 (m, 5H), 1.63 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.06 (m, 2H).  $m/z$  353.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0342】

#### 実施例 9 5

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 1 3 3】



30

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (3 - シアノフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 25% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.56 (s, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 6.7, 3.7, 1.6$  Hz, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 22.1$  Hz, 2H), 2.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 9H).  $m/z$  337.2 (M+H)<sup>+</sup>.

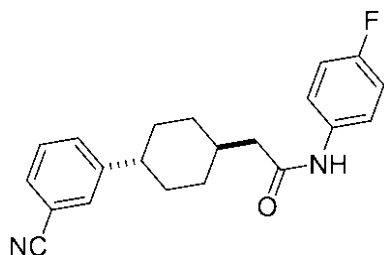
40

【0343】

#### 実施例 9 6

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 3 4】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 2.53 (ddd,  $J = 12.3, 8.9, 3.3$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 5H), 1.70 - 1.44 (m, 2H), 1.24 (dt,  $J = 25.1, 9.8$  Hz, 2H).  $m/z$  337.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

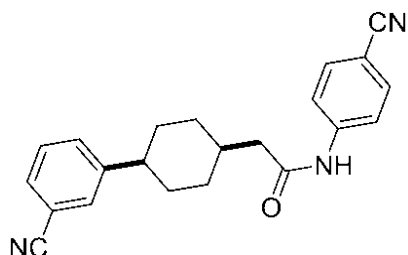
10

## 【0 3 4 4】

## 実施例 9 7

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 3 5】



20

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (3 - シアノフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 60 - 75% メチル tert - ブチル エーテル)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (dt,  $J = 10.5, 5.7$  Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 8H).  $m/z$  344.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

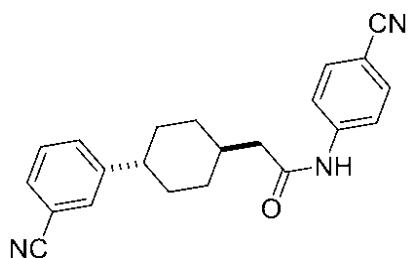
30

## 【0 3 4 5】

## 実施例 9 8

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - シアノフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 3 6】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.72 - 7.57 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J = 15.6, 9.3, 7.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.60 - 2.4

50



8 (m, 1H), 2.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 1.66 - 1.43 (m, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 2H). m/z 344.2 (M+H)<sup>+</sup>.

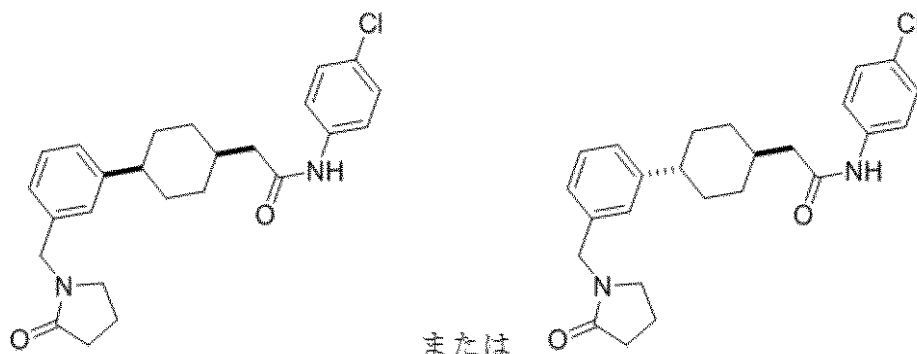
【0346】

#### 実施例 99

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - ((2 - オキシピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド、または  
トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - ((2 - オキシピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド  
(相対的な立体化学は調べなかった)

【化137】

10



20

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、エチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび 1 - (3 - プロモベンジル)ピロリジン - 2 - オンを用いた。(PCT 公開番号 WO 2010 / 052448 からの Buerli, Roland (2010 年 5 月 14 日)、「ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) 阻害剤としての縮合ピラジン化合物の製造」)。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (3 - ((2 - オキシピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび 4 - クロロアニリン。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 60 - 75% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 7.16 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 10.2, 6.1 Hz, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.77 - 1.59 (m, 7H). m/z 425.3 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0347】

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、混合物を得た。該混合物をアセトンから再結晶化させた。該固形物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 75% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 25.7, 7.5 Hz, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 17.1, 9.2 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 7H), 1.51 (dt, J = 22.9, 11.4 Hz, 2H), 1.43 - 1.09 (m, 2H). m/z 425.3 (M+H)<sup>+</sup>.

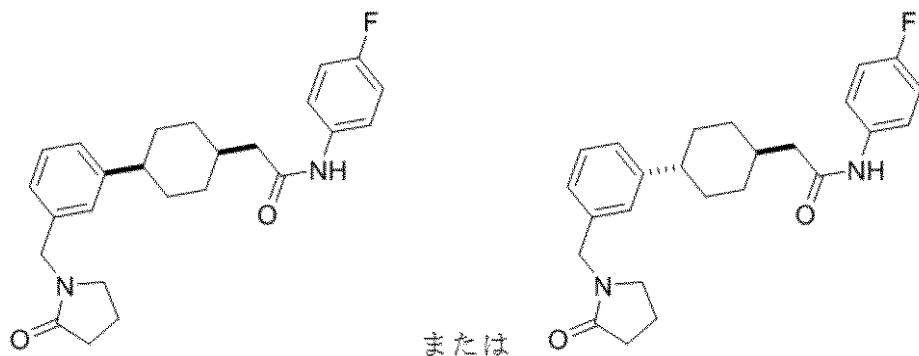
40

【0348】

#### 実施例 100

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - ((2 - オキシピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド、または  
トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - ((2 - オキシピロリジン - 1 - イル)メチル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド  
(相対的な立体化学は調べなかった)

## 【化 1 3 8】



10

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび 1 - ( 3 - プロモベンジル ) ピロリジン - 2 - オンを用いた。( P C T 公開番号 W O 2 0 1 0 / 0 5 2 4 4 8 からの B u e r l i , R o l l a n d ( 2 0 1 0 年 5 月 1 4 日 ) 、 「 ホ ス ホ イ ノ シ チ ド 3 - キ ナ ー ゼ ( P I 3 K ) 阻 害 剤 としての縮合ピラジン化合物の製造」)。該生成物を、10% Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 75 - 100% E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.57 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 4.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.46 (dd, J = 9.8, 6.5 Hz, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.72 (d, J = 6.0 Hz, 7H). m/z 409.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0 3 4 9】

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.16 - 6.97 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 7H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.37 - 1.09 (m, 2H). m/z 409.3 (M+H)<sup>+</sup>.

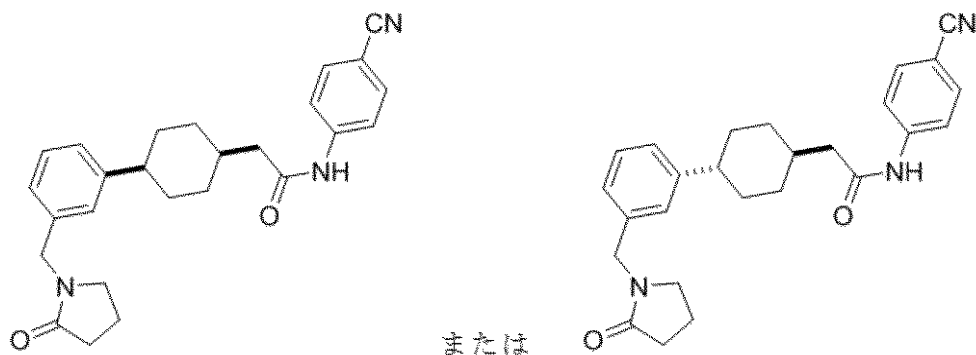
30

## 【0 3 5 0】

## 実施例 1 0 1

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド、または  
トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ( ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド  
( 相 対 的 な 立 体 化 学 は 調 べ な か っ た )

## 【化 1 3 9】



40

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、エチル 2 - ( 4 - ( 4

50

, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) アセテートおよび 1 - (3 - プロモベンジル) ピロリジン - 2 - オンを用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (3 - (2 - オキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) シクロヘキシル) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 75 - 100% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.49 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.29 (dt, J = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 4H), 2.00 (d, J = 11.2, 7.1 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.78 - 1.56 (m, 6H). m/z 416.3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0351】

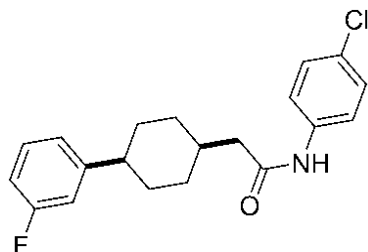
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 7.77 (q, J = 9.1 Hz, 4H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.32 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.28 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.46 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 14.1 Hz, 2H). m/z 416.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0352】

## 実施例 102

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド

## 【化140】



30

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) アセテートおよび (3 - フルオロフェニル) ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で 0 - 35% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.45 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.84 - 1.63 (m, 8H). m/z 346.2 (M+H)<sup>+</sup>.

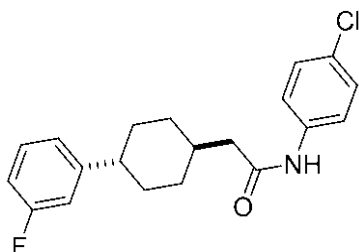
40

## 【0353】

## 実施例 103

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 1 4 1】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 14.0, 8.2, 1.7 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 (dd, J = 20.5, 8.6 Hz, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 2H). m/z 346.1 (M+H)<sup>+</sup>.

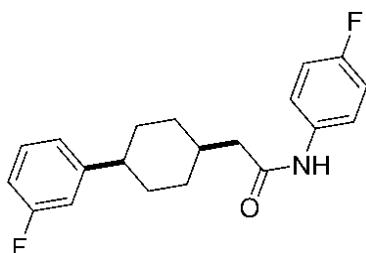
10

## 【0 3 5 4】

## 実施例 1 0 4

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 4 2】



20

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (3 - フルオロフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 - 35% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>.

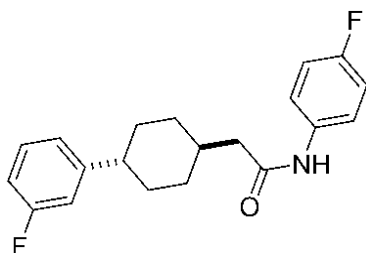
30

## 【0 3 5 5】

## 実施例 1 0 5

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 4 3】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 2.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12 - 1.83 (m, 4H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.08 (m, 2H). m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>.

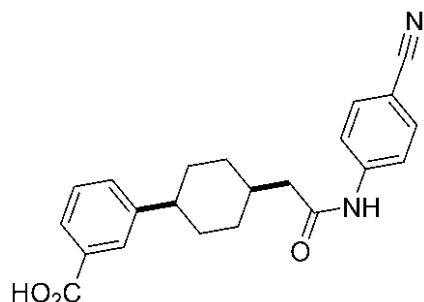
50

## 【0 3 5 6】

## 実施例 106

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 144】



10

一般手順 H、B、および G を用いて調製した。一般手順 H では、tert - ブチル 3 - プロモベンゾエートおよびエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % Pd ( OH ) <sub>2</sub> / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いた一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( tert - ブチル 3 - カルボキシベンゾエート ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( 0 % - 60 % EtOAc )、所望生成物の tert - ブチルエステル化合物を第一溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10 : 1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 中に溶解させ、15 時間攪拌させることにより取り除いた。該反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 50 % - 100 % EtOAc )、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.97 ( t, J = 1.7 Hz, 1H ), 7.84 ( dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H ), 7.82 - 7.76 ( m, 2H ), 7.70 - 7.62 ( m, 2H ), 7.52 ( d, J = 7.7 Hz, 1H ), 7.40 ( t, J = 7.7 Hz, 1H ), 2.76 - 2.62 ( m, 1H ), 2.58 ( d, J = 7.7 Hz, 2H ), 2.47 - 2.32 ( m, 1H ), 1.92 - 1.64 ( m, 8H ).

20

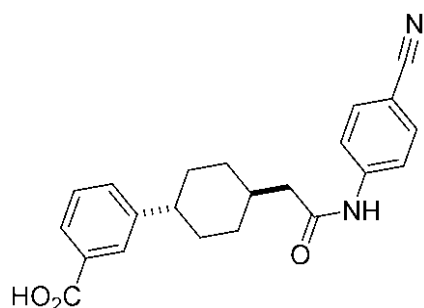
【 0357 】

## 実施例 107

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

30

【化 145】



40

一般手順 H、B、G およびエステル加水分解を用いて調製した。一般手順 H では、tert - ブチル 3 - プロモベンゾエートおよびエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % Pd ( OH ) <sub>2</sub> / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( tert - ブチル 3 - カルボキシベンゾエート ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( 0 % - 60 % EtOAc )、所望生成物の tert - ブチル エステル化合物を第二溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10 : 1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 中に溶解させ、15 時間攪拌させることによって取り除いた。該反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルク

50

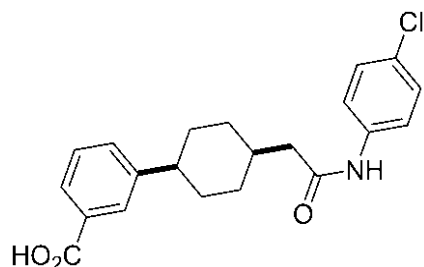
ロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で50% - 100% EtOAc）、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 5H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H).

# 【0358】

## 実施例108

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

# 【化146】



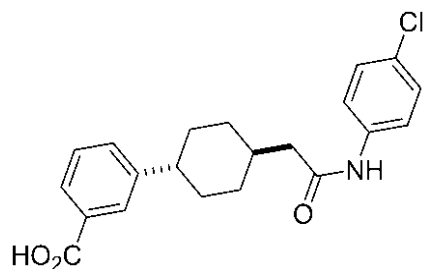
一般手順H、B、Gおよびエステル加水分解を用いて調製した。一般手順Hでは、tert - ブチル 3 - プロモベンゾエートおよびエチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートを用いた。該生成物を、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2 - (4 - (tert - ブチル 3 - カルボキシベンゾエート)シクロヘキシル)アセテートおよび4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（0% - 60% EtOAc）、所望生成物のtert - ブチル エステル化合物を第一溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10 : 1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H中に溶解させ、15時間攪拌させることによって取り除いた。該反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で50% - 100% EtOAc）、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.60 (m, 8H).

# 【0359】

## 実施例109

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

# 【化147】



一般手順H、B、Gおよびエステル加水分解を用いて調製した。一般手順Hでは、tert - ブチル 3 - プロモベンゾエートおよびエチル 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イ

ル) アセテートを用いた。該生成物を、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(tert-ブチル 3-カルボキシベンゾエート)シクロヘキシル)アセテートおよび4-クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0%-60% EtOAc)、所望生成物のtert-ブチル エステル化合物を第二溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H中に溶解させ、15時間攪拌させることによって取り除いた。該反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で50%-100% EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (s, 1H), 7.82 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 1H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 5H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H).

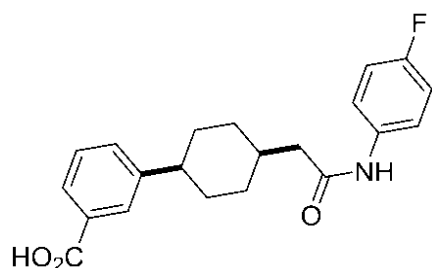
10

【0360】

実施例 110

シス-N-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(3-カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化148】



20

一般手順H、B、Gおよびエステル加水分解を用いて調製した。一般手順Hでは、tert-ブチル 3-プロモベンゾエートおよびエチル 2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アセテートを用いた。該生成物を、10% Pd(OH)<sub>2</sub>/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(tert-ブチル 3-カルボキシベンゾエート)シクロヘキシル)アセテートおよび4-フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(0%-60% EtOAc)、所望生成物のtert-ブチル エステル化合物を第一溶出の異性体として得た。該エステル化合物は、10:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H中に溶解させ、15時間攪拌させることによって取り除いた。該反応物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で50%-100% EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 1.92 - 1.64 (m, 8H).

30

40

【0361】

実施例 111

トランス-N-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(3-カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

OC(=O)c1ccc(cc1)[C@H]2CCCC[C@H]2C(=O)Nc3ccc(F)cc3

【 0 3 6 2 】

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキサミドフェニル ) シクロ  
ヘキシル ) アセトアミド

N#Cc1ccc(NC(=O)C2CCC(CC2)c3ccc(cc3)C(=O)O)cc1

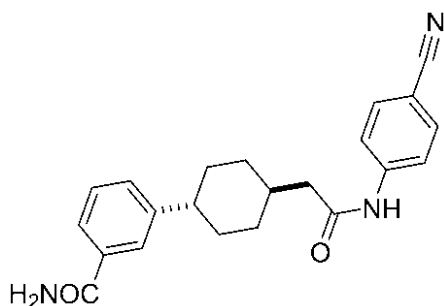
【 0 3 6 3 】

实施例 1 1 3 50



トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキサミドフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 1 5 1】



10

THF ( 0 . 7 m L ) 中のトランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド ( 実施例 1 0 7 ) ( 5 0 m g , 0 . 1 4 m m o l ) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 3 4  $\mu$  L , 0 . 2 m m o l ) およびクロロギ酸エチル ( 1 6  $\mu$  L , 0 . 1 7 m m o l ) で処理した。反応液を 3 0 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム溶液 ( 4 0  $\mu$  L ) を加え、該溶液を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 5 0 % - 1 0 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.88 ( s , 1H ) , 7.85 - 7.73 ( m , 3H ) , 7.71 - 7.63 ( m , 2H ) , 7.49 - 7.31 ( m , 2H ) , 2.58 ( t , J = 12.3 Hz , 1H ) , 2.35 ( d , J = 6.8 Hz , 2H ) , 1.94 ( dd , J = 12.7 , 6.2 Hz , 5H ) , 1.58 ( dd , J = 22.7 , 12.6 Hz , 2H ) , 1.35 - 1.18 ( m , 2H ) .

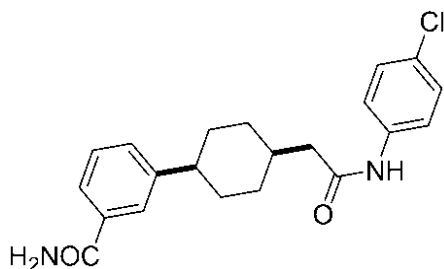
20

【 0 3 6 4 】

実施例 1 1 4

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキサミドフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 1 5 2】



30

THF ( 0 . 7 m L ) 中のシス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド ( 実施例 1 0 8 ) ( 5 0 m g , 0 . 1 4 m m o l ) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 3 4  $\mu$  L , 0 . 2 m m o l ) およびクロロギ酸エチル ( 1 6  $\mu$  L , 0 . 1 7 m m o l ) で処理した。反応液を 3 0 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム溶液 ( 4 0  $\mu$  L ) を加え、該溶液を 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 5 0 % - 1 0 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 7.97 ( t , J = 1.8 Hz , 1H ) , 7.87 - 7.82 ( m , 1H ) , 7.62 - 7.54 ( m , 2H ) , 7.54 - 7.49 ( m , 1H ) , 7.39 ( t , J = 7.7 Hz , 1H ) , 7.33 - 7.26 ( m , 2H ) , 2.76 - 2.63 ( m , 1H ) , 2.54 ( d , J = 7.8 Hz , 2H ) , 2.44 - 2.33 ( m , 1H ) , 1.96 - 1.65 ( m , 8H ) .

40

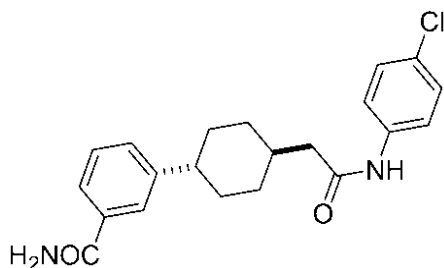
【 0 3 6 5 】

実施例 1 1 5

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - カルボキサミドフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

50

## 【化 1 5 3】



THF (0.7 mL) 中のトランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド (実施例 109) (50 mg, 0.14 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (34  $\mu$ L, 0.2 mmol) およびクロロギ酸エチル (16  $\mu$ L, 0.17 mmol) で処理した。反応液を 30 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム溶液 (40  $\mu$ L) を加え、該溶液を 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 50% - 100% EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, アミド回転異性体) 7.88 (s, 1H), 7.82 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 10H), 1.68 - 1.49 (m, 4H), 1.34 - 1.19 (m, 4H).

10

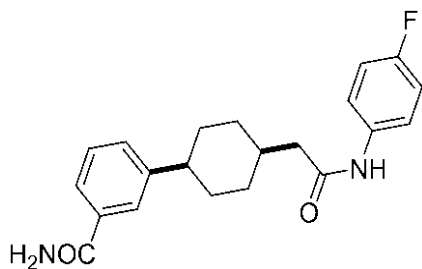
20

## 【0366】

## 実施例 116

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキサミドフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 5 4】



30

THF (0.7 mL) 中のシス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド (実施例 110) (50 mg, 0.14 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (34  $\mu$ L, 0.2 mmol) およびクロロギ酸エチル (16  $\mu$ L, 0.17 mmol) で処理した。反応液を 30 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム溶液 (40  $\mu$ L) を加え、該溶液を 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 50% - 100% EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 1.97 - 1.65 (m, 8H).

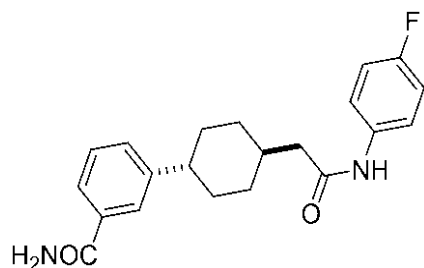
40

## 【0367】

## 実施例 117

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキサミドフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 5 5】



THF (0.7 mL) 中のトランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - カルボキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド (実施例 1 1 1) (50 mg, 0.14 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (34  $\mu$ L, 0.2 mmol) およびクロロギ酸エチル (16  $\mu$ L, 0.17 mmol) で処理した。反応液を 30 分間攪拌し、その後、水酸化アンモニウム溶液 (40  $\mu$ L) を加え、該溶液を 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 50% - 100% EtOAc)、所望生成物を白色の結晶性固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 5H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.37 - 1.16 (m, 3H).

10

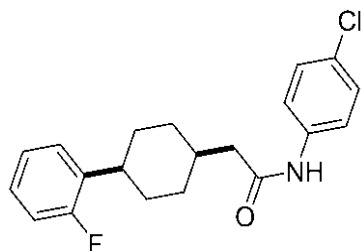
20

## 【0 3 6 8】

## 実施例 1 1 8

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 5 6】



30

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび (2 - フルオロフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - (4 - (2 - フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 - 20% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.34 - 6.97 (m, 7H), 2.92 (s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 3H), 1.89 - 1.62 (m, 8 H). m/z 346.2 (M+H)<sup>+</sup>.

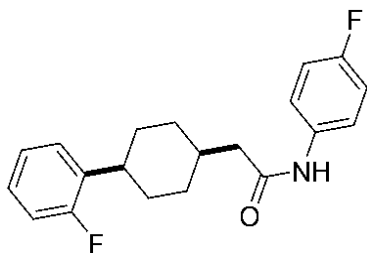
40

## 【0 3 6 9】

## 実施例 1 1 9

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 5 7】



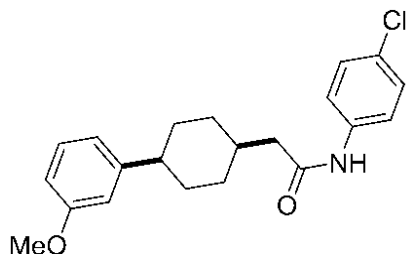
一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( ( 10  
 (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセ  
 テートおよび(2 - フルオロフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd /  
 C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチ  
 ル 2 - ( 4 - ( 2 - フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4 - フルオ  
 ロニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0 -  
 20% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 - 7.45 (m  
 , 2H), 7.33 - 6.97 (m, 7H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.55 - 2.30 (m, 3H), 1.97  
 - 1.60 (m, 8H). m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0 3 7 0】

## 実施例 1 2 0

シス - N - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル)シクロヘキシ  
 ル)アセトアミド 20

## 【化 1 5 8】



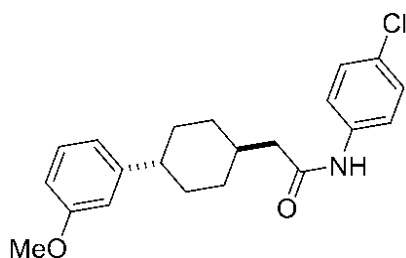
4 - ( 3 - メトキシフェニルシクロヘキシル)酢酸および4 - クロロアニリンを用いて 30  
 一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し  
 て(ヘキサン中で0% ~ 20% EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として白  
 色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31  
 -7.24 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H),  
 6.80 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H),  
 2.50-2.35 (m, 3H), 1.83-1.63 (m, 8H).

## 【0 3 7 1】

## 実施例 1 2 1

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル)シクロヘ  
 キシル)アセトアミド 40

## 【化 1 5 9】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異  
 性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49-7.47 (m, 2H), 50

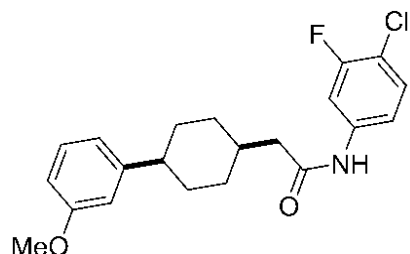
7.29-7.26 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 14H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H).

【0372】

#### 実施例 122

シス - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化160】



10

2 - (4 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸および 4 - クロロ - 3 - フルオロアニリンを用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 20% EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 8H).

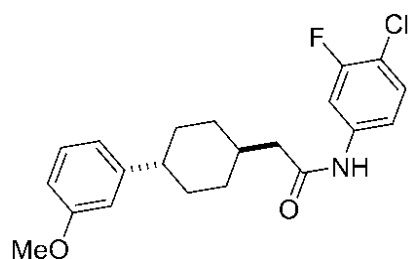
20

【0373】

#### 実施例 123

トランス - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化161】



30

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.9, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.7 - 6.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (tt, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.0 - 1.87 (m, 5H), 1.59-1.43 (m, 2H), 1.32-1.07 (m, 2H).

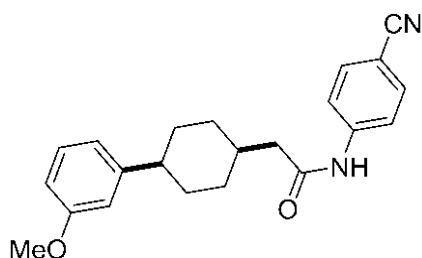
40

【0374】

#### 実施例 124

シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 1 6 2】



2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.71-7.64 ( m, 2H ), 7.65-7.55 ( m, 2H ), 7.22 ( t, J = 7.9 Hz, 1H ), 6.84 ( d, J = 7.7 Hz, 1H ), 6.81-6.77 ( m, 1H ), 6.74 ( dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H ), 3.81 ( s, 3H ), 2.63-2.61 ( m, 1H ), 2.49 - 2.37 ( m, 3H ), 1.80-1.55 ( m, 8H ).

10

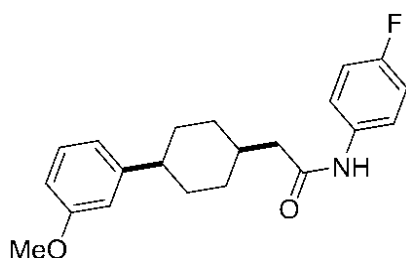
## 【 0 3 7 5 】

## 実施例 1 2 5

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 6 3】

20



2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c )、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.56-7.38 ( m, 2H ), 7.23 ( t, J = 7.9 Hz, 1H ), 7.16 ( s, 1H ), 7.01 ( t, J = 8.7 Hz, 2H ), 6.85 ( d, J = 7.6 Hz, 1H ), 6.80 ( s, 1H ), 6.74 ( dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H ), 3.81 ( s, 3H ), 2.62 ( t, J = 8.7 Hz, 1H ), 2.50-2.36 ( m, 3H ), 1.82-1.63 ( m, 8H ).

30

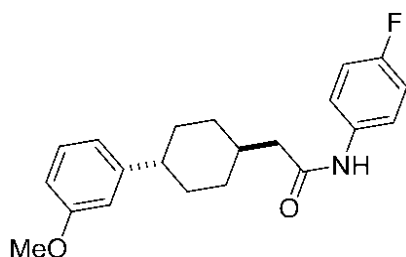
## 【 0 3 7 6 】

## 実施例 1 2 6

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 6 4】

40



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.54 - 7.43 ( m, 2H ), 7.21 ( t, J = 7.8 Hz, 1H ), 7.18 ( s, 1H ), 7.10 - 6.93 ( m, 2H ), 6.80 ( d, J = 7.9 Hz, 1H ), 6.76 - 6.70 ( m, 2H ), 3.79 ( s, 3H ), 2.46 ( tt, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H ), 2.

50

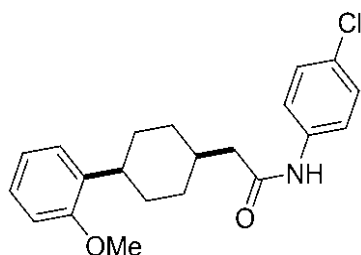
27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 13.3$  Hz, 5H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H).

【0377】

実施例 127

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化165】



10

2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸および 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.55-7.46 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 3H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 3H), 1.82-1.55 (m, 8H).

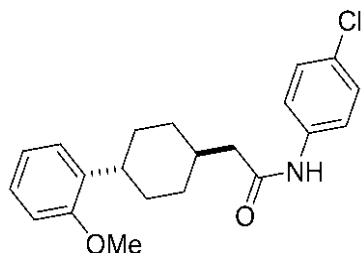
20

【0378】

実施例 128

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化166】



30

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49 (dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.92 (tt,  $J = 12.1, 3.2$  Hz, 1H), 2.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.79-1.38 (m, 5H).

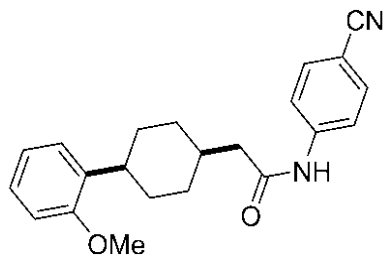
【0379】

実施例 129

シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

40

【化167】



2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸および 4 - シアノアニリン

50

を用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.77-7.64 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (ddd, J = 9.7, 8.4, 1.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 7.5, 6.5 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.87-1.54 (m, 8H).

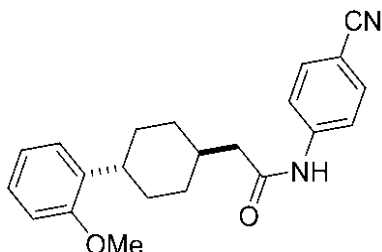
【0380】

実施例 130

シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル) アセトアミド

10

【化168】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 2H), 6.92 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.92 (tt, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.81-1.38 (m, 5H).

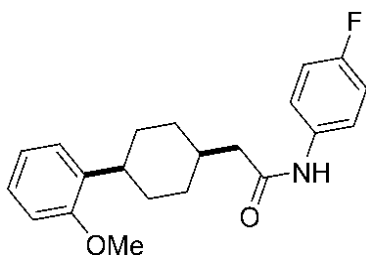
20

【0381】

実施例 131

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル) アセトアミド

【化169】



30

2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル) 酢酸および 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 A、B、E および F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 20 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): 7.62-7.53 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 8H).

40

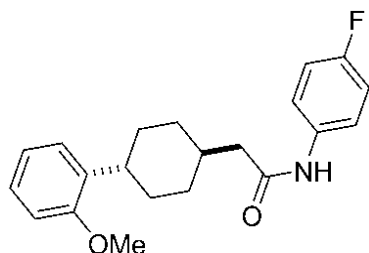
【0382】

実施例 132

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシフェニル)シクロヘキシル) アセトアミド



## 【化 1 7 0】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): 7.55 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.3 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 12.2, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 6H), 1.49 (dt, J = 14.5, 11.2 Hz, 2H).

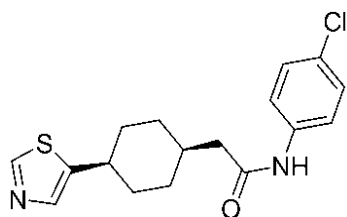
10

## 【0 3 8 3】

## 実施例 1 3 3

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

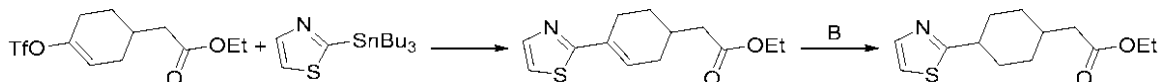
## 【化 1 7 1】



20

製造 1 3 3 A : エチル 2 - ( 4 - ( チアゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート

## 【化 1 7 2】



30

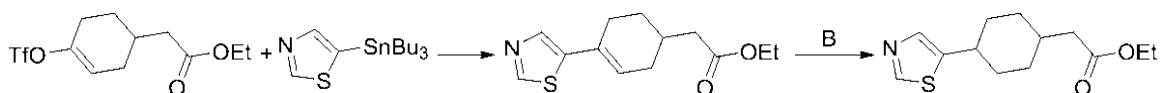
1, 4 - ジオキサン中のエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 3 1 6 m g , 1 . 0 m m o l )、2 - ( トリブチルスチル ) チアゾール ( 4 8 6 m g , 1 . 3 m m o l )、L i C l ( 6 4 m g , 1 . 5 m m o l ) および C u I ( 3 8 m g , 0 . 2 m m o l ) の溶液に、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 1 0 m g , 0 . 1 m m o l ) を加えた。反応混合液を 1 0 0 に 1 6 時間加熱し、該反応混合物を濃縮した。生じた固形物を E t O A c ( 2 5 m L ) および水 ( 2 5 m L ) で希釈し、層を分離した。水層を E t O A c で抽出した ( 3 × 2 5 m L )。有機抽出物を合わせて、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c )、所望生成物を黄色の油状物として得た ( 2 3 2 m g , 9 2 % )。エチル 2 - ( 4 - ( チアゾール - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l ) を、A c O H ( 1 . 0 m L ) 中の P d ( O H ) <sub>2</sub> ( 1 3 m g , 1 0 重量 % P d ) を用いて一般手順 B で水素化し、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中で 5 % ~ 2 5 % E t O A c ) を用いて精製して、所望のシスおよびトランス生成混合物を黄色の油状物として得た。

40

## 【0 3 8 4】

製造 1 3 3 B : エチル 2 - ( 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート

## 【化 1 7 3】



1, 4 - ジオキサン中の製造 1 3 3 A ( 3 1 6 m g , 1 . 0 m m o l ) 、 4 - ( トリブチルスタンニル ) チアゾール ( 4 8 6 m g , 1 . 3 m m o l ) 、 L i C l ( 6 4 m g , 1 . 5 m m o l ) および C u I ( 3 8 m g , 0 . 2 m m o l ) の溶液に、 P d ( P P h <sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 1 1 0 m g , 0 . 1 m m o l ) を加えた。反応混合液を 1 0 0 に 1 6 時間加熱し、該反応混合物を濃縮した。生じた固形物を E t O A c ( 2 5 m L ) および水 ( 2 5 m L ) で希釈し、層を分離した。水層を E t O A c で抽出した ( 3 × 2 5 m L ) 。有機抽出物を合わせて、無水 M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c ) 、所望生成物を黄色の油状物として得た。エチル 2 - ( 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l ) を、A c O H ( 1 . 0 m L ) 中の P d ( O H )<sub>2</sub> ( 1 3 m g , 1 0 重量 % P d ) を用いて一般手順 B で水素化し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、製造 1 3 3 B をシスおよびトランス異性体の混合物として黄色の油状物として得た。

10

## 【 0 3 8 5】

実施例 1 3 3 : シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

20

T H F ( 1 . 0 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 2 5 m g , 0 . 1 m m o l ) 、 4 - クロロアニリン ( 2 6 m g , 0 . 2 m m o l ) 、 <sup>i</sup> P r M g C l ( 1 0 0 μ L , 0 . 4 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 4 0 % E t O A c ) 、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z ; C D C l <sub>3</sub> ) : 8.77 ( d , J = 1.9 H z , 1 H ) , 7.47 ( d , J = 8.8 H z , 2 H ) , 7.29-7.25 ( m , 2 H ) , 7.00-6.98 ( m , 1 H ) , 3.00 ( t t , J = 8.1 , 4.1 H z , 1 H ) , 2.38 ( d , J = 7.1 H z , 2 H ) , 2.34-2.29 ( m , 1 H ) , 2.03-1.92 ( m , 2 H ) , 1.92-1.83 ( m , 2 H ) , 1.77-1.69 ( m , 2 H ) , 1.58-1.50 ( m , 2 H ) . m / z 335.1 ( M + H )<sup>+</sup>.

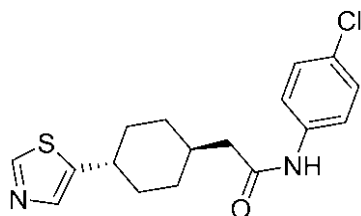
30

## 【 0 3 8 6】

実施例 1 3 6

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( チアゾール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 7 4】



40

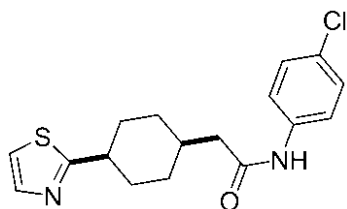
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 8 7】

実施例 1 3 7

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 7 5】



エチル 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 A、B および G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 8 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

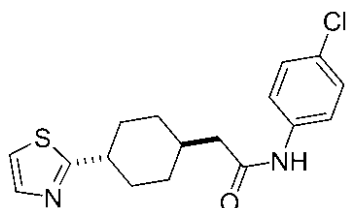
10

## 【 0 3 8 8 】

## 実施例 1 3 8

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 7 6】



20

前記実施例におけるカラムをさらに溶出して、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

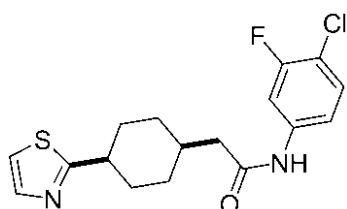
## 【 0 3 8 9 】

## 実施例 1 3 9

シス - N - ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセトアミド

30

## 【化 1 7 7】



エチル 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 3 - フルオロ - 4 - クロロアニリンを用いた一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 8 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。m/z 353.1 (M+H)<sup>+</sup>.

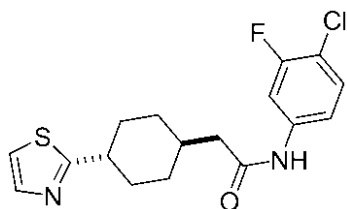
40

## 【 0 3 9 0 】

## 実施例 1 4 0

トランス - N - ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 - チアゾール ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 7 8】



前記実施例におけるカラムをさらに溶出して、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 2H). LC/MS 2.92 min, m/z 353.1 (M+H)<sup>+</sup>.

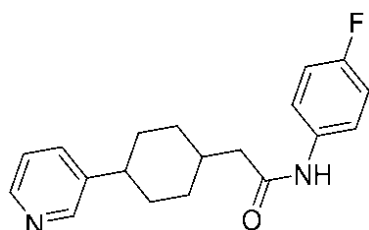
10

## 【0 3 9 1】

## 実施例 1 4 1

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 7 9】



20

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、3 - プロモピリジンおよびエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % デグサ P d / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用い、該反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 20 % - 100 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ジアステレオマーの 1:1 混合物) 8.52 (s, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 6H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (td, J = 8.6, 2.0 Hz, 4H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.07 - 1.87 (m, 5H), 1.85 - 1.64 (m, 8H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.14 (m, 2H).

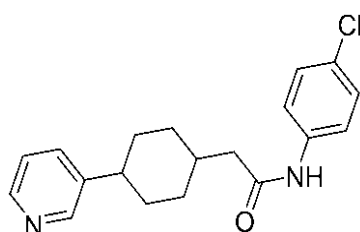
30

## 【0 3 9 2】

## 実施例 1 4 2

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 8 0】



50

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、3 - プロモピリジンおよびエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % デグサ Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用い、該反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 20 % - 100 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ジアステレオマーの 5:2 混合物) 8.52 (s, 5H), 8.49 - 8.40 (m, 9H), 7.59 - 7.42 (m, 21H), 7.35 - 7.18 (m, 21H), 2.69 (s, 5H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 15H), 2.29 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.05 - 1.87 (m, 10H), 1.85 - 1.62 (m, 40H), 1.57 - 1.46 (m, 4H), 1.31 - 1.16 (m, 4H).

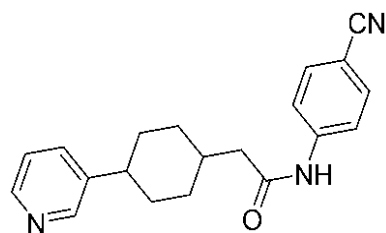
10

【 0 3 9 3 】

実施例 1 4 3

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 1 8 1 】



20

一般手順 H、B および G を用いて調製した。一般手順 H では、3 - プロモピリジンおよびエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートを用いた。該生成物を、10 % デグサ Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - ピリジル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用い、該反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 20 % - 100 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ジアステレオマーの 2:1 混合物) 8.51 (s, 2H), 8.49 - 8.41 (m, 4H), 7.74 - 7.64 (m, 6H), 7.64 - 7.57 (m, 6H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 7H), 2.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 33.9, 17.2 Hz, 5H), 1.86 - 1.45 (m, 18H), 1.33 - 1.14 (m, 2H).

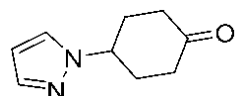
30

【 0 3 9 4 】

実施例 1 4 4

4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキサン - 1 - オン

【 化 1 8 2 】



40

オープン乾燥バイアルにおいて、NaH ( 192 mg ) をジメチルホルムアミド ( 6 . 4 mL ) 中に溶解させ、0 に冷却した。この溶液に、ピラゾール ( 436 mg ) を加え、該反応物を 10 分間攪拌した。この後、4 , 4 - エチレンジオキシシクロヘキシル トルエン - p - スルホネート ( 1 g ) ( J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2251-2255 (2002) ) を加え、該バイアルに蓋をし、60 に 3 時間加熱した。該反応物を、H<sub>2</sub>O を加えてクエンチした。水層を EtOAc で抽出し ( 3 × 20 mL )、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗残渣を MeOH ( 20 mL ) および 1 M HCl ( 10 mL )

50

1) 中に入れ、16時間攪拌した。反応混合液を2.5M NaOHでpH14まで塩基性にし、EtOAcで抽出した(3×30mL)。該有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ピラゾール化合物が混入した所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 1H), 2.59 - 2.15 (m, 8H)。

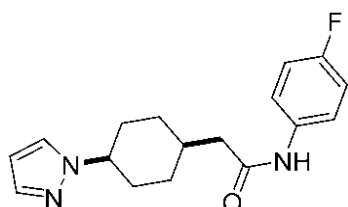
【0395】

実施例145

シス-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

【化183】

10



一般手順C、DおよびGにより調製した。4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オンをオレフィン化し、続いて改変することなく一般手順CおよびDで還元した。該所望生成物は、エチル2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-フルオロアニリンを用いた一般手順Gによって生成し、該反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中で0% - 100% EtOAc)、所望化合物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.56 - 7.44 (m, 4H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.22 (tt, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.22 (ddd, J = 14.8, 11.9, 4.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.55 (m, 4H)。

20

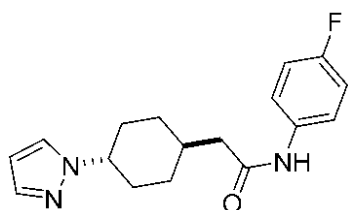
【0396】

実施例146

トランス-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

【化184】

30



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H)。

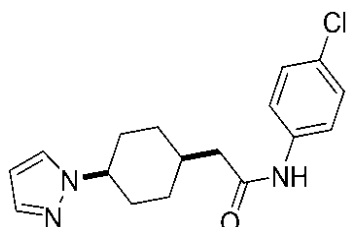
40

【0397】

実施例147

シス-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド

## 【化 1 8 5】



一般手順 C、D および G により調製した。4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキサン - 1 - オンをオレフィン化し、続いて改変することなく一般手順 C および D を用いて還元した。該所望生成物は、エチル 2 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G で生成し、該反応物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % - 1 0 0 %  $\text{EtOAc}$  )、所望化合物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.52 ( dd,  $J = 9.2, 2.3$  Hz, 1H ), 7.47 ( dd,  $J = 7.2, 4.9$  Hz, 2H ), 7.37 - 7.26 ( m, 3H ), 6.25 ( t,  $J = 2.1$  Hz, 1H ), 4.27 - 4.15 ( m, 1H ), 2.41 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 2H ), 2.36 ( s, 1H ), 2.21 ( dd,  $J = 12.2, 7.9$  Hz, 2H ), 2.02 - 1.88 ( m, 2H ), 1.81 - 1.68 ( m, 2H ), 1.67 - 1.55 ( m, 2H ).

10

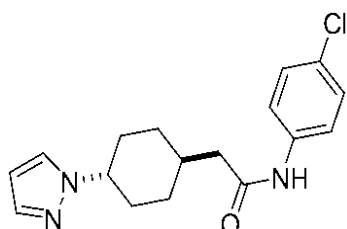
## 【 0 3 9 8 】

## 実施例 1 4 8

20

トランス - 2 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキシル - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

## 【化 1 8 6】



30

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.50 ( d,  $J = 1.7$  Hz, 1H ), 7.47 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 2H ), 7.41 ( d,  $J = 2.3$  Hz, 1H ), 7.32 - 7.27 ( m, 2H ), 7.11 - 7.05 ( s, 1H ), 6.24 ( t,  $J = 2.2$  Hz, 1H ), 4.20 - 4.05 ( m, 1H ), 2.29 ( d,  $J = 6.4$  Hz, 2H ), 2.26 - 2.17 ( m, 2H ), 2.07 - 1.98 ( m, 3H ), 1.87 - 1.75 ( m, 2H ), 1.32 - 1.17 ( m, 2H ).

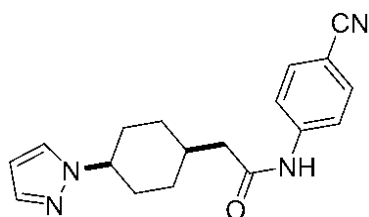
## 【 0 3 9 9 】

## 実施例 1 4 9

シス - 2 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキシル - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド

## 【化 1 8 7】

40



一般手順 C、D および G により調製した。4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキサン - 1 - オンをオレフィン化し、続いて改変することなく一般手順 C および D を用いて還元した。該所望生成物は、エチル 2 - ( 4 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 G により生成し、

50

該反応物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチした。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0% - 100% EtOAc）、所望化合物を第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.69 - 7.57 (m, 4H), 7.54 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.25 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H).

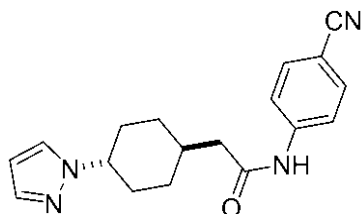
【0400】

実施例 150

トランス - 2 - (4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)シクロヘキシル - N - (4 - シアノフェニル)アセトアミド

10

【化188】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71 - 7.58 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.24 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 2.33 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H).

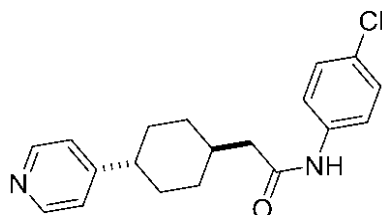
20

【0401】

実施例 151

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化189】



30

一般手順 H、B、および G を用いて調製した。一般手順 H では、1 g (3.4 mmol) のボロン酸エステル、661 mg (3.4 mmol) の 4 - プロモピリジン、196 mg (5 mol%) の  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、および 1.08 g (10.2 mmol) の炭酸ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量%  $\text{Pd}/\text{C}$  および  $\text{MeOH}$  を溶媒として用いた。一般手順 G では、100 mg のエチル 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)アセテート（ジアステレオマーの混合物）、および 102 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ジエチルエーテル中で 0% - 50% EtOAc）、所望生成物をトランス - ジアステレオマーとし、第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.48-8.51 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 2.49 (tt,  $J=12.1$  Hz,  $J=3.3$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.88-2.03 (m, 5H), 1.45-1.68 (m, 2H), 1.13-1.27 (m, 2H) ppm.  $m/z$  329.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

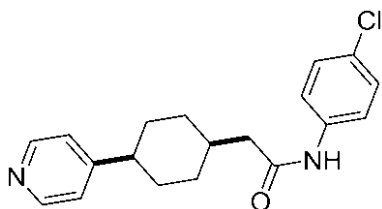
【0402】

実施例 152

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)アセトアミド



## 【化 1 9 0】



前記カラムからさらに溶出して、所望のシス - ジアステレオマーを第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.47-8.52 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 1.66-1.80 (m, 7H), 1.55-1.65 (m, 2H) ppm.  $m/z$  329.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

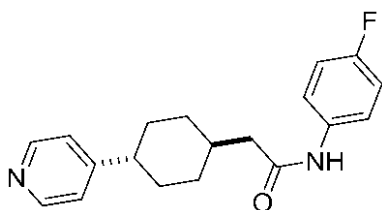
10

## 【 0 4 0 3】

## 実施例 1 5 3

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 9 1】



20

一般手順 H、B、および G を用いて調製した。一般手順 H では、1 g ( 3 . 4 mmol ) のボロン酸エステル、661 mg ( 3 . 4 mmol ) の 4 - ブロモピリジン、196 mg ( 5 mol % ) の  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、および 1 . 08 g ( 10 . 2 mmol ) の炭酸ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量 %  $\text{Pd} / \text{C}$  および  $\text{MeOH}$  を溶媒として用いた。一般手順 G では、100 mg のエチル 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( ジアステレオマーの混合物 )、および 89 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ジエチルエーテル中で 0 % ~ 50 %  $\text{EtOAc}$  )、所望生成物をトランス - ジアステレオマーとして第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.47-8.51 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 2.48 (tt,  $J=12.3$  Hz,  $J=3.5$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.88-2.04 (m, 5H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 2H) ppm.  $m/z$  313.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

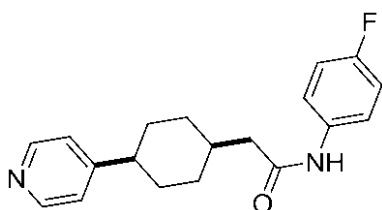
30

## 【 0 4 0 4】

## 実施例 1 5 4

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 1 9 2】



40

前記カラムからさらに溶出することにより、所望のシス - ジアステレオマーを第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 8.47-8.51 (m, 2H), 8.34 (bs, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.96-7.03 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.55-1.81 (m, 9H) ppm.  $m/z$  313.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

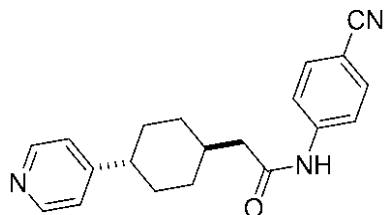
## 【 0 4 0 5】

50

## 実施例 155

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 193】



10

一般手順 H、B、および G を用いて調製した。一般手順 H では、1 g ( 3 . 4 m m o l ) のボロン酸エステル化合物、661 mg ( 3 . 4 m m o l ) の 4 - ブロモピリジン、196 mg ( 5 モル % ) の  $Pd(PPh_3)_4$ 、および 1 . 08 g ( 10 . 2 m m o l ) の炭酸ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量 %  $Pd/C$  および MeOH を溶媒として得た。一般手順 G では、100 mg のエチル 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( ジアステレオマーの混合物 )、および 95 mg の 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ジエチルエーテル中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をトランス - ジアステレオマーとして第一溶出の異性体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz;  $CDCl_3$  ): 8.48-8.51 ( m, 2H ), 7.66-7.72 ( m, 2H ), 7.58-7.63 ( m, 2H ), 7.11-.715 ( m, 2H ), 2.48 ( tt,  $J=12.0$ Hz,  $J=3.2$ Hz, 1 H ), 2.33 ( d,  $J=6.6$ Hz, 2H ), 1.89-2.04 ( m, 6H ), 1.45-1.57 ( m, 2H ), 1.14-1.26 ( m, 2 H ) ppm.  $m/z$  320.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

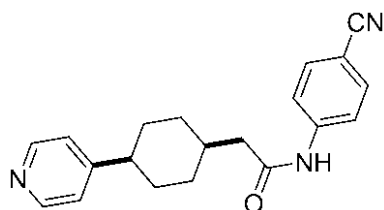
20

【 0406】

## 実施例 156

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 194】



30

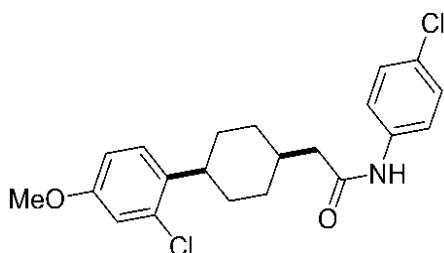
前記カラムからさらに溶出することにより、所望のシス - ジアステレオマーを第二溶出の異性体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz;  $CDCl_3$  ): 8.48-8.52 ( m, 2H ), 7.70-7.75 ( m, 2H ), 7.57-7.64 ( m, 2H ), 7.14-7.18 ( m, 2H ), 2.62-2.72 ( m, 1H ), 2.45 ( s, 2H ), 1.56-1.82 ( m, 9H ) ppm.  $m/z$  320.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

【 0407】

## 実施例 157

シス - 2 - ( 4 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

【化 195】



50

一般手順 A、B および G を用いて調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( (

(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アセテートおよび(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0-20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 23.7, 12.2 Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 1.78 (t, J = 16.3 Hz, 5H), 1.64 - 1.19 (m, 4H). m/z 392.2 (M+H)<sup>+</sup>.

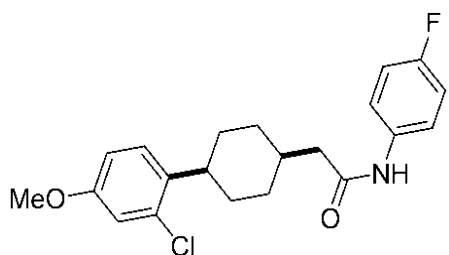
10

【0408】

実施例 158

シス-2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

【化196】



20

一般手順A、BおよびGを用いて調製した。一般手順Aでは、エチル 2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0-20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 20.5, 8.6 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 18.1, 14.8 Hz, 5H), 1.61 - 1.18 (m, 4H). m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0409】

実施例 159

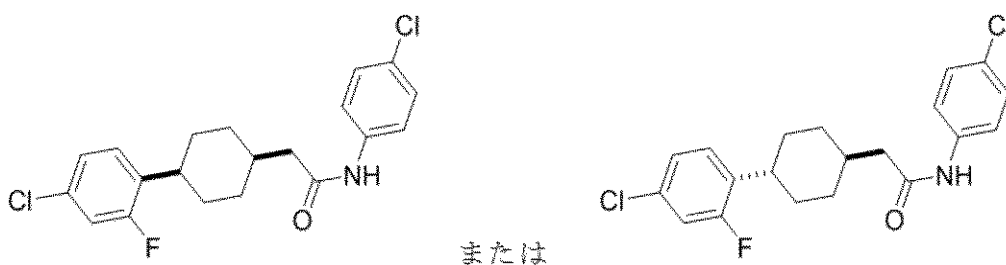
シス-2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド、または

トランス-2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド

(相対的な立体化学は調べなかった)

40

【化197】



または

一般手順A、BおよびGを用いて調製した。一般手順Aでは、エチル 2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0-20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 20.5, 8.6 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 18.1, 14.8 Hz, 5H), 1.61 - 1.18 (m, 4H). m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup>.

50

(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アセテートおよび(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0-20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 12.3, 9.2, 2.1 Hz, 2H), 2.85 (dt, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.27 (m, 3H), 1.69 (ddd, J = 24.3, 23.5, 12.7 Hz, 8H). m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 6.99 (m, 3H), 2.78 (tt, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.49 (qd, J = 12.9, 2.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.07 (m, 2H). m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

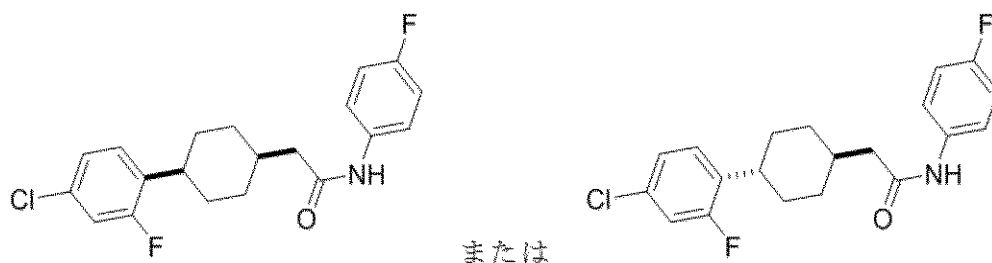
## 【0410】

## 実施例 160

シス-2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド、または  
トランス-2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド  
(相対的な立体化学は調べなかった)

20

## 【化198】



30

一般手順A、BおよびGを用いて調製した。一般手順Aでは、エチル 2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アセテートおよび(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸を用いた。該生成物を、10% Pd/Cを触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順Bで水素化した。一般手順Gでは、エチル 2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アセテートおよび4-フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0-20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 26.4, 18.2 Hz, 2H), 7.10 - 6.94 (m, 4H), 2.87 (ddd, J = 14.4, 10.0, 4.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 8H). m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0411】

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.19 - 6.98 (m, 6H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 11.5 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.14 (m, 2H). m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

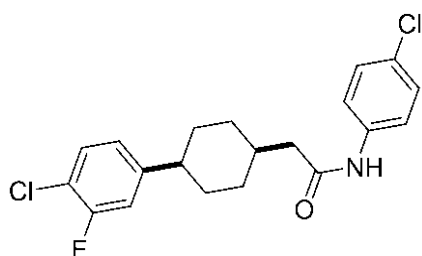
## 【0412】

## 実施例 161

シス-2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-N-(4-

50

クロロフェニル) アセトアミド  
【化 1 9 9】



一般手順 A、B および G から調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物を、10 %

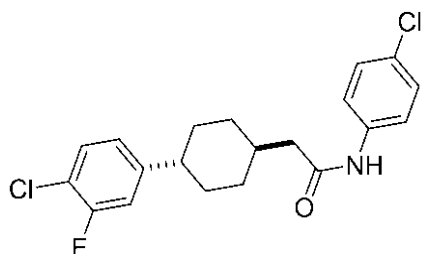
Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 - 35 % EtOAc )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 3H), 1.87 - 1.61 (m, 8H). m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 1 3】

実施例 1 6 2

トランス - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

【化 2 0 0】



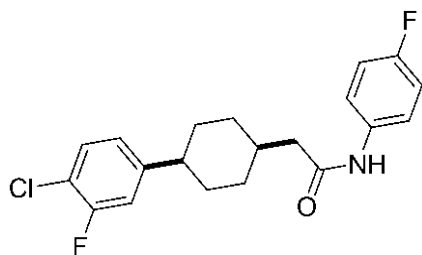
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0 4 1 4】

実施例 1 6 3

シス - 2 - ( 4 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド

【化 2 0 1】



一般手順 A、B および G から調製した。一般手順 A では、エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテートおよび ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) ボロン酸を用いた。該生成物を、10 %

Pd / C を触媒とし、酢酸を溶媒として用いて一般手順 B で水素化した。一般手順 G では、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) シクロヘキシル ) アセテ

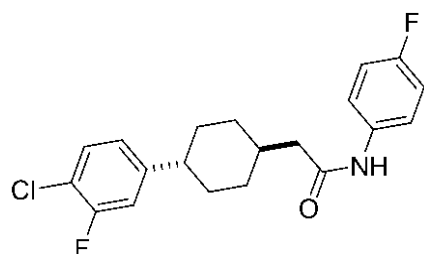
ートおよび 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 - 50 % EtOAc）、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 4H), 2.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 3H), 1.85 - 1.48 (m, 8H). m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0415】

実施例 164

トランス - 2 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)シクロヘキシル) - N - (4 - フルオロフェニル)アセトアミド

【化202】



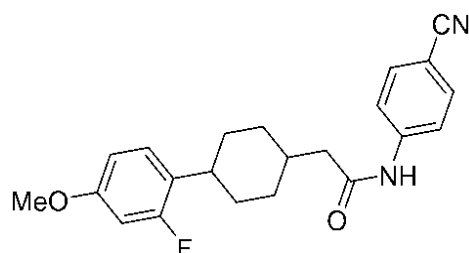
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 - 6.84 (m, 4H), 2.60 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 5H), 1.47 (tt, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.09 (m, 2H). m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0416】

実施例 165

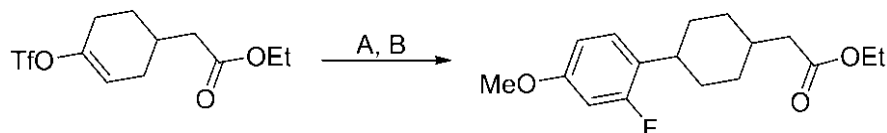
N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化203】



製造 165A : エチル 2 - (2' - フルオロ - 4' - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)アセテート

【化204】



1, 4 - ジオキサン (8 mL) および水 (800 μL) 中のエチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテート (633 mg, 2.0 mmol) (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ボロン酸 (408 mg, 2.4 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (636 mg, 3.0 mmol)、KBr (262 mg, 2.2 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231 mg, 0.2 mmol) を用いて一般手順 A で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 10 % EtOAc）、所望生成物を清澄な油状物として得た。エチル 2 - (2' - フルオロ - 4' - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)アセテート (292 mg, 1.0 mmol) を、溶媒とし

10

20

30

40

50

てAcOH(2.0mL)中のPd/C(10重量% Pd, 29.0mg)を用いて一般手順Bで水素化し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で0%~10% EtOAc)、製造165Aをシスおよびトランス異性体の混合物として清澄な油状物として得た。

【0417】

実施例165: N-(4-シアノフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

THF(1.0mL)中の製造165A(59mg, 0.2mmol)、4-シアノアニリン(47mg, 0.4mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl(200μL, 0.4mmol)を用いて一般手順Gで調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で5%~15% EtOAc)、所望生成物をシス:トランスのジアステレオマーの1.5:1混合物として白色の固形物として得た。シス異性体:<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.97(s, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.66-6.55(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.82-2.78(m, 1H), 2.55(d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48-2.42(m, 1H), 1.77-1.64(m, 8H). トランス異性体:<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.90(s, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.13-7.05(m, 1H), 6.66-6.55(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.78-2.69(m, 1H), 2.32(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00-1.91(m, 3H), 1.91-1.85(m, 6H) 1.55-1.44(m, 2H), 1.27-1.15(m, 2H). m/z 367.2 (M+H)<sup>+</sup>.

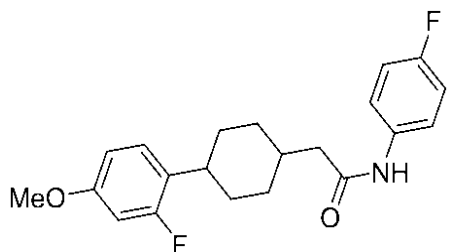
10

【0418】

実施例167

N-(4-フルオロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化205】



20

30

THF(1.0mL)中のエチル 2-(4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート(製造165A)(59mg, 0.2mmol)、4-フルオロアニリン(44mg, 0.4mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl(200μL, 0.4mmol)を用いて一般手順Gで調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して(ヘキサン中で5%~15% EtOAc)、所望生成物をシス:トランスのジアステレオマーの1.5:1混合物として白色の固形物として得た。シス異性体:<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.45(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.17-7.06(m, 1H), 7.05-6.98(m, 2H), 6.65-6.55(m, 2H), 3.78(s, 3H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.50-2.42(m, 3H), 1.78-1.64(m, 8H). トランス異性体:<sup>1</sup>H NMR(400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.45(m, 2H), 7.17(s, 1H), 7.17-7.06(m, 1H), 7.05-6.98(m, 2H), 6.65-6.55(m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.79-2.71(m, 1H), 2.26(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00-1.83(m, 6H), 1.58-1.46(m, 2H), 1.26-1.15(m, 2H). m/z 360.2 (M+H)<sup>+</sup>.

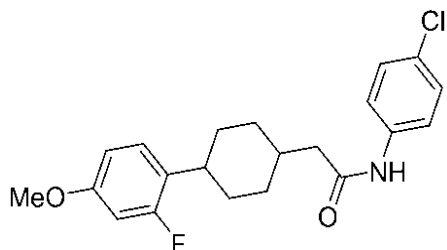
40

【0419】

実施例168

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 2 0 6】



THF (1.0 mL) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 製造 1 6 5 A ) ( 5 9 m g , 0 . 2 m m o l ) 、 4 - クロロアニリン ( 5 1 m g , 0 . 4 m m o l ) 、 <sup>i</sup>PrMgCl ( 2 0 0 μ L , 0 . 4 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 % ~ 1 5 % EtOAc ) 、所望生成物をシス : トランスのジアステレオマーの 1 . 5 : 1 混合物として白色の固形物として得た。シス異性体 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.52-7.45 ( m , 2H ) , 7.32-7.27 ( m , 2H ) , 7.17-7.14 ( m , 1H ) , 7.13-7.07 ( m , 1H ) , 6.65-6.55 ( m , 2H ) , 3.77 ( s , 3H ) , 2.85-2.76 ( m , 1H ) , 2.50-2.42 ( m , 3H ) , 1.80-1.62 ( m , 8H ) . トランス異性体 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.52-7.45 ( m , 2H ) , 7.32-7.27 ( m , 2H ) , 7.17-7.14 ( m , 1H ) , 7.13-7.07 ( m , 1H ) , 6.65-6.55 ( m , 2H ) , 3.78 ( s , 3H ) , 2.78-2.72 ( m , 1H ) , 2.27 ( d , J = 6.8 Hz , 2H ) , 2.00-1.84 ( m , 6H ) , 1.56-1.46 ( m , 2H ) , 1.26-1.15 ( m , 2H ) . m/z 376.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

10

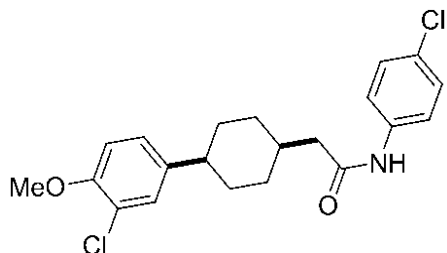
20

## 【 0 4 2 0 】

## 実施例 1 6 9

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 0 7】



30

2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - クロロアニリンを 5 5 で加熱しながら用いて一般手順 F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % EtOAc ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.48 ( d , J = 8.7 Hz , 2H ) , 7.38 ( s , 1H ) , 7.31 - 7.21 ( m , 3H ) , 7.08 ( dd , J = 8.4 , 2.0 Hz , 1H ) , 6.86 ( d , J = 8.4 Hz , 1H ) , 3.88 ( s , 3H ) , 2.63 - 2.48 ( m , 1H ) , 2.47 - 2.34 ( m , 3H ) , 1.79 - 1.59 ( m , 8H ) .

40

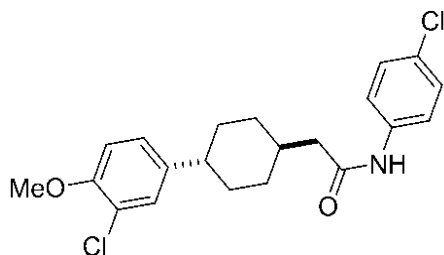
## 【 0 4 2 1 】

## 実施例 1 7 0

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド



## 【化 2 0 8】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (tt, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 5H), 1.46 (qd, J = 13.0, 3.0 Hz, 2H), 1.15 (tt, J = 9.0, 3.6 Hz, 2H).

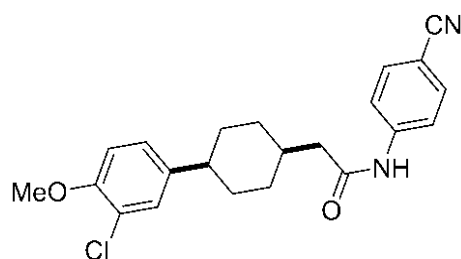
10

## 【 0 4 2 2】

## 実施例 1 7 1

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 0 9】



20

2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - シアノアニリンを 5 5 で加熱しながら用いて一般手順 F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % EtOAc)、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.51 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 8H).

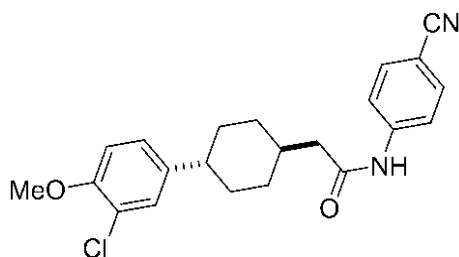
30

## 【 0 4 2 3】

## 実施例 1 7 2

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 1 0】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (tt, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 5H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 4H)

50

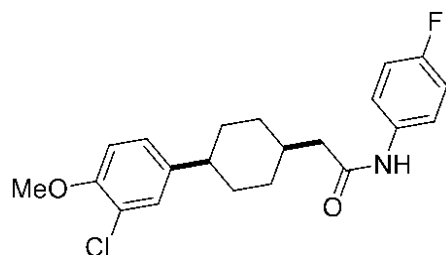
).

【 0 4 2 4 】

実施例 1 7 3

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 1 1 】



10

2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸および 4 - フルオロアニリンを 5 5 で加熱しながら用いて、一般手順 F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として白色の固形物として用いた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ):

7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 1.82 - 1.56 (m, 8H).

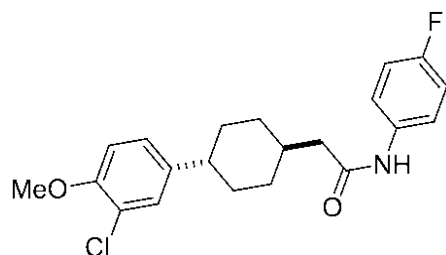
20

【 0 4 2 5 】

実施例 1 7 4

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 1 2 】



30

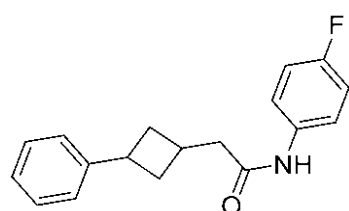
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (tt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.92 (ddd, J = 16.8, 12.3, 3.2 Hz, 5H), 1.47 (qd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 2H).

【 0 4 2 6 】

実施例 1 7 5

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 3 - フェニルシクロブチル ) アセトアミド ( ジアステレオマー混合物 )

【 化 2 1 3 】



40

一般手順 C、B、および G を用いて調製した。一般手順 C では、5 . 0 g ( 3 4 m m o

50

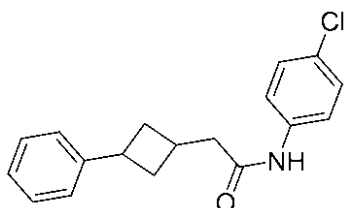
1) の 3 - フェニルシクロブタノン、9.2 g (41 mmol) のエチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート、および 2.04 g (51 mmol) の 60% 水素化ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量% Pd/C および MeOH を溶媒として用いた。一般手順 G では、400 mg の 2 - (4 - フェニルシクロブチル) 酢酸エチルエステル (ジアステレオマーの混合物)、および 407 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 100% EtOAc)、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマー混合物の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43-7.50 (m, 2.0H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 4H), 6.97-7.05 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 0.3H), 3.39-3.50 (m, 0.7H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 0.7H), 1.84-1.94 (m, 1.3H) ppm.  $m/z$  284.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0427】

実施例 176

N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルシクロブチル) アセトアミド  
(ジアステレオマー混合物)

【化 214】



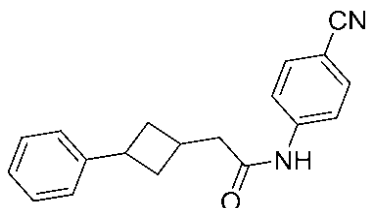
一般手順 C、B、および G を用いて調製した。一般手順 C では、5.0 g (34 mmol) の 3 - フェニルシクロブタノン、9.2 g (41 mmol) のエチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート、および 2.04 g (51 mmol) の 60% 水素化ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量% Pd/C および MeOH を溶媒として用いた。一般手順 G では、400 mg の 2 - (4 - フェニルシクロブチル) 酢酸エチルエステル (ジアステレオマーの混合物)、および 467 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 100% EtOAc)、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマー混合物の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43-7.50 (m, 2.0H), 7.12-7.35 (m, 8H), 3.61-3.71 (m, 0.3H), 3.40-3.50 (m, 0.7H), 2.70-2.88 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 0.7H), 1.83-1.94 (m, 1.3H) ppm.  $m/z$  300.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0428】

実施例 177

N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (3 - フェニルシクロブチル) アセトアミド  
(ジアステレオマー混合物)

【化 215】



一般手順 C、B、および G を用いて調製した。一般手順 C では、5.0 g (34 mmol) の 3 - フェニルシクロブタノン、9.2 g (41 mmol) のエチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート、および 2.04 g (51 mmol) の 60% 水素化ナトリウムを用いた。一般手順 B では、10 重量% Pd/C および MeOH を溶媒として用いた。一般手順 G では、400 mg の 2 - (4 - フェニルシクロブチル) 酢酸エチルエステル (ジアステレオマーの混合物)、および 432 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。

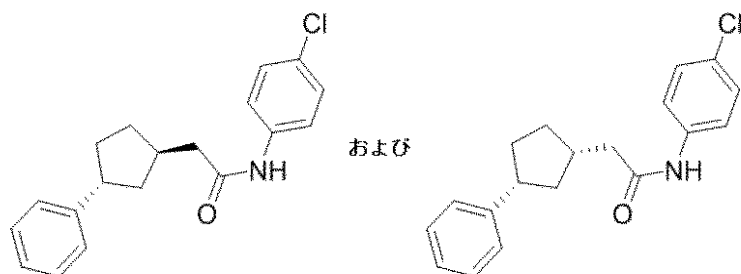
シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c）、所望生成物をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマー混合物の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.81 (bs, 0.3H), 7.75 (bs, 0.7H), 7.64-7.70 (m, 2.0H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 3.60-3.70 (m, 0.3H), 3.40-3.50 (m, 0.7H), 2.60-2.88 (m, 3H), 2.53 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.3H), 2.40-2.49 (m, 0.7H), 2.20-2.29 (m, 0.7H), 1.83-1.93 (m, 1.3H) ppm.  $m/z$  391.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【 0 4 2 9 】

実施例 1 7 8

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 3 R ) - 3 - フェニルシクロペンチル ) アセトアミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 2 1 6 】



シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と R - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i ( J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998) ) の手順で開始する 4 ステップで調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、次いで一般手順 B に従って M e O H 中の 1 0 % P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ( ( 3 R ) - 2 - フェニルシクロペンチル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いる一般手順 G を用い、単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0 % - 4 0 % E t O A c）、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

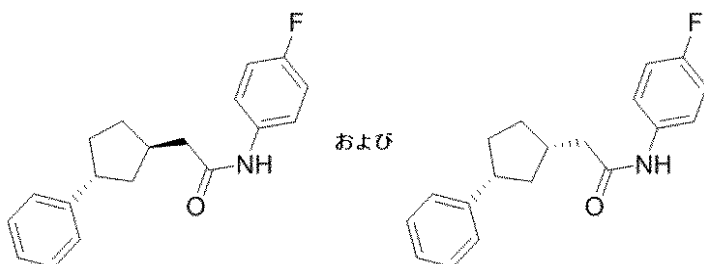
7.47 (d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 4H), 7.33 - 7.15 (m, 14H), 7.12 (s, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 1.93 (m, 5H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H).

【 0 4 3 0 】

実施例 1 7 9

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( 3 R ) - 3 - フェニルシクロペンチル ) アセトアミド (ジアステレオマー混合物)

【 化 2 1 7 】



シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と R - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i ( J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998) ) の手順で開始する 4 ステップ過程で調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、続いて一般手順 B に従って M e O H 中の 1 0 % P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ( ( 3 R ) - 2 - フェニルシクロペンチル ) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 G を用いた後、単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0 % -

40 % E t O A c )、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.14 (m, 10H), 7.10 (s, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 4H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 2.35 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.24 - 1.92 (m, 5H), 1.91 - 1.63 (m, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 2H).

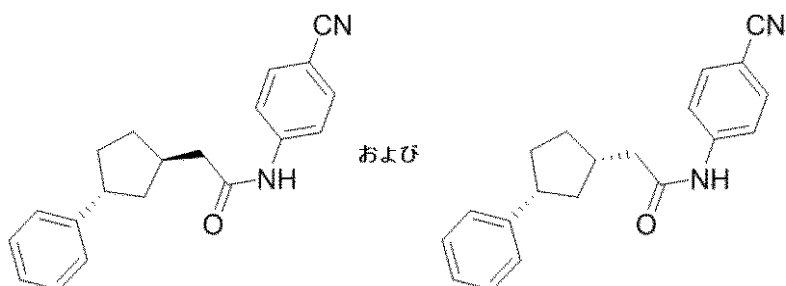
【0431】

実施例 180

N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ( (3R) - 3 - フェニルシクロペンチル) アセトアミド

【化218】

10



シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と R - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i (J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998)) の手順で開始する 4 ステップ過程で調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、一般手順 B に従って M e O H 中の 10 % P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ( (3R) - 2 - フェニルシクロペンチル) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 G を用いた後、単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % - 60 %

20

E t O A c )、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70 - 7.56 (m, 8H), 7.34 - 7.13 (m, 12H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.65 (m, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 2H).

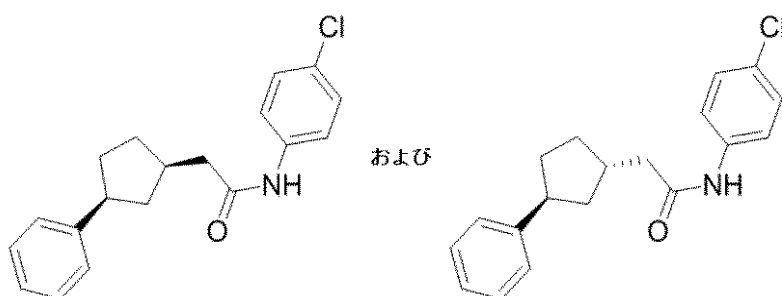
【0432】

実施例 181

N - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( (3S) - 3 - フェニルシクロペンチル) アセトアミド

【化219】

30



40

【0433】

シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と S - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i (J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998)) の手順で開始する 4 ステップ過程で調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、一般手順 B に従って M e O H 中の 10 % P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ( (3R) - 2 - フェニルシクロペンチル) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G を用いた後に単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0 % - 40 %

50

E t O A c )、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 7.33 - 7.15 (m, 14H), 7.12 (s, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.23 - 1.93 (m, 5H), 1.91 - 1.62 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.45 - 1.19 (m, 2H).

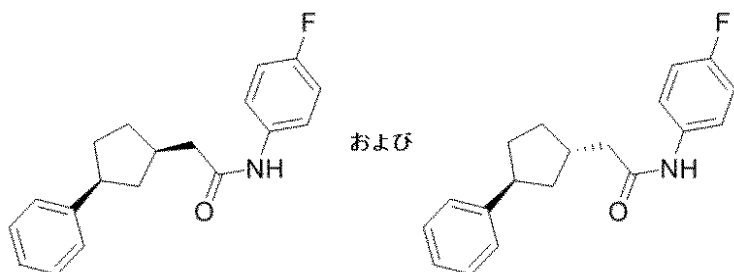
【0434】

実施例 182

N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((3S) - 3 - フェニルシクロペンチル) アセトアミド

【化220】

10



シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と S - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i (J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998)) の手順で開始する 4 ステップ過程で調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、一般手順 B に従って M e O H 中の 10% P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ((3R) - 2 - フェニルシクロペンチル) アセテートおよび 4 - フルオロアニリンを用いて一般手順 G を用いた後に単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0% - 40% E t O A c)、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.14 (m, 10H), 7.10 (s, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 4H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 2.35 (dt,  $J = 12.7, 6.4$  Hz, 1H), 2.24 - 1.92 (m, 5H), 1.91 - 1.63 (m, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.22 (m, 2H).

20

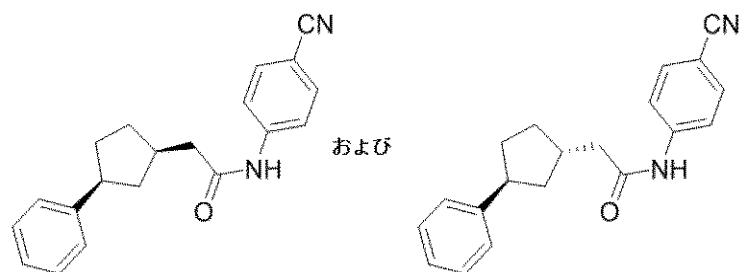
【0435】

実施例 183

N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((3S) - 3 - フェニルシクロペンチル) アセトアミド

【化221】

30



40

シクロペンタノンおよびフェニルボロン酸と S - B I N A P をリガンドとして用いて H a y a s h i (J. Am. Chem. Soc., 120:5579-5580 (1998)) の手順で開始する 4 ステップ過程で調製した。該ケトン化合物を一般手順 C につけ、一般手順 B に従って M e O H 中の 10% P d / C で水素化した。該所望生成物を、エチル 2 - ((3R) - 2 - フェニルシクロフェニル) アセテートおよび 4 - シアノアニリンを用いて一般手順 G を用いた後に単離した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 0% - 60% E t O A c)、所望生成物を白色の結晶性生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.70 - 7.56 (m, 8H), 7.34 - 7.13 (m, 12H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1

50

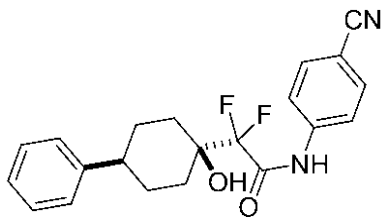
.65 (m, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 2H).

【 0 4 3 6 】

#### 実施例 1 8 4

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 2 2 】



10

一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびエチル プロモジフルオロアセテートを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテートのシス異性体が最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出して、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル シス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート、および 51 mg の 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 8H) ppm. m/z 371.2 (M+H)<sup>+</sup>.

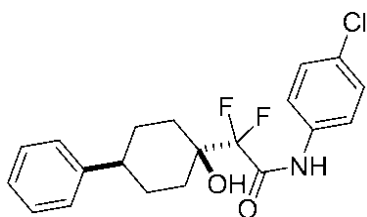
20

【 0 4 3 7 】

#### 実施例 1 8 5

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 2 3 】



30

一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびエチル プロモジフルオロアセテートを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテートのシス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出して、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル シス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセテート、および 55 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.24 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.18-7.26 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.78-2.02 (m, 8H) ppm. m/z 378.1 (M+H)<sup>+</sup>.

40

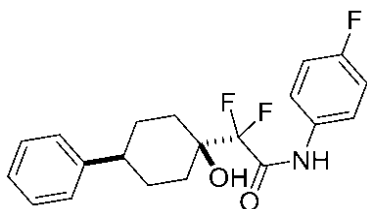
【 0 4 3 8 】

#### 実施例 1 8 6

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4

50

- フェニルシクロヘキシル) アセトアミド  
【化 2 2 4】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびエチル プロモジフルオロアセテートを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル シス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 48 mg の 4 - フルオロアニリンを得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.21 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.79-2.02 (m, 8H) ppm. m/z 364.1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

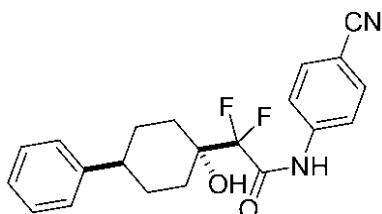
20

## 【0 4 3 9】

## 実施例 1 8 7

トランス - N - (4 - シアノフェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 2 5】



30

一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびエチル プロモジフルオロアセテートを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル トランス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 51 mg の 4 - シアノアニリンを得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): ppm. m/z 8.46 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.64-1.73 (m, 2H) ppm. m/z 371.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

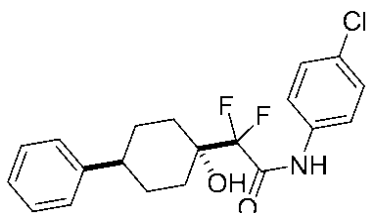
## 【0 4 4 0】

## 実施例 1 8 8

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド



## 【化 2 2 6】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモジフルオロ酢酸エチルを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル トランス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 55 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.22 (s, 1H), 7.50-1.55 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H) ppm. m/z 378.1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

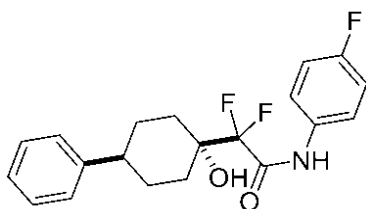
20

## 【0 4 4 1】

## 実施例 1 8 9

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 2 7】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモジフルオロ酢酸エチルを用いた。エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 40 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を得た。一般手順 G では、50 mg のエチル トランス - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 48 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.20 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.62-1.75 (m, 2H) ppm. m/z 364.1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

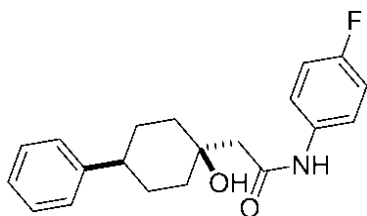
40

## 【0 4 4 2】

## 実施例 1 9 0

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 2 8】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル トランス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 85 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をトランス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.06 (bs, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 3.55 (bs, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.49 (tt, J=12.2Hz, J=3.4Hz, 1H), 1.83-2.01 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.54 (dt, J=13.2Hz, J=3.8Hz, 2H) ppm. m/z 328.2(M+H)<sup>+</sup>.

10

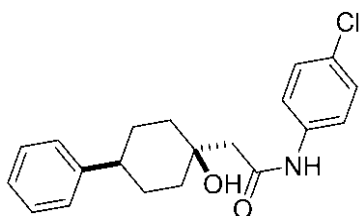
20

## 【0 4 4 3】

## 実施例 1 9 1

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 2 9】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル トランス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 97 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をトランス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.17 (bs, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 7H), 3.43 (bs, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.49 (tt, J=11.9Hz, J=3.3Hz, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.55 (dt, J=13.1Hz, J=3.7Hz, 2H) ppm. m/z 344.1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

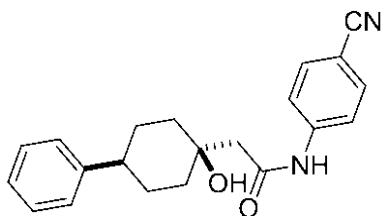
40

## 【0 4 4 4】

## 実施例 1 9 2

トランス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 3 0】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に抽出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル トランス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 90 mg の 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をトランス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.59 (bs, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.51 (tt, J=11.2Hz, J=4.5Hz, 1H), 1.76-2.00 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 2H) ppm. m/z 335.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

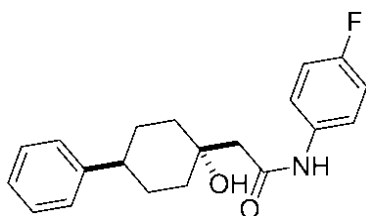
20

## 【0 4 4 5】

## 実施例 1 9 3

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 3 1】



30

一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル シス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 85 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (bs, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.97-7.05 (m, 2H), 3.35 (bs, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 4H), 1.55-1.73 (m, 4H) ppm. m/z 328.2 (M+H)<sup>+</sup>.

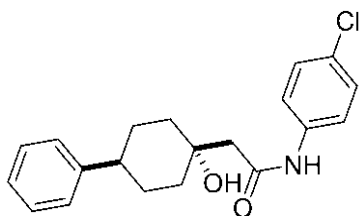
40

## 【0 4 4 6】

## 実施例 1 9 4

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 3 2】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル シス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 97 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.34 (bs, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 3H), 3.12 (bs, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 4H) ppm. m/z 344.1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

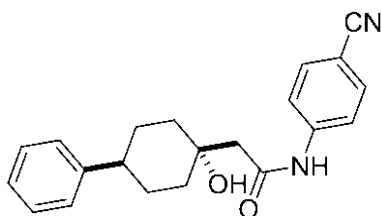
## 【0 4 4 7】

20

## 実施例 195

シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセトアミド

## 【化 2 3 3】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g (5.74 mmol) の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよびプロモ酢酸エチルを用いた。2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのトランス異性体を最初に溶出した (ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc)。該カラムをさらに溶出することにより、2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテートのシス異性体を得た。一般手順 G では、100 mg のエチル シス - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) アセテート、および 90 mg の 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 100 % EtOAc)、所望生成物をシス異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.82 (bs, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (bs, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 4H) ppm. m/z 335.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

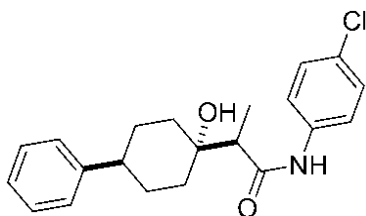
40

## 【0 4 4 8】

## 実施例 196

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) プロパンアミド

## 【化 2 3 4】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよび 1.05 g のメチル 2 - プロモプロパノエートを用いた。一般手順 G では、80 mg のメチル シス - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパノエート、および 119 mg の 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をシス - ジアステレオマーとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.17 (bs, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 3H), 3.17 (bs, 1H), 2.90 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.48-1.74 (m, 4H), 1.35 (d, J=7.2Hz, 3H) ppm. m/z 358.1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

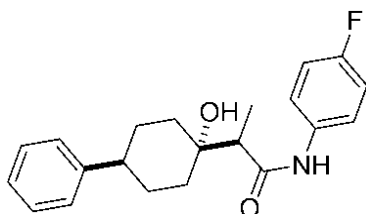
## 【 0 4 4 9】

## 実施例 1 9 7

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド

20

## 【化 2 3 5】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよび 1.05 g のメチル 2 - プロモプロパノエートを用いた。一般手順 G では、80 mg のメチル シス - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパノエート、および 103 mg の 4 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をシス - ジアステレオマーとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.09 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.97-7.05 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.89 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.47-1.75 (m, 4H), 1.35 (d, J=7.1Hz, 3H) ppm. m/z 342.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

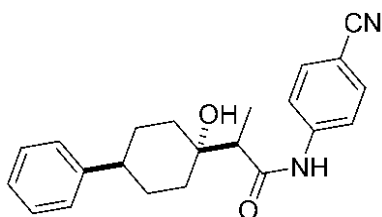
## 【 0 4 5 0】

## 実施例 1 9 8

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド

40

## 【化 2 3 6】



一般手順 I および G を用いて調製した。一般手順 I では、1.0 g の 4 - フェニルシクロヘキサノンおよび 1.05 g のメチル 2 - プロモプロパノエートを用いた。一般手順 G では、80 mg のメチル シス - 2 - ( 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル

50

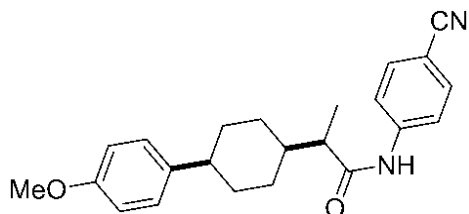
）プロパノエート、および 110 mg の 4 - シアノアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc）、所望生成物をシス - ジアステレオマーとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.73 (bs, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.98 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.48-1.78 (m, 4H), 1.36 (d, J=7.2 Hz, 3H) ppm. m/z 349.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0451】

実施例 201

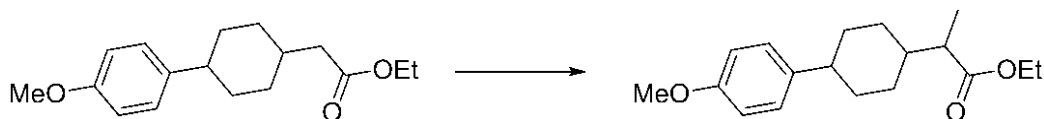
シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパンアミド

【化237】



製造 201A : エチル 2 - (4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパノエート

【化238】



0 で THF (5.0 mL) 中のエチル 2 - (4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート (691 mg, 2.5 mmol) の溶液に、NaHMDs 溶液 (2.75 mL, 1 M / THF) を加えた。生じた黄色の溶液を 0 で 5 分間攪拌し、MeI (390 mg, 1.71 μL, 2.75 mmol) を加えた。反応混合液を 0 で 30 分間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液に入れた。EtOAc (50 mL) を加え、該層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (3 x 25 mL)。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 5 % EtOAc）、所望生成物をシス : トランスのジアステレオマーの 1 : 2 混合として黄色の油状物として得た。

【0452】

実施例 201 : シス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル) - プロパンアミド

THF (3.0 mL) 中の製造 201A (174 mg, 0.6 mmol)、4 - シアノアニリン (142 mg, 1.2 mmol)、<sup>i</sup>PrMgCl (600 μL, 1.2 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 5 % ~ 20 % EtOAc）、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.79-1.56 (m, 10H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H). m/z 363.3 (M+H)<sup>+</sup>.

【0453】

実施例 202

トランス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (4 - メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパンアミド

10

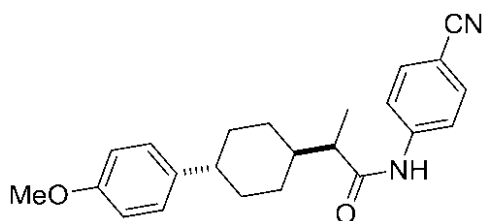
20

30

40

50

## 【化 2 3 9】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.73-7.70 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.28-1.09 (m, 5H).  $m/z$  363.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

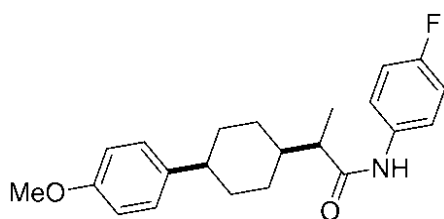
10

## 【0 4 5 4】

## 実施例 2 0 3

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) プロパンアミド

## 【化 2 4 0】



20

THF ( 3 . 0 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) プロパノエート ( 1 7 4 m g , 0 . 6 m m o l )、4 - フルオロアニリン ( 1 3 3 m g , 1 . 2 m m o l )、 $^i\text{PrMgCl}$  ( 6 0 0  $\mu\text{L}$  , 1 . 2 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 % ~ 2 0 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.48 (ddd,  $J$  = 9.5, 5.0, 2.6 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 9H), 1.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $m/z$  356.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

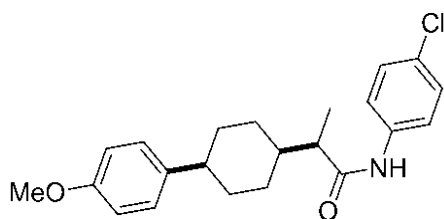
30

## 【0 4 5 5】

## 実施例 2 0 4

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) プロパンアミド

## 【化 2 4 1】



40

THF ( 1 . 0 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) プロパノエート ( 5 8 m g , 0 . 2 m m o l )、4 - クロロアニリン ( 5 1 m g , 0 . 4 m m o l )、 $^i\text{PrMgCl}$  ( 2 0 0  $\mu\text{L}$  , 0 . 4 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 % ~ 2 0 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J$  = 9.2, 2.5 Hz, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H)

50

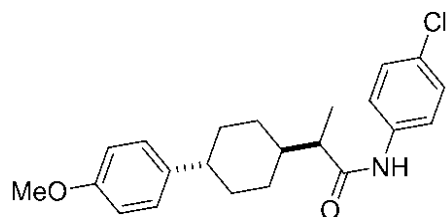
, 1.99-1.93 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 8H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H). m/z 372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0456】

実施例205

トランス-N-(4-クロロフェニル)-2-((1,4)-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパンアミド

【化242】



10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより afforded 所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.49 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.08 (m, 1H). m/z 372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

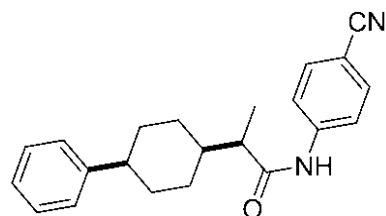
【0457】

20

実施例206

シス-N-(4-シアノフェニル)-2-((1,4)-4-フェニルシクロヘキシル)プロパンアミド

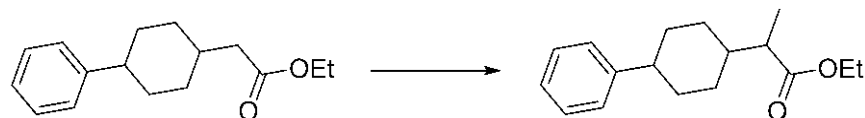
【化243】



30

製造206A: エチル 2-(4-フェニルシクロヘキシル)プロパノエート

【化244】



-78 で THF (10 mL) 中のエチル 2-(4-フェニルシクロヘキシル)アセテート (266 mg, 1.0 mmol) の溶液に、LiHMDS (1.1 mL, 1 M / THF) の溶液を加えた。生じた黄色の反応混合物を -78 で 15 分間攪拌し、MeI (156 mg, 68 μL, 1.1 mmol) を加えた。反応混合液を -78 で 8 時間攪拌し、NH<sub>4</sub>Cl の飽和溶液に入れた。EtOAc (50 mL) を加え、該層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (3 x 25 mL)。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 10% EtOAc)、所望生成物をシス: トランスのジアステレオマーの 1:1 混合物として、黄色の油状物として得た。

【0458】

40

実施例206: シス-N-(4-シアノフェニル)-2-((1,4)-4-フェニルシクロヘキシル)プロパンアミド

50



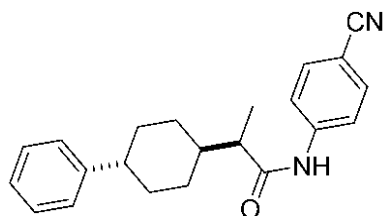
THF (1.0 mL) 中の製造 206A (26 mg, 0.1 mmol)、4-シアノアニリン (24 mg, 0.2 mmol)、 $i$ -PrMgCl (100  $\mu$ L, 0.2 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5% ~ 25% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.68-7.66 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.29 (dt,  $J$  = 16.8, 8.0 Hz, 5H), 7.22-7.18 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 7H), 1.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $m/z$  333.2 (M+H) $^+$ .

【0459】

実施例 207

トランス - N - (4-シアノフェニル) - 2 - ((1,4)-4-フェニルシクロヘキシル) プロパンアミド

【化 245】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.72-7.67 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.27 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.24-1.10 (m, 1H).  $m/z$  333.2 (M+H) $^+$ .

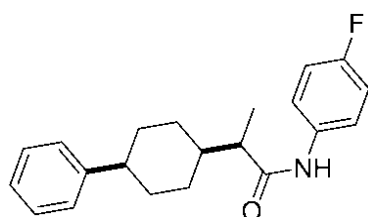
20

【0460】

実施例 208

シス - N - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((1,4)-4-フェニルシクロヘキシル) プロパンアミド

【化 246】



THF (1.0 mL) 中のエチル 2 - (4-フェニルシクロヘキシル) プロパノエート (26 mg, 0.1 mmol)、4-フルオロアニリン (22 mg, 0.2 mmol)、 $i$ -PrMgCl (100  $\mu$ L, 0.2 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5% ~ 15% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 8H), 1.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $m/z$  326.3 (M+H) $^+$ .

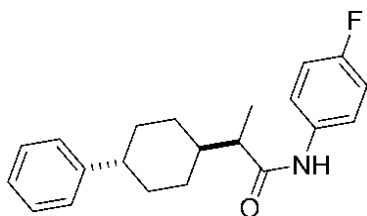
40

【0461】

実施例 209

トランス - N - (4-フルオロフェニル) - 2 - ((1,4)-4-フェニルシクロヘキシル) プロパンアミド

## 【化 2 4 7】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.54-7.48 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 2H), 2.47 (tt,  $J = 12.2, 3.1$  Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.24-1.11 (m, 2H).  $m/z$  326.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

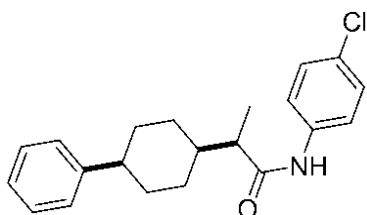
10

## 【0 4 6 2】

## 実施例 2 1 0

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド

## 【化 2 4 8】



20

THF ( 1 . 0 mL ) 中のエチル 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパノエート ( 26 mg , 0 . 1 mmol )、4 - クロロアニリン ( 26 mg , 0 . 2 mmol )、 $i\text{-PrMgCl}$  ( 100  $\mu\text{L}$  , 0 . 2 mmol ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 % ~ 15 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物および第一溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 8H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 8H), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $m/z$  342.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

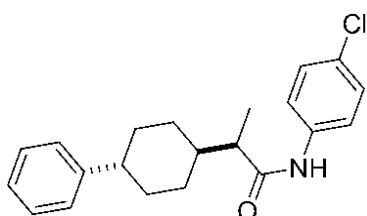
30

## 【0 4 6 3】

## 実施例 2 1 1

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド

## 【化 2 4 9】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を白色の固形物および第二溶出の異性体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.53-7.49 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 4H), 2.47 (tt,  $J = 12.1, 3.0$  Hz, 1H), 2.11 (quintet,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24-1.11 (m, 2H).  $m/z$  342.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0 4 6 4】

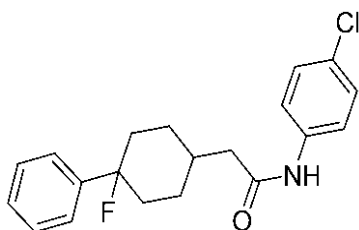
## 実施例 2 1 2

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセ

50

トアミド

【化 2 5 0】



エチル 2 - ( 4 - シクロヘキサノン ) アセテートから 3 ステップで調製した。N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - シクロヘキサノン ) アセトアミドは、エチル 2 - ( 4 - シクロヘキサノン ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G により調製した。N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - シクロヘキサノン ) アセトアミドの攪拌溶液に、臭化フェニルマグネシウムを加えて、N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( フェニル ) - 4 ' - ( ヒドロキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミドを生成した。該第 3 級アルコール化合物を三フッ化ジアミノ硫黄、続いて m C P B A で処理して、所望生成物を単一ジアステレオマーとして得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.56 - 7.11 ( m, 9H ), 2.48 - 2.29 ( m, 2H ), 2.29 - 2.00 ( m, 3H ), 2.00 - 1.86 ( m, 1H ), 1.86 - 1.72 ( m, 2H ), 1.72 - 1.39 ( m, 3H ).

10

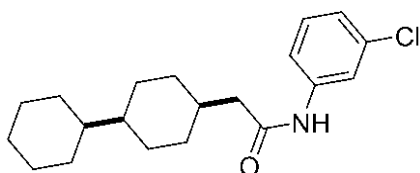
【 0 4 6 5】

20

実施例 2 1 3

シス - N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( シクロヘキシル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

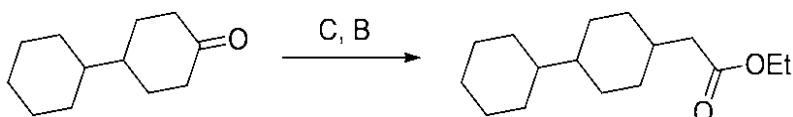
【化 2 5 1】



製造 2 1 3 A : エチル 2 - ( [ 1 , 1 ' - ビ ( シクロヘキサン ) ] - 4 - イル ) アセテート

30

【化 2 5 2】



THF ( 40 mL ) 中の [ 1 , 1 ' - ビ ( シクロヘキサン ) ] - 4 - オン ( 1 . 80 g , 10 . 0 mmol )、トリエチル ホスホノアセテート ( 2 . 47 g , 11 mmol )、および NaO<sup>t</sup>Bu ( 1 . 06 g , 11 mmol ) を用いて一般手順 C で調製した。生じた粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 5 % EtOAc )、所望生成物を油状物として得た。該不飽和エステル化合物 ( 2 . 50 g , 10 mmol ) を、MeOH ( 10 mL ) 中の Pd / C ( 250 mg , 10 重量 % Pd ) を用いて一般手順 B で還元した。該粗エステル化合物は、Et<sub>2</sub>O を用いてシリカに通して濾過し、そのまま使用した。

40

【 0 4 6 6】

実施例 2 1 3 : シス - N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( シクロヘキシル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

THF ( 5 . 0 mL ) 中の製造 2 1 3 A ( 252 mg , 1 . 0 mmol )、3 - クロロアニリン ( 255 mg , 2 . 0 mmol )、<sup>i</sup>PrMgCl ( 1 . 0 mL , 2 . 0 mmol ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (

50

ヘキサン中で 0 % ~ 15 % EtOAc)、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 10H), 1.26-1.09 (m, 6H), 0.93-0.83 (m, 2H). m/z 334.2 (M+H)<sup>+</sup>.

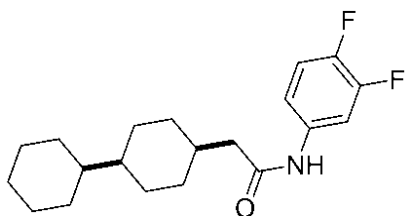
【0467】

実施例 215

2 - シス ( ( 1 , 4 ) - [ 1 , 1' - ビ ( シクロヘキサン ) ] - 4 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) アセトアミド

【化 253】

10



THF ( 5 . 0 mL ) 中のエチル 2 - ( [ 1 , 1' - ビ ( シクロヘキサン ) ] - 4 - イル ) アセテート ( 252 mg , 1 . 0 mmol )、3 , 4 - ジフルオロアニリン ( 258 mg , 2 . 0 mmol )、<sup>i</sup>PrMgCl ( 1 . 0 mL , 2 . 0 mmol ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 15 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.66-7.61 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 2.32 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.73 (dd, J = 12.4, 2.9 Hz, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 8H), 1.26-1.06 (m, 5H), 0.93-0.84 (m, 2H). m/z 336.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

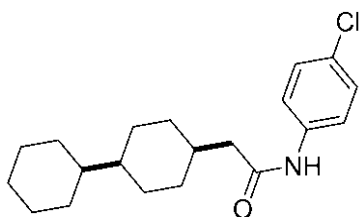
【0468】

実施例 216

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( シクロヘキシル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化 254】

30



THF ( 5 mL ) 中のエチル 2 - ( [ 1 , 1' - ビ ( シクロヘキサン ) ] - 4 - イル ) アセテート ( 252 mg , 1 . 0 mmol )、4 - クロロアニリン ( 255 mg , 2 . 0 mmol )、<sup>i</sup>PrMgCl ( 1 . 0 mL , 2 . 0 mmol , 2 M / THF ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 15 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 2.32 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 8H), 1.21-1.13 (m, 5H), 0.93-0.84 (m, 2H). m/z 334.1 (M+H)<sup>+</sup>.

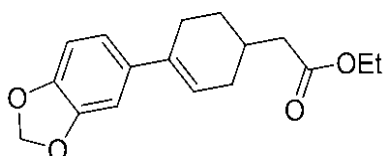
40

【0469】

実施例 217

エチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート

## 【化 2 5 5】



ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルボロン酸 ( 0 . 7 6 g , 4 . 6 m m o l ) およびエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 2 g , 3 . 8 m m o l ) を用いて一般手順 A で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、所望生成物を得た ( 1 . 0 2 g , 9 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ) : 6.88 ( d ,  $J = 1.8$  Hz , 1 H ) , 6.85 - 6.80 ( m , 1 H ) , 6.77 - 6.63 ( m , 1 H ) , 6.00 - 5.81 ( m , 3 H ) , 4.15 ( q ,  $J = 7.2$  Hz , 2 H ) , 2.45 - 2.34 ( m , 3 H ) , 2.31 ( d ,  $J = 7.0$  Hz , 2 H ) , 2.38-2.15 ( m , 1 H ) , 1.96 - 1.75 ( m , 2 H ) , 1.50 - 1.39 ( m , 1 H ) , 1.27 ( t ,  $J = 7.2$  Hz , 3 H ) .

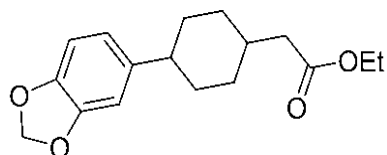
10

## 【 0 4 7 0 】

## 実施例 2 1 8

エチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート

## 【化 2 5 6】



20

酢酸中のエチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 0 2 g , 3 . 5 4 m m o l ) および湿った  $\text{Pd/C}$  ( 3 . 7 5 g , 3 . 5 4 m m o l ) を用いて一般手順 B で調製した。該所望生成物を 1 . 5 : 1 のジアステレオマー混合物中で得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ) : 6.79 - 6.60 ( m , 4.6 H ) , 5.91 ( s , 3 H ) , 4.14 ( q ,  $J = 7.2$  Hz , 3.5 H ) , 2.58 - 2.44 ( m , 1 H ) , 2.44 - 2.40 ( m , 2.4 H ) , 2.35 - 2.26 ( m , 1.4 H ) , 2.22 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 1.5 H ) , 1.87 ( d ,  $J = 11.1$  Hz , 3.7 H ) , 1.76 - 1.55 ( m , 7.8 H ) , 1.55 - 1.35 ( m , 1.6 H ) , 1.34 - 1.20 ( m , 5.3 H ) , 1.21 - 1.05 ( m , 1.2 H ) .

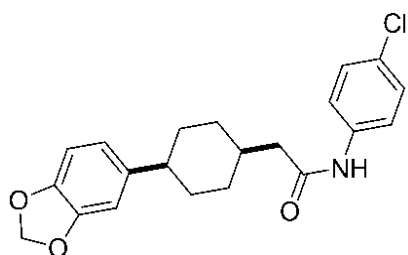
30

## 【 0 4 7 1 】

## 実施例 2 1 9

シス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

## 【化 2 5 7】



40

エチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 3 0 0 m g , 1 . 0 3 m m o l ) および 4 - クロロアニリン ( 2 6 3 m g , 2 . 0 6 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 2 0 % E t O A c ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ) : 7.48 ( d ,  $J = 8.8$  Hz , 2 H ) , 7.39 ( br s ,

50

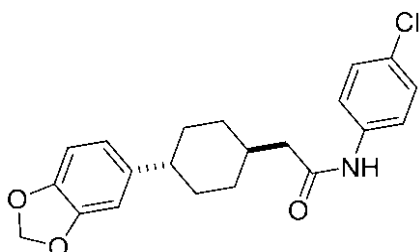
1 H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.76 - 6.67 (m, 3 H), 5.92 (s, 2 H), 2.58 - 2.51 (m, 1 H), 2.46 - 2.34 (m, 3 H), 1.78 - 1.56 (m, 8 H);  $m/z$  372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 4 7 2 】

#### 実施例 2 2 0

トランス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

【 化 2 5 8 】



10

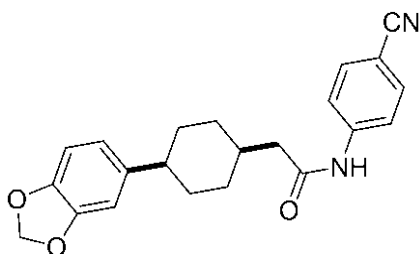
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.33 - 7.20 (m, 3 H), 6.75 - 6.63 (m, 3 H), 5.92 (s, 2 H), 2.45 - 2.35 (m, 1 H), 2.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 2.00 - 1.84 (m, 5 H), 1.55 - 1.41 (m, 2 H), 1.35 - 1.12 (m, 2 H);  $m/z$  372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 4 7 3 】

#### 実施例 2 2 1

シス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド

【 化 2 5 9 】



30

エチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 3 0 0 m g , 1 . 0 3 m m o l ) および 4 - シアノアニリン ( 2 4 3 m g , 2 . 0 6 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 2 0 % E t O A c ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.70 - 7.67 (m, 2 H), 7.62 - 7.58 (m, 3 H), 6.75 - 6.73 (m, 2 H), 6.69 - 6.67 (m, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 2.57 - 2.55 (m, 1 H), 2.53 - 2.48 (m, 2 H), 2.43 - 2.40 (m, 1 H), 1.77 - 1.61 (m, 6 H), 1.35 - 1.21 (m, 2 H);  $m/z$  438.3 (M+H)<sup>+</sup>.

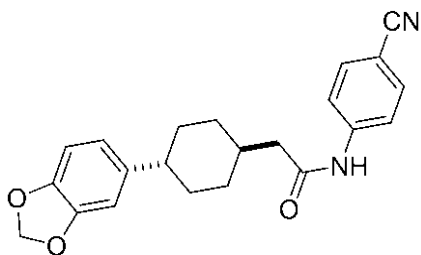
【 0 4 7 4 】

#### 実施例 2 2 2

トランス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド

40

## 【化 2 6 0】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.72 - 7.66 (m, 3 H), 7.62 - 7.58 (m, 2 H), 6.74 - 6.67 (m, 2 H), 6.65 - 6.62 (m, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 2.43 - 2.39 (m, 1 H), 2.37 - 2.30 (m, 2 H), 1.99 - 1.83 (m, 5 H), 1.49 - 1.41 (m, 2 H), 1.34 - 1.15 (m, 2 H); m/z 438.3 (M+H)<sup>+</sup>.

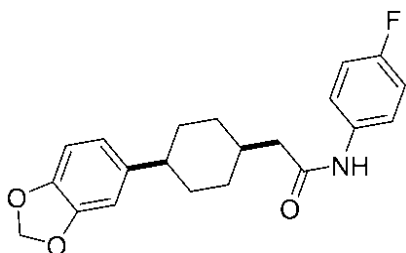
10

## 【 0 4 7 5】

## 実施例 2 2 3

シス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド

## 【化 2 6 1】



20

エチル 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 3 0 0 m g , 1 . 0 3 m m o l ) および 4 - フルオロアニリン ( 0 . 1 9 5 m L , 2 . 0 6 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 2 0 % E t O A c ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.79 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 4.9, 9.0 Hz, 2 H), 6.97 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.68 - 6.65 (m, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 2.56 - 2.50 (m, 1 H), 2.45 - 2.36 (m, 3 H), 1.72 - 1.57 (m, 8 H); m/z 356.2 (M+H)<sup>+</sup>.

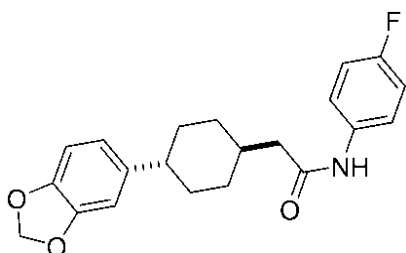
30

## 【 0 4 7 6】

## 実施例 2 2 4

トランス - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド

## 【化 2 6 2】



40

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.37 (br s, 1 H), 7.05-6.97 (m, 2 H), 6.73-6.63 (m, 3 H), 5.91 (s, 2 H), 2.45-2.36 (m, 1 H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.98-1.86 (m, 5 H), 1.53-1.01 (m, 2 H), 1.23-1.13 (m, 2 H); m/z 356.2 (M+H)<sup>+</sup>.

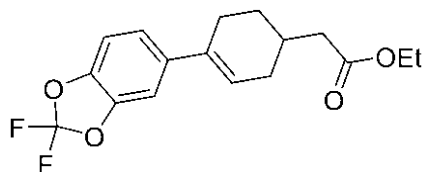
50

## 【 0 4 7 7 】

## 実施例 2 2 5

エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート

## 【 化 2 6 3 】



10

( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) ボロン酸 ( 1 . 0 0 m g , 4 . 9 5 m m o l ) および ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 3 0 5 g , 4 . 1 3 m m o l ) を用いて一般手順 A で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、所望生成物を清澄な無色の油状物 ( 1 . 3 4 g , 9 9 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.36 - 7.29 ( m , 1 H ) , 7.10 - 7.02 ( m , 2 H ) , 7.02 - 6.92 ( m , 1 H ) , 5.99 ( t , J = 3.1 Hz , 1 H ) , 4.22 - 4.05 ( m , 2 H ) , 2.47 - 2.36 ( m , 2 H ) , 2.32 ( d , J = 7.2 Hz , 2 H ) , 2.23 - 2.07 ( m , 1 H ) , 2.01 - 1.85 ( m , 2 H ) , 1.53 - 1.35 ( m , 1 H ) , 1.33 - 1.22 ( m , 3 H ) ; m/z 325.2 ( M + H )<sup>+</sup>.

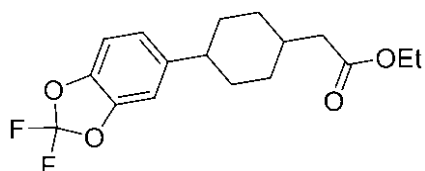
20

## 【 0 4 7 8 】

## 実施例 2 2 6

エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート

## 【 化 2 6 4 】



30

酢酸中のエチル 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 3 4 g , 4 . 1 3 m m o l ) および湿った Pd / C ( 4 . 4 g , 4 . 1 3 m m o l ) を用いて一般手順 B で調製した。所望生成物を 1 . 5 : 1 のジアステレオマー混合物中で淡黄色の油状物 ( 1 . 0 1 g , 収率 7 5 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 6.97 - 6.86 ( m , 7.5 H ) , 4.17 - 4.10 ( m , 5 H ) , 2.60 - 2.53 ( m , 1.2 H ) , 2.49 - 2.44 ( m , 1.4 H ) , 2.43 - 2.39 ( m , 2 H ) , 1.93 - 1.79 ( m , 5.4 H ) , 1.73 - 1.54 ( m , 12 H ) , 1.50 - 1.39 ( m , 2 H ) , 1.26 ( t , J = 7.1 Hz , 8 H ) , 1.20 - 1.05 ( m , 2 H ) .

## 【 0 4 7 9 】

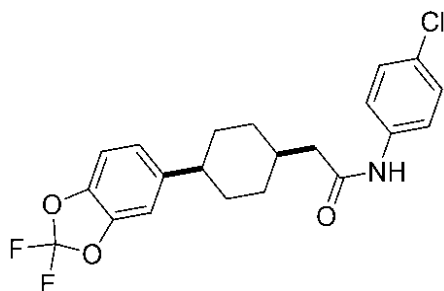
## 実施例 2 2 7

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

40



## 【化 2 6 5】



エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 0 . 3 3 g , 1 . 0 m m o l ) および 4 - クロロアニリン ( 0 . 2 5 8 g , 2 . 0 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.48 ( d , J = 8.6 Hz , 2 H ) , 7.33 ( br s , 1 H ) , 7.30 - 7.21 ( m , 2 H ) , 6.98 - 6.91 ( m , 3 H ) , 2.66 - 2.59 ( m , 1 H ) , 2.49 - 2.37 ( m , 3 H ) , 1.83 - 1.59 ( m , 8 H ) .

10

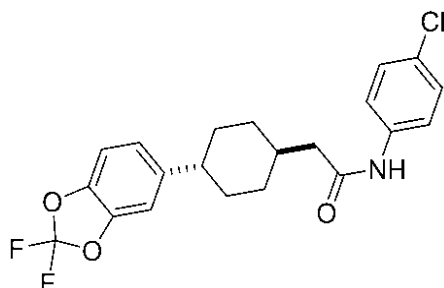
## 【 0 4 8 0 】

## 実施例 2 2 8

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

20

## 【化 2 6 6】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.50 ( d , J = 8.6 Hz , 3 H ) , 7.28 ( d , J = 9.2 Hz , 2 H ) , 7.01 - 6.92 ( m , 1 H ) , 6.90 - 6.86 ( m , 2 H ) , 2.44 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 2.27 ( d , J = 6.6 Hz , 2 H ) , 2.02 - 1.82 ( m , 5 H ) , 1.53 - 1.37 ( m , 2 H ) , 1.23 - 1.12 ( m , 2 H ) .

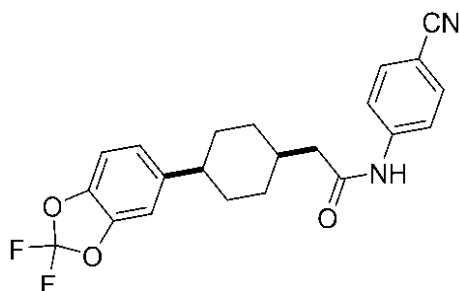
30

## 【 0 4 8 1 】

## 実施例 2 2 9

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( ( 1 , 4 ) - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 6 7】



エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) シクロヘキシル ) アセテート ( 0 . 3 3 g , 1 . 0 m m o l ) および 4 - シアノアニリン ( 0 . 2 4 0 g , 2 . 0 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロ

40

50

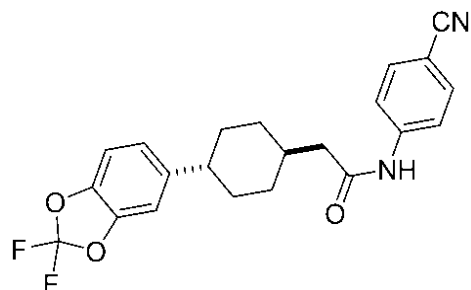
ロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 25 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.98 - 6.85 (m, 3 H), 2.57 (br s, 1 H), 2.53 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.47 - 2.40 (m, 1 H), 1.76 - 1.59 (m, 8 H).

【0482】

実施例 230

トランス - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化268】



10

【0483】

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.92 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.95 - 6.93 (m, 1 H), 6.89 - 6.85 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.33 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.99 - 1.85 (m, 5 H), 1.52 - 1.38 (m, 2 H), 1.19 (q, J = 12.6 Hz, 2 H).

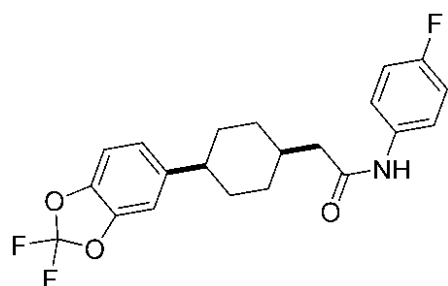
20

【0484】

実施例 231

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化269】



30

エチル 2 - (4 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル)シクロヘキシル)アセテート (0.33 g, 1.0 mmol) および 4 - フルオロアニリン (0.191 mL, 2.0 mmol) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 25 % EtOAc）、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.55 (br s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 2 H), 7.01 - 6.90 (m, 5 H), 2.64 - 2.58 (m, 1 H), 2.46 - 2.38 (m, 3 H), 1.75 - 1.53 (m, 8 H).

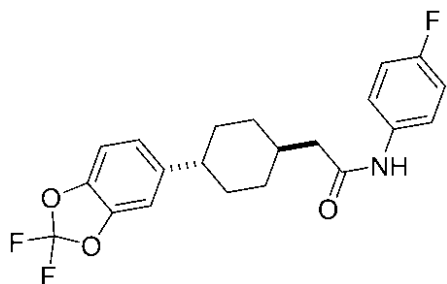
40

【0485】

実施例 232

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((1, 4) - 4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - イル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化 2 7 0】



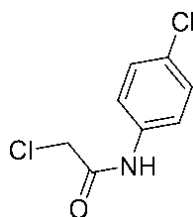
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.96 - 6.94 (m, 1 H), 6.90 - 6.86 (m, 2 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.09 - 1.86 (m, 5 H), 1.45 (q, J = 13.0 Hz, 2 H), 1.25 - 1.13 (m, 2 H).

【 0 4 8 6 】

### 实施例 2 3 3

2 - クロロ - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

【化 2 7 1】



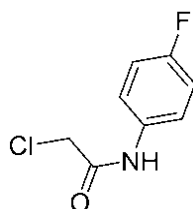
HOAc (15 mL) 中のクロロ塩化アセチル (2.82 g, 25 mmol)、4-クロロアニリン (3.06 g, 24 mmol)、飽和 NaOAc (12.5 mL)、水 (12.5 mL) を用いて一般手順 J で調製した。生成物を白色の固形物として得た。

【 0 4 8 7 】

## 实施例 2 3 4

## 2 - クロロ - N - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド

【化 2 7 2】



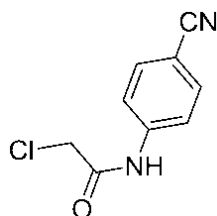
HOAc (15 mL) 中のクロロ塩化アセチル (2.82 g, 25 mmol)、4-フルオロアニリン (2.67 g, 24 mmol)、飽和 NaOAc (12.5 mL)、水 (12.5 mL) を用いて一般手順 J で調製した。生成物を白色の固形物として得た。

【 0 4 8 8 】

### 实施例 2 3 5

2 - クロロ - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド

【化 2 7 3】



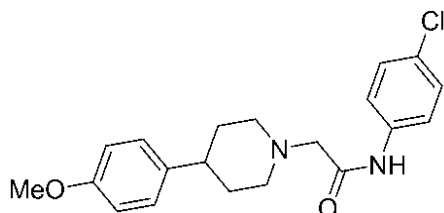
H O A c ( 1 5 m L ) 中のクロロ塩化アセチル ( 2 . 8 2 g , 2 5 m m o l ) 、 4 - シアノアニリン ( 2 . 6 7 g , 2 4 m m o l ) 、 飽和 N a O A c ( 1 2 . 5 m L ) 、 水 ( 1 2 . 5 m L ) を用いて一般手順 J で調製した。生成物を白色の固形物として得た。

【 0 4 8 9 】

実施例 2 3 6

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

【 化 2 7 4 】



10

P h M e ( 2 0 0  $\mu$  L ) 中の 2 - クロロ - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド ( 2 0 m g , 0 . 1 m m o l ) 、 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン ( 2 5 m g , 0 . 1 1 m m o l ) 、 および  $i$  P r <sub>2</sub> N E t ( 6 5 m g , 0 . 5 m m o l ) の混合物を 1 0 0 に加熱し、該反応混合物を E t O A c ( 5 m L ) で希釈した。生じたスラリーをシリカの小さいプラグに通して濾過し、さらなる量の E t O A c ( 1 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 5 % ~ 4 0 % E t O A c ) 、 所望生成物を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; C D C l <sub>3</sub> ) : 9.26 ( s , 1 H ) , 7.58-7.54 ( m , 2 H ) , 7.32-7.29 ( m , 2 H ) , 7.20-7.16 ( m , 2 H ) , 6.90-6.86 ( m , 2 H ) , 3.81 ( s , 3 H ) , 3.16 ( s , 2 H ) , 3.03-3.01 ( m , 2 H ) , 2.56-2.48 ( m , 1 H ) , 2.40 ( t d , J = 11.8 , 2.4 Hz , 2 H ) , 1.93-1.89 ( m , 2 H ) , 1.83-1.73 ( m , 2 H ) . m / z 359.2 ( M + H ) <sup>+</sup>.

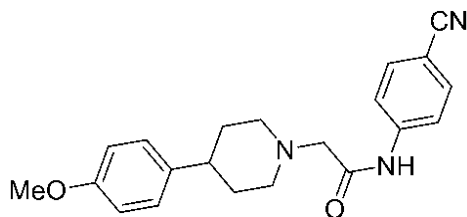
20

【 0 4 9 0 】

実施例 2 3 7

N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

【 化 2 7 5 】



30

P h M e ( 2 0 0  $\mu$  L ) 中の 2 - クロロ - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド ( 1 9 m g , 0 . 1 m m o l ) 、 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペリジン ( 2 5 m g , 0 . 1 1 m m o l ) 、 および  $i$  P r <sub>2</sub> N E t ( 6 5 m g , 0 . 5 m m o l ) の混合物を 1 0 0 に加熱し、該反応混合物を E t O A c ( 5 m L ) で希釈した。生じたスラリーをシリカの小さいプラグに通して濾過し、さらなる量の E t O A c ( 1 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 5 % ~ 4 0 % E t O A c ) 、 所望生成物を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; C D C l <sub>3</sub> ) : 9.22 ( s , 1 H ) , 7.59-7.54 ( m , 2 H ) , 7.20-7.16 ( m , 2 H ) , 7.07-7.01 ( m , 2 H ) , 6.90-6.86 ( m , 2 H ) , 3.81 ( s , 3 H ) , 3.16 ( s , 2 H ) , 3.03 ( d d , J = 9.4 , 2.1 Hz , 2 H ) , 2.52 ( t t , J = 12.0 , 3.8 Hz , 1 H ) , 2.40 ( t d , J = 11.8 , 2.4 Hz , 2 H ) , 1.93-1.89 ( m , 2 H ) , 1.80 ( t d , J = 12.4 , 3.6 Hz , 2 H ) . m / z 350.2 ( M + H ) <sup>+</sup>.

40

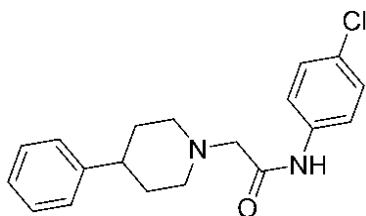
【 0 4 9 1 】

実施例 2 3 8

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

50

## 【化 2 7 6】



PhMe (1 mL) 中の 2 - クロロ - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド ( 2 0 4 mg , 1 . 0 mmol )、および 4 - フェニルピペリジン ( 3 2 3 mg , 2 . 0 mmol ) の混合物を 1 0 0 に加熱した。室温に冷まし、該反応混合物を NaOH 溶液 ( 1 M , 5 mL ) および EtOAc ( 5 mL ) で希釈した。該層を分離し、有機層を EtOAc で抽出した ( 3 × 2 5 mL )。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 0 % ~ 4 0 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た ( 3 0 8 mg , 9 4 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 9.26 ( s , 1H ) , 7.58-7.54 ( m , 2H ) , 7.36-7.29 ( m , 3H ) , 7.27-7.22 ( m , 4H ) , 3.17 ( s , 2H ) , 3.04 ( dd , J = 9.6 , 2.0 Hz , 2H ) , 2.57 ( tt , J = 12.0 , 3.8 Hz , 1H ) , 2.42 ( td , J = 11.8 , 2.5 Hz , 2H ) , 1.96-1.92 ( m , 2H ) , 1.88-1.77 ( m , 2H ) . m/z 329.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

10

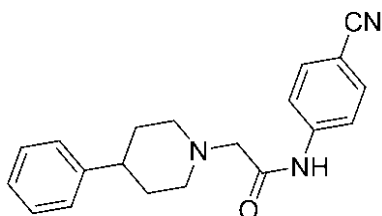
## 【 0 4 9 2 】

## 実施例 2 3 9

20

N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

## 【化 2 7 7】



PhMe (1 mL) 中の 2 - クロロ - N - ( 4 - シアノフェニル ) アセトアミド ( 1 9 5 mg , 1 . 0 mmol )、および 4 - フェニルピペリジン ( 3 2 3 mg , 2 . 0 mmol ) の混合物を 1 0 0 に加熱した。室温に冷まし、該反応混合物を NaOH 溶液 ( 1 M , 5 mL ) および EtOAc ( 5 mL ) で希釈した。該層を分離し、有機層を EtOAc で抽出した ( 3 × 2 5 mL )。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 0 % ~ 4 0 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た ( 3 0 6 mg , 9 6 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 9.51 ( s , 1H ) , 7.76-7.72 ( m , 2H ) , 7.65-7.62 ( m , 2H ) , 7.37-7.32 ( m , 2H ) , 7.27-7.22 ( m , 3H ) , 3.20 ( s , 2H ) , 3.05-3.02 ( m , 2H ) , 2.58 ( tt , J = 12.1 , 3.8 Hz , 1H ) , 2.44 ( td , J = 11.9 , 2.5 Hz , 2H ) , 1.98-1.93 ( m , 2H ) , 1.88-1.78 ( m , 2H ) . m/z 320.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

30

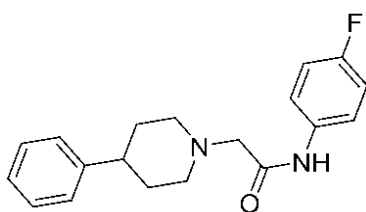
## 【 0 4 9 3 】

40

## 実施例 2 4 0

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル ) アセトアミド

## 【化 2 7 8】



50

PhMe (1 mL) 中の 2 - クロロ - N - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド ( 188 mg , 1.0 mmol )、および 4 - フェニルピペリジン ( 323 mg , 2.0 mmol ) の混合物を 100 に加熱した。室温に冷まし、該反応混合物を NaOH 溶液 ( 1 M , 5 mL ) および EtOAc ( 5 mL ) で希釈した。該層を分離し、有機層を EtOAc で抽出した ( 3 × 25 mL )。有機抽出物を合わせて、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 10% ~ 40% EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 9.22 ( s , 1H ) , 7.59-7.54 ( m , 2H ) , 7.36-7.32 ( m , 2H ) , 7.27-7.22 ( m , 3H ) , 7.07-7.01 ( m , 2H ) , 3.17 ( s , 2H ) , 3.06-3.02 ( m , 2H ) , 2.57 ( tt , J = 12.0 , 3.8 Hz , 1H ) , 2.42 ( td , J = 11.8 , 2.6 Hz , 2H ) , 1.96-1.92 ( m , 2H ) , 1.88-1.78 ( m , 2H ) . m/z 313.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

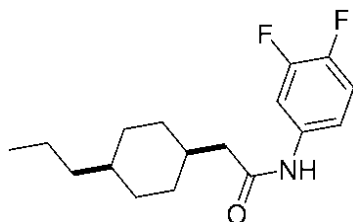
10

【 0 4 9 4 】

実施例 2 4 1

シス - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) アセトアミド

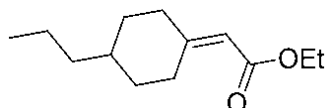
【 化 2 7 9 】



20

中間体 2 4 1 A :

【 化 2 8 0 】



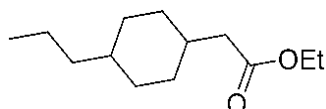
エチル 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシリデン ) アセテート : ナトリウム tert - ブトキシド ( 1.50 g , 15.7 mmol ) を THF ( 19 mL ) 中に溶解させ、0 に冷却した。トリエチルホスホノアセテート ( 3.10 mL , 15.7 mmol ) を滴下して加え、該溶液を室温に加温した。該反応物を 0 に冷却し、4 - プロピル - シクロヘキサノン ( 2.00 g , 14.3 mmol ) の THF ( 19 mL ) 溶液を滴下して加えた。該反応物を室温に温め、1 時間攪拌し、その後、該反応物を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc ( 50 mL ) 中に溶解させ、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、該粗、 - 不飽和エステル化合物をさらに精製することなく使用した。

30

【 0 4 9 5 】

中間体 2 4 1 B :

【 化 2 8 1 】



40

エチル 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) アセテート : エタノール ( 30 mL ) 中の該粗、 - 不飽和エステル化合物 ( 2.0 g , 14 mmol ) の攪拌溶液に、10% Pd / C デグサ型 ( 1.5 g ) を加えた。生じた混合物を水素で 5 分間泡立て、その後、水素雰囲気をバルーンで維持した。反応液を 15 時間攪拌し、その後、水素雰囲気をアルゴンで泡立てて取り除き、該反応物をセライト ( 登録商標 ) のパッドに通して濾過した。該セライト ( 登録商標 ) を EtOAc で洗浄し、該濾液を減圧下で濃縮した。該粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0% ~ 50% EtOAc )、所望生成物を清澄な油状物として得た ( 2.6 g , 86% 2 ステップ )。

50

## 【 0 4 9 6 】

実施例 2 4 1 : シス - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) アセトアミド

エチル 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) アセテートおよび 3 , 4 - ジフルオロアニリンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 4 0 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。LC/MS  $t_r$  3.42 分、  $m/z$  296.2 ( $M+H^+$ ) .

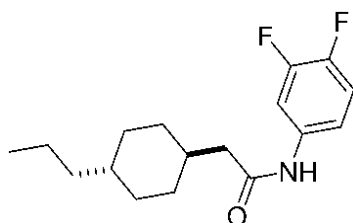
## 【 0 4 9 7 】

実施例 2 4 2

トランス - N - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - プロピルシクロヘキシル ) アセトアミド

10

## 【 化 2 8 2 】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。LC/MS  $t_r$  3.37 分、  $m/z$  296.3 ( $M+H^+$ ) .

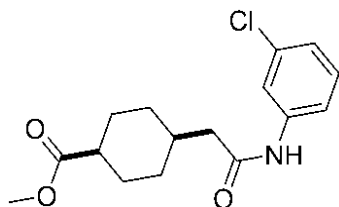
20

## 【 0 4 9 8 】

実施例 2 4 3

メチル 4 - ( 2 - ( ( 3 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

## 【 化 2 8 3 】



30

一般手順 C および G、ならびに水素化およびエステル化を用いて調製した。一般手順 C では、4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボン酸および 2 . 1 当量のナトリウム *tert* - ブトキシドを用いた。該生成物を、下記の手順を用いて水素化した：メタノール中の 4 - ( 2 - メトキシ - 2 - オキソエチリデン ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ( 5 . 7 2 g , 2 8 . 9 m m o l ) の溶液に、  $PtO_2$  ( 3 2 7 m g , 1 . 4 4 m m o l ) を加えた。反応溶液を  $H_2$  ガスのバルーンでスパージし、水素雰囲気下で 2 日間終夜攪拌した。反応混合液をセライト ( 登録商標 ) に通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物をワックス状の黒色固形物として得た ( 4 . 8 5 g , 8 4 % ) 。この生成物を 3 - クロロアニリンを用いる一般手順 G につけ、これを下記の手順を用いてメチルエステル化合物に変換した：メタノール ( 2 5 m L ) 中の 4 - ( 2 - ( ( 3 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ( 1 . 2 3 g , 4 . 1 6 m m o l ) の溶液に、3 滴の濃  $H_2SO_4$  を加えた。この溶液を 1 6 時間還流させ、室温に冷まし、飽和  $NaHCO_3$  水溶液で  $pH \sim 8$  に処理した。該溶液を E t O A c で抽出し (  $2 \times 3 0 m L$  ) 、食塩水で洗浄し、無水  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 1 5 % ~ 2 5 % E t O A c ) 、所望生成物をオフホワイト色の固形物として得た ( 4 6 7 m g , 3 9 % ) 。

40

$^1H$  NMR ( 400 MHz;  $CDCl_3$  ) : 7.65 ( t ,  $J = 1.8$  Hz , 1 H ) , 7.47-7.28 ( m , 2 H ) , 7.21 ( t ,  $J = 8.1$  Hz , 1 H ) , 7.06 ( dd ,  $J = 8.0, 1.0$  Hz , 1 H ) , 3.68 ( s , 3 H ) , 2.58 ( m , 1 H ) , 2.25 ( d ,  $J = 7.3$  Hz , 2 H ) , 2.11-1.89 ( m , 3 H ) , 1.72-1.52 ( m , 4 H ) , 1.37-1.2

50

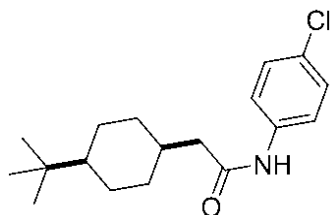
6 (m, 2H); m/z 310.1 (M+H<sup>+</sup>).

【 0 4 9 9 】

#### 実施例 2 4 4

シス - N - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 8 4 】



10

一般手順 C、D および G を用いて調製した。一般手順 C では、4 - t - ブチルシクロヘキサン - 1 - オンを用いた。該生成物を、一般手順 D を用いて水素化した。方法 G では、メチル 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 2 0 % E t O A c )、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 2.45-2.29 (m, 3 H), 1.69 (d, J = 13.7 Hz, 2 H), 1.61-1.48 (m, 4 H), 1.18-0.93 (m, 3 H), 0.86 (s, 9H); m/z 308.2 (M+H<sup>+</sup>).

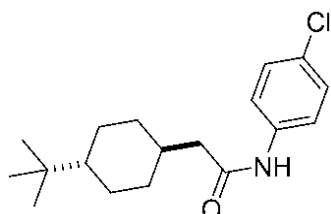
20

【 0 5 0 0 】

#### 実施例 2 4 5

トランス - N - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 8 5 】



30

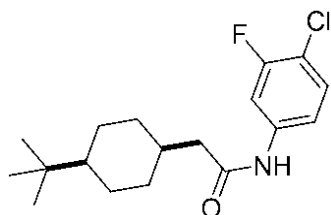
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.51-7.41 (m, 2 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 2.20 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.86 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 3 H), 1.09-0.91 (m, 5 H), 0.83 (s, 9H); m/z 308.2 (M+H<sup>+</sup>).

【 0 5 0 1 】

#### 実施例 2 4 6

シス - N - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 2 8 6 】



40

一般手順 C、D および G を用いて調製した。一般手順 C では、4 - t e r t - ブチルシクロヘキサン - 1 - オンを用いた。該生成物を、一般手順 D を用いて水素化した。方法 G では、メチル 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - クロロ - 3 - フルオロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して

50



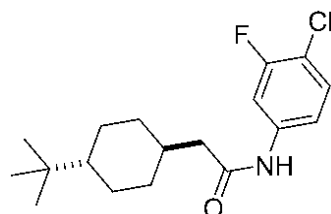
(ヘキサン中で0%~20% EtOAc)、所望生成物を第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.64 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.10 (ddd, J = 8.7, 2.4, 1.2 Hz, 1 H), 2.46-2.27 (m, 3 H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 1.63-1.47 (m, 4 H), 1.19-0.95 (m, 3 H), 0.85 (s, 9H); m/z 326.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0502】

実施例 247

トランス-N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-(4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化287】



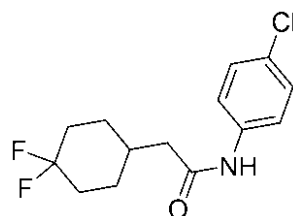
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.63 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.1 Hz, 1 H), 2.20 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.86 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 1.77 (d, J = 9.2 Hz, 3 H), 1.15-0.86 (m, 5 H), 0.83 (s, 9 H); m/z 326.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0503】

実施例 248

N-(4-クロロフェニル)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アセトアミド

【化288】



一般手順CおよびGを用いて調製した。一般手順Cでは、4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オンを用いた。該生成物を、下記の方法を用いて水素化した: メタノール (110 mL) 中のメチル 2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシリデン)アセテート (6.22 g, 32.7 mmol) の溶液に、10% Pd/C デグサ型 (700 mg, 10 重量%) を加えた。反応混合液をH<sub>2</sub>ガスでスパージし、続いてH<sub>2</sub>雰囲気中で7時間攪拌した。該混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物を清澄な油状物として得た。方法Gでは、メチル 2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アセテートおよび4-クロロアニリンを用いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で0%~60% EtOAc)、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.50-7.39 (m, 2 H), 7.33-7.23 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.18-1.94 (m, 3 H), 1.93-1.53 (m, 4 H), 1.42-1.23 (m, 2H); m/z 288.1 (M+H<sup>+</sup>).

【0504】

実施例 249

シス-N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)アセトアミド

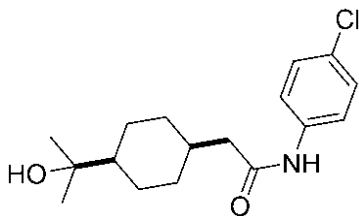
10

20

30

40

## 【化 2 8 9】



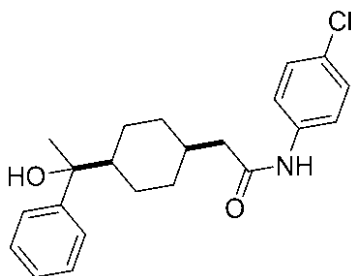
一般手順 C、E、および F を用いて調製した。一般手順 C では、4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボン酸を用いた。該生成物を、下記の手順を用いて水素化した：メタノール中の 4 - ( 2 - メトキシ - 2 - オキソエチリデン ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ( 5 . 7 2 g , 2 8 . 9 m m o l ) の溶液に、 $PtO_2$  ( 3 2 7 m g , 1 . 4 4 m m o l ) を加えた。反応溶液を  $H_2$  ガスのバルーンでスパージし、 $H_2$  ガスの雰囲気下で 2 日間終夜攪拌した。反応混合液をセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物をワックス状の黒色固形物として得た ( 4 . 8 5 g , 8 4 % )。この生成物を、4 - クロロアニリンを用いて一般手順 G にかけた。一般手順 F では、4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸および N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いた。ワインレブアミドである 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキサミドを、下記の手順で第 3 級アルコール化合物に変換した：THF ( 3 . 5 m L ) 中の 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) - N - メトキシ - N - メチルシクロヘキサン - 1 - カルボキサミド ( 2 4 0 m g , 0 . 7 1 m m o l ) の 0 溶液に、臭化メチルマグネシウム ( 2 . 0 M , 0 . 6 4 m L , 1 . 2 8 m m o l ) を加えた。該溶液を冷却しながら 2 時間攪拌し、 $NH_4Cl$  ( 3 m L ) でゆっくりクエンチした。該混合物を EtOAc で抽出し (  $3 \times 20$  m L )、食塩水で洗浄し、無水  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 5 0 % EtOAc)、純粋なシス - ジアステレオマーを第一溶出の生成物として得た ( 1 5 0 m g , 0 . 5 1 m m o l )。次に、THF ( 2 . 0 m L ) 中のシス - 2 - ( 4 - アセチルシクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド ( 8 . 0 m g , 0 . 2 6 m m o l ) の溶液に、臭化メチルマグネシウム ( 2 . 0 M , 0 . 6 4 m L , 1 . 2 8 m m o l ) を加えた。該溶液を 2 時間攪拌し、 $NH_4Cl$  ( 3 m L ) でクエンチした。該混合物を EtOAc で抽出し (  $3 \times 20$  m L )、食塩水で洗浄し、無水  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 6 0 % EtOAc)、所望生成物を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz;  $CDCl_3$  ) : 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.32-7.22 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.85-1.46 (m, 6 H), 1.37-1.13 (m, 9H);  $m/z$  310.1 ( $M+H^+$ ) .

## 【0505】

## 実施例 250

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 9 0】



中間体ケトンであるシス - 2 - ( 4 - アセチルシクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフ

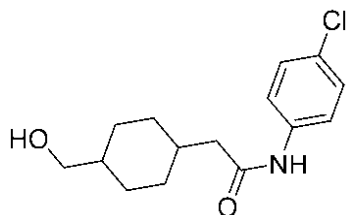
エニル)アセトアミドを上記に記載されるように調製し、下記の手順によって所望生成物に変換した: 0 で THF (2 mL) 中のシス-2-(4-アセチルシクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド (50 mg, 0.17 mmol) の溶液に、臭化フェニルマグネシウム (2.0 M, 0.2 mL, 0.34 mmol) を加えた。該溶液を室温に加温し、2時間攪拌し、3 M HCl (5 mL) でクエンチした。反応溶液を EtOAc で抽出し (3 × 10 mL)、水および食塩水で順次洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 60% EtOAc)、所望生成物を白色の泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.42-7.36 (m, 2 H), 7.34 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 2 H), 7.29-7.21 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.77-1.43 (m, 9 H), 1.38-1.11 (m, 3H); m/z 372.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0506】

実施例 251

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)アセトアミド

【化291】



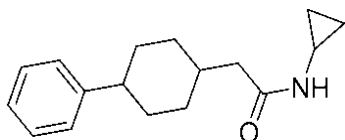
4-(2-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸を上記に記載されるように調製し、下記の手順を用いてメチルエステル化合物に変換した: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) 中の 4-(2-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (43 mg, 0.34 mmol) の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (0.34 mL, 0.68 mmol) を加えた。反応液を 15 分間攪拌し、続いてシリカゲルを加えた。生じたスラリーを濾過し、減圧下で濃縮して、メチルエステル化合物を得た。該粗生成混合物を下記の手順を用いて第一級アルコール化合物に還元した: ジエチルエーテル (1.3 mL) およびエタノール (1.3 mL) 中のメチル 4-(2-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキシエチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (40 mg, 0.13 mmol) の溶液に、LiBH<sub>4</sub> (42 mg, 1.92 mmol) を 3 回にわけて 0 で 30 分かけて加えた。該混合物を室温に温め、3時間攪拌し、該溶液は攪拌できないゲルを形成した。該反応物を、ジエチルエーテル (10 mL)、続いて 1 M HCl (5 mL) を加えてクエンチした。該水層を EtOAc で抽出し (3 × 20 mL)、該有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。該粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 90% EtOAc)、1.3:1 混合物のジアステレオマーを白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.57 (d, J = 6.8 Hz, 1.4 H), 3.46 (d, J = 6.8 Hz, 0.90 H), 2.32 (d, J = 7.4 Hz, 1.1 H), 2.24-2.17 (m, 1.4 H), 1.95-1.76 (m, 2 H), 1.74-1.52 (m, 3.1 H), 1.52-1.35 (m, 3.1 H), 1.03 (q, J = 9.0 Hz, 1.7H); m/z 282.1 (M+H<sup>+</sup>).

【0507】

実施例 252

N-シクロプロピル-2-(4-フェニルシクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 2 9 2】



2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( 1 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l ) およびシクロプロピルアミン ( 0 . 0 6 0 m L , 0 . 9 2 m m o l ) を用いて一般手順 F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物をジアステレオマーの 1 . 2 : 1 混合物中で得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.28 -7.09 ( m , 5 H ) , 5.75 ( s , 1 H ) , 2.79-2.65 ( m , 1 H ) , 2.65-2.53 ( m , 0.31 H ) , 2.51-2.38 ( m , 1.2 H ) , 2.28-2.23 ( m , 0.38 H ) , 2.11-2.00 ( m , 1.81 H ) , 1.90-1.85 ( m , 4.43 H ) , 1.68-1.45 ( m , 3.14 H ) , 1.20-1.01 ( m , 1.74 H ) , 0.91-0.69 ( m , 2.04 H ) , 0.62-0.43 ( m , 1.9H ) ; m/z 259.2 ( M+H<sup>+</sup> ).

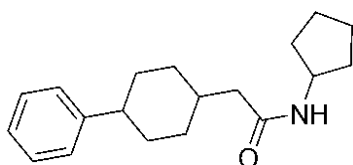
10

## 【 0 5 0 8 】

## 実施例 2 5 3

N - シクロペンチル - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 9 3】



20

2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( 1 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l ) およびシクロペンチルアミン ( 0 . 0 9 0 m L , 0 . 9 2 m m o l ) を用いて一般手順 F で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物をジアステレオマーの 1 . 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.36-7.13 ( m , 11 H ) , 5.41 ( s , 2 H ) , 4.30-4.17 ( m , 2.2 H ) , 2.64-2.47 ( m , 1.2 H ) , 2.45 ( t , J = 6.1 Hz , 1 H ) , 2.43-2.25 ( m , 1.94 H ) , 2.25-2.18 ( m , 1.6 H ) , 2.04-1.94 ( m , 4.2 H ) , 1.94-1.83 ( m , 5.9 H ) , 1.79-1.40 ( m , 19.4 H ) , 1.40-1.30 ( m , 4.1 H ) , 1.21-1.02 ( m , 2.2 H ) , 0.93-0.81 ( m , 1.3H ) ; m/z 286.2 ( M+H<sup>+</sup> ).

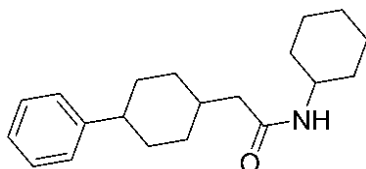
30

## 【 0 5 0 9 】

## 実施例 2 5 4

N - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 9 4】



40

2 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸 ( 1 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l ) およびシクロヘキシルアミン ( 0 . 0 8 0 m L , 0 . 9 2 m m o l ) を用いて一般手順 F で調製した。。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 5 0 % E t O A c ) 、所望生成物をジアステレオマーの 1 . 3 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.35-7.13 ( m , 5 H ) , 5.31 ( d , J = 7.4 Hz , 1 H ) , 3.86-3.74 ( m , 1 H ) , 2.62-2.60 ( m , 0.35 H ) , 2.46 ( tt , J = 12.2 , 3.1 Hz , 0.52 H ) , 2.40-2.17 ( m , 1.27 H ) , 2.12-2.04 ( m , 1.12 H ) , 1.91 ( dd , J = 11.7 , 9.9 Hz , 4.6 H ) , 1.86-1.03 ( m , 14H ) ; m/z 300.2 ( M+H<sup>+</sup> ).

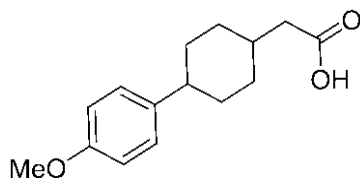
## 【 0 5 1 0 】

## 実施例 2 5 5

2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸

50

## 【化 2 9 5】



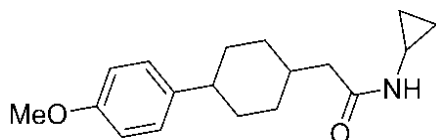
エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートを用いて一般手順 E で調製した。

## 【 0 5 1 1】

## 実施例 2 5 6

N - シクロプロピル - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 9 6】



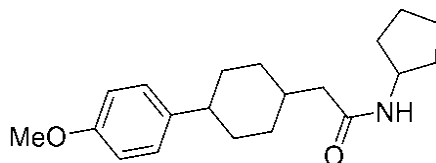
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸 ( 110 mg , 0.46 mmol ) の溶液に、シュウ酸クロリド ( 0.050 mL , 0.55 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.13 mL , 0.92 mmol ) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌し、続いてシクロプロピルアミン ( 0.08 mL , 0.92 mmol ) を加えた。該反応物をシリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 4 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.20-7.07 ( m , 2 H ) , 6.84 ( ddd , J = 9.6 , 6.0 , 2.8 Hz , 2 H ) , 5.61 ( s , 1 H ) , 3.82-3.76 ( m , 3 H ) , 2.86-2.64 ( m , 1.3 H ) , 2.56 ( d , J = 7.3 Hz , 0.8 H ) , 2.40 ( t , J = 12.2 Hz , 0.56 H ) , 2.30-2.27 ( m , 0.57 H ) , 2.21 ( d , J = 7.1 Hz , 1.14 H ) , 2.04 ( d , J = 7.4 Hz , 0.82 H ) , 1.87 ( d , J = 10.1 Hz , 1.9 H ) , 1.70-1.54 ( m , 4.4 H ) , 1.46 ( q , J = 12.8 Hz , 0.81 H ) , 1.10 ( q , J = 12.8 Hz , 0.71 H ) , 0.90-0.81 ( m , 1.27 H ) , 0.81-0.73 ( m , 1.69 H ) , 0.65-0.57 ( m , 1.17 H ) , 0.53-0.42 ( m , 1.56H ) ; m/z 288.2 ( M+H<sup>+</sup> ) .

## 【 0 5 1 2】

## 実施例 2 5 7

N - シクロペンチル - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 2 9 7】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸 ( 110 mg , 0.46 mmol ) の溶液に、シュウ酸クロリド ( 0.050 mL , 0.55 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.13 mL , 0.92 mmol ) を加えた。該反応液を室温で 1 時間攪拌し、続いてシクロペンチルアミン ( 0.08 mL , 0.92 mmol ) を加えた。該反応物をシリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( 0 % ~ 30 %、続いて 3 ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.24-7.07 ( m , 2 H ) , 6.89-6.79 ( m , 2 H ) , 5.37 ( s , 1 H ) , 4.29-4.16 ( m , 1 H ) , 3.77 ( s , 3 H ) , 2.60-2.50 ( m , 0.5 H ) , 2.41 ( tt , J = 11.6 , 2.9 Hz , 0.5 H ) , 2.30-2.27 ( m , 0.5 H ) , 2.25-2.18 ( m , 1 H ) , 2.08-1.93 ( m , 3 H ) , 1.88 ( d , J = 9.3 Hz , 2.6 H )

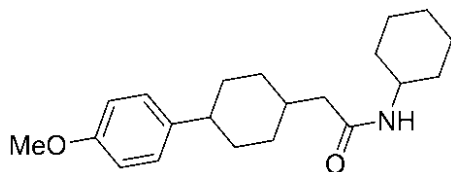
, 1.75-1.22 (m, 12 H), 1.21-1.04 (m, 1H); m/z 316.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0513】

#### 実施例 258

N - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化298】



10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) 中の 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) 酢酸 ( 110 mg , 0.46 mmol ) の溶液に、シュウ酸クロリド ( 0.050 mL , 0.55 mmol ) およびトリエチルアミン ( 0.13 mL , 0.92 mmol ) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、続いて、シクロヘキシルアミン ( 0.08 mL , 0.92 mmol ) を加えた。該反応物をシリカゲル上に置き、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( 0 % ~ 30 %、続いて3ヘキサン中で0 % ~ 50 % EtOAc )、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.20-7.08 (m, 2 H), 6.89-6.79 (m, 2 H), 5.28 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 1.5 H), 3.78 (s, 1.5 H), 2.59-2.52 (m, 0.4 H), 2.45-2.36 (m, 0.4 H), 2.30-2.15 (m, 1.5 H), 2.09-2.01 (m, 2.3 H), 1.96-1.79 (m, 4.6 H), 1.79-1.60 (m, 7.2 H), 1.51-1.32 (m, 3.72 H), 1.23-1.02 (m, 4H); m/z 330.2 (M+H<sup>+</sup>).

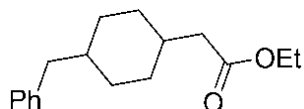
20

【0514】

#### 実施例 259

エチル 4 - ベンジルシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【化299】



DMSO ( 15 mL ) 中の NaH ( 鉱油で 60 % , 590 mg , 14.7 mmol ) の溶液に、室温で臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム ( 6.36 g , 14.7 mmol ) をゆっくり加えた。反応液を室温で30分間攪拌し、続いて該反応物を50℃に30分間加熱した。該溶液は暗赤色に変化し、次いでエチル 4 - オキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 2.28 g , 13.3 mmol ) を DMSO ( 20 mL ) 中の溶液として加えた。反応液を50℃で16時間攪拌した。該反応物を室温に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 50 mL ) でクエンチし、EtOAcで抽出し ( 3 × 20 mL )、食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 4 - ベンジリデンシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 2.36 g , 73 % ) を供する。エチル 4 - ベンジリデンシクロヘキサン - 1 - カルボキシレートをエタノール ( 25 mL ) 中で希釈し、10 % Pd / C ( 300 mg , 10 重量 % ) で処理した。反応混合液を H<sub>2</sub> ガスでスパーージし、H<sub>2</sub> 雰囲気下で6時間攪拌した。反応混合液をセライト ( 登録商標 ) に通して濾過し、濃縮して、分離できないジアステレオマーの混合物を清澄な油状物として供し、これをさらに精製することなく用いた。

30

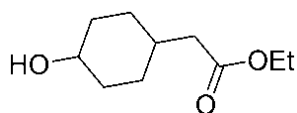
40

【0515】

#### 実施例 260

エチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート

## 【化 3 0 0】



室温でメタノール（40 mL）中のエチル（2 - （4 - オキシシクロヘキサン）アセテート（1.0 g, 5.4 mmol）の溶液に、 $\text{NaBH}_4$ （0.60 g, 16 mmol）を加えた。生じた溶液を空気に開放しながら13時間攪拌し、その後、これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （60 mL）で希釈し、1 M  $\text{HCl}$ で洗浄し（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望生成物をジアステレオマーの1：3混合物で、清澄な無色の油状物として得た（1.0 g, 収率99%）。

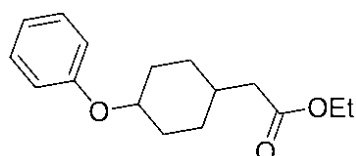
10

## 【0 5 1 6】

## 実施例 2 6 1

エチル 2 - （4 - フェノキシシクロヘキシル）アセテート

## 【化 3 0 1】



20

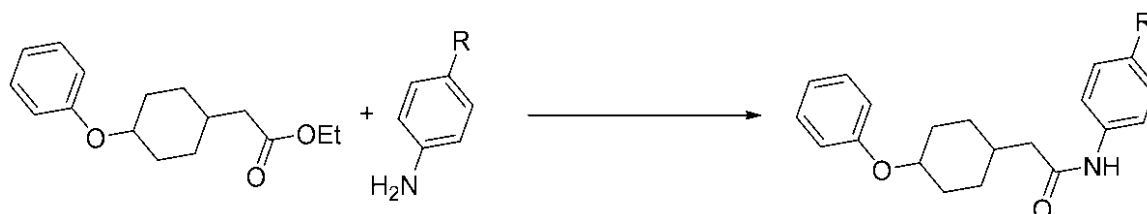
0 に冷却したアルゴン下でTHF（18 mL）中の $\text{PPh}_3$ （5.97 g, 22.8 mmol）の溶液に、DEAD（0.936 mL, 5.97 mmol）を加えた。該溶液を5分間攪拌し、エチル 2 - （4 - ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（1.01 g, 5.43 mmol）をTHF（4 mL）およびフェノール（767 mg, 8.15 mmol）中の溶液として加えた。20分後、該氷浴を取り外し、該反応物を1時間かけて室温に温めた。反応混合液をEtOAc（50 mL）で希釈し、1 M  $\text{NaOH}$ （30 mL）で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で1%、続いて10%～30% EtOAc）、所望生成物を清澄な無色の油状物およびジアステレオマーの混合物として得た。 $m/z$  263.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

30

## 【0 5 1 7】

一般手順 K：シクロヘキシルエーテルの製造

## 【化 3 0 2】



40

THF（0.2 M）中のアニリン（2.0 当量）の溶液に、 $i\text{PrMgCl}$ （THF 中で2.0 M 溶液, 2.0 当量）を2分かけて滴下して加えた。生じた溶液を室温で20分間攪拌し、より黒色となった。この溶液に、目的のエステル化合物（1.0 当量）をTHF（0.5 M）中の溶液として加えた。12時間後、反応溶液をEtOAcで希釈し、3 M  $\text{HCl}$ で洗浄し（ $2 \times$ ）、食塩水で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（EtOAcおよびヘキサン）、所望生成物を得た。

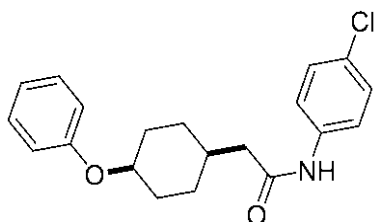
## 【0 5 1 8】

## 実施例 2 6 2

シス - N - （4 - クロロフェニル） - 2 - （4 - フェノキシシクロヘキシル）アセトアミド

50

## 【化 3 0 3】



エチル 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 6 8 m g , 0 . 6 4 1 m m o l ) および 4 - クロロアニリン ( 1 6 3 m g , 1 . 2 8 m m o l ) を用いて一般手順 K で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 5 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として薄いフィルム状物として得た:  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ): 7.73 ( s , 1 H ) , 7.57-7.39 ( m , 2 H ) , 7.32-7.14 ( m , 4 H ) , 6.98-6.83 ( m , 3 H ) , 4.53 ( br s , 1 H ) , 2.29 ( d , J = 7.2 Hz , 2 H ) , 2.12-1.90 ( m , 3 H ) , 1.69-1.40 ( m , 6 H ) ; m/z 344.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

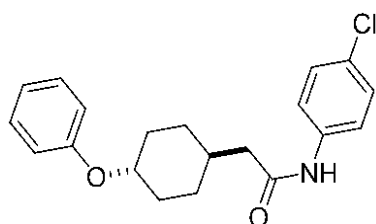
10

## 【 0 5 1 9 】

## 実施例 2 6 3

トランス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 3 0 4】



20

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマーを薄いフィルム状物として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ): 7.48 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 7.35-7.12 ( m , 4 H ) , 7.18 ( br s , 1 H ) , 6.99-6.79 ( m , 3 H ) , 4.23-4.08 ( m , 1 H ) , 2.27 ( d , J = 6.6 Hz , 2 H ) , 2.18 ( d , J = 10.3 Hz , 2 H ) , 2.03-1.87 ( m , 3 H ) , 1.57-1.42 ( m , 2 H ) , 1.24-1.06 ( m , 2 H ) ; m/z 344.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

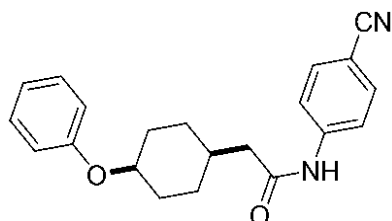
30

## 【 0 5 2 0 】

## 実施例 2 6 4

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 3 0 5】



40

エチル 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 6 5 m g , 0 . 6 3 0 m m o l ) および 4 - シアノアニリン ( 1 5 0 m g , 1 . 2 6 m m o l ) を用いて一般手順 K で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 1 5 % ~ 3 5 % E t O A c ) 、シス - ジアステレオマーを第一溶出の所望生成物として薄いフィルム状物として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$  ): 7.68 ( app d , J = 8.5 Hz , 3 H ) , 7.59 ( d , J = 8.5 Hz , 2 H ) , 7.32-7.22 ( m , 2 H ) , 6.97-6.84 ( m , 3 H ) , 4.53 ( br s , 1 H ) , 2.34 ( d , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 2.10-1.97 ( m , 3 H ) , 1.66-1.45 ( m , 6 H ) ; m/z 335.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 【 0 5 2 1 】

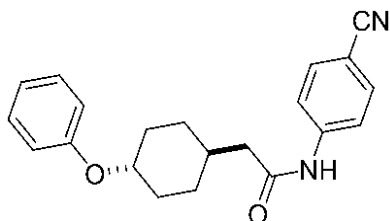
50



## 実施例 2 6 5

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセト  
アミド

【化 3 0 6】



10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマ  
ーを薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.70-7.64 (d, J = 7.  
5 Hz, 2 H), 7.64-7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.30-7.21 (m, 2 H)  
, 6.96-6.85 (m, 3 H), 4.22-4.12 (m, 1 H), 2.31 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.16 (m, 2  
H), 1.98-1.89 (m, 3 H), 1.54-1.48 (m, 2 H), 1.24-1.18 (m, 2 H); m/z 335.2 (M+H<sup>+</sup>)

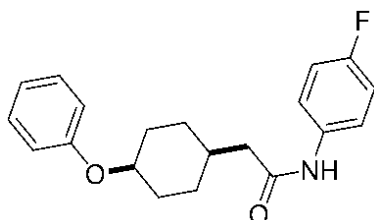
【 0 5 2 2】

## 実施例 2 6 6

シス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセトア  
ミド

20

【化 3 0 7】



エチル 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 6 5 m g , 0 . 6 3 0  
m m o l ) および 4 - フルオロアニリン ( 0 . 1 2 0 m L , 1 . 2 6 m m o l ) を用いて  
一般手順 K で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で  
1 5 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として薄い  
フィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (s, 1 H), 7.54-7.44 (m,  
2 H), 7.31-7.22 (m, 2 H), 7.04-6.82 (m, 5 H), 4.52 (br s, 1 H), 2.28 (d, J = 7.  
2 Hz, 2 H), 2.09-1.94 (m, 3 H), 1.69-1.41 (m, 6 H).

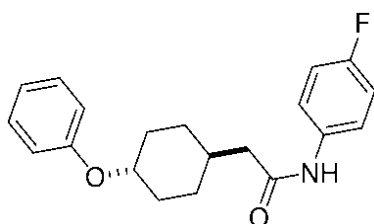
30

【 0 5 2 3】

## 実施例 2 6 7

トランス - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フェノキシシクロヘキシル ) アセ  
トアミド

【化 3 0 8】



40

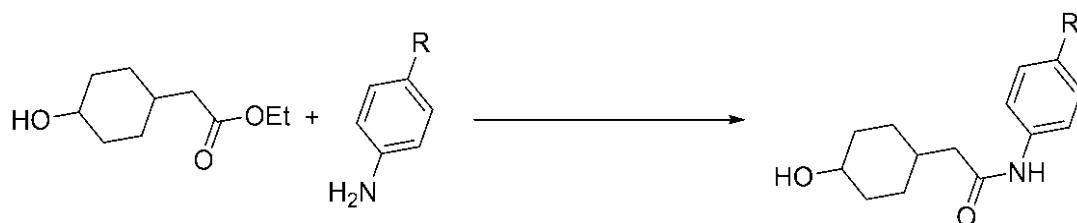
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマ  
ーを薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.53-7.43 (m, 2 H),  
7.43-7.34 (br s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.05-6.96 (m, 2 H), 6.96-6.83 (m, 3 H), 4.  
19-4.09 (m, 1 H), 2.29-2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 2.00-1.89  
(m, 3 H), 1.56-1.39 (m, 2 H), 1.20-1.04 (m, 2 H).

50

【 0 5 2 4 】

一般手順 L : シクロヘキシルアルコールの製造

【 化 3 0 9 】



0 に冷却した THF ( 2 . 0 M ) 中のアニリン ( 2 . 0 当量 ) の溶液に、 i P r M g C l ( THF 中で 2 . 0 M , 2 . 0 当量 ) を加えた。該溶液を 0 で 3 0 分間攪拌した。別の反応フラスコにおいて、THF ( 0 . 4 M ) 中のエチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 . 0 当量 ) を i P r M g C l ( THF 中で 2 . 0 M , 1 . 0 当量 ) で処理し、室温で 5 分間攪拌した。該エステル溶液を、該アニリド溶液にシリンジにより 0 で滴下して加えた。次いで該氷浴を取り外し、該反応混合物を室温に加温し、1 4 時間攪拌した。反応混合液を E t O A c で希釈し、3 M H C l で洗浄し ( 2 x ) 、食塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色の固形物を得た。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c ) 、所望生成物を得た。

10

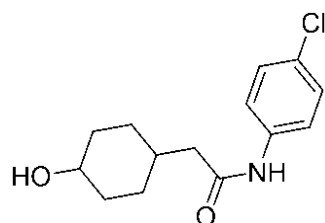
20

【 0 5 2 5 】

実施例 2 6 8

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 1 0 】



エチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 . 0 g , 5 . 4 m m o l ) および 4 - クロロアニリン ( 1 . 4 g , 1 1 m m o l ) を用いて一般手順 L で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c ) 、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 2 混合物として白色の固形物として得た ( 6 6 2 m g , 4 6 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.52-7.40 ( m , 6 H ) , 7.33-7.24 ( m , 6 H ) , 7.17-6.99 ( m , 3 H ) , 4.03 ( br s , 1 H ) , 3.57 ( br s , 2 H ) , 2.27 ( d , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 2.22 ( d , J = 6.6 Hz , 4 H ) , 2.07-1.94 ( m , 4 H ) , 1.94-1.80 ( m , 4 H ) , 1.80-1.21 ( m , 16 H ) , 1.15-1.04 ( m , 4 H ) ; m/z 268.2 ( M+H<sup>+</sup> ) .

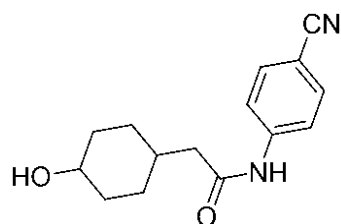
30

【 0 5 2 6 】

実施例 2 6 9

N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 1 1 】



エチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 . 0 g , 5 . 4 m m o l ) および 4 - シアノアニリン ( 1 . 2 6 g , 1 1 m m o l ) を用いて一般手順 L で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % ~ 1 0 0 %

40

50

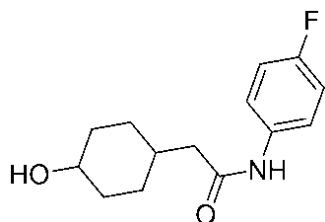
E t O A c)、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 2 混合物として、白色の固形物として得た ( 8 8 8 m g , 6 4 % )。

【 0 5 2 7 】

実施例 2 7 0

N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 1 2 】



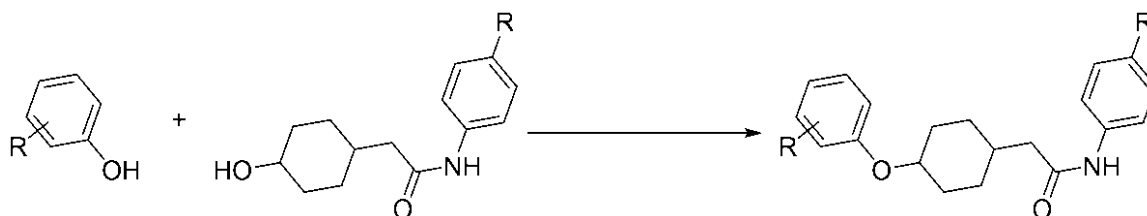
10

エチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1 . 0 g , 5 . 4 m m o l ) および 4 - フルオロアニリン ( 1 . 0 1 m L , 1 1 m m o l ) を用いて一般手順 K で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 5 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c )、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 2 混合物として、白色の固形物として得た ( 7 7 2 m g , 5 7 % )。

【 0 5 2 8 】

一般手順 M : シクロヘキシルアセトアミドエーテルの製造

【 化 3 1 3 】



20

0 に冷却した目的のアルコール化合物 ( 1 . 0 当量 )、目的の置換フェノール化合物 ( 1 . 5 当量 )、およびポリマー結合 P P h <sub>3</sub> ( 3 . 0 m m o l / g , 3 . 0 当量 ) の混合物に、D E A D ( 1 . 5 当量 ) を滴下して加えた。該氷浴を取り外し、該反応混合物を室温に加温し、16 時間攪拌した。次いで、該混合物を E t O A c で希釈し、セライト ( 登録商標 ) のパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーまたは半プレパラティブ逆相 H P L C を用いて精製して ( E t O A c およびヘキサン )、所望生成物を得た。

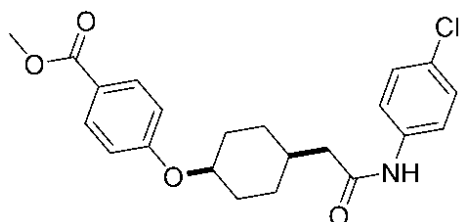
30

【 0 5 2 9 】

実施例 2 7 1

シス - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ベンゾエート

【 化 3 1 4 】



40

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 2 0 0 m g , 0 . 7 4 7 m m o l ) およびメチル 4 - ヒドロキシベンゾエート ( 1 7 0 m g , 1 . 1 2 m m o l ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 3 0 % E t O A c )、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; C D C l <sub>3</sub> ) : 7.97 ( d , J = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 ( d , J = 8.8 Hz, 2 H), 7.34-7.23 ( m , 3 H), 6.89 ( d , J = 9.0 Hz, 2 H),

50

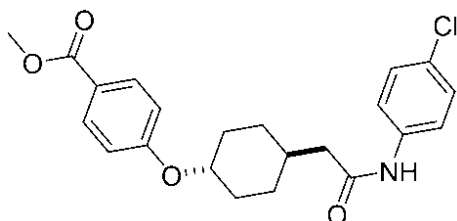
4.63 (br s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.03 (app d,  $J = 8.8$  Hz, 3 H), 1.70-1.58 (m, 4 H), 1.56-1.42 (m, 2 H);  $m/z$  402.3 ( $M+H^+$ ).

【0530】

#### 実施例 272

トランス - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ベンゾエート

【化 3 1 5】



10

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマーを不純物を含む第二溶出の異性体として得た。該トランス - ジアステレオマーを半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して (PHENOMENEX (登録商標) Gemini-NX,  $10\mu$ , C18, 110 Å,  $250 \times 30$  mm, 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0% ~ 100% アセトニトリルのグラジエントで溶出)、所望生成物を 32 分で薄いフィルム状物として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ):

7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 4.28-4.20 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 2.21-2.11 (m, 2 H), 2.05-1.93 (m, 3 H), 1.61-1.46 (m, 2 H), 1.28-1.13 (m, 2 H);  $m/z$  402.3 ( $M+H^+$ ).

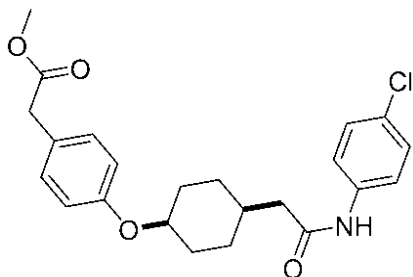
20

【0531】

#### 実施例 273

シス - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ベンゾエート

【化 3 1 6】



30

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 200 mg, 0.747 mmol ) およびメチル 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセテート ( 186 mg, 1.12 mmol ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0% ~ 30% EtOAc)、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz;  $CDCl_3$ ): 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.35-7.22 (m, 3 H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 4.51 (br s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.56 (s, 2 H), 2.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.00 (m, 3 H), 1.67-1.40 (m, 6 H);  $m/z$  416.3 ( $M+H^+$ ).

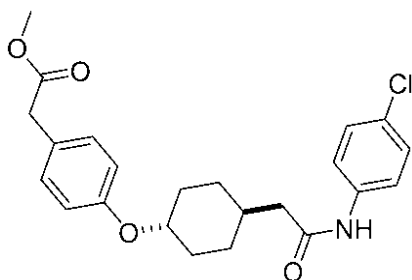
40

【0532】

#### 実施例 274

トランス - メチル 4 - ( ( 4 - ( 2 - ( ( 4 - クロロフェニル ) アミノ ) - 2 - オキソエチル ) シクロヘキシル ) オキシ ) ベンゾエート

## 【化 3 1 7】



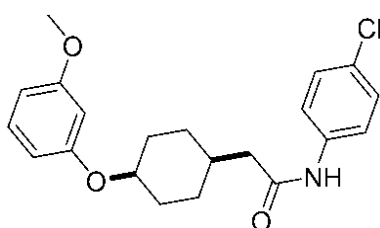
前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマーを不純物を含む第二溶出の異性体として得た。該トランス - ジアステレオマーを、半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して (PHENOMENEX (登録商標) Gemini - NX, 10  $\mu$ , C18, 110 Å, 250  $\times$  30 mm, 2.0 mL/分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0% ~ 100% アセトニトリルのグラジエントで溶出)、所望生成物を 31.5 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.19-7.00 (m, 3 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 3.67 (br. s., 3 H), 3.55 (s, 2 H), 2.26 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.16 (br d, J = 11.9 Hz, 2 H), 1.94 (br d, J = 12.0 Hz, 3 H), 1.54-1.43 (m, 2 H), 1.27-1.10 (m, 2 H); m/z 416.3 (M+H<sup>+</sup>).

## 【0 5 3 3】

## 実施例 2 7 5

シス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェノキシ)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 3 1 8】



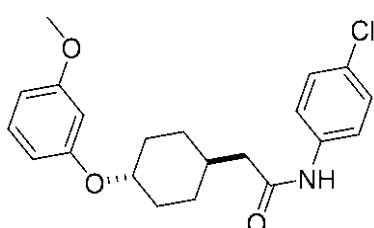
N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミド (200 mg, 0.747 mmol) および 3 - メトキシフェノール (0.139 mL, 1.12 mmol) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 20% ~ 30% EtOAc)、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.31-7.22 (m, 3 H), 7.22-7.13 (m, 1 H), 6.52-6.45 (m, 3 H), 4.52 (br s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.28 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.07-1.97 (m, 3 H), 1.67-1.44 (m, 6 H); m/z 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

## 【0 5 3 4】

## 実施例 2 7 6

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (3 - メトキシフェノキシ)シクロヘキシル)アセトアミド

## 【化 3 1 9】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、所望生成物を第二溶出の異

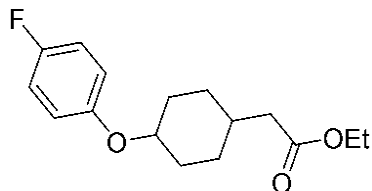
性体として薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.30-7.21 (m, 3 H), 7.21-7.13 (m, 1 H), 6.51-6.39 (m, 3 H), 4.22-4.08 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.07 (br d, J = 13.0 Hz, 2 H) 1.93 (br d, J = 14.0 Hz, 3 H), 1.53-1.42 (m, 2 H), 1.20-1.09 (m, 2 H); m/z 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

【0535】

実施例 277

エチル 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキシル ) アセテート

【化320】



10

0 に冷却した THF ( 13 mL ) 中のポリマー結合 PPh<sub>3</sub> ( 3.0 mmol / g , 2.69 g , 8.07 mmol )、エチル 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセテート ( 1.01 g , 5.43 mmol )、および 4 - フルオロフェノール ( 4.52 g , 4.03 mmol ) の混合物に、DEAD ( 0.637 mL , 4.03 mmol ) を加えた。20 分後、該氷浴を取り外し、該反応物を 16 時間かけて室温に温めた。反応混合液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 40 mL ) で希釈し、セライト ( 登録商標 ) のパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 30 % EtOAc )、所望生成物を過剰量の 4 - フルオロフェノールを含む混合物として得て、さらに精製することなく使用した。

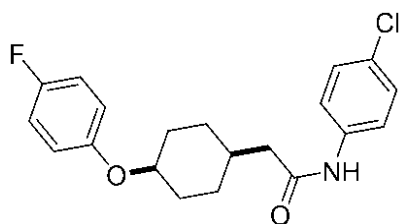
20

【0536】

実施例 278

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【化321】



30

THF ( 2.5 mL ) 中の 4 - クロロアニリン ( 137 mg , 1.07 mmol ) の溶液に、iPrMgCl ( THF 中で 2.0 M 溶液 , 0.536 mL , 1.07 mmol ) を 2 分かけて滴下して加えた。生じた溶液を室温で 20 分間攪拌し、より黒色となった。この溶液に、エチル 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) シクロヘキシル ) アセテート ( 200 mg , ~ 0.536 mmol ) を固形物として加えた。12 時間後、反応溶液を EtOAc ( 30 mL ) で希釈し、3 M HCl で洗浄し ( 2 × 15 mL )、食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc )、シス - ジアステレオマーの所望生成物をわずかな不純物を含む薄いフィルム状物として得た。該所望生成物を半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して ( PHENOMENEX ( 登録商標 ) Gemini - NX , 10 μ , C18 , 110 Å , 250 × 30 mm , 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出 )、所望生成物を 32 分で薄いフィルム状物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.12 (br s, 1 H), 7.04-6.92 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 4.4, 9.1 Hz, 2 H), 4.45 (b

50

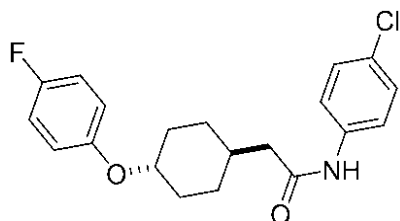
r s, 1 H), 2.29 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.08-1.94 (m, 3 H), 1.65-1.42 (m, 6 H); m/z 362.1 (M+H<sup>+</sup>).

【0537】

実施例 279

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ)シクロヘキシル)アセトアミド

【化322】



10

前記実施例でシリカゲルカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマーを不純物を含む第二溶出の異性体として得て、半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して (PHENOMENEX (登録商標) Gemini - NX, 10 μ, C18, 110 Å, 250 × 30 mm, 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出)、所望生成物を 32 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.04-6.92 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 4.4, 9.1 Hz, 2 H), 4.10-4.00 (br s, 1 H), 2.28-2.24 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.18-2.14 (m, 2 H), 1.98-1.91 (m, 3 H), 1.53-1.46 (m, 2 H), 1.22-1.10 (m, 2 H); m/z 362.1 (M+H<sup>+</sup>).

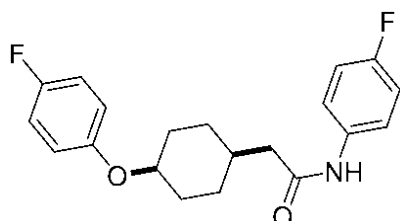
20

【0538】

実施例 280

シス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ)シクロヘキシル)アセトアミド

【化323】



30

THF (2.5 mL) 中の 4 - フルオロアニリン (0.101 mL, 1.07 mmol) の溶液に、iPrMgCl (THF 中で 2.0 M 溶液, 0.536 mL, 1.07 mmol) を 2 分かけて滴下して加えた。生じた溶液を室温で 20 分間攪拌し、より黒色となった。この溶液に、エチル 2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ)シクロヘキシル)アセテート (200 mg, ~0.536 mmol) を固形物として加えた。12 時間後、反応溶液を EtOAc (30 mL) で希釈し、3 M HCl で洗浄し (2 × 15 mL)、食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 0 % ~ 50 % EtOAc)、シス - ジアステレオマー所望生成物を薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (dd, J = 4.7, 9.0 Hz, 2 H), 7.18 (br s, 1 H), 7.06-6.92 (m, 4 H), 6.84 (dd, J = 4.4, 9.1 Hz, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 2.28 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.10-1.95 (m, 3 H), 1.66-1.44 (m, 6 H); m/z 346.2 (M+H<sup>+</sup>).

40

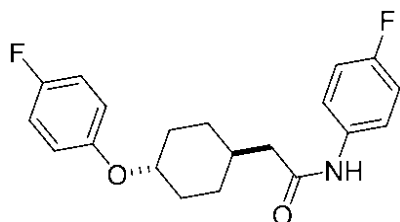
【0539】

実施例 281

トランス - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ)シクロヘキシル)アセトアミド

50

## 【化 3 2 4】



前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、トランス - ジアステレオマーを不純物を含む第二溶出の異性体として得て、半プレパラティブ逆相 H P L C によりさらに精製して ( P H E N O M E N E X (登録商標) G e m i n i - N X , 10  $\mu$  , C 18 , 110 A , 250  $\times$  30 mm , 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出)、所望生成物を 31 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 2 H), 7.14-6.91 (m, 5 H), 6.83 (dd, J = 4.4, 9.1 Hz, 2 H), 4.13-3.99 (m, 1 H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.15 (br d, J = 12.0 Hz, 2 H), 1.95 (br d, J = 12.0 Hz, 3 H), 1.54-1.42 (m, 2 H), 1.29-1.09 (m, 2 H); m/z 346.2 (M+H<sup>+</sup>).

10

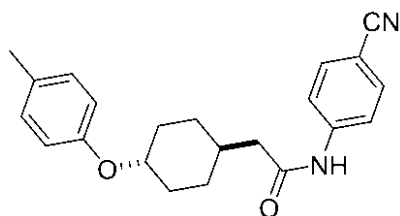
## 【 0 5 4 0】

## 実施例 2 8 2

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( p - トリルオキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミド

20

## 【化 3 2 5】



N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 200 mg , 0.775 mmol ) および 4 - メチルフェノール ( 0.121 mL , 1.16 mmol ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 20 % ~ 30 % E t O A c )、トランス - ジアステレオマーを不純物を含むわずかに 1 つの溶出異性体として得て、半プレパラティブ逆相 H P L C によりさらに精製して ( P H E N O M E N E X (登録商標) G e m i n i - N X , 10  $\mu$  , C 18 , 110 A , 250  $\times$  30 mm , 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出)、所望生成物を 31.5 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.79-7.59 (m, 4 H), 7.29 (br s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.13-4.05 (m, 1 H), 2.30 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.16 (d, J = 9.8 Hz, 2 H), 1.98-1.92 (m, 3 H), 1.53-1.42 (m, 2 H), 1.28-1.10 (m, 2 H); m/z 349.2 (M+H<sup>+</sup>).

30

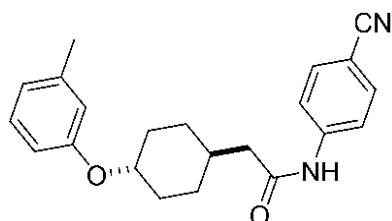
## 【 0 5 4 1】

40

## 実施例 2 8 3

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( m - トリルオキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 3 2 6】



50



N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 200 mg , 0.775 mmol ) および 3 - メチルフェノール ( 0.121 mL , 1.16 mmol ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 20 % ~ 30 % EtOAc ) 、トランス - ジアステレオマーを不純物を含むわずかに 1 つの溶出異性体として得て、半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して ( PHENOMENEX ( 登録商標 ) Gemini - NX , 10  $\mu$  , C18 , 110 A , 250  $\times$  30 mm , 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出 ) 、所望生成物を 31.5 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.81-7.59 ( m , 4 H ) , 7.34 ( br s , 1 H ) , 7.14 ( t , J = 7.7 Hz , 1 H ) , 6.77-6.67 ( m , 3 H ) , 4.18-4.10 ( m , 1 H ) , 2.41-2.23 ( m , 5 H ) , 2.17 ( d , J = 13.9 Hz , 2 H ) , 1.94 ( d , J = 12.9 Hz , 2 H ) , 1.56-1.43 ( m , 2 H ) , 1.28-1.12 ( m , 2 H ) ; m/z 349.3 ( M+H<sup>+</sup> ) .

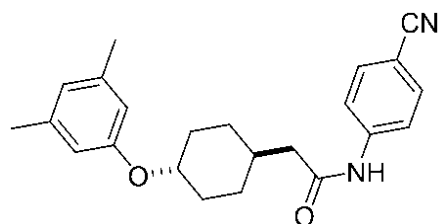
10

【 0 5 4 2 】

実施例 284

トランス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 2 7 】



20

N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 200 mg , 0.747 mmol ) および 3 , 5 - ジメチルフェノール ( 142 mg , 1.16 mmol ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 20 % ~ 30 % EtOAc ) 、白色の残渣を得て、半プレパラティブ逆相 HPLC によりさらに精製して ( PHENOMENEX ( 登録商標 ) Gemini - NX , 10  $\mu$  , C18 , 110 A , 250  $\times$  30 mm , 20 mL / 分、40 分流動のうちの最初の 30 分間水中で 0 % ~ 100 % アセトニトリルのグラジエントで溶出 ) 、トランス - ジアステレオマー所望生成物を 32 分で薄いフィルム状物および第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.69-7.60 ( m , 4 H ) , 7.36 ( br s , 1 H ) , 6.58 ( s , 1 H ) , 6.52 ( s , 2 H ) , 4.16-4.08 ( m , 1 H ) , 2.31 ( d , J = 6.6 Hz , 2 H ) , 2.28-2.25 ( m , 6 H ) , 2.22-2.11 ( m , 2 H ) , 2.00-1.90 ( m , 3 H ) , 1.61-1.37 ( m , 2 H ) , 1.31-1.12 ( m , 2 H ) ; m/z 363.4 ( M+H<sup>+</sup> ) .

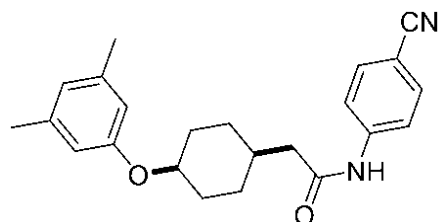
30

【 0 5 4 3 】

実施例 285

シス - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルフェノキシ ) シクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 2 8 】



40

前記実施例で半プレパラティブ HPLC カラムからさらに溶出することにより、シス - ジアステレオマーを第二溶出の異性体として 33.5 分で薄いフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.68-7.59 ( m , 4 H ) , 7.35 ( br s , 1 H ) , 6.59-6.52 ( m , 3 H ) , 4.52 ( br s , 1 H ) , 2.33 ( d , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 2.27 ( s , 6 H ) , 2.12-1.93 ( m ,

50

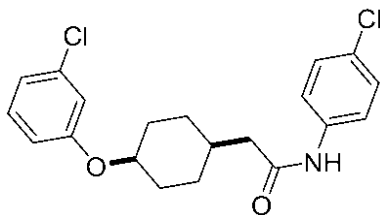
3 H), 1.64-1.59 (m, 4 H), 1.59-1.46 (m, 2 H); m/z 363.4 (M+H<sup>+</sup>).

【 0 5 4 4 】

#### 実施例 2 8 6

シス - 2 - ( 4 - ( 3 - クロロフェノキシ ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) アセトアミド

【 化 3 2 9 】



10

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アセトアミド ( 2 2 0 m g , 0 . 8 2 2 m m o l ) および 3 - クロロフェノール ( 0 . 1 3 0 m L , 1 . 2 3 m m o l ) を用いて一般手順 M で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 2 0 % ~ 3 0 % E t O A c ) 、シス - ジアステレオマーを第一溶出の異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.47 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 7.29-7.15 ( m , 4 H ) , 6.91-6.88 ( m , 2 H ) , 6.78 ( dd , J = 0.9 , 7.1 Hz , 1 H ) , 4.52 ( br s , 1 H ) , 2.28 ( d , J = 7.0 Hz , 2 H ) , 2.07-1.97 ( m , 3 H ) , 1.66-1.56 ( m , 4 H ) , 1.54-1.42 ( m , 2 H ) ; m/z 378.2 ( M+H<sup>+</sup> ).

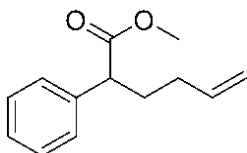
20

【 0 5 4 5 】

#### 実施例 2 8 7

メチル 2 - フェニルヘキサ - 5 - エノエート

【 化 3 3 0 】



D M F ( 7 5 m L ) 中のフェニル酢酸メチル ( 4 . 0 g , 2 7 m m o l ) の溶液に、N a H ( 鈹油中で 6 0 % の分散物 , 1 . 4 g , 3 5 m m o l ) を加えた。該混合物を 1 . 5 時間攪拌し、4 - プロモブテン ( 3 . 0 m L , 2 9 m m o l ) をシリンジにより加えた。室温で 2 時間攪拌し、反応溶液を E t O A c ( 1 0 0 m L ) および N H <sub>4</sub> C l ( 3 0 m L ) で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄い橙色の油状物として得て、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 1 0 % E t O A c ) 、所望生成物を清澄な無色の油状物として得た ( 2 . 0 8 g , 3 8 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 7.38-7.21 ( m , 5 H ) , 5.83-5.72 ( m , 1 H ) , 5.05-4.93 ( m , 2 H ) , 3.65 ( s , 3 H ) , 3.58 ( t , J = 7.6 Hz , 1 H ) , 2.23-2.10 ( m , 1 H ) , 2.07-1.96 ( m , 2 H ) , 1.95-1.82 ( m , 1 H ) .

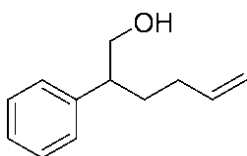
30

【 0 5 4 6 】

#### 実施例 2 8 8

2 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 1 - オール

【 化 3 3 1 】



0 に冷却した C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 0 m L ) 中のメチル 2 - フェニルヘキサ - 5 - エノエート ( 2 . 0 8 g , 1 0 . 2 m m o l ) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (

50

DIBAL-H, THF 中で 1 M, 30.6 mL, 30.6 mmol) を滴下して加えた。該氷浴を取り外し、添加完了後、該反応物を室温に加温し、16 時間攪拌した。反応混合液を -78 に冷却し、7.2 mL の pH = 8 緩衝液 (緩衝液: 1.2 mL の水中で 30% NH<sub>4</sub>OH および 20 mL の飽和 NH<sub>4</sub>Cl) を加えてクエンチした。該冷却槽を取り外し、該反応物を室温に加温し、45 分間攪拌した。無水 MgSO<sub>4</sub> (6.4 g) を該混合物に加えて、白色のスラリーが生成された。該混合物を濾過し、該有機溶液を減圧下で濃縮して、所望生成物を清澄な無色の油状物として得た (1.8 g, 定量的)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.15 (m, 5 H), 5.86-5.66 (m, 1 H), 5.04-4.85 (m, 2 H), 3.85-3.63 (m, 2 H), 2.94-2.73 (m, 1 H), 2.05-1.89 (m, 2 H), 1.87-1.74 (m, 1 H), 1.74-1.62 (m, 1 H), 1.31 (br s, 1 H).

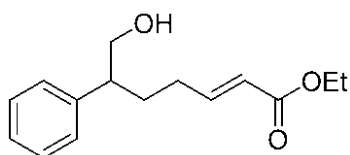
10

【0547】

実施例 289

エチル (E) - 7 - ヒドロキシ - 6 - フェニルヘプタ - 2 - エノエート

【化 332】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (138 mL) 中の 2 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 1 - オール (1.9 g, 11 mmol) の溶液を 5 分間脱気し、アルゴンでスパージし、アクリル酸エチル (4.7 mL, 44 mmol) およびグラブス II 触媒 (190 mg, 0.22 mmol) を加えた。該赤色溶液を 40 の油浴中で 30 分間静置し、さらなる量のグラブス II 触媒 (30 mg, 0.035 mmol) を加えた。反応液を 40 でさらに 45 分間攪拌し、室温に冷まし、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中で 20% EtOAc)、所望生成物を清澄な油状物として得た (2.0 g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.36-7.32 (m, 2 H), 7.28-7.17 (m, 3 H), 6.95-6.87 (m, 1 H), 5.81-5.71 (m, 1 H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.78-3.71 (m, 2 H), 2.84-2.77 (m, 1 H), 2.13-2.06 (m, 2 H), 1.94-1.85 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 1 H), 1.35 (br t, J = 6.2 Hz, 1 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

20

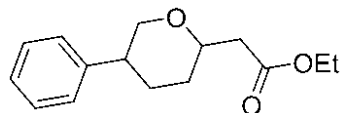
30

【0548】

実施例 290

エチル 2 - (5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) アセテート

【化 333】



室温で 1, 4 - ジオキサン (165 mL) 中のエチル (E) - 7 - ヒドロキシ - 6 - フェニルヘプタ - 2 - エノエート (1.25 g, 4.95 mmol) の溶液に、NaH (鉍油中で 60% の分散物, (396 mg, 9.90 mmol)) を加えた。該混合物を室温で 16 時間攪拌させ、EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (0% ~ 10%、続いて 10% ~ 15%)、所望生成物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物および清澄な無色の油状物として得た (725 mg, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.46-7.43 (m, 2 H), 7.33-7.29 (m, 4 H), 7.26-7.19 (m, 4 H), 4.21-4.14 (m, 5 H), 4.05-3.99 (m, 2 H), 3.91-3.83 (m, 2 H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.88-2.77 (m, 2 H), 2.71-2.54 (m, 2 H), 2.50-2.43 (m, 2 H), 2.13-1.74 (m, 5 H), 1.60-1.45 (m, 3 H), 1.30-1.24 (m, 6 H).

40

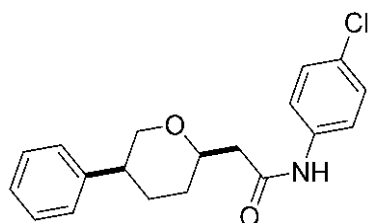
50

【 0 5 4 9 】

実施例 2 9 1

シス - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) アセトアミド

【 化 3 3 4 】



10

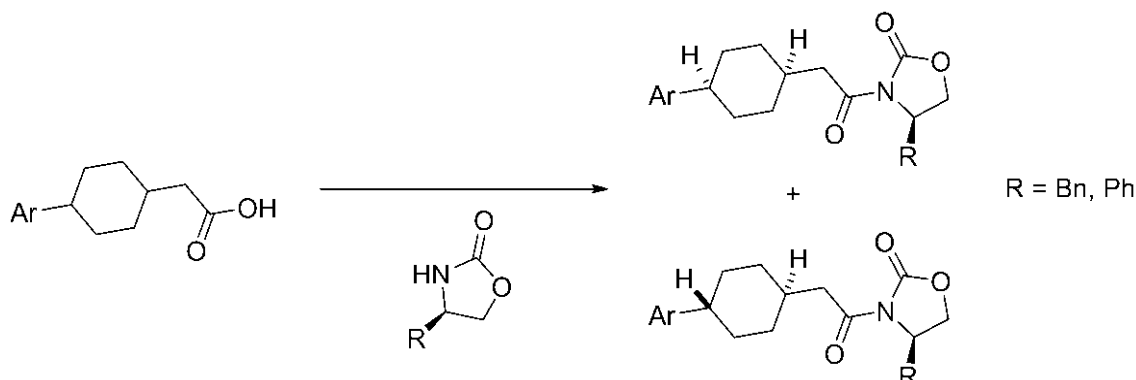
エチル 2 - ( 5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) アセテート ( 3 6 1 m g , 1 . 4 5 m m o l ) および 4 - クロロアニリン ( 3 7 1 m g , 2 . 9 1 m m o l ) を用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ペンタン中で 0 % ~ 1 5 % 、続いて 1 5 % ~ 2 0 % E t O A c ) 、所望生成物を第一溶出の異性体として清澄なフィルム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; CDCl<sub>3</sub> ) : 8.51 ( br s , 1 H ) , 7.48-7.37 ( m , 4 H ) , 7.32-7.19 ( m , 6 H ) , 4.41 ( d , J = 11.9 Hz , 1 H ) , 4.00-3.89 ( m , 2 H ) , 2.92 ( br s , 1 H ) , 2.65 ( dd , J = 8.5 , 15.7 Hz , 1 H ) , 2.57-2.4 6 ( m , 1 H ) , 2.14-2.04 ( m , 2 H ) , 1.70-1.50 ( m , 3 H ) .

20

【 0 5 5 0 】

一般手順 N : カルボン酸化合物と不斉補助剤とのカップリング

【 化 3 3 5 】



30

オープン乾燥させた丸底フラスコ ( フラスコ # 1 ) に、カルボン酸化合物 ( 1 7 . 9 m m o l , 1 . 0 当量 ) をジアステレオマーの混合物として加えた。該フラスコを窒素で排気と流入を行い、THF ( 7 0 m L ) およびトリエチルアミン ( 5 . 0 0 m L , 3 5 . 8 m m o l , 2 . 0 当量 ) を充填した。この溶液を - 7 8 に冷却し、塩化ピバロイル ( 2 . 7 6 m L , 2 2 . 4 m m o l , 1 . 2 5 当量 ) を 1 5 分かけてゆっくり加えた。続いて該反応物を 0 で 1 時間攪拌した。

【 0 5 5 1 】

別のオープン乾燥させた丸底フラスコ ( フラスコ # 2 ) に、キラル ( R ) または ( S ) - 4 - ベンジル - または 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン ( 2 3 . 3 m m o l , 1 . 3 当量 ) および THF ( 7 0 m L ) を加えた。この溶液を - 7 8 に冷却し、n - B u L i ( 2 . 5 M i n ヘキサン , 2 3 . 3 m m o l , 1 . 3 当量 ) を慎重に加えた。この反応混合物を - 7 8 で 1 5 分間攪拌し、氷浴から取り外した。

40

【 0 5 5 2 】

続いて、フラスコ # 1 を - 7 8 に冷却し、フラスコ # 2 の内容物を、カニューレにより 1 5 分かけてフラスコ # 1 に加えた。添加完了後、該氷浴を除去し、該反応物を室温で 3 時間攪拌させた。該反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 ( 1 0 0 m L ) を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した ( 1 0 0 m L x 3 ) 。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

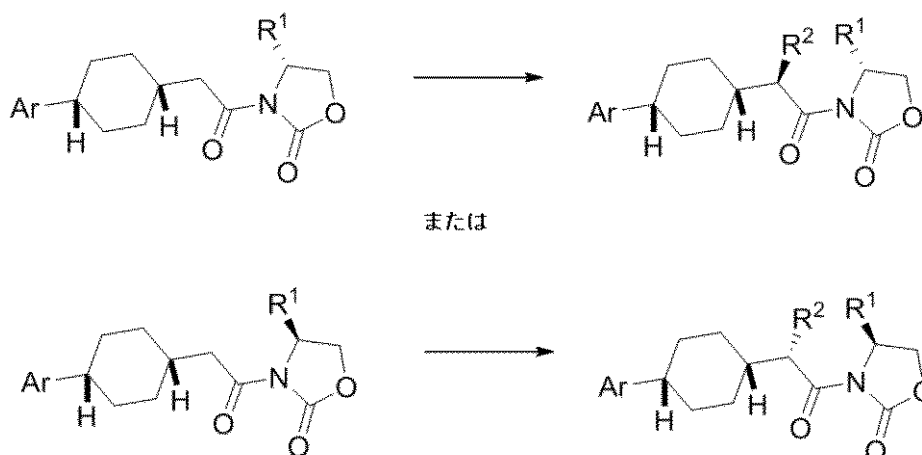
50

ーを用いて精製して（塩化メチレン中で10%～20% EtOAc）、ジアステレオマーを分離させた。

【0553】

一般手順O：オキサザリジノンに由来するイミド化合物のアルキル化

【化336】



10

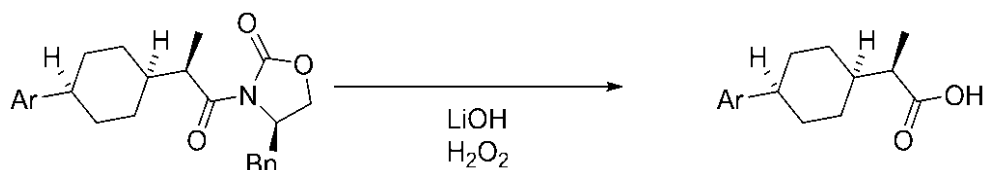
NaHMDS（1.2当量）の2M溶液を、-50℃で無水テトラヒドロフラン中のイミド（1.0当量）の0.2M溶液に滴下して加え、続いて無溶媒のアルキルハライド化合物を滴下して加えた。反応混合液を-50℃～-20℃でさらに2～48時間攪拌し、続いて塩化アンモニウムの飽和溶液を冷却しながら加えてクエンチした。続いて、反応物を周囲温度に温め、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけた（100%ヘキサン～30%ヘキサン/70%酢酸エチルのグラジエントを用いた）。

20

【0554】

一般手順P：不斉補助剤の切断

【化337】



30

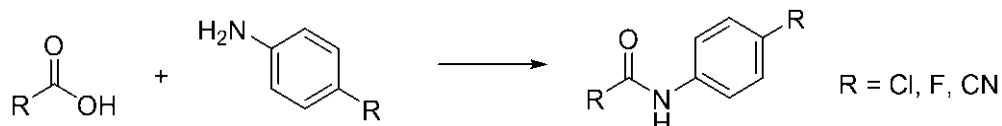
丸底フラスコに、イミド化合物（1.0当量）、THF（4.3mL/mmol）および蒸留水（1.0mL/mmol）を加えた。この溶液を0℃に冷却し、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（水中で35重量%、0.43mL/mmol）をゆっくり加え、続いてLiOH（水中で2.7M；1.6当量）を加えた。該反応物を室温に加温した。反応の進行をLC/MSで追跡し、出発物質が消耗したら、該反応物を飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>（1mL/mmol）を加えて0℃で慎重にクエンチした。pHを1NHClで5～6に調整し、該混合物をEtOAc（5x）および塩化メチレン（2x）で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（塩化メチレン中で10%～50% EtOAc）、白色の固形物を得た。

40

【0555】

一般手順Q：カルボン酸とアニリンとのカップリング

【化338】

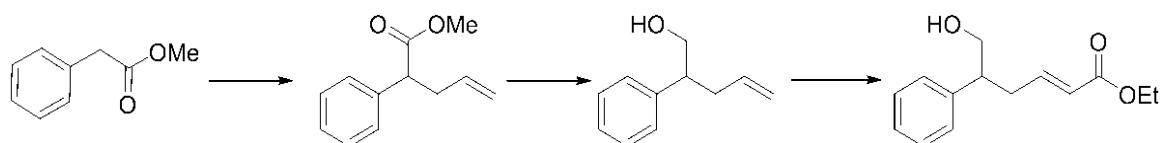


プロピルホスホン酸無水物（1.5当量、酢酸エチル中で50重量%溶液）を、周囲温

50

度で酢酸エチル（0.1 M）中のカルボン酸（1 当量）およびピリジン（3 当量）の溶液に加えた。反応混合液を5 分間攪拌し、アニリン（1.5 当量）を加えた。反応液を、酸が完全に消耗されるまで周囲温度で攪拌し、これをTLCおよび/またはLC-MSにより調べた。反応混合液を水中に注ぎ入れ、1 M NaOH（10 当量）を加え、水層を酢酸エチルで3 回抽出した。有機層を合わせて、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、該溶媒を減圧下で留去し、該残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフに付した。

【化339】



10

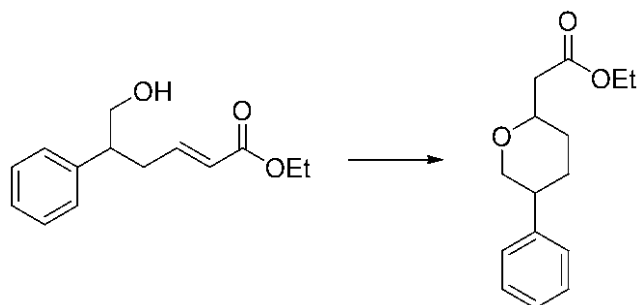
【0556】

1-エチル 6-メチル (E)-5-フェニルヘキサ-2-エンジオエート：室温でアルゴン下においてDMF（75 mL, 0.36 M）中のフェニル酢酸メチル（4.0 g, 27 mmol, 1.0 当量）の溶液に、NaH（鉱油中で60% 分散物, 1.4 g, 35 mmol, 1.3 当量）を加えた。該混合物を1 時間攪拌し、4-ブロモブテン（2.97 mL, 2 mmol, 1.1 当量）を加えた。反応混合液は明るいベージュ色から橙色/褐色に変化し、2 時間攪拌した。該混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、有機層を分離し、飽和NH<sub>4</sub>Clおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で0%~30% EtOAc）、所望生成物（2.08 g, 38%）を得た。メチル 2-フェニルペンタ-4-エノエート（2.08 g, 10.2 mmol, 1.0 当量）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（51 mL）中で希釈し、-78℃に冷却した。DIBAL-H（THF中で1 M, 30.6 mL, 30.6 mmol, 3.0 当量）をシリンジにより加えた。該氷浴を添加後に取り外し、清澄な無色の反応溶液を室温で終夜温めた。続いて、該反応物を-78℃に冷却し、7.2 mLの緩衝液（1.2 mLのNH<sub>4</sub>OHおよび10 mLの飽和NH<sub>4</sub>Clから調製した）を加えた。該緩衝液は添加により一部凍結した。該氷浴を取り外し、該反応混合物を室温まで温め、MgSO<sub>4</sub>（6.4 g）を加えた。該混合物を濾過し、30 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>ですすいだ。該溶液を濃縮し、次の反応にそのまま使用した。2-フェニルペンタ-4-エン-1-オール（1.95 g, 11.1 mmol, 1.0 当量）をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（138 mL）中で希釈し、5 分間脱気した。アクリル酸エチル（4.70 mL, 11.3 mmol, 4.0 当量）およびクラブスII触媒（188 mg, 0.222 mmol, 0.02 当量）を該溶液に加え、反応溶液を40℃の槽中に2 時間静置した。さらなる量のクラブスII（30 mg）を加え、該反応物を40℃でさらに14 時間静置した。該反応物を室温に冷まし、回転蒸発により濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で0%~20% EtOAc）、所望生成物を得た（1.5 g, 収率54%）。

20

30

【化340】



40

【0557】

エチル 2-(5-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセテート：エチル (E)-6-ヒドロキシ-5-フェニルヘキサ-2-エノエート（500 mg, 2.0 mmol, 1.0 当量）をジオキサン（66 mL）で希釈し、NaH（鉱油中で60%

50

分散物，160 mg，4.0 mmol，2.0 当量）を加えた。該反応物を室温で終夜攪拌させた。該反応物を EtOAc（100 mL）で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl および食塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ヘキサン中で 0%～15% EtOAc）、所望生成物を清澄な無色の油状物として 1：1 のシス／トランス比率（361 mg，収率 72%）で得た。

【0558】

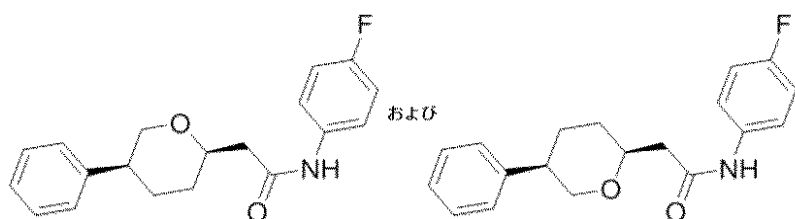
実施例 292

N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((2R, 5S) - 5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) アセトアミド、および

N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ((2S, 5R) - 5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) アセトアミド

10

【化 341】



THF（4 mL，0.2 M）中の 4 - フルオロアニリン（0.153 mL，1.61 mmol，2.0 当量）の溶液に、iPrMgCl（THF 中で 2 M，0.805 mL，1.61 mmol，2.0 当量）を加えた。反応溶液は清澄な無色から清澄な橙色／灰色に変化した。反応液を 20 分間攪拌し、エチル 2 - (5 - フェニルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) アセテート（200 mg，0.805 mmol，1.0 当量）を THF（2 mL）中の溶液として加えた。反応液を 16 時間攪拌し、EtOAc（30 mL）で希釈した。該溶液を 3 M HCl（2 x）および食塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濃縮した。該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより 2 回精製して（ヘキサン中で 0%～35% EtOAc およびヘキサン中で 25%～35% EtOAc）、所望生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz; CDCl<sub>3</sub>）: 8.37-8.49 (m, 1H) 7.35-7.49 (m, 3H) 7.17-7.32 (m, 2H) 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H) 4.33-4.46 (m, 1H) 3.86-4.03 (m, 2H) 2.87-2.98 (m, 1H) 2.60-2.71 (m, 1H) 2.45-2.58 (m, 1H) 2.01-2.17 (m, 1H) 1.43-1.69 (m, 3H). m/z 314.2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

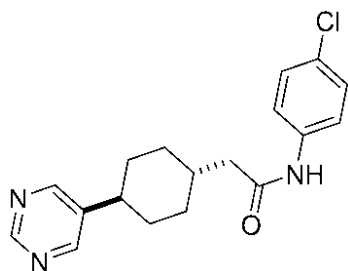
30

【0559】

実施例 293

トランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((4 - (ピリミジン - 5 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド

【化 342】



40

一般手順 H、B、および G を用いて調製した。一般手順 H では、5 - ブロモピリミジンを用いた。一般手順 G では、4 - クロロアニリンを用い、残渣をプレパラティブ HPLC により精製して（20 mL / 分の流速で Hamilton C18 PRP - 1 カラム（15 x 250 mm）を用いる Varian ProStar、移動相 A：水中で 0.5% ギ酸；移動相 B：アセトニトリル中で 0.5% ギ酸；0%～100% B 30 分間のグラ

50

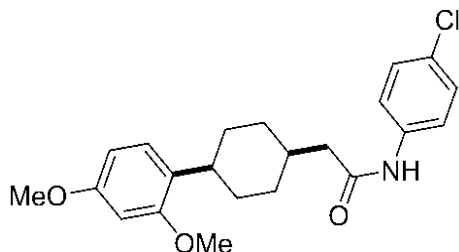
ジエント溶出)、所望生成物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 9.15 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.33-1.19 (m, 5H) ppm.  $m/z$  330 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0560】

#### 実施例 294

(シス) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) シクロヘキシル) アセトアミド

【化343】



10

表題化合物を、エチル 2 - (4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび 2, 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いて一般手順 A で開始して調製した。次に、一般手順 B を、10% Pd/C を水素化触媒として用いて行った。エチル 2 - (4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート (333 mg, 1.09 mmol) を、THF (14 mL) 中で 4 - クロロアニリン (292 mg, 2.29 mmol)、iPrMgCl (1.1 mL, 2.17 mmol) を用いて一般手順 G にかけた。該反応物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5% ~ 35% EtOAc)、所望生成物を白色の固形物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.90 (tt,  $J$  = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 2H).

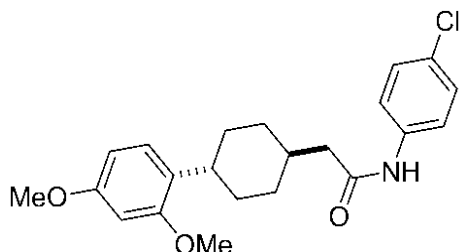
20

【0561】

#### 実施例 295

(トランス) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシル) - アセトアミド

【化344】



30

前記実施例におけるカラムからさらに溶出することにより、白色の固形物として所望生成物および第二溶出の異性体を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 6H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.27 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 5H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).

40

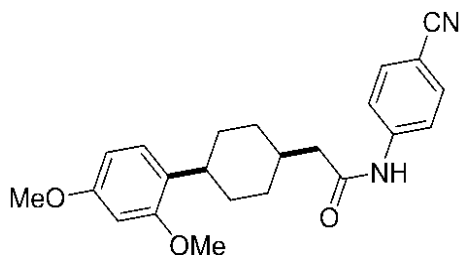
【0562】

#### 実施例 296

(シス) - N - (4 - シアノフェニル) - 2 - (4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシル) アセトアミド



## 【化 3 4 5】



表題化合物を、エチル 2 - ( 4 - ( ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび 2 , 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いて一般手順 A で開始して調製した。次に、一般手順 B を、10 % Pd / C を水素化触媒として用いて行った。エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート ( 333 mg , 1.09 mmol ) を、THF ( 14 mL ) 中の 4 - シアノアニリン ( 270 mg , 2.29 mmol ) および iPrMgCl ( 1.1 mL , 2.2 mmol ) を用いて一般手順 G にかけた。該反応物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5 % ~ 75 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 2H), 2.89 (tt, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.85 - 1.47 (m, 8H).

10

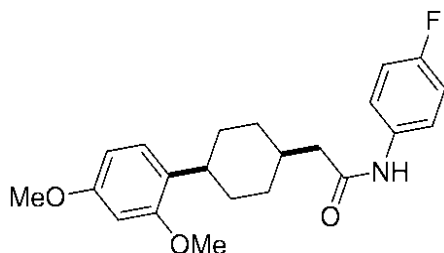
20

## 【0563】

## 実施例 297

(シス) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセトアミド

## 【化 3 4 6】



30

表題化合物を、エチル 2 - ( 4 - ( ( (トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)アセテートおよび 2 , 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いて一般手順 A で開始して調製した。次に、一般手順 B を、10 % Pd / C を水素化触媒として用いて行った。エチル 2 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシル)アセテート ( 333 mg , 1.09 mmol ) を、THF ( 14 mL ) 中の 4 - フルオロアニリン ( 0.22 mL , 2.29 mmol ) および iPrMgCl ( 1.1 mL , 2.2 mmol ) を用いて一般手順 G にかけた。該反応物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して (ヘキサン中で 5 % ~ 40 % EtOAc )、所望生成物を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.90 (tt, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 3H), 1.85 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.49 (m, 2H).

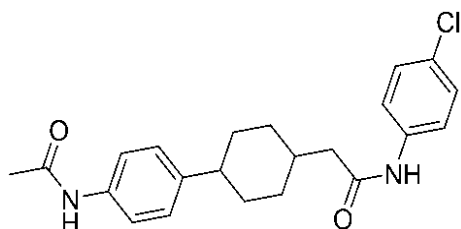
40

## 【0564】

## 実施例 298

2 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) - アセトアミド

## 【化 3 4 7】



一般手順 H、B、E、および F を用いて調製した。4 - アセトアミドフェニルボロン酸を手順 H で用い、4 - クロロアニリンを手順 G で用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c）、所望生成物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。m/z 385.3 (M+H)<sup>+</sup>.

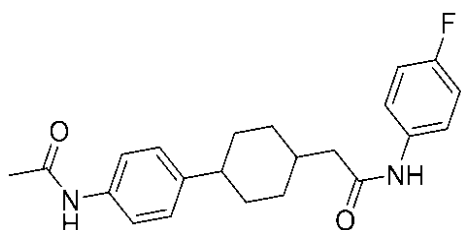
10

## 【0 5 6 5】

## 実施例 2 9 9

2 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - アセトアミド

## 【化 3 4 8】



20

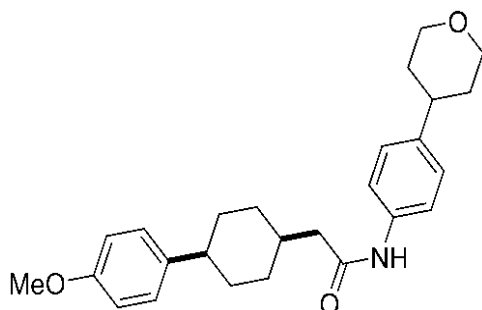
一般手順 H、B、E、および F を用いて調製した。4 - アセトアミドフェニルボロン酸を手順 H で用い、4 - フルオロアニリンを手順 G で用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c）、所望生成物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。m/z 385.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0 5 6 6】

## 実施例 3 0 0

シス - 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) - N - ( 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) フェニル ) アセトアミド

## 【化 3 4 9】



40

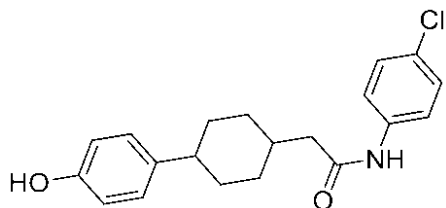
エチル 2 - ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートおよび 4 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - ベンゼンアミンを用いて一般手順 G で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して（ヘキサン中で 0 % ~ 8 0 % E t O A c）、第一溶出の異性体を所望生成物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 3H), 2.34 (s, 1H), 1.82 - 1.51 (m, 12H). m/z 408.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0 5 6 7】

50

## 実施例 301

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) シクロヘキシル )  
アセトアミド  
【化 350】

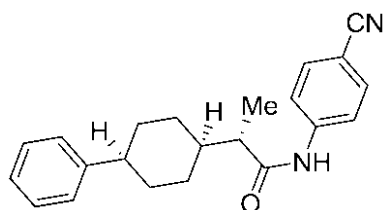


10

一般手順 E および F を用いて調製した。エチル 2 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) シクロヘキシル ) アセテートを手順 E で用い、4 - クロロアニリンを手順 F で用いた。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して ( ヘキサン中で 0 % ~ 60 % EtOAc )、所望生成物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。m/z 344.2 (M+H)<sup>+</sup>.  
【0568】

## 実施例 302

( S ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( ( 1s , 4r ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド  
【化 351】



20

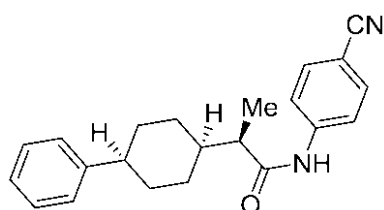
2 - ( ( 1s , 4s ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸から調製した。この物質を、一般手順 N を用いて ( S ) - ベンジルイミド化合物に変換した。該イミド生成物を一般手順 O を用いてヨードメタンでメチル化した。該メチル化されたイミド化合物を、一般手順 P を用いて該カルボン酸に加水分解した。( S ) - 2 - ( ( 1s , 4r ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパン酸を、4 - シアノアニリンを用いて一般手順 Q で ( S ) - N  
プロパンアミドに変換した。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 ヘキサン中で 0 % ~ 30 % EtOAc ) 後に白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.70-7.66 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 8H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).  
【0569】

30

## 実施例 303

( R ) - N - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ( ( 1s , 4r ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) プロパンアミド  
【化 352】

40



2 - ( ( 1s , 4s ) - 4 - フェニルシクロヘキシル ) 酢酸から調製した。この物質を、一般手順 N を用いて ( R ) - ベンジルイミド化合物に変換した。該イミド生成物を、一般手順 O を用いてヨードメタンでメチル化した。該メチル化されたイミドを、一般手順 P  
50

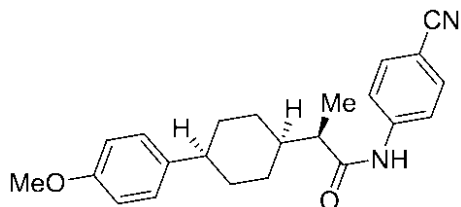
を用いてカルボン酸化合物に加水分解した。(R)-2-((1s, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル)プロパン酸を、4-シアノアニリンを用いて一般手順Qで(R)-N-(4-シアノフェニル)-2-((1s, 4r)-4-フェニルシクロヘキシル)プロパンアミドに変換した。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(1ヘキサン中で0%~30% EtOAc)後に白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.69-7.66 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 8H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0570】

実施例304

(R)-N-(4-シアノフェニル)-2-((1s, 4s)-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパンアミド

【化353】



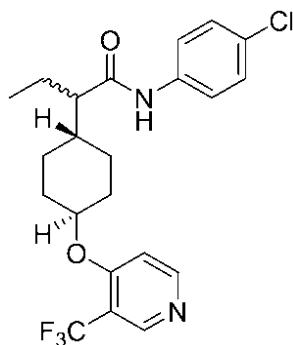
2-((1s, 4s)-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)酢酸から調製した。この物質を、一般手順Nを用いて(R)-ベンジルイミド化合物に変換した。該イミド生成物を、一般手順Oを用いてヨードメタンでメチル化した。該メチル化されたイミドを、一般手順Pを用いてカルボン酸化合物に加水分解した。該カルボン酸を、4-シアノアニリンを用いて一般手順Qで(R)-N-(4-シアノフェニル)-2-((1s, 4s)-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)プロパンアミドに変換した。該生成物をカラムクロマトグラフィー(1ヘキサン中で0%~30% EtOAc)後に白色の泡沫物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 7.69-7.66 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 8H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0571】

実施例305

N-(4-クロロフェニル)-2-(トランス-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)ブタンアミド

【化354】



中間体305A: エチル 2-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イリデン)アセテート

ホスホノ酢酸トリエチル(21.79 mL, 109 mmol)を、0 でTHF(64.0 mL)中の水素化ナトリウム(3.84 g, 96 mmol)の懸濁液に加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。30分後、該反応物を0 に再度冷却し、5 mLのTHF中の1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(10 g, 64.0 mmol)

の溶液を加えた。続いて、該反応物を室温で30分間攪拌し、水でクエンチした。該混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体305A(13.88g, 61.3mmol, 収率96%)を得た。TLC: 生成物はアニスアルデヒド中で紫色スポットとして染色する(1:1のHex/EtOAc中でRf=0.75)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 5.65 (s, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 4H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0572】

中間体305B: エチル 2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセテート

中間体305B(13.88g, 61.3mmol)をEtOAc(61.3ml)の中に入れ、窒素雰囲気下で湿った10%パラジウム炭素(1.306g, 12.27mmol)(54w/w%水)を含有するParr水素化ボトルに加えた。該反応物ボトルを窒素でパージおよび再充填を3回繰り返し、水素でも行った(3x)。該ボトルを水素で50psiに充填し、該ボトルをParr振盪器に設置し、振盪させた。4時間後、該反応物をセライト(登録商標)に通して濾過し、減圧中で濃縮して、中間体305Bを得た(13.78g, 60.4mmol, 収率98%)。LC-MS分析。C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>の理論値228.14、実測値[M+H]<sup>+</sup>299.1 T<sub>r</sub>=0.83分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 4H), 2.21 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.83 (dq, J=11.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0573】

中間体305C: エチル 2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ブタノエート

ジイソプロピルアミン(2.347mL, 16.63mmol)を乾燥THF(15.99mL)(N<sub>2</sub>雰囲気下)の中に入れ、-78℃に冷却した。n-BuLi(6.14mL, 15.35mmol)(ヘキサン中で2.5M)を-78℃で~5分かけて加えた。45分間攪拌し、該反応物を室温に10分間温め、続いて-78℃に冷却した。1,3-ジメチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(1.541mL, 12.79mmol)を加え、続いてTHF(15.99mL)中の中間体305B(2.92g, 12.79mmol)の溶液を5分かけて滴下して加えた。1時間後、ヨードエタン(1.125mL, 14.07mmol)(無溶媒)を5分かけて滴下して加えた。反応物を-78℃でさらに2時間攪拌し、室温にゆっくり温めた。続いて、該反応物を室温で終夜攪拌した。該反応物を1:1の水/食塩水に注ぎ入れてクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体305C(2.27g, 8.86mmol, 収率69%)を得た。TLC: 生成物はアニスアルデヒド中で紫色スポットとして染色する(1:1のHex/EtOAc中でRf=0.80)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 4.14 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 4H), 2.09 (td, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.45-1.64 (m, 6H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

【0574】

中間体305D: エチル 2-(4-オキソシクロヘキシル)ブタノエート

中間体305C(2.00g, 7.80mmol)をTHF(39.0mL)の中に入れ、塩酸(1M, 39.0mL)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。該反応物を減圧中で濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で精製して、中間体305D(1.47g, 6.92mmol, 収率89%)を得た。TLC: 生成物はアニスアルデヒド中でわずかなピンク色として染色する(1:1

10

20

30

40

50

の H e x / E t O A c 中 で R f = 0 . 6 5 ) 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.18 (ddd, J=9.3, 7.8, 5.2 Hz, 1H), 2.10 (ddt, J=13.1, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.38-1.56 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H) .

【 0 5 7 5 】

中間体 3 0 5 E : エチル ( R ) - 2 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ブタノエート

中間体 3 0 5 D ( 1 . 4 7 g , 6 . 9 2 m m o l ) を E t O H ( 1 3 . 8 5 m l ) 中に溶解させ、0 に冷却した。NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 3 1 4 g , 8 . 3 1 m m o l ) を加え、該反応物を 0 で 1 時間攪拌させた。該反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 3 0 5 E ( 1 . 2 2 g , 5 . 6 9 m m o l , 収率 8 2 % ) をシス異性体 ( 1 3 8 m g , 0 . 6 4 4 m m o l , 収率 9 . 3 0 % ) とともに得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J=10.5 Hz, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.95-1.17 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3H) .

10

【 0 5 7 6 】

中間体 3 0 5 F : エチル - 2 - ( トランス - 4 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) シクロヘキシル ) ブタノエート

20

中間体 3 0 5 E ( 5 0 m g , 0 . 2 3 3 m m o l ) を D M S O ( 4 6 7  $\mu$  L ) 中に入れ、NaH ( 1 1 . 2 0 m g , 0 . 4 6 7 m m o l ) を室温で少しずつゆっくり加えた。1 時間後、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 5 0 . 8 m g , 0 . 2 8 0 m m o l ) を加え、該反応物を 8 0 に加熱した。1 時間後、該反応物を塩化アンモニウムでクエンチし、E t O A c で抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 3 0 5 F ( 2 9 m g , 0 . 0 8 1 m m o l , 収率 3 4 . 6 % ) を得た。LC - MS 分析 . C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> の理論値 3 5 9 . 1 7 、実測値 [ M + H ] 3 6 0 . 1 T<sub>r</sub> = 0 . 8 8 分 ( 方法 A ) .

30

【 0 5 7 7 】

中間体 3 0 5 G : ( R ) - 2 - ( トランス - 4 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) シクロヘキシル ) ブタン酸

中間体 3 0 5 F ( 2 9 m g , 0 . 0 8 1 m m o l ) を T H F ( 3 2 3  $\mu$  L ) 、水 ( 3 2 3  $\mu$  L ) 、および MeOH ( 1 6 1  $\mu$  L ) 中に入れた。水酸化リチウム ( 1 9 . 3 2 m g , 0 . 8 0 7 m m o l ) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。該反応物を 5 0 に 1 6 時間加熱した。次いで、該反応物を 6 0 に 4 8 時間加熱した。該反応物を減圧中で濃縮し、水で希釈し、氷酢酸で酸性にし、E t O A c で抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、中間体 3 0 5 G を得た ( 2 6 m g , 0 . 0 7 9 m m o l , 収率 9 9 % ) 。 LC - MS 分析 . C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> の理論値 3 3 1 . 1 4 、実測値 [ M + H ] 3 3 2 . 1 T<sub>r</sub> = 0 . 7 3 分 ( 方法 A ) .

40

【 0 5 7 8 】

実施例 3 0 5 : N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( トランス - 4 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) シクロヘキシル ) ブタンアミド

中間体 3 0 5 G ( 2 7 m g , 0 . 0 8 1 m m o l ) を窒素雰囲気下に置き、SOCl<sub>2</sub> ( 5 9 . 5  $\mu$  L , 0 . 8 1 5 m m o l ) 中に入れた。1 滴の無水 DMF を加え、該混合物を室温で 1 時間攪拌した。続いて、該混合物を減圧中で濃縮し、残っている塩化チオニルを取り除くために減圧中にてトルエンで共蒸発を用いた。該粗塩化アシルを窒素雰囲気下で DCM ( 8 1 5  $\mu$  L ) 中に溶解させ、TEA ( 5 6 . 8  $\mu$  L , 0 . 4 0 7 m m o l ) 、続いて 4 - クロロアニリン ( 1 5 . 5 9 m g , 0 . 1 2 2 m m o l ) を加えた。該混合物を室温で攪拌した。3 0 分後、該反応物を減圧中で濃縮し、DMF 中に入れ、濾過し、ブ

50

レパラティブ HPLC により精製して、実施例 305 を得た (9.3 mg, 0.021 mmol, 収率 26%)。LC-MS 分析:  $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2$  の理論値 440.15、実測値  $[M+H]^+$  441.1  $T_r = 0.91$  分 (方法 A)。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 4.58 (t,  $J=9.8$  Hz, 1H), 2.04-2.19 (m, 3H), 1.91 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 1.48-1.60 (m,  $J=7.2, 7.2$  Hz, 3H), 1.21-1.44 (m, 3H), 1.09-1.21 (m, 1H), 0.83 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

#### 【0579】

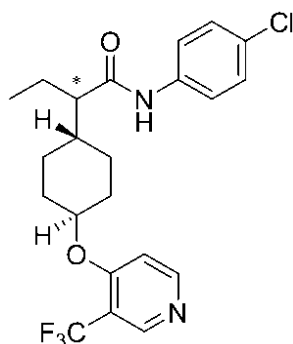
エナンチオマー 1 およびエナンチオマー 2

10

エナンチオマー 1 : 実施例 305 a

N-(4-クロロフェニル)-2-((1r, 4r)-4-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)-2<sup>3</sup>-ブタンアミド (ホモキラル、立体化学不明)

#### 【化355】

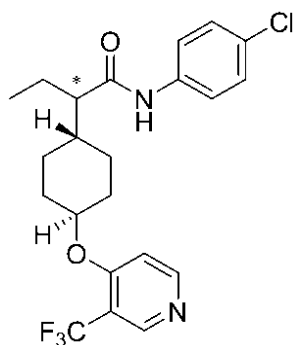


20

エナンチオマー 2 : 実施例 305 b

N-(4-クロロフェニル)-2-((1r, 4r)-4-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)-2<sup>3</sup>-ブタンアミド (ホモキラル、立体化学不明)

#### 【化356】



30

実施例 305 a のエナンチオマー 1 および実施例 305 b のエナンチオマー 2

ラセミ試料のキラル分離 (方法 C) のよりエナンチオマー 1 ( $T_r = 2.51$  分 (方法 D)) およびエナンチオマー 2 ( $T_r = 3.33$  分 (方法 D))。絶対立体化学は調べなかった。

40

#### 【0580】

実施例 305 a : MS (ES) :  $m/z = 441.2$   $[M+H]^+$ 。  $T_r = 2.247$  分 (方法 B)。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.06 (s, 1H), 8.58-8.66 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 4.58 (br. s., 1H), 2.03-2.16 (m, 3H), 1.91 (d,  $J=13.0$  Hz, 1H), 1.67 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H), 1.47-1.59 (m, 3H), 1.07-1.42 (m, 4H), 0.82 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

#### 【0581】

実施例 305 b : MS (ES) :  $m/z = 441.1$   $[M+H]^+$ 。  $T_r = 2.237$  分

50

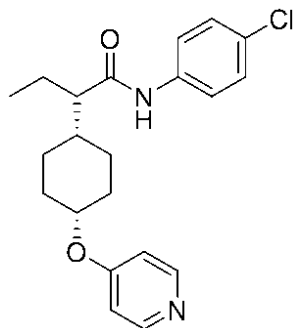
(方法B)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 10.05 (s, 1H), 8.55-8.70 (m, 2H), 7.64 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 2.03-2.16 (m, 3H), 1.91 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 1.67 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 1.47-1.59 (m, 3H), 1.08-1.47 (m, 4H), 0.82 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

【0582】

実施例306

N-(4-クロロフェニル)-2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタンアミド

【化357】



10

中間体306A: エチル 2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタノエート

20

中間体305E (100 mg, 0.467 mmol) を THF (1867  $\mu\text{L}$ ) 中に溶解させ、ピリジン-4-オール (98 mg, 1.027 mmol) およびトリフェニルホスフィン (269 mg, 1.027 mmol) を加えた。溶液を氷浴内で0 に冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (200  $\mu\text{L}$ , 1.027 mmol) を加え、該反応物を添加が完了するまで室温で攪拌した。室温で16時間攪拌した。反応物を減圧中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体306A (89 mg, 0.205 mmol, 収率43.9%) を得た。LC-MS分析。C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>の理論値291.18、実測値[M+H]<sup>+</sup>292.3 T<sub>r</sub>=0.84分(方法A)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 8.34-8.42 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 2H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.15 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.14 (ddd,  $J=9.8, 7.9, 4.6$  Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.38-1.69 (m, 9H), 1.24-1.29 (m, 3H), 0.88 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H).

30

【0583】

中間体306B: 2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタン酸

中間体306A (89 mg, 0.305 mmol) を、THF (244  $\mu\text{L}$ )、水 (244  $\mu\text{L}$ )、およびMeOH (122  $\mu\text{L}$ ) 中に入れた。水酸化リチウム (73.1 mg, 3.05 mmol) を加え、該反応物を60 で16時間攪拌した。水酸化リチウム (73.1 mg, 3.05 mmol) を加え、該反応物を60 でさらに24時間攪拌した。該反応物を減圧中で濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。続いて水層をAcOHで処理し、EtOAcで抽出した。7:3のクロロホルム:プロパノールで再度抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して、中間体306Bを得た (73 mg, 0.277 mmol, 収率91%)。LC-MS分析。C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>の理論値263.15、実測値[M+H]<sup>+</sup>264.2 T<sub>r</sub>=0.58分(方法A)。

40

【0584】

実施例306: N-(4-クロロフェニル)-2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタンアミド

中間体306B (35 mg, 0.133 mmol) を窒素雰囲気下に置き、SOCl<sub>2</sub> (97  $\mu\text{L}$ , 1.329 mmol) 中に入れた。1滴の無水DMFを加え、該混合物を室温で1時間攪拌した。続いて、該混合物を減圧中で濃縮し、残っている塩化チオニルを取

50



り除くために減圧中にてトルエンで共蒸発を用いた。該粗塩化アシルを窒素雰囲気下にてDCM (1329  $\mu$ L) 中に溶解させ、TEA (93  $\mu$ L, 0.665 mmol)、続いて4-クロロアニリン (25.4 mg, 0.199 mmol) を加えた。該混合物を室温で30分間攪拌した。該反応物を減圧中で濃縮し、DMF 中に入れ、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製して、実施例306を得た (20.7 mg, 0.055 mmol, 41%)。LC-MS分析:  $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$  の理論値372.16、実測値 [M+H]<sup>+</sup> 373.2  $T_r$  = 0.77分 (方法A)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.07 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.68 (br. s., 1H), 2.13 (t, J=7.9 Hz, 1H), 1.86 (br. s., 2H), 1.20-1.69 (m, 9H), 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

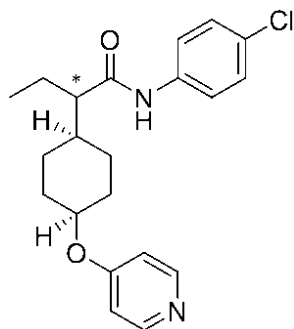
## 【0585】

エナンチオマー1およびエナンチオマー2

エナンチオマー1: 実施例306a

N-(4-クロロフェニル)-2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタンアミド (ホモキラル、未知の絶対立体化学)

## 【化358】

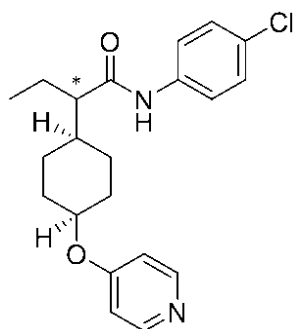


20

エナンチオマー2: 実施例306b

N-(4-クロロフェニル)-2-(シス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル)ブタンアミド (ホモキラル、立体化学不明)

## 【化359】



30

実施例306aのエナンチオマー1および実施例306bのエナンチオマー2:

ラセミ試料のキラル分離 (方法E) により、エナンチオマー1 ( $T_r$  = 3.363分 (方法F)) およびエナンチオマー2 ( $T_r$  = 4.011分 (方法F)) を得た。絶対立体化学は調べなかった。

40

## 【0586】

実施例306a: MS (ES):  $m/z$  = 373.3 [M+H]<sup>+</sup>.  $T_r$  = 1.914分 (方法B)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.03 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 2.15 (t, J=7.9 Hz, 1H), 1.89 (d, J=14.6 Hz, 2H), 1.11-1.72 (m, 9H), 0.82 (t, J=7.2 Hz, 3H).

## 【0587】

実施例306b: MS (ES):  $m/z$  = 372.9 [M+H]<sup>+</sup>.  $T_r$  = 1.875分

50

(方法 B)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 10.04 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 2.15 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 1.90 (d,  $J=14.3$  Hz, 2H), 1.12-1.73 (m, 9H), 0.83 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

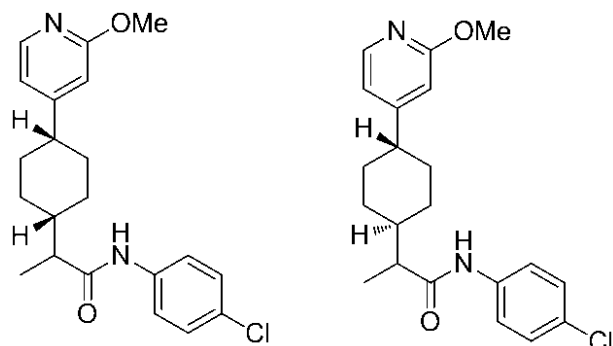
【0588】

実施例 307

N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)プロパンアミド

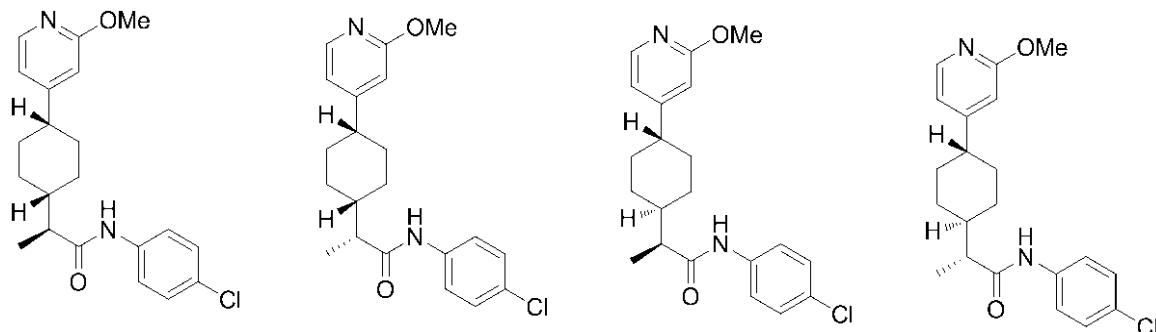
(ホモキラル、絶対立体化学および相対立体化学は調べなかった)

【化360】



10

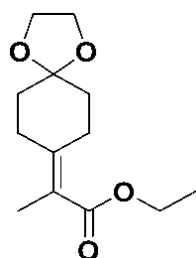
【化361】



20

307A. エチル 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イリデン)プロパノエート

【化362】



30

0 で冷却した THF (8 mL) 中の NaH (0.307 g, 7.68 mmol) の懸濁液に、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル)プロパノエート (1.830 g, 7.68 mmol) をゆっくり加えた。30 分後、1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - オン (1 g, 6.40 mmol) を加えた。生じた混合物を 0 で 2 時間攪拌し、続いて室温に終夜温めた。該混合物を水でクエンチし、THF を減圧下で留去した。残渣を EtOAc 中に溶解させ、水、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を ISCO により精製した (EtOAc / Hex 0 - 30%)。該生成物を含むフラクションを濃縮して、エチル 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イリデン)プロパノエート (1.2 g, 収率 78%) を淡黄色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.19 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 4H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (

40

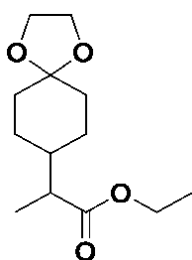
50

m, 4H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【 0 5 8 9 】

3 0 7 B . エチル 2 - ( 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) プロパノエート

【 化 3 6 3 】



10

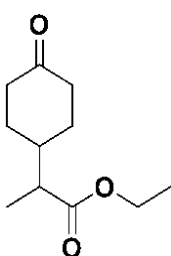
E t O A c ( 5 m L ) 中のエチル 2 - ( 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イリデン ) プロパノエート ( 5 0 0 m g , 2 . 0 8 1 m m o l ) ( 3 0 7 A ) および 1 0 % パラジウム炭素 ( 2 5 m g , 0 . 0 2 4 m m o l ) の懸濁液を、P a r r 振盪器内で 4 5 p s i にて 6 時間水素化した。該触媒を濾過し、該濾液を濃縮して、エチル 2 - ( 4 - ( 3 - メチルピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) プロパノエート ( 4 . 5 0 m g , 収率 8 9 % ) を薄い油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム-d ) 4.1 2 ( d t t , J = 10.7 , 7.1 , 3.6 Hz, 2H ), 3.98 - 3.81 ( m , 4H ), 2.35 - 2.17 ( m , 1H ), 1.83 - 1.68 ( m , 3H ), 1.66 - 1.45 ( m , 4H ), 1.43 - 1.28 ( m , 2H ), 1.27 - 1.22 ( m , 3H ), 1.14 - 1.07 ( m , 3H ).

20

【 0 5 9 0 】

3 0 7 C . エチル 2 - ( 4 - オキソシクロヘキシル ) プロパノエート

【 化 3 6 4 】



30

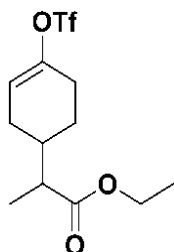
T H F ( 5 m L ) 中のエチル 2 - ( 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) プロパノエート ( 4 . 5 0 m g , 1 . 8 5 7 m m o l ) ( 3 0 7 B ) の溶液に、1 M 塩化水素 ( 水溶液 ) ( 0 . 9 2 9 m L , 3 . 7 1 m m o l ) を加えた。該混合物を 5 0 に 6 時間加熱した。反応混合液を濃縮した。残渣を E t O A c 中に溶解させ、水 ( 2 X ) 、食塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製物質を I S C O で精製した ( E t O A c / H e x 0 - 3 0 % ) 。生成物を含むフラクションを濃縮して、エチル 2 - ( 4 - オキソシクロヘキシル ) プロパノエート ( 2 9 0 m g , 収率 7 9 % ) を清澄な油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム-d ) 4.22 - 4.06 ( m , 2H ), 2.46 - 2.30 ( m , 5H ), 2.13 - 1.91 ( m , 3H ), 1.56 - 1.42 ( m , 2H ), 1.31 - 1.24 ( m , 3 H ), 1.18 ( d , J = 7.1 Hz, 3H ).

40

【 0 5 9 1 】

3 0 7 D . エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート

## 【化 3 6 5】



エチル 2 - ( 4 - オキシシクロヘキシル ) プロパノエート ( 2 0 0 m g , 1 . 0 1 m m o l ) ( 3 0 7 C ) および 2 , 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - メチルピリジン ( 2 3 8 m g , 1 . 1 6 m m o l ) を乾燥 D C M ( 1 0 m l ) 中に溶解させた。反応混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 0 . 1 8 6 m L , 1 . 1 1 m m o l ) を滴下して加え、2 時間攪拌した。該懸濁液を濾過した。濾液を D C M で希釈し、1 N H C l ( 2 X )、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した。有機層を合わせて、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 3 2 0 m g , 収率 9 6 % ) を褐色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム-d ) 5.7 3 ( t , J=6.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.05 ( m , 2H), 2.52 - 2.17 ( m , 4H), 2.08 - 1.79 ( m , 3 H), 1.49 ( dt , J=11.1, 6.6 Hz, 1H), 1.31 - 1.20 ( m , 3H), 1.19 - 1.04 ( m , 3H).

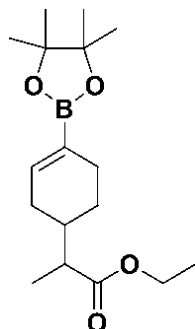
10

## 【 0 5 9 2】

20

3 0 7 E . エチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート

## 【化 3 6 6】



30

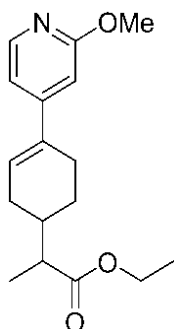
D M S O ( 5 m L ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( ( トリフルオロメチル ) スルホニル ) オキシ ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 3 0 0 m g , 0 . 9 0 8 m m o l ) ( 3 0 7 D ) の溶液に、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ ( 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ) ( 2 3 0 m g , 0 . 9 0 8 m m o l ) および酢酸カリウム ( 2 6 7 m g , 2 . 7 2 m m o l ) を加えた。該混合物を N<sub>2</sub> で 1 0 分間脱気し、P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 9 . 9 m g , 0 . 0 2 7 m m o l ) を加えた。該混合物を 8 0 に終夜加熱した。該混合物を E t O A c および水で分液処理した。有機層を濃縮し、I S C O により精製した。生成物を含むフラクションを濃縮して、エチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 1 6 8 m g , 収率 6 0 % ) を褐色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, クロロホルム-d ) 6.66 - 6.40 ( m , 1H), 4.31 - 4.00 ( m , 2H), 2.34 - 2.26 ( m , 1H), 2.25 - 2.19 ( m , 1H), 2.19 - 2.04 ( m , 2H), 1.95 - 1.75 ( m , 3H), 1.73 - 1.60 ( m , 1H), 1.29 - 1.24 ( m , 15H), 1.13 ( dd , J=11.6, 7.0 Hz, 3H).

40

## 【 0 5 9 3】

3 0 7 F . エチル 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート

## 【化 3 6 7】



10

ジオキサン (3 mL) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 100 mg , 0 . 324 mmol ) ( 307 E ) の溶液に、4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン ( 61 . 0 mg , 0 . 324 mmol )、水 ( 1 mL ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 138 mg , 1 . 298 mmol ) を加えた。該混合物を  $\text{N}_2$  で 10 分間脱気し、続いて  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  ( 18 . 75 mg , 0 . 016 mmol ) を加えた。該混合物を 100 で 16 時間加熱した。該反応物を室温に冷まし、EtOAc で希釈し、水、食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。粗製物質を ISCO により精製した ( 0 - 50 % EtOAc / ヘキサン )。生成物を含むフラクションを濃縮して、エチル 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 60 mg , 0 . 207 mmol , 収率 63 . 9 % ) を黄色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , クロロホルム-d ) 8.06 ( d ,  $J=5.5$  Hz , 1H ) , 6.88 ( dd ,  $J=5.5$  , 1.1 Hz , 1H ) , 6.68 ( s , 1H ) , 6.29 ( br. s. , 1H ) , 4.33 - 4.09 ( m , 2H ) , 3.93 ( s , 3H ) , 2.46 - 2.33 ( m , 3H ) , 2.33 - 2.23 ( m , 1H ) , 2.09 - 1.82 ( m , 2H ) , 1.56 ( br. s. , 1H ) , 1.48 - 1.37 ( m , 1H ) , 1.28 ( td ,  $J=7.2$  , 2.3 Hz , 3H ) , 1.19 ( dd ,  $J=10.3$  , 7.0 Hz , 3H ) . MS : 分析 .  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  の理論値 289 . 17、実測値 [ M + H ] 290 . 08 LC :  $t_r = 0 . 88$  分 ( 方法 A ) .

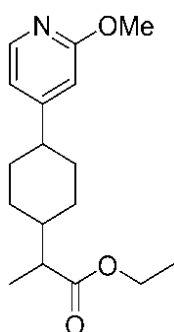
20

## 【 0 5 9 4】

307 G . エチル 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) プロパノエート

30

## 【化 3 6 8】



40

MeOH ( 5 mL ) 中のエチル 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル ) プロパノエート ( 60 mg , 0 . 207 mmol ) ( 307 F ) の溶液に、ギ酸 , アンモニア塩 ( 65 . 4 mg , 1 . 037 mmol ) および 10 %  $\text{Pd}/\text{C}$  ( 5 . 96 mg , 0 . 056 mmol ) を加えた。該混合物を 1 時間還流させ、続いて該混合物をセライト ( 登録商標 ) に通して濾過した。濾液を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) シクロヘキシル ) プロパノエート ( 60 mg , 収率 99 % ) を黄色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz , クロロホルム-d ) 8.05 ( t ,  $J=5.3$  Hz , 1H ) , 6.86 - 6.68 ( m , 1H ) , 6.67 - 6.46 ( m , 1H ) , 4.25 - 4.08 ( m , 2H ) , 3.92 ( d ,  $J=4.0$  Hz , 3H ) , 2.72 - 2.52 ( m ,

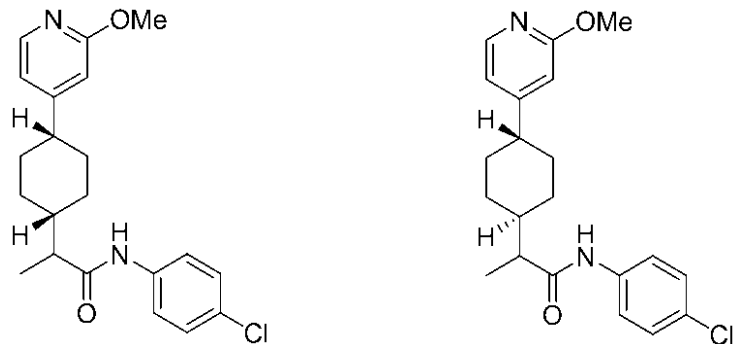
50

1H), 2.48 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.26 (dt, J=10.1, 7.2 Hz, 3H), 1.14 (dd, J=6.9, 5.7 Hz, 3H); MS : 分析 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> の理論値 291.18、実測値 [M+H] 292.08 LC : t<sub>r</sub> = 0.90 分 (方法 R) .

【0595】

実施例 307 a、307 b : シス - またはトランス - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)プロパンアミド (相対立体化学は調べなかった)

【化369】



10

THF (1 mL) 中のエチル 2 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)プロパノエート (60 mg, 0.206 mmol) (307 G) の溶液に、4 - クロロアニリン (52.5 mg, 0.412 mmol) および塩化イソプロピルマグネシウム (0.206 mL, 0.412 mmol) を加えた。該混合物を 70 に 2 時間加熱した。該反応物を水でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機層を合わせて、濃縮して、粗残渣を得た。粗製物質を、下記の条件でプレパラティブ LC / MS により精製した : カラム : XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 のアセトニトリル : 水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含有) ; 移動相 B : 95 : 5 のアセトニトリル : 水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含有) ; グラジエント : 25 - 100 % B で 20 分間、続いて 100 % B で 4 分間保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望生成物を含有するフラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。

20

【0596】

ラセミ混合物 シス - またはトランス - 307 a : 19.5 mg, 収率 25 %。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.01 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.43 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.24 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.92 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 3H), 1.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 1.11 - 0.98 (m, 4H); MS : 分析 . C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の理論値 372.2、実測値 [M+H] 373.2 LC : t<sub>r</sub> = 2.158 分 (方法 A) .

30

【0597】

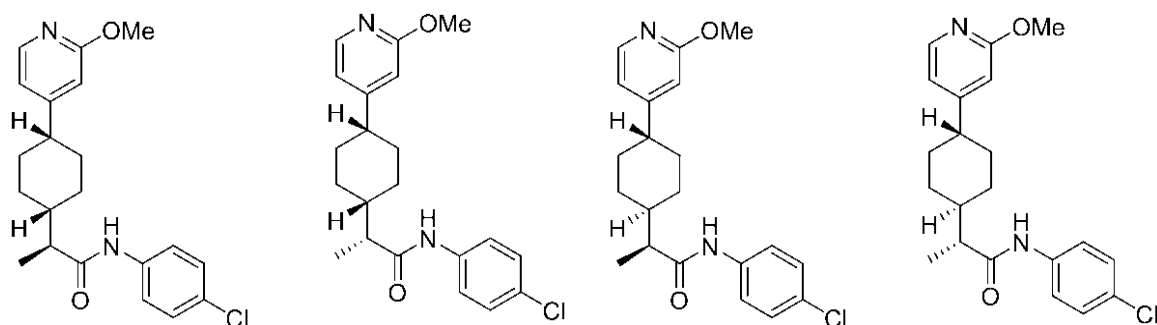
ラセミ混合物 シス - またはトランス - 307 b : 21.4 mg, 収率 27.9 %。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.09 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 2.65 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.58 (br. s., 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.36 (m, 7H), 1.06 (d, J=6.5 Hz, 3H); MS : 分析 . C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の理論値 372.2、実測値 [M+H] 373.2 LC : t<sub>r</sub> = 2.202 分 (方法 A) .

40

【0598】

実施例 307 c、307 d、307 e、307 f : N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル)プロパンアミド (ホモキラル絶対および相対立体化学は調べなかった)

## 【化 3 7 0】



10

実施例 3 0 7 A および 3 0 7 B をキラル分離によりさらに精製した。約 1 0 m g のシス - またはトランス - ラセミ体 3 0 7 a を分割した。該物質を下記条件でプレパラティブ S F C により精製した：B e r g e r S F C M G I I ; カラム：キラル A D 2 5 × 3 c m I D、5 μ m ; 移動相：7 0 / 3 0 の C O<sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長：2 2 0 n m ; 流速：8 5 m L / 分。該フラクション（「ピーク - 1」 t<sub>r</sub> = 4 . 5 8 6、 「ピーク - 2」 t<sub>r</sub> = 7 . 5 5 3 ; 分析条件：A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム：キラル A D 2 5 0 × 4 . 6 m m I D、5 μ m ; 移動相：7 0 / 3 0 の C O<sub>2</sub> / M e O H ; 流速：2 . 0 m L / 分）を M e O H 中で回収した。該フラクションの立体異性体純度は、p r e p - S F C クロマトグラフ条件に基づいて 9 9 . 0 5 以上と推定した。

20

## 【 0 5 9 9】

実施例 3 0 7 c , 第一溶出の異性体：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (dd, J=5.4, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (br. s., 1H), 2.35 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H) M S : 分析 . C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の理論値 3 7 2 . 1 6、実測値 [ M + H ] 3 7 3 . 2。L C : t<sub>r</sub> = 0 . 9 0 分 (方法 A)。

## 【 0 6 0 0】

実施例 3 0 7 b , 第二溶出の異性体：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (dd, J=5.4, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (br. s., 1H), 2.35 (dd, J=10.2, 6.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H) M S : 分析 . C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の理論値 3 7 2 . 1 6、実測値 [ M + H ] 3 7 3 . 2。L C : t<sub>r</sub> = 0 . 9 0 分 (方法 A)。

30

## 【 0 6 0 1】

約 1 0 m g のシス - またはトランス - ラセミ体 3 0 7 b を分割した。該物質を下記条件でプレパラティブ S F C により精製した：B e r g e r S F C M G I I ; カラム：キラル A D 2 5 × 3 c m I D、5 μ m ; 移動相：7 0 / 3 0 の C O<sub>2</sub> / M e O H ; 検出器波長：2 2 0 n m ; 流速：8 5 m L / 分。該フラクション（「ピーク - 1」 t<sub>r</sub> = 9 . 4 1 8、 「ピーク - 2」 t<sub>r</sub> = 1 7 . 2 3 0 ; 分析条件：A u r o r a a n a l y t i c a l S F C ; カラム：キラル A D 2 5 0 × 4 . 6 m m I D、5 μ m ; 移動相：7 0 / 3 0 の C O<sub>2</sub> / M e O H ; 流速：2 . 0 m L / 分）を M e O H 中で回収した。該フラクションの立体異性体純度は、p r e p - S F C クロマトグラフ条件に基づいて 9 9 . 0 5 以上と推定した。

40

## 【 0 6 0 2】

実施例 3 0 7 e , 第一溶出の異性体：<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.05 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.52

50

- 1.40 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.01 (m, 3H); M S : 分析 .  $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$  の理論値 372.16、実測値 [ M + H ] 373.2。L C :  $t_r$  = 0.88 分 (方法 A)。

【 0 6 0 3 】

実施例 3 0 7 e , 第二溶出の異性体 :  $^1H$  NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.05 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.01 (m, 3H); M S : 分析 .  $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$  の理論値 372.16、実測値 [ M + H ] 373.2。L C :  $t_r$  = 0.88 分 (方法 A)。

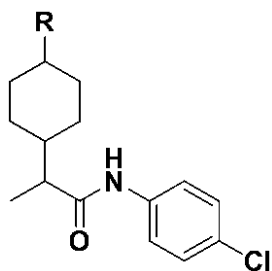
10

【 0 6 0 4 】

実施例 3 0 8 - 3 1 9

これらの化合物は、3 0 7 F および 3 0 7 G のための手順、ならびに実施例 3 0 7 のための手順を用いて中間体 3 0 7 E から得た：

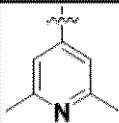
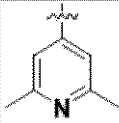
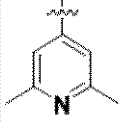
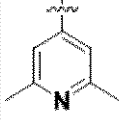
【 化 3 7 1 】



20



【表 1】

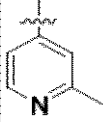
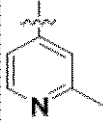
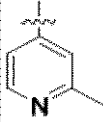
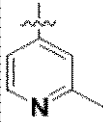
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
308a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		4.837 <sup>6</sup>	371.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
308b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		6.082 <sup>6</sup>	371.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
308c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		8.542 <sup>6</sup>	371.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
308d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		9.256 <sup>6</sup>	371.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

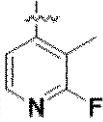
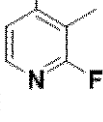
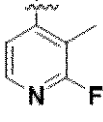
40

実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
309a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		6.318 <sup>H</sup>	357.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
309b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		8.267 <sup>H</sup>	357.0	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
309c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		11.390 <sup>H</sup>	357.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
309d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		12.356 <sup>H</sup>	357.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

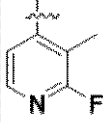
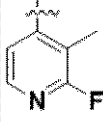
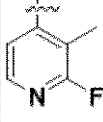
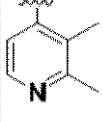
30

実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
310a	(+/-) N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.51 <sup>A</sup>	375.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
310b	(+/-) N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.51 <sup>A</sup>	375.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
310c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		7.900 <sup>J</sup>	375.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

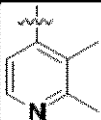
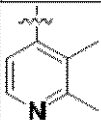
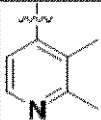
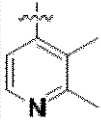
実施例番号	名称	R	Tr (分) <sup>方法</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
310d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		10.924 <sup>I</sup>	375.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
310e	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		14.488 <sup>I</sup>	375.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
310f	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		18.052 <sup>J</sup>	375.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
311a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		1.951 <sup>A</sup>	370.9	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった

10

20

30

40

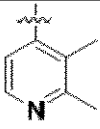
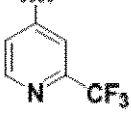
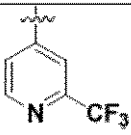
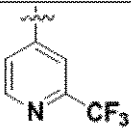
実施例番号	名称	R	Tr (分) <sup>方法</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
3 1 1 b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.055 <sup>a</sup>	371.2	シス-またはトランスのラセミ体相対立体化学は調べなかった
3 1 1 c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		16.549 <sup>l</sup>	371.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 1 d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		11.907 <sup>k</sup>	371.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 1 e	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		10.090 <sup>k</sup>	371.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

40

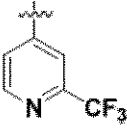
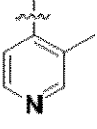
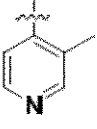
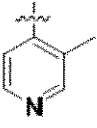
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
3 1 1 f	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		7.396 <sup>L</sup>	371.4	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 2 a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		5.775 <sup>M</sup>	411.3	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 2 b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		6.433 <sup>M</sup>	411.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 2 c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		12.376 <sup>M</sup>	411.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

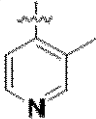
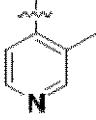
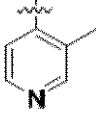
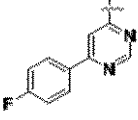
40

実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
3 1 2 d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		14.148 <sup>M</sup>	411.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 3 a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.055 <sup>A</sup>	357.0	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
3 1 3 b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.093 <sup>A</sup>	357.3	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
3 1 3 c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		4.118 <sup>N</sup>	356.9	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

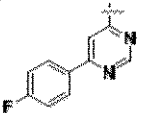
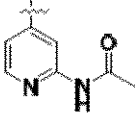
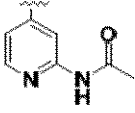
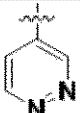
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
3 1 3 d	N- (4-クロロフェニル) - 2 - (4- (3-メチルピリジン-4-イル) シクロヘキシル) プロパンアミド		4.712 <sup>N</sup>	357.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 3 e	N- (4-クロロフェニル) - 2 - (4- (3-メチルピリジン-4-イル) シクロヘキシル) プロパンアミド		5.575 <sup>N</sup>	357.0	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 3 f	N- (4-クロロフェニル) - 2 - (4- (3-メチルピリジン-4-イル) シクロヘキシル) プロパンアミド		6.562 <sup>N</sup>	357.1	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
3 1 4 a	N- (4-クロロフェニル) - 2 - (4- (6- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) シクロヘキシル) プロパンアミド		2.391 <sup>A</sup>	438.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった

10

20

30



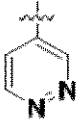
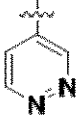
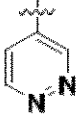
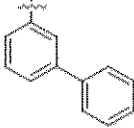
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
314b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		2.433 <sup>A</sup>	438.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
315a	2-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)プロパンアミド		1.936 <sup>A</sup>	400.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
315b	2-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)プロパンアミド		1.984 <sup>A</sup>	400.18	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
316a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		15.157 <sup>D</sup>	344.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

40

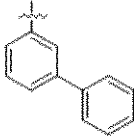
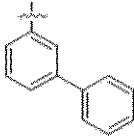
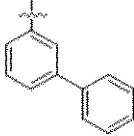
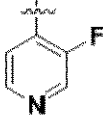
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
316b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		16.596 <sup>0</sup>	344.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
316c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		19.948 <sup>0</sup>	344.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
316d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		22.237 <sup>0</sup>	344.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
317a	2-(4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)プロパンアミド		7.365 <sup>P</sup>	418.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

40

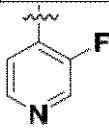
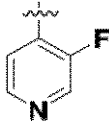
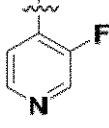
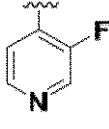
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
3 1 7 b	2 - ( 4 - ( [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) シクロヘキシ ル ) - N - ( 4 - クロ ロフェニル ) プロパン アミド		8.536 <sup>P</sup>	418.2	絶対および相対 立体化学を有す るホモキラルは 調べなかった
3 1 7 c	2 - ( 4 - ( [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) シクロヘキシ ル ) - N - ( 4 - クロ ロフェニル ) プロパン アミド		11.309 <sup>P</sup>	418.2	絶対および相対 立体化学を有す るホモキラルは 調べなかった
3 1 7 d	2 - ( 4 - ( [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 3 - イル ) シクロヘキシ ル ) - N - ( 4 - クロ ロフェニル ) プロパン アミド		15.497 <sup>P</sup>	418.2	絶対および相対 立体化学を有す るホモキラルは 調べなかった
3 1 8 a	N - ( 4 - クロロフェ ニル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - フ ルオロピリジン - 4 - イ ル ) シクロヘキシル ) プロパンアミド		2.102 <sup>A</sup>	361.2	ジアステレオマ ー混合物

10

20

30

40

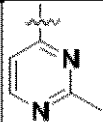
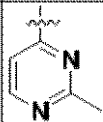
実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
318b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-フルオロピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		8.602 <sup>q</sup>	361.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
318c	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-フルオロピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		9.684 <sup>q</sup>	360.9	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
318d	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-フルオロピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		10.803 <sup>q</sup>	361.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった
318e	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(3-フルオロピリジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		12.223 <sup>q</sup>	361.2	絶対および相対立体化学を有するホモキラルは調べなかった

10

20

30

40

実施例番号	名称	R	Tr (分) 方法	[M+H] <sup>+</sup>	立体化学
319a	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		1.827 <sup>A</sup>	358.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった
319b	N-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-メチルピリミジン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド		1.897 <sup>A</sup>	358.2	シスまたはトランスラセミ体の相対立体化学は調べなかった

10

20

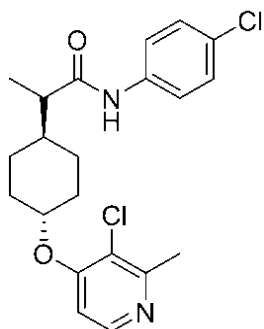
## 【0605】

## 実施例320

rac-2-((トランス)-4-((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)プロパンアミド  
(絶対立体化学は調べなかった)

## 【化372】

30



320A. rac-エチル 2-((トランス)-4-((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパノエート

40

THF (4 mL) 中のエチル rac-2-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパノエート (中間体 307C をメタノール中の水素化ホウ素ナトリウムで処理することによって製造) (1.001 g, 5 mmol) の溶液を 0 に冷却し、カリウムヘキサメチルジシラジド (5.50 mL, 5.50 mmol) で 1 分かけて処理した。反応液を 10 分間攪拌し、続いて 3, 4-ジクロロ-2-メチルピリジン (0.851 g, 5.25 mmol) で処理した。反応液を 0 で 40 分間攪拌し、塩化アンモニウム溶液でクエンチした。該層を合わせて 1 時間攪拌し、1:1 の EtOAc-ヘキサンで抽出し、該有機抽出物を乾燥させ、留去して、油状物を得た。分取 HPLC により、rac-エチル 2-((トランス)-4-((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)

50

オキシ)シクロヘキシル)プロパノエート(0.47 g, 収率29%)を黄金色の油状物として得た。MS(ES):  $m/z = 326 [M+H]^+$ 。  $t_R = 0.78$  分(方法A)

# 【0606】

320B. rac-2-( (トランス)-4-( (3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン酸

THF(4 mL)中のrac-エチル2-( (トランス)-4-( (3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパノエート(0.42 g, 1.289 mmol)の溶液を、水(4 mL)中の水酸化リチウム(0.154 g, 6.45 mmol)で処理した。メタノール(〜4 mL)を加えて、単一層を得て、該反応物を50 で1時間攪拌した。該反応物を冷却し、室温で攪拌した。溶媒のほとんどを窒素気流下で留去し、該反応物を水で〜6 mLまで希釈した。この混濁懸濁液を濾過し、濾液のpHをHOAc水溶液で〜5.5に調整した。生じた沈殿物を濾過し、水ですすぎ、空気乾燥させて、rac-2-( (トランス)-4-( (3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン酸(0.16 g, 収率42%)を白色の固形物として得た。MS(ES):  $m/z = 298 [M+H]^+$ 。  $t_R = 0.63$  分(方法A)。

# 【0607】

実施例320: rac-2-( (トランス)-4-( (3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)-N-(4-クロロフェニル)プロパンアミド

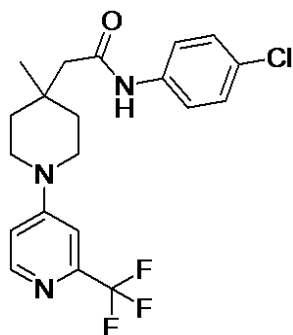
DMF(0.4 mL)中のrac-2-( (トランス)-4-( (3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン酸(0.025 g, 0.084 mmol)および4-クロロアニリン(0.013 g, 0.101 mmol)の溶液を、トリエチルアミン(0.023 mL, 0.168 mmol)、続いてHATU(0.038 g, 0.101 mmol)で処理した。生じた溶液を室温で2時間攪拌し、続いて1滴の水でクエンチし、2 mLに希釈し、プレパラティブHPLCにより精製した。適当なフラクションを濃縮して、0.033 g(75%)の表題化合物を得た。MS(ES):  $m/z = 407 [M+H]^+$ 。  $t_R = 2.21$  分(方法B)。

# 【0608】

実施例321

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

# 【化373】



321A. メチル2-(4-メチルピペリジン-4-イル)アセテート

窒素雰囲気下にて0 でMeOH(7.5 mL)を入れたフラスコに、塩化アセチル(1.1 mL, 15.2 mmol)をゆっくり加えた。添加完了後、該混合物を0 で5分間攪拌し、MeOH(1.5 mL)中の2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸, HCl(675.0 mg, 3.5 mmol)の均一混合物をゆっくり滴下して加えた。得られた均一混合物を0 で5分間、続いて60 で8時間攪拌し、減圧中で濃縮して、製造321AのHCl塩を白色の固形物として得て(718.0 mg; 収率99%)、さらに精製することなく用いた。MS(ES):  $m/z = 172 [M+H]^+$ 。  $t_R = 0.4$

6分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.41 - 9.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.02 (s, 3H).

【0609】

321B. メチル 2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)アセテート

密封可能なバイアル内の無水NMP (4 mL) 中の4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン (300.0 mg, 1.7 mmol) の均一混合物に、メチル 2 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル)アセテートのHCl塩 (321A, 412.0 mg, 2.0 mmol)、続いてDIPA (1.3 mL, 7.4 mmol)を加えた。該バイアルを密封し、該混合物を120 で攪拌した。13時間後、該反応混合物を室温に冷まし、水およびEtOAcで分液処理した。層を分離し、該水層をEtOAcで1回以上抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、続いて減圧中で濃縮して、粗生成物を得た。Iscoクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)アセテートを油状物として得た (461.1 mg; 88%)。MS (ES): m/z = 317 [M + H]<sup>+</sup>。t<sub>R</sub> = 0.65分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.27 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=5.9, 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.11 (s, 3H).

10

20

【0610】

321C. 2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸

窒素雰囲気下にてMeOH (5 mL) 中のメチル 2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)アセテート (461.1 mg, 1.5 mmol) の均一混合物に、2 M NaOH水溶液 (1.6 mL, 3.2 mmol)を滴下して加えた。続いて、該反応物を周囲温度で13時間攪拌し、pH試験がpH4を示すまで1 N HCl (水溶液)で処理した。次いで、該混合物を水およびEtOAcの間で分液処理し、該層を分離し、該水層をEtOAcで2回抽出した。これらの有機抽出物を元の有機層と合わせて、減圧中で濃縮して、製造321CのHCl塩を白色の固形物と得て (362.4 mg, 収率64%)、さらに精製することなく用いた。MS (ES): m/z = 303 [M + H]<sup>+</sup>。t<sub>R</sub> = 0.56分(方法A)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.03 (br. s, 1H), 8.19 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=5.9, 2.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.02 (s, 3H).

30

【0611】

実施例321: N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)アセトアミド

密封可能なバイアル内の無水DMF (1 mL) 中の2 - (4 - メチル - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル)酢酸のHCl塩 (321C, 25.6 mg, 0.09 mmol) の混合物に、PyBOP (44.1 mg, 0.09 mmol)、続いてDIPA (0.06 mL, 0.3 mmol)を加えた。該混合物を15分間攪拌し、4 - クロロアニリン (13.0 mg, 0.1 mmol)を加え、該バイアルを密封し、該混合物を周囲温度で攪拌した。14.5時間後、該反応混合物をDMFで希釈し、シリンジフィルターに通し、プレパラティブHPLC/MSにより精製して、表題化合物を得た (21.9 mg; 収率49%)。MS (ES): m/z = 412 [M + H]<sup>+</sup>。t<sub>R</sub> = 2.01分(方法B)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.09 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.06 (s, 3H).

40

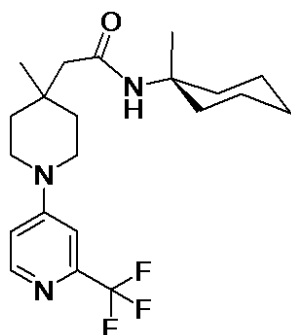
50

【 0 6 1 2 】

## 実施例 3 2 2

2 - ( 4 - メチル - 1 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - メチルシクロヘキシル ) アセトアミド

【 化 3 7 4 】



10

実施例 3 2 2 ( 2 0 . 3 m g ; 収率 4 6 % ) を、 1 - メチルシクロヘキサンアミン、 H C l ( 1 6 . 0 m g , 0 . 1 1 m m o l ) を 4 - クロロアニリンの代わりに使用することを除いて実施例 3 2 1 の合成と同様である手順に従って、下記手順に従って調製した。 M S ( E S ) : m / z = 3 9 8 [ M + H ] <sup>+</sup>。 t<sub>R</sub> = 2 . 0 4 分 ( 方法 B )。 <sup>1</sup>H NMR ( 500 M H z , DMSO-d<sub>6</sub> ) <sup>1</sup>H NMR ( 500 M H z , DMSO-d<sub>6</sub> ) d 8.18 ( d , J=5.7 H z , 1 H ) , 7.19 ( s , 1 H ) , 6.77 ( s , 1 H ) , 6.68 - 6.57 ( m , 1 H ) , 3.48 - 3.36 ( m , 1 H ) , 3.20 - 3.04 ( m , 2 H ) , 2 . 13 ( t , J=7.9 H z , 2 H ) , 2.02 - 1.95 ( m , 2 H ) , 1.87 - 1.69 ( m , 2 H ) , 1.68 - 1.58 ( m , 2 H ) , 1.53 - 1.31 ( m , 5 H ) , 1.30 - 1.13 ( m , 7 H ) , 1.02 ( s , 3 H ) .

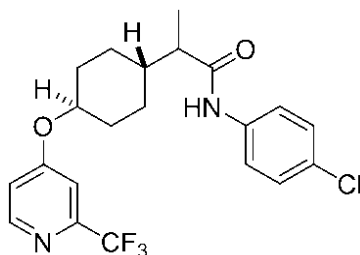
20

【 0 6 1 3 】

## 実施例 3 2 3

( + / - ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( トランス - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) シクロヘキシル ) プロパンアミド

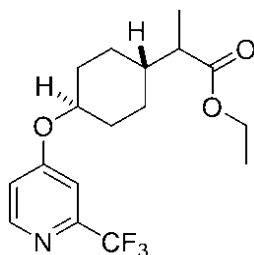
【 化 3 7 5 】



30

製造 3 2 3 A . ( + / - ) - エチル 2 - ( トランス - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) シクロヘキシル ) プロパノエート

【 化 3 7 6 】



40

D M F ( 1 . 0 7 7 m l ) 中のエチル 2 - ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) プロパノエート ( 0 . 1 2 9 4 g , 0 . 6 4 6 m m o l ) の溶液に、 N a H ( 0 . 0 4 3 g , 1 . 0 7 7 m m o l ) を加えた。 3 0 分後、 4 - プロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 0 . 0 7 1 m l , 0 . 5 3 8 m m o l ) を加えた。該反応物を 8 0 で終夜加熱した。反応物を N H <sub>4</sub> C l の飽和水溶液でクエンチし、 E t O A c で希釈した。層を分離した。該水層を E t O A c で抽出した ( 2 X ) 。有機層を合わせて、水で洗浄し

50

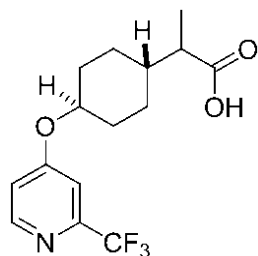


、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の残渣を得た。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して（ISCO装置（40 gカラム，40 mL / 分，14分間にわたりヘキサン中で0 - 30 % EtOAc、 $t_r = 9.5$ 分）を使用）、表題化合物（0.0646 g，0.187 mmol，収率34.7 %）を無色の残渣として得た。ESI MS ( $M + H$ ) $^+$  = 346.2。HPLCピーク $t_r = 1.09$ 分。HPLC条件：A。

【0614】

製造323B：(+/-)-2-(トランス-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパン酸

【化377】



THF（0.452 mL）およびMeOH（0.181 mL）中の製造323A（0.0437 g，0.127 mmol）の溶液に、水酸化リチウム（1.265 mL，1.265 mmol）を加えた。該反応物を70 °Cで2時間加熱し、続いて室温に冷ました。該反応物を1 N HClでpH 7に調整し、続いてEtOAcで希釈した。層を分離した。該水層をEtOAcで抽出した（3 X）。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を無色の残渣として得た（18.2 mg，収率45 %）。ESI MS ( $M + H$ ) $^+$  = 318.1。HPLCピーク $t_r = 0.89$ 分。HPLC条件：A。

【0615】

実施例323：(+/-)-N-(4-クロロフェニル)-2-(トランス-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパンアミド

0 °CでTHF（0.1 mL）中の4-クロロアニリン（0.033 g，0.256 mmol）の溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム（0.128 mL，0.256 mmol）の溶液を加えた。生じた溶液を室温に温め、5分間攪拌し、続いてTHF（0.22 mL）中の製造323B（0.0221 g，0.064 mmol）を滴下して加えた。該反応物を70 °Cで2時間加熱し、室温に冷ました。該反応物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離した。該水層をEtOAcで抽出した（3 X）。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。粗製物質を下記条件でプレパラティLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18、19 x 200 mm、5  $\mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含有）；移動相B：95：5のアセトニトリル：水（10 mM 酢酸アンモニウムを含有）；グラジエント：19分以内に45 - 90 % B、続いて100 % Bで4分間保持；流速：20 mL / 分。所望生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、実施例323を得た（18.0 mg，66 %）。ESI MS ( $M + H$ ) $^+$  = 427.2。HPLCピーク $t_r = 2.218$ 分。純度 = 100 %。HPLC条件：B。

【0616】

実施例324aおよびb

(S)-N-(4-クロロフェニル)-2-(トランス-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパンアミドおよび(R)-N-(4-クロロフェニル)-2-(トランス-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オキシ)シクロヘキシル)プロパンアミド（未知の絶対立体化学），

10

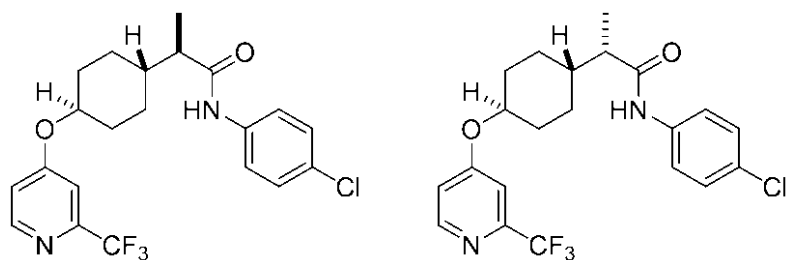
20

30

40

50

## 【化 3 7 8】



ラセミ体実施例 3 2 3 の約 1 7 m g の試料を分割した。該異性体混合物を下記条件でプレパラティブ S F C により精製した：カラム：W h e l k - O R , R、2 5 x 3 c m I D、5  $\mu$  m 粒子；移動相 A：8 5 / 1 5 C O<sub>2</sub> / M e O H ( 0 . 1 % D E A を含有 ) ；検出器波長：2 2 0 n m ；流速：1 0 0 m L / 分。該フラクション ( 「ピーク - 1」 t<sub>r</sub> = 4 . 3 0 0 分、 「ピーク - 2」 t<sub>r</sub> = 5 . 0 0 8 分；分析条件：カラム：W h e l k - O R , R、2 5 0 x 4 . 6 m m I D、5  $\mu$  m 粒子；移動相 A：8 0 / 2 0 C O<sub>2</sub> / M e O H ( 0 . 1 % D E A を含有 ) ；流速：2 . 0 L / 分) を M e O H ( 0 . 1 % D E A を含有 ) 中で回収した。各フラクションの立体異性体純度は、分取 S F C クロマトグラフに基づいて 9 9 % 以上と推定した。各エナンチオマーをプレパラティブ L C / M S によりさらに精製した：

## 【 0 6 1 7】

第一溶出の異性体 ( 実施例 3 2 4 a ) ：粗製物質を下記条件でプレパラティブ L C / M S により精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 x 2 0 0 m m、5  $\mu$  m 粒子；移動相 A：5：9 5 のアセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有 ) ；移動相 B：9 5：5 のアセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有 ) ；グラジエント：1 9 分にわたり 4 5 - 9 0 % B、続いて 1 0 0 % B で 4 分間保持；流速：2 0 m L / 分。所望生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、異性体 1 を得た ( 6 . 3 m g , 2 3 % ) 。E S I M S ( M + H )<sup>+</sup> = 4 2 7 . 2 。H P L C ピーク t<sub>r</sub> = 2 . 2 9 6 分。純度 = 9 8 % 。H P L C 条件：B。

## 【 0 6 1 8】

第二溶出の異性体 ( 実施例 3 2 4 b ) ：粗製物質を下記条件でプレパラティブ L C / M S により精製した：カラム：X B r i d g e C 1 8、1 9 x 2 0 0 m m、5  $\mu$  m 粒子；移動相 A：5：9 5 のアセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有 ) ；移動相 B：9 5：5 のアセトニトリル：水 ( 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有 ) ；グラジエント：1 9 分にわたり 4 5 - 9 0 % B、続いて 1 0 0 % B で 4 分間保持；流速：2 0 m L / 分。所望生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、異性体 2 を得た ( 7 . 8 m g , 2 7 % ) 。E S I M S ( M + H )<sup>+</sup> = 4 2 7 . 0 。H P L C ピーク t<sub>r</sub> = 2 . 2 4 8 分。純度 = 9 5 % 。H P L C 条件：B。

## 【 0 6 1 9】

## 生物学の実施例

## 実施例 3 2 5

H e L a 細胞に基づくインドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D O ) アッセイにおける阻害活性の測定

H e L a ( A T C C ( 登録商標 ) C C L - 2 ) 細胞は、A T C C ( 登録商標 ) から取得し、4 . 5 g / L のグルコース、4 . 5 g / L の L - グルタミンおよび 4 . 5 g / L のピルビン酸ナトリウム ( # 1 0 - 0 1 3 - C V , C o r n i n g ) 、2 m M の L - アラニル - L - グラタミンジペプチド ( # 3 5 0 5 0 - 0 6 1 , G i b c o ) 、1 0 0 U / m L のペニシリン、1 0 0  $\mu$  g / m L のストレプトマイシン ( # S V 3 0 0 1 0 , H y c l o n e ) および 1 0 % のウシ胎児血清 ( # S H 3 0 0 7 1 . 0 3 H y c l o n e ) を加えたダルベッコ改変イーグル培地中で培養した。細胞を、5 % C O<sub>2</sub> 中にて 3 7 ° で加湿インキュベーター中で保持した。

## 【 0 6 2 0】

I D O 活性は、下記のようにキヌレニン産生機能として評価した：H e L a 細胞を 5 , 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で 9 6 ウェル培養プレート中に播種し、終夜平衡化させた。2 4 時間後、該培地を吸引し、I F N ( # 2 8 5 - I F / C F , R & D S y s t e m s ) を 2 5 n g / m L の最終濃度で含有する培地と置き換えた。各試験化合物の連続希釈液を、2 0 0  $\mu$  L の培地の合計体積で該細胞に加えた。さらに 4 8 時間インキュベートし、1 7 0  $\mu$  L の上澄み液を各ウェルから新たな 9 6 ウェルプレートに移した。1 2 . 1  $\mu$  L の 6 . 1 N のトリクロロ酢酸 ( # T 0 6 9 9 , S i g m a - A l d r i c h ) を各ウェルに加え、混合し、続いて 6 5 で 2 0 分間インキュベートして、N - ホルミルキヌレニン ( インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼの生成物 ) をキヌレニンに加水分解した。そして、反応混合液を 5 0 0  $\times$  g で 1 0 分間遠心分離し、沈殿物を沈降させた。1 0 0  $\mu$  L の上澄み液を各ウェルから新たな 9 6 ウェルプレートに移した。酢酸 ( # A 6 2 8 3 , S i g m a - A l d r i c h ) 中の 1 0 0  $\mu$  l の 2 ( w / v ) % の p - ジメチルアミノベンズアルデヒド ( # 1 5 6 4 7 - 7 , S i g m a - A l d r i c h ) を、各ウェルに加え、混合し、室温で 2 0 分間インキュベートした。キヌレニン濃度は、4 8 0 n m にて吸光度で測定し、S P E C T R A M A X ( 登録商標 ) M 2 e マイクロプレートリーダー ( M o l e c u l a r D e v i c e s ) を用いて L - キヌレニン ( # K 8 6 2 5 , S i g m a - A l d r i c h ) 標準曲線に対して較正することによって調べた。各阻害濃度のパーセント活性を決定し、I C <sub>50</sub> 値を非線形回帰分析を用いて評価した。

10

## 【 0 6 2 1 】

本明細書に記載の化合物の活性を図 1 に提供し、これらの効力レベルを下記に提供する：( 効力：I D O I C <sub>50</sub> : A < 0 . 1  $\mu$  M ; B < 1  $\mu$  M ; C < 1 0  $\mu$  M )

20

## 【 0 6 2 2 】

## 実施例 3 2 6

H E K 2 9 3 細胞を、エレクトロポレーションにより p c D N A を基にした哺乳類細胞ベクター ( ヒト I D O 1 c D N A ( N M 0 0 2 1 6 4 . 2 ) を有する ) でトランスフェクトした。それらを 1 m g / m l G 4 1 8 を含有する培地 ( 1 0 % F B S を含む D M E M ) 中で 2 週間培養した。ヒト I D O 1 タンパク質を安定的に発現した H E K 2 9 3 細胞を選別し、I D O 阻害アッセイのために増殖させた。

## 【 0 6 2 3 】

ヒト I D O 1 / H E K 2 9 3 細胞は、3 8 4 ウェルの黒色の壁透明底組織培養プレート ( M a t r i x T e c h n o l o g i e s L L C ) 内にて R P M I / フェノールレッドを含まない培地 ( 1 0 % F B S を含有 ) 中で 1 ウェルにつき 5 0  $\mu$  L あたり 1 0 , 0 0 0 細胞で播種した。続いて、1 0 0 n L の一定濃度の化合物を、E C H O 液体ハンドリングシステムを用いて各ウェルに加えた。該細胞を、5 % の C O <sub>2</sub> の 3 7 インキュベーターで 2 0 時間インキュベートした。

30

## 【 0 6 2 4 】

該化合物処理は、トリクロロ酢酸 ( S i g m a - A l d r i c h ) を 0 . 2 % の最終濃度で加えることによって停止した。該細胞プレートを 5 0 で 3 0 分間さらにインキュベートした。同等量の上澄み液 ( 2 0  $\mu$  L ) および氷酢酸中の 0 . 2 ( w / v ) % のエールリッヒ試薬 ( 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド , S i g m a - A l d r i c h ) を新しい透明な底の 3 8 4 ウェルプレート内で混合した。そして、このプレートを室温で 3 0 分間インキュベートした。4 9 0 n m で吸光度を E n v i s i o n プレートリーダーで測定した。

40

## 【 0 6 2 5 】

化合物 I C <sub>50</sub> 値を、5 0 0 n M の対照標準処理の数値を 1 0 0 % 阻害とし、化合物を含まない D M S O で処理した数値を 0 % 阻害として算出した。

## 【 0 6 2 6 】

下記の表 X では、2 5 0 n M 以上の I C <sub>50</sub> を示す化合物を ( C ) で表し、2 5 0 n M 以下の I C <sub>50</sub> を示す化合物を ( B ) で表し、5 0 n M 以下の I C <sub>50</sub> を示す化合物を ( A ) で表す。

50

表 X

実施例 3 2 6 に記載の生物学的アッセイで試験した実施例化合物の生物学的活性

H E K ヒ ト I D O - 1

【表 2】

実施例番号	生物学的活性
3 0 5	C
3 0 5 a	C
3 0 5 b	A
3 0 6	A
3 0 6 a	A
3 0 6 b	C
3 0 7	A
3 0 7 a	A
3 0 7 b	A
3 0 7 c	A
3 0 7 d	A
3 0 7 e	B
3 0 7 f	A
3 0 8 a	B
3 0 8 b	A
3 0 8 c	C
3 0 8 d	NT
3 0 9 a	C
3 0 9 b	A
3 0 9 c	C
3 0 9 d	A
3 1 0 a	A
3 1 0 b	A

10

20

30

40

3 1 0 c	A
3 1 0 d	A
3 1 0 e	A
3 1 0 f	B
3 1 1 a	A
3 1 1 b	A
3 1 1 c	C
3 1 1 d	A
3 1 1 e	NT
3 1 1 f	B
3 1 2 a	B
3 1 2 b	A
3 1 2 c	A
3 1 2 d	B
3 1 3 a	A
3 1 3 b	A
3 1 3 c	C
3 1 3 d	A
3 1 3 e	C
3 1 3 f	A
3 1 4 a	B
3 1 4 b	B
3 1 5 a	B
3 1 5 b	A
3 1 6 a	C

10

20

30

40

3 1 6 b	C
3 1 6 c	C
3 1 6 d	C
3 1 7 a	A
3 1 7 b	A
3 1 7 c	C
3 1 7 d	C
3 1 8 a	A
3 1 8 b	A
3 1 8 c	C
3 1 8 d	B
3 1 8 e	A
3 1 9 a	B
3 1 9 b	C
3 2 0	A
3 2 1	B
3 2 2	C
3 2 3	A
3 2 4 a	B
3 2 4 b	C

10

20

30

40

50

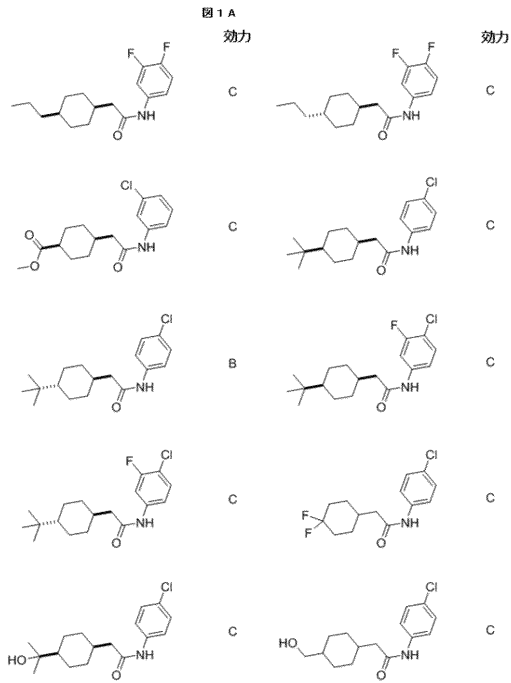
## 【 0 6 2 7 】

本発明を実施するための本発明者が知っている最良の様式を含む本発明の特定の実施態様が本明細書に記載される。上記記載を読むことにより、開示の実施態様のバリエーションは、当業者にとって明らかであり、当業者は、適宜、このようなバリエーションを用い得ることが予想される。よって、本発明は、本明細書に具体的に記載されるとは異なり実施され、本発明には、適用される法が許す限りにおいて、本明細書に添付の特許請求の範囲に記載の発明の対象の全ての改変および均等物が含まれることが意図されている。さらに、本明細書特に示されていないか、または文脈に明らかに矛盾していない限り、全ての可能なバリエーションにおける上記に記載の構成要素のいずれの組み合わせも本発明に包含される。

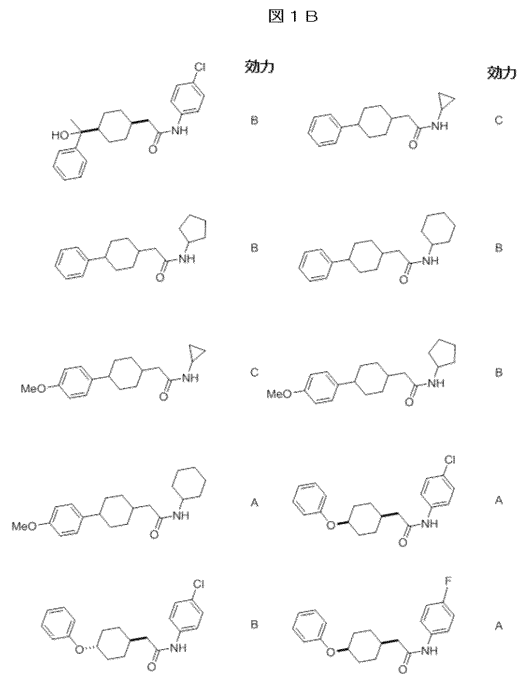
## 【 0 6 2 8 】

全ての刊行物、特許出願、受入番号、および本明細書で引用される他の参考文献は、各刊行物または特許出願が具体的にそれぞれ表示されて取り込まれている場合に出典明示により本明細書に取り込まれる。

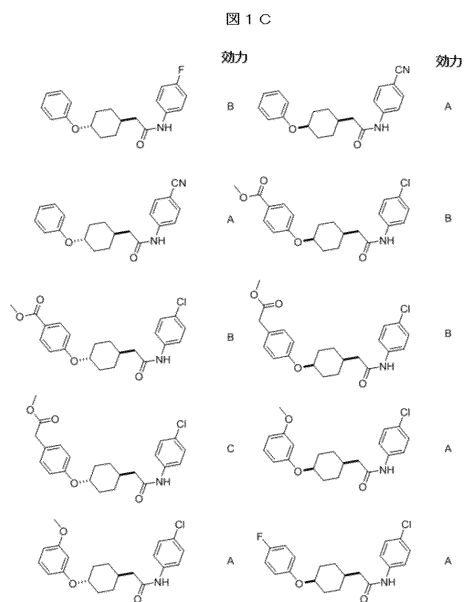
【 図 1 】



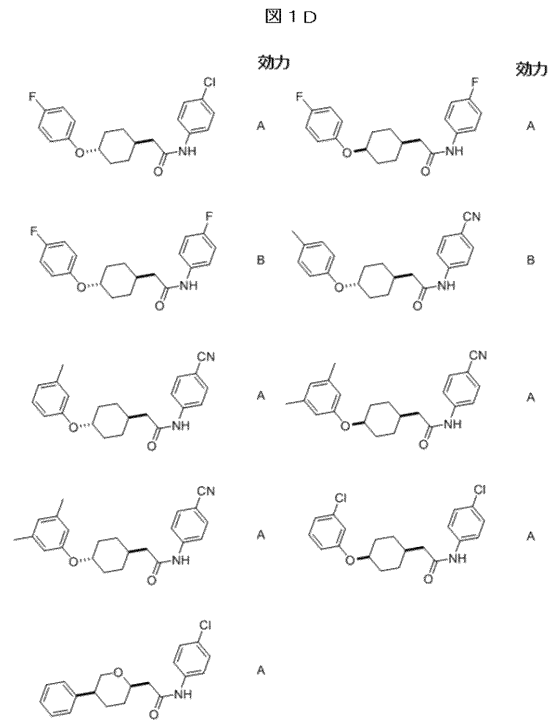
【 図 2 】



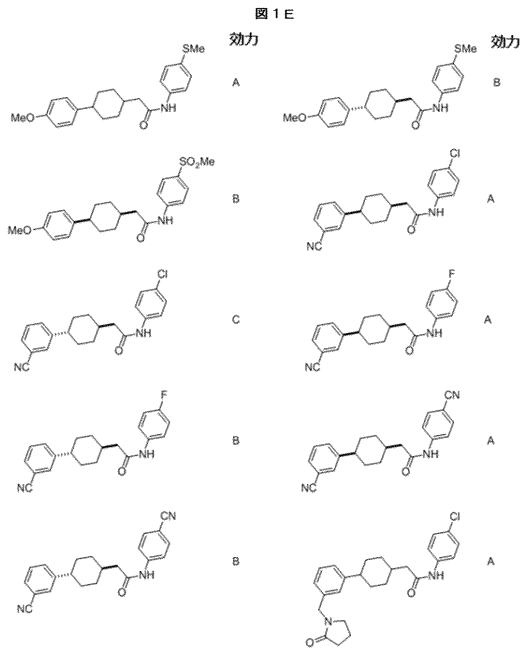
【 図 3 】



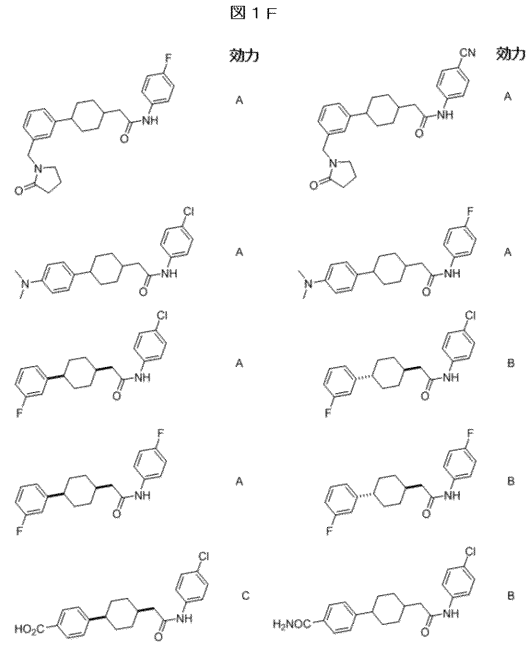
【 図 4 】



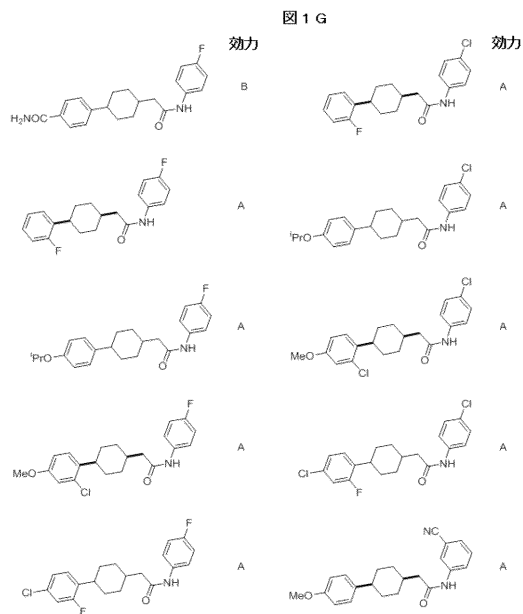
## 【 図 5 】



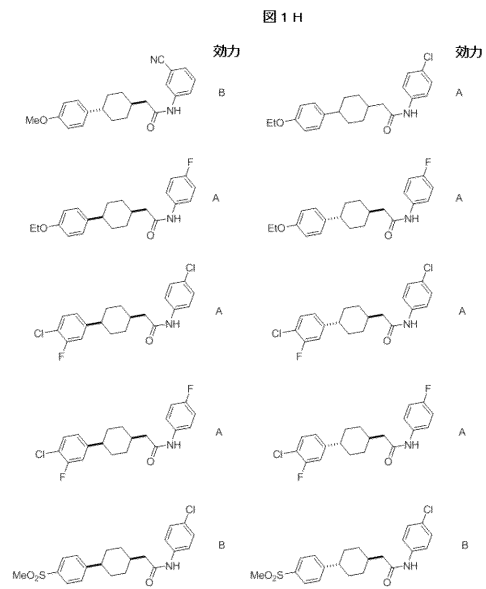
## 【 図 6 】



## 【 図 7 】

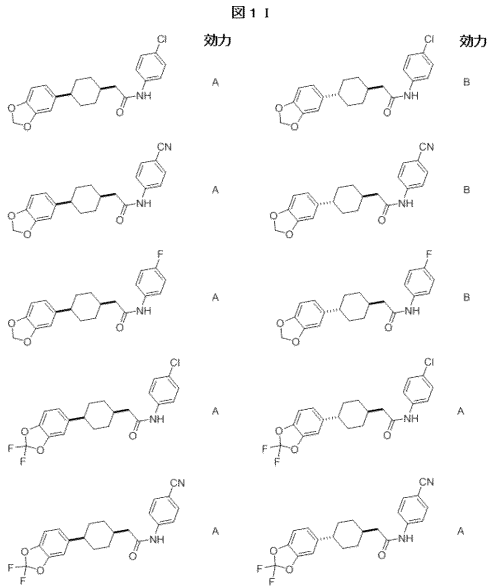


## 【 図 8 】

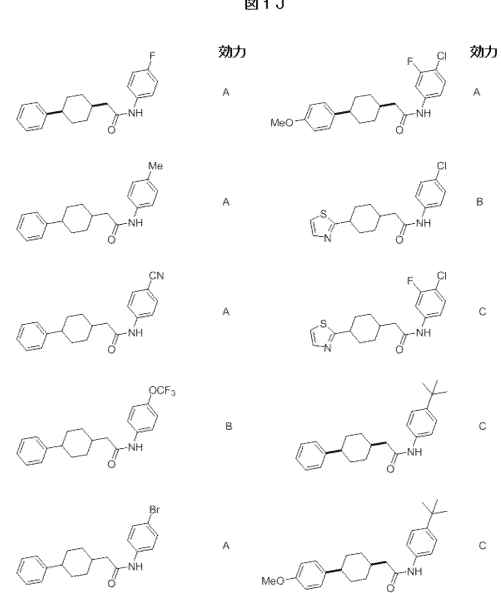




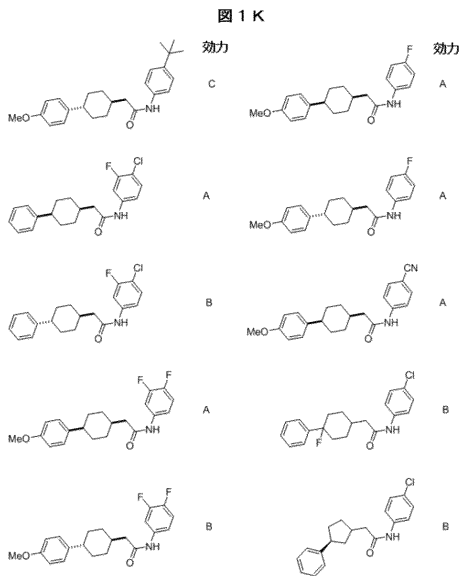
【 図 9 】



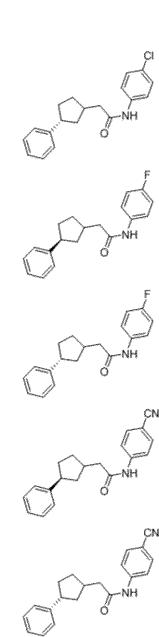
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【図 13】

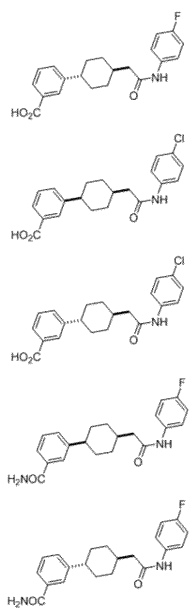


図 1M

効力

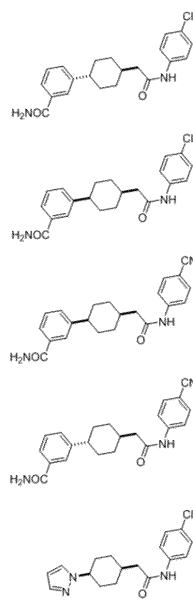
C

C

C

C

C



効力

B

C

C

C

B

【図 14】

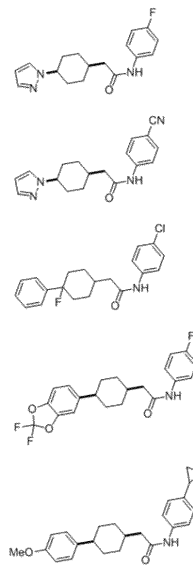


図 1N

効力

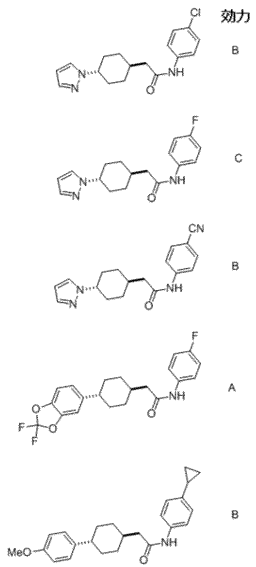
C

C

B

A

A



効力

B

C

B

A

B

【図 15】

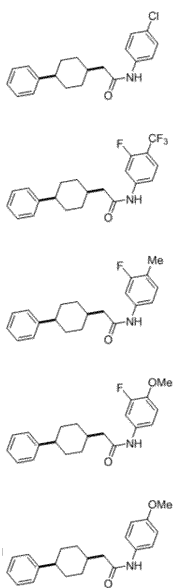


図 1O

効力

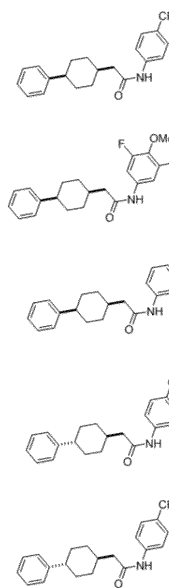
A

A

A

A

A



効力

A

A

A

B

C

【図 16】

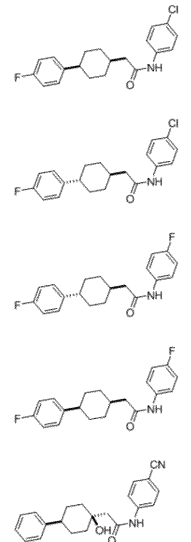


図 1P

効力

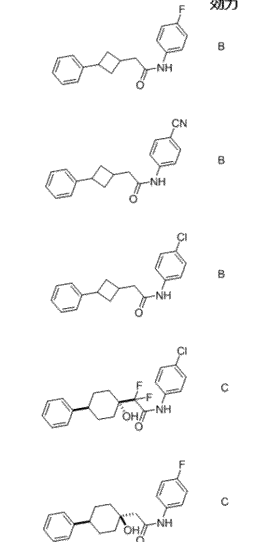
A

A

B

A

C



効力

B

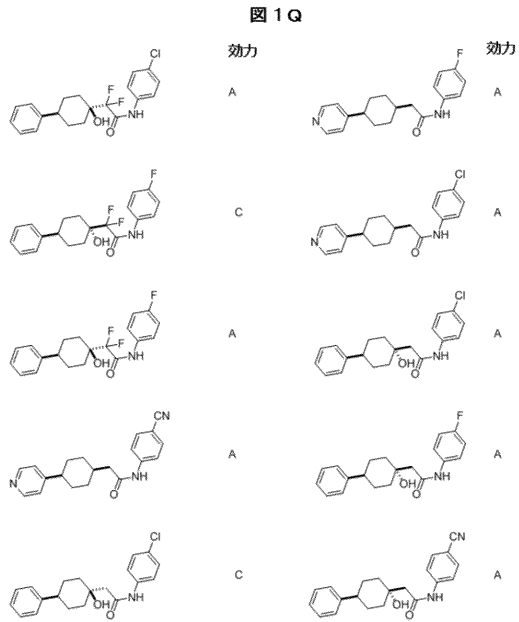
B

B

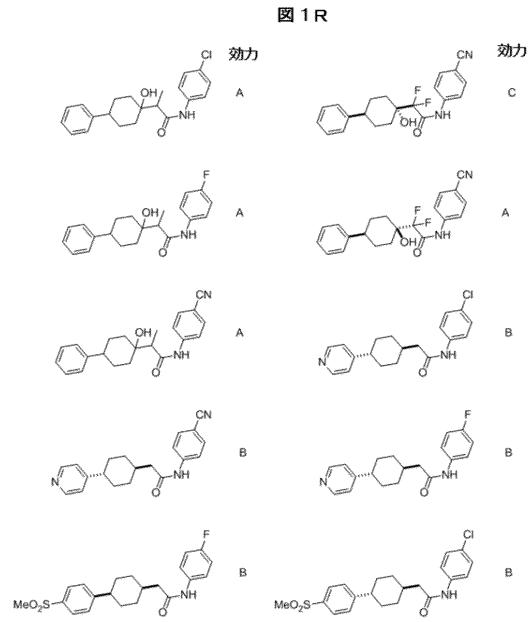
C

C

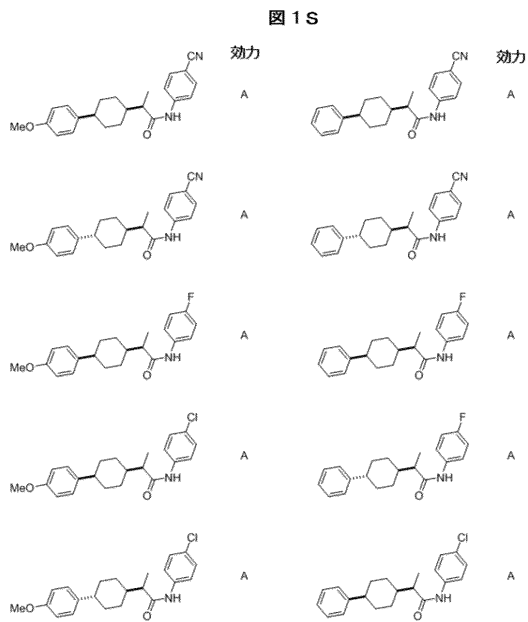
【 図 1 7 】



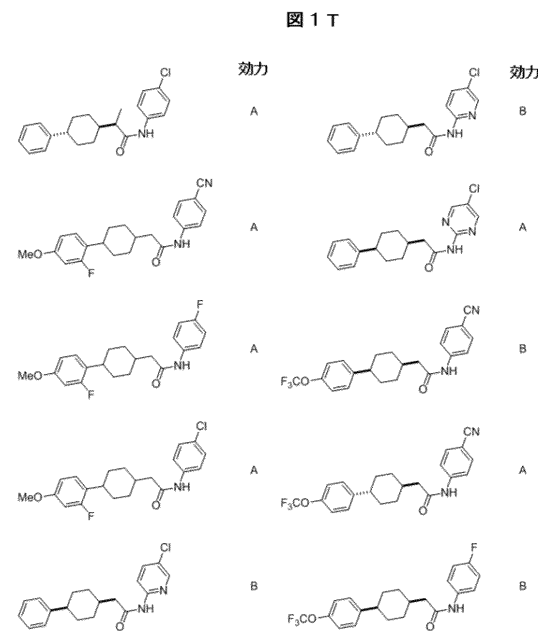
【 図 1 8 】



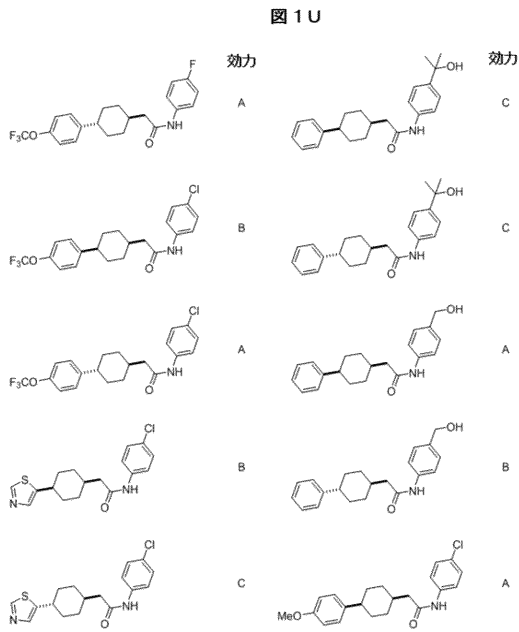
【 図 1 9 】



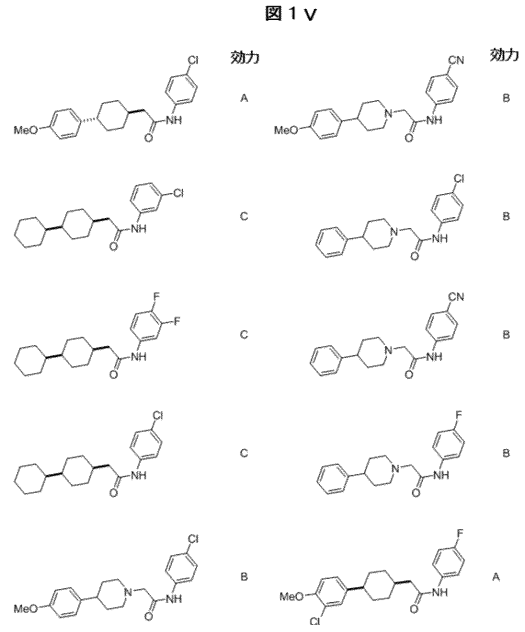
【 図 2 0 】



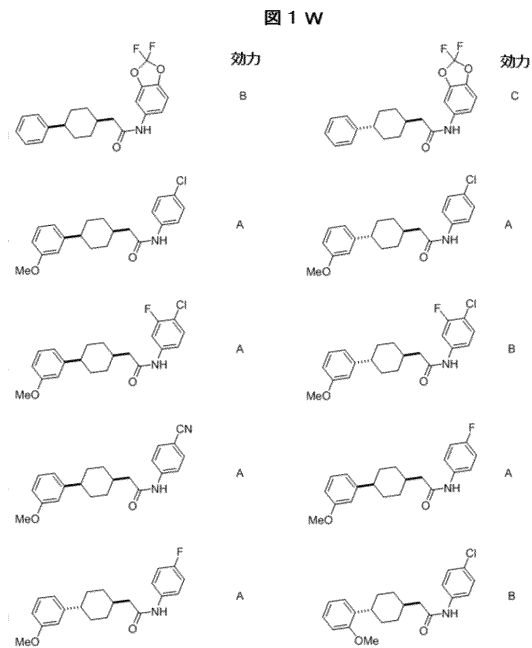
【 図 2 1 】



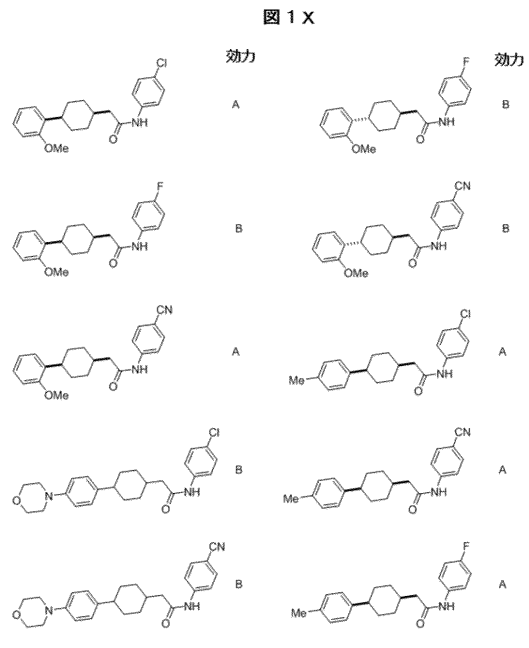
【 図 2 2 】



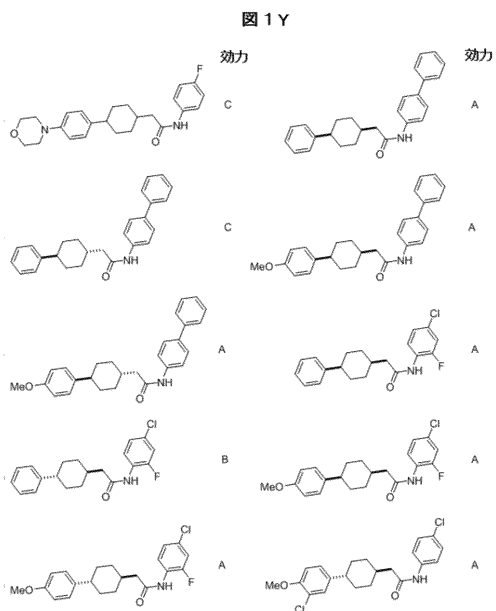
【 図 2 3 】



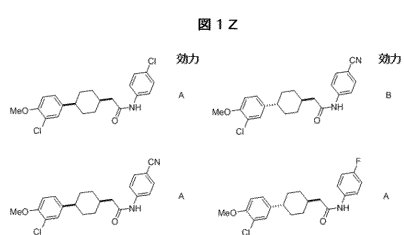
【 図 2 4 】



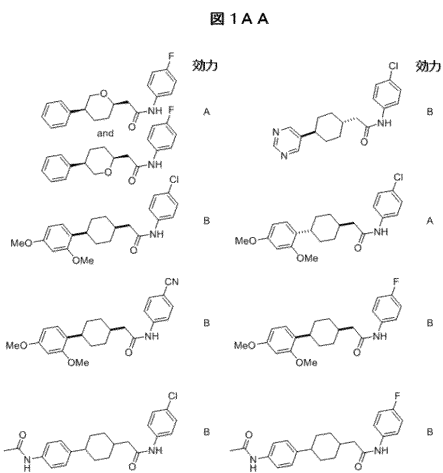
【 図 2 5 】



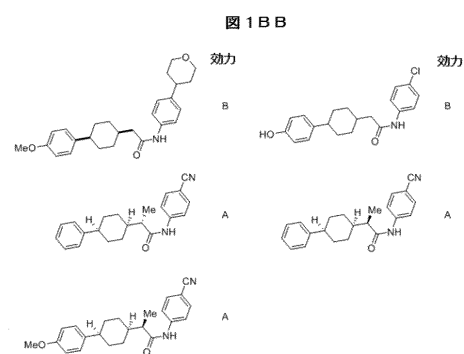
【 図 2 6 】



【 図 2 7 】



【 図 2 8 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/59271

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/16; C07C 13/02, 13/16 (2015.01) CPC - A61K 31/16; C07C 13/02, 13/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/16; A61P 31/18, 35/00; C07C 13/02, 13/16 (2015.01) CPC: A61K 31/16; C07C 13/02, 13/16 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer; Google; Google Scholar; IP.com; PubMed; EBSCO; Flexus Biosciences, Beck, Jaen, Osipov, Powers, Reilly, Shunatona, Walker, Zibinsky, Balog, Williams, Guo, 2-[4-(dimethylamino)-4-phenylcyclohexyl]-N-phenylacetamide, acetamide, indoleamine 2,3-dioxygenase, radiation, patient, prior, after, immunosuppression, cancer, pancreatic, melanoma, viral, cytomegalovirus, HIV																													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2007/0129347 A1 (HINZE, C et al.) 07 June 2007; abstract; paragraphs [0028], [0038], [0108], [0114], [0118], [0264], [0299]; claims 28, 32</td> <td>1-7, 9-10, 13-14, 20-21, 39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>8, 11-12, 15-19, 22-38, 40-50, 53-70, 71/57, 71/60, 71/61, 71/66</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>51-52</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2000/56727 A (MERCK SHARP and DOHME LIMITED) 28 September 2000; page 9, lines 15-20; page 16, lines 10-15</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2010/0008866 A1 (BLUM, CA et al.) 14 January 2010; paragraphs [0181], [0219]</td> <td>11-12, 16-17, 22-38</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2008/0146569 A1 (BLAKE, TD et al.) 19 June 2008; paragraphs [0100], [0373]</td> <td>15-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014/150677 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25 September 2014; abstract; page 1, lines 25-30; page 2, lines 15-20; page 14, lines 29-31; page 15, lines 1-5, 25-32; page 16, lines 24-25; page 22, lines 10-15, 20-25; page 107, lines 15-22; claim 15</td> <td>40-50, 53-56, 58-59</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>51-52</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2007/0129347 A1 (HINZE, C et al.) 07 June 2007; abstract; paragraphs [0028], [0038], [0108], [0114], [0118], [0264], [0299]; claims 28, 32	1-7, 9-10, 13-14, 20-21, 39	Y		8, 11-12, 15-19, 22-38, 40-50, 53-70, 71/57, 71/60, 71/61, 71/66	A		51-52	Y	WO 2000/56727 A (MERCK SHARP and DOHME LIMITED) 28 September 2000; page 9, lines 15-20; page 16, lines 10-15	8	Y	US 2010/0008866 A1 (BLUM, CA et al.) 14 January 2010; paragraphs [0181], [0219]	11-12, 16-17, 22-38	Y	US 2008/0146569 A1 (BLAKE, TD et al.) 19 June 2008; paragraphs [0100], [0373]	15-19	Y	WO 2014/150677 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25 September 2014; abstract; page 1, lines 25-30; page 2, lines 15-20; page 14, lines 29-31; page 15, lines 1-5, 25-32; page 16, lines 24-25; page 22, lines 10-15, 20-25; page 107, lines 15-22; claim 15	40-50, 53-56, 58-59	A		51-52
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																											
X	US 2007/0129347 A1 (HINZE, C et al.) 07 June 2007; abstract; paragraphs [0028], [0038], [0108], [0114], [0118], [0264], [0299]; claims 28, 32	1-7, 9-10, 13-14, 20-21, 39																											
Y		8, 11-12, 15-19, 22-38, 40-50, 53-70, 71/57, 71/60, 71/61, 71/66																											
A		51-52																											
Y	WO 2000/56727 A (MERCK SHARP and DOHME LIMITED) 28 September 2000; page 9, lines 15-20; page 16, lines 10-15	8																											
Y	US 2010/0008866 A1 (BLUM, CA et al.) 14 January 2010; paragraphs [0181], [0219]	11-12, 16-17, 22-38																											
Y	US 2008/0146569 A1 (BLAKE, TD et al.) 19 June 2008; paragraphs [0100], [0373]	15-19																											
Y	WO 2014/150677 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25 September 2014; abstract; page 1, lines 25-30; page 2, lines 15-20; page 14, lines 29-31; page 15, lines 1-5, 25-32; page 16, lines 24-25; page 22, lines 10-15, 20-25; page 107, lines 15-22; claim 15	40-50, 53-56, 58-59																											
A		51-52																											
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																													
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																													
Date of the actual completion of the international search 17 December 2015 (17.12.2015)		Date of mailing of the international search report <b>13 MAY 2016</b>																											
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																											

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/59271

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/160967 A2 (BIOMED VALLEY DISCOVERIES, INC) 02 October 2014; paragraphs [0047], [0079], [0096], [0101], [0104], [0121], [0140], [0151]; claim 31	55, 57-58, 60-70, 71/57, 71/60, 71/61, 71/66
Y	US 2008/0039453 A1 (PUTMAN, D et al) 14 February 2008; paragraph [0054], [0175]	27, 31-38
Y	PUBCHEM. CID 57911539. 19 August 2012, pp. 1-11 [online], [retrieved on 2015-12-17]. Retrieved from the Internet <URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57911539#section=Top">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57911539#section=Top</a> >; page 3	28, 34, 37
Y	WO 2013/079425 A1 (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 06 June 2013; page 211, lines 5-10; claims 12, 18	38
A	US 2011/0306644 A1 (HOEKSTRA, WJ et al.) 15 December 2011; paragraph [0081]; claim 21	51-52
A	US 2014/0212444 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 31 July 2014; paragraph [0004], [0068]	51

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/275 (2006.01)  
 C 0 7 D 317/66 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/36 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/155 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 C 0 7 D 207/27 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4015 (2006.01)  
 C 0 7 D 277/30 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)  
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)  
 A 6 1 P 33/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 C 0 7 C 233/15 (2006.01)  
 C 0 7 C 233/11 (2006.01)  
 C 0 7 C 255/60 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/37 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/40 (2006.01)  
 C 0 7 C 235/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/167  
 A 6 1 K 31/275  
 C 0 7 D 317/66  
 A 6 1 K 31/36  
 C 0 7 D 295/155  
 A 6 1 K 31/5377  
 C 0 7 D 207/27  
 A 6 1 K 31/4015  
 C 0 7 D 277/30  
 A 6 1 K 31/426  
 A 6 1 K 31/4409  
 A 6 1 K 31/415  
 C 0 7 D 231/12  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/10  
 A 6 1 P 33/00  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 P 33/02  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 17/04  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 39/395  
 A 6 1 P 37/06  
 C 0 7 C 233/15  
 C 0 7 C 233/11  
 C 0 7 C 255/60  
 C 0 7 C 323/37  
 C 0 7 C 317/40

D

1 0 1

1 0 1

U

4 C 0 8 6  
 4 C 2 0 6  
 4 H 0 0 6



C 0 7 C 255/57	(2006.01)	C 0 7 C 235/38
C 0 7 C 237/20	(2006.01)	C 0 7 C 255/57
C 0 7 C 317/44	(2006.01)	C 0 7 C 237/20
C 0 7 C 233/66	(2006.01)	C 0 7 C 317/44
C 0 7 C 235/36	(2006.01)	C 0 7 C 233/66
C 0 7 C 235/26	(2006.01)	C 0 7 C 235/36
C 0 7 C 237/22	(2006.01)	C 0 7 C 235/26
		C 0 7 C 237/22

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . F L A S H

- (72)発明者 ヒラリー・ブレイク・ベック  
アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州エメラルド・ヒルズ、スプリングデイル・ウェイ 1 1 5 番
- (72)発明者 フアン・カルロス・ハエン  
アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州バーリンゲイム、ロス・ロブルズ・ドライブ 1 5 4 番
- (72)発明者 マクシム・オシボフ  
アメリカ合衆国 9 4 0 0 2 カリフォルニア州ベルモント、アイリーン・コート 2 0 0 番、アパートメント 3 5
- (72)発明者 ジェイ・パトリック・パワーズ  
アメリカ合衆国 9 4 0 4 4 カリフォルニア州パシフィカ、ロッカウェイ・ビーチ・アベニュー 7 4 5 番
- (72)発明者 モーリーン・ケイ・ライリー  
アメリカ合衆国 9 4 0 0 2 カリフォルニア州ベルモント、カールモント・ドライブ 2 1 5 1 番、アパートメント 3 0 1
- (72)発明者 ハンター・ポール・シュナトナ  
アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州サンフランシスコ、メルローズ・アベニュー 7 9 番
- (72)発明者 ジェイムズ・ロス・ウォーカー  
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州メンロ・パーク、ニューブリッジ・ストリート 1 2 3 番
- (72)発明者 ミハイル・ジピンスキー  
アメリカ合衆国 9 5 2 4 0 カリフォルニア州ローダイ、レイブンウッド・ウェイ 3 2 4 番
- (72)発明者 ジェイムズ・アaron・パログ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、フレクサス・バイオサイエンス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 デイビッド・ケイ・ウィリアムズ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、フレクサス・バイオサイエンス・インコーポレイテッド内
- (72)発明者 グオ・ウェイウェイ  
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、フレクサス・バイオサイエンス・インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C033 AD08 AD17 AD20  
4C055 AA01 BA02 BA53 BB01 BB02 CA02 CA39 DA01  
4C069 AB12 BB08 BB52 BC12  
4C084 AA19 NA14 ZA151 ZA161 ZA361 ZA451 ZA591 ZA661 ZA811 ZA891  
ZA961 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB131 ZB261 ZB262 ZB311 ZB312  
ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZB371 ZB372 ZB381 ZB382 ZC332 ZC551  
4C085 AA14 BB11 BB17 BB18 CC21 DD62 GG01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC08 BC17 BC36 BC73 BC82 MA01  
MA04 NA14 ZA16 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94  
ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB13 ZB26 ZB31 ZB33 ZB35 ZB37  
ZB38 ZC33 ZC55  
4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA08 GA31 HA14 JA19 JA32 MA01  
MA04 NA14 ZA16 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94  
ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB13 ZB26 ZB31 ZB33 ZB35 ZB37  
ZB38 ZC33 ZC55  
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23 AB25 AB26 AB28 AB29 BJ10  
BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BM73 BN10 BN20 BP30  
BP50 BS30 BT12 BT22 BT32 BU46 BV44 BV71 TA02 TA04  
TB02 TB58 TC09 TC34