

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-501641
(P2024-501641A)

(43)公表日 令和6年1月15日(2024.1.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	498/08 (2006.01)	C 0 7 D	498/08	C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		4 C 0 7 6
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00		4 C 0 8 6
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全193頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-536491(P2023-536491)	(71)出願人	510185033		
(86)(22)出願日	令和3年12月21日(2021.12.21)		アルカームス インコーポレーテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年7月24日(2023.7.24)		アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチュー		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/064483		セッチ、ウォルサム、ウィンター スト		
(87)国際公開番号	WO2022/140316		リート 9 0 0		
(87)国際公開日	令和4年6月30日(2022.6.30)	(74)代理人	110000855		
(31)優先権主張番号	63/128,404		弁理士法人浅村特許事務所		
(32)優先日	令和2年12月21日(2020.12.21)	(72)発明者	ベニントン、ルイス、ディー、		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ア		
(31)優先権主張番号	63/190,937	(72)発明者	ーリントン、コロンビア ロード 1 0 0		
(32)優先日	令和3年5月20日(2021.5.20)		チェ、ヨンギ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ス		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		トウ、ゴールデン ドライブ 3 7		
	最終頁に続く	(72)発明者	フイン、ホアン		
			アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 置換大環状化合物及び関連する治療方法

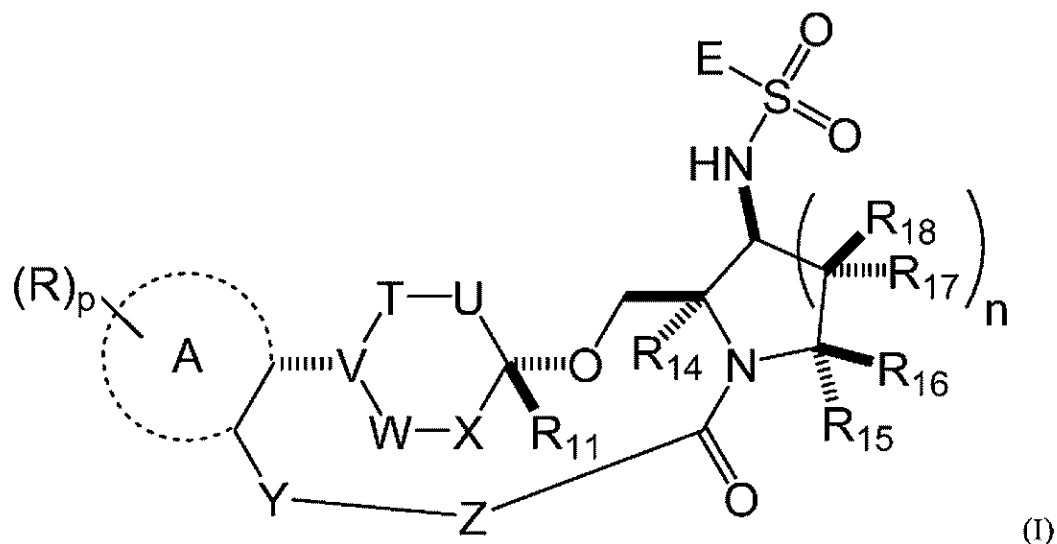
(57)【要約】
本発明は、その必要がある対象のナルコレプシー又はカタプレキシーの治療に有用である化合物を提供する。関連する医薬組成物及び方法もまた本明細書に提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



であって、式中、

環 A が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n が、1、2 又は 3 であり；

E が、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5～10員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5～10員ヘテロアリール又は $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) が、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル若しくは $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルコキシルで置換され；

T が、 CR_1R_2 又は O であり；

W が、 CR_4R_5 又は O であり；

U が、 CR_6R_7 であり；

X が、 CR_8R_9 であり；

V が、 CR_3 又は N であり；

Y が、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z が、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R が、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

p が、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b が、それぞれ独立して、H 又は非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルであり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 が、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 が、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 が、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 が、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 が、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} が、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} が、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} が、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} が、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R_{17} 及び R_{18} が、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも 1 つの R が、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) E が、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

(c) E が、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも 1 つが、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも 1 つが、ヒドロキシルである；又は

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つが、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである

のうちの 1 つ以上が存在する、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

n が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A がフェニルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A がピリジニルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Y が O である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

Y が存在しない、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

環 A がフェニルであり、Y が O である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

環 A がピリジニルであり、Y が O である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 10】

環 A がフェニルであり、Y が存在しない、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 11】

環 A がピリジニルであり、Y が存在しない、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 12】

T が CR_1R_2 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

T が O である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

W が CR_4R_5 である、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

W が O である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

V が CR_3 である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 17】

T が CR_1R_2 であり、W が CR_4R_5 であり、V が CR_3 である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

m が 1 又は 2 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

m が 1 である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

環 A がフェニルであり、T が CR_1R_2 であり、W が CR_4R_5 であり、V が CR_3 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 21】

Y が存在しない、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

Y が O である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

m が 1 又は 2 である、請求項 20 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

m が 1 である、請求項 20 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

環 A がピリジニルであり、T が CR_1R_2 であり、W が CR_4R_5 であり、V が CR_3

50

である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

Y が存在しない、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

Y が O である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

m が 1 又は 2 である、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

m が 1 である、請求項 25 ～ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

化合物又はその薬学的に許容される塩が、

10

20

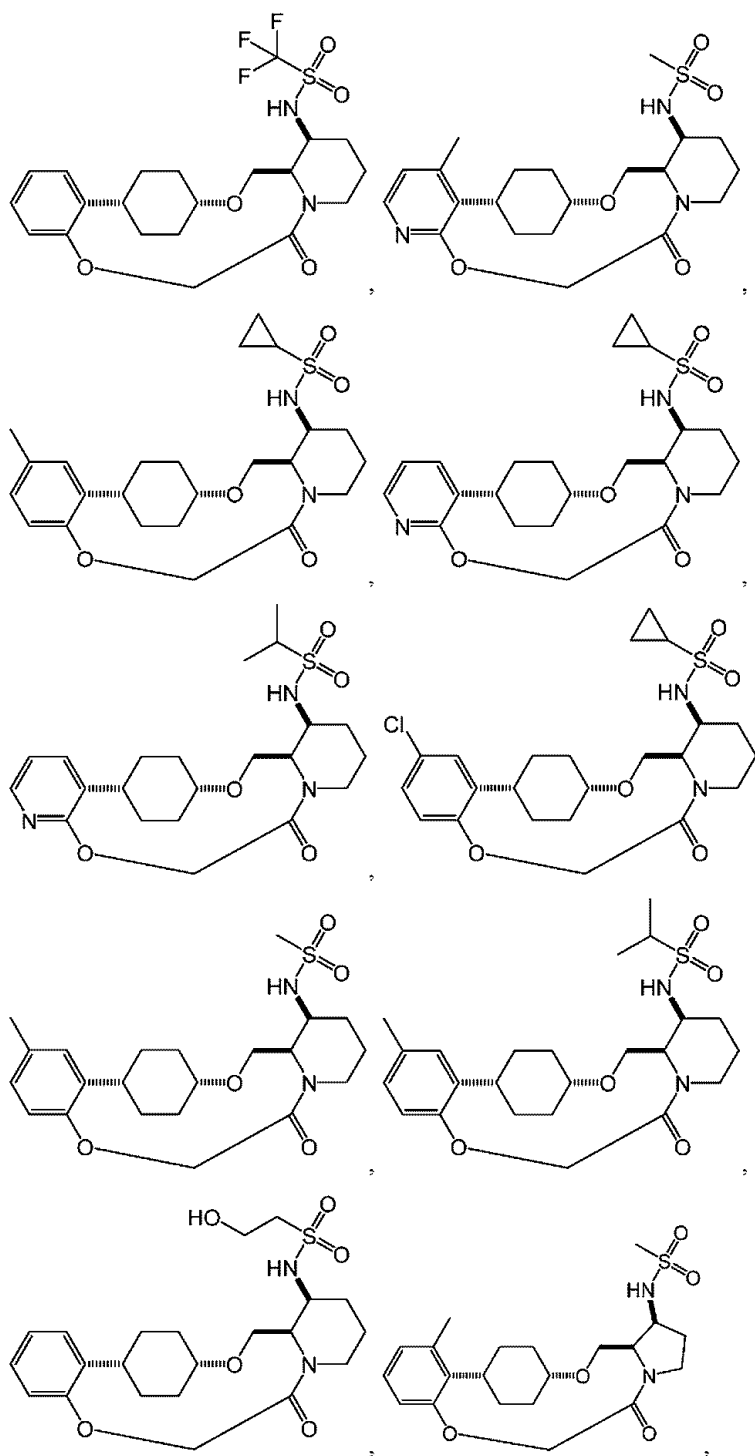
30

40

50

40

【化 2 - 2】



10

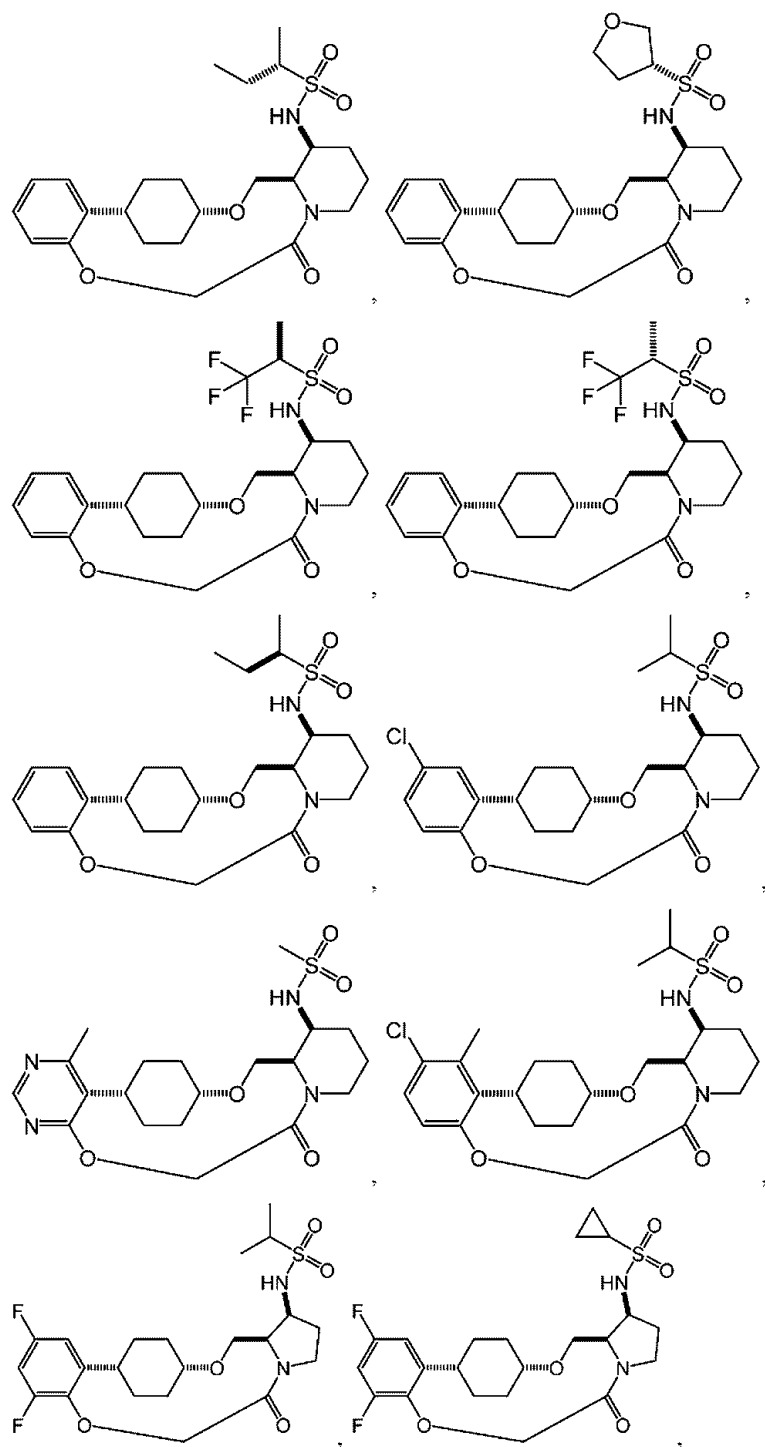
20

30

40

50

【化 2 - 3】



10

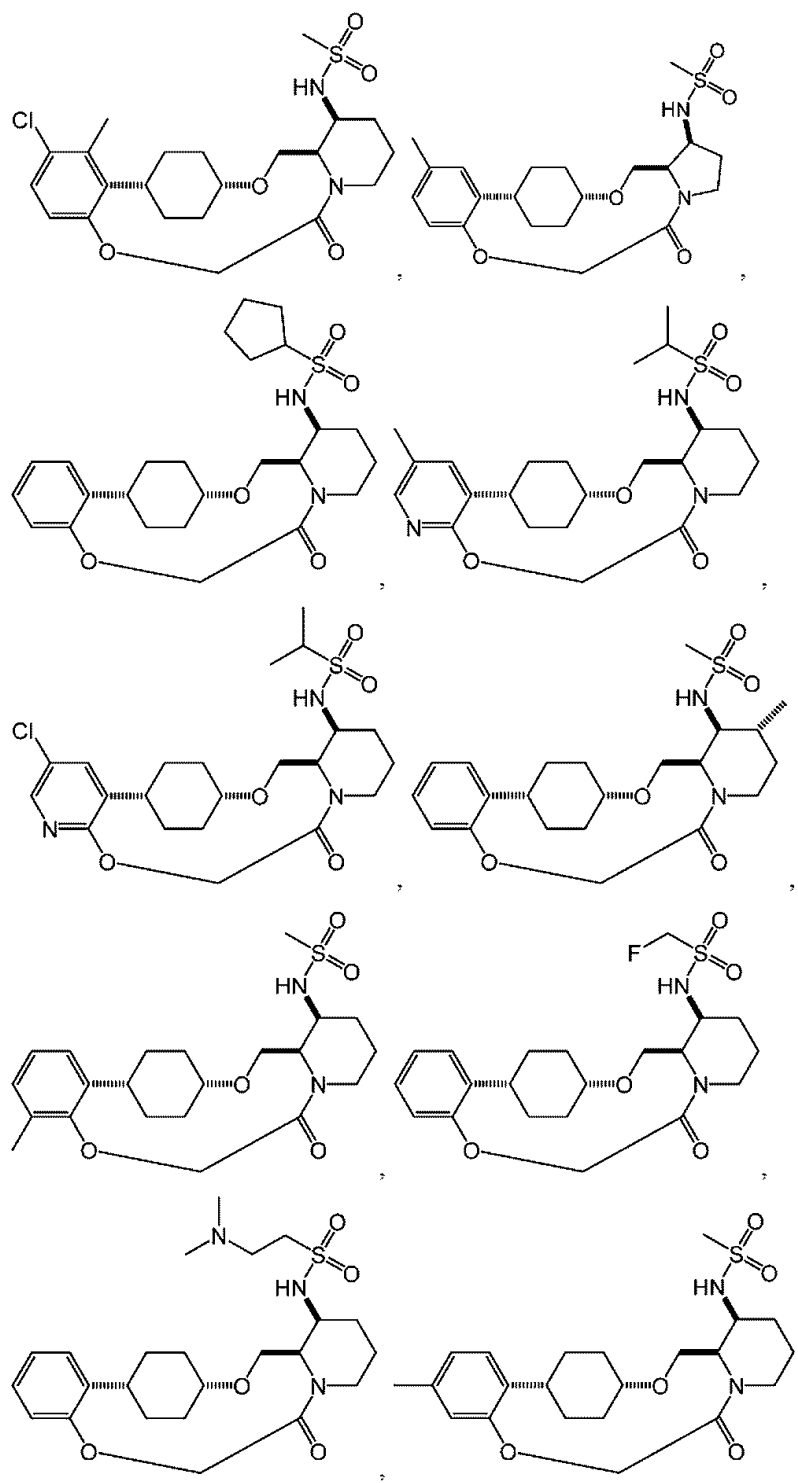
20

30

40

50

【化 2 - 4】



10

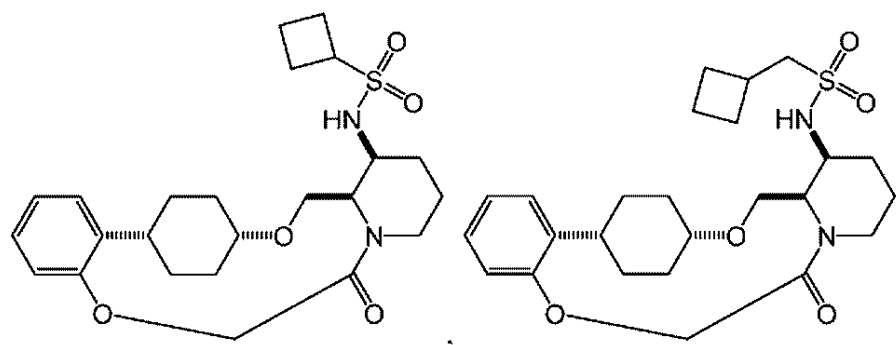
20

30

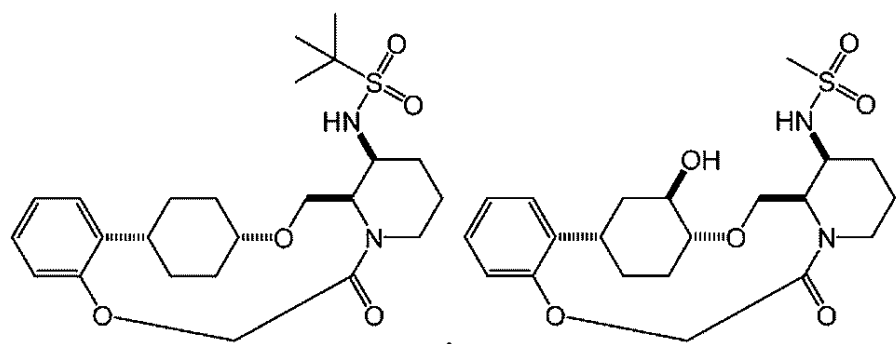
40

50

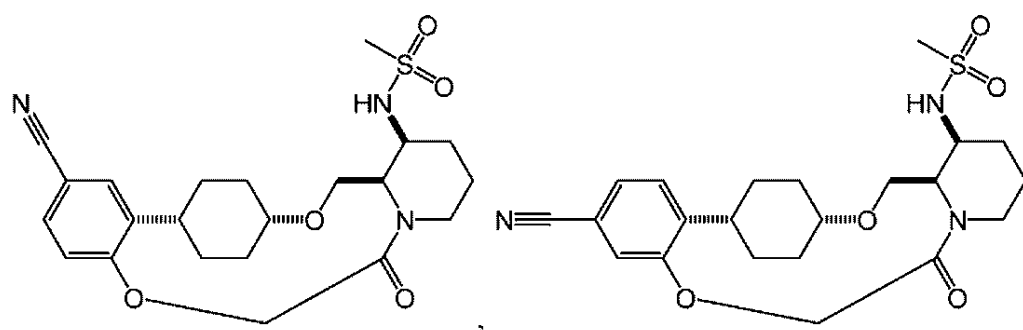
【化 2 - 5】



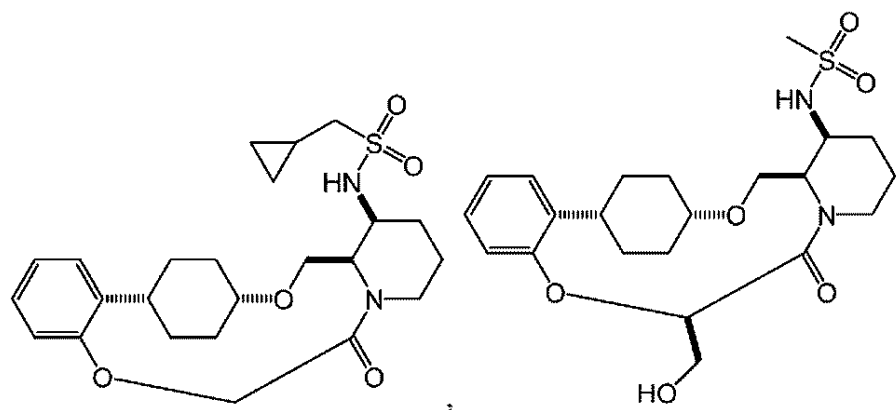
10



20



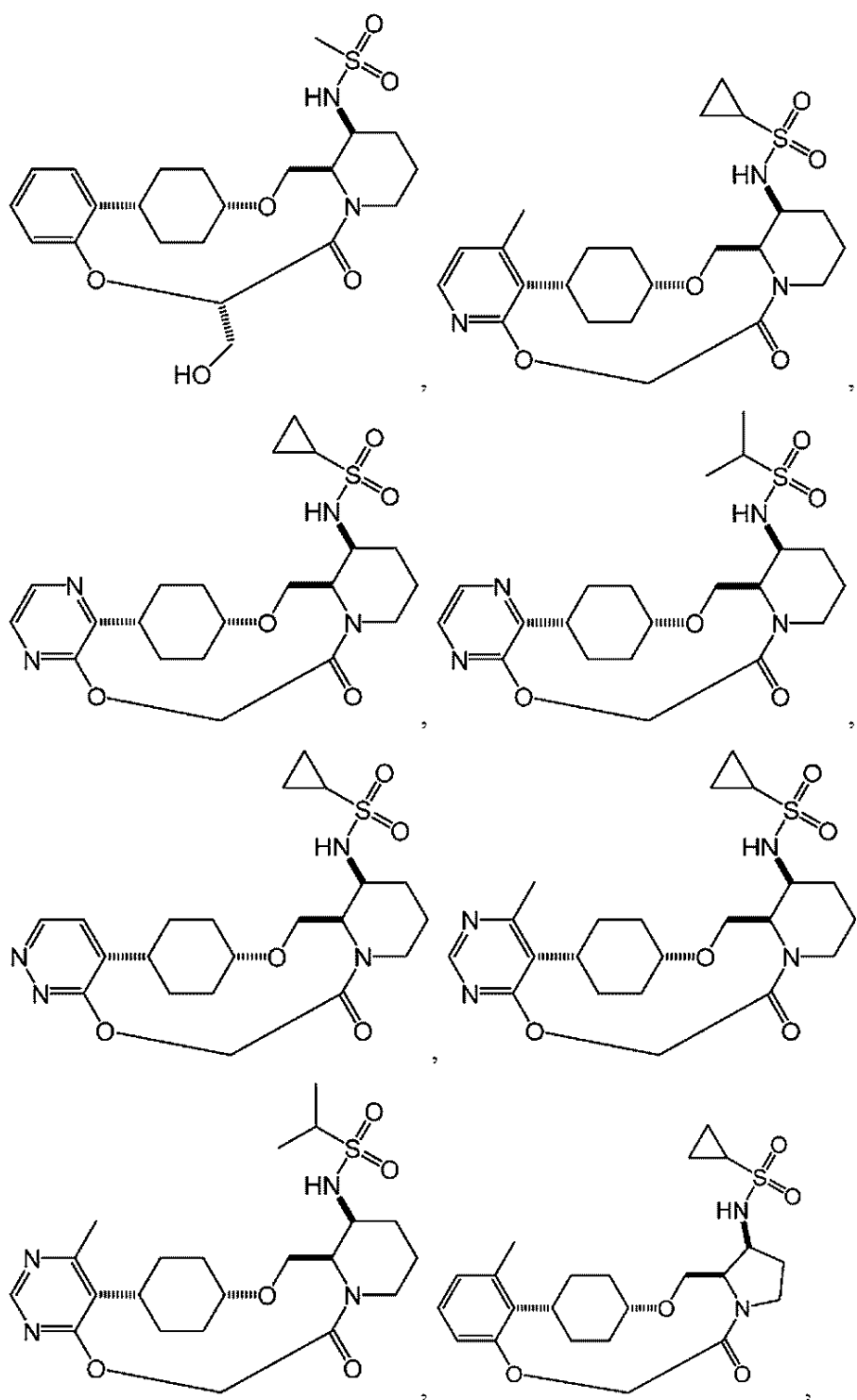
30



40

50

【化 2 - 6】



10

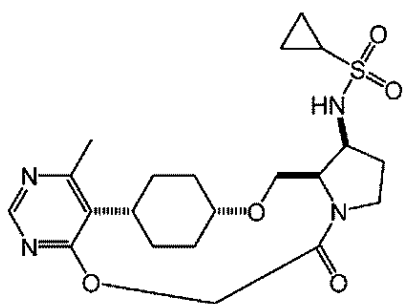
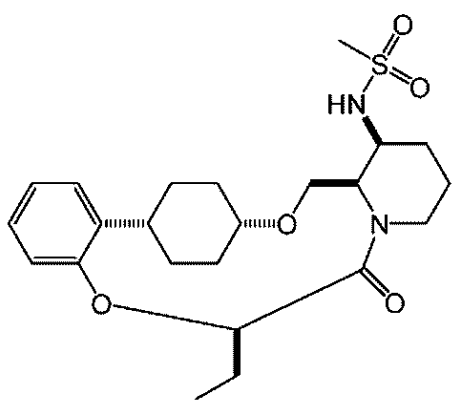
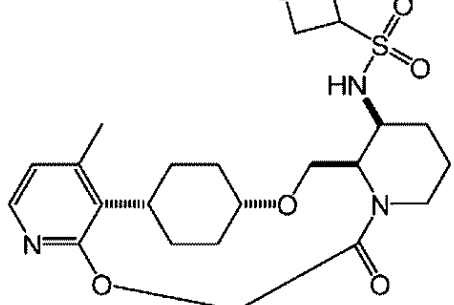
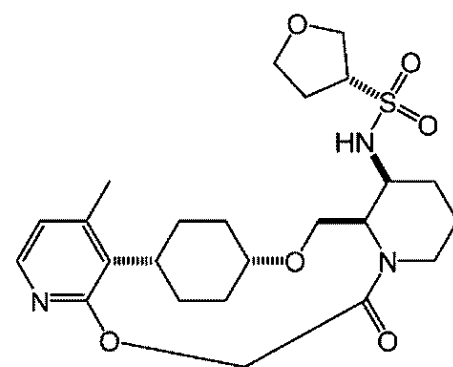
20

30

40

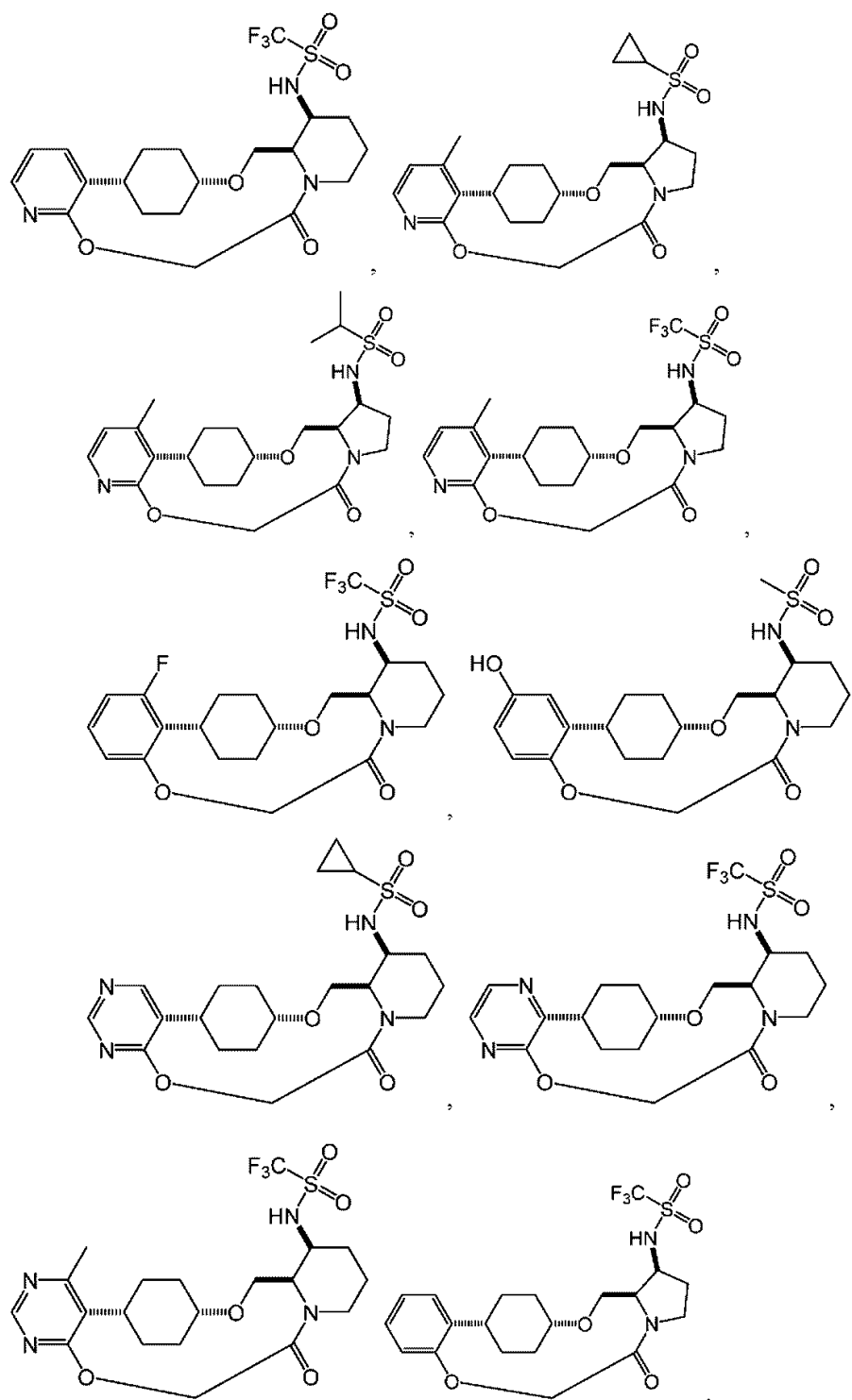
50

40

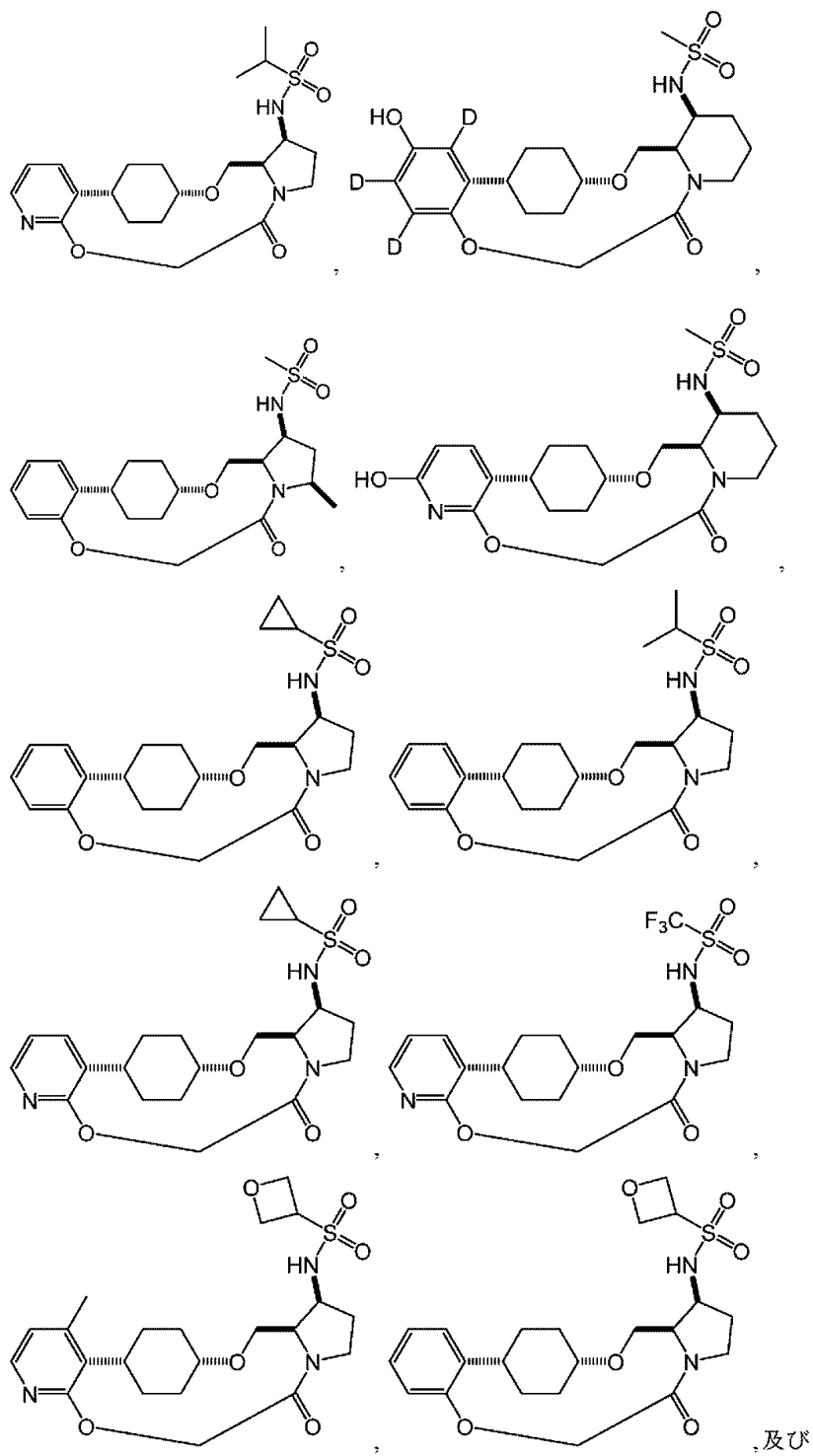
Cc1nc2c(ncn2OC(=O)C[C@H]3CC[C@@H](C3)NS(=O)(=O)C)C4CCCCC4OCC4CC[C@H](COC1=CC=CC=C1O[C@H]2CCCCC2)C(=O)N3CCCC[C@H]3NS(=O)(=O)CCC1=NC2=C(N1)C(=C(C=C2)OC3CC4C(C3)C(=O)N[C@@H](C4)COC5CCCCC5C6=NC(=C(C=C6)N)C)O[illegible]

40

【化 2 - 9】



【化 2 - 1 0】



10

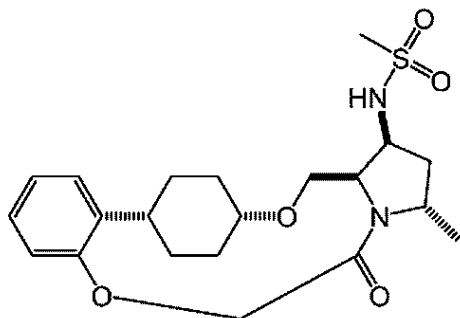
20

30

40

50

【化 2 - 1 1】



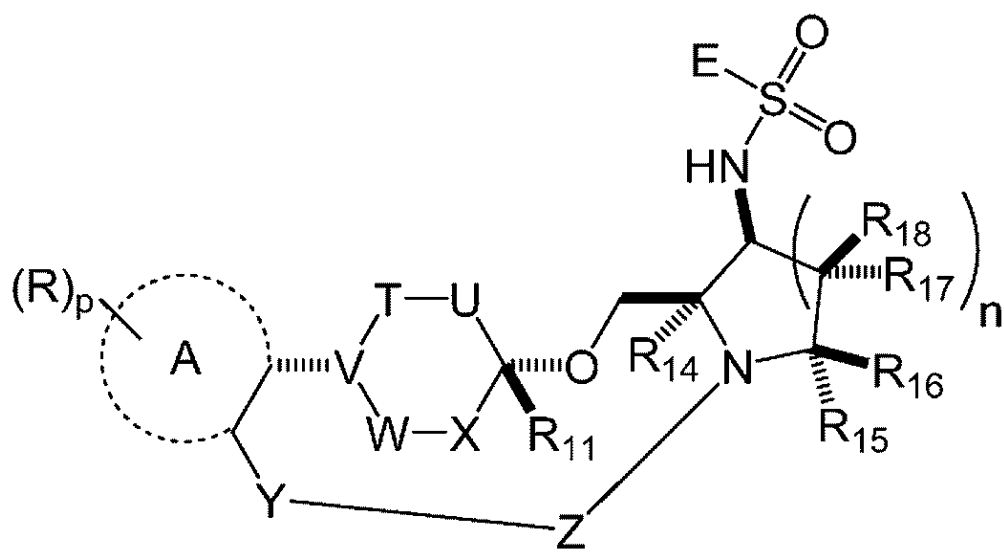
10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

式 I I の化合物：

【化 3】



20

30

であって、式中、

環 A が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n が、1、2 又は 3 であり；

E が、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール又は $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) が、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル若しくは $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルコキシルで置換され；

40

T が、 CR_1R_2 又は O であり；

W が、 CR_4R_5 又は O であり；

U が、 CR_6R_7 であり；

50

Xが、 CR_8R_9 であり；

Vが、 CR_3 又はNであり；

Yが、 NR_{10} 、Oである、又は存在せず；

Zが、 $(CR_{12}R_{13})_m$ であり；

各Rが、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

pが、0、1、2、3又は4であり；

R_a 及び R_b が、それぞれ独立して、H又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

Yが存在しないとき、mが、2、3、4又は5であり；

Yが NR_{10} 又はOであるとき、mが、1、2、3又は4であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 が、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 が、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 が、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 が、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 が、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} が、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} が、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} が、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} が、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R_{17} 及び R_{18} が、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a)～(f)：

(a) 少なくとも1つのRが、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) Eが、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリアル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリアル)、5～10員ヘテロアリアル若しくは C_1-C_3 アルキレン-(5～10員ヘテロアリアル)であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリアル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリアル)、5～10員ヘテロアリアル若しくは C_1-C_3 アルキレン-(5～10員ヘテロアリアル)が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

(c) Eが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-

10

20

30

40

50

C₃ アルコキシルで置換された C₁ アルキルである；

(d) R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇ 及び R₁₈ のうちの少なくとも 1 つが、非置換 C₁ - C₃ アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された C₁ - C₃ アルキルである；

(e) R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及び R₁₁ のうちの少なくとも 1 つが、ヒドロキシルである；又は

(f) R₁₂ 及び R₁₃ のうちの少なくとも 1 つが、ヒドロキシルで置換された C₁ - C₃ アルキルである

のうちの 1 つ以上が存在する、式 I I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

n が 1 である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

n が 2 である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

環 A がフェニルである、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

環 A がピリジニルである、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

Y が O である、請求項 3 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

Y が存在しない、請求項 3 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

環 A がフェニルであり、Y が O である、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

環 A がピリジニルであり、Y が O である、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

環 A がフェニルであり、Y が存在しない、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

環 A がピリジニルであり、Y が存在しない、請求項 3 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

T が C R₁ R₂ である、請求項 3 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

T が O である、請求項 3 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

W が C R₄ R₅ である、請求項 3 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

W が O である、請求項 3 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

V が C R₃ である、請求項 3 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

T が C R₁ R₂ であり、W が C R₄ R₅ であり、V が C R₃ である、請求項 3 1 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

m が 2 又は 3 である、請求項 3 1 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

m が 2 である、請求項 3 1 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 50】

環 A がフェニルであり、T が CR_1R_2 であり、W が CR_4R_5 であり、V が CR_3 である、請求項 31～33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

Y が存在しない、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

Y が 0 である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

m が 2 又は 3 である、請求項 50～52 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

m が 2 である、請求項 50～52 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 55】

環 A がピリジニルであり、T が CR_1R_2 であり、W が CR_4R_5 であり、V が CR_3 である、請求項 31～33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

Y が存在しない、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

Y が 0 である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 58】

m が 2 又は 3 である、請求項 55～57 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 59】

m が 2 である、請求項 55～57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

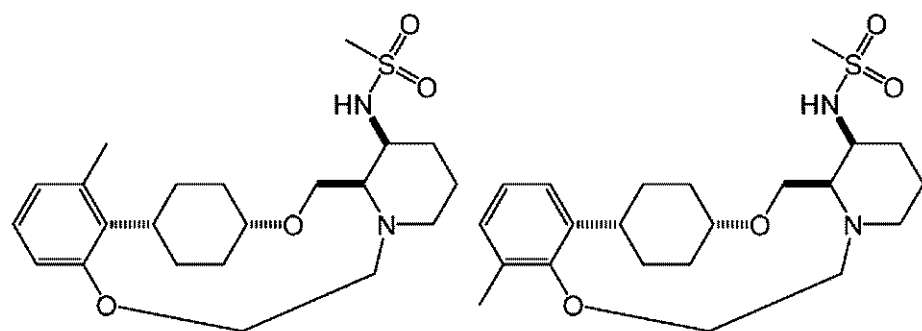
化合物又はその薬学的に許容される塩が、

30

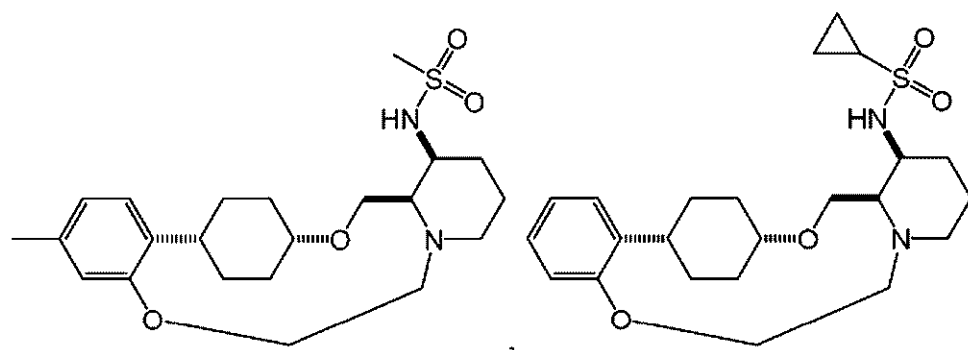
40

50

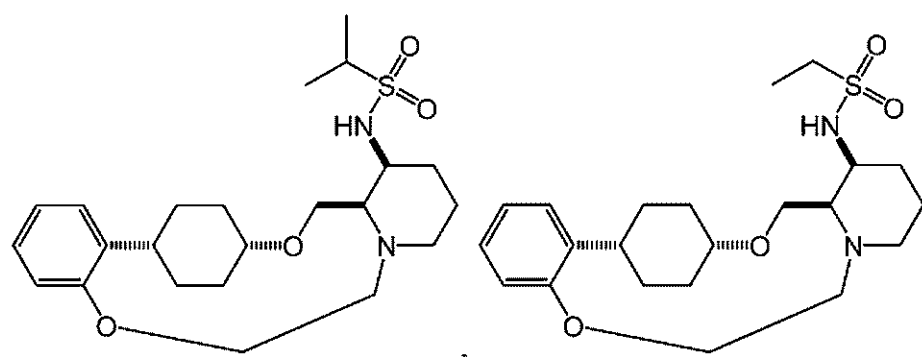
【化 4 - 1】



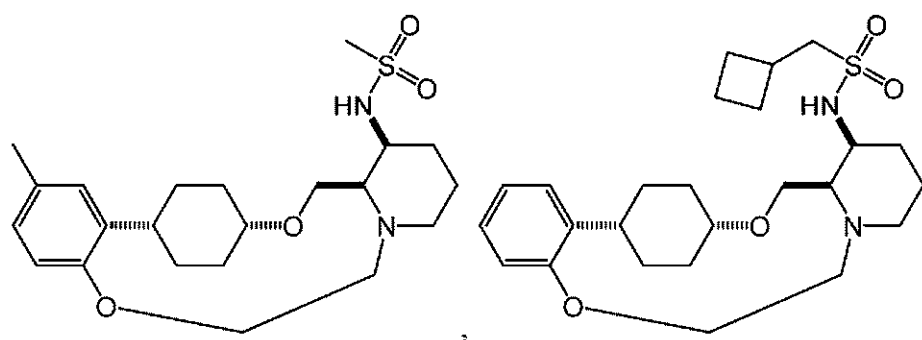
10



20



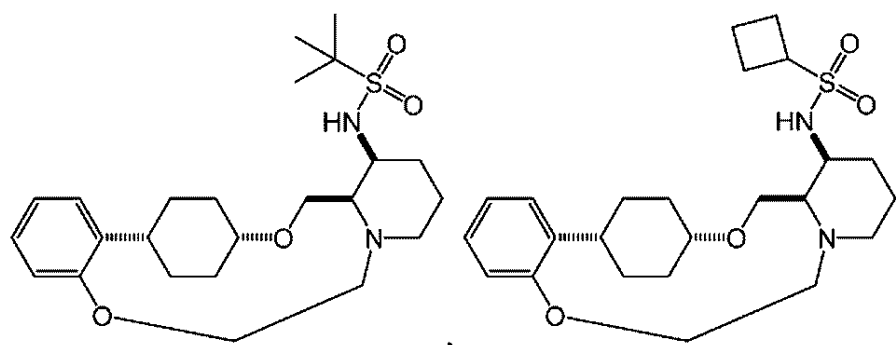
30



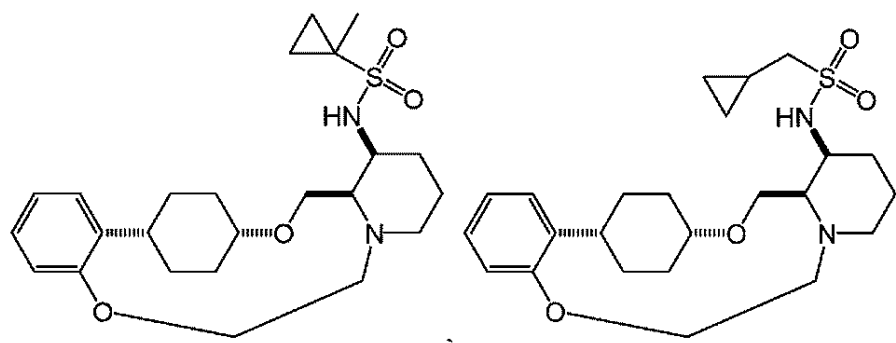
40

50

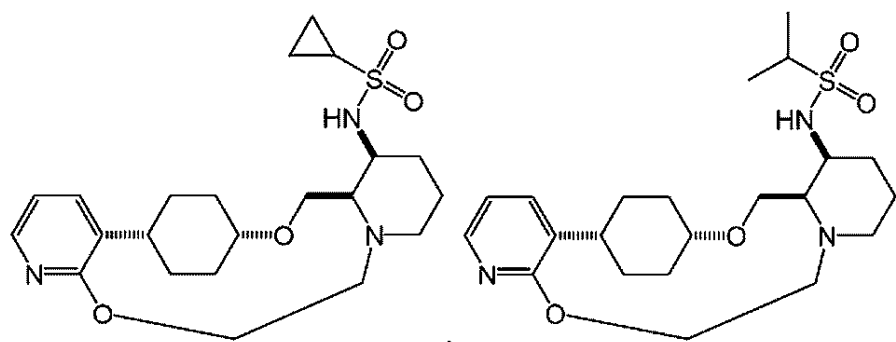
【化 4 - 2】



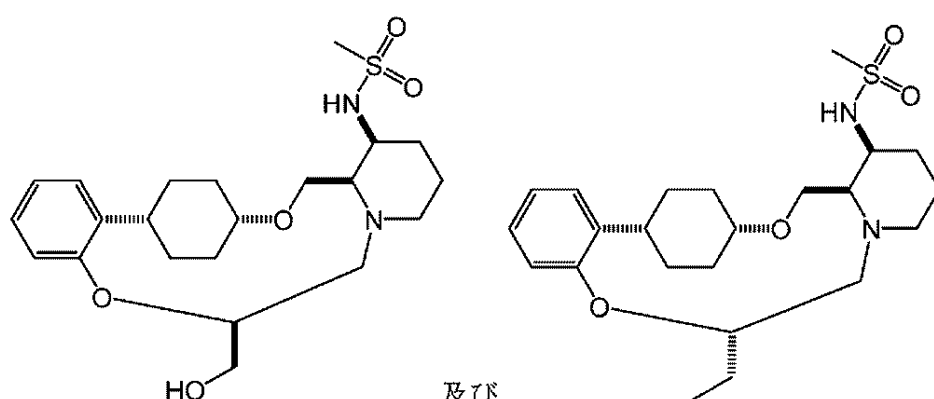
10



20



30



40

及び

からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

請求項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 6 2】

治療する必要がある対象のナルコレプシーを治療する方法であって、請求項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 6 1 に記載の組成物を、対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 3】

50

治療する必要がある対象のカタプレキシーを治療する方法であって、請求項 1 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 61 に記載の組成物を、対象に投与することを含む、方法。

【請求項 64】

ナルコレプシーのための薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 61 に記載の組成物の使用。

【請求項 65】

カタプレキシーのための薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 61 に記載の組成物の使用。

【請求項 66】

治療する必要がある対象のナルコレプシーを治療する方法で使用するための、請求項 1 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 61 に記載の組成物。

【請求項 67】

治療する必要がある対象のカタプレキシーを治療する方法で使用するための、請求項 1 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項 61 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2020年12月21日に提出された米国仮特許出願第63／128,404号及び2021年5月20日に提出された米国仮特許出願第63／190,937号の利益を主張するものである。上記出願の全内容は、本明細書の一部を構成するものとして援用される。

【0002】

本発明は置換大環状化合物に関し、特にアゴニスト活性を有する置換大環状化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

オレキシンは、視床下部外側野及びその周辺領域内部のニューロン亜集団により合成され放出される神経ペプチドである。オレキシンは、オレキシンAとオレキシンBといった2つのサブタイプからなる。オレキシンA及びオレキシンBは、オレキシン受容体に結合する。オレキシン受容体は、脳で優先的に発現されるGタンパク質共役受容体である。オレキシン受容体には、2つのサブタイプ（タイプ1及びタイプ2）がある（Cell, Vol. 92, 573-585, 1998）。オレキシン受容体の活性化は、覚醒状態の維持、エネルギー恒常性、報酬処理及び動機づけなど、様々な中枢神経系機能にとって重要であることが知られている（Saper et al., TRENDS in Neuroscience 2001; Yamanaka et al., Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014）。

【0004】

ナルコレプシーは、日中の過剰な眠気、突然の筋麻痺の発作（カタプレキシー）及び睡眠パターンの乱れを生じさせる神経疾患である（Mahoney et al., Nature Reviews Neuroscience, 2019）。ナルコレプシーは、オレキシンニューロンの変性によって引き起こされることが知られている。ナルコレプシー症状は、オレキシンニューロンを変性させるように遺伝子改変されたトランスジェニックマウスでモデル化することが可能であり、オレキシンペプチドを脳室内に投与することでこうした症状を逆転させることが可能である（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004）。オレキシン2受容体ノック

10

20

30

40

50

クアウトマウスの研究によって、オレキシン2受容体が、覚醒状態の維持において優位な役割を果たすことが示唆された (Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003)。それゆえ、オレキシン2受容体アゴニストは、ナルコレプシー又は例えばパーキンソン病など、日中の過剰な眠気を呈する他の障害にとって治療薬であり得る (CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595)。

【0005】

オレキシン2受容体にアゴニスト活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー症候群、過眠症を特徴とする過眠症候群 (例えば、パーキンソン病、ギラン・バレー症候群若しくはクライネ・レヴィン症候群)、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨減少に関連する疾患又は敗血症などにとっての新規治療薬として有用であると仮定されている (Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23, 1683-1688, 2002; 国際公開第2015/073707号; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, pages 2522-2533; 国際公開第2015/048091号; 国際公開第2015/147240号)。

【0006】

オレキシン2受容体アゴニスト活性を有するいくつかの化合物が報告されている (米国特許第8,258,163号; 国際公開第2015/088000号; 国際公開第2014/198880号; Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, pages 7931-7937; 米国特許出願公開第20190040010号; 米国特許出願公開第20190031611号; 米国特許出願公開第20170226137号)。しかしながら、これらの化合物は例えば活性、薬物動態、脳/中枢神経系への透過性又は安全性といった観点からは満足できるものではなく、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有する改善された化合物の開発が望まれている。

【発明の概要】

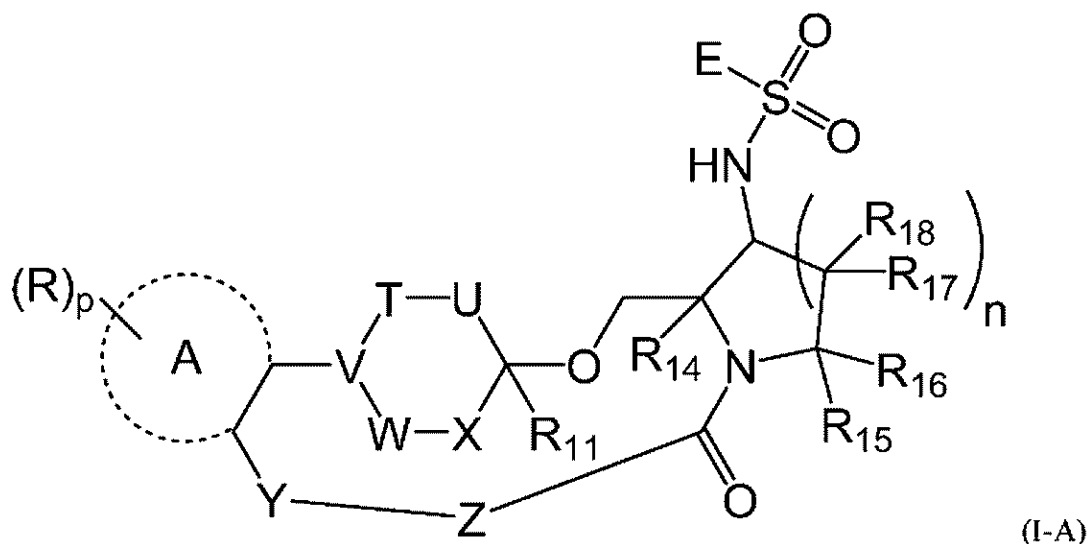
【0007】

本発明は、オレキシン2受容体アゴニスト活性を有する置換大環状化合物を提供することを目的としている。

【0008】

したがって、最初の態様では、本発明は式I-A:

【化1】



によって表される化合物であって、式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n は、1、2 又は 3 であり；

E は、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール又は $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル若しくは $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルコキシルで置換され；

T は、 CR_1R_2 又は O であり；

W は、 CR_4R_5 又は O であり；

U は、 CR_6R_7 であり；

X は、 CR_8R_9 であり；

V は、 CR_3 又は N であり；

Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルであり；

m は、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 $\text{C}_3\text{--C}_5$ シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 $\text{C}_3\text{--C}_5$ シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル及び1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル及びヒドロキシル又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a)～(f)：

(a) 少なくとも1つのRは、ヒドロキシル、シアノ、非置換C₁－C₃アルキル及び1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換されたC₁－C₃アルキルからなる群から選択される；

(b) Eは、NR_aR_b、C₁－C₃アルキレン－NR_aR_b、C₂－C₃アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₂－C₄アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、C₁－C₃アルキレン－(C₃－C₈シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、C₁－C₃アルキレン－(4～10員ヘテロシクリル)、C₆－C₁₀アリール、C₁－C₃アルキレン－(C₆－C₁₀アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくはC₁－C₃アルキレン－(5～10員ヘテロアリール)であり、C₁－C₃アルキレン－NR_aR_b、C₂－C₃アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₂－C₄アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、C₁－C₃アルキレン－(C₃－C₈シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、C₁－C₃アルキレン－(4～10員ヘテロシクリル)、C₆－C₁₀アリール、C₁－C₃アルキレン－(C₆－C₁₀アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくはC₁－C₃アルキレン－(5～10員ヘテロアリール)が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁－C₃アルキル若しくはC₁－C₃アルコキシルで置換される；

10

(c) Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁－C₃アルキル若しくはC₁－C₃アルコキシルで置換されたC₁アルキルである；

(d) R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のうちの少なくとも1つは、非置換C₁－C₃アルキル、若しくは1つ以上のハロゲンで置換されたC₁－C₃アルキルである；

20

(e) R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₁のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルである；又は

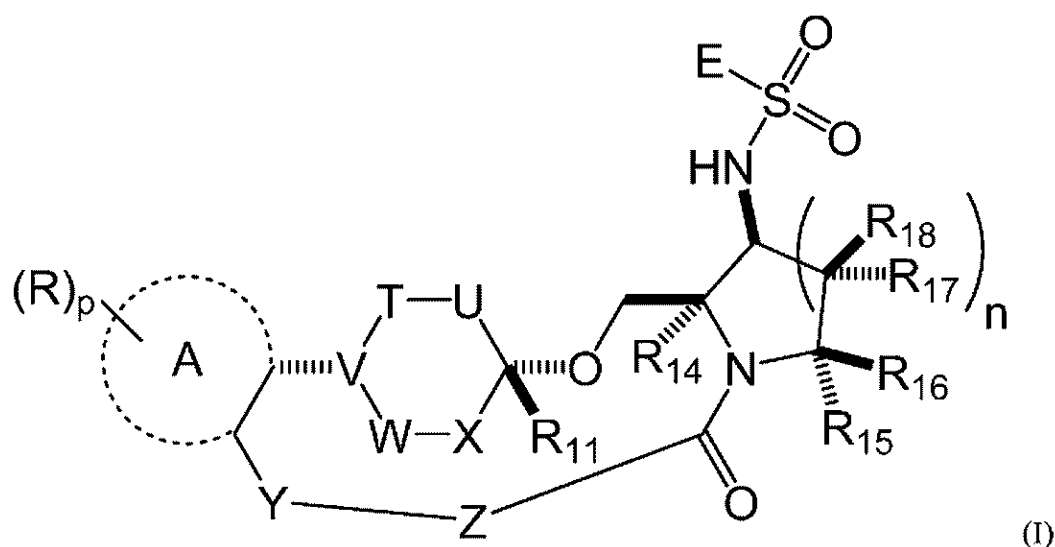
(f) R₁₂及びR₁₃のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルで置換されたC₁－C₃アルキルである；うちの1つ以上が存在する、式I－Aによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

一実施形態では、式I：

【化2】

30



40

の構造であって、式中、

環Aは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

nは、1、2又は3であり；

50

E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10員ヘテロアリール及び C_1-C_3 アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

10

T は、 CR_1R_2 又は O であり；

W は、 CR_4R_5 又は O であり；

U は、 CR_6R_7 であり；

X は、 CR_8R_9 であり；

V は、 CR_3 又は N であり；

Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

20

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

m は、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

30

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

40

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも1つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

50

(b) E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

10

(c) E は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも1つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルである；又は

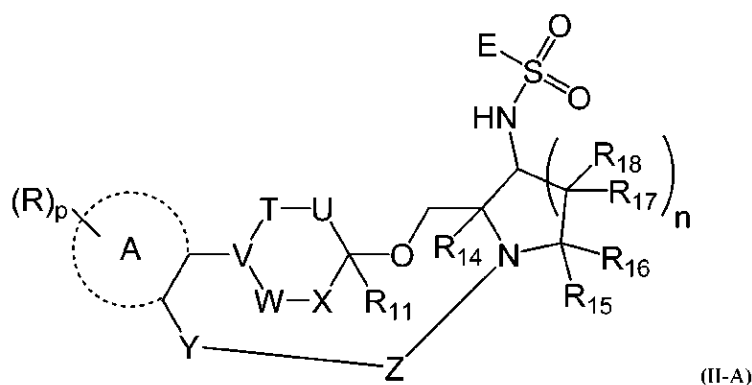
20

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである；のうちの1つ以上が存在する、式Iの構造を有する式I-Aの化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0010】

式II-A：

【化3】



30

の構造であって、式中、

環Aは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

40

nは、1、2又は3であり；

E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10員ヘテロアリール及び C_1-C_3 アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル

50

ル、 C_1-C_3 アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー（ C_6-C_{10} アリール）、5～10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレンー（5～10員ヘテロアリール）は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

Tは、 CR_1R_2 又はOであり；

Wは、 CR_4R_5 又はOであり；

Uは、 CR_6R_7 であり；

Xは、 CR_8R_9 であり；

Vは、 CR_3 又はNであり；

Yは、 NR_{10} 、Oである、又は存在せず；

Zは、 $(CR_{12}R_{13})_m$ であり；

各Rは、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

pは、0、1、2、3又は4であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

mは、Yが存在しないとき、2、3、4又は5であり；

mは、Yが NR_{10} 又はOであるとき、1、2、3又は4であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a)～(f)：

(a) 少なくとも1つのRは、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) Eは、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレンー NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー（ C_3-C_8 シクロアルキル）、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー（ C_6-C_{10} アリール）、5～10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレンー（5～10員ヘテロアリール）であり、 C_1-C_3 アルキレンー NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、

10

20

30

40

50

C₁－C₃アルキレンー（C₃－C₈シクロアルキル）、4～10員ヘテロシクリル、C₁－C₃アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）、C₆－C₁₀アリール、C₁－C₃アルキレンー（C₆－C₁₀アリール）、5～10員ヘテロアリール若しくはC₁－C₃アルキレンー（5～10員ヘテロアリール）が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁－C₃アルキル若しくはC₁－C₃アルコキシルで置換される；

（c）Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁－C₃アルキル若しくはC₁－C₃アルコキシルで置換されたC₁アルキルである；

（d）R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のうちの少なくとも1つは、非置換C₁－C₃アルキル、若しくは1つ以上のハロゲンで置換されたC₁－C₃アルキルである；

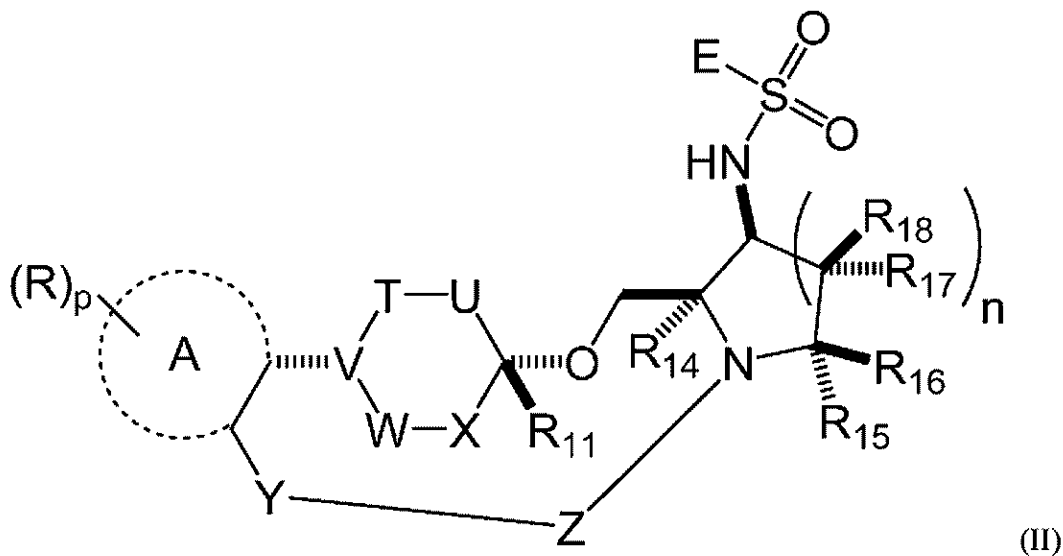
（e）R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₁のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルである；又は

（f）R₁₂及びR₁₃のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルで置換されたC₁－C₃アルキルである；のうちの1つ以上が存在する、式II－Aの構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩もまた、本明細書に提供される。

【0011】

一実施形態では、式II：

【化4】



の構造であって、式中、

環Aは、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

nは、1、2又は3であり；

Eは、NR_aR_b、C₁－C₃アルキレンーNR_aR_b、C₁－C₃アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₂－C₄アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、C₁－C₃アルキレンー（C₃－C₈シクロアルキル）、4～10員ヘテロシクリル、C₁－C₃アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）、C₆－C₁₀アリール、C₁－C₃アルキレンー（C₆－C₁₀アリール）、5～10員ヘテロアリール及びC₁－C₃アルキレンー（5～10員ヘテロアリール）からなる群から選択され、C₁－C₃アルキレンーNR_aR_b、C₁－C₃アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₂－C₄アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、C₁－C₃アルキレンー（C₃－C₈シクロアルキル）、4～10員ヘテロシクリル、C₁－C₃アルキレンー（4～10員ヘテロシクリル）、C₆－C₁₀アリール、C₁－C₃アルキレンー（C₆－C₁₀アリール）、5～10員ヘテロアリール又はC₁－C₃アルキレンー（5～10員ヘテロアリール）は、非置換である、又は1つ以上のハロ

ゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

Tは、 CR_1R_2 又はOであり；

Wは、 CR_4R_5 又はOであり；

Uは、 CR_6R_7 であり；

Xは、 CR_8R_9 であり；

Vは、 CR_3 又はNであり；

Yは、 NR_{10} 、Oである、又は存在せず；

Zは、 $(CR_{12}R_{13})_m$ であり；

各Rは、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

pは、0、1、2、3又は4であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

mは、Yが存在しないとき、2、3、4又は5であり；

mは、Yが NR_{10} 又はOであるとき、1、2、3又は4であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a)～(f)：

(a) 少なくとも1つのRは、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) Eは、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン-(5～10員ヘテロアリール)であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3

10

20

30

40

50

アルキレンー（５～１０員ヘテロアリール）が、非置換である、若しくは１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

（ｃ）Ｅは、１つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

（ｄ） R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも１つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは１つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

（ｅ） R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも１つは、ヒドロキシルである；又は

（ｆ） R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも１つは、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである；のうちの１つ以上が存在する、式Ⅱの構造を有する式Ⅱ－Ａの化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【００１２】

式Ⅱ－Ａ、式Ⅱ、式Ⅱ－Ａ若しくは式Ⅱのいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物もまた本明細書に提供される。

【００１３】

別の態様では、式Ⅱ－Ａ、式Ⅱ、式Ⅱ－Ａ若しくは式Ⅱの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のナルコレプシーを治療する方法が本明細書に提供される。

【００１４】

別の態様では、式Ⅱ－Ａ、式Ⅱ、式Ⅱ－Ａ若しくは式Ⅱの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のカタプレキシーを治療する方法が本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

例えば、式Ⅱ－Ａ、式Ⅱ、式Ⅱ－Ａ若しくは式Ⅱの化合物又はその薬学的に許容される塩といった、対象のナルコレプシー又はカタプレキシーの治療に有用である化合物が本明細書に提供される。

【００１６】

非限定的な態様では、これらの化合物はオレキシン２受容体を調節し得る。特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物はオレキシン２アゴニストであると考えられる。それゆえ、一態様では、本明細書に提供される化合物は、オレキシン２受容体のアゴニストとして作用することにより、対象のナルコレプシーの治療に有用である。

【００１７】

定義

本発明を説明するのに使用されている種々の用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、個別に、又はより大きな群の一部として、特定の場合に別段の制限がない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体で使用される用語に適用される。

【００１８】

特段定義されない限り、本明細書で使用されている技術的用語及び化学用語の全ては、一般には、本発明が属する当業者に共通して理解されるものと同じ意味を有する。一般には、本明細書で使用されている命名法及び細胞培養、分子遺伝学、有機化学及びペプチド化学における検査法は周知のものであり、当該技術分野では一般的に使用されている。

【００１９】

本明細書で 사용되는場合、「 a 」及び「 a n 」といった冠詞は、その文法的対象のうちの１つ又は１超（すなわち、少なくとも１）を指す。例としては、「要素」は、１つの用語又は１つ超の要素を意味する。更には、「含む（including）」といった用語及び「含む（include）」、「含む（includes）」及び「含む（included）」などの他の形態の使用は限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0020】

本明細書で使用される場合、「約」といった用語は、当業者によって理解されており、この用語が使用される文脈である程度変化するものである。量、持続期間などの測定可能な値について言及するときに本明細書で使用される場合、「約」といった用語は、規定値と、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 及び $\pm 0.1\%$ を含む $\pm 20\%$ 又は $\pm 10\%$ の変化量を包含することを意味しており、それゆえ、変化量は本開示の方法を実施する上で適切である。

【0021】

本明細書で使用される場合、「EC₅₀」といった用語は、化合物の最大影響の50%である効果を達成する上で必要とされる化合物の濃度を指す。

【0022】

本明細書で使用される場合、「アゴニスト」といった用語は、目的の標的（例えば、オレキシン2受容体）と接触するときには、アゴニストが存在しない状態で観察された活性又は機能の大きさと比較すると、ある一定の標的の活性又は機能の大きさを増加させる化合物を指す。

【0023】

「治療 (treat)」、「治療 (treated)」、「治療 (treating)」又は「治療 (treatment)」といった用語は、治療されている状態、障害又は疾患に関連する、又はこれらによって引き起こされる少なくとも1つの症状の低減又は緩和を含む。ある特定の実施形態では、治療は、オレキシン2受容体と、ナルコレプシー又はカタプレキシーに関連する状態のための、有効量の本発明の化合物と接触させることを含む。

【0024】

本明細書で使用される場合、「予防する (prevent)」又は「予防 (prevention)」といった用語は、障害若しくは疾患が発生していない場合にはこれらの発症がないこと、又は障害若しくは疾患が既に発症している場合には更なる障害若しくは疾患の発症がないことを意味する。障害又は疾患に関連する症状のいくつか又はそれら全てを予防する能力もまた考えられている。

【0025】

本明細書で使用される場合、「患者」、「個体」又は「対象」といった用語は、ヒト又は非ヒトの哺乳動物を指す。非ヒトの哺乳動物としては、例えばヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ及びマウスといった哺乳動物といった、家畜及びペットが挙げられる。好ましくは、患者、対象又は個体はヒトである。

【0026】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「薬学的有効量」及び「治療有効量」といった用語は、非毒性であるが、所望の生物学的結果を提供する薬剤の十分な量を指す。この場合の結果は、疾患の徴候、症状若しくは原因の低減若しくは緩和、又は生物系の他の所望の変化であってもよい。任意の個体の場合における適切な治療量は、日常的に実施する実験を使用して当業者に決定され得る。

【0027】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」といった用語は、担体又は希釈剤など、化合物の生物学的活性又はその特性を抑制せず、かつ相対的に非毒性である物質を指す。これはすなわち、この物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又は組成物に含有されている成分のいずれかと有害な様式で相互作用することなく、個体に投与され得るということである。

【0028】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」といった用語は、開示の化合物の誘導体を指し、この親化合物は、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に転換することで修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば非毒性の無機酸又は有

10

20

30

40

50

機酸から形成された親化合物の従来型の非毒性塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般には、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態と、適切な塩又は酸の化学量論量とを、水中、又は有機溶媒中、又は水と有機溶媒の混合物中で反応させることで調製され得る。一般には、非水性媒体としてはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルが好ましい。「薬学的に許容される塩」といった語句は、単塩又は1:1の塩に限定されない。例えば、「薬学的に許容される塩」は、ビスー塩酸塩などのビス塩もまた含む。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見られ、これらそれぞれは本明細書の一部を構成するものとして援用される。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「組成物」又は「医薬組成物」といった用語は、本発明の範囲内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者又は対象への化合物の投与を促進させる。化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在しており、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼投与、肺投与及び局所投与が含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

20

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、意図された機能を発揮することが可能であるように、本発明内で有用な化合物を患者内部に、又は患者へと運ぶか輸送することに関与する、液体又は固体の充填剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又は担体を意味する。典型的には、かかる構築物は器官又は身体的一部分から別の器官又は身体的一部分に運ばれるか輸送される。各担体は、本発明の範囲内で有用である化合物を含む製剤の他の成分に適合し、患者に対して有害ではないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として機能可能な材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びアセチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びダイズ油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギニン酸；パイロジェンフリー水；生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝剤溶液；並びに医薬製剤で利用される非毒性であり適合性がある他の物質が挙げられる。

30

【0031】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用である化合物の活性に適合し、かつ患者にとって生理学的に許容される、任意の及び全てのコーティング、抗菌剤及び抗真菌剤並びに吸収遅延剤なども含む。補足性の活性化合物もまた組成物に導入されてもよい。「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用である化合物の薬学的に許容される塩を更に含んでもよい。本発明の実施時に使用される医薬組成物に含まれ得る他の追加成分は当該技術分野で公知であり、例えば、本明細書の一部を構成するものとして援用されているRemington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に説明されている。

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルキル」といった用語は、それ自体で、又は別の置換

50

基の一部として、特段明記しない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味し（すなわち、 C_1-C_6 アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する）、直鎖及び分枝鎖を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。 C_1-C_6 アルキルの他の例としては、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルが挙げられる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」といった用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、特段明記しない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子、より好ましくはフッ素原子又は塩素原子を意味する。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」といった用語は、例えば直鎖又は分枝鎖のいずれかである1～4個の炭素原子を有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例としてはメチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、n-プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、イソプロピレン（ $-CH_2CH(CH_3)-$ ）などを含む。

【0035】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」といった用語は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する炭化水素部分から誘導された一価の基を示す。二重結合は、別の基への結合点であってもなくてもよい。アルケニル基（例えば、 C_2-C_8 アルケニル）としては、例えば、エテニル、プロペニル、プロパー1-エン-2-イル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘブテニル、オクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0036】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」といった用語は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する炭化水素部分から誘導された一価の基を示す。三重結合は、別の基への結合点であってもなくてもよい。アルキニル基（例えば、 C_2-C_8 アルキニル）としては、例えば、エチニル、プロピニル、プロパー1-イン-2-イル、ブチニル、1-メチル-2-ブチン-1-イル、ヘブチニル、オクチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0037】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」といった用語は、 $-O-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。アルコキシとしては、例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【0038】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」といった用語は、部分的に、又は完全に飽和し、1個、2個又は3個の環を有する非芳香族炭素環系を意味しており、かかる環は縮合されていてもよい。「縮合」といった用語は、第1の環と共通する（すなわち、共有する）2個の隣接する原子を有することによって第2の環が存在する（すなわち、結合又は形成される）ことを意味する。シクロアルキルは、本質的には架橋され得る、又はスピロ環であり得る二環構造も含み、二環中の個々の各環は3～8個の原子で変動する。「シクロアルキル」といった用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプタニル及びビスシクロ[1.1.1]ペンチルを含むが、これらに限定されない。

40

【0039】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」といった用語は、N、O及びSから独立して選択される1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含有し、かつ1個、2個又は3個の環を有する非芳香族炭素環系を意味する。かかる環は縮合されてもよく、縮合は上

50

に定義される通りである。ヘテロシクリルは、本質的には架橋され得る、又はスピロ環であり得る二環構造も含み、二環中の個々の各環は3～8個の原子で変動し、0個、1個又は2個のN、O又はS原子を含有する。「ヘテロシクリル」といった用語としては、環状エステル（すなわち、ラクトン）及び環状アミド（すなわち、ラクタム）を含み、具体的にはエポキシジル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル（すなわち、オキサニル）、ピラニル、ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,3-オキサジナニル（oxazinanyl）、1,3-チアジナニル（thiazinanyl）などが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、「ヘテロシクリル」といった用語としては、4～10員ヘテロシクリル、4～7員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロシクリル、6～10員ヘテロシクリル、4～6員ヘテロシクリル、4員ヘテロシクリル、5員ヘテロシクリル、6員ヘテロシクリル、7員ヘテロシクリル、8員ヘテロシクリル、9員ヘテロシクリル又は10員ヘテロシクリルが挙げられ得る。

10

【0040】

本明細書で使用される場合、「芳香族」といった用語は、1つ以上のポリ不飽和環を含み、かつ芳香族の特性、すなわち $(4n+2)$ 個の非局在化 π （パイ）電子を有し、 n が整数である特性を有する、炭素環又は複素環を指す。

【0041】

本明細書で使用される場合、「アリール」といった用語は、1個、2個又は3個の環を含有する芳香族炭素環系を意味し、かかる環は縮合されてもよく、縮合は上記の通りである。環が縮合される場合、環のうちの1つは、完全な不飽和状態でなければならない、1つ以上の縮合環は、完全に飽和されていてもよく、部分的に不飽和状態であってもよく、又は完全に不飽和状態であってもよい。「アリール」といった用語としては、フェニル、ナフチル、インダニル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、「アリール」といった用語としては、 C_6-C_{10} アリール、 C_6-C_8 アリール又は C_6 アリール（すなわち、フェニル）が挙げられ得る。

20

【0042】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」といった用語は、N、O及びSから独立して選択される1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含有し、かつ1個、2個又は3個の環を有する芳香族炭素環系を意味する。かかる環は縮合されてもよく、縮合は上記の通りである。「ヘテロアリール」といった用語としては、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、「ヘテロアリール」といった用語としては、5～10員ヘテロアリール、5～8員ヘテロアリール、5～6員ヘテロアリール、6～10員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアリール、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、7員ヘテロアリール、8員ヘテロアリール、9員ヘテロアリール又は10員ヘテロアリールが挙げられ得る。

30

【0043】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル部分は、異なる環原子を介して指定部分に結合（bond）、それ以外の場合には結合（attach）され得る（すなわち、特定の結合点の表示なしで示される、又は説明される）場合には、炭素原子又は例えば三価の窒素原子のいずれかを介しても介さなくても、可能性のある全ての点が意図されていることを理解されたい。例えば、「ピリジニル」といった用語は、2-ピリジニル、3-ピリジニル又は4-ピリジニルを意味し、「チオフェニル」といった用語は、2-チオフェニル又は3-チオフェニルを意味する。

40

【0044】

本明細書で使用される場合、「置換」といった用語は、原子又は原子団が別の基に結合されている置換基として水素と置換されたことを意味する。

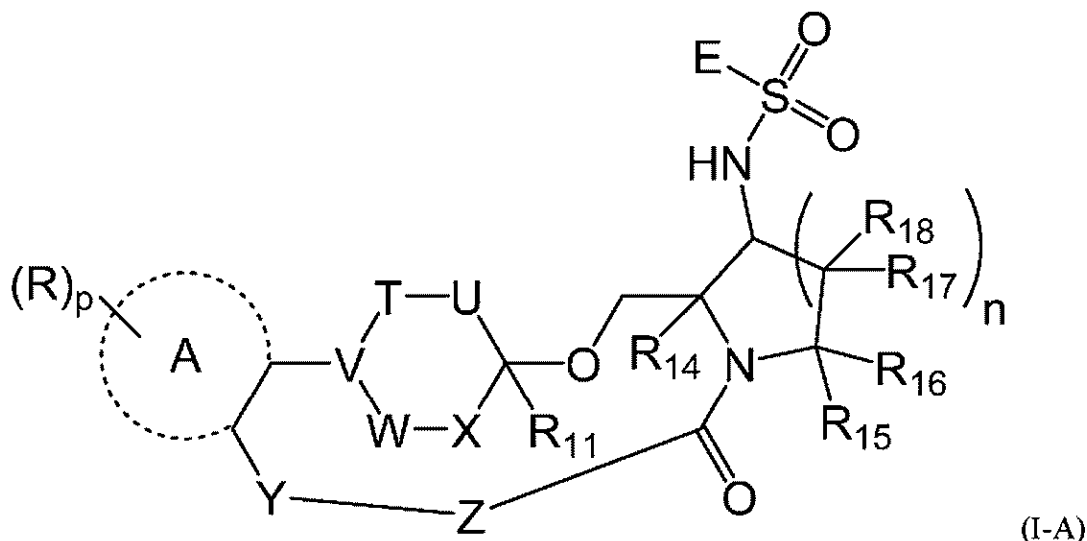
50

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物

したがって、最初の態様では、本発明は式 I - A :

【 化 5 】



で表される化合物であって、式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n は、1、2 又は 3 であり；

E は、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール及び $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{--C}_4$ アルキニル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_3\text{--C}_8$ シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- ($\text{C}_6\text{--C}_{10}$ アリール)、5~10員ヘテロアリール又は $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキレン- (5~10員ヘテロアリール) は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル若しくは $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルコキシルで置換され；

T は、 CR_1R_2 又は O であり；W は、 CR_4R_5 又は O であり；U は、 CR_6R_7 であり；X は、 CR_8R_9 であり；V は、 CR_3 又は N であり；Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

 R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキルであり；

m は、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

(c) E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも 1 つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルである；又は

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである；のうちの 1 つ以上が存在する、式 I-A によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0046】

一実施形態では、式 I：

10

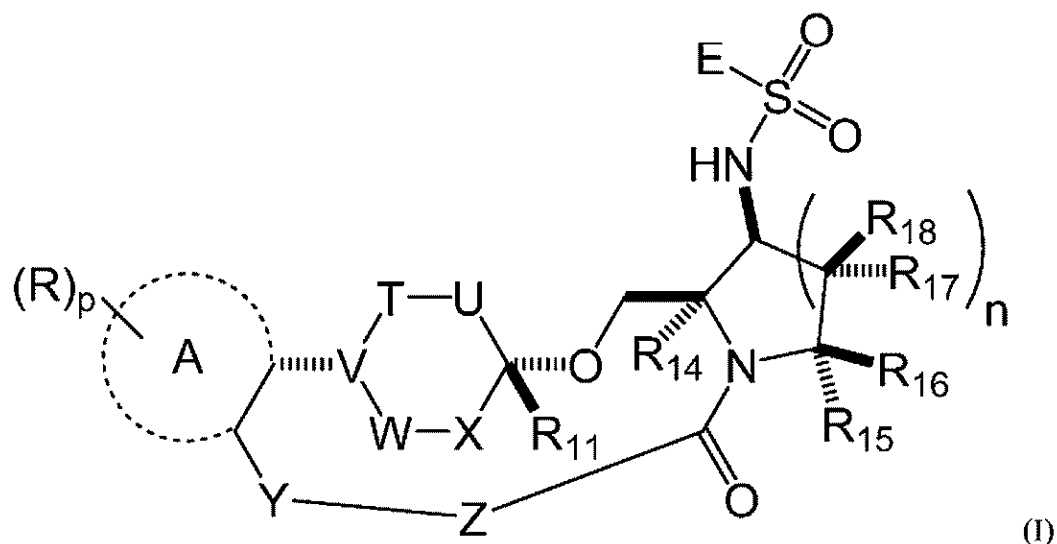
20

30

40

50

【化 6】



の構造であって、式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n は、1、2 又は 3 であり；

E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール及び C_1-C_3 アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

T は、 CR_1R_2 又は O であり；

W は、 CR_4R_5 又は O であり；

U は、 CR_6R_7 であり；

X は、 CR_8R_9 であり；

V は、 CR_3 又は N であり；

Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

m は、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合

を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル及び 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル及びヒドロキシル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル及び 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 $C_1 - C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_2 - C_3$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_1 - C_3$ アルキレン- ($C_6 - C_{10}$ アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは $C_1 - C_3$ アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、 $C_1 - C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_2 - C_3$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- ($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_1 - C_3$ アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_1 - C_3$ アルキレン- ($C_6 - C_{10}$ アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは $C_1 - C_3$ アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルキル若しくは $C_1 - C_3$ アルコキシルで置換される；

(c) E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_3$ アルキル若しくは $C_1 - C_3$ アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも 1 つは、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_3$ アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルである；又は

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルで置換された $C_1 - C_3$ アルキルである；のうちの 1 つ以上が存在する、式 I の構造を有する式 I-A の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0047】

式 (I) の一実施形態では、(a) ~ (d)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、シアノ、非置換 $C_1 - C_3$ アルキル及び 1 つ以上のハロゲン又は重水素で置換された $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 $C_1 - C_3$ アルキレン- NR_aR_b 、 $C_2 - C_3$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_3$ アル

10

20

30

40

50

キレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレンー (5～10員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレンー NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレンー (5～10員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている；

10

(c) E は、1つ以上のハロゲン、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；又は

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも1つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである、のうちの1つ以上が存在する。

【0048】

式 (I) の別の実施形態では、少なくとも1つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

【0049】

20

式 (I) の別の実施形態では、E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレンー NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレンー (5～10員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレンー NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレンー (5～10員ヘテロアリール) が、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。

30

【0050】

式 (I) の別の実施形態では、E は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、E はトリフルオロメチルである。式 (I) の別の実施形態では、E はメチルである。式 (I) の別の実施形態では、E はエチルである。式 (I) の別の実施形態では、E はプロピルである。式 (I) の別の実施形態では、E はイソプロピルである。式 (I) の別の実施形態では、E はシクロプロピルである。式 (I) の別の実施形態では、E はテトラヒドロフラニルである。

40

【0051】

式 (I) の別の実施形態では、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも1つは、非置換 C_1-C_3 アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである。

【0052】

式 (I) の別の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルである。

【0053】

式 (I) の別の実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも1つは、ヒドロキ

50

シルで置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0054】

式 (I) の別の実施形態では、 n は 1 である。式 (I) の別の実施形態では、 n は 2 である。式 (I) の別の実施形態では、 n は 3 である。

【0055】

式 (I) の別の実施形態では、環 A はフェニルである。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルである。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルである。

【0056】

式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルである。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルである。式 (I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルである。

10

【0057】

式 (I) の別の実施形態では、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルであり、 Y は存在しない。式 (I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は O である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は存在しない。

20

30

【0058】

式 (I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 である。式 (I) の別の実施形態では、 T は O である。式 (I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 である。式 (I) の別の実施形態では、 W は O である。式 (I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 W は CR_4R_5 である。式 (I) の別の実施形態では、 T は O であり、 W は CR_4R_5 である。式 (I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 W は O である。

【0059】

式 (I) の別の実施形態では、 V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、 V は N である。

【0060】

式 (I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、 T は O であり、 V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 V は N である。式 (I) の別の実施形態では、 T は O であり、 V は N である。

40

【0061】

式 (I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 であり、 V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、 W は O であり、 V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 であり、 V は N である。式 (I) の別の実施形態では、 W は O であり、 V は N である。

【0062】

50

式 (I) の別の実施形態では、T は CR_1R_2 であり、W は CR_4R_5 であり、V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、T は CR_1R_2 であり、W は O であり、V は CR_3 である。式 (I) の別の実施形態では、T は CR_1R_2 であり、W は CR_4R_5 であり、V は N である。式 (I) の別の実施形態では、T は CR_1R_2 であり、W は O であり、V は N である。式 (I) の別の実施形態では、T は O であり、W は CR_4R_5 であり、V は CR_3 である。

【0063】

式 (I) の別の実施形態では、E は NR_aR_b である。式 (I) の別の実施形態では、E は、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b である。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_2-C_3 アルキル、非置換 C_2-C_4 アルケニル又は非置換 C_2-C_4 アルキニルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル又は C_2-C_4 アルキニルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_2-C_3 アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_2-C_3 アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_3-C_8 シクロアルキルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 4~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 4~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (4~10 員ヘテロシクリル) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (4~10 員ヘテロシクリル) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_6-C_{10} アリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_6-C_{10} アリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) である。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 5~10 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 5~10 員ヘテロアリールである。

【0064】

式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 4~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 4~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 8~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 8~10 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 4~7 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 4~7 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 4~6 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 4~6 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 4 員ヘテロシク

リルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 4 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 5 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 5 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 6 員ヘテロシクリルである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 6 員ヘテロシクリルである。

【0065】

式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 5 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 5 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 6 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 6 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 8 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 8 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、非置換 10 員ヘテロアリールである。式 (I) の別の実施形態では、E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された 10 員ヘテロアリールである。

【0066】

式 (I) の別の実施形態では、E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0067】

式 (I) の別の実施形態では、E は、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0068】

式 (I) の別の実施形態では、E は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4~10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール) であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー (4~10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレンー (C_6-C_{10} アリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0069】

式 (I) の別の実施形態では、E は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル又は C_1-C_3 アルキレンー (4~10 員ヘテロシクリル) であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル又は C_1-C_3 アルキレンー (4~10 員ヘテロシクリル) は、非置換又は 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0070】

式 (I) の別の実施形態では、E は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル又は C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル) であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル又は C_1-C_3 アルキレンー (C_3-C_8 シクロアルキル) は、非置換又は 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0071】

式 (I) の別の実施形態では、E はメチルであり、メチルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はメチルである。式 (I) の別の実施形態では、E はトリフルオロメチルである。式 (I) の別の実施形態では、E はジオキサニルであり、ジオキサニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はテトラヒドロピラニルであり、テトラヒドロピラニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はテトラヒドロフラニルであり、テトラヒドロフラニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はアゼチジニルであり、アゼチジニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はオキセタニルであり、オキセタニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式 (I) の別の実施形態では、E はモルホリニルであり、モルホリニルは、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。

【0072】

式 (I) の別の実施形態では、 R_{14} は H である。式 (I) の別の実施形態では、 R_{14} は非置換 C_1-C_3 アルキルである。式 (I) の別の実施形態では、 R_{15} 及び R_{16} はそれぞれ H である。式 (I) の別の実施形態では、 R_{15} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{16} は H である。式 (I) の別の実施形態では、 R_{16} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{15} は H である。式 (I) の別の実施形態では、各 R_{17} 及び R_{18} は H である。式 (I) の別の実施形態では、 R_{17} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{18} は H である。式 (I) の別の実施形態では、 R_{18} は非置換 C_1-C_3 アルキルであ

り、 R_{17} はHである。式(I)の別の実施形態では、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの1つは非置換 C_1-C_3 アルキルであり、その他はそれぞれHである。

【0073】

式(I)の別の実施形態では、 m は1である。式(I)の別の実施形態では、 m は2である。式(I)の別の実施形態では、 m は3である。式(I)の別の実施形態では、 m は4である。式(I)の別の実施形態では、 m は1、2又は3である。式(I)の別の実施形態では、 m は2、3又は4である。式(I)の別の実施形態では、 m は1又は2である。式(I)の別の実施形態では、 m は3又は4である。

【0074】

式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1、2又は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は2、3又は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1又は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は3又は4である。

10

【0075】

式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は1である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は1、2又は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は2、3又は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は1又は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は3又は4である。

20

【0076】

式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1、2又は3である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は2、3又は4である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1又は2である。式(I)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は3又は4である。

30

【0077】

式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は3である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は3である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は3である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は3である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は3である。式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は1である。式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は2である。式(I)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は3である。

40

【0078】

50

10

20

30

40

50

50

式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、n は 1 であり、Y は NR_{10} であり、m は 1 又は 2 である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、n は 2 であり、Y は NR_{10} であり、m は 1 又は 2 である。式 (I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、n は 3 であり、Y は NR_{10} であり、m は 1 又は 2 である。

20

20

30

50

【 0 0 8 4 】

10

【 0 0 8 5 】

20

30

40

【 0 0 8 6 】

50

【 0 0 8 7 】

20

【 0 0 8 8 】

30

【 0 0 8 9 】

50

10

20

30

40

50

式（I）の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、TはCR₁R₂であり、WはCR₄R₅であり、VはCR₃であり、YはOであり、mは1又は2である。式（I）の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、pは0であり、TはCR₁R₂であり、WはCR₄R₅であり、VはCR₃であり、YはOであり、mは1又は2である。式（I）の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、TはCR₁R₂であり、WはCR₄R₅であり、VはCR₃であり、YはOであり、nは1であり、mは1又は2である。式（I）の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、TはCR₁R₂であり、WはCR₄R₅であり

20

30

40

50

【0096】

式(I)の別の実施形態では、pは1、2、3又は4であり、Rはフッ素である。式(I)の別の実施形態では、pは1、2、3又は4であり、Rは重水素である。式(I)の別の実施形態では、pは1、2、3又は4であり、各Rは、ヒドロキシル、シアノ、非置換C₁－C₃アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換されたC₁－C₃アルキルからなる群から独立して選択される。式(I)の別の実施形態では、pは1、2、3又は4であり、各Rは、シアノ、非置換C₁－C₃アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換されたC₁－C₃アルキルからなる群から独立して選択される。式(I)の別の実施形態では、pは1であり、Rは非置換C₁－C₃アルキルである。式(I)の別の実施形態では、pは1であり、Rはメチルである。式(I)の別の実施形態では、pは1又は2であり、各Rはメチルである。式(I)の別の実施形態では、pは1であり、Rは、1つ以上のハロゲンで置換されたC₁－C₃アルキルである。式(I)の別の実施形態では、pは1であり、RはCF₃である。式(I)の別の実施形態では、pは1又は2であり、各RはCF₃である。

10

【0097】

式(I)の別の実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I)の別の実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅のうちの1つ以上は、重水素である。式(I)の別の実施形態では、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₁のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I)の別の実施形態では、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₁のうちの1つ以上は、重水素である。式(I)の別の実施形態では、各R₁₂及びR₁₃のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I)の別の実施形態では、各R₁₂及びR₁₃のうちの1つ以上は、重水素である。

20

【0098】

式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、かつR₁₁はHである。式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、R₁₁はHであり、かつmは1である。式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、かつR₁₁、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、R₁₁、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のそれぞれはHであり、かつmは1である。式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、かつR₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のそれぞれはHである。式(I)の別の実施形態では、YはOであり、TはCR₁R₂であり、VはCR₃であり、WはCR₄R₅であり、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のそれぞれはHであり、かつmは1である。

30

【0099】

式Iの化合物に関して本明細書に説明される実施形態のそれぞれも、式I－Aの化合物に適用される。

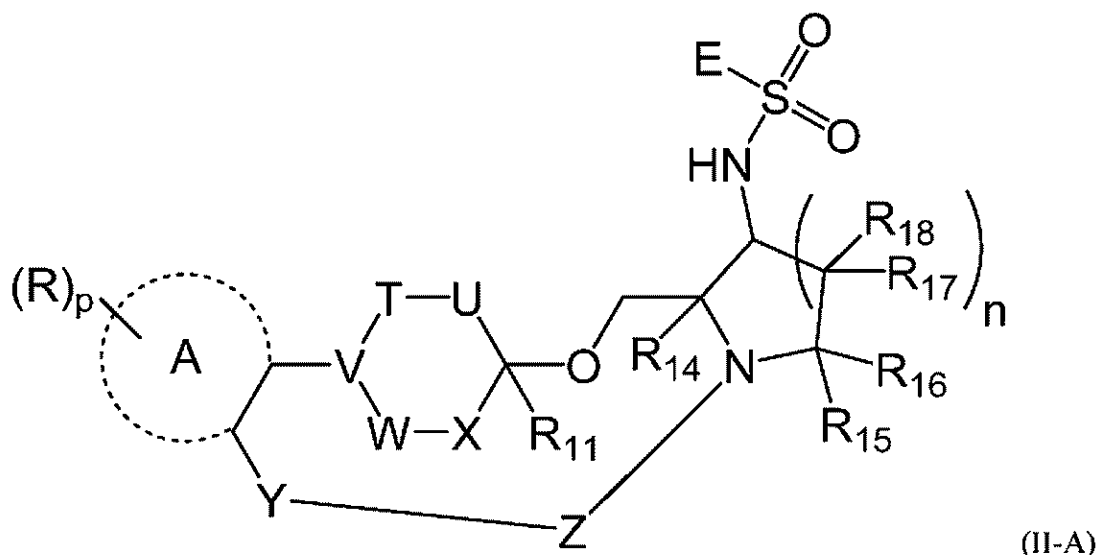
【0100】

40

式II－A：

50

【化 7】



10

であって、式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

20

n は、1、2 又は 3 であり；

E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール及び C_1-C_3 アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5～10員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレン- (5～10員ヘテロアリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

30

T は、 CR_1R_2 又は O であり；

W は、 CR_4R_5 又は O であり；

U は、 CR_6R_7 であり；

X は、 CR_8R_9 であり；

V は、 CR_3 又は N であり；

Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

40

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

m は、Y が存在しないとき、2、3、4 又は 5 であり；

m は、Y が NR_{10} 又は O であるとき、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

50

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

(c) E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも 1 つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルである；又は

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである；のうちの 1 つ以上が存在する、式 I I - A の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩もまた、本明細書に提供される。

【0101】

一実施形態では、式 I I：

10

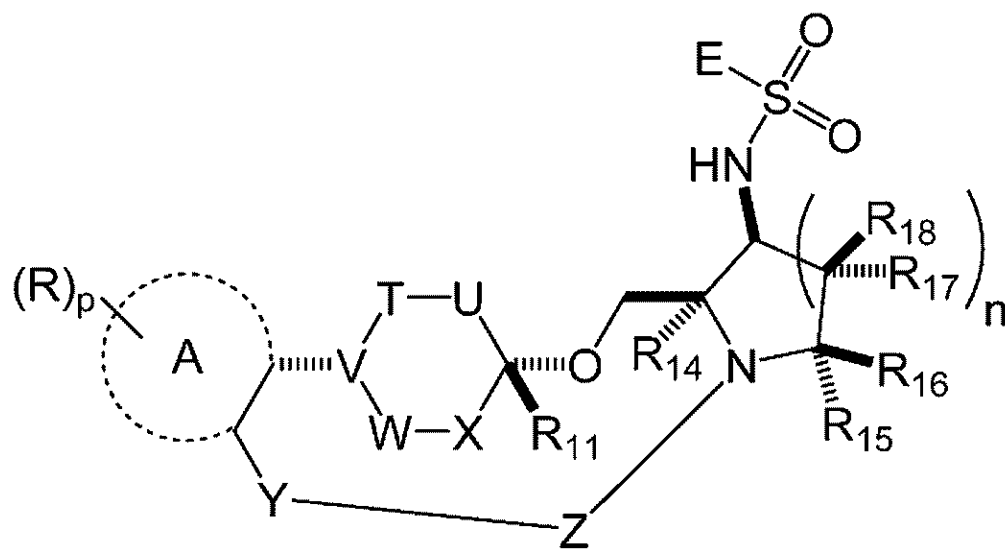
20

30

40

50

【化 8】



10

20

30

40

50

の構造であって、式中、

環 A は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルからなる群から選択され；

n は、1、2 又は 3 であり；

E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10 員ヘテロアリール及び C_1-C_3 アルキレン- (5~10 員ヘテロアリール) からなる群から選択され、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4~10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5~10 員ヘテロアリール又は C_1-C_3 アルキレン- (5~10 員ヘテロアリール) は、非置換である、又は 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換され；

T は、 CR_1R_2 又は O であり；

W は、 CR_4R_5 又は O であり；

U は、 CR_6R_7 であり；

X は、 CR_8R_9 であり；

V は、 CR_3 又は N であり；

Y は、 NR_{10} 、O である、又は存在せず；

Z は、 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ であり；

各 R は、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R_a 及び R_b は、それぞれ独立して、H 又は非置換 C_1-C_3 アルキルであり；

m は、Y が存在しないとき、2、3、4 又は 5 であり；

m は、Y が NR_{10} 又は O であるとき、1、2、3 又は 4 であり；

更には、

R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

あるいは代替的には、 R_2 及び R_5 は、それらが結合された炭素原子とともに、単結合を形成し；

R_3 は、H、重水素、ハロゲン、ヒドロキシル及びシアノからなる群から選択され；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_1 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

あるいは代替的には、 R_3 及び R_4 は、それらが結合される炭素原子とともに、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成し；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} は、それぞれ、H、ヒドロキシル、ハロゲン及び重水素からなる群から独立して選択され；

R_{10} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され；

各 R_{12} 及び R_{13} は、H、ハロゲン、重水素、非置換 C_1-C_3 アルキル及びヒドロキシル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、それぞれ、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され、

各 R_{17} 及び R_{18} は、H、非置換 C_1-C_3 アルキル又は 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択され；

ただし、(a) ~ (f)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン若しくは重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル)、4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン- (4 ~ 10 員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール)、5 ~ 10 員ヘテロアリール若しくは C_1-C_3 アルキレン- (5 ~ 10 員ヘテロアリール) が、非置換である、若しくは 1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される；

(c) E は、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1 アルキルである；

(d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの少なくとも 1 つは、非置換 C_1-C_3 アルキル、若しくは 1 つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである；

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルである；又は

(f) R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルで置換された C_1-C_3 アルキルである；のうちの 1 つ以上が存在する、式 I I の構造を有する式 I I - A の化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0102】

式 (I I) の一実施形態では、(a) ~ (d)：

(a) 少なくとも 1 つの R は、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び 1 つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される；

(b) E は、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_2-C_3 アルキル、C

2-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₃アルキレンー(C₃-C₈シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、C₁-C₃アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₃アルキレンー(C₆-C₁₀アリール)、5~10員ヘテロアリール若しくはC₁-C₃アルキレンー(5~10員ヘテロアリール)であり、C₁-C₃アルキレンーNR_aR_b、C₂-C₃アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₃アルキレンー(C₃-C₈シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、C₁-C₃アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₃アルキレンー(C₆-C₁₀アリール)、5~10員ヘテロアリール若しくはC₁-C₃アルキレンー(5~10員ヘテロアリール)が、非置換である、若しくは1つ以上のハロゲン、C₁-C₃アルキル若しくはC₁-C₃アルコキシルで置換される；

10

(c) Eは、1つ以上のハロゲン、C₁-C₃アルキル若しくはC₁-C₃アルコキシルで置換されたC₁アルキルである；又は

(d) R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のうちの少なくとも1つは、非置換C₁-C₃アルキル、又は1つ以上のハロゲンで置換されたC₁-C₃アルキルである、のうちの1つ以上が存在する。

【0103】

式(II)の別の実施形態では、少なくとも1つのRは、ヒドロキシル、シアノ、非置換C₁-C₃アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換されたC₁-C₃アルキルからなる群から選択される。

20

【0104】

式(II)の別の実施形態では、Eは、NR_aR_b、C₁-C₃アルキレンーNR_aR_b、C₂-C₃アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₃アルキレンー(C₃-C₈シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、C₁-C₃アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₃アルキレンー(C₆-C₁₀アリール)、5~10員ヘテロアリール又はC₁-C₃アルキレンー(5~10員ヘテロアリール)であり、C₁-C₃アルキレンーNR_aR_b、C₂-C₃アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₃アルキレンー(C₃-C₈シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、C₁-C₃アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、C₆-C₁₀アリール、C₁-C₃アルキレンー(C₆-C₁₀アリール)、5~10員ヘテロアリール又はC₁-C₃アルキレンー(5~10員ヘテロアリール)が、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁-C₃アルキル若しくはC₁-C₃アルコキシルで置換される。

30

【0105】

式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁-C₃アルキル又はC₁-C₃アルコキシルで置換されたC₁アルキルである。式(II)の別の実施形態では、Eはトリフルオロメチルである。式(II)の別の実施形態では、Eはメチルである。式(II)の別の実施形態では、Eはエチルである。式(II)の別の実施形態では、Eはプロピルである。式(II)の別の実施形態では、Eはイソプロピルである。式(II)の別の実施形態では、Eはシクロプロピルである。式(II)の別の実施形態では、Eはテトラヒドロフランニルである。

40

【0106】

式(II)の別の実施形態では、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈のうちの少なくとも1つは、非置換C₁-C₃アルキル又は1つ以上のハロゲンで置換されたC₁-C₃アルキルである。

【0107】

式(II)の別の実施形態では、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₁のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシルである。

【0108】

50

式 (I I) の別の実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のうちの少なくとも 1 つは、ヒドロキシルで置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0109】

式 (I I) の別の実施形態では、 n は 1 である。式 (I I) の別の実施形態では、 n は 2 である。式 (I I) の別の実施形態では、 n は 3 である。

【0110】

式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルである。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルである。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルである。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルである。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルである。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルである。

10

【0111】

式 (I I) の別の実施形態では、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリジニルであり、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリダジニルであり、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピリミジニルであり、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はピラジニルであり、 Y は存在しない。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は NR_{10} である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は O である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はトリアジニルであり、 Y は存在しない。

20

30

【0112】

式 (I I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は O である。式 (I I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 である。式 (I I) の別の実施形態では、 W は O である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 W は CR_4R_5 である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は O であり、 W は CR_4R_5 である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 W は O である。

【0113】

式 (I I) の別の実施形態では、 V は CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、 V は N である。

【0114】

40

式 (I I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は O であり、 V は CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は CR_1R_2 であり、 V は N である。式 (I I) の別の実施形態では、 T は O であり、 V は N である。

【0115】

式 (I I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 であり、 V は CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、 W は O であり、 V は CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、 W は CR_4R_5 であり、 V は N である。式 (I I) の別の実施形態では、 W は O であり、 V は N である。

【0116】

50

式 (I I) の別の実施形態では、Tは CR_1R_2 であり、Wは CR_4R_5 であり、Vは CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、Tは CR_1R_2 であり、WはOであり、Vは CR_3 である。式 (I I) の別の実施形態では、Tは CR_1R_2 であり、Wは CR_4R_5 であり、VはNである。式 (I I) の別の実施形態では、Tは CR_1R_2 であり、WはOであり、VはNである。式 (I I) の別の実施形態では、TはOであり、Wは CR_4R_5 であり、Vは CR_3 である。

【0117】

式 (I I) の別の実施形態では、Eは NR_aR_b である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_2-C_3 アルキル、非置換 C_2-C_4 アルケニル又は非置換 C_2-C_4 アルキニルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された、 C_2-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル又は C_2-C_4 アルキニルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_2-C_3 アルキルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_2-C_3 アルキルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_3-C_8 シクロアルキルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_3-C_8 シクロアルキルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (C_3-C_8 シクロアルキル) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換4~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された4~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (4~10員ヘテロシクリル) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_6-C_{10} アリールである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_6-C_{10} アリールである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換 C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された C_1-C_3 アルキレン- (C_6-C_{10} アリール) である。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換5~10員ヘテロアリールである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された5~10員ヘテロアリールである。

【0118】

式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換4~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された4~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換8~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された8~10員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換4~7員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された4~7員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、非置換4~6員ヘテロシクリルである。式 (I I) の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシル

で置換された4～6員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換4員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された4員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換5員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された5員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換6員ヘテロシクリルである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された6員ヘテロシクリルである。

【0119】

式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換5～10員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された5～10員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換5～6員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された5～6員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換5員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された5員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換6員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された6員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換8員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された8員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、非置換10員ヘテロアリールである。式(II)の別の実施形態では、Eは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換された10員ヘテロアリールである。

【0120】

式(II)の別の実施形態では、Eは、 NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)であり、 C_1-C_3 アルキレン- NR_aR_b 、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0121】

式(II)の別の実施形態では、Eは、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレン-(C_3-C_8 シクロアルキル)、4～10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレン-(4～10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレン-(C_6-C_{10} アリール)は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0122】

式(II)の別の実施形態では、Eは、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレンー(C_6-C_{10} アリール)であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル、 C_1-C_3 アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)、 C_6-C_{10} アリール又は C_1-C_3 アルキレンー(C_6-C_{10} アリール)は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

10

【0123】

式(II)の別の実施形態では、Eは、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル又は C_1-C_3 アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)、4~10員ヘテロシクリル又は C_1-C_3 アルキレンー(4~10員ヘテロシクリル)は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

【0124】

式(II)の別の実施形態では、Eは、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル又は C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)であり、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル又は C_1-C_3 アルキレンー(C_3-C_8 シクロアルキル)は、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル又は C_1-C_3 アルコキシルで置換されている。

20

【0125】

式(II)の別の実施形態では、Eはメチルであり、メチルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはメチルである。式(II)の別の実施形態では、Eはトリフルオロメチルである。式(II)の別の実施形態では、Eはジオキサニルであり、ジオキサニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはテトラヒドロピラニルであり、テトラヒドロピラニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはテトラヒドロフラニルであり、テトラヒドロフラニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはアゼチジニルであり、アゼチジニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはオキセタニルであり、オキセタニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。式(II)の別の実施形態では、Eはモルホリニルであり、モルホリニルは、非置換である、又は1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-C_3 アルキル若しくは C_1-C_3 アルコキシルで置換される。

30

40

【0126】

式(II)の別の実施形態では、 R_{14} はHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{14} は非置換 C_1-C_3 アルキルである。式(II)の別の実施形態では、 R_{15} 及び R_{16} はそれぞれHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{15} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{16} はHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{16} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{15} はHである。式(II)の別の実施形態では、各 R_{17} 及び R_{18} はHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{17} は非置換 C_1-C_3 アル

50

キルであり、 R_{18} はHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{18} は非置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R_{17} はHである。式(II)の別の実施形態では、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のうちの1つは非置換 C_1-C_3 アルキルであり、その他はそれぞれHである。

【0127】

式(II)の別の実施形態では、 m は1である。式(II)の別の実施形態では、 m は2である。式(II)の別の実施形態では、 m は3である。式(II)の別の実施形態では、 m は4である。式(II)の別の実施形態では、 m は5である。式(II)の別の実施形態では、 m は1、2又は3である。式(II)の別の実施形態では、 m は2、3又は4である。式(II)の別の実施形態では、 m は1又は2である。式(II)の別の実施形態では、 m は3又は4である。

10

【0128】

式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は2である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は3である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1、2又は3である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は2、3又は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は1又は2である。式(II)の別の実施形態では、 Y はOであり、 m は3又は4である。

20

【0129】

式(II)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は2である。式(II)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は3である。式(II)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は2、3又は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y は存在せず、 m は3又は4である。

【0130】

式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は2である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は3である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1、2又は3である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は2、3又は4である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は1又は2である。式(II)の別の実施形態では、 Y は NR_{10} であり、 m は3又は4である。

30

【0131】

式(II)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはフェニルであり、 n は3である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリジニルであり、 n は3である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、 n は3である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリミジニルであり、 n は3である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、 n は3である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は1である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、 n は3である。

40

【0132】

50

20

30

40

50

式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは1であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは2であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは3であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは1であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは2であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは3であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは1であり、Yは存在せず、mは2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは2であり、Yは存在せず、mは2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは3であり、Yは存在せず、mは2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは1であり、YはNR₁₀であり、mは3又は4である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは2であり、YはNR₁₀であり、mは3又は4である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは3であり、YはNR₁₀であり、mは3又は4である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは1であり、YはOであり、mは3又は4である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは2であり、YはOであり、mは3又は4である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピリダジニルであり、nは3であり、YはOであり、mは3又は4である。

10

20

30

40

50

50

式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは1であり、YはNR₁₀である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは2であり、YはNR₁₀である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは3であり、YはNR₁₀である。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは1であり、YはOである。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは2であり、YはOである。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルであり、nは3であり、YはOである。式(II)の別の実施形態では、環Aはピラジニルで

10

20

30

40

50

式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは1であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは2であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは3であり、YはNR₁₀であり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは1であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは2であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは3であり、YはOであり、mは1又は2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、nは1であり、Yは存在せず、mは2である。式(II)の別の実施形態では、環Aはトリアジニルであり、n

10

20

30

40

50

【 0 1 4 6 】

式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、T は CR_1R_2 であり、W は CR_4R_5 であり、V は CR_3 であり、Y は O であり、m は 1 又は 2 である。式 (I I) の別の実施形態では、環 A はフェニルであり、p は 0 であり、T は CR_1R_2 であり、W は CR_4R_5 であり、V は CR_3 であり、Y は O であり、m は 1 又は 2 である。式 (I I)

30

40

50

50

50

50

式 (I I) の別の実施形態では、 p は 2 であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ H である。式 (I I) の別の実施形態では、 p は 2 であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ H であり、かつ R_3 は H である。式 (I I) の別の実施形態では、 p は 2 であり

、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれHであり、 R_3 はHであり、かつ R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} はそれぞれHである。式(I I)の別の実施形態では、 p は2であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれHであり、 R_3 はHであり、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} はそれぞれHであり、かつ R_{12} 及び R_{13} はそれぞれHである。

【0150】

式(I I)の別の実施形態では、 p は1、2、3又は4であり、 R はフッ素である。式(I I)の別の実施形態では、 p は1、2、3又は4であり、 R は重水素である。式(I I)の別の実施形態では、 p は1、2、3又は4であり、各 R は、ヒドロキシル、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択される。式(I I)の別の実施形態では、 p は1、2、3又は4であり、各 R は、シアノ、非置換 C_1-C_3 アルキル及び1つ以上のハロゲン又は重水素で置換された C_1-C_3 アルキルからなる群から独立して選択される。式(I I)の別の実施形態では、 p は1であり、 R は非置換 C_1-C_3 アルキルである。式(I I)の別の実施形態では、 p は1であり、 R はメチルである。式(I I)の別の実施形態では、 p は1又は2であり、各 R はメチルである。式(I I)の別の実施形態では、 p は1であり、 R は、1つ以上のハロゲンで置換された C_1-C_3 アルキルである。式(I I)の別の実施形態では、 p は1であり、 R は CF_3 である。式(I I)の別の実施形態では、 p は1又は2であり、各 R は CF_3 である。

10

【0151】

式(I I)の別の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I I)の別の実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 のうちの1つ以上は、重水素である。式(I I)の別の実施形態では、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I I)の別の実施形態では、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{11} のうちの1つ以上は、重水素である。式(I I)の別の実施形態では、各 R_{12} 及び R_{13} のうちの1つ以上は、フッ素である。式(I I)の別の実施形態では、各 R_{12} 及び R_{13} のうちの1つ以上は、重水素である。

20

【0152】

式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、かつ R_{11} はHである。式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、 R_{11} はHであり、かつ m は2である。式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、かつ R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれはHである。式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、 R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれはHであり、かつ m は2である。式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、かつ R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれはHである。式(I I)の別の実施形態では、 Y はOであり、 T は CR_1R_2 であり、 V は CR_3 であり、 W は CR_4R_5 であり、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれはHであり、かつ m は2である。

30

40

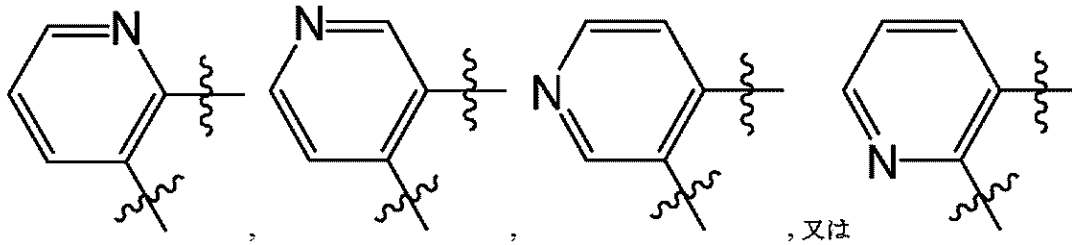
【0153】

式I Iの化合物に関して本明細書に説明される実施形態のそれぞれも、式I I-Aの化合物に適用される。

【0154】

本明細書の式I-A、式I I-A又は式I Iによれば、環Aはピリジニルであり、ピリジニルN原子の位置は、以下に示すように指定される：

【化 9】

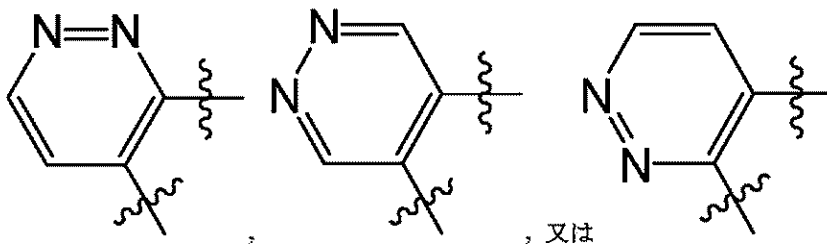


10

【0155】

更には、本明細書の式Ⅰ-A、式ⅠⅠ-A又は式ⅠⅠによれば、環Aはピリダジニルであり、ピリダジニルN原子の位置は、以下に示すように指定される：

【化10】

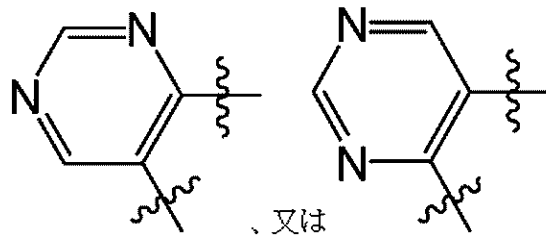


20

【0156】

更には、本明細書の式Ⅰ-A、式ⅠⅠ-A又は式ⅠⅠによれば、環Aはピリミジニルであり、ピリミジニルN原子の位置は、以下に示すように指定される：

【化11】

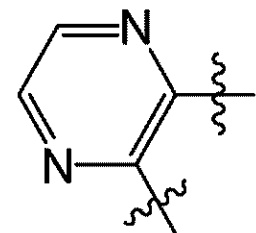


30

【0157】

更には、本明細書の式Ⅰ-A、式ⅠⅠ-A又は式ⅠⅠによれば、環Aはピラジニルであり、ピラジニルN原子の位置は、以下に示すように指定される：

【化12】



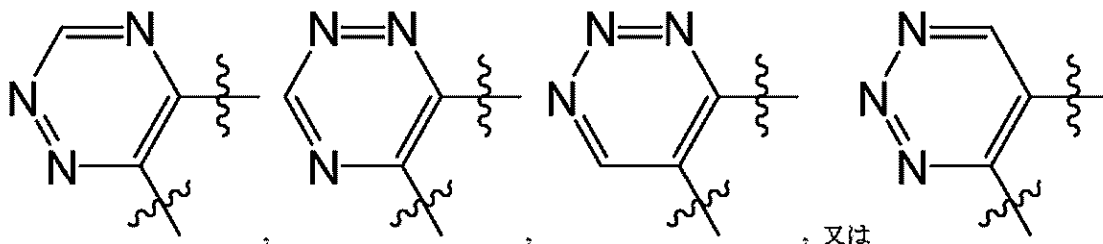
40

【0158】

50

更には、本明細書の式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ－Ａ又は式ⅠⅠによれば、環Ａはトリアジニルであり、トリアジニルＮ原子の位置は、以下に示すように指定される：

【化１３】



10

。

【０１５９】

式Ⅰ－Ａ、式Ⅰ、式ⅠⅠ－Ａ又は式ⅠⅠに説明される他の全ての変形は上記の通りである。

【０１６０】

式Ⅰ－Ａ、式Ⅰ、式ⅠⅠ－Ａ、式ⅠⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩のある特定の実施形態を表１に示す。式Ⅰ－Ａ、式Ⅰ、式ⅠⅠ－Ａ、式ⅠⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び表１の化合物又はその薬学的に許容される塩は、集合的に、又は個別に、「本発明の化合物」又は「本明細書に提供される化合物」と称されることがある。

20

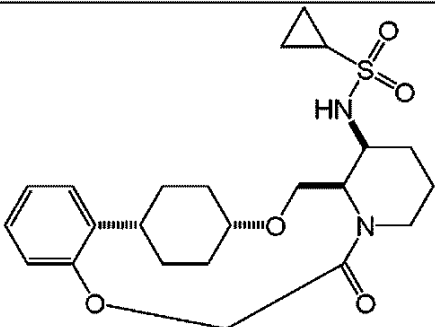
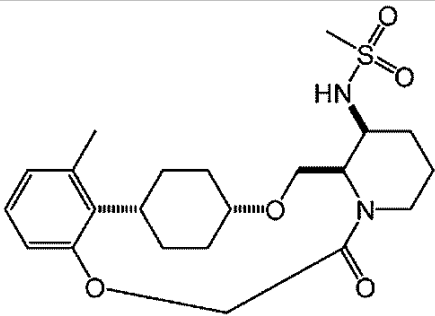
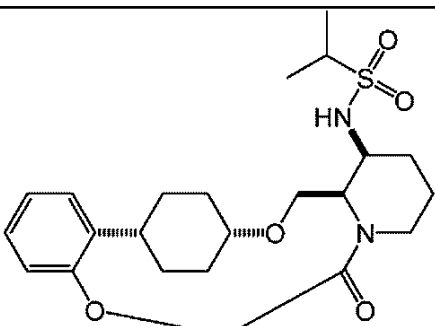
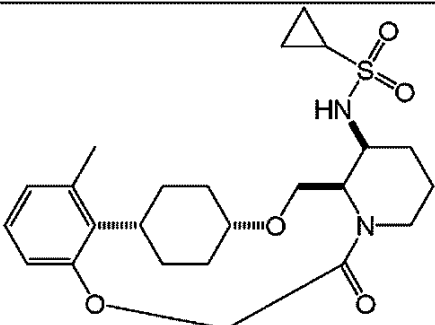
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

構造	化合物番号
	1
	2
	3
	4

10

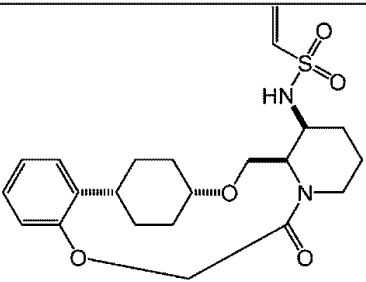
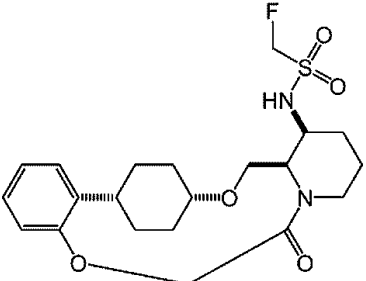
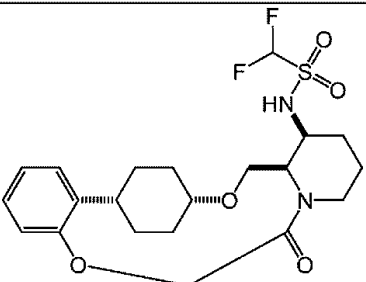
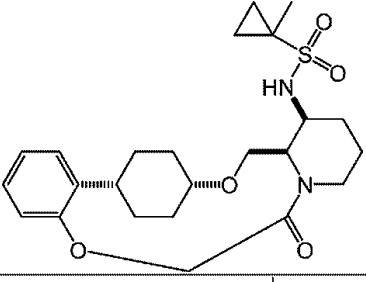
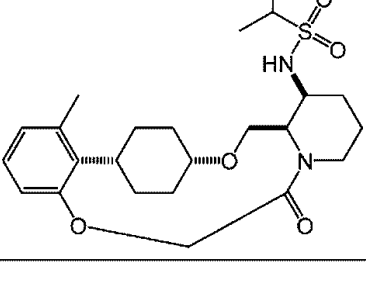
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	5
	6
	7
	8
	9

10

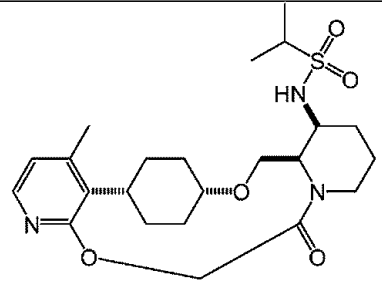
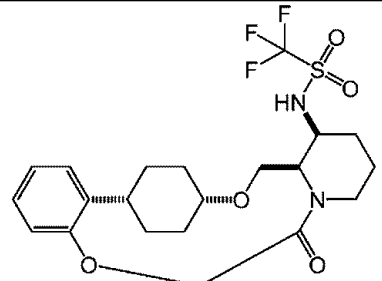
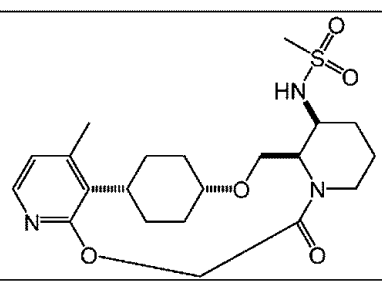
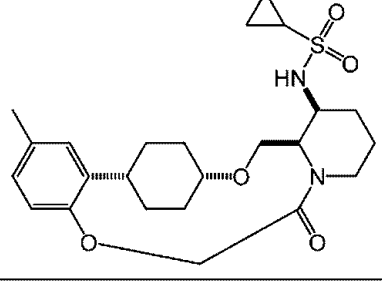
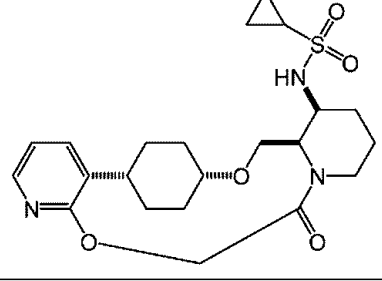
20

30

40

50

【表 1 - 3】

	10
	11
	12
	13
	14

10

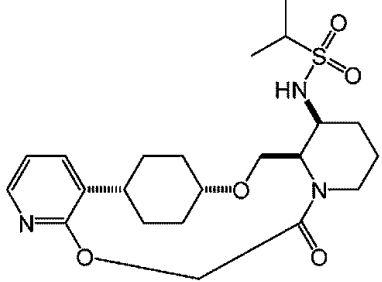
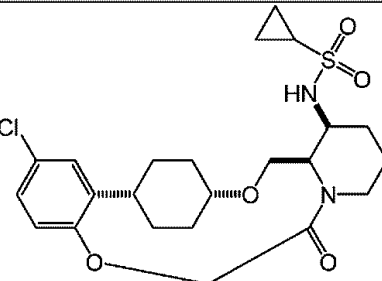
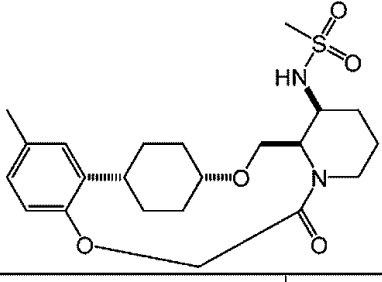
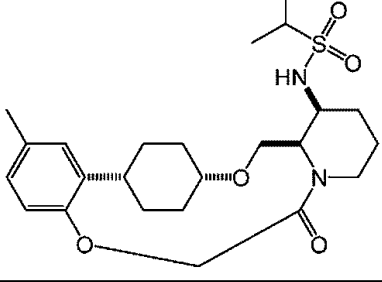
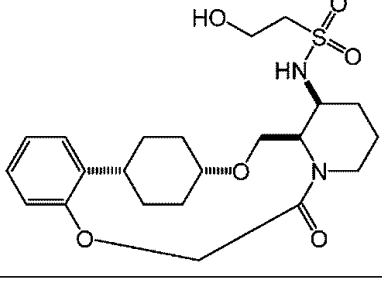
20

30

40

50

【表 1 - 4】

	15
	16
	17
	18
	19

10

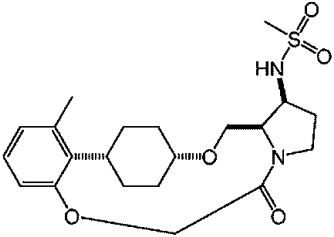
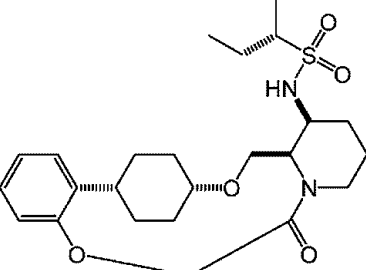
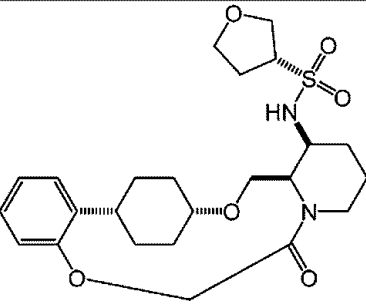
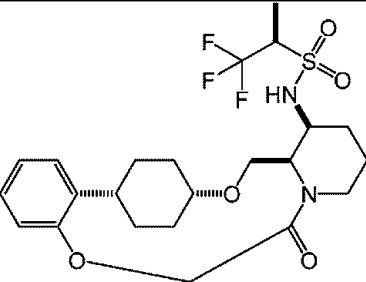
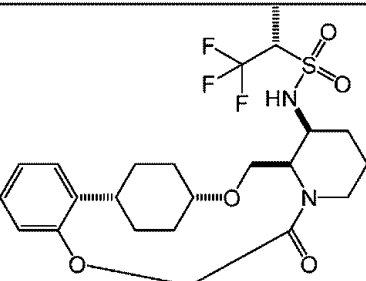
20

30

40

50

【表 1 - 5】

	20
	21
	22
	23
	24

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

	25
	26
	27
	28
	29

10

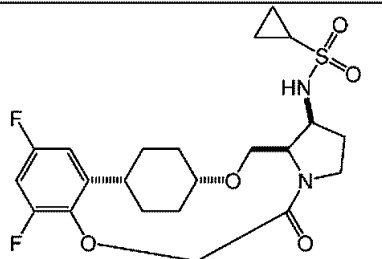
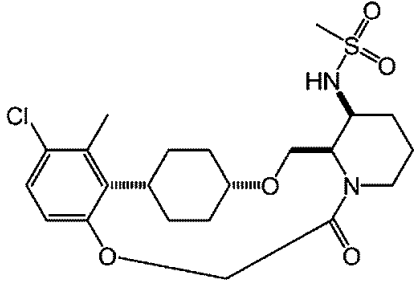
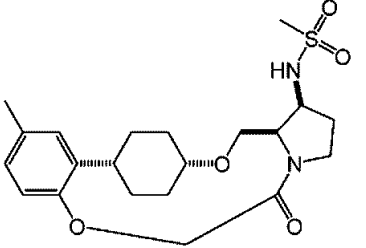
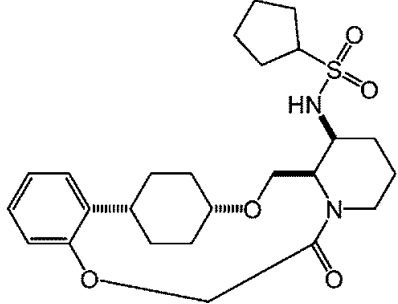
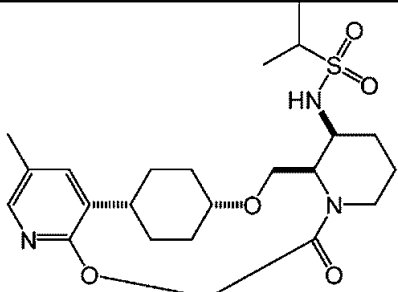
20

30

40

50

【表 1 - 7】

	30
	31
	32
	33
	34

10

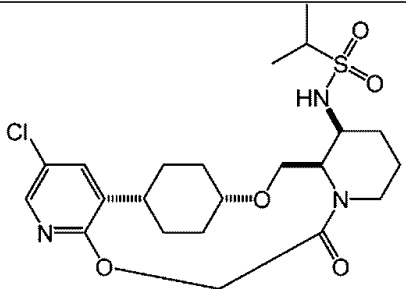
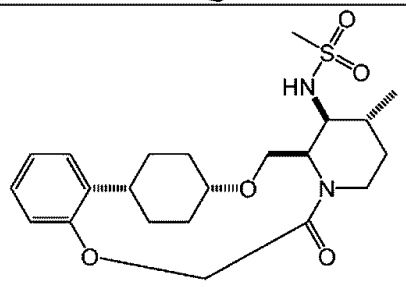
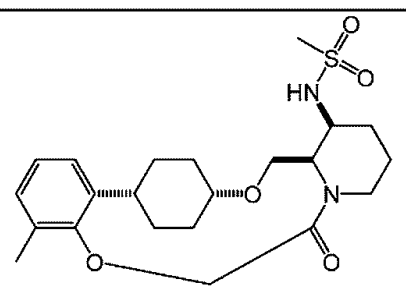
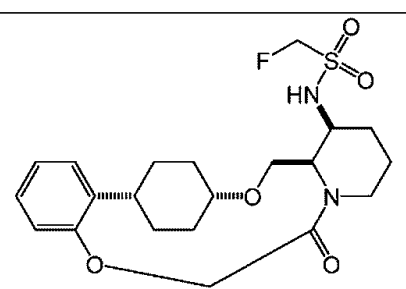
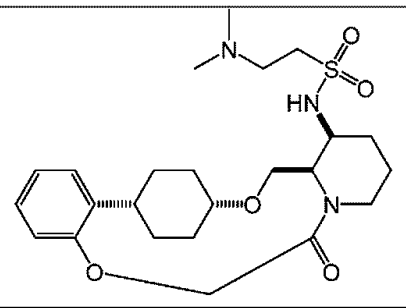
20

30

40

50

【表 1 - 8】

	35
	36
	37
	38
	39

10

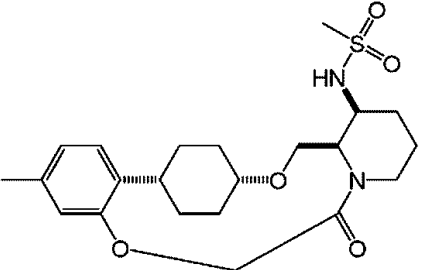
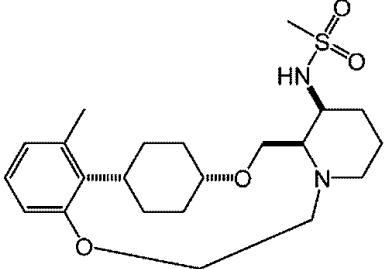
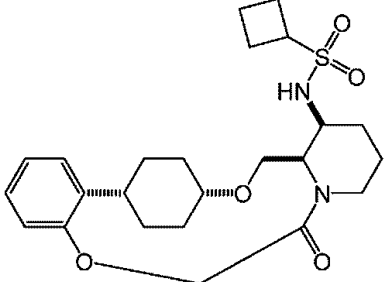
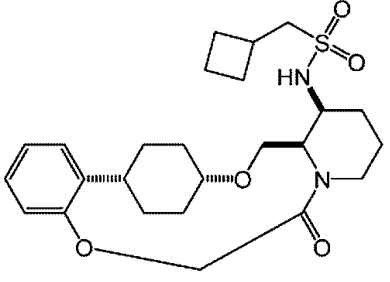
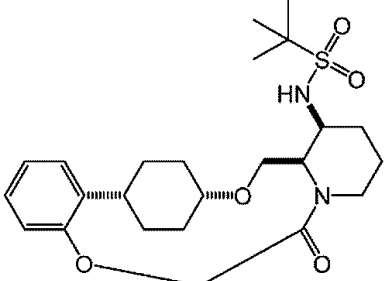
20

30

40

50

【表 1 - 9】

	40
	41
	42
	43
	44

10

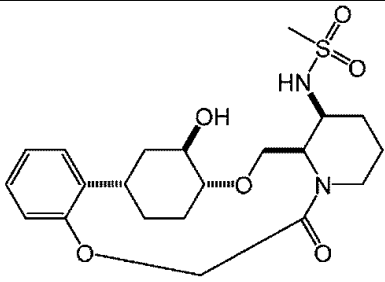
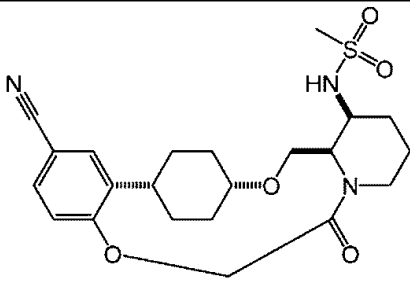
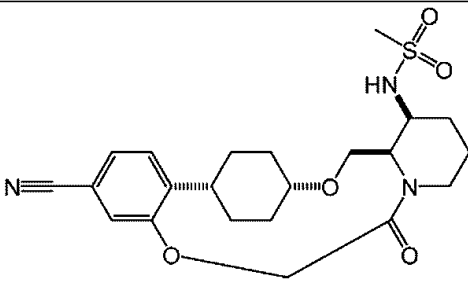
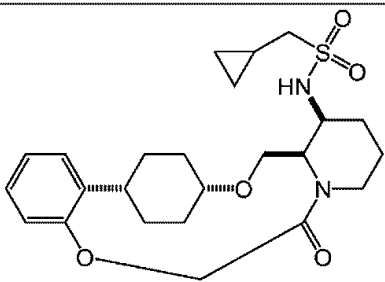
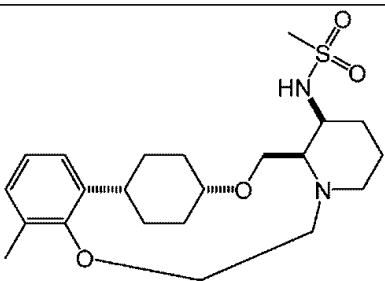
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	45
	46
	47
	48
	49

10

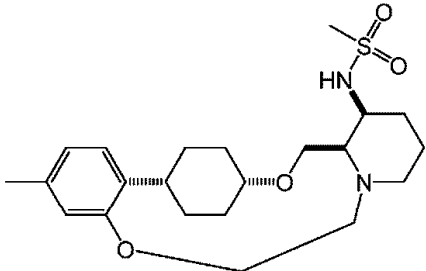
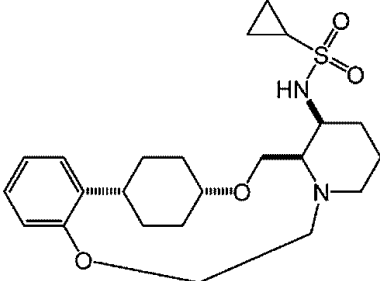
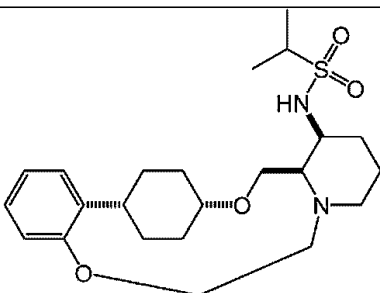
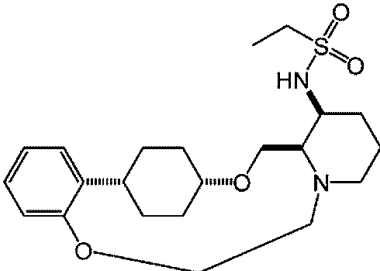
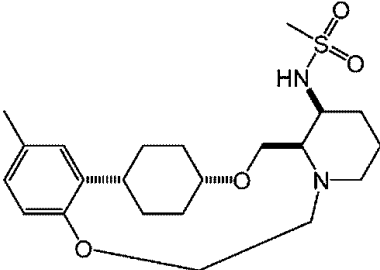
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

	50
	51
	52
	53
	54

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

	55
	56
	57
	58
	59

10

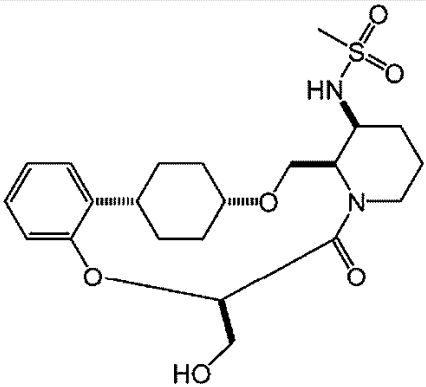
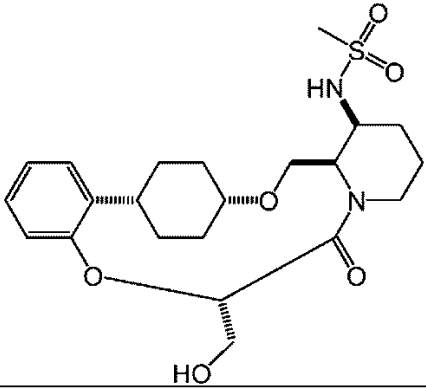
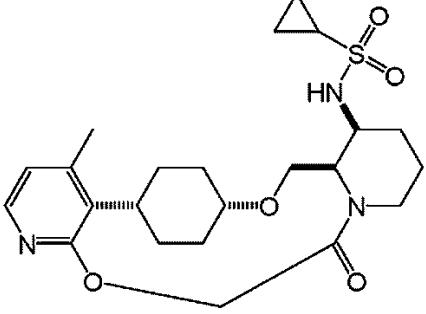
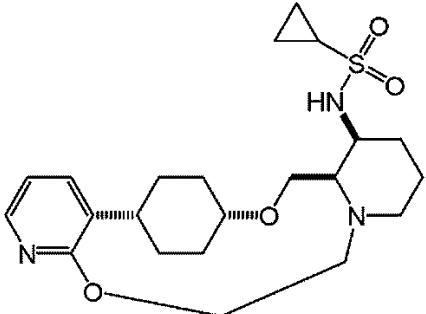
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	60
	61
	62
	63

10

20

30

40

50

【表 1-14】

	64
	65
	66
	67
	68

10

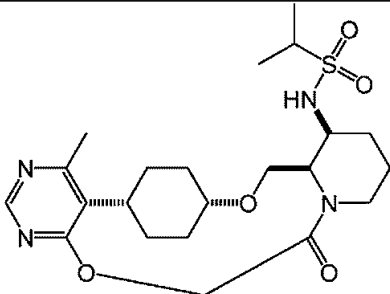
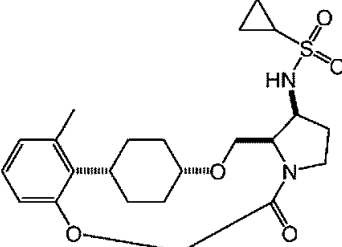
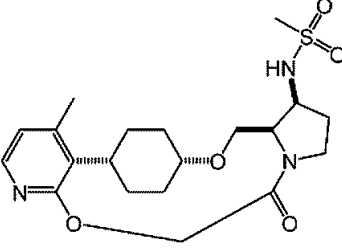
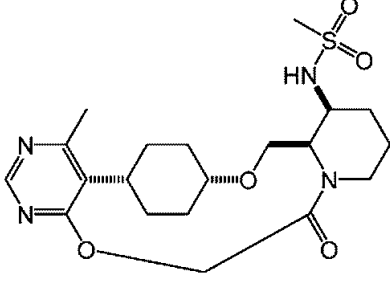
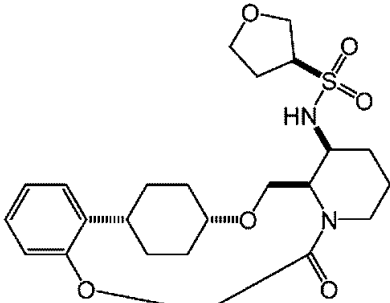
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	69
	70
	71
	72
	73

10

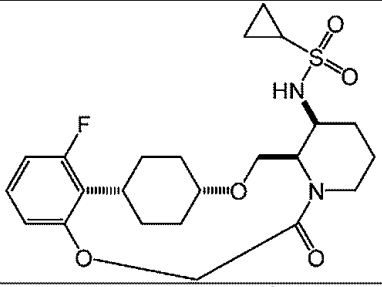
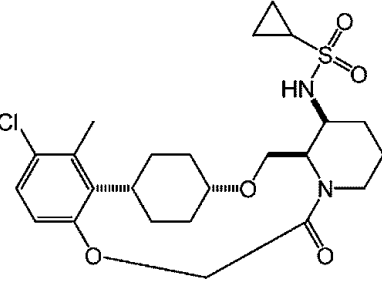
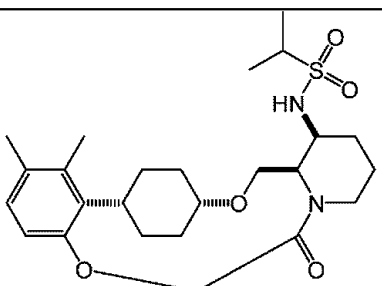
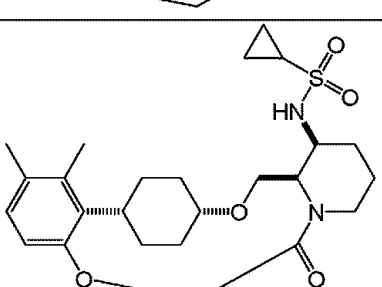
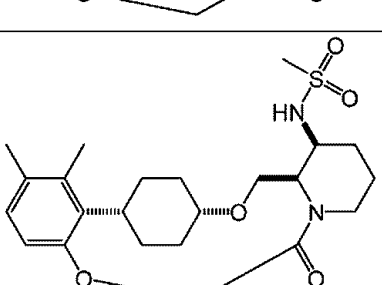
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

	74
	75
	76
	77
	78

10

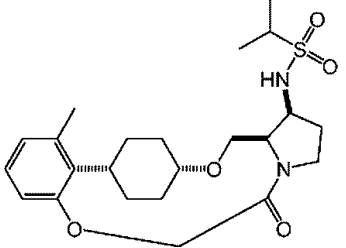
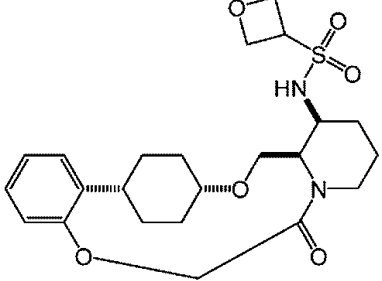
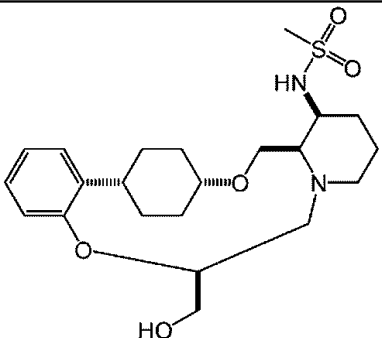
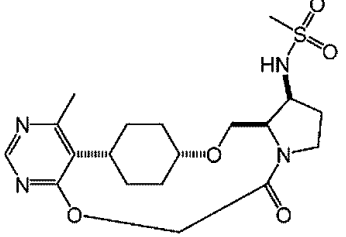
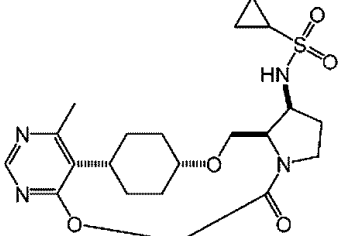
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

	79
	80
	81
	82
	83

10

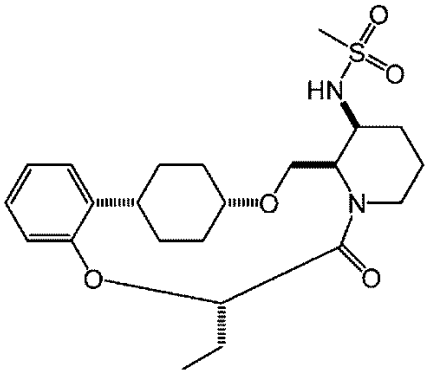
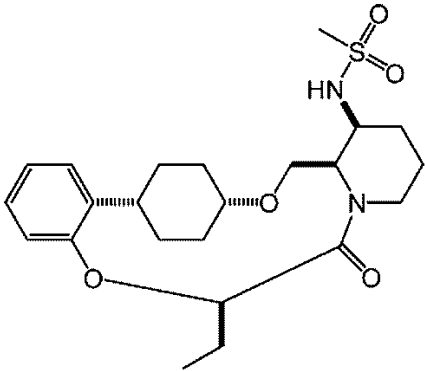
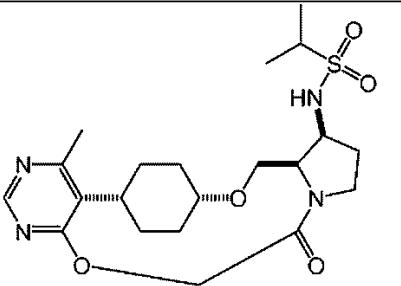
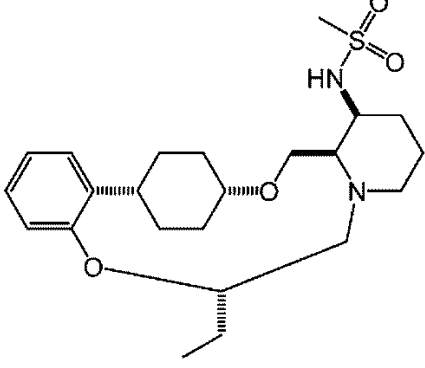
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

	84
	85
	86
	87

10

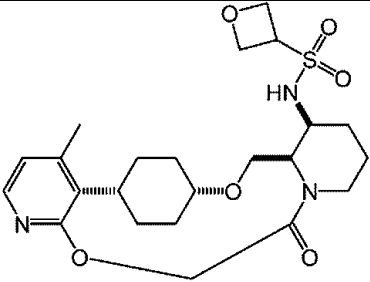
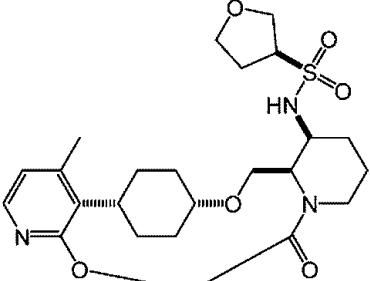
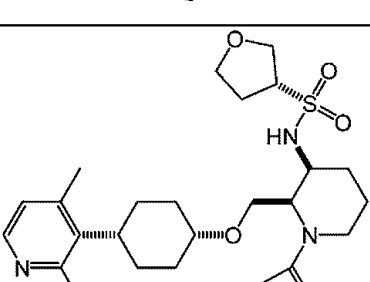
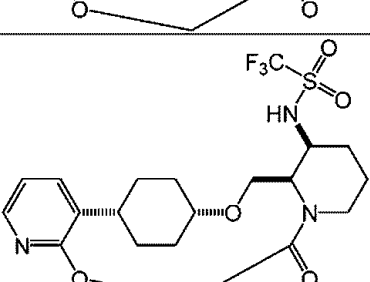
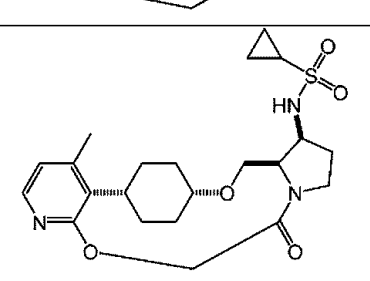
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

	88
	89
	90
	91
	92

10

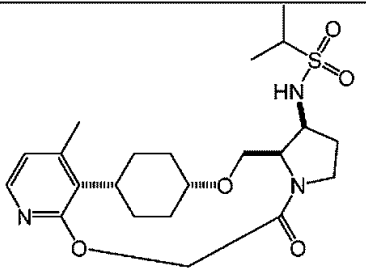
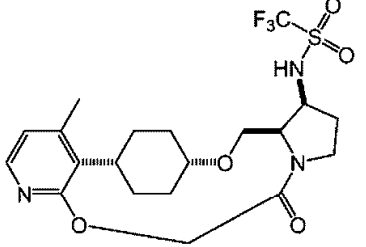
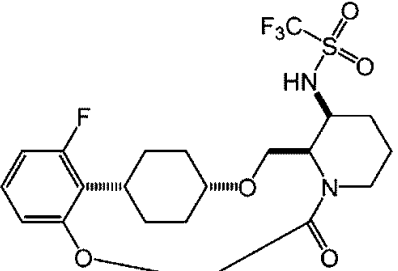
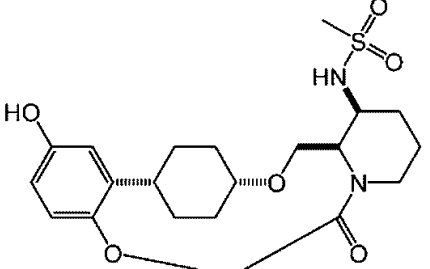
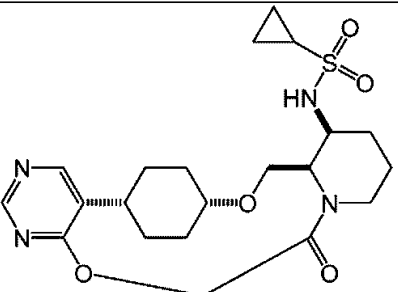
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

	93
	94
	95
	96
	97

10

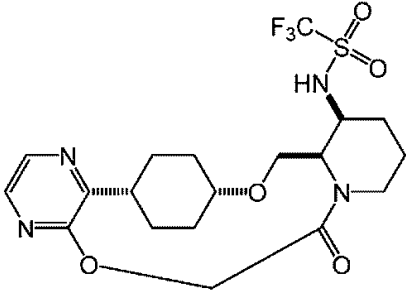
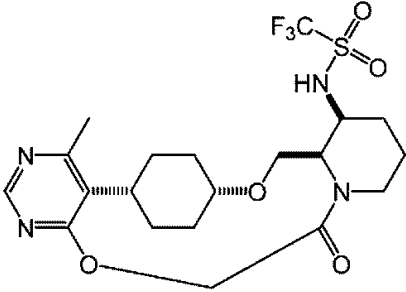
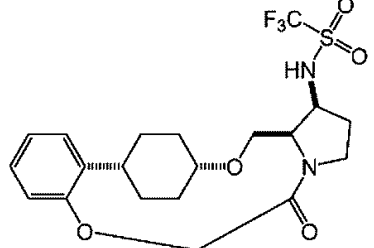
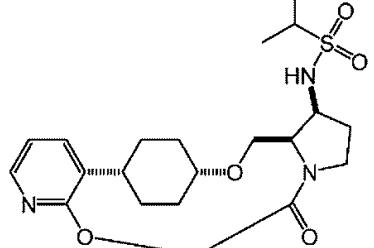
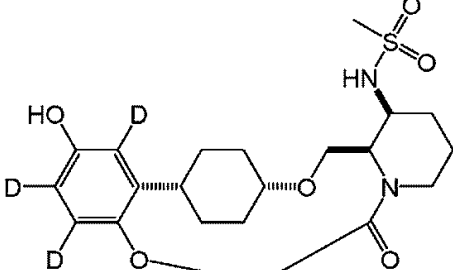
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

	98
	99
	100
	101
	102

10

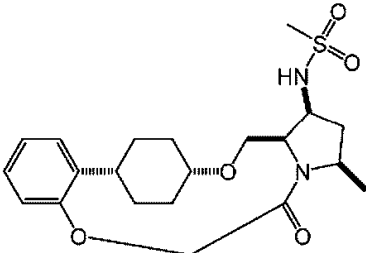
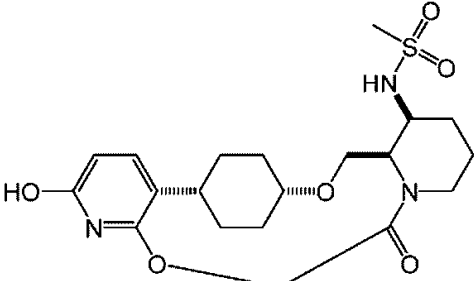
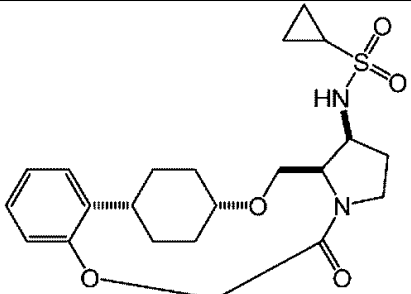
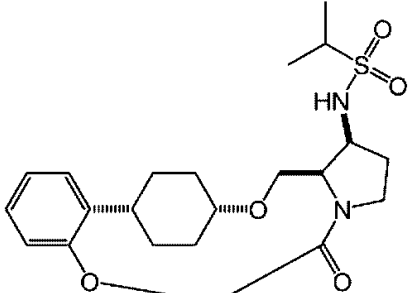
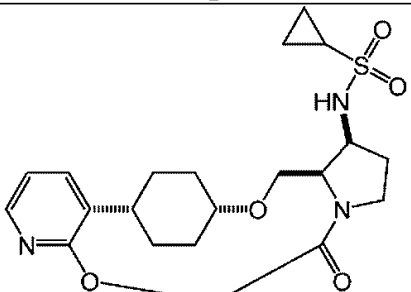
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

	103
	104
	105
	106
	107

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

	108
	109
	110
	111

10

20

30

40

50

【0161】

開示された化合物は1つ以上の立体中心を有し、各立体中心は、R配置又はS配置のいずれかで独立して存在し得る。一実施形態では、本明細書に説明される化合物は、光学活性体又はラセミ体で存在する。本明細書に説明される化合物は、本明細書に説明される治療的に有用な特性を有するラセミ体、光学活性体、レギオ異性体及び立体異性体又はそれらの組合せを包含することを理解されたい。

【0162】

光学活性体の調製は、非限定的な例としては、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性な出発材料の合成、キラル合成又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離によるものを含む、任意の好適な様式で実行される。一実施形態では、2つ以上の異性体の混合物は、本明細書に説明されている開示の化合物として利用される。別の実施形態で

は、純粋な異性体は、本明細書に説明されている開示の化合物として利用される。別の実施形態では、本明細書に説明される化合物は、1つ以上のキラル中心を含有する。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成又はエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物の分離を含む、任意の手段によって調製される。化合物及びそれらの異性体の分割は、非限定的な例としては化学的プロセス、酵素的プロセス、分別晶析、蒸留及びクロマトグラフィーを含む任意の手段で実行される。

【0163】

一実施形態では、開示された化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれている。

【0164】

本明細書に説明される化合物は、1個以上の原子が同じ原子番号を有するが、通常、天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられている、同位体標識された化合物も含む。本明細書に説明される化合物中に含むのに好適な同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 及び ^{35}S が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、同位体標識された化合物は薬物又は基質の組織分布研究では有用である。別の実施形態では、重水素などの質量数の大きい同位体で置換することで、より大きな代謝安定性が与えられる（例えば、インビボでの半減期の増加又は必要とされる用量の低下）。別の実施形態では、本明細書に説明される化合物は、 ^2H （すなわち、重水素）同位体を含む。

【0165】

更に別の実施形態では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などのポジトロン放出同位体での置換は、基質での受容体占有率を調べるためのポジトロン断層法（Positron Emission Topography、PET）研究では有用である。同位体標識された化合物は、任意の好適な方法により、又は別の方法で利用される非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使用するプロセスにより調製される。

【0166】

本明細書に説明され、異なる置換基を有する式のうちの1つ以上により包含されている本明細書に説明される特定の化合物及び他の化合物は、本明細書に説明される技術及び材料を使用し、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 及び Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これら全ては、かかる開示については本明細書の一部を構成するものとして援用される）に説明されている通りに合成される。本明細書に説明される化合物を調製するための一般的な方法は、本明細書に提供される式で見られる種々の部分を導入するために適切な試薬及び条件を使用することで変更される。

【0167】

本明細書に説明される化合物は、任意の好適な手順を使用し、商業的供給源から入手可能である化合物から出発して合成されるか、本明細書に説明される手順を使用して調製さ

10

20

30

40

50

れる。

【0168】

治療方法

本発明の化合物は、対象の疾患又は状態を治療する方法で使用することができ、当該方法は、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。本明細書に説明される方法の一実施形態では、対象はヒトである。一態様では、本明細書に提供される化合物は、オレキシン2受容体のアゴニストとして作用することにより、疾患又は状態の治療に有用である。

【0169】

本発明の化合物は、その必要がある対象のナルコレプシー、カタプレキシー又は過眠症からなる群から選択される疾患又は状態を治療するために使用され得る。

【0170】

一実施形態では、本発明の化合物は対象のナルコレプシーを治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の化合物は対象のカタプレキシーを治療するために使用され得る。一実施形態では、本発明の化合物は対象の過眠症を治療するために使用され得る。

【0171】

オレキシン2受容体は、広範な生物学的機能において重要である。これは、オレキシン2受容体がヒト又は他の種における多種多様な疾患プロセスで一定の役割を果たしていることを示唆している。本発明の化合物は、睡眠／覚醒機能の変化に関連する種々の神経学的疾患及び精神医学的疾患のうちの以下の症状又は疾患のうちの1つ以上のリスクを治療、予防又は寛解させるのに有用である。すなわち、ナルコレプシー、カタプレキシーを伴うナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー症候群、過眠症を特徴とする過眠症候群（例えば、クライネ・レヴィン症候群、過眠症を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダー・ウィリ症候群、メビウス症候群（*Mobius syndrome*）、低換気症候群、ニーマン・ピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、多系統萎縮症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳症、辺縁系脳炎、橋本脳症を伴う対象における）、昏睡、意識消失、肥満（例えば、悪性マスト細胞症、外因性肥満、高インスリン血症性肥満、過形成肥満（*hyperplasmic obesity*）、下垂体肥満症、過形成肥満（*hypoplasmic obesity*）、甲状腺機能低下性肥満症、視床下部肥満症、症候性肥満、小児肥満、上半身型肥満、食事性肥満、性腺機能低下性肥満、全身性マスト細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー病、昏睡などの意識障害、麻酔の副作用及び合併症、睡眠障害、日中の過剰な眠気、不眠症、不眠、断続的な睡眠、夜間ミオクロヌス、レム睡眠の集団、時差ぼけ、時差症候群、交替勤務者の睡眠障害、睡眠障害（*sleep disorder*）、夜驚症、うつ、大うつ、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、認知症のダスク、日暮れ時兆候、概日リズムに関連する疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下により生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧症、糖尿病、血漿インスリン濃度及びインスリン抵抗性の上昇、高脂血症、高脂質血症、子宮内膜がん、乳がん、前立腺がん、大腸がん、がん、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心疾患、異常心拍、不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、心不全、冠状動脈性心疾患、冠動脈疾患、多嚢胞性卵巣症候群、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウィリ症候群、フレーリヒ症候群、成長ホルモン分泌不全、正常変異低身長（*normal mutant short stature*）、ターナー症候群、急性リンパ芽球性白血病に罹患している小児、シンドロームX、生殖ホルモン異常、出産の低下、不妊、男性生殖腺機能の低下、男性及び女性の多毛症などの性機能障害及び生殖機能障害、妊娠中の女性の肥満に関連する胎児欠陥、肥満関連の胃食道逆流症などの胃腸運動機能障害、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸器疾患、血管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、腎がん、左心室肥大のリスク低下などの肥満の副次アウトカム、片頭痛、頭痛、神経障害性疼痛、パーキンソン

10

20

30

40

50

病、精神障害、自己免疫性脳炎、がん関連疲労（日中の過剰な眠気又はがん及び／若しくは化学療法に関連する疲労など）、がん関連悪心及び嘔吐、大脳皮質基底核変性症、ハンチントン病、視神経脊髄炎、侵害受容、進行性核上性麻痺、統合失調症、全身性エリテマトーデス、外傷性脳損傷、顔面紅潮、寝汗、生殖器系／泌尿器系の疾患、性機能又は妊孕性に関連する疾患、気分変調症、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、気分循環性障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、心的外傷後ストレス障害（*post traumatic stress disorder*）、分離不安障害、社交不安障害、不安障害、心臓バイパス手術及び移植後の大脳欠損などの急性神経学的障害及び急性精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖症による神経損傷、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋痙攣、振戦、てんかん、筋痙攣に関連する障害、せん妄、健忘障害、加齢に伴う認知力低下、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物中毒、ジスキネジア、慢性疲労症候群、疲労、薬剤性パーキンソン病症候群、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、舞蹈病、ミオクロヌス、チック症状、レストレスレッグス症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥・多動性障害（*attention deficit hyperactivity disorder*、*ADHD*）、行動障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力低下、耳鳴り、神経損傷、網膜症、黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー及び外傷性脳損傷（*traumatic brain injury*、*TBI*）といったものである。

10

20

【0172】

特に、本発明の化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー症候群、過眠症を特徴とする過眠症候群（例えば、パーキンソン病、ギラン・バレー症候群若しくはクライネ・レヴィン症候群）、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨減少に関連する疾患又は敗血症、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用及び合併症などについての治療薬若しくは予防薬、又は麻酔拮抗薬として有用であると仮定されている

【0173】

一実施形態では、本発明の化合物はオレキシン2受容体アゴニスト活性があり、ナルコレプシーの予防薬又は治療薬として有用である。

30

【0174】

別の実施形態では、本発明の化合物は、1型ナルコレプシーの予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、2型ナルコレプシーの予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、ナルコレプシー及び日中の過剰な眠気の予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、ナルコレプシー、カタプレキシー及び日中の過剰な眠気の予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、ナルコレプシー及びカタプレキシーの予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、日中の過剰な眠気の予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、特発性過眠症の予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物は、閉塞性睡眠時無呼吸の予防薬又は治療薬として有用である。

40

【0175】

別の実施形態では、本発明の化合物はオレキシン2受容体アゴニスト活性があり、パーキンソン病における過眠症の予防薬又は治療薬として有用である。

【0176】

別の実施形態では、本発明の化合物はオレキシン2受容体アゴニスト活性があり、過眠症の予防薬又は治療薬として有用である。別の実施形態では、本発明の化合物はオレキシン2受容体アゴニスト活性があり、パーキンソン病に関連する日中の過剰な眠気の予防薬又は治療薬として有用である。

【0177】

50

別の実施形態では、本発明の化合物にはオレキシン2受容体アゴニスト活性があり、がん及び／又は化学療法に関連する日中の過剰な眠気又は疲労の予防薬又は治療薬として有用である。

【0178】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のナルコレプシーを治療する方法を提供する。

【0179】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の1型ナルコレプシーを治療する方法を提供する。

10

【0180】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の2型ナルコレプシーを治療する方法を提供する。

【0181】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のナルコレプシー及び日中の過剰な眠気を治療する方法を提供する。

【0182】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のカタプレキシー、ナルコレプシー及び日中の過剰な眠気を治療する方法を提供する。

20

【0183】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象のナルコレプシー及びカタプレキシーを治療する方法を提供する。

【0184】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の日中の過剰な眠気を治療する方法を提供する。

30

【0185】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の特発性過眠症を治療する方法を提供する。

【0186】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の日中の過剰な眠気及び特発性過眠症を治療する方法を提供する。

【0187】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の閉塞性睡眠時無呼吸を治療する方法を提供する。

40

【0188】

別の実施形態では、本発明は、式I-A、式I、式II-A若しくは式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療の必要がある対象に投与することを含む、対象の日中の過剰な眠気及び閉塞性睡眠時無呼吸を治療する方法を提供する。

【0189】

本明細書に説明される方法のいずれにおいても、対象は式Iの化合物を投与される。本明細書に説明される方法のいずれにおいても、対象は式IIの化合物を投与される。

50

【0190】

式Ⅰの化合物の使用に関して本明細書に説明される実施形態のそれぞれは、式Ⅰ-Aの化合物にも適用される。式ⅠⅠの化合物の使用に関して本明細書に説明される実施形態のそれぞれは、式ⅠⅠ-Aの化合物にも適用される。

【0191】

本明細書に説明されるような組成物又は方法のいずれかでは、式Ⅰ-A、式Ⅰ、式ⅠⅠ-A、式ⅠⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩は、治療有効量で存在する、及び／又は投与される。

【0192】

投与／用量／製剤

別の態様では、薬学的に許容される担体とともに、本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0193】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に対して毒性が存在することなく、特定の患者、組成及び投与方式について所望の治療奏効を達成するのに有効である活性分量を得るために変更してもよい。

【0194】

特に、選択された用量は、利用される特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄率、治療期間、他の薬物、化合物と併用して使用される化合物又は物質、年齢、性別、体重、状態、治療される患者の一般的な健康状態及び以前の既往歴を含む様々な要因及び医学分野で周知である同様の要因に応じて変化する。

【0195】

当業者である医師（例えば、内科医又は獣医）は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、内科医又は獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルの開示の化合物を投与するため、医薬組成物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加することができる。

【0196】

特定の実施形態では、投与を容易にし、かつ用量を均一にするため、化合物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、治療される患者にとって単位用量として適している物理的に別個の単位を指しており、それぞれの単位は、必要な薬学的ビヒクルを伴って所望の治療効果を生み出すように計算された所定の量の開示の化合物を含有する。本発明の単位剤形は、（a）開示された化合物特有の特徴及び達成される特定の治療効果、並びに（b）患者のナルコレプシー又はカタプレキシーを治療するためのかかる開示された化合物を混合／製剤化する技術固有の制限により指示され、かつこれらに応じて直接的に変化する。

【0197】

一実施形態では、本発明の化合物は1つ以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を使用して製剤化される。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、開示された化合物の治療有効量及び薬学的に許容される担体を含む。

【0198】

いくつかの実施形態では、開示された化合物の投与量は、約1mg～約1,000mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に説明される組成物に使用されている開示の化合物の投与量は、約1,000mg未満、又は約800mg未満、又は約600mg未満、又は約500mg未満、又は約300mg未満、又は約200mg未満、又は約100mg未満、又は約50mg未満、又は約20mg未満、又は約10mg未満である。例えば、投与量は約10mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約120mg、約140mg、約160mg、約180mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450

10

20

30

40

50

mg、約500mg、約550mg又は約600mgである。

【0199】

本発明の組成物のいずれかの投与経路としては、経口、経鼻、直腸、膣内、非経口、頬側、舌下又は局所が挙げられる。本発明で使用するための化合物は、例えば経皮投与、経粘膜投与（例えば、舌下、舌、（経）頬側、（経）尿道、膣（例えば、経膣及び膣周囲）、（経）鼻及び（経）直腸）、膀胱内投与、肺内投与、十二指腸内投与、胃内投与、髄腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、動脈内投与、静脈内投与、気管支内投与、吸入投与及び局所投与などの経口投与又は非経口投与といった任意の好適な経路による投与のために製剤化されてもよい。一実施形態では、好ましい投与経路は経口である。

【0200】

好適な組成物及び投与形態としては、例えば錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒剤、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ剤、薬用キャンディー、クリーム、ペースト、硬膏剤、ローション、ディスク、坐薬、経鼻投与又は経口投与用の液体スプレー、吸入用の乾燥粉末及びエアロゾル化製剤、膀胱内投与用の組成物及び製剤などが挙げられる。本発明で有用である製剤及び組成物は、本明細書に説明される特定の製剤及び組成物に限定されないことを理解されたい。

【0201】

経口適用については、錠剤、糖衣錠、液体、ドロップ、坐薬又はカプセル、カプレット及びゲルキャップが特に好適である。経口使用が意図されている組成物は、当該技術分野で公知の任意の方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、錠剤の製造に好適な不活性で非毒性の薬学的賦形剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有してもよい。かかる賦形剤としては、例えばラクトースなどの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒・崩壊剤；デンプンなどの結合剤；及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤はコーティングされていなくてもよく、又は外観を向上するため、若しくは活性成分の放出を遅延させるために公知の技術によってコーティングされてもよい。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0202】

非経口投与については、開示された化合物は例えば静脈内に、筋肉内に、若しくは皮下への注射若しくは注入といった注射若しくは注入のために、又はボーラス投与若しくは連続注入での投与のために製剤化されてもよい。必要に応じて懸濁化剤、安定化剤又は分散剤などの他の加工剤を必要に応じて含有する、油性ビヒクル又は水性ビヒクルの懸濁液、溶液又はエマルジョンが使用されてもよい。

【0203】

当業者は、本明細書に記載の特定の手順、実施形態、請求項及び例の多数の等価物を認識するか、日常的に実施する実験のみを使用してこれらを確認することができるであろう。かかる等価物は、本発明の範囲内であると考えられており、添付の特許請求の範囲によって包含されている。例えば、技術分野で認知されている代替物による、及び日常的に実施する実験のみを使用する、反応時間、反応サイズ／体積、並びに溶媒、触媒、圧力、大気圧条件（例えば、窒素雰囲気）及び還元剤／酸化剤などの実験試薬を含むがこれらに限定されない反応条件の変更は、本願の範囲内である。

【0204】

値及び範囲が本明細書に提供されている場合には必ず、これらの値及び範囲によって包含されている全ての値及び範囲は、本発明の範囲内に包含されていることを意味していることを理解されたい。加えて、これらの範囲内の全ての値及び値の範囲の上限又は下限もまた、本願によって企図されている。

【0205】

以下の例は、本発明の態様を更に説明する。ただし、これらは本明細書に規定の本発明の教示又は開示を限定するものではない。

10

20

30

40

50

【0206】

例

本発明は以下の例によって更に説明されるが、更なる限定であると解釈されるべきではない。本発明の実施は、特段明記しない限り、当業者が備えている技能の範囲内である有機合成、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学及び免疫学の従来技術を利用する。

【0207】

一般的な手順

Shimadzu LCMS-2020上にてLabSolutions softwareを用い、液体クロマトグラフィー質量分析法(Liquid chromatography mass spectroscopy、LCMS)のデータを取得した。LCMS分析から質量分析データを報告する。大気圧化学イオン化(atmospheric pressure chemical ionization、APCI)、エレクトロスプレーイオン化(electrospray Ionization、ESI)、電子衝撃イオン化(electron impact ionization、EI)又は電子散乱(electron scatter、ES)イオン化源を介し、質量分析(Mass spectrometry、MS)を実施した。

10

【0208】

Bruker AVANCE III HD又はBruker AVANCE NEO機器上にて、Topspin 3.5p17又はTopspin 4.1.1を用い、核磁気共鳴(Nuclear magnetic resonance、NMR)データを取得した。プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)化学シフト値を、テトラメチルシランからの低磁場側で百万分率にて記録し、特段指示しない限り、300又は400MHz分光計で記録した。化学シフト値は、重水素化溶媒の残存ピークを参照し、百万分率(parts per million、 δ)で表される。

20

【0209】

例1：合成手順

本発明の化合物を調製するための合成手順は、当業者にとって容易に利用可能である。特段明記しない限り、通常、商業的供給源から出発材料を得た。関連化合物の合成手順を、例えば2020年11月25日に両者とも出願され、ここに本明細書の一部を構成するものとして両者とも明示的に援用される、米国特許出願第17/104,993号及びPCT出願第PCT/US20/62320号に見出すことができる。

30

【0210】

以下の合成例では以下の略語を使用する：

AcOH＝酢酸

DCM＝ジクロロメタン

MsCl＝メタンスルホニルクロリド

MeOH＝メタノール

THF＝テトラヒドロフラン

EtOH＝エタノール

40

PtO₂＝二酸化白金

HATU＝1-〔ビス(ジメチルアミノ)メチレン〕-1H-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

DIPEA又はDIEA＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン

^tBu＝tert-ブチル

ACN又はMeCN＝アセトニトリル

PE＝石油エーテル

EtOAc＝酢酸エチル

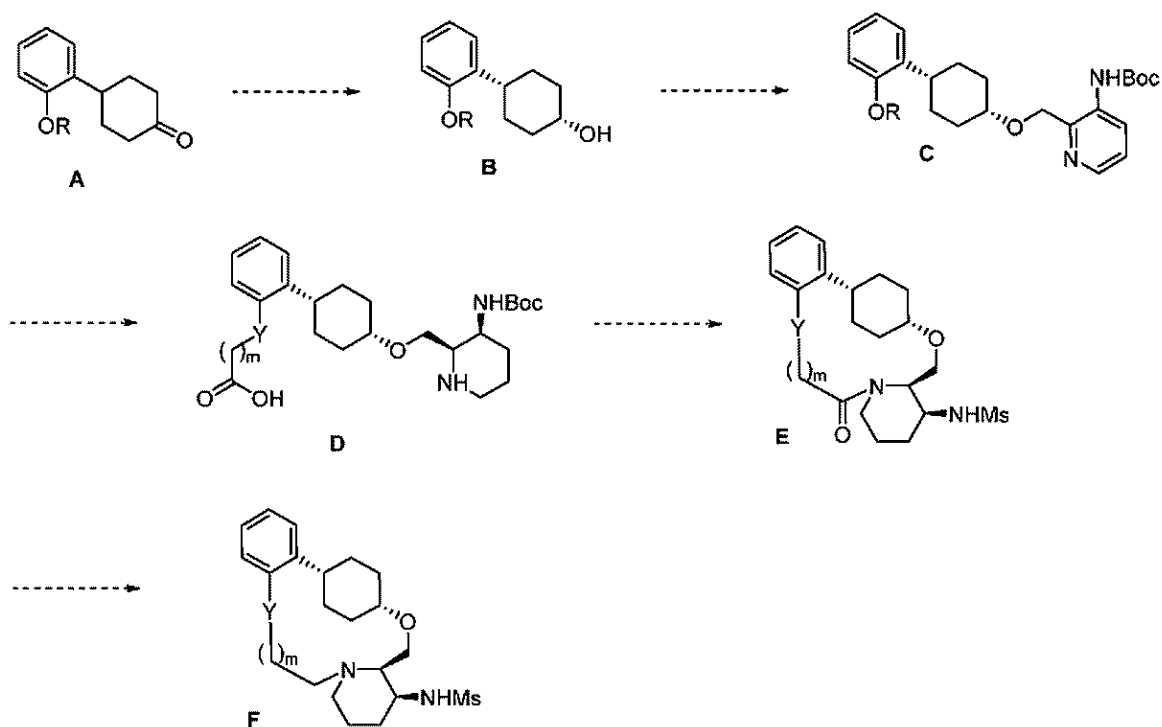
DMF＝ジメチルホルムアミド

TFA＝トリフルオロ酢酸

50

L i O H = 水酸化リチウム	
m i n = 分	
h r = 時間	
N a H = 水素化ナトリウム	
P d ₂ (d b a) ₃ = トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
D M S O = ジメチルスルホキシド	
i - P r O H = イソプロパノール	
P d / C = パラジウム炭素	
X a n t P h o s = 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンチン	10
B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル	
M s = メタンスルホニル	
B n = ベンジル	
E t = エチル	
C b z = カルボキシベンジル	
P M B = パラ - メトキシベンジル	
D B U = 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン	
N B S = N - ブロモスクシンイミド	
P d (d p p f) C l ₂ = [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)	20
D M A P = 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン	
N C S = N - クロロスクシンイミド	
D M P U = 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン	
L D A = リチウムジイソプロピルアミド	
T f O = トリフルオロメタンスルホナート	
K H M D S = カリウムビス (トリメチルシリル) アミド 溶液	
K O A c = 酢酸カリウム	
X P h o s = 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルビフェニル	30
E t ₃ N 又は T E A = トリエチルアミン	
T M S O T f = トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート	
[0 2 1 1]	
スキーム 1	

【化 1 4】

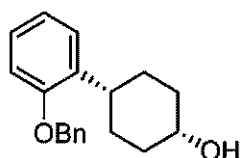


10

20

例 1 . 1

【化 1 5】



30

窒素の不活性雰囲気でパージし、これを維持した 5 L の 4 つ口の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (2.1 L) 中の 4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]シクロヘキサン-1-オン (210 g、749 mmol、1.00 当量) を入れた。この後、0 °C で攪拌しながら Li-Selektorid (THF 中 1 mol/L) (1123 mL、5257 mmol、1.50 当量) を滴下した。得られた溶液を、室温で 4 時間攪拌した。続いて、反応を、水/氷を加えることでクエンチした。酢酸エチルを用いて得られた溶液を抽出し、有機相をブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:100~1:5) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として 137 g (64%) の (1s, 4s)-4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]シクロヘキサン-1-オールを得た。

40

【数 1】

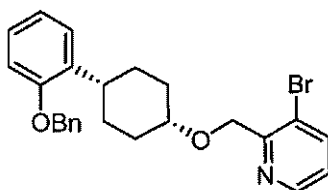
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ 7.45 – 7.26 (6H, m), 7.16 (1H, dd), 6.98 – 6.90 (2H, m), 5.09 (2H, s), 4.13 (1H, s), 3.12 – 3.02 (1H, m), 1.93 – 1.82 (4H, m), 1.73 – 1.41 (4H, m).

【0 2 1 2】

50

【化 1 6】



窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気を維持した 2 L の 4 つ口の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (200 mL) 中の NaH (60 重量%、26.9 g、2.00 当量) を入れた。この後、50～55℃で攪拌しながら、(1s, 4s) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] シクロヘキサン - 1 - オール (95 g、336 mmol、1.00 当量) の THF (200 mL) 溶液を滴下した。2 時間攪拌した後、これに、50～55℃で攪拌しながら、3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) ピリジン (143.5 g、571 mmol、1.70 当量) の THF (550 mL) 溶液を滴下した。得られた溶液を 50～55℃で 14 時間攪拌した。反応混合物を冷却した。続いて、反応を、水を加えることでクエンチした。酢酸エチルを用いて得られた溶液を抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル (1 : 100～1 : 2) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として 94 g (62%) の 3 - ブロモ - 2 - ([[(1s, 4s) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] シクロヘキシル] オキシ] メチル) ピリジンを得た。

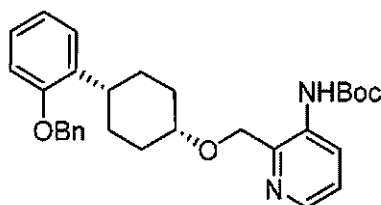
【数 2】

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.48 - 7.26 (6H, m), 7.18 - 7.14 (2H, m), 6.98 - 6.91 (2H, m), 5.12 (2H, s), 4.77 (2H, s), 3.86 (1H, s), 3.17 - 3.10 (1H, m), 2.20 - 2.15 (2H, m), 1.98 - 1.88 (2H, m), 1.69 - 1.57 (4H, m).

【0 2 1 3】

【化 1 7】



窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気を維持した 2 L の 4 つ口の丸底フラスコに、ジオキサン (840 mL) 中のキサントホス (10.7 g、18 mmol、0.10 当量)、Cs₂CO₃ (84 g、258 mmol、1.39 当量)、3 - ブロモ - 2 - ([[(1s, 4s) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] シクロヘキシル] オキシ] メチル) ピリジン (84 g、185 mmol、1.00 当量)、Pd₂(dba)₃ (8.5 g、9 mmol、0.05 当量) 及び tert - ブチル カルバマート (26 g、222 mmol、1.20 当量) を入れた。得られた溶液を 100℃で 5 時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル (1 : 100～1 : 4) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として 74 g (82%) の tert - ブチル - N - [2 - ([[1s, 4s) - 4 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] シクロヘキシル] オキシ] メチル) ピリジン - 3 - イル] カルバマートを得た。

10

20

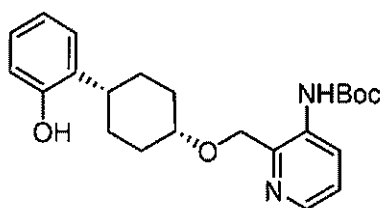
30

40

50

【 0 2 1 4 】

【 化 1 8 】



2 L の 3 つ口の丸底フラスコに、エチルアルコール（740 mL）中の tert-ブチル N-〔2-（〔〔（1s，4s）-4-〔2-（ベンジルオキシ）フェニル〕シクロヘキシル〕オキシ〕メチル）ピリジン-3-イル〕カルバマート（74 g、151 mmol、1.00 当量）及び Pd/C（7.4 g、10 重量%）に入れ、続いて水素ガスを中に流した。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：100～1：2）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として 51.36 g（85%）の tert-ブチル N-〔2-（〔〔（1s，4s）-4-〔2-（ヒドロキシフェニル）シクロヘキシル〕オキシ〕メチル）ピリジン-3-イル〕カルバマートを得た。

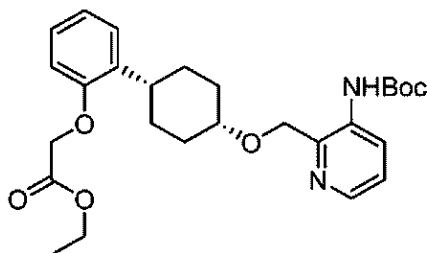
【 数 3 】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 399.1$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ

8.65 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.19 (1H, q), 7.26–7.21 (1H, m), 7.09–7.03 (1H, m), 6.92–6.86 (1H, m), 6.75 (1H, q), 5.77 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.80 (1H, s), 2.94–2.93 (1H, m), 2.15–2.06 (2H, m), 1.88–1.47 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.26 (1H, d).

【 0 2 1 5 】

【 化 1 9 】



窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気を維持した 250 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル N-〔2-（〔〔（1s，4s）-4-（2-ヒドロキシフェニル）シクロヘキシル〕オキシ〕メチル）ピリジン-3-イル〕カルバマート（8 g、20.075 mmol、1 当量）、 K_2CO_3 （13.97 g、100.35 mmol、5 当量）、アセトン（120 mL）及びエチルプロモアセタート（5.03 g、30.119 mmol、1.5 当量）を入れた。得られた溶液を 50℃で 24 時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、黄色油状物質としてエチル 2-〔2-〔（1s，4s）-4-〔3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕ピリジン-2-イル〕メトキシ〕シクロヘキシル〕フェノキシ〕アセタート（8.7 g、89.43%）を得た。

【 数 4 】

10

20

30

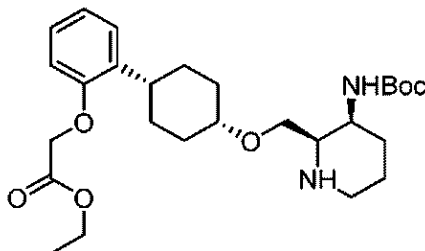
40

50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 485$.

【0216】

【化20】



10

エチル 2- [2- [(1s, 4s) -4- ([3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン-2-イル] メトキシ) シクロヘキシル] フェノキシ] アセタート (7.89 g、16.268 mmol、1 当量) の MeOH (142 mL) 及び AcOH (15.8 mL) 攪拌混合物に、水素雰囲気下、室温で PtO_2 (1.85 g、8.142 mmol、0.50 当量) を加えた。得られた混合物を、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮した。反応を、飽和 NaHCO_3 (水溶液) を用い、 0°C でクエンチした。 CH_2Cl_2 ($3 \times 500 \text{ mL}$) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブライン ($3 \times 200 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、固体としてジアステレオマーのシス及びトランス混合物 (7 g、88.7%) を得た。分取 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20:1$) で粗生成物を精製し、エチル 2- (2- ((1s, 4s) -4- ((3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-イル) メトキシ) シクロヘキシル) フェノキシ) アセタートのシス-ラセミ混合物 (4.1 g) 及びトランス-ラセミ混合物 (1.7 g) を得た。

20

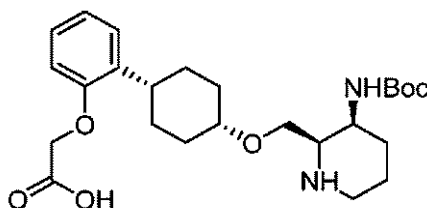
【数5】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 491$.

30

【0217】

【化21】



40

窒素でパージし、窒素の雰囲気下を維持した 500 mL の丸底フラスコに、エチル 2- (2- ((1S, 4s) -4- ((3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-イル) メトキシ) シクロヘキシル) フェノキシ) アセタート (4.1 g、8.356 mmol、1 当量)、MeOH (30 mL)、THF (60 mL)、 H_2O (30 mL) 及び水酸化リチウム (83 mg、3.465 mmol、5 当量) のシス-ラセミ混合物を入れた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、以下の条件を用いて逆相フラッシュで残渣を精製し、続いて凍結乾燥して、固体として 2- (2- ((1s, 4s) -4- ((3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン-2-イル) メトキシ) シクロヘキシル) フェノキシ) 酢酸 (2.35 g、60.8%) を得た。

50

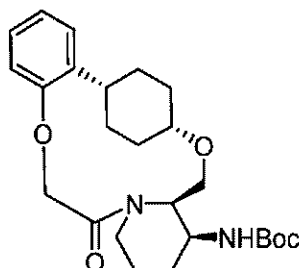
。

【数 6】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 463$.

【0218】

【化22】



10

2000 mL の丸底フラスコに、窒素雰囲気下、2-((1*S*, 4*S*)-4-((3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)シクロヘキシル)フェノキシ)酢酸 (100 mg、0.216 mmol、1 当量)、MeCN (36 mL)、DMF (9 mL)、HATU (124 mg、0.326 mmol、1.51 当量) 及び DIPEA (56 mg、0.436 mmol、2.02 当量) を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。LCMS は、完全な変換を示した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、*tert*-ブチル ((2¹*S*, 2⁴*S*, 5²*R*, 5³*S*)-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジン-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)カルバマートを、精製を行うことなく次の工程に直接使用した。

20

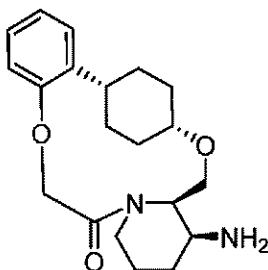
【数 7】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 445$.

30

【0219】

【化23】



40

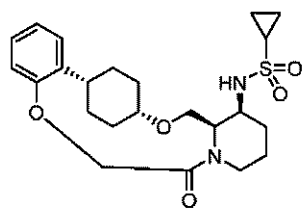
窒素でパージし、窒素の不活性雰囲気を維持した500 mL の丸底フラスコに、粗混合物である *tert*-ブチル ((2¹*S*, 2⁴*S*, 5²*R*, 5³*S*)-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジン-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)カルバマート (2 g、4.499 mmol、1 当量)、DCM (120 mL)、TFA (40 mL) を入れた。得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。LCMS は、完全な変換を示した。得られた混合物を真空下で濃縮した。分取 HPLC で粗生成物を精製し、固体として、(2¹*S*, 2⁴*S*, 5²*R*, 5³*S*)-5³-アミノ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジン-1(1, 2)-ベ

50

【数 8】

【 0 2 2 0 】

【化 2 4】



(化合物 1)

10

20

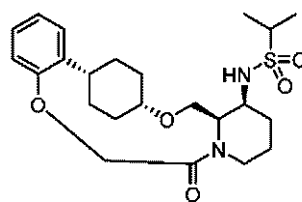
【数 9】

30

【 0 2 2 1 】

例 1. 2

【化 2 5】



(化合物 3)

40

50

気下、室温でプロパン-2-スルホニルクロリド (82 mg、2.0 当量、0.6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間、窒素雰囲気下で攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィー及びキラルHPLCで残渣を精製し、固体として、N-((2¹S、2⁴S、5²R、5³S)-6-オキソ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピペリジナー1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)プロパン-2-スルホンアミド (50 mg、37%) を得た。

【数10】

LCMS

(ESI): m/z $[M+H]^+ = 451$; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.16 - 5.23 (m, 1H), 5.11 - 5.15 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 4.23 - 4.27 (m, 1H), 3.83 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.77 (m, 3H), 3.51 - 3.54 (m, 2H), 3.05 - 3.28 (m, 1H), 2.50 - 2.73 (m, 2H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 2.11 (m, 3H), 1.92 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.46 (m, 7H), 1.33 - 1.40 (m, 2H).

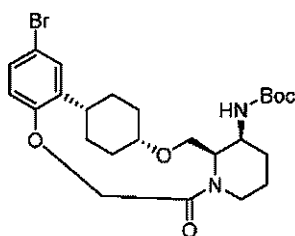
10

【0222】

例1.3

【化26】

20



tert-ブチル tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-オキソ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピペリジナー1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)カルバマート (1.5 g、1.0 当量、3.3 mmol) の MeCN (50 mL) 及び THF (50 mL) 攪拌混合物に、窒素雰囲気下、室温で NBS (1.2 g、2.0 当量、6.7 mmol) を加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、PE/EtOAc (10:1、30 mL) から再結晶化して、固体として、tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁵-ブロモ-6-オキソ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピペリジナー1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)カルバマート (2.0 g、90.5%) を得た。

30

【数11】

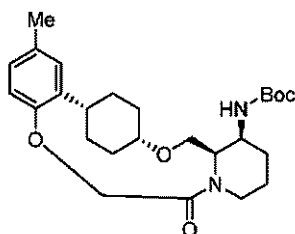
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 523$.

40

【0223】

50

【化 2 7】



tert-ブチル (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁵-ブromo-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1) -ピペリジナー-1 (1, 2) -ベンゼナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート (1. 0 g、1. 0 当量、1. 9 mmol)、MeB(OH)₂ (0. 23 g、2. 0 当量、3. 8 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (0. 14 g、0. 1 当量、0. 2 mmol) の 1, 4-ジオキサン (100 mL) 及び H₂O (10 mL) 攪拌混合物に、窒素雰囲気下、室温で K₂CO₃ (0. 79 g、3. 0 当量、5. 7 mmol) を加えた。得られた混合物を、100 °C で窒素雰囲気下にて 4 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。分取 TLC で残渣を精製し、固体として、tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁵-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1) -ピペリジナー-1 (1, 2) -ベンゼナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート (525 mg、41. 9%) を得た。

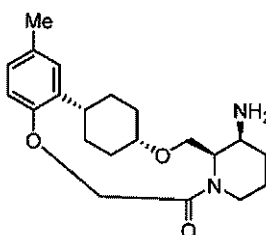
【数 1 2】

LCMS (ESI): m/z

[M+H]⁺ = 459.

【0 2 2 4】

【化 2 8】



tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁵-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1) -ピペリジナー-1 (1, 2) -ベンゼナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート (1. 0 g、1. 0 当量、2. 2 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1. 24 g、5. 0 当量、10. 9 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。混合有機層を NaHCO₃ (3 × 500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。分取 HPLC で粗生成物を精製し、固体として、(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-1⁵-メチル-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1) -ピペリジナー-1 (1, 2) -ベンゼナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (440 mg、51. 0%) を得た。

【数 1 3】

10

20

30

40

50

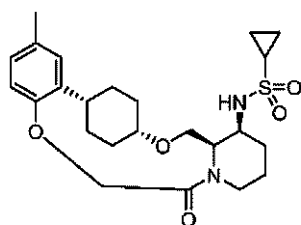
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ =$

359; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.77 - 4.88 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.72 - 3.81 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.59 - 2.70 (m, 1H), 2.16 - 2.19 (m, 4H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.55 - 1.74 (m, 5H), 1.15 - 1.46 (m, 6H).

10

【 0 2 2 5 】

【 化 2 9 】



(化合物 1 3)

($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$) - 5^3 -アミノ- 1^5 -メチル-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1)-ピペリジナ-1 (1, 2)-ベンゼナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (220 mg、1.0 当量、0.61 mmol)、DMA P (15 mg、0.2 当量、0.12 mmol) 及び DIEA (238 mg、3.0 当量、1.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、シクロプロパンスルホンクロリド (173 mg、2.0 当量、1.2 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、25℃で4時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。分取 TLC 及びキラル分取 HPLC で残渣を精製し、固体として、N-($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$) - 1^5 -メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1)-ピペリジナ-1 (1, 2)-ベンゼナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン- 5^3 -イル) シクロプロパンスルホンアミド (89.5 mg、33%) を得た。

20

30

【 数 1 4 】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 463; ^1\text{H}$

NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.23 - 5.34 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.81 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.72 (m, 3H), 3.42 - 3.62 (m, 2H), 2.58 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.13 - 2.30 (m, 4H), 2.00 - 2.04 (m, 2H), 1.82 - 1.96 (m, 2H), 1.32 - 1.54 (m, 5H), 1.01 - 1.31 (m, 5H).

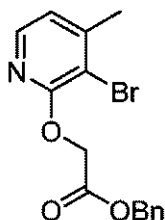
40

【 0 2 2 6 】

例 1 . 4

50

【化 3 0】



ベンジル 2-ヒドロキシアセタート (21.9 g、5.0 当量、131.6 mmol) の DMF (100 mL) 攪拌混合物に、0℃で NaH (60%、5.26 g、5.0 当量、131.6 mmol) を何回かに分けて加えた。

10

【0227】

得られた混合物を、窒素雰囲気下、0℃で30分間攪拌した。上記混合物に、3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン (5.00 g、1.0 当量、26.314 mmol) を室温に加え、得られた混合物を、80℃で更に2時間攪拌した。反応を、0℃で飽和 NH₄Cl (水溶液) (500 mL) を加え、クエンチした。EtOAc (3×200 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層を水で洗浄し (3×300 mL)、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル 2-((3-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)アセタート (7.3 g、83.0%) を得た。

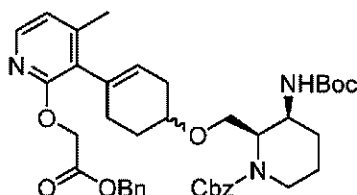
20

【数 1 5】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 337.

【0228】

【化 3 1】



30

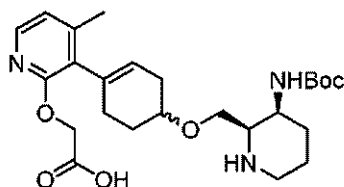
ベンジル (2R, 3S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - ((4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.00 g、1.0 当量、3.51 mmol) 及びベンジル 2 - ((3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)アセタート (1.41 g、1.2 当量、4.21 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 及び水 (5.0 mL) 溶液に、Na₂CO₃ (1.12 g、3.0 当量、10.5 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (385 mg、0.15 当量、0.53 mmol) を加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、ベンジル (2R, 3S) - 2 - ((4 - (2 - (2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキシエトキシ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル)オキシ)メチル) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g、80.0%) を得た。

40

【0229】

50

【化 3 2】



ベンジル (2 R, 3 S) - 2 - (((4 - (2 - (2 - (ベンジル オキシ) - 2 - オキ
ソエトキシ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オ
キシ) メチル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1 - カ
ルボキシラート (2.00 g、1.0 当量、2.86 mmol) の i - PrOH (30 m
L) 溶液に、窒素雰囲気下、Pd / C (152 mg、0.5 当量、1.43 mmol) を
加えた。得られた混合物を、水素バルーンを使用し、水素雰囲気下、室温で 15 時間水素
化した。混合物を、CELITE (登録商標) (Imerys Minerals Ca
lifornia Inc., San Jose, CA) パッドに通して濾過し、減圧下
で濃縮して粗生成物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固
体として、2 - ((3 - (4 - (((2 R, 3 S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボ
ニル) アミノ) ピペリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル)
- 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) 酢酸 (950 mg、69.9 %) を得た。

10

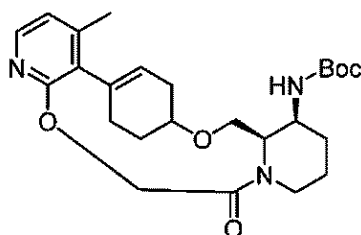
20

【数 1 6】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 477$.

【0 2 3 0】

【化 3 3】



30

2 - ((3 - (4 - (((2 R, 3 S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) ア
ミノ) ピペリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - メ
チルピリジン - 2 - イル) オキシ) 酢酸 (900 mg、1.0 当量、1.89 mmol)
及び DIEA (734 mg、3.0 当量、5.68 mmol) の MeCN (400 mL)
攪拌混合物に、窒素雰囲気下、25 °C で HATU (1.08 g、1.5 当量、2.84 m
mol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し
た。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、tert - ブ
チル ((5² R, 5³ S, E) - 1⁴ - メチル - 6 - オキソ - 3, 8 - ジオキサ - 1 (3
, 2) - ピリジナ - 5 (2, 1) - ピペリジナ - 2 (1, 4) - シクロヘキサナシクロオ
クタファン - 2¹ - エン - 5³ - イル) カルバマート (650 mg、75.1 %) を得た
。

40

【数 1 7】

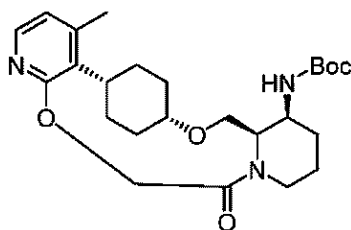
LCMS (ESI): m/z $[M+H$

$]^+ = 469$.

50

【 0 2 3 1 】

【 化 3 4 】



10

tert-ブチル ((5²R, 5³S, E) - 1⁴-メチル-6-オキソ-3, 8-ジ
オキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピペリジナー-2 (1, 4) -シクロヘ
キサナシクロオクタファン-2¹-エン-5³-イル) カルバマート (1.2 g、1.0
当量、2.6 mmol) の MeOH (200 mL) 及び酢酸 (20.0 mL) 溶液に、P
d/C (0.56 g、10 重量%、0.2 当量、0.52 mmol) を加えた。反応混合
物を、水素雰囲気下、5 日間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを
精製し、固体として、tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁴-
メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピペ
リジナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート
(500 mg、41.0%) を得た。

20

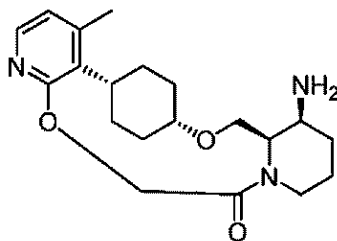
【 数 1 8 】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ =

461.

【 0 2 3 2 】

【 化 3 5 】



30

tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁴-メチル-6-オキソ
-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピペリジナー-2 (1, 4
) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート (400 mg、1.
0 当量、0.87 mmol) の DCM (15 mL) 及び TFA (3 mL) 溶液に加えた。
反応混合物を、窒素雰囲気下、25 °C で 1 時間攪拌した。ジクロロメタン (3 × 30 mL
) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄
上で乾燥させた。

40

【 0 2 3 3 】

濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精
製し、固体として、((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-1⁴-メチ
ル-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピペリジナー-2 (1,
4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (230 mg、73.5%) を得た
。

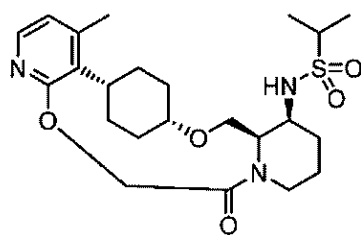
【 数 1 9 】

50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 360$.

【 0 2 3 4 】

【 化 3 6 】



(化合物 10)

10

(2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 5^3 -アミノ- 1^4 -メチル-3,8-ジオキサー-1(3,2)-ピリジナー-5(2,1)-ピペリジナー-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (50 mg、1.0 当量、0.14 mmol) 及び DBU (170 mg、8.0 当量、1.12 mmol) の DCM (6 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、25℃でプロパン-2-スルホニルクロリド (99 mg、5.0 当量、0.70 mmol) の DCM (0.4 mL) 攪拌溶液を滴下した。得られた混合物を 25℃で 4 時間

20 攪拌した。濾液を減圧下で濃縮し、分取 TLC で残渣を精製し、固体として、N-((2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 1^4 -メチル-6-オキソ-3,8-ジオキサー-1(3,2)-ピリジナー-5(2,1)-ピペリジナー-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン- 5^3 -イル) プロパン-2-スルホンアミド (55 mg、85%) を得た。分取-キラル-HP LC で粗生成物を精製し、純粋なエナンチオマーを得た。

20

【 数 2 0 】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 466$; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.7

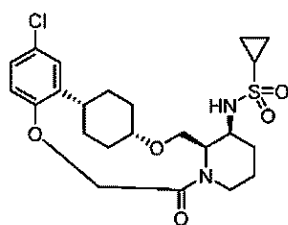
7 - 7.85 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.18 - 5.37 (m, 2H), 4.53 (dd, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 1H), 2.89 - 3.11 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.21 (d, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.62 - 1.82 (m, 2H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 1.27 - 1.42 (m, 8 H), 1.20 (d, 1H).

30

【 0 2 3 5 】

例 1. 5

【 化 3 7 】



(化合物 16)

40

N-((2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 6-オキソ-3,8-ジオキサー-5(2,1)-ピペリジナー-1(1,2)-ベンゼナー-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン- 5^3 -イル) シクロプロパンスルホンアミド (100 mg、1.0 当量、0.2 mmol) の MeCN (5 mL) 及び THF (5 mL) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で NCS (59 mg、2.0 当量、0.4 mmol) を加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッ

50

シクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁵-クロロ-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジナ-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)シクロプロパンスルホンアミド(64.6mg、60%)を得た。

【数21】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 483$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ

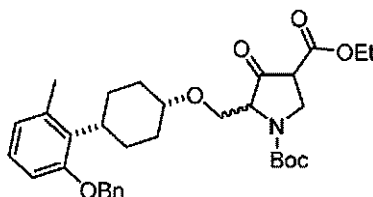
7.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.25 - 5.33 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 3H), 3.42 - 3.62 (m, 2H), 2.44 - 2.67 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.62 - 1.67 (m, 2H), 1.33 - 1.54 (m, 4H), 1.02 - 1.30 (m, 5H).

10

【0236】

例1.6

【化38】



20

1-tert-ブチル 3-エチル 4-オキソピロリジン-1, 3-ジカルボキシラート(1.12g、1.0当量、4.35mmol)及びDMPU(1.92g、3.5当量、15.0mmol)のTHF(30mL)攪拌溶液に、LDA(5.19mL、8.8当量、48.4mmol)を、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}C$ で5分間かけて滴下した。得られた混合物を $-78^{\circ}C$ で更に1.5時間攪拌した。上記混合物に、1-(ベンジルオキシ)-2-[4-(クロロメトキシ)シクロヘキシル]-3-メチルベンゼン(1.58g、1.1当量、4.57mmol)のTHF(5mL)溶液を、 $-78^{\circ}C$ で5分間かけて滴下した。得られた混合物を、 $-78^{\circ}C$ で更に30分間攪拌し、続いて得られた混合物を室温で更に3時間攪拌した。反応を、水を用いてクエンチし、EtOAc(3×50 mL)を用いて混合物を抽出した。有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として1-(tert-ブチル)3-エチル5-(((1s, 4s)-4-(2-(ベンジルオキシ)-6-メチルフェニル)シクロヘキシル)オキシ)メチル)-4-オキソピロリジン-1, 3-ジカルボキシラート(2.25g、91.4%)を得た。

30

【数22】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 566$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 -

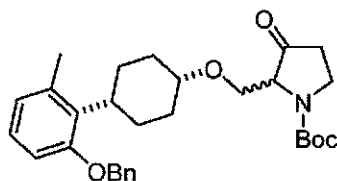
7.49 (m, 4H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 6.91 - 7.03 (m, 1H), 6.62 - 6.81 (m, 2H), 5.13 - 5.16 (m, 2H), 3.96 - 4.35 (m, 5H), 3.72 - 3.94 (m, 2H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 2.56 - 2.74 (m, 1H), 2.30 - 2.34 (m, 5H), 1.86 - 2.12 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 9H), 1.37 - 1.47 (m, 4H), 1.22 - 1.27 (m, 3H).

40

【0237】

50

【化 3 9】



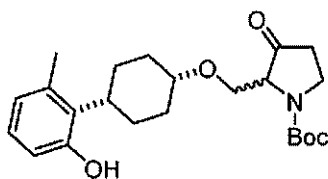
1- (tert-ブチル) 3-エチル 5- ((((1s, 4s) - 4- (2- (ベンジルオキシ) - 6-メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 4-オキソピロリジン-1, 3-ジカルボキシラート (2.0 g、3.54 mmol) の DMSO (10 mL) 及び水 (1 mL) 溶液を、125℃で2時間攪拌した。反応を、水を用いて室温でクエンチした。EtOAc (3×20 mL) を用いて得られた混合物を抽出し、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、tert-ブチル 2- ((((1s, 4s) - 4- (2- (ベンジルオキシ) - 6-メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (1.83 g、100%) を得た。

【数 2 3】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 494$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.34 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 6.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.90 - 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.57 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 7H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 10H), 1.38 - 1.47 (m, 4H).

【0 2 3 8】

【化 4 0】



EtOH (25 mL) と、tert-ブチル 2- [([4- [2- (ベンジルオキシ) - 6-メチルフェニル] シクロヘキシル] オキシ) メチル] - 3-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (1.78 g、1.0 当量、3.61 mmol) 及び Pd/C (1.19 g、3.1 当量、0.011 mmol) との混合物を、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として tert-ブチル 2- ((((1s, 4s) - 4- (2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3-オキソピロリジン-1-カルボキシラート (1.48 g、100%) を得た。

【数 2 4】

10

20

30

40

50

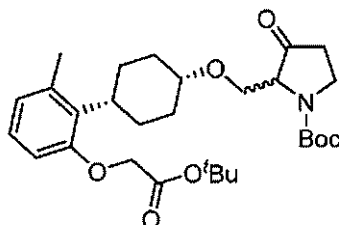
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 404$;

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 6.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 4H), 3.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.47 (m, 1H), 2.31 - 2.33 (m, 3H), 2.01 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.87 (m, 1H), 1.43 - 1.60 (m, 11H), 1.22 - 1.43 (m, 3H).

【 0 2 3 9 】

【 化 4 1 】

10



2 - ((((1 s , 4 s) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシラート (1 . 2 7 g 、 1 . 0 当量、 3 . 1 5 m m o l) 及び K_3PO_4 (5 . 3 4 g 、 8 . 0 当量、 2 5 . 2 m m o l) の MeCN (2 5 m L) 攪拌混合物に、tert-ブチル 2-ブロモアセタート (3 . 6 8 g 、 6 . 0 当量、 1 8 . 9 m m o l) を、窒素雰囲気下、2 分間かけて滴下した。得られた混合物を 2 5 °C で 5 時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで反応混合物を精製し、油状物質として、tert-ブチル 2 - ((((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエトキシ) - 6 - メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシラート (1 . 5 7 g 、 8 4 %) を得た。

20

【 数 2 5 】

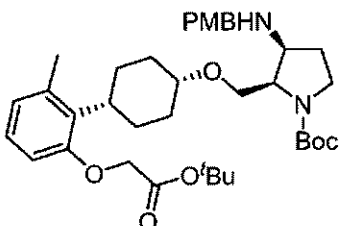
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 518$; ^1H NMR (400 MHz,

30

Chloroform- d) δ 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 - 4.62 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.48 - 2.67 (m, 2H), 2.32 - 2.35 (m, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 18H), 1.40 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.36 (m, 2H).

【 0 2 4 0 】

【 化 4 2 】



40

tert-ブチル 2 - ((((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエトキシ) - 6 - メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシラート (1 . 3 4 g 、 1 . 0 当量、 2 . 5 9 m m o l) 、 (4 - メトキシフェニル) メタンアミン (2 . 1 3 g 、 6 . 0 当量、 1 5 . 5 m m o l) 及び MgSO_4 (6 2 3 m g 、 2 . 0 当量、 5 . 1 8 m m o l) の DCM (4

50

0 mL) 攪拌混合物に、窒素雰囲気下、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.39 g、8.0 当量、20.7 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、tert-ブチル (2R, 3S) - 2 - (((1S, 4S) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエトキシ) - 6 - メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (1.7 g、99%) を得た。

【数 2 6】

LCMS (ESI):

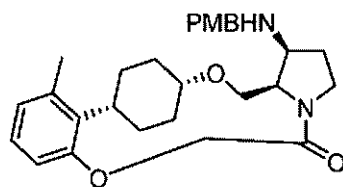
10

m/z $[M+H]^+ = 640.45$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17 - 3.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 4H), 1.37 - 1.52 (m, 22H).

【0 2 4 1】

【化 4 3】

20



tert-ブチル (2R, 3S) - 2 - ((((1S, 4S) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエトキシ) - 6 - メチルフェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (1.66 g、1.0 当量、2.60 mmol) の DCM (10 mL) 攪拌混合物に、窒素雰囲気下、TFA (5 mL) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、2 - (2 - ((1S, 4S) - 4 - (((2R, 3S) - 3 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキシル) - 3 - メチルフェノキシ) 酢酸 (1.52 g、95%) を得た。

30

【0 2 4 2】

DCM (30 mL) 中の上記混合物及びジイソプロピルエチルアミン (4.07 g、10.0 当量、31.5 mmol) に、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド (3.01 g、3.0 当量、9.45 mmol) を、窒素雰囲気下、2 分間かけて滴下した。得られた混合物を 25 °C で 1.5 時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³ - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) - 16 - メチル - 3, 8 - ジオキサ - 5 (2, 1) - ピロリジン - 1 (1, 2) - ベンゼナ - 2 (1, 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン - 6 - オン (0.77 g、45%) を得た。

40

【数 2 7】

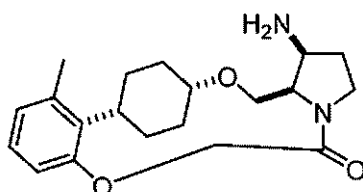
50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 465$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.22 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 5H), 3.79 (s, 1H), 3.40 - 3.56 (m, 3H), 2.87 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.35 (m, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 4H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.42 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 2H).

10

【 0 2 4 3 】

【 化 4 4 】



(2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 5^3 - ((4-メトキシベンジル) アミノ) - 16-メチル-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサシクロオクタファン-6-オン (236 mg, 1.0 当量、0.51 mmol) 及び Pd/C (270 mg, 5.0 当量、2.54 mmol) の i -PrOH (20 mL) 攪拌混合物に、窒素雰囲気下、ギ酸アンモニウム (801 mg, 25.0 当量、12.7 mmol) を加えた。得られた混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、(2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 5^3 - アミノ-16-メチル-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサシクロオクタファン-6-オン (169 mg, 96%) を得た。

20

30

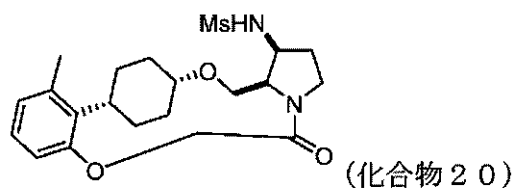
【 数 2 8 】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 345$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 2.29 (m, 4H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.23 - 1.44 (m, 3H).

【 0 2 4 4 】

40

【 化 4 5 】



(2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S) - 5^3 - アミノ-16-メチル-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサ

50

ナシクロオクタファン-6-オン (155 mg、1.0 当量、0.45 mmol) 及び DIEA (116 mg、2.0 当量、0.90 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 攪拌混合物に、MSCl (77.3 mg、1.5 当量、0.68 mmol) を、窒素雰囲気下、2 分間かけて滴下した。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-16-メチル-6-オキソ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (126 mg、65.9%) を得た。

【数 29】

10

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 423; ¹H NMR (400 MHz,

Methanol-d₄) δ 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11

(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 4.26 (td, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H),

4.10-4.22 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.69 (td, J = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H),

3.04 (s, 3H), 2.95-2.97 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),

2.12-2.30 (m, 3H), 1.89-1.91 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.17-1.25

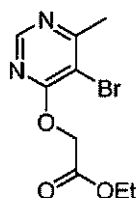
(m, 1H).

20

【0245】

例 1. 7

【化 46】



30

エチル 2-ヒドロキシアセタート (5.42 g、1.3 当量、52.0 mmol) の DMF (150 mL) 攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (3.20 g、60 重量%、2.0 当量、80.0 mmol) を、窒素雰囲気下、0 °C で何回かに分けて加えた。得られた混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。上記混合物に、室温で 5-ブロモ-4-クロロ-6-メチルピリミジン (8.30 g、1.0 当量、40.0 mmol) 及びフッ化カリウム (2.32 g、1.0 当量、40.0 mmol) を加えた。得られた混合物を、80 °C で更に 30 分間攪拌した。反応を、0 °C で飽和塩化ナトリウム水溶液を加えることでクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル (3 × 100 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、固体としてエチル 2-((5-ブロモ-6-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)アセタート (8.02 g、72.9%) を得た。

40

【数 30】

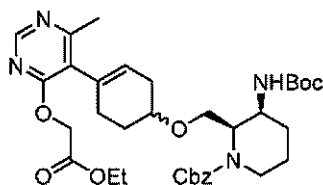
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ 8.49 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0246】

50

【化 4 7】



エチル 2-((5-ブロモ-6-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)アセタート (3.30 g、1.2 当量、12.0 mmol) 及びベンジル (2R, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-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)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (5.70 g、1.0 当量、10.0 mmol) の 1,4-ジオキサン (60 mL) 及び H₂O (15 mL) 溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.73 g、0.1 当量、1.00 mmol) 及び Na₂CO₃ (3.20 g、3.0 当量、30.0 mmol) を加えた。

10

【0247】

窒素雰囲気下、80℃で2時間攪拌した後、得られた混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) を用いて抽出した。混合有機層をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、ベンジル (2R, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((4-((4-((2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-6-メチルピリジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (5.40 g、85.0%) を得た。

20

【数 3 1】

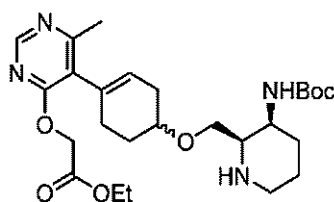
LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 639.40; ¹H NMR (400

MHz, Chloroform-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 6H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.00 - 5.25 (m, 3H), 4.80 - 4.96 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.54 - 3.82 (m, 5H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.41 - 2.62 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 1.77 - 2.10 (m, 5H), 1.50 - 1.73 (m, 4H), 1.34 - 1.47 (m, 13H), 1.22 - 1.27 (m, 4H), 1.17 - 1.21 (m, 10H).

30

【0248】

【化 4 8】



40

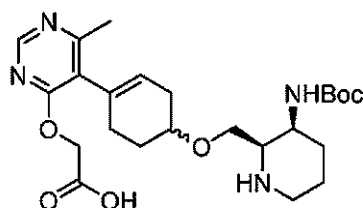
(2R, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((4-((4-((2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-6-メチルピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (5.7 g、1.0 当量、8.9 mmol) の 2-プロパノール (210 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、パラジウム (0.95 g、10 重量%、0.1 当量、0.89 mmol)

50

を加えた。得られた混合物を、室温で4時間、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で水素化し、セライトパッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。更なる精製を行うことなく、粗生成物を次の工程で直接使用した。

【0249】

【化49】



10

エチル 2-((5-(4-((2R, 3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)アセタート (4.5 g、1.0当量、8.9 mmol) の THF (24 mL) 及び H₂O (8.0 mL) 溶液に、LiOH (0.32 g、1.5当量、13 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃ で 1 時間攪拌し、得られた混合物を pH = 5 に酸性化し、続いて減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、2-((5-(4-((2R, 3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)酢酸 (3.5 g、82%) を得た。

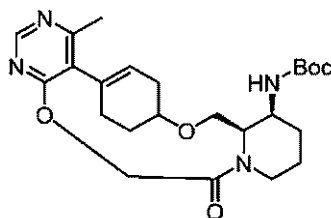
20

【数32】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 477.

【0250】

【化50】



30

HATU (2.6 g、1.5当量、6.9 mmol) 及び DIEA (1.8 g、3.0当量、14 mmol) のアセトニトリル (1.1 L) 攪拌混合物に、2-((5-(4-((2R, 3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)アミノ)ピペリジン-2-イル)メトキシ)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)酢酸 (2.2 g、1.0当量、4.6 mmol) の DMF (25 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、5 分間かけて滴下した。得られた混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、tert-butyl ((5²R, 5³S, E)-1⁶-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-1 (5, 4)-ピリミジナ-5 (2, 1)-ピペリジナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-5³-イル)カルバマート (1.8 g、85%) を得た。

40

【数33】

50

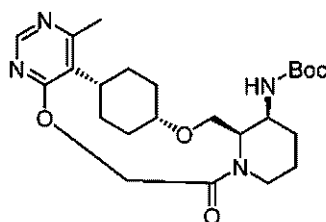
LCMS (ESI): m/z

$[M+H]^+ = 459$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.50 - 8.58 (m, 1H), 5.20 - 5.42 (m, 2H), 4.53 - 4.72 (m, 2H), 4.40 - 4.43 (m, 1H), 4.05 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.97 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.50 - 3.53 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.41 (m, 4H), 2.13 - 2.38 (m, 3H), 1.70 - 2.12 (m, 5H), 1.52 - 1.70 (m, 2H), 1.35 - 1.53 (m, 9H), 1.32 (s, 1H).

10

【 0 2 5 1 】

【 化 5 1 】



tert-ブチル ((5²R, 5³S, E) - 1⁶-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-1 (5, 4) -ピリミジナ-5 (2, 1) -ピペリジナ-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-5³-イル) カルバマート (500 mg、1.0 当量、1.09 mmol) の MeOH (90 mL) 及び AcOH (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、Pd/C (580 mg、10 重量%、0.5 当量、0.55 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で7日間、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で水素化し、セライトパッドに通して濾過し、続いて濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁶-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-1 (5, 4) -ピリミジナ-5 (2, 1) -ピペリジナ-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) カルバマート (310 mg、62%) を得た。

20

30

【 数 3 4 】

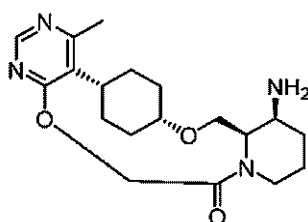
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 461$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ

8.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.72 - 4.76 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78 - 3.98 (m, 2H), 3.56 - 3.75 (m, 2H), 3.39 - 3.51 (m, 1H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 2.47 - 2.20 (m, 5H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 2.12 (m, 3H), 1.85 - 1.90 (m, 4H), 1.19 - 1.75 (m, 18H).

40

【 0 2 5 2 】

【 化 5 2 】

tert-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁶-メチル-6-オキソ

50

−3, 8−ジオキサ−1 (5, 4)−ピリミジナ−5 (2, 1)−ピペリジナ−2 (1, 4)−シクロヘキサナシクロオクタファン−5³−イル) カルバマート (430 mg、1.0 当量、0.93 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を 25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)−5³−アミノ−16−メチル−3, 8−ジオキサ−1 (5, 4)−ピリミジナ−5 (2, 1)−ピペリジナ−2 (1, 4)−シクロヘキサナシクロオクタファン−6−オン (299 mg、89.0%) を得た。

【数35】

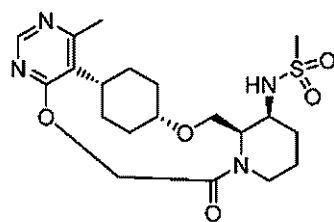
LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ =

10

361.

【0253】

【化53】



(化合物27)

20

((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)−5³−アミノ−16−メチル−3, 8−ジオキサ−1 (5, 4)−ピリミジナ−5 (2, 1)−ピペリジナ−2 (1, 4)−シクロヘキサナシクロオクタファン−6−オン (45 mg、1.0 当量、0.12 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、DIEA (81 mg、5.0 当量、0.62 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (43 mg、3.0 当量、0.37 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、N−((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)−1⁶−メチル−6−オキソ−3, 8−ジオキサ−1 (5, 4)−ピリミジナ−5 (2, 1)−ピペリジナ−2 (1, 4)−シクロヘキサナシクロオクタファン−5³−イル) メタンスルホンアミド (35 mg、62.0%) を得た。キラル分取HPLCでラセミ生成物を精製し、純粋なエナンチオマーを得た。

【数36】

LCMS (ESI): m/z

[M+H]⁺ = 439; ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.44 - 8.48 (m, 1H), 5.37 - 5.40 (m, 1H), 5.22 - 5.25 (m, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 1H), 3.84 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.76 (m, 1H), 3.62 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.60 (m, 1H), 2.89 - 3.13 (m, 5H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.51 (m, 3H), 2.16 - 2.40 (m, 2H), 1.83 - 1.87 (m, 3H), 1.62 - 1.82 (m, 2H), 1.39 - 1.61 (m, 3H), 1.22 - 1.38 (m, 2H).

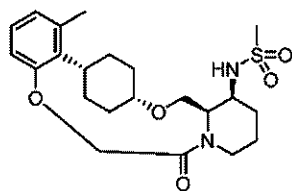
40

【0254】

例1. 8

50

【化 5 4】



(化合物 2)

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-1⁶-メチル-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (287.00mg、1.0当量、0.801mmol) 及びTEA (243.0mg、3.0当量、2.40mmol) のジクロロメタン (10mL) 攪拌溶液に、MsCl (137.6mg、1.5当量、1.20mmol) を、窒素雰囲気下、0℃で滴下した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁶-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (260mg、74.4%) を得た。

【数 3 7】

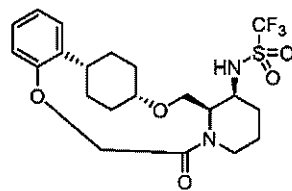
LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 437;

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 2H), 4.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.32 (m, 3H), 1.22 - 1.20 (m, 1H).

【0 2 5 5】

例 1. 9

【化 5 5】



(化合物 1 1)

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (100mg、1.0当量、0.30mmol) のジクロロメタン (10mL) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温でEt₃N (176mg、6.0当量、1.74mmol) 及びトリフルオロメタンスルホンクロリド (196mg、4.0当量、1.16mmol) を加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、40℃で4時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。分取TLCで残渣を精製し、固体として、1, 1, 1-トリフルオロ-N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-オキソ-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (75.0mg、5

4.2%)を得た。

【数38】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 477$; ^1H

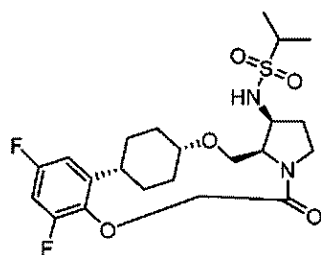
NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.29 (m, 4H).

10

【0256】

例1.10

【化56】



(化合物29)

20

($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$) - 5^3 -アミノ- $1^3, 1^5$ -ジフルオロ-3, 8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナー-1(1,2)-ベンゼナー-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン(500.0 mg、1.0当量、1.365 mmol) 及び DBU (1039 mg、5.0当量、6.823 mmol) の DCM (40 mL) 攪拌混合物に、プロパン-2-スルホニルクロリド (574 mg、3.0当量、4.026 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応を、水を用いて室温でクエンチした。DCM (3 × 50 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブライン (1 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM / MeOH (1 : 10 mL) から再結晶化して、固体として、N-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$) - $1^3, 1^5$ -ジフルオロ-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナー-1(1,2)-ベンゼナー-2(1,4)-シクロヘキサナシクロオクタファン- 5^3 -イル) プロパン-2-スルホンアミド (500 mg、77.5%) を得た。

30

【数39】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 473$; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 3H), 3.81 - 3.79 (s, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (m, 8H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 1H).

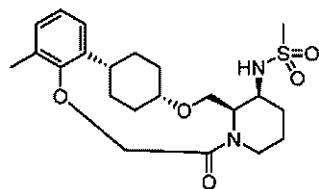
40

【0257】

例1.11

50

【化 5 7】



(化合物 37)

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-1³-メチル-3, 8-ジオキ
 サ-5 (2, 1) - ピペリジナ-1 (1, 2) - ベンゼナ-2 (1, 4) - シクロヘキサ
 ナシクロオクタファン-6-オン (740.0 mg、1.0 当量、2.06 mmol) 及
 び TEA (1040 mg、5.0 当量、10.3 mmol) のジクロロメタン (40.0
 mL) 攪拌溶液に、MSCl (709.4 mg、3.0 当量、6.193 mmol) を、
 室温で滴下した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。続いて
 、得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製
 し、固体として、N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1³-メチル-6-オキ
 ソ-3, 8-ジオキサ-5 (2, 1) - ピペリジナ-1 (1, 2) - ベンゼナ-2 (1,
 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) メタンスルホンアミド (450
 mg、49.9%) を得た。

【数 40】

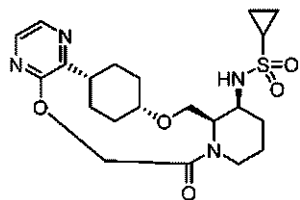
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 437$; ¹H NMR (400 MHz,

Methanol-*d*₄) δ 7.02 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H),
 5.24 (dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.87
 (dd, $J = 10.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.04 - 3.00
 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 2H),
 1.90 - 1.86 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.54 - 1.31 (m, 5H).

【0258】

例 1. 12

【化 5 8】



(化合物 65)

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-3, 8-ジオキサ-1 (2, 3
) - ピラジナ-5 (2, 1) - ピペリジナ-2 (1, 4) - シクロヘキサナシクロオクタ
 ファン-6-オン (50 mg、1.0 当量、144.33 μ mol) 及びシクロプロパン
 スルホニルクロリド (30.5 mg、1.5 当量、216.5 μ mol) の DCM (2 mL)
 溶液に、DIPEA (37.4 mg、2.0 当量、288.7 μ mol) 及び DMA
 P (3.6 mg、0.2 当量、28.87 μ mol) を加えた。得られた混合物を 25 °C
 で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラ
 フィーで残渣を精製し、固体として、N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 6-オ
 キソ-3, 8-ジオキサ-1 (2, 3) - ピラジナ-5 (2, 1) - ピペリジナ-2 (1,
 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) シクロプロパンスルホンアミ

Cc1ncnc2c1OCC(=O)N3CCCC[C@H]3NS(=O)(=O)C4CC4C5CCCCC5OCC2

50

－5（2，1）－ピペリジナ－2（1，4）－シクロヘキサナシクロオクタファン－5³－イル）メタンスルホンアミド（1.68 g、81.0%）を得た。

【数44】

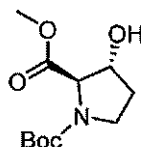
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 478$; ^1H NMR (400 MHz, Methanol-
d₄) δ 7.99 (ddd, $J = 9.6, 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J =$
7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.40
(m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.99 - 2.58 (m, 2H),
2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.35
(m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 1H).

10

【0262】

例1.16

【化62】



20

（2R，3R）－1－（tert－ブトキシカルボニル）－3－ヒドロキシピロリジン
－2－カルボン酸（20.0 g、1.0当量、86.5 mmol）及び K_2CO_3 （19
.1 g、1.6当量、138.0 mmol）の DMF（300 mL）攪拌混合物に、Me
I（14.9 g、1.2当量、104.7 mmol）を加えた。得られた混合物を、窒素
雰囲気下、90℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混
合物を水で希釈し、EtOAcを用いて抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水M
gSO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、油状物質として、1-ter
t-ブチル 2-メチル（2R，3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1，2-ジカルボ
キシレート（21.0 g、99.0%）を得た。

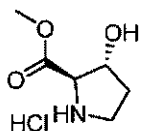
30

【数45】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 246$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d)
 δ 4.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.46 (m, 2H), 2.14 - 2.11
(m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 9H).

【0263】

【化63】



40

1-tert-ブチル 2-メチル（2R，3R）－3－ヒドロキシピロリジン－1，
2-ジカルボキシレート（21.0 g、1.0当量、85.6 mmol）及び 4N HCl
の1，4-ジオキサン（300.0 mL）混合物を、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌
した。濾過により沈殿した固体を回収し、エチルエーテルで洗浄して洗浄してメチル（2
R，3R）－3－ヒドロキシピロリジン－2-カルボキシレートヒドロクロリド（14.
4 g、92.6%）を得た。

50

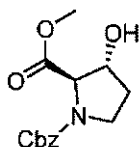
【数 4 6】

LCMS (ESI): m/z

 $[M+H]^+ = 146$.

【0 2 6 4】

【化 6 4】



10

メチル (2 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシラートヒドロクロリド (14.40 g、1.0 当量、79.3 mmol) 及び DIEA (25.6 g、2.5 当量、198.0 mmol) の DCM (300.0 mL) 攪拌溶液に、ベンジル 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - カルボナート (19.8 g、1.0 当量、79.3 mmol) を、窒素雰囲気下、0 °C で何回かに分けて加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタン (300 mL) で希釈した。得られた混合物を 2 N HCl 水溶液 (500 mL * 3) で洗浄した。得られた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート (18 g、81.3 %) を得た。

20

【数 4 7】

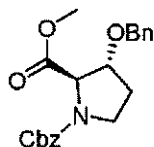
LCMS (ESI): m/z

$[M+H]^+ = 280$; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.45 - 7.21 (m, 5H), 5.31 - 4.96 (m, 2H), 4.54 - 4.24 (m, 2H), 3.88 - 3.53 (m, 5H), 2.66 (s, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H).

30

【0 2 6 5】

【化 6 5】



1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート (18.0 g、1.0 当量、64.4 mmol) 及びベンジルブロミド (16.5 g、1.5 当量、96.7 mmol) の DCM (360.0 mL) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下、Ag₂O (44.8 g、3.0 当量、193.3 mmol) を加えた。光を遮るためのスズ箔を伴った状態で、混合物を室温で 2 日間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、1 - ベンジル 2 - メチル (2 R, 3 R) - 3 - (ベンジルオキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート (17.2 g、72.2 %) を得た。

40

【数 4 8】

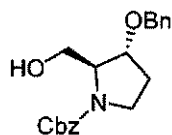
50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 370$; ^1H NMR (400

MHz, Chloroform- d) δ 7.36 - 7.33 (m, 10H), 5.36 - 4.95 (m, 2H), 4.83 - 4.42 (m, 3H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 5H), 2.10 - 2.07 (m, 2H).

【 0 2 6 6 】

【 化 6 6 】



10

1-ベンジル 2-メチル (2R, 3R) - 3-(ベンジルオキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (17.2 g、1.0当量、46.6 mmol) の THF (400 mL) 攪拌溶液に、 NaBH_4 (17.6 g、10当量、465.6 mmol) 及び LiCl (19.7 g、10当量、465.6 mmol) を、窒素雰囲気下、 0°C で何回かに分けて加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。混合物を 0°C に冷却した。反応を、 0°C の飽和 NH_4Cl (水溶液) を加えることでクエンチした。 EtOAc を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機 (organic) 層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル (2S, 3R) - 3-(ベンジルオキシ) - 2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (15 g、94.4%) を得た。

20

【 数 4 9 】

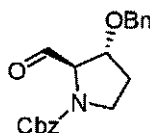
LCMS: m/z

(ES^+), $[M+H]^+ = 342$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.36 - 7.33 (m, 10H), 5.28 - 5.04 (m, 2H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.43 (m, 5H), 2.04 - 2.01 (m, 2H).

30

【 0 2 6 7 】

【 化 6 7 】



(COCl) $_2$ (6.69 g、1.2当量、52.7 mmol) の DCM (300 mL) 攪拌溶液に、 DMSO (8.24 g、2.4当量、105.4 mmol) の DCM (50.0 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、 -78°C で滴下した。混合物を -78°C で1.5時間攪拌した。ベンジル (2S, 3R) - 3-(ベンジルオキシ) - 2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシラート (15.0 g、1.0当量、43.9 mmol) の DCM (50.0 mL) 溶液を滴下した。混合物を -78°C で1時間攪拌し、続いて TEA (22.2 g、5.0当量、219.7 mmol) を滴下した。混合物を -78°C で1時間攪拌し、反応混合物を室温に温めた。

40

【 0 2 6 8 】

反応を、水を加えることでクエンチした。 CH_2Cl_2 を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を

50

減圧下で濃縮した。

【0269】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル（2R、3R）-3-（ベンジルオキシ）-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート（13.8g、80.7%）を得た。

【数50】

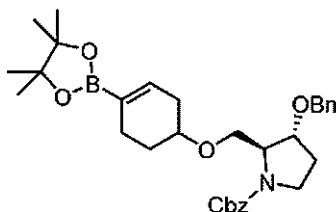
LCMS: m/z (ES+),

[M+H]⁺ = 340; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.60 - 9.55 (m, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 10H), 5.26 - 5.06 (m, 2H), 4.71 - 4.33 (m, 3H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).

10

【0270】

【化68】



20

3つ口の丸底フラスコ中、高真空下で1時間乾燥させたベンジル（2R、3R）-3-（ベンジルオキシ）-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート（10.0g、1.0当量、29.5mmol）に、N₂雰囲気下、DCM（200mL）中のtert-ブチルジメチル（（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）オキシ）シラン（9.90g、1.0当量、29.5mmol）を添加した。混合物を-78℃に冷却した。DCM（20mL）中のTMSOTf（7.20g、1.1当量、32.4mmol）を-78℃で混合溶液に滴下し、続いてトリエチルシラン（6.17g、1.8当量、53.0mmol）のDCM（20mL）溶液を、-78℃で滴下した。得られた反応溶液を、-78℃で0.5時間攪拌した。続いてこれを20℃に温め、0.5時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃水溶液を用いてクエンチし、DCMを用いて抽出した。得られた有機相を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。得られた溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル（2S、3R）-3-（ベンジルオキシ）-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）オキシ）メチル）ピロリジン-1-カルボキシラート（10.0g、62.0%）を得た。

30

【数51】

40

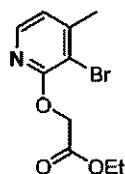
LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 548, ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ

7.43 - 7.22 (m, 10H), 6.44 (s, 1H), 5.32 - 5.03 (m, 2H), 4.72 - 4.43 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.18 (m, 5H), 2.54 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 1.94 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 11H).

【0271】

50

【化 6 9】



3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン (10 g、1.0 当量、53 mmol) の DMF (150 mL) 攪拌溶液に、ナトリウム メチル 2-ヒドロキシアセタート (27 g、5.0 当量、0.26 mol) 及び炭酸セシウム (26 g、1.5 当量、79 mmol) を加えた。混合物を、窒素雰囲気下、60℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、EtOAc (3×400 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層を水 (3×200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、エチル 2-((3-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)アセタート (11 g、40 mmol、76%) を得た。

10

【数 5 2】

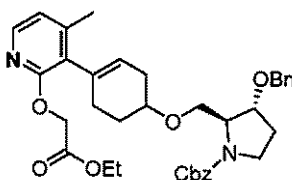
LCMS

(ESI): m/z [M+H]⁺ = 274.

20

【0 2 7 2】

【化 7 0】



ベンジル (2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 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) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (20 g、1.0 当量、37 mmol) 及びエチル 2 - ((3 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) アセタート (11 g、1.1 当量、40 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (400 mL) 及び H₂O (100 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、Na₂CO₃ (12 g、3.0 当量、0.11 mol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (2.7 g、0.1 当量、3.7 mmol) を加え、得られた混合物を 80℃で2時間攪拌した。酢酸エチル (3×300 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、油状物質として、ベンジル (2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((4 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (16 g、26 mmol、71%) を得た。

30

40

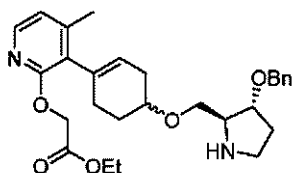
【数 5 3】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 615.

【0 2 7 3】

50

【化 7 1】



ベンジル (2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - (((4 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキシエトキシ) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (16 g、1.0 当量、26 mmol) の *i*-PrOH (500 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、Pd/C (0.28 g、0.1 当量、2.6 mmol) を加えた。得られた混合物を、水素バルーンを使用し、水素雰囲気下、室温で 5 時間水素化した。続いて、結果として生じた混合物を、CELTITE (登録商標) パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。混合物を減圧下で濃縮し、固体として、エチル 2 - ((3 - (4 - (((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) アセタート (11 g、23 mmol、88%) を得た。更なる精製を行うことなく粗生成物を次の工程で直接使用した。

10

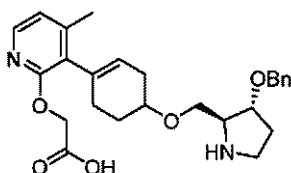
【数 5 4】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 481$.

20

【0 2 7 4】

【化 7 2】



30

エチル 2 - ((3 - (4 - (((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) アセタート (11 g、1.0 当量、23 mmol) の MeOH (150 mL) 攪拌混合物に、水酸化リチウム (1.6 g、3.0 当量、69 mmol) の H₂O (75 mL) 溶液を加えた。得られた混合物を、25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を pH 5 ~ 6 に調整した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、2 - ((3 - (4 - (((2S, 3R) - 3 - (ベンジルオキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) 酢酸 (9.5 g、21 mmol、92%) を得た。

【数 5 5】

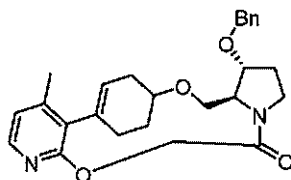
40

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 453$.

【0 2 7 5】

50

【化 7 3】



HATU (12 g、1.5 当量、31 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (8.1 g、3.0 当量、63 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 攪拌混合物に、2-((3-((4-((2S, 3R)-3-(ベンジルオキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)酢酸 (9.5 g、1.0 当量、21 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、(5²S, 5³R, E)-5³-(ベンジルオキシ)-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1(3, 2)-ピリジナ-5(2, 1)-ピロリジナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-6-オン (5.6 g、13 mmol、61%) を得た。

10

【数 5 6】

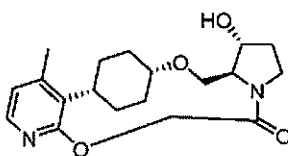
LCMS (ESI): m/z

20

[M+H]⁺ = 435.

【0 2 7 6】

【化 7 4】



30

((5²S, 5³R, E)-5³-(ベンジルオキシ)-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1(3, 2)-ピリジナ-5(2, 1)-ピロリジナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-6-オン (5.6 g、1.0 当量、13 mmol) の MeOH (300 mL) 溶液に、Pd/C (1.4 g、1.0 当量、13 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。得られた混合物を、室温で 5 日間、水素バルーンを使用して窒素雰囲気下で水素化し、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。続いて、粗生成物を、窒素雰囲気下、Pd/C (0.01 g、5 重量%) に加えた。得られた混合物を、50 °C にて 24 時間、6 atm 下で水素化し、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、((2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R)-5³-ヒドロキシ-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1(3, 2)-ピリジナ-5(2, 1)-ピロリジナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (2.9 g、8.4 mmol、63%) を得た。

40

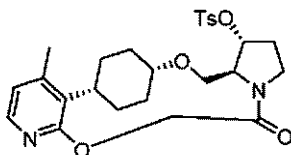
【数 5 7】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 347.

【0 2 7 7】

50

【化 7 5】



(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 5³-ヒドロキシ-1⁴-メチル-3, 8-ジオキサ-1 (3, 2)-ピリジナ-5 (2, 1)-ピロリジナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (2.9 g、1.0 当量、8.4 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 攪拌混合物に、トシル-Cl (2.4 g、1.5 当量、13 mmol)、トリエチルアミン (3.5 mL、3.0 当量、25 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.20 g、0.2 当量、1.7 mmol) を加えた。得られた混合物を、40℃で16時間攪拌した。反応をLCMSで監視した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、固体として、(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 1⁴-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-1 (3, 2)-ピリジナ-5 (2, 1)-ピロリジナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル-4-メチルベンゼンスルホナート (3.4 g、6.8 mmol、81%) を得た。

10

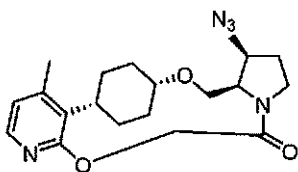
【数 5 8】

20

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 501$.

【0 2 7 8】

【化 7 6】



30

(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 1⁴-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-1 (3, 2)-ピリジナ-5 (2, 1)-ピロリジナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル-4-メチルベンゼンスルホナート (3.4 g、1.0 当量、6.8 mmol) のDMF (30 mL) 攪拌溶液に、テトラブチルアンモニウムアジド (5.8 g、3.0 当量、20 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。酢酸エチル (3 * 100 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、油状物質として、(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アジド-1⁴-メチル-3, 8-ジオキサ-1 (3, 2)-ピリジナ-5 (2, 1)-ピロリジナ-2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (1.6 g、4.3 mmol、63%) を得た。

40

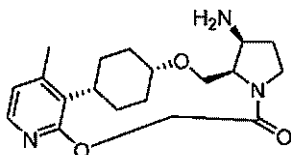
【数 5 9】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 372$.

【0 2 7 9】

50

【化 7 7】



(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アジド-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピロリジナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (1.6 g、1.0当量、4.3 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、Pd/C (4.6 g、10重量%、4.3 mmol) を、窒素雰囲気下に加えた。得られた混合物を、水素バルーンを使用し、水素雰囲気下、室温で16時間水素化した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピロリジナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (905 mg、2.62 mmol、61%) を得た。

10

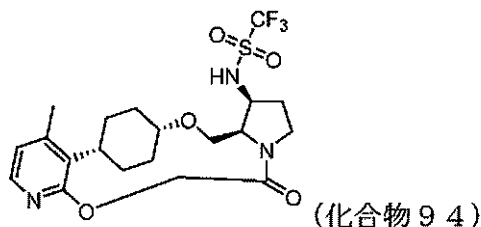
【数 6 0】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 346.

20

【0 2 8 0】

【化 7 8】



30

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-アミノ-14-メチル-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピロリジナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-6-オン (10 mg、1.0当量、29 μmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (9.8 mg、1.2当量、35 μmol) 及びトリエチルアミン (8.8 mg、3.0当量、87 μmol) を加えた。得られた混合物を、-50℃で0.5時間攪拌した。NH₄HCO₃を用いて得られた混合物を抽出した。濾液を減圧下で濃縮した。分取HPLCで残渣を精製し、固体として、1, 1, 1-トリフルオロ-N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 14-メチル-6-オキソ-3, 8-ジオキサー-1 (3, 2) -ピリジナー-5 (2, 1) -ピロリジナー-2 (1, 4) -シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル) メタンスルホンアミド (4.4 mg、9.2 μmol、32%) を得た。

40

【数 6 1】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 478; H NMR (400 MHz, Methanol-d

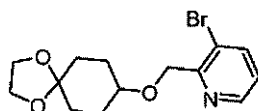
4) δ 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).

50

【0281】

例 1. 17

【化79】



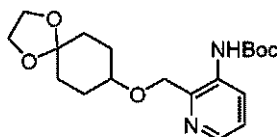
1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(753.0g、1.0当量、4.8mol)のTHF(10L)攪拌溶液を、カリウムt-ブトキシド(534.3g、1.3当量、4.8mol)を、窒素雰囲気下、0℃で何回かに分けて加えた。得られた溶液を0℃で30分間攪拌した。これに、3-ブロモ-2-(ブロモメチル)ピリジン(919.0g、1.0当量、4.8mol)のTHF(1.0L)溶液を0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。続いて、反応を、10Lの飽和NH₄Cl(水溶液)を加えることでクエンチした。3×1Lの酢酸エチルを用いて得られた溶液を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、3-ブロモ-2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピリジン(962.0g、80.0%)を得た。

10

【0282】

20

【化80】

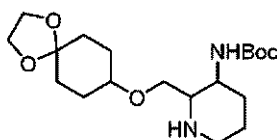


3-ブロモ-2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピリジン(962.0g、1.0当量、2.9mol)及びtert-ブチルカルバマート(686.7g、2.0当量、5.9mol)のジオキサン(10.0L)攪拌溶液に、Pd₂(dba)₃(134.2g、0.05当量、0.15mol)、キサントホス(169.6g、0.10当量、0.29mol)及びCs₂CO₃(2395g、2.5当量、7.3mol)を窒素雰囲気下で加えた。得られた溶液を100℃で20時間攪拌した。固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムで残渣を精製し、固体としてtert-ブチルN-[2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピリジン-3-イル]カルバマート(620.0g、58.0%)を得た。

30

【0283】

【化81】



40

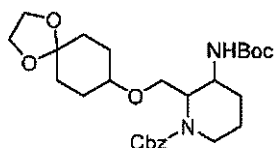
tert-ブチルN-[2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピリジン-3-イル]カルバマート(620.0g、1.0当量、1.7mmol)のメタノール(6.0L)及び酢酸(600mL)攪拌溶液に、Pt₂O(77.26g、0.20当量、340.2mmol)を加えた。混合物を、20atmの水素下で室温にて水素化した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮し、油状物質として、tert-ブチルN-[2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピペリジン-3-イル]

50

カルバマート (620.0 g、99.9%) を得た。

【0284】

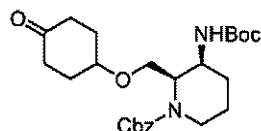
【化82】



tert-ブチル N-[2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピペリジン-3-イル]カルバマート (620.0 g、1.0 当量、1.7 mmol) の DCM (6.0 L) 攪拌混合物に、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (845.9 g、1.2 当量、2.0 mol) 及び DIEA (648.9 g、3.0 当量、5.0 mol) を室温に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。続いて、反応を、5 L の水／氷を加えることでクエンチした。2×2 L の DCM を用いて得られた混合物を抽出した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機層を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (422.0 g、50.0%) を得た。

【0285】

【化83】



ベンジル 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-([1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルオキシ]メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (422.0 g、1.0 当量、0.84 mol) の酢酸 (280 mL) 攪拌溶液に、水 (140 mL) を室温に加えた。得られた溶液を 30℃ で 12 時間攪拌した。混合物を 10℃ に冷却した。続いて反応を、6 L の氷水を加えることでクエンチした。得られた溶液を 10℃ で 1 時間攪拌した。濾過により沈殿した固体を回収した。5:1 の比率の Et₂O と EA (10 mL/g) による 3 回の再結晶化で粗生成物を精製し、固体として、ベンジル ラセミー (シス)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[4-オキソシクロヘキシル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (108.7 g、28.2%) を得て、濾過を真空下で濃縮し、油状物質として、ベンジル (2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[4-オキソシクロヘキシル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (64.0 g) を得た。

【数62】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 461$; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 - 7.26 (m, 5H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 5.06 (brs, 2H), 4.60 (brs, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.42 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (s, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.73 - 1.48 (m, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 10H).

【0286】

10

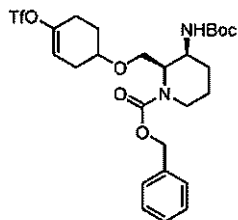
20

30

40

50

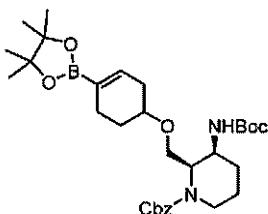
【化 8 4】



ベンジル（2R, 3S）-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シクロヘキサー3-エン-1-イル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（30.0g、1.0当量、65.1mmol）のTHF（300mL）攪拌溶液に、KHMDs（78.2mL、1.2当量、78.2mmol）を窒素雰囲気下、-78℃で加えた。得られた混合物を-78℃で3時間攪拌し、続いてTHF（100mL）中の1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-トリフルオロメタンスルホニルメタンスルホンアミド（27.9g、1.2当量、78.2mmol）を、-78℃で2時間攪拌した。得られた混合物を-78℃で2時間攪拌した。混合物を、0℃で200mLの飽和NH₄Cl（水溶液）に滴下した。酢酸エチル（2×50mL）を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、ベンジル（2R, 3S）-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[[[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シクロヘキサー3-エン-1-イル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（41.0g、クールド）を得た。

【0287】

【化 8 5】



ベンジル（2R, 3S）-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-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)シクロヘキサー3-エン-1-イル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（350g、1.0当量、0.59mol）及びビス（ピナコラート）ジボロン（180g、1.2当量、0.71mol）の1, 4-ジオキサン（3.5L）溶液に、Pd(dppf)Cl₂（24.1g、0.05当量、29.5mmol）及び酢酸カリウム（116g、2.0当量、1.18mol）を、窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を、窒素雰囲気下、100℃で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、粗生成物を得た。逆相フラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製し、固体として、ベンジル（2R, 3S）-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-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)シクロヘキサー3-エン-1-イル]オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（90.8g、26.2%）を得た。

【数 6 3】

10

20

30

40

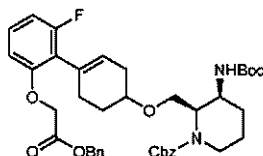
50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 571$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.41-7.24 (m, 5H), 6.91 (brs, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.08 (brs, 2H), 4.54 (brs, 1H), 3.85 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 2.91 - 2.70 (s, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 11H), 1.18 (s, 12H).

【0288】

10

【化86】



ベンジル (2R, 3S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 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] オキシ] メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.0 当量、0.876 mmol)、ベンジル 2 - (2-ブromo-3-フルオロフェノキシ) アセタート (386.4 mg、1.3 当量、1.14 mmol)、Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (142.8 mg、0.2 当量、0.175 mmol) 及び K_2CO_3 (302.8 mg、2.5 当量、2.19 mmol) の 1, 4-ジオキサン (8.0 mL) 及び H_2O (2.0 mL) 混合物を、窒素雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。反応を、水を用いて室温でクエンチした。EtOAc (3×20 mL) を用いて得られた混合物を抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。分取 TLC で残渣を精製し、油状物質として、ベンジル 2 - [[(4 - [2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2-オキシエトキシ] - 6-フルオロフェニル] シクロヘキサ-3-エン-1-イル) オキシ] メチル] - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (470 mg、76.3%) を得た。

20

30

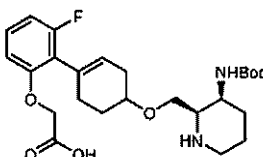
【数64】

LCMS (ESI): m/z

$[M+H]^+ = 703$.

【0289】

【化87】



40

i-PrOH (6.0 mL) と、ベンジル 2 - [[(4 - [2 - [2 - (ベンジルオキシ) - 2-オキシエトキシ] - 6-フルオロフェニル] シクロヘキサ-3-エン-1-イル) オキシ] メチル] - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (100.0 mg、1.0 当量、0.142 mmol) 及び Pd/C (30.3 mg、2.0 当量、0.285 mmol) との混合物を、水素雰囲気下、

50

室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを $i\text{-PrOH}$ ($3 \times 3\text{ mL}$) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体として、2-[4-([3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-2-イル)メトキシ]シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-フルオロフェノキシ酢酸 (58.0 mg、85.2%) を得た。

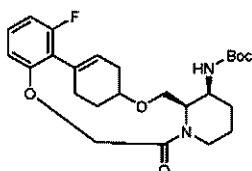
【数65】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 479$.

【0290】

【化88】

10



2-[4-([3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-2-イル)メトキシ]シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-フルオロフェノキシ酢酸 (53.0 mg、1.0 当量、0.11 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (43 mg、3.0 当量、0.33 mmol) のアセトニトリル (53 mL) 溶液に、HATU (63.0 mg、1.5 当量、0.17 mmol) を加えた。室温で2時間、窒素雰囲気下で攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクロードを精製し、固体として、*tert*-ブチル ((5²R, 5³S, E)-1⁶-フルオロ-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジナ-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-5³-イル)カルバマート (36.0 mg、71%) を得た。

20

【数66】

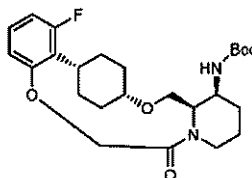
LCMS (ESI):

m/z $[M+H]^+ = 461$.

30

【0291】

【化89】



tert-ブチル ((5²R, 5³S, E)-1⁶-フルオロ-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジナ-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-2¹-エン-5³-イル)カルバマート (30.0 mg、1.0 当量、65 μmol) 及び Pd/C (6.9 mg、1 当量、65 μmol) の MeOH (6 mL) 混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、続いて濾過ケーキを MeOH ($3 \times 3\text{ mL}$) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体として、*tert*-ブチル ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁶-フルオロ-6-オキソ-3, 8-ジオキサ-5(2, 1)-ピペリジナ-1(1, 2)-ベンゼナ-2(1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)カルバマート (28.0 mg、93%) を得た。

40

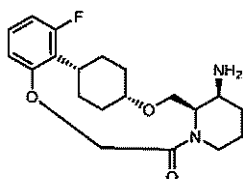
【数67】

50

10

20

30



40

50

COc1ccc(F)c(c1)C2(CCC2)OCC[C@H]3N(C(=O)CC[C@H]3NS(=O)(=O)C(F)(F)F)C(=O)O

【数 6 9】

50

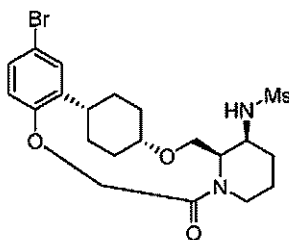
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 495$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 7.17 (td, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 6.84 - 6.63 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.98 (dt, $J = 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.13 (m, 1H).

10

【 0 2 9 4 】

例 1 . 1 8

【 化 9 2 】



20

N - ((2 ¹ S , 2 ⁴ S , 5 ² R , 5 ³ S) - 6 - オキソ - 3 , 8 - ジオキサ - 5 (2 , 1) - ピペリジナ - 1 (1 , 2) - ベンゼナ - 2 (1 , 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン - 5 ³ - イル) メタンスルホンアミド (4 . 0 0 g 、 1 . 0 当量 、 9 . 0 m m o l) の MeCN (4 0 m L) 及び THF (4 0 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (3 . 3 7 g 、 2 . 0 当量 、 0 . 0 2 m o l) を加えた。得られた混合物を 2 5 ° C で 1 8 時間攪拌した。反応を、0 ° C で飽和塩化ナトリウム水溶液を加えることでクエンチした。酢酸エチル (3 * 4 0 m L) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、N - ((2 ¹ S , 2 ⁴ S , 5 ² R , 5 ³ S) - 1 ⁵ - ブロモ - 6 - オキソ - 3 , 8 - ジオキサ - 5 (2 , 1) - ピペリジナ - 1 (1 , 2) - ベンゼナ - 2 (1 , 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン - 5 ³ - イル) メタンスルホンアミド (4 . 7 g 、 9 . 4 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。

30

【 数 7 0 】

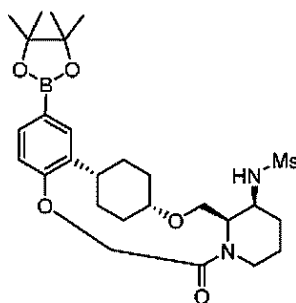
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 502$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (m, 6H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 1H).

40

【 0 2 9 5 】

50

【化 9 3】



10

N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁵-ブromo-6-オキソ-3, 8-ジ
オキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘ
キサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (2. 50 g、1. 0当
量、4. 99 mmol) 及び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) (1. 90 g、1. 5当量、7. 48 mmol) の1, 4-ジオキサン (50 mL) 溶液に、KOAc (1. 47 g、3. 0当量、1
5. 0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (457 mg、0. 1当量、499 μmol) 及
びXPhos (475 mg、0. 2当量、997 μmol) を加えた。得られた混合物を
、窒素雰囲気下、100℃で3. 5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗
生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、N- (20

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-オキソ-15-(4, 4, 5, 5-テトラメ
チル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-
ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (2. 2 g、4. 0 mmol、80%) を得た。

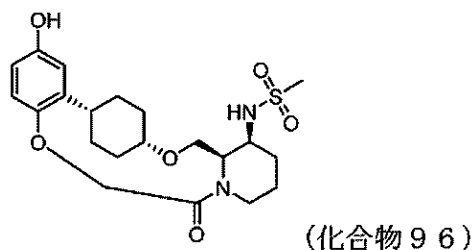
【数 7 1】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 549.

【0 2 9 6】

【化 9 4】

30



N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-オキソ-15-(4, 4, 5, 5-
テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 8-ジオキサー5 (2, 1)-
ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロヘキサナシクロオ
クタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド (2. 20 g、1. 0当量、4. 01 m
mol) の1, 4-ジオキサン (25 mL) 攪拌混合物に、過酸化水素 (30重量%、2
0当量、80. 2 mmol) を0℃で滴下した。得られた混合物を25℃で4時間攪拌し
た。得られた混合物を25℃で4時間攪拌した。反応を、0℃の飽和NaHSO₃を加え
ることでクエンチした。酢酸エチル (3 * 100 mL) を用いて得られた混合物を抽出し
た。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過後、濾液を減
圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、
N- (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁵-ヒドロキシ-6-オキソ-3, 8-
ジオキサー5 (2, 1)-ピペリジナー1 (1, 2)-ベンゼナー2 (1, 4)-シクロ

40

50

ヘキサナシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド(1.2 g、2.7 mmol、68%)を得た。

【数72】

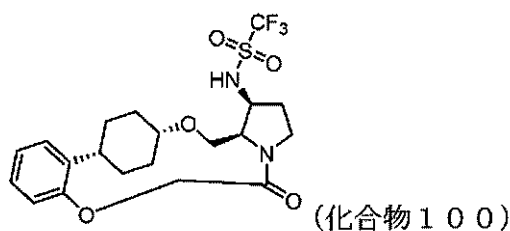
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 439$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 3H), 1.42 - 1.10 (m, 5H).

10

【0297】

例1.19

【化95】



20

(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-アミノ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサシクロオクタファン-6-オン(1.4 g、1.0当量、4.2 mmol)及びTEA(0.89 mL、1.5当量、6.4 mmol)のDCM(20 mL)攪拌混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.4 g、1.2当量、5.1 mmol)のDCM(5 mL)溶液を、窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。得られた混合物を、-78℃で40分間攪拌した。反応を、0℃のNaHCO₃(水溶液)を加えることでクエンチした。ジクロロメタン(3×20 mL)を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、1,1,1-トリフルオロ-N-(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-オキソ-3,8-ジオキサ-5(2,1)-ピロリジナ-1(1,2)-ベンゼナ-2(1,4)-シクロヘキサシクロオクタファン-5³-イル)メタンスルホンアミド(1.5 g、3.2 mmol、77%)を得た。

30

【数73】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 463$;

40

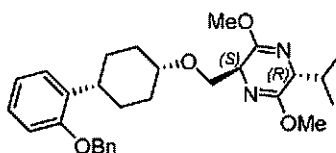
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.20 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.13 (dt, $J = 10.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H).

【0298】

50

例 1. 2 0

【化 9 6】



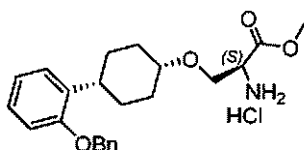
(R) - 2 - イソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロピラジン (5. 0 g、1. 5 当量、0. 03 mol) 及び DMPU (7. 0 mL、3. 0 当量、0. 05 mol) の THF (50 mL) 攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム (2. 0 g、1. 5 当量、0. 03 mol) を、N₂ 雰囲気下、-78℃で何回かに分けて加えた。上記混合物に、1 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((1*s*, 4*s*) - 4 - (クロロメトキシ) シクロヘキシル) ベンゼン (6. 0 g、1. 0 当量、0. 02 mol) を、-78℃で3時間かけて何回かに分けて加えた。得られた混合物を、-78℃に更に4時間攪拌した。EtOAc (3 × 80 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、油状物質として、(2*S*, 5*R*) - 2 - ((1*s*, 4*R*) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 5 - イソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロピラジン (5. 6 g、1. 2 mmol、60%) を得た。

【数 7 4】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 479$.

【0 2 9 9】

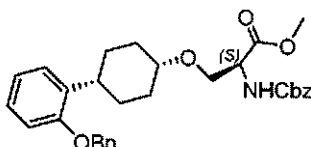
【化 9 7】



(2*S*, 5*R*) - 2 - ((1*s*, 4*R*) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 5 - イソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロピラジン, 2, 5 - ジヒドロピラジン (5. 2 g、1. 0 当量、10 mmol) のアセトニトリル (72 mL) 溶液に、HCl (30%) (72 mL) を加え、得られた混合物を40℃で2時間攪拌した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、メチル O - ((1*s*, 4*R*) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) - L - セリナート, HCl (3. 8 g、90%) を得た。

【0 3 0 0】

【化 9 8】



メチル O - ((1*s*, 4*R*) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) - L - セリナート, HCl (3. 8 g、1. 0 当量、9. 0 mmol) 及び NaHCO₃ (水溶液) (40 mL) の THF (40 mL) 溶液に、ベンジル カルボノクロリダ

ート (1.9 g、1.2 当量、11 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。ジクロロメタン (3 * 50 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、メチル N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - ((1s, 4R) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) - L - セリナート (3.23 g、69%) を得た。

【数 7 5】

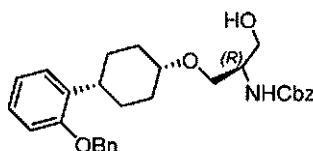
LCMS (ESI): m/z [M+H]

⁺ = 518.

10

【0301】

【化 9 9】



メチル N - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - O - ((1s, 4R) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) - L - セリナート (3.0 g、1.0 当量、6 mmol) のジエチルエーテル (150 mL) 攪拌混合物に、LiAlH₄ (0.3 g、1.5 当量、9 mmol) を窒素雰囲気下、-20 °C で加えた。得られた混合物を -20 °C で 18 時間攪拌した。上記混合物に、THF を -20 °C で加えた。得られた混合物を -20 °C で更に 10 分間攪拌した。反応を、-20 °C で Na₂SO₄ · 10H₂O を加えることでクエンチした。得られた混合物を更に 10 分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、酢酸エチルを用いて抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、ベンジル ((R) - 1 - ((1s, 4S) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート (2.1 g、70%) を得た。

20

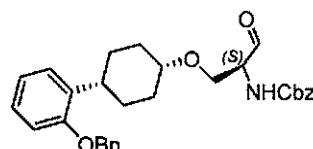
30

【数 7 6】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 490.

【0302】

【化 100】



40

ベンジル ((R) - 1 - ((1s, 4S) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバマート (1.9 g、1.0 当量、3.9 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (2.0 g、1.2 当量、4.7 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタン (3 * 20 mL) で希釈した。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、tert - ブチル ((S) - 1 - ((1s, 4R) - 4 - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (1.4 g、3.1

50

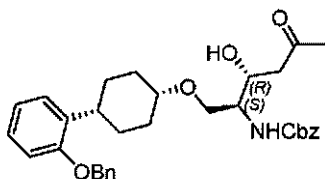
mmol、80%)を得た。

【数77】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 488$.

【0303】

【化101】



10

リチウム ジイソプロピルエチルアミド (0.91 g、2.5当量、8.5 mmol) の THF (2 mL) 攪拌混合物に、プロパン-2-オン (0.20 g、1.0当量、3.4 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下、 -78°C で滴下した。得られた混合物を -78°C で1時間攪拌した。上記混合物に、ベンジル ((S)-1-オキソ-3-((1s, 4R)-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)プロパン-2-イル)カルバマート (1.3 g、1.0当量、3.4 mmol) の THF (2 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、 -78°C で滴下した。得られた混合物を、 -78°C で更に1時間攪拌した。反応を、室温に昇温し、 0°C の飽和 NH_4Cl (5 mL) でクエンチした。酢酸エチル (3×5 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、油状物質として、ベンジル ((2S)-1-((1s, 4R)-4-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキソヘキサン-2-イル)カルバマート (500 mg、916 μmol 、27%) を得た。

20

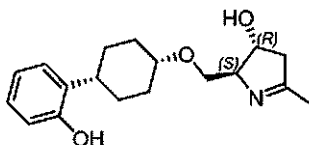
【数78】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 546$.

30

【0304】

【化102】



40

ベンジル ((2S)-1-((1s, 4R)-4-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロヘキシル)オキシ)-3-ヒドロキシ-5-オキソヘキサン-2-イル)カルバマート (0.5 g、1.0当量、0.9 mmol) の $i\text{-PrOH}$ (50 mL) 溶液に、Pd/C (0.3 g、10重量%、0.3当量、0.3 mmol) を、窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を、室温で水素バルーンを使用して水素雰囲気下で水素化し、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。更なる精製を行うことなく粗生成物を次の工程で直接使用した。

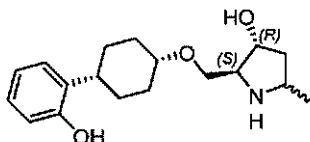
【数79】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 304$.

【0305】

50

【化 1 0 3】



(2S, 3R)-2-(((1S, 4R)-4-(2-hydroxyphenyl)cyclohexyl)oxy)methyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol (0.5 g、1.0 当量、2 mmol) の *i*-PrOH (30 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (2.0 当量、1.8 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。更なる精製を行うことなく、粗生成物を次の工程で直接使用した。

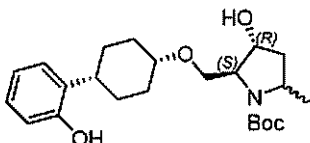
10

【数 8 0】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 306.

【0 3 0 6】

【化 1 0 4】



20

(2S, 3R)-2-(((1S, 4R)-4-(2-hydroxyphenyl)cyclohexyl)oxy)methyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol (500 mg、1.0 当量、1.64 mmol) 及び NaHCO₃ (水溶液) (10 mL) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (536 mg、1.5 当量、2.46 mmol) を加えた。得られた混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (3 × 10 mL) を用いて得られた混合物を抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィーでクルードを精製し、固体として、tert-ブチル (2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(((1S, 4S)-4-(2-hydroxyphenyl)cyclohexyl)oxy)methyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol-1-carboxylate (210 mg、518 μmol、31.6%) を得た。

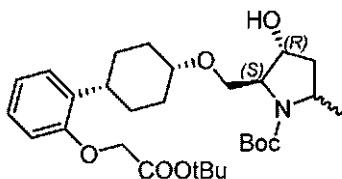
30

【数 8 1】

LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 406.

【0 3 0 7】

【化 1 0 5】



40

tert-ブチル (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(((1S, 4R)-4-(2-hydroxyphenyl)cyclohexyl)oxy)methyl-5-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-3-ol-1-carboxylate (210 mg、1.0 当量、518 μmol) 及び tert-ブ

50

チル 2-ブromoアセタート (121 mg、1.2 当量、621 μmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (143 mg、2.0 当量、1.04 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 3 日間攪拌した。分取 TLC で残渣を精製し、半固体として、tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - (((1s, 4R) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキシエトキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (195 mg、375 μmol 、72.5%) を得た。

【数 8 2】

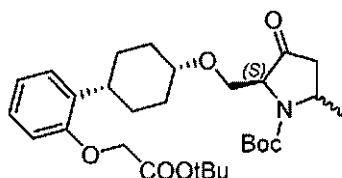
10

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 4H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 1H).
LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$.

【0308】

20

【化 106】



tert-ブチル (2S, 3R) - 2 - (((1s, 4R) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキシエトキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (190 mg、1.0 当量、366 μmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (310 mg、2.0 当量、731 μmol) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。分取 TLC で残渣を精製し、固体として、tert-ブチル (2S) - 2 - (((1s, 4R) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキシエトキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 5 - メチル - 3 - オキシピロリジン - 1 - カルボキシラート (130 mg、251 μmol 、68.7%) を得た。

30

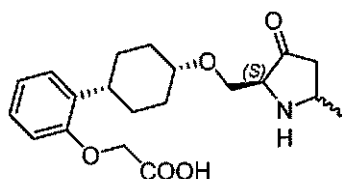
【数 8 3】

LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518$.

【0309】

40

【化 107】



tert-ブチル (2S) - 2 - (((1s, 4R) - 4 - (2 - (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキシエトキシ) フェニル) シクロヘキシル) オキシ) メチル) - 5 - メチル - 3 - オキシピロリジン - 1 - カルボキシラート (120 mg、1.0 当量、2

50

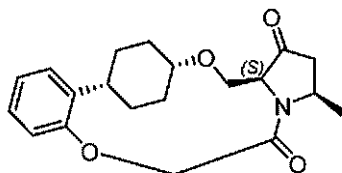
32 μmol のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4 mL) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 3.5 時間攪拌した。粗生成物を、更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【数 8 4】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 362$.

【0310】

【化108】



10

2 - (2 - ((1R, 4s) - 4 - ((2S) - 5 - メチル - 3 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) シクロヘキシル) フェノキシ) 酢酸 (100 mg、1.0 当量、277 μmol) 及び HATU (158 mg、1.5 当量、415 μmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、DIEA (145 μL 、3.0 当量、830 μmol) を加えた。得られた混合物を、25 °C で 1 時間攪拌した。2つのピークを LCMS で検出することができた。分取 TLC で残渣を精製し、固体として、(2¹R, 2⁴R, 5²S) - 5⁵ - メチル - 3, 8 - ジオキサー - 5 (2, 1) - ピロリジナー - 1 (1, 2) - ベンゼナ - 2 (1, 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン - 5³, 6 - ジオン (30 mg、87 μmol 、32%) を得た。

20

【数 8 5】

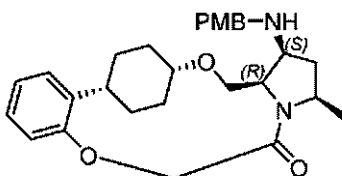
LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 344$; ¹H NMR

(400 MHz, Chloroform-d) δ 7.21 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.28 - 1.25 (m, 4H), 0.93 - 0.82 (m, 2H).

30

【0311】

【化109】



40

(2¹R, 2⁴R, 5²S) - 5⁵ - メチル - 3, 8 - ジオキサー - 5 (2, 1) - ピロリジナー - 1 (1, 2) - ベンゼナ - 2 (1, 4) - シクロヘキサナシクロオクタファン - 5³, 6 - ジオン (25 mg、1.0 当量、73 μmol) 及び MgSO₄ (1.8 mg、0.2 当量、15 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、(4 - メトキシフェニル) メタンアミン (12 mg、1.2 当量、87 μmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (31 mg、2.0 当量、0.15 mmol) を加えた。得られた混合物を 25 度で 12 時間攪拌した。分取 TLC で残渣を精製し、固体として、(2¹S, 2

50

$4S, 5^2R, 5^3S$)- 5^3 -($(4$ -メトキシベンジル)アミノ)- 5^5 -メチル- $3, 8$ -ジオキサ- $5(2, 1)$ -ピロリジナー- $1(1, 2)$ -ベンゼナ- $2(1, 4)$ -シクロヘキサナシクロオクタファン- 6 -オン (28 mg 、 $60\text{ }\mu\text{mol}$ 、 83%)を得た。

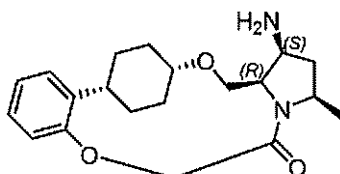
【数 8 6】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 465$.

【0 3 1 2】

【化 1 1 0】

10



($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)- 5^3 -($(4$ -メトキシベンジル)アミノ)- 5^5 -メチル- $3, 8$ -ジオキサ- $5(2, 1)$ -ピロリジナー- $1(1, 2)$ -ベンゼナ- $2(1, 4)$ -シクロヘキサナシクロオクタファン- 6 -オン (28.0 mg 、 1.0 当量、 $60.3\text{ }\mu\text{mol}$) 及びギ酸アンモニウム (114 mg 、 $90.1\text{ }\mu\text{L}$ 、 30.0 当量、 1.81 mmol) の 2 -プロパノール (1.5 mL) 溶液に、 N_2 雰囲気下、乾燥- Pd/C (64.1 mg 、 10 重量%、 1.0 当量、 $60.3\text{ }\mu\text{mol}$) を加えた。得られた混合物を 85°C で 2 時間攪拌した。クルードを、更に精製することなく次の工程に直接使用した。

20

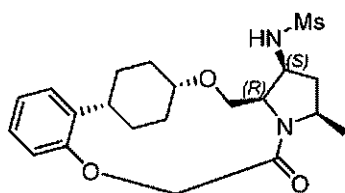
【数 8 7】

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 345$.

【0 3 1 3】

【化 1 1 1】

30



(化合物 1 0 3)

($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S, 5^5R$)- 5^3 -アミノ- 5^5 -メチル- $3, 8$ -ジオキサ- $5(2, 1)$ -ピロリジナー- $1(1, 2)$ -ベンゼナ- $2(1, 4)$ -シクロヘキサナシクロオクタファン- 6 -オン (15 mg 、 1.0 当量、 $44\text{ }\mu\text{mol}$) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、 $DI EA$ (17 mg 、 $23\text{ }\mu\text{L}$ 、 3.0 当量、 0.13 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (15 mg 、 2.0 当量、 $87\text{ }\mu\text{mol}$) を室温で加えた。得られた混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。分取 TLC で残渣を精製し、固体として、 N -($(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S, 5^5R)$ - 5^5 -メチル- 6 -オキソ- $3, 8$ -ジオキサ- $5(2, 1)$ -ピロリジナー- $1(1, 2)$ -ベンゼナ- $2(1, 4)$ -シクロヘキサナシクロオクタファン- 5^3 -イル)メタンスルホンアミド (3.0 mg 、 $7.0\text{ }\mu\text{mol}$ 、 16%) を得た。

40

【数 8 8】

50

LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 423$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.19 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 1H), 1.49 - 1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 4H).

10

【0314】

例2：ヒトOX₂R IP1 アッセイ

T225フラスコ中で、ヒトオレキシン2受容体(OX₂R)を安定的に過剰発現するT-Rex CHO細胞を、ドキシクリン1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とともに一晚誘導した。誘導した24時間後に、細胞をアキュターゼで剥離し、384ウェルプロキシプレートに30,000個の細胞/ウェルで蒔いた。続いて細胞を、10 mM ヘプス、1 mM CaCl₂、0.5 mM MgCl₂、4.2 mM KCl、146 mM NaCl、5.5 mM グルコース及び50 mM LiClを含む1倍の刺激緩衝液(pH 7.4)中で異なる試験化合物を37℃で1時間処理した。インキュベーション後、細胞溶解緩衝液及び1倍の刺激緩衝液中に希釈されたIP1-d2と抗-IP1-クリプタートから構成された検出ミックスを添加することで、反応を終了させた。プレートを室温で1時間インキュベートさせ、続いてENVISION(登録商標)マルチモードプレートリーダーでこれを読み取り、イノシトールリン酸を測定した。

20

【0315】

Cisbio IP1は、ホスホリパーゼC-Gqシグナル伝達経路を介したオレキシン2受容体活性化の結果として放出される代謝産物であるイノシトールリン酸(IP)の蓄積を定量化する、細胞ベースの機能的アッセイである。これは、受容体活性化時に細胞によって産生されたIP1は、Euクリプタート(ドナー)で標識された抗-IP1モノクローナル抗体に結合させるため、d2フルオロフォア(アクセプター)に結合されるIP1類似体と競合する競合免疫アッセイである。測定されたHTRF-FRETベースのシグナルは、産生されたIP1濃度に反比例する。

30

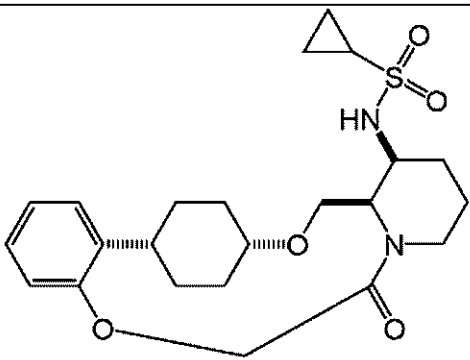
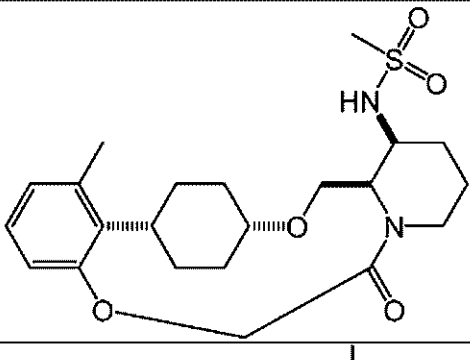
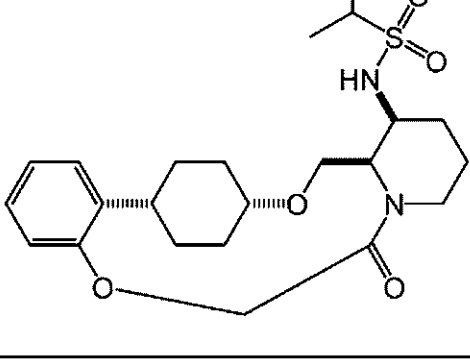
【0316】

表2に報告されたEC₅₀値を、上記ヒトOX₂R IP1アッセイにより取得した。データは平均EC₅₀値±S.E.Mである。参照化合物Aは、メチル(2R, 3S)-3-((メチルスルホニル)アミノ)-2-(((cis-4-フェニルシクロヘキシル)オキシ)メチル)-ピペリジン-1-カルボキシラート(PCT公開番号WO2017/135306の例5)である。参照化合物Bは、N-((2S, 3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)-2-((2, 3', 5'-トリフルオロビフェニル-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(PCT公開番号WO2019/027058の例483)である。

40

【表 2 - 1】

表 2

化合物	化合物番号	EC ₅₀ (nM)
	1	***
	2	***
	3	***

10

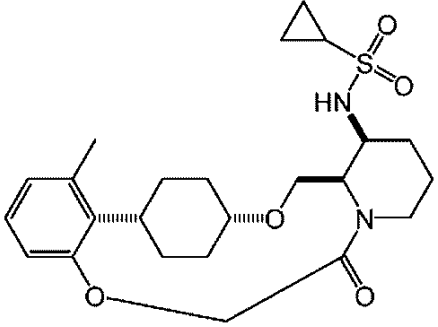
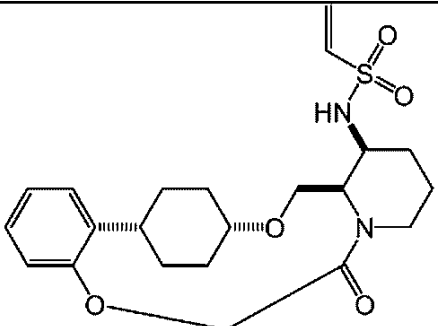
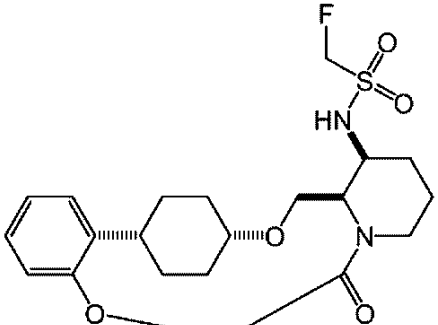
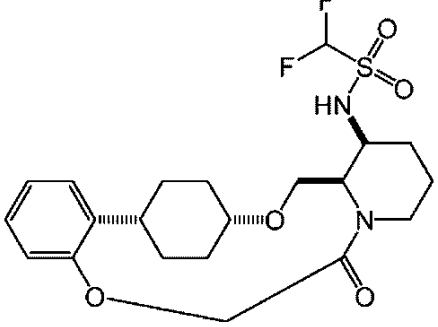
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	4	***
	5	***
	6	***
	7	***

10

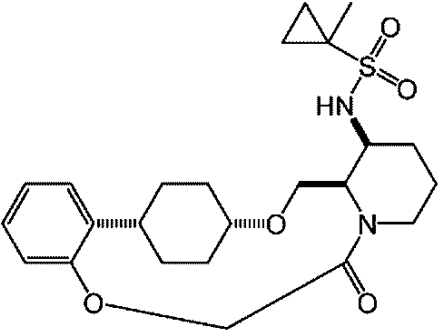
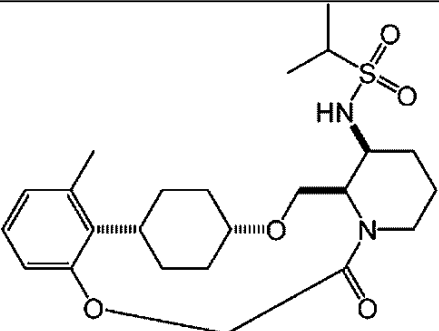
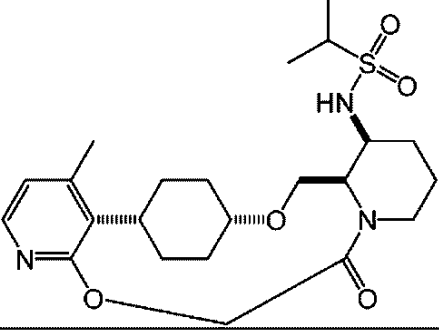
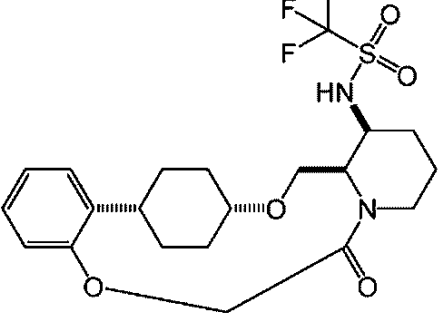
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	8	***
	9	***
	10	***
	11	***

10

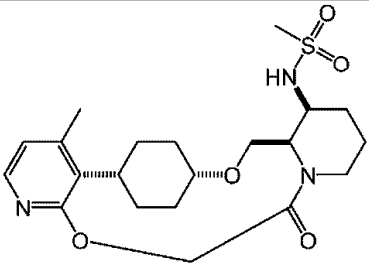
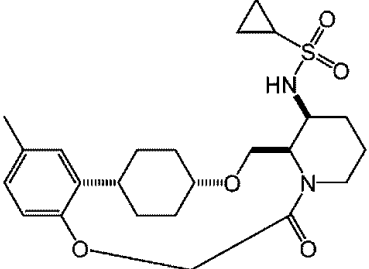
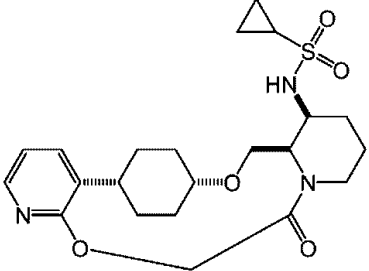
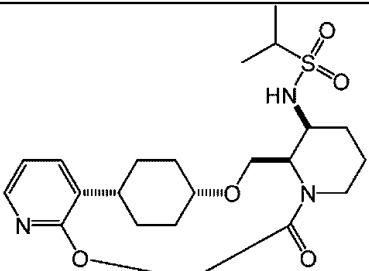
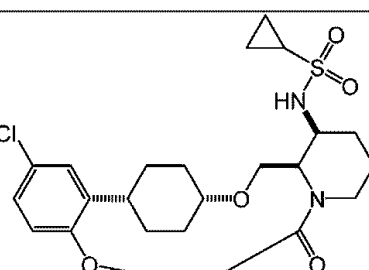
20

30

40

50

【表 2 - 4】

	12	***
	13	***
	14	***
	15	***
	16	***

10

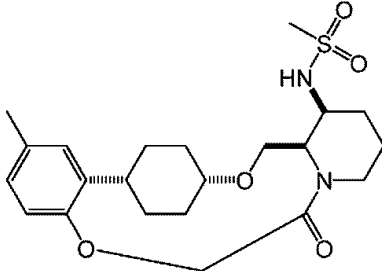
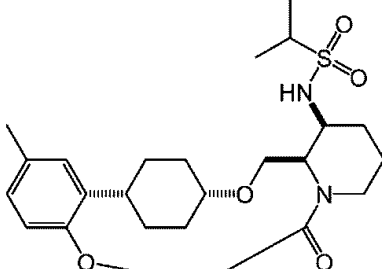
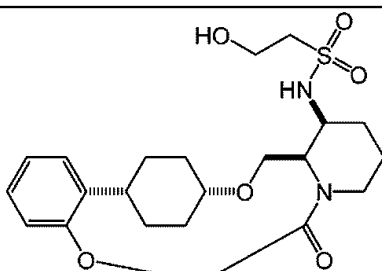
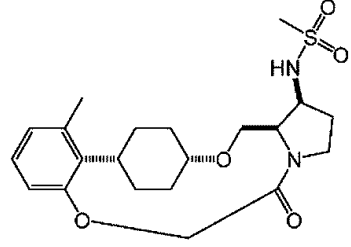
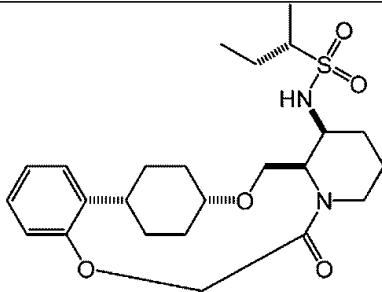
20

30

40

50

【表 2 - 5】

	17	***
	18	***
	19	***
	20	***
	21	***

10

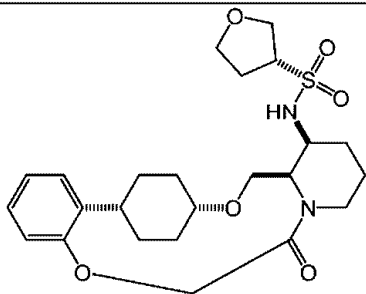
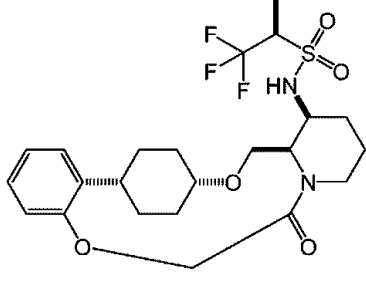
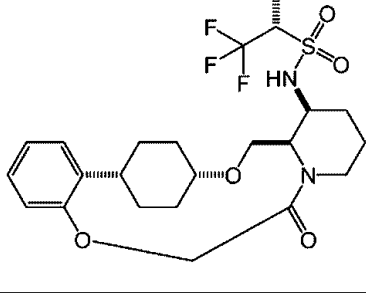
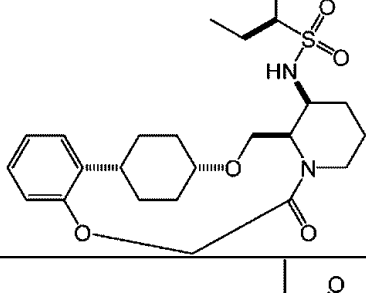
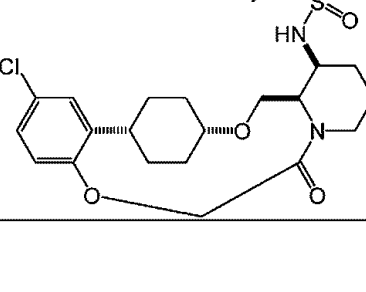
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	22	***
	23	***
	24	***
	25	***
	26	***

10

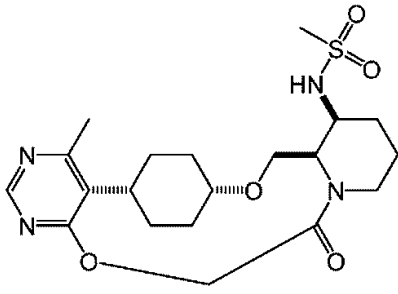
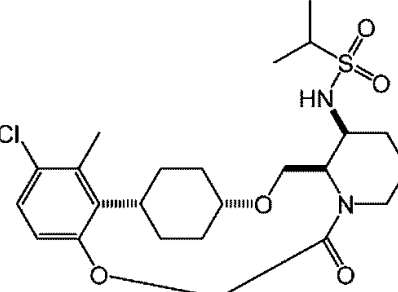
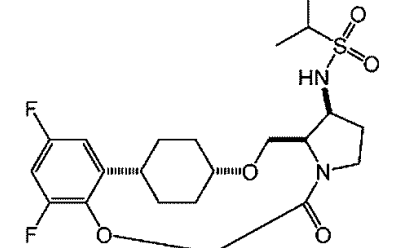
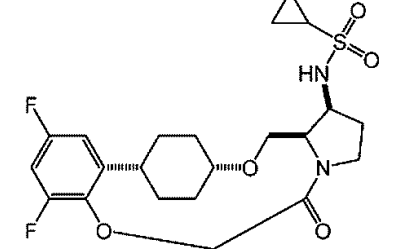
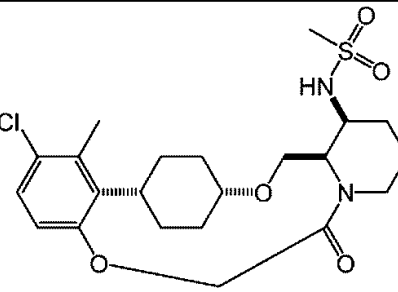
20

30

40

50

【表 2 - 7】

	27	***
	28	***
	29	***
	30	***
	31	***

10

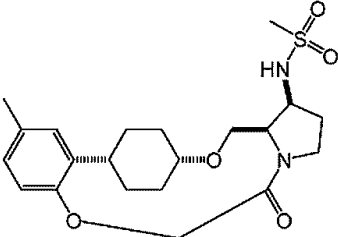
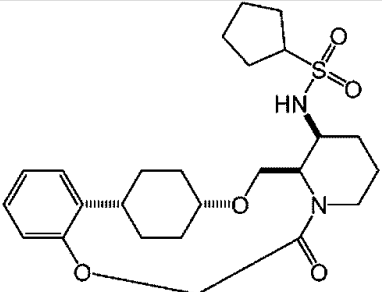
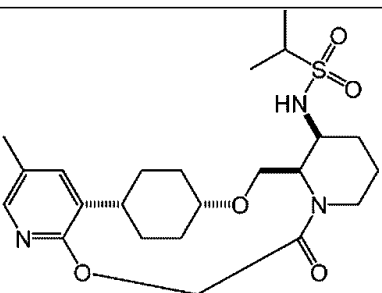
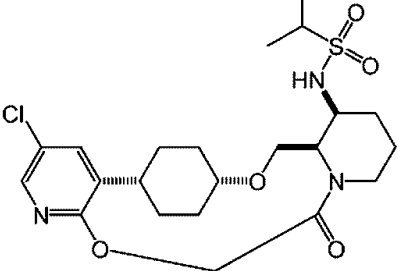
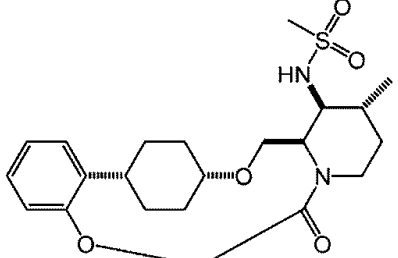
20

30

40

50

【表 2 - 8】

	32	***
	33	***
	34	***
	35	***
	36	***^

10

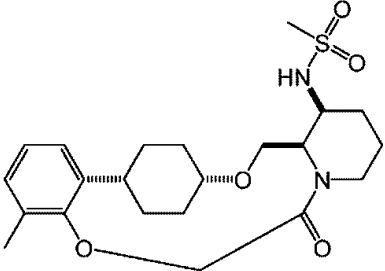
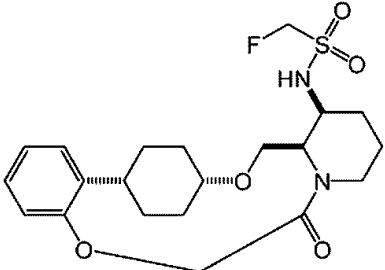
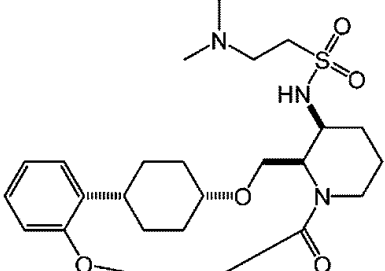
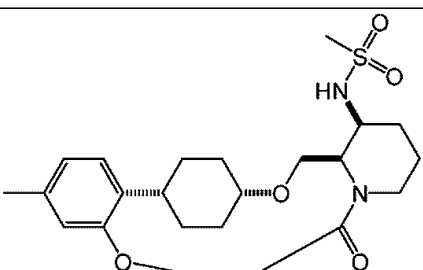
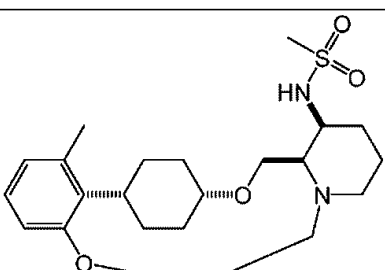
20

30

40

50

【表 2 - 9】

	37	***
	38	***
	39	***
	40	**
	41	**

10

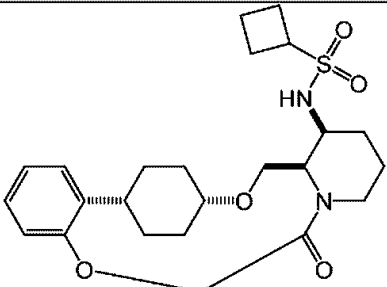
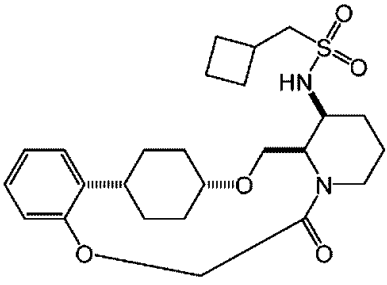
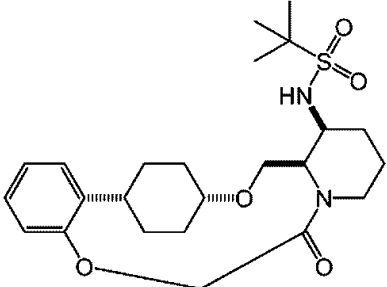
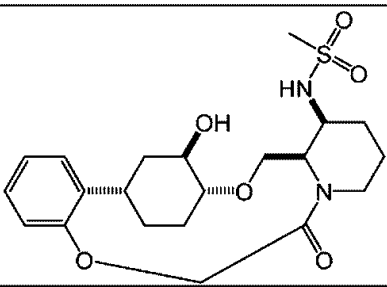
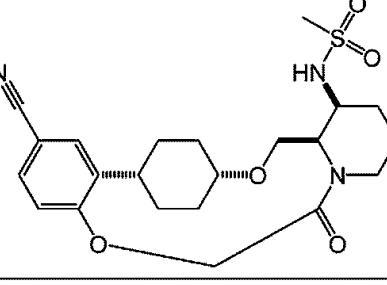
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

	42	***
	43	**
	44	**
	45	**
	46	**

10

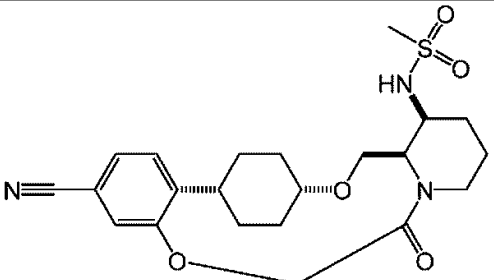
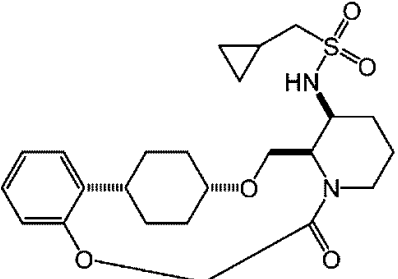
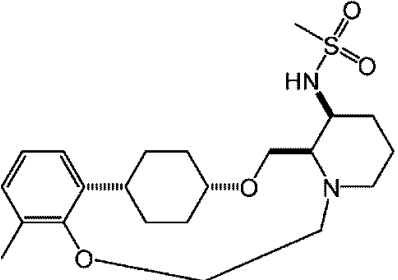
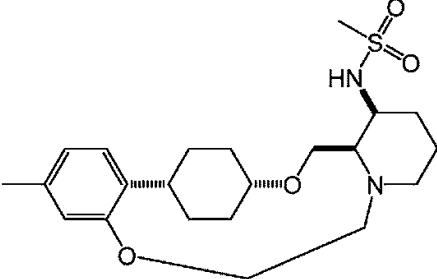
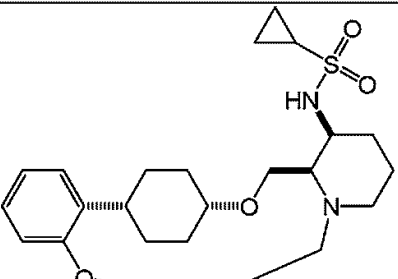
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

	47	**
	48	***
	49	*
	50	*
	51	**

10

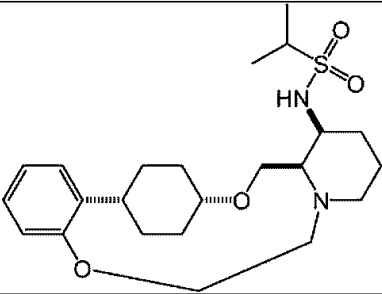
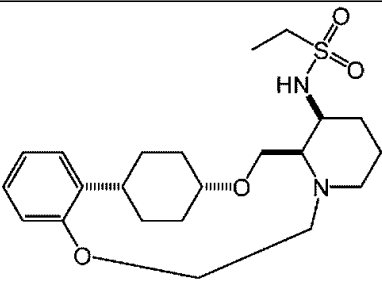
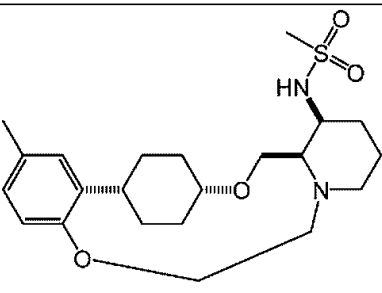
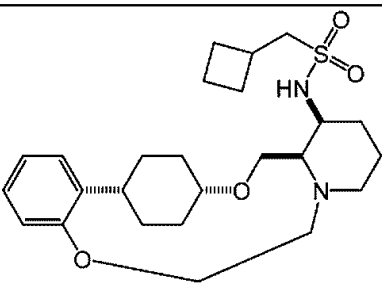
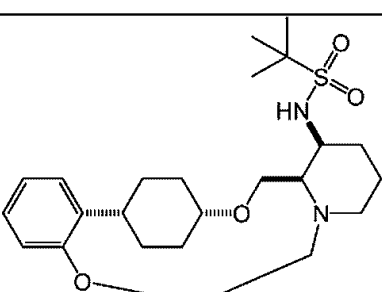
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

	52	*
	53	*
	54	**
	55	*
	56	*

10

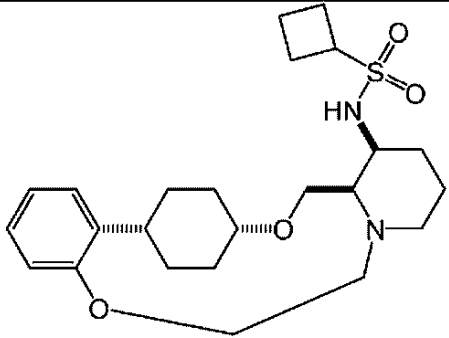
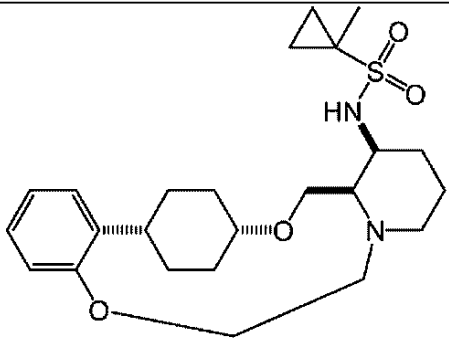
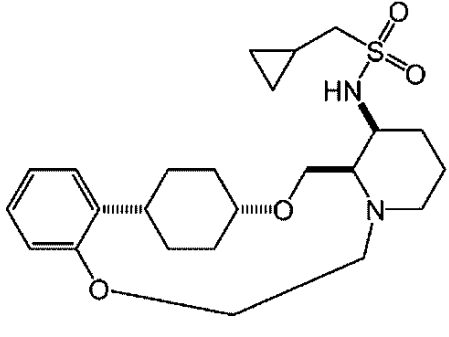
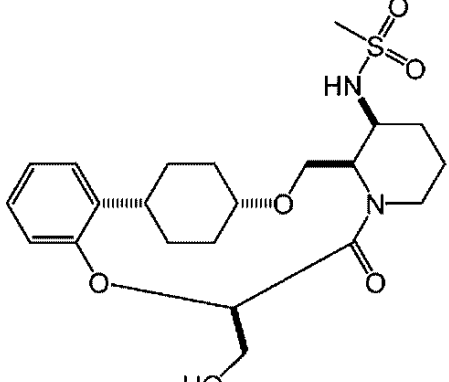
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

	57	**
	58	**
	59	**
	60	***

10

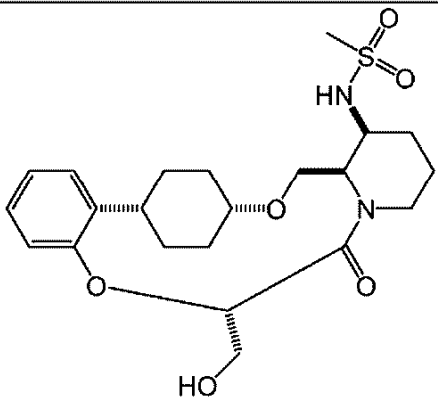
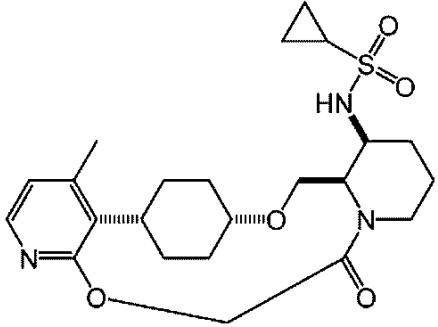
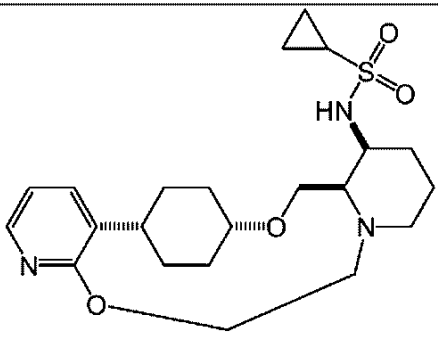
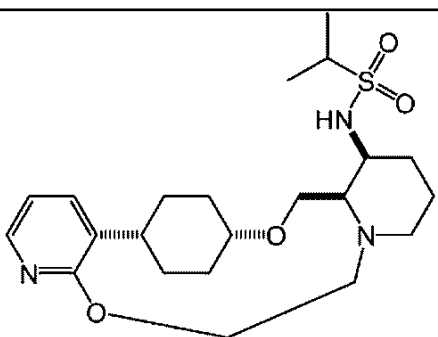
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

	61	***
	62	***
	63	*
	64	*

10

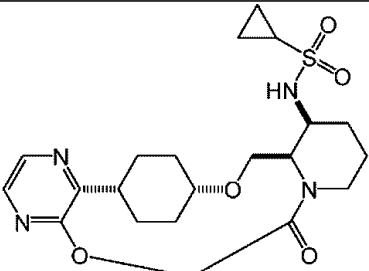
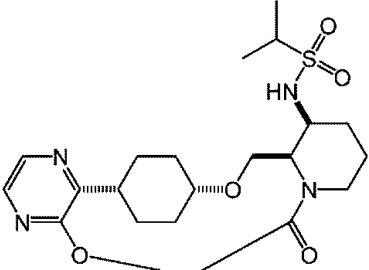
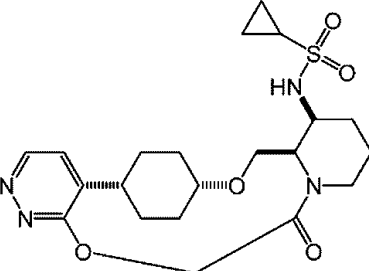
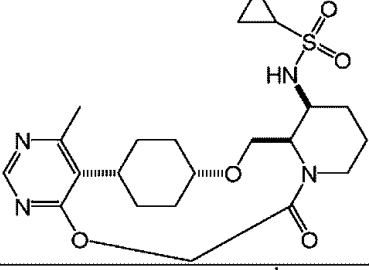
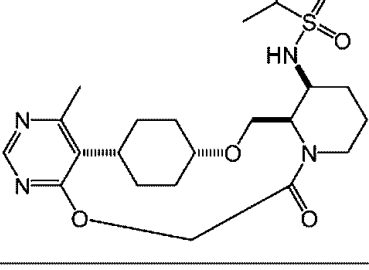
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

	65	***
	66	***
	67	**
	68	***
	69	***

10

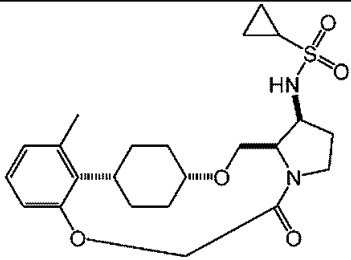
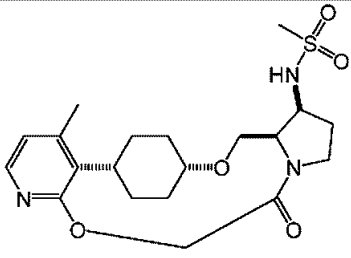
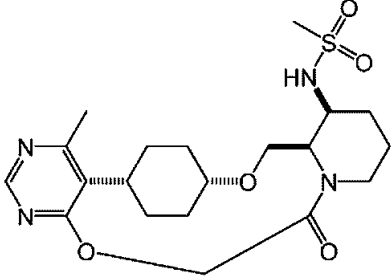
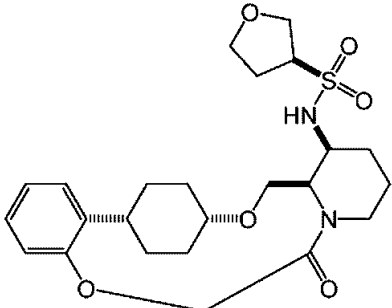
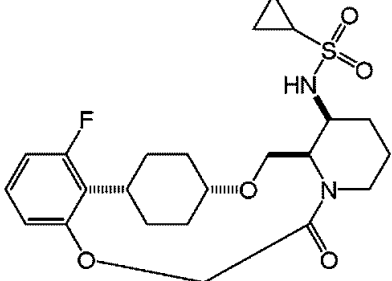
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

	70	***
	71	***
	72	***
	73	***
	74	***

10

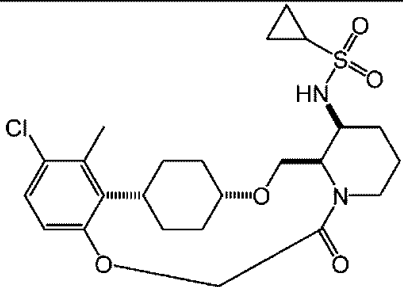
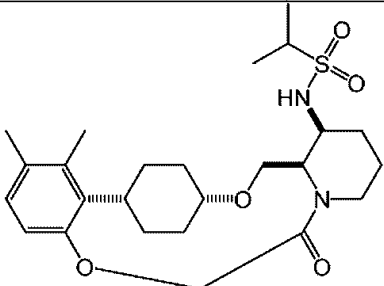
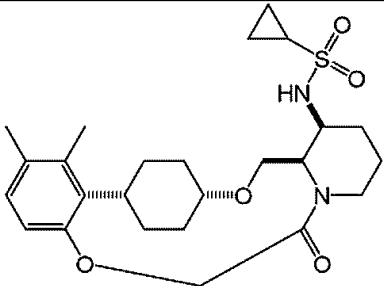
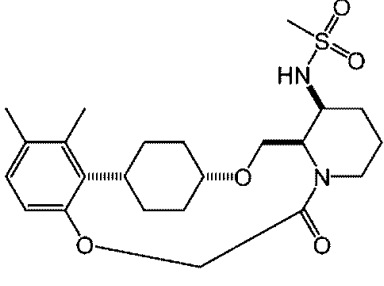
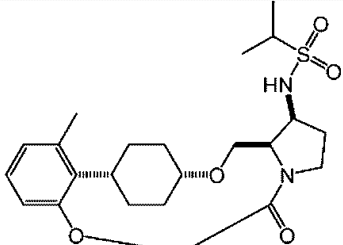
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

	75	***
	76	***
	77	***
	78	***
	79	***

10

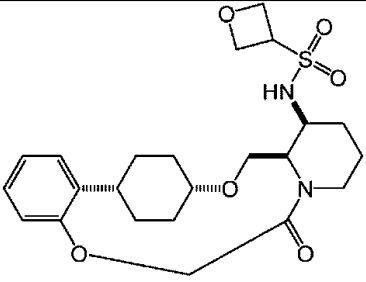
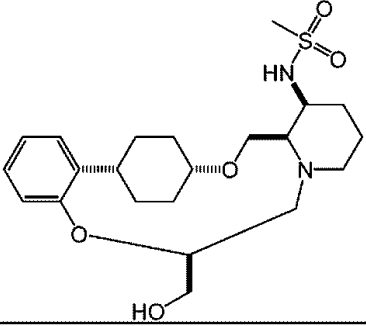
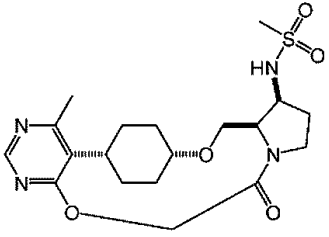
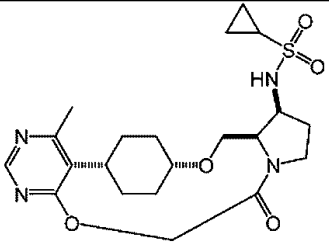
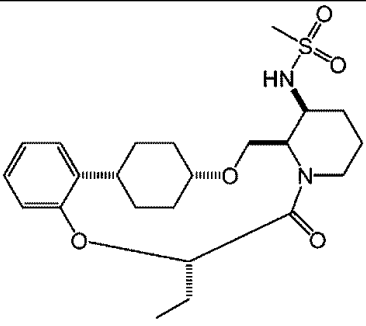
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

	80	***
	81	**
	82	**
	83	**
	84	***

10

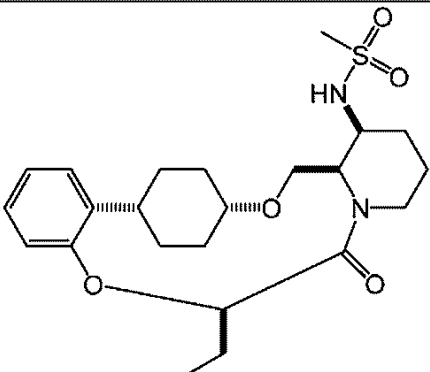
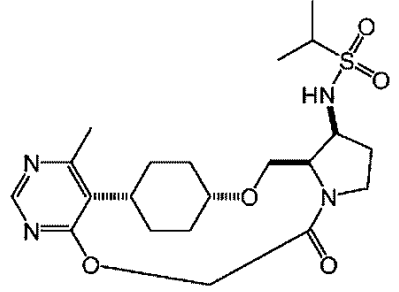
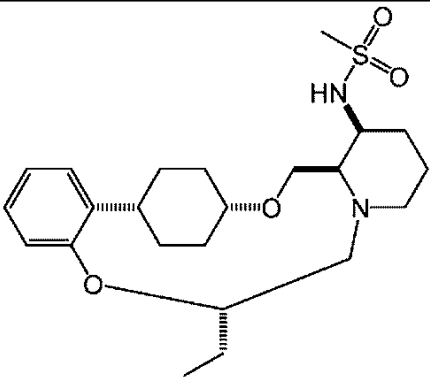
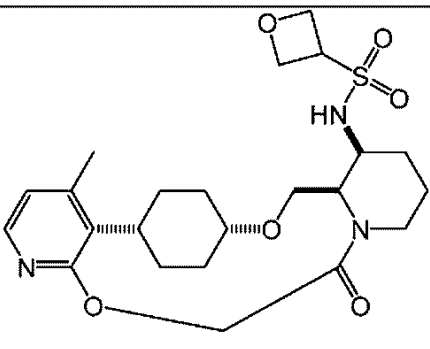
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

	85	***
	86	**
	87	**
	88	***

10

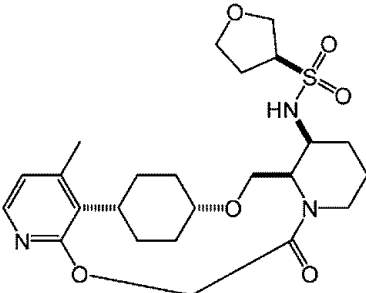
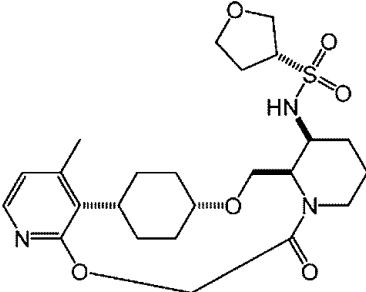
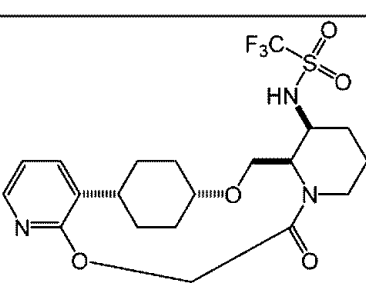
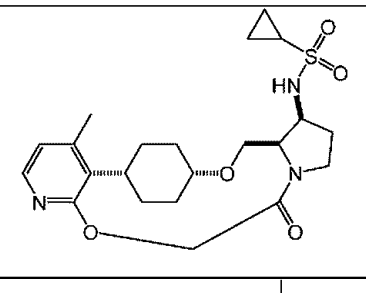
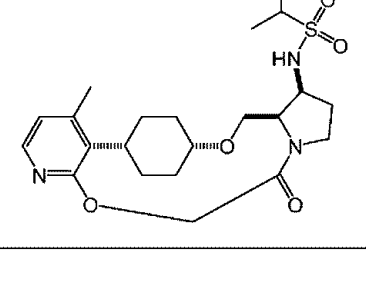
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

	89	***
	90	***
	91	***
	92	***
	93	***

10

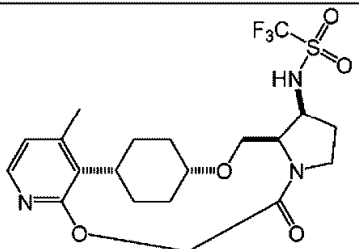
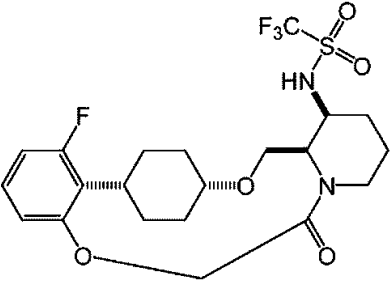
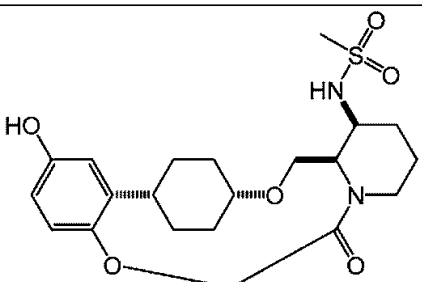
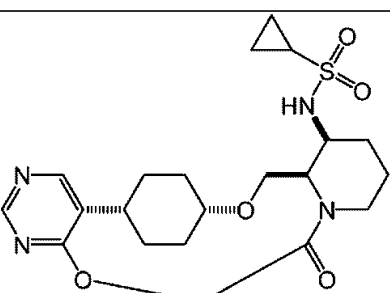
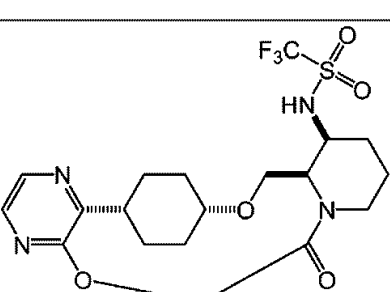
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

	94	***
	95	***
	96	***
	97	**
	98	***

10

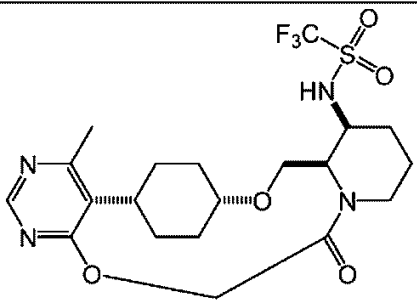
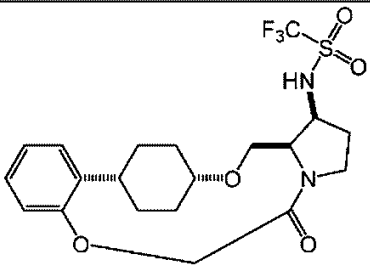
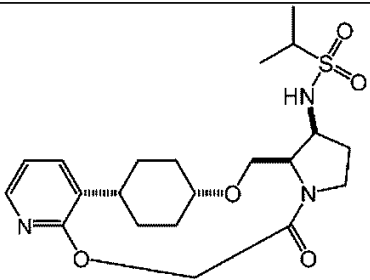
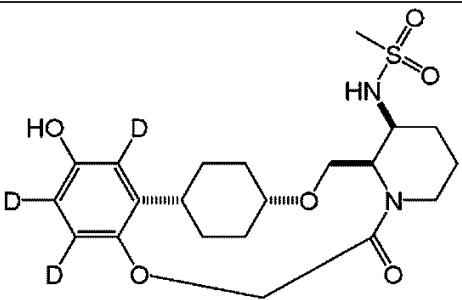
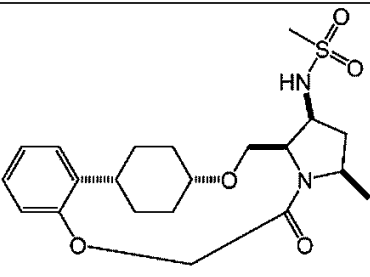
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

	99	***
	100	***
	101	***
	102	***
	103	**

10

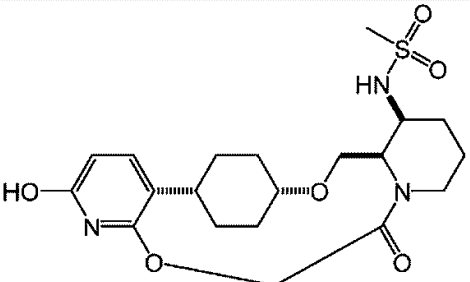
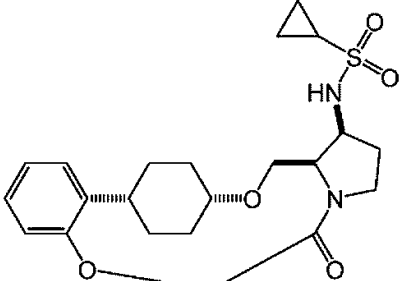
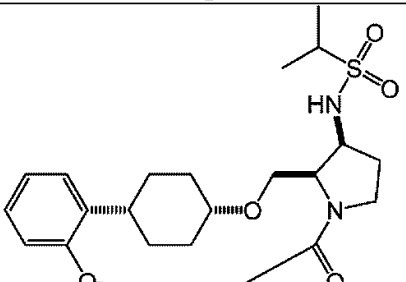
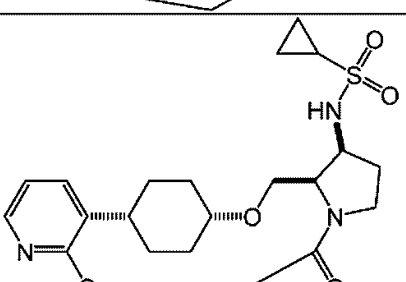
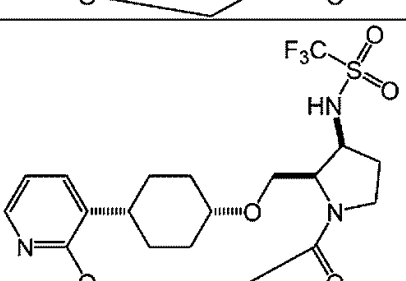
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

	104	***
	105	***
	106	***
	107	***
	108	***

10

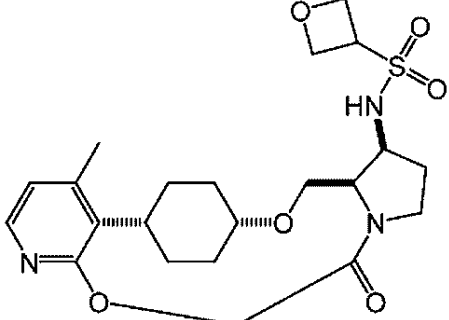
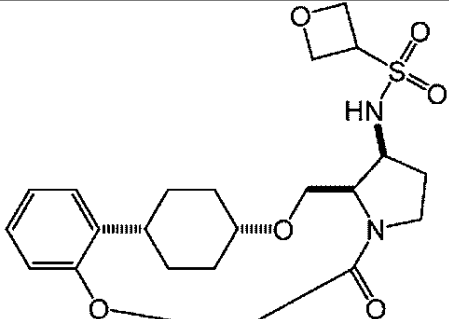
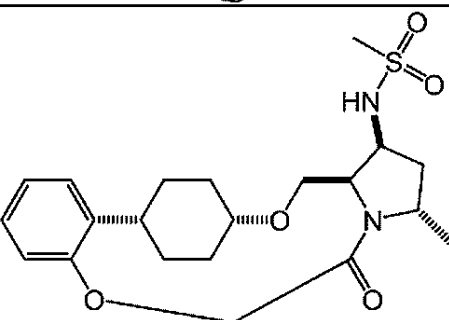
20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

	109	***
	110	***
	111	**
メチル (2 R, 3 S) - 3 - ((メチルスルホニル) アミノ) - 2 - (((c i s - 4 - フェニルシクロヘキシル) オキシ) メチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシラート	参照化合物 A	***
N - ((2 S, 3 S) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) - 2 - ((2, 3', 5' - トリフルオロビフェニル - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド	参照化合物 B	**

***EC₅₀ < 10 nM**EC₅₀ 10-1,000 nM*EC₅₀ > 1,000 nM

ヘラセミ混合物

【0317】

例 3 : M D C K - M D R 1 透過性アッセイ

M D C K - M D R 1 細胞中の試験化合物の双方向透過性 (管腔側から基底膜側、基底膜側から管腔側といった方向) を、S o l v o P r e a d y P o r t (商標) M D C K 9 6 ウェルプレートに播種された M D C K - M D R 1 細胞を使用して評価した。R e a d y C e l l (B a r c e l o n a, S p a i n からプレートを受け取ると、P r e a d y P o r t (商標) のユーザマニュアルに従いこれを処理した。

【0318】

管腔側から基底膜外側 (A → B) の透過性については、H B S S (ハックス平衡塩溶液

10

20

30

40

50

、Hank's Balanced Salt Solution) アッセイ緩衝液中にて LY (ルシファーイエロー、Lucifer Yellow) (100 μM) とともに同時投与される 80 μL の試験化合物 (3 μM) をドナー側 (A) に加え、250 μL の HBSS 緩衝液をレシーバー側 (B) に加えた。基底膜外側から管腔側 (B→A) の透過性については、HBSS アッセイ緩衝液中の 255 μL の試験化合物 (3 μM) をドナー側 (B) に加え、LY (100 μM) を含有する 75 μL の HBSS 緩衝液をレシーバー側 (A) に加えた。

【0319】

プレートを 37℃ に設定したインキュベータに入れた。10 分間予熱した後、5 μL のアリコートを手コンパートメントから取り出し、投与溶液として取り分けた。MDCK-MDR1 インキュベーションプレートを、37℃ で 2 時間インキュベートするためにインキュベータに戻した。2 時間のインキュベーション後に、25 μL のアリコートと 5 μL のアリコートを、レシーバー側とドナー側からそれぞれ取り出した。ドナー側から取り出した (2 時間のインキュベーションの前後) 5 μL のアリコートを 20 μL の HBSS 緩衝液で希釈した。全ての試料を、内部標準 (internal standard、IS) を含有する 150 μL のアセトニトリルと 200 μL の水と混合し、LC-MS/MS で分析した。

【0320】

以下の式：

$P_{app} = dQ / dt \times 1 / A \times C_0$ であって、

式中：

dQ / dt ：インキュベーション時間中に移動した物質の量 (nmol / s)

A：インサート面積 (ReadyPort (商標) MDR1-96 については 0.14 cm²)

C_0 ：管腔側 (A→B) 又は基底膜側 (B→A) コンパートメントに適用された生成物の初期濃度 (nmol / mL) である、式を使用し、見かけの透過 (P_{app}) を計算した。

【0321】

P_{app} (基底膜外側から管腔側方向) を、 P_{app} (管腔側から基底膜外側方向) で割ることで、排出率 (efflux ratio、ER) を測定した。これは、能動プロセスの関与の一般的な尺度である。2 超の ER は、能動輸送に関してポジティブであると考えられる。

【0322】

以下の式：

回収率 =

【数 89】

$$100 \times \frac{C_R^{final} \times V_R + C_D^{final} \times V_D}{V_D \times C_N}$$

式中：

V_R = レシーバーコンパートメント (mL) の体積

V_D = ドナーコンパートメント (mL) の体積

C_N ：10 分間のインキュベーション後に回収された投与溶液の濃度 (μM)

C_R^{final} ：インキュベーション終了時のレシーバー濃度 (μM)

C_D^{final} ：インキュベーション終了時のドナー濃度 (μM)

である、式を使用し、回収率を測定した。

【0323】

表 3 に報告されたデータを、上記 MDCK-MDR1 透過性アッセイにより取得した。

【表 3 - 1】
表 3

化合物番号	$P_{app} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ (10^{-6} cm/s)	抽出率 (E R)
1	1.6	6.7
2	0.69	46
3	1.8	10
4	0.66	31
5	1.3	29
6	1.0	35
7	1.4	22
8	1.8	3.6
9	0.87	50
10	0.38	>100
11	1.6	52
12	0.49	74
13	0.35	72
14	0.30	>100
15	0.34	100
16	0.20	>100
17	0.84	40
18	0.83	19
19	<0.092	>100
20	6.8	6.4
21	0.80	52
22	0.18	>100
23	0.44	87
24	0.65	43
25	0.62	27
26	<0.12	>100
27	0.33	48
28	0.43	92
29	6.4	2.5
30	5.3	3.3
31	0.32	>100
32	5.2	3.2
33	0.55	59
34	0.44	67
35	0.35	81

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

36	0.30	>100
37	0.23	>100
38	1.32	35
39	<0.086	>100
40	<0.18	>100
41	3.7	2.4
42	0.92	7.4
43	0.96	10
44	2.0	7.8
45	<0.14	>5.3
46	0.18	81
47	0.19	>100
48	0.56	60
49	8.6	0.73
50	9.6	0.76
51	7.8	1.1
52	3.9	2.4
53	5.6	1.8
54	5.2	2.0
55	0.23	31
56	1.7	3.3
57	1.7	6.0
58	1.4	7.5
59	1.67	5.4
60	0.041	>100
61	<0.034	>100
62	0.092	>100
63	7.5	1.4
64	12	1.2
65	0.10	>100
66	0.22	88
67	<0.036	63
68	0.24	72
69	<0.041	>100
70	3.7	4.2
71	2.5	13
72	<0.091	49
73	0.23	>100
74	0.62	41
75	0.30	65
76	0.57	28
77	0.79	27
78	0.41	74
79	5.7	3.8
80	0.79	51
81	0.49	72
82	0.58	59
83	0.85	46

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

84	0.43	100
85	0.45	97
86	1.9	24
87	5.0	4.0
88	0.84	25
89	0.56	49
90	0.62	48
91	0.96	47
92	3.4	18
93	4.7	11
94	8.7	4.7
95	2.0	15
96	0.53	9.2
97	0.42	44
98	0.52	57
99	0.46	52
100	12	1.3
101	3.9	14
102	0.24	24
103	1.4	28
参照化合物A	5.0	5.9
参照化合物B	0.21	>100

10

20

【0324】

例4：肝細胞安定性アッセイ

オスのスプラグ・ドーリーラットの凍結保存した肝細胞及び様々なジェンダーのヒト50名分のプールからの肝細胞を使用し、インビトロ代謝安定性を評価した。2×10⁶個の細胞/mLの肝細胞を含有する、250μLの予熱したKHB（クレブス・ヘンゼライト緩衝液、Krebs-Henseleit buffer）と、2μMの試験化合物を含有する250μLの予熱したKHB緩衝液とを、48ウェルプレートで混合することでインキュベーション混合物を調製し、最終濃度が1μMの試験化合物（0.1% DMSO）及び1倍の10⁶個の細胞/mLの肝細胞を得た。反応混合物を37℃でインキュベートした。50μLのインキュベーション混合物のアリコートを時点（0分、15分、30分、60分、120分及び240分）で取り出し、300μLの氷冷アセトニトリル（内部標準として30ng/mLのラベタロール及び10ng/mLのナルトレキソンド3を含有する）を含有する96ウェルプレートに移し、直ちに氷に入れて反応を終了した。試料を遠心分離にかけ、タンデム質量分析計を備えた液体クロマトグラフィー（liquid chromatography with tandem mass spectrometry、LC-MS/MS）分析のために96ウェルプレートに移し、試験化合物の欠乏を監視した。

30

40

【0325】

ゼロ分時点のピーク領域比（分析物/IS）を100%であると推測し、残存時点のピーク領域比をゼロ分時点でのピーク領域比で割ることで残存率としてデータを計算した。データを一次分解モデルにフィットし、半減期を決定した。時間に対するlog(ln)ピーク領域のプロットから、線の傾きを決定した。その後、以下の式を使用し、半減期（T_{1/2}）及び固有クリアランス（CL_{int}）を計算した。

50

排出速度定数 (k) = (－傾き)

半減期 (T_{1/2}) 分 = 0.693 / k

固有クリアランス (CL_{int}) (mL / 分 / 100万個の細胞) = (V × 0.693) / T_{1/2}

V = インキュベーション体積 mL / 細胞数

【0326】

以下に示す式を使用し、mL / 分 / kg の単位でインビトロでの T_{1/2} をインビトロでの固有クリアランス (CL_{int, hep}) に変換した。

【数90】

$$CL_{int, hep} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \times \frac{\text{mL インキュベーション}}{100\text{万個の細胞}} \times \frac{1.2\text{億個の細胞}}{\text{肝臓 (g)}} \times \frac{\text{肝臓 (g)}}{\text{身体 (kg)}}$$

10

【0327】

十分に攪拌させたモデルから適合させた以下の式：

【数91】

$$CL_{hep} = \frac{Q \times fu \times CL_{int, hep}}{Q + fu \times CL_{int, hep}}$$

20

であって、

式中、Q は肝臓の血流であり、fu は結合していない画分である（この場合、1であると評価する）、式を使用し、インビトロでの固有クリアランス (CL_{int, hep}) をインビボでの肝臓クリアランス (CL_{hep}) に調整した。計算に使用した全てのパラメータを以下に示す（表4）。

【表4】

表4：インビトロからインビボでのスケーリングに使用された生理学的パラメータ

	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
体重 (kg)	0.02	0.25	10	5	70
肝臓重量 (g / kg)	87.5	40	32	30	25.7
肝臓の血流 (mL / 分 / kg)	90	55.2	30.9	43.6	20.7

30

Davies B. and Morris T. (1993) Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. Pharma Res. 10 (7):1093-1095.

【0328】

40

肝臓の血流を化合物の肝臓クリアランスで割ることで、抽出率 (extraction ratio、ER) を計算した。表5に報告されたデータを、上記ヒト肝細胞安定性アッセイにより取得した。

50

【表 5 - 1】

表 5

化合物番号	CL _{int} (μ L/分 /百万個の 細胞)	抽出率 (E R)
1	31	0.82
2	28	0.80
3	21	0.76
4	29	0.81
5	22	0.77
6	18	0.73
7	19	0.74
8	31	0.82
9	32	0.83
10	9.4	0.58
11	4.2	0.38
12	9.7	0.59
13	6.3	0.48
14	20	0.75
15	15	0.69
16	6.1	0.47
17	7.5	0.53
18	5.8	0.46
19	6.6	0.50
20	27	0.80
21	36	0.84
22	13	0.66
23	30	0.82
24	28	0.81
25	35	0.84
26	5.1	0.43
27	<1.9	<0.22
28	3.8	0.36
29	15	0.70
30	36	0.84
31	3.9	0.37
32	16	0.70
33	41	0.86
34	7.1	0.52
35	16	0.70
36	17	0.71
37	24	0.78
38	18	0.73
39	20	0.75
40	6.4	0.49
41	58	0.90

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

42	36	0.84
43	55	0.89
44	46	0.87
45	<1.9	<0.22
46	2.8	0.29
47	4.3	0.39
48	41	0.86
49	58	0.90
50	61	0.90
51	42	0.86
52	59	0.90
53	58	0.90
54	38	0.85
55	69	0.91
56	69	0.91
57	65	0.91
58	55	0.89
59	62	0.90
60	3.7	0.36
61	6.9	0.51
62	21	0.76
63	44	0.87
64	46	0.87
65	<1.9	<0.22
66	<1.9	<0.22
67	2.5	0.27
68	3.9	0.37
69	3.4	0.34
70	45	0.87
71	31	0.82
72	<1.9	<0.22
73	21	0.76
74	15	0.69
75	11	0.61
76	9.8	0.59
77	12	0.63
78	7.2	0.52
79	46	0.87
80	11	0.63
81	59	0.90
82	<1.9	<0.22
83	2.6	0.28
84	31	0.82
85	37	0.84
86	4.1	0.38
87	103	0.94
88	6.7	0.50
89	12	0.64

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

90	11	0.61
91	4.8	0.42
92	24	0.78
93	20	0.75
94	<1.9	<0.22
95	3.3	0.33
96	2.3	0.25
97	5.2	0.43
98	<1.4	<0.22
99	<1.4	<0.22
100	2.5	0.274
101	19	0.74
102	<1.9	<0.22
103	41	0.86
参照化合物A	76	0.92
参照化合物B	1.5	0.19

10

20

【0329】

例5：スプラグ・ドーリーラットにおける覚醒促進の評価

成体オスのスプラグ・ドーリーラットにおいて脳波記録法（electroencephalography、EEG）及び筋電図検査（electromyography、EMG）を使用して覚醒促進を評価した。全てのラット（Charles River Laboratories, Raleigh, NC, USA）に、イソフルラン麻酔下で、テレメトリーデバイス（F50-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA）を腹腔内移植した。EEGのために、ステンレス鋼製スクリューを前頭皮質及び頭頂葉皮質に移植し、参照スクリューを小脳に配置した。更にEMGのために、首の筋肉に電極を配置した。手術後にラットにカルプロフェンを与え、7～10日間の回復期間を設けた。ラットを7日間実験室に慣らし、12時間の明暗サイクルを維持した。

30

【0330】

DSIテレメトリーシステム及びPonemahソフトウェア（Data Sciences International Inc., MN, USA）を使用し、EEG及びEMGデータを記録した。睡眠覚醒段階を、手動と教師あり機械学習ソフトウェアプラットフォームであるSomnivoreの両方を用いて、10秒間の期間でスコア付けした。処理後、必要に応じて記録を目視検査した。

40

【0331】

全ての試験化合物を5%のDMSOに溶解し、0.5%のメチルセルロース及び0.5%のtweenとともに95%の生理食塩水中で懸濁させた。クロスオーバーデザインでは、ツァイトゲバー5（zeitgeber time 5、ZT5）の不活性明周期中に、3.33 mL/kg体重の投与体積で投与した。特段明記しない限り、全ての化合物は経口で投与した。各ラットについての記録は投与後直ちに開始し、投与の6時間後までこれを継続した。

【0332】

2つの重要なエンドポイントとしては、覚醒時間と皮質活性化時間が挙げられる。睡眠

50

覚醒段階の分析から覚醒時間を導く。皮質活性化時間は、覚醒状態の重要な機能である、前頭のガンマ神経振動活性（30～100Hz）が治療前のベースラインに対して上昇する期間に基づいている。平均皮質活性化時間を、投与後6時間のビヒクル処理時間に対して計算した。結果を以下の表6に示す。

【表6】

表6

化合物	経路	投与量 (m p k)	皮質活性化の平均時間 (ビヒクル処理%)
1	PO	3	160.00
2	PO	3	182.50
3	PO	3	204.79
10	PO	3	82.61
11	PO	3	411.43
12	PO	3	108.70
15	PO	3	107.59
17	PO	3	212.31
20	PO	3	154.26
27	PO	3	138.57
29	PO	3	214.61
30	PO	3	141.24
65	PO	3	121.28
66	PO	3	141.30
68	PO	3	157.14
71	PO	3	86.52
91	PO	3	151.55
92	PO	3	97.94
93	PO	3	138.14
94	PO	3	152.81
95	PO	3	312.26
96	PO	3	74.48
97	PO	3	79.25
98	PO	3	84.91
99	PO	3	97.17
100	PO	3	265.17
101	PO	3	109.66
参照化合物A	SC	3	118.75
参照化合物B	PO	3	110.4

PO（経口）；SC（皮下）；m p k（キログラムあたりミリグラム）

【0333】

本発明は、発明の好ましい実施形態を参照しながら具体的に示され、かつ説明されているが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱しない限り、形態及び詳細に関する種々の変更が行われてもよいということが当業者に理解されるだろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/064483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/04 C07D498/14 A61P41/00 A61K31/4353
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2021/108628 A1 (ALKERMES INC [US]) 3 June 2021 (2021-06-03) pages 182,188 -----	30, 60-67
A	WO 2017/135306 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 10 August 2017 (2017-08-10) cited in the application paragraph [0016]; claim 1; compounds 3-10 etc. ----- -/--	1-67

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"T" 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

16 March 2022

Date of mailing of the international search report

29/03/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/064483

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COX CHRISTOPHER D ET AL: "Conformational analysis ofN,N-disubstituted-1,4-diazepane orexin receptor antagonists and implications for receptor binding", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, no. 11, 2009, pages 2997-3001, XP029439852, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.04.026 the whole document -----	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/064483

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021108628 A1	03-06-2021	US 2021155636 A1 WO 2021108628 A1	27-05-2021 03-06-2021
WO 2017135306 A1	10-08-2017	AR 107519 A1 AU 2017215021 A1 BR 112018015574 A2 CA 3013428 A1 CL 2018002099 A1 CN 108884043 A CO 2018008705 A2 DK 3411358 T3 EA 201891742 A1 EC SP18066504 A EP 3411358 A1 IL 260835 A JP 6609060 B2 JP 2019504098 A KR 20180103985 A MA 43963 A PH 12018501666 A1 PL 3411358 T3 PT 3411358 T RS 62861 B1 SG 11201806429P A TN 2018000262 A1 TW 201731817 A UA 122433 C2 US 2017226137 A1 US 2019031611 A1 US 2019263843 A1 US 2020115399 A1 UY 37103 A WO 2017135306 A1 ZA 201805544 B	09-05-2018 30-08-2018 26-12-2018 10-08-2017 09-11-2018 23-11-2018 13-11-2018 17-01-2022 31-01-2019 31-10-2018 12-12-2018 31-10-2021 20-11-2019 14-02-2019 19-09-2018 12-12-2018 17-06-2019 28-02-2022 19-01-2022 28-02-2022 30-08-2018 16-01-2020 16-09-2017 10-11-2020 10-08-2017 31-01-2019 29-08-2019 16-04-2020 31-08-2017 10-08-2017 27-11-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	31/439 (2006.01)	A 6 1 K	31/439
C 0 7 D	498/18 (2006.01)	C 0 7 D	498/18
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

オルサム、フィスケ アベニュー 4 3

(72)発明者 アクィラ、ブライアン、エム。

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、マールボロ、エルム ストリート 9 1 7

(72)発明者 ミッゲ、インゴ、アンドレアス

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、フィスケ ストリート 5 9、アパートメント 1

(72)発明者 フー、ユアン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、スターンズ ヒル ロード 4 9 0 8

(72)発明者 ウッズ、ジェームズ、アール。

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、ブルース ロード 6 8

(72)発明者 レイマー、ブライアン、ケネス

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ホリストン、ピルグリム ロード 3

(72)発明者 ベンズィエン、ヨルグ マーティン

アメリカ合衆国、ニューヨーク、ホワイ ト プレインズ、オールド タリータウン ロード 6 6

(72)発明者 レーマン、ジョナサン ワード

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、バーリントン、セブン スプリングス レイン 1 2 エイ

(72)発明者 ハレ、マイケル、アール。

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベッドフォード、サンセット ロード 4 2

(72)発明者 カルラ、シュリニヴァーサ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ペンブローック、フォー ウインズ ドライブ 5 8

(72)発明者 ヴァリウリン、ロマン、エイ。

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ケンブリッジ、シャーマン ストリート 8 5、アパートメン
ト 7

(72)発明者 マサル、ダルジット

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、レキシントン、レキシントン リッジ ドライブ 5 1 3 1

F ターム (参考) 4C072 AA03 AA06 AA07 BB02 BB03 BB06 BB07 CC01 CC12 DD10

EE09 FF03 FF07 FF08 FF09 GG07 GG08 HH01 UU01

4C076 AA01 AA11 AA16 AA36 AA53 BB01 BB11 CC01 FF01 FF11

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 MA16 MA17 MA21 MA31

MA35 MA37 MA52 MA66 NA14 ZA01 ZA94