

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7561632号
(P7561632)

(45)発行日 令和6年10月4日(2024.10.4)

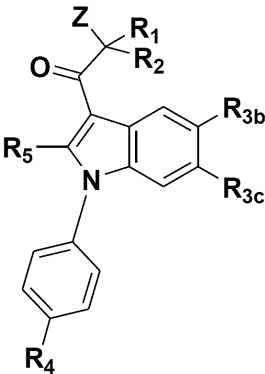
(24)登録日 令和6年9月26日(2024.9.26)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	451/02 (2006.01)	C 0 7 D	451/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
請求項の数 25 (全425頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-573524(P2020-573524)	(73)特許権者	520513004
(86)(22)出願日	令和1年6月27日(2019.6.27)		キネタ, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2021-529792(P2021-529792 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 5, ボストン, ゲスト ストリート 8 0, スイート 5 0 0
(43)公表日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(74)代理人	110002077
(86)国際出願番号	PCT/US2019/039600		園田・小林弁理士法人
(87)国際公開番号	WO2020/006296	(72)発明者	カレン, マシュー
(87)国際公開日	令和2年1月2日(2020.1.2)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 8 4, ブレインツリー, ビックフォード ロード 1 1
審査請求日	令和4年6月21日(2022.6.21)	(72)発明者	バストス, セシリア エム.
(31)優先権主張番号	62/690,563		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 5 6 0, サウス グラフトン, ビゲローウェイ 1
(32)優先日	平成30年6月27日(2018.6.27)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/690,565		
(32)優先日	平成30年6月27日(2018.6.27)		
	最終頁に続く		最終頁に続く
(54)【発明の名称】 プロテアソーム活性増強化合物			

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

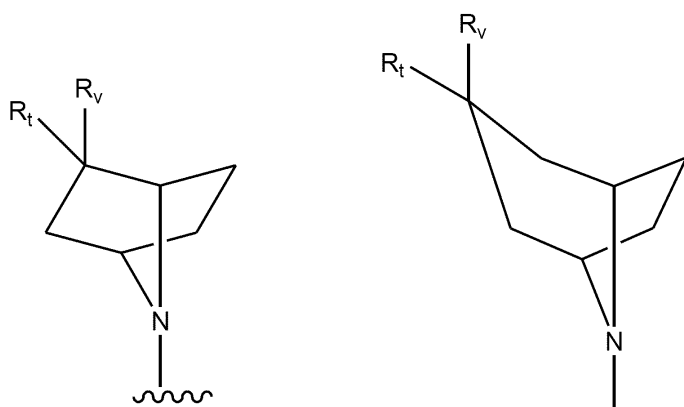
式(I b)：



(I b) ；

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレートであって、式中

Zが、



または

;であり、

(式中、

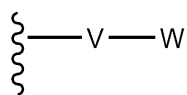
R_t が、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、 C_4-C_{10} アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、1つ以上のO、SまたはNのヘテロ原子を含む4~12員の複素環、および1つ以上のO、SまたはNのヘテロ原子を含む4~12員のヘテロアリールからなる群から選択され、

R_v が、水素、および C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される)であり、

R_1 および R_2 の各々が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

R_{3b} が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_{3c} が、



;

であり、式中、Vは、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンであり、Wは、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、

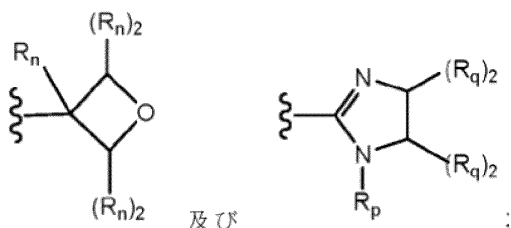
10

20

30

40

50



(式中、

R_m は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 p は、0、1、または2であり、

各 R_n 、 R_p および R_q は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される)

からなる群から選択され、

R_4 が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_5 が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意に置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_4 、および R_5 の置換基がそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立し

て選択され、

各 R_c が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n が、独立して0、1または2である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項2】

任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_4 、および R_5 の置換基が、それぞれ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_n R_c$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項3】

R_1 および R_2 のそれぞれが水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項4】

R_4 がハロである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項5】

R_4 が Cl である、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項6】

R_5 が水素または $C_1 - C_{10}$ アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項7】

R_5 がメチルである、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項8】

R_{3b} が水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項9】

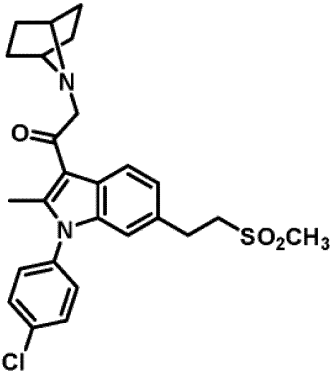
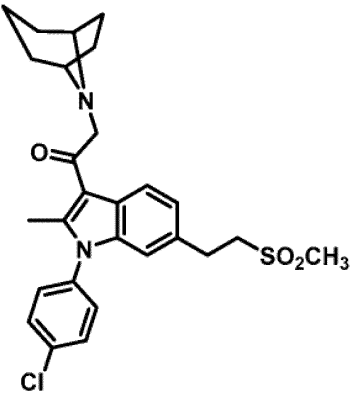
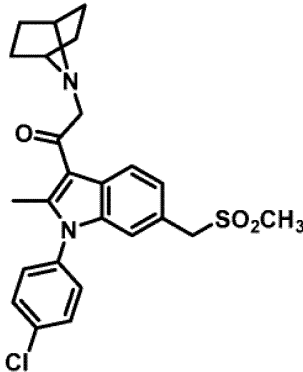
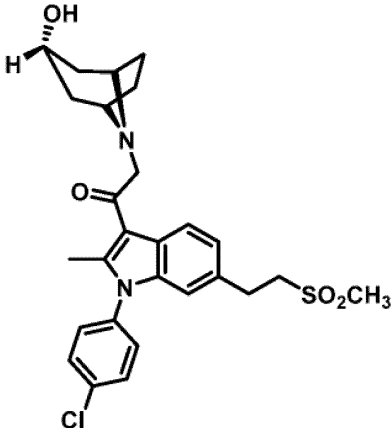
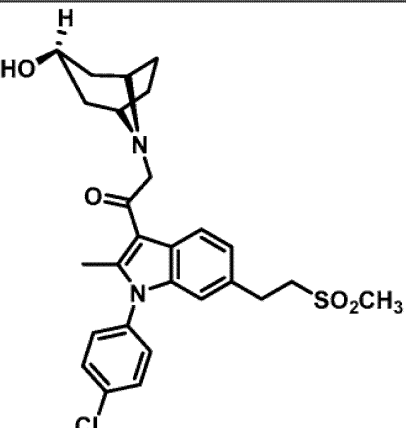
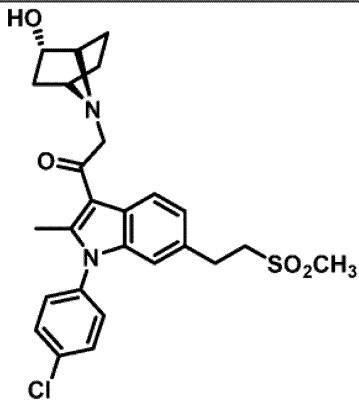
R_1 および R_2 のそれぞれが、水素であり、
 R_4 が Cl であり、
 R_5 がメチルであり、
 R_{3b} が水素である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項10】

R_t が、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、および OR_c であって、 R_c が水素または $C_1 - C_{10}$ アルキルである OR_c からなる群から選択され、かつ R_v が水素または $C_1 - C_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項11】

前記化合物が、

1A		2A	
3A		4A	
5A		6A	

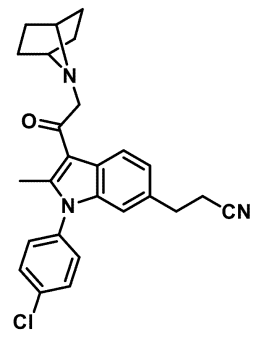
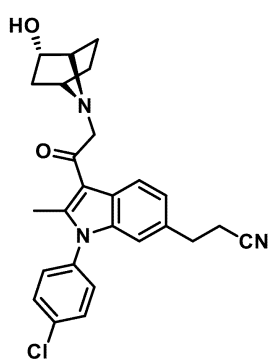
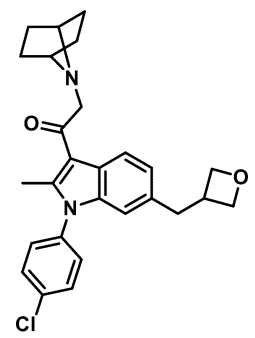
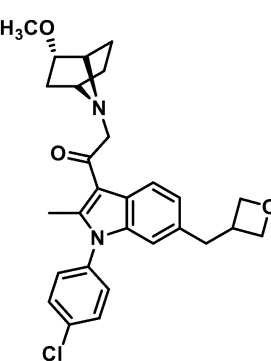
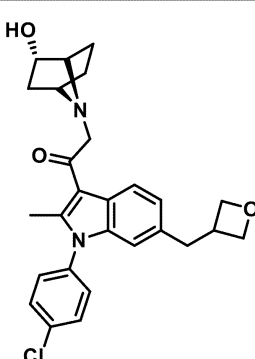
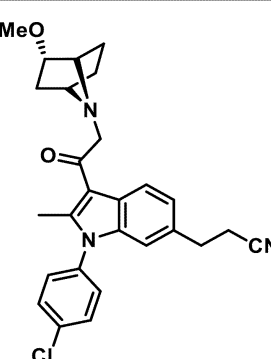
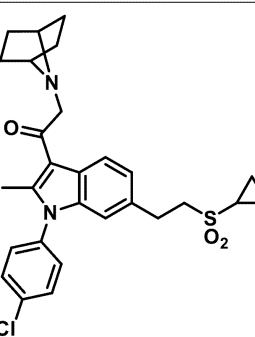
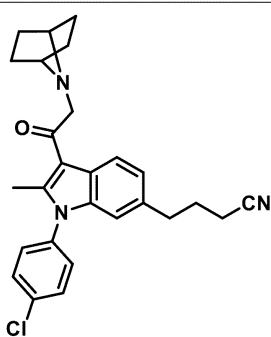
10

20

30

40

50

8A		10A	
11A		12A	
13A		15A	
16A		17A	

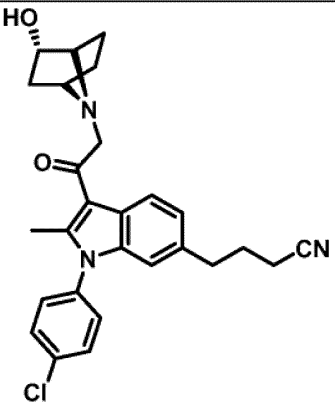
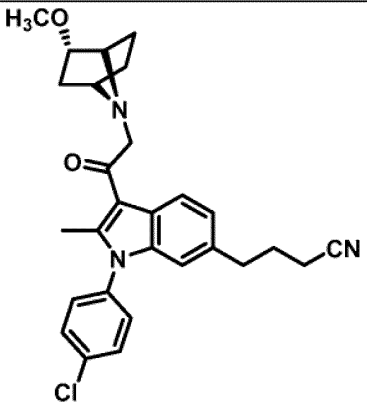
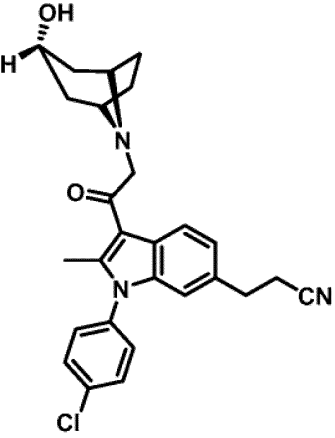
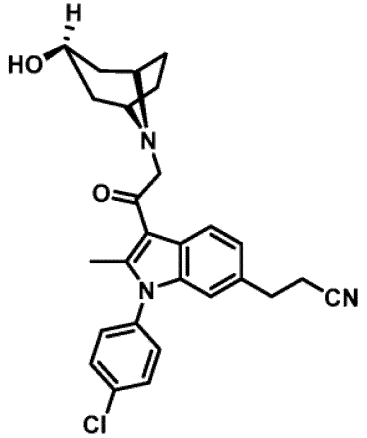
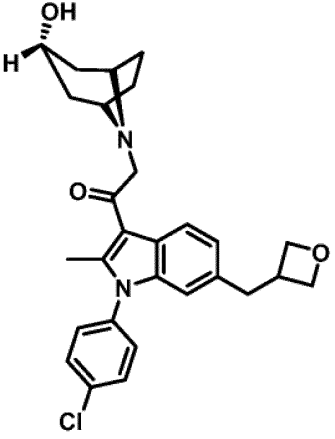
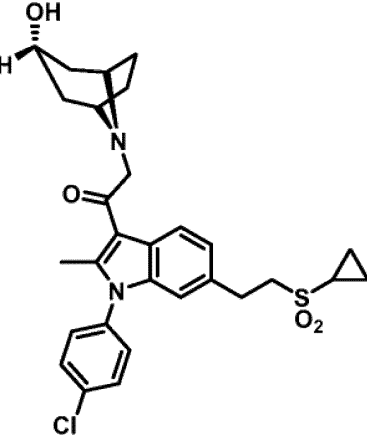
10

20

30

40

50

18A		19A	
20A		21A	
22A		23A	

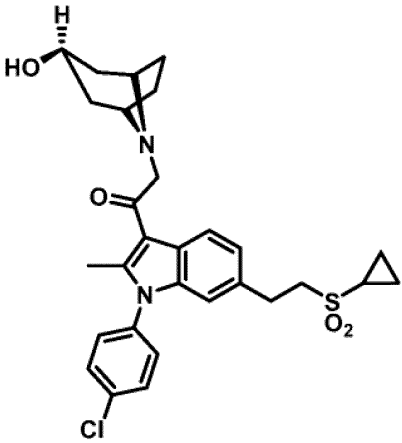
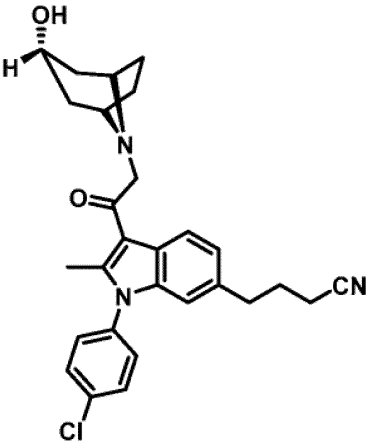
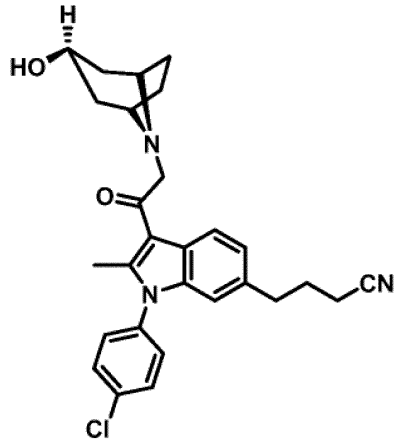
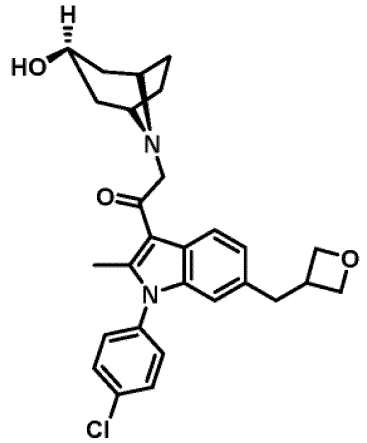
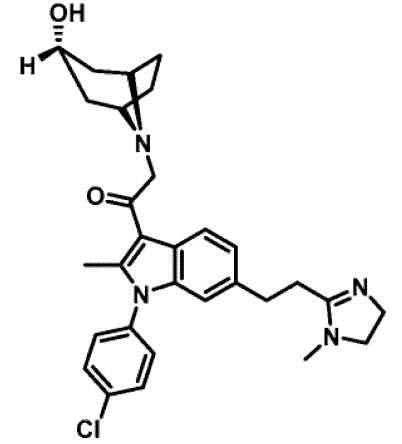
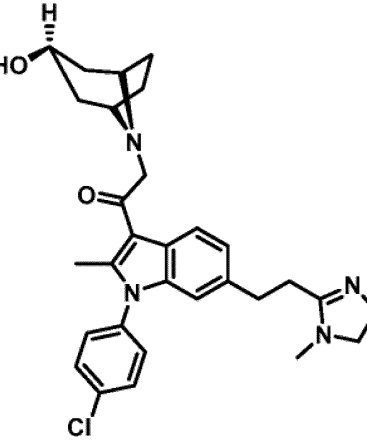
10

20

30

40

50

24A		25A	
26A		27A	
28A		29A	

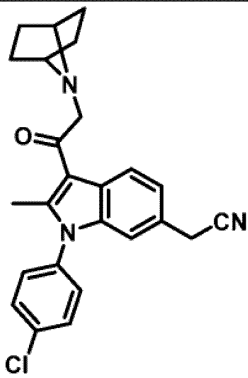
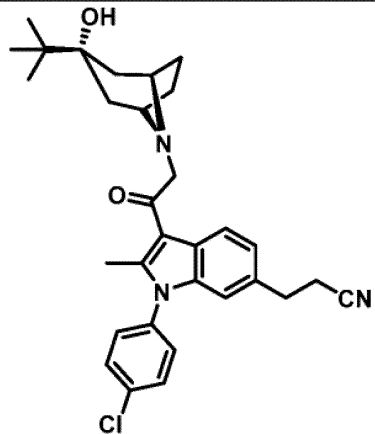
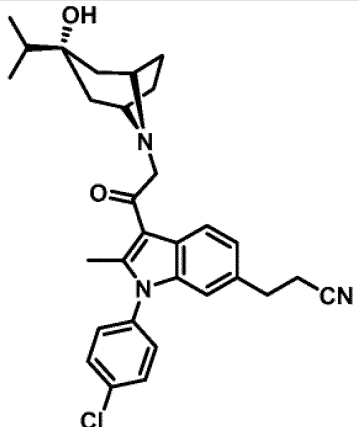
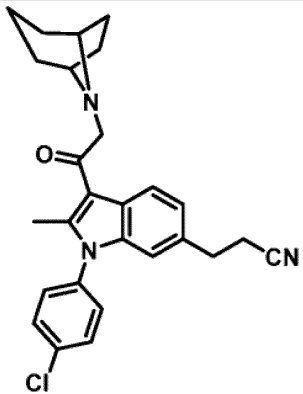
10

20

30

40

50

30A		31A	
32A		33A	

10

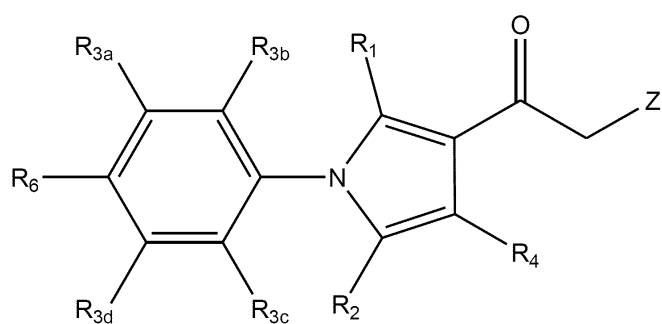
20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項 1 2】

式 (I I I) :

30



(I I I) ;

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレートであって、式中、

R_1 が、水素、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、およびハロからなる群から選択され、

R_2 が、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される 4 ~ 12 員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される 4 ~ 12 員のヘテロアリール、ハロ、および CN からなる群から選択され、

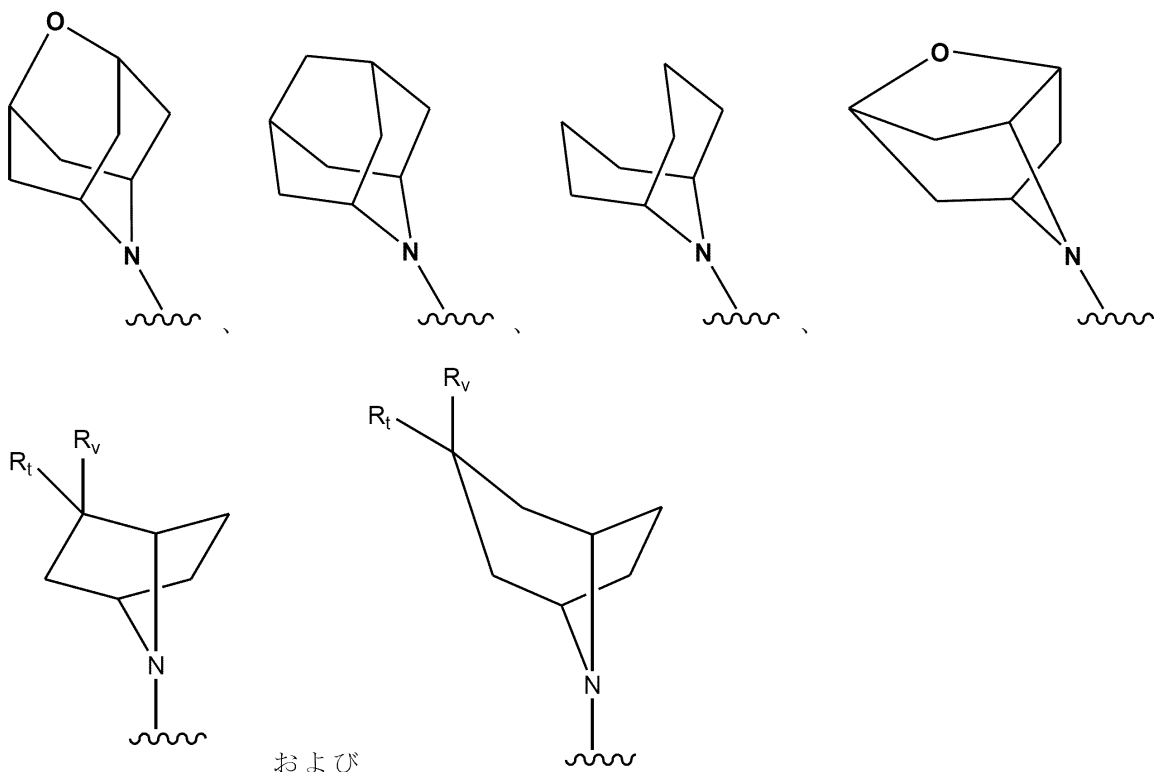
50

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} が、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 CN 、およびハロからなる群から独立して選択され、

R_4 が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、ハロ、および CN からなる群から選択され、

R_6 が、 CN であり、

Z が、



(式中、

R_t が、水素、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ からなる群から選択され、

各 R_{c2} および R_{e2} が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4~12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4~12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_v が、水素または任意で置換される C_1-C_{10} アルキルである)からなる群から選択され、

任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、および R_4 の置換基がそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_c が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12}

シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、かつ

各 n が、独立して0、1または2である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項13】

任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、および R_4 の置換基が、それぞれ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_nR_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項14】

R_1 が、水素または C_1-C_{10} アルキルである、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項15】

R_1 が、メチルである、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項16】

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} が、それぞれ水素である、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項17】

R_4 が、水素、メチル、クロロ、および CN からなる群から選択される、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項18】

R_1 がメチルであり、
 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} が、それぞれ水素であり、
 R_4 が、水素、メチル、クロロ、および CN からなる群から選択され、
 R_6 が、 CN である、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項19】

R_t がヒドロキシルであり、 R_v が水素である、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項20】

R_t が、水素、ヒドロキシル、メタノール、メチル、トリフルオロメチル、 $O-CF_3$ 、およびメトキシからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項21】

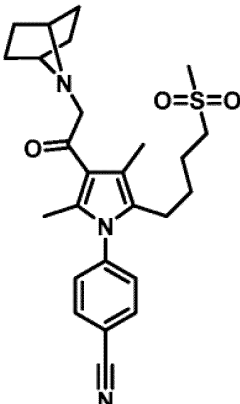
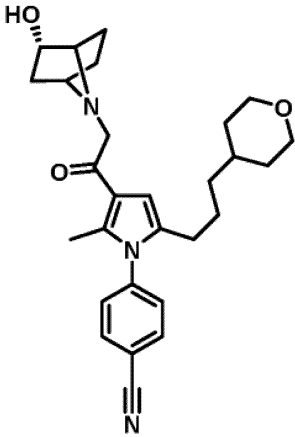
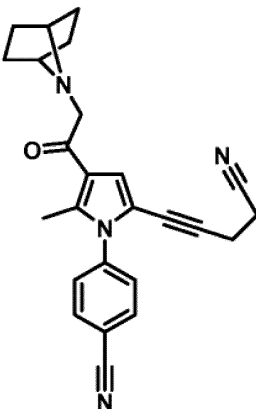
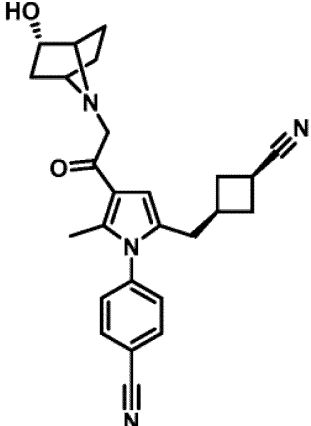
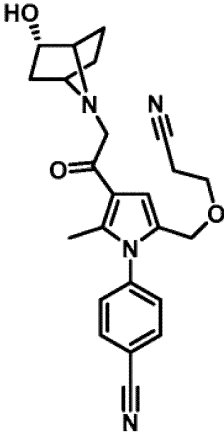
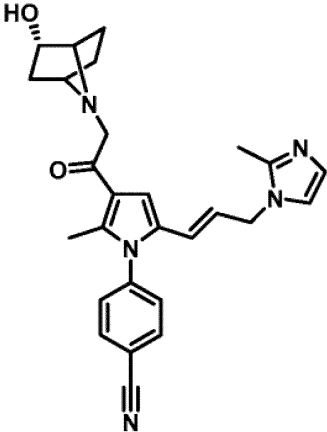
R_2 が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される4～12員のヘテロアリール、ハロ、および CN からなる群から選択される、請求項12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項 2 2】

任意で置換される R_2 の置換基が、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_n R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 2 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項 2 3】

以下の、

1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	

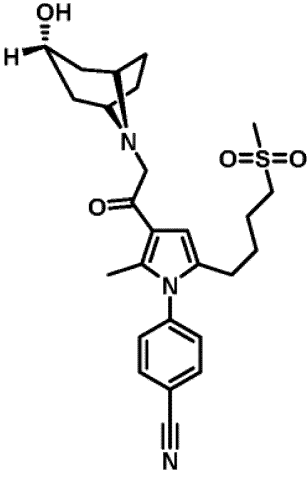
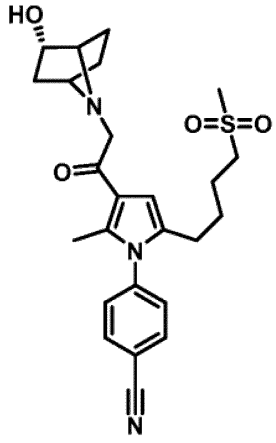
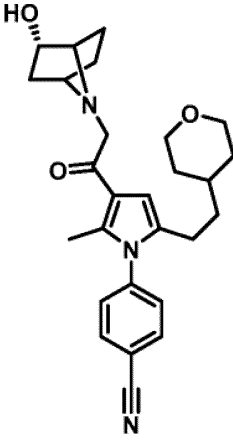
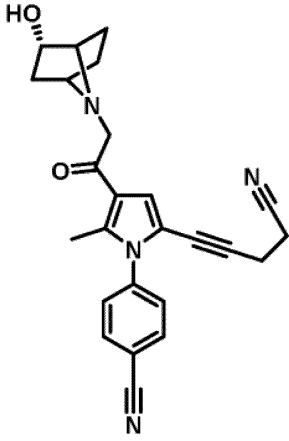
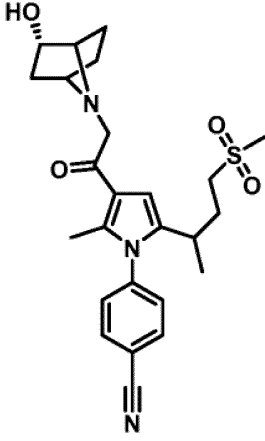
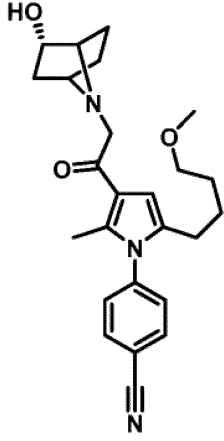
10

20

30

40

50

7B		8B	
9B		10B	
11B		12B	

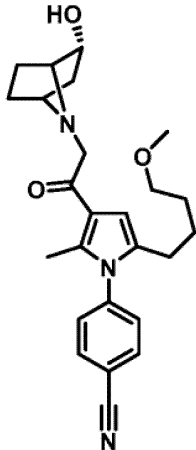
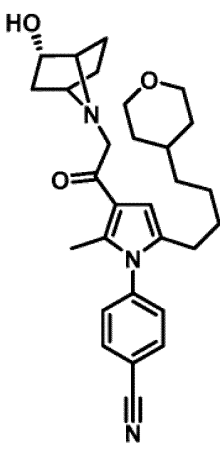
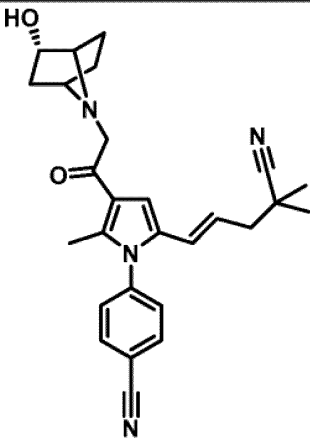
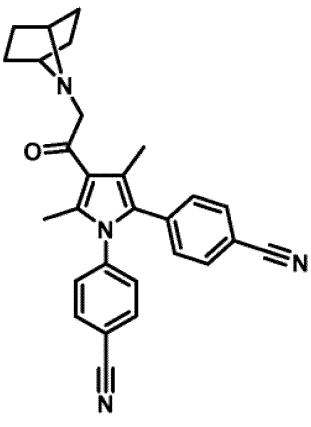
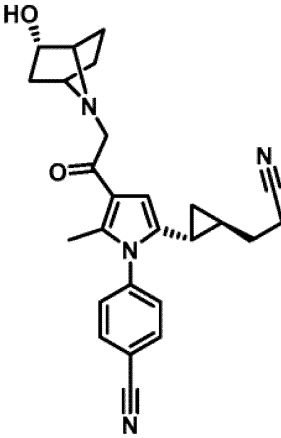
10

20

30

40

50

13B		14B	
15B		16B	
17B			

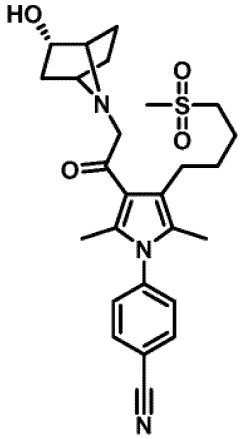
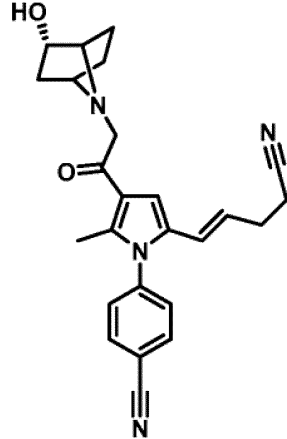
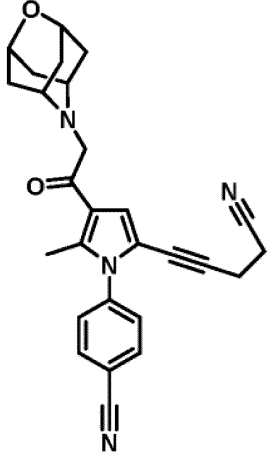
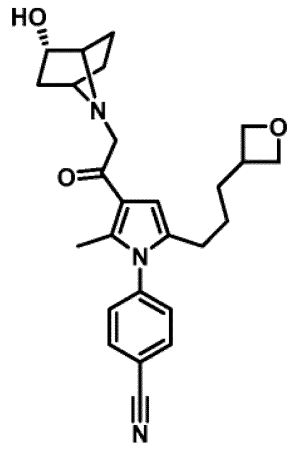
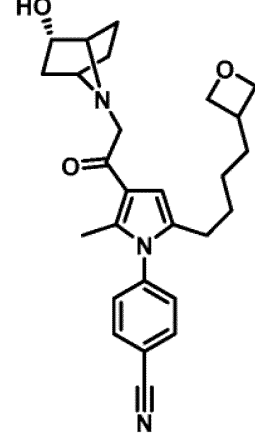
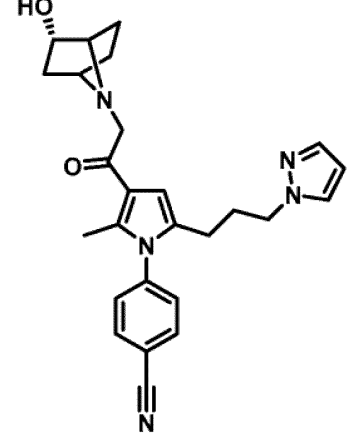
10

20

30

40

50

19B		20B	
21B		22B	
23B		24B	

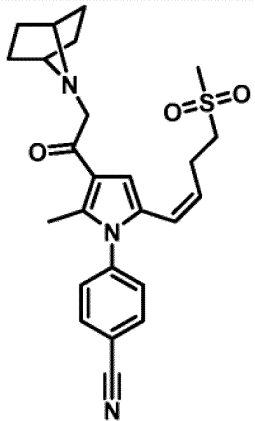
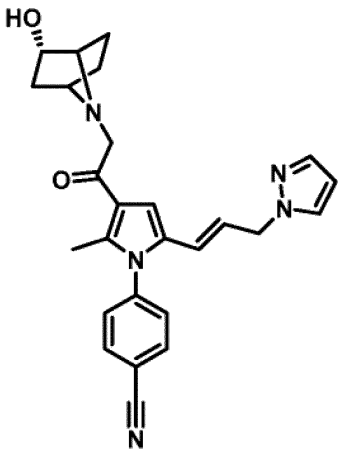
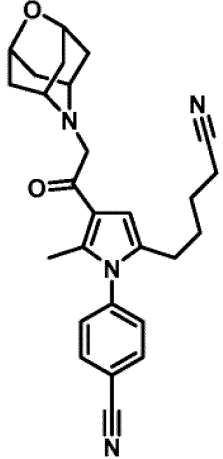
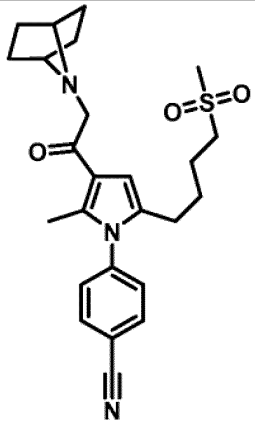
10

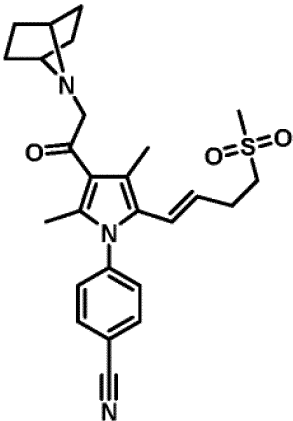
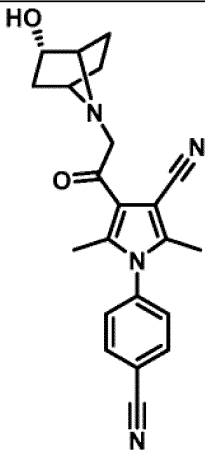
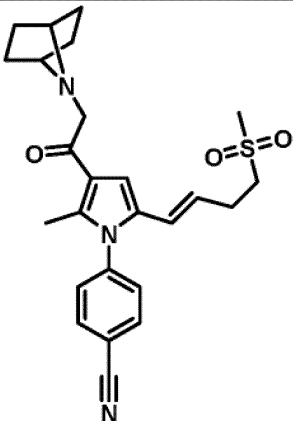
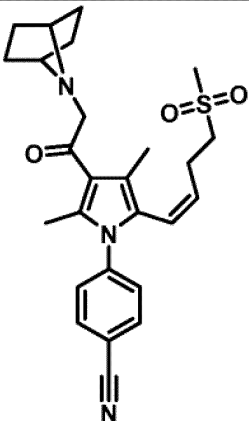
20

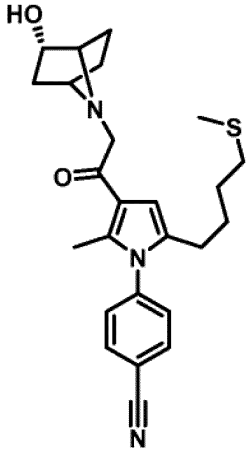
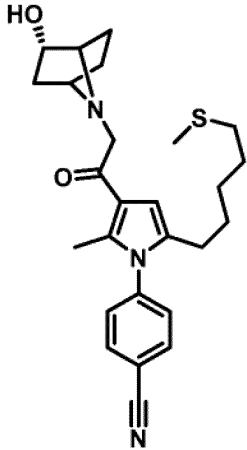
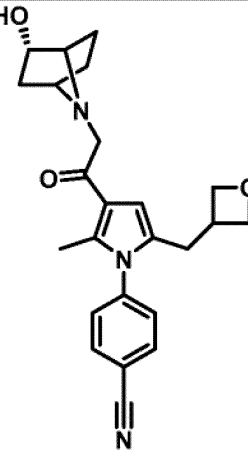
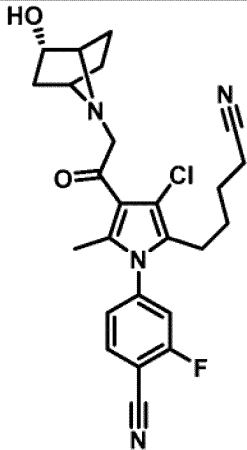
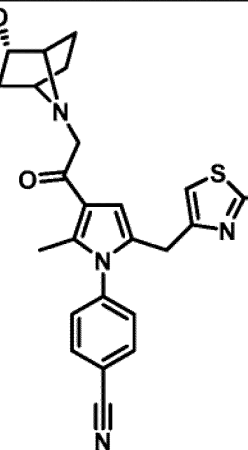
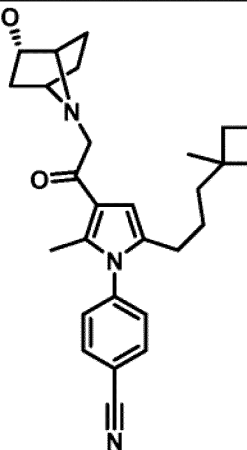
30

40

50

		26B		10
27B		28B		20
		30B		30

		32B		10
33B				20
35B		36B		30

37B		38B	
39B		40B	
41B		42B	

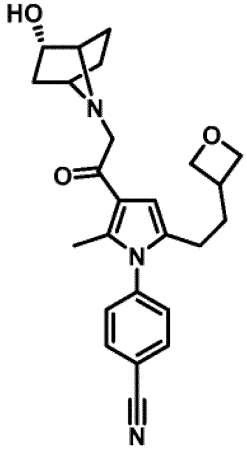
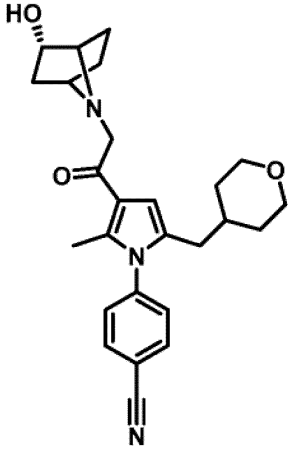
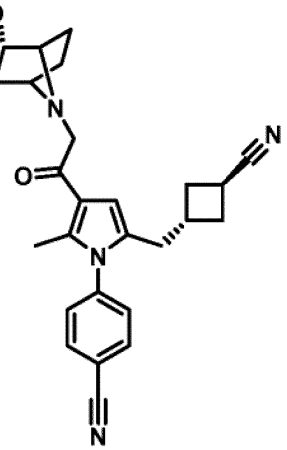
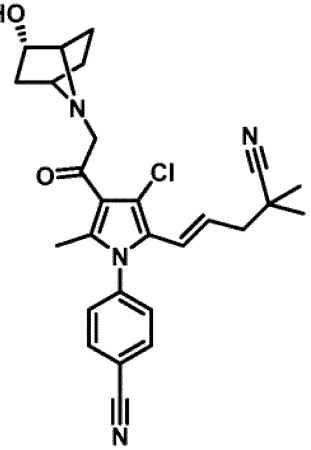
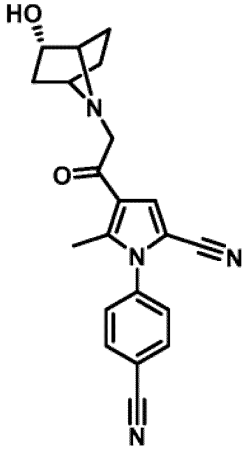
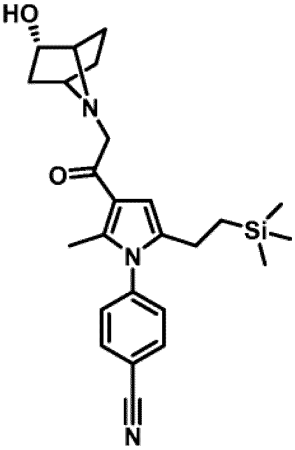
10

20

30

40

50

43B		44B	
45B		46B	
47B		50B	

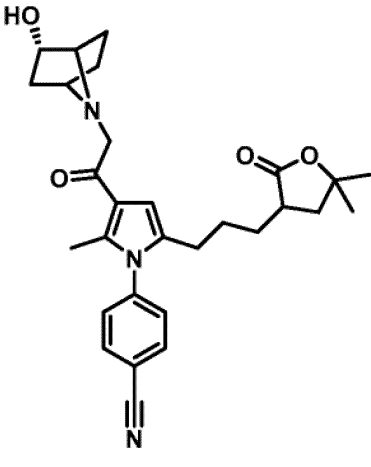
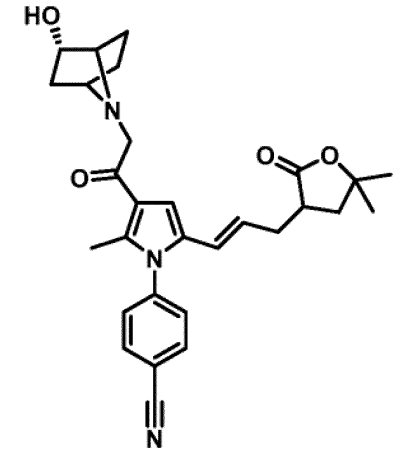
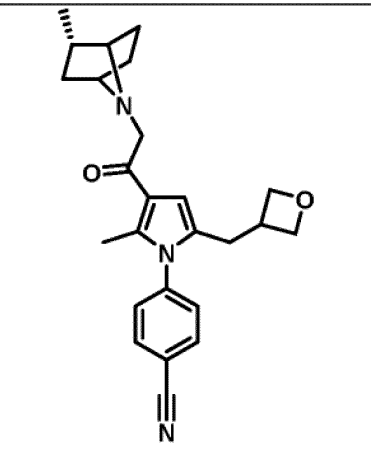
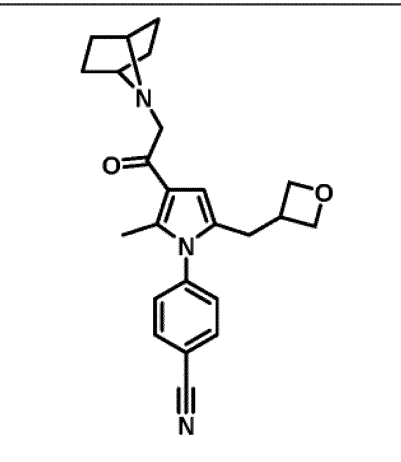
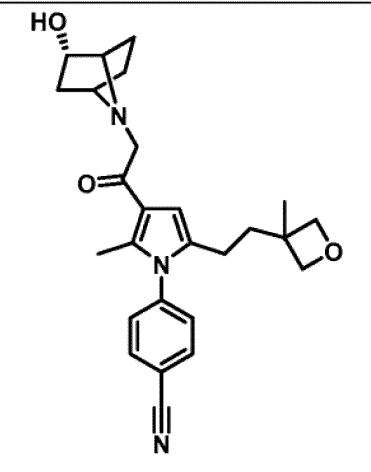
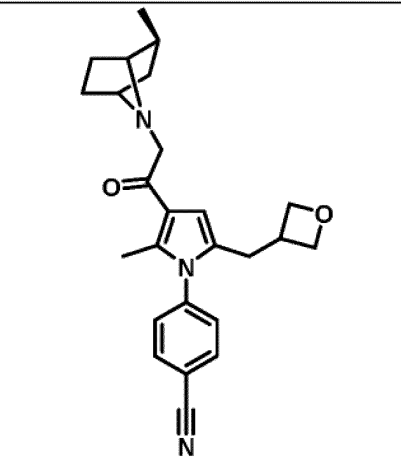
10

20

30

40

50

51B		52B	
53B		54B	
55B		56B	

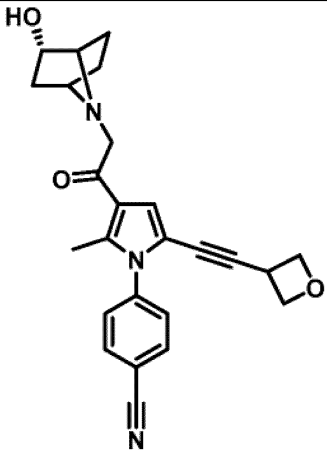
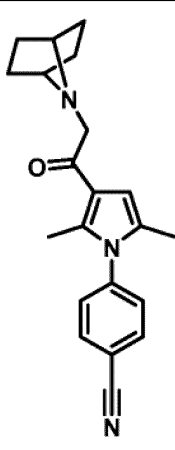
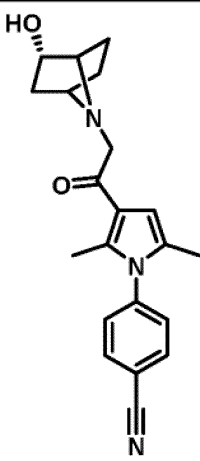
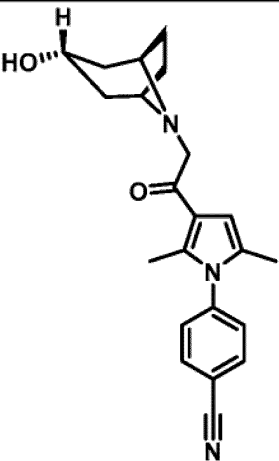
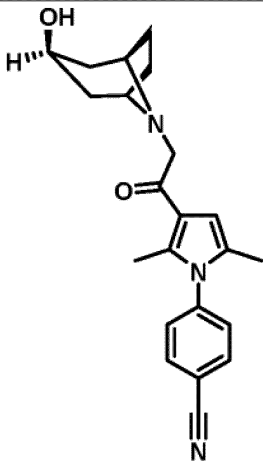
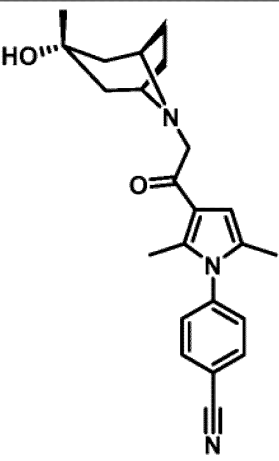
10

20

30

40

50

57B		63B	
64B		66B	
67B		68B	

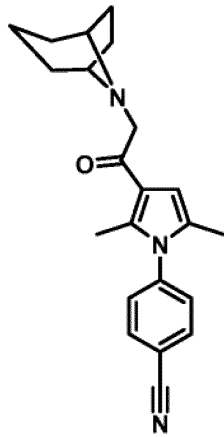
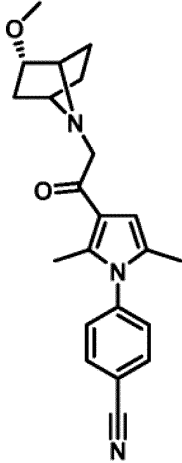
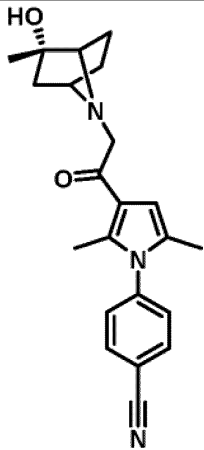
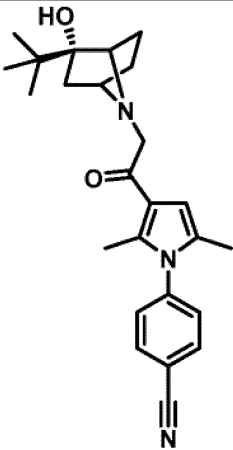
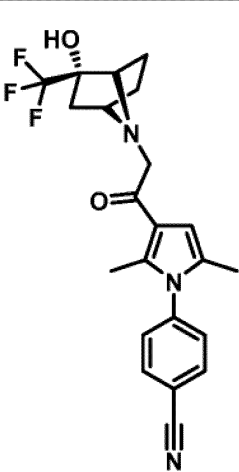
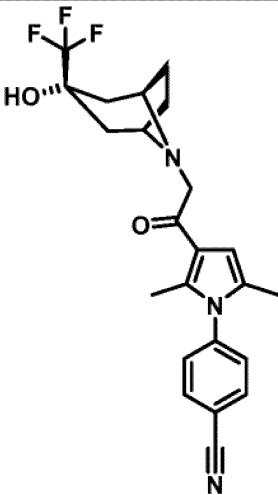
10

20

30

40

50

69B		70B	
71B		72B	
73B		74B	

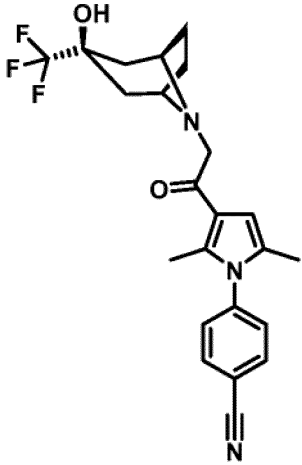
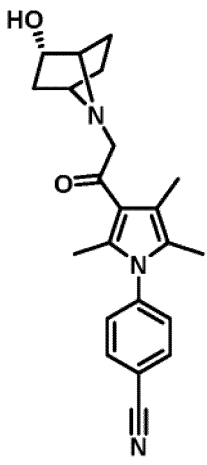
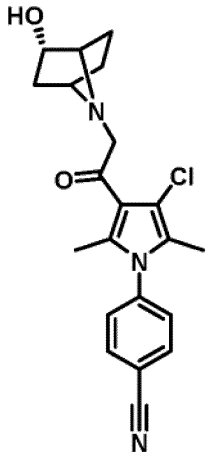
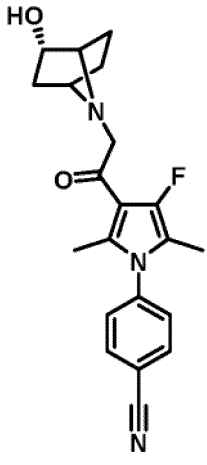
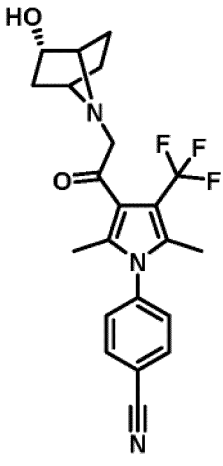
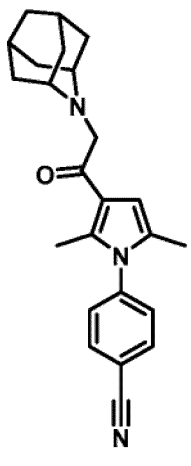
10

20

30

40

50

75B		76B	
77B		78B	
79B		80B	

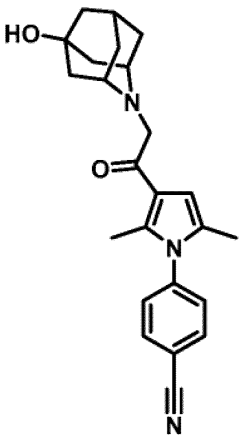
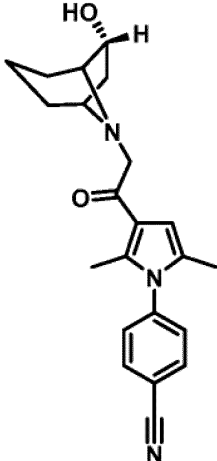
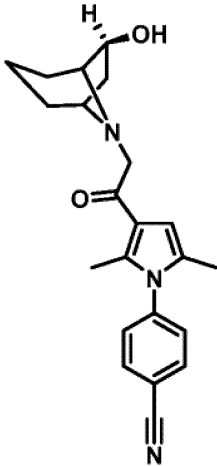
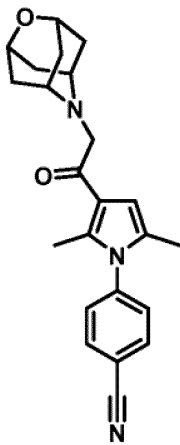
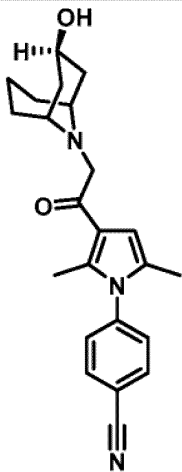
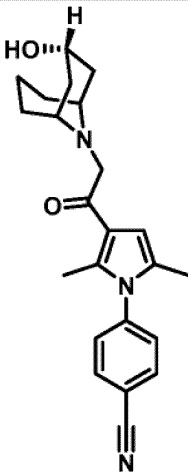
10

20

30

40

50

81B		82B	
83B		84B	
85B		86B	

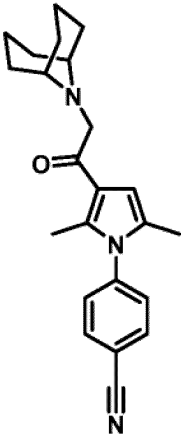
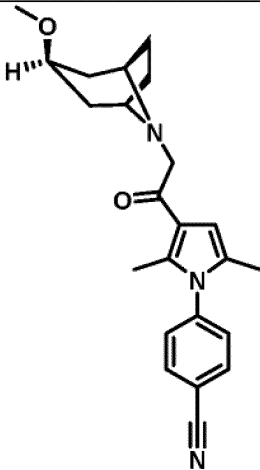
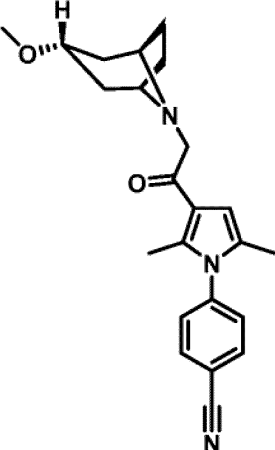
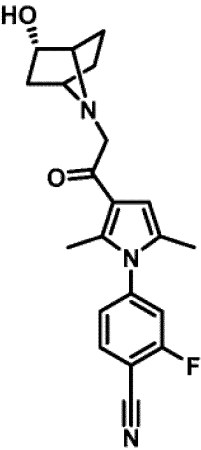
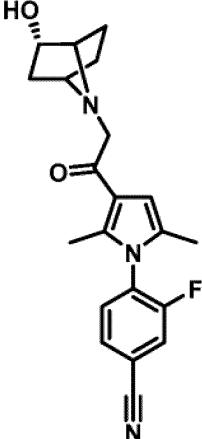
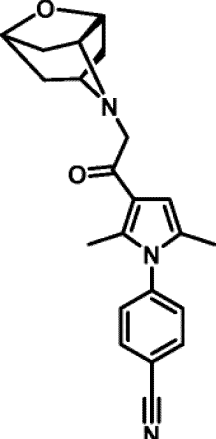
10

20

30

40

50

87B		88B	
89B		90B	
91B		92B	

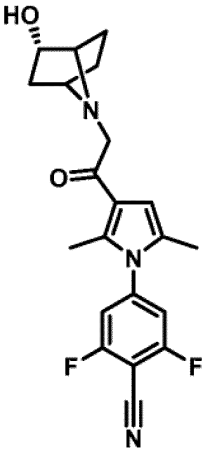
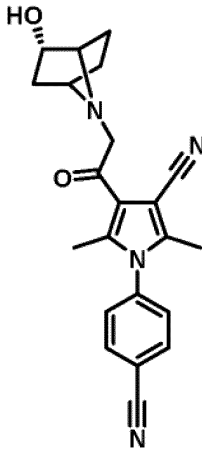
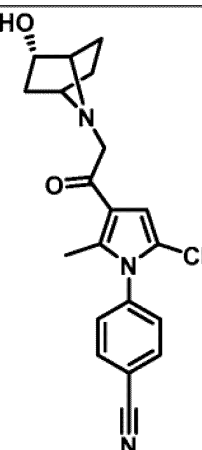
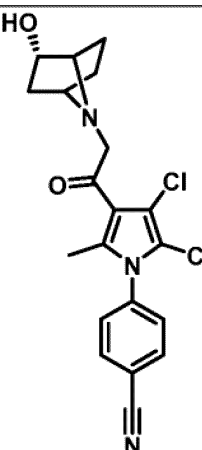
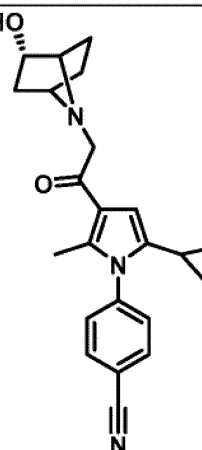
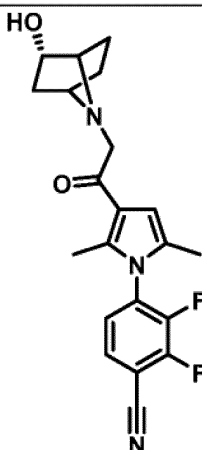
10

20

30

40

50

94B		95B	
96B		97B	
98B		99B	

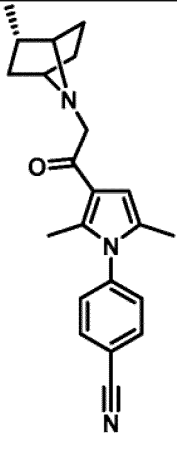
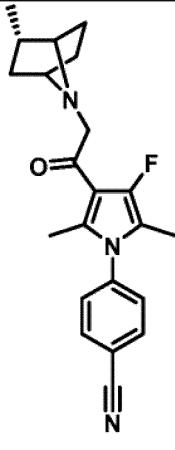
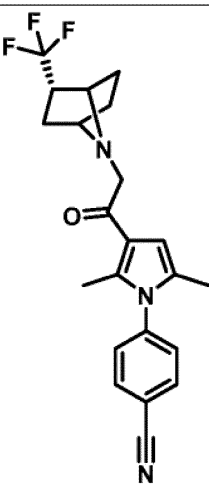
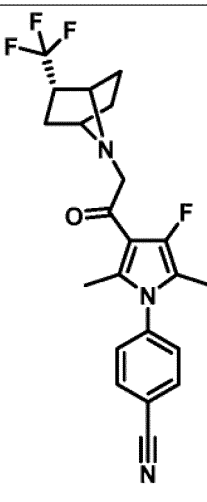
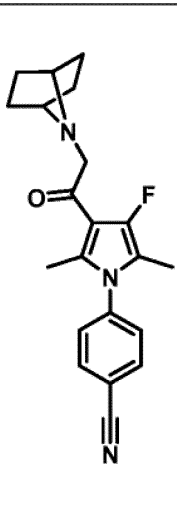
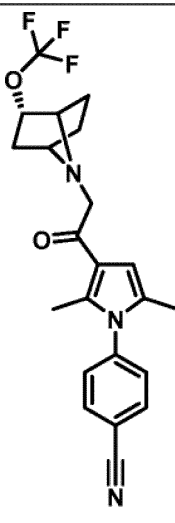
10

20

30

40

50

100B		101B	
102B		103B	
104B		105B	

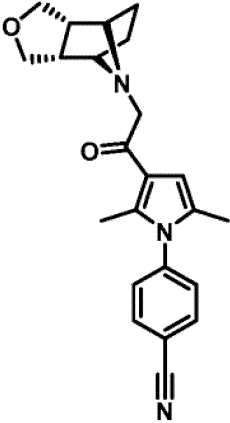
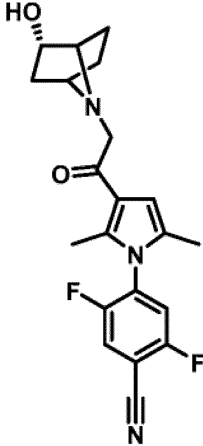
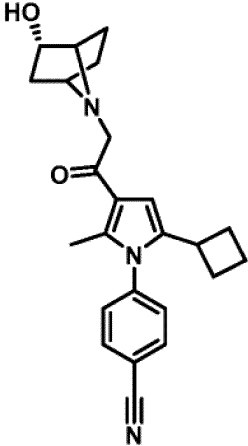
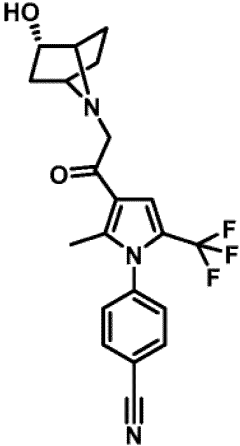
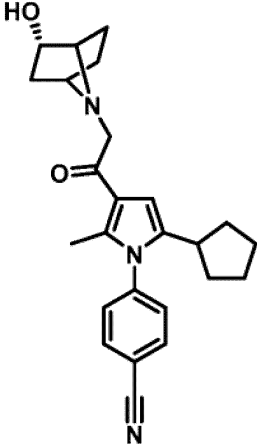
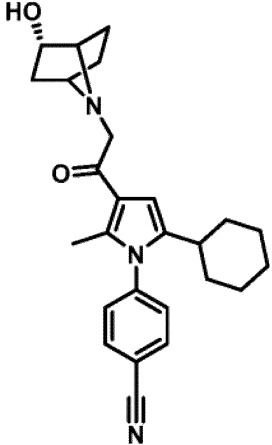
10

20

30

40

50

106B		107B	
108B		109B	
110B		111B	

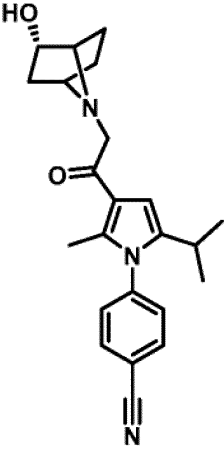
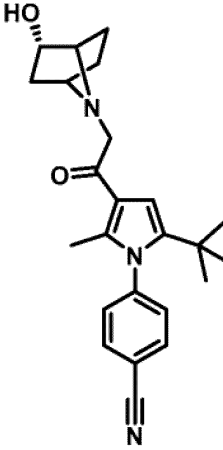
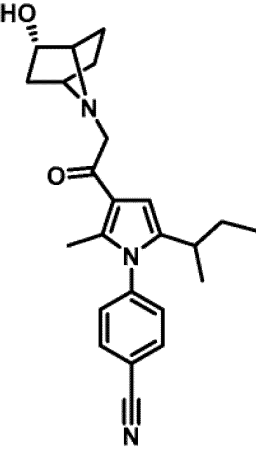
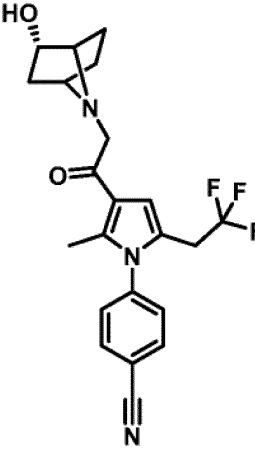
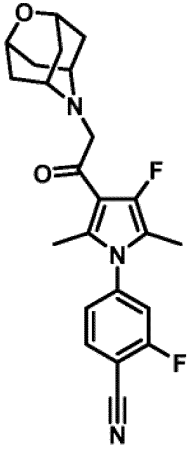
10

20

30

40

50

112B		113B	
114B		115B	
116B			

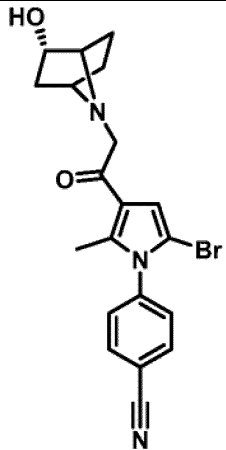
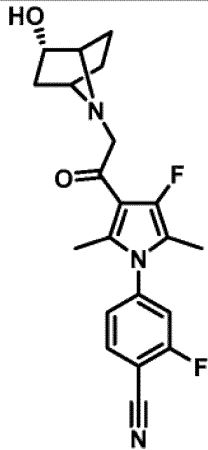
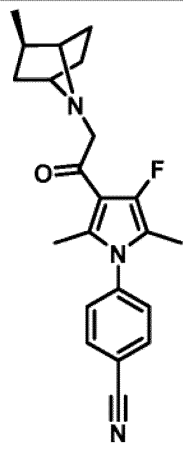
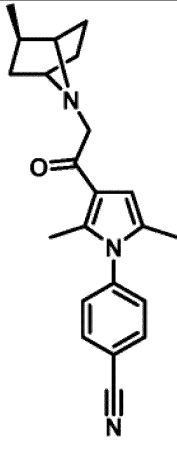
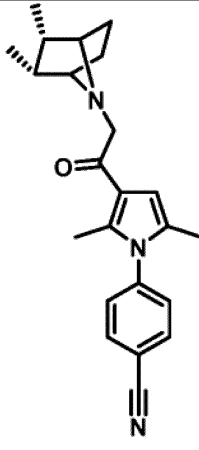
10

20

30

40

50

		119B	
120B		121B	
122B		124B	

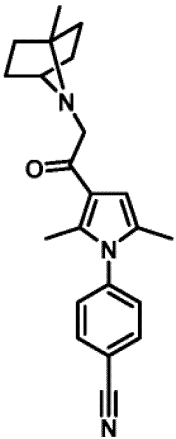
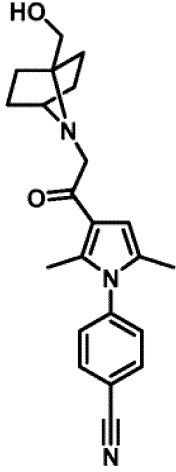
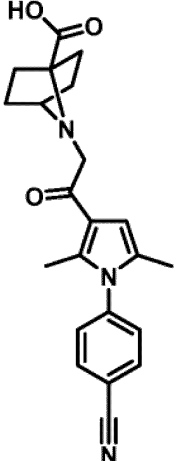
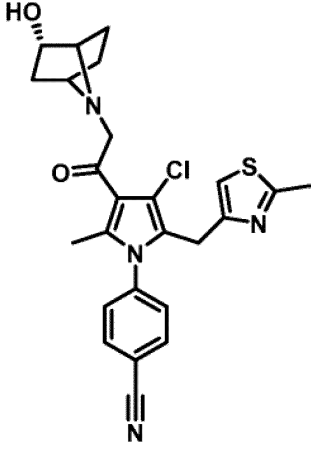
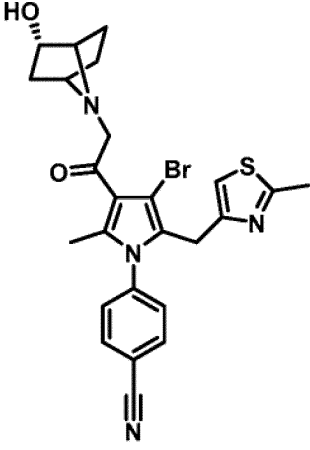
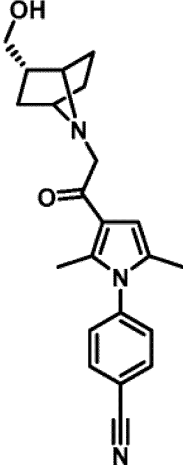
10

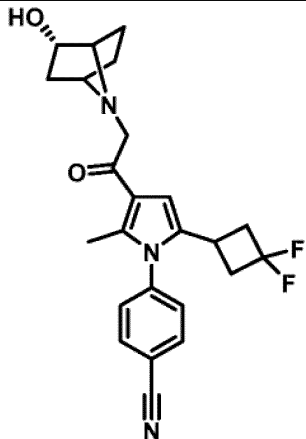
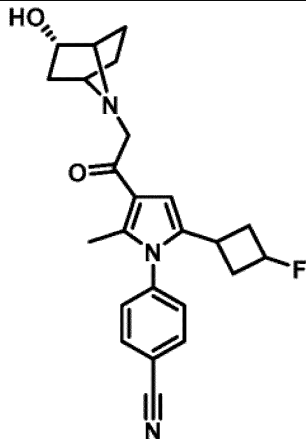
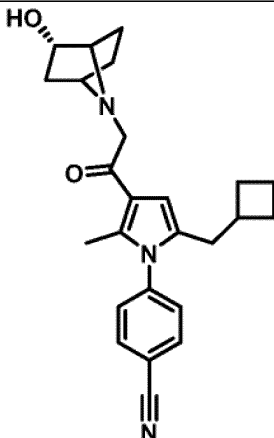
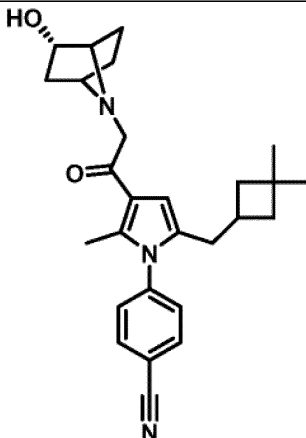
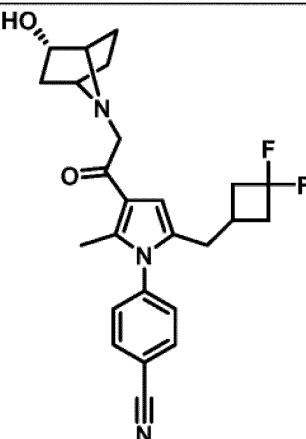
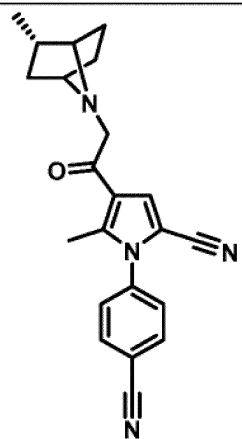
20

30

40

50

125B		126B		10
127B		128B		20
129B		130B		30
				40

131B		132B	
133B		134B	
135B		136B	

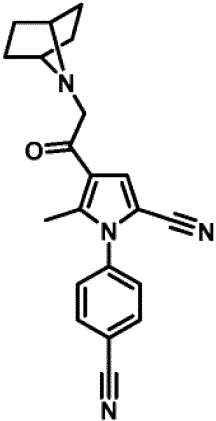
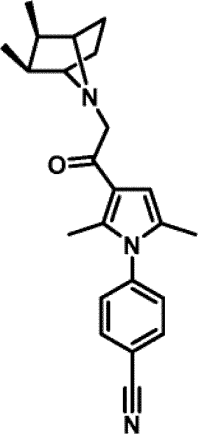
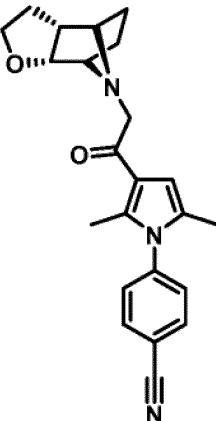
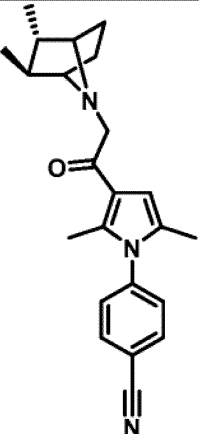
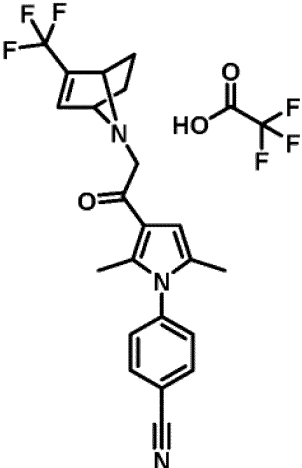
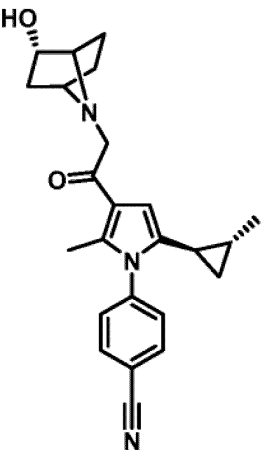
10

20

30

40

50

137B		138B	
139B		140B	
141B		142B	

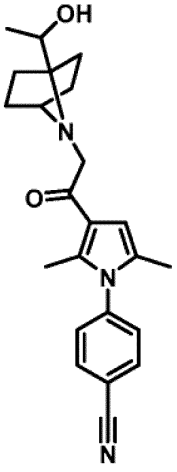
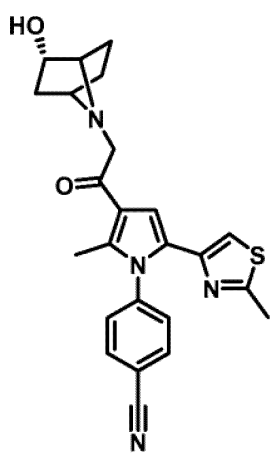
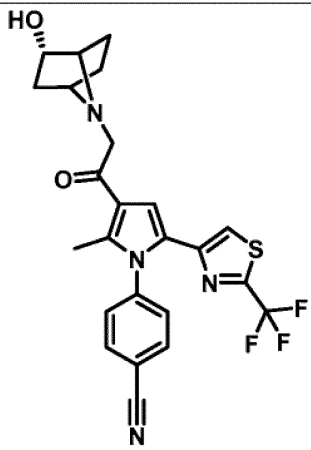
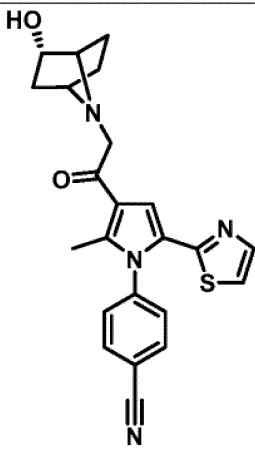
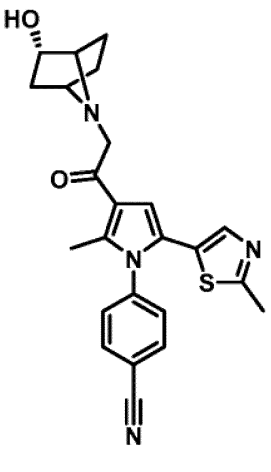
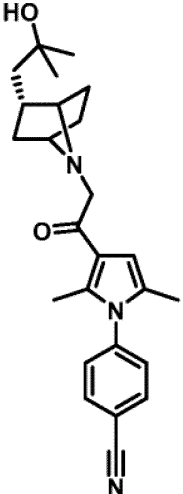
10

20

30

40

50

143B		144B	
145B		146B	
147B		148B	

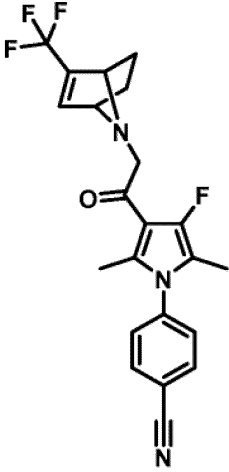
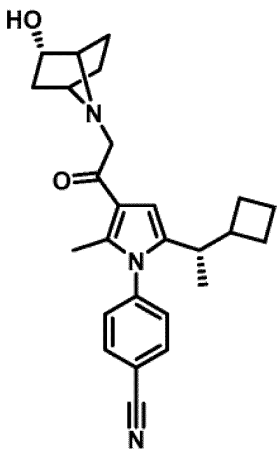
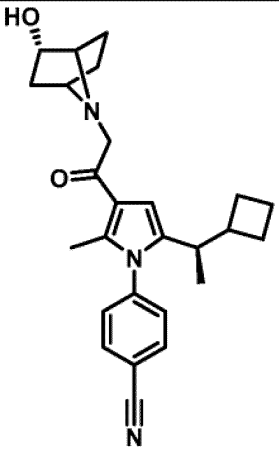
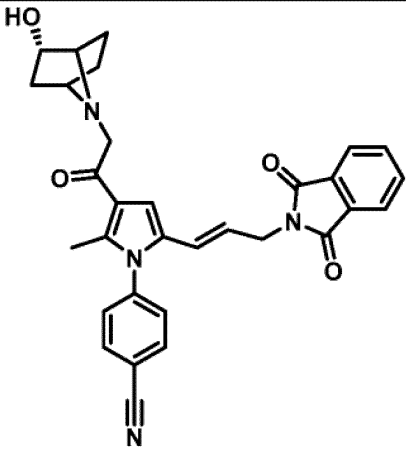
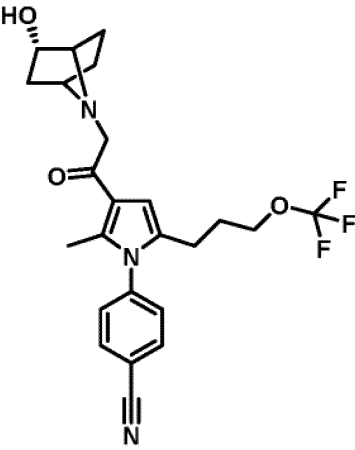
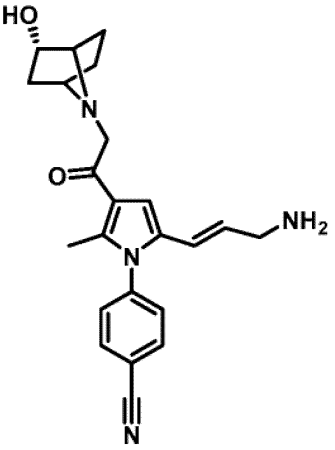
10

20

30

40

50

149B		150B	
151B		153B	
155B		156B	

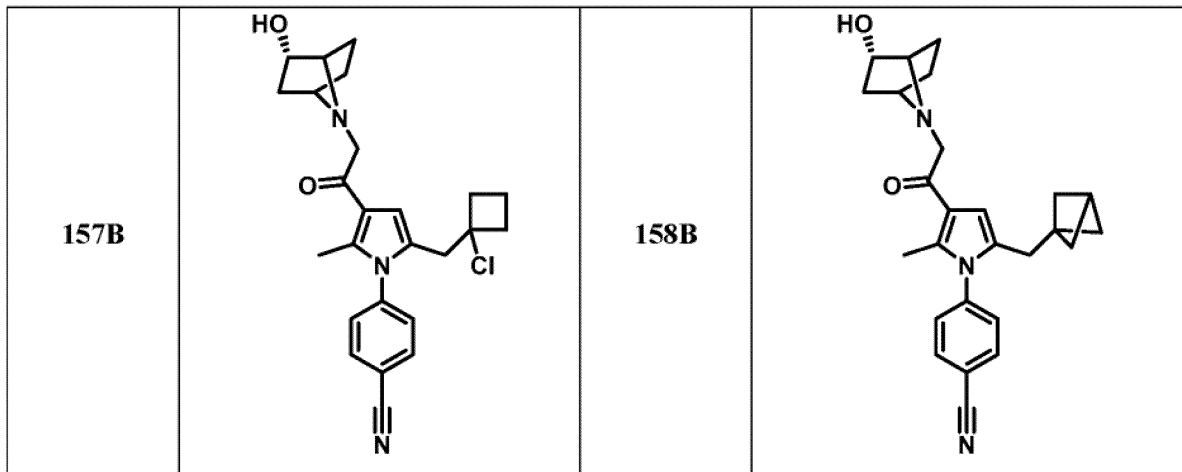
10

20

30

40

50



10

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレート。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレートと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

20

【請求項 2 5】

有効量の請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはクラスレートを含む、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態を治療するための医薬。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2018年6月27日に出願された米国特許仮出願第62／690,563号の利益を主張するものであり、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。本出願は、2018年6月27日に出願された米国特許仮出願第62／690,565号に対する優先権の利益を主張するものであり、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

細胞は通常、センサーおよび経路のネットワークを利用して、タンパク質の合成、フォールディング、輸送、凝集、および分解の間のバランスを維持し、これはタンパク質恒常性と呼ばれる。タンパク質恒常性、またはプロテオスタシスの細胞維持は、プロテオームを構成する個々のタンパク質の立体配座、結合相互作用、位置および濃度を制御することを指す。インビボでのタンパク質のフォールディングは、フォールディングポリペプチド鎖と、凝集を最小限に抑える複数の部類のシャペロンおよびフォールディング酵素を含む細胞高分子成分との間の相互作用によって達成される [Wiseman et al., Cell 131: 809-821, 2007]。所定のタンパク質が特定の細胞タイプでフォールディングされるかどうかは、シャペロン、フォールディング酵素、代謝物などの分布、濃度、および細胞内局地化に依存する [Wiseman et al.]. ヒトの機能喪失型疾患は、正常なタンパク質恒常性の破壊によって生じる場合が多く、細胞のフォールディングを傷つけ、効率的な劣化をもたらす、特定のタンパク質の変異によって典型的に引き起こされる。同様に、ヒトの機能獲得疾患は、ミスフォールディングされたタンパク質の蓄積など、タンパク質恒常性の破壊の結果であり、タンパク質の凝集を引き起こす [Balch et al. (2008), Science 319: 916-919]。

40

【0 0 0 3】

50

プロテアソームは、ミスフォールディングされたタンパク質を分解するプロテアーゼとして機能する、複数のサブユニットからなる大きなタンパク質複合体である。ほとんどのプロテアソーム基質は、プロテアソームによって認識されるユビキチン部分の共有結合による分解の標的にされる [Lee et al. (2010)、Nature 467 (7312) : 179-184]。ユビキチン鎖が長いタンパク質は、鎖が短いタンパク質よりもプロテアソームとの関係が強くなる傾向がある [Lee et al. (2010) ; Proctor et al. (2007)、BMC Systems Biology 1 : 17]。ユビキチン鎖の長さは、プロテアソーム関連の脱ユビキチン化酵素によって部分的に調節される。そのような哺乳類の脱ユビキチン化酵素の1つは、プロテアソームの阻害剤として作用することが示されている Usp14 である [Lee et al. (2010)]。

10

【0004】

プロテアソーム機能不全およびプロテオスタシスの機能不全の両方が、例えば、神経変性疾患、代謝性疾患、炎症性疾患、および癌を含む多様な範囲の疾患に関係している。多くのそのような疾患および状態では、プロテアソームは、ミスフォールディングされた、または異常なタンパク質を分解する能力を低下させ、有毒なタンパク質凝集体の存在をもたらす。さらに、プロテアソーム活性の増強は、プロテアソーム活性の欠損、またはユビキチン-プロテアソーム経路の他の構成要素の活性欠損を特徴とするあらゆる疾患、例えば、これらに限定されないが、フォン・ヒッペル・リンドウ病、脊髄小脳性失調症1型、アンジェルマン症候群、巨大軸索ニューロパチー、骨パジェット病および前頭側頭型痴呆を伴う封入体ミオパチー (IBMPFD) などの治療になり得る [Lehman, N. L.、(2009)、Acta Neuropathologica、118 (3)、329-347 ; Weihl et al.、(2007)、Neuromuscular Disorders、17、87-87]。プロテアソーム活性の増強は、プロテアソーム基質が関与し、かつ病理に寄与する疾患であるが、プロテイノパチーの厳密な定義を満たさない疾患の治療にもなり得る。例えば、多くの腫瘍性タンパク質はプロテアソーム基質であり、癌を促進するそれらの能力は、プロテアソーム活性を増強することによって潜在的に弱められる可能性がある。

20

【0005】

したがって、プロテオスタシス機能不全に関連する状態を治療する、かつ／またはプロテアソーム活性の増強に基づく治療を提供する化合物および医薬組成物が必要とされている。

30

【発明の概要】

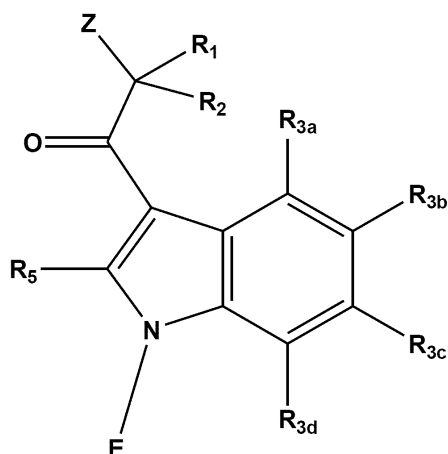
【0006】

本発明は、本発明の化合物が Usp14 を阻害するという発見に、部分的に基づいている。本発明は、式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および (IIIE) のいずれかに含有される化合物、ならびにそれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートおよびプロドラッグ、それらの組成物、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態の治療方法、プロテアソーム活性の増強方法、ならびに癌または腫瘍の治療方法に関する。

40

【0007】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (Ia)



(I a)

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

E は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₁ および R₂ の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Z は、任意で置換される 6 ~ 12 員架橋 N - 複素環式化合物であり、

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} および R_{3d} の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R₅ は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

ここで、任意で置換される E、Z、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、および R₅ の置換基はそれぞれ、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、アリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、O

$C(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

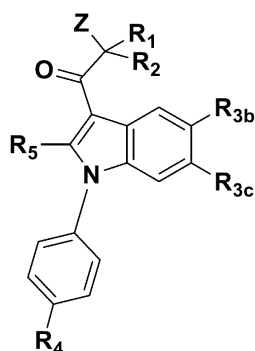
R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0008】

さらに追加の実施形態では、本発明は、式(I b)



(I b) ;

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

Z は、任意で置換される6~12員架橋N-複素環式化合物であり、

R_1 および R_2 の各々は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

R_{3b} および R_{3c} の各々は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 C

(O) C (O) R_c、C (O) NR_dR_d、NR_dC (O) R_c、NR_dS (O) n R_c、N (R_d) (COOR_c)、NR_dC (O) C (O) R_c、NR_dC (O) NR_dR_d、NR_dS (O) n NR_dR_d、NR_dS (O) n R_c、S (O) n R_c、S (O) n NR_dR_d、OC (O) OR_c、(C=NR_d) R_c、OC (O) R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₅は、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C (O) OR_c、NO₂、CN、C (O) R_c、C (O) C (O) R_c、C (O) NR_dR_d、NR_dC (O) R_c、NR_dS (O) n R_c、N (R_d) (COOR_c)、NR_dC (O) C (O) R_c、NR_dC (O) NR_dR_d、NR_dS (O) n NR_dR_d、NR_dS (O) n R_c、S (O) n R_c、S (O) n NR_dR_d、OC (O) OR_c、(C=NR_d) R_c、OC (O) R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

ここで、任意で置換されるZ、R₁、R₂、R_{3b}、R_{3c}、R₄、およびR₅の置換基はそれぞれ、C₁–C₁₀アルキル、C₂–C₁₀アルケニル、C₂–C₁₀アルキニル、C₃–C₁₂シクロアルキル、C₃–C₁₂シクロアルケニル、アリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C (O) OR_c、NO₂、CN、C (O) R_c、C (O) C (O) R_c、C (O) NR_dR_d、NR_dC (O) R_c、NR_dS (O) n R_c、N (R_d) (COOR_c)、NR_dC (O) C (O) R_c、NR_dC (O) NR_dR_d、NR_dS (O) n NR_dR_d、NR_dS (O) n R_c、S (O) n R_c、S (O) n NR_dR_d、OC (O) OR_c、(C=NR_d) R_c、OC (O) R_c、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_cは、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各R_dは、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁–C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナルR_d基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各nは、独立して0、1、または2である。

【0009】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 (I I)

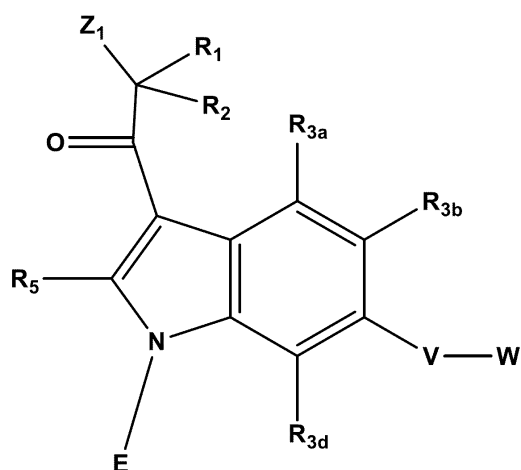
10

20

30

40

50



(I I) ;

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

E は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₁ および R₂ の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Z₁ は、任意で置換される N-複素環式化合物であり、

R_{3a}、R_{3b}、および R_{3d} の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R₅ は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

V は、C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレン、C₂ - C₆ アルキニレンからなる群から選択され、それぞれが任意で置換され

W は、S(O)_pR_m、CN、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

ここで、任意で置換される E、Z、V、W、R_{3a}、R_{3b}、R_{3d}、および R₅ の置換基はそれぞれ、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、アリール、ハロ、N₃、

OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

10

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

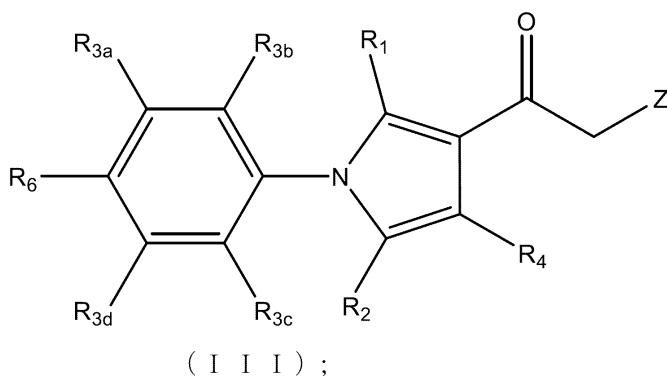
各 n は、独立して0、1、または2であり、

p は、0、1、または2である。

20

[0010]

特定の態様では、本発明は、式 (III) ;



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

R_1 は、水素、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、およびハロからなる群から選択され、

R_2 は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4~12員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される4~12員のヘテロアリール、ハロ、およびCNからなる群から選択され、

40

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、CN、およびハロからなる群から独立して選択され、

R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、ハロ、およびCNからなる群から選択され、

R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、CN、およびハロからなる群から選択され、

Z は、任意で置換される6~12員架橋N-複素環式化合物であり、

50

ここで、任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_4 、および R_6 の置換基はそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0011】

さらなる実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤、ならびに式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ含む医薬組成物に関する。

【0012】

さらなる態様では、本発明は、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法に関し、方法は、有効量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに十分な量でUsp14タンパク質と接触させることを含む。

【0013】

さらに別の実施形態では、本発明は、細胞内のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法に関し、方法は、有効量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに十分な量で細胞と接触させることを含む。

【0014】

さらなる実施形態では、本発明は、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態に苦しむ患者を治療する方法を包含し、方法は、前記患者に、有効量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0015】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象のプロテアソーム機能を増強する方法に関し、方法は、有効量の式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、および (III e) のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む。

【0016】

さらなる実施形態では、本発明は、プロテアソーム活性欠損、またはユビキチン-プロテアソーム経路の他の構成要素の欠損を特徴とする対象の状態を治療するための方法に関し、方法は、有効量の式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、および (III e) のいずれか化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む。

10

【0017】

さらに別の実施形態では、本発明は、それを必要とする対象の癌または腫瘍を治療する方法を含有し、方法は、有効量の式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、および (III e) のいずれかの化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートまたはプロドラッグを前記対象に投与することを含む。

20

【0018】

さらなる態様では、本発明は、医薬組成物であって、
薬学的に許容される担体または賦形剤、
プロテオスタシス調節因子および薬理学的シャペロンからなる群から選択される薬剤、
ならびに
式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(II b)、(II c)、(III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、および (III e) のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを含む医薬組成物に関する。

30

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の好ましい実施形態の説明は以下の通りである。

【0020】

本明細書で使用される場合、「a」および「an」という用語は、特に明記しない限り、1つまたは複数を含むことを意味する。例えば、「細胞」という用語は、単一の細胞および2つ以上の細胞の組み合わせの両方を包含する。

【0021】

式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d) の化合物

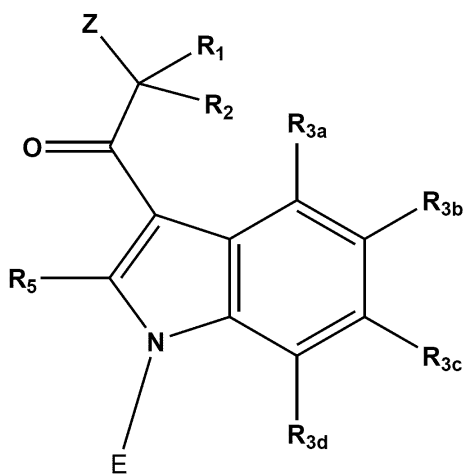
いくつかの実施形態では、本発明は、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、それらの医薬組成物、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態の治療におけるそれらの使用方法、プロテアソーム活性を増強する方法、および癌または腫瘍を治療する方法を包含する。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I a)

50



(I a) ;

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

E は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₁ および R₂ の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Z は、任意で置換される 6 ~ 12 員架橋 N - 複素環式化合物であり、

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c} および R_{3d} の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R₅ は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

ここで、任意で置換される E、Z、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、および R₅ の置換基はそれぞれ、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、アリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

O) nNR_dR_d 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリアルを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0023】

特定の態様では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_5 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキルである。追加の実施形態では、 R_5 は、メチルまたはエチルである。さらに追加の実施形態では、 R_5 は、メチルである。

【0024】

追加の実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ水素および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R_1 および R_2 は、各々水素である。

【0025】

さらに追加の実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 E は、任意で置換されるヘテロアリアルである。

【0026】

さらなる実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 E は、任意で置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、 E は、任意で置換されるフェニルである。さらに別の実施形態では、 E は、パラ置換フェニルであり、フェニルは任意でさらに置換される。追加の態様では、 E は、非置換フェニルである。いくつかの実施形態では、 E は、1つ以上の R_4 で置換されるフェニルであり、ここで R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群から独立して選択される。追加の態様では、 R_4 は、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される。さらに追加の実施形態では、 R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択される。さらに追加の実施形態では、 E

10

20

20

20

20



30



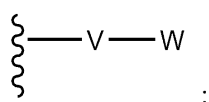
50

C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、R_pは、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁–C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

10

【0029】

いくつかの態様では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、



20

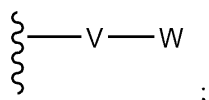
であり、ここで、WはS(O)_pR_mである。特定の実施形態では、Wは、S(O)₂R_mまたはSR_mであり、ここで、R_mは、任意で置換されるC₁–C₆アルキルまたは任意で置換されるC₃–C₆シクロアルキルである。

【0030】

さらに追加の態様では、Wは、CNである。特定の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₁–C₆アルキレンまたはC₂–C₆アルケニレンである。追加の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₂–C₆アルキレンまたはC₂–C₆アルケニレンである。さらに別の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₂–C₄アルキレンである。

【0031】

さらなる実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、



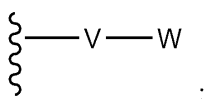
30

であり、ここで、Wは、任意で置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態では、Wは、任意で置換されるヘテロアリールであり、Vは、C₁–C₆アルキレンまたはC₂–C₆アルケニレンである。追加の実施形態では、Wは、任意で置換されるヘテロアリールであり、Vは、C₂–C₆アルキレンまたはC₂–C₆アルケニレンである。さらに別の実施形態では、Wは、任意で置換されるヘテロアリール、Vは、C₂–C₄アルキレンである。

40

【0032】

追加の態様では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、

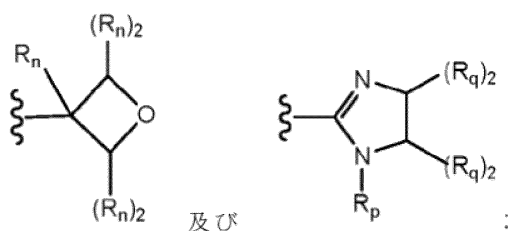


であり、ここで、Wは、任意で置換される複素環式化合物である。

50

【0033】

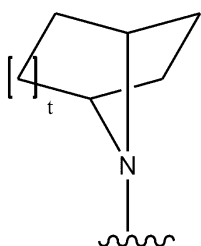
追加の実施形態では、Wは、



からなる群から選択され、式中、各 R_n 、 R_p および R_q は、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される。追加の実施形態では、各 R_n 、 R_p および R_q は、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R_p は、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、 V は、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_2 - C_6$ アルケニレンである。追加の実施形態では、 V は、 $C_2 - C_6$ アルキレンまたは $C_2 - C_6$ アルケニレンである。さらに別の実施形態では、 V は、 $C_2 - C_4$ アルキレンである。

【0034】

追加の実施形態では、化合物は、式 (Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 Z は、任意で置換される 6～10 員架橋 N-複素環式化合物である。追加の態様では、 Z は、任意で置換される 6～9 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに別の実施形態では、 Z は、任意で置換される 6～8 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、 Z は、任意で置換される 7 員架橋 N-複素環式化合物、または任意で置換される 8 員架橋 N-複素環式化合物である。特定の実施形態では、 Z は、

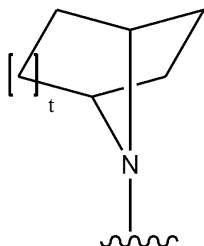


であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で置換され、 t は、0、1、2、3、4、5

または6である。

【0035】

いくつかの実施形態では、Zは、



10

であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 t は、0、1、2、3、4、5または6である。

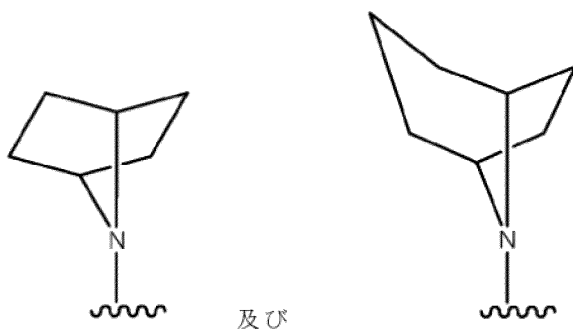
20

【0036】

いくつかの実施形態では、 t は、1、2、3、または4である。さらなる実施形態では、 t は、1、2、または3である。

【0037】

いくつかの実施形態では、Zは、



30

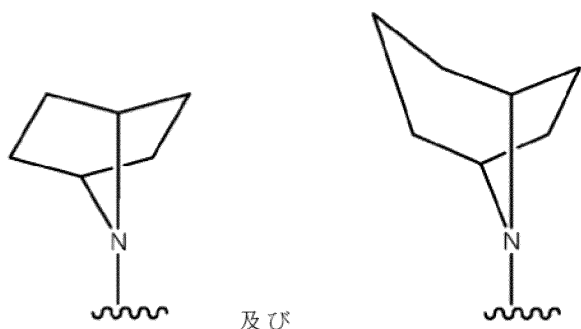
からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0038】

いくつかの実施形態では、Zは、

40

50



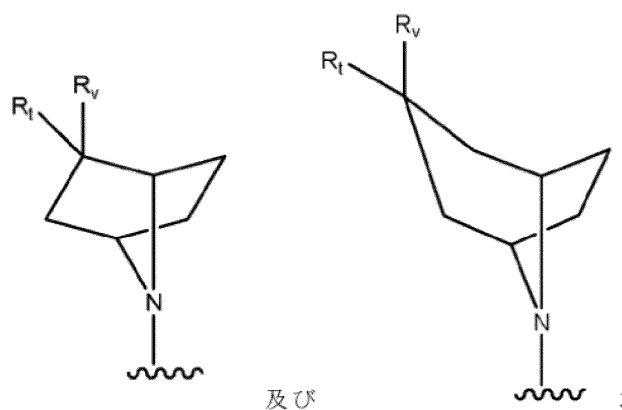
10

からなる群から選択され、式中、各架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

20

【0039】

さらなる実施形態では、 Z は、



30

からなる群から選択され、式中、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらに追加の態様では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シ

40

50

クロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、 OR_c 、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらに別の実施形態では、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。さらなる実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_c からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。追加の実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OH からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OH または水素である。

10

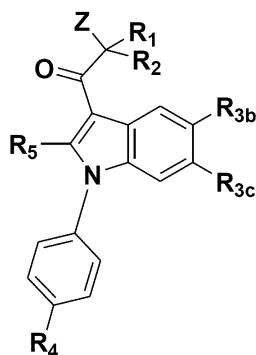
【0040】

追加の実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、任意で置換される E 、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、および R_5 の置換基は、それぞれ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_nR_c$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

20

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ib)



30

(Ib);

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

Z は、任意で置換される6~12員架橋N-複素環式化合物であり、

R_1 および R_2 の各々は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

40

R_{3b} および R_{3c} の各々は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立

50

して選択され、

R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

10

R_5 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

20

ここで、任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_4 、および R_5 の置換基はそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

30

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

40

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0042】

追加の実施形態では、化合物は、式 (I b)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、任意で置換される E 、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_4 、および R_5 の置換基はそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_n$

50

R_c 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、
複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10}
アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シ
クロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環
式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる
群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10}
アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10}
アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12}
シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、お
よび任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジ
エミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複
素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0043】

追加の実施形態では、化合物は、式(Ia)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒
和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ水
素および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施
形態では、 R_1 および R_2 は、各々水素である。

【0044】

追加の態様では、 R_4 は、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 C
 $(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択さ
れる。さらに追加の実施形態では、 R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)$
 R_c 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、 NR_dR_d からなる群から選
択される。いくつかの実施形態では、 R_4 は、 Cl などのハロである。

【0045】

特定の実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒
和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_5 は、任意で置換される C_1
- C_4 アルキルである。追加の実施形態では、 R_5 は、メチルまたはエチルである。さら
に追加の実施形態では、 R_5 は、メチルである。

【0046】

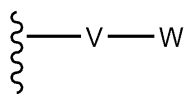
追加の実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒
和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_{3b} は、水素である。

【0047】

さらに追加の実施形態では、化合物は式(Ib)を有し、式中、 R_{3c} は、水素、ハロ
、 NR_dR_d 、 NO_2 、 CN 、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される
 C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、 $C(O)OR_c$ 、 C
 $(O)R_cNR_dC(O)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ および OR_c からなる群から選択される。
さらに追加の実施形態では、 R_{3c} は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置
換される C_2-C_{10} アルケニル、および任意で置換される C_2-C_{10} アルキニルからな
る群から選択される。

【0048】

さらなる実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶
媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_{3c} は、



;

10

20

30

40

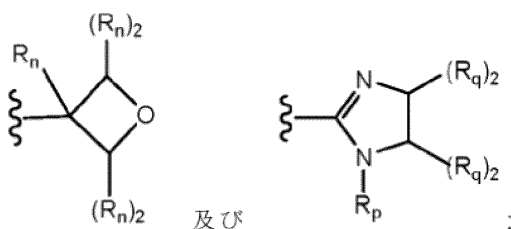
50

であり、ここで、Vは、C₁－C₆アルキレン、C₂－C₆アルケニレン、C₂－C₆アルキニレンからなる群から選択され、それぞれが任意で置換され、Wは、S(O)_pR_m、任意で置換されるヘテロアリアルおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、R_mは、水素、任意で置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群から選択され、pは、0、1、または2である。いくつかの実施形態では、Vは、任意で置換されるC₁－C₆アルキレンである。さらに別の態様では、Vは、任意で置換されるC₂－C₄アルキレンである。

10

【0049】

本発明のさらなる態様では、Wは、S(O)_pR_m、



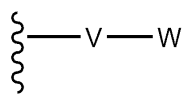
20

からなる群から選択され、式中、R_n、R_pおよびR_qは、水素、任意で置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、R_pは、水素、任意で置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁－C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリアルからなる群から独立して選択される。

30

【0050】

いくつかの態様では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、



40

であり、ここで、WはS(O)_pR_mである。追加の実施形態では、Wは、S(O)₂R_mまたはSR_mであり、ここで、R_mは、任意で置換されるC₁－C₆アルキルまたは任意で置換されるC₃－C₆シクロアルキルである。

【0051】

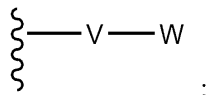
さらに追加の態様では、Wは、CNである。特定の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₁－C₆アルキレンまたはC₂－C₆アルケニレンである。追加の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₂－C₆アルキレンまたはC₂－C₆アルケニレンである。さ

50

らに別の実施形態では、Wは、CNであり、Vは、C₂－C₄アルキレンである。

【0052】

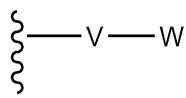
さらなる実施形態において、化合物は、式（I b）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、



であり、ここで、Wは、任意で置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態では、Wは、任意で置換されるヘテロアリールであり、Vは、C₁－C₆アルキレンまたはC₂－C₆アルケニレンである。追加の実施形態では、Vは、C₂－C₆アルキレンまたはC₂－C₆アルケニレンである。さらに別の実施形態では、Vは、C₂－C₄アルキレンアルキレンである。

【0053】

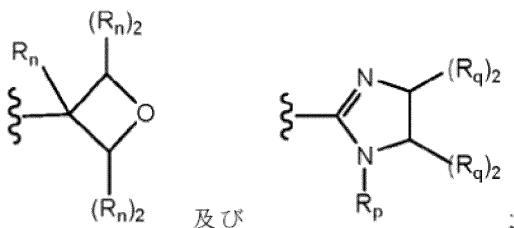
追加の態様では、化合物は、式（I b）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R_{3c}は、



であり、ここで、Wは、任意で置換される複素環式化合物である。

【0054】

追加の実施形態では、Wは、



からなる群から選択され、式中、各R_n、R_pおよびR_qは、水素、任意で置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される。追加の実施形態では、各置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃－C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、C(O)OR_c、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、R_pは、水素、任意で置換されるC₁－C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂－C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁－C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃－C₁

2シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、Vは、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンである。追加の実施形態では、Vは、 C_2-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンである。さらに別の実施形態では、Vは、 C_2-C_4 アルキレンである。

【0055】

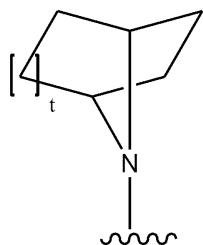
さらなる実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_4 は、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される。追加の態様では、 R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、 NR_dR_d からなる群から選択される。追加の態様では、 R_4 は、クロロである。

【0056】

さらなる追加の実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、Zは、任意で置換される6~10員架橋N-複素環式化合物である。いくつかの態様では、Zは、任意で置換される6~9員架橋N-複素環式化合物である。追加の実施形態では、Zは、任意で置換される6~8員架橋N-複素環式化合物である。さらなる実施形態では、Zは、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物、または任意で置換される8員架橋N-複素環式化合物である。

【0057】

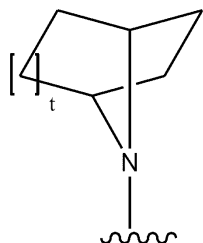
特定の実施形態では、Zは、



であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で置換され、tは、0、1、2、3、4、5または6である。

【0058】

いくつかの実施形態では、Zは、



であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS($

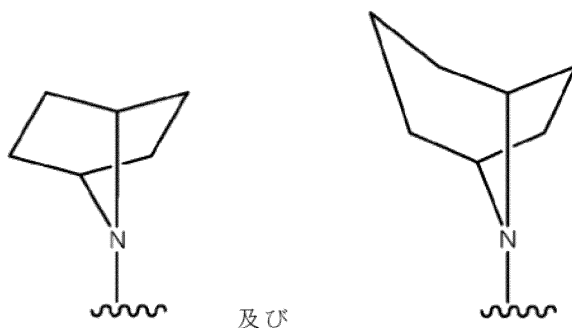
$O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 t は、0、1、2、3、4、5または6である。

【0059】

いくつかの実施形態では、 t は、1、2、3、または4である。さらなる実施形態では、 t は、1、2、または3である。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Z は、

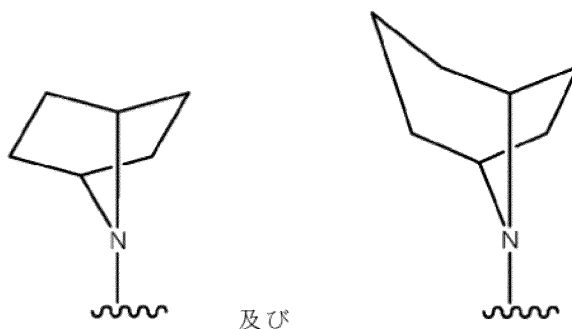


10

からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Z は、



20

30

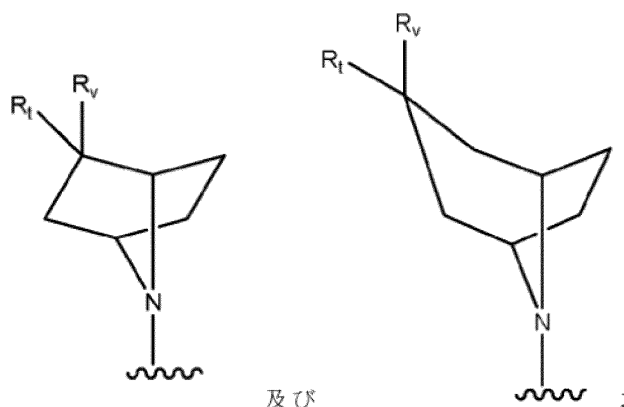
からなる群から選択され、式中、各架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0062】

さらなる実施形態では、 Z は、

40

50



10

からなる群から選択され、式中、 R は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらに追加の態様では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、 OR_c 、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらに別の実施形態では、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。さらなる実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_c からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。追加の実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OH からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OH または水素である。

20

30

【0063】

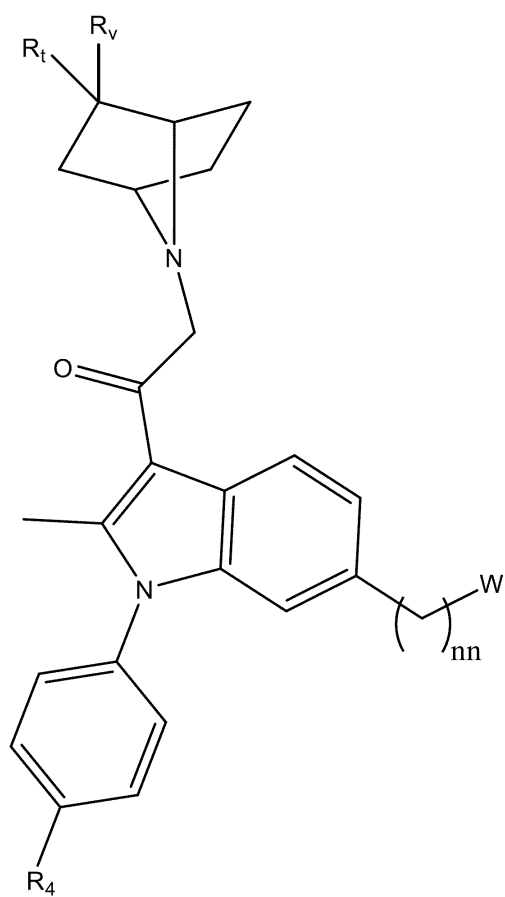
40

追加の実施形態では、化合物は、式(Ib)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、任意で置換される E 、 Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_4 および R_5 の置換基は、それぞれ、 C_1-C_4 アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_nR_c$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

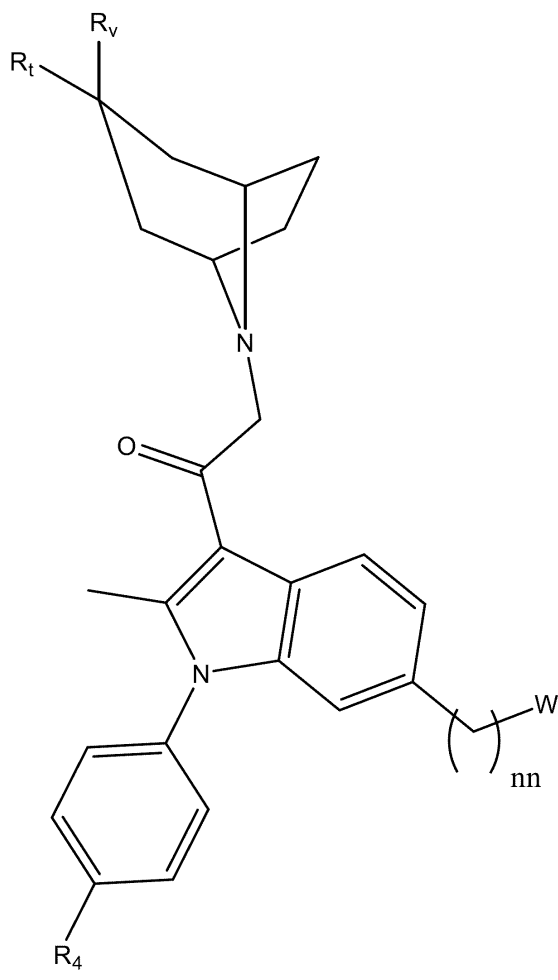
【0064】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ic)または式(Id)

50



(I c) および



(I d)

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、

式中、

R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、

R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択され、

W は、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

nn は、1、2、または3であり、

p は、0、1、または2である。

【0065】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ic)または式(Id)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、

式中、 R_t および R_v は、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から独立して選択される。

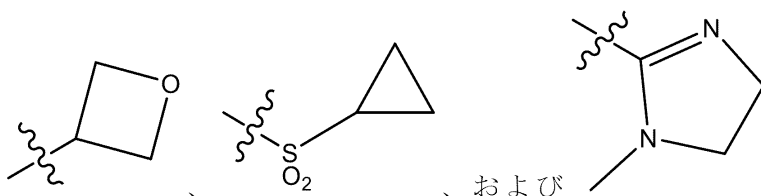
【0066】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ic)または式(Id)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 R_4 は、クロロである。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(Ic)または式(Id)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 W は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、

10



からなる群から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグは、以下の表1に示される群から選択される。

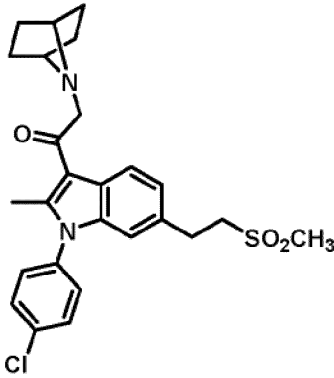
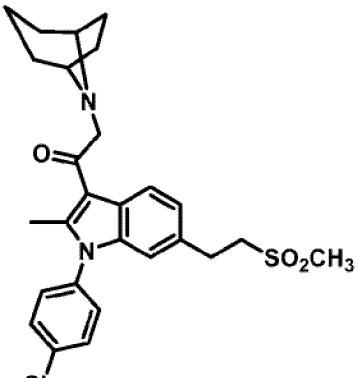
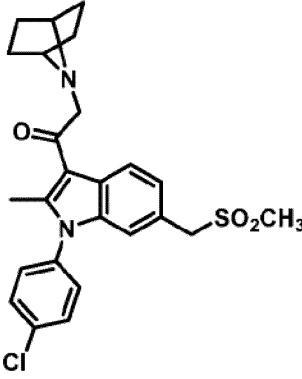
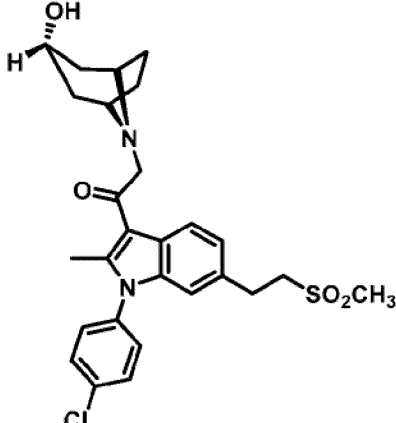
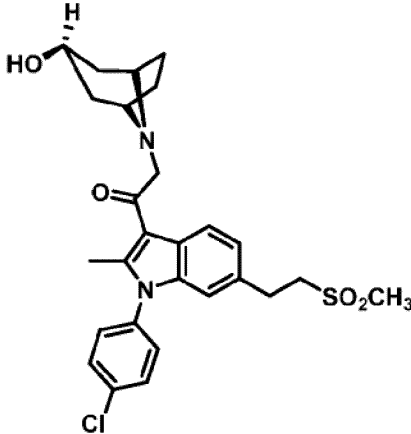
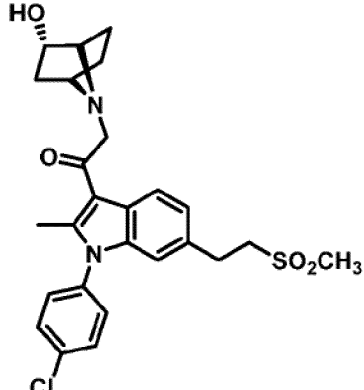
20

表1

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1A		2A	
3A		4A	
5A		6A	

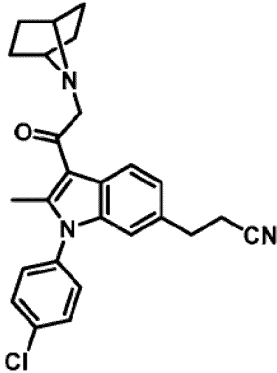
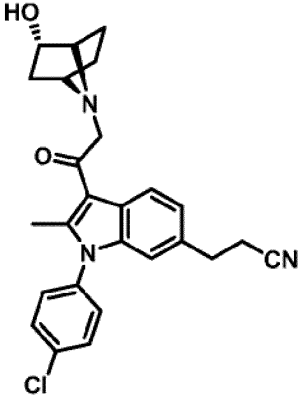
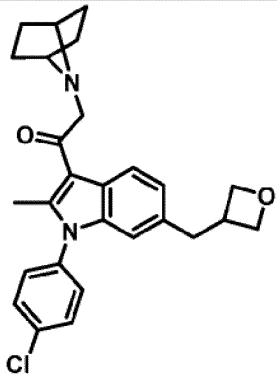
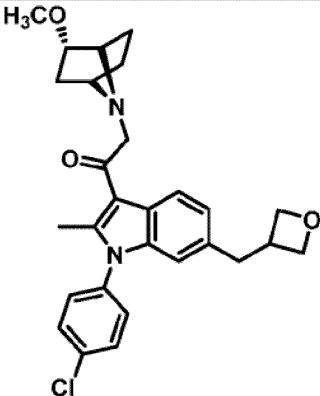
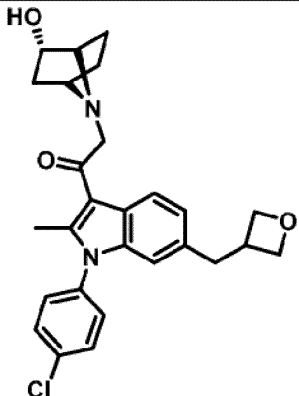
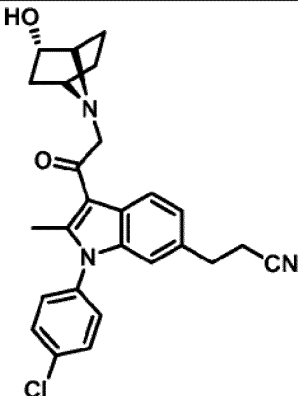
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
8A		10A	
11A		12A	
13A		15A	

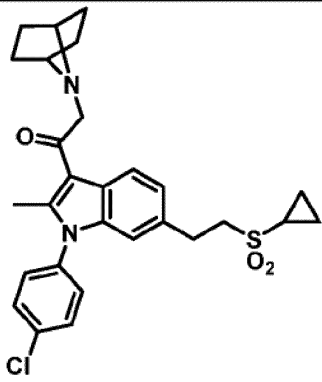
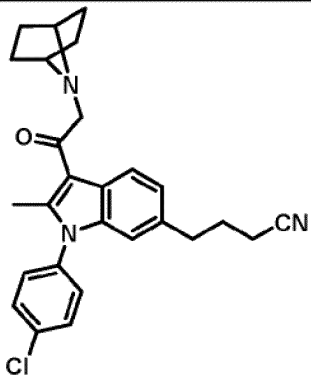
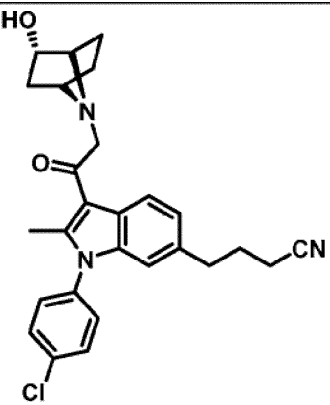
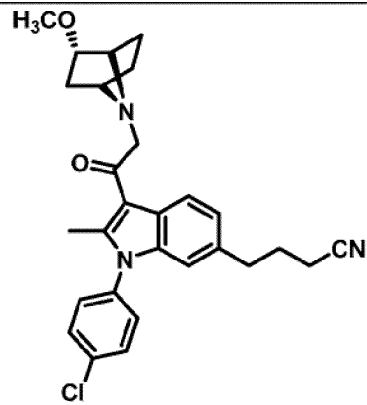
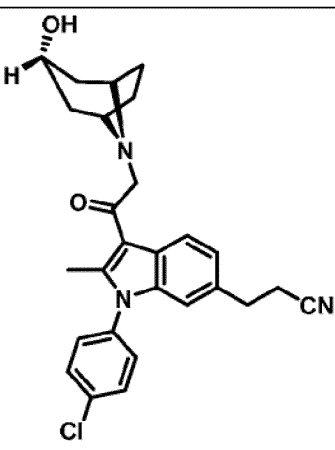
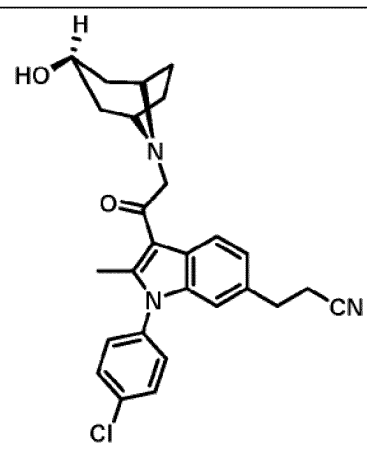
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
16A		17A	
18A		19A	
20A		21A	

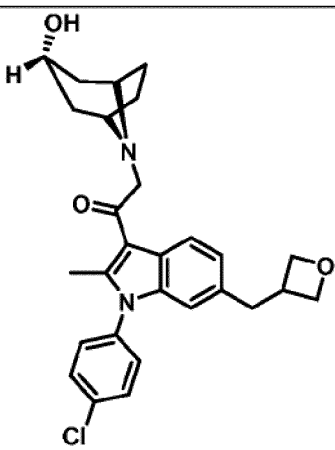
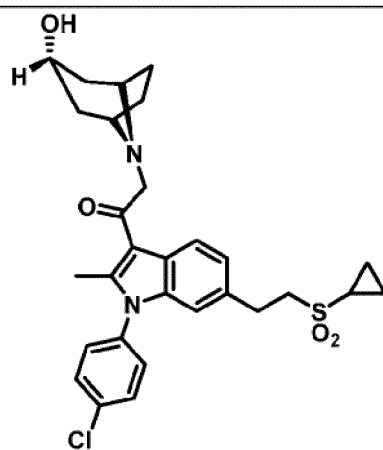
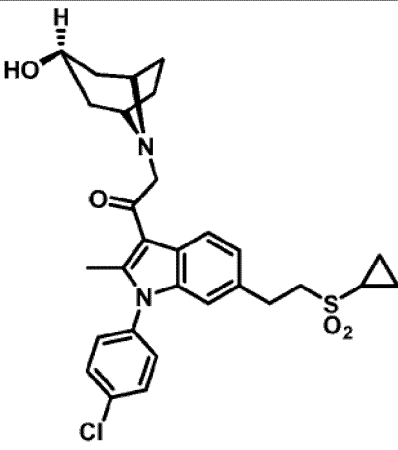
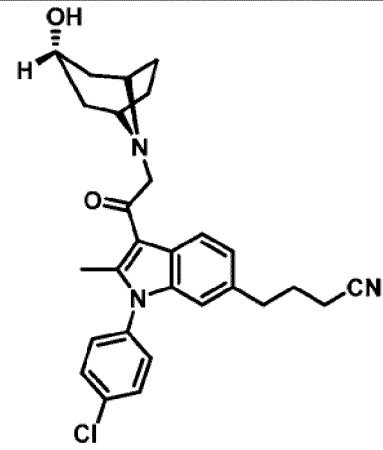
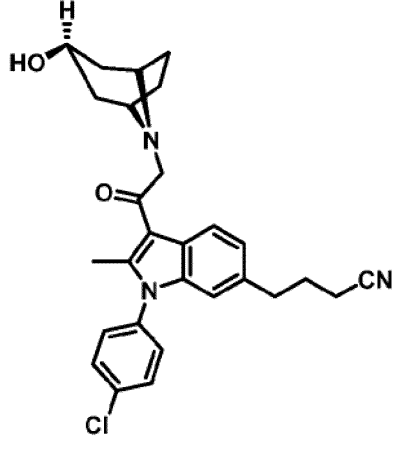
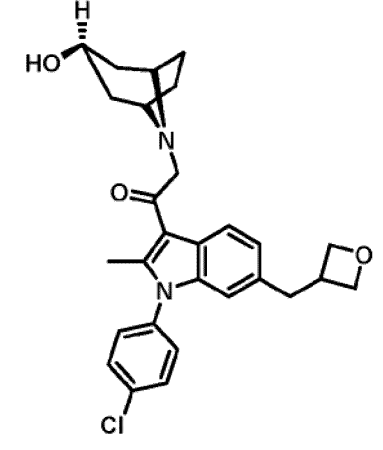
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
22A		23A	
24A		25A	
26A		27A	

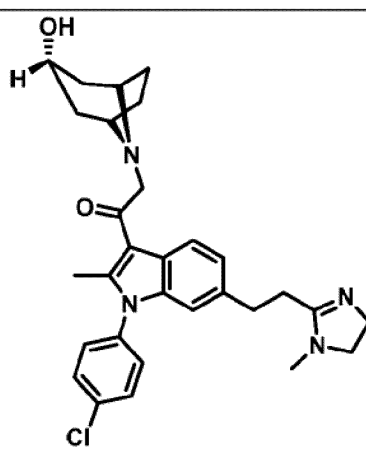
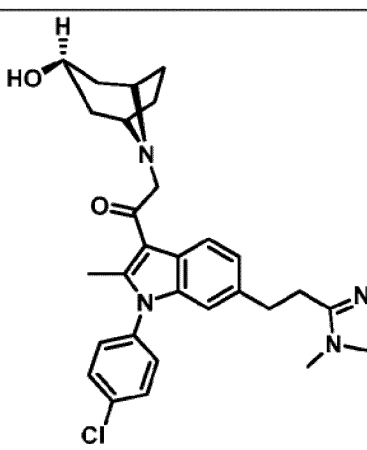
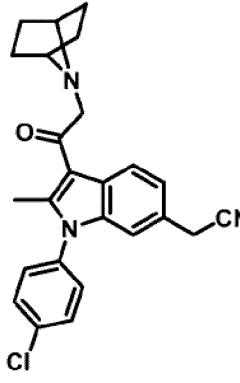
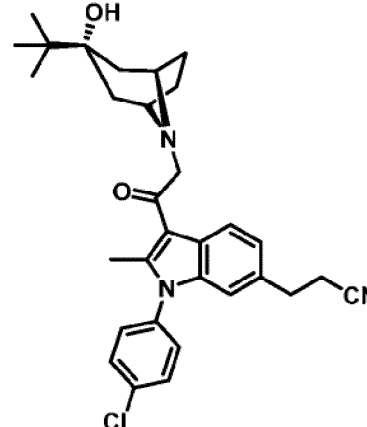
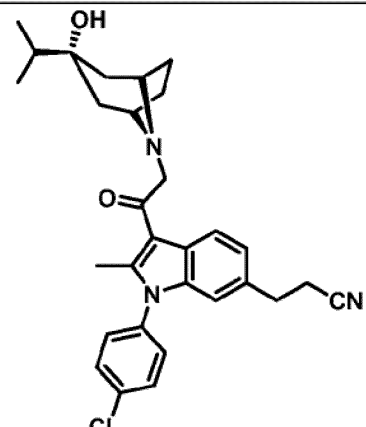
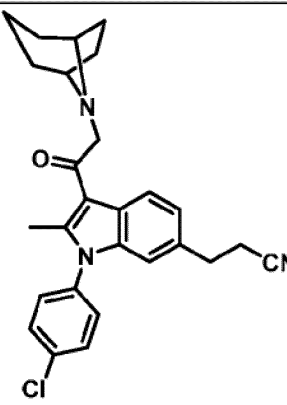
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
28A		29A	
30A		31A	
32A		33A	

【 0 0 6 9 】

式 (I I) 、 (I I a) 、 (I I b) 、および (I I c) の化合物
 本発明のさらなる実施形態では、化合物は、式 (I I)

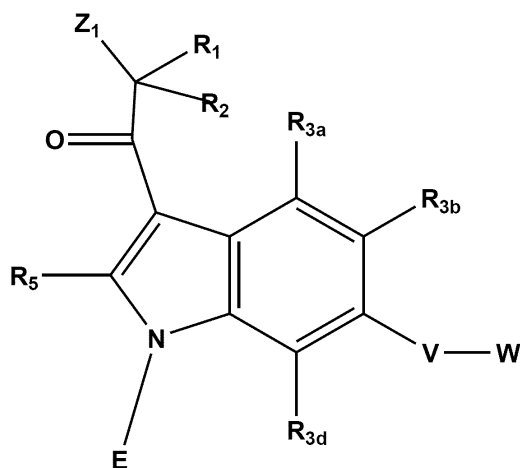
10

20

30

40

50



(I I) ;

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、

E は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₁ および R₂ の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Z₁ は、任意で置換される N - 複素環式化合物であり、

R_{3a}、R_{3b}、および R_{3d} の各々は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R₅ は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

V は、C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレン、C₂ - C₆ アルキニレンからなる群から選択され、それぞれが任意で置換され

W は、S(O)_pR_m、CN、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

ここで、任意で置換される E、Z、V、W、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3d} および R₅ の置換基はそれぞれ、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀

アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

10

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

20

R_m は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 n は、独立して0、1、または2であり、

p は、0、1、または2である。

【0070】

追加の実施形態では、化合物は、式(II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ水素および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルから独立して選択される。さらに追加の実施形態では、 R_1 および R_2 は、それぞれ水素である。

30

【0071】

さらなる実施形態では、化合物は、式(II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_5 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキルである。追加の実施形態では、 R_5 は、メチルまたはエチルである。さらに追加の実施形態では、 R_5 は、メチルである。

【0072】

追加の態様では、化合物は、式(II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 E は、任意で置換されるフェニルである。いくつかの別の実施形態では、 E は、パラ置換フェニルであり、フェニルは任意でさらに置換される。追加の実施形態では、 E はパラ置換フェニルであり、フェニルはそれ以上置換されない。追加の態様では、 E は、非置換フェニルである。

40

【0073】

いくつかの実施形態では、 E は、1つ以上の R_4 で置換されるフェニルであり、ここで R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 NR

50

$dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0074】

追加の態様では、 R_4 は、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される。さらに追加の実施形態では、 R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択される。

【0075】

さらに追加の実施形態では、 E は、パラ位で R_4 で置換されるフェニルであり、ここで R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。任意で置換されるアリール、ハロ、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

追加の態様では、 R_4 は、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される。さらに追加の実施形態では、 R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択される。

【0076】

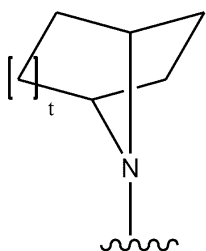
追加の実施形態では、化合物は、式(II)を有し、式中、 Z_1 は、任意で置換される5～12員N-複素環式化合物である。さらに追加の実施形態では、 Z_1 は、任意で置換される5～7員架橋N-複素環式化合物である。さらなる実施形態では、 Z_1 は、任意で置換される1-ピロリジニルおよび任意で置換される1-ピペリジニルからなる群から選択される。

【0077】

さらなる実施形態では、化合物は、式(II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 Z_1 は、任意で置換される6～12員架橋N-複素環式化合物である。さらに別の実施形態では、 Z_1 は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である。さらなる実施形態では、 Z_1 は、任意で置換される6～8員架橋N-複素環式化合物である。

【0078】

特定の実施形態では、 Z_1 は、



10

20

30

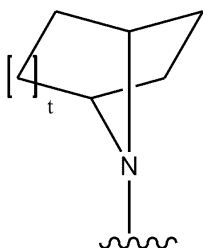
40

50

であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で置換され、 t は、0、1、2、3、4、5または6である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 Z_1 は、



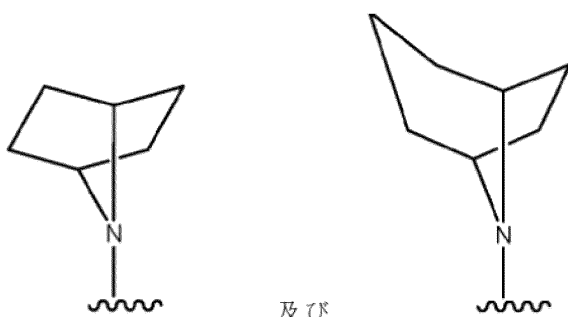
10

であり、式中、架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 t は、0、1、2、3、4、5または6である。いくつかの実施形態では、 t は、1、2、3、または4である。さらなる実施形態では、 t は、1、2、または3である。

20

【0080】

いくつかの実施形態では、 Z_1 は、

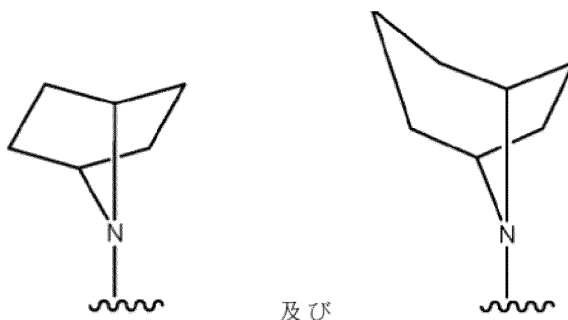


30

からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0081】

いくつかの実施形態では、 Z は、



40

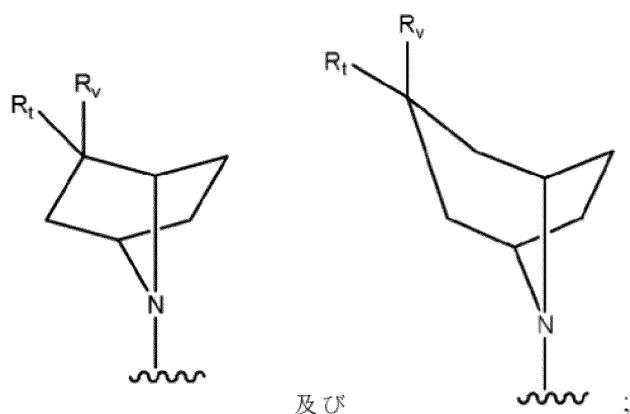
からなる群から選択され、式中、各架橋複素環式化合物は、任意で1つ以上の R_6 で置換

50

され、ここで各 R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される $3-C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0082】

さらなる実施形態では、 Z_1 は、

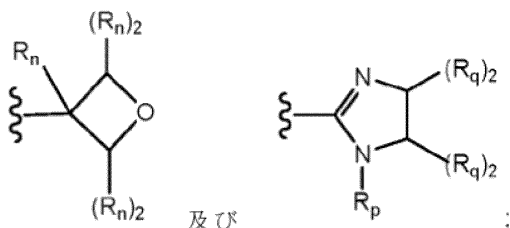


からなる群から選択され、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらに追加の態様では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、 R_v は、水素、 OR_c 、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。さらなる実施形態では、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。さらなる実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_c からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OR_c または水素である。追加の実施形態では、 R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OH からなる群から選択され、 R_v は、任意で置換される C_1-C

4 アルキル、OH または水素である。

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、V は、任意で置換される C_1-C_6 アルキレンである。さらに別の態様では、V は、任意で置換される C_2-C_4 アルキレンである。本発明のさらなる態様では、W は、 $S(O)_p R_m$ 、CN、



からなる群から選択され、式中、 R_n 、 R_p および R_q は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 $NR_d R_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、CN、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d C(O)R_c$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_d C(O)C(O)R_c$ 、 $NR_d C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n NR_d R_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R_p は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0084】

いくつかの態様では、化合物は、式 (II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、W は $S(O)_p R_m$ であり、例えば、W は $S(O)_2 R_m$ または $S R_m$ であり、ここで R_m は、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0085】

さらに追加の態様では、W は、CN である。特定の実施形態では、W は、CN であり、V は、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンである。追加の実施形態では、W は、CN であり、V は、 C_2-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンである。さらに別の実施形態では、W は、CN であり、V は、 C_2-C_4 アルキレンである。

【0086】

さらなる実施形態において、化合物は、式 (II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、W は、任意で置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態では、V は、 C_1-C_6 アルキレンまたは C_2-C_6 アルケニレンである。

【0087】

追加の態様では、化合物は、式 (II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、W は、任意で置換される置換複素環式化合物である。追加の実施形態では、W は、

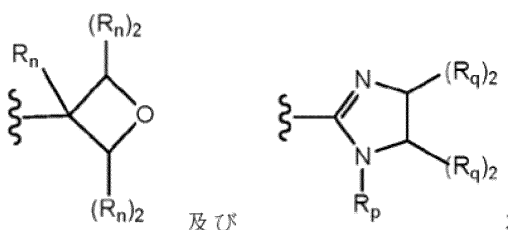
10

20

30

40

50



からなる群から選択され、式中、各 R_n 、 R_p および R_q は、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される。追加の実施形態では、各で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R_p は、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、 W は、複素環式化合物であり、 V は、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $C_2 - C_6$ アルケニレンである。追加の実施形態では、 W は、複素環式化合物であり、 V は、 V は、 $C_2 - C_6$ アルキレンまたは $C_2 - C_6$ アルケニレンである。さらに別の実施形態では、 W は、複素環式化合物であり、 V は、 $C_2 - C_4$ アルキレンである。

【0088】

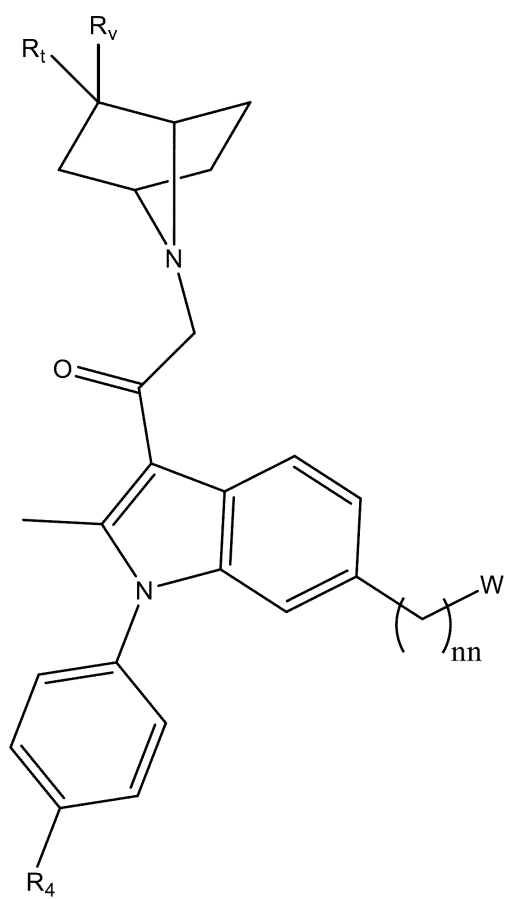
本明細書に記載の特定の実施形態は、本明細書に記載される他の特定の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。例えば、式 (I a) の化合物について、特定の実施形態において Z は、任意で置換される 7 員架橋 N -複素環式化合物として記載され、いくつかの実施形態において E は、任意で置換されるフェニルとして記載され、いくつかの実施形態において R_5 は、メチルとして記載された。したがって、本発明は、 Z が任意で置換される 7 員架橋 N -複素環式化合物であり、 E が任意で置換されるフェニルであり、 R_5 がメチルである、式 (I a) の化合物をとりわけ包含することが理解されるべきである。

【0089】

追加の実施形態では、化合物は、式 (II)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、任意で置換される E 、 Z 、 V 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3d} 、および R_5 の置換基は、それぞれ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 OR_c 、 CN 、 $S(O)_nR_c$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (II a)、式 (II b)、または式 (II c) を有する化合物、



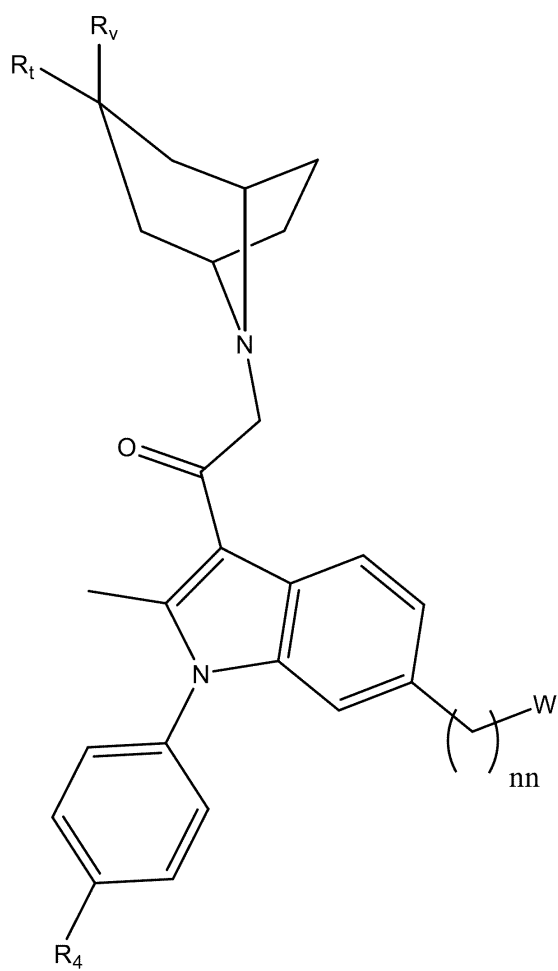
10

20

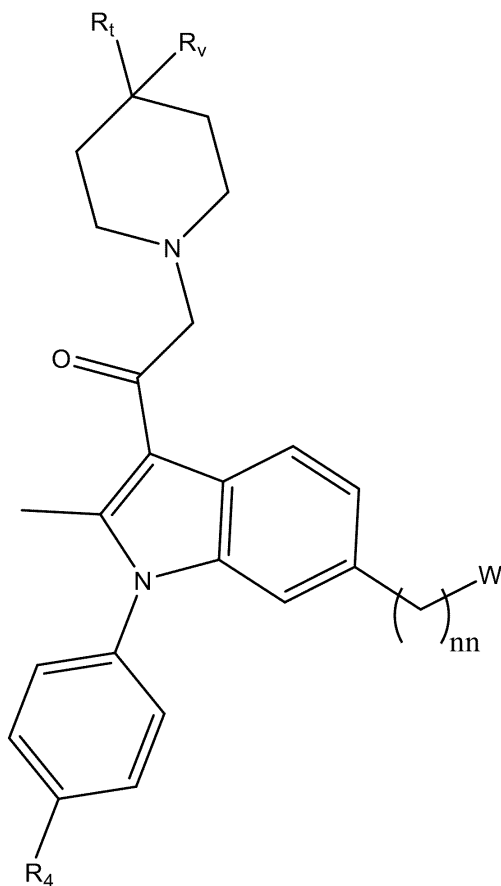
30

40

50



(I I b)



(I I c)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、

R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリー

ル、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、

R_4 は、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択され、

W は、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

nn は、1、2、または3であり、

p は、0、1、または2である。

【0091】

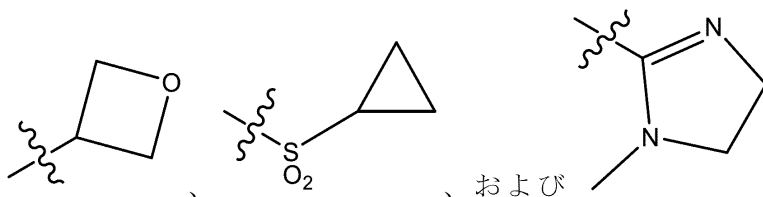
いくつかの実施形態において、本発明は、式(I I a)、式(I I b)、もしくは式(I I c)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 R_t および R_v は、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から独立して選択される。

【0092】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I a)、式 (I I b)、もしくは式 (I I c) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 R_4 は、クロロである。

【0093】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I I a)、式 (I I b)、もしくは式 (I I c) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 W は、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、



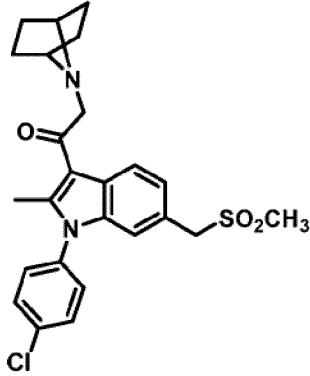
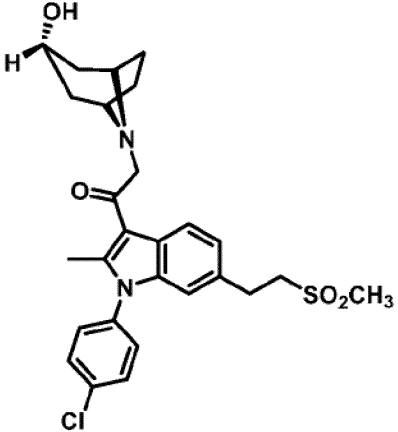
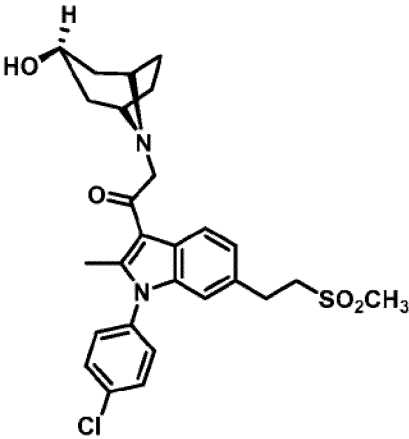
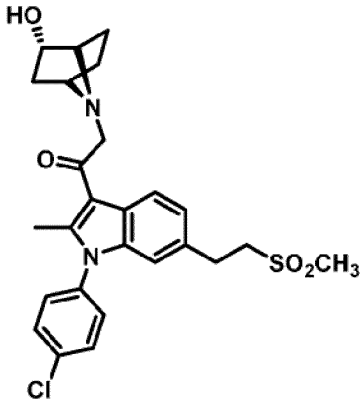
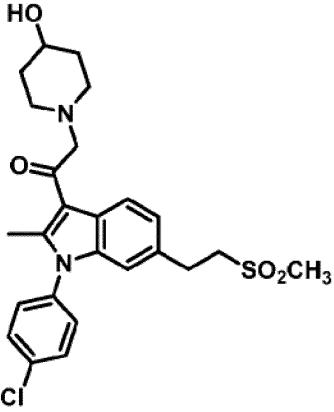
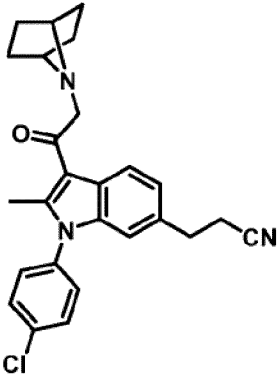
からなる群から選択される。

【0094】

本発明はさらに、以下の表 2 に示される化合物を包含する。

表 2

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1A		2A	

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
3A		4A	
5A		6A	
7A		8A	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
9A		10A	
11A		12A	
13A		14A	

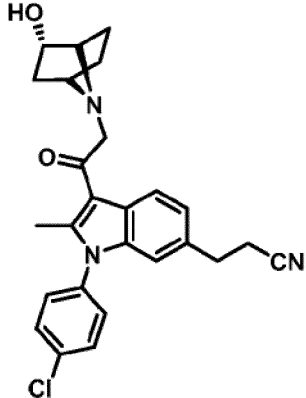
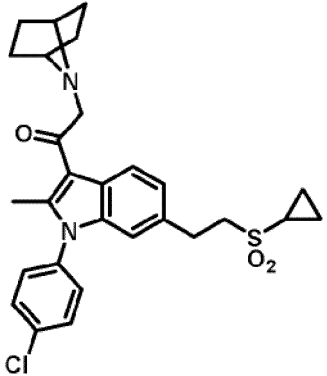
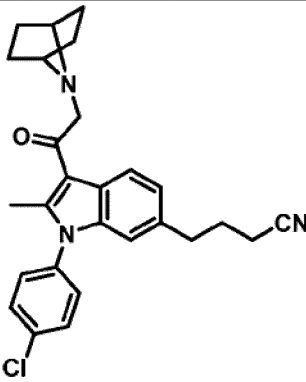
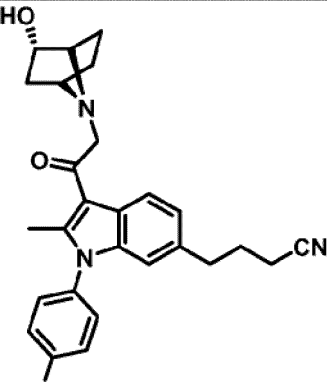
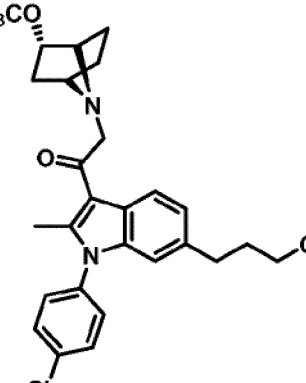
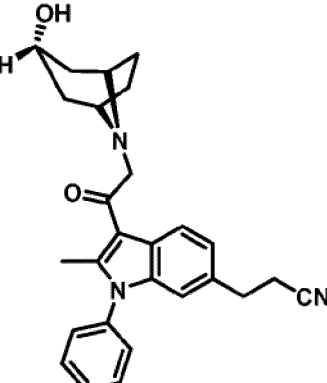
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
15A		16A	
17A		18A	
19A		20A	

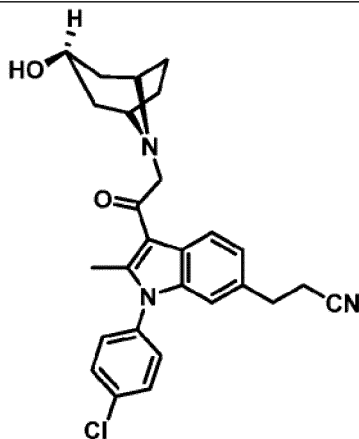
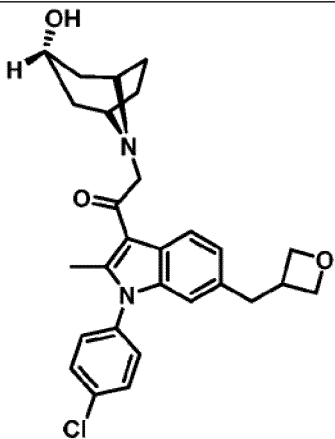
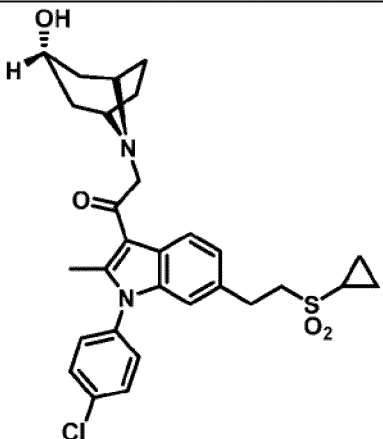
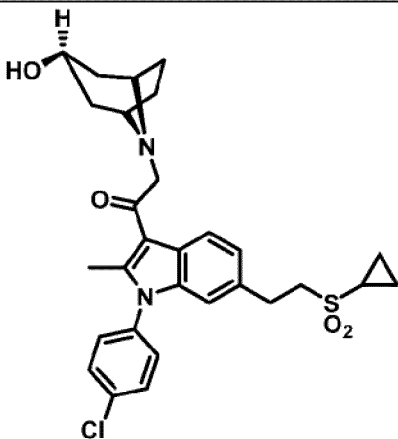
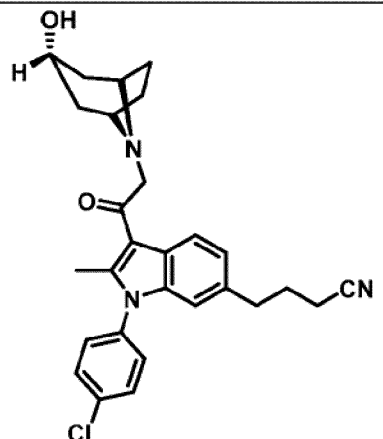
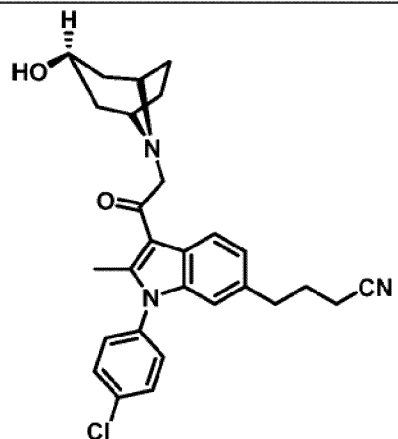
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
21A		22A	
23A		24A	
25A		26A	

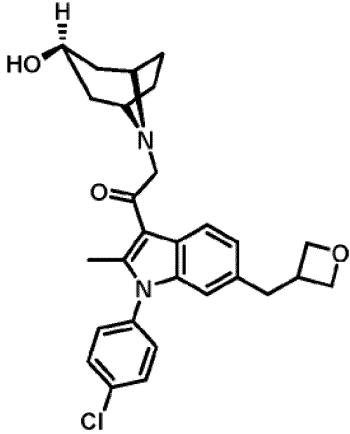
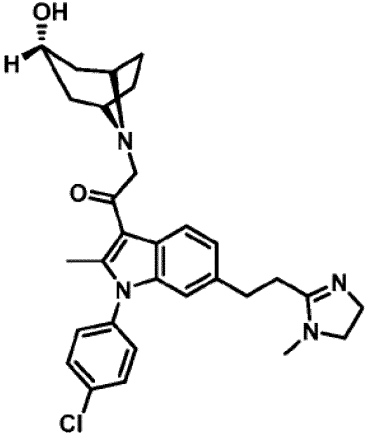
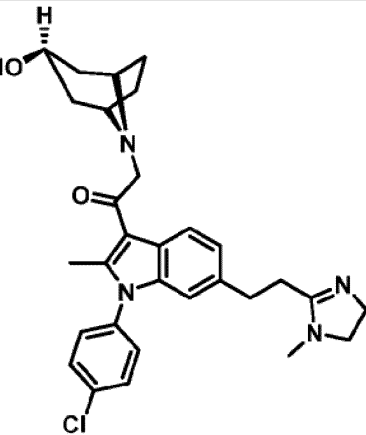
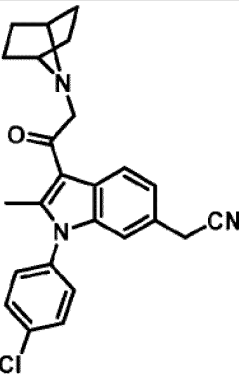
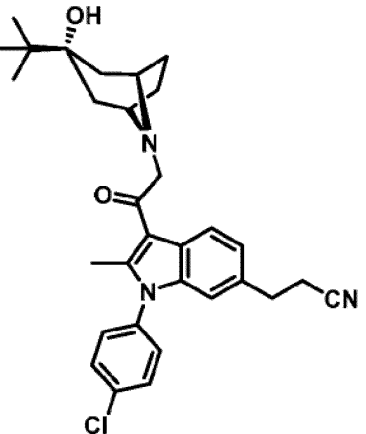
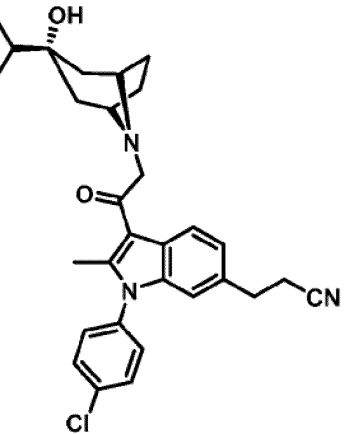
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
27A		28A	
29A		30A	
31A		32A	

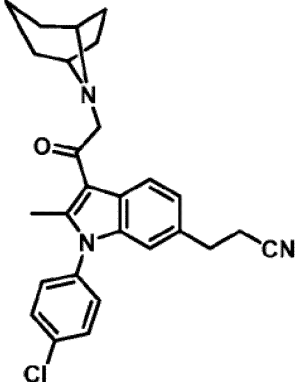
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
33A			

10

【0095】

調製の方法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは (Id) の化合物、または式 (II)、(IIa)、(IIb)、もしくは (IIc) の化合物の合成に使用できる方法は、例えば以下の文献に報告されている。1) Zhu, L. et al. 「Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides」 J. Org. Chem. 2007, 72, 8535; 2) Zhang, H. et al. 「Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles」 J. Org. Chem. 2005, 70, 5164; 3) Murakami, Y. et al. 「Chemical confirmation of the structure of a mutagenic aminophenylnorharman, 9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole: an authentic synthesis of 9-(4'-nitrophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole as its relay compound」 Heterocycles, 2010, 80, 455; 4) Wang, L. et al. 「Gold-Catalyzed Deacylative Cycloisomerization Reactions of 3-Acylindole/yne: A New Approach for Carbazole Synthesis」 Org. Lett. 2011, 13, 3786; 5) Golubeva, G. A. et al. 「Electrophilic substitution in alkylated 2-aminoindoles」 Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 1985, 7, 946; 6) Sawada, Y. et al. 「Eight-Membered Oxygen Heterocycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation」 Org. Lett. 2004, 6, 2277; 7) Aube, J. et al. 「Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane」 J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4879; 8) Antila, J. C. et al. 「The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles」

20

30

40

50

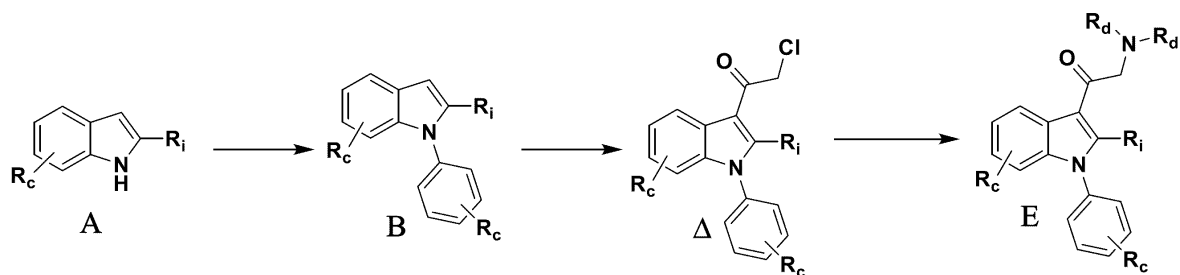
J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684; 9) Larock, R. C. et al. 「Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes」 J. Org. Chem. 1998, 63, 7652; 10) Harcken, C. et al. 「A general and efficient synthesis of azaindoles and diazaindoles」 Synlett. 2005, 20, 3121; 10) Wei, Y. et al. 「Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines: Indole Synthesis from Anilines and Ketones」 J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 9098; 11) Kaila, N. et al. 「Diazine Indole Acetic Acids as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Antagonists of Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed on Th2 Cells (CRTH2) for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases」 J. Med. Chem. 2012, 55, 5088; 12) Carpita, A. et al. 「Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts」 Tetrahedron. 2010, 66, 7169.

【0096】

本発明の式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは (Id) の化合物、または式 (II)、(IIa)、(IIb)、もしくは (IIc) の化合物を調製するための例示的な合成経路が、以下のスキームI～IIIに示される。当業者が理解するように、ジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーを使用して反応混合物から分離することができる。

【0097】

スキームI



【0098】

置換ハロベンゼンを有するタイプAの置換インドールの銅触媒アリール化により、中間体Bが得られる(スキームI)^{1, 2}。さらに、電子不足ベンゼンをインドールAで芳香族求核置換することにより生成物Bが得られる³。塩化アシルまたは塩化クロロアセチルによるフリーデルクラフツアシル化は、アルミニウムルイス酸および／またはピリジンと併せて、化合物Δをもたらす^{4, 5}。中間体Δでは、塩化物は様々なO⁶およびN⁷ベース求核剤で容易に置換され、場合によってその後のさらなる修飾により、タイプEの所望の化合物をもたらす。

【0099】

スキームII

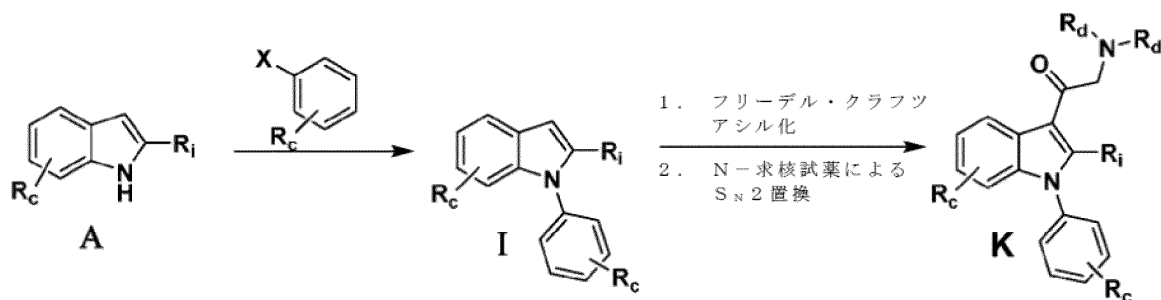
10

20

30

40

50



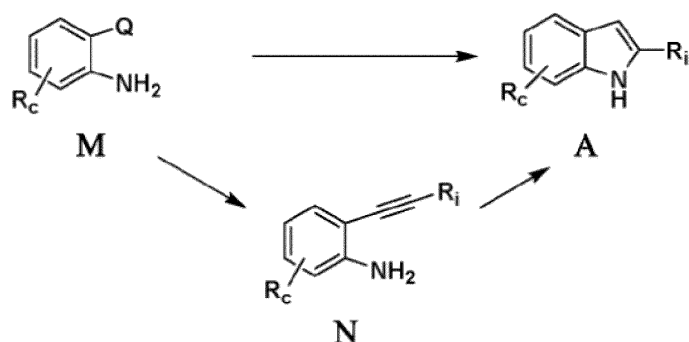
10

【0100】

インドール（A、スキームII）は、銅（I）試薬の存在下で置換アリールおよびヘテロアリール化合物で処理されると、中間体Iをもたらす⁸。Iのような中間体を上記（スキーム1）と類似のプロセスでさらに修飾して、タイプKの化合物を得ることができる。

【0101】

スキームII



20

【0102】

タイプAの置換インドール（スキームIII）は、ラロックインドール合成によって置換アルキンおよびタイプMのハロゲン化アニリンからの調製される⁹、¹⁰。タイプAの化合物も、ケトン、銅（I）塩、およびパラジウム（II）塩で処理することにより、タイプMの化合物から直接調製される¹⁰。あるいは、タイプAの化合物は、末端アルキンとの菌頭カップリングを介してタイプMの化合物から段階的に調製されて、タイプNの化合物が得られ¹¹、¹²、これらは、次に塩基での処理によってタイプAの化合物へと環化される¹²。

30

【0103】

式（III）の化合物

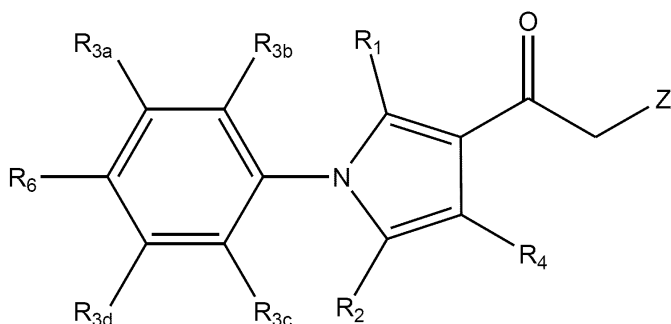
いくつかの実施形態では、本発明は、（III）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、その医薬組成物、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態の治療におけるその使用方法、プロテアソーム活性を増強する方法、および癌もしくは腫瘍を治療するための方法を包含する。

40

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（III）

50



(III);

10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中

R_1 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、およびハロからなる群から選択され、

R_2 が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される $4\sim 12$ 員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される $4\sim 12$ 員のヘテロアリール、ハロ、および CN からなる群から選択され、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 CN 、およびハロからなる群から独立して選択され、

20

R_6 は、水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 CN 、およびハロからなる群から独立して選択され、

R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、ハロ、および CN からなる群から選択され、

Z は、任意で置換される $6\sim 12$ 員架橋 N -複素環式化合物であり、

ここで、任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_4 、および R_6 の置換基はそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

30

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

40

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して 0 、 1 、または 2 である。

[0105]

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (III) を有する化合物、またはその薬学的

50

に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグに関し、式中、 R_1 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、およびハ口からなる群から選択される。追加の態様では、 R_1 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキルである。さらに追加の実施形態では、 R_1 は、メチルまたはエチルである。さらに別の態様では、 R_1 は、メチルである。

【0106】

特定の実施形態では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} のうちの少なくとも2つは水素である。さらに追加の態様では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素である。さらに別の態様では、 R_{3a} 、および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、CNおよびハ口からなる群から独立して選択され、 R_{3b} および R_{3c} は、それぞれ水素である。

10

【0107】

さらに追加の態様では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_1 は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、およびハ口からなる群から選択され、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} のうち少なくとも2つは水素である。

【0108】

本発明はまた、式(III)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを包含し、式中、 R_6 は、CNおよびハ口からなる群から選択される。特定の態様では、 R_6 は、CNである。特定の追加の態様では、 R_6 は、ハ口である。さらに追加の態様では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素であり、 R_6 は、CNである。さらに追加の態様では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素であり、 R_6 は、ハ口である。さらに別の態様では、 R_{3a} 、および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、CNおよびハ口からなる群から独立して選択され、 R_{3b} および R_{3c} は、それぞれ水素であり、 R_6 は、CNである。追加の態様では、 R_{3a} 、および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、CNおよびハ口からなる群から独立して選択され、 R_{3b} および R_{3c} は、それぞれ水素であり、 R_6 は、ハ口である。

20

【0109】

追加の実施形態では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_2 は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、および任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニルからなる群から選択される。

30

【0110】

さらに追加の態様では、 R_2 は、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、任意で置換される C_2-C_6 アルケニル、および任意で置換される C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択される。

【0111】

さらなる態様では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、それぞれが、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハ口、 N_3 、 OR_{c1} 、 $NR_{d1}R_{d1}$ 、 $C(O)OR_{e1}$ 、 NO_2 、CN、 $C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$ 、 $N(R_{d1})(COOR_{e1})$ 、 $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、 $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $OC(O)OR_{e1}$ 、 $(C=NR_{d1})R_{e1}$ 、 $OC(O)R_{e1}$ 、トリ(C_1-C_4 アルキル)シリル、任意で置換される4~12員複素環式化合物、および任意で置換される4~12員ヘテロア

40

50

リールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され、

ここで各 R_{c1} および R_{e1} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

ここで各 R_{d1} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_{d1} 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意で置換される4～12員複素環式化合物または任意で置換される4～12員ヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグである。

【0112】

さらなる態様では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、各々が、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_{c1} 、 $NR_{d1}R_{d1}$ 、 $C(O)OR_{e1}$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$ 、 $N(R_{d1})(COOR_{e1})$ 、 $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、 $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $OC(O)OR_{e1}$ 、 $(C=NR_{d1})R_{e1}$ 、 $OC(O)R_{e1}$ 、トリ(C_1-C_4 アルキル)シリル、4～12員複素環式化合物、および4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、4～12員複素環式化合物、および4～12員ヘテロアリールは、1つ以上の R' で任意に置換され、

各 R_{c1} および R_{e1} は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、および C_2-C_{10} アルキニルは、それぞれ1つ以上の R' で任意に置換され、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールは、それぞれ1つ以上の R'' で任意に置換され、

各 R_{d1} は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_1-C_{10} アルコキシ、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または、2つのジェミナル R_{d1} 基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～12員複素環式化合物または4～12員ヘテロアリールを形成し、ここで、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、および C_1-C_{10} アルコキシは、それぞれ1つ以上の R'' で任意で置換され、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールは、それぞれ1つ以上の R' で置換され、

各 n は、独立して0、1、または2であり、

ここで、各 R' は、 G_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 CN 、ハロ、およびオキソからなる群から独立して選択され、

ここで、各 R'' は、 CN およびハロからなる群から選択される。

【0113】

さらなる態様では、化合物は、式（III）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_2 は、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、ハロ、 OR_{c1} 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、任意で置換される4～12員ヘテロアリール、任意で置換されるアリール、任意で置換される4～12員複素環式化合物、CN、およびトリ（ C_1-C_4 アルキル）シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、

ここで、 R_{e1} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、 R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、特定の態様では、 R_{e1} は、水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、および C_2-C_{10} アルキニルは、それぞれ任意で1つ以上の R' で置換され、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員複素環式化合物、アリール、および4～12員ヘテロアリールは、それぞれ任意で1つ以上の R' で置換され、ここで、 R' および R'' は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

【0114】

さらなる態様では、化合物は、式（III）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_2 は、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、ハロ、 OR_{c1} 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、4～12員ヘテロアリール、アリール、4～12員複素環式化合物、CN、およびトリ（ C_1-C_4 アルキル）シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、ここで C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4～12員ヘテロアリール、アリール、および4～12員は、それぞれ任意で1つ以上の R' で置換され、 R_{c1} および R_{e1} は、水素、および1つ以上の R'' で任意に置換される C_1-C_6 アルキルからそれぞれ独立して選択され、 R' および R'' は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

【0115】

さらなる態様では、 R_2 は、任意で以下からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルである。

ハロ；

SH；

$S-C_1-C_4$ アルキル；

$S(O)_2H$ ；

$S(O)_2-C_1-C_4$ アルキル；

任意で1つ以上の R' で置換される C_3-C_6 シクロアルキル；

任意で1つ以上の R' で置換される4～6員複素環式化合物（例えば、少なくとも1つの環酸素原子を含む、任意で1つ以上の R' で置換される4～6員複素環式化合物；より具体的な例には、任意で1つ以上の R' で置換されるテトラヒドロピラニル、任意で1つ以上の R' で置換されるオキセタニル、および任意で1つ以上の R' で置換されるフラニルが含ま

れる) ;

C N ;

O H ;

C₁ - C₄ アルキルが任意で 1 つ以上の R'' で置換されている、O - C₁ - C₄ アルキル ;
N H₂ ;

任意で 1 つ以上の R' で置換される 4 ~ 6 員ヘテロアリール (例えば、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む、任意で 1 つ以上の R' で置換される 4 ~ 6 員ヘテロアリール、より具体的な例には、任意で 1 つ以上の R' で置換されるイミダゾリル、任意で 1 つ以上の R' で置換されるピラゾリル、任意で 1 つ以上の R' で置換されるチアゾリルが含まれる) ; および
トリ (C₁ - C₄ アルキル) シリル ;

ここで、R' および R'' は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

【0116】

さらに追加の態様では、R₂ は、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、ハロ、O R_{e1}、S (O)_n R_{e1}、任意で置換される 4 ~ 12 員ヘテロアリール、任意で置換されるアリール、任意で置換される 4 ~ 12 員複素環式化合物、C N、およびトリ (C₁ - C₄ アルキル) シリルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルケニルからなる群から選択され、

ここで R_{e1} は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキル、任意で置換される C₃ - C₁₂ シクロアルケニル、任意で置換される 4 ~ 12 員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される 4 ~ 12 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、n は、上記で定義されたとおりである。

【0117】

さらなる態様では、R₂ は、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀ アルキニル、ハロ、O R_{e1}、S (O)_n R_{e1}、4 ~ 12 員ヘテロアリール、4 ~ 12 員複素環式化合物、アリール、C N、およびトリ (C₁ - C₄ アルキル) シリルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたは C₃ - C₁₂ シクロアルケニルであり、ここで、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、および C₂ - C₁₀ アルキニルは、それぞれ任意で 1 つ以上の R' ' で置換され、4 ~ 12 員ヘテロアリール、アリールおよび 4 ~ 12 員複素環式化合物は、それぞれ任意で 1 つ以上 R' で置換され、R_{e1} は、水素、および 1 つ以上の R'' で任意で置換された C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され、R' および R'' は、それぞれ上記で定義された通りである。

【0118】

さらなる実施形態では、R₂ は、ハロ、および 1 つ以上の R' ' で任意に置換される C₁ - C₄ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたは C₃ - C₁₂ シクロアルケニルである。

【0119】

さらに追加の態様では、R₂ は、任意で置換される C₃ - C₆ シクロアルキルである。

【0120】

さらなる態様では、R₂ は、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、ハロ、O R_{e1}、S (O)_n R_{e1}、任意で置換される 4 ~ 12 員ヘテロアリール、任意で置換されるアリール、任意で置換される 4 ~ 12 員複素環式化合物、C N、およびトリ (C₁ - C₄ アルキル) シリルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される C₃ - C₆ シクロアルキルであり、

ここで R_{e1} は、水素、任意で置換される C₁ - C₁₀ アルキル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルケニル、任意で置換される C₂ - C₁₀ アルキニル、任意で置換される C₃ -

10

20

30

40

50

C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、nは、上記で定義されたとおりである。

【0121】

さらなる態様では、R₂は、C₁–C₁₀アルキル、C₂–C₁₀アルケニル、C₂–C₁₀アルキニル、ハロ、OR_{e1}、S(O)_nR_{e1}、4～12員ヘテロアリール、4～12員複素環式化合物、アリール、CN、およびトリ(C₁–C₄アルキル)シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換されるC₃–C₆シクロアルキルであり、ここで、C₁–C₁₀アルキル、C₂–C₁₀アルケニル、およびC₂–C₁₀アルキニルは、それぞれ任意で1つ以上のR'で置換され、4～12員ヘテロアリール、アリールおよび4～12員複素環式化合物は、それぞれ任意で1つ以上R'で置換され、R_{e1}は、水素、および1つ以上のR''で任意で置換されたC₁–C₆アルキルからなる群から選択され、R'およびR''は、それぞれ上記で定義された通りである。

10

【0122】

さらなる実施形態では、R₂は、ハロ、および1つ以上のR'で任意に置換されるC₁–C₄アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、C₃–C₆シクロアルキルである。

【0123】

追加の態様では、R²は、任意で置換されるフェニルおよび任意で置換される4～8員ヘテロアリールからなる群から選択される。追加の態様では、R²は、任意で置換されるフェニルおよび任意で置換されるチアゾリルからなる群から選択される。さらに追加の態様では、R²は、置換フェニルおよびチアゾリルからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびチアゾリルは、それぞれ任意で1つ以上のR'で置換される。

20

【0124】

さらに追加の実施形態では、R₂は、C₁–C₆ハロアルキル、ハロ、またはCNである。

【0125】

さらなる態様では、R₁は、メチルであり、R₂は、C₁–C₆アルキルである。特定の態様では、R₁は、メチルであり、R₂は、メチルである。

30

【0126】

さらに追加の態様では、R₁は、メチルであり、R₂は、C₁–C₆ハロアルキル、ハロまたはCNである。

【0127】

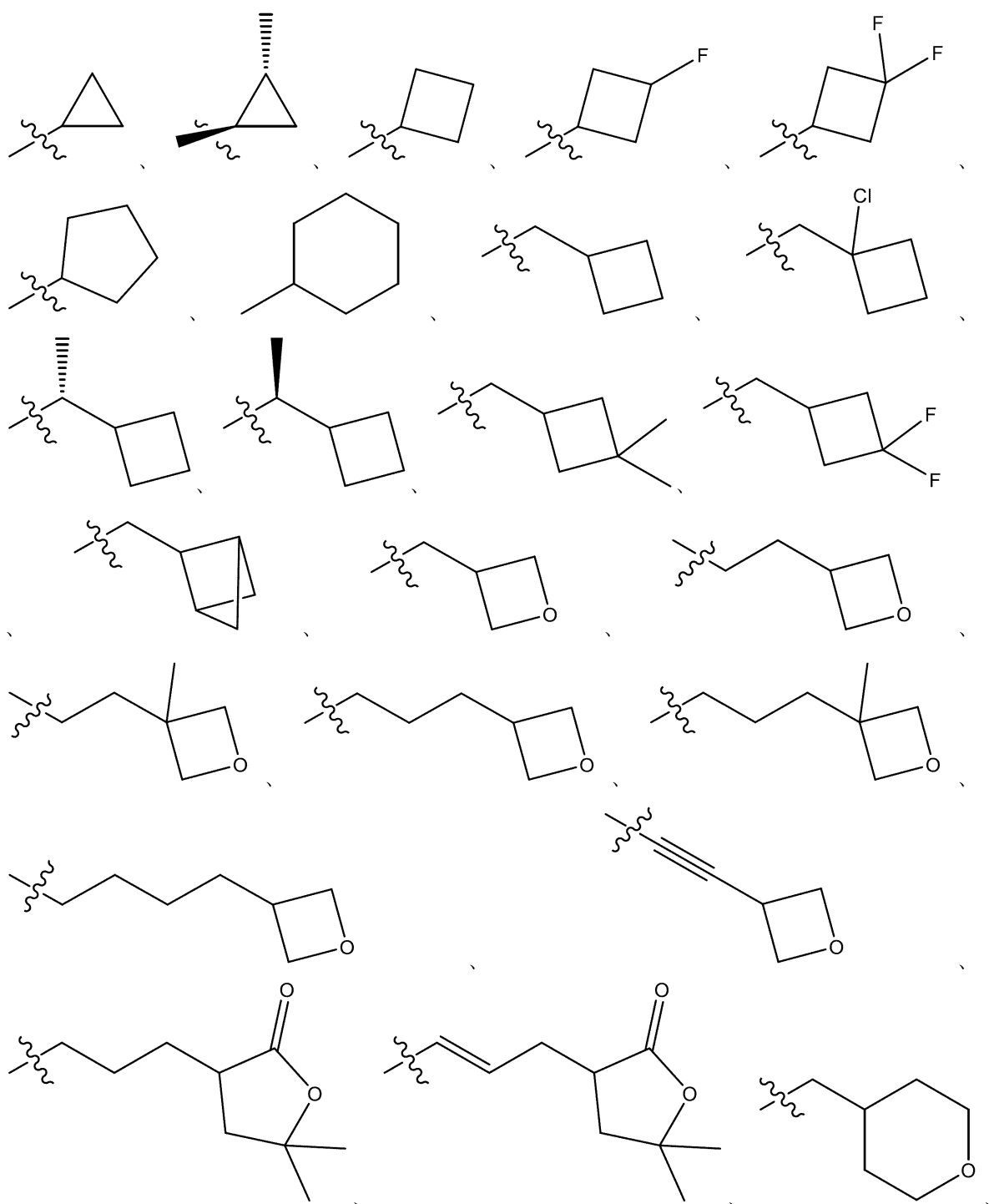
追加の実施形態では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、任意で置換されるE、Z、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、およびR₅の置換基は、それぞれ、C₁–C₄アルキル、ハロ、OR_c、CN、S(O)_nR_c、Si(R_c)₃、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0128】

特定の実施形態では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、R₂は、–Cl、–Br、–CH₃、–CH(CH₃)₂、–CH(CH₃)CH₂CH₃、–C(CH₃)₃、–CF₃、–CH₂CF₃、–CN、–CH₂CH₂Si(CH₃)₃、–CH₂CH₂CH₂OCH₃、–CH₂CH₂CH₂OCF₃、–CH₂CH₂CH₂CH₂SCH₃、–CH₂CH₂CH₂SO₂CH₃、–CH=CHCH₂NH₂、–CH=CHCH₂SO₂CH₃、–CH(CH₃)CH₂CH₂SO₂CH₃、–CH₂CH₂CH₂CN、–CH₂CH₂CH₂CH₂CN、–CH₂OCH₂CH₂CN、

40

50



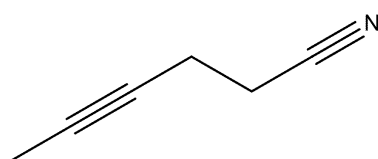
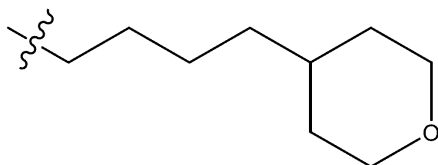
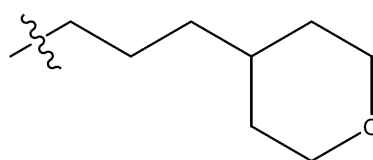
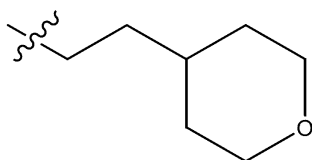
10

20

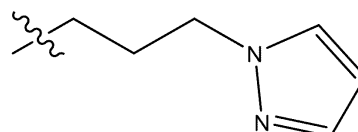
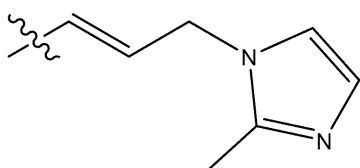
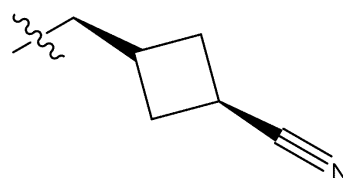
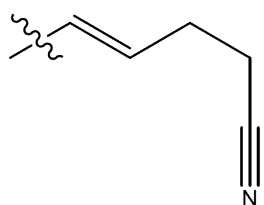
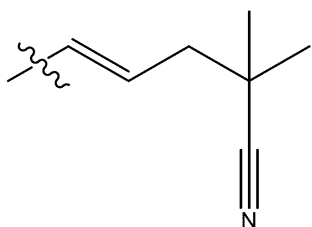
30

40

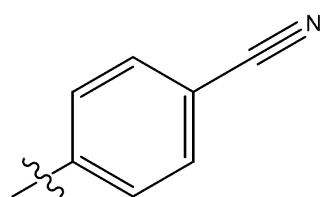
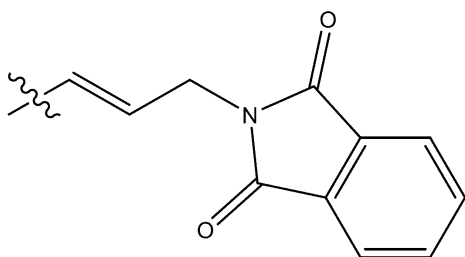
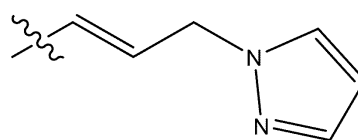
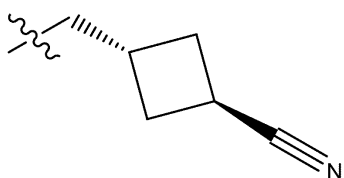
50



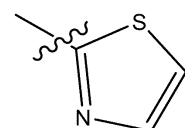
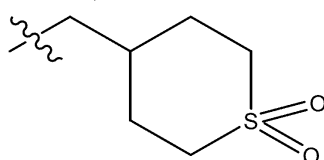
10



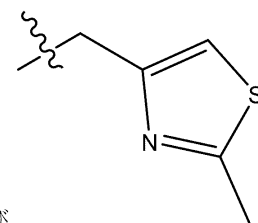
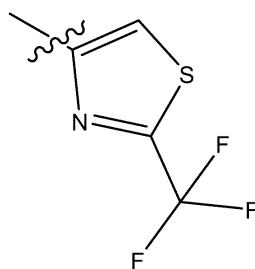
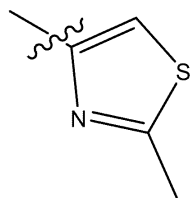
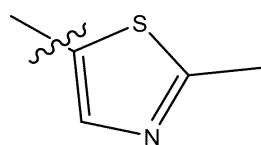
20



30



40



、および

50

からなる群から選択される。

【0129】

特定の実施形態では、化合物は、式（III）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、ハロ、およびCNからなる群から選択される。さらに追加の態様では、 R_4 は、水素である。さらなる態様では、 R_4 は、ハロである。さらに追加の態様では、 R_1 は、メチルであり、 R_4 は、ハロゲンである。さらに追加の態様では、 R_1 は、メチルであり、 R_4 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R_4 は、メチルまたはエチルである。さらなる態様では、 R_4 は、 C_1-C_4 ハロアルキルである。追加の実施形態では、 R_4 は、CNである追加の実施形態では、 R_4 は、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ である。追加の実施形態では、 R_4 は、水素、メチル、クロロ、およびCNからなる群から選択される。

【0130】

特定の実施形態では、化合物は、式（III）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 Z は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、 Z は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_{c2} 、 $NR_{d2}R_{d2}$ 、 $C(O)OR_{e2}$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_{e2}$ 、 $C(O)C(O)R_{e2}$ 、 $C(O)NR_{d2}R_{d2}$ 、 $NR_{d2}C(O)R_{e2}$ 、 $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$ 、 $N(R_{d2})(COOR_{e2})$ 、 $NR_{d2}C(O)C(O)R_{e2}$ 、 $NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}$ 、 $NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$ 、 $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$ 、 $S(O)_nR_{e2}$ 、 $S(O)_nNR_{d2}R_{d2}$ 、 $OC(O)OR_{e2}$ 、 $(C=NR_{d2})R_{e2}$ 、 $OC(O)R_e$ 、任意で置換される4～12員複素環式化合物、および任意で置換される4～12員ヘテロアリール基からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、6～10員架橋N-複素環式であり、

各 R_{c2} および R_{e2} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_{d2} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される4～12員複素環式化合物または任意で置換される4～12員ヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

【0131】

さらに追加の実施形態では、化合物は、式（III）、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、 Z は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、 Z は、 C_1-C_4 アルキル、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH_3 で置換される C_1-C_4 アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、6～10員架橋N-複素環式化合物である。追加の態様では、 Z は、任意で置換

される $C_1 - C_4$ アルキル、OH および ハロアルキル から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、6 ～ 10 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、Z は、非置換 6 ～ 10 員架橋 N-複素環式化合物である。

【0132】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、Z は、任意で置換される 6 ～ 9 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、化合物は、式 (III) を有し、式中、Z は、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される 6 ～ 9 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、Z は、 $C_1 - C_4$ アルキル、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH_3 で置換される $C_1 - C_4$ アルキル から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される 6 ～ 9 員架橋 N-複素環式化合物である。追加の態様では、Z は、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、OH および ハロアルキル から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、6 ～ 9 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、Z は、非置換 6 ～ 9 員架橋 N-複素環式化合物である。

10

【0133】

追加の実施形態では、Z は、任意で置換される 6 ～ 8 員架橋 N-複素環式化合物である。

【0134】

さらに追加の態様では、化合物は、式 (III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、Z は、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、6 ～ 8 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに追加の態様では、Z は、 $C_1 - C_4$ アルキル、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH_3 で置換される $C_1 - C_4$ アルキル から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、6 ～ 8 員架橋 N-複素環式化合物である。追加の態様では、Z は、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、OH および ハロアルキル から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、6 ～ 8 員架橋 N-複素環式化合物である。

20

30

【0135】

さらに追加の態様では、Z は、非置換 6 ～ 8 員架橋 N-複素環式化合物である。

【0136】

さらなる態様では、Z は、任意で置換される 7 員架橋 N-複素環式化合物である。別の態様では、Z は、任意で置換される 8 員架橋 N-複素環式化合物である。

【0137】

特定の他の実施形態では、Z は、9 員架橋 N-複素環式化合物である。さらに、Z は、9 員架橋複素環式化合物であり、ここで、架橋 N-複素環化合物は環酸素原子を含む。

【0138】

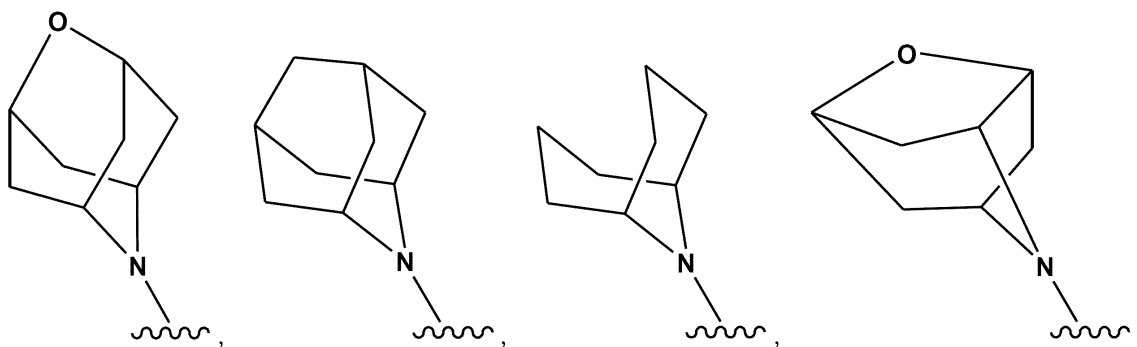
さらに追加の態様では、Z は、10 員架橋 N-複素環式化合物である。さらなる態様では、Z は、10 員架橋複素環式化合物であり、ここで、架橋 N-複素環化合物は環酸素原子を含む。

40

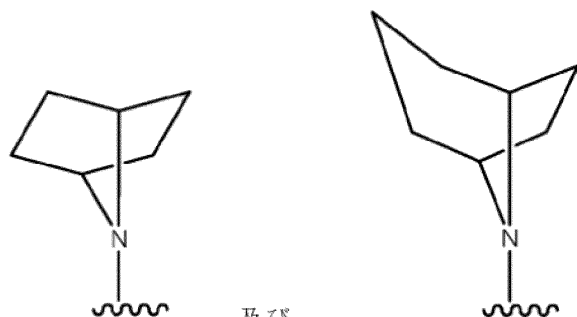
【0139】

特定の実施形態では、Z は、

50



10



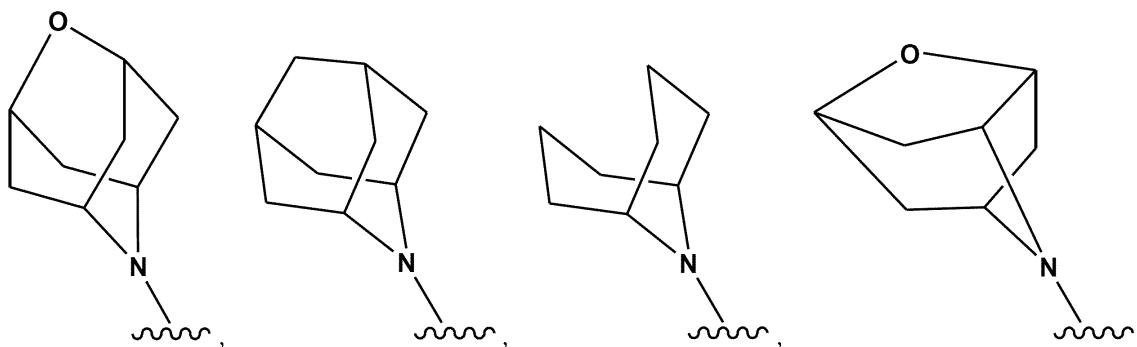
及び

20

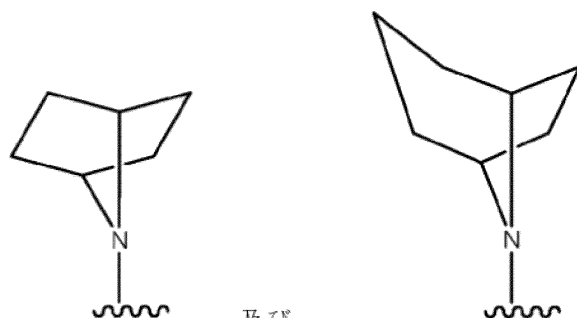
からなる群から選択され、
それぞれは、任意で置換される。

【0140】

さらなる態様では、Zは、



30



及び

40

からなる群から選択され、

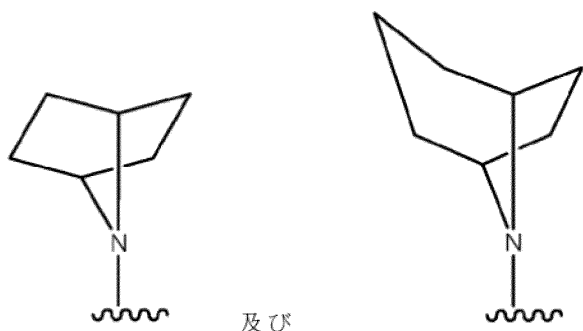
任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{C2} 、および $C(O)OR_{E2}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。さらに追加の態様では、1つ以上の置換基は、 C_1-C_4 アルキル、 OH 、 OCH_3 、 O

50

CF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH で置換される C_1-C_4 アルキルから独立して選択される。追加の態様では、1つ以上の置換基は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OH およびハロアルキルから独立して選択される。

【0141】

特定の態様では、Zは、

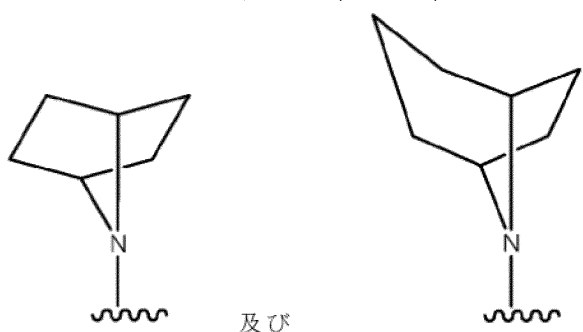


10

からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0142】

さらに追加の態様では、Zは、



20

からなる群から選択され、それぞれ、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{e2}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され、ここで、 R_{c2} および R_{e2} は、それぞれ上記で定義された通りである。さらに追加の態様では、1つ以上の置換基は、 C_1-C_4 アルキル、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH で置換される C_1-C_4 アルキルから独立して選択される。追加の態様では、1つ以上の置換基は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、 OH およびハロアルキルから独立して選択される。

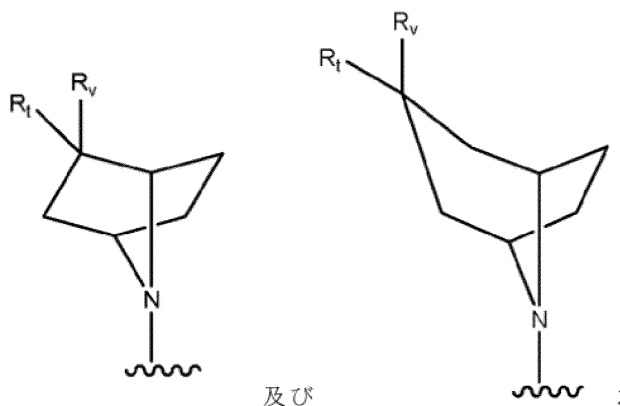
30

【0143】

さらに追加の実施形態では、Zは、

40

50



10

からなる群から選択され、式中、

R_t は、水素、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ からなる群から選択される。特定の態様では、 R_t は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ であり、

R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、各 R_{c2} および R_{e2} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、 R_t は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_{c2} からなる群から選択される。追加の態様では、 R_t は、 C_1-C_4 アルキル、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH_3 で置換される C_1-C_4 アルキルからなる群から選択される。追加の態様では、 R_t は、 C_1-C_4 アルキル、 OH 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、および OH または OCH_3 で置換される C_1-C_4 アルキルからなる群から選択され、 R_v は、水素である。さらに追加の態様では、 R_t は、 OH である。さらなる態様では、 R_t は OH であり、 R_v は水素である。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(III)を有する化合物に関し、式中、 Z は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はハロゲンであり、 R_6 はCNである。さらに追加の態様では、 Z は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_6 はCNであり、 R_4 はフルオロである。追加の態様では、 Z は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はハロゲンであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。さらに追加の態様では、 Z は、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はフルオロであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。追加の態様では、 Z は、任意で置換される7員または8員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はハロゲンであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。追加の態様では、 Z は、任意で置換される7員または8員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はフルオロであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。特定の態様では、 Z は、任意で置換される7員架橋N

40

50

一複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はハロであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。特定の態様では、Zは、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 はフルオロであり、 R_6 はCNであり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} はそれぞれ水素である。

【0146】

さらに追加の態様では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、Zは、任意で置換される6~10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_2 はメチルであり、 R_4 は水素であり、 R_6 はCNである。

【0147】

さらなる態様では、化合物は、式(III)、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを有し、式中、Zは、任意で置換される6~10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_4 は水素であり、 R_6 はCNであり、 R_2 は、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、ハロ、 OR_c 、 $S(O)_nR_e$ 、任意で置換される4~12員ヘテロアリール、任意で置換されるアリール、任意で置換される4~12員複素環式化合物、CN、およびトリ(C_1-C_4 アルキル)シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基でそれぞれ任意で置換される、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルからなる群から選択される。さらなる態様では、Zは、任意で置換される6~10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 はメチルであり、 R_4 は水素であり、 R_6 はCNであり、 R_2 は、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、ハロ、 OR_{c1} 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、4~12員ヘテロアリール、アリール、4~12員複素環式化合物、CN、およびトリ(C_1-C_4 アルキル)シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、ここで C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、4~12員ヘテロアリール、アリール、および4~12員は、それぞれ任意で1つ以上の R' で置換され、 R_{e1} および R_{e1} は、水素、および1つ以上の R'' で任意に置換される C_1-C_6 アルキルからそれぞれ独立して選択され、 R' および R'' は、それぞれ上記で定義されたとおりである。

【0148】

本明細書に記載の特定の実施形態は、本明細書に記載される他の特定の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。例えば、Zは、特定の実施形態では任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物として記載され、 R_4 は、いくつかの実施形態ではハロとして記載され、 R_1 は、いくつかの実施形態ではメチルとして記載される。したがって、本発明は、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを具体的に包含し、式中、Zは任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物であり、 R_4 はハロであり、 R_1 はメチルであることが理解されるべきである。

【0149】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、または式(IIIe)

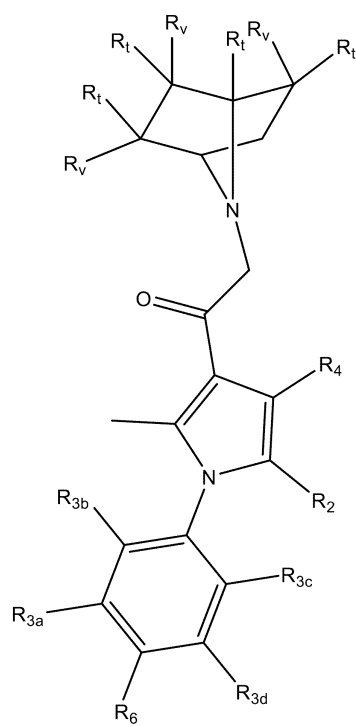
10

20

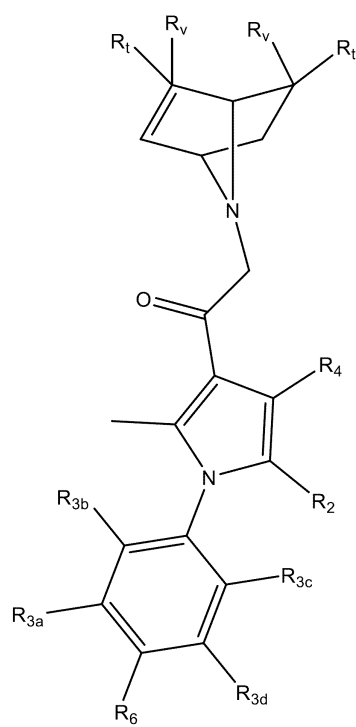
30

40

50



(I I I a),



(I I I b),

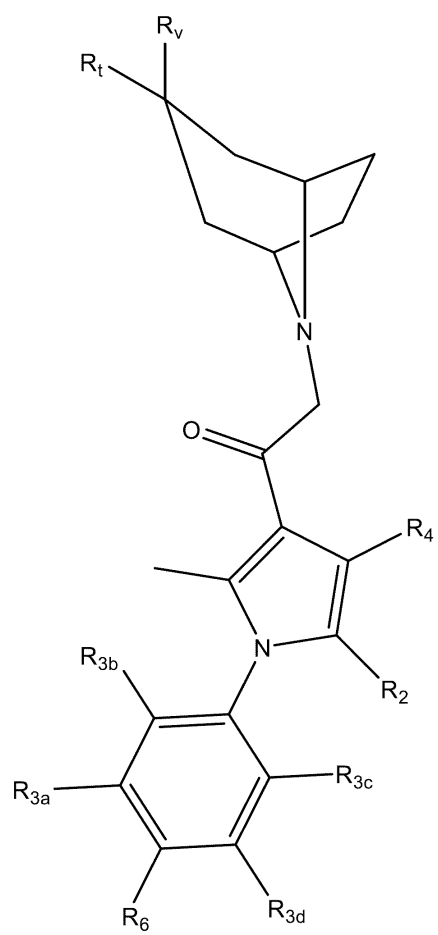
10

20

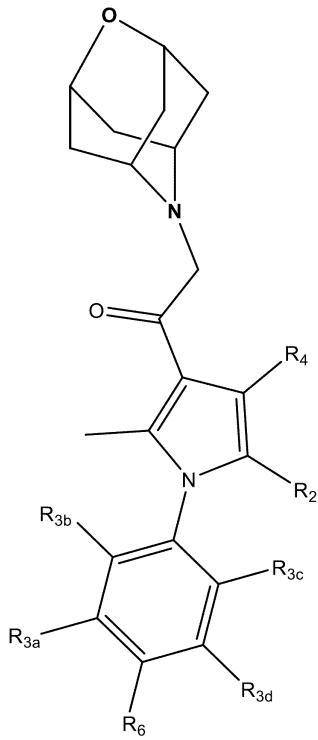
30

40

50

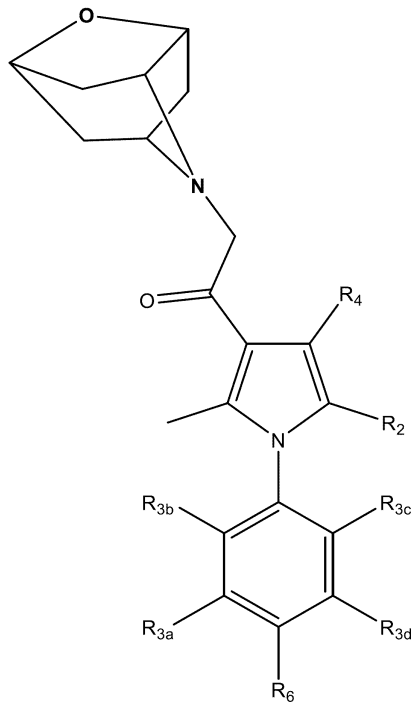


(IIIc),



10

20



30

40

を有する化合物に関し、式中、

R_t は、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ からなる群から選択され、または任意の 2 つの R_t が一緒になって、5 員または 6 員複素環式化合物を形成し、

R_v は、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、

各 R_{c2} および R_{e2} は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される 4 ~ 12 員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換さ

50

れる4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_2 は、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される4～12員のヘテロアリール、ハロ、およびCNからなる群から選択され、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} は、それぞれ独立して水素またはフルオロである。

R_4 は、 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ であり、

R_6 は、CNまたはClである。

10

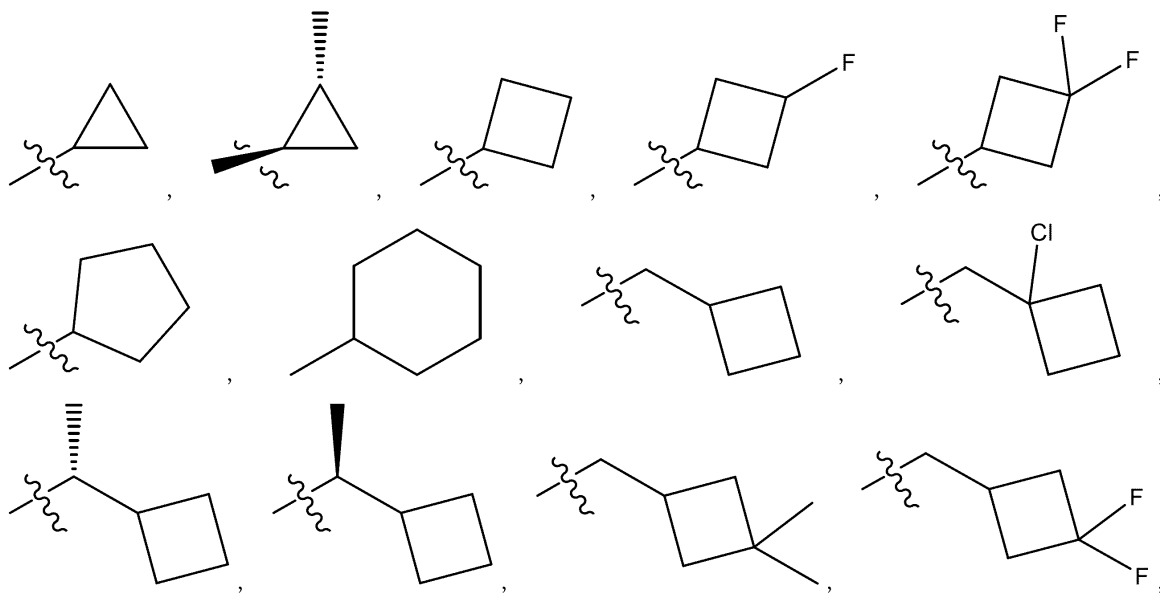
【0150】

いくつかの実施形態では、 R_t および R_v は、水素、ヒドロキシル、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、および $-C(CF_3)_3$ からなる群から独立して選択され、または任意の2つの R_t が一緒になって、 $-CH_2OCH_2-$ 、または $-CH_2CH_2O-$ を形成する。

【0151】

いくつかの実施形態では、 R_2 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH=CHCH_2NH_2$ 、 $-CH=CHCH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CN$ 、

20

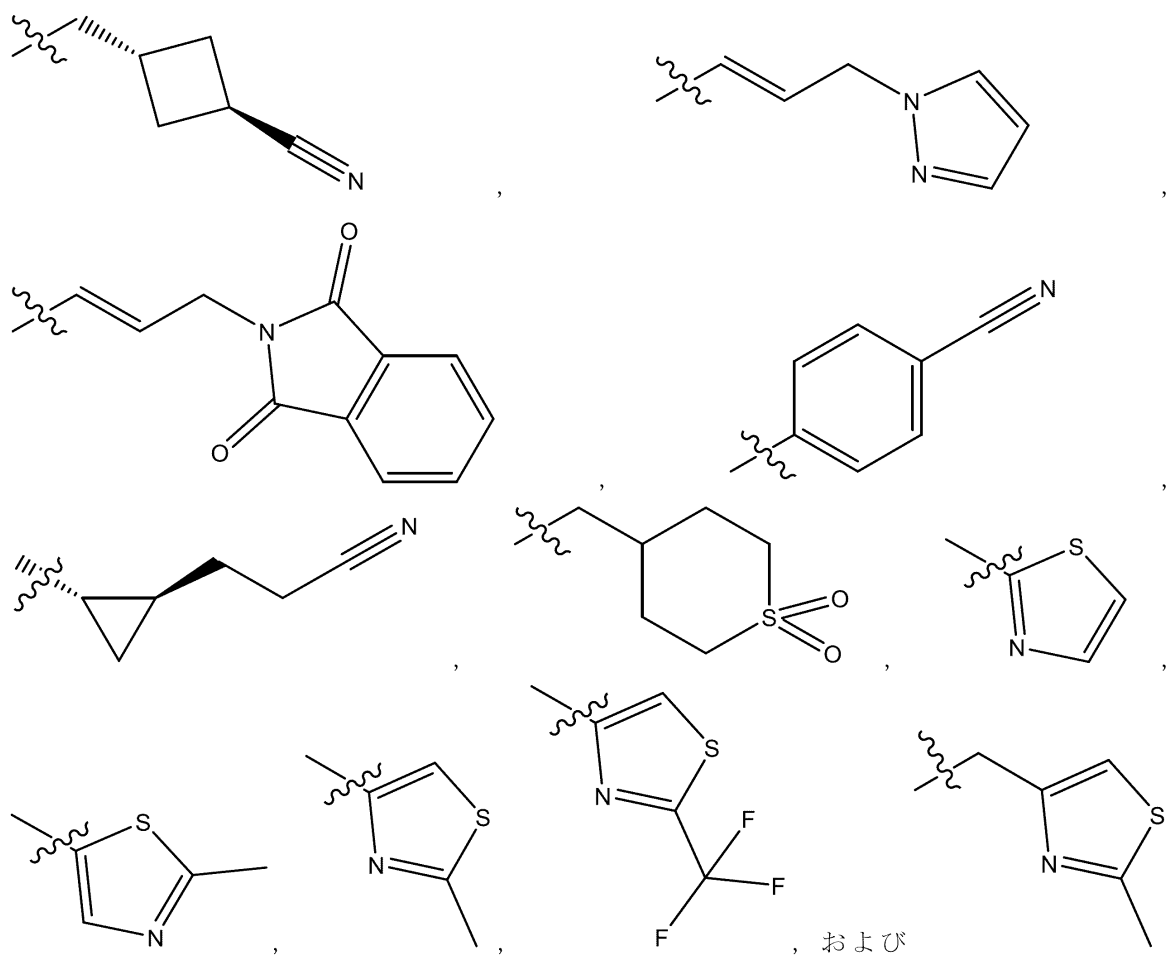


30

40

50





からなる群から選択される。

【 0 1 5 2 】

式 (I I I) の化合物の非限定的な例を、以下の表 3 に示す。

表 3

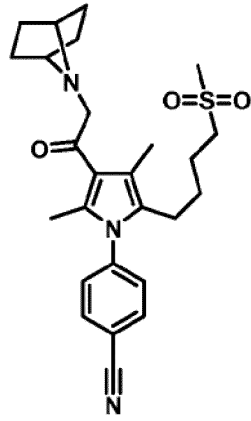
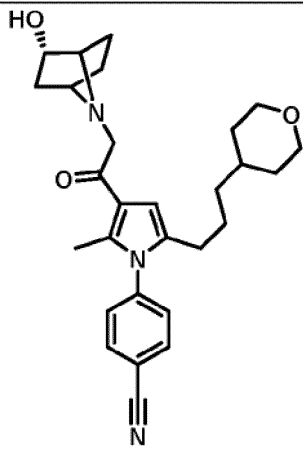
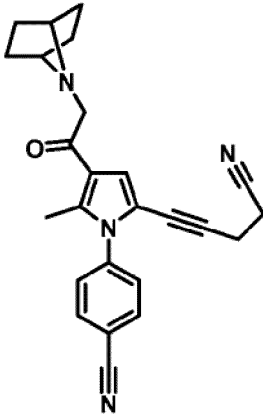
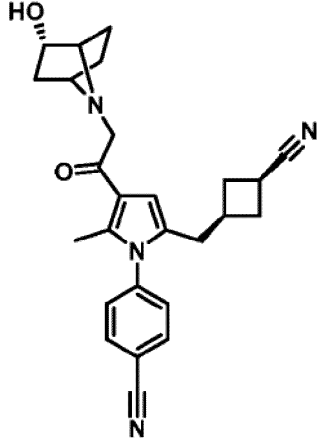
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1B		2B	
3B		4B	

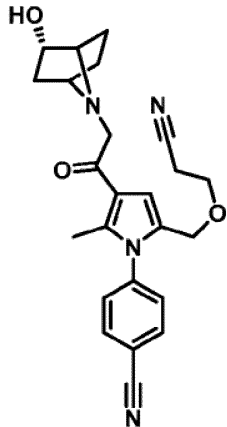
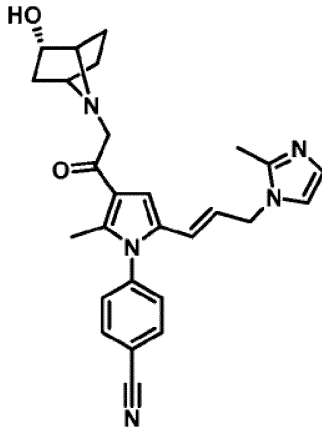
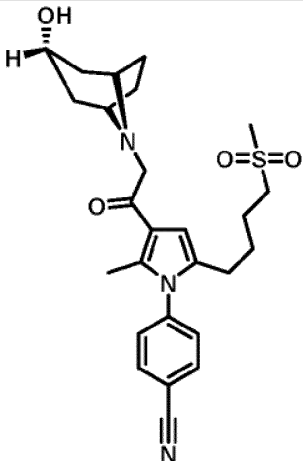
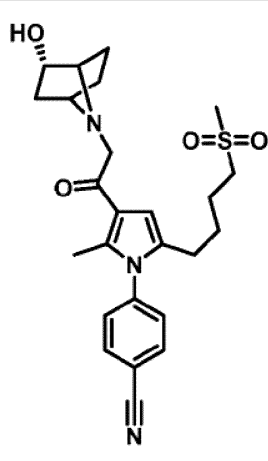
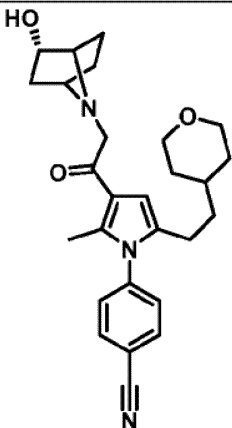
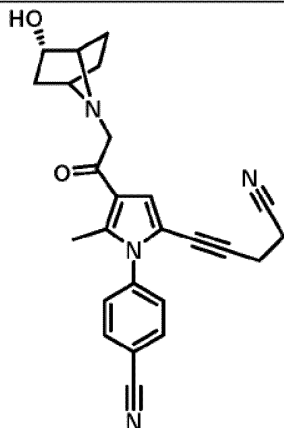
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
5B		6B	
7B		8B	
9B		10B	

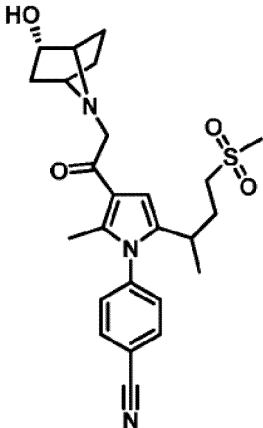
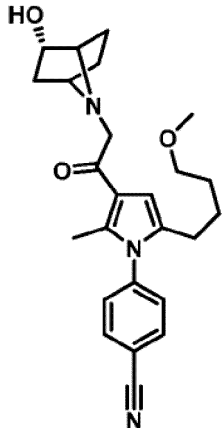
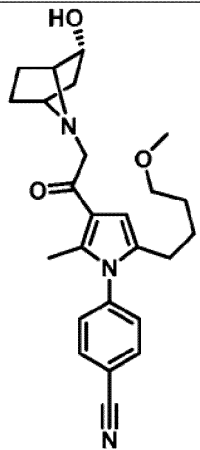
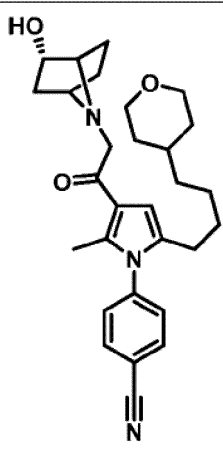
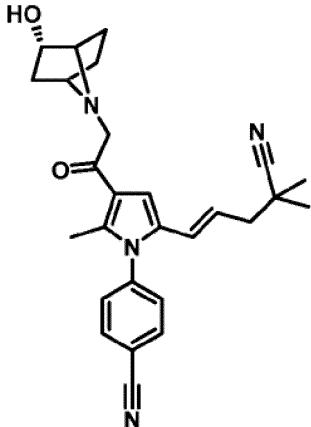
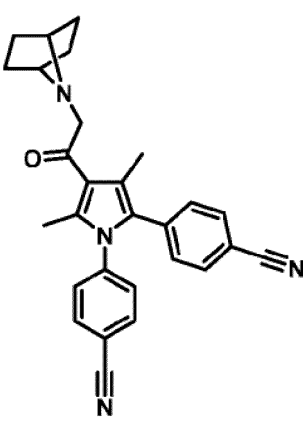
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
11B		12B	
13B		14B	
15B		16B	

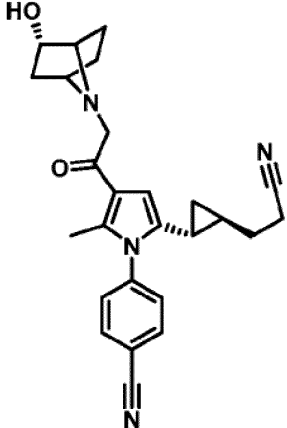
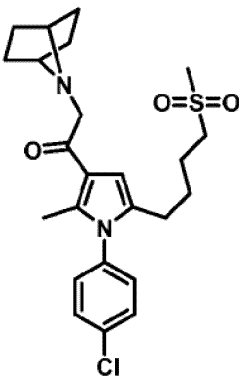
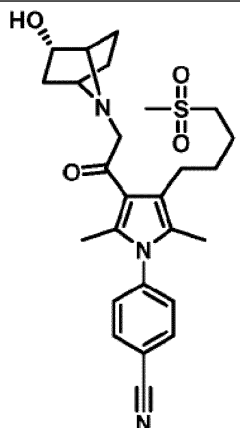
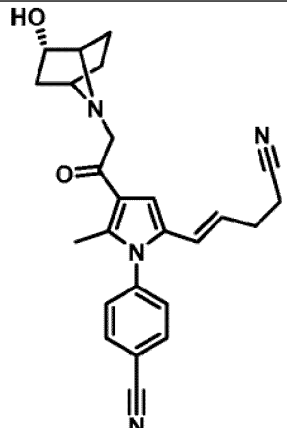
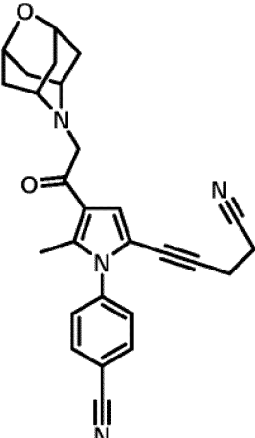
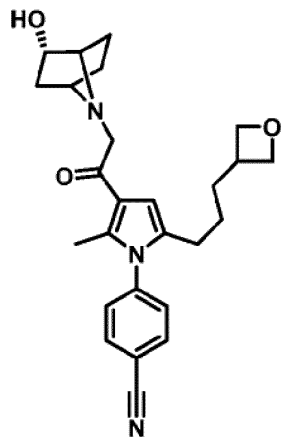
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
17B		18B	
19B		20B	
21B		22B	

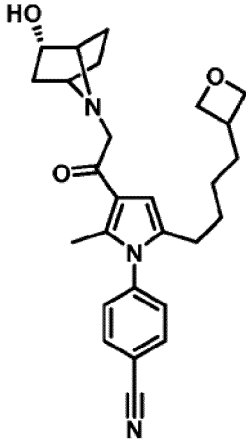
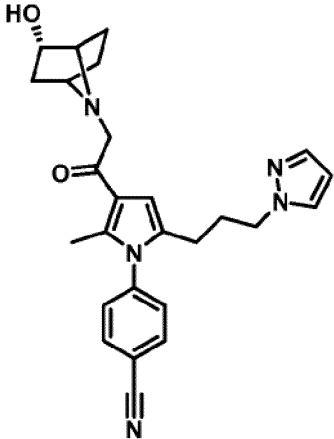
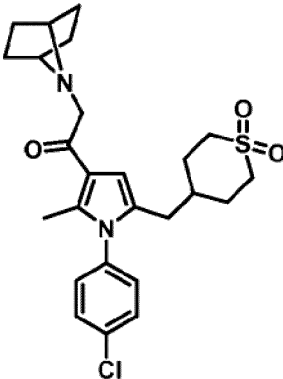
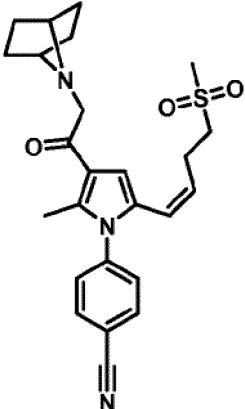
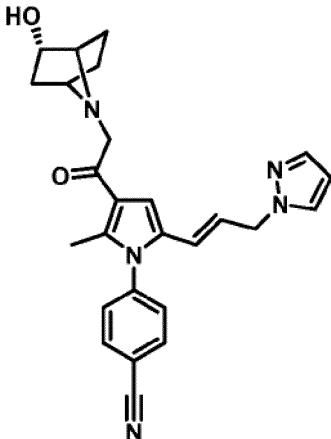
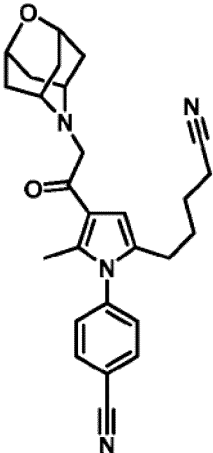
10

20

30

40

50

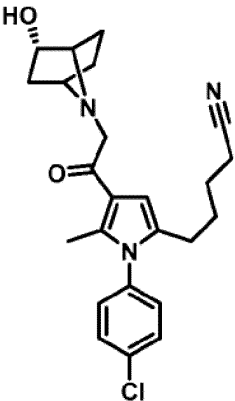
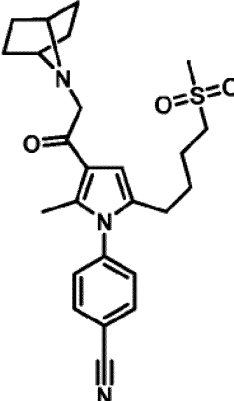
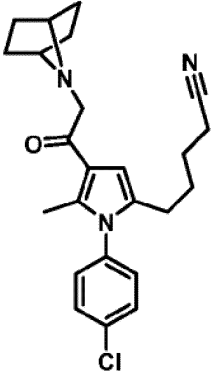
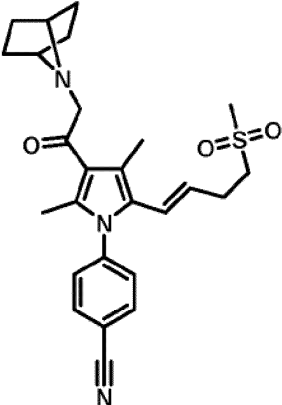
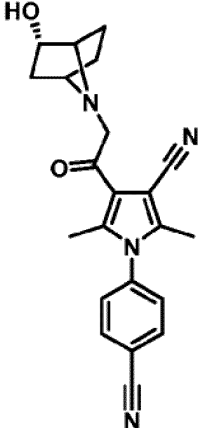
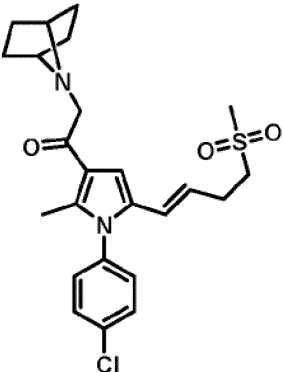
化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
23B		24B	
25B		26B	
27B		28B	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
29B		30B	
31B		32B	
33B		34B	

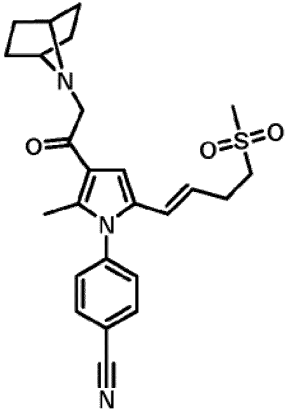
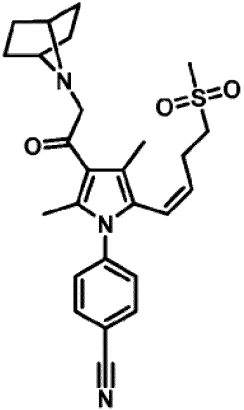
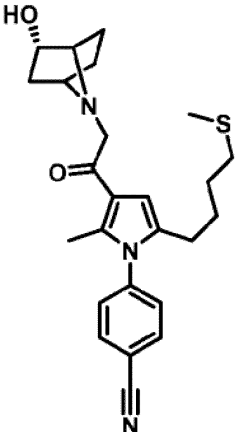
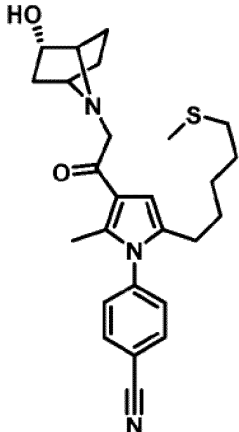
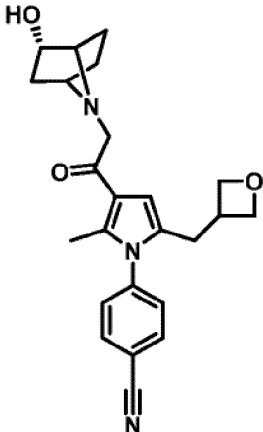
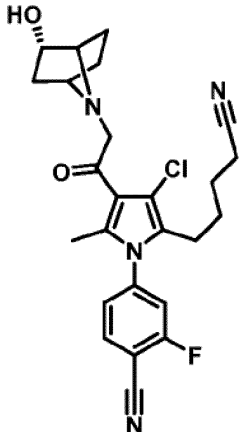
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
35B		36B	
37B		38B	
39B		40B	

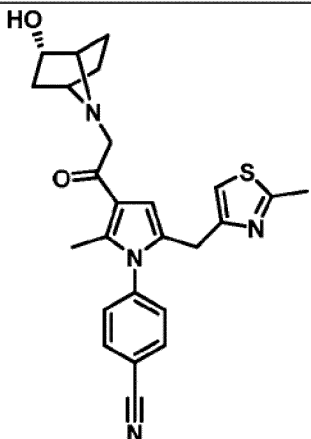
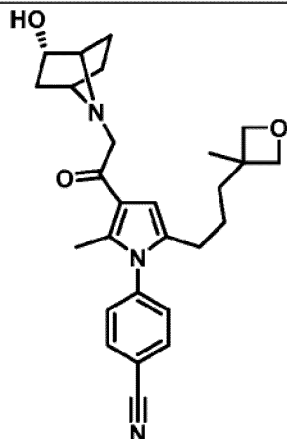
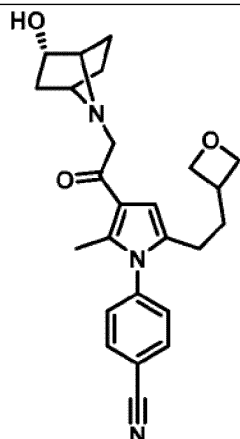
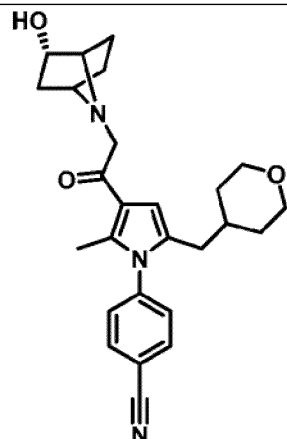
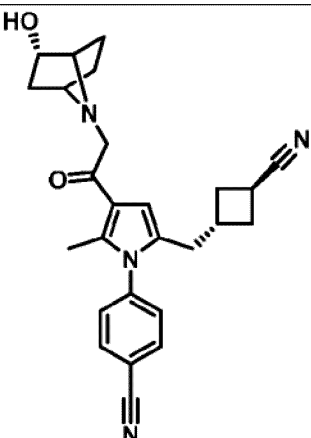
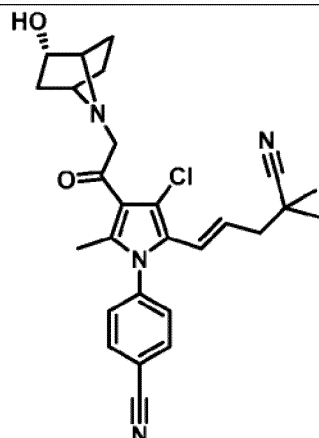
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
41B		42B	
43B		44B	
45B		46B	

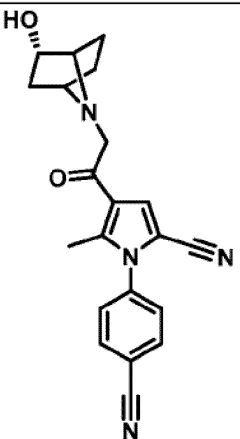
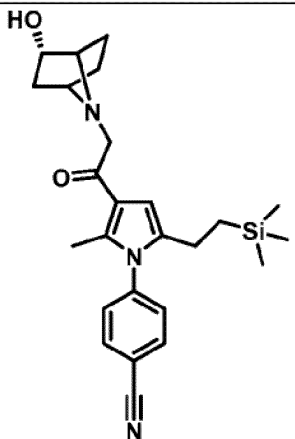
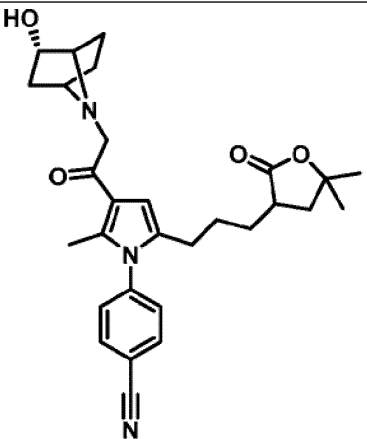
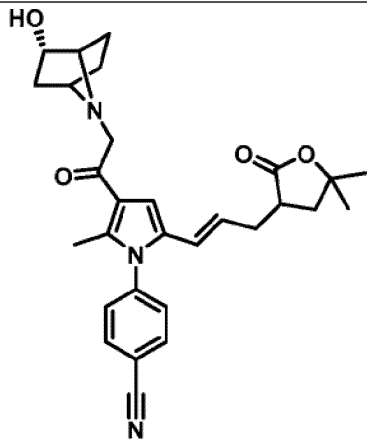
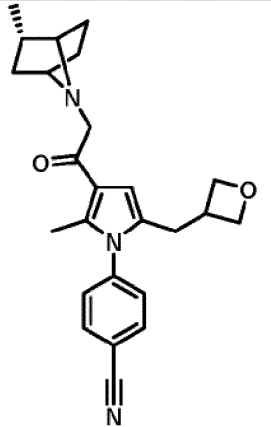
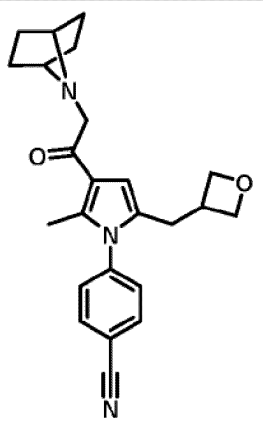
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
47B		50B	
51B		52B	
53B		54B	

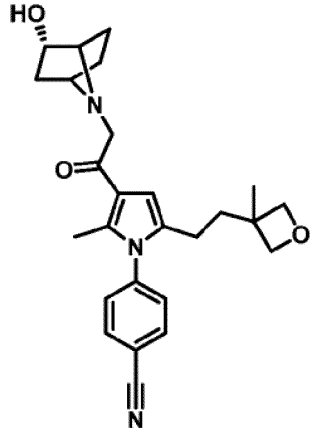
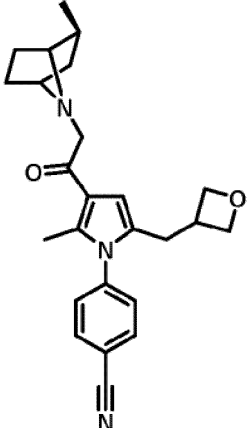
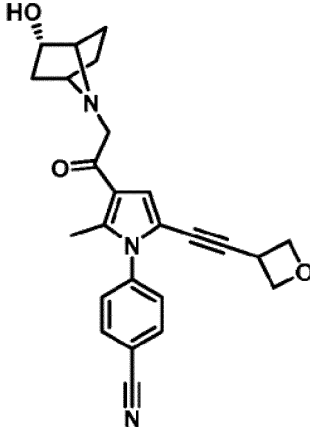
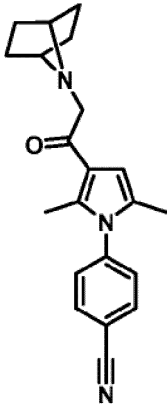
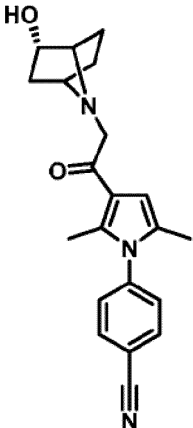
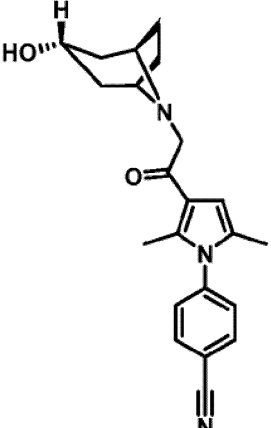
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
55B		56B	
57B		63B	
64B		66B	

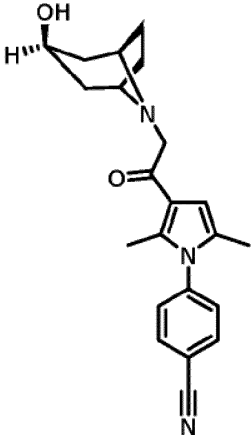
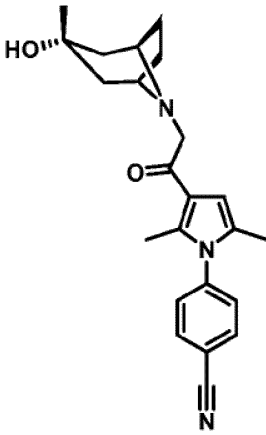
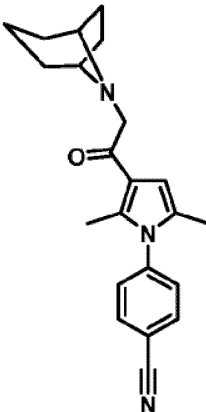
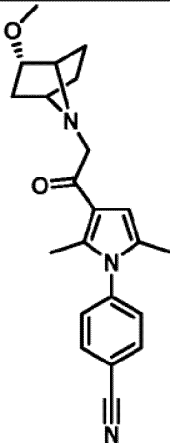
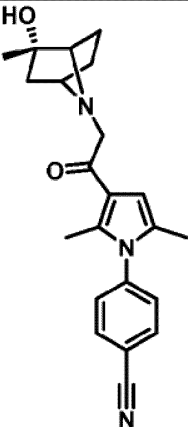
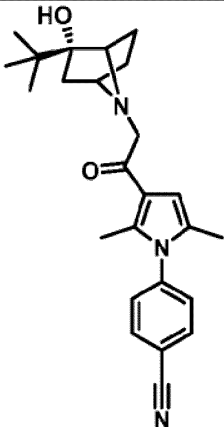
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
67B		68B	
69B		70B	
71B		72B	

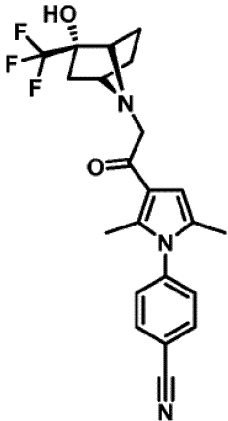
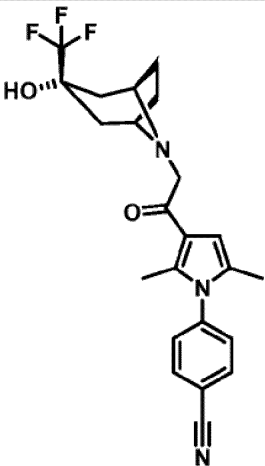
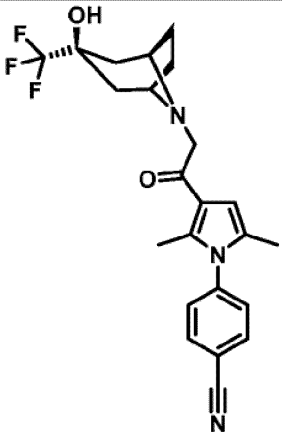
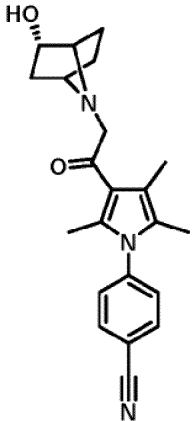
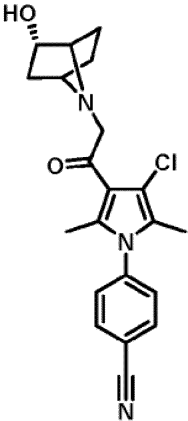
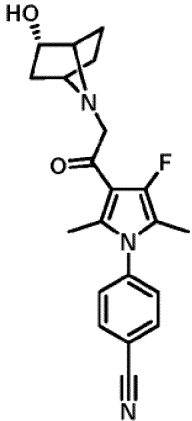
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
73B		74B	
75B		76B	
77B		78B	

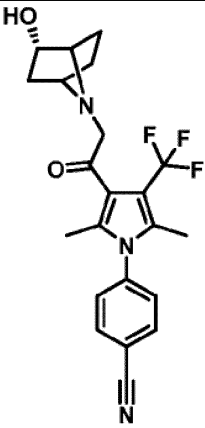
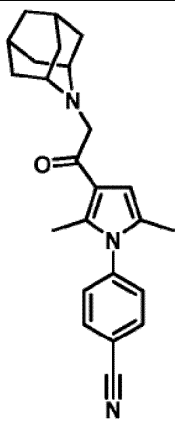
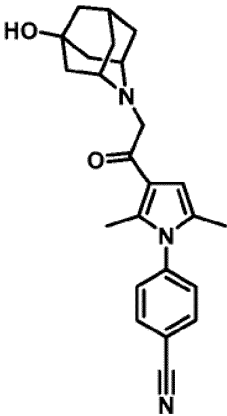
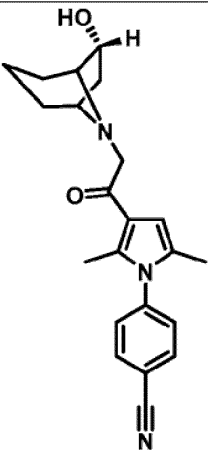
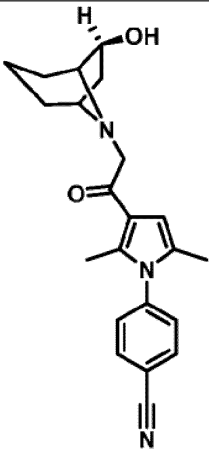
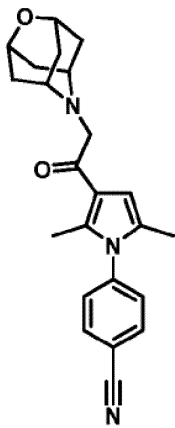
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
79B		80B	
81B		82B	
83B		84B	

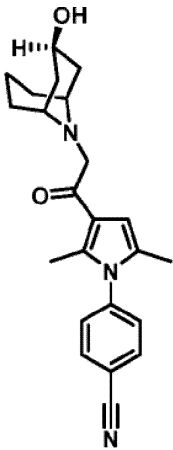
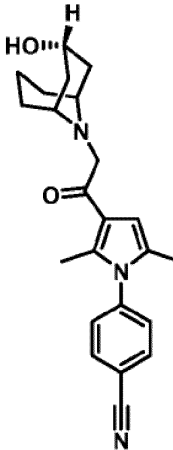
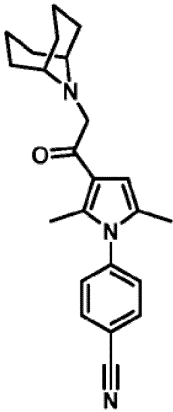
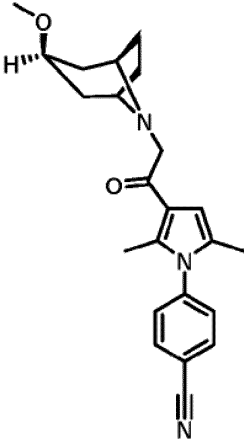
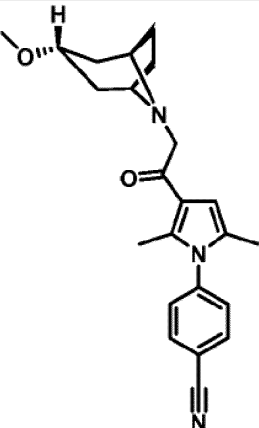
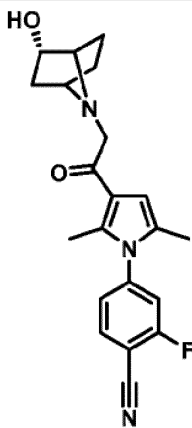
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
85B		86B	
87B		88B	
89B		90B	

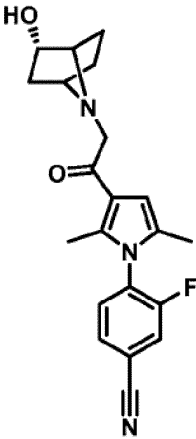
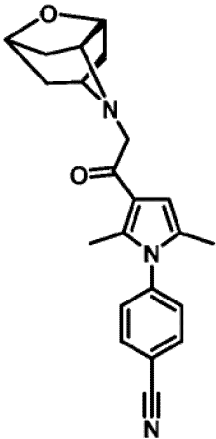
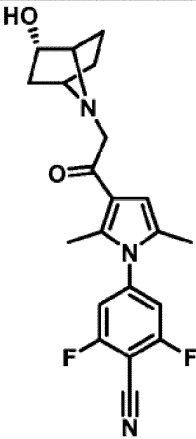
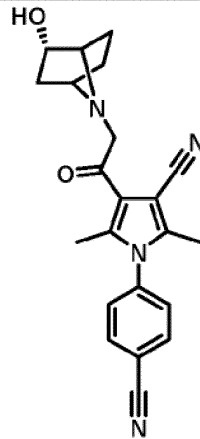
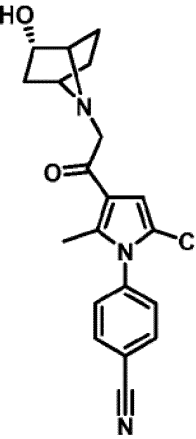
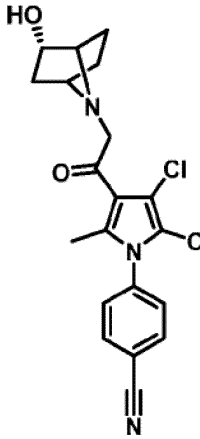
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
91B		92B	
94B		95B	
96B		97B	

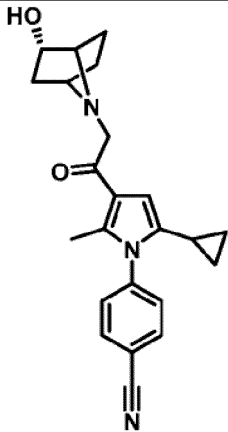
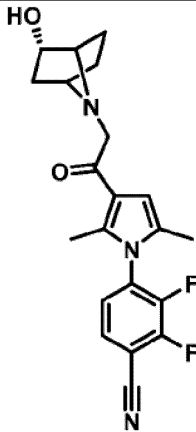
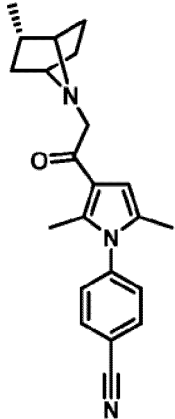
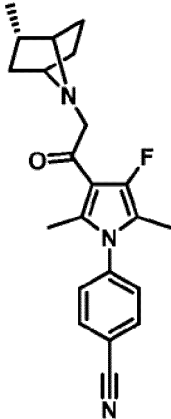
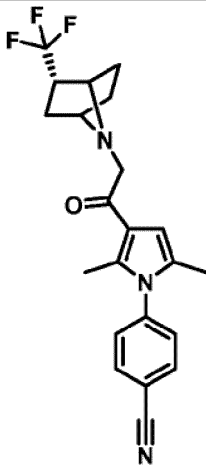
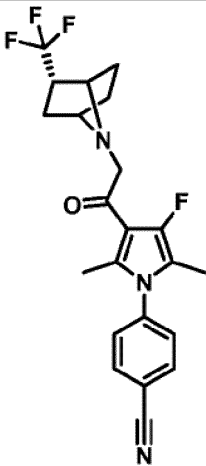
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
98B		99B	
100B		101B	
102B		103B	

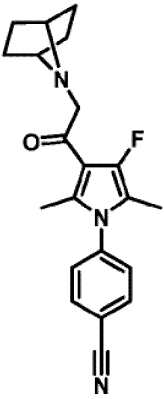
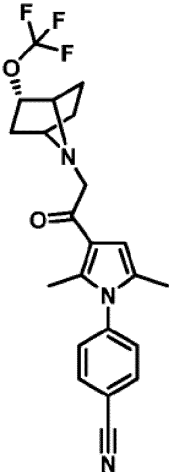
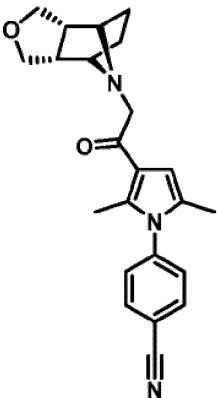
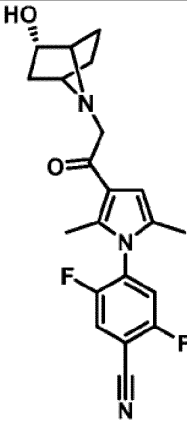
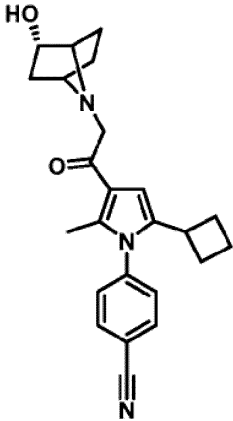
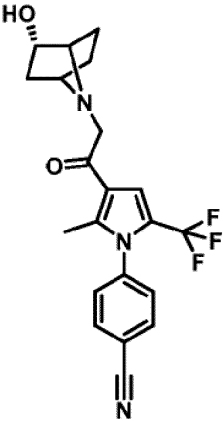
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
104B		105B	
106B		107B	
108B		109B	

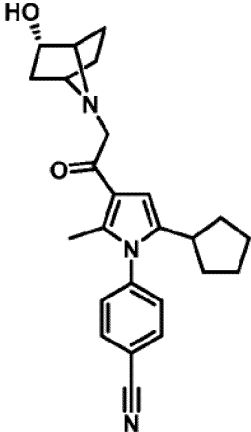
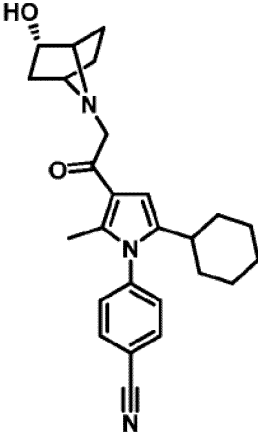
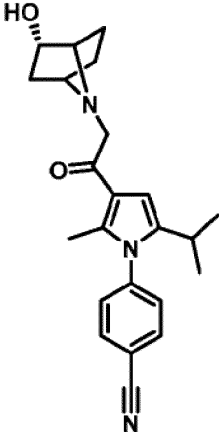
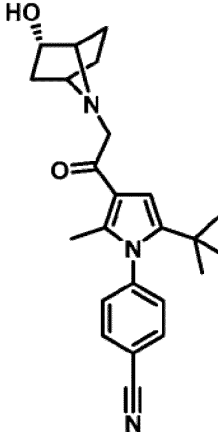
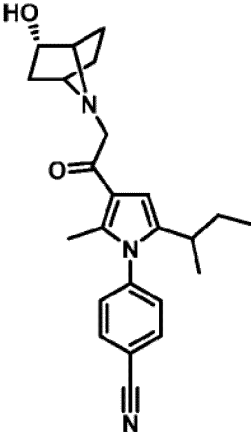
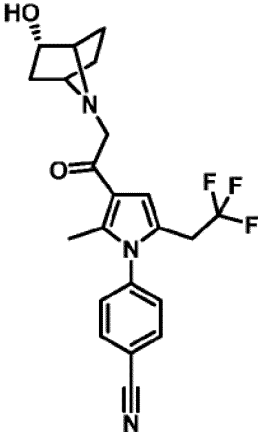
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
110B		111B	
112B		113B	
114B		115B	

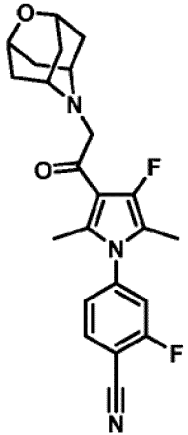
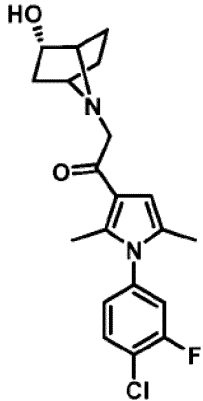
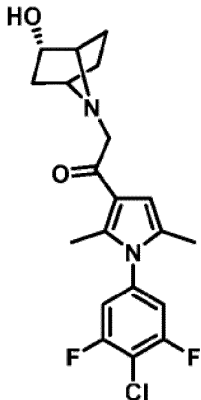
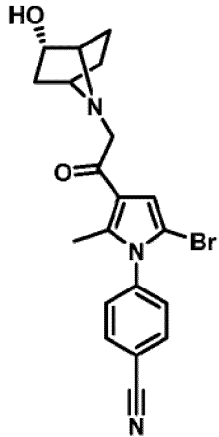
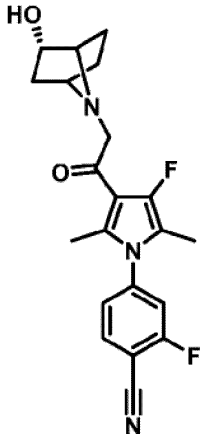
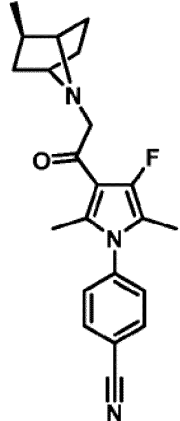
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
116B		117B	
118B		119B	
120B		121B	

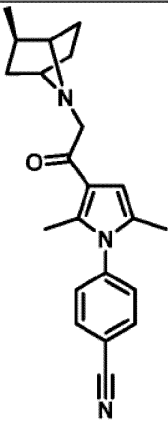
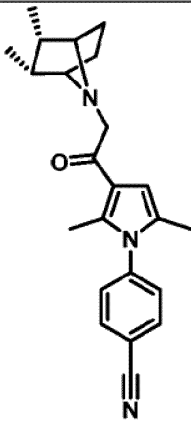
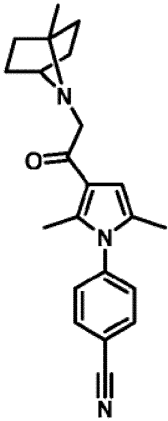
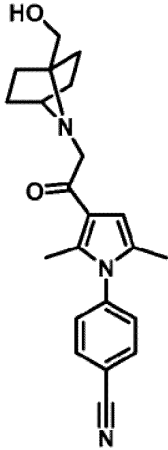
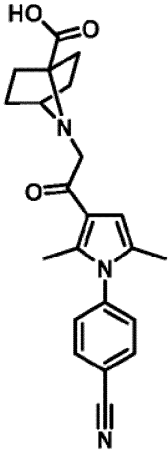
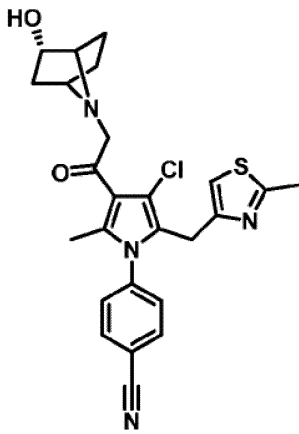
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
122B		124B	
125B		126B	
127B		128B	

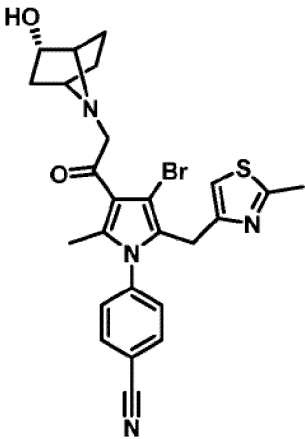
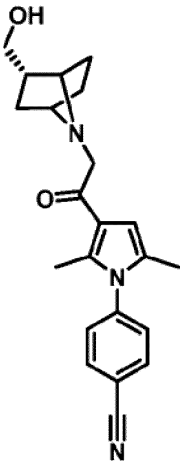
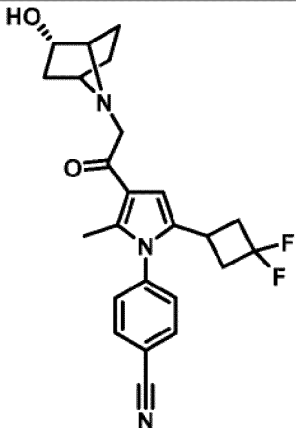
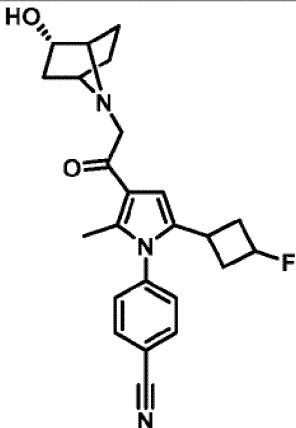
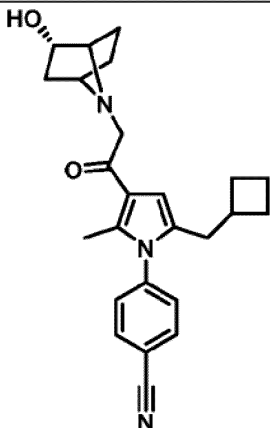
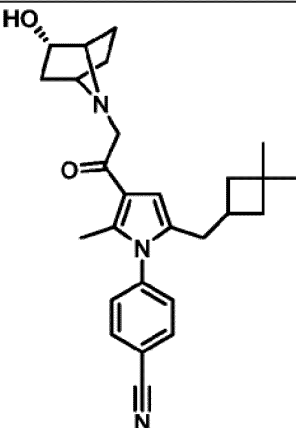
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
129B		130B	
131B		132B	
133B		134B	

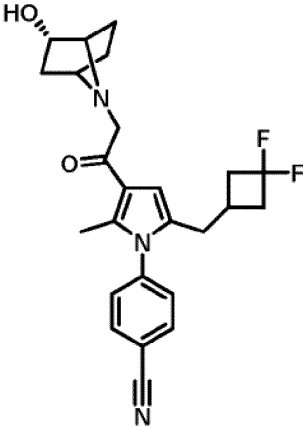
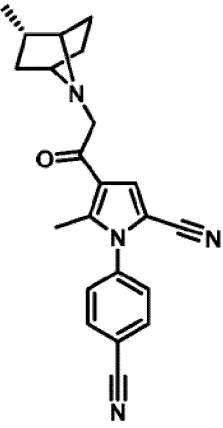
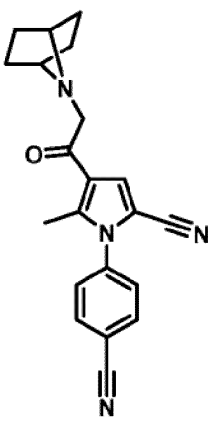
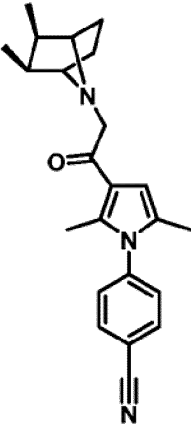
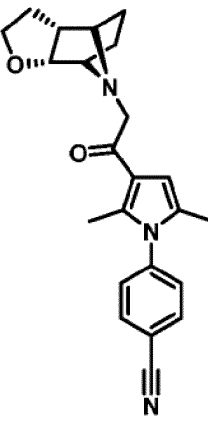
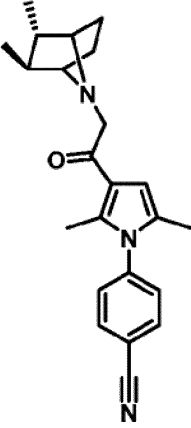
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
135B		136B	
137B		138B	
139B		140B	

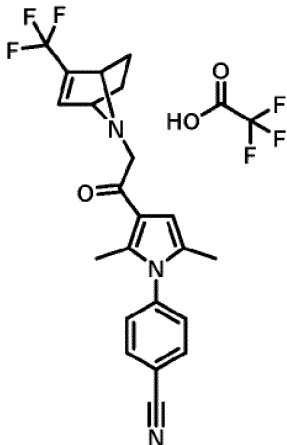
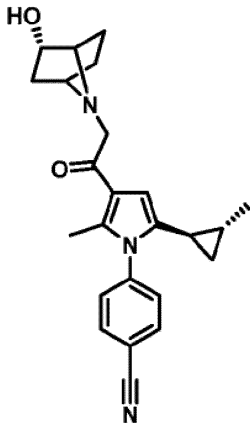
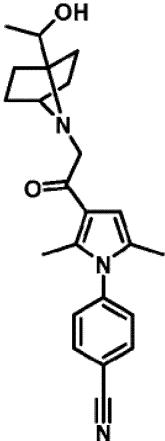
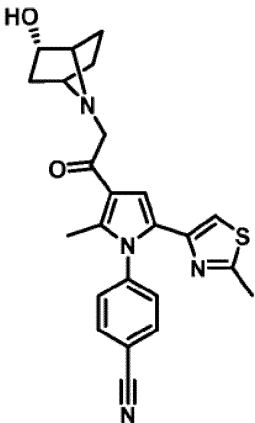
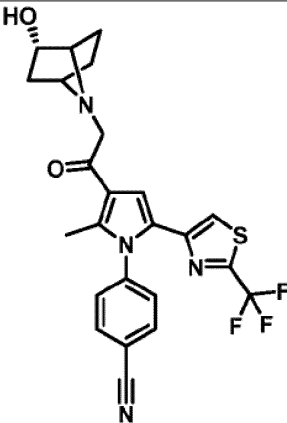
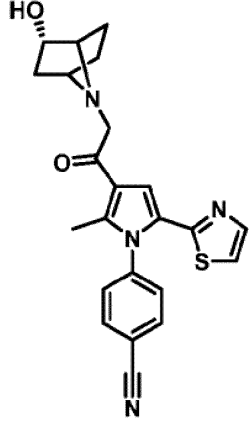
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
141B		142B	
143B		144B	
145B		146B	

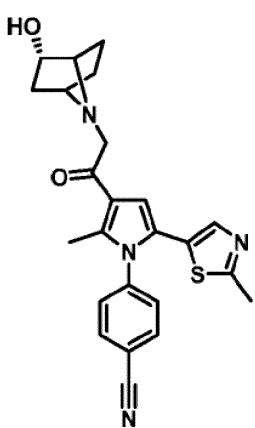
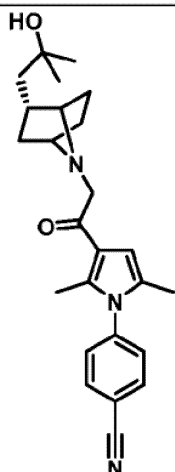
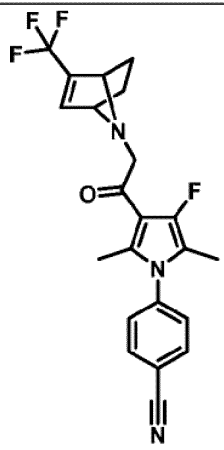
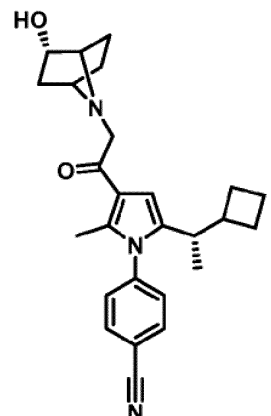
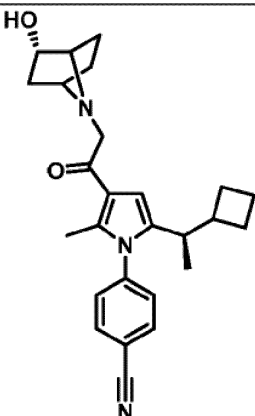
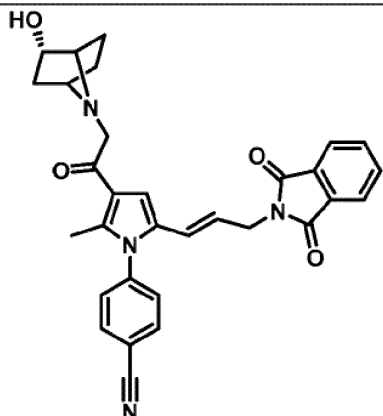
10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
147B		148B	
149B		150B	
151B		153B	

10

20

30

40

50

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
155B		156B	
157B		158B	

【0153】

調製の方法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および (IIIe) の化合物の合成に使用できる方法が、例えば以下の文献に報告されている。1) Banik, B. et al. 「Simple Synthesis of Substituted Pyrroles」 J. Org. Chem, 2004, 69, 213; 2) Sawada, Y. et al. 「Eight-Membered Oxygen Heterocycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation」 Org. Lett. 2004, 6, 2277; 3) Aube, J. et al. 「Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane」 J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4879; 4) Antilla, J. C. et al. 「Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles」 J. Org. Chem. 2004, 69, 5578; 5) Huang, K. H. et al. 「Benzene, pyridine, and pyridazine derivatives as HSP-90 inhibitors and their preparation, pharmaceutical c

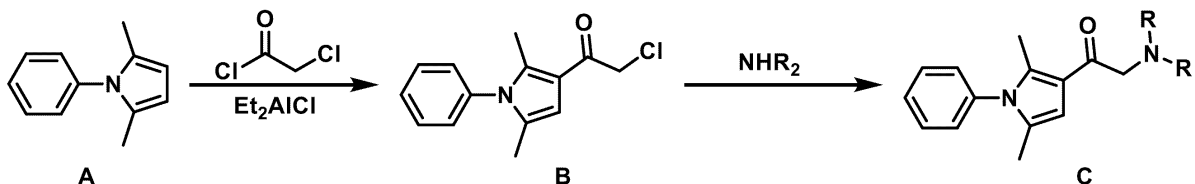
ompositions and use in the treatment of proliferative diseases」国際公開第2008024978号; 6) Taylor, J. et al. 「Friedel-Crafts Acylation of Pyrroles and Indoles using 1, 5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) as a Nucleophilic Catalyst」Org. Lett. 2010, 12, 5740; 7) Sinh a, N. et al. 「Preparation of pyrrole derivatives as alpha 7 nAChR modulators for treatment of neurological disorders and other diseases」国際公開第2014203150号; 8) Greenhouse, R. et al. 「Synthesis of alkylpyrroles by the sodium borohydride reduction of acylpyrroles」J. Org. Chem. 1995, 50, 2961; 9) Stevens, R. W. et al. 「Preparation of 3-aminoindole compounds as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors」国際公開第1999005104号; 10) Davidson, J. E. P. et al. 「New isoindoline or isoquinoline derivatives, their preparation as pro-apoptotic and antitumor agents and their pharmaceutical compositions containing them」国際公開第2015011164号; 11) Pfaff, U. et al. 「Electronically Strongly Coupled Divinylheterocyclic-Bridged Diruthenium Complexes」Chemistry-A European J. 2016, 22, 783; 12) Toguem, S. -M. T. et al. 「2, 5, 6-Trisubstituted N-methylindoles from site-selective Suzuki-Miyaura cross-coupling, twofold Heck and 6π-electrocyclization-dehydrogenation reactions of 2, 3, 5-tribromo-N-methylpyrrole」Synlett, 2011, 4, 513. それぞれの内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0154】

本発明の式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および (IIIe) の化合物を調製する例示的な合成経路を、以下のスキーム1～3に示す。当業者が理解するように、ジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーを使用して反応混合物から分離することができる。

【0155】

スキーム1



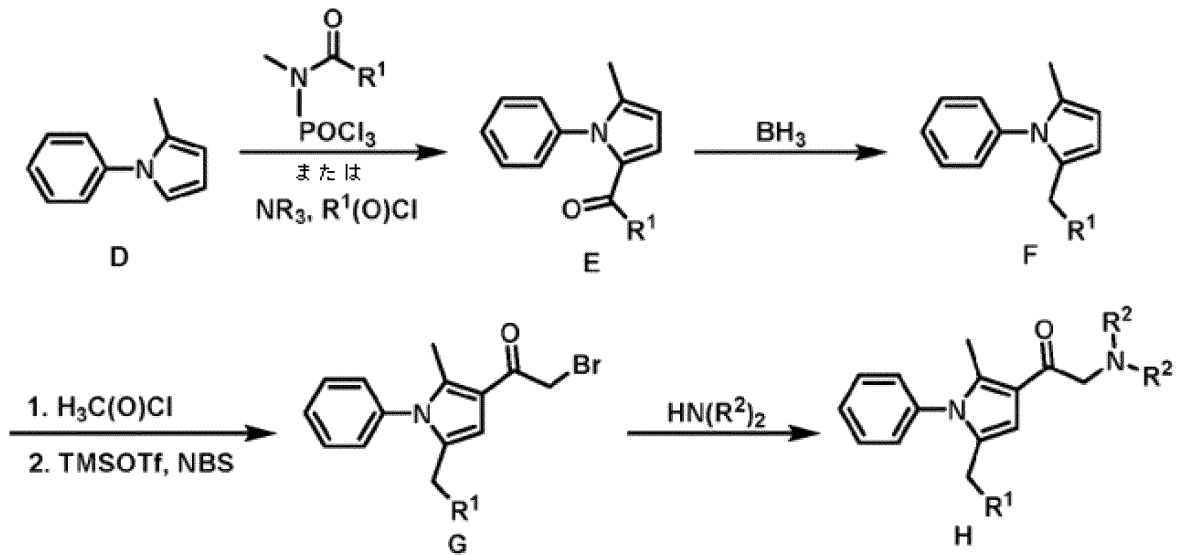
【0156】

スキーム1に示されているように、アニリンおよび適切なジケトンを利用したパールクノールピロール合成により、ピロールAが得られる1。クロロアセチルクロリドおよびアルミニウムベースのルイス酸（例えば AlCl_3 またはジエチルアルミニウムクロリド）によるフリーデルクラフツアシル化により、中間体Bが得られる。塩素は、様々な O^2 、 N^3 、S、およびCベース求核試薬で容易に置換され、骨格Cなどの所望の化合物を提供

できる。

【0157】

スキーム2

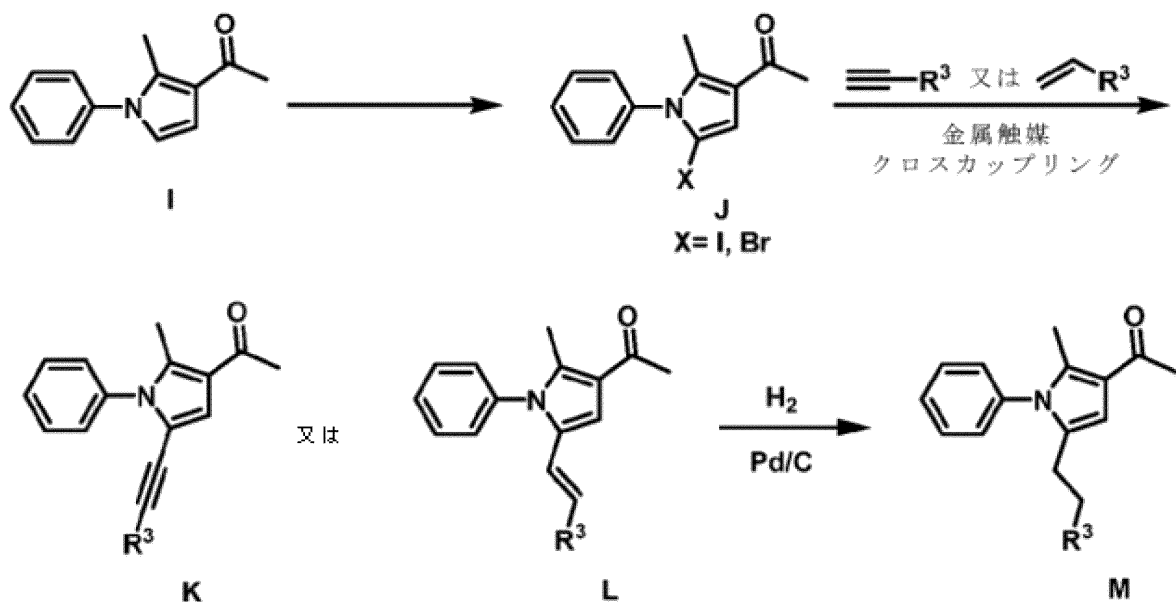


【0158】

本発明に記載の化合物を調製するための別の例示的な方法は、スキーム2に示されている。ピロールおよび適切に置換されたアリール基の間の金属触媒カップリング⁴または芳香族求核置換⁵によって調製されるアリールピロールDは、ビルスマイヤー化学を通じて塩化アシル⁶または同様の構造のアミドでアシル化されて、ケトンEをもたらす⁷。ケトンEのピロールFへの完全な還元は、ボランまたは関連する水素化ホウ素試薬を使用して達成でき、ここでピロール生成物Fをさらに処理して、スキーム1に示すように、本発明の化合物を得ることができる。あるいは、ピロールFを2段階の手順で変換してプロモケトンGを得⁹、これをさらに処理して本発明の化合物を得る。

【0159】

スキーム3



【0160】

スキーム 3 は、本発明に記載される化合物を調製する、さらに別の方法を示す。ピロール D (スキーム 2) で提示された方法と類似の方法で調製されたピロール I は、5 位でハロゲン化されてピロール J を生成する¹⁰。菌頭化学¹¹またはヘック化学¹²を使用して、ピロール J を置換アルキンまたは置換アルケンとそれぞれカップリングさせてピロール K および L を得る。それらは、スキーム 1 および 2 に示されるように直ちに処理されて、本発明に関連する化合物を生成することができる。あるいは、ピロール K および L は、一般的な水素化方法によって還元され、上記のようにさらに処理されて、本発明に関連する化合物をさらに得ることができる。

【0161】

定義

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、特定の数の炭素原子を有する分岐および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、「C₁ - C₁₀ アルキル」は、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルブチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および 4-メチルペンチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0162】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、特定の数の炭素原子を有し、少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖および分岐鎖部分の両方を指す。

【0163】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、特定の数または炭素原子を有し、少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖および分岐鎖部分の両方を指す。

【0164】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキルラジカル、例えば、-CH₂-または-CH₂CH₂CH₂-を意味する。

【0165】

「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニルラジカル、例えば、-CH=CH-を意味する。

【0166】

「アルキニレン」という用語は、二価のアルキニルラジカルを意味する。

【0167】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、3 つ以上の炭素原子 (例えば、3 ~ 12、または 3 ~ 10、または 3 ~ 8、または 3 ~ 7、または 3 ~ 6 の炭素原子) を有する環式アルキル部分を指す。シクロアルキルの例には、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、シクロヘプチル、およびアダマンチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0168】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、3 つ以上の炭素原子 (例えば、3 ~ 12、または 3 ~ 10、または 3 ~ 8、または 3 ~ 7、または 3 ~ 6 の炭素原子) を有する環式アルケニル部分を指す。

【0169】

本明細書で使用される「シクロアルキニル」という用語は、5 つ以上の炭素原子 (例えば、5 ~ 12、または 5 ~ 10、または 5 ~ 8 の炭素原子) を有する環式アルキニル部分を指す。

【0170】

「複素環式化合物」という用語は、1 つ以上の環原子がヘテロ原子であり、芳香族ではない環系を指す。「複素環式化合物」という用語は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロビシクロアルケニル、ヘテロポリシクロアルキル、ヘテロポリシクロアルケニルなどを包含する。「複素環式化合物」という用語

10

20

30

40

50

は、縮合、スピロ、または架橋複素環系を含む。特定の態様では、複素環式化合物は、二環、三環、または四環系である。ヘテロシクロアルキルとは、環内に1つ以上のヘテロ原子（O、S、またはN）を含むシクロアルキル基を指す。本明細書で使用されるヘテロシクロアルケニルは、環内に1つ以上のヘテロ原子（O、SまたはN）を含むシクロアルケニル基を指す。ヘテロビシクロアルキルとは、環内に1つ以上のヘテロ原子（O、S、またはN）を含むビシクロアルキル基を指す。本明細書で使用されるヘテロビシクロアルケニルは、環内に1つ以上のヘテロ原子（O、SまたはN）を含むビシクロアルケニル基を指す。複素環式化合物は、3つ以上の原子を有し得る。例えば、複素環式化合物は、3～15員の複素環式化合物であり得る。いくつかの実施形態では、複素環式化合物は、3～12員の複素環式化合物である。さらに追加の態様では、複素環式化合物は、4～12員の複素環式化合物、または4～10員の複素環式化合物である。前述の複素環基は、C結合またはヘテロ原子結合であり得る（そのようなことが可能である場合）。本明細書で使用される場合、用語N-複素環式化合物は、複素環基がN結合（窒素結合）されていることを意味する。

【0171】

シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環基はまた、これらのそれぞれのカテゴリの個々について上に記載されたものと同様であるが、1つ以上のオキソ部分で置換されている基も含む。

【0172】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単環式または多環式芳香族炭素環系を指す。多環式アリールは、少なくとも1つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合環、またはそれらの組み合わせを含むことができる。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、およびインダニルなどの芳香族ラジカルを包含する。アリール基は、置換または非置換であり得る。いくつかの実施形態では、アリールは、C₄-C₁₀アリールである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【0173】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、環内に1つ以上のヘテロ原子（O、S、またはN）を含む芳香族炭素環系を指す。ヘテロアリール基は、単環式または多環式であり得る。ヘテロアリール基は、さらに置換されても、置換されなくてもよい。本発明のヘテロアリール基はまた、1つ以上のオキソ部分で置換された環系を含み得る。多環式ヘテロアリールは、縮合環、共有結合環、またはそれらの組み合わせを含むことができる。多環式ヘテロアリールは、環内に1つ以上ヘテロ原子を含む少なくとも1つの芳香環を含む多環式環系である。特定の態様では、ヘテロアリールは、二環、三環、または四環系である。多環式アリールは、縮合環、共有結合環、またはそれらの組み合わせを含むことができる。ヘテロアリール基の例には、ピリジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニルおよびアザインドリルが含まれるが、これらに限定されない。前述のヘテロアリール基は、C結合またはヘテロ原子結合であり得る（そのようなことが可能である場合）。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール-1-イル（N-結合）またはピロール-3-イル（C-結合）であり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、4～12員ヘテロアリールである。追加の実施形態では、ヘテロアリールは、4～10員ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルである。

【0174】

「架橋N-複素環式化合物」は、少なくとも1つの環窒素原子を含み、少なくとも1つの架橋を有する多環式（二環式など）複素環式環化合物を指し、前記架橋N-複素環式化合物は、飽和または部分的に不飽和であり得る。好ましくは、架橋N-複素環式化合物は、二環、三環、または四環系である。「架橋」は、原子の非分岐鎖、または2つの橋頭を連結する原子であり、ここで「橋頭」は、3つ以上の骨格原子（水素を除く）に結合している環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態では、架橋N-複素環式化合物は、少なくとも1つの環窒素原子を含む6～12の環員数を有し、1つ以上の追加の環ヘテロ原子を含むことができる。架橋N-複素環基は、当技術分野で既知であり、本明細書に記載の特定の例示的な化合物、例えば表および以下の実施例に示されるものを含む、本明細書に記載されるものを含む。いくつかの実施形態では、置換基「Z」の架橋N-複素環式化合物は、式（I）のメチレン基に（環窒素原子によって）N結合している。

【0175】

「置換される」という用語は、1、2、または3つ、またはそれ以上の水素原子の、置換基による独立した交換による置換を指し、置換基には、これらに限定されないが、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_2-C_{12}$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキニル、複素環式化合物、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、オキソ、チオキソ、 $-NHR_x$ 、 $-NR_xR_x$ 、ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、-ジヘテロアリールアミノ、 $-OR_x$ 、 $-C(O)R_y$ 、 $-C(O)OR_x$ 、 $-C(O)N(R_x)_2$ 、 $-C(O)C(O)R_y$ 、 $-OCO_2R_y$ 、 $-OC(O)R_y$ 、 $-OC(O)C(O)R_y$ 、 $-NHC(O)R_y$ 、 $-NHCO_2R_y$ 、 $-NHC(O)C(O)R_y$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(S)NHR_x$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NHR_x$ 、 $-NHC(NH)R_x$ 、 $-C(NH)NHR_x$ 、 $(C=NR_x)R_x$ 、 $-NR_xC(O)R_x$ 、 $-NR_xC(O)N(R_x)_2$ 、 $-NR_xCO_2R_y$ 、 $-NR_xC(O)C(O)R_y$ 、 $-NR_xC(S)NH_2$ 、 $-NR_xC(S)NHR_x$ 、 $-NR_xC(NH)NH_2$ 、 $-NR_xC(NH)NHR_x$ 、 $-NR_xC(NH)R_x$ 、 $-C(NR_x)NHR_x$ 、 $-S(O)_2R_x$ 、 $-S(O)_2R_y$ 、 $-S(O)R_y$ 、 $-NH_2SO_2R_x$ 、 $-SO_2N(R_x)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロアリール、-ヘテロアリールアルキル、-ヘテロシクロアルキル、-複素環式化合物、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルケニル、 $-C_1-C_{12}$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_{12}$ ハロアルキル、-ポリアルコキシアルキル、-ポリアルコキシ、-メトキシメトキシ、-メトキシエトキシ、 $-SH$ 、 $-S-R_x$ 、-メチルチオメチル、またはシリルが含まれる。ここで、 R_x は、水素、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_2-C_{12}$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、-アリール、-ヘテロアリールおよび複素環式化合物からなる群から選択され、 R_y は、水素、 $-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-C_2-C_{12}$ アルキニル、 $-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、-アリール、-ヘテロアリール、-複素環式化合物、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_1-C_{12}$ アルキル、 $-NH-C_2-C_{12}$ アルケニル、 $-NH-C_2-C_{12}$ アルキニル、 $-NH-C_3-C_{12}$ シクロアルキル、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリールおよび $-NH$ -複素環式化合物からなる群から選択される。アリール、ヘテロアリール、アルキルなどをさらに置換できることが理解される。

【0176】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、 F 、 Cl 、 Br または I から独立して選択される1から $(2n+1)$ の置換基を有するアルキル基を指し、ここで、 n は、アルキル基の炭素原子の最大数である。

【0177】

当業者に理解されるように、「H」は水素の記号、「N」は窒素の記号、「S」は硫黄の記号、「O」は酸素の記号である。「Me」は、メチルの略語である。

【0178】

任意で置換されるアリールの非限定的な例は、フェニル、置換フェニル、ナフチルおよび置換ナフチルである。

【0179】

本明細書に記載の特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点から、(R) – または (S) – として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じさせ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含む、そのような全ての可能な異性体を含むことを意図している。光学活性 (R) – および (S) – 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、または従来の技術を使用して分離することができる。「異性体」は、同じ分子式を有する、異なる化合物である。「立体異性体」とは、原子の空間での配置方法のみが異なる異性体である。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の一对である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」を使用して、ラセミ混合物を適切に指定する。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、R または S のいずれかで指定できる。絶対配置が不明な分解化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて(+)または(-)で指定できる。本明細書に記載される化合物が、オレフィン性二重結合、または幾何学的非対称性による他の中心を含有する場合、および別段定めがない限り、その化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含有するものと意図される。同様に、全ての互変異性形態も含まれることが意図される。

【0180】

「鏡像異性的に純粋な」という用語は、化合物の立体的に純粋な組成物を意味する。例えば、立体化学的に純粋な組成物は、その化合物の他の立体異性体を含まないか、または実質的に含まない組成物である。別の例では、1つのキラル中心を有する化合物の場合、化合物の鏡像異性的に純粋な組成物は、他のエナンチオマーを含まないか、または実質的に含まない。さらに別の例では、2つのキラル中心を有する化合物の場合、鏡像異性的に純粋な組成物は、他のジアステレオマーを含まないか、または実質的に含まない。

【0181】

特定の立体化学が記載または描写されている場合、特定のエナンチオマーが他のエナンチオマーと比較して過剰に存在することを意味することが意図されている。化合物は、特定の位置にS配置を有する化合物と比較して、それが過剰に存在する場合、特定の位置にR配置を有する。化合物は、特定の位置にR配置を有する化合物と比較して、それが過剰に存在する場合、特定の位置にS配置を有する。

【0182】

同様に、全ての互変異性形態も含まれることが意図される。特定の化合物が記載または描写されている場合、その化学構造およびその構造の互変異性体を包含することが意図されている。

【0183】

本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子の同位体形態を含むことを意図していることが理解されるべきである。本明細書で使用される同位体は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子を含む。水素の同位体には、例えば、トリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には、例えば、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。したがって、本発明は、式(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(II)、(IIa)、(IIb)、もしくは(IIc)のいずれかの化合物、または式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、もしくは(IIIe)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物中の1つ以上の水素原子が、重水素で置き換えられる実施形態を包含する。本発明はまた、式(Ia

)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物の、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物中の1つ以上の炭素原子が、ケイ素原子で置き換えられる実施形態を包含する。

【0184】

本発明はさらに、式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物中の1つ以上の窒素原子が、N-オキシドへと酸化される実施形態を包含する。

【0185】

本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を包含する。したがって、特定の態様では、本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩およびその医薬組成物に関する。「薬学的に許容される塩」は、対象への投与に適した、開示された化合物と酸または塩基のいずれかとの間の反応のイオン結合含有生成物を含む。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知であり、例えば、Berge et al. (1977)、Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences, 69 (1): 1-19に記載されており、それらの内容は参照によって本明細書に組み込まれる。薬学的に許容される塩の非限定的な例は、アミンまたは他の塩基性基を含む化合物の酸性塩であり、これは、化合物を適切な有機酸または無機酸と反応させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩の例はまた、これらに限定されないが、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、リチウムおよびアルミニウム塩を含む金属塩であり得る。薬学的に許容される塩のさらなる例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩またはラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が含まれる。いくつかの態様では、本発明は、式(I)の化合物のトリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、または酢酸塩に関する。化合物は、 $-C(O)OH$ および $-SO_3H$ などの酸性官能基を含む場合、適切な有機塩基で塩を形成することもできる。本発明の化合物による薬学的に許容される塩基付加塩の形成に適したそのような塩基には、非毒性であり、酸性官能基と反応するのに十分強い有機塩基が含まれる。そのような有機塩基は、当技術分野で周知であり、アルギニンおよびリジンなどのアミノ酸、モノー、ジー、およびトリエタノールアミン、コリン、モノー、ジー、およびトリアルキルアミン、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、およびトリメチルアミン、グアニジン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルコサミン、N-メチルピペラジン、モルホリン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどが含まれる。

【0186】

本発明はまた、例えば、本明細書に記載の化合物の溶媒和物を含む本明細書に記載の化合物の水和物、溶媒和物を含む医薬組成物、および溶媒和物の使用方法を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物の溶媒和物、またはその医薬組成物である。

【0187】

また、本発明は、本明細書に記載の化合物のプロドラッグ、例えば、式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I

a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物のプロドラッグ、またはそれらのいずれかの医薬組成物、またはプロドラッグの使用方法を含む。

【0188】

本発明はさらに、本明細書に記載の化合物のクラスレート、クラスレートを含む医薬組成物、およびクラスレートの使用方法を含む。いくつかの実施形態では、本発明は、式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物のクラスレート、またはその医薬組成物に関する。

10

【0189】

治療方法

本発明は、U s p 1 4タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法であって、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、U s p 1 4タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに十分な量でU s p 1 4タンパク質に接触させることを含む方法に関する。特定の実施形態では、細胞は、U s p 1 4タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに十分な量の、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグと接触させられる。

20

【0190】

さらに追加の態様では、本発明は、U s p 1 4の阻害によって改善され得る状態について対象を治療する方法に関し、方法は、本明細書に記載の有効量のいずれかの式の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む。

【0191】

本発明はまた、細胞内のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法を含有し、方法は、プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに十分な量の、本明細書に記載の化合物の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグと細胞を接触させることを含む。

30

【0192】

いくつかの実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤、および本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物を含む。式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I I e)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、または本明細書に記載の化合物を、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物で投与することができる。賦形剤は、治療用途における組成物の予想される投与経路に基づいて選択することができる。組成物の投与経路は、治療される状態に依存する。例えば、全身性障害の治療には静脈内注射が好ましい場合があり、胃腸障害の治療には経口投与が好ましい場合がある。投与経路および投与される組成物の投与量は、標準的な用量反応研究と併せて過度の実験をすることなく、当業者によって決定することができる。これらの決定を行う際に考慮すべき関連する状況には、治療される状態、投与される組成物の選択、個々の患者の年齢、体重、および反応、ならびに患者の症状の重症度が含まれる。

40

【0193】

式(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(I I)、(I I a)、(I I b)、もしくは(I I c)のいずれかの化合物、または式(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I I I c)、(I I I d)、もしくは(I I

50

I e) のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、または本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、これらに限定されないが、非経口、経口、肺、眼、鼻、直腸、膣、耳、局所、頬、経皮、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、眼内、脳内、リンパ内、関節内、髄腔内および腹腔内を含む、多様な経路によって投与することができる。

【0194】

製剤

組成物はまた、所望の製剤に応じて、動物またはヒト投与用の医薬組成物を製剤化するために一般的に使用されるビヒクルとして定義される、薬学的に許容される非毒性の担体または希釈剤を含み得る。希釈剤は、薬剤または組成物の生物学的活性に影響を及ぼさないように選択される。このような希釈剤の例は、蒸留水、生理的リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、およびハックス液である。さらに、医薬組成物または製剤は、他の担体、アジュバント、または非毒性、非治療的、非免疫原性安定剤なども含み得る。医薬組成物はまた、タンパク質などの大きく、代謝の遅い高分子、キトサンなどの多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびコポリマー（ラテックス官能化 S E P H A R O S E（商標）、アガロース、セルロースなど）、ポリマーアミノ酸、アミノ酸コポリマー、および脂質凝集体（油滴またはリポソームなど）を含み得る。

【0195】

組成物は、例えば、静脈内、筋肉内、髄腔内または皮下注射などによって非経口的に投与することができる。非経口投与は、組成物を溶液または懸濁液に組み込むことによって達成することができる。そのような溶液または懸濁液はまた、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの滅菌希釈剤を含み得る。非経口製剤はまた、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、および E D T A などのキレート剤を含み得る。酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性を調整するための薬剤も添加することができる。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、またはガラスもしくはプラスチック製の複数回投与バイアルに入れることができる。

【0196】

さらに、湿潤剤または乳化剤、界面活性剤、pH 緩衝物質などの補助物質が、組成物中に存在することができる。医薬組成物の他の成分は、石油、動物、植物、または合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油、および鉱油である。一般に、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、特に注射可能な溶液にとって好ましい液体担体である。

【0197】

注射可能な製剤は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして調製することができ、注射前の液体ビヒクルへの溶解または懸濁に適した固体形態も調製することができる。製剤はまた、アジュバント効果の増強のために、リポソームまたはポリラクチド、ポリグリコリド、またはコポリマーなどの微粒子に乳化またはカプセル化することもできる [L a n g e r、S c i e n c e 249:1527、1990 および H a n e s、A d v a n c e d D r u g D e l i v e r y R e v i e w s 28:97-119、1997]。本明細書に記載の組成物および薬剤は、有効成分が持続的またはパルス状に放出され得るような方法で処方することができる、デポー注射またはインプラント製剤の形態で投与することができる。

【0198】

他の投与様式に適したさらなる製剤には、経口、鼻腔内、および肺の製剤、坐剤、経皮塗布および眼への送達が含まれる。坐剤の場合、結合剤および担体には、例えば、ポリアルキレングリコールまたはトリグリセリドが含まれる。そのような坐剤は、約 0.5% ~ 約 10%、好ましくは約 1% ~ 約 2% の範囲で有効成分を含む混合物から形成することができる。経口製剤には、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステア

10

20

30

40

50

リン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、および炭酸マグネシウムなどの賦形剤が含まれる。局所塗布は、経皮または皮内送達につながり得る。経皮送達は、皮膚パッチまたはトランスファーソームを使用して達成することができる。[Paul et al., Eur. J. Immunol. 25:3521-24, 1995; Cevc et al., Biochem. Biophys. Acta 1368:201-15, 1998]

【0199】

経口治療投与の目的で、医薬組成物は、賦形剤とともに組み込まれ、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、チューインガムなどの形態で使用され得る。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどはまた、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、甘味剤、および香味剤を含み得る。結合剤のいくつかの例には、微結晶性セルロース、ガムトラガカントまたはゼラチンが含まれる。賦形剤の例には、デンプンまたはラクトースが含まれる。崩壊剤のいくつかの例には、アルギン酸、コーンスターチなどが含まれる。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウムが挙げられる。流動促進剤の例は、コロイド状二酸化ケイ素である。甘味料のいくつかの例には、スクロース、サッカリンなどが含まれる。香味剤の例には、ペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ香料などが含まれる。これらの様々な組成物の調製に使用される材料は、薬学的に純粋で、使用される量において非毒性でなければならない。別の実施形態では、組成物は錠剤またはカプセルとして投与される。

【0200】

他の様々な材料が、コーティングとして、または投与単位の物理的形態を変更するために存在し得る。例えば、錠剤はセラック、糖、またはその両方でコーティングされ得る。シロップまたはエリキシルは、有効成分に加えて、甘味剤としてのスクロース、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料、ならびにチェリーまたはオレンジフレーバーなどの香味剤を含み得る。腔内投与の場合、医薬組成物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレーとして存在し得る。

【0201】

医薬組成物はまた、経鼻投与によって投与することができる。本明細書で使用される場合、経鼻的な投与または経鼻投与は、組成物を患者の鼻孔または鼻腔の粘膜に投与することを含む。本明細書で使用される場合、組成物の経鼻投与用の医薬組成物は、既知の方法によって調製される、例えば、治療有効量の鼻スプレー、点鼻薬、懸濁液、ゲル、軟膏、クリームまたは粉末として投与される化合物を含む。組成物の投与はまた、鼻タンポンまたは鼻スポンジを使用して実行され得る。

【0202】

局所投与の場合、適切な製剤には、生体適合性の油、ワックス、ゲル、粉末、ポリマー、または他の液体もしくは固体の担体が含まれ得る。そのような製剤は、罹患組織に直接適用することによって投与することができ、例えば、結膜組織の感染を治療するための液体製剤を対象の眼に滴下投与するか、またはクリーム製剤を皮膚に投与することができる。

【0203】

直腸投与は、医薬組成物を直腸または大腸内に投与することを含む。これは、坐剤または浣腸を使用して達成され得る。坐剤製剤は、当技術分野で知られている方法によって容易に作製することができる。例えば、坐剤製剤は、グリセリンを約120℃に加熱し、医薬組成物をグリセリンに溶解し、加熱したグリセリンを混合した後、精製水を加え、高温の混合物を坐剤型枠に注入することによって調製することができる。

【0204】

経皮投与には、皮膚を介した組成物の経皮吸収が含まれる。経皮製剤には、パッチ、軟膏、クリーム、ゲル、膏薬などが含まれる。

【0205】

本明細書に記載の製剤を、主要な機能が外部環境とのガス交換である任意の部分、組織または器官へ投与することの通常の意味に加えて、本発明の目的のために、「肺」はまた

、気道、特に副鼻腔に付随する組織または腔を含むことを意味する。肺投与の場合、活性剤を含有するエアロゾル製剤、手動ポンプスプレー、ネブライザーまたは加圧式定量吸入器、ならびに乾燥粉末製剤が企図される。このタイプの適切な製剤はまた、開示された化合物を効果的なエアロゾルとして維持するために、帯電防止剤などの他の薬剤を含むことができる。

【0206】

エアロゾルを送達するための薬物送達デバイスは、記載された医薬エアロゾル製剤を含む、計量バルブを備えた適切なエアロゾルキャニスター、およびキャニスターを保持して薬物送達を可能にするように構成されたアクチュエータハウジングを含む。薬物送達デバイスのキャニスターは、キャニスターの総容量の約15%を超える頭隙を有する。多くの場合、肺投与を目的とした化合物は、溶媒、界面活性剤、および噴射剤の混合物に溶解、懸濁、または乳化される。混合物は、計量バルブで密閉されたキャニスター内で、加圧下で維持される。

10

【0207】

本発明はまた、タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態を患う患者を治療する方法を含み、方法は、本明細書に記載の治療有効量の化合物を前記患者に投与することを含む。

【0208】

「治療する」または「治療」には、症状、合併症、もしくは疾患の生化学的兆候の発症の予防または遅延、症状の緩和または改善、または疾患、状態、もしくは障害のさらなる進行の阻止または阻害が含まれる。「対象」は、治療される、または治療を必要とする動物である。「患者」は、治療を必要とするヒトの対象である。

20

【0209】

「有効量」とは、所望の効果および／または記載された効果を達成するのに十分な薬剤の量を指す。治療薬の文脈において、障害の1つ以上の症状を改善する、かつ／または障害の進行を防止するのに十分な「有効量」の治療薬は、障害の後退および／または望ましい効果の達成をもたらす。

【0210】

本明細書で使用される場合、「阻害する」または「減少する」という用語は、直接的または間接的な手段のいずれかによって正味の減少をもたらすことを含む。「増加する」または「増強する」という用語は、直接的または間接的な手段のいずれかによって正味の増加をもたらすことを意味する。

30

【0211】

本発明は、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態の治療を含む。プロテオスタシスとは、タンパク質恒常性を指す。タンパク質恒常性の機能不全は、タンパク質のミスフォールディング、タンパク質の凝集、タンパク質輸送またはタンパク質分解の欠陥の結果である。プロテオスタシスの機能不全になり得る例示的なタンパク質には、例えばミスフォールディングされた状態で存在し得る、これらに限定されないが、グルコセレブロシダーゼ、ヘキササミンA、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子、アスパルチルグルコサミニダーゼ、 α -ガラクトシダーゼA、システイントランスポーター、酸性セラミダーゼ、酸性 α -L-フコシダーゼ、保護タンパク質、カテプシンA、酸性 β -グルコシダーゼ、酸性 β -ガラクトシダーゼ、イズロン酸2-スルファターゼ、 α -L-イズロニダーゼ、ガラクトセレブロシダーゼ、酸性 α -マンノシダーゼ、酸性 β -マンノシダーゼ、アリアルスルファターゼB、アリアルスルファターゼA、N-アセチルガラクトサミン-6-硫酸スルファターゼ、酸性 β -ガラクトシダーゼ、N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼ、酸性スフィンゴミエリナーゼ、NPC-1、酸性 α -グルコシダーゼ、 β -ヘキササミンB、ヘパリンN-スルファターゼ、 α -N-アセチルグルコサミニダーゼ、膵島アミロイドポリペプチド（IAPPまたはアミリン）、 α -グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ、N-アセチルグルコサミン-6-硫酸スルファターゼ、 α 1抗トリプシン、 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ、 α -ニューラミダーゼ、 β -グルクロニダーゼ、 β -ヘキササミンAおよび酸性リパーゼ、ポリグルタミン、 α

40

50

ーシヌクレイン、 $A\beta$ ペプチド、タウタンパク質、hERGカリウムチャネル、膵島アミロイドポリペプチド、トランスチレチン、ハンチンチン、スーパーオキシドジスムターゼ、TAR DNA結合タンパク質43 (TDP-43)、アタキシノー3、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) およびロドプシンが含まれる。

【0212】

特定の実施形態では、タンパク質は、ハンチンチン、タウ、アルファシヌクレイン、 $\alpha 1$ 抗トリプシンおよびスーパーオキシドジスムターゼからなる群から選択される。

【0213】

タンパク質コンフォメーション病には、機能獲得障害および機能喪失障害が含まれる。一実施形態では、タンパク質コンフォメーション病は、機能獲得障害である。「機能獲得障害」、「機能獲得疾患」、「毒性機能獲得障害」および「毒性機能獲得疾患」という用語は、本明細書では互換的に使用される。機能獲得障害は、凝集に関連するタンパク質毒性の増加を特徴とする疾患である。これらの疾患では、凝集は、細胞の内側および／または外側の隙間を超える。機能獲得疾患には、ポリグルタミンの凝集に関連する神経変性疾患、レビー小体病、筋萎縮性側索硬化症、トランスチレチン関連凝集疾患、アルツハイマー病、マチャドジョセフ病、脳B-アミロイド血管症、網膜神経節細胞変性、タウオパチー（進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性）、アミロイドーシスを伴う脳出血、アレクサンダー病、セルピン病、家族性アミロイドーシスニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、ApoAIIアミロイドーシス、ApoAIIIアミロイドーシス、ApoAIVアミロイドーシス、フィンランド型家族性アミロイドーシス、リゾチームアミロイドーシス、フィブリノーゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎／ミオパチー、白内障、髄質甲状腺癌、心臓心房アミロイドーシス、下垂体プロラクチノーマ、遺伝性格子角膜ジストロフィー、皮膚苔癬アミロイドーシス、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞蛋白症、歯原性腫瘍アミロイド、精巣膀胱アミロイド、鎌状赤血球症、重症ミオパチー、フォン・ヒッペル・リンドウ病、脊髄小脳性失調症1型、アンジェルマン症候群、巨大軸索ニューロパチー、骨パジェット病および前頭側頭型痴呆 (IBMPFD) を伴う封入体ミオパチー、ならびにプリオン病が含まれるが、これらに限定されない。ポリグルタミンの凝集に関連する神経変性疾患には、ハンチントン病、歯状核赤核およびパリドル性萎縮症、いくつかの形態の脊髄小脳失調症、および脊髄性筋萎縮症および球脊髄性筋萎縮症が含まれるが、これらに限定されない。アルツハイマー病は、 $A\beta$ ペプチドの細胞外凝集体および微小管関連タンパク質タウの細胞内凝集体の2種類の凝集体の形成を特徴とする。トランスサイレチン関連凝集疾患には、例えば、老人性全身性アミロイドーシスおよび家族性アミロイドーシスニューロパチーが含まれる。レビー小体病は、 α -シヌクレインタンパク質の凝集を特徴とし、例えば、パーキンソン病が含まれる。プリオン病（伝達性海綿状脳症またはTSEとしても知られる）は、プリオンタンパク質の凝集を特徴とする。例示的ヒトプリオン病は、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストラウスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症、およびクールー病である。その他の神経変性疾患には、タウオパチー、前頭葉痴呆 (FLD)、痴呆（レビー小体型痴呆 (DLB)、家族性痴呆、セルピノパチー、ダウン症候群痴呆を含むが、これらに限定されない）、多発性硬化症、神経因性疼痛などが含まれる。

【0214】

さらなる実施形態では、タンパク質コンフォメーション病は、機能喪失障害である。「機能喪失疾患」および「機能喪失障害」という用語は、本明細書では互換的に使用される。機能喪失疾患は、タンパク質の過度の分解につながる、タンパク質の非効率的なフォールディングを特徴とする疾患の一群である。機能喪失疾患には、例えば、リソソーム蓄積症が含まれる。リソソーム蓄積症は、様々な組織で発生し得る特定のリソソーム酵素欠損症を特徴とする疾患の一群であり、通常は欠損した酵素によって分解される分子の蓄積をもたらす。リソソーム酵素欠損症は、リソソーム加水分解酵素またはリソソーム輸送に関与するタンパク質で発生し得る。リソソーム蓄積症には、アスパルチルグルコサミン尿症

10

20

30

40

50

、ファブリー病、バッテン病、シスチン症、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクタシドシアリドーシス、ゴーシェ病（１、２および３型を含む）、Gm1 ガングリオシドーシス、ハンター病、ハーラー・シャイエ病、クラッペ病、 α -マンノシドーシス、 β -マンノシドーシス、マロトー・ラミー病、異染性白質ジストロフィー、モルキオA症候群、モルキオB症候群、ムコリピドーシスII、ムコリピドーシスIII、ニーマン・ピック病（A、B、およびC型を含む）、ポンペ病、サンドホフ病、サンフィリップ症候群（A、B、C、およびD型を含む）、シンドラー病、シンドラー・カンザキ病、シアリドーシス、スライ症候群、テイ・サックス病、ウォルマン病が含まれるが、これらに限定されない。

【0215】

さらに追加の実施形態では、プロテオスタシスの機能不全に関連する疾患は、ミオパチーである。いくつかの実施形態では、ミオパチーは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、封入体筋炎、フリードライヒ運動失調症、多系統萎縮症、脊髄小脳性失調症およびセイピノパチーからなる群から選択される。

【0216】

別の実施形態では、プロテオスタシスの機能不全に関連する疾患は、心血管疾患である。心血管疾患には、冠状動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、再狭窄、および動脈硬化症が含まれるが、これらに限定されない。プロテオスタシスの機能不全に関連する状態には、虚血／再灌流障害、心筋虚血、安定狭心症、不安定狭心症、脳卒中、虚血性心疾患および脳虚血などの虚血状態も含まれる。

【0217】

さらに別の実施形態では、プロテオスタシスの機能不全に関連する疾患は、糖尿病および／または、これらに限定されないが、糖尿病性の網膜症、心筋症、ニューロパチー、腎症、および創傷治癒障害を含む糖尿病の合併症である。

【0218】

さらなる実施形態では、プロテオスタシスの機能不全に関連する疾患は、これらに限定されないが、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、糖尿病性網膜症、緑内障、白内障、網膜色素変性症（RP）および乾性黄斑変性症を含む眼疾患である。

【0219】

いくつかの実施形態では、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態は、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病およびその合併症、眼疾患ならびに癌または腫瘍からなる群から選択される。

【0220】

プロテオスタシスの機能不全に関連するさらなる状態には、異常ヘモグロビン症、炎症性疾患、中間径フィラメント疾患、薬物誘発性肺障害および難聴が含まれる。本発明はまた、異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球貧血など）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、大腸炎、アンキロス性脊椎炎など）、中間径フィラメント疾患（非アルコール性およびアルコール性脂肪性肝疾患など）薬物誘発性肺障害（メトトレキサート誘発性肺障害など）の治療方法を包含する。本発明はさらに、難聴、例えば、騒音誘発性難聴、アミノグリコシド誘発性難聴、およびシスプラチン誘発性難聴などを治療するための方法を包含する。

【0221】

プロテオスタシスの機能不全に関連する状態に加えて、本発明の化合物を使用して、プロテアソーム活性欠損、またはユビキチン-プロテアソーム経路の他の構成要素の活性欠損を特徴とする疾患または状態を治療することができる。このような状態には、例えば、フォンヒッペルリンドウ病、脊髄小脳失調症1型、アンジェルマン症候群、巨大軸索ニューロパチー、パジェット病を伴う封入体ミオパチー、および前頭側頭型痴呆が含まれる。

【0222】

特定の実施形態では、本発明は、パーキンソン病、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症（FTLD）、進行性核上性麻痺（PSP）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄小脳性失調症（SCA）、網膜色素変性症、プリオン病および自閉症からなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れる状態の治療のための方法を包含する。

【0223】

特定の実施形態では、本発明は、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態を治療する方法を含み、方法は、有効量の式 (I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のいずれかの化合物、または式 (II)、(II a)、(II b)、もしくは (II c) のいずれかの化合物、または式 (III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、もしくは (III e) のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、および第2の薬剤 (例えば、第2の治療薬) を、それを必要とする患者に投与することを含む。同時投与される薬剤、化合物、または治療法は、厳密に同時に投与される必要はない。しかしながら、特定の実施形態では、式 (I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) のいずれかの化合物、または式 (II)、(II a)、(II b)、もしくは (II c) のいずれかの化合物、または式 (III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、もしくは (III e) のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグは、第2の薬剤と実質的に同時に投与される。「実質的に同時に」とは、式 (I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) のいずれかの化合物、または式 (II)、(II a)、(II b)、もしくは (II c) のいずれかの化合物、または式 (III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、もしくは (III e) のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグが、第2の薬剤の投与の前、同時、および／または後に投与されることを意味し、例えば、同じ治療セッション内で、または同じ治療レジメンの一部としての投与を包含する。例示的な第2の薬剤には、薬理学的シャペロンおよびプロテオスタシス調節因子 (以下に記載されるものなど) が含まれる。

【0224】

さらに追加の実施形態では、本発明は、対象における、不完全プロテアソーム活性欠損、またはユビキチン-プロテアソーム経路の他の構成要素の欠損を特徴とする状態を治療するための方法を含み、方法は、有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む。

【0225】

追加の実施形態では、本発明は、式 (I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のいずれかの化合物、または式 (II)、(II a)、(II b)、もしくは (II c) のいずれかの化合物、または式 (III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、もしくは (III e) のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、および第2の薬剤を含む医薬組成物に関する。ここで第2の薬剤は、薬理学的シャペロンおよびプロテオスタシス調節因子からなる群から選択される。本発明はまた、プロテオスタシス恒常性の機能不全に関連する状態を患う患者を治療する方法を含み、方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物および第2の薬剤を前記患者に投与することを含み、ここで第2の薬剤は、薬理学的シャペロンである。薬理学的シャペロンまたは動態安定剤とは、フォールディングされた変異タンパク質の既存の定常状態レベルで結合し、フォールディングを安定化することによってフォールディング平衡を化学的に増強する化合物を指す [Bouvier、Chem Biol 14: 241-242、2007; Fan et al.、Nat Med 5: 112-115、1999; Sawkar et al.、Proc Natl Acad Sci U S A 99: 15428-15433、2002; JohnsonおよびKelly、Accounts of Chemical Research 38: 911-921、2005]。薬理学的シャペロンは、プロテオスタシス機能不全に関連する状態に苦しむ患者

を治療するのに十分な量の、本明細書に記載の化合物と組み合わせた量で投与される。例示的な薬理学的シャペロンは、米国特許出願公開第20080056994号、20080009516号、20070281975号、20050130972号、20050137223号、20050203019号、20060264467号および20060287358号に記載され、これらのそれぞれの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0226】

別の実施形態では、本発明は、プロテオスタシスの機能不全に関連する状態に苦しむ患者を治療する方法であり、方法は、前記患者に有効量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ、および第2の薬剤を投与することを含み、第2の薬剤は、プロテオスタシス調節因子である。「プロテオスタシス調節因子」という用語は、細胞のタンパク質恒常性を増強する小分子、siRNA、および生物学的物質（例えば、タンパク質を含む）を指す。例えば、プロテオスタシス調節因子は、タンパク質合成、フォールディング、輸送、および分解経路に影響を与える薬剤であり得る。プロテオスタシス調節因子は、熱ショック応答（HSR）シグナル伝達活性を刺激する薬剤を含む。プロテオスタシス調節因子は、これらに限定されないが、熱ショック応答または小胞体ストレス応答、あるいはその両方を含むシグナル伝達経路を操作することによって機能し、プロテオスタシスネットワーク構成要素の転写および翻訳をもたらす。プロテオスタシス調節因子は、タンパク質（例えば、変異タンパク質）のフォールディング、輸送、および機能を増強することができる。プロテオスタシス調節因子はまた、タンパク質シャペロンの転写または翻訳をアップレギュレートすることによって、またはタンパク質シャペロンの分解を阻害することによって、タンパク質シャペロンを調節することができる。プロテオスタシス調節因子は、多くの場合、シャペロンおよびフォールディング酵素レベル、および部分的にフォールディングされたコンフォメーションアンサンブルに結合する高分子を協調的に増やすことでフォールディングの生物学に影響を与え、それによって、それらはより自然な構造を有する中間体へと進展でき、移出のために、フォールディングされた変異タンパク質の濃度が最終的に上昇する。一態様では、プロテオスタシス調節因子は、プロテオスタシス調節因子が変異タンパク質の恒常性を増強することができるが、変異タンパク質を結合しないという点でシャペロンとは異なる。さらに、プロテオスタシス調節因子は、凝集経路または脱凝集酵素活性をアップレギュレートすることができる。例示的なプロテオスタシス調節因子は、セラストロール、MG-132およびL型Ca²⁺チャネル遮断剤（例えば、ジルチアゼムおよびベラパミル）である。「セラストロール」という用語は、セラストロールおよびその誘導体または類似体を指し、これらに限定されないが、Westerheide et al., J Biol Chem, 2004, 279(53): p. 56053-60に記載されるセラストロール誘導体が含まれ、それらの内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。セラストロール誘導体には、例えば、セラストロールメチルエステル、ジヒドロセラストロールジアセテート、セラストロールブチルエーテル、ジヒドロセラストロール、セラストロールベンジルエステル、プライムステロール（primesterol）、プライムステロール（primesterol）ジアセテート、およびセラストロールのトリアセテートが含まれる。特定の態様では、プロテオスタシス調節因子は、熱ショック応答活性化因子である。熱ショック応答活性化因子は、例えば、熱ショック転写因子1（HSF1）を直接的または間接的に活性化すること、Hsp90を阻害すること、および／またはシャペロン発現を活性化することによって、熱ショック応答を間接的または直接的に活性化する薬剤である（Westerheide et al., J Biol Chem, 2004, 279(53): p. 56053-60、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる）。「熱ショック応答活性化因子」、「熱ショック活性化因子」、「熱ショック応答誘導剤」、および「熱ショック誘導剤」という用語は、本明細書では互換的に使用される。熱ショック応答活性化因子の非限定的な例は、セラストロール、非ステロイド性抗炎症薬、アンサマイシン、ゲルデナマイシン、ラジシオール、グルクロン酸、

10

20

30

40

50

およびトリブチリンである。熱ショック応答活性化因子はまた、例えば、米国特許出願公開第20070259820号、20070207992号、20070179087号、20060148767号に記載され、これらのそれぞれの内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。いくつかの実施形態では、熱ショック応答活性化因子は、小分子熱ショック応答活性化因子である。

【0227】

本発明はまた、それを必要とする患者の癌または腫瘍を治療する方法を含み、方法は、有効量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(II)、(IIa)、(IIb)、もしくは(IIc)のいずれかの化合物、または式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、もしくは(IIIe)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記患者に投与することを含む。本発明はさらに、それを必要とする患者の癌または腫瘍を治療する方法であって、前記患者に有効量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む方法を包含する。本発明の方法に従って治療され得る癌には、乳癌、結腸癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、頸部癌、多発性骨髄腫、基底細胞癌、神経芽細胞腫、血液癌、横紋筋肉腫、肝癌、皮膚癌、白血病、基底細胞癌、膀胱癌、子宮内膜癌、神経膠腫、リンパ腫、胃腸癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0228】

別の実施形態では、本発明は、癌または腫瘍を治療する方法であり、方法は、有効量の式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(I d)のいずれかの化合物、または式(II)、(IIa)、(IIb)、もしくは(IIc)のいずれかの化合物、または式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、もしくは(IIIe)のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを化学療法剤と組み合わせて投与することを含む。利用できる化学療法剤の非限定例としては、これらに限定されないが、シクロスホスファミド(CYTOXAN(登録商標))などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネスチリン、ブレドニマスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルマスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-ε-ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジネン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクシウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テスト

10

20

30

40

50

トラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、マイトテイン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルニチン（*elfornithine*）；エリプチニウムアセテート；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；マイトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「*Ara-C*」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えばパクリタキセル（*TAXOL*（登録商標）、*Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.*）およびドセタキセル（*TAXOTERE*（登録商標）、*Aventis Antony, France*）；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（*VP-16*）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；*CPT-11*；トポイソメラーゼ阻害剤 *RFS 2000*；ジフルオロメチルオルニチン（*DMFO*）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；ならびに上記のいずれかの、薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。さらにこの定義には、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、*LY 117018*、オナプリストン、およびトレミフェン（*ファレストン*）などを含む抗エストロゲンなどの、腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体も含まれる。

【0229】

さらなる実施形態では、本発明は、癌または腫瘍を治療する方法であり、方法は、有効量の式（*I a*）、（*I b*）、（*I c*）、もしくは（*I d*）のいずれかの化合物、または式（*II*）、（*II a*）、（*II b*）、もしくは（*II c*）のいずれかの化合物、または式（*III*）、（*III a*）、（*III b*）、（*III c*）、（*III d*）、もしくは（*III e*）のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、それを必要とする患者に放射線療法と組み合わせて投与することを含む。

【0230】

さらに追加の実施形態では、本発明は、ウイルス感染症を治療する方法であり、方法は、有効量の式（*I a*）、（*I b*）、（*I c*）、もしくは（*I d*）のいずれかの化合物、または式（*II*）、（*II a*）、（*II b*）、もしくは（*II c*）のいずれかの化合物、または式（*III*）、（*III a*）、（*III b*）、（*III c*）、（*III d*）、もしくは（*III e*）のいずれかの化合物、または本明細書に記載のいずれかの化合物、またはいずれか式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含む。特定の実施形態では、ウイルス感染症は、フラビウイルス科のウイルスからの感染である。フラビウイルス科のウイルスの例には、例えば、デングウイルス、ウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱病ウイルス、およびダニ媒介性脳炎ウイルスが含まれる。追加の実施形態では、ウイルスは、ラクロウイルスである。別の実施形態では、ウイルスは、デングウイルスまたはウエストナイルウイルスである。

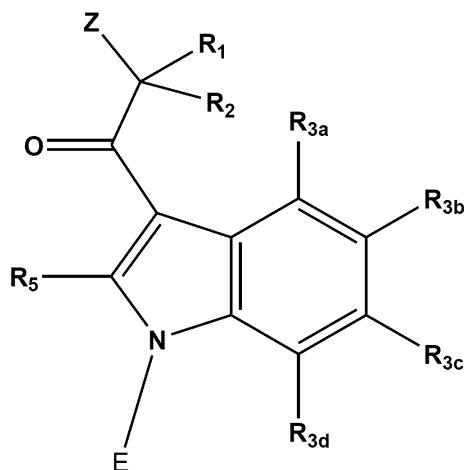
【0231】

本発明の実施形態

さらなる実施形態が本明細書に提供される。

【0232】

実施形態1：式(I A)を有する化合物：



(I a)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中 E は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R₁およびR₂の各々は、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Zは、任意で置換される6～12員架橋N-複素環式化合物であり、

R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}およびR_{3d}の各々は、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R₅は、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_c、NR_dR_d、C(O)OR_c、NO₂、CN、C(O)R_c、C(O)C(O)R_c、C(O)NR_dR_d、NR_dC(O)R_c、NR_dS(O)_nR_c、N(R_d)(COOR_c)、NR_dC(O)C(O)R_c、NR_dC(O)NR_dR_d、NR_dS(O)_nNR_dR_d、NR_dS(O)_nR_c、S(O)_nR_c、S(O)_nNR_dR_d、OC(O)OR_c、(C=NR_d)R_c、OC(O)R_c、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

ここで、任意で置換されるE、Z、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、R_{3d}、およびR₅の置換基はそれぞれ、C₁–C₁₀アルキル、C₂–C₁₀アルケニル、C₂–C₁₀アルキニル、C₃–C₁₂シクロアルキル、C₃–C₁₂シクロアルケニル、アリール、ハ

ロ一、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

10

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して0、1、または2である。

20

【0233】

実施形態2： R_5 が、任意で置換される C_1-C_4 アルキルである、実施形態1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0234】

実施形態3： R_5 が、メチルである、実施形態1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0235】

実施形態4： R_1 および R_2 が、それぞれ水素および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルから独立して選択される、実施形態1～3のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0236】

実施形態5： R_1 および R_2 が、それぞれ水素である、実施形態1～3のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0237】

実施形態6： E が、任意で置換されるヘテロアリールである、実施形態1～5のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0238】

実施形態7： E が、任意で置換されるアリールである、実施形態1～5のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

40

【0239】

実施形態8： E が、任意で置換されるフェニルである、実施形態1～5のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0240】

実施形態9： E が、パラ置換フェニルであり、フェニルが、任意でさらに置換される、実施形態1～5のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0241】

50

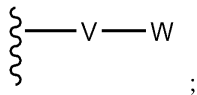
実施形態 10: R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} のそれぞれが、水素、ハロ、 NR_dR_d 、 NO_2 、 CN 、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ および OR_c からなる群から独立して選択される、実施形態 1～9 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0242】

実施形態 11: R_{3a} および R_{3d} がそれぞれ水素である、実施形態 1～10 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0243】

実施形態 12: 実施形態 1～11 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、 R_{3c} が、



であり、

ここで V が、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレンからなる群から選択され、それぞれが任意で置換され

W が、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

R_m が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

p は、0、1、または 2 である。

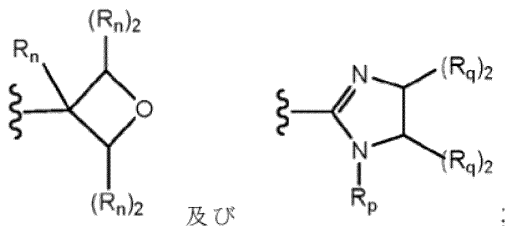
【0244】

実施形態 13: V が、任意で置換される C_1-C_6 アルキレンである、実施形態 12 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0245】

実施形態 14: V が、任意で置換される C_2-C_4 アルキレンである、実施形態 12 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

実施形態 15: 実施形態 12～14 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、 W が、



からなる群から選択され、ここで各 R_n 、 R_q が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シ

10

20

30

40

50

クロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_p が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

10

【0246】

実施形態16：

Wが、 $S(O)_pR_m$ である、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0247】

実施形態17：Wが、 $S(O)_2R_m$ であり、 R_m が、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0248】

実施形態18：Wが、 SR_m であり、 R_m が、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0249】

実施形態19：Wが、 CN である、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0250】

実施形態20：Wが、任意で置換されるヘテロアリールである、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

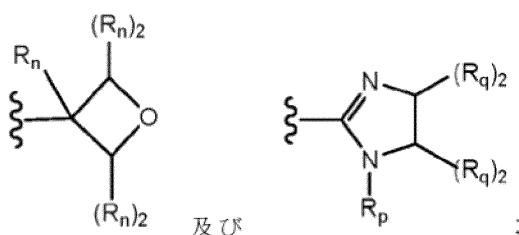
30

【0251】

実施形態21：Wが、任意で置換される複素環式化合物である、実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0252】

実施形態22：実施形態12～14のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Wが、



40

からなる群から選択され、ここで各 R_n および R_q が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_1

50

$_2$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_p が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

10

【0253】

実施形態23：Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0254】

実施形態24：Zが、任意で置換される6～9員架橋N-複素環式化合物である、実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0255】

実施形態25：Zが、任意で置換される6～8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0256】

実施形態26：Zが、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物である、実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

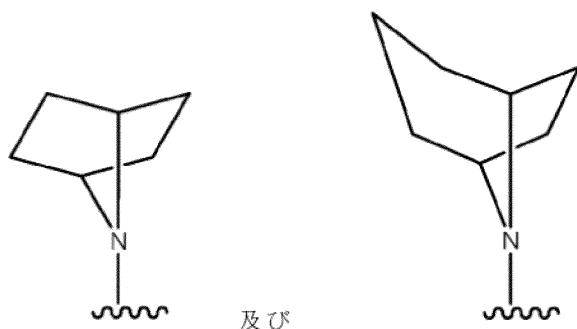
【0257】

実施形態27：Zが、任意で置換される8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0258】

実施形態28：実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、



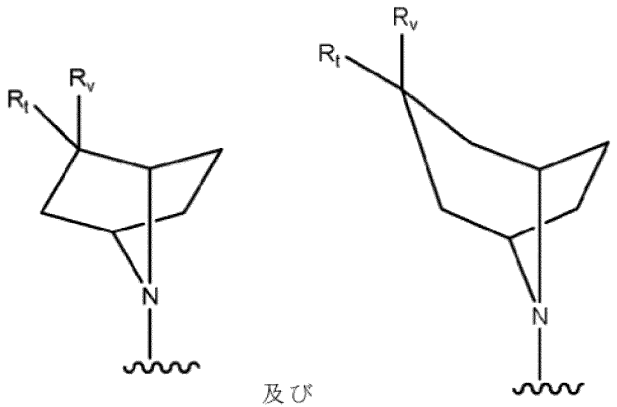
40

からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0259】

実施形態29：実施形態1～22のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、

50



10

からなる群から選択され、

R_t が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

20

R_v が、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択される。

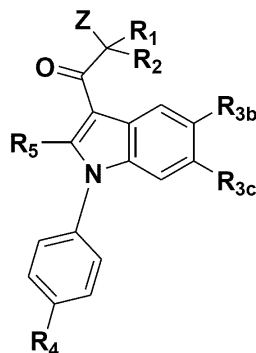
【0260】

実施形態30： R_t が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_c からなる群から選択される、実施形態29の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0261】

実施形態31：実施形態1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。ここで化合物が、式(Ib)を有し、



40

(Ib) ;

式中、 R_4 が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_d

50

R_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

ここで、任意で置換される Z 、 R_1 、 R_2 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_4 、および R_5 の置換基がそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各 n が、独立して0、1、または2である。

【0262】

実施形態32： R_{3b} が水素である、実施形態31の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0263】

実施形態33： R_4 が、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される、実施形態31または32の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0264】

実施形態34： R_4 が、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される、実施形態31または32の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0265】

実施形態35： R_4 が、 Cl である、実施形態31または32の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

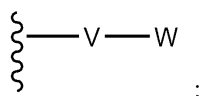
【0266】

実施形態36： R_{3c} が、水素、ハロ、 NR_dR_d 、 NO_2 、 CN 、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_cNR_dC(O)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ および OR_c からなる群から選択される、実施形態31～35のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0267】

実施形態37： R_{3c} が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニルからなる群から選択される、実施形態31～35のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

実施形態38：実施形態31～35のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、 R_{3c} が、



10

であり、式中、 V が、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレンからなる群から選択され、それぞれが任意で置換され

W が、 $S(O)_p R_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

R_m が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

20

p が、0、1または2である。

【0268】

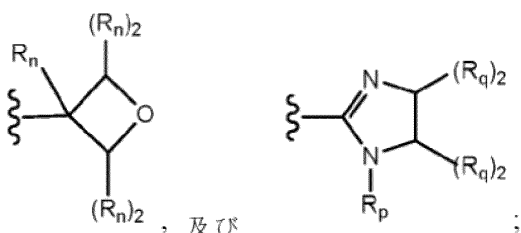
実施形態39： V が、任意で置換される C_1-C_6 アルキレンである、実施形態38の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0269】

実施形態40： V が、任意で置換される C_2-C_4 アルキレンである、実施形態38の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

実施形態41：実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、 W が、 $S(O)_p R_m$ 、 CN 、



40

からなる群から選択され、ここで各 R_n および R_q が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 $NR_d R_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d C(O)R_c$ 、

50

$\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)(\text{COOR}_c)$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_p が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0270】

実施形態42：Wが、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_m$ である、実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0271】

実施形態43：Wが、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_m$ であり、 R_m が、任意で置換される C_1-C_6 である、実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0272】

実施形態44：Wが、 SR_m であり、 R_m が、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、請求項38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0273】

実施形態45：Wが、 CN である、実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

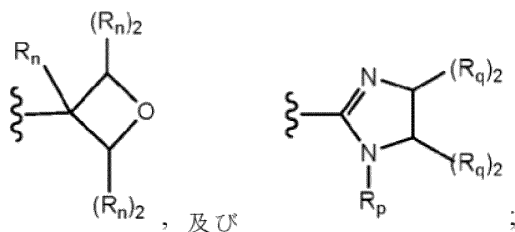
【0274】

実施形態46：Wが、任意で置換されるヘテロアリールである、実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0275】

実施形態47：Wが、任意で置換される複素環式化合物である、実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

実施形態48：実施形態38～40のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Wが、



からなる群から選択され、ここで R_n および R_q のそれぞれが、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)(\text{COOR}_c)$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、任意で置換され

10

20

30

40

50

る複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_p が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0276】

実施形態49：Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0277】

実施形態50：Zが、任意で置換される6～9員架橋N-複素環式化合物である、実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0278】

実施形態51：Zが、任意で置換される6～8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0279】

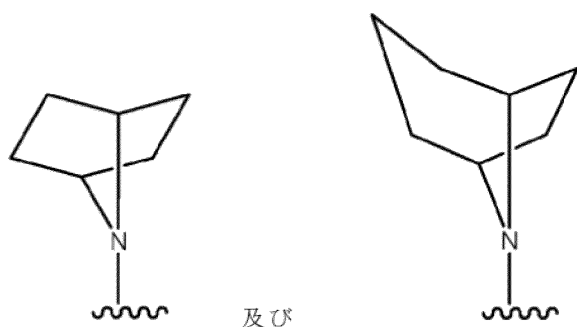
実施形態52：Zが、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物である、実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0280】

実施形態53：Zが、任意で置換される8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0281】

実施形態54：実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、



からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

【0282】

実施形態55：実施形態31～48のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、

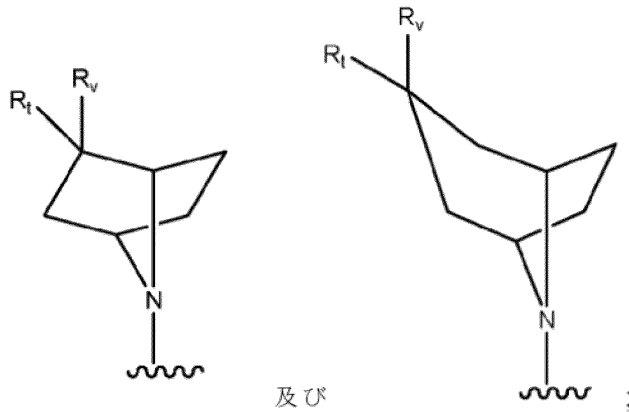
10

20

30

40

50



10

からなる群から選択され、
式中、

R_t が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリー
ル、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 C
 $(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、
 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 N
 $R_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$
、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意に置換される複素環式化
合物、および任意に置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

20

R_v が、水素、および任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキルからなる群から選択される。
。

【0283】

実施形態 56： R_t が、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキルおよび OR_c からなる群
から選択される、実施形態 55 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、
クラスレートもしくはプロドラッグ。

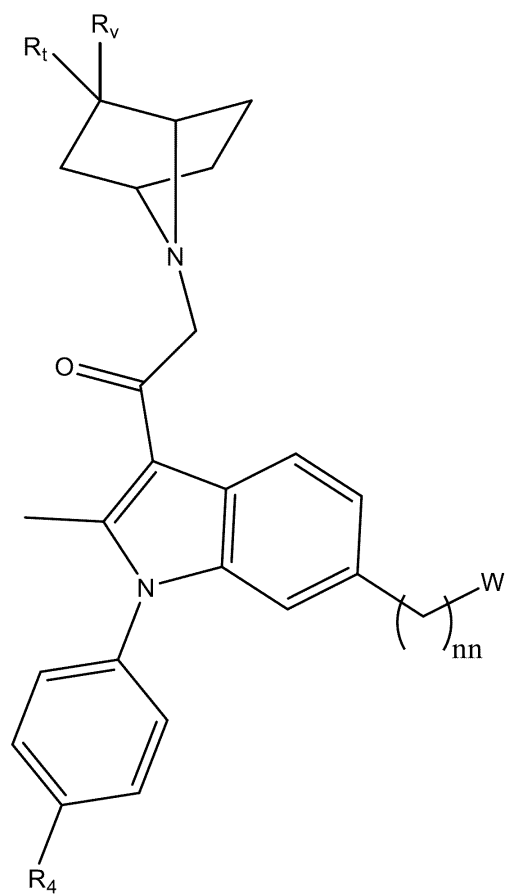
30

【0284】

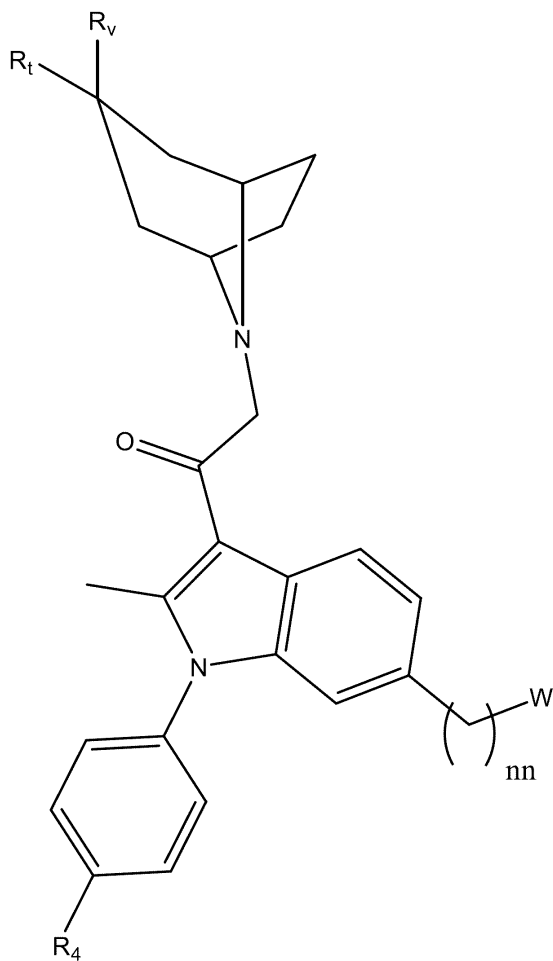
実施形態 57：実施形態 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、ク
ラスレートもしくはプロドラッグ。ここで化合物が、式 (Ic) または式 (Id)、

40

50



(I c) および



(I d)

を有し、式中、

R_t が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_v が、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、

R_4 が、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択され、

W が、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

nn は、1、2、または3であり、

p が、0、1または2である。

【0285】

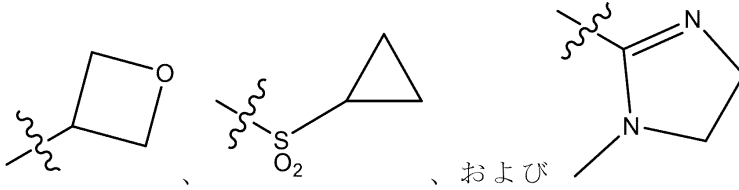
実施形態58： R_t および R_v が、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から独立して選択される、実施形態57の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0286】

実施形態 59: R_4 が、クロロである、実施形態 57 もしくは請求項 58 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0287】

実施形態 60: W が、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、



10

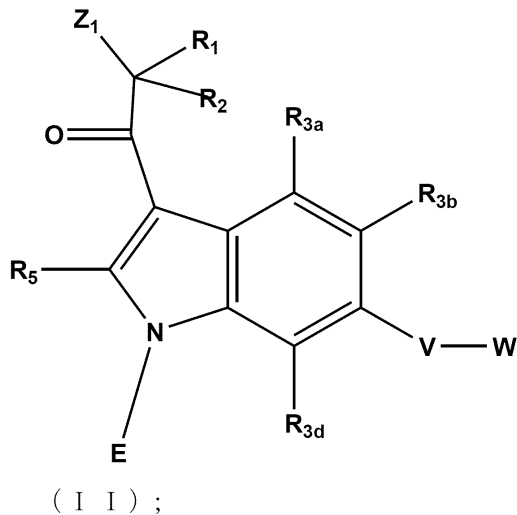
からなる群から選択される、実施形態 57～59 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0288】

実施形態 61: 化合物が、1A、2A、3A、4A、5A、6A、8A、10A、11A、12A、13A、15A、16A、17A、18A、19A、20A、21A、22A、23A、24A、25A、26A、27A、28A、29A、30A、31A、32A、および 33A からなる群から選択される、実施形態 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0289】

実施形態 62: 式 (II) を有する化合物



30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、

E が、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

40

R_1 および R_2 の各々は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

Z_1 が、任意で置換される N -複素環式化合物であり、

R_{3a} 、 R_{3b} 、および R_{3d} の各々が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)$

50

) R_c 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され

R_5 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

V が、それぞれ任意で置換される、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレンからなる群から選択され、

W が、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

ここで、任意で置換される E 、 Z 、 V 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3d} 、および R_5 の置換基がそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_c は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_d は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナル R_d 基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

R_m が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 n は、独立して0、1、または2であり、

p が、0、1または2である。

【0290】

実施形態63： R_1 および R_2 が、それぞれ水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルから独立して選択される、実施形態62の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0291】

実施形態64： R_1 および R_2 が、それぞれ水素である、実施形態62の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0292】

実施形態65： R_5 が、任意で置換される C_1-C_4 アルキルである、実施形態62～64のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0293】

実施形態66： R_5 が、メチルである、実施形態62～64のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

10

【0294】

実施形態67： E が、任意で置換されるフェニルである、実施形態62～66のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0295】

実施形態68： E が、パラ置換フェニルであり、フェニルが、任意でさらに置換される、実施形態62～66のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0296】

実施形態69： E が、パラ位で R_4 で置換されるフェニルであり、ここで R_4 が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される、実施形態62～66のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

30

【0297】

実施形態70： R_4 が、水素、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される、実施形態69の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0298】

実施形態71： R_4 が、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 および NR_dR_d からなる群から選択される、実施形態69の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

40

【0299】

実施形態72： R_4 が、 Cl である、実施形態69の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0300】

実施形態73： Z_1 が、任意で置換される5～12員N-複素環式化合物である、実施形態62～72のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0301】

実施形態74： Z_1 が、任意で置換される5～7員N-複素環式化合物である、実施形

50

態 6 2 ～ 7 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 2 】

実施形態 7 5 : Z_1 が、任意で置換される 1 - ピロリジニルおよび任意で置換される 1 - ピペリジニルからなる群から選択される、実施形態 6 2 ～ 7 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 3 】

実施形態 7 6 : Z_1 が、任意で置換される 6 ～ 1 2 員架橋 N - 複素環式化合物である、実施形態 6 2 ～ 7 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 4 】

実施形態 7 7 : Z_1 が、任意で置換される 6 ～ 1 0 員架橋 N - 複素環式化合物である、実施形態 6 2 ～ 7 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 5 】

実施形態 7 8 : Z_1 が、任意で置換される 6 ～ 8 員架橋 N - 複素環式化合物である、実施形態 6 2 ～ 7 2 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 6 】

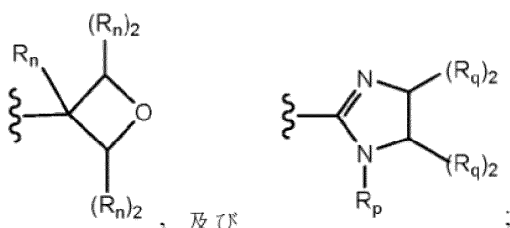
実施形態 7 9 : V が、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキレンである、実施形態 6 2 ～ 7 8 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 7 】

実施形態 8 0 : V が、任意で置換される $C_2 - C_4$ アルキレンである、実施形態 6 2 ～ 7 8 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【 0 3 0 8 】

実施形態 8 1 : 実施形態 6 2 ～ 8 0 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、 W が、 $S(O)_p R_m$ 、 CN 、



からなる群から選択され、ここで各 R_n および R_q が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 $NR_d R_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d C(O)R_c$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_d C(O)C(O)R_c$ 、 $NR_d C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n NR_d R_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_p が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$

シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0309】

実施形態82：Wが、 $S(O)_p R_m$ である、実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0310】

実施形態83： R_m が、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態81の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0311】

実施形態84：Wが、 $S R_m$ であり、 R_m が、任意で置換される C_1-C_6 アルキルまたは任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0312】

実施形態85：Wが、CNである、実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

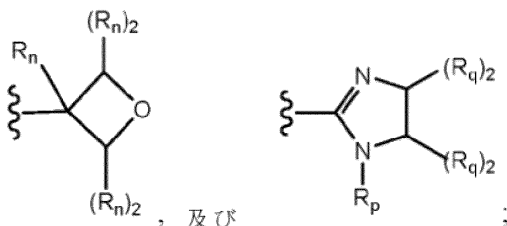
【0313】

実施形態86：Wが、任意で置換されるヘテロアリールである、実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0314】

実施形態87：Wが、任意で置換される複素環式化合物である、実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

実施形態88：実施形態62～80のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Wが、

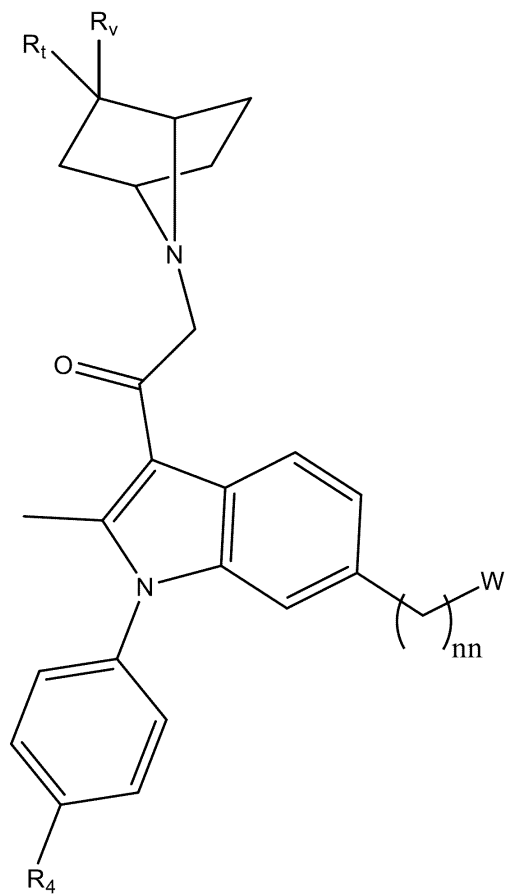


からなる群から選択され、ここで各 R_n および R_q が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、 OR_c 、 $NR_d R_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d C(O)R_c$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_d C(O)C(O)R_c$ 、 $NR_d C(O)NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n NR_d R_d$ 、 $NR_d S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n R_c$ 、 $S(O)_n NR_d R_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

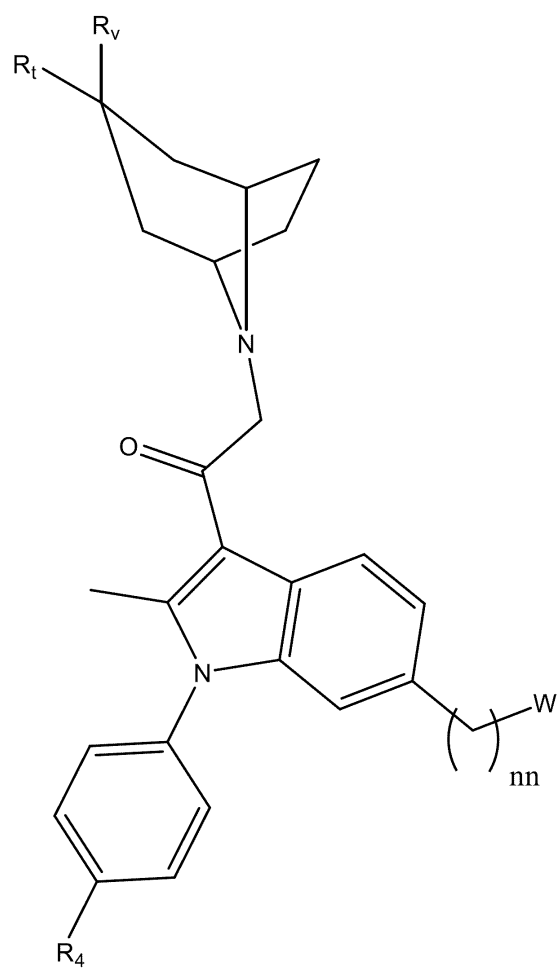
R_p が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0315】

実施形態 89：化合物が、式 (I I a)、式 (I I b)、または式 (I I c)



(I I a),



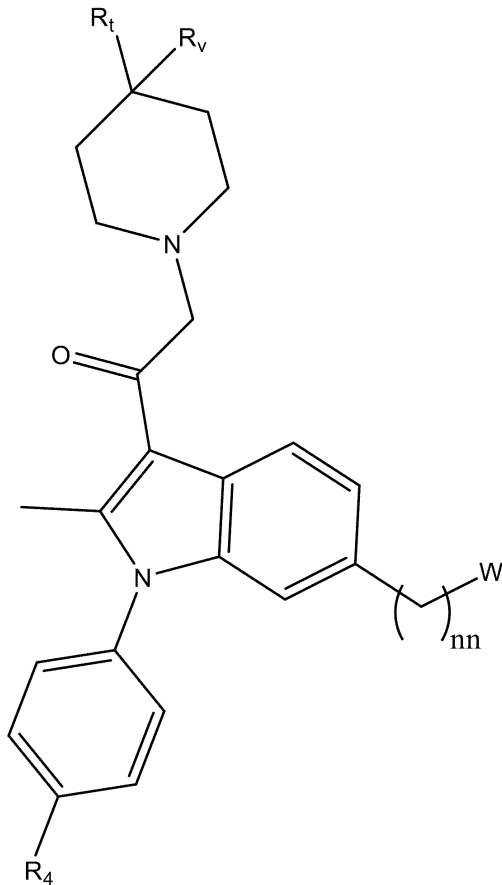
10

20

30

40

50



(I I c),

を有する、実施形態 62 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、

R_t が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換されるアリー

ル、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $C(O)OR_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任意で置換される複素環式化合物、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R_v が、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、
 R_4 が、ハロ、 N_3 、 $C(O)OR_c$ 、 CN 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 NO_2 、および NR_dR_d からなる群から選択され、

W が、 $S(O)_pR_m$ 、 CN 、任意で置換されるヘテロアリールおよび任意で置換される複素環式化合物からなる群から選択され、

nn は、1、2、または 3 であり、

p が、0、1 または 2 である。

【0316】

実施形態 90： R_t および R_v が、水素、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、および $-C(CH_3)_3$ からなる群から独立して選択される、実施形態 89 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

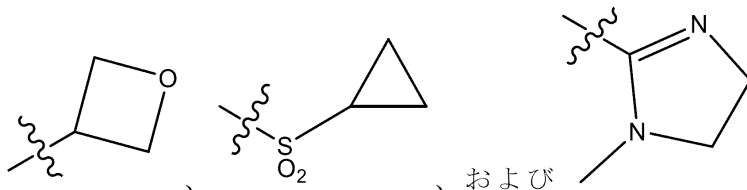
【0317】

実施形態 91： R_4 が、クロロである、実施形態 89 もしくは実施形態 90 の化合物、

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0318】

実施形態92：Wが、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、



10

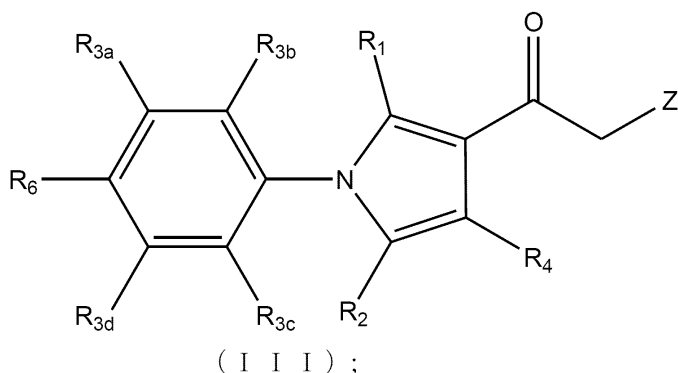
からなる群から選択される、実施形態89～91のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0319】

実施形態93：化合物が、1A、2A、3A、4A、5A、6A、7A、8A、9A、10A、11A、12A、13A、14A、15A、16A、17A、18A、19A、20A、21A、22A、23A、24A、25A、26A、27A、28A、29A、30A、31A、32A、および33Aからなる群から選択される、実施形態62の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0320】

実施形態94：式(III)



20

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、

R_1 が、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、およびハロからなる群から選択され、

R_2 が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される 4～12 員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される 4～12 員のヘテロアリール、ハロ、および CN からなる群から選択され、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} および R_{3d} は、それぞれ水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 CN 、およびハロからなる群から独立して選択され、

40

R_6 が、水素、任意で置換される C_1-C_6 アルキル、 CN 、およびハロからなる群から独立して選択され、

R_4 は、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、ハロ、および CN からなる群から選択され、

Z が、任意で置換される 6～12 員架橋 N -複素環式化合物であり、

ここで、任意で置換される R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、 R_{3d} 、 R_4 、および R_6 の置換基がそれぞれ、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_3-C_{12} シクロアルケニル、アリール、ハロ、 N_3 、 OR_c 、 NR_dR_d 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 NO_2 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}$

50

(O) R_c、C(O) NR_d R_d、NR_d C(O) R_c、NR_d S(O) n R_c、N(R_d) (COOR_c)、NR_d C(O) C(O) R_c、NR_d C(O) NR_d R_d、NR_d S(O) n NR_d R_d、NR_d S(O) n R_c、S(O) n R_c、S(O) n NR_d R_d、OC(O) OR_c、(C=NR_d) R_c、OC(O) R_c、Si(R_c)₃、複素環式化合物、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、らなる群から独立して選択され、

R_cは、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

10

各R_dは、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁–C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナルR_d基は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される複素環式化合物または任意で置換されるヘテロアリールを形成し、

各nが、独立して0、1、または2である。

【0321】

実施形態95：R₁が、任意で置換されるC₁–C₄アルキルである、実施形態94の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0322】

実施形態96：R₁が、メチルである、実施形態94の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0323】

実施形態97：R₂が、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、および任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニルからなる群から選択される、実施形態94～96のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0324】

実施形態98：R₂が、任意で置換されるC₁–C₆アルキル、任意で置換されるC₂–C₆アルケニル、任意で置換されるC₂–C₆アルキニルからなる群から選択される、実施形態94～96のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0325】

実施形態99：実施形態94～96のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、R₂が、C₁–C₆アルキル、C₂–C₆アルケニル、またはC₂–C₆アルキニルであり、それぞれが、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃–C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_{c1}、NR_{d1} R_{d1}、C(O) OR_{e1}、NO₂、CN、C(O) R_{e1}、C(O) C(O) R_{e1}、C(O) NR_{d1} R_{d1}、NR_{d1} C(O) R_{e1}、NR_{d1} S(O) n R_{e1}、N(R_{d1}) (COOR_{e1})、NR_{d1} C(O) C(O) R_{e1}、NR_{d1} C(O) NR_{d1} R_{d1}、NR_{d1} S(O) n NR_{d1} R_{d1}、NR_{d1} S(O) n R_{c1}、S(O) n R_{e1}、S(O) n NR_{d1} R_{d1}、OC(O) OR_{e1}、(C=NR_{d1}) R_{e1}、OC(O) R_{e1}、トリ(C₁–C₄アルキル)シリル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され、

40

各R_{c1}およびR_{e1}が、水素、任意で置換されるC₁–C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂–C₁₀アルキニル、任意で置換され

50

る C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される 4～12 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R_{d1} が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_1-C_{10} アルコキシ、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される 4～12 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または 2 つのジェミナル R_{d1} 基が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物または任意で置換される 4～12 員ヘテロアリールを形成し、

各 n が、独立して 0、1、または 2 である。

【0326】

実施形態 100： R_2 が、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、ハロ、 OR_{c1} 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、任意で置換される 4～12 員ヘテロアリール、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物、 CN 、およびトリ (C_1-C_4 アルキル) シリルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルである、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0327】

実施形態 101： R_2 が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、ハロ、 OR_{e1} 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、任意で置換される 4～12 員ヘテロアリール、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物、 CN 、およびトリ (C_1-C_4 アルキル) シリルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、または C_3-C_{12} シクロアルケニルであり、

R_{e1} が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される 4～12 員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される 4～12 員ヘテロアリールからなる群から選択される、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0328】

実施形態 102： R_2 が、任意で置換される C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0329】

実施形態 103： R_2 が、 C_1-C_6 アルキルである、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0330】

実施形態 104： R_2 が、メチルである、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0331】

実施形態 105： R_2 が、 C_1-C_6 ハロアルキルである、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0332】

実施形態 106： R_2 が、ハロある、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、ま

10

20

30

40

50

【 0 3 3 3 】

【 0 3 3 4 】

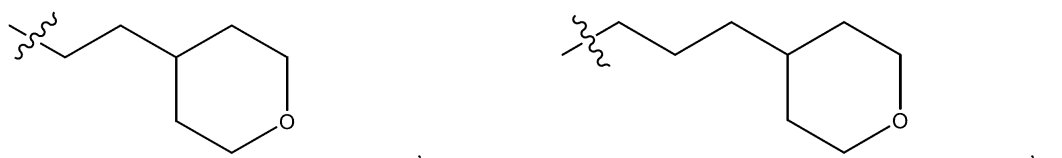
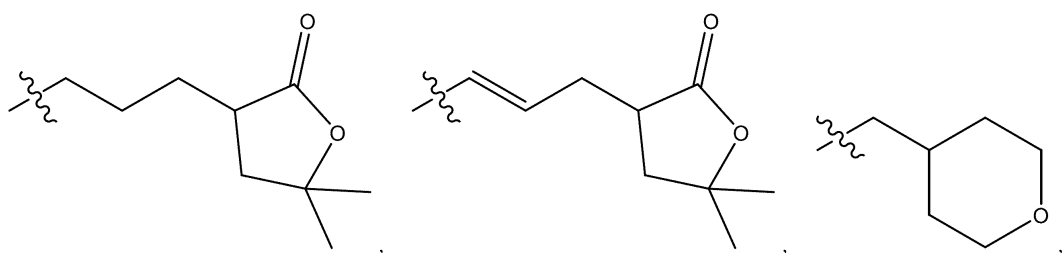
【 0 3 3 5 】

10

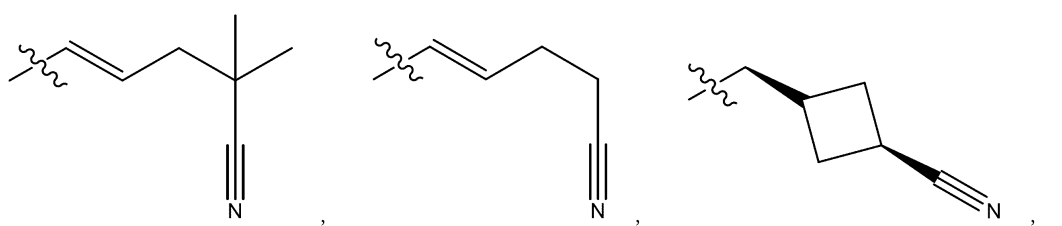


30

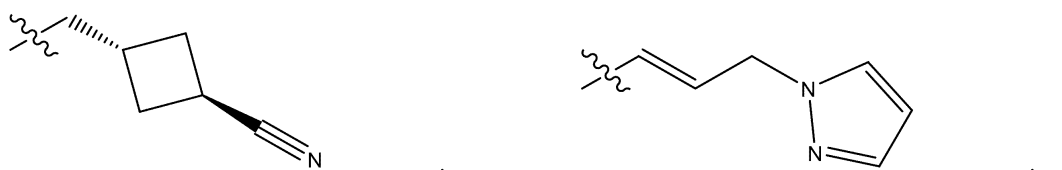
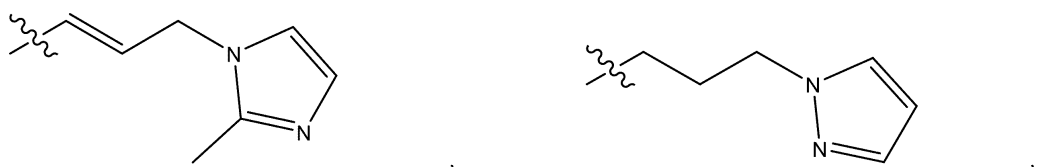
40



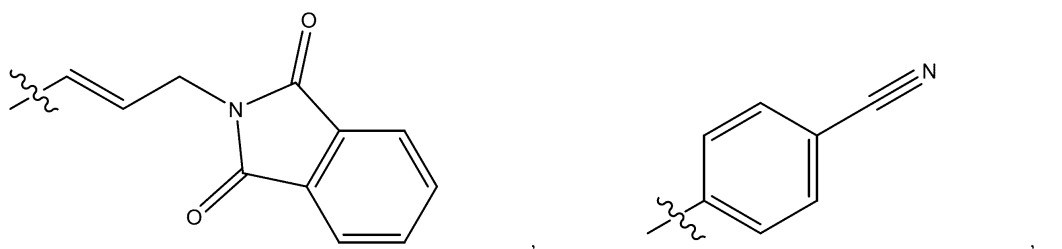
10



20

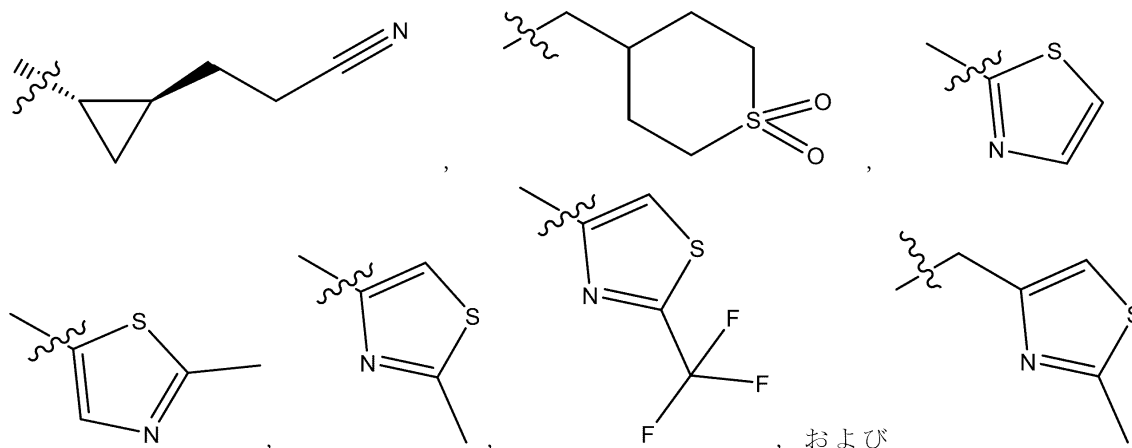


30



40

50



10

からなる群から選択される、実施形態 94～96 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0336】

実施形態 110：R₆が、CN および ハロからなる群から選択される、実施形態 94～109 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0337】

実施形態 111：R₆が、CN および C₁ からなる群から選択される、実施形態 94～109 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0338】

実施形態 112：R₆が、CN である、実施形態 94～109 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0339】

実施形態 113：R_{3a}、R_{3b}、R_{3c}、および R_{3d} がそれぞれ水素である、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0340】

実施形態 114：R_{3a} および R_{3d} が、それぞれ水素、任意で置換される C₁～C₆ アルキル、CN および ハロからなる群から独立して選択され、R_{3b} および R_{3c} が、それぞれ水素である、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0341】

実施形態 115：R₄ が、水素、任意で置換される C₁～C₄ アルキル、ハロ、および CN からなる群から選択される、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

40

【0342】

実施形態 116：R₄ が、水素である、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0343】

実施形態 117：R₄ が、F、C₁、または Br である、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0344】

実施形態 118：R₄ が、F である、実施形態 94～112 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

50

【0345】

実施形態119：R₄が、メチルまたはエチルである、実施形態94～112のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0346】

実施形態120：R₄が、メチルである、実施形態94～112のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0347】

実施形態121：R₄が、C₁～C₄ハロアルキルである、実施形態94～112のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

10

【0348】

実施形態122：R₄が、-Cl、-F、-Br、-CN、メチル、エチル、-CF₃、または-CH₂CH₂CH₂SO₂CH₃である、実施形態94～112のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0349】

実施形態123：Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0350】

実施形態124：実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、任意で置換されるC₁～C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルケニル、任意で置換されるアリール、ハロ、N₃、OR_{c2}、NR_{d2}R_{d2}、C(O)OR_{e2}、NO₂、CN、C(O)R_{e2}、C(O)C(O)R_{e2}、C(O)NR_{d2}R_{d2}、NR_{d2}C(O)R_{e2}、NR_{d2}S(O)_nR_{e2}、N(R_{d2})(COOR_{e2})、NR_{d2}C(O)C(O)R_{e2}、NR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d2}、NR_{d2}S(O)_nNR_{d2}R_{d2}、NR_{d2}S(O)_nR_{e2}、S(O)_nR_{e2}、S(O)_nNR_{d2}R_{d2}、OC(O)OR_{e2}、(C=NR_{d2})R_{e2}、OC(O)R_e、任意で置換される4～12員複素環式化合物、および任意で置換される4～12員ヘテロアリール基からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、6～10員架橋N-複素環式であり、

30

各R_{c2}およびR_{e2}が、水素、任意で置換されるC₁～C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各R_{d2}が、水素、任意で置換されるC₁～C₁₀アルキル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルケニル、任意で置換されるC₂～C₁₀アルキニル、任意で置換されるC₁～C₁₀アルコキシ、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、または2つのジェミナルR_d基が、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意で置換される4～12員複素環式化合物または任意で置換される4～12員ヘテロアリールを形成し、

40

nが、0、1または2である。

【0351】

実施形態125：Zが、任意で置換されるC₁～C₄アルキル、任意で置換されるC₂～

50

C₄アルケニル、OR_{c2}、およびC(O)OR_{e2}から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0352】

実施形態126：Zが、C₁～C₄アルキル、OH、OCH₃、OCF₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、CF₃、およびOHまたはOCH₃で置換されるC₁～C₄アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

10

【0353】

実施形態127：Zが、任意で置換されるC₁～C₄アルキル、OHおよびハロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0354】

実施形態128：Zが、非置換6～10員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0355】

実施形態129：Zが、任意で置換される6～9員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

20

【0356】

実施形態130：Zが、任意で置換される6～8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0357】

実施形態131：Zが、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

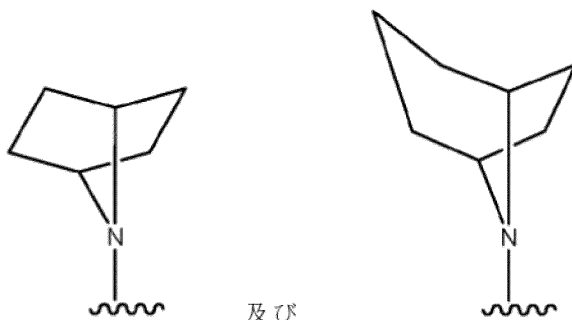
30

【0358】

実施形態132：Zが、任意で置換される8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0359】

実施形態133：実施形態94から122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、Zが、



40

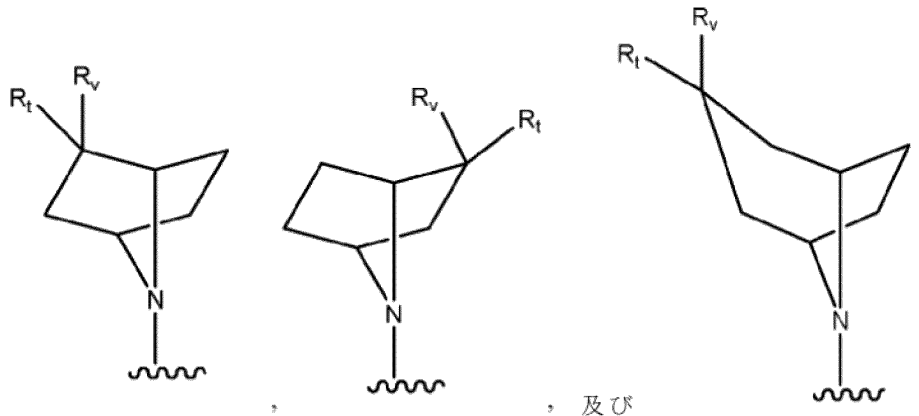
【0360】

からなる群から選択され、それぞれ任意で置換される。

50

【0361】

実施形態134：実施形態94から122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。Zが、



10

からなる群から選択され、式中、

R_t が、任意で置換される C_1-C_4 アルキル、任意で置換される C_2-C_4 アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ からなる群から選択され、

R_v が、水素、および任意で置換される C_1-C_{10} アルキルからなる群から選択され、

20

各 R_{c2} および R_{e2} が、水素、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される。

【0362】

実施形態135： R_t が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキルおよび OR_{c2} からなる群から選択される、実施形態134の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0363】

実施形態136： R_t が、 C_1-C_4 アルキル、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CF_3 、およびOHまたは OCH_3 で置換される C_1-C_4 アルキルからなる群から選択される、実施形態134の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

30

【0364】

実施形態137：Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、 R_1 がメチルであり、 R_2 がメチルであり、 R_4 がハロゲンであり、 R_6 がCNである、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0365】

実施形態138： R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} がそれぞれ水素である、実施形態137の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

40

【0366】

実施形態139：Zが、任意で置換される7員または8員架橋N-複素環式化合物である、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0367】

実施形態140：Zが、任意で置換される7員架橋N-複素環式化合物である、実施形態請求項94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒

50

和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0368】

実施形態141：R₄が、Fである、実施形態140の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0369】

実施形態142：Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、R₁がメチルであり、R₂がメチルであり、R₄が水素であり、R₆がCNである、実施形態94～122のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0370】

実施形態143：実施形態94の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、

Zが、任意で置換される6～10員架橋N-複素環式化合物であり、

R₁がメチルであり、

R₄が水素であり、

R₆がCNであり、

R₂が、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルキル、任意で置換されるC₃～C₁₂シクロアルケニル、ハロ、OR_c、S(O)_nR_e、任意で置換されるアリール、任意で置換される4～12員ヘテロアリール、任意で置換される任意で置換される4～12員複素環式化合物、CN、およびトリ(C₁～C₄アルキル)シリルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基でそれぞれ置換される、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、およびC₂～C₆アルキニルからなる群から選択される。

【0371】

実施形態144：実施形態94の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。化合物が、式(III a)、式(III b)、式(III c)、式(III d)、または式(III e)

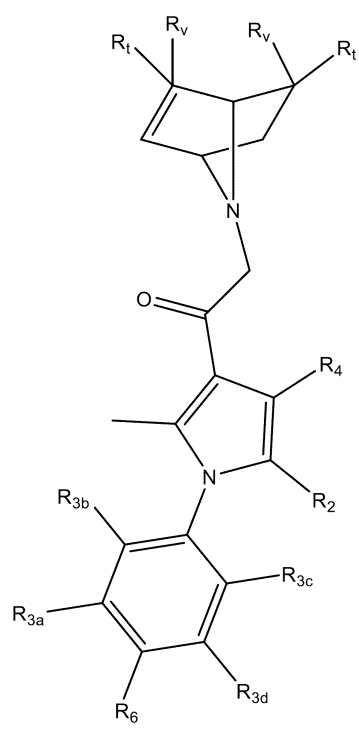
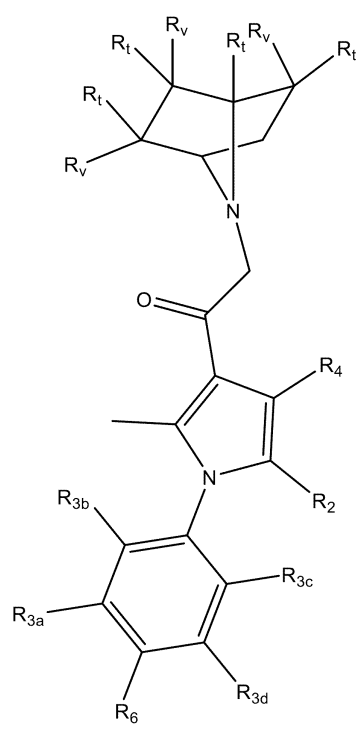
10

20

30

40

50



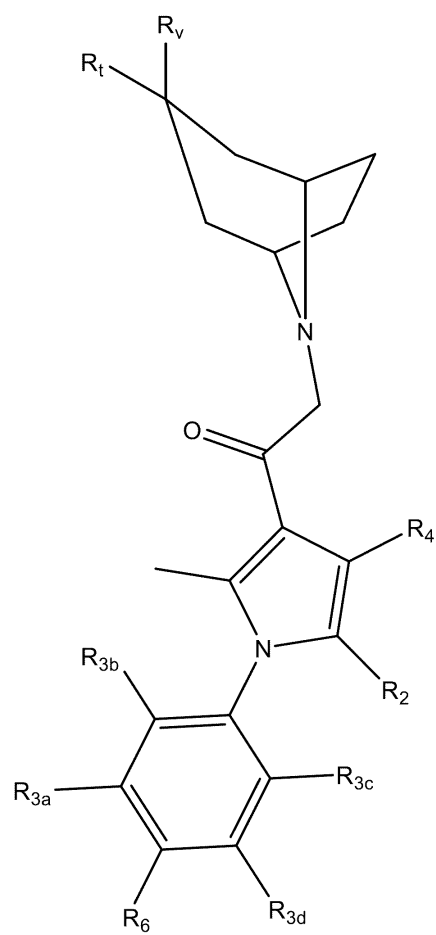
10

20

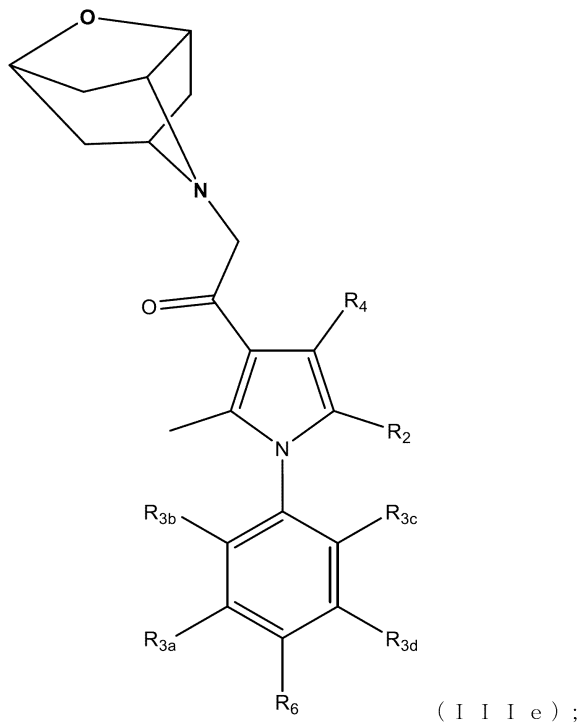
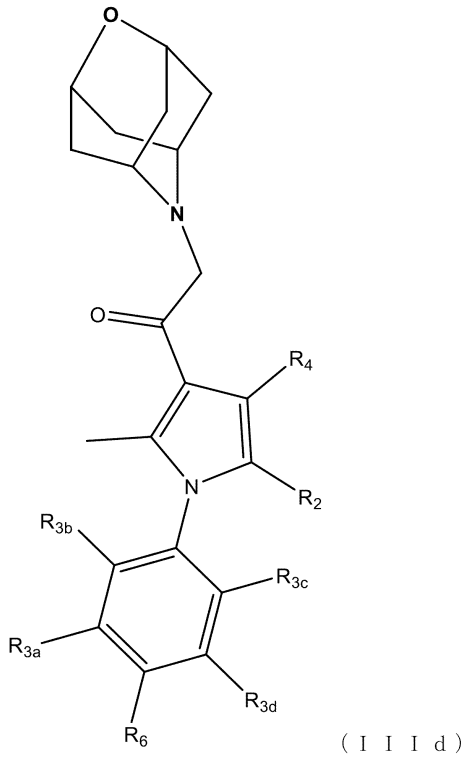
30

40

50



(IIIc),



を有する、実施形態 62 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。式中、

R_t が、任意で置換される $C_1 - C_4$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_4$ アルケニル、 OR_{c2} 、および $C(O)OR_{e2}$ からなる群から選択され、または任意の 2 つの R_t が一緒になって、5 員または 6 員複素環式化合物を形成し、

R_v が、水素、および任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、各 R_{c2} および R_{e2} が、水素、任意で置換される $C_1 - C_{10}$ アルキル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルケニル、任意で置換される $C_2 - C_{10}$ アルキニル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、任意で置換される $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、任意で

置換される4～12員複素環式化合物、任意で置換されるアリール、および任意で置換される4～12員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R_2 が、任意で置換される C_1-C_{10} アルキル、任意で置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意で置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルキル、任意で置換される C_3-C_{12} シクロアルケニル、任意で置換される4～12員の複素環式化合物、任意で置換されるアリール、任意で置換される4～12員のヘテロアリール、ハロ、およびCNからなる群から選択され、

R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、および R_{3d} が、それぞれ独立して水素またはフルオロであり、 R_4 が、 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ であり、

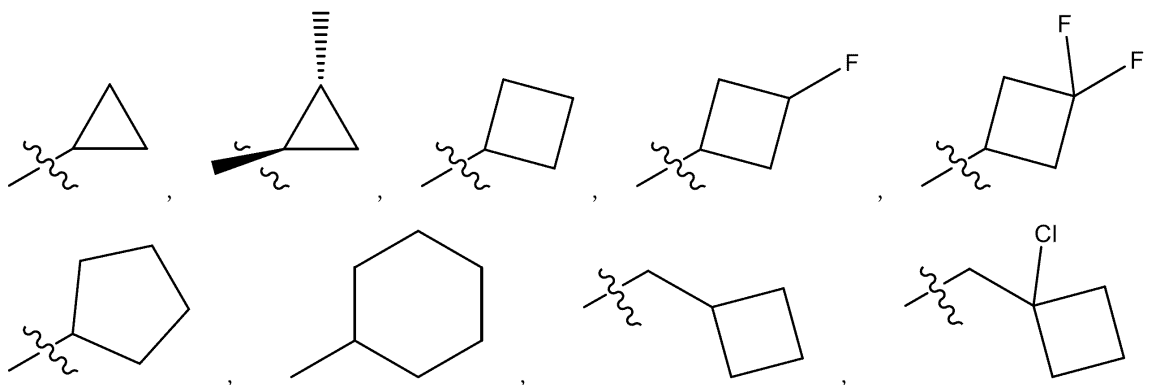
R_6 が、CNまたはClである。

【0372】

実施形態145： R_t および R_v が、水素、ヒドロキシル、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、および $-C(CF_3)_3$ からなる群から独立して選択され、または任意の2つの R_t が一緒になって、 $-CH_2OCH_2-$ 、または $-CH_2CH_2O-$ を形成する、実施形態144の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0373】

実施形態146： R_2 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH=CHCH_2NH_2$ 、 $-CH=CHCH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CN$ 、



10

20

30

40

50



149B、150B、151B、153B、155B、156B、157B、および158Bからなる群から選択される、実施形態94の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグ。

【0375】

実施形態148：薬学的に許容される担体または賦形剤、および実施形態1～147のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【0376】

実施形態149：Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害する方法であって、有効量の実施形態1～147のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、Usp14タンパク質の脱ユビキチン化活性を阻害するのに十分な量でUsp14タンパク質に接触させることを含む方法。

【0377】

実施形態150：細胞内のプロテアソームによるタンパク質分解を増強する方法であって、有効量の実施形態1～147のいずれか1つの化合物の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを、プロテアソームによるタンパク質分解を増強するのに十分な量で細胞を接触させることを含む方法。

【0378】

実施形態151：プロテオスタシスの機能不全に関連する状態を患う患者を治療する方法であって、有効量の実施形態1から147のいずれか1つの化合物を前記患者に投与することを含む方法。

【0379】

実施形態152：プロテオスタシスの機能不全に関連する状態が、機能獲得状態である、実施形態151の方法。

【0380】

実施形態153：タンパク質恒常性の機能不全に関連する状態が、機能喪失状態である、実施形態151の方法。

【0381】

実施形態154：状態が、ヘキサミンA、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子、アスパルチルグルコサミニダーゼ、 α -ガラクトシダーゼA、システイントランスポーター、酸性セラミダーゼ、酸性 α -L-フコシダーゼ、保護タンパク質、カテプシンA、酸性 β -グルコシダーゼ、酸性 β -ガラクトシダーゼ、イズロン酸2-スルファターゼ、 α -L-イズロニダーゼ、ガラクトセレブロシダーゼ、酸性 α -マンノシダーゼ、酸性 β -マンノシダーゼ、アリアルスルファターゼB、アリアルスルファターゼA、N-アセチルガラクトサミン-6-硫酸スルファターゼ、酸性 β -ガラクトシダーゼ、N-アセチルグルコサミン-1-ホスホトランスフェラーゼ、酸性スフィンゴミエリナーゼ、NPC-1、酸性 α -グルコシダーゼ、 β -ヘキサミンB、ヘパリンN-スルファターゼ、 α -N-アセチルグルコサミニダーゼ、臍島アミロイドポリペプチド（IAPPまたはアミリン）、 α -グルコサミニドN-アセチルトランスフェラーゼ、N-アセチルグルコサミン-6-硫酸スルファターゼ、 α 1抗トリプシン、 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ、 α -ニューラミダーゼ、 β -グルクロニダーゼ、 β -ヘキサミンAおよび酸性リパーゼ、ポリグルタミン、 α -シヌクレイン、A β ペプチド、タウタンパク質、hERGカリウムチャネル、臍島アミロイドポリペプチド、トランスチレチン、ハンチンチン、スーパーオキシドジスムターゼ、TAR DNA結合タンパク質43（TDP-43）、アタキシ-3、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）およびロドプシンからなる群から選択されるタンパク質のプロテオスタシス機能不全に関連する、実施形態151の方法。

【0382】

実施形態155：状態が、ハンチンチン、タウ、アルファ-シヌクレイン、 α 1抗トリプシンおよびスーパーオキシドジスムターゼからなる群から選択されるタンパク質のプロテオスタシスの機能不全に関連する、実施形態151の方法。

10

20

30

40

50

【0383】

実施形態156：状態が、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、および糖尿病の合併症からなる群から選択される、実施形態151の方法。

【0384】

実施形態157：状態が、パーキンソン病、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症（FTLD）、進行性核上性麻痺（PSP）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄小脳性失調症（SCA）、網膜色素変性症、プリオン病および自閉症からなる群から選択される、実施形態151の方法。

【0385】

実施形態158：プロテオスタシス調節因子および薬理的シャペロンからなる群から選択される第2の薬剤を投与することをさらに含む、実施形態151の方法。

【0386】

実施形態159：対象のプロテアソーム機能を増強する方法であって、有効量の実施形態1～147のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む方法。

【0387】

実施形態160：対象における、プロテアソーム活性欠損またはユビキチン-プロテアソーム経路の他の構成要素の欠損を特徴とする状態を治療するための方法であって、有効量の実施形態1～147のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む方法。

【0388】

実施形態161：それを必要とする対象の癌または腫瘍を治療する方法であって、有効量の実施形態1～147のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグを前記対象に投与することを含む方法。

【0389】

例示的な実施形態

本発明を、いかなる方法でも限定することを意味するものではない以下の実施例によって説明する。

【0390】

式（IA）、（IB）、（IC）、または（ID）、および式（II）、（IIA）、（IIB）、または（IIC）の化合物の例示

【0391】

略語一覧

【0392】

10

20

30

40

50

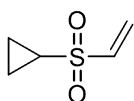
略語	意味
T H F	テトラヒドロフラン
E t O A c	酢酸エチル
M e O H	メタノール
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D C M	ジクロロメタン
r t	室温
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
T E A	トリエチルアミン
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
H	時間
M i n	分
P d / C	パラジウム炭素
D i o x a n e	1, 4-ジオキサン
D M P	デスーマーチンペルヨージナン
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム
C p d	化合物
S a t d	飽和
A q	水性
T s C l	4-メチルベンゼンスルホニルクロリド
M s C l	メタンスルホニルクロリド
B o c ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
A C N	アセトニトリル
E t ₂ A l C l	ジエチルアルミニウムクロリド
n - B u L i	n-ブチルリチウム

【0393】

実施例 A I V A による中間体 I A の調製

中間体 I A の調製 (エテンスルホニル) シクロプロパン

【0394】



250 mL の 3 つ口丸底フラスコに、T H F (50 mL) 中のシクロプロパンスルホニルクロリド (7.05 g、50.2 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、窒素下で臭化ビニルマグネシウム (6.55 g、49.9 mmol) を加えた。反応物を 60℃で一晩攪拌し、次に混合物を室温に冷却し、100 mL の冷却したブラインでクエンチした。得られた溶液を E t O A c (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×80 mL) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、溶離液として E t O A c / 石油エーテル (1 : 3) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、798 mg (12%) の表題化合物を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、C D C l₃) : δ 6.74–6.78 (m、1H)、6.42–6.38 (d、1H、J=13.8 Hz)、6.11–6.09 (d、1H、J=10.0 Hz)、2.41–2.35 (m、1H)、1.34–1.22 (m、2H)、1.14–1.05 (m、2H)

【0395】

中間体 I I A の調製 : (1R、3R、5S) - 3 - (tert-ブチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - オール

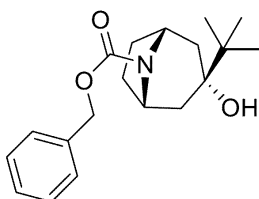
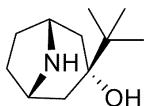
10

20

30

40

50



10

【0396】

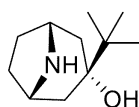
A. ベンジル (1R, 3R, 5S) - 3 - (tert-ブチル) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート

【0397】

N₂でパージした250mLの3つ口丸底フラスコに、THF (15mL) 中のLaCl₃ (23 mL、13.9 mmol) およびベンジル (1R, 5S) - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (3.00g、11.6 mmol) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次に溶液を0℃に冷却し、塩化tert-ブチルマグネシウム (14mL) の溶液を滴下して加えた。反応物を室温まで温め、次に1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次にEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1 : 6) で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2.64g (72%) の表題化合物を白色の固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₉H₂₈NO₃ : 318 (M+H) ; found : 318. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.30 (m, 5H)、5.13-5.16 (m, 2H)、4.33 (3, 2H)、2.18-2.12 (m, 4H)、1.93-1.90 (m, 2H)、1.44-1.49 (m, 2H)、1.27 (brs, 2H)、0.82 (s, 9H)

20

30



【0398】

B. (1R, 3R, 5S) - 3 - (tert-ブチル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オール

【0399】

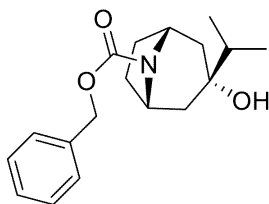
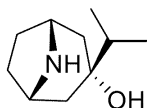
100 mLの丸底フラスコに、MeOH (45mL) 中の、ベンジル 3 - tert-ブチル - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1.20 g、3.78 mmol、前工程において調製したもの) 溶液を入れた。この混合物にPd/C (200mg) を加え、次に溶液を脱気し、H₂で逆洗した。反応物を室温で140分間攪拌し、次に懸濁液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、800mg (定量的) の表題粗化合物を黄色の液体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₁H₂₂NO : 184 (M+H) ; found : 184.

40

【0400】

中間IIIAの調製 : (1R, 3R, 5S) - 3 - イソプロピル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - オール

50



10

【0401】

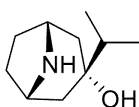
A. ベンジル (1R、3R、5S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート

【0402】

N₂でバージした250mLの3つ口丸底フラスコに、THF (40mL) 中のベンジル (1R、5S) - 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (4.078g、15.73mmol) 溶液を入れ、次にLaCl₃ (LiCl)₂ (0.6N) (31.5mL、18.88mmol) を加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、次に反応物を0℃に冷却し、臭化イソプロピルマグネシウム (19mL、18.88mmol) を滴下して加えた。反応物を0℃で1時間攪拌し、次に水の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (1:10) で溶出するシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.8g (80%) の表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 7.38-7.30 (m、5H)、5.14 (s、2H)、4.33 (s、2H)、2.19-2.12 (m、2H)、1.93-1.85 (m、4H)、1.64-1.59 (d、2H、J=9.0 Hz)、1.41-1.32 (m、1H)、1.08-1.01 (m、1H)、0.83-0.81 (d、6H、J=6.6 Hz)、1.76-1.73 (m、4H)

20

30



【0403】

B. (1R、3R、5S) - 3 - イソプロピル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - オール

【0404】

250 mLの丸底フラスコに、MeOH (50 mL) 中の、ベンジル (1R、3R、5S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1.80 g、5.93 mmol、前工程において調製したもの) 溶液を入れた。この混合物にPd/C (200mg) を加え、次に溶液を脱気し、H₂で逆洗した。反応物を室温で2時間攪拌し、次に懸濁液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、1.00g (定量的) の表題粗化合物を白色の固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₀H₂₀NO : 170 (M+H) ; found : 170.

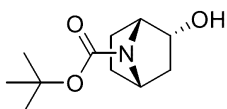
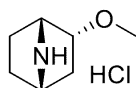
40

【0405】

中間体IVAの調製 : (±) - (1R、2R、4S) - 2 - メトキシ - 7 - アザビシクロ

50

[2.2.1] ヘプタン塩酸塩



10

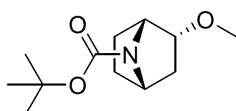
【0406】

A. tert-ブチル (1R, 2R, 4S) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0407】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、MeOH (15mL) 中のtert-ブチル 2-オキソ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (900mg、4.26mmol) 溶液を入れ、次いでNaBH₄ (243 mg、6.4mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で一晩攪拌した。100mLの水を加えることにより反応物をクエンチし、次に混合物をEtOAc (3×100mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (3×100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc/石油エーテル (1:4) で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、550mg (61%) の表題化合物を無色の油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₁H₂₀NO₃: 214 (M+H) ; found: 214.

20



【0408】

B. tert-ブチル (1R, 2R, 4S) - 2-メトキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

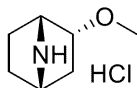
【0409】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、DMF (5 mL) 中の、tert-ブチル (1R, 2S, 4S) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (358 mg、1.68 mmol、前工程において調製したもの) およびNaH (81 mg、3.38 mmol) 溶液を入れた。その後ヨードメタン (477mg、3.36mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。100mLの水を加えることにより反応物をクエンチし、得られた混合物をEtOAc (3×100mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (3×100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル (1:4) で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、281mg (74%) の表題化合物を無色の油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₂H₂₂NO₃: 228 (M+H) ; found: 228. ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) : δ 4.29-4.26 (m、1H)、4.14-4.11 (m、1H)、3.84-3.81 (m、1H)、3.28 (s、3H)、2.17-2.14 (m、1H)、2.03-1.99 (m、1H)、1.80-1.76 (m、1H)、1.61-1.58 (m、1H)、1.49-1.46 (m、1H)、1.45 (s、9H)、1.11-1.08 (m、1H) .

30

40

50



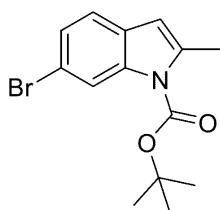
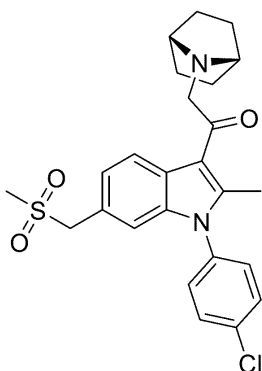
【0410】

C. (±) - (1R, 2R, 4S) - 2-メトキシ-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩

N₂でパージした50mLの丸底フラスコに、ジオキサン(3mL)中のtert-ブチル(1R, 2S, 4S) - 2-メトキシ-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレート(280 mg、1.23 mmol、前工程において調製したもの)およびHClの溶液を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次に反応物を減圧下で濃縮して、140mgの表題化合物を白色の固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₇H₁₄NO : 128 (M+H) ; found : 128.

【0411】

実施例1A2 - (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) - 1 - (1-(4-クロロフェニル) - 2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)エチル) - 1H-インドール-3-イル) エタン-1-オン (1A)



【0412】

A. tert-ブチル 6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート

【0413】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、THF(15mL)中の6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール(1.00 g、4.76 mmol)およびDMAP(58 mg、0.47 mmol)の溶液を入れ、続いてBoc₂O(1.565 g、7.17 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.32 g(89%)の表題化合物を黄色の固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₄H₁₇BrNO₂ : 310 ; found : 310 [M+H]

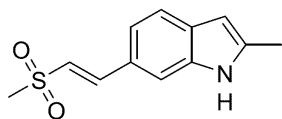
10

20

30

40

50

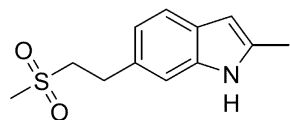


【0414】

B. (E)-2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)ビニル)-1H-インドール

【0415】

N₂でパージした20mLのマイクロ波管に、DMF(15mL)中のtert-ブチル6-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.27g、4.08mmol、前工程において調製したもの)、DIPEA(1.58g、12.3mmol)およびビニルメチルスルホン(651mg、6.13mmol)の溶液を入れた。攪拌した溶液に、Pd(OAc)₂(46.0mg、0.200mmol)およびP(o-Tolyl)₃(125mg、0.41mmol)を加えた。反応物をマイクロ波中で160℃に2.5時間加熱し、次に反応物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(IntelFlash-1):カラム、C18;移動相、20分間でACN:H₂O=5:95~50:50、続いて10分間でACN:H₂O=50:50~95:5)で精製して、437mg(46%)の表題化合物を黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₂H₁₄NO₂S: 236 (M+H); found: 236.

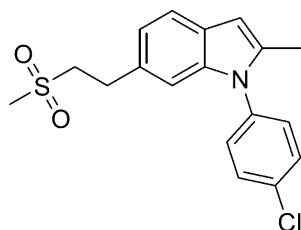


【0416】

C. 2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール

【0417】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、EtOAc(20mL)中の6-[(E)-2-メタンスルホニルエチニル]-2-メチル-1H-インドール(337mg、1.43mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れ、続いてPd/C(65mg)を加えた。得られた溶液を脱気し、H₂で逆洗し、次いで混合物をH₂雰囲気下で室温で3時間攪拌した。H₂をフラスコから排出し、次に反応物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、290mg(85%)の表題化合物を黄色の固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₂H₁₆NO₂S: 238 (M+H); found: 238.



【0418】

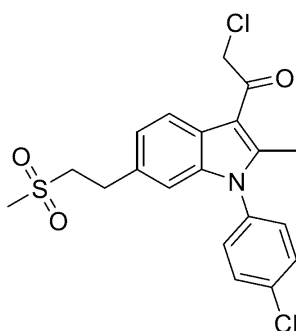
D. 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール

【0419】

N₂でパージした20mLのマイクロ波管に、ジオキサン(10mL)中の6-(2-メタンスルホニルエチル)-2-メチル-1H-インドール(340mg、1.43m

mol、前工程において調製したもの)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン(512mg、2.15 mmol)、および K_3PO_4 (608mg、2.86 mmol)の溶液を入れた。次に、(1R, 2R)-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン(33mg、0.29 mmol)およびCuI(27mg、0.14 mmol)を加えた。反応物をマイクロ波中で3時間、130℃に加熱した。反応物をフィルタにかけ、濾液を100mLのブラインで希釈した。混合物をDCM(3×150mL)で抽出し、抽出物を合わせ、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュ分取HPLC((IntelFlash-1):カラム、C18;移動相、15分間でACN:H₂O=5:95~60:40、続いてACN:H₂O=60:40で10分間)で精製して、220mg(44%)の表題化合物を黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{18}H_{19}ClNO_2S$: 348 (M+H); found: 348.

10



20

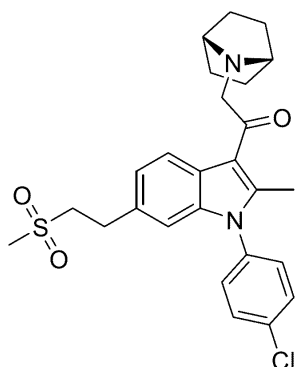
【0420】

E. 2-クロロ-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン

【0421】

N_2 でパージした50mLの3つ口丸底フラスコに、DCM(2 mL)中の1-(4-クロロフェニル)-6-(2-メタンスルホニルエチル)-2-メチル-1H-インドール(100 mg、0.290 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に Et_2AlCl 中の溶液(0.55 mL、0.493 mmol)を攪拌しながら滴下して加えた。溶液を0℃で30分間攪拌し、次に2-クロロアセチルクロリド(40.0 μ L、0.503 mmol)を攪拌反応物に滴下して加えた。溶液を0℃で30分間攪拌し、次に室温に温め、1時間攪拌した。反応混合物を10mLのブラインで希釈し、次に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でpHを8に調整した。混合物をDCM(2×30mL)で抽出し、有機抽出物を合わせ、ブライン(3×10mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、120mg(98%)の表題化合物を粗黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{20}Cl_2NO_3S$: 424 (M+H); found: 424.

30



40

50

【0422】

F. 2-((1S, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン(1A)

【0423】

N₂でパージした50mLの丸底フラスコに、DMF(2 mL)中の2-クロロ-1-[1-(4-クロロフェニル)-6-(2-メタンスルホニルエチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]エタン-1-オン(120 mg、0.28 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れた。次に、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(194 mg、2.00 mmol)およびK₂CO₃(160 mg、1.16 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。粗生成物をフラッシュ分取HPLC(IntelFlash-1):カラム、C18;移動相、15分でACN:H₂O(0.05% NH₃を含むH₂O)=0:100~95:5、次にMeOH(0.05% NH₃を含むH₂O):H₂O(0.05% NH₃を含むH₂O)=95:5で10分間で精製して、47.5 mg(35%)の表題化合物を黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₆H₃₀ClN₂O₃Sの場合: 485.2 (M+H) found: 485.3. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.04(d、J=8.4 Hz、1H)、7.73(d、J=8.8 Hz、2H)、7.52(d、J=8.8 Hz、2H)、7.19(d、J=8.0 Hz、1H)、6.94(s、1H)、3.71(s、2H)、3.43-3.35(m、4H)、3.05-3.00(m、2H)、2.94(s、3H)、1.73-1.67(m、4H)、1.30-1.23(m、4H)

【0424】

実施例1Aに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

10

20

30

40

50

化合物	データ
2 A	2 - ((1 R, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) エタン - 1 - オン マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{32}ClN_2O_3S$: 499 (M+H); found: 499. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 4H)
4 A	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((1 R, 3 R, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) エタン - 1 - オン マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); found: 515. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 2H)
5 A	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((1 R, 3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) エタン - 1 - オン マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{32}ClN_2O_4S$: 515 (M+H); found: 515. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
6 A	1- (1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-6- (2- (メチルスルホニル) エチル) -1<i>H</i>-インドール-3-イル) -2- ((1<i>R</i>、2<i>S</i>、4<i>S</i>) -2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エタン-1-オン マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{30}ClN_2O_4S$: 501 (M+H); found: 501. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.03 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、7.73 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.52 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.19 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、6.94 (s、1H)、4.69 (m、1H)、4.06-4.04 (m、1H)、3.75-3.66 (m、2H)、3.39-3.35 (m、2H)、3.32 (s、2H)、3.05-3.01 (m、2H)、2.94 (s、3H)、2.54 (s、3H)、2.06-1.97 (m、2H)、1.82-1.79 (m、1H)、1.60-1.54 (m、1H)、1.39-1.38 (m、1H)、0.83-0.79 (m、1H)
7 A	1- (1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-6- (2- (メチルスルホニル) エチル) -1<i>H</i>-インドール-3-イル) -2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エタン-1-オン マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{30}ClN_2O_4S$: 489 (M+H); found: 489. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.02 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、7.74 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、7.53 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、7.20 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、6.95 (s、1H)、4.56 (m、1H)、3.66 (s、2H)、3.37-3.35 (m、1H)、3.32 (s、2H)、3.05-3.01 (m、2H)、2.94 (s、3H)、2.82-2.80 (m、2H)、2.53 (s、3H)、2.31-2.18 (m、2H)、1.73-1.71 (m、2H)、1.42-1.39 (m、2H)
16 A	2- (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) -1- (1- (4-クロロフェニル) -6- (2- (シクロプロピルスルホニル) エチル) -2-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル) エタン-1-オン マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{32}ClN_2O_3S$: 511 (M+H); found: 511. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05-8.03 (d、1H、$J=8.0$ Hz)、7.74-7.72 (d、2H、$J=8.8$ Hz)、7.53-7.51 (d、2H、$J=8.8$ Hz)、7.21-7.19 (d、1H、$J=7.6$ Hz)、6.95 (s、1H)、3.67 (s、2H)、3.44-3.40 (m、4H)、3.08-3.04 (m、2H)、2.69-2.64 (m、1H)、2.54 (s、3H)、1.71-1.69 (m、4H)、1.28-1.26 (m、4H)、0.98-0.96 (m、4H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
23A	1- (1- (4-クロロフェニル) -6- (2- (シクロプロピルスルホニル) エチル) -2-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル) -2- ((1<i>R</i>, 3<i>R</i>, 5<i>S</i>) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) エタン-1-オン マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); found: 541. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.06-8.04 (d, 1H, <i>J</i>=8.4 Hz), 7.74-7.72 (d, 2H, <i>J</i>=8.4 Hz), 7.54-7.51 (d, 2H, <i>J</i>=8.4 Hz), 7.21-7.19 (d, 1H, <i>J</i>=7.6 Hz), 6.95 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (brs, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 4H)
24A	1- (1- (4-クロロフェニル) -6- (2- (シクロプロピルスルホニル) エチル) -2-メチル-1<i>H</i>-インドール-3-イル) -2- ((1<i>R</i>, 3<i>s</i>, 5<i>S</i>) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) エタン-1-オン マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{29}H_{34}ClN_2O_4S$: 541 (M+H); found: 541. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07-8.05 (d, 1H, <i>J</i>=8.4 Hz), 7.75-7.73 (d, 2H, <i>J</i>=8.8 Hz), 7.54-7.52 (d, 2H, <i>J</i>=8.4 Hz), 7.22-7.20 (d, 1H, <i>J</i>=8.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.73 (brs, 3H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.91 (brs, 2H), 1.64-1.49 (m, 6H), 0.98-0.93 (m, 4H)。
8A	3- (3- (2- (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル) プロパンニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.) Calcd. for $C_{26}H_{27}ClN_3O$: 432 (M+H); found: 432. ^1H NMR (300 MHz, <i>d</i>₆-DMSO): δ 8.05 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.29-1.27 (m, 4H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
17A	4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)ブタンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.) Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); found: 446. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 4H)
10A	(±)-3-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((2<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)プロパンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{27}ClN_3O_2$: 448 (M+H); found: 448. ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H)
15A	(±)-3-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((2<i>S</i>)-2-メトキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)プロパンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); found: 462. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.76 (brs, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
20A	3-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((1R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)プロパンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); found: 462. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、7.74-7.72 (m、2H)、7.53-7.51 (m、2H)、7.18 (d、$J=6.8$ Hz、1H)、6.93 (s、1H)、4.34 (s、1H)、3.82 (s、1H)、3.64 (s、2H)、3.21 (brs、2H)、2.90 (t、$J=7.2$ Hz、2H)、2.75 (t、$J=7.2$ Hz、2H)、2.55 (s、3H)、2.10-2.08 (m、2H)、1.95-1.85 (m、4H) 1.59-1.55 (m、2H)
21A	3-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((1R, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)プロパンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); found: 462. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、7.75-7.72 (m、2H)、7.54-7.51 (m、2H)、7.19 (d、$J=7.6$ Hz、1H)、6.94 (s、1H)、4.38 (s、1H)、3.73 (brs、3H)、3.32 (brs、2H)、2.90 (t、$J=7.2$ Hz、2H)、2.76 (t、$J=6.8$ Hz、2H)、2.56 (s、3H)、1.91-1.85 (m、2H)、1.64-1.53 (m、6H)。
31A	3-(3-(2-(3-(tert-ブチル)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)プロパンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{31}H_{37}ClN_3O_2$: 518 (M+H); found: 518. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.07 (d、$J=8.1$ Hz、1H)、7.72 (d、$J=8.7$ Hz、1H)、7.49 (d、$J=8.7$ Hz、1H)、7.16 (d、$J=7.2$ Hz、1H)、6.92 (s、1H)、3.65 (s、2H)、3.58 (s、1H)、3.24 (brs、2H)、2.91-2.86 (m、2H)、2.76-2.72 (m、2H)、2.55 (s、3H)、2.08-2.11 (m、2H)、1.96-1.75 (m、4H)、1.34 (d、$J=13.6$ Hz、2H)、0.77 (s、9H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
3 2 A	3 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) プロパンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{30}H_{35}ClN_3O_2$: 504 (M+H); found: 504. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、7.72 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、7.51 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.18 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、6.93 (s、1H)、3.66 (s、2H)、3.55 (s、1H)、3.25 (br s、2H)、2.91-2.87 (m、2H)、2.77-2.72 (m、2H)、2.54 (s、3H)、2.10-2.08 (m、2H)、1.83-1.82 (m、2H)、1.71-1.67 (m、2H)、1.50-1.45 (m、2H)、1.26-1.23 (m、1H)、0.85-0.83 (m、6H)
3 3 A	3 - (3 - (2 - (8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) アセチル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) プロパンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O$: 446 (M+H); found: 446. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 7.22 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、6.88 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.63 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、6.43 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、6.15 (s、1H)、2.68 (s、2H)、2.53-2.51 (m、2H)、2.19-2.15 (m、2H)、1.93-1.89 (m、2H)、1.81 (s、3H)、1.34-1.32 (m、2H)、1.15-1.13 (m、2H)、0.97-0.95 (m、3H)、0.90-0.71 (m、3H)。
1 8 A	(±) - 4 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ((2 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) ブタンニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_3O_2$: 462 (M+H); found: 462. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.01 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、7.72 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、7.53 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、7.12 (d、$J=8.0$ Hz、1H)、6.82 (s、1H)、4.70 (s、1H)、4.09-4.02 (m、2H)、3.76 (s、2H)、3.17 (d、$J=5.2$ Hz、1H)、2.69-2.67 (m、2H)、2.53 (s、3H)、2.43 (t、$J=7.2$ Hz、2H)、2.01-1.92 (m、2H)、1.83-1.79 (m、3H)、1.60-1.52 (m、1H)、1.41-1.33 (m、1H)、0.85-0.82 (m、1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
19A	(±)-4-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((2S)-2-メトキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)ブタンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); found: 476. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.58 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.68 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.99-1.98 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 1H)
25A	4-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)ブタンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); found: 476. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 2H).
26A	4-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-インドール-6-イル)ブタンニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{31}ClN_3O_2$: 476 (M+H); found: 476. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.90-1.52 (m, 10H).

【0425】

実施例2A2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-((メチルスルホニル)メチル)-1*H*-インドール-3-イル)エタン-1-オン(3A)

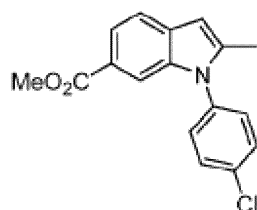
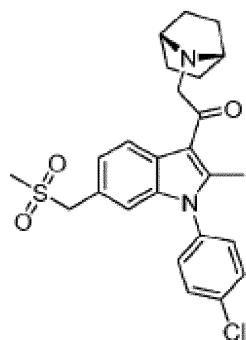
10

20

30

40

50



10

【0426】

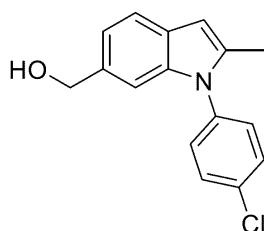
A. 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル

20

【0427】

N₂でパージした25mLの密閉管に、ジオキサン(10mL)中の2-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(1.5 g、7.93 mmol)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン(3.8 g、15.94 mmol)およびK₃PO₄(5.3 g、24.97 mmol)の溶液を入れた。この攪拌溶液に、CuI(310 mg、1.63 mmol)および(1S,2S)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(390 mg、3.42 mmol)を加えた。得られた溶液を120℃で8時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、100mLの水でクエンチし、次に混合物をEtOAc(2×500mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(2×50 mL)で洗浄し、次に減圧下で濃縮して、2.3 g(97%)の表題化合物を褐色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₇H₁₅ClNO₂: 300 (M+H); found: 300

30



40

【0428】

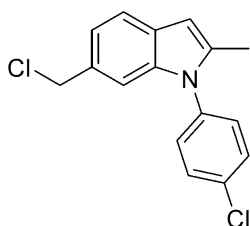
B. (1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル)メタノール

【0429】

N₂でパージした500mLの丸底フラスコに、THF(200mL)中の1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(2.3 g、7.67 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にLiAlH₄(585 mg、17.24 mmol)を少しずつ加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、次に10mLの水を加えることによりクエンチした。濾過により固体を除去し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、1.6 g(77%)の表題化合物を白色

50

固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{16}H_{15}ClNO$: 272 (M+H) ; found 272.



10

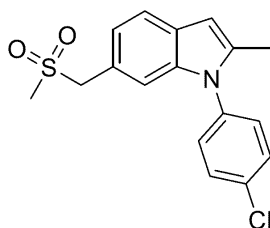
【0430】

C. 6-(クロロメチル)-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール

【0431】

N_2 でパージした250 mLの丸底フラスコに、DCM (20 mL) 中の[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル]メタノール (1.0 g、3.68 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れた。この溶液に、TEA (900 mg、8.89 mmol) およびMscI (600 mg、5.24 mmol)を加え、次いで、反応物を室温で16時間攪拌した。100 mLの水を加えることにより反応をクエンチし、混合物をEtOAc (2×200 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (2×100 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、100 mg (9%)の表題化合物を白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{16}H_{14}Cl_2N$: 290 (M+H) ; found : 290.

20



30

【0432】

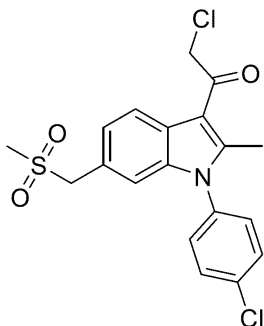
D. 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(メチルスルホニル)メチル-1H-インドール

【0433】

N_2 でパージした50 mLの丸底フラスコに、DMF (5 mL) 中の6-(クロロメチル)-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール (200 mg、0.69 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れた。この溶液にメタンスルホン酸ナトリウム (351 mg、3.44 mmol)を加え、反応物を120℃で1時間攪拌した。10 mLの水を加えることにより反応をクエンチし、EtOAc (2×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×10 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、118 mg (51%)の表題化合物を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 7.69–7.66 (m、2H)、7.53–7.48 (m、3H)、7.12–7.08 (m、2H)、6.46 (s、1H)、4.45 (s、1H)、2.82 (s、3H)、2.78 (s、3H)

40

50



10

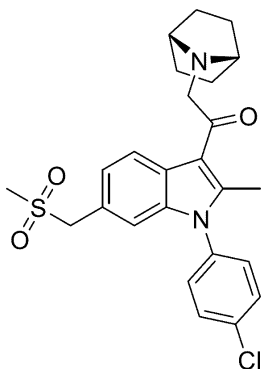
【0434】

E. 2-クロロ-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-((メチルスルホニル)メチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン

【0435】

N₂でパージした50 mLの3つ口丸底フラスコに、DCM (5 mL) 中の1-(4-クロロフェニル)-6-(メタンスルホニルメチル)-2-メチル-1H-インドール (200 mg、0.60 mmol、前工程において調製したもの) の溶液を入れた。この溶液に、Et₂AlCl (1 mL、0.89 mmol) および2-クロロアセチルクロリド (100 mg、0.89 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、次に反応物を水 (10 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (2×50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (2×10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、140 mgの粗表題化合物を褐色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₉H₁₈Cl₂NO₃S : 410 (M+H) ; found : 410.

20



30

【0436】

F. 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-((メチルスルホニル)メチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン (3A)

40

【0437】

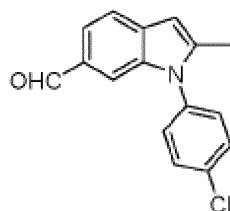
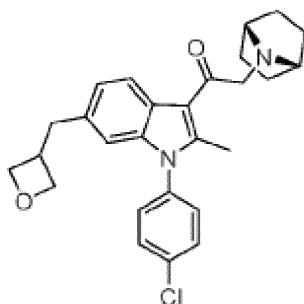
N₂でパージした50 mLの丸底フラスコに、DMF (3 mL) 中の2-クロロ-1-[1-(4-クロロフェニル)-6-(メタンスルホニルメチル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル]エタン-1-オン (144 mg、0.35 mmol、前工程において調製したもの) の溶液を入れ、次にK₂CO₃ (242 mg、1.74 mmol) および4-クロロシクロヘキサン-1-アミン (233 mg、1.74 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。粗生成物をフラッシュ分取HPLC (IntelFlash-1) : カラム、C18 ; 移動相、30分でH₂O/ACN=100:1~45:55) で精製して、29 mg (18%) の表題化合物を黄色固体とし

50

て得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{28}ClN_2O_3S$: 471 (M+H) ; found : 471. ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.13–8.11 (d、J=8.4 Hz、1H)、 δ 7.76–7.74 (d、J=8.8 Hz、2H)、7.56–7.54 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.30–7.28 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.08 (s、1H)、4.49 (s、2H)、3.69 (s、2H)、3.40 (s、2H)、2.83 (s、3H)、2.57 (s、3H)、1.72–1.70 (m、4H)、1.29–1.27 (m、4H)

【0438】

実施例3A 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン (11A)

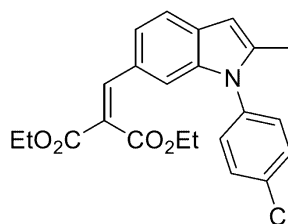


【0439】

A. 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-カルバルデヒド

【0440】

N_2 でパージした50 mLの丸底フラスコに、DCM (30 mL) 中の[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル]メタノール (770 mg、2.84 mmol、実施例2Aの工程Bで調製)の溶液を入れた。この溶液にDMP (1.33 g、3.11 mmol)を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を、EtOAc/石油エーテル (1/10)で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、577 mg (75%)の表題化合物を淡黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{16}H_{13}ClNO$: 270 (M+H) ; found : 270.



【0441】

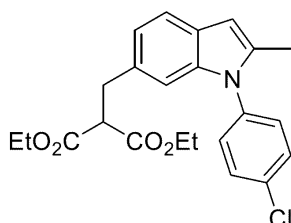
B. 2-((1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル)

メチレン) マロン酸ジエチル

【0442】

N₂を含む100mLの丸底フラスコに、トルエン(50mL)中の1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-カルバルデヒド(1.377g、5.12mmol、前工程において調製したもの)、ジエチルマロン酸(3.9mL、25.6mmol)、ピペリジン(0.48mL、4.86mmol)、および安息香酸(384mg、3.14mmol)の溶液を入れ、次に反応物を油浴中で110℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、50mLのEtOAcで希釈し、ブライン(3×15mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1/10)で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.781g(85%)の表題化合物を淡黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₃H₂₃ClNO₄: 412 (M+H); found: 412.

10



20

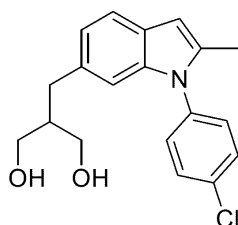
【0443】

C. 2-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル) マロン酸ジエチル

【0444】

100 mLの丸底フラスコに、EtOAc(50mL)中の1,3-ジエチル2-[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル]メチリデン]プロパンジオエート(1.781g、4.33mmol、前工程において調製したもの)およびPd/C(178mg)の溶液を入れた。得られた溶液を脱気し、H₂で逆洗した後、室温でH₂下で一晩撹拌した。懸濁液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc/石油エーテル(1/10)で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.58g(88%)の表題化合物を黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₃H₂₄ClNO₄: 414 (M+H); found: 414.

30



40

【0445】

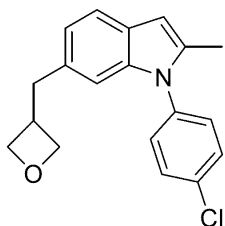
D. 2-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル) プロパン-1,3-ジオール

【0446】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、THF(50 mL)中の1,3-ジエチル2-[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル]メチル]プロパンジオエート(1.580g、3.82mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れ、続いてDIBAL-H(30.6 mL、30.6mmol)

50

を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次に30 mLのメタノール／飽和水性ロッシェル塩を加えることにより反応物をクエンチした。混合物をフィルタにかけ、次に濾液をブライン（2×20 mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc／石油エーテル（1：1）で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、731 mg（58%）の表題化合物を淡黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{21}ClNO_2$ ：330（M+H）；found：330。



10

【0447】

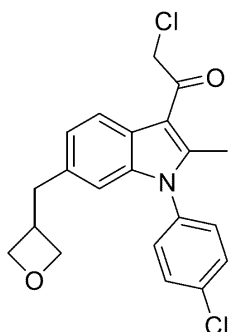
E. 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール

【0448】

N_2 でパージした100 mLの丸底フラスコに、THF（50 mL）中の2-[[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル]メチル]プロパン-1,3-ジオール（1.20 g、3.64 mmol、前工程において調製したもの）の溶液を入れ、次に溶液を0℃に冷却し、n-BuLi（1.46 mL、3.64 mmol）を滴下して加えた。30分後、TsCl（693 mg、3.63 mmol）を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。0℃で攪拌した反応混合物にn-BuLi（1.57 mL、4.00 mmol）を滴下して加え、次に反応物を60℃に加熱し、3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、ブライン30 mLを加えることによりクエンチし、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン（1×30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、EtOAc／石油エーテル（1／10）で溶出するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、795 mg（70%）の表題化合物を淡黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{19}ClNO$ ：312（M+H）；found：312。

20

30



40

【0449】

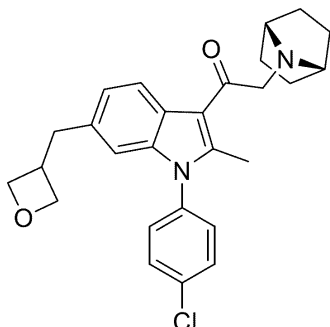
F. 2-クロロ-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン

【0450】

N_2 でパージした25 mLの丸底フラスコに、DCM（10 mL）中の1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール

50

(110 mg、0.35 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れ、続いて2-クロロアセチルクロリド(80.0 μ L、1.01 mmol)およびEt₂AlCl(0.78 mL、0.70 mmol)を添加した。得られた溶液を0℃で40分間攪拌し、次に混合物を減圧下で濃縮して、142 mg(未精製)の表題化合物を黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₀Cl₂NO₂ : 388 (M+H) ; found : 388.



10

【0451】

G. 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-オン(11A)

20

【0452】

N₂でパージした25 mLの丸底フラスコに、DMF(5 mL)中の2-クロロ-1-[1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタン-1-オン(111 mg、0.286 mmol、前工程において調製したもの)の溶液を入れ、次に7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(77 mg、0.572 mmol)およびK₂CO₃(59.0 mg、0.427 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、次に粗生成物を分取HPLC(カラム、X-bridge RP18、19×150 mm; 移動相: 10分間で水(0.05% NH₄HCO₃)/ACN 85:15~40:60)で精製して、42.8 mg(33%)の表題化合物を白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₇H₃₀ClN₂O₂ : 449 (M+H) ; found 449. ¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) : δ 7.87(d、J=8.4 Hz、1H)、7.59-7.55(m、2H)、7.28-7.23(m、2H)、7.07-7.04(m、1H)、6.74(s、1H)、4.75-4.71(m、2H)、4.45-4.41(m、2H)、3.89(s、2H)、3.58(s、2H)、3.31-3.21(m、1H)、3.04(d、J=7.8 Hz、2H)、2.59(s、3H)、1.90-1.88(m、4H)、1.39-1.36(m、4H)

30

【0453】

実施例3Aに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

40

50

化合物	データ
1 2 A	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 <i>H</i> - インドール - 3 - イル) - 2 - ((1 <i>R</i>、2 <i>S</i>、4 <i>S</i>) - 2 - メトキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) エタン - 1 - オン マッススペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); found 479. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.28 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)、7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、4.77-4.75 (m, 2H)、4.46-4.43 (m, 2H)、4.02-3.96 (m, 3H)、3.81 (brs, 1H)、3.56 (brs, 1H)、3.31-3.25 (m, 4H)、3.06 (d, $J=7.6$ Hz, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.32-2.31 (m, 1H)、2.05-1.96 (m, 2H)、1.77-1.72 (m, 1H)、1.59-1.57 (m, 1H)、1.10-1.07 (m, 1H)
1 3 A	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 <i>H</i> - インドール - 3 - イル) - 2 - ((1 <i>R</i>、2 <i>R</i>、4 <i>S</i>) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) エタン - 1 - オン マッススペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{30}ClN_2O_3$: 465 (M+H); found: 465. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.73 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)、7.07 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.79 (s, 1H)、4.70 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)、4.56-4.52 (m, 2H)、4.30-4.27 (m, 2H)、4.06 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、3.76-3.65 (m, 2H)、3.24-3.12 (m, 1H)、2.96 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、2.52 (s, 3H)、2.06-1.98 (m, 2H)、1.81 (m, 1H)、1.60-1.57 (m, 1H)、1.40-1.30 (m, 1H)、1.39-1.36 (m, 1H)
1 4 A	1 - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 <i>H</i> - インドール - 3 - イル) - 2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン マッススペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{30}ClN_2O_3$: 453 (M+H); found: 453. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)、7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.76 (s, 1H)、4.77-4.73 (m, 2H)、4.46-4.43 (m, 2H)、3.90-3.83 (m, 3H)、3.12-3.25 (m, 1H)、3.07-3.05 (m, 4H)、2.60-2.55 (m, 5H)、2.03 (m, 2H)、1.79-1.73 (m, 3H)

10

20

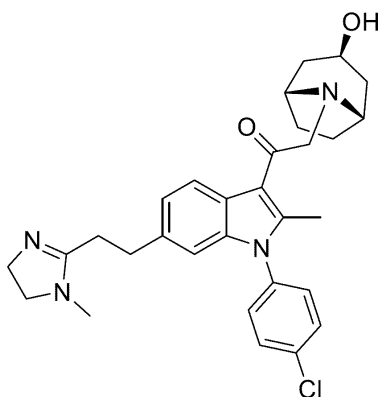
30

40

化合物	データ
22A	1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-2-((1<i>R</i>, 3<i>r</i>, 5<i>S</i>)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); found 479. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 3H), 3.75 (brs, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (brs, 3H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H)
27A	1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(オキセタン-3-イルメチル)-1<i>H</i>-インドール-3-イル)-2-((1<i>R</i>, 3<i>S</i>, 5<i>S</i>)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{28}H_{32}ClN_2O_3$: 479 (M+H); found 479. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 3H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 4H)

【0454】

実施例4A 1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)エチル)-1*H*-インドール-3-イル)-2-((1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン(28A)



1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)エチル)-1*H*-インドール-3-イル)-2-((1*R*, 3*S*, 5*S*)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン(28A)。

【0455】

25 mLの丸底フラスコに、MeOHとDCMとの混合物(10 mL)中の、3-(1-(4-クロロフェニル)-3-(2-((1R, 3S, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-1H-インドール-6-イル)プロパンニトリル(212 mg、0.46 mmol、実施例1Aで調製したもの)の溶液を入れた。塩化水素ガスをフラスコに導入し、続いてTEA(252 mg、2.49 mmol)および(2-アミノエチル)(メチル)アミン(68 mg、0.92 mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次に室温に温め、24時間攪拌した。粗反応混合物(6 mL)をフラッシュ分取HPLC((Combiflash-1)カラム、C18シリカゲル;移動相、35分間で水/MeOH=95:5~50:50)で精製して、19 mg(8%)の表題化合物を白色固体として得た。

マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₃₀H₃₆ClN₄O₂: 519 (M+H); found: 519. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.93 (m, 1H)、7.57-7.59 (m, 2H)、7.26-7.28 (m, 2H)、7.15-7.18 (m, 1H)、6.86 (s, 1H)、3.95-3.99 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)、3.66-3.71 (m, 2H)、3.51 (brs, 2H)、3.31-3.36 (m, 2H)、3.01-3.05 (m, 2H)、2.71 (s, 3H)、2.60 (s, 3H)、2.54-2.58 (m, 2H)、2.07-2.09 (m, 2H)、1.87-1.88 (m, 2H)、1.74-1.79 (m, 2H)、1.61-1.66 (m, 2H)

10

【0456】

20

実施例4Aに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
29A	1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-(2-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-1H-インドール-3-イル)-2-((1R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エタン-1-オン マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₃₀H₃₆ClN₄O₂: 519/521 (M+H); found: 519. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.22 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、4.03-4.08 (m, 1H)、3.73-3.85 (m, 4H)、3.55 (s, 2H)、3.01-3.05 (m, 2H)、2.95 (s, 3H)、2.82-2.86 (m, 2H)、2.62 (s, 3H)、2.24-2.36 (m, 4H)、2.11-2.15 (m, 2H)、1.80-1.85 (m, 2H)

30

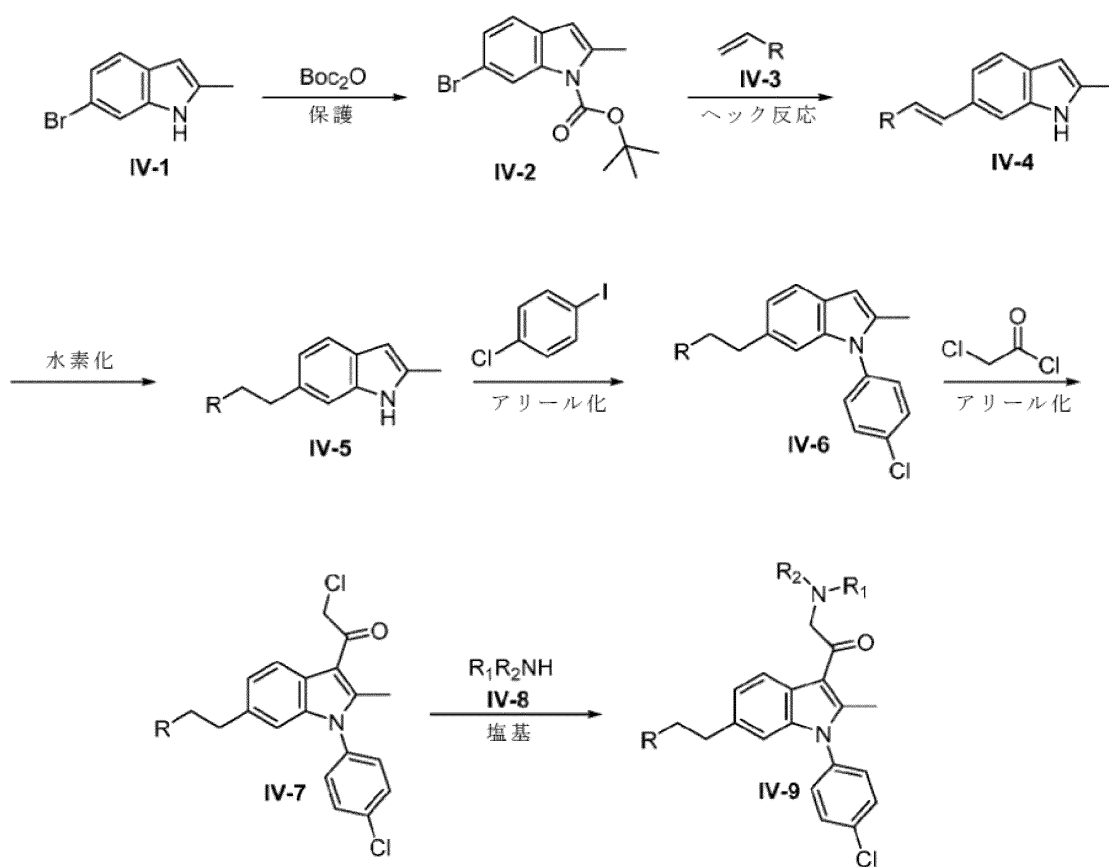
【0457】

一般的なスキーム

40

スキームIV

50



【 0 4 5 8 】
スキーム V

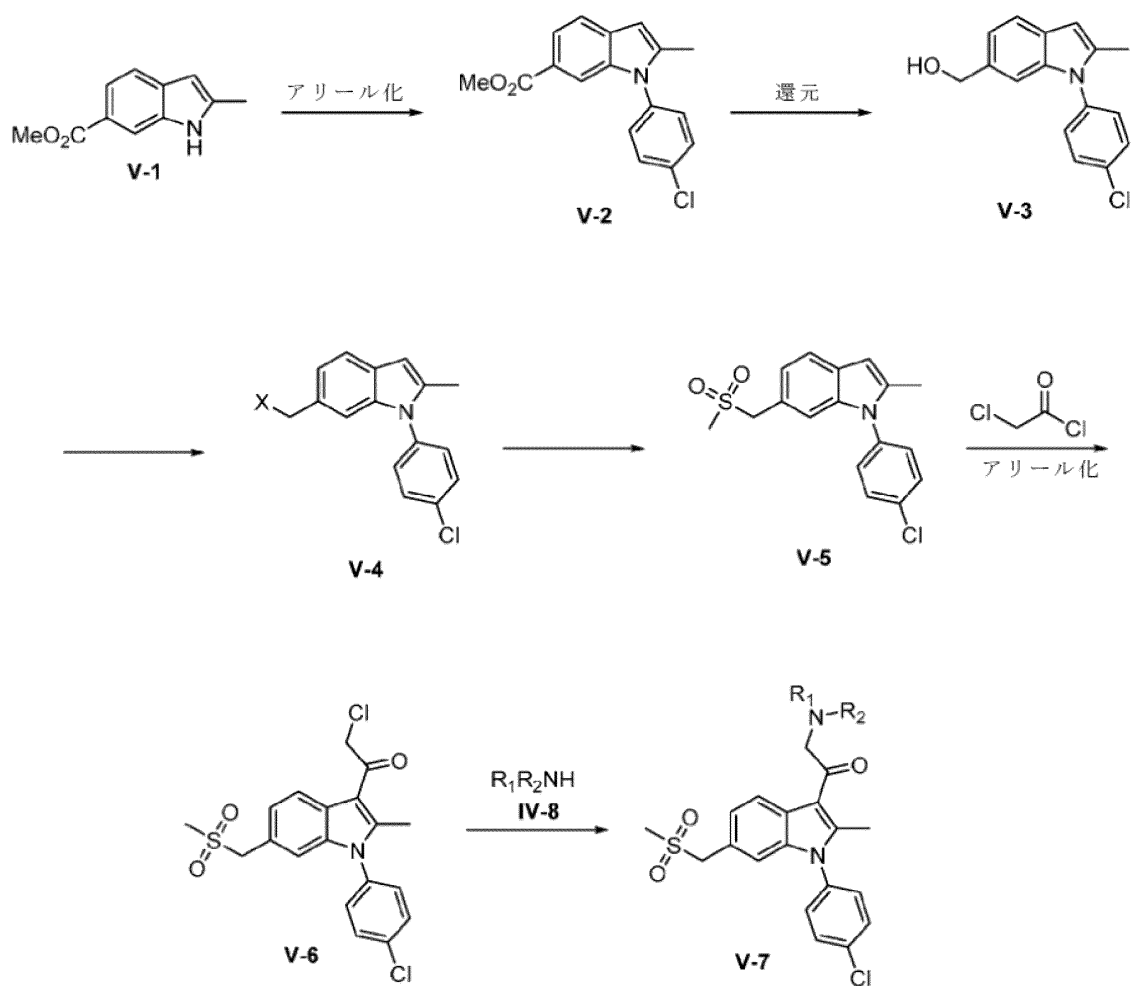
10

20

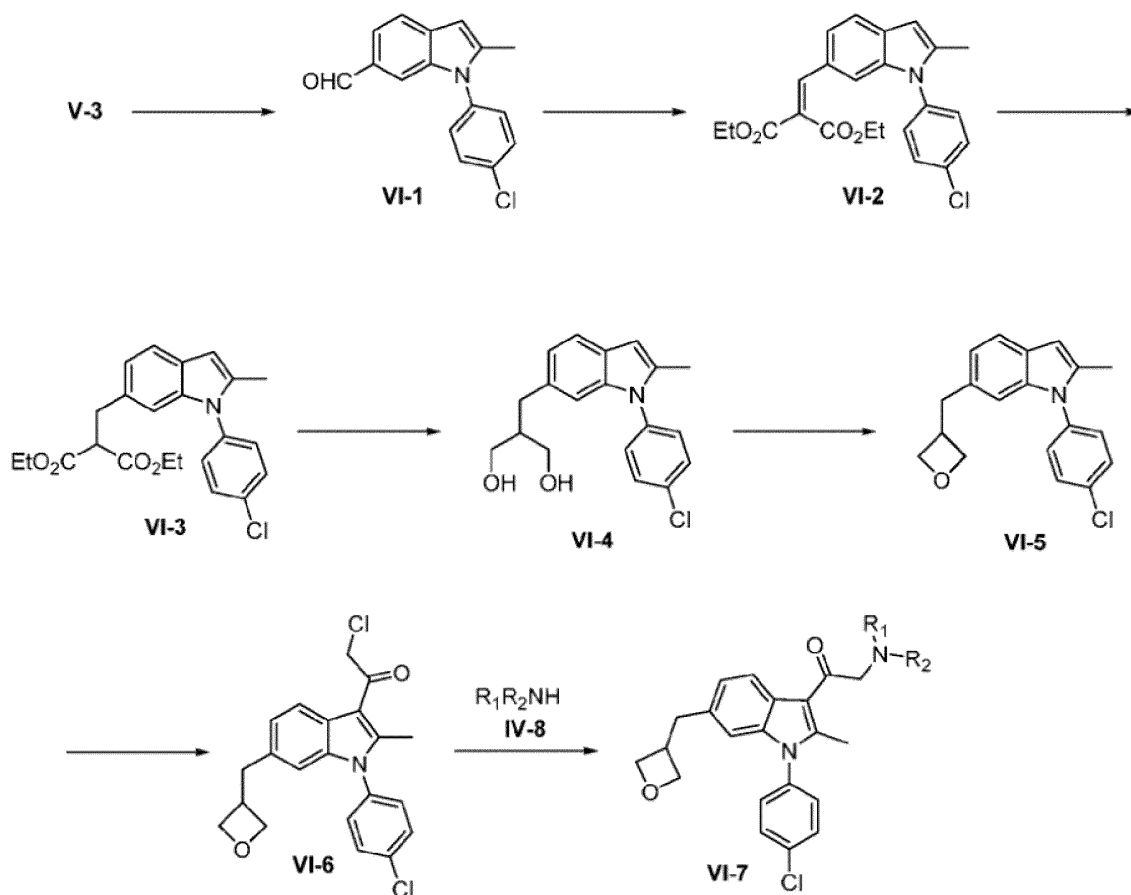
30

40

50

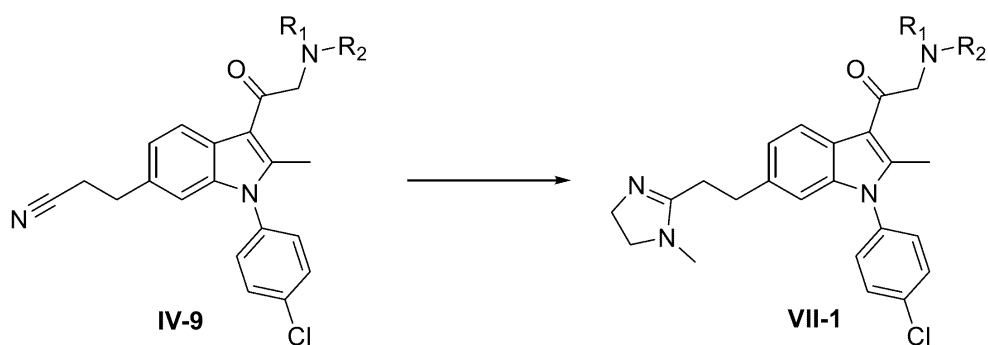


【 0 4 5 9 】
スキーム V I



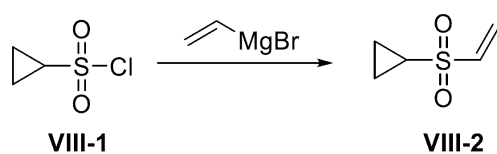
【 0 4 6 0 】

スキーム V I I



【 0 4 6 1 】

スキーム V I I I



【 0 4 6 2 】

スキーム I X

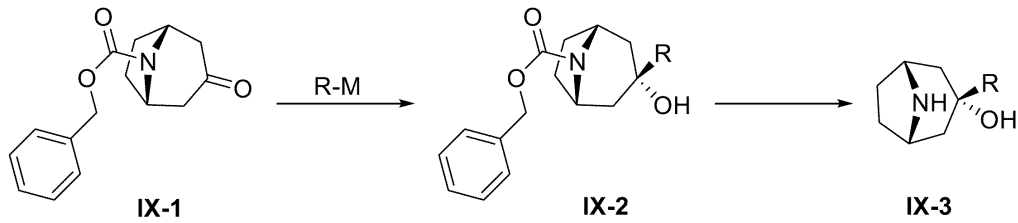
10

20

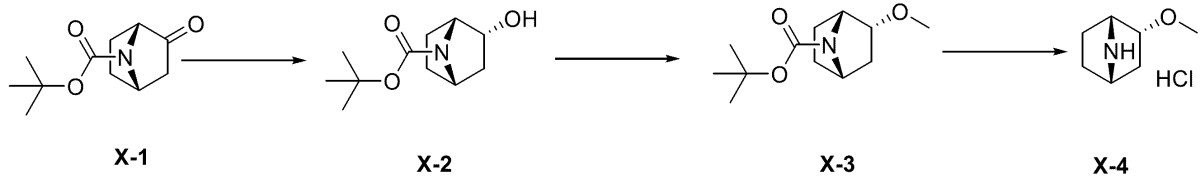
30

40

50



【0463】
スキーム X



【0464】

実施例 5 A U s p 1 4 阻害アッセイ

【0465】

前述の方法論 [B. H. Lee et al. Nature 2010, 467 (9), 179、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる] を使用して、本明細書に記載の選択化合物は、表 4 に記載されるように U S P 1 4 を阻害することが見出された。以下の表の「I」は、 $IC_{50} > 0.1 \mu M$ を示し、以下の表の「II」は、 $0.05 \sim 0.1 \mu M$ の IC_{50} を示し、「III」は、 $IC_{50} < 0.05 \mu M$ を示す。以下の表の IC_{50} 値は、2 回以上の実験測定の平均値を表す。

表 4

10

20

30

40

50

化合物番号	U s p 1 4 I C 5 0 区分
1A	III
2A	III
3A	II
4A	III
5A	III
6A	III
7A	III
8A	III
9A	I
10A	III
11A	III
12A	II
13A	III
14A	II
15A	III
16A	III
17A	III
18A	III
19A	III
20A	I
21A	II
22A	II
23A	III
24A	II
25A	I
26A	I
27A	I
28A	III
29A	III
30A	II
31A	I
32A	II
33A	III

10

20

30

【0466】

式 (III)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、または (III e) の化合物の例示

【0467】

40

50

略語一覧

略語	意味
T H F	テトラヒドロフラン
E t O A c	酢酸エチル
M e O H	メタノール
E t h a n o l	エタノール
D M F	N、N-ジメチルホルムアミド
D C M	ジクロロメタン
D M S O	ジメチルスルホキシド
r t	室温
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
d p p f	1, 1'-フェロセンジイルービス (ジフェニルホスフィン)
T E A	トリエチルアミン
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
h	時間
m i n	分
P d / C	パラジウム炭素
D i o x a n e	1, 4-ジオキサン
D M P	デスマーチンペルヨージナン
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム
C p d	化合物
S a t d	飽和
A q	水性
T s C l	4-メチルベンゼンスルホニルクロリド
M s C l	メタンスルホニルクロリド
B o c ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
A C N	アセトニトリル
M e C N	アセトニトリル
E t ₂ A l C l	ジエチルアルミニウムクロリド
n - B u L i	n-ブチルリチウム
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
T L C	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

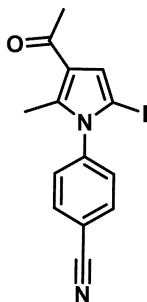
【0468】

例B中間体IBからXXXIBの調製

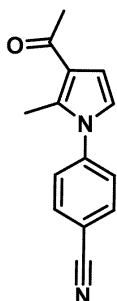
中間体IBの調製4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

40

50



10



【0469】

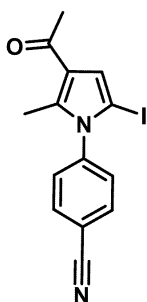
20

A. 4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0470】

2 Lの3つ口丸底フラスコに、1-(2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(30.0 g、244 mmol)と、4-フルオロベンゾニトリル(44.0 g、363 mmol)と、 Cs_2CO_3 (156 g、479 mmol)と、N、N-ジメチルホルムアミド(400 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を130℃で16時間加熱し、次に室温まで放冷した。混合物を水(1.2 L)で希釈し、次に酢酸エチル(3×600 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×200 mL)で洗浄し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1：8)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、45 g(82%)の4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ ：225 (M+H)；found：225. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ 7.83–7.81 (m、2H)、7.45–7.43 (m、2H)、6.72 (d、 $J=3.2$ Hz、1H)、6.68 (d、 $J=3.2$ Hz、1H)、2.51 (s、3H)、2.47 (s、3H)

30



40

【0471】

B. 4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

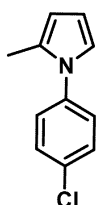
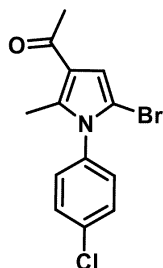
【0472】

50

窒素雰囲気下に維持された 2 L の 3 つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン (1 L) 中の 4- (3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (20.0 g、89.2 mmol) の溶液を入れた。この溶液に固体の N-ヨードスクシンイミド (40.0 g、178 mmol) を加え、得られた混合物を 40℃ で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の飽和水溶液 (3 × 400 mL) で洗浄し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 8) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、30 g (96%) の 4- (3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを灰色がかかった白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}$: 350 (M+H) ; found : 350. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86–7.84 (m, 2H)、7.36–7.34 (m, 2H)、6.89 (s, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.40 (s, 3H) .

【0473】

中間体 IIB の調製 1- (5-ブロモ-1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-1H-ピロール-3-イル) エタン-1-オン



【0474】

A. 1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-1H-ピロール

【0475】

酢酸 (50 mL) 中の 4-オキソペンタナール (5.00 g、50.00 mmol) と 4-クロロアニリン (6.35 g、50.00 mmol) との混合物を、120℃ で 3 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷冷水 (100 mL) に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの粗生成物を 60~120 メッシュシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサンで溶出して、1- (4-クロロフェニル) -2-メチル-1H-ピロール (3.0 g、31%) を無色の液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)、7.23 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、6.72 (brt, $J=2.1$ Hz, 1H)、6.18 (brt, $J=3.1$ Hz, 1H)、6.03 (brs, 1H)、2.19 (s, 3H)

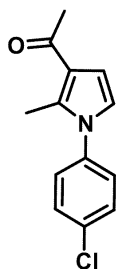
10

20

30

40

50

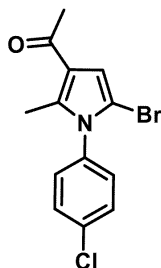


【0476】

B. 1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

【0477】

250 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(40 mL)中の1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール(4.0 g、20.87 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却した後、アセチルクロリド(2.46 g、31.34 mmol)およびジエチルアルミニウムクロリドの溶液(トルエン中25重量%、35 mL)を加えた。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、氷冷水(100 mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を重炭酸ナトリウムの5%水溶液(3 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(1:20)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.7 g(35%)の1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンを白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{13}H_{12}ClNO$: 234 (M+H); found 234. ^1H -NMR(300 MHz、DMSO- d_6) δ 7.71(d、J=1.5 Hz、1H)、7.59(d、J=8.4 Hz、2H)、7.50(d、J=8.7 Hz、2H)、6.36(s、1H)、2.31(s、3H)、3.10(s、3H)



【0478】

C. 1-(5-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

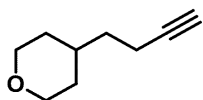
【0479】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100 mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(30 mL)中の1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(1.10 g、4.71 mmol)の溶液を入れた。溶液を-10℃に冷却し、次に固体NBS(838 mg、4.71 mmol)をフラスコに加えた。得られた混合物を-10℃で2時間攪拌した後、氷冷水(30 mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(2 x 20 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(20:1)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.45 g(99%)の1-(5-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタ

ン-1-オンを黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) :
 Calcd. for $C_{13}H_{11}BrClNO$: 312 (M+H); found 312.
 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63–7.68 (m, 2H)、
 7.38–7.42 (m, 2H)、6.89 (s, 1H)、2.36 (s, 3H)、2.
 25 (s, 3H)。

【0480】

中間体 I I I B の調製：4-（ブト-3-イン-1-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン



10

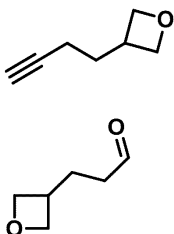
【0481】

100 mL の丸底フラスコに、メタノール (30 mL) 中のジメチル (1-ジアゾ-2-
 -オキソプロピル) ホスホネート (1.5 g、7.81 mmol) の溶液を入れた。溶液
 に炭酸カリウム (2.2 g、15.92 mmol) および 3-（オキサン-4-イル）
 プロパナール (560 mg、3.94 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1
 6 時間攪拌した後、水で希釈した。二相混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出
 物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残
 留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1:6) を使用するシリカゲルのカラム
 クロマトグラフィーによって精製した。この手順により、100 mg (18%) の部分的
 に純粋な 4-（ブト-3-イン-1-イル）オキサンが無色油として得られた。

20

【0482】

中間体 I V B の調製：3-（ブト-3-イン-1-イル）オキセタン



30

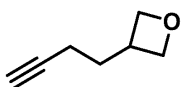
【0483】

A. 3-（オキセタン-3-イル）プロパナール

【0484】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の 3-（オキセタン-3-
 -イル）プロパン-1-オール (700 mg、6.03 mmol) の溶液を入れた。溶液
 にデスマーチン試薬 (2.68 g、6.32 mmol) を加え、得られた混合物を室
 温で 2 時間攪拌した。不均一な混合物を濃縮し、残りの残留物を 30 mL の石油エーテル
 ／酢酸エチル (5:1) で処理した。混合物をフィルタにかける前に、10 分間攪拌した
 。濾液を濃縮して、0.7 g (未精製) の 3-（オキセタン-3-イル）プロパナールを
 淡黄色油として得た。

40



【0485】

B. 3-（ブト-3-イン-1-イル）オキセタン

【0486】

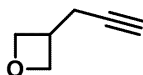
100 mL の丸底フラスコに、メタノール (20 mL) 中のジメチル (1-ジアゾ-2-
 -オキソプロピル) ホスホネート (1.2 g) の溶液を入れた。溶液に炭酸カリウム (1

50

．45 g、10.42 mmol)を加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。次に、不均一な混合物を、メタノール(2 mL)中の3-(オキセタン-3-イル)プロパナール(600 mg、5.26 mmol)の溶液を滴下して処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、水(50 mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(2 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、600 mg(未精製)の3-(ブト-3-イン-1-イル)オキセタンを淡黄色油として得た。

【0487】

中間体VBの調製：3-(プロプ-2-イン-1-イル)オキセタン



10

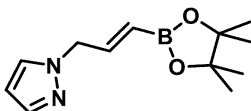
【0488】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250 mLの丸底フラスコに、炭酸カリウム(4.14 g、29.95 mmol)とメタノール(75 mL)との混合物を入れた。フラスコを0℃に冷却し、次にジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(3.45 g、17.96 mmol)をフラスコに滴下して加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次に2-(オキセタン-3-イル)アセトアルデヒド(1.5 g、14.98 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌した後、水(75 mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(3 x 70 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、1.44 g(未精製)の3-(プロプ-2-イン-1-イル)オキセタンを無色油として得た。

20

【0489】

中間体VIBの調製：(E)-1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アリル)-1H-ピラゾール



30

【0490】

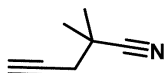
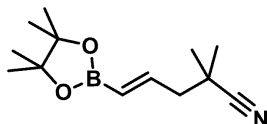
窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、エタノール(10 mL)中の、1-(プロプ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール(330 mg、3.11 mmol)と4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.19 g、4.67 mmol)との混合物を入れた。次に、銅砂(20 mg)およびナトリウムメトキシド(34 mg)をフラスコに加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、次に有機相をブライン(3 x 100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、1.2 g(未精製)の(E)-1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アリル)-1H-ピラゾールを黄色油としてを得た。マススペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₁₂H₁₉BN₂O₂: 235 (M+H); found 235.

40

【0491】

中間体VII Bの調製：(E)-2,2-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エンニトリル

50



【0492】

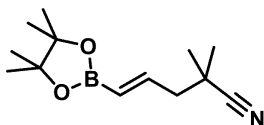
A. 2, 2-ジメチルペント-4-インニトリル

10

【0493】

250 mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(50 mL)中の2-メチルプロパンニトリル(750 mg、10.85 mmol)の溶液を入れた。システムを-78℃冷却した後、LDAのテトラヒドロフラン溶液(2.0 M、8.25 mL)を15分かけて滴下して加えた。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌し、次に3-ブロモプロプ-1-イン(2.6 g、21.86 mmol)を5分かけて滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、次にさらに2時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液(100 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、1.0 g(未精製)の2, 2-ジメチルペント-4-インニトリルを黄色油として得た。

20



【0494】

B. (E)-2, 2-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エンニトリル

【0495】

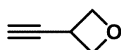
30

100 mLの丸底フラスコに、エタノール(30 mL)中の2, 2-ジメチルペント-4-インニトリル(1.0 g、9.33 mmol)の溶液を入れた。次に、銅砂(64 mg、1.01 mmol)、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)(5.08 g、20.00 mmol)およびナトリウムメトキシド(540 mg、3.00 mmol、0.30当量)をフラスコに加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、水(100 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(10:1)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.1 g(50%)の(E)-2, 2-ジメチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エンニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₃H₂₂BN₂O₂: 236 (M+H); found 236.

40

【0496】

中間体VIIIBの調製: 3-エチニルオキセタン



【0497】

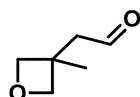
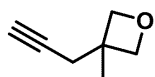
50

100 mLの丸底フラスコに、ジメチル1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート (3.74 g、19.48 mmol) と、 K_2CO_3 (4.42 g、31.75 mmol) と、メタノール (75 mL) との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次いでオキセタン-3-カルバルデヒド (1.17 g、13.59 mmol) を加えた。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、次にジクロロメタン (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に濃縮して、1.37 g (未精製) の3-エチニルオキセタンを淡黄色油として得た。

【0498】

中間体IXBの調製：3-メチル-3-(プロプ-2-イン-1-イル)オキセタン

10



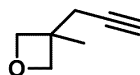
【0499】

A. 2-(3-メチルオキセタン-3-イル)アセトアルデヒド

【0500】

20

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン (5 mL) 中の2-(3-メチルオキセタン-3-イル)エタン-1-オール (1.1 g、9.47 mmol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にデスマーチンペルヨージナン (4.8 g、11.3 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を酢酸エチルに再溶解した。有機混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (1 x 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで真空下で濃縮して、1.0 g (93%) の未精製2-(3-メチルオキセタン-3-イル)アセトアルデヒドを黄色油として得た。



30

【0501】

B. 3-メチル-3-(プロプ-2-イン-1-イル)オキセタン

【0502】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、メタノール (20 mL) 中の2-(3-メチルオキセタン-3-イル)アセトアルデヒド (800 mg、7.01 mmol) の溶液を入れた。0℃に冷却した後、溶液を固体炭酸カリウム (1.90 g、13.8 mmol) で処理し、続いてメタノール (3 mL) 中のジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート (1.62 g、8.37 mmol) の溶液で

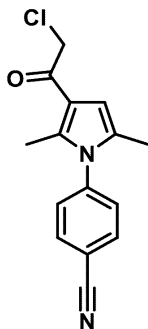
40

処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残りの材料を酢酸エチル (200 mL) に再溶解した。有機混合物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、770 mg (未精製) の3-メチル-3-(プロプ-2-イン-1-イル)オキセタンを黄色の粗製油として得た。

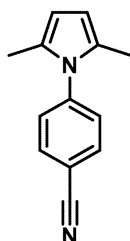
【0503】

中間体XBの調製：4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

50



10



【0504】

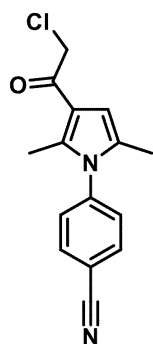
A. 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

20

【0505】

酢酸 (30 mL) 中の p-アミノベンゾニトリル (2.0 g、0.01 mol) とヘキサン-2,5-ジオン (5.7 g、0.05 mol) との混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、過剰な酢酸を真空下で除去し、残りの材料を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空内で濃縮した。粗生成物を、溶離液としてヘキサン中の2%酢酸エチルを使用する100~200メッシュシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (3.0 g、97%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.76 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.33 (d、J=8.4 Hz、2H)、5.92 (s、2H)、2.03 (s、6H)

30



40

【0506】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0507】

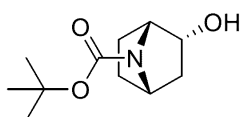
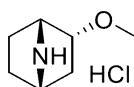
乾燥ジクロロメタン (50 mL) 中の無水三塩化アルミニウム (2.6 g、0.019 mol) の冷懸濁液に、塩化クロロアセチル (2.2 g、0.019 mol) を加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次にジクロロメタン (30 mL) 中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (3.3 g、0.018 mol)

50

l) の溶液を一度で加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌してから氷水に注いだ。二相混合物をジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液としてヘキサン中の30%酢酸エチルを使用する100–200メッシュシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (1.4 g、31%) を黒色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 7.85 (d、2H)、7.35 (d、2H)、6.35 (s、1H)、4.46 (s、2H)、2.33 (s、3H)、2.01 (s、3H)

【0508】

中間体XIBの調製: (±)-(1R, 2R, 4S)-2-メトキシ-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン塩酸塩

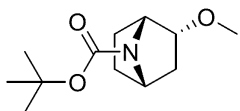


【0509】

A. tert-ブチル (1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0510】

N₂でパージされた100mLの丸底フラスコに、MeOH (15mL) 中のtert-ブチル2-オキソ-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート (900mg、4.26mmol) の溶液を入れ、次にNaBH₄ (243 mg、6.4 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で一晩攪拌した。100mLの水を加えることにより反応物をクエンチし、次に混合物をEtOAc (3x100mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (3x100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc/石油エーテル (1:4) で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、550mg (61%) の表題化合物を無色の油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₁H₂₀NO₃: 214 (M+H); found: 214.



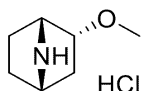
【0511】

B. tert-ブチル (1R, 2R, 4S)-2-メトキシ-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0512】

N₂でパージした100mLの丸底フラスコに、DMF (5 mL) 中の、tert-ブチル (1R, 2S, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート (358 mg、1.68 mmol、前工程において調製したもの) およびNaH (81 mg、3.38 mmol) の溶液を入れた。その後ヨードメタン (477mg、3.36mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。100mLの水を加えることにより反応物をクエンチし、得られた混合物をEtOAc (3x100 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (3x100 mL) で洗浄し、無

水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、 EtOAc ／石油エーテル（１：４）で溶出するシリカゲルカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、 281mg （ 74% ）の表題化合物を無色の油として得た。マススペクトル（ LCMS 、 ESI pos. ）： $\text{Calcd. for } \text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ： 228 （ $\text{M}+\text{H}$ ）； found ： 228 。 $^1\text{H NMR}$ （ 400MHz ， CDCl_3 ）： δ $4.29-4.26$ （ m ， 1H ）、 $4.14-4.11$ （ m ， 1H ）、 $3.84-3.81$ （ m ， 1H ）、 3.28 （ s ， 3H ）、 $2.17-2.14$ （ m ， 1H ）、 $2.03-1.99$ （ m ， 1H ）、 $1.80-1.76$ （ m ， 1H ）、 $1.61-1.58$ （ m ， 1H ）、 $1.49-1.46$ （ m ， 1H ）、 1.45 （ s ， 9H ）、 $1.11-1.08$ （ m ， 1H ）。



10

【0513】

C. （±）－（ 1R 、 2R 、 4S ）－２－メトキシ－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン塩酸塩

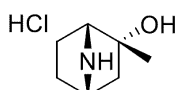
【0514】

N_2 でパージした 50mL の丸底フラスコに、ジオキサン（ 3mL ）中の tert -ブチル（ 1R 、 2S 、 4S ）－２－メトキシ－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン－７－カルボキシレート（ 280mg 、 1.23mmol 、前工程において調製したもの）および HCl の溶液を入れた。得られた溶液を室温で２時間攪拌し、次に反応物を減圧下で濃縮して、 140mg の表題化合物を白色の固体として得た。マススペクトル（ LCMS 、 ESI pos. ）： $\text{Calcd. for } \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}$ ： 128 （ $\text{M}+\text{H}$ ）； found ： 128 。

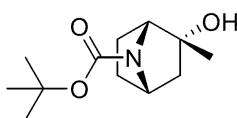
20

【0515】

中間体 XII B の調製：（±）－（ 1R 、 2R 、 4S ）－２－メチル－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン－２－オール塩酸塩



30



【0516】

A. tert -ブチル（ 1R 、 2R 、 4S ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン－７－カルボキシレート

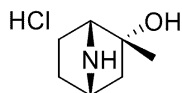
【0517】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 100mL の３つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（ 40mL ）中のラセミ tert -ブチル２－オキソ－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン－７－カルボキシレート（ 1.5g 、 7.10mmol ）の溶液を入れた。溶液を -10°C に冷却し、次に臭化メチルマグネシウム（エーテル中 7.1mL 、 3M ）を加えた。得られた混合物を -10°C で１時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（ $3 \times 100\text{mL}$ ）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（ $1:10 \sim 1:3$ ）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、 680mg （ 42% ）のラセミ tert -ブチル２－ヒドロキシ－２－メチル－７－アザビシクロ〔 $2.2.1$ 〕ヘプタン－７－カルボキシレートを白色固体として得た。マススペクトル（ LCMS 、 ESI pos. ）： Calcd. f

40

50

or $C_{12}H_{21}NO_3$: 228 (M+H); found: 228. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.22–2.19 (m, 1H), 1.87–1.51 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.39–1.29 (m, 1H)



【0518】

B. (±) – (1R, 2R, 4S) – 2 – メチル – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – オール塩酸塩

10

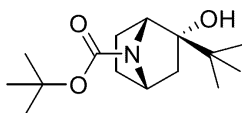
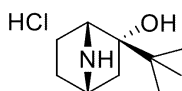
【0519】

25 mL の丸底フラスコに、ラセミ *tert* – ブチル 2 – ヒドロキシ – 2 – メチル – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 7 – カルボキシレート (300 mg, 1.32 mmol) を入れ、1, 4 – ジオキサン (4 M, 10 mL) 中の塩化水素の溶液で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、300 mg の未精製のラセミ 2 – メチル – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – オール塩化水素を淡褐色固体として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for $C_7H_{13}NO$: 128 (M+H); found: 128.

【0520】

20

中間体 XIIIB の調製: (±) – (1R, 2S, 4S) – 2 – (tert – ブチル) – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – オール塩酸塩



30

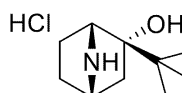
【0521】

A. *tert* – ブチル (1R, 2S, 4S) – 2 – (tert – ブチル) – 2 – ヒドロキシ – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 7 – カルボキシレート

【0522】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 50 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (50 mL) ラセミ *tert* – ブチル 2 – オキソ – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 7 – カルボキシレート (1.08 g, 5.11 mmol) の溶液を入れ、続いて $LaCl_3 \cdot (LiCl)_2$ (3.6 mL, 1.20 当量) を入れた。得られた混合物を 0°C に冷却し、次に塩化 *tert* – ブチルマグネシウムの溶液 (6 mL, 1.20 当量) で処理した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次に室温に温め、さらに 16 時間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1:10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、570 mg (41%) のラセミ *tert* – ブチル 2 – *tert* – ブチル – 2 – ヒドロキシ – 7 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 7 – カルボキシレートを白色固体として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for $C_{15}H_{27}NO_3$: 270 (M+H); found: 270.

40



50

【0523】

B. (±) - (1R, 2S, 4S) - 2 - (tert-ブチル) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩

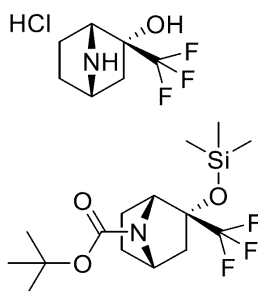
【0524】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 2-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (570mg、2.12 mmol) を入れ、次にこれを1, 4-ジオキサン (10mL) 中の塩化水素の溶液で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、358mgの未精製ラセミ 2-tert-ブチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オールを白色固体として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for C₁₀H₁₉NO : 170 (M+H) ; found : 170.

10

【0525】

中間体XIVBの調製：(±) - (1R, 2R, 4S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩



20

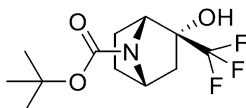
【0526】

A. tert-ブチル (1R, 2R, 4S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0527】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (25mL) 中の、ラセミ tert-ブチル 2-オキソ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (1.05g、4.97 mmol) と、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (860mg、6.05 mmol) と、テトラブチルアンモニウムフルオリド (20mg、0.08 mmol) との混合物を入れた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:6) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.5g (85%) のラセミ tert-ブチル 2 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((トリメチルシリル) オキシ) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを無色油として得た。

30



40

【0528】

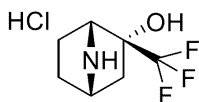
B. tert-ブチル (1R, 2R, 4S) - 2-ヒドロキシ-2 - (トリフルオロメチル) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0529】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (20mL) 中の、tert-ブチル 2-オキソ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘ

50

ブタン-7-カルボキシレート (1.5 g、7.10 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (2.2 g、8.41 mmol) との混合物を入れた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次に酢酸エチル (150 mL) で希釈した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:4) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、500 mg (25%) のラセミ *tert*-ブチル 2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを白色固体として得た。



10

【0530】

C. (±)-(1R,2R,4S)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩

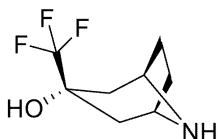
【0531】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25 mLの丸底フラスコに、*tert*-ブチル-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (560 mg、1.99 mmol) を入れ、次にこれを1,4-ジオキサン (10 mL) 中の塩化水素の溶液で処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、真空下で濃縮した。このプロセスにより、700 mgの未精製のラセミ 2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩を淡褐色の未精製固体として得た。

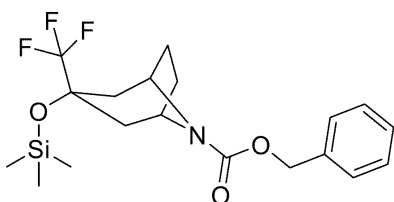
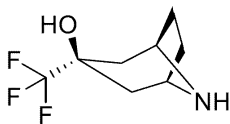
20

【0532】

中間体XVBおよびXVIBの調製：(1R,3s,5S)-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オールおよび(1R,3r,5S)-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オール



30



40

【0533】

A. 3-(トリフルオロメチル)-3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸ベンジル

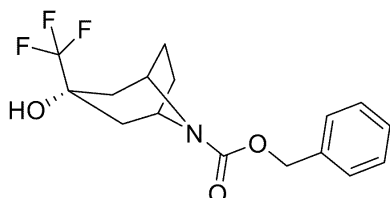
【0534】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の3-オキソ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸ベンジル (5.2 g、20.1 mmol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷

50

却し、次にトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（3.4 g）およびテトラブチルアンモニウムフルオリド（40 mg、0.15 mmol）を加えた。得られた混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。反応混合物のpHを炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により中和し、次いで酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：20）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、7.2 g（87%）の3-（トリフルオロメチル）-3-（（トリメチルシリル）オキシ）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジルを黄色油として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{26}F_3NO_3Si$ ：402（M+H）；found：402.

10



【0535】

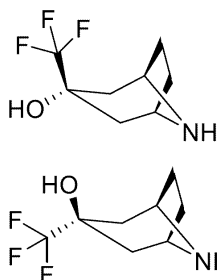
B. 3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジル

20

【0536】

50 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（50 mL）の3-（トリフルオロメチル）-3-（（トリメチルシリル）オキシ）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジル（7.2 g、17.9 mmol）の溶液を入れ、次にこれを濃塩化水素水溶液で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でpHを中和した。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン（1：8～1：2）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2.5 g（42%）の3-ヒドロキシ-3-（トリフルオロメチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸ベンジルを白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{16}H_{18}F_3NO_3$ ：330（M+H）；found：330. ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 7.39–7.29（m、5H）、5.98–5.75（m、1H）、5.13–5.05（m、2H）、4.26（s、2H）、2.26–2.16（m、2H）、2.10–1.57（m、6H）

30



40

【0537】

C. (1R, 3s, 5S)-3-（トリフルオロメチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールおよび(1R, 3r, 5S)-3-（トリフルオロメチル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール

【0538】

50 mLの丸底フラスコに、メタノール（25 mL）中の(1R, 3s, 5S)-3-

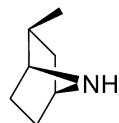
50

ーヒドロキシ－3－（トリフルオロメチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボン酸ベンジル（1．5 g、4．55 mmol）の溶液を入れ、次にパラジウム炭素（225 mg）を加えた。得られた混合物に水素ガスを散布し、次に室温で2時間攪拌した。反応物から固体をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、（1R、3S、5S）－3－（トリフルオロメチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－オールと、（1R、3R、5S）－3－（トリフルオロメチル）－8－アザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－オールとの混合物700 mg（79%）を白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_8H_{12}F_3NO$ ：196（M+H）；found：196． ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 5．54（s、1H）、3．53（s、1H）、3．41（s、1H）、2．20－1．96（m、2H）、1．78－1．67（m、6H）

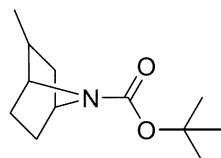
10

【0539】

中間体XVIIIBおよびXVIIIBの調製：（±）－（1S、2S、4R）－2－メチル－7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン塩酸塩および（±）－（1S、2R、4R）－2－メチル－7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン塩酸塩



20



【0540】

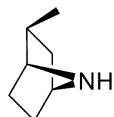
30

A. tert-ブチル（1S、4R）－2－メチル－7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン－7－カルボキシレート

【0541】

100 mLの丸底フラスコに、メタノール（10 mL）中のtert-ブチル2－メチレン－7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン－7－カルボキシレート（800 mg、3．83 mmol）の溶液を入れ、これにパラジウム炭素（200 mg）を加えた。得られた混合物に水素を散布し、次に室温で2時間攪拌した。反応混合物をメタノール（20 mL）で希釈し、次にフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、770 mg（95%）のtert-ブチル2－メチル－7－アザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタン－7－カルボキシレートを粗製油として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{12}H_{21}NO_2$ ：213（M+H）；found：213．

40



【0542】

50

B. (±) - (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩および (±) - (1 S, 2 R, 4 R) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩

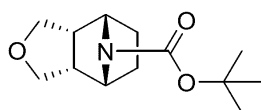
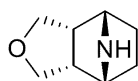
【0543】

100 mL の丸底フラスコに、1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の *tert* - ブチル 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート (670 mg、3.17 mmol) の溶液を入れ、次に濃塩化水素水溶液 (2 mL) で処理した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、620 mg の未精製の (±) - (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩、および (±) - (1 S, 2 R, 4 R) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩を黄色油として得た。

10

【0544】

中間体 X I X B の調製: (±) - (3 a R, 4 R, 7 S, 7 a S) - オクタヒドロ - 4, 7 - エピミノイソベンゾフラン塩酸塩



20

【0545】

A. (±) - *tert* - ブチル (3 a R, 4 R, 7 S, 7 a S) - オクタヒドロ - 4, 7 - エピミノイソベンゾフラン - 8 - カルボキシレート

【0546】

50 mL の3つ口丸底フラスコに、乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中のラセミ *tert* - ブチル (2 R, 3 S) - 2, 3 - ビス (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート (880 mg、3.42 mmol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に *n* - ブチルリチウム (ヘキサン中、1.4 mL、2.45 M) を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の塩化トシル (650 mg、3.41 mmol) の溶液をフラスコに加え、その後、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。*n* - ブチルリチウムの別の部分 (1.4 mL、ヘキサン中2.5 M) をフラスコに加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、水 (15 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/5) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、560 mg (68%) のラセミ *tert* - ブチル (3 a R, 4 R, 7 S, 7 a S) - オクタヒドロ - 4, 7 - エピミノイソベンゾフラン - 8 - カルボキシレートを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₃H₂₁NO₃: 240 (M+H); found: 240.

30



40

【0547】

B. (±) - (3 a R, 4 R, 7 S, 7 a S) - オクタヒドロ - 4, 7 - エピミノイソベンゾフラン塩酸塩

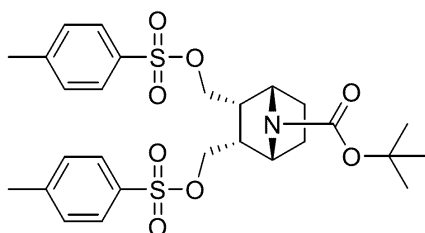
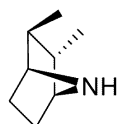
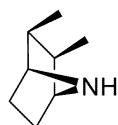
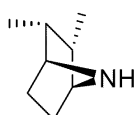
【0548】

50

50 mLの丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (12 mL) 中のラセミ *tert*-ブチル (3aR, 4R, 7S, 7aS) -オクタヒドロ-4, 7-エピミノイソベンゾフラン-8-カルボキシレート (560 mg, 2.34 mmol) の溶液を入れ、濃塩化水素水溶液 (1 mL) で処理した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、470mgの未精製ラセミ (3aR, 4R, 7S, 7aS) -オクタヒドロ-4, 7-エピミノイソベンゾフラン塩酸塩を黄色油として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H) ; found : 140.

【0549】

中間体XXB、XXIB、およびXXIIBの調製：(1R, 2S, 3S, 4S) -2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩および(1R, 2S, 3R, 4S) -2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩および(±) - (1R, 2S, 3R, 4S) -2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩



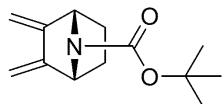
【0550】

A. *tert*-ブチル (1R, 2R, 3S, 4S) -2, 3-ビス ((トシルオキシ) メチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0551】

100 mLの丸底フラスコに、ピリジン (30 mL) 中の塩化トシル (10.4 g, 0.055 mol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にピリジン (2 mL) 中の *tert*-ブチル (1R, 2R, 3S, 4S) -2, 3-ビス (ヒドロキシメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (680mg, 2.64 mmol) で処理した。得られた混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1/1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、719mg (48%) の *tert*-ブチル (1R, 2R, 3S, 4S) -2, 3-ビス ((トシルオキシ) メチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for $C_{27}H_{35}$

$\text{NO}_8\text{S}_2 : 566 \text{ (M+H)} ; \text{found} : 566 .$

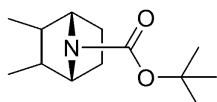


【0552】

B. tert-ブチル (1R、4S) - 2, 3-ジメチレン-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0553】

50 mLの丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の tert-ブチル (1R、2R、3S、4S) - 2, 3-ビス ((トシルオキシ) メチル) - 7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレート (719 mg、1.27 mmol) の溶液を入れ、次にカリウム tert-ブトキシド (356 mg、3.17 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、280 mg (未精製) の tert-ブチル (1R、4S) - 2, 3-ジメチレン-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 222 (M+H) ; found : 222 .



【0554】

C. tert-ブチル (1R、4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0555】

50 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル (20 mL) の未精製 tert-ブチル (1R、4S) - 2, 3-ジメチレン-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレート (280 mg、1.27 mmol) の溶液を入れ、次に固体 Pd/C (28 mg) で処理した。懸濁液を真空下で脱気し、水素ガスを数回戻し充填した。混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。このプロセスにより、280 mg (98%) の tert-ブチル (1R、4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-カルボキシレートを無色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 226 (M+H) ; found : 226 .

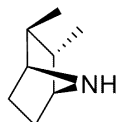
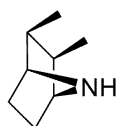
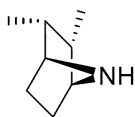
10

20

30

40

50



10

【0556】

D. (1R, 2S, 3S, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩および (1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩および (±) - (1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩

【0557】

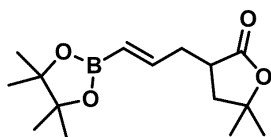
25 mLの丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (3 mL) 中のtert-ブチル (1R, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (270 mg, 1.20 mmol) の溶液を入れ、次にこれを水溶性の濃塩化水素水溶液 (1 mL) で処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に真空中で濃縮して、(1R, 2S, 3S, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩と、(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩と、(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩との混合物220 mg (未精製) を黄色固体として得た。

20

【0558】

中間体XXIIIBの調製：(±) - (E) - 5, 5-ジメチル-3-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アリル) ジヒドロフラン-2(3H)-オン

30



【0559】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている5 mLの密封管に、エタノール (3 mL) 中の5, 5-ジメチル-3-(プロプ-2-イン-1-イル) ジヒドロフラン-2(3H)-オン (152 mg, 1.00 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (381 mg, 1.50 mmol)、ナトリウムメトキシド (11 mg, 0.20 mmol) および銅粉末 (6.4 mg, 0.10 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、水 (100 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、240 mg (86%) の (±) - (E) - 5, 5-ジメチル-3-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アリ

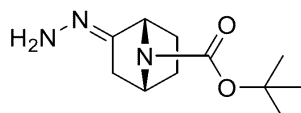
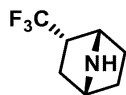
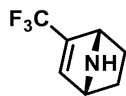
40

50

ル) ジヒドロフラン-2 (3 H) -オンを黄色油としてを得た。

【0560】

中間体XXIVBおよびXXVBの調製：(±) - (1 S, 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2 -エン塩酸塩および(±) - (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン塩酸塩



10

【0561】

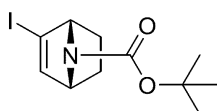
A. (±) - tert-butyl (1 S, 4 R) - 2 - hydrazono - 7 - azabicyclo [2. 2. 1] heptane-7-carboxylate

20

【0562】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250 mLの丸底フラスコに、メタノール (50 mL) 中のラセミ tert-butyl 2-oxo-7-azabicyclo [2. 2. 1] heptane-7-carboxylate (2.11 g, 10.0 mmol) の溶液を入れた。溶液を N₂H₄、H₂O (5.0 g, 100 mmol) で処理し、得られた混合物を65℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.0 g (未精製) の (±) - tert-butyl (1 S, 4 R) - 2 - hydrazono - 7 - azabicyclo [2. 2. 1] heptane-7-carboxylate を黄色油として得た。マスペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for C₁₁H₁₉N₃O₂: 226 (M+H); found: 226.

30



【0563】

B. (±) - tert-butyl (1 S, 4 R) - 2 - yodo - 7 - azabicyclo [2. 2. 1] heptane-7-carboxylate

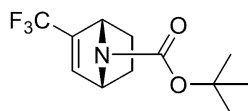
【0564】

40

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、ヨウ素 (6.76 g, 26.6 mmol) と、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (7.59 g, 66.5 mmol) と、テトラヒドロフラン (40 mL) と、ジエチルエーテル (20 mL) との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、30分間攪拌した後、(±) - tert-butyl (1 S, 4 R) - 2 - hydrazono - 7 - azabicyclo [2. 2. 1] heptane-7-carboxylate (2.99 g, 13.3 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を室温まで温め、さらに20時間攪拌した。水溶性チオ硫酸ナトリウムを加えることにより反応物をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:15) を使用するシリカ

50

のカラムクロマトグラフィーにより精製して、340 mg (8%) の (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-ヨード-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート を黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{11}H_{16}INO_2$: 322 (M+H) ; found : 322.



10

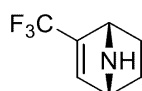
【0565】

C. (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート

【0566】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、(±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-ヨード-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート (561 mg, 1.75 mmol) と、ヘキサメチルホスホルアミド (3.76 g, 21.0 mmol) と、ヨウ化銅 (I) (2.00 g, 10.5 mmol) と、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) との混合物を入れた。得られた混合物を2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル) 酢酸メチル (3.36 g, 17.5 mmol) で処理し、次に70°Cで24時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、次に水溶性塩化アンモニウム (3 x 50 mL) で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:15) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、398 mg (87%) の (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート を黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{12}H_{16}F_3NO_2$: 264 (M+H) ; found : 264.

20



30

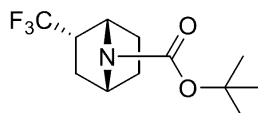
【0567】

D. (±) - (1S, 4R) -2-(トリフルオロメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン塩酸塩

【0568】

50 mLの丸底フラスコに、(±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート (398 mg, 1.51 mmol) と、1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4 M, 10 mL) との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、真空中で濃縮して、300 mg (未精製) の (±) - (1S, 4R) -2-(トリフルオロメチル) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-エン塩酸塩 を黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_7H_8F_3N$: 164 (M+H) ; found : 164.

40



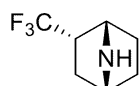
50

【0569】

E. (±)-tert-ブチル(1S, 2S, 4R)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0570】

30 mLの圧力タンク反応器に、メタノール(25 mL)中の(±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-7-カルボキシレート(428 mg、1.63 mmol)の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素(86 mg)を加え、得られた混合物に水素を散布した。反応器を水素で5気圧に加圧し、次に50℃で3時間加熱した。反応器を冷却してベントした後、反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、次いでフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、322 mg(75%)の(±)-tert-ブチル(1S, 2S, 4R)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{12}H_{18}F_3NO_2$: 266 (M+H) ; found : 266.



【0571】

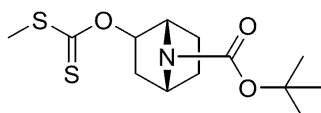
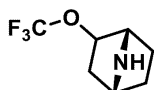
F. (±)-(1S, 2S, 4R)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩

【0572】

50 mLの丸底フラスコに、(±)-tert-ブチル(1S, 2S, 4R)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(322 mg、1.22 mmol)と、1,4-ジオキサン中の塩化水素(8 mL、4 M)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、真空下で濃縮して、105 mg(43%)の(±)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩を黄色油として得た。

【0573】

中間XXVIBの調製：(±)-(1S, 4R)-2-(トリフルオロメトキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩



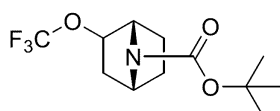
【0574】

A. (±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0575】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(15 mL)中のラセミtert-ブチル-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(1.07 g、5.00 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に水素化ナトリウム(240 mg、10.0 mmol)で処理した。反応物を室温まで温め、1.5時間攪拌した。反応混合物を再び0℃に冷却し、次に二硫化炭素(1.9 g、25.0 mmol、5.00当量)を5分間にわたって滴下

してフラスコに加えた。反応混合物を室温まで温め、さらに3時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、続いてCH₃I (1.42 g、10.0 mmol)を加えた。反応混合物を低温で1時間撹拌し、次に水溶性塩化アンモニウムで希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.1 g (73 %) の (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油としてを得た。



10

【0576】

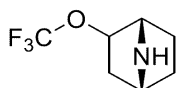
B. (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメトキシ) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

【0577】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中のN-ブロモスクシンイミド (4.45 g、25.0 mmol) の溶液を入れた。溶液を-40℃に冷却し、次にフッ化水素-ピリジン (70%, 5 mL) およびピリジン (2.3 mL) を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで温め、5分間撹拌し、次に0℃に冷却した。混合物をtert-ブチル2-[[(メチルスルファニル) メタンチオイル] オキシ] -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (1.52 g、5.00 mmol) で処理し、1時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応混合物のpHを10に調整し、次にジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで上乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、200 mg (14 %) の (±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメトキシ) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マススペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for C₁₂H₁₈F₃NO₃ : 282 (M+H) ; found : 282.

20

30



【0578】

C. (±) - (1S, 4R) -2-(トリフルオロメトキシ) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩

【0579】

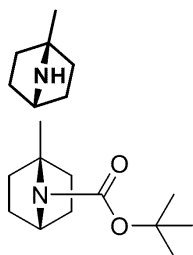
25 mLの丸底フラスコに、(±) -tert-ブチル (1S, 4R) -2-(トリフルオロメトキシ) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (281 mg、1.00 mmol) と、1,4-ジオキサン中の塩化水素溶液 (8 mL、4.0 M) との混合物を入れた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した後、真空下で濃縮して、217 mg (未精製) の (±) - (1S, 4R) -2-(トリフルオロメトキシ) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩を黄色油として得た。

40

【0580】

中間体XXVIIIBの調製 : (1s, 4s) -1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩

50



【0581】

A. tert-ブチル (1s、4s) - 1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート

10

【0582】

窒素雰囲気下に維持された100mLの丸底フラスコに、tert-ブチル7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (1.0g、5.08mmol) と、ジエチルエーテル (30mL) 中のN、N、N'、N'-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン (884mg、7.62mmol) との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にs-ブチルリチウム (1M、7.62mL、7.62mmol) で滴下によって処理した。反応混合物を0℃で3時間攪拌し、次に原液のヨードメタン (1.44g、10.2mmol) をフラスコに加えた。得られた混合物を室温まで温め、16時間攪拌した後、塩化アンモニウムの水溶液で希釈した。混合物を酢酸エチル (2x50mL) で抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、1.12g (未精製) のtert-ブチル1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスマスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₂H₂₁NO₂: 212 (M+H); found: 212.

20



30

【0583】

B. (1s、4s) - 1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩

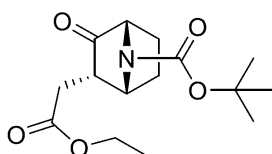
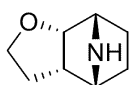
【0584】

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (670 mg、3.17 mmol) と、1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4M、14mL) との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、真空下で濃縮して、572mg (未精製) の(1s、4s) - 1-メチル-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩を黄色油として得た。

【0585】

中間体XXVIIIBの調製: (±) - (3aS、4R、7S、7aS) - オクタヒドロ-4,7-エピミノベンゾフランヒドロ-4-メチルベンゼンスルホネート

40



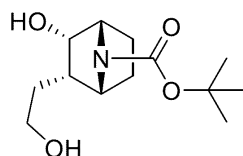
50

【0586】

A. (±)-tert-ブチル(1R, 2S, 4S)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0587】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(100mL)中のn-ブチルリチウム(16mL、2.5M、2.00当量)の溶液を入れた。溶液を-78℃に冷却し、次にラセミtert-ブチル(1R, 4S)-2-オキソ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(4.22g、20.0mmol)をフラスコに加えた。得られた混合物を低温で30分間攪拌した後、2-ブロモ酢酸エチル(9mL、0.08mmol)で処理した。反応混合物を室温まで温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウムの水溶液で希釈し、次に酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×30mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4.23g(71%)の(±)-tert-ブチル(1R, 2S, 4S)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを淡黄色油として得た。マススペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₁₅H₂₃NO₅: 298 (M+H); found: 298.

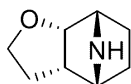


【0588】

B. (±)-tert-ブチル(1S, 2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0589】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(10mL)中の(±)-tert-ブチル(1R, 2S, 4S)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-オキソ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(297mg、1.00mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に水素化アルミニウムリチウム(114mg、3.00mmol)で少しずつ処理した。得られた混合物を0℃で3時間攪拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液(10mL)で処理した。混合物を酢酸エチル(3×15mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2×15mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、115mg(45%)の(±)-tert-ブチル(1S, 2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを淡黄色油として得た。マススペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₁₃H₂₃NO₄: 258 (M+H); found: 258.



【0590】

C. (±)-(3aS, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-4, 7-エピミノベン

ゾフランヒドロ-4-メチルベンゼンスルホネート

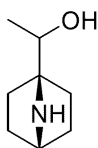
【0591】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(20mL)中の(±)-tert-ブチル(1S, 2S, 3S, 4R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(464mg、1.80mmol)の溶液を入れた。次に、溶液をn-ブチルリチウム(0.74mL、1.00当量)で滴下処理した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(5mL)中の4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(343mg、1.80mmol)の溶液で滴下処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水(50mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(3x15mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、210mg(37%)の(±)-(3aS, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-4, 7-エピミノベンゾフランヒドロ-4-メチルベンゼンスルホネートを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_8H_{13}NO$: 140 (M+H); found: 140.

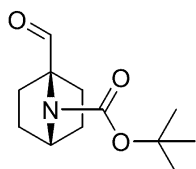
10

【0592】

中間XXIXBの調製: (±)-1-((1s, 4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタン-1-オール塩酸塩



20



【0593】

A. tert-ブチル(1s, 4s)-1-ホルミル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

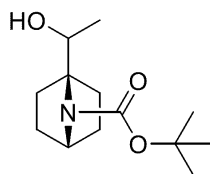
30

【0594】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの丸底フラスコに、tert-ブチル7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(1.18g、5.99mmol)と、N, N, N', N'-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン(1.04g、8.98mmol)と、ジエチルエーテル(10mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にs-ブチルリチウム(576mg、1.50当量)で滴下処理した。混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次にギ酸エチル(1.33g、18.0mmol)のジエチルエーテル(5mL)溶液で処理した。反応混合物を室温まで温め、さらに14時間攪拌した後、塩化アンモニウムの飽和水溶液で希釈した。混合物を酢酸エチル(3x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、352mg(26%)のtert-ブチル(1s, 4s)-1-ホルミル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{12}H_{19}NO_3$: 226 (M+H); found: 226.

40

50



【0595】

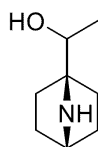
B. (±)-tert-ブチル(1s、4s)-1-(1-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

10

【0596】

窒素の不活性雰囲気で維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(8mL)中のtert-ブチル(1s、4s)-1-ホルミル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(291mg、1.30mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に臭化メチルマグネシウムの溶液(1M、2.62mL、2.62mmol)で滴下処理した。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、ブラインで希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、152mg(49%)の(±)-tert-ブチル(1s、4s)-1-(1-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{13}H_{23}NO_3$: 242 (M+H) ; found : 242.

20



【0597】

C. (±)-1-(1s、4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタン-1-オール塩酸塩

30

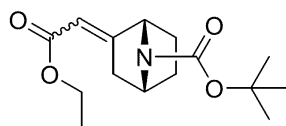
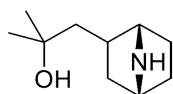
【0598】

50mLの丸底フラスコに(±)-tert-ブチル(1s、4s)-1-(1-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(352mg、1.46mmol)と、1,4-ジオキサン(8mL、4M)中の塩化水素の溶液との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、312mg(未精製)の(±)-1-(1s、4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタン-1-オール塩酸塩を黄色油として得た。

【0599】

中間XXXBの調製：(±)-1-(1S、4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

40



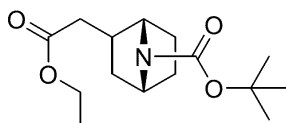
【0600】

50

A. (±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート
【0601】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(5mL)中の2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(2.7g、12.0mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にカリウムtert-ブトキシド(1.34g、12.0mmol)で処理した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(5mL)中のラセミtert-ブチル2-オキソ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(848mg、4.01mmol)の溶液で滴下処理した。反応混合物を室温まで温め、48時間攪拌し、その後、混合物を水(50mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:20)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.02g(90%)の(±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを淡黄色固体としてを得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₅H₂₃NO₄: 282 (M+H); found: 282.

10



20

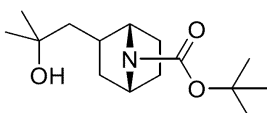
【0602】

B. (±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0603】

50mLの丸底フラスコに、メタノール(20mL)中のtert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(500mg、1.78mmol)の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素(0.1g)を加え、得られた混合物に水素ガスを散布した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、固体を混合物からフィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮して、0.46g(91%)の(±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₅H₂₅NO₄: 284 (M+H); found: 284.

30



40

【0604】

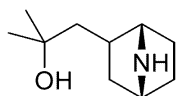
C. (±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート

【0605】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(5mL)中の(±)-tert-ブチル(1S, 4R)-2-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(500mg、1.76mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にテトラヒドロフラン中の臭化メチルマグネシウムの溶液(1M、17.6mL、17.6mmol)で

50

処理した。得られた混合物を 0℃で 1 時間攪拌した後、水 (15 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、343 mg (72%) の (±)-tert-ブチル (1S, 4R)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレートを得た。マスペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for C₁₅H₂₇NO₃: 270 (M+H); found: 270.



10

【0606】

D. (±)-1-((1S, 4R)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

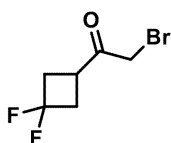
【0607】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 25 mL の丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の (±)-tert-ブチル (1S, 4R)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-カルボキシレート (430 mg, 1.60 mmol) の溶液を入れ、次に濃塩酸 (3 mL) で滴下処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、真空下で濃縮して、253 mg (94%) の (±)-1-((1S, 4R)-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩を黄色油として得た。マスペクトル (LCMS, ESI pos.) : Calcd. for C₁₀H₁₉NO: 170 (M+H); found: 170.

20

【0608】

中間体 XXXIB の調製: 2-ブロモ-1-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) エタン-1-オン



30

【0609】

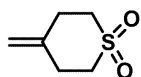
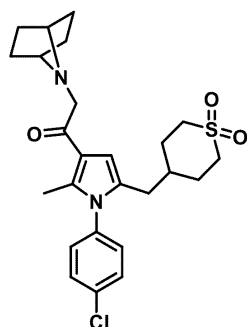
250 mL の丸底フラスコに、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸 (4.0 g, 29.4 mmol) と、テトラヒドロフラン (60 mL) と、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) との混合物を入れた。混合物を塩化オキサリル (5.6 g, 44.1 mmol) で滴下処理し、次に室温で 1 時間攪拌した。次に、混合物をトリメチルシリルジアゾメタン (14.7 mL, 1.00 当量) で処理した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した後、臭化水素 (7.14 g, 88.2 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温でさらに 4 時間攪拌した後、水 (500 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 x 500 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、6.4 g の 2-ブロモ-1-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) エタン-1-オンを黄色の粗製油として得た。

40

【0610】

実施例 1B2-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1, 1-ジオキシデテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル) エタン-1-オン (25 B)

50

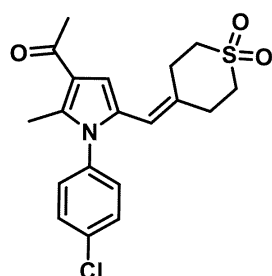


【0611】

A. 4-メチレンテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド

【0612】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、THF(20mL)中の亜鉛金属(0.79g、12.1mmol)とジヨードメタン(1.81g、6.76mmol)との混合物を入れた。得られた混合物を0℃で0.5時間撹拌した。次に、THF(1.35mL)中の四塩化チタン(256mg、1.35mmol)の溶液を反応容器に加え、得られた混合物を0℃で0.5時間撹拌した。オキシラン(4mL)中のテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン1,1-ジオキシド(200mg、1.35mmol)の溶液を反応容器に加え、得られた混合物をゆっくりと室温まで温め、さらに2時間撹拌した。次に、反応混合物を1N塩酸水溶液(100mL)で希釈し、混合物をジクロロメタン(5×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル-ヘキサン(1:5)を使用するシリカでのクロマトグラフィーにより精製して、160mg(81%)の4-メチレンテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシドを白色固体として得た。¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) δ 4.95(s、2H)、3.08-3.04(m、2H)、2.75-2.72(m、2H)。



【0613】

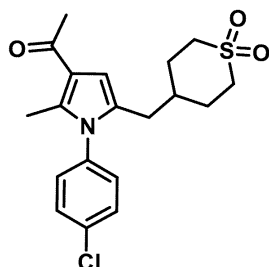
B. 1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

【0614】

窒素雰囲気下に維持されている25mLの密封管に、N、N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の1-(5-ブromo-1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(500mg、1.60mmol)と、メチレンテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(469mg、3.21mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(622mg、4.81mmol)との混合物を入れた。

混合物に、 $P(o-Tol)_3$ (195 mg、0.64 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (72 mg、0.32 mmol) を加えた。得られたシステムを $160^\circ C$ で1時間加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イリデン)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (225 mg、37%) を黄色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{20}ClNO_3S$: 378 (M+H) ; found 378

10



【0615】

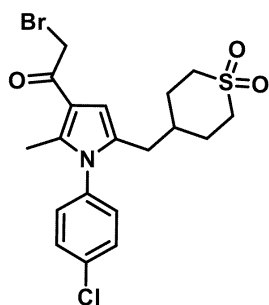
20

C. 1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

【0616】

窒素雰囲気下でパージおよび維持された50 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル (5 mL) 中の、1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-4H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (280 mg、0.74 mmol) と PtO_2 (30 mg) との混合物を入れた。得られた混合物を脱気し、水素ガスで戻し充填した。システムを室温で2時間攪拌した。次に、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (150 mg、53%) を黄色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{22}ClNO_3S$: 380 (M+H) ; found 380

30



40

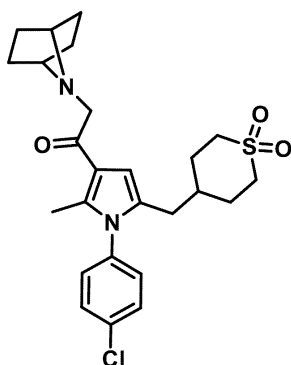
【0617】

D. 2-ブromo-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

50

【0618】

窒素雰囲気下でパージおよび維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(8mL)中の1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(120mg、0.32mmol)の溶液を入れた。フラスコにジイソプロピルエチルアミン(163mg、1.26mmol)を加え、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次に、フラスコに、TMSOTf(140mg、0.63mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)中のNBS(56mg、0.31mmol)の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次に水を加えることによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および真空下での濾液の濃縮により、未精製の2-ブロモ-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(120mg、未精製)を黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{21}BrClNO_3S$: 458 (M+H); found 458.



【0619】

E. 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(25B)

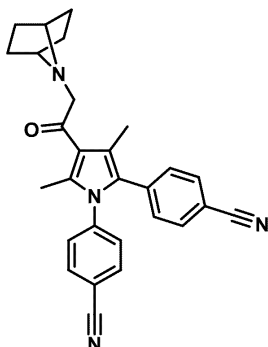
【0620】

50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の2-ブロモ-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(120mg、0.26mmol)と、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩化水素(70mg、0.52mmol)と、炭酸カリウム(144mg、1.04mmol)との混合物を入れた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次に水で希釈した。形成された固体を濾過により収集し、次に水およびメタノールで洗浄して、2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-5-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(25B)(24mg、19%)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$: 475 (M+H); found 475. ^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6): δ 7.63-7.61(d、2H、J=8.4 Hz)、7.37-7.34(d、2H、J=8.4 Hz)、6.52(s、1H)、3.50(s、2H)、3.06-2.94(m、4H)、2.27-2.25(d、2H、J=6.6 Hz)、2.19(s、3H)、1.85-1.81(m、2H)、1.67-1.64(m、5H)、1.51-1.43(m、2H)、1

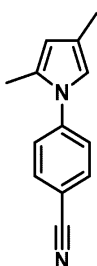
． 2 4 - 1 . 2 2 (m 、 5 H) 、 0 . 8 5 - 0 . 8 3 (m 、 1 H)

【 0 6 2 1 】

実施例 2 B 4 , 4 ' - (4 - (2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 3 , 5 - ジメチル-1 H-ピロール-1 , 2 -ジイル) ジベンゾニトリル (1 6 B)



10



20

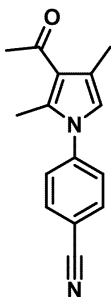
【 0 6 2 2 】

A . 4 - (2 , 4 - ジメチル-1 H-ピロール-1 -イル) ベンゾニトリル

【 0 6 2 3 】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 2 5 0 m L の丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中の 2 , 4 - ジメチル-1 H-ピロール (6 . 0 1 g 、 6 3 . 2 m m o l) の溶液を入れた。この溶液に、4-フルオロベンゾニトリル (1 1 . 5 g 、 9 4 . 7 m m o l) および Cs_2CO_3 (3 0 . 9 g 、 9 4 . 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を 1 3 0 °C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (2 0 0 m L) で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル (2 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 2 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5 0) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、9 . 0 5 g (7 3 %) の 4 - (2 , 4 - ジメチル-1 H-ピロール-1 -イル) ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル (L C M S 、 E S I p o s .) : C a l c d . f o r $C_{13}H_{12}N_2$: 1 9 7 (M + H) ; f o u n d 1 9 7 .

30



40

【 0 6 2 4 】

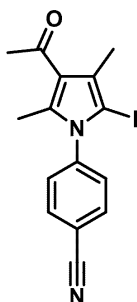
50

B. 4-(3-アセチル-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0625】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(25 mL)中の4-(2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(3.00 g、15.3 mmol)の溶液を入れた。溶液に塩化アセチル(1.43 g、18.2 mmol)およびクロロジエチルアルミニウム(3.70 g、30.7 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、875 mg(24%)の4-(3-アセチル-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{15}H_{14}N_2O$: 239 (M+H); found 239. ^1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$): δ 7.78(d、J=8.4 Hz、2H)、7.39(d、J=8.4 Hz、2H)、6.52(s、1H)、2.48(s、3H)、2.44(s、3H)、2.30(s、3H)

10



20

【0626】

C. 4-(3-アセチル-5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

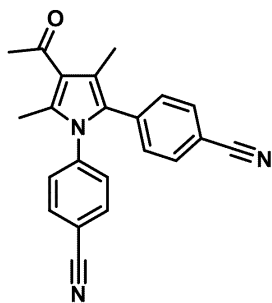
【0627】

100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(7 mL)中の4-(3-アセチル-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(600 mg、2.52 mmol)の溶液を入れた。この溶液に1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン(1.13 g、5.04 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液(100 mL)で希釈し、二相混合物を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、860 mg(94%)の4-(3-アセチル-5-ヨード-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{15}H_{13}IN_2O$: 365 (M+H); found 365. ^1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$): δ 7.85-7.83(m、2H)、7.34-7.32(m、2H)、2.49(s、3H)、2.35(s、3H)、2.33(s、3H)

30

40

50



10

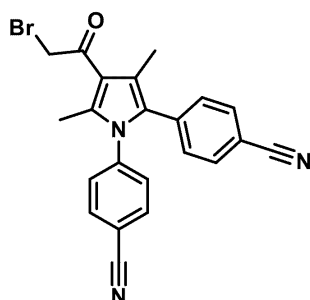
【0628】

D. 4, 4' - (4 - アセチル - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1, 2 - ジイル) ジベンゾニトリル

【0629】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 25 mL の密閉管に、1, 4 - ジオキサン (4 mL) 中の 4 - (3 - アセチル - 5 - ヨード - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (300 mg、0.82 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、 Cs_2CO_3 (538 mg、1.65 mmol)、(4 - シアノフェニル) ボロン酸 (243 mg、1.65 mmol) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59 mg、0.08 mmol) を加えた。得られた混合物を 100°C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、得られた混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 2) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、150 mg (54%) の 4, 4' - (4 - アセチル - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1, 2 - ジイル) ジベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: 340 (M+H) ; found 340.

20



30

【0630】

E. 4, 4' - (4 - (2 - ブロモアセチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1, 2 - ジイル) ジベンゾニトリル

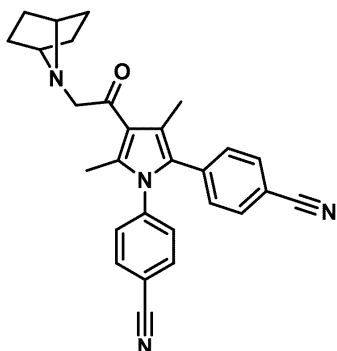
40

【0631】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4, 4' - (4 - アセチル - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1, 2 - ジイル) ジベンゾニトリル (264 mg、0.78 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (403 mg、3.12 mmol)、 TMSOTf (346 mg、1.56 mmol) および 1 - ブロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (139 mg、0.78 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次にチオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈した。二相混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水

50

硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：２）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、８０ｍｇ（未精製）の４，４′－（４－（２－ブロモアセチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１，２－ジイル）ジベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{22}H_{16}BrN_3O$ ：４１８（M+H）；found ４１８．



10

【０６３２】

F. ４，４′－（４－（２－（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１，２－ジイル）ジベンゾニトリル（１６Ｂ）

20

【０６３３】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている５０ｍＬの丸底フラスコに、N、N－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の４，４′－（４－（２－ブロモアセチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１，２－ジイル）ジベンゾニトリル（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。この溶液に、 K_2CO_3 （１９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン塩酸塩（１９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、水（５０ｍＬ）で希釈した。二相混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール（１０：１）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、２５ｍｇ（７９％）の４，４′－（４－（２－（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１，２－ジイル）ジベンゾニトリル（１６Ｂ）を白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{28}H_{26}N_4O$ ：４３５（M+H）；found ４３５． ^1H NMR（４００ MHz、メタノール- d_4 ）： δ ７．８０－７．７６（m、２H）、７．６２－７．６０（m、２H）、７．３７－７．３４（m、２H）、７．２５－７．２２（m、２H）、３．９９（br s、２H）、２．４６（s、３H）、２．３０（s、３H）、２．１４－２．０７（m、４H）、１．７２－１．７０（m、４H）

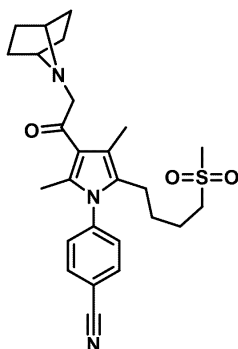
30

40

【０６３４】

実施例３Ｂ４－（３－（２－（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２，４－ジメチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１Ｂ）

50



10

【0635】

A. 4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0636】

50 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル(10 mL)中の4-[3-(2-[7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]アセチル)-5-[(1E)-4-メタン
スルホニルブト-1-エン-1-イル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-1-イル]ベンゾニトリル(化合物36B)(21 mg、0.05 mmol)の溶液を入れた。この溶液に固体パラジウム炭素(5 mg)を加えた。混合物および反応容器を水素ガスでパージし、得られたシステムを室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。XBridge™ Prep C18.5 μm OBDTM 19×100 mmカラム; 移動相-0.05%のNH₄HCO₃を含む水、およびCH₃CN(10.0% CH₃CNを10分で90.0%に上げ、1.5分で95.0%に上げ、1.5分で10.0%に下げる); 検出器-254 nm精製により、4 mg(19%)の4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₆H₃₃N₃O₃S: 468 (M+H); found 468. ¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄): δ 8.01-7.98(d、J=8.4 Hz、2H)、7.52-7.50(d、J=8.4 Hz、2H)、4.45-4.44(m、1H)、4.21(s、2H)、2.99-2.95(m、2H)、2.90(s、3H)、2.52-2.48(t、J=7.6 Hz、2H)、2.34(s、3H)、2.31(s、3H)、2.21-2.16(m、5H)、1.89-1.87(m、4H)、1.66-1.61(m、2H)、1.43-1.35(m、2H)

20

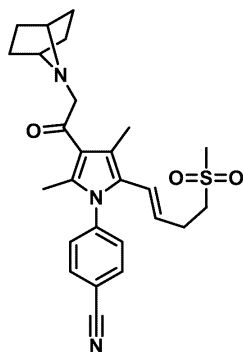
30

【0637】

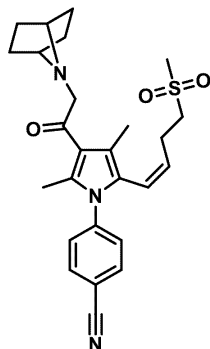
実施例4B(E)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(32)&(Z)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(36B)

40

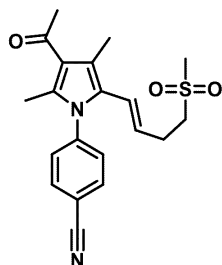
50



10



20



【0638】

30

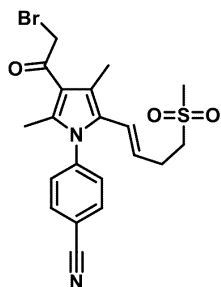
A. (E)-4-(3-acetyl-2,4-dimethyl-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrile

【0639】

窒素の不活性雰囲気下に維持された25mLの密封管に、N、N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の4-(3-acetyl-5-yl-2,4-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)benzotrile(600mg、1.65 mmol)の溶液を入れた。溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(426mg、3.30 mmol)、4-methylsulfonylbut-1-en(442mg、3.29 mmol)、P(o-Tol)3(148mg、0.49 mmol)および(アセチルオキシ)パラジウムアセテート(100mg、0.33 mmol)を加えた。得られた混合物を120℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応物を水(100mL)で希釈し、次に混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3x100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、200mg(33%)の(E)-4-(3-acetyl-2,4-dimethyl)-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrileを黄色固体としてを得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₀H₂₂N₂O₃S: 371 (M+H); found 371.

40

50

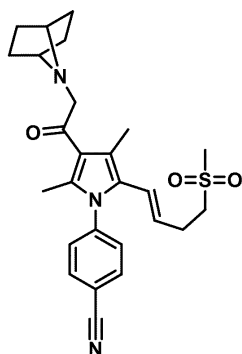


【0640】

B. (E)-4-(3-(2-bromoacetyl)-2,4-dimethyl-5-(4-(nitrilomethyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrile

【0641】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(10mL)中の(E)-4-(3-アセチル-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(256mg、0.69mmol)の溶液、ジイソプロピルエチルアミン(357mg、2.76mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(307mg、1.38mmol)、および1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(123mg、0.69mmol)を入れた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液(100mL)で希釈した。二相混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(3 x 100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、60mg(19%)の(E)-4-(3-(2-bromoacetyl)-2,4-dimethyl-5-(4-(nitrilomethyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrileを黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{21}BrN_2O_3S$: 449 (M+H); found 449.



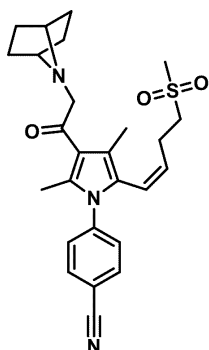
【0642】

C. (E)-4-(3-(2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2,4-dimethyl-5-(4-(nitrilomethyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrile (32B)

【0643】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの丸底に、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の(E)-4-(3-(2-bromoacetyl)-2,4-dimethyl-5-(4-(nitrilomethyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzotrile(50mg、0.11mmol)の溶液を入れた。溶液に、炭酸カリウ

ム (30 mg、0.22 mmol) および 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (30 mg、0.22 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件を使用して分取 HPLC により精製した。カラム-XBridg e T M P r e p C 1 8 5 μ m O B D T M、19*100 mm；移動相-0.05 %の NH₄HCO₃ を含む水、および CH₃CN (20.0% CH₃CN を 15 分で 80.0% まで上げ、5 分で 95.0% まで上げ、3 分で 10.0% まで下げる)；検出器-254 nm このプロセスにより、17 mg の (E)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル) ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (32 B) を白色固体として、および 4 mg (7%) の (Z)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル) ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (36 B) を得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₆H₃₁N₃O₃S : 466 (M+H) ; found 466. ¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) : δ 7.95-7.93 (m、2H)、7.45-7.43 (m、2H)、6.01-5.97 (d、J=15.6 Hz、1H)、5.60-5.56 (m、1H)、3.95 (s、2H)、3.12 (t、J=7.6 Hz、2H)、2.92 (s、3H)、2.57-2.52 (m、2H)、2.39 (s、3H)、2.30 (s、3H)、2.07-2.05 (m、4H)、1.70-1.68 (m、4H)、1.29 (br s、5H)



【0644】

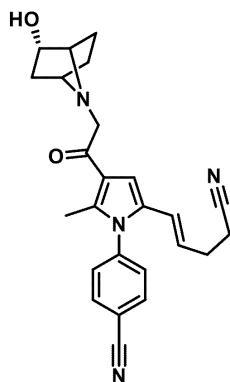
D. (Z)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2,4-ジメチル-5-(4-(メチルスルホニル) ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (36 B)

【0645】

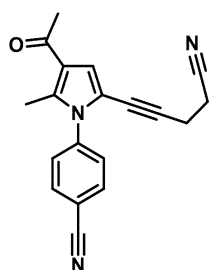
合成手順については、エントリ C (上記) を参照されたい。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₆H₃₁N₃O₃S : 466 (M+H) ; found 466. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.03-8.00 (m、2H)、7.53-7.48 (m、2H)、5.78-5.62 (m、2H)、5.08-5.04 (m、1H)、3.74-3.72 (d、J=7.6 Hz、1H)、3.48-3.45 (d、J=11.6 Hz、2H)、3.23-3.08 (m、2H)、2.95 (s、2H)、2.81 (s、2H)、2.44-2.41 (m、1H)、2.29 (s、2H)、2.20-2.19 (d、J=2.8 Hz、3H)、2.13 (s、1H)、1.68-1.64 (m、4H)、1.25-1.23 (m、4H)

【0646】

実施例 5 B (±)-4-(5-((E)-4-シアノブト-1-エン-1-イル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (20 B)



10



20

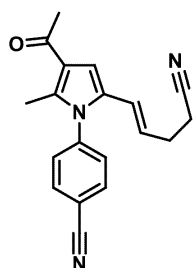
【0647】

A. 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0648】

窒素の不活性雰囲気下に維持された250mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(40mL)中の4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(2.0g、5.71mmol)の溶液を入れ、続いてCuI(54mg、0.28mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(200mg、0.28mmol)を入れた。この混合物に、ペント-4-インニトリル(686mg、8.67mmol)およびトリエチルアミン(5.77g、57.02mmol)を加えた。反応混合物を60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1:10~1:4)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.3g(76%)の4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色の発泡体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₉H₁₅N₃O: 302 (M+H); found 302.

30



40

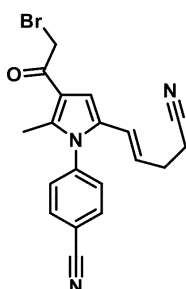
【0649】

B. (E)-4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

50

【0650】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、トルエン（35 mL）中の4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-エン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（2.0 g、6.64 mmol）の溶液を入れ、続いてPd（dppf）Cl₂（308 mg、0.42 mmol）、dppf（770 mg、1.39 mmol）、CuSO₄（672 mg、4.21 mmol）、トリエチルシラン（2.44 g、20.3 mmol）および水（3.5 mL）を入れた。得られた混合物を100℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（50 mL）で希釈し、次に酢酸エチル（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：6～1：2）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.5 gの表題化合物を得た。次に、この材料を、以下の条件下で分取SFCによって精製した。（分取SFC 350）カラム-Phenomenex Lux 5u Cellulose-3、5*25 cm、5 μm；移動相-CO₂（70%）、2-プロパノール（30%）；検出器-UV 220 nmこのプロセスにより、520 mg（26%）の（E）-4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-エン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₁₉H₁₇N₃O：304（M+H）；found 304. ¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.06-8.04（d、J=8.4 Hz、2H）、7.55-7.53（d、J=8.4 Hz、2H）、6.93（s、1H）、5.98-5.83（m、2H）、4.35-4.33（m、1H）、3.46-3.42（m、1H）、2.54-2.49（m、2H）、2.46（s、3H）、2.33-2.19（m、2H）、1.06-1.01（m、2H）



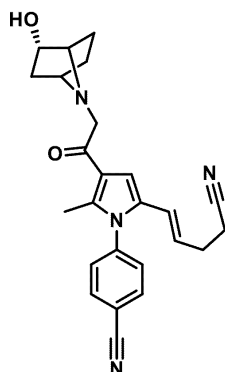
【0651】

C. （E）-4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（4-シアノブト-1-エン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0652】

100 mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（10 mL）中の（E）-4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-エン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（120 mg、0.40 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（205 mg、1.59 mmol）の溶液を入れた。混合物を-30℃に冷却し、次にTMSOTf（132 mg、0.59 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで温め、次に1時間攪拌した。反応混合物を再び0℃に冷却し、次に1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（78 mg、0.44 mmol）を加えた。得られた混合物を室温まで温め、20分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次に酢酸エチル（2 x 10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、80 mg（53%）の（E）-4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（4-シアノブト-1-エン-1-イ

ル) - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを淡黄色固体としてを得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{16}BrN_3O$: 382 (M+H) ; found 382.



10

【0653】

D. (±) - 4 - (5 - ((E) - 4 - シアノブト-1-エン-1-イル) - 3 - (2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (20B)

【0654】

100 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の4 - [3 - (2-ブロモアセチル) - 5 - [(1E) - 4 - シアノブト-1-エン-1-イル] - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル] ベンゾニトリル (80 mg、0.21 mmol、1.00当量) の溶液を入れた。溶液に、(±) - (1R、2R、4S) - 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩 (63 mg、0.42 mmol、2.01当量) および炭酸カリウム (116 mg、0.84 mmol、4.01当量) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液をH₂Oで希釈した。得られた溶液を酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を備えたシリカゲルカラムに注いだ。粗生成物を以下の条件 (水) で分取HPLCにより精製した。カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、19 x 150 mm 5 μm 13 nm ; 移動相、0.5% NH₄HCO₃を含む水、およびACN (8分で30.0% ACNを70.0%まで上げる) ; 検出器、UV 254 / 220 nmこれにより、23.4 mg (27%) の4 - [5 - [(1E) - 4 - シアノブト-1-エン-1-イル] - 3 - [2 - [(1R、2R、4S) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル] アセチル] - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル] ベンゾニトリル (20B) を白色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{26}N_4O_2$: 415 (M+H) ; found 415. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.06 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.55 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.99 (s、1H)、5.98-5.88 (m、2H)、4.66 (d、J=3.9 Hz、1H)、4.06-4.03 (m、1H)、3.66 (s、2H)、3.28-3.25 (m、2H)、2.55-2.53 (m、2H)、2.32-2.28 (m、5H)、2.08-1.96 (m、2H)、1.79-1.75 (m、1H)、1.55-1.52 (m、1H)、1.35-1.28 (m、1H)、0.85-0.72 (m、1H)

20

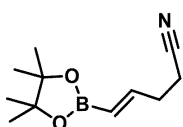
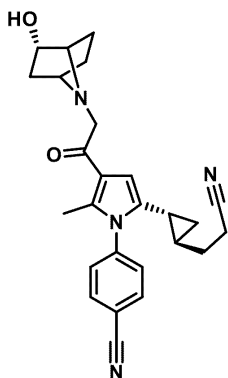
30

40

【0655】

実施例6B (±) - 4 - (5 - ((1R、2R) - 2 - (2-シアノエチル) シクロプロピル) - 3 - (2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (17B)

50

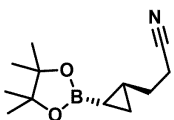


【0656】

A. (E)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エンニトリル

【0657】

窒素の不活性雰囲気下に維持された250mLの3つ口丸底フラスコに、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (11.6 g、45.7mmol)、銅パワー(248 mg、3.90mmol)、ナトリウムメトキシド(1.4 g、25.9mmol、メタノール中30%)およびエタノール(50mL)を入れた。混合物にペント-4-インニトリル(3.0 g、37.9mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、次にジクロロメタン(3 x 100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:80~1:40)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.5 g (19%)の(E)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エンニトリルを白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.60-6.54 (m, 1H)、6.59-6.53 (d, J=18.0 Hz, 1H)、2.52-2.43 (m, 4H)、1.27 (s, 12H)



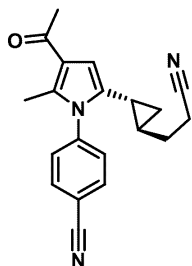
【0658】

B. (±)-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロピル)プロパンニトリル

【0659】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(10 mL)を入れ、続いてジエチル亜鉛(5 mL、ヘキサン中1M)の溶液を入れた。溶液を-78℃に冷却し、次にCH₂I₂(2.60 g、9.71mmol)を滴下して加えた。反応混合物を低温で30分間攪拌し、次に(E)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ペント-4-エネニトリル(500mg、2.41mmol)の溶液を混合物に加えた。得られたシステムを室温まで温め、次に3時間攪拌した。反応物を1MのHCl水溶液(5mL)水溶液で希釈し、

混合物をジクロロメタン（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を炭酸ナトリウム水溶液（ $3 \times 15 \text{ mL}$ ）、ブライン（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機濾液の濃縮により、 600 mg の未精製（±）-3-（（1S、2S）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）シクロプロピル）プロパンニトリルを黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{BNO}_2$ ：222（M+H）；found 222.



10

【0660】

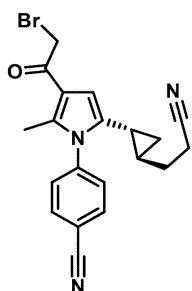
C. （±）-4-（3-アセチル-5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0661】

窒素の不活性雰囲気でパージおよび維持された 20 mL の密封管に、4-（3-アセチル-5-ブromo-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（ 300 mg 、 0.99 mmol ）、（±）-3-（（1S、2S）-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）シクロプロピル）プロパンニトリル（ 350 mg 、 1.58 mmol ）、 Cs_2CO_3 （ 1.02 g 、 3.13 mmol ）、およびPd（dppf） Cl_2 （ 75 mg 、 0.10 mmol ）、ジオキサン（ 12 mL ）および水（ 3 mL ）を入れた。得られた混合物をマイクロ波反応器内で 100°C で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を水（ 10 mL ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を使用する分取TLCによって精製して、 100 mg （32%）の（±）-4-（3-アセチル-5-（（1R、2R））-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを白色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ：318（M+H）；found 318.

20

30



40

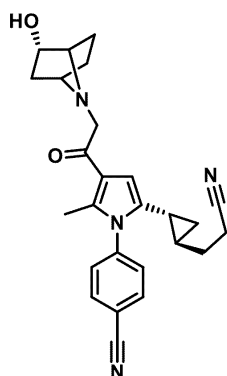
【0662】

D. （±）-4-（3-（2-ブromoアセチル）-5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

50

【0663】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、THF（15 mL）中の（±）-4-（3-アセチル-5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（100 mg、0.32 mmol）の溶液を入れた。次に、この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（170 mg、1.32 mmol）およびTMSOTf（150 mg、0.68 mmol）を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、1時間攪拌した後、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（70 mg、0.39 mmol）を加えた。反応混合物を0℃でさらに10分間攪拌した後、水（10 mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（3 x 30 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（2 x 20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を使用する分取TLCによって精製して、40 mg（32%）の（±）-4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{20}H_{18}BrN_3O$ ：396（M+H）；found 396.



【0664】

E. （±）-4-（5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（17 B）

【0665】

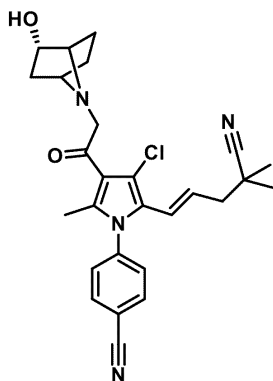
窒素の不活性雰囲気下に維持された25mLの丸底フラスコに、（±）-4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）」）シクロプロピル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（35 mg、0.09 mmol）、（±）-（1R、2R、4S）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール（30 mg、0.27 mmol）、 K_2CO_3 （68 mg、0.49 mmol）およびN、N-ジメチルホルムアミド（3 mL）を入れた。得られた混合物を室温で5時間攪拌した後、水（30 mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（3 x 50 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（2 x 25 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール（10：1）を使用する分取TLCによって精製して、8 mg（21%）の（±）-4-（5-（（1R、2R）-2-（2-シアノエチル）シクロプロピル）-3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（17 B）を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{26}H_{28}N_4O_2$ ：429（M+H）；found 429. ^1H NMR（300 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 8.09（d、J=8.7 Hz

、2 H)、7.64 (d、J=8.4 Hz、2 H)、6.40 (s、1 H)、4.67 (brs、1 H)、4.06–4.00 (m、1 H)、3.54 (s、2 H)、3.30 (brs、2 H)、2.32–2.30 (m、2 H)、2.23 (s、3 H)、1.99–1.95 (m、2 H)、1.76–1.72 (m、1 H)、1.54–1.50 (m、1 H)、1.45–1.23 (m、6 H)、0.90–0.88 (m、2 H)、0.83–0.76 (m、2 H)、0.59–0.53 (m、1 H)

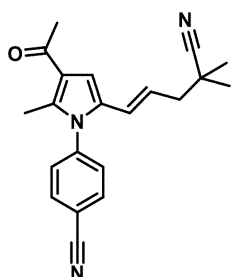
【0666】

実施例7B(±)–4–(3–クロロ–2–((E)–4–シアノ–4–メチルペント–1–エン–1–イル)–4–(2–((2R)–2–ヒドロキシ–7–アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–7–イル)アセチル)–5–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル(46B)

10



20



30

【0667】

A. (E)–4–(3–アセチル–5–(4–シアノ–4–メチルペント–1–エン–1–イル)–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル

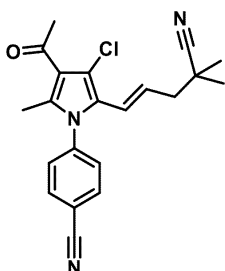
【0668】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、4–(3–アセチル–5–ブプロモ–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル(900 mg、2.97 mmol)、(E)–2,2–ジメチル–5–(4,4,5,5–テトラメチル–1,3,2–ジオキサボロラン–2–イル)ペント–4–エンニトリル(860 mg、3.66 mmol)、炭酸セシウム(2.95 g、9.05 mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(225 mg、0.31 mmol)、1,4–ジオキサン(10 mL)および水(2.5 mL)の混合物を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下で100℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:6~1:2)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)–4–(3–アセチル–5–(4–シアノ–4–メチルペント–1–エン–1–イル)–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₁N₃O: 332 (M+H); found 332.1

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)、6.79 (s, 1H)、6.03–5.93 (m, 1H)、5.87 (d, $J=15.0$ Hz, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)、1.32 (s, 6H)



10

【0669】

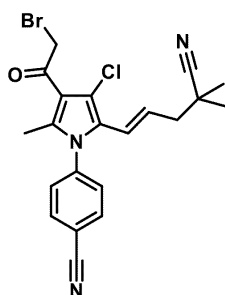
B. (E)-4-(3-acetyl-4-chloro-5-(4-cyano-4-methylpent-1-en-1-yl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0670】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(30 mL)中の(E)-4-(3-acetyl-5-(4-cyano-4-methylpent-1-en-1-yl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile(500 mg、1.51 mmol)の溶液を入れた。この溶液にN-クロロスクシンイミド(300 mg、2.25 mmol)を加え、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を水(50 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、展開溶液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を使用するシリカの分取TLCによって精製して、240 mg(43%)の(E)-4-(3-acetyl-4-chloro-5-(4-cyano-4-methylpent-1-en-1-yl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrileを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$: 366 (M+H); found 366. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、5.97–5.85 (m, 2H)、2.63 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、2.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、1.27 (s, 6H)

20

30



40

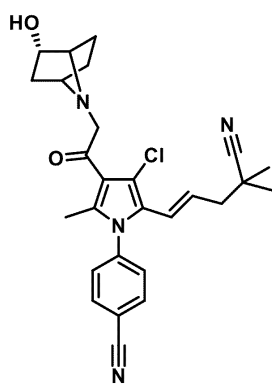
【0671】

C. (E)-4-(3-(2-bromoacetyl)-4-chloro-5-(4-cyano-4-methylpent-1-en-1-yl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0672】

50

窒素の不活性雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(25 mL)中の(E)-4-(3-アセチル-4-クロロ-5-(4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200 mg、0.55 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン(290 mg、2.24 mmol)およびトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(280 mg)を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次にN-ブロモスクシンイミド(150 mg、0.84 mmol)で処理した。反応混合物を0℃でさらに10分間攪拌し、次に水(20 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 25 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、150 mg(62%)の(E)-4-(3-(2-ブromoアセチル)-4-クロロ-5-(4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{21}H_{19}BrClN_3O$: 444 (M+H); found 444.



【0673】

D. (±)-4-(3-クロロ-2-((E)-4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(46B)

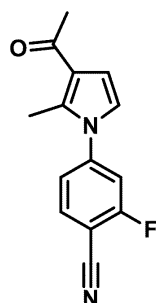
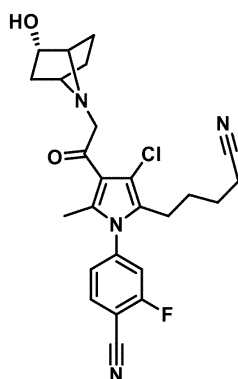
【0674】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25 mLの丸底フラスコに、(E)-4-(3-(2-ブromoアセチル)-4-クロロ-5-(4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.34 mmol)と、ラセミ(1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(120 mg、1.06 mmol)と、炭酸カリウム(250 mg、1.81 mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge C18 OBD Prep カラム、19 mm X 250 mm; 移動相A-0.05%トリフルオロ酢酸を含む水、移動相B-アセトニトリル、グラジエント: 7分で20%B~65%B; 検出器-UV 254/220 nmこのプロセスにより、34 mg(21%)の(±)-4-(3-クロロ-2-((E)-4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(46B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos

.) : Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_4O_2$: 477 (M+H) ; found 477. ^1H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4) : δ 7.96 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.04 (d, J=16.2 Hz, 1H), 5.91–5.81 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61–4.57 (m, 1H), 4.18–4.14 (m, 2H), 2.64–2.56 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26–2.24 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.19–2.12 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 1H), 1.22 (s, 6H)

【0675】

実施例 8 B (±) - 4 - (3-クロロ-2-(4-シアノブチル)-4-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (48B)



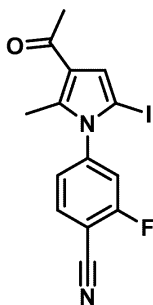
【0676】

A. 4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0677】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている20mLの密封管に、1-(2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(615 mg、5.00 mmol)と、リン酸カリウム(2.12 g、10.0 mmol)と、4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(1.99 g、10.0 mmol)と、ヨウ化銅(I)(190 mg、1.00 mmol)と、ラセミ(1S, 2S)-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン(228 mg、2.00 mmol)と、1, 4-ジオキサン(20 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を110℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブラインで希釈し、酢酸エチル(3 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3 x 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、320mg(26%)の4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{14}H_{11}FN_2$

O : 243 (M+H) ; found 243 .



10

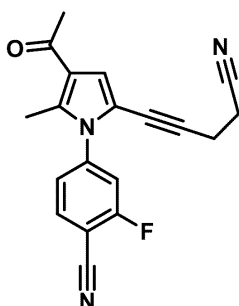
【0678】

B. 4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0679】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(1.37g、5.66mmol)と、N-ヨードスクシンイミド(1.40g、6.22mmol)と、ジクロロメタン(20mL)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、ジクロロメタン(50mL)で希釈した。混合物をブライン(3x15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、760mg(37%)の4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₄H₁₀FIN₂O : 368 (M+H) ; found 368 .

20



30

【0680】

C. 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

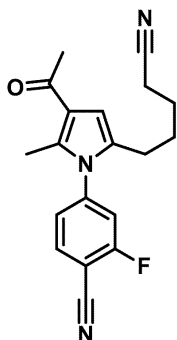
【0681】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された20mLの密封管に、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(1.34g、5.00mmol)と、トリエチルアミン(5.05g、49.9mmol)と、ペント-4-インニトリル(790mg、10.00mmol)と、ヨウ化銅(I)(190mg、1.00mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.40g、2.00mmol)と、テトラヒドロフラン(20mL)との混合物を入れた。反応混合物を60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブラインで希釈し、次に酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(3x15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィー

40

50

ーによって精製して、882 mg (76%) の4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{14}FN_3O$: 320 (M+H); found 320.



10

【0682】

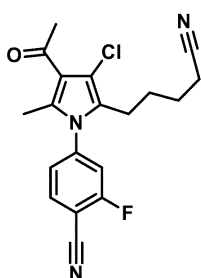
D. 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0683】

50 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (20 mL) 中の4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (274 mg、0.86 mmol) の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素 (55 mg) を加え、得られた混合物に水素を散布した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、次に濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、172 mg (62%) の4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{18}FN_3O$: 324 (M+H); found 324.

20

30



【0684】

E. 4-(3-アセチル-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

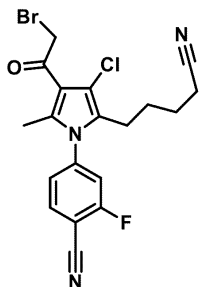
【0685】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (323 mg、1.00 mmol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に塩化スルフィルで5分間かけて滴下処理した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した後、ブラインで希釈した。混合物をジクロロメタン (50 mL) で抽出し、有機抽出物をブライン (3 x 20 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:2) を使用するシリカのカラムクロマトグラフ

40

50

イーによって精製して、183 mg (51%) の4-(3-アセチル-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを淡黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{17}ClFN_3O$: 358 (M+H); found 358.



10

【0686】

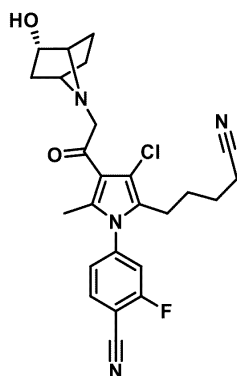
F. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0687】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、4-(3-アセチル-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(183 mg、0.51 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(199 mg、1.54 mmol)と、テトラヒドロフラン(10 mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(217 mg)で処理した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次にN-ブロモスクシンイミド(110 mg、0.62 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、さらに4時間攪拌した後、酢酸エチル(50 mL)で希釈した。混合物をブライン(3 x 20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、360 mg(半精製)の4-(3-(2-ブロモアセチル)-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$: 436 (M+H); found 436.

20

30



40

【0688】

G. (±)-4-(3-クロロ-2-(4-シアノブチル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(48 B)

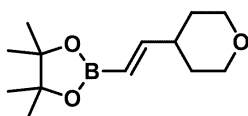
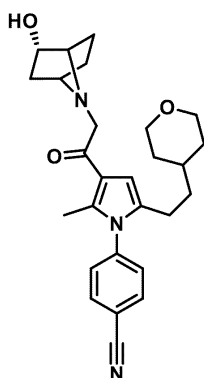
【0689】

50

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の4-（3-（2-ブromoアセチル）-4-クロロ-5-（4-シアノブチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル（228 mg、0.52 mmol）と、炭酸カリウム（144 mg、1.04 mmol）と、ラセミ（1R、2R、4S）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩（138 mg、0.92 mmol）との混合物を入れた得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 nm；移動相-H₂O（10 mmol/L NH₄HCO₃）およびアセトニトリル（10分でアセトニトリル30%を60%まで上げる）；検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、32 mg（13%）の（±）-4-（3-クロロ-2-（4-シアノブチル）-4-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-5-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル（48B）を白色固体として得られた。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₂₅H₂₆ClFN₄O₂：469（M+H）；found 469. ¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.17-8.13（m、1H）、7.85-7.81（m、1H）、7.51（s、1H）、4.67（d、J=3.6 Hz、1H）、4.06-3.98（m、1H）、3.67（s、2H）、3.23-3.22（m、2H）、2.48-2.43（m、2H）、2.35-2.32（m、2H）、2.17（s、3H）、2.02-1.95（m、2H）、1.77-1.65（m、1H）、1.51-1.41（m、1H）、1.39-1.21（m、5H）、0.82-0.75（m、1H）

【0690】

実施例9B（±）-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-5-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（9B）



【0691】

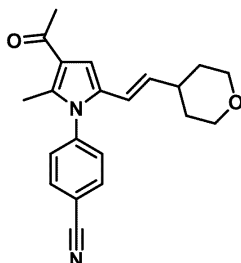
A. (E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-（2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ビニル）-1,3,2-ジオキサボロラン

【0692】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、エタノール（20 mL）中の4-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン（2.0 g、18.2 mmol）の溶液を入れた。この溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,

2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(6.5 g、25.6 mmol)、銅粉末(110 mg、1.72 mmol)およびナトリウムメトキシド(899 mg、16.7 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、水(100 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2 x 200 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 100 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、1.2 g(28%)の(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビニル)-1,3,2-ジオキサボロランを黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): δ 6.57-6.49(m, 1H)、5.43-5.36(m, 1H)、3.96-3.90(m, 2H)、3.42-3.34(m, 2H)、2.29-2.22(m, 1H)、1.52-1.38(m, 4H)、1.24-1.19(m, 12H)

10



20

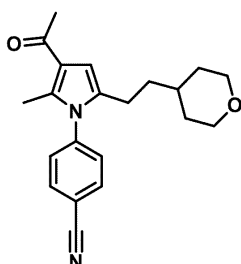
【0693】

B. (E)-4-(3-アセチル-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0694】

窒素の不活性雰囲気下に維持された25 mLの密封管に、1,4-ジオキサン(6 mL)中の(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(358 mg、1.50 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(527 mg、1.51 mmol)、炭酸カリウム(623 mg、4.51 mmol)の水(2 mL)溶液およびPd(dppf)Cl₂(110 mg、0.15 mmol)を加えた。The resulting mixture was heated at 100 °C for 2 h. 反応混合物を水(100 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、150 mg(30%)の(E)-4-(3-アセチル-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₁H₂₂N₂O₂: 335 (M+H); found 335.

30



40

【0695】

C. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4

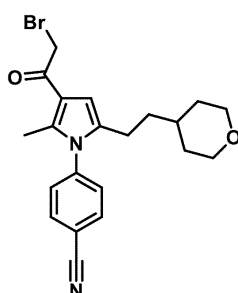
50

－イル) エチル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリル

【0696】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル(10 mL)中の(E)－4－(3－アセチル－2－メチル－5－(2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル) ビニル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリル(100 mg、0.30 mmol)の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素(25 mg)を加え、得られた混合物に水素ガスを散布した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水(20 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 50 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、90 mg(89%)の4－(3－アセチル－2－メチル－5－(2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル) エチル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリルを黄色固体としてを得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{21}H_{24}N_2O_2$: 337 (M+H) ; found 337.

10



20

【0697】

D. 4－(3－(2－ブromoアセチル)－2－メチル－5－(2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル) エチル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリル

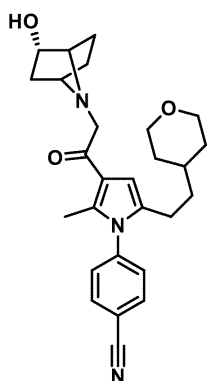
【0698】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、4－(3－アセチル－2－メチル－5－(2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4)－イル) エチル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリル(100 mg、0.30 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(153 mg、1.18 mmol)と、テトラヒドロフラン(5 mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(132 mg、0.59 mmol)で処理した。反応混合物を0℃で0.5分間攪拌し、次に固体のN－ブromosukshinimid(180 mg、1.01 mmol)をフラスコに加えた。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した後、水(50 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 10 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、120 mg(未精製)の4－(3－(2－ブromoアセチル)－2－メチル－5－(2－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4)－イル) エチル) －1 H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリルを黄色固体としてを得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{21}H_{23}BrN_2O_2$: 415 (M+H) ; found 415.

30

40

50



10

【0699】

E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(9B)

【0700】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(3-(2-ブプロモアセチル)-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(130mg、0.31mmol)の溶液を入れた。溶液に炭酸カリウム(130mg、0.94mmol)およびラセミ(1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(37mg、0.25mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-Xbridge Jrep shield RP18、5nm、19X150mm；移動相-0.05%NH₄HCO₃を含む水、およびアセトニトリル(8分でアセトニトリル20%を60%まで上げる)；検出器-UV 254/220nmこのプロセスにより、40mg(26%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(9B)が黄色固体として得られた。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₂₇H₃₃N₃O₃：448(M+H)；found 448. ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.06(d、J=8.7 Hz、2H)、7.60(d、J=8.4 Hz、2H)、6.51(s、1H)、4.66-4.65(m、1H)、4.03-4.02(m、1H)、3.76-3.72(m、2H)、3.54(s、2H)、2.26-3.14(m、4H)、2.32-2.27(m、2H)、2.18(s、3H)、1.98-1.96(m、2H)、1.75-1.74(m、1H)、1.55-1.34(m、7H)、1.10-0.95(m、2H)、0.81-0.73(m、1H)

20

30

【0701】

実施例9Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

40

50

化合物	データ
153B	(±)-4-(5-((E)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{31}H_{28}N_4O_4$: 521 (M+H); found: 521. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.83-7.81 (m, 6H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H)
156B	(±)-4-(5-((E)-3-アミノプロプ-1-エン-1-イル)-3-(2-((1S,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{26}N_4O_2$: 391 (M+H); found: 391. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.93 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.24 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.220 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H)

【0702】

実施例10B (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(57B)

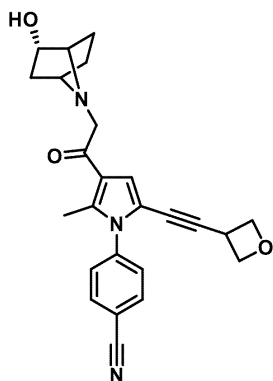
10

20

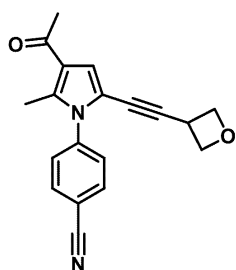
30

40

50



10



20

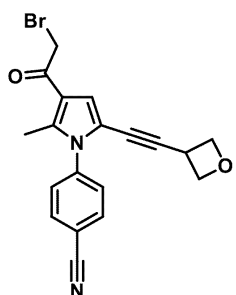
【0703】

A. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0704】

窒素雰囲気下に維持された25mLの密封管に、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(612 mg、1.75 mmol)と、3-エチニルオキセタン(715 mg、8.71 mmol)と、ヨウ化銅(I)(66 mg、0.35 mmol)と、Pd(dppf)Cl₂(509 mg、0.70 mmol)と、トリエチルアミン(5 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を30℃で2日間30℃で加熱した後、ジクロロメタン(50 mL)で希釈した。反応混合物をブライン(2 x 20 mL)で洗浄し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、315 mg (59%)の4-(3-アセチル-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₉H₁₆N₂O₂: 305 (M+H); found 305.

30



40

【0705】

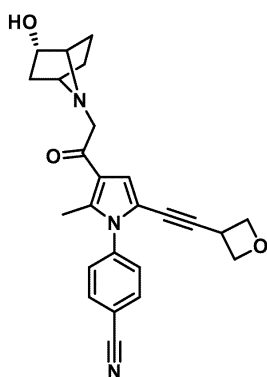
B. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0706】

50 mLの丸底フラスコに、無水テトラヒドロフラン(5 mL)中の4-(3-アセ

50

チル-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.49 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン(255 mg、1.98 mmol)およびトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(240 mg)をフラスコに加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(1 mL)中のN-ブロモスクシンイミド(132 mg、0.74 mmol)の溶液で処理した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次に室温に温め、さらに0.5時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(5 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、180 mgの未精製4-(3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$: 383 (M+H) ; found 383.



【0707】

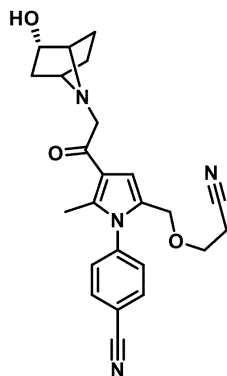
C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(57B)

【0708】

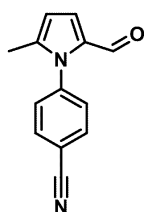
50 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の4-(3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(176 mg、0.46 mmol)と、炭酸カリウム(329 mg、2.38 mmol)と、ラセミ(1S, 2S, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(159 mg、1.07 mmol)との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を反応混合物から濾過し、粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge Prep C18 OBDカラム、19 x 150 mm、5 μm C-0013 ; 移動相-相A : 水(10 mmol/L NH_4HCO_3)、相B : アセトニトリル(23%のBを8分で42%まで) ; 検出器-UV 254/220 nmこのプロセスにより、21 mg (11%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルエチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(57B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{25}N_3O_3$: 416 (M+H) ; found 416. ^1H NMR(400 MHz、 CH_3OH-d_4) : δ 7.98 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.60 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.03 (s、1H)、4.90 (s、2H)、4.79-4.76 (m、2H)、4.46-4.43 (m、2H)、4.35-4.31 (m、1H)、3.96-3.92 (m、1H)、3.51-3.43 (m、2H)、2.43 (s、3H)、2.23-2.13 (m、2H)、1.94-1.91 (m、1H)、1.73-1.69 (m、1H)、1.55-1.49 (m、1H)、1.02-0.98 (m、1H)

【0709】

実施例 11 B (±) - 4 - (5 - ((2 - シアノエトキシ) メチル) - 3 - (2 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (5 B)



10



20

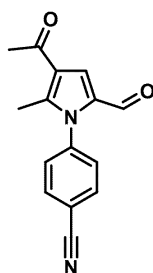
【0710】

A. 4 - (2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル

【0711】

250 mL の丸底フラスコに、DMF (80 mL) 中の 5 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド (8 g、73.4 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、4 - フルオロベンゾニトリル (17.8 g、147 mmol) および Cs_2CO_3 (47.9 g、147 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 20) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7 g (45%) の 4 - (2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリルを黄色固体としてを得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: 211 (M+H) ; found 211.

30



40

【0712】

B. 4 - (3 - アセチル - 5 - ホルミル - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル

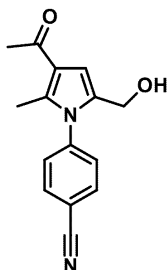
【0713】

250 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (100 mL) 中の 4 - (2 - ホルミル

50

ル-5-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (7.7 g、36.7 mmol) の溶液を入れた。この溶液に無水酢酸 (5.61 g、55 mmol) および SnCl₄ (20.1 g、77 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、炭酸ナトリウム水溶液 (500 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3 x 500 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 x 500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 g (43%) の 4-(3-アセチル-5-ホルミル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₅H₁₂N₂O₂: 253 (M+H) ; found 253.

10



【0714】

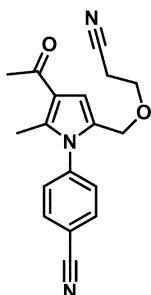
20

C. 4-(3-アセチル-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0715】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 4-(3-アセチル-5-ホルミル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (110 mg、0.4 mmol) の溶液を入れた。溶液に ZnBH₄ (32 mg、0.40 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、100 mg (90%) の 4-[3-アセチル-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル] ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₅H₁₄N₂O₂: 255 (M+H) ; found 255. ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.78 (d、J=8.7 Hz、2H)、7.31 (d、J=8.7 Hz、2H)、6.51 (s、1H)、4.00 (s、2H)、2.45 (s、3H)、2.33 (s、3H)

30



40

【0716】

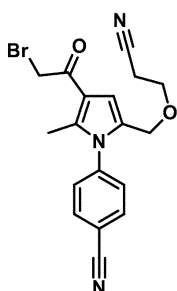
D. 4-(3-アセチル-5-(2-シアノエトキシ)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

50

【0717】

100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（20 mL）中の4-〔3-アセチル-5-（ヒドロキシメチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル〕ベンゾニトリル（300 mg、1.18 mmol）と3-ブロモプロパンニトリル（1.58 g、11.8 mmol）との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次に水素化ナトリウム（566 mg、23.58 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌し、次に水（100 mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（3 x 100 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（3 x 100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、70 mg（19%）の4-（3-アセチル-5-（（2-シアノエトキシ）メチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{18}H_{17}N_3O_2$ ：308（M+H）；found 308.

10



20

【0718】

E. 4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（（2-シアノエトキシ）メチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

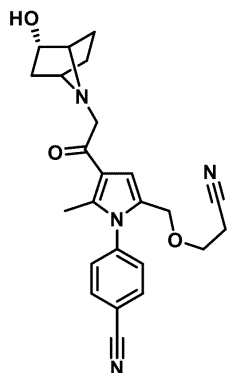
【0719】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（3 mL）中の4-（3-アセチル-5-（（2-シアノエトキシ）メチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（70 mg、0.23 mmol）の溶液を入れた。この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（118 mg、0.91 mmol）およびTMSOTf（101 mg、0.45 mmol）を加えた。混合物を0℃に冷却し、30分間攪拌した後、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（41 mg、0.23 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液（100 mL）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（3 x 100 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（3 x 100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：4）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、35 mg（40%）の4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（（2-シアノエトキシ）メチル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{18}H_{16}BrN_3O_2$ ：386（M+H）；found 386.

30

40

50



10

【0720】

F. (±)-4-(5-((2-シアノエトキシ)メチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(5B)

【0721】

100mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の4-(3-(2-プロモアセチル)-5-((2-シアノエトキシ)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(35mg、0.09mmol)の溶液を入れた。この溶液に、炭酸カリウム(62mg、0.45mmol)および(±)-(1R、2S、4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(41mg、0.36mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を除去した後、粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge Prep C18 OBD Column 19*100mm 5μm C-0013；移動相-0.05%のNH₄HCO₃を含む水、およびCH₃CN(33.0%CH₃CNを10分で67.0%に上げ、1.5分で95.0%に上げ、1.5分で30.0%に下げる)；検出器-UV254nmこのプロセスにより、14mg(37%)の(±)-4-(5-((2-シアノエトキシ)メチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(5B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₂₄H₂₆N₄O₃：419(M+H)；found 419. ¹H-NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.96-7.94(m、2H)、7.61-7.59(m、2H)、6.84(s、1H)、4.90(s、2H)、4.34-4.31(m、1H)、4.27(s、2H)、3.84-3.82(m、1H)、3.49-3.42(m、4H)、2.60(t、J=6.0 Hz、2H)、2.36(s、3H)、2.23-2.12(m、2H)、1.96-1.90(m、1H)、1.73-1.69(m、1H)、1.54-1.48(m、1H)、1.02-0.98(m、1H)

20

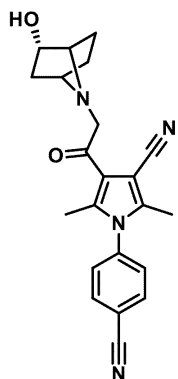
30

【0722】

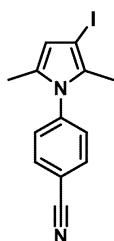
実施例12B (±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(33B)

40

50



10



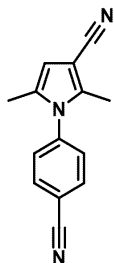
【0723】

20

A. 4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル
【0724】

250 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(100 mL)中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(4.0 g、20.38 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にNIS(4.82 g、21.42 mmol)を10分かけて少しずつ加えた。得られた混合物を室温まで温め、30分間攪拌した後、亜硫酸ナトリウムの水溶液(150 mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、6.2 g(94%)の4-(3-ヨード)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ 8.05-7.98(m、2H)、7.56-7.53(m、2H)、6.06(s、1H)、1.99(s、3H)、1.97(s、3H)

30



40

【0725】

B. 1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

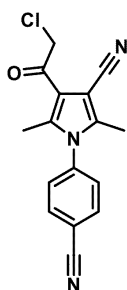
【0726】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25 mLの圧力タンクに、ジメチルアセトアミド(2 mL)中の4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(322 mg、1.00 mmol)の溶液を入れた。次に、炭酸ナトリウム(106 mg、1.00 mmol、K₄[Fe(CN)₆](74 mg、0.20 mmol)

50

ol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg、0.05 mmol) を反応容器に加えた。得られた混合物を 120°C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブラインで希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、95 mg (43%) の 1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$: 222 (M+H) ; found 222. ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.10–8.07 (m、2 H)、7.67–7.64 (m、2 H)、6.33 (s、1 H)、2.12 (s、3 H)、1.97 (s、3 H)

10



20

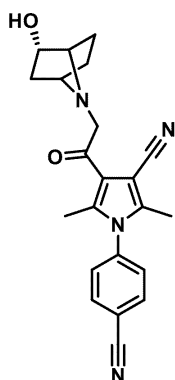
【0727】

C. 4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0728】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (3 mL) 中の AlCl_3 (451 mg、3.39 mmol) の溶液を入れた。この溶液を 0°C に冷却し、次に 2-クロロアセチルクロリド (383 mg、3.39 mmol) で滴下処理した。得られた混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、次にジクロロメタン (2 mL) 中の 1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル (150 mg、0.68 mmol) の溶液を反応混合物に滴下して加えた。反応混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、次に室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、次にジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、200 mg (99%) の 4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$: 298 (M+H) ; found 298.

30



40

【0729】

50

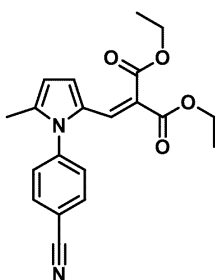
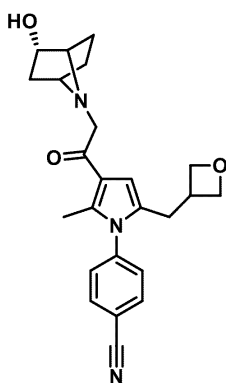
D. (±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル (33B)

【0730】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(200mg、0.67mmol)の溶液を入れた。次に、炭酸カリウム(139mg、1.01mmol)および(±)-(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(121mg、0.81mmol)をフラスコに加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を反応混合物からフィルタにかけ、濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-SunFire C18 OBD Prep Column、5μm、19mm X 250mm; 移動相-0.05%のNH₄HCO₃を含む水、およびアセトニトリル(8分で30.0%アセトニトリルを60.0%まで上げる); 検出器-UV254&220nmこのプロセスにより、143mg(57%)の(±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(33B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₂H₂₂N₄O₂: 375 (M+H); found 375. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.13(d、J=8.0 Hz、2H)、7.70(d、J=8.4 Hz、2H)、4.70(d、J=4.0 Hz、1H)、4.09-4.02(m、1H)、3.65-3.55(m、2H)、3.23-3.16(m、2H)、2.24(s、3H)、2.11(s、3H)、2.04-1.93(m、2H)、1.75(m、1H)、1.54-1.48(m、1H)、1.38-1.35(m、1H)、0.88-0.72(m、1H)

【0731】

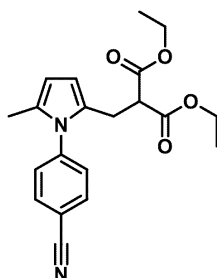
実施例13B (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(39B)



【0732】

A. 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)マロン酸ジエチル
【0733】

500 mL の丸底フラスコに、トルエン (200 mL) 中の 4-(2-ホルミル-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンズニトリル (2.0 g、9.51 mmol、実施例 11B から) の溶液を入れた。溶液に、安息香酸 (128 mg、1.05 mmol)、1,3-ジエチルプロパンジオエート (3.28 g、20.5 mmol) およびピペリジン (399 mg、4.69 mmol) を加えた。得られた混合物を 130 °C で加熱し、次に室温に冷却した後、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:6) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.83 g の 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)マロン酸ジエチルを淡黄色の油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{20}H_{20}N_2O_4$: 353 (M+H); found 353. ^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 8.13–8.08 (m、2H)、7.62–7.55 (m、2H)、6.67 (d、J=3.0 Hz、1H)、6.28 (d、J=3.0 Hz、1H)、4.33–4.26 (m、2H)、4.11–4.01 (m、2H)、3.31 (s、1H)、2.07 (s、3H)、1.26 (t、J=6.0 Hz、3H)、1.22 (t、J=6.0 Hz、3H)



【0734】

B. 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)マロン酸ジエチル

【0735】

250 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (200 mL) 中の 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)マロン酸ジエチル (3.83 g、10.9 mmol) の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素 (386 mg) を加え、得られた混合物に水素を散布した。システムを水素雰囲気下に維持し、室温で 6 時間攪拌した。次に、固体を反応混合物からフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:11) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、2.18 g (57%) の 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)マロン酸ジエチルを黄緑色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{20}H_{22}N_2O_4$: 355 (M+H); found 355. ^1H NMR (300 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.54–7.51 (m、2H)、7.22–7.19 (m、2H)、5.80 (s、2H)、4.10–3.95 (m、4H)、3.54–3.49 (m、1H)、2.83–2.80 (m、2H)、1.93 (s、3H)、1.11–1.06 (m、6H)

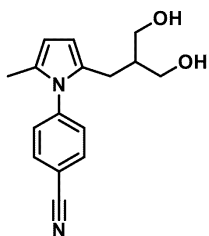
10

20

30

40

50



【0736】

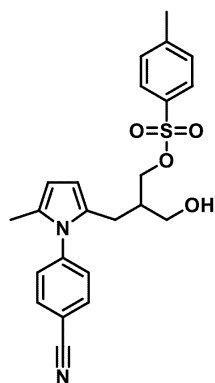
C. 4-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

10

【0737】

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 2-((1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)マロン酸ジエチル (1.04 g、2.93 mmol) の溶液を入れた。この溶液に水素化ホウ素リチウム (165 mg) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をブライン (5 mL) で希釈し、水性混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、286 mg の 4-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{16}H_{18}N_2O_2$: 271 (M+H) ; found 271.

20



30

【0738】

D. 3-(1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロピル-4-メチルベンゼンスルホネート

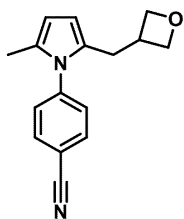
【0739】

窒素雰囲気下に維持された 250 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (80 mL) 中の 4-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (1.56 g、5.75 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0°C に冷却し、次に n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、2.2 mL) を加えた。混合物を低温で 0.5 時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン (3 mL) 中の塩化トシル (1.10 g、5.74 mmol) の溶液で処理した。得られた混合物を 0°C でさらに 0.5 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:8) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、995 mg (41%) の 3-(1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロピル-4-メチルベンゼンスルホネートを得た。

40

50

ル-4-メチルベンゼンスルホネートを黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{23}H_{24}N_2O_4S$: 425 (M+H) ; found 425.



10

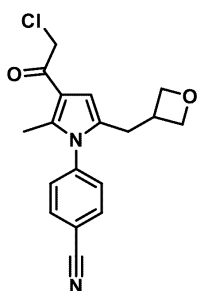
【0740】

E. 4-(2-メチル-5-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0741】

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 3-(1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロピル-4-メチルベンゼンスルホネート (995 mg、2.34 mmol) の溶液を入れた。溶液を水素化ナトリウム (160 mg、6.67 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をブライン (5 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:8) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、420 mg (71%) の 4-(2-メチル-5)-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{16}H_{16}N_2O$: 253 (M+H) ; found 253.

20



30

【0742】

F. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

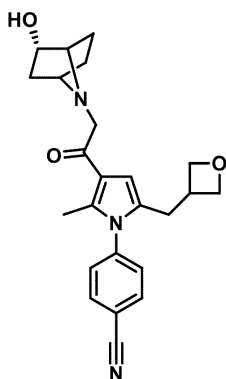
【0743】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の 3-(1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)プロピル-4-メチルベンゼンスルホネート (277 mg、1.10 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0°C に冷却し、次に 2-クロロアセチルクロリド (0.25 mL) およびジエチルアルミニウムクロリド (トルエン中 1 M、2.44 mL) を加えた。得られた混合物を 0°C で 6 時間攪拌した後、ブライン (5 mL) で希釈した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより、水性混合物の pH を 8 に調整し、次にジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、376 mg の未精製の 4-(3-(2-クロロアセチル)-2-メチル-5-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを暗赤色固体として得た。マスペクトル (

40

50

LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$: 329 (M+H) ; found 329.



10

【0744】

G. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (39B)

【0745】

50 mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-クロロアセチル)-2-methyl-5-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (162 mg、0.49 mmol)と、炭酸カリウム (369 mg、2.67 mmol)と、ラセミ (1S, 2S, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol塩酸塩 (160 mg、1.07 mmol)と、N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を反応混合物からフィルタにかけ、濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD Column、19×150 mm 5 μm C-0013；移動相-相A 水 (NH₄HCO₃を10 mmol/L)、相B ACN (10分以内に30%のBを40%に増加)；検出器-UV 254/220 nmこのプロセスにより、28 mgの (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (39B)を白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{24}H_{27}N_3O_3$: 406 (M+H) ; found 406. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.42 (s, 1H)、4.69 (d, J=4.2 Hz, 1H)、4.64-4.60 (m, 2H)、4.18-4.14 (m, 2H)、4.06-4.04 (m, 1H)、3.54 (s, 2H)、3.28-3.25 (m, 2H)、3.14-3.06 (m, 1H)、2.63 (d, J=7.8 Hz, 2H)、2.21 (s, 3H)、2.02-1.93 (m, 2H)、1.76-1.71 (m, 1H)、1.59-1.43 (m, 1H)、1.39-1.28 (m, 1H)、0.85-0.75 (m, 1H)

20

30

40

【0746】

実施例13Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

50

化合物	データ
4 4 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 390 (M+H); found: 390. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.07 (d、$J=8.1$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.1$ Hz、2H)、6.55 (s、1H)、4.80 (s、1H)、4.11 (s、1H)、4.11-3.68 (m、4H)、3.36 (s、2H)、3.14 (t、$J=11.4$ Hz、2H)、2.22 (brs、5H)、2.03 (brs、2H)、1.80 (brs、1H)、1.56 (brs、1H)、1.43-1.01 (m、4H)、0.99-0.85 (m、2H)、0.85 (d、$J=11.1$ Hz、1H)
5 3 B	(±) - 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 S) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 5 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); found: 404. ^1H NMR (400 MHz、CDCl$_3$): δ 7.86 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.35 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.24 (s、1H)、4.80 (m、2H)、4.31-4.28 (m、2H)、3.71 (s、2H)、3.41-3.39 (m、1H)、3.34-3.32 (m、1H)、3.15-3.11 (m、1H)、2.68 (d、$J=8.0$ Hz、2H)、2.35-2.30 (m、4H)、2.14-2.08 (m、2H)、1.85-1.80 (m、1H)、1.74-1.64 (m、2H)、1.33-1.27 (m、1H)、1.00 (d、$J=6.8$ Hz、3H)、0.75-0.71 (m、1H) 化合物 5 3 B および 5 6 B を混合物として調製し、次いで以下の条件下で HPLC により分離した。カラム、XBridge Prep C18 OBD カラム、19 * 150 mm 5 μ m C-0013；移動相、相 A：水 (NH$_4$HCO$_3$ を 10 mmol/L)、相 B：アセトニトリル；検出器、UV 254/220
5 4 B	4 - (3 - (2 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 434 (M+H); found: 434. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.09 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.62 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.43 (s、1H)、4.64-4.60 (m、2H)、4.18-4.15 (m、2H)、3.53 (s、2H)、3.50-3.36 (m、2H)、3.13-3.06 (m、1H)、2.68-2.62 (m、2H)、2.22 (s、3H)、1.77-1.66 (m、4H)、1.26-1.24 (m、4H)

10

20

30

40

50

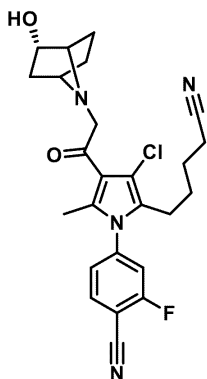
化合物	データ
56B	(±)-4-(2-メチル-3-(2-((1R,2S,4S)-2-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); found: 404. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.82–4.78 (m, 2H), 4.31–4.28 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.38 (brs, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.69–2.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82–1.80 (m, 2H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.53–1.50 (m, 1H), 1.33–1.25 (m, 3H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

10

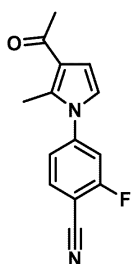
【0747】

実施例14B (±)-4-(3-クロロ-2-(4-シアノブチル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (40B)

20



30



40

【0748】

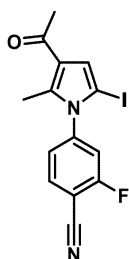
A. 4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0749】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている20mLの密封管に、1-(2-メチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (615 mg、5.00 mmol) と、リン酸カリウム (2.12 g、10.0 mmol) と、4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (1.99 g、10.0 mmol) と、ヨウ化銅 (I) (190 mg、1.00 mmol) と、ラセミ (1S,2S)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (228 mg、2.00 mmol) と、1,4-ジオキサン (20 mL) との混合物を入れた。得

50

られた混合物を 110℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水／氷浴で冷却し、次にブラインで希釈した。得られた水性混合物を酢酸エチル（3 x 40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（3 x 30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、320 mg（26%）の 4-（3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₁₄H₁₁FN₂O：243（M+H）；found 243.



10

【0750】

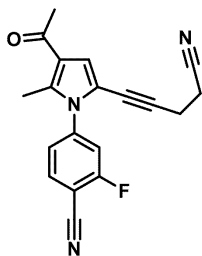
B. 4-（3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル

20

【0751】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン（20 mL）中の 4-（3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル（1.37 g、5.66 mmol）と、N-ヨードスクシンイミド（1.40 g、6.22 mmol）との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物をジクロロメタン（50 mL）で希釈し、ブライン（3 x 15 mL）で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、760 mg（37%）の 4-（3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₁₄H₁₀FIN₂O：368（M+H）；found 368.

30



40

【0752】

C. 4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-イン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル

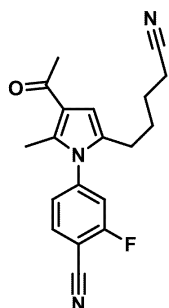
【0753】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 20 mL の密封管に、4-（3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）-2-フルオロベンゾニトリル（1.34 g、5.00 mmol）と、トリエチルアミン（5.05 g、49.9 mmol）と、ペント-4-インニトリル（790 mg、10.0 mmol）と、ヨウ化銅（I）（190 mg、1.00 mmol）と、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム

50

(II) ジクロリド (1.40 g、2.00 mmol) と、テトラヒドロフラン (20 mL) との混合物を入れた。得られた混合物を 60℃で一晩加熱した。次に、反応混合物をブラインで希釈し、得られた水性混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機相をブライン (3 x 15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた後、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1:2) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、882 mg (76%) の 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₉H₁₄FN₃O: 320 (M+H); found 320.

10



20

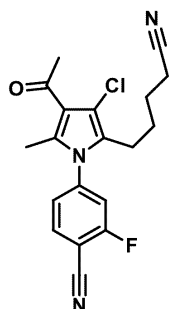
【0754】

D. 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0755】

50 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (20 mL) 中の 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (274 mg、0.86 mmol) の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素 (55 mg) を加え、得られた不均一な混合物に水素を散布した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1:1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、172 mg (62%) の 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₉H₁₈FN₃O: 324 (M+H); found 324.

30



40

【0756】

E. 4-(3-アセチル-4-クロロ-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

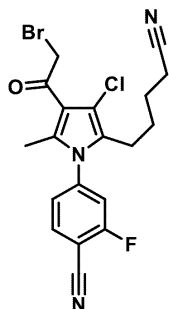
【0757】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の 4-(3-アセチル

50

－5－（4－シアノブチル）－2－メチル－1H－ピロール－1－イル）－2－フルオロベンゾニトリル（323 mg、1.00 mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に原液の塩化スルフルルで5分間かけて滴下処理した。室温まで温めた後、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、得られた溶液をジクロロメタン（50 mL）で抽出した。有機相をブライン（3 x 20 mL）で洗浄し、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、183 mg（51%）の4－（3－アセチル－4－クロロ－5－（4－シアノブチル）－2－メチル－1H－ピロール－1－イル）－2－フルオロベンゾニトリルを淡黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{17}ClFN_3O$ ：358（M+H）；found 358.

10



20

【0758】

F. 4－（3－（2－ブロモアセチル）－4－クロロ－5－（4－シアノブチル）－2－メチル－1H－ピロール－1－イル）－2－フルオロベンゾニトリル

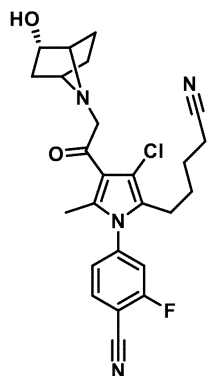
【0759】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、4－（3－アセチル－4－クロロ－5－（4－シアノブチル）－2－メチル－1H－ピロール－1－イル）－2－フルオロベンゾニトリル（183 mg、0.51 mmol）と、ジイソプロピルエチルアミン（199 mg、1.54 mmol）と、テトラヒドロフラン（10 mL）との混合物を入れた。反応容器を0℃に冷却し、次に原液のTMSOTf（218 mg）を0℃で冷却した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次に固体N－ブロモスクシンイミド（110 mg、0.62 mmol）をフラスコに加えた。反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、次にブライン（3 x 20 mL）で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、360 mgの半精製4－（3－（2－ブロモアセチル）－4－クロロ－5－（4－シアノブチル）－2－メチル－1H－ピロール－1－イル）－2－フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$ ：436（M+H）；found 436.

30

40

50



10

【0760】

G. (±)-4-(3-(2-(2-(2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl)-2-fluorobenzonitrile (40B)

【0761】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-(2-(2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl)-2-fluorobenzonitrile (228 mg, 0.52 mmol) と、炭酸カリウム (144 mg, 1.04 mmol) と、5-アミノ-2-クロロシクロヘキサン-1-オール (138 mg, 0.92 mmol) と、N、N-ジメチルホルムアミド (5mL) との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、固体を混合物からフィルタにかけた。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19*150 nm; 移動相-H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃) およびアセトニトリル (10分でアセトニトリル30%を60%に上げる); 検出器-UV254nmこのプロセスにより、32mg (13%) の (±)-4-(3-(2-(2-(2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl)-2-fluorobenzonitrile (40B) を白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₅H₂₆ClFN₄O₂: 469 (M+H); found 469. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.13 (m, 1H)、7.85-7.81 (m, 1H)、7.52-7.50 (m, 1H)、4.67 (d, J=3.6 Hz, 1H)、4.06-3.98 (m, 1H)、3.67 (s, 2H)、3.23-3.22 (m, 2H)、2.48-2.43 (m, 2H)、2.35-2.32 (m, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.02-1.95 (m, 2H)、1.77-1.65 (m, 1H)、1.51-1.41 (m, 1H)、1.39-1.21 (m, 5H)、0.82-0.75 (m, 1H)

20

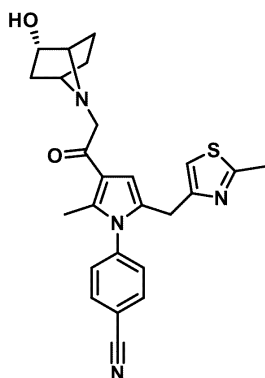
30

【0762】

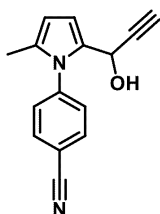
実施例15B (±)-4-(3-(2-(2-(2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-5-methyl-1H-pyrrol-1-yl)-2-fluorobenzonitrile (41B)

40

50



10



【0763】

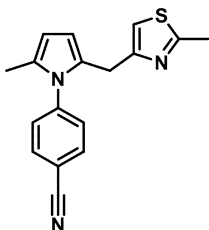
A. 4-(2-(1-ヒドロキシプロプ-2-イン-1-イル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

20

【0764】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(30mL)中の4-(2-ホルミル-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(4.0g、19.0mmol、実施例11Bから)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にテトラヒドロフラン(20mL)中のプロモ(エチニル)マグネシウム(2.6g、20.1mmol)の溶液で処理した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液(50mL)で希釈した。水性混合物をジクロロメタン(3x100mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、4.0g(89%)の4-(2-(1-ヒドロキシプロプ-2-イン-1-イル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₅H₁₂N₂O: 237 (M+H); found 237.

30



40

【0765】

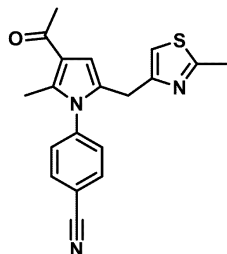
B. 4-(2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0766】

100 mLの丸底フラスコに、クロロベンゼン(50mL)中の4-(2-(1-ヒドロキシプロプ-2-イン-1-イル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(4.0g、16.9mmol)の溶液を入れた。この溶液に、エタンチオアミド(1.52g、20.2mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸銀(I)(440mg、1.71mmol)を加えた。得られた混合物を130℃で3時間加熱し

50

た。室温まで冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残りの材料をジクロロメタン（100 mL）に溶解した。得られた混合物を水（2 x 100 mL）で洗浄し、次に有機相を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン（1：20～1：15）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.0 g（60%）の4-（2-メチル-5-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黒色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{17}H_{15}N_3S$ ：294（M+H）；found 294. ^1H NMR（300 MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 7.69–7.65（m、2H）、7.25–7.21（m、2H）、6.44（s、1H）、6.03–6.01（m、1H）、5.97–5.96（m、1H）、3.83（s、2H）、2.59（s、3H）、2.00（s、3H）

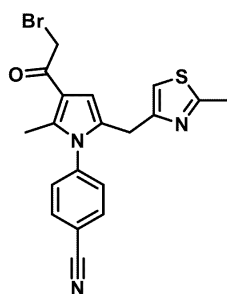


【0767】

C. 4-（3-アセチル-2-メチル-5-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0768】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン（10 mL）中の4-（2-メチル-5-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（1.0 g、3.41 mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にトルエン中のジエチルアルミニウムクロリドの溶液（25重量%、7.5 mL）で2分かけて滴下処理した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次に、ジクロロメタン（10 mL）中の塩化アセチル（534 mg、6.80 mmol）の溶液を2分かけて滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌した。反応混合物は氷冷水（50 mL）であり、得られた混合物をジクロロメタン（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2：1）によって精製して、0.7 g（61%）の4-（3-アセチル-2-メチル-5-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黒色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{17}N_3OS$ ：336（M+H）；found 336. ^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 7.80–7.72（m、2H）、7.30–7.22（m、2H）、6.48（dd、 $J=3.9$ 、1.0 Hz、2H）、3.83（s、2H）、2.65（d、 $J=1.4$ Hz、3H）、2.45（s、3H）、2.31（s、3H）

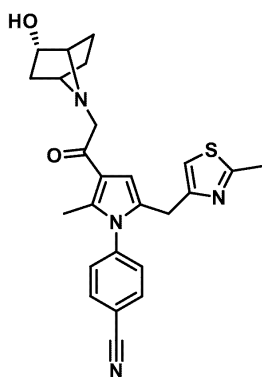


【0769】

D. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0770】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.45 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(231 mg)と、テトラヒドロフラン(10 mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン(2 mL)中のTMSOTf(149 mg、1.50当量)の溶液。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(2 mL)中のN-ブロモスクシンイミド(96 mg、0.54 mmol)の溶液で処理した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、氷水(50 mL)で希釈した。水性混合物をジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、150 mg(81%)の未精製の4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色油として得、さらに精製することなく使用した。マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{16}BrN_3OS$: 414 (M+H); found 414.



【0771】

E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(41B)

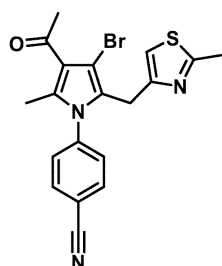
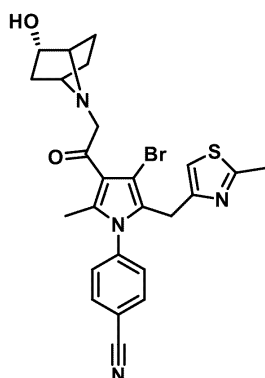
【0772】

25 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.36 mmol)の溶液を入れた。次に、溶液に炭酸カリウム(150 mg、1.09 mmol)およびラセミ(1S, 2S, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(65 mg、0.43 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で13時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=9:1)によって精製して、90 mg(56%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(41B)を淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{26}N_4O_2S$: 447 (M+H); found 447. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43(d, J=8.3 Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.79(s, 1H), 4.08(d, J=9.6 Hz

、1 H)、3.75 (s、2 H)、3.67 (s、2 H)、3.34 (s、2 H)、2.49 (s、3 H)、2.18 (s、3 H)、2.11–1.92 (m、2 H)、1.76 (s、1 H)、1.53 (s、1 H)、1.34 (s、1 H)、0.94–0.71 (m、1 H)

【0773】

実施例16B(±)-4-(3-ブromo-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(129B)



【0774】

A. 4-(3-アセチル-4-ブromo-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0775】

100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(10 mL)中の4-(3-アセチル-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(360 mg、1.07 mmol、実施例15Bから)の溶液を入れた。これにN-ブromosuccinimide(192 mg、1.08 mmol)を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、次にジクロロメタン(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、270 mg(61%)の4-(3-アセチル-4-ブromo-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₉H₁₆BrN₃OS: 414 (M+H); found 414. ¹H NMR(400 MHz、CH₃OH-d₄): δ 7.86–7.82 (m、2 H)、7.41–7.35 (m、2 H)、6.63 (s、1 H)、3.95 (s、2 H)、2.65 (s、3 H)、2.59 (s、3 H)、2.25 (s、2 H)

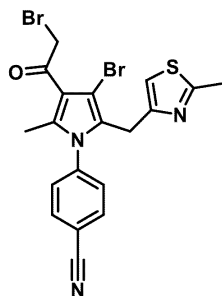
10

20

30

40

50

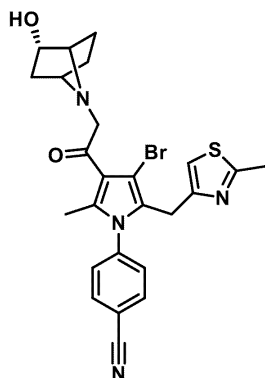


【0776】

B. 4-(3-ブロモ-4-(2-ブロモアセチル)-5-メチル-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0777】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-4-ブロモ-2-メチル-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(272 mg、0.66mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(339 mg、2.62mmol)と、テトラヒドロフラン(10mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(292mg、1.31mmol)で滴下処理した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次に固体のN-ブロモスクシンイミド(129mg、0.72mmol)をフラスコに加えた。反応混合物を室温まで温め、20分間攪拌した後、水(10mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3 x 15 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、200mg(62%)の4-(3-ブロモ-4-(2-ブロモアセチル)-5-メチル-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₉H₁₅Br₂N₃OS: 493 (M+H); found 493.



【0778】

C. (±)-4-(3-ブロモ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(129B)

【0779】

100mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(3-ブロモ-4-(2-ブロモアセチル)-5-メチル-2-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200mg、0.41mmol)の溶液を入れた。この溶液に、炭酸カリウム(224 mg、1.62mmol)

ol) およびラセミ (1S、2S、4R) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩 (92 mg、0.61 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm; 移動相-水 (0.05% トリフルオロ酢酸) およびアセトニトリル (8分で15% アセトニトリルを50%に上げる); 検出器-UV 254 nm このプロセスにより、23 mg (11%) の (±) - 4 - (3-ブromo-4 - (2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 5-メチル-2 - ((2-メチルチアゾール-4-イル) メチル) - 1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (129 B) を白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₅H₂₅BrN₄O₂S : 525 (M+H); found 525. ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 7.94 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.47 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.64 (s、1H)、4.75-4.65 (m、1H)、4.10-4.02 (m、1H)、3.82 (s、2H)、3.75-3.65 (m、2H)、3.30-3.28 (m、2H)、2.48 (s、3H)、2.15 (s、3H)、2.05-1.94 (m、2H)、1.80-1.71 (m、1H)、1.60-1.45 (m、1H)、1.38-1.32 (m、1H)、0.81-0.75 (m、1H)

【0780】

実施例16Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
128B	(±) - 4 - (3-クロロ-4 - (2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 5-メチル-2 - ((2-メチルチアゾール-4-イル) メチル) - 1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S : 481 (M+H); found : 481. ¹ H NMR (400 MHz、CH ₃ OH-d ₄) : δ 7.87 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.37 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.63 (s、1H)、4.80-4.71 (m、2H)、4.68-4.63 (m、1H)、4.25-4.19 (m、2H)、3.96 (s、2H)、2.69-2.54 (m、2H)、2.62 (s、3H)、2.34 (s、3H)、2.24-2.14 (m、1H)、2.07-1.97 (m、2H)、1.60-1.54 (m、1H)

【0781】

実施例17B (±) - 4 - (5 - ((1r、3R) - 3-シアノシクロブチル) メチル) - 3 - (2 - ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (45B)

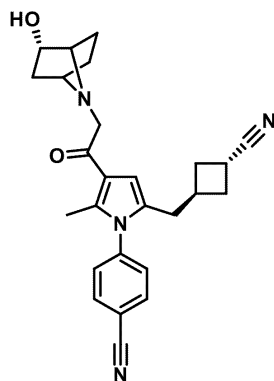
10

20

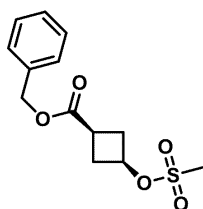
30

40

50



10



【0782】

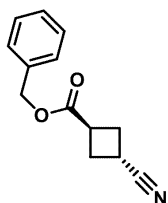
20

A. ベンジル (1 s, 3 s) - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート

【0783】

100 mLの丸底フラスコに、(1 s, 3 s) - ベンジル 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート (5.0 g, 24.2 mmol) と、トリエチルアミン (4.9 g, 48.5 mmol) と、およびジクロロメタン (50 mL) との混合物を入れた。混合物を 0℃ に冷却し、次に、ジクロロメタン (10 mL) 中のメタンスルホニルクロリド (3.33 g, 29.1 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、次にジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、6.0 g (87 %) のベンジル (1 s, 3 s) - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレートを無色油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.26 - 7.24 (m, 5 H)、5.01 (s, 2 H)、4.83 - 4.80 (m, 1 H)、3.05 (s, 3 H)、2.84 - 2.62 (m, 1 H) 2.64 - 2.48 (m, 2 H)、2.34 - 2.18 (m, 2 H)

30



40

【0784】

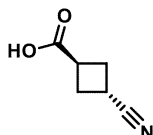
B. ベンジル (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン-1-カルボキシレート

【0785】

100 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中のベンジル (1 s, 3 s) - 3 - ((メチルスルホニル) オキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート (6.0 g, 21.1 mmol) の溶液を入れた。次に、溶液にシアン化ナトリウム (2.07 g, 42.2 mmol) および 15-クラウン-5 (464 mg) を加

50

えた。反応混合物を 80 °C で 14 時間加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を FeSO_4 の飽和水溶液で希釈し、次にジクロロメタン (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン (1 : 20 ~ 1 : 10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、2.0 g (44 %) のベンジル (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボキシレートを淡黄色液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.46 - 7.27 (m, 5 H)、5.14 (s, 2 H)、3.48 - 3.15 (m, 2 H)、2.83 - 2.53 (m, 4 H)



10

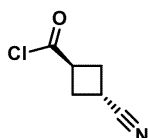
【0786】

C. (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボン酸

【0787】

100 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (30 mL) 中のベンジル (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボキシレート (2.0 g、9.29 mmol) の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素 (300 mg) を加えた。得られた混合物に水素を散布し、次に水素雰囲気下で室温で 12 時間撹拌した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、1.0 g (86 %) の (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボン酸を無色の液体として得た。

20



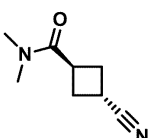
【0788】

D. (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボニルクロリド

【0789】

50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中の (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボン酸 (1.0 g、7.99 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (100 mg、1.37 mmol) および二塩化オキサリル (2.03 g) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した後、真空下で濃縮して、1.0 g (87 %) の (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン - 1 - カルボニルクロリドを褐色油として得た。

30



40

【0790】

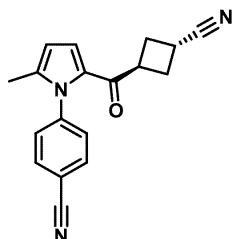
E. (1 r, 3 r) - 3 - シアノ - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド

【0791】

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (20 mL) 中のジメチルアミン (H_2O 中 70 %, 5 mL) の溶液を入れ、0 °C に冷却した。次に、ジメチルアミン溶液を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (1 r, 3 r) - 3 - シアノシクロブタン

50

ー1-カルボニルクロリド (1.0 g、6.97 mmol) の溶液で滴下処理した。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン (1:5~1:2) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、0.7 g (66%) の (1*r*、3*r*)-3-シアノ-N、N-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミドを淡黄色液体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) : δ 3.45-3.34 (m、1H)、3.34-3.23 (m、1H)、2.86 (s、3H)、2.81 (s、3H)、2.57-2.46 (m、2H)、2.45-2.34 (m、2H)



10

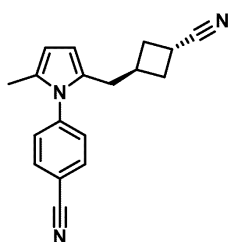
[0792]

F. 4-(2-((1*r*、3*r*)-3-シアノシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

[0793]

50 mL の丸底フラスコに、(1*r*、3*r*)-3-シアノ-N、N-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド (700 mg、4.60 mmol) と、三塩化ホスホリル (1.06 g、6.91 mmol) と、クロロホルム (10 mL) との混合物を入れた。0℃に冷却し、次に原液の 4-(2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (1.25 g、6.86 mmol) を混合物に加えた。反応混合物を室温まで温め、次に 70℃で 14 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を炭酸カリウムの飽和水溶液 (50 mL) で希釈した。得られた混合物をさらに 3 時間加熱還流し、次に室温に冷却した後、ジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン (1:10~1:5) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.0 g (75%) の 4-(2-((1*r*、3*r*)-3-シアノシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.80-7.76 (m、2H)、7.33-7.27 (m、2H)、6.92 (d、J=4.0 Hz、1H)、6.13 (d、J=4.0 Hz、1H)、3.81-3.71 (m、1H)、3.15-3.05 (m、1H)、2.72-2.60 (m、2H)、2.59-2.48 (m、2H)、2.03 (s、3H)

30



40

[0794]

G. 4-(2-((1*r*、3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-5-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

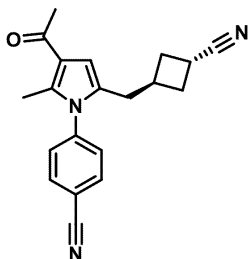
[0795]

100 mL の丸底フラスコに、アセトニトリル (50 mL) 中の 4-(2-((1*r*、3*r*)-3-シアノシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1*H*-ピロール-

50

1-イル) ベンゾニトリル (500 mg、1.73 mmol) の溶液を入れ、その後 B H 3 (THF 中 1.0 M、14 mL) の溶液で処理した。得られた混合物を 50℃で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を氷水 (30 mL) で希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、170 mg (36%) の 4-(2-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-5-メチル-1*H*-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを淡黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.82-7.78 (m、2H)、7.34-7.29 (m、2H)、5.95 (d、J = 3.6 Hz、1H)、5.88 (d、J = 3.2 Hz、1H)、3.04-2.96 (m、1H)、2.74-2.64 (m、1H)、2.51-2.40 (m、4H)、2.06-1.96 (m、5H)

10



20

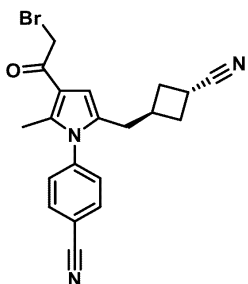
【0796】

H. 4-(3-アセチル-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0797】

50 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中の 4-(2-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-5-メチル-1*H*-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (170 mg、0.62 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃に冷却し、次に塩化アセチル (145 mg、1.85 mmol) で滴下処理した。次に、得られた混合物を、トルエン中のジエチルアルミニウムクロリドの溶液 (1 M、1.37 mL) で滴下処理した。反応混合物を室温まで温め、13 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (10 mL) で希釈し、次にジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残りの残留物を分取 TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、100 mg (51%) の 4-(3-アセチル-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを淡黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-*d*₄) : δ 7.95-7.88 (m、2H)、7.48-7.44 (m、2H)、6.41 (s、1H)、3.19-3.09 (m、1H)、2.65-2.56 (m、1H)、2.49-2.46 (d、J = 12 Hz、2H)、2.39-2.30 (m、5H)、2.22 (s、3H)、2.09-1.99 (m、2H)

30



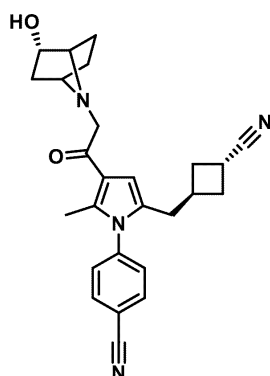
40

【0798】

50

I. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル
【0799】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(140 mg、0.44 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(230 mg、1.78 mmol)と、テトラヒドロフラン(10 mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にテトラヒドロフラン(1 mL)中のTMSOTf(195 mg、0.88 mmol)の溶液で少しずつ処理した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(1 mL)中の*N*-ブロモスクシンイミド(94 mg、0.53 mmol)の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次に氷水(20 mL)で希釈した。水性混合物をジクロロメタン(2 x 20 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、70 mg(40%)の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₀H₁₈BrN₃O₂: 396 (M+H); found 396.



【0800】

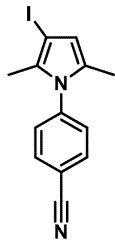
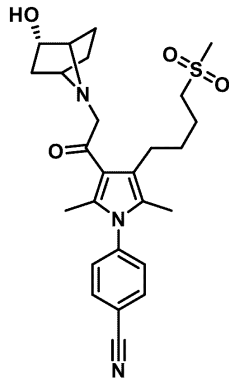
J. (±)-4-(5-((1*r*, 3*R*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(45B)
【0801】

25 mLの丸底フラスコに、*N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-((1*r*, 3*r*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(70 mg、0.18 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、固体炭酸カリウム(100 mg、0.72 mmol)およびラセミ(1*R*, 2*R*, 4*S*)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(47 mg、0.31 mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で14時間攪拌し、真空下で濃縮した。残りの残留物をシリカの分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=10:1)により精製して、57 mg(76%)の(±)-4-(5-((1*r*, 3*R*)-3-シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(45B)を淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₆H₂₈N₄O₂: 492 (M+H); found 492. ¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆): δ 8.05(d、J=8.1 Hz、2H)、7.58(d、J=8.4 Hz、2H)、6.47(s、1H)、4.68(d、J=3.9 Hz、1H)、4.05-4.

0.3 (m, 1H)、3.54 (s, 2H)、3.35–3.32 (m, 1H)、3.26–3.25 (m, 2H)、2.50–2.41 (m, 2H)、2.38–2.29 (m, 2H)、2.19 (s, 3H)、2.01–1.93 (m, 4H)、1.80–1.75 (m, 1H)、1.51–1.46 (m, 1H)、1.34–1.28 (m, 2H)、0.80–0.75 (m, 1H)

【0802】

実施例18B(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(19B)

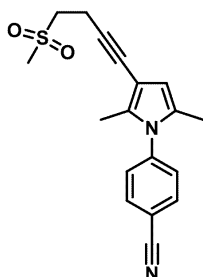


【0803】

A. 4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0804】

250 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(100 mL)中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(4.0 g、20.38 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にNIS(4.82 g、21.42 mmol)を10分かけて少しずつ加えた。得られた混合物を室温まで温め、30分間攪拌した後、亜硫酸ナトリウムの水溶液(150 mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2×200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、6.2 g(94%)の4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) δ 8.05–7.98 (m, 2H)、7.56–7.53 (m, 2H)、6.06 (s, 1H)、1.99 (s, 3H)、1.97 (s, 3H)



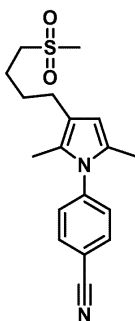
【0805】

B. 4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-イン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0806】

100 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(40 mL)中の4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(2.0 g、6.21 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(693 mg、0.60 mmol)、ヨウ化銅(I)(114 mg、0.60 mmol)、トリエチルアミン(20 mL)および4-(メチルスルホニル)ブト-1-イン(1.58 g、12.0 mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で3時間加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を水(300 mL)で希釈し、次に酢酸エチル(3 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2 x 300 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(3:1)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、320 mg(16%)の4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-イン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油としてを得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 327 (M+H); found 327.

10



20

【0807】

C. 4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

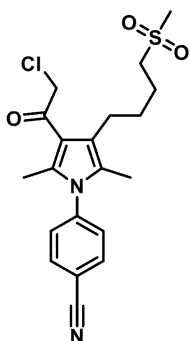
30

【0808】

25 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル(10 mL)中の4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(315 mg、0.97 mmol)の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素(32 mg)を加えた。反応混合物に水素を流し、次に水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。次に、固体を反応混合物からフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮して、280 mg(88%)の4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{18}H_{18}N_2O_2S$: 331 (M+H); found 331.

40

50



10

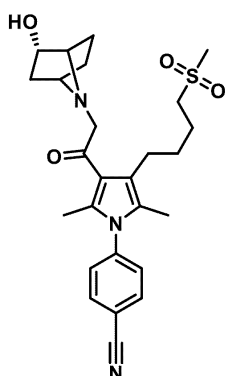
【0809】

D. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0810】

50 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(20 mL)中の4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(280 mg、0.85 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、ジエチルアルミニウムクロリド(トルエン中25%重量、2.54 mL)の溶液および2-クロロアセチルクロリド(287 mg、2.54 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの水溶液(100 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、350 mg(未精製)の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$: 407 (M+H); found 407.

20



30

【0811】

E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(19B)

【0812】

25 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-4-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.37 mmol)の溶液を入れた。溶液に炭酸カリウム(153 mg、1.11 mmol)および(±)-((1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(55 mg、0.37 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、フ

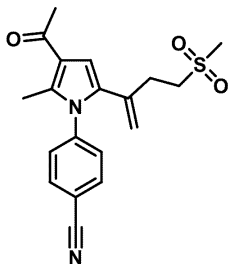
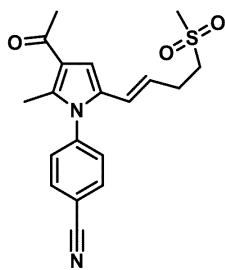
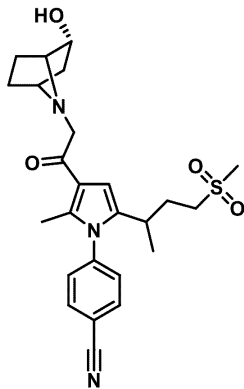
40

50

ィルタにかけた。濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X b r i d g e P h e n y l O B D C o l u m n、5 μ m、19 * 150 mm；移動相-0.5%のNH₄HCO₃を含む水、およびアセトニトリル（8分で40.0%アセトニトリルを60.0%まで上げる）；検出器-UV 254 / 220 nmこのプロセスにより、25mg（14%）の（±）-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2、5-ジメチル-4-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（19B）を淡黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₂₆H₃₃N₃O₄S：484（M+H）；found 484. ¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆） δ 8.06（d、J=8.7 Hz、2H）、7.54（d、J=8.7 Hz、2H）、4.67（d、J=3.6 Hz、1H）、4.03-4.00（m、1H）、3.45（s、2H）、3.28（brs、2H）、3.14-3.12（m、2H）、2.95（s、3H）、2.64（t、J=7.5 Hz、2H）、2.22（s、3H）、2.02-1.95（m、2H）、1.86（s、3H）、1.75-1.67（m、3H）、1.55-1.45（m、3H）、1.38-1.24（m、1H）、0.75-0.71（m、1H）

【0813】

実施例19B（±）-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブタン-2-イル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（11B）



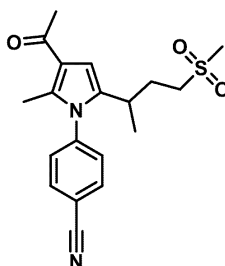
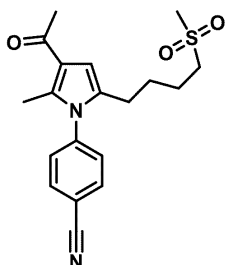
【0814】

A. (E)-4-(3-acetyl-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)butyl)-1H-pyrrole-1-yl)benzonitrile

－１－エン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルおよび４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブト－１－エン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【０８１５】

２０ｍＬの密封管に、４－（３－アセチル－５－ヨード－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１．１８ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）と、４－メタンスルホニルブト－１－エン（９０５ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ）と、ジイソプロピルエチルアミン（１．３１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）と、酢酸パラジウム（Ⅱ）（７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）と、トリ－ｏ－トリルホスフィン（２０５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）と、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）との混合物を入れた。反応混合物を８０℃で１時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、固体を混合物からフィルタにかけた。濾液を、水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル：石油エーテル（３：１）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、８８５ｍｇ（７４％）の（Ｅ）－４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブト－１－エン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルと、４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル））ブト－１－エン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルとの混合物を無色油として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: 357 (M+H) ; found 357.



【０８１６】

B. ４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルおよび４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【０８１７】

１００ｍＬの丸底フラスコに、酢酸エチル（２０ｍＬ）中の（Ｅ）－４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブト－１－エン－１－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルと、４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブト－１－エン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１．２５ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）との混合物を入れた。パラジウム炭素（４００ｍｇ）をフラスコに加え、得られた混合物に水素を散布した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、固体を

混合物からフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（２：３）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、８３ｍｇ（７％）の４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを灰色がかった白色固体として、１１０ｍｇの４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを灰色がかった白色固体として得た。

【０８１８】

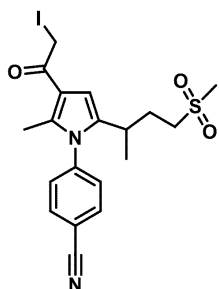
４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルの分析データ：マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H) ; f o u n d 359. ^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 7.85 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.34 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.38 (s、1H)、4.18–4.09 (m、1H)、2.97–2.92 (m、2H)、2.88 (s、3H)、2.43 (s、3H)、2.38–2.34 (m、2H)、2.29 (s、3H)、1.87–1.77 (m、2H)、1.68–1.58 (m、3H)

10

【０８１９】

４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルの分析データ：マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ． ｆｏｒ $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H) ; f o u n d 359. ^1H NMR (300 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 8.07 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.60 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.55 (s、1H)、3.04–2.96 (m、2H)、2.90 (s、3H)、2.38–2.30 (m、5H)、2.21 (s、3H)、1.66–1.44 (m、4H)

20



30

【０８２０】

C. ４－（３－（２－ヨードアセチル）－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

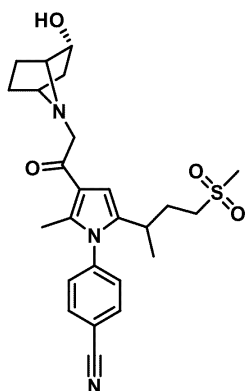
【０８２１】

５０ ｍＬの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の４－（３－アセチル－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１０６ ｍｇ、０．３０ ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。溶液を－２０℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン（１５２ ｍｇ、１．１８ ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１３２ ｍｇ、１．００ ｍｍｏｌ）の両方で処理した。得られた混合物を－２０℃で１時間攪拌し、次に固体のＮ－ヨードスクシンイミド（７１ ｍｇ、０．３２ ｍｍｏｌ）をフラスコに加えた。反応混合物を－２０℃で１０分間攪拌した後、水（１０ ｍＬ）で希釈した。反応混合物を酢酸エチル（３ × ３０ ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：３）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、７９ ｍｇ（５５％）の４－（３－（２－ヨードアセチル）－２－メチル－５－（４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マ

40

50

スペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$: 485 (M+H) ; found 485.



10

【0822】

D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)butyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (11B)

【0823】

100 mL の丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4-(3-(2-ヨードアセチル)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)butyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (80 mg、0.22 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ (1R, 2R, 4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (50 mg、0.44 mmol) および炭酸カリウム (118 mg、0.86 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を反応混合物から濾過し、粗生成物を以下の条件下で分取 HPLC により精製した。カラム-X Bridge Prep C18 OBD Column、5 μm、19 × 150 mm；移動相-0.05%の NH_4HCO_3 を含む水、およびアセトニトリル (8分で20%アセトニトリルを70%まで上げる)；検出器-UV 254/220 nm このプロセスにより、20 mg (19%) の (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)butyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile のジアステレオマー混合物 (11B) を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H) ; found 470. ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 8.07 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.63-7.60 (m、2H)、6.60 (s、1H)、4.67 (s、1H)、4.06-4.04 (m、1H)、3.59-3.57 (m、2H)、3.32-3.28 (m、2H)、2.99-2.90 (m、6H)、2.59-2.50 (m、1H)、2.18 (s、3H)、1.98-1.93 (m、2H)、1.89-1.84 (m、1H)、1.74-1.69 (m、2H)、1.54-1.48 (m、2H)、1.35-1.28 (m、1H)、1.04 (d、J=6.8 Hz、2H)、0.80-0.76 (m、1H)

20

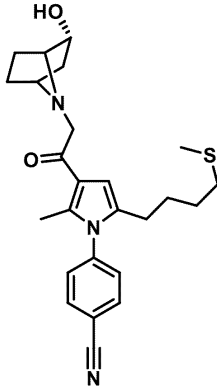
30

40

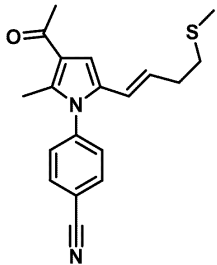
【0824】

実施例 20B (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(4-(methylthio)butyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (37B)

50



10



20

【0825】

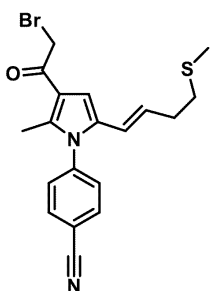
A. (E)-4-(3-acetyl-2-methyl-5-(4-(methylthio)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0826】

窒素雰囲気下に維持された20 mLの密封管に、N、N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の4-(3-acetyl-5-bromo-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile(2.00 g、6.60 mmol)と、ブト-3-エン-1-イル(メチル)スルファン(1.34 g、13.1 mmol)との混合物を入れた。混合物に、P(o-Tol)3(800 mg、2.63 mol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.50 g、19.38 mmol)およびPd(OAc)2(300 mg、1.34 mol)を加えた。システムをマイクロ波反応器内で160℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(1:15)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した。カラムクロマトグラフィー後に得られた物質を、以下の条件下で分取HPLCによりさらに精製した。IntelFlash-1 Column、C18; 移動相-CH₃CN/H₂O=0/100を30分以内にCH₃CN/H₂O=90/10に上げる; 検出器-UV254 nmこのプロセスにより、600 mg(28%)の(E)-4-(3-acetyl-2-methyl-5-(4-(methylthio)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrileを淡黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₉H₂₀N₂OS: 325 (M+H); found 325.

30

40



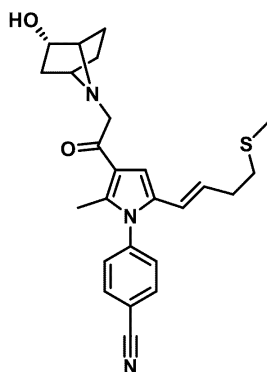
50

【0827】

B. (E)-4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0828】

窒素雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、THF (20 mL) 中の (E)-4-(3-アセチル-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (150 mg、0.46 mmol) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン (179 mg、1.39 mmol) およびTMSOTf (154 mg、0.693 mmol) を加えた。得られた混合物を0℃で1時間撹拌した。次に、THF (2 mL) 中のNBS (90 mg、0.51 mmol) の溶液を反応混合物に加えた。得られた混合物を0℃で5分間撹拌した後、氷冷水 (50 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させた。残りの残留物を分取TLC (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) によって精製して、70 mg (38%) の (E)-4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₉H₁₉N₂OS : 403 (M+H) ; found 403.

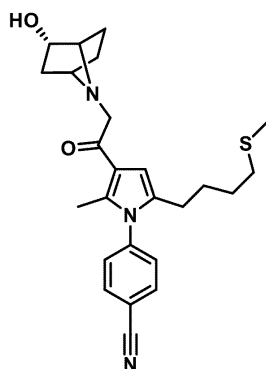


【0829】

C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0830】

25 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の (E)-4-(3-(2-ブロモアセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (120 mg、0.30 mmol) と、(±)-((2R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール (68 mg、0.60 mmol) との混合物を入れた。混合物に炭酸カリウム (124 mg、0.90 mmol) を加え、得られた不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。IntelFlash-2カラム、C18; 移動相-CH₃CN:H₂O=0:100を30分以内にCH₃CN:H₂O=90:10に上げる; 検出器-UV254 nmこのプロセスにより、100 mg (77%) の (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを無色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₅H₂₉N₃O₂S : 436 (M+H) ; found 436.



10

【0831】

D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(37B)

【0832】

100 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル(20 mL)中の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(100 mg、0.23 mmol)の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素(100 mg)を加えた。混合物を水素でパージし、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC(DCM:MeOH=10:1)によって精製し、次に以下の条件下で分取HPLCによってさらに精製した:カラム-C18;移動相、0.05% NH₄HCO₃、0.1% NH₄OHを含む水、およびCH₃CN(30分で10% CH₃CNを90%まで上げる);検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、16 mg(16%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルチオ)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(37B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₅H₃₁N₃O₂S: 438 (M+H); found 438. ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.97(d、J=6.8 Hz、2H)、7.51(d、J=6.8 Hz、2H)、6.50(s、1H)、4.33-4.42(m、1H)、3.75-3.92(m、1H)、3.42-3.63(m、2H)、3.31(s、2H)、2.35-2.45(m、4H)、2.30(s、4H)、2.15-2.32(m、2H)、2.01(s、3H)、1.82-2.01(m、1H)、1.62-1.71(m、1H)、1.42-1.59(m、5H)、0.91-1.13(m、1H)

20

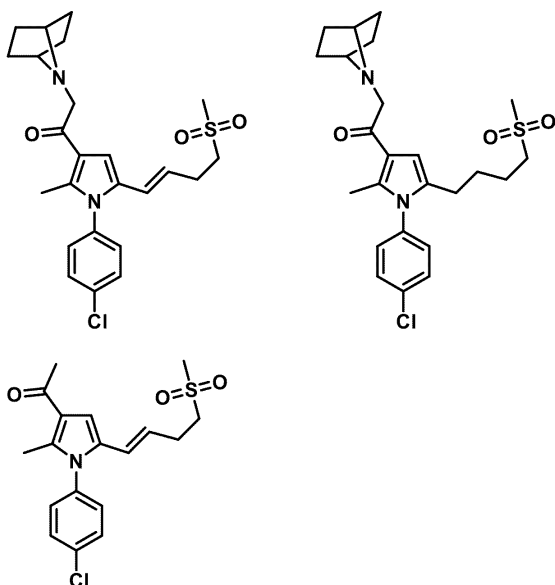
30

【0833】

実施例21Bおよび22B2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(18B)、および(E)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(34B)

40

50



10

【0834】

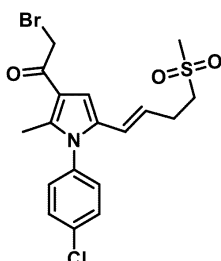
A. (E)-1-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one

20

【0835】

窒素の不活性雰囲気下に維持された5 mLの密封管に、N、N-ジメチルホルムアミド(3.5 mL)中の1-(5-ブromo-1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one(400 mg、1.28 mmol)と、4-メタンスルホニルブト-1-エン(343 mg、2.56 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)と、酢酸パラジウム(II)(60 mg、0.27 mmol)との混合物を入れた。フラスコにP(o-Tol)₃(160 mg、0.53 mmol)を加え、得られた混合物を160℃で2時間置いた。室温に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を分取TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：2)によって精製して、190 mg(41%)の(E)-1-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-oneを黄色油として得た。マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₁₈H₂₀ClNO₃S：366 (M+H)；found 366.

30



40

【0836】

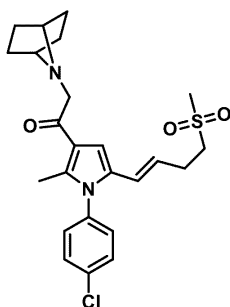
B. (E)-2-bromo-1-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one

【0837】

50 mLの3つ口丸底フラスコに、(E)-1-(1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)but-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one

50

－３－イル) エタン－１－オン (200 mg、0.55 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1 mL、5.74 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.5 mL、2.76 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を入れた。得られた混合物を 0℃ に冷却し、0.5 時間撹拌した。次に、反応混合物をテトラヒドロフラン (5 mL) 中の NBS (195 mg、1.10 mmol) の溶液で処理した。混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した後、冷水 (50 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、200 mg の未精製 (E)－２－ブromo－１－(１－(４－クロロフェニル)－２－メチル－５－(４－(メチルスルホニル)ブト－１－エン－１－イル)－１H－ピロール－３－イル) エタン－１－オンを褐色油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₈H₁₉BrClNO₃S : 444 (M+H) ; found 444.



【0838】

C. (E)－２－(７－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－７－イル)－１－(１－(４－クロロフェニル)－２－メチル－５－(４－(メチルスルホニル)ブト－１－エン－１－イル)－１H－ピロール－３－イル) エタン－１－オン (34B)

【0839】

25 mL の丸底フラスコに、(E)－２－ブromo－１－(１－(４－クロロフェニル)－２－メチル－５－(４－(メチルスルホニル)ブト－１－エン－１－イル)－１H－ピロール－３－イル) エタン－１－オン (100 mg、0.22 mmol)、7－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (60 mg、0.62 mmol)、K₂CO₃ (120 mg、0.86 mmol) および N、N－ジメチルホルムアミド (4 mL) を入れた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した後、固体を混合物からフィルタにかけた。粗生成物を以下の条件下で分取 HPLC により精製した。カラム－C18；移動相、メタノール/H₂O = 0 : 100 を 20 分以内にメタノール/H₂O = 90 : 10 に上げる；検出器－UV 254 nm このプロセスにより、100 mg の (E)－２－(７－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－７－イル)－１－(１－(４－クロロフェニル)－２－メチル－５－(４－(メチルスルホニル)ブト－１－エン－１－イル)－１H－ピロール－３－イル) エタン－１－オン (34B) を得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₄H₂₉ClN₂O₃S : 461 (M+H) ; found 461. ¹H-NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 7.62–7.65 (m、2H)、7.35 (d、J = 8.7 Hz、2H)、6.92 (s、1H)、5.72–5.75 (m、1H)、5.48–5.54 (m、2H)、3.56 (s、2H)、3.30–3.32 (m、2H)、3.25–3.27 (m、2H)、3.01 (s、3H)、2.73–2.80 (m、2H)、2.26 (s、3H)、1.67–1.69 (m、4H)、1.23–1.25 (m、4H)

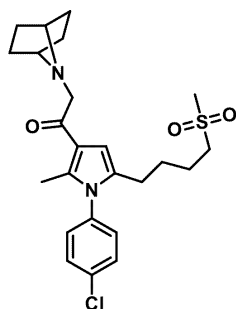
10

20

30

40

50



10

【0840】

D. 2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(18B)

【0841】

50 mLの丸底フラスコに、酢酸エチル(20 mL)中の(E)-2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(34B)(200 mg、0.43 mmol)の溶液を入れ、次に、パラジウム炭素(50 mg)を加えた。混合物を水素ガスでパージし、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム(Waters)-X Bridge C18、19 * 150 mm、5 μm; 移動相A-0.5% NH₄ HCO₃を含む水、移動相B-ACN; 流量-20 mL / 分; グラジエント-10分で35% B~65% B; 検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、12 mg(6%)の2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-1-(1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(18B)を灰色がかった白色固体として得た。マスマスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₂₄H₃₁ClN₂O₃S: 463 (M+H); found: 463. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.62-7.64 (m, 2H)、7.31-7.39 (m, 2H)、6.77 (s, 0.3H)、6.49 (s, 0.7H)、3.51 (s, 2H)、3.33-3.34 (m, 4H)、3.00-3.02 (m, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.28-2.32 (m, 2H)、2.21 (s, 3H)、1.49-1.67 (m, 8H)、1.23-1.25 (m, 4H)

20

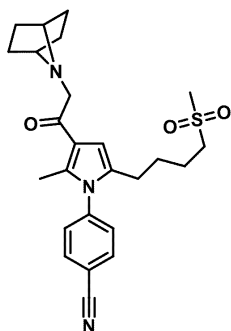
30

【0842】

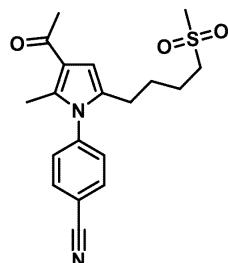
実施例23B4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(30B)

40

50



10



【0843】

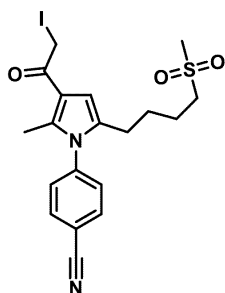
A. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

20

【0844】

100 mL の丸底フラスコに、(E)-4-(3-アセチル-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (1.25 g、3.51 mmol、実施例 19B に記載の方法と類似の方法で調製) と、酢酸エチル (20 mL) と、パラジウム炭素 (400 mg) との混合物を入れた。水素でパージし、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、フィルタにかけて固体を除去した。濾液を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (2:3) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、83 mg (7%) の 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを灰色がかった白色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: 359 (M+H); found 359. ^1H -NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ 8.07 (d、2H、J=8.4 Hz)、7.60 (d、2H、J=8.4 Hz)、6.55 (s、1H)、3.04-2.96 (m、2H)、2.90 (s、3H)、2.38-2.30 (m、5H)、2.21 (s、3H)、1.66-1.44 (m、4H)

30



40

【0845】

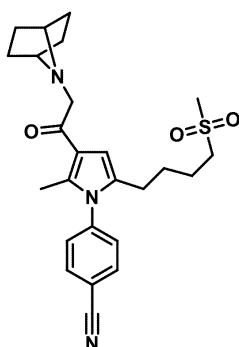
B. 4-(3-(2-ヨードアセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

50

【0846】

25 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（4 mL）中の4-（3-アセチル-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（83 mg、0.23 mmol）の溶液を入れた。この溶液に、TMSOTf（103 mg、0.46 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（120 mg、0.93 mmol）を加えた。得られた混合物を-16℃で1時間攪拌し、次にN-ヨードスクシンイミド（66 mg、0.30 mmol）を加えた。得られた混合物を-16℃で1時間攪拌した後、水（10 mL）で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（3 x 30 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（3：1）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、80 mg（71%）の4-（3-（2-ヨードアセチル）-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$ ：485（M+H）；found 485.

10



20

【0847】

C. 4-（3-（2-（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（30B）

30

【0848】

100 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の4-（3-（2-ヨードアセチル）-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（83 mg、0.17 mmol）の溶液を入れた。溶液に、炭酸カリウム（118 mg、0.86 mmol）および7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン（50 mg、0.51 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物から不溶性物質をフィルタにかけ、濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD Prepカラム、5 μm、19 mm X 150 mm；移動相-0.5%の NH_4HCO_3 を含む水、およびACN（6分で15.0% ACNを45.0%まで上げる）；検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、49 mg（62%）の4-（3-（2-（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2-メチル-5-（4-（メチルスルホニル）ブチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（30B）を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_3S$ ：454（M+H）；found 454. ^1H -NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）δ 8.07（d、2H、J=8.4 Hz）、7.60（d、2H、J=8.4 Hz）、6.54（s、1H）、3.53（s、2H）、3.35-3.33（m、2H）、3.02-3.00（m、2H）、2.90（s、3H）、2.34-2.31（m、2H）、2.23（s、3H）、1.63-1.57（m、6H）、1.52-1.48（m、2H）、1.

40

50

27-1.25 (m, 4H)

【0849】

実施例19B～23Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
4B	(±)-4-(5-(((1s, 3S)-3-シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 429 (M+H); found: 429. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.80-0.77 (m, 1H)
7B	4-(3-(2-((1R, 3r, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{33}N_3O_4S$: 484 (M+H); found: 484. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.57 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.13 (brs, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 6H)
8B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_4S$: 470 (M+H); found: 470. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.52 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.03-3.02 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
26B	(Z)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); found: 452. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (s, 1H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.66 (m, 4H), 1.23-1.22 (m, 4H)
29B	(±)-5-(1-(4-クロロフェニル)-4-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)ペンタンニトリル マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$: 426 (M+H); found: 426. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.87-4.63 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 5H), 1.39-1.36 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H)
31B	5-(4-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-イル)ペンタンニトリル マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{28}N_4O_2$: 410 (M+H); found: 410. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 4H)
35B	(E)-4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(4-(メチルスルホニル)ブト-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_3S$: 452 (M+H); found: 452. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (s, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 5.84 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 3.57 (s, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.67-1.66 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H)

10

20

30

40

50

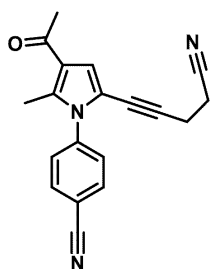
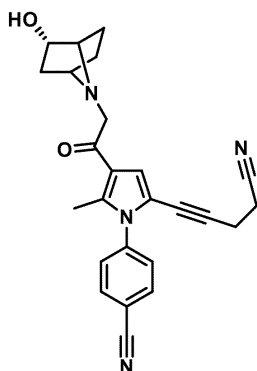
化合物	データ
38B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(5-(メチルチオ)ペンチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{33}N_3O_2S$: 452 (M+H); found: 452. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), δ 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.66 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 5H), 1.76-1.94 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.15-1.49 (m, 7H), 0.75-0.81 (m, 1H)

10

【0850】

実施例24B (±)-4-(5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (10B)

20



30

【0851】

40

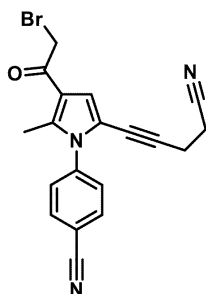
A. 4-(3-アセチル-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0852】

窒素雰囲気下に維持された250 mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (5.00 g、14.3 mmol) と、ペント-4-インニトリル (1.7 g、21.5 mmol) と、ヨウ化銅 (I) (135 mg、0.71 mmol) と、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (500 mg、0.71 mmol) と、テトラヒドロフラン (100 mL) との混合物を入れた。この混合物にトリエチルアミン (14.2 g、140 mmol) を加え、得られた混合物を60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (300 mL) で

50

希釈し、次に酢酸エチル（2 x 300 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（2 x 50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：4）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3.78 g（88%）の4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-イン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを褐色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{15}N_3O$ ：302（M+H）；found：302. ^1H NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ）： δ 7.85-7.82（m、2H）、7.45-7.43（m、2H）、6.88（s、1H）、2.63-2.60（m、2H）、2.48-2.45（m、2H）、2.44（s、3H）、2.40（s、3H）

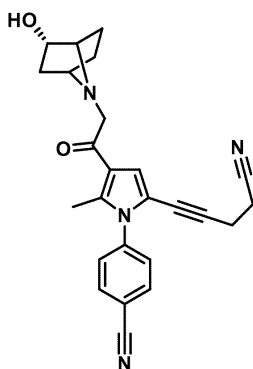


【0853】

B. 4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（4-シアノブト-1-イン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0854】

窒素雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底に、4-（3-アセチル-5-（4-シアノブト-1-イン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（300 mg、1.00 mmol）と、ジイソプロピルエチルアミン（516 mg、3.99 mmol）と、テトラヒドロフラン（25 mL）との混合物を入れた。次に、混合物を0℃に冷却し、TMSOTf（450 mg、2.02 mmol）で滴下処理した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次にNBS（190 mg、1.07 mmol）を加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、水（10 mL）で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（2 x 30 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を使用する分取TLCによって精製して、50 mg（13%）の4-（3-（2-ブロモアセチル）-5-（4-シアノブト-1-イン-1-イル）-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{14}BrN_3O$ ：380（M+H）；found：380.



【0855】

C. (±)-4-(5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(10B)

【0856】

窒素雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200 mg、0.53 mmol)と、(±)-(1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(298 mg、1.99 mmol)と、炭酸カリウム(460 mg、3.33 mmol)と、テトラヒドロフラン(25 mL)との混合物を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、水(30 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(2 x 25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残留物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム: XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、19*150 mm、5 μm; 移動相A: 0.05% NH₄HCO₃を含む水、移動相B: ACN、グラジエント-7分で30%Bを65%Bに上げる; 検出器-UV254 nmこのプロセスにより、29mg(13%)の(±)-4-(5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(10B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₅H₂₄N₄O₂: 413 (M+H); found: 413. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.02-8.01(m, 2H)、7.63-7.61(m, 2H)、7.11(s, 1H)、4.66(s, 1H)、4.03-4.00(m, 1H)、3.55(s, 2H)、3.23-3.20(m, 2H)、2.61-2.56(m, 4H)、2.31(s, 3H)、1.98-1.95(m, 2H)、1.73-1.71(m, 1H)、1.52-1.48(m, 1H)、1.32-1.27(m, 1H)、0.78-0.74(m, 1H)

【0857】

実施例24Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
3B	4-(3-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ : 397 (M+H); found: 397. ¹ H NMR(400 MHz、DMSO-d ₆): δ 8.03-8.00(m, 2H)、7.64-7.61(m, 2H)、7.12(s, 1H)、3.52(s, 2H)、2.65-2.60(m, 4H)、2.32(s, 3H)、1.66-1.64(m, 4H)、1.28-1.23(m, 4H)
21B	4-(3-(2-((1r, 3r, 5r, 7r)-2-オキサ-6-アザアダマンタン-6-イル)アセチル)-5-(4-シアノブト-1-イン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₂ : 439 (M+H); found: 439. ¹ H NMR(300 MHz、DMSO-d ₆): δ 8.03(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.64(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.20(s, 1H)、4.16-3.93(m, 2H)、3.85(s, 2H)、3.01(s, 2H)、2.59(s, 4H)、2.32(s, 3H)、2.01-1.85(m, 4H)、1.80-1.68(m, 4H)

10

20

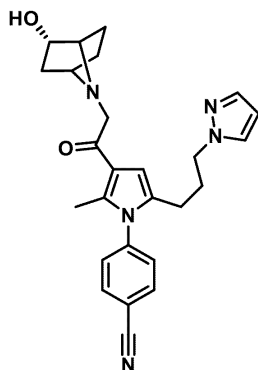
30

40

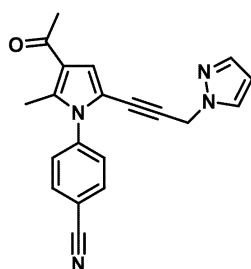
50

【0858】

実施例25B(±)-4-(5-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)-3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(24B)



10



20

【0859】

A. 4-(5-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)-3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

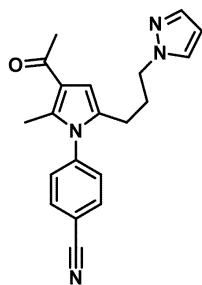
【0860】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(5mL)中の4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(350mg、1.00mmol)と、1-(プロプ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール(159mg、1.50mmol)との混合物を入れた。この混合物に、トリエチルアミン(1.01g、9.98mmol)、CuI(10mg、0.05mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(35mg、0.05mmol)を加えた。得られたものを60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、混合物をブライン(3x50mL)で洗浄した。次に、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:5-1:4)を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、140mg(43%)の4-(5-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)-3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₀H₁₆N₄O: 329 (M+H); found: 329. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.02(d、J=8.4 Hz、2H)、7.62(d、J=8.4 Hz、2H)、7.57(d、J=2.0 Hz、1H)、7.45(d、J=1.2 Hz、1H)、7.16(s、1H)、6.25-6.24(m、1H)、5.12(s、2H)、2.44(s、3H)、2.42(s、3H)

30

40

50

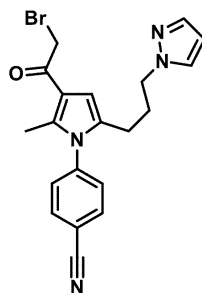


【0861】

B. 4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-acetyl-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0862】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、酢酸エチル（40mL）中の4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-acetyl-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile（300mg、0.91mmol）の溶液を入れた。次に、固体パラジウム炭素（60mg）をフラスコに加えた。得られた混合物を水素でパージし、次に水素の安定した雰囲気下に維持した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、290mg（95%）の4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-acetyl-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrileを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{20}H_{20}N_4O$ ：333（M+H）；found：333.



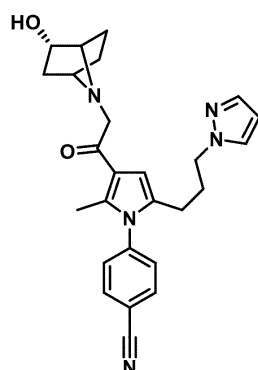
【0863】

C. 4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(2-bromoacetyl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0864】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（10mL）中の4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-acetyl-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile（310mg、0.93mmol）と、ジイソプロピルエチルアミン（361mg、2.79mmol）との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にTMSOTf（415mg、1.87mmol）で滴下処理した。溶液を0℃で1時間攪拌し、次にTHF中のNBSの溶液（199mg、1.12mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで温め、1時間攪拌した後、ブライン（50mL）で希釈した。二相混合物を酢酸エチル（2 x 150mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（3 x 100mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、250mg（65%）の4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(2-bromoacetyl)-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrileを得た。

ゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{20}H_{19}BrN_4O$: 411 (M+H) ; found : 411.



10

【0865】

D. (±)-4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-1H-pyrol-1-yl)benzonitrile (24B)

【0866】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(2-bromoacetyl)-2-methyl-1H-pyrol-1-yl)benzonitrile(250mg、0.61mmol)の溶液を入れた。これに、固体炭酸カリウム(252mg、1.82mmol)および(±)-(1S, 2S, 4R)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol(137mg、0.91mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、フィルタにかけた。濾液を真空で凝縮し、残りの粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD Prepカラム、19 mm X 250 mm; 移動相-移動相A: 0.05% NH_4HCO_3 を含む水、移動相B: アセトニトリル、流量-25mL/分、グラジエント-8分間でBを35%~40%; 検出器-254nmこのプロセスにより、148mg (55%)の(±)-4-(5-(3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl)-3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-1H-pyrol-1-yl)benzonitrile(24B)を淡黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{29}N_5O_2$: 444 (M+H) ; found : 444. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.57 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.35 (d, J=1.8 Hz, 1H)、6.53 (s, 1H)、6.16-6.15 (m, 1H)、4.65 (d, J=4.2 Hz, 1H)、4.09-3.99 (m, 3H)、3.55 (s, 2H)、3.25-3.22 (m, 2H)、2.27-2.19 (m, 5H)、2.00-1.70 (m, 5H)、1.58-1.42 (m, 1H)、1.37-1.24 (m, 1H)、0.82-0.70 (m, 1H)

20

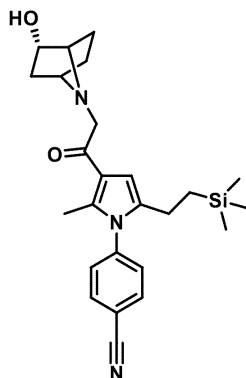
30

40

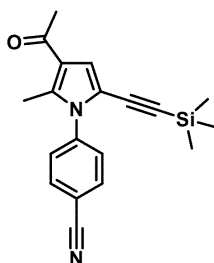
【0867】

実施例26B (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(2-(trimethylsilyl)ethyl)-1H-pyrol-1-yl)benzonitrile (50B)

50



10



【0868】

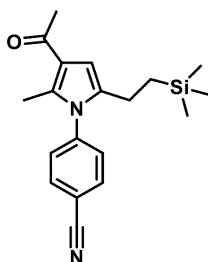
20

A. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0869】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている20mLの密封管に、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.05 g、3.00mmol)と、トリエチルアミン(3.03 g、30.0mmol)と、エチニルトリメチルシラン(588 mg、6.00mmol)と、ヨウ化銅(I)(114 mg、0.60mmol)と、Pd(PPh₃)₂Cl₂(843 mg、1.20mmol)と、テトラヒドロフラン(10mL)との混合物を入れた。得られた混合物を60℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブラインで希釈し、次に酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1：10)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、945mg(99%)の4-(3-アセチル-2-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₁₉H₂₀N₂OSi：321(M+H)；found 321.

30



40

【0870】

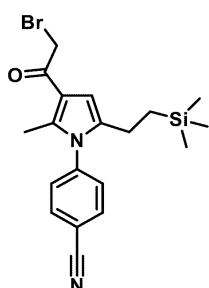
B. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(2-(トリメチルシリル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0871】

50

30 mLの圧力タンク反応器に、酢酸エチル（20 mL）の4-（3-アセチル-2-メチル-5-（（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（302 mg、0.94 mmol）の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素（60 mg）を加え、得られた混合物に水素を散布した。反応器を水素で5気圧に加圧し、室温で5時間撹拌した。反応器をベントした後、反応混合物を酢酸エチル（30 mL）で希釈し、次いでフィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：4）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、280 mg（92%）の4-（3-アセチル-2-メチル-5-（2-（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{24}N_2OSi$ ：325（M+H）；found 325. ^1H -NMR（400 MHz、 $CDCl_3$ ） δ 7.85–7.82（m、2H）、7.35–7.32（m、2H）、6.37（s、1H）、2.44（s、3H）、2.30（s、3H）、2.29–2.26（m、2H）、0.68–0.64（m、2H）、0.01（s、9H）

10



20

【0872】

C. 4-（3-（2-ブromoアセチル）-2-メチル-5-（2-（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

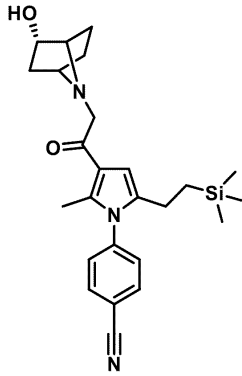
【0873】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、4-（3-アセチル-2-メチル-5-（2-（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（172 mg、0.53 mmol）と、ジイソプロピルエチルアミン（206 mg、1.59 mmol）と、テトラヒドロフラン（8 mL）との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート（236 mg、1.06 mmol）で処理した。得られた混合物を0℃で1.5時間撹拌し、次にN-ブromosuccinimide（142 mg、0.80 mmol）の溶液を滴下して加えた。反応混合物を0℃で2時間撹拌した後、ブラインで希釈した。水性混合物を酢酸エチル（3 x 30 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、340 mg（半精製）の4-（3-2-ブromoアセチル）-2-メチル-5-（2-（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{23}BrN_2OS$ ：403（M+H）；found 403.

30

40

50



10

【0874】

D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-(トリメチルシリル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(50B)

【0875】

50 mL の丸底フラスコに、4-(3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-5-(2-(トリメチルシリル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(340 mg、0.84 mmol)と、ラセミ(1R, 2R, 5S)-5-アミノ-2-クロロシクロヘキサン-1-オール(189 mg、1.26 mmol)と、炭酸カリウム(232 mg、1.68 mmol)と、N、N-ジメチルホルムアミド(8 mL)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X bridge C18 OBD Prepカラム、19 mm x 250 mm; 移動相-水(10 mmol/LのNH₄HCO₃)、およびアセトニトリル(8分で55%アセトニトリルを70%まで上げる); 検出器-UV 254/220 nmこのプロセスにより、130 mg(35%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-(トリメチルシリル)エチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(50B)を白色固体として得た。マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₅H₃₃N₃O₂Si: 436 (M+H); found 436. ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.25(d、J=8.4 Hz、2H)、7.75(d、J=8.4 Hz、2H)、6.67(s、1H)、4.83(d、J=4.0 Hz、1H)、4.22-4.18(m、1H)、3.71(s、2H)、3.45-3.41(m、2H)、2.47-2.43(m、2H)、2.37(s、3H)、2.16-2.11(m、2H)、1.91-1.90(m、1H)、1.50-1.47(m、1H)、1.35-1.27(m、1H)、0.95-0.92(m、1H)、0.61-0.50(m、2H)、0.00(s、9H)

20

30

【0876】

実施例25Bおよび26Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

40

50

化合物	データ
2 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラシン - 4 - イル) プロピル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS , ESI pos .) : Calcd . for $C_{28}H_{25}N_3O_3$: 462 (M + H) ; found : 462 . ^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 8 . 07 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 58 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 6 . 52 (s , 1 H) , 4 . 71 - 4 . 69 (m , 1 H) , 4 . 11 - 4 . 06 (m , 1 H) , 3 . 79 - 3 . 74 (m , 2 H) , 3 . 61 (brs , 2 H) , 3 . 19 - 3 . 15 (m , 2 H) , 2 . 27 - 2 . 22 (m , 5 H) , 2 . 01 - 1 . 99 (m , 3 H) , 1 . 78 (brs , 1 H) , 1 . 54 - 1 . 49 (m , 1 H) , 1 . 36 - 1 . 24 (m , 10 H) , 1 . 14 - 1 . 13 (m , 5 H) , 0 . 89 - 0 . 80 (m , 2 H)
1 2 B	(rel) - 4 - (3 - (2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 5 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS , ESI pos .) : Calcd . for $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M + H) ; found : 422 . ^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 8 . 04 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 7 . 57 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 6 . 49 (s , 1 H) , 4 . 66 - 4 . 65 (m , 1 H) , 4 . 03 - 4 . 02 (m , 2 H) , 3 . 31 (s , 3 H) , 3 . 25 - 3 . 13 (m , 4 H) , 2 . 26 - 2 . 22 (m , 2 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 2 . 00 - 1 . 91 (m , 2 H) , 1 . 74 - 1 . 70 (m , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 31 (m , 7 H) , 0 . 80 - 0 . 75 (m , 1 H) ジエチルアミン 0 . 1 % を含むヘキサン / エタノール (1 : 1) の移動相を用いた、Phenomenex Lux 5u Cellulose - 3 , 5 x 25 cm , 5 μ m カラムでの保持時間 : 1 . 6 分 (最初のピーク) 。
1 3 B	(rel) - 4 - (3 - (2 - ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 5 - (4 - メトキシブチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS , ESI pos .) : Calcd . for $C_{25}H_{31}N_3O_3$: 422 (M + H) ; found : 422 . ^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 7 . 96 - 7 . 93 (m , 2 H) , 7 . 49 - 7 . 47 (m , 2 H) , 6 . 47 (s , 1 H) , 4 . 33 - 4 . 30 (m , 1 H) , 3 . 81 - 3 . 79 (m , 2 H) , 3 . 49 - 3 . 42 (m , 3 H) , 3 . 32 - 3 . 27 (m , 2 H) , 3 . 25 (s , 3 H) , 2 . 38 - 2 . 34 (m , 2 H) , 2 . 29 (s , 3 H) , 2 . 24 - 2 . 13 (m , 2 H) , 1 . 93 - 1 . 90 (m , 1 H) , 1 . 68 - 1 . 61 (m , 2 H) , 1 . 52 - 1 . 46 (m , 5 H) , 1 . 03 - 0 . 95 (m , 1 H) ジエチルアミン 0 . 1 % を含むヘキサン / エタノール (1 : 1) の移動相を用いた、Phenomenex Lux 5u Cellulose - 3 , 5 x 25 cm , 5 μ m カラムでの保持時間 : 2 . 4 分 (2 番目のピーク) 。

10

20

30

40

50

化合物	データ
1 4 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 S、 2 S、 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ブチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{29}H_{37}N_3O_3$: 476 (M+H); found: 476. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.50 (s、1H)、4.65 (d、$J=4.2$ Hz、1H)、4.03-4.00 (m、1H)、3.79-3.77 (m、2H)、3.54 (s、2H)、3.25-3.18 (m、4H)、2.30-2.25 (m、2H)、2.21 (s、3H)、1.97-1.96 (m、2H)、1.80-1.71 (m、1H)、1.54-1.42 (m、3H)、1.31-1.29 (m、4H)、1.17-1.15 (m、2H)、1.09-1.05 (m、4H)、0.80-0.75 (m、1H)
2 2 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R、 2 R、 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (3 - (オキセタン - 3 - イル) プロピル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{31}N_3O_3$: 434 (M+H); found: 434. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.50 (s、1H)、4.67 (br s、1H)、4.56-4.52 (m、2H)、4.11 (t、$J=6.0$ Hz、2H)、4.09-4.05 (m、1H)、3.55 (s、2H)、3.27 (br s、2H)、2.84-2.73 (m、1H)、2.28-2.23 (m、2H)、2.21 (s、3H)、2.02-1.98 (m、2H)、1.79-1.74 (m、1H)、1.55-1.52 (m、3H)、1.30-1.23 (m、3H)、0.80-0.76 (m、1H)
2 3 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 S、 2 S、 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ブチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); found: 448. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、2H、$J=8.1$ Hz)、7.58 (d、2H、$J=8.1$ Hz)、6.50 (s、1H)、4.67 (d、1H、$J=3.9$ Hz)、4.57 (t、2H、$J=6.3$ Hz)、4.14 (t、2H、$J=6.3$ Hz)、4.03-4.05 (m、1H)、3.54 (s、2H)、3.24-3.26 (m、2H)、2.77-2.82 (m、1H)、2.22-2.29 (m、5H)、1.96-1.98 (m、2H)、1.68-1.81 (m、1H)、1.42-1.57 (m、3H)、1.25-1.47 (m、3H)、1.01-1.15 (m、2H)、0.75-0.85 (m、1H)

10

20

30

40

化合物	データ
28B	4-(3-(2-((1r, 3r, 5r, 7r)-2-オキサ-6-アザアダマンタン-6-イル)アセチル)-5-(4-シアノブチル)-2-メチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); found: 443. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.01 (brs, 1H), 2.48-2.49 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 4H), 1.71-1.74 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 4H)
42B	(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(3-(3-メチルオキサタン-3-イル)プロピル)-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{33}N_3O_3$: 448 (M+H); found: 448. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H)
43B	(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-(オキサタン-3-イル)エチル)-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_3$: 420 (M+H); found: 420. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4): δ 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70-4.69 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 5H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
5 1 B	(±) - 4 - (5 - (3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イル) プロピル) - 3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₂₉H₃₅N₃O₄: 490 (M+H); found: 490. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.07 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i>=3.9 Hz, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.73 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.42 - 1.21 (m, 10H), 0.81 - 0.75 (m, 1H) 材料は、ラクトン環の立体中心の構成に基づくジアステレオマーの混合物である。
5 5 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₂₆H₃₁N₃O₃: 434 (M+H); found: 434. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.06 - 8.05 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i>=4.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 1H)
1 5 5 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) プロピル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₂₄H₂₆F₃N₃O₃: 462 (M+H); found: 462. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-<i>d</i>₄): δ 7.96 (dd, <i>J</i>=2, 6.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i>=2, 6.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i>=6 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.47 (dd, <i>J</i>=0.8, 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 1H)

【0877】

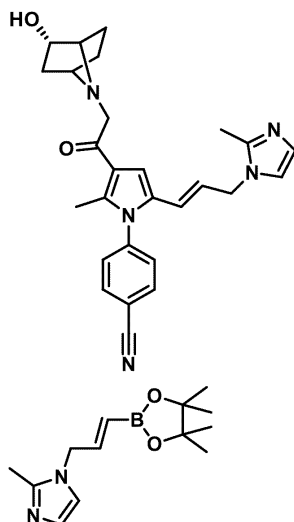
実施例 27B (±) - 4 - (3 - (2 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - ((E) - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロプ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (6B)

10

20

30

40



10

【0878】

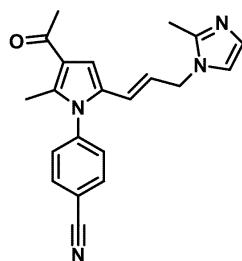
A. (E)-2-methyl-1-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasabolane-2-yl)aryl)-1H-imidazole

【0879】

20

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、エタノール(3mL)中の2-methyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazole(120mg、1.00mmol)と、4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxasabolane)(381mg、1.50mmol)との混合物を入れた。次に、銅砂(6mg、0.09mmol)およびナトリウムメトキシド(11mg、0.20mmol)をフラスコに加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、ブライン(3x50mL)で洗浄した。次に、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、340mgの(E)-2-methyl-1-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasabolane)-2-yl)aryl)-1H-imidazoleを緑色の粗製油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₃H₂₁BN₂O₂: 249 (M+H); found: 249.

30



40

【0880】

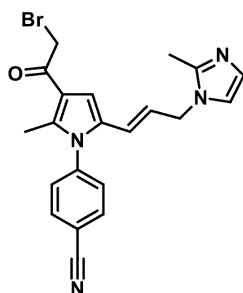
B. (E)-4-(3-acetyl-2-methyl-5-(3-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile

【0881】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、1,4-dioxane(18mL)および水(6mL)中の4-(3-acetyl-2-methyl-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile(1.40g、4.00mmol)と、(E)-2-methyl-1-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasabolane-2-yl)aryl)-1H-imidazole

50

－イル) アリル) －1H－イミダゾール (1.98 g、8.00 mmol) と、炭酸カリウム (1.65 g、11.94 mmol) との混合物を入れた。次に、Pd(dppf)Cl₂ (293 mg、0.40 mmol) をフラスコに加えた。得られた混合物を100℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブライン (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (1 : 1－10 : 1) の勾配を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、870 mg (63%) の (E)－4－(3－アセチル)－2－メチル－5－(3－(2－メチル－1H－イミダゾール－1－イル) プロプ－1－エン－1－イル)－1H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₀N₄O : 345 (M+H) ; found : 345.



【0882】

C. (E)－4－(3－(2－ブロモアセチル)－2－メチル－5－(3－(2－メチル－1H－イミダゾール－1－イル) プロプ－1－エン－1－イル)－1H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリル

【0883】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (E)－2－メチル－1－(3－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2-ジオキサボロラン－2－イル) アリル)－1H－イミダゾール (250 mg、0.73 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (281 mg、2.17 mmol) の溶液を入れた。フラスコを0℃に冷却し、次にTMSOTf (323 mg、1.45 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン (3 mL) 中のNBS (155 mg、0.87 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次に室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、次にブライン (3 x 100 mL) で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール (15 : 1) を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、50 mg (16%) の (E)－4－(3－(2－ブロモアセチル)－2－メチル－5－(3－(2－メチル－1H－イミダゾール－1－イル) プロプ－1－エン－1－イル)－1H－ピロール－1－イル) ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₁₉BrN₄O : 423 (M+H) ; found : 423.

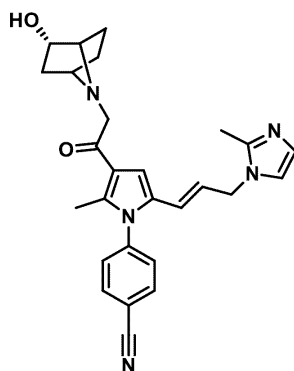
10

20

30

40

50



10

【0884】

D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-((E)-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (6B)

【0885】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の(E)-4-(3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-5-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(50mg、0.12mmol)の溶液を入れた。次に、固体炭酸カリウム(24mg、0.17mmol)および(±)-(1S, 2S, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(21mg、0.14mmol)をフラスコに加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をフィルタにかけ、濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD Prepカラム、19 mm X 250 mm、5 μm 13 nm; 移動相A-0.05% NH₄HCO₃を含む水、移動相B-アセトニトリル; 流量-2.0mL/分; グラジエント-8分で25%Bを40%まで; 検出器-UV 254nmこのプロセスにより、5mg(9%)の(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-((E)-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(6B)を黄色固体として得た。マスマスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₇H₂₉N₅O₂: 456 (M+H); found: 456. ¹H NMR(300 MHz, CH₃OH-d₄): δ 7.89(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.39(d, J=8.4 Hz, 2H)、6.93(s, 1H)、6.84(s, 1H)、6.71(s, 1H)、6.06-5.97(m, 1H)、5.61(d, J=15.6 Hz, 1H)、4.53(d, J=5.7 Hz, 2H)、4.31-4.27(m, 1H)、3.82-3.80(m, 1H)、3.46-3.40(m, 2H)、2.29(s, 3H)、2.20(s, 3H)、2.16-2.07(m, 2H)、1.93-1.69(m, 1H)、1.65-1.51(m, 1H)、1.50-1.43(m, 1H)、1.27-1.25(m, 1H)、0.99-0.93(m, 1H)

20

30

40

【0886】

実施例27Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

50

化合物	データ
15B	(±)-4-(5-((E)-4-シアノ-4-メチルペント-1-エン-1-イル)-3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{27}H_{30}N_4O_2$: 443 (M+H); found: 443. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.90 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.69 (brs, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 5H), 1.99 (brs, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.23 (s, 5H), 0.80 (d, $J=11.6$ Hz, 1H)
27B	(±)-4-(5-((E)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-3-(2-((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{27}N_5O_2$: 442 (M+H); found: 442. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.87 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.26 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (brs, 2H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H), 0.83-0.72 (m, 1H)
52B	(±)-4-(5-((E)-3-(5,5-ジメチル-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)プロプ-1-エン-1-イル)-3-(2-((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{29}H_{33}N_3O_4$: 488 (M+H); found: 488. ^1H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.89-5.80 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H) 材料は、ラクトン環の立体中心の構成に基づくジアステレオマーの混合物である。

10

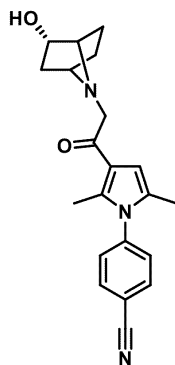
20

30

40

【0887】

実施例28B (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (64B)



10

【0888】

25 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の4-（3-（2-クロロアセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（100 mg、0.37 mmol）の溶液を入れた。溶液に、（±）-（1S、2S、4R）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール（62 mg、0.55 mmol）および炭酸カリウム（152 mg）を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物から固体をフィルタにかけ、濾液を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。IntelFlash-1 カラム-C18；移動相-H₂O：CH₃CN=75：25を20分以内にH₂O：CH₃CN=25：75に上げる；検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、71 mg（56%）の（±）-4-（3-（2-（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（64 B）を黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₂₁H₂₃N₃O₂：350（M+H）；found：350. ¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 7.83（d、J=8.4 Hz、2H）、7.33（d、J=8.0 Hz、2H）、6.35（s、1H）、4.56-4.55（m、2H）、3.77（d、J=6.8 Hz、2H）、3.66（brs、1H）、3.57（brs、1H）、2.44-2.41（m、1H）、2.32（s、3H）、2.22-2.19（m、1H）、1.99（s、3H）、1.92-1.89（m、2H）、1.74-1.68（m、1H）、1.61-1.55（m、1H）、1.06-1.03（m、1H）

20

30

【0889】

実施例28Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

40

50

化合物	データ
6 3 B	4- (3- (2- (7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{21}H_{23}N_3O$: 334 (M+H); found: 334. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.0$ Hz、2H)、6.50 (s、1H)、3.50 (s、2H)、3.33-3.29 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.95 (s、3H)、1.67-1.65 (m、4H)、1.30-1.22 (m、4H)
6 6 B	4- (3- (2- ((1R、3r、5S) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.53 (s、1H)、4.27 (s、1H)、3.83 (brs、1H)、3.48 (s、2H)、3.14 (brs、2H)、2.24 (s、3H)、2.07-2.04 (m、2H)、1.96 (s、3H)、1.95-1.91 (m、2H)、1.83-1.82 (m、2H)、1.56-1.52 (m、2H)
6 7 B	4- (3- (2- ((1R、3s、5S) -3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.54 (s、1H)、4.34 (d、$J=5.7$ Hz、1H)、3.73-3.64 (m、1H)、3.55 (s、2H)、3.27-3.18 (m、2H)、2.23 (s、3H)、1.96 (s、3H)、1.86-1.83 (m、2H)、1.64-1.59 (m、2H)、1.53-1.47 (m、4H)
6 8 B	4- (3- (2- ((1R、3r、5S) -3-ヒドロキシ-3-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.52 (s、1H)、3.91 (s、1H)、3.50 (s、2H)、3.16 (brs、2H)、2.23 (s、3H)、2.08-2.03 (m、2H)、1.96 (s、3H)、1.78-1.72 (m、4H)、1.54-1.50 (m、2H)、1.03 (s、3H).

10

20

30

40

化合物	データ
69B	4-(3-(2-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); found: 348. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.29-1.27 (m, 2H)
70B	(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>, 2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-2-メトキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 1H)
71B	(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>, 2<i>R</i>, 4<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-2-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.47-1.26 (m, 2H)
72B	(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>, 2<i>S</i>, 4<i>S</i>)-2-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); found: 406. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.21 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.52 (br s, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)

10

20

30

40

化合物	データ
73B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); found: 418. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.41-3.60 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06-2.09 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 4H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H)
74B	4-(3-(2-((1R, 3r, 5S)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); found: 432. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 4H) 化合物74Bは、中間体15Bおよび16Bからの混合物として調製された。 次に、化合物74Bおよび75Bを分離した。
75B	4-(3-(2-((1R, 3s, 5S)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$: 432 (M+H); found: 432. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 7H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H) 化合物75Bは、中間体15Bおよび16Bからの混合物として調製された。 次に、化合物74Bおよび75Bを分離した。
80B	4-(3-(2-((5r, 7r)-2-アザアダマンタン-2-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{27}N_3O$: 374 (M+H); found: 374. ^1H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.69-1.60 (m, 4H)

10

20

30

40

化合物	データ
8 1 B	4- (3- (2- ((5 s、7 s) -5-ヒドロキシ-2-アザアダマンタン-2-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); found: 390. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.61 (s、1H)、4.58 (brs、1H)、4.01 (brs、2H)、3.17 (brs、2H)、2.24 (s、3H)、2.12 (s、1H)、1.97 (s、3H)、1.91 (brs、4H)、1.64 (s、2H)、1.54-1.33 (m、4H)
8 2 B	(±)-4- (3- (2- ((1 S、5 R、6 R) -6-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.1$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.53 (s、1H)、4.76 (d、$J=3.6$ Hz、1H)、4.40-4.36 (m、1H)、3.78 (s、2H)、3.18-3.11 (m、1H)、3.00-2.98 (m、1H)、2.44-2.41 (m、1H)、2.23 (s、3H)、1.96 (s、3H)、1.88-1.85 (m、2H)、1.70-1.63 (m、1H)、1.60-1.31 (m、3H)、1.15-1.12 (m、1H)
8 3 B	(±)-4- (3- (2- ((1 S、5 R、6 S) -6-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.08-8.05 (m、2H)、7.61-7.59 (m、2H)、6.49 (d、$J=1.2$ Hz、1H)、4.68 (d、$J=3.2$ Hz、1H)、4.18-4.17 (m、1H)、3.97 (d、$J=16.8$ Hz、1H)、3.78 (d、$J=16.6$ Hz、1H)、3.36-3.34 (m、1H)、3.05 (s、1H)、2.25 (s、3H)、1.97-1.84 (m、5H)、1.64-1.57 (m、2H)、1.45-1.29 (m、1H)、1.20-1.17 (m、1H)
8 4 B	4- (3- (2- ((1 r、3 r) -2-オキサ-6-アザアダマンタン-6-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); found: 376. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.05 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、6.60 (s、1H)、3.99 (s、2H)、3.82 (s、2H)、3.02 (s、2H)、2.23 (s、3H)、1.97 (s、3H)、1.95-1.89 (m、4H)、1.76-1.71 (m、4H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
85B	4-(3-(2-((1R, 3s, 5S)-3-ヒドロキシ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.59 (1H, s), 4.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (3H, s), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 2H)
86B	4-(3-(2-((1R, 3r, 5S)-3-ヒドロキシ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.54 (1H, s), 4.40 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.96-3.90 (1H, m), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)
87B	4-(3-(2-((1s, 5s)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); found: 362. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 9H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 4H)
88B	4-(3-(2-((1R, 3r, 5S)-3-メトキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 6H), 1.73-1.69 (m, 2H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
89B	4- (3- (2- ((1R, 3s, 5S) -3-メトキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 4H)
92B	(±)-4- (3- (2- ((2R, 3aS, 5R, 6aS) -ヘキサヒドロ-4H-2, 5-メタノフロ [3, 2-b] ピロール-4-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 362 (M+H); found: 362. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.73-3.64 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.59 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H)
100B	(±)-4- (2, 5-ジメチル-3- (2- ((1S, 2S, 4R) -2-メチル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); found: 348. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.25 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.94 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.66-0.62 (m, 1H) 化合物100Bは、中間体17Bおよび18Bからの混合物として調製された。 次に、化合物100Bおよび122Bを分離した。

10

20

30

40

50

化合物	データ
1 0 2 B	(±) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{22}F_3N_3O$: 376 (M+H); found: 376. ^1H NMR (400 MHz、CH_3OH-d_4): δ 7.96–7.93 (m、2H)、7.49–7.45 (m、2H)、6.47 (s、1H)、3.80 (s、2H)、3.67 (t、$J=4.4$ Hz、1H)、3.56 (t、$J=4.4$ Hz、1H)、2.97–2.94 (m、1H)、2.31 (s、3H)、2.15–2.09 (m、1H)、2.00 (s、3H)、1.94–1.79 (m、3H)、1.47–1.39 (m、2H)
1 0 5 B	(±) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ((1 R, 2 R, 4 S) - 2 - (トリフルオロメトキシ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$: 418 (M+H); found: 418. ^1H NMR (400 MHz、$CDCl_3$): δ 7.76 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.26 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.28 (s、1H)、4.67–4.64 (m、1H)、3.65–3.62 (m、3H)、3.42 (d、$J=4.8$ Hz、1H)、2.32–2.28 (m、1H)、2.25 (s、3H)、1.99–1.94 (m、1H)、1.93 (s、3H)、1.87–1.80 (m、1H)、1.72–1.67 (m、1H)、1.49–1.40 (m、1H)、1.21–1.11 (m、1H)
1 0 6 B	(±) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ((3 a R, 4 R, 7 S, 7 a S) - オクタヒドロ - 4, 7 - エピミノイソベンゾフラン - 8 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 402 (M+H); found: 402. ^1H NMR (300 MHz、$DMSO-d_6$): δ 8.02 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.55 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、6.48 (s、1H)、3.68–3.61 (m、4H)、3.28 (s、2H)、3.21–3.16 (m、2H)、2.73–2.64 (m、2H)、2.20 (s、3H)、1.92 (s、3H)、1.45 (br s、4H)
1 2 2 B	(±) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (2 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 2 - メチル - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); found: 348. ^1H NMR (400 MHz、$DMSO-d_6$): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.54 (s、1H)、3.53–3.43 (m、2H)、3.30 (s、1H)、2.98 (s、1H)、2.25 (s、3H)、1.96 (s、3H)、1.74–1.72 (m、2H)、1.58–1.51 (m、1H)、1.46–1.41 (m、1H)、1.26–1.20 (m、2H)、1.08–1.06 (m、1H)、0.95 (d、$J=6.4$ Hz、3H) 化合物 1 2 2 B は、中間体 1 7 B および 1 8 B からの混合物として調製された。 次に、化合物 1 0 0 B および 1 2 2 B を分離した。

10

20

30

40

化合物	データ
1 2 4 B	4- (3- (2- ((1 R、2 R、3 S、4 S) -2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); found: 362. ^1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$): δ 7.83 (d、$J=7.8$ Hz、2H)、7.33 (d、$J=8.1$ Hz、2H)、6.40 (s、1H)、3.79 (s、2H)、3.31 (brs、2H)、2.33 (brs、5H)、2.00 (s、3H)、1.64-1.61 (m、4H)、0.83-0.80 (m、6H) 化合物1 2 4 Bは、中間体1 9 B、2 0 B、および2 1 Bからの混合物として調製された。 次に、化合物1 2 4 B、1 3 8 b、および1 4 0 Bを分離した。
1 2 5 B	4- (2, 5-ジメチル-3- (2- (1-メチル-7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O$: 348 (M+H); found: 348. ^1H NMR (400 MHz、$CDCl_3$): δ 7.8-7.81 (m、2H)、7.34-7.31 (m、2H)、6.42 (s、1H)、3.64-3.62 (m、1H)、3.58 (s、2H)、2.29 (s、3H)、2.00 (s、3H)、1.94-1.87 (m、2H)、1.65-1.56 (m、2H)、1.49-1.45 (m、2H)、1.41-1.33 (m、2H)、1.30 (s、3H)
1 2 6 B	4- (3- (2- (1- (ヒドロキシメチル) -7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) アセチル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (400 MHz、$DMSO-d_6$): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.60 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.56 (s、1H)、4.58 (brs、1H)、3.55-3.51 (m、3H)、3.33 (s、2H)、2.24 (s、3H)、1.96 (s、3H)、1.76-1.59 (m、4H)、1.33-1.24 (m、4H)
1 2 7 B	7- (2- (1- (4-シアノフェニル) -2, 5-ジメチル-1 H-ピロール-3-イル) -2-オキソエチル) -7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{23}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz、CH_3OH-d_4): δ 7.97 (d、$J=8.8$ Hz、2H)、7.49 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.52 (s、1H)、5.03 (brs、1H)、4.59 (s、1H)、4.28 (s、2H)、2.34 (s、3H)、2.34-2.12 (m、6H)、2.02 (s、3H)、1.91-1.85 (m、2H)

10

20

30

40

化合物	データ
130B	(±)-4-(3-(2-((2R)-2-(ヒドロキシメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: 364 (M+H); found: 364. ^1H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.82 (s, 2H, 溶媒によって閉塞), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 4H)
138B	4-(3-(2-((1R,2S,3R,4S)-2,3-ジメチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); found: 362. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.97 (brs, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 0.95 (d, $J=5.7$ Hz, 6H) 化合物138Bは、中間体19B、20B、および21Bからの混合物として調製された。 次に、化合物124B、138B、および140Bを分離した。
139B	(±)-4-(2,5-ジメチル-3-(2-((3aR,4S,7R,7aR)-オクタヒドロ-4,7-エピミノベンゾフラン-8-イル)アセチル)-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); found: 376. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.55 (s, 0.5H), 6.40 (s, 0.5H), 4.92-4.89 (m, 0.5H), 4.71 (brs, 0.5H), 4.46-4.42 (m, 0.5H), 4.20 (brs, 0.5H), 3.81 (brs, 0.5H), 3.66-3.51 (m, 0.5H), 2.98-2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
140B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 3R, 4S)-2, 3-ジメチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O$: 362 (M+H); found: 362. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.65 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (d, $J=3.3$ Hz, 4H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.92 (d, $J=1.5$ Hz, 3H) 化合物140Bは、中間体19B、20B、および21Bからの混合物として調製された。 次に、化合物124B、138B、および140Bを分離した。
141B	(±)-4-(2, 5-ジメチル-3-(2-((1R, 4S)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-7-イル)アセチル)-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{20}F_3N_3O$: 400 (M+H); found: 400. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)
143B	(±)-4-(3-(2-(1-((R)-1-ヒドロキシエチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2, 5-ジメチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C^{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.07 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.02-0.98 (m, 3H)

10

20

30

40

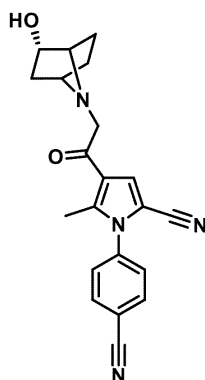
50

化合物	データ
148B	(±)-4-(3-(2-((2S)-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{25}H_{31}N_3O_2$: 406 (M+H); found: 406. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51–3.44 (m, 2H), 3.30–3.17 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.72–1.65 (m, 4H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 4H), 1.06 (s, 6H)

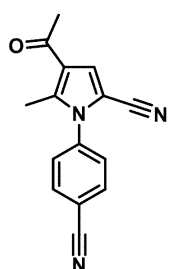
10

【0890】

実施例29B (±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(47B)



20



30

【0891】

A. 4-アセチル-1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

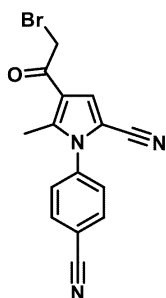
40

【0892】

窒素の不活性雰囲気下に維持された30mLの密封管に、N、N-ジメチルアセトアミド(20 mL)中の4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(2.10 g、6.01 mmol)と、シアン化銅(I)(815 mg)と、カリウムtert-ブトキシド(141 mg、1.26 mmol)との混合物を入れた。次に、混合物にPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(470 mg)を加えた。反応混合物を120℃で5時間加熱し、次に室温に冷却した後、水酸化アンモニウムの溶液(1 mL)で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸

50

エチル／石油エーテル（１：８）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、３６８ｍｇの４－アセチル－１－（４－シアノフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリルを淡黄色固体として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{11}N_3O$ ：２５０（Ｍ＋Ｈ）；ｆｏｕｎｄ：２５０． ^1H NMR（４００ MHz、 $CDCl_3$ ）： δ ７．９４－７．９１（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、２．５１（ｓ、３Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）



10

【０８９３】

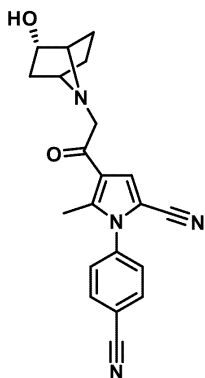
B． ４－（２－ブromoアセチル）－１－（４－シアノフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル

20

【０８９４】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の４－アセチル－１－（４－シアノフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル（２２７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＤＩＥＡ（４７５ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ、４．０４当量）の溶液を入れた。この溶液に、氷／水中で０℃でＴＭＳＯＴｆ（６１３ｍｇ）を加え、溶液を２時間撹拌した。次に、ＮＢＳ（２３０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１．４２当量）も０℃で加え、混合物をさらに０．５時間撹拌した。反応混合物を５０ｍＬの水で希釈し、得られた溶液を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。これにより、２５７ｍｇ（未精製）の４－（２－ブromoアセチル）－１－（４－シアノフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリルを赤みがかった固体として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{15}H_{10}BrN_3O$ ：３２８（Ｍ＋Ｈ）；ｆｏｕｎｄ：３２８．

30



40

【０８９５】

C． （±）－１－（４－シアノフェニル）－４－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－５－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニトリル（４７Ｂ）

【０８９６】

50

窒素雰囲気下に維持された50 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の4-(2-ブromoアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(257 mg、0.78 mmol)の溶液を入れた。この溶液を、炭酸カリウム(542 mg、3.92 mmol)およびラセミ(1S、2S、4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(154 mg、1.36 mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水(50 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(5 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD Column、19*150 mm 5 μm C-0013；移動相-相A：水(10 mmol/LのNH₄HCO₃)、相B：アセトニトリル(10分で25% Bを45%まで上げ、1.5分で95%まで上げ、1.5分で25%まで下げる)；検出器-UV 254 このプロセスにより、108 mg(38%)の(±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル(47 B)を淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₂₁H₂₀N₄O₂：361 (M+H)；found：361. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.16-8.14 (m、2H)、7.88 (s、1H)、7.82-7.80 (m、2H)、4.70 (d、J=4.4 Hz、1H)、4.08-4.03 (m、1H)、3.62 (s、2H)、3.24-3.22 (m、2H)、2.36 (s、3H)、2.00-1.96 (m、2H)、1.79-1.75 (m、1H)、1.58-1.48 (m、1H)、1.36-1.28 (m、1H)、0.81-0.77 (m、1H) [0897]

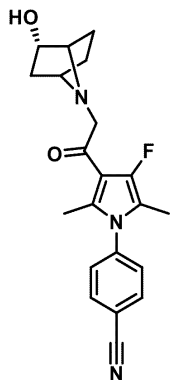
実施例29Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
136B	(±)-1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-4-(2-((1R、2R、4S)-2-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O：359 (M+H)；found：359. ¹ H NMR(400 MHz、CDCl ₃)：δ 7.88 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.66 (s、1H)、7.48 (d、J=8.8 Hz、2H)、3.60-3.52 (m、2H)、3.33 (br s、1H)、3.01 (br s、1H)、2.46 (s、3H)、1.84-1.76 (m、3H)、1.68-1.60 (m、1H)、1.54-1.49 (m、1H)、1.36-1.31 (m、2H)、1.30-1.29 (m、1H)、1.05-1.03 (d、J=6.8 Hz、3H)
137B	4-(2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1-(4-シアノフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O：345 (M+H)；found：345. ¹ H NMR(400 MHz、CDCl ₃)：δ 8.03-8.00 (m、2H)、7.68-7.64 (m、3H)、3.50-3.49 (m、2H)、3.32-3.30 (m、2H)、2.45 (s、3H)、1.85-1.83 (m、4H)、1.40-1.39 (m、4H)

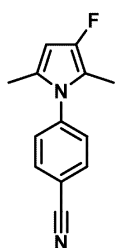
【0898】

実施例30B (±)-4-(3-フルオロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-

1 H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (78B)



10



20

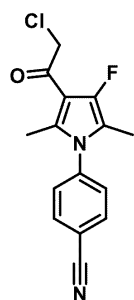
【0899】

A. 4-(3-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0900】

250 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(100 mL)中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル(5.0 g、25.5 mmol、中間体XBの調製から)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にSelectfluor(1.23 g、51.3 mmol)で少しずつ処理した。得られた混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、280mg(5%)の4-(3-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{13}H_{11}FN_2$: 215 (M+H); found: 215. ^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6): δ 8.03-7.98(m、2H)、7.57-7.53(m、2H)、5.89(s、1H)、1.99(s、3H)、1.92(s、3H)

30



40

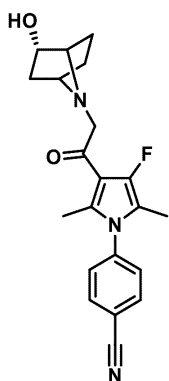
【0901】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0902】

50

100 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン（5 mL）中の4-（3-フルオロ-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（100 mg、0.47 mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に2-クロロアセチルクロリド（0.05 mL）およびジエチルアルミニウムクロリド（0.78 mL）で処理した。得られた混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより混合物のpHを8の値に調整した。混合物をジクロロメタン（3 x 10 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、60 mg（44%）の4-（3-（2-クロロアセチル）-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{15}H_{12}ClFN_2O$ ：291（M+H）；found：291.



【0903】

C. (±)-4-（3-フルオロ-4-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（78 B）

【0904】

100 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の4-（3-（2-クロロアセチル）-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（180 mg、0.62 mmol）の溶液を入れた。次に、溶液にラセミ（1R, 2R, 4S）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩（112 mg、0.75 mmol）および炭酸カリウム（340 mg、2.46 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、水で希釈した。水性混合物を酢酸エチル（2 x 5 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-Xbridge C18 OBD Prepカラム、5 μm、19 mm X 250 mm；移動相-0.05%の NH_4HCO_3 を含む水、およびアセトニトリル（8分で26%アセトニトリルを62%まで上げる）；検出器-UV 254 nm このプロセスにより、31 mg（14%）の（±）-4-（3-フルオロ-4-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（78 B）を白色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{21}H_{22}FN_3O_2$ ：368（M+H）；found：368. ^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）：δ 8.08（d、J=8.8 Hz、2H）、7.63（d、J=8.4 Hz、2H）、4.69（br s、2H）、4.10-4.08（m、2H）、3.57-3.54（m、2H）、2.23（s、3H）、2.03-1.94（m、2H）、1.91（s、3H）、1.74（br s、1H）、1.53-1.35（

m、2 H)、0.85–0.82 (m、1 H)

【0905】

実施例30Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
101B	(±)-4-(3-フルオロ-2, 5-ジメチル-4-(2-((1S, 2S, 4R)-2-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); found: 366. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10–8.05 (m、2 H)、7.67–7.61 (m、2 H)、3.56 (s、2 H)、3.27–3.16 (m、2 H)、2.23 (s、3 H)、2.13–2.06 (m、1 H)、1.98–1.94 (m、1 H)、1.94 (s、3 H)、1.71–1.47 (m、3 H)、1.25–1.20 (m、1 H)、0.92 (d、 $J=6.9$ Hz、3 H)、0.65–0.61 (m、1 H)
103B	(±)-4-(3-フルオロ-2, 5-ジメチル-4-(2-((1R, 2R, 4S)-2-(トリフルオロメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{21}F_4N_3O$: 420 (M+H); found: 420. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.96–7.94 (m、2 H)、7.51–7.48 (m、2 H)、3.79 (s、2 H)、3.68 (t、 $J=4.4$ Hz、1 H)、3.56 (t、 $J=4.4$ Hz、1 H)、2.97–2.93 (m、1 H)、2.28 (s、3 H)、2.15–2.08 (m、1 H)、1.94 (s、3 H)、1.93–1.78 (m、3 H)、1.48–1.41 (m、2 H)
104B	4-(3-(2-((1s, 4s)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{21}FN_3O$: 352 (M+H); found: 352. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07 (d、 $J=8.4$ Hz、2 H)、7.63 (d、 $J=8.4$ Hz、2 H)、3.48 (s、2 H)、3.32–3.31 (m、2 H)、2.22 (s、3 H)、1.90 (s、3 H)、1.66–1.64 (m、4 H)、1.25–1.23 (m、4 H)
121B	(±)-4-(3-フルオロ-2, 5-ジメチル-4-(2-((1S, 2R, 4R)-2-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{24}FN_3O$: 366 (M+H); found: 366. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06 (d、 $J=8.4$ Hz、2 H)、7.62 (d、 $J=8.7$ Hz、2 H)、3.48 (s、2 H)、3.31 (brs、1 H)、2.97 (brs、1 H)、2.22 (s、3 H)、1.90 (s、3 H)、1.71–1.68 (m、2 H)、1.59–1.53 (m、1 H)、1.47–1.40 (m、1 H)、1.25–1.20 (m、2 H)、1.09–1.07 (m、1 H)、0.92 (d、 $J=6.6$ Hz、3 H)

10

20

30

40

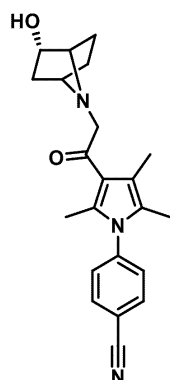
50

化合物	データ
1 4 9 B	(±) - 4 - (3 - フルオロ - 2, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ((1 R, 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - エン - 7 - イル) アセチル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{22}H_{19}F_4N_3O$: 418 (M+H); found : 418. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6) : δ 8.03 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.74 (s、1H)、4.14 - 4.08 (m、2H)、3.38 - 3.36 (m、2H)、2.16 (s、3H)、1.84 (br s、5H)、1.06 - 1.03 (m、2H)

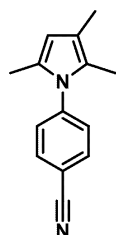
10

【0906】

実施例 3 1 B (±) - 4 - (3 - (2 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2, 4, 5 - トリメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (7 6 B)



20



30

【0907】

A. 4 - (2, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル

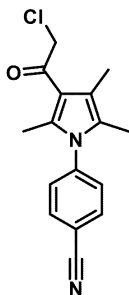
【0908】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 20 mL の密封管に、1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中の 4 - (3 - ヨード - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (1.0 g、3.10 mmol、実施例 1 2 B から) の溶液を入れた。この溶液に、メチルボロン酸 (373 mg、6.23 mmol)、炭酸セシウム (2.02 g、6.21 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (454 mg、0.62 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をブラインで希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの粗生成物を以下の条件下で分取 HPLC により精製した。カラム - C18 ; 移動相 - CH₃CN / H₂O = 0 : 50 を 20 分以内に CH₃CN / H₂O = 95 : 5 に上げる ; 検出器 - UV 254 nm このプロセスにより、95 mg (15%) の 4 - (2, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル

40

50

を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.97–7.95 (m, 2H)、7.47–7.45 (m, 2H)、5.74 (s, 1H)、1.95 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、1.89 (s, 3H)



10

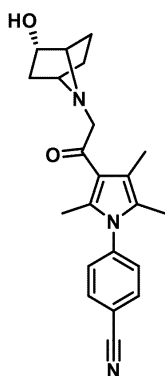
【0909】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,4,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0910】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(5 mL)中の4-(2,3,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(95 mg、0.45 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に2-クロロアセチルクロリド(0.11 mL)およびジエチルアルミニウムクロリド(1.0 mL)をフラスコに加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、ブラインで希釈した。重炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより、混合物のpHを8の値に調整した。次に、混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、129 mg(未精製)の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,4,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: 287 (M+H); found: 287.

20



30

【0911】

C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(76B)

【0912】

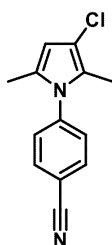
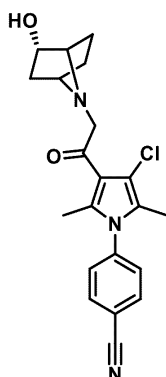
窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,4,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(129 mg、0.45 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(136 mg、0.91 mmol)および炭酸カリウム

50

(125 mg、0.91 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で20時間攪拌した後、沈殿物を混合物からフィルタにかけた。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD Prep カラム 19x150 mm；移動相-水(0.05% NH₄HCO₃)：CH₃CN(25% CH₃CNを10分で85%に上げ、1.5分で95%に上げ、1.5分で25%に下げる)；検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、65 mg (39%)の(±)-4-(3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,4,5-トリメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(76B)を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₂₂H₂₅N₃O₂：364 (M+H)；found：364. ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.03(d、J=8.4 Hz、2H)、7.52(d、J=8.4 Hz、2H)、4.65-4.64(m、1H)、4.02-3.99(m、1H)、3.48-3.40(m、2H)、3.20(brs、2H)、2.18-2.16(m、6H)、2.00-1.94(m、2H)、1.84(s、3H)、1.73-1.69(m、1H)、1.51-1.46(m、1H)、1.33-1.32(m、1H)、0.80-0.75(m、1H)

【0913】

実施例32B(±)-4-(3-クロロ-4-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(77B)

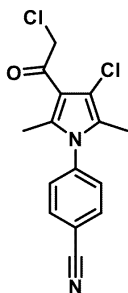


【0914】

A. 4-(3-クロロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル
【0915】

100 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(30 mL)中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.0 g、5.10 mmol)の溶液を入れ、次にこれをN-クロロスクシンイミド(749 mg、5.61 mmol)で処理した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した後、水(100 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2x100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2x100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-C18；移動相-H₂O(0.5% NH₄HCO₃)／アセトニトリル=80／20を35分以内にH₂O(0.5%

NH_4HCO_3) / アセトニトリル = 40 / 60 に増加 ; 検出器 - UV 254 nm このプロセスにより、400 mg (34%) の 4-(3-クロロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.04–8.01 (m、2H)、7.59–7.56 (m、2H)、6.00 (s、1H)、1.98 (s、3H)、1.96 (s、3H)



10

【0916】

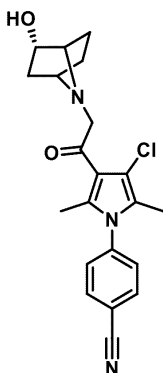
B. 4-(3-クロロ-4-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0917】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の 4-(3-クロロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (300 mg、1.30 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ジエチルアルミニウムクロリド (3.9 mL) および 2-クロロアセチルクロリド (441 mg、3.90 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (2 x 100 mL) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、続いて真空下で濃縮して、370 mg (93%) の 4-(3-クロロ-4-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: 307 (M+H) ; found : 307.

20

30



40

【0918】

C. (±)-4-(3-クロロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (77B)

【0919】

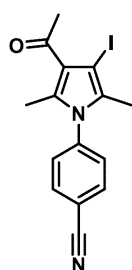
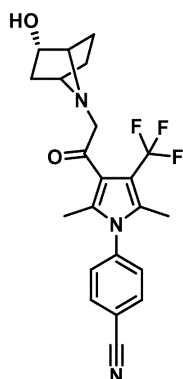
25 mL の丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-(3-クロロ-4-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (460 mg、1.50 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、

50

炭酸カリウム (621 mg、4.49 mmol) およびラセミ (1R、2R、4S) - 7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩 (269 mg、1.80 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-C18; 移動相-H₂O (0.5% NH₄HCO₃) / アセトニトリル=95/5を35分以内にH₂O (0.5% NH₄HCO₃) / アセトニトリル=5/95に増加; 検出器-UV254 nmこのプロセスにより、112 mg (19%) の (±) - 4- (3-クロロ-4- (2- ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (77B) を淡黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₂ClN₃O₂ : 384 (M+H) ; found : 384. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.09 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.63 (d、J=8.4 Hz、2H)、4.69 (d、J=4.2 Hz、1H)、4.06-4.02 (m、1H)、3.68 (s、2H)、3.25-3.22 (m、2H)、2.19 (s、3H)、2.04-1.94 (m、5H)、1.74-1.72 (m、1H)、1.55-1.31 (m、2H)、0.81-0.78 (m、1H)

【0920】

実施例33B (±) - 4- (3- (2- ((2R) - 2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2, 5-ジメチル-4- (トリフルオロメチル) - 1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (79B)



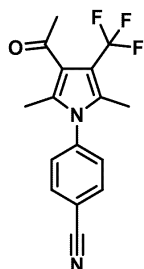
【0921】

A. 4- (3-アセチル-4-ヨード-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル

【0922】

窒素の不活性雰囲気下に維持された250 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン (20 mL) 中の4- (3-ヨード-2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (4.0 g、12.4 mmol、実施例12Bから) の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド (50 mL) および塩化アセチル (1.46 g、18.6 mmol) で処理した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、水 (100 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出し

、合わせた有機抽出物を重炭酸ナトリウムの水溶液（ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、続いて真空下で濃縮して、 5 g （未精製）の4-（3-アセチル-4-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ ：365（M+H）；found：365。



10

【0923】

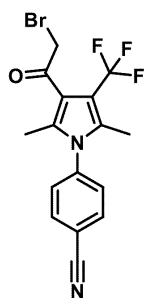
B. 4-（3-アセチル-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0924】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 100 mL の丸底フラスコに、4-（3-アセチル-4-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（ 2.0 g 、 5.49 mmol ）と、2,2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（ 4.22 g 、 22.0 mmol ）と、ヨウ化銅（I）（ 1.05 g 、 5.51 mmol ）と、N,N-ジメチルホルムアミド（ 20 mL ）との混合物を入れた。反応混合物を 100°C で一晩加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン（1：15－1：5）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、 1.4 g （83%）の4-（3-アセチル-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ：307（M+H）；found：307。

20

30



40

【0925】

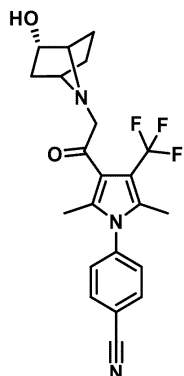
C. 4-（3-（2-ブロモアセチル）-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0926】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 50 mL の3つ口丸底フラスコに、4-（3-アセチル-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（ 200 mg 、 0.65 mmol ）と、ジイソプロピルエチルアミン（ 250 mg 、 1.94 mmol ）と、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ 216 mg 、 0.97 mmol ）と、テトラヒドロフラン（ 10 mL ）との混合物を入れた。得られた混合物を 0°C で1時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（ 1 mL ）中のN

50

ーブロモスクシンイミド（127mg、0.71mmol）の溶液を加えた。反応混合物をさらに10分間撹拌した後、水（10mL）で希釈した。水性混合物をジクロロメタン（3×20mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、200mg（未精製）の4-（3-（2-ブロモアセチル）-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得、これ以上精製せずに使用した。



10

【0927】

D. (±)-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（79B）

20

【0928】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、4-（3-（2-ブロモアセチル）-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（200mg、0.52mmol）と、ラセミ（1R,2R,4S）-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-オール（88mg、0.78mmol）と、炭酸カリウム（143mg、1.03mmol）と、N,N-ジメチルホルムアミド（2mL）との混合物を入れた。反応混合物を室温で12時間撹拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC（ジクロロメタン：メタノール=10：1）によって精製して、60mg（28%）の（±）-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（79B）を白色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₂₂H₂₂F₃N₃O₂：418（M+H）；found：418. ¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.10（d、2H、J=8.4 Hz）、7.65（d、2H、J=8.4 Hz）、4.72（s、1H）、4.00（brs、1H）、3.51（brs、2H）、3.18（brs、2H）、2.09（s、3H）、2.02（s、3H）、1.99-1.95（m、2H）、1.71-1.63（m、1H）、1.36-1.32（m、1H）、0.79-0.76（m、1H）

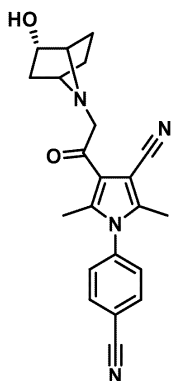
30

40

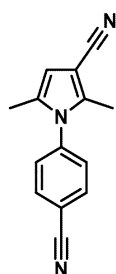
【0929】

実施例34B（±）-1-（4-シアノフェニル）-4-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル（95B）

50



10



20

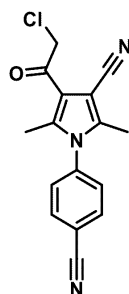
【0930】

A. 1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0931】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている5mLの圧力タンク反応器に、N、N-ジメチルアセトアミド(2mL)中の4-(3-ヨード-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(322mg、1.00mmol)の溶液を入れた。次に、炭酸ナトリウム(106mg、1.00mmol)、 $K_4[Fe(CN)_6]$ (74mg、0.20mmol)および酢酸パラジウム(II)(11mg、0.05mmol)を反応器に加えた。得られた混合物を120℃で一晩加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物をブラインで希釈し、次に酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1：5)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、95mg(43%)の1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for $C_{14}H_{11}N_3$ ：222(M+H)；found：222. ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6)： δ 8.10–8.07(m、2H)、7.67–7.64(m、2H)、6.33(s、1H)、2.12(s、3H)、1.97(s、3H)

30



40

【0932】

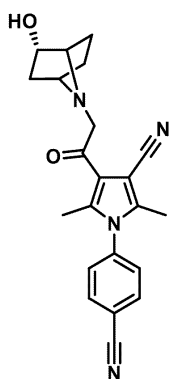
50

B. 4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0933】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(3mL)中の塩化アルミニウム(451mg、3.39mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に2-クロロアセチルクロリド(383mg、3.39mmol)で滴下処理した。混合物を0℃で0.5時間攪拌した後、ジクロロメタン(2mL)中の1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(150mg、0.68mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次に室温に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物をブラインで希釈し、次にジクロロメタン(3x50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、200mg(99%)の4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{16}H_{12}ClN_3O$: 298 (M+H); found: 298.

10



20

【0934】

C. (±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(95B)

30

【0935】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の4-(2-クロロアセチル)-1-(4-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(200mg、0.67mmol)の溶液を入れた。次に、炭酸カリウム(139mg、1.01mmol)およびラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(121mg、0.81mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、固体を混合物からフィルタにかけた。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-SunFire C18 OBD Prepカラム、5μm、19mm X 250mm; 移動相-0.05%の NH_4HCO_3 を含む水、およびアセトニトリル(8分で30%アセトニトリルを60%まで上げる); 検出器-UV 254 & 220nmこのプロセスにより、143mg(57%)の(±)-1-(4-シアノフェニル)-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(95B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{22}H_{22}N_3O_2$: 375 (M+H); found: 375. ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6): δ 8.13(d、J=8.0Hz、2H)、7.70(d、J=8.4Hz、2H)、4.70(d、J=4.0Hz、1H)、4.09-4.02(m、1H)、3.65-3.55(m、2H)、3.23-3.16(m、2

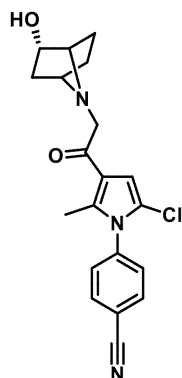
40

50

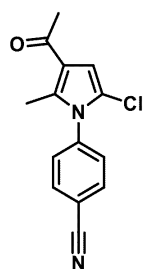
H)、2.24 (s、3H)、2.11 (s、3H)、2.04–1.93 (m、2H)、1.75 (m、1H)、1.54–1.48 (m、1H)、1.38–1.35 (m、1H)、0.88–0.72 (m、1H)

【0936】

実施例35B(±)-4-(5-クロロ-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(96B)



10



20

【0937】

A. 4-(3-アセチル-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

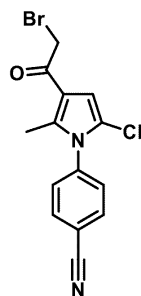
30

【0938】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(10mL)中の4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.0g、4.46mmol、中間体IBから)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にSO₂Cl₂(4.6mL)で滴下処理した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、水(20mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(2x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液(1x20mL)で洗浄した。有機相をブライン(2x30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:8)を展開溶液として使用するシリカの分取TLCにより精製して、600mg(52%)の4-(3-アセチル-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₄H₁₁ClN₂O: 259 (M+H); found: 259. ¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): δ 7.81 (d、J=9.0 Hz、2H)、7.35 (d、J=6.0 Hz、2H)、6.53 (s、1H)、2.39 (s、3H)、2.32 (s、3H)

40

50



10

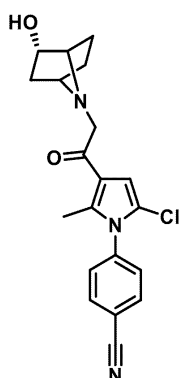
【0939】

B. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0940】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(20mL)中の4-(3-アセチル-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(300mg、1.16mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン(620mg、4.80mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(580mg)をフラスコに加えた。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次に固体のN-ブロモスクシンイミド(320mg、1.80mmol)を加えた。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した後、水(20mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2×20mL)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を展開溶液として使用するシリカの分取TLCにより精製して、180mg(46%)の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{14}H_{10}BrClN_2O$: 337 (M+H); found: 337.

20



30

【0941】

C. (±)-4-(5-クロロ-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(96B)

【0942】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-クロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150mg、0.44mmol)と、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(138mg、1.22mmol)と、炭酸

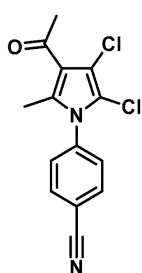
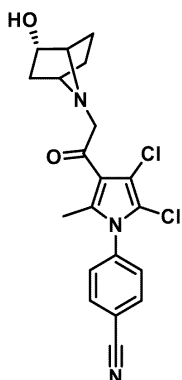
40

50

カリウム (320 mg、2.32 mmol) と、N、N-ジメチルホルムアミド (5 mL) との混合物を入れた。混合物を室温で一晩攪拌した後、水 (50 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 x 30 mL) で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10:1) を展開剤として使用して、シリカの分取 TLC により精製して、49 mg (30%) の (±)-4-(5-クロロ-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (96B) を白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$: 370 (M+H); found: 370. ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 8.10 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.66 (d、J=8.7 Hz、2H)、6.91 (s、1H)、4.67 (d、J=3.9 Hz、1H)、4.06-4.03 (m、1H)、3.56 (s、2H)、3.24 (brs、2H)、2.27 (s、3H)、2.01-1.94 (m、2H)、1.75-1.74 (m、1H)、1.52-1.50 (m、1H)、1.36-1.32 (m、1H)、0.81-0.76 (m、1H)

【0943】

実施例 36B (±)-4-(2,3-ジクロロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (97B)



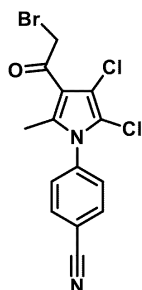
【0944】

A. 4-(3-アセチル-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0945】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 50 mL の 3 つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン (25 mL) 中の 4-(3-アセチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (700 mg、3.12 mmol、中間体 IB から) の溶液を入れた。溶液を 0 °C に冷却し、次に SO_2Cl_2 (6.2 mL) で滴下処理した。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した後、水 (30 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を重炭酸ナトリウムの水溶液 (20 mL) で洗浄し

た。有機相をさらにブライン（3 x 30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：9）を使用するシリカでの分取ＴＬＣにより精製して、240mg（26％）の4-（3-アセチル-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$: 293 (M+H) ; found : 293 . ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.87 (d, J=12.0 Hz, 2H)、7.38 (d, J=12.0 Hz, 2H)、2.61 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)

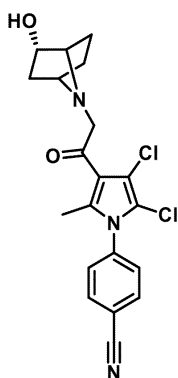


【0946】

B. 4-（3-（2-ブromoアセチル）-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル

【0947】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（25mL）中の4-（3-アセチル-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（200mg、0.68mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン（360mg、2.79mmol）およびトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート（300mg）で処理した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、N-ブロモスクシンイミド（180mg、1.01mmol）で処理した。反応混合物を低温でさらに10分間攪拌し、次に水（20mL）で希釈した。混合物を酢酸エチル（2 x 50mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（2 x 25mL）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、200mg（79％）の4-（3-（2-ブromoアセチル）-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリルを褐色油として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{14}H_9BrCl_2N_2O$: 371 (M+H) ; found : 371 .



【0948】

C. (±)-4-（2,3-ジクロロ-4-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-

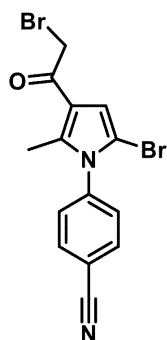
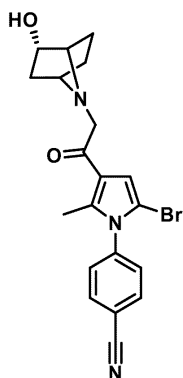
アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(97B)

【0949】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-ブロモアセチル)-4,5-ジクロロ-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200mg、0.54mmol)と、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-オール(168mg、1.48mmol)と、炭酸カリウム(380mg、2.75mmol)と、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)との混合物を入れた。反応混合物を室温で8時間攪拌した後、水(50mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2x25mL)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残りの残留物を、展開溶液としてジクロロメタン/メタノール(10:1)を使用するシリカの分取TLCによって精製して、28mg(13%)の(±)-4-(2,3-ジクロロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(97B)を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$: 404 (M+H); found: 404. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.71(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.69(s, 1H), 4.04-4.03(m, 1H), 3.67(brs, 2H), 3.31(brs, 2H), 2.23(s, 3H), 2.03-1.97(m, 2H), 1.73-1.69(m, 1H), 1.49-1.46(m, 1H), 1.37-1.32(m, 1H), 0.80-0.78(m, 1H)

【0950】

実施例37B(±)-4-(5-ブロモ-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(119B)

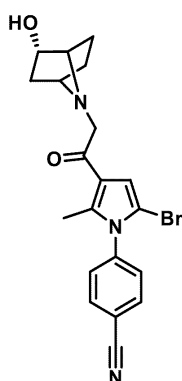


【0951】

A. 4-(5-ブromo-3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0952】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(5mL)中の4-(3-アセチル-5-ブromo-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(250mg、0.82mmol、N-ブromosukshinimidを使用して中間体IBと同様の方法で調製)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(0.368g)およびジイソプロピルエチルアミン(428mg、3.31mmol)で処理した。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次にN-ブromosukshinimidの溶液(163mg、0.92mmol)をフラスコに加えた。反応混合物を低温でさらに1時間攪拌した後、水(5mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3x20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、0.25g(79%)の4-(5-ブromo-3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{14}H_{10}Br_2N_2O$: 381 (M+H); found: 381.



【0953】

B. (±)-4-(5-ブromo-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(119B)

【0954】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、4-(5-ブromo-3-(2-ブromoアセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(180mg、0.47mmol)と、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(82mg、0.72mmol)と、炭酸カリウム(0.20g)と、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水(5mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3x20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、続いて真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD Prepカラム 100Å、10μm、19mm X 250mm; 移動相A-水(10mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B-アセトニトリル、流量: 20mL/分; グラジエント: 8分で15%B~70%B; 検出器-UV 254nmこのプロセスにより、60mg(31%)の(±)-4-(5-ブromo-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(119B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{20}BrN_3O_2$: 416 (M+H); found: 416

10

20

30

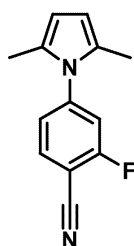
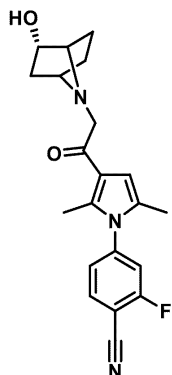
40

50

. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.08 (m, 2H)、7.62–7.60 (m, 2H)、6.97 (s, 1H)、4.66 (brs, 1H)、4.04 (brs, 1H)、3.55 (s, 2H)、3.23–3.21 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、1.97–1.95 (m, 2H)、1.74 (brs, 1H)、1.50 (brs, 1H)、1.31 (brs, 1H)、0.78–0.76 (m, 1H)

【0955】

実施例38B (±) - 2-フルオロ-4-(3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (90B)



【0956】

A. 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0957】

250 mLの丸底フラスコに、トルエン(40 mL)中の4-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(5.0 g、36.7 mmol)の溶液を入れた。溶液にヘキサン-2,5-ジオン(6.3 g、55.2 mmol)および酢酸(10 mL)を加えた。得られた混合物を90℃で一晩加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を水で処理した。水性混合物を酢酸エチル(3 x 40 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:20)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、5.32 g(68%)の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2$: 215 (M+H) ; found : 215.

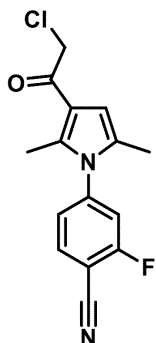
10

20

30

40

50



10

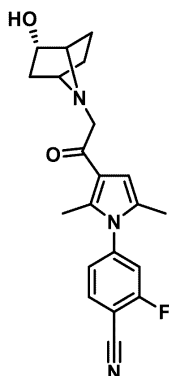
【0958】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0959】

100 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(15 mL)中の4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(500 mg、2.33 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に2-クロロアセチルクロリド(0.264 mL)で滴下処理した。これにジエチルアルミニウムクロリド(3.9 mL)を加え、得られた混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、炭酸ナトリウム水溶液を添加することにより、システムのpHを8の値に調整した。混合物をジクロロメタン(3 x 10 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、560 mg(83%)の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H); found: 291.

20



30

【0960】

C. (±)-2-フルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(90 B)

【0961】

100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(240 mg、0.83 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(148 mg、0.99 mmol)および炭酸カリウム(456 mg、3.3

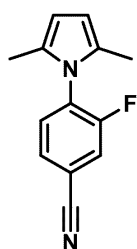
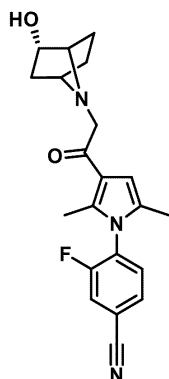
40

50

0 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次に酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール(10 : 1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、48 mg (16%)の(±)-2-フルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(90B)を淡黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₂FN₃O₂ : 368 (M+H) ; found : 368. ¹H NMR (300 MHz、DM SO-d₆) : δ 8.17-8.13 (m, 1H)、7.79-7.76 (m, 1H)、7.48-7.45 (m, 1H)、6.50 (s, 1H)、4.67 (d, J=3.0 Hz, 1H)、4.05-4.02 (m, 1H)、3.52 (s, 2H)、3.26-3.22 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、1.99 (s, 3H)、1.96-1.95 (m, 2H)、1.74-1.71 (m, 1H)、1.53-1.47 (m, 1H)、1.34-1.28 (m, 1H)、0.80-0.75 (m, 1H)

【0962】

実施例39B (±)-3-フルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(91B)



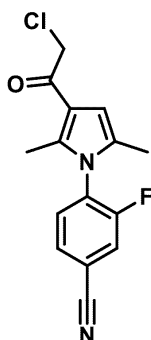
【0963】

A. 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル

【0964】

250 mLの丸底フラスコに、トルエン(50 mL)中の4-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル(5.5 g、40.4 mmol)の溶液を入れた。溶液に、ヘキサ-2,5-ジオン(6.8 g、59.6 mmol)および酢酸(10 mL)を加えた。得られた混合物を100℃で一晩加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液を酢酸エチル／石油エーテル(1 : 5)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、3.83 g (44%)の4-(2,5-ジメチル

－1H－ピロール－1－イル）－3－フルオロベンゾニトリルを白色固体として得た。マ
 ススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{13}H_{11}FN_3$
 : 215 (M+H) ; found : 215. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.17–8.13 (m, 1H)、7.89–7.86 (m, 1H)、7.6
 9–7.63 (m, 1H)、6.87 (s, 1H)、1.93 (s, 6H)



10

【0965】

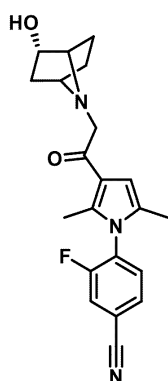
B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)
 -3-フルオロベンゾニトリル

【0966】

20

100 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン（15 mL）中の4-(2,5-
 ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル（500 mg、2
 .33 mmol）の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次に2-クロロアセチルクロリ
 ド（0.264 mL）およびジエチルアルミニウムクロリド（3.9 mL）で処理した。
 得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次に重炭酸
 ナトリウム水溶液の添加により混合物のpHを8の値に調整した。水性混合物をジクロロ
 メタン（3 x 10 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥さ
 せ、真空下で濃縮して、470 mg（69%）の4-(3-(2-クロロアセチル)-2
 ,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリルを淡黄色固
 体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{15}H_{12}ClFN_2O$: 291 (M+H) ; found : 291.

30



40

【0967】

C. (±)-3-フルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザ
 ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピ
 ロール-1-イル)ベンゾニトリル (91B)

【0968】

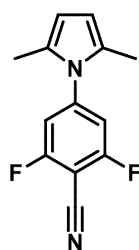
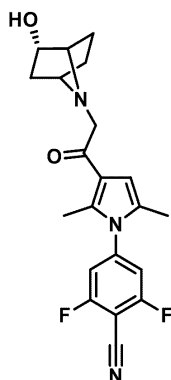
100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の4-(
 3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-3-フ

50

ルオロベンゾニトリル (470 mg、1.62 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ (1R、2R、4S) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩 (290 mg、1.94 mmol) および炭酸カリウム (892 mg、6.45 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、水で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (2 x 8 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン／メタノール (10 : 1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、124 mg (21%) の (±) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1-イル) ベンゾニトリル (91B) を灰色がかった白色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₁H₂₂FN₃O₂ : 368 (M+H) ; found : 368. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.22 (dd、J=9.6 Hz、1.5 Hz、1H)、7.96-7.93 (m、1H)、7.79-7.74 (m、1H)、6.52 (s、1H)、4.67 (d、J=4.2 Hz、1H)、4.08-4.02 (m、1H)、3.54 (s、2H)、3.25-3.24 (m、2H)、2.20 (s、3H)、2.01-1.97 (m、2H)、1.94 (s、3H)、1.75-1.72 (m、1H)、1.54-1.47 (m、1H)、1.35-1.31 (m、1H)、0.82-0.75 (m、1H)

【0969】

実施例 40B (±) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - (2 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル) - 2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1-イル) ベンゾニトリル (94B)



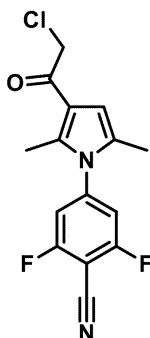
【0970】

A. 4 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1-イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゾニトリル

【0971】

100 mL の 3 つ口丸底フラスコに、トルエン (20 mL) 中のヘキサン-2, 5 - ジオン (2.2 g、19.3 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、4 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロベンゾニトリル (2.0 g、13.0 mmol) および酢酸 (15 mL) を加えた。得られた混合物を 110℃ で 16 時間加熱し、次に室温まで放冷した。反応

混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：２０）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、２．２ｇ（７３％）の４－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２，６－ジフルオロベンゾニトリルを灰色がかった白色固体として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌ ｃｄ． ｆｏｒ $C_{13}H_{10}F_2N_2$ ：２３３（Ｍ＋Ｈ）； ｆｏｕｎｄ：２３３． ^1H NMR（３００ MHz、 $CDCl_3$ ）： δ ６．９４－６．９０（ｍ、２Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）



10

【０９７２】

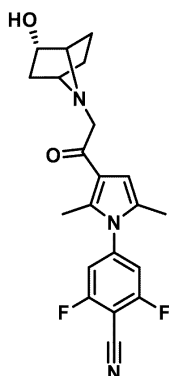
B． ４－（３－（２－クロロアセチル）－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２，６－ジフルオロベンゾニトリル

20

【０９７３】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の４－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２，６－ジフルオロベンゾニトリル（５００ ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。溶液を０℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド（３９０ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）で滴下処理した。得られた混合物を０℃で３０分間攪拌し、次に０℃で２－クロロアセチルクロリド（３６０ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温まで温め、１時間攪拌した後、ブライン（１０ｍＬ）で希釈した。混合物のｐＨ値を重炭酸ナトリウム水溶液で７に調整し、次にジクロロメタン（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、５０３ｍｇ（７６％）の４－（３－（２－クロロアセチル）－２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－２，６－ジフルオロベンゾニトリルを灰色がかった白色固体として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌ ｃｄ． ｆｏｒ $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ ：３０９（Ｍ＋Ｈ）； ｆｏｕｎｄ：３０９．

30



40

【０９７４】

C． （±）－２，６－ジフルオロ－４－（３－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２，５－ジメチル－１

50

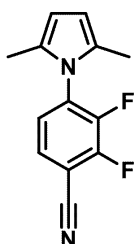
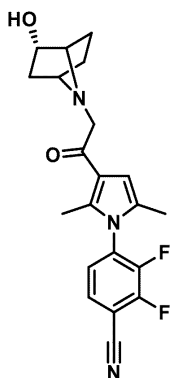
H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (94B)

【0975】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,6-ジフルオロベンゾニトリル(200mg、0.65mmol)の溶液を入れた。この溶液に、炭酸カリウム(134mg、0.97mmol)およびラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(97mg、0.65mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、水(10mL)で希釈した。水性混合物をジクロロメタン(3 x 10mL)で抽出し、次に合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。残りの粗生成物を、溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(1:1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、70mg(28%)の(±)-2,6-ジフルオロ-4-(3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(94B)を淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS,ESI pos.): Calcd. for C₂₁H₂₁F₂N₃O₂: 386 (M+H); found: 386. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.74-7.62 (m, 2H)、6.49 (s, 1H)、4.66 (d, J=4.4 Hz, 1H)、4.03-4.00 (m, 1H)、3.55 (s, 2H)、3.23-3.20 (m, 2H)、2.28 (s, 3H)、2.01 (s, 3H)、1.99-1.91 (m, 2H)、1.73-1.69 (m, 1H)、1.51-1.47 (m, 1H)、1.33-1.26 (m, 1H)、0.78-0.74 (m, 1H)

【0976】

実施例41B(±)-2,3-ジフルオロ-4-(3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(99B)



【0977】

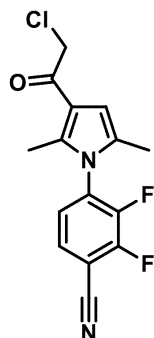
A. 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル

【0978】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、トルエン(12

mL) 中の 4-アミノ-2,3-ジフルオロベンゾニトリル (1.54 g、9.99 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ヘキサン-2,5-ジオン (3.42 g、30.0 mmol) および酢酸 (10 mL) を加えた。得られた混合物を 80℃ で一晩加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2.15 g (93%) の 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H); found: 233.

10



20

【0979】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル

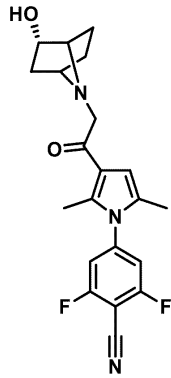
【0980】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている 100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (10 mL) 中の 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル (942 mg、4.06 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、次に 2-クロロアセチルクロリド (1.36 g、12.0 mmol) およびジエチルアルミニウムクロリド (1.45 g、12.0 mmol) で処理した。得られた混合物を室温まで温め、4時間攪拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.03 g (82%) の 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H); found: 309.

30

40

50



10

【0981】

C. (±)-2,3-ジフルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(99B)

【0982】

100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリル(100 mg、0.32 mmol)の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ(1R,2S,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(94 mg、0.63 mmol)および K_2CO_3 (224 mg、1.62 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge Prep C18 OBDカラム 19×100 mm 5 μm C-0013；移動相-0.05%の NH_4HCO_3 を含む水、および CH_3CN (30.0% CH_3CN を10分で75.0%に上げ、1.5分で95.0%に上げ、1.5分で30.0%に下げる)；検出器-254 nmこのプロセスにより、28 mg(22%)の(±)-2,3-ジフルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(99B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calc d. for $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$ ：386 (M+H)；found：386. ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6)：δ 8.03-7.99 (m、1H)、7.63-7.59 (m、1H)、6.54 (s、1H)、4.68 (d、J=4.0 Hz、1H)、4.06-4.02 (m、1H)、3.55-3.53 (m、2H)、3.26-3.23 (m、2H)、2.24 (s、3H)、2.01-1.97 (m、5H)、1.76-1.72 (m、1H)、1.54-1.47 (m、1H)、1.38-1.33 (m、1H)、0.80-0.75 (m、1H)

20

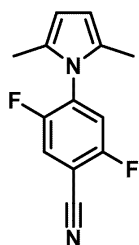
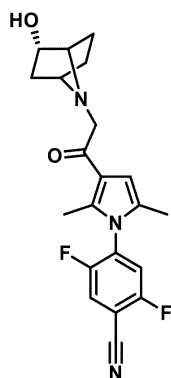
30

【0983】

実施例42B (±)-2,5-ジフルオロ-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(107B)

40

50

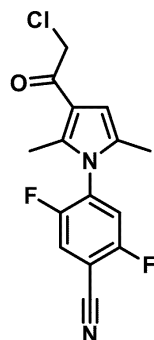


【 0 9 8 4 】

A. 4-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾニトリル

【 0 9 8 5 】

100 mL の丸底フラスコに、トルエン (13 mL) 中の 4-アミノ-2, 5-ジフルオロベンゾニトリル (1.54 g、10 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ヘキサン-2, 5-ジオン (3.42 g、30 mmol) および酢酸 (10 mL) を加えた。得られた混合物を 80 °C で一晩加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空中で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.34 g (58%) の 4-(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2, 5-ジフルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{13}H_{10}F_2N_2$: 233 (M+H) ; found : 233.

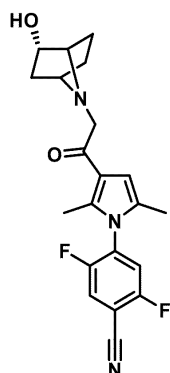


【 0 9 8 6 】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2,5-ジフルオロベンゾニトリル

【 0 9 8 7 】

100 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（15 mL）中の4-（2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）-2,5-ジフルオロベンゾニトリル（800 mg、3.44 mmol）の溶液を入れた。この溶液に、2-クロロアセチルクロリド（1.17 g、10.4 mmol）およびジエチルアルミニウムクロリド（835 mg、6.93 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの水溶液（100 mL）で希釈した。二相混合物を酢酸エチル（3 x 100 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（3 x 100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（1：6）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.14 gの4-（3-（2-クロロアセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）-2,5-ジフルオロベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ ：309（M+H）；found：309.



【0988】

C. (±)-2,5-ジフルオロ-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（107B）

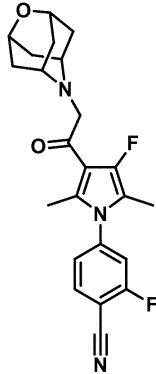
【0989】

100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の4-（3-（2-クロロアセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）-2,5-ジフルオロベンゾニトリル（200 mg、0.65 mmol）の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ（1R,2S,4S）-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール（146 mg、0.98 mmol）および炭酸カリウム（270 mg、1.94 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge Prep C18 OBDカラム 19 x 100 mm 5 μm C-0013；移動相-0.05%の NH_4HCO_3 を含む水、および CH_3CN （10.0% CH_3CN を10分で90.0%に上げ、1.5分で95.0%に上げ、1.5分で10.0%に下げる）；検出器-254 nmこのプロセスにより、136 mg（54%）の（±）-2,5-ジフルオロ-4-（3-（2-（（2R）-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）アセチル）-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）ベンゾニトリル（107B）を白色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$ ：386（M+H）；found：386. ^1H NMR（300 MHz、 $DMSO-d_6$ ）：δ 8.38-9.33（m、1H）、8.01-7.96（m、1H）、6.53（s、1H）、4.67（d、J=3.9 Hz、1H）、4.07-4.03（m、1H）、3.54（s、2H）、3.25-3.24（m、2H）、2.24（s、3H）、2.01-1.95（m、5H）、1.82-1.75（m、1H）、1.54-1.47（m、1H）、1.36-1.29（m、1H）

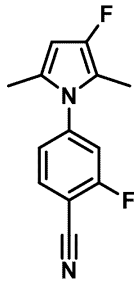
、 0.81–0.76 (m, 1H)

【0990】

実施例43B(±)-4-(3-(2-((1*r*, 3*r*)-2-オキサ-6-アザアダマantan-6-イル)アセチル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-1*H*-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(116B)



10



20

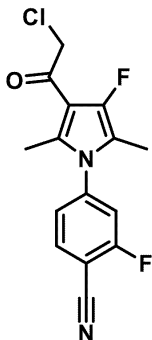
【0991】

A. 2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2, 5-ジメチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【0992】

1000mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(500 mL)中の4-(2, 5-ジメチル-1*H*-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(2.5 g、11.7mmol、実施例38Bから)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にSelectfluor(登録商標)(4.56 g、12.9mmol)で少しずつ処理した。得られた混合物を室温まで温め、次に一晚攪拌してから真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:30)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、170mg(6%)の2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2, 5-ジメチル-1*H*-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₃H₁₀F₂N₂: 233 (M+H); found: 233.

30



40

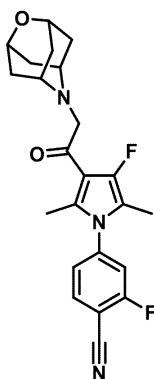
50

【0993】

B. 4-(3-(2-クロロアセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル

【0994】

窒素の不活性雰囲気下に維持された250mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(100mL)中の2-フルオロ-4-(3-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(2.4g、10.3mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド(17.2mL、1.50当量)で滴下処理した。次に、得られた混合物を、2-クロロアセチルクロリド(1.16mL)で滴下処理した。反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した後、水(50mL)で希釈した。二相混合物をジクロロメタン(3 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。次に、有機相を真空下で濃縮して、3g(94%)の4-(3-(2-クロロアセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを褐色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$: 309 (M+H) ; found : 309.



【0995】

C. (±)-4-(3-(2-((1r,3r)-2-オキサ-6-アザアダマンタン-6-イル)アセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(116B)

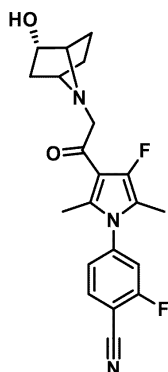
【0996】

100 mLの丸底フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(265 mg、0.85mmol)と、炭酸カリウム(469mg、3.39mmol)と、(1r,3r,5r,7r)-2-オキサ-6-アザアダマンタン塩酸塩(150mg、0.85mmol)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を水(10mL)で希釈し、次に酢酸エチル(3 x 10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液としてジクロロメタン/メタノール(10:1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、11mg(3%)の(±)-4-(3-(2-((1r,3r)-2-オキサ-6-アザアダマンタン-6-イル)アセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル(116B)を白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{23}H_{23}F_2N_3O_2$: 412 (M+H) ; found : 412. ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) : δ 8.20-8.15 (m、1H)、7.81-7.78 (m、1H)、7.50-7.48 (m、1H)、3.97 (brs、2H)、3.78 (s、2H)、2.99 (s、2H)、2.22 (s、3H)、1.93 (s、3H)、1.8

8-1.86 (m, 4H)、1.75-1.73 (m, 4H)

【0997】

実施例44B (±)-2-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (120B)



10

【0998】

250 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の4-(3-(2-クロロアセチル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (3 g, 9.72 mmol、実施例38Bからの溶液を入れた。これに、炭酸カリウム (5.36 g, 38.8 mmol) およびラセミ (1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩 (1.75 g, 11.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を水 (20 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、溶離液としてジクロロメタン/メタノール (10:1) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製した。半精製の生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-C18; 移動相-アセトニトリル:水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃) = 5:95を30分以内にアセトニトリル:水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃) = 80:20に上げる; 検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、2.02 g (54%) の (±)-2-フルオロ-4-(3-フルオロ-4-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (120B) を灰色がかった白色固体として得た。Mass Spectrum (LCMS, ESI pos.): Calcd. for C₂₁H₂₁F₂N₃O₂: 386 (M+H); found: 386. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.82-7.80 (m, 1H)、7.51-7.49 (m, 1H)、4.69 (d, J=4.4 Hz, 1H)、4.05-4.02 (m, 1H)、3.52 (s, 2H)、3.25-3.22 (m, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.02-1.96 (m, 2H)、1.93 (s, 3H)、1.73-1.65 (m, 1H)、1.51-1.44 (m, 1H)、1.35-1.28 (m, 1H)、0.80-0.72 (m, 1H)

20

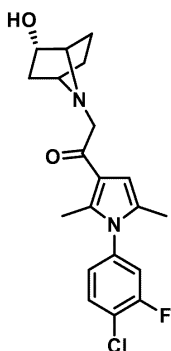
30

40

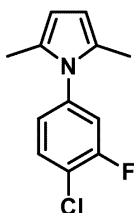
【0999】

実施例45B (±)-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン (117B)

50



10



【1000】

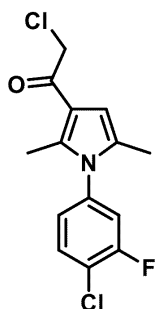
A. 1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール

【1001】

20

窒素の不活性雰囲気下に維持された250mLの丸底フラスコに、4-クロロ-3-フルオロアニリン(10g、68.7mmol)と、ヘキサン-2,5-ジオン(11.8g、103mmol)と、酢酸(50mL)と、トルエン(50mL)との混合物を入れた。反応混合物を110℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、7gの1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロールを淡黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{12}H_{11}ClFN$: 224 (M+H); found: 224.

30



【1002】

40

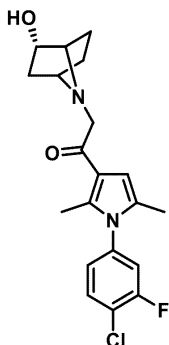
B. 2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

【1003】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(5mL)中の1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール(223mg、1.00mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド(1.7mL、1.50当量)で処理した。得られた混合物を0℃で20分間攪拌し、次に2-クロロアセチルクロリド(0.113mL)で一度に処理した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した後、水で希釈した。二相混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、349mgの未精製

50

2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンを褐色液体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{14}H_{12}Cl_2FNO$: 300 (M+H); found: 300.



10

【1004】

C. (±)-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン(117B)

【1005】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(349mg、1.16mmol)の溶液を入れた。溶液に、炭酸カリウム(414mg、3.00mmol)およびラセミ(2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸(165mg、1.10mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を反応混合物からフィルタにかけ、次に粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge Prep C18 OBDカラム、19×250mm、10μm; 移動相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: アセトニトリル、流量-25mL/分、グラジエント: 8分間で15%B~60%B; 検出器-254/220nmこのプロセスにより、749mg(17%)の(±)-1-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン(117B)を白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{22}ClFN_2O_2$: 377 (M+H); found: 377. ^1H NMR(300MHz、DMSO- d_6): δ 7.81-7.76(m、1H)、7.63-7.59(m、1H)、7.27-7.24(m、1H)、6.46(s、1H)、4.66(d、J=3.9Hz、1H)、4.06-4.02(m、1H)、3.52(s、2H)、3.31-3.22(m、2H)、2.24(s、3H)、2.03-1.94(m、2H)、1.97(s、3H)、1.75-1.71(m、1H)、1.54-1.45(m、1H)、1.35-1.34(m、1H)、0.80-0.76(m、1H)

20

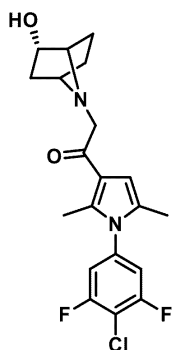
30

40

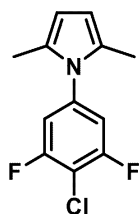
【1006】

実施例46B(±)-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン(118B)

50



10



【1007】

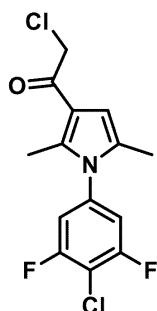
A. 1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール

20

【1008】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250 mLの丸底フラスコに、4-クロロ-3,5-ジフルオロアニリン(10 g、61.1 mmol)と、ヘキサン-2,5-ジオン(11.8 g、103 mmol)と、酢酸(50 mL)と、トルエン(50 mL)との混合物を入れた。反応混合物を110℃で一晩加熱した後、室温まで冷却させた。反応混合物を真空で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、8 gの1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロールを淡黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{12}H_{10}ClF_2N$: 242 (M+H); found: 242.

30



40

【1009】

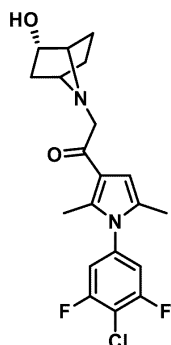
B. 2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン

【1010】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50 mLの丸底フラスコに、1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール(240 mg、0.99 mmol)と、ジエチルアルミニウムクロリド(1.7 mL、1.50当量)と、ジクロロメタン(5 mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、20分間攪拌した後、2-クロロアセチルクロリド(167 mg、1.48 mmol)で処理した。得られた混合物を0℃で一晩攪拌し、次に水で希釈した。二相混合物をジクロロメタン

50

で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮して、331mgの未精製2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンを褐色液体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{14}H_{11}Cl_2F_2NO$: 318 (M+H); found: 318.



10

【1011】

C. (±)-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン (118B)

20

【1012】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の2-クロロ-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン(331mg、1.04mmol)の溶液を入れた。溶液に炭酸カリウム(414mg、3.00mmol)およびラセミ(2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸(165mg、1.10mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を反応混合物からフィルタにかけ、次に粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-XBridge C18 OBD、19×250mm、10μm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: アセトニトリル、流量-20 mL/分、グラジエント: 8分間で40%B~70%B; 検出器-254/220nmこのプロセスにより、72mg(17%)の(±)-1-(1-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エタン-1-オン(118B)を白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_2$: 395 (M+H); found: 395. ^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6): δ 7.57-7.54(m、2H)、6.47(s、1H)、4.66(d、J=3.9 Hz、1H)、4.06-4.02(m、1H)、3.46(s、2H)、3.25-3.23(m、2H)、2.27(s、3H)、2.03(s、3H)、2.00-1.94(m、2H)、1.78-1.72(m、1H)、1.54-1.46(m、1H)、1.34-1.27(m、1H)、0.80-0.75(m、1H)

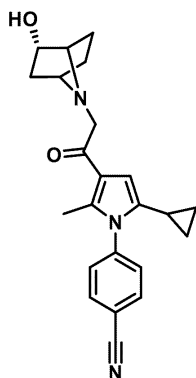
30

40

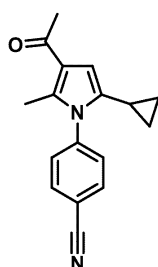
【1013】

実施例47B(±)-4-(5-シクロプロピル-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(98B)

50



10



20

【1014】

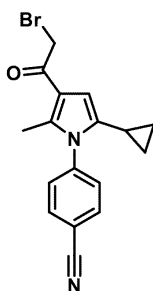
A. 4-(3-アセチル-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1015】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.0g、2.86mmol、中間体IB)と、シクロプロピルボロン酸(300mg、3.49mmol)と、炭酸セシウム(2.74g、8.41mmol)と、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(180mg、0.22mmol)と、1,4-ジオキサン(10mL)と、水(2mL)との混合物を入れた。反応混合物を80℃で5時間加熱し、次に冷却させてから酢酸エチル(50mL)で希釈した。混合物をブライン(2x30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を展開溶液として使用する分取TLCによって精製して、500mg(66%)の4-(3-アセチル-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₇H₁₆N₂O : 265 (M+H) ; found : 265. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.88-7.82 (m, 2H)、7.45-7.41 (m, 2H)、6.21 (s, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、1.37-1.28 (m, 1H)、0.76-0.68 (m, 2H)、0.65-0.54 (m, 2H)

30

40



【1016】

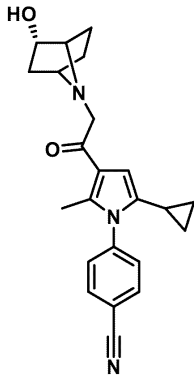
50

B. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1017】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(25mL)中の4-(3-アセチル-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(500mg、1.89mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジイソプロピルエチルアミン(980mg、7.58mmol)およびトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(850mg)で処理した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次にN-ブロモスクシンイミド(350mg、1.97mmol)を加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次に水(20mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2x20mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、300mg(46%)の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{17}H_{15}BrN_2O$: 343 (M+H); found: 343.

10



20

【1018】

C. (±)-4-(5-シクロプロピル-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(98B)

30

【1019】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている25mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロプロピル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(300mg、0.87mmol)と、ラセミ(1R,2R,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(150mg、1.33mmol)と、炭酸カリウム(620mg、4.49mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)との混合物を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水(50mL)で希釈した。混合物を酢酸エチル(2x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2x25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。移動相A-0.05%トリフルオロ酢酸を含む水、移動相B-アセトニトリル;流量-20μL/分;グラジエント-8分間で20%B~70%B;検出器-UV254nmこのプロセスにより、87mg(27%)の(±)-4-(5-シクロプロピル-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(98B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{25}N_3O_2$: 376 (M+H); found: 376. ^1H NMR(400MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.98-7.96(m, 2H)、7.57-7.55(m, 2H)、6.41

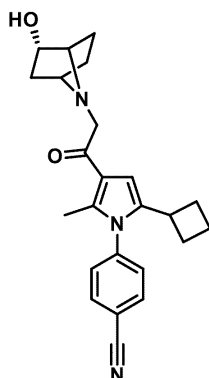
40

50

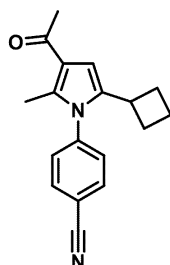
(s, 1H)、4.60–4.56 (m, 1H)、4.52–4.51 (m, 1H)、4.16–4.11 (m, 2H)、2.61–2.55 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、2.25–1.18 (m, 1H)、1.93–1.90 (m, 2H)、1.51–1.47 (m, 1H)、1.42–1.38 (m, 1H)、0.73–0.69 (m, 2H)、0.62–0.59 (m, 2H)

【1020】

実施例48B(±)–4–(5–シクロブチル–3–(2–((2R)–2–ヒドロキシ–7–アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–7–イル)アセチル)–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル(108B)



10



20

【1021】

A. 4–(3–アセチル–5–シクロブチル–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル

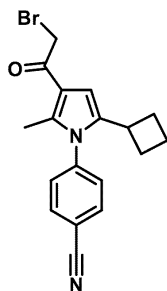
【1022】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの丸底フラスコに、4–(3–アセチル–5–ヨード–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリル(530mg、1.51mmol、中間体IB)と、ヨウ化銅(I)(67mg、0.35mmol)と、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(132mg、0.16mmol)と、テトラヒドロフラン(20mL)との混合物を入れた。次に、混合物を、テトラヒドロフラン中のブromo(シクロブチル)亜鉛(3.6mL、0.70当量)の溶液で滴下処理した。得られた混合物を60℃で16時間加熱し、次に室温まで放冷した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、次に酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、95mg(23%)の4–(3–アセチル–5–シクロブチル–2–メチル–1H–ピロール–1–イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₈H₁₈N₂O : 279 (M+H) ; found : 279.

30

40

50



10

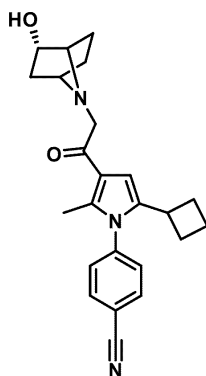
【1023】

B. 4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロブチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1024】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-5-シクロブチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200mg、0.72mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(370mg、2.87mmol)と、テトラヒドロフラン(20mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(318mg、1.43mmol)で処理した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、固体のN-ブロモスクシンイミド(382mg、2.15mmol)を30分かけて加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した後、水(50mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(2×20mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に真空下で濃縮して、120mg(47%)の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロブチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₁₈H₁₇BrN₂O: 357 (M+H); found: 357.

20



30

【1025】

C. (±)-4-(5-シクロブチル-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(108B)

【1026】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(3-(2-ブロモアセチル)-5-シクロブチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(120mg、0.34mmol)の溶液を入れた。溶液に、炭酸カリウム(139mg、1.01mmol)およびラセミ(1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(75

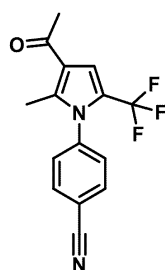
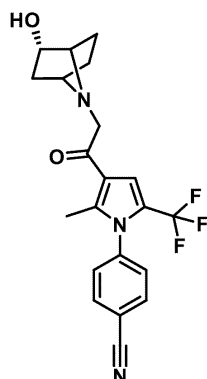
40

50

mg、0.50 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、固体を混合物からフィルタにかけた。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge C18 OBD Prepカラム、100 Å、10 μm、19 mm X 250 mm; 移動相-10 mMのNH₄HCO₃を含む水、およびアセトニトリル(8分でアセトニトリル20%を67%まで上げる); 検出器-UV 254 nmこのプロセスにより、61 mg (47%)の(±)-4-(5-シクロブチル-3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(108B)を黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₄H₂₇N₃O₂: 390 (M+H); found: 390. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): δ 8.05 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.53 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.59 (s、1H)、4.68 (d、J=3.0 Hz、1H)、4.07 (brs、1H)、3.60 (s、2H)、3.28-3.23 (m、1H)、3.08-3.03 (m、1H)、2.20 (s、3H)、2.02-1.88 (m、6H)、1.78-1.71 (m、3H)、1.55-1.48 (m、1H)、1.36-1.31 (m、1H)、0.82-0.77 (m、1H)

【1027】

実施例49B (±)-4-(3-(2-(2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(109B)



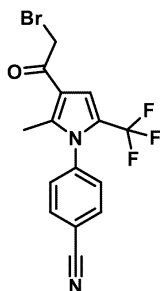
【1028】

A. 4-(3-アセチル-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1029】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の4-(3-アセチル-5-ヨード-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(525 mg、1.50 mmol、中間体IB)の溶液を入れた。次に、溶液をヨウ化銅(I)(285 mg、1.50 mmol)および2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(1.15 g、5.99 mmol)で処理した。得られた混合物を100℃で16時間加熱した後、室温まで放冷した

。反応混合物を水で希釈し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：３）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３０５ｍｇ（７０％）の４－（３－アセチル－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌ ｃ ｄ． ｆ ｏ ｒ C₁₅H₁₃F₃N₂O：293（Ｍ＋Ｈ）； ｆ ｏ ｕ ｎ ｄ：293。



10

【1030】

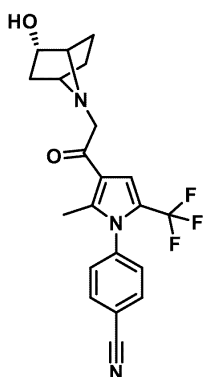
B． ４－（３－（２－ブromoアセチル）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【1031】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている５０ｍＬの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の４－（３－アセチル－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（３０５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。溶液を０℃に冷却し、次にトリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート（０．３８ｍＬ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．５２ｍＬ）で処理した。混合物を０℃で３０分間攪拌し、次に固体のＮ－ブromosクシンイミド（２２３ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を０℃で１時間攪拌した後、ブラインで希釈した。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮して、５００ｍｇの未精製４－（３－（２－ブromoアセチル）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを褐色油として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌ ｃ ｄ． ｆ ｏ ｒ C₁₅H₁₀BrF₃N₂O：371（Ｍ＋Ｈ）； ｆ ｏ ｕ ｎ ｄ：371。

20

30



40

【1032】

C． （±）－４－（３－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシー－７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１０９Ｂ）

【1033】

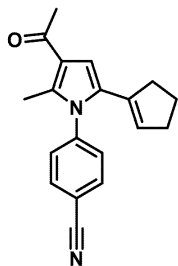
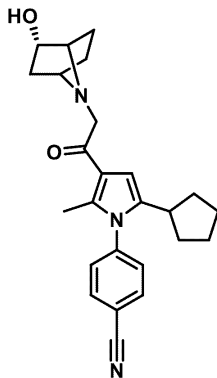
窒素の不活性雰囲気下に維持されている５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ、Ｎ－ジメチル

50

ホルムアミド（４ｍＬ）中の４－（３－（２－ブロモアセチル）－２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（３８５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。この溶液に、炭酸カリウム（４３２ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）およびラセミ（２Ｒ）－ビスクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－オール塩酸塩（２３５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、固体を混合物からフィルタにかけた。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を以下の条件下で分取ＨＰＬＣにより精製した。カラム－Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ１３０　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×２５０　ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：１０　ｍＭのＮＨ₄ＨＣＯ₃を含む水、移動相Ｂ－アセトニトリル；流量：２０　ｍＬ／分、グラジエント：７分間で３７％Ｂ～４７％Ｂ、検出器－２５４　ｎｍこのプロセスにより、１５９　ｍｇ（３８％）の（±）－４－（３－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－７－アザビスクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１０９　Ｂ）を白色固体として得た。マスペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ　ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ　Ｃ₂₁Ｈ₂₀Ｆ₃Ｎ₃Ｏ₂：４０４（Ｍ＋Ｈ）；ｆｏｕｎｄ：４０４．¹Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ₆）：δ　８．１０（ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、４．６９（ｄ、Ｊ＝３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７－４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．７２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．２６－３．１６（ｍ、２Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．１３－１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．５６－１．４８（ｍ、１Ｈ）、１．３７－１．２９（ｍ、１Ｈ）、０．８５－０．７９（ｍ、１Ｈ）

【１０３４】

実施例５０Ｂ（±）－４－（５－シクロペンチル－３－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－７－アザビスクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１１０　Ｂ）



【１０３５】

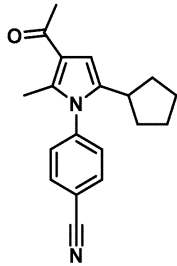
Ａ．　４－（３－アセチル－５－（シクロペント－１－エン－１－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【１０３６】

窒素の不活性雰囲気下に維持された１０　ｍＬの密封管に、４－（３－アセチル－５－ヨ

ードー２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（５００mg、１．６５mmol、中間体IB）と、（シクロペント－１－エン－１－イル）ボロン酸（２８０mg、２．５０mmol）と、炭酸セシウム（１．６g、５．００mmol）と、１，４－ジオキサン（５mL）と、水（１mL）との混合物を入れた。混合物にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９０mg、０．１６mmol）を加え、得られたシステムをマイクロ波中で１００℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１展開溶液）によって精製して、４５０mg（９４％）の４－（３－アセチル－５－（シクロペント－１－エン－１－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを褐色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{18}N_2O$ ：２９１（M+H）；found：２９１。

10



20

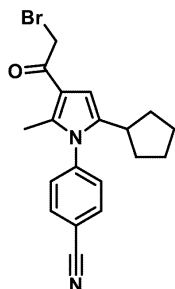
【１０３７】

B. ４－（３－アセチル－５－シクロペンチル－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【１０３８】

１００mLの丸底フラスコに、酢酸エチル（２０mL）中の４－（３－アセチル－５－（シクロペント－１－エン－１－イル）－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（４５０mg、１．５５mmol）の溶液を入れた。この溶液にパラジウム炭素（１００mg、１．１３mmol）を加え、得られた混合物に水素を散布した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で１０時間撹拌した。固体を反応混合物からフィルタにかけ、次に濾液を真空下で濃縮した。残りの残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１展開溶液）によって精製して、３００mg（６６％）の４－（３－アセチル－５－シクロペンチル－２－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マススペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for $C_{19}H_{20}N_2O$ ：２９３（M+H）；found：２９３。 ^1H NMR（３００MHz、DMSO- d_6 ）： δ ８．１０－８．０２（m、２H）、７．５９－７．５４（m、２H）、６．８９（s、１H）、４．６１－４．５８（m、１H）、２．５３－２．４７（m、４H）、２．３７（s、２H）、２．２５－２．１７（m、２H）、２．２０（s、３H）、１．７９－１．６９（m、２H）

30



40

【１０３９】

C. ４－（３－（２－ブロモアセチル）－５－シクロペンチル－２－メチル－１Ｈ－ピ

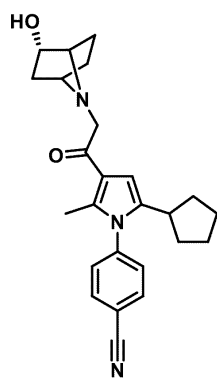
50

ロール-1-イル) ベンゾニトリル

【1040】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、4-(3-アセチル-5-シクロペンチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (170 mg、0.58 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (225 mg、1.74 mmol) と、テトラヒドロフラン (20 mL) との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (194 mg) で処理した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン (2 mL) 中のN-ブロモスクシンイミド (124 mg、0.70 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を0℃でさらに2時間攪拌した後、水 (50 mL) で希釈した。水性混合物をジクロロメタン (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮して、170 mg (79%) の4-(3-(2-ブromoアセチル)-5-シクロペンチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを淡黄色油として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{19}H_{19}BrN_2O$: 371 (M+H); found: 371.

10



20

【1041】

D. (±)-4-(5-シクロペンチル-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (110B)

30

【1042】

25 mLの丸底フラスコに、4-(3-(2-ブromoアセチル)-5-シクロペンチル-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (170 mg、0.46 mmol) と、ラセミ (2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩 (140 mg、1.05 mmol) と、炭酸カリウム (194 mg、1.40 mmol) と、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) との混合物を入れた。反応混合物を室温で13時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC (ジクロロメタン/メタノール=10:1展開溶液) によって精製して、164 mg (89%) の(±)-4-(5-シクロペンチル-3-(2-((2R)-)2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (110B) を淡黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); found: 404. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.67 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.27-3.26 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.62-1.28 (m, 11H), 0.81-0.76 (m, 1H)

40

【1043】

50

実施例 47B～50Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

化合物	データ
111B	(±)-4-(5-(シクロヘキシル-3-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); found: 418. ^1H NMR (300 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.58 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.51 (s、1H)、4.77-4.67 (m、1H)、4.09-4.06 (m、1H)、3.63 (s、2H)、3.36-3.31 (m、2H)、2.22-2.11 (m、4H)、2.03-1.96 (m、2H)、1.78-1.75 (m、1H)、1.67-1.50 (m、6H)、1.38-1.22 (m、3H)、1.18-1.01 (m、3H)、0.84-0.79 (m、1H)
112B	(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-5-イソプロピル-2-メチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{23}H_{27}N_3O_2$: 378 (M+H); found: 378. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6): δ 8.06 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.61 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.52 (s、1H)、4.68 (d、$J=4.0$ Hz、1H)、4.07-4.01 (m、1H)、3.57 (s、2H)、3.27-3.26 (m、2H)、2.55-2.52 (m、1H)、2.19 (s、3H)、2.04-1.97 (m、2H)、1.81-1.70 (m、1H)、1.55-1.51 (m、1H)、1.35-1.25 (m、1H)、1.00 (d、$J=6.8$ Hz、6H)、0.79-0.73 (m、1H)
114B	(±)-4-(5-(sec-ブチル)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1<i>H</i>-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{29}N_3O_2$: 392 (M+H); found: 392. ^1H NMR (300 MHz、CH_3OH-d_4): δ 7.92 (d、$J=8.7$ Hz、2H)、7.44 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、6.43 (s、1H)、4.85 (s、2H)、4.29-4.27 (m、1H)、3.80-3.78 (m、1H)、3.48-3.42 (m、1H)、3.29-3.27 (m、1H)、2.35-2.29 (m、1H)、2.24 (s、3H)、2.20-2.08 (m、2H)、1.90-1.85 (m、1H)、1.70-1.66 (m、1H)、1.53-1.43 (m、2H)、1.40-1.33 (m、1H)、1.07 (d、$J=6.9$ Hz、3H)、0.99-0.94 (m、1H)、0.75-0.70 (m、3H) ジアステレオマーの混合物

10

20

30

40

50

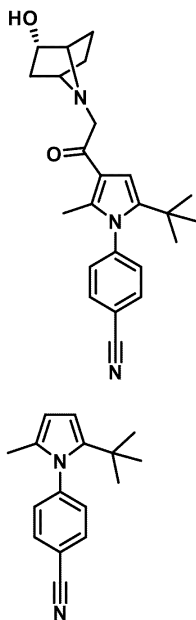
化合物	データ
131B	(±)-4-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{25}F_2N_3O_2$: 426 (M+H); found: 426. ^1H NMR (300 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H)

10

【1044】

実施例51B (±)-4-(5-(tert-ブチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (113B)

20



30

【1045】

A. 4-(2-(tert-ブチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

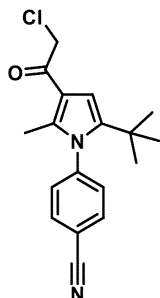
40

【1046】

100 mLの丸底フラスコに、トルエン (8 mL) 中の6,6-ジメチルヘプタン-2,5-ジオン (200 mg, 1.28 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、4-アミノベンゾニトリル (302 mg, 2.56 mmol) および酢酸 (5 mL) を加えた。得られた混合物を110℃で一晩加熱し、その後、室温まで放冷した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:10) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、170 mg (56%) の4

50

－（２－（*tert*-ブチル）－５－メチル－１*H*－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz、CDCl₃）：δ ７．８１－７．７６（*m*、２H）、７．４６－７．４３（*m*、２H）、６．０２－６．０１（*m*、１H）、５．９４－５．９２（*m*、１H）、１．８４（*s*、３H）、１．１３（*s*、９H）



10

【１０４７】

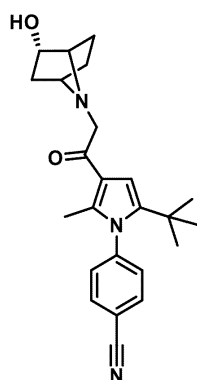
B. ４－（５－（*tert*-ブチル）－３－（２-クロロアセチル）－２-メチル－１*H*－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル

【１０４８】

窒素の不活性雰囲気下に維持された１００mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（５mL）中の４－（５－（*tert*-ブチル）－３－（２-クロロアセチル）－２-メチル－１*H*－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１７０mg、０．７１mmol）の溶液を入れた。この溶液に、ジエチルアルミニウムクロリド（１７０mg、１．４０mmol）および２-クロロアセチルクロリド（１５８mg、１．４０mmol）を加えた。得られた混合物を室温で４時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの水溶液（１００mL）で希釈した。二相混合物を酢酸エチル（２×１００mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（３×１００mL）で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル（１：５）を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２７０mgの４－（５－（*tert*-ブチル）－３－（２-クロロアセチル）－２-メチル－１*H*－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル（LCMS、ESI pos.）：Calcd. for C₁₈H₁₉ClN₂O：３１５（M+H）；found：３１５。

20

30



40

【１０４９】

C. （±）－４－（５－（*tert*-ブチル）－３－（２－（（２*R*）－２－ヒドロキシ－７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）アセチル）－２-メチル－１*H*－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１１３B）

【１０５０】

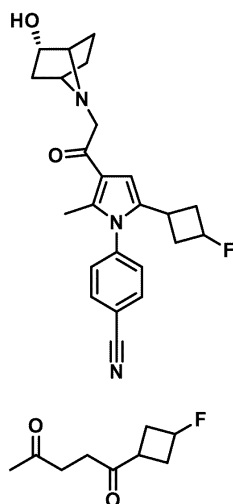
１００mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（３mL）中の４－（５－（*tert*-ブチル）－３－（２-クロロアセチル）－２-メチル－１*H*－ピロール

50

ー１－イル) ベンゾニトリル (270 mg、0.86 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ (1R, 2S, 4S) -7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-オール塩酸塩 (258 mg、1.72 mmol) および炭酸カリウム (594 mg、4.30 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm; 移動相-0.05%のNH₄HCO₃を含む水、およびCH₃CN (10%のCH₃CNを10分で90%まで上げ、1.5分で95%まで上げ、1.5分で10%まで下げる); 検出器-254 nmこのプロセスにより、102 mg (30%) の (±)-4-(5-(tert-ブチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (113 B) を淡黄色固体として得た。マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₂₄H₂₉N₃O₂: 392 (M+H); found: 392. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): δ 8.05 (d、J=8.7 Hz、2H)、7.62 (d、J=8.7 Hz、2H)、6.53 (s、1H)、4.66 (d、J=4.2 Hz、1H)、4.07-4.03 (m、1H)、3.56 (s、2H)、3.28-3.24 (m、2H)、2.03 (s、3H)、2.00-1.94 (m、2H)、1.82-1.73 (m、1H)、1.55-1.50 (m、1H)、1.35-1.32 (m、1H)、1.01 (s、9H)、0.80-0.75 (m、1H)

【1051】

実施例52B (±)-4-(5-(3-フルオロシクロブチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (132 B)



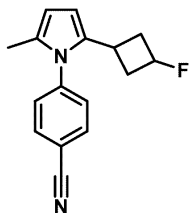
【1052】

A. 1-(3-フルオロシクロブチル) ペンタン-1, 4-ジオン

【1053】

250 mLの丸底フラスコに、エタノール (50 mL) 中の3-フルオロシクロブタン-1-カルバルデヒド (3.46 g、34.0 mmol) の溶液を入れた。溶液に、ブト-3-エン-2-オン (4.76 g、68.0 mmol)、トリエチルアミン (10.3 g、102 mmol) および3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-3-イウムクロリド (1.84 g、6.80 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で一晩加熱した後、室温まで放冷した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を酢酸エチル (100 mL) に再溶解した。混合物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を使用するシリカ

のカラムクロマトグラフィーによって精製して、1 g (17%) の1-(3-フルオロシクロブチル)ペンタン-1,4-ジオンを黄色油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.04–4.91 (m, 0.5 H)、4.85–4.78 (m, 0.5 H)、2.80–2.66 (m, 5 H)、2.63–2.30 (m, 4 H)、2.15 (s, 3 H)



10

【1054】

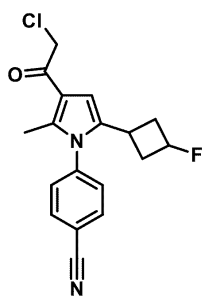
B. 4-(2-(3-フルオロシクロブチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1055】

100 mL の丸底フラスコに、トルエン (6 mL) 中の1-(3-フルオロシクロブチル)ペンタン-1,4-ジオン (660 mg, 3.83 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、4-アミノベンゾニトリル (906 mg, 7.67 mmol) および酢酸 (5 mL) を加えた。得られた混合物を100℃で一晩加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1:10) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、700 mg (72%) の4-(2-(3-フルオロシクロブチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77–7.74 (m, 2 H)、7.30–7.25 (m, 2 H)、6.04–6.01 (m, 1 H)、5.99–5.95 (m, 1 H)、2.52–2.39 (m, 3 H)、2.35–2.16 (m, 3 H)、1.99 (s, 3 H)

20

30



40

【1056】

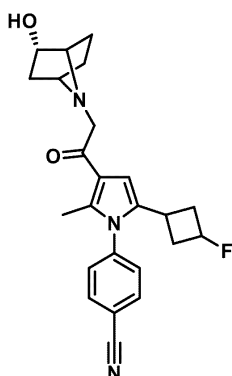
C. 4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(3-フルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1057】

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (5 mL) 中の4-(2-(3-フルオロシクロブチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (230 mg, 0.90 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、2-クロロアセチルクロリド (203 mg, 1.80 mmol) およびジエチルアルミニウムクロリド (1.5 mL, 0.9 M) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、水 (100 mL) で希釈した。二相混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブ

50

ライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、290 mg (97%) の未精製 4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(3-フルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{18}H_{16}ClFN_2O$: 331 (M+H) ; found : 331.



10

【1058】

D. (±)-4-(5-(3-フルオロシクロブチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (132B)

20

【1059】

100 mL の丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(3-フルオロシクロブチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (290 mg、0.88 mmol) の溶液を入れた。この溶液に、ラセミ (1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール (264 mg、1.76 mmol) および炭酸カリウム (607 mg、4.40 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件を使用して分取 HPLC により精製した。カラム-SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm; 移動相-トリフルオロ酢酸 0.05% を含む水、および CH_3CN (CH_3CN 10% を 10 分で 30% まで上げ、2 分で 100% まで上げ、1 分で 10% まで下げる); 検出器-254 nm このプロセスにより、17 mg (5%) の (±)-4-(5-(3-フルオロシクロブチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル) ベンゾニトリル (132B) を白色固体のジアステレオマー混合物として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{24}H_{26}FN_3O_2$: 408 (M+H) ; found : 408. ^1H NMR (300 MHz、 CH_3OH-d_4) δ 7.92 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.42 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.54 (s、1H)、4.87-4.84 (m、1H)、4.82 (s、2H)、4.68-4.63 (m、0.5H)、4.31-4.28 (m、1H)、3.79-3.77 (m、1H)、3.47-3.40 (m、2H)、2.54-2.52 (m、1H)、2.41-2.36 (m、2H)、2.25 (s、3H)、2.23-2.07 (m、4H)、1.93-1.89 (m、1H)、1.70-1.65 (m、1H)、1.51-1.45 (m、1H)、0.98-0.93 (m、1H)

30

40

【1060】

実施例 51B および 52B に記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

50

化合物	データ
1 4 2 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 S、 2 R、 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (2 - メチルシクロプロピル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスマスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{24}H_{27}N_3O_2$: 390 (M+H); found : 390. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) : δ 8.08 (d、$J=8.8$ Hz、1H)、7.64 (d、$J=8.4$ Hz、1H)、6.37 (s、1H)、4.67 (d、$J=4.0$ Hz、1H)、4.05 - 4.02 (m、1H)、3.53 (t、$J=6.0$ Hz、2H)、3.26 - 3.22 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.99 - 1.95 (m、2H)、1.78 - 1.69 (m、1H)、1.52 - 1.48 (m、1H)、1.33 - 1.25 (m、1H)、1.07 - 1.01 (m、1H)、0.86 - 0.72 (m、5H)、0.52 - 0.46 (m、1H) ジアステレオマーの混合物
1 4 4 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R、 2 R、 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスマスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); found : 433. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) : δ 8.04 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.57 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.16 (s、1H)、6.40 (s、1H)、4.70 (d、$J=4$ Hz、1H)、4.09 - 4.05 (m、1H)、3.66 (s、2H)、3.31 - 3.27 (m、2H)、2.52 (s、3H)、2.29 (s、3H)、2.04 - 1.95 (m、2H)、1.85 - 1.75 (m、1H)、1.61 - 1.50 (m、1H)、1.40 - 1.30 (m、1H)、0.85 - 0.74 (m、1H)
1 4 5 B	(±) - 4 - (3 - (2 - ((1 R、 2 R、 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスマスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2S$: 487 (M+H); found : 487. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) : δ 8.05 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.60 (d、$J=8.4$ Hz、2H)、7.32 (s、1H)、7.19 (s、1H)、4.70 (s、1H)、4.08 - 4.07 (m、1H)、3.70 (s、2H)、3.33 - 3.31 (m、2H)、2.31 (s、3H)、2.03 - 1.97 (m、2H)、1.80 - 1.78 (m、1H)、1.60 - 1.55 (m、1H)、1.37 - 1.33 (m、1H)、0.82 - 0.78 (m、1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
146B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{22}N_4O_2S$: 419 (M+H); found: 419. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64–7.61 (m, 3H), 7.52 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.69 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.29–3.26 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00–1.98 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.36–1.28 (m, 1H), 0.81–0.78 (m, 1H)
147B	(±)-4-(3-(2-((1R, 2R, 4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{24}H_{24}N_4O_2S$: 433 (M+H); found: 433. ^1H NMR (400 MHz, CH_3OH-d_4): δ 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.36–4.32 (m, 1H), 3.51 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 1H), 1.03–0.99 (m, 1H)

10

20

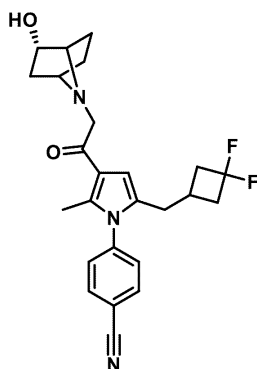
【1061】

実施例53B (±)-4-(5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (135B)

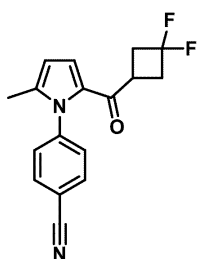
30

40

50



10



20

【1062】

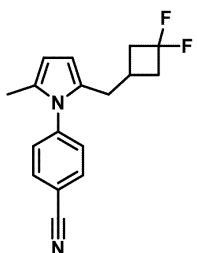
A. 4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1063】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100 mLの丸底フラスコに、3,3-ジフルオロ-N,N-ジメチルシクロブタン-1-カルボキサミド(2.15 g、13.2 mmol)とオキシ塩化リン(2.03 g、13.2 mmol)との混合物を入れた。混合物を0℃で1時間維持し、攪拌した。次に、クロロホルム(30 mL)中の4-(2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(2.0 g、11.0 mmol)の溶液をフラスコに加えた。得られた混合物を室温まで温め、次に80℃で14時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水(50 mL)で希釈した。得られた混合物をジクロロメタン(2 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／ヘキサン(1:30~1:20)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 g(91%)の4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを淡黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{17}H_{14}F_2N_2O$: 301 (M+H); found: 301. ^1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.77 (m, 2H)、7.33-7.29 (m, 2H)、7.01 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、6.18-6.16 (m, 1H)、3.66-3.51 (m, 1H)、2.93-2.67 (m, 4H)、2.05 (s, 3H)

30

40



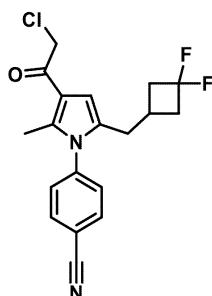
50

【1064】

B. 4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1065】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている250 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(100 mL)中の4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.50 g、4.99 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にボラン/テトラヒドロフラン溶液(30 mL、6.00当量)で滴下処理した。得られた混合物を室温まで温め、次に50℃で1時間加熱した。冷却後、反応混合物をメタノール(20 mL)で希釈し、次に真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(1:50~1:30)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、200 mg(14%)の4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを無色の結晶として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{17}H_{16}F_2N_2$: 287 (M+H); found: 287. ^1H NMR(400 MHz、 $CDCl_3$): δ 7.82-7.78 (m、2H)、7.35-7.32 (m、2H)、5.96-5.90 (m、2H)、2.72-2.57 (m、1H)、2.53 (d、J=7.5 Hz、2H)、2.26-2.08 (m、4H)、2.02 (s、3H)



【1066】

C. 4-(3-(2-クロロアセチル)-5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1067】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、ジクロロメタン(10 mL)中の4-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(200 mg、0.70 mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド(1.17 mL、1.50当量)、続いて2-クロロアセチルクロリド(118 mg、1.04 mmol)で処理した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、氷水(30 mL)で希釈した。炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより、水相のpH値を9に調整した。二相混合物をジクロロメタン(3 x 10 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残りの残留物を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=3:1、展開溶液)によって精製して、150 mg(59%)の4-(3-(2-クロロアセチル)-5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色油として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{19}H_{17}ClF_2N_2O$: 363 (M+H); found: 363.

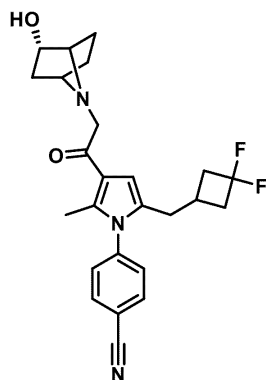
10

20

30

40

50



10

【1068】

D. (±)-4-(5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(135B)

【1069】

25 mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(4.0 g、54.7 mmol)中の4-(3-(2-クロロアセチル)-5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150 mg、0.41 mmol)の溶液を入れた。溶液に炭酸カリウム(304 mg、2.20 mmol)およびラセミ(1R, 2R, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(164 mg、1.10 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残りの残留物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-X Bridge C18 OBD Prep Column 100 Å、10 μm、19 mm X 250 mm; 移動相A-水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B-アセトニトリル; 流量-20 mL/分; グラジエント-8分で45%B~75%B; 254/220 nmこのプロセスにより、50 mg (28%)の(±)-4-(5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(135)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for C₂₅H₂₇F₂N₃O₂: 440 (M+H); found: 440. ¹H NMR(400 MHz、CH₃OH-d₄): δ 8.01-7.97 (m、2H)、7.54-7.50 (m、2H)、6.50 (s、1H)、4.90 (s、2H)、4.35-4.32 (m、1H)、3.52-3.44 (m、2H)、2.67-2.60 (m、2H)、2.55 (d、J=7.5 Hz、2H)、2.31 (s、3H)、2.27-2.10 (m、5H)、1.96-1.93 (m、1H)、1.73-1.68 (m、1H)、1.55-1.51 (m、1H)、1.03-0.99 (m、1H)

20

30

【1070】

実施例53Bに記載の手順、ならびに当業者に知られている試薬、出発物質、および条件を使用して、本発明を代表する以下の化合物を調製した。

40

50

化合物	データ
1 3 3 B	(±) - 4 - (5 - (シクロブチルメチル) - 3 - (2 - ((1 R、2 R、4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{29}N_3O_2$: 404 (M+H); found : 404. ^1H NMR (400 MHz、CH_3OH-d_4) : δ 7.97 (d、$J=8.0$ Hz、2H)、7.49 (d、$J=8.0$ Hz、2H)、6.43 (s、1H)、4.91 (s、2H)、4.35 - 4.32 (m、1H)、3.85 - 3.77 (m、1H)、3.50 (t、$J=4.2$ Hz、1H)、3.44 (t、$J=4.9$ Hz、1H)、2.43 - 2.39 (m、3H)、2.30 (s、3H)、2.27 - 2.12 (m、2H)、2.04 - 2.02 (m、2H)、1.92 - 1.79 (m、3H)、1.76 - 1.72 (m、1H)、1.69 - 1.59 (m、3H)、1.03 - 0.98 (m、1H)
1 3 4 B	(±) - 4 - (5 - ((3, 3 - ジメチルシクロブチル) メチル) - 3 - (2 - ((1 R、2 R、4 S) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{27}H_{33}N_3O_2$: 432 (M+H); found : 432. ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d_6) : δ 8.08 (d、$J=7.6$ Hz、2H)、7.59 (d、$J=7.9$ Hz、2H)、6.47 (s、1H)、4.75 (s、1H)、4.07 (brs、1H)、3.56 (brs、2H)、3.29 (brs、2H)、2.35 - 2.22 (m、6H)、2.10 - 1.97 (m、2H)、1.90 - 1.74 (m、3H)、1.57 - 1.54 (m、1H)、1.35 (brs、3H)、1.09 (s、3H)、0.99 (s、3H)、0.82 - 0.80 (m、1H)
1 5 7 B	(±) - 4 - (5 - ((1 - クロロシクロブチル) メチル) - 3 - (2 - ((1 S、2 R、4 R) - 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) アセチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$: 438 (M+H); found : 438. ^1H NMR (400 MHz、$CDCl_3$) : δ 7.96 (brs、2H)、7.48 (brs、2H)、6.72 (s、1H)、4.61 (brs、1H)、4.54 (brs、1H)、4.13 (brs、2H)、3.75 (brs、2H)、2.98 (s、1H)、2.62 (s、1H)、2.38 - 2.26 (m、8H)、2.16 - 1.96 (m、4H)、1.84 (brs、1H)、1.67 (brs、2H)、1.39 - 1.28 (m、1H)、1.27 - 1.13 (m、1H)

10

20

30

40

50

化合物	データ
158B	(±)-4-(5-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-3-(2-((1R,2S,4S)-2-ヒドロキシ-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル マスペクトル (LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{29}N_3O_2$: 416 (M+H); found: 416. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.53–4.49 (m, 1H), 3.81–3.69 (m, 2H), 3.59–3.55 (m, 1H), 3.51–3.47 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.37–2.26 (m, 4H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 3H), 1.74–1.61 (m, 1H), 1.55–1.47 (m, 7H), 1.00 (dd, $J=3.2, 12.4$ Hz, 1H)

10

【1071】

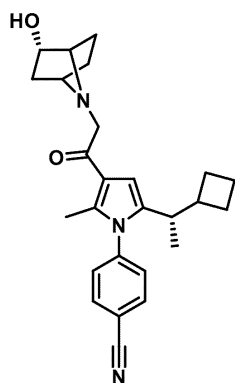
実施例54Bおよび55B (±)-4-(5-(*S*)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (150) および 4-(5-(*R*)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2*R*)-2-ヒドロキシ-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル (151B)

20

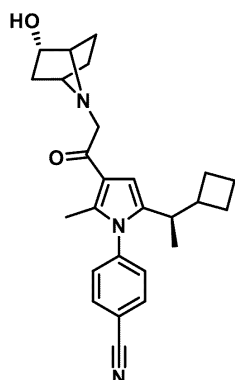
30

40

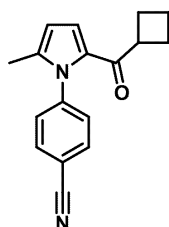
50



10



20



30

【1072】

A. 4-(2-(シクロブタンカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

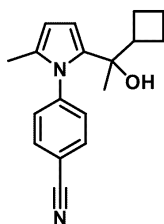
【1073】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている500mLの丸底フラスコに、オキシ塩化リン(8.13g、53.0mmol)およびN、N-ジメチルシクロブタンカルボキサミド(4.5g、35.4mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、30分間撹拌した。次に、この溶液を、1,2-ジクロロエタン(40mL)中の4-(2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(7.74g、42.5mmol)の溶液で処理した。得られた混合物を室温まで温め、次に80℃で一晩ニートした。室温まで冷却した後、水酸化カリウム水溶液の水溶液を加えることにより、混合物のpH値を10に調整した。得られた混合物を酢酸エチル(2 x 200 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(3 x 200 mL)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:4)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、4.2g(37%)の4-(2-(シクロブタンカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.) : Calcd. for C₁₇H₁₆N₂O: 265 (M+H); found: 265. ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.99-7.94 (m、2H)、7.46-7.42 (m、2H)、7.10 (d、J=4.0 Hz、1H)、6.1

40

50

8 (d、 $J = 4.0$ Hz、1H)、3.92–3.84 (m、1H)、2.18–2.07 (m、4H)、2.02–1.92 (m、4H)、1.75–1.66 (m、1H)



10

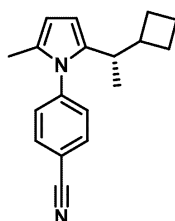
【1074】

B. 4-(2-(1-シクロブチル-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1075】

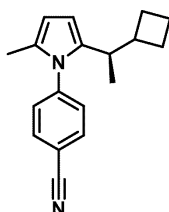
窒素の不活性雰囲気下に維持されている250 mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン(20 mL)中の4-(2-(シクロブタンカルボニル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.0 g、3.78 mmol)の溶液を入れた。この溶液を、エーテル中の臭化メチルマグネシウムの溶液(1.52 mL、3 M)で処理した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した後、水(100 mL)で希釈した。水性混合物を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(3×100 mL)で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1：1)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、600 mg (57%)の4-(2-(1-シクロブチル-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを黄色固体として得た。マススペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2O$ ：281 (M+H)；found：281.

20



30

【1076】



40

【1077】

C. (S)-4-(2-(1-シクロブチルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルおよび(R)-4-(2-(1-シクロブチルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1078】

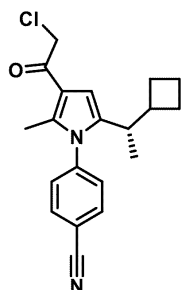
窒素の不活性雰囲気下に維持された100 mLの丸底フラスコに、4-(2-(1-シクロブチル-1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾ

50

ニトリル (600 mg、2.14 mmol) と、ジクロロメタン (20 mL) と、トリフルオロ酢酸 (4 mL) との混合物を入れた。混合物を 0℃ に冷却し、次にトリエチルシラン (4 mL) で処理した。得られた混合物を 0℃ で 3 時間攪拌し、次に炭酸ナトリウムの水溶液 (100 mL) で希釈した。二相混合物をジクロロメタン (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (3 x 100 mL) で洗浄した。有機相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル (1 : 4) を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物をエナンチオマーの混合物として得た。エナンチオマーは、以下の条件下で分取 SFC によって分離した。カラム - Phenomenex Lux Cellulose-3 ; 移動相 : ヘキサン (0.1% ジエチルアミン) / エタノール = 99 : 1 ; 検出器 - UV 220 nm このプロセスにより、150 mg の (R) - 4 - (2 - (1 - シクロブチルエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (第 1 のピーク) を白色固体として、135 mg の (S) - 4 - (2 - (1 - シクロブチルエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (第 2 のピーク) 白色固体として得た。キラル中心の絶対立体化学は、各エナンチオマーについて決定されておらず、命名の目的で任意の割り当てが行われた。

(S) - 4 - (2 - (1 - シクロブチルエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル分析データ : マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H) ; found : 265.

(R) - 4 - (2 - (1 - シクロブチルエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル分析データ : マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{18}H_{20}N_2$: 265 (M+H) ; found : 265.



【1079】

D. (S) - 4 - (3 - (2 - クロロアセチル) - 5 - (1 - シクロブチルエチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル

【1080】

窒素の不活性雰囲気下に維持された 50 mL の密封管に、ジクロロメタン (5 mL) 中の (S) - 4 - (2 - (1 - シクロブチルエチル) - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリル (150 mg、0.57 mmol) の溶液を入れた。溶液を 0℃ に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド (1 mL) および 2 - クロロアセチルクロリド (110 mg、0.97 mmol) を加えた。得られた混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した後、水 (100 mL) で希釈した。反応混合物をジクロロメタン (1 x 100 mL) で抽出し、有機相を炭酸ナトリウムの水溶液 (1 x 100 mL) で洗浄した。有機相をさらにブライン (1 x 100 mL) で処理し、真空下で濃縮して、178 mg (92%) の (S) - 4 - (3 - (2 - クロロアセチル) - 5 - (1 - シクロブチルエチル) - 2 - メチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンゾニトリルを褐色油として得た。マススペクトル (LCMS、ESI pos.) : Calcd. for $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H) ; found : 341.

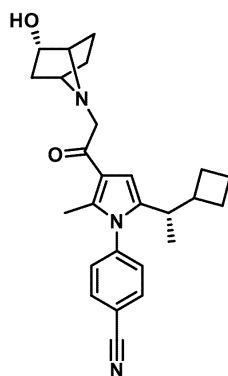
10

20

30

40

50



10

【1081】

E. (±)-4-(5-((S)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150B)

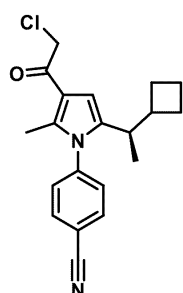
【1082】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、(S)-4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(1-シクロブチルエチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(178 mg、0.52 mmol)と、ラセミ(1R、2S、4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(156 mg、1.04 mmol)と、炭酸カリウム(359 mg、2.58 mmol)と、N、N-ジメチルホルムアミド(3 mL)との混合物を入れた。混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下(水)で分取HPLCにより精製した。カラム-Sun Fire Prep C18、19×150mm 5μm；移動相-トリフルオロ酢酸0.05%を含む水、およびCH₃CN(CH₃CN 10%を10分で30%まで上げ、2分で100%まで上げ、1分で10%まで下げる)；検出器-UV 220/254nmこのプロセスにより、65mg(31%)の(±)-4-(5-((S)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150B)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.)：Calcd. for C₂₆H₃₁N₃O₂：418 (M+H)；found：418. ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ 8.09-8.06(m、2H)、7.60-7.56(m、2H)、6.47(s、1H)、4.67(s、1H)、4.05-4.03(m、1H)、3.56-3.52(m、2H)、3.28-3.24(m、2H)、2.42-2.37(m、1H)、2.32-2.28(m、1H)、2.18(s、3H)、1.98-1.87(m、4H)、1.75-1.71(m、2H)、1.60-1.41(m、4H)、1.35-1.28(m、1H)、0.83(d、J=6.8 Hz、3H)、0.80-0.76(m、1H)ベンジルキラル中心の絶対立体化学は、各エナンチオマーについて決定されておらず、命名の目的で任意の割り当てが行われた。

20

30

40



50

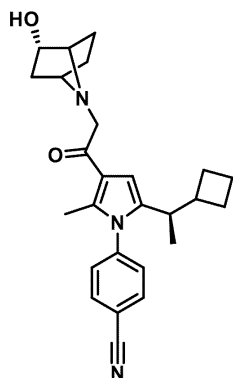
【1083】

F. (R)-4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(1-シクロブチルエチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1084】

窒素の不活性雰囲気下に維持された50mLの密封管に、ジクロロメタン(5mL)中の(R)-4-(2-(1-シクロブチルエチル)-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(150mg、0.57mmol)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド(1mL)および2-クロロアセチルクロリド(110mg、0.97mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した後、水(100mL)で希釈した。混合物をジクロロメタン(2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を炭酸ナトリウムの水溶液(1 x 100 mL)で洗浄した。有機相をさらにブライン(1 x 100 mL)で洗浄し、真空下で濃縮して、178mg(92%)の(R)-4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(1-シクロブチルエチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを褐色油として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{20}H_{21}ClN_2O$: 341 (M+H); found: 341.

10



20

【1085】

G. 4-(5-((R)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(151B)

【1086】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の(R)-4-(3-(2-クロロアセチル)-5-(1-シクロブチルエチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(167mg、0.49mmol)の溶液を入れた。この溶液を、ラセミ(1R,2S,4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール塩酸塩(147 mg、0.98mmol)および炭酸カリウム(338 mg、2.43mmol)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取HPLCにより精製した。カラム-SunFire Prep C18、19*150mm 5μm; 移動相-トリフルオロ酢酸0.05%を含む水、およびCH₃CN(CH₃CN 10%を10分で30%まで上げ、2分で100%まで上げ、1分で10%まで下げる); 検出器-254nm このプロセスにより、72mg(35%)の4-(5-((R)-1-シクロブチルエチル)-3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(151)を白色固体として得た。マスペクトル(LCMS、ESI pos.): Calcd. for $C_{26}H_{31}N_3O_2$: 418 (M+H); found: 418. ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.09-8.06(m、2H)、7.59-7.56(m、2H)、6.47(s、1H)、4.67(d、J=3.2 Hz

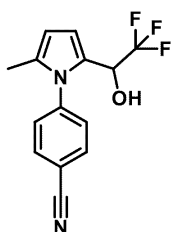
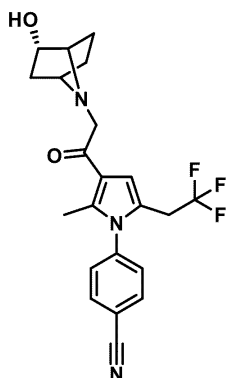
30

40

50

、1 H)、4.05–4.03 (m、1 H)、3.56–3.52 (m、2 H)、3.28–3.24 (m、2 H)、2.42–2.37 (m、1 H)、2.32–2.28 (m、1 H)、2.18 (s、3 H)、1.98–1.87 (m、4 H)、1.75–1.71 (m、2 H)、1.60–1.41 (m、4 H)、1.35–1.25 (m、1 H)、0.84–0.82 (d、J=6.8 Hz、1 H)、0.80–0.76 (m、1 H) 【1087】

実施例56B(±)-4-(3-(2-((2R)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)アセチル)-2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(115B)



【1088】

A. 4-(2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

【1089】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている100mLの丸底フラスコに、4-(2-ホルミル-5-メチル-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.08g、5.14mmol、実施例11Bから)と、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(1.09g、7.69mmol)と、テトラヒドロフラン(30mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にTBPF(13mg、0.05mmol)で処理した。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、1M塩化水素の水溶液(30mL)で希釈した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次にブラインで希釈した。水性混合物を酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:6)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1.62gの半精製の4-(2-メチル-5)-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 7.89–7.83 (m、2 H)、7.55–7.46 (m、2 H)、6.53–6.52 (m、1 H)、6.11–6.10 (m、1 H)、4.57–4.52 (m、1 H)、2.24 (s、1 H)、2.08 (s、3 H)

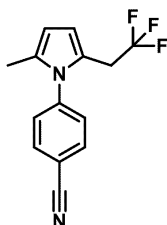
10

20

30

40

50



【1090】

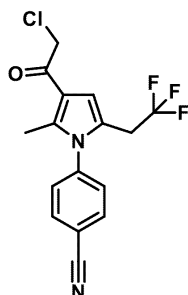
B. 4-(2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

10

【1091】

窒素の不活性雰囲気下に維持された100mLの丸底フラスコに、4-(2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(1.4g、5.00mmol)と、トリフルオロ酢酸(1.14g、10.0mmol)と、ジクロロメタン(50mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にトリエチルシラン(5.8g、50.0mmol)で処理した。得られたものを室温まで温め、1時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの水溶液で希釈した。二相混合物をジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(1:8)を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製して、132mg(10%)の4-(2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル黄色油として得た。マススペクトル(LCMS, ESI pos.): Calcd. for $C_{14}H_{11}F_3N_2$: 265 (M+H); found: 265. ^1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.78 (m, 2H)、7.35-7.32 (m, 2H)、6.27 (d, J=3.0 Hz, 1H)、6.04 (d, J=3.0 Hz, 1H)、3.18 (q, J=9.0 Hz, 1H)、2.02 (s, 3H)

20



30

【1092】

C. 4-(3-(2-クロロアセチル)-2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル

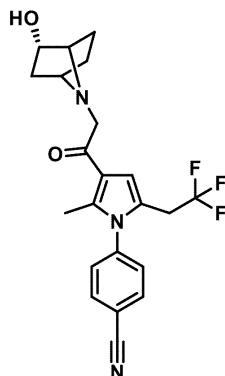
40

【1093】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている50mLの丸底フラスコに、4-(2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロール-1-イル)ベンゾニトリル(210mg、0.795mmol)と、2-クロロアセチルクロリド(134mg、1.20mmol)と、ジクロロメタン(10mL)との混合物を入れた。混合物を0℃に冷却し、次にジエチルアルミニウムクロリド(144mg、1.20mmol)で処理した。得られた混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、ブラインで希釈した。二相混合物をジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機相を真空下で濃縮し、残りの残留物を、溶離液として酢

50

酸エチル／石油エーテル（１：５）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、１７２ｍｇ（６４％）の４－（３－（２－クロロアセチル）－２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリルを黄色油として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{16}H_{12}ClF_3N_2O$ ：３４１（Ｍ＋Ｈ）；ｆｏｕｎｄ：３４１。



10

【１０９４】

D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-hydroxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)acetyl)-2-methyl-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (115B)

20

【１０９５】

窒素の不活性雰囲気下に維持されている２５ｍＬの丸底フラスコに、N、N-ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の４－（３－（２－クロロアセチル）－２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液を入れた。次に、溶液を炭酸カリウム（１４６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびラセミ（１Ｒ、２Ｓ、４Ｓ）－７－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－２－オール塩酸塩（１１９ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を以下の条件下で分取ＨＰＬＣにより精製した。カラム－X Bridge Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ ｎｍ；移動相－水（１０ ｍｍｏｌ／Ｌの NH_4HCO_3 ）およびアセトニトリル（１０分でアセトニトリル３０％を６０％に上げる）；検出器－ＵＶ２５４ ｎｍこのプロセスにより、１１５ｍｇ（５２％）の（±）－４－（３－（２－（（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－７－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－７－イル）アセチル）－２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピロール－１－イル）ベンゾニトリル（１１５Ｂ）を白色固体として得た。マススペクトル（ＬＣＭＳ、ＥＳＩ ｐｏｓ．）：Ｃａｌｃｄ．ｆｏｒ $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$ ：４１８（Ｍ＋Ｈ）；ｆｏｕｎｄ：４１８。 ^1H -NMR（４００ MHz、DMSO- d_6 ）： δ ８．０５（d、J＝８．４ Hz、２H）、７．５７（d、J＝８．４ Hz、２H）、６．８３（s、１H）、４．６７（d、J＝４．０ Hz、１H）、４．０４（m、１H）、３．６０（s、２H）、３．４８－３．４３（m、２H）、３．２５－３．２２（m、２H）、２．２２（s、３H）、２．００－１．９２（m、２H）、１．７５－１．７０（m、１H）、１．５３－１．４９（m、１H）、１．３４－１．２７（m、１H）、０．７９－０．７５（m、１H）

30

40

【１０９６】

実施例５７ＢＵｓｐ１４阻害アッセイ

前述の方法論〔B. H. Lee et al. Nature 2010, 467 (9), 179、その内容は参照により本明細書に明示的に組み込まれる〕を使用して、本明細書に記載の選択化合物は、表５に記載されるようにＵＳＰ１４を阻害することが見出された。以下の表の「I」は、 $IC_{50} > 0.5 \mu M$ を示し、以下の表の「II」は、 $0.05 \sim 0.5 \mu M$ の IC_{50} を示し、「III」は、 $IC_{50} < 0.05 \mu M$ を示す。以下

50

の表の IC_{50} 値は、2 回以上の実験測定の平均値を表す。

表 5

化合物番号	U s p 1 4 活性
1B	I
2B	III
3B	III
4B	III
5B	I
6B	III
7B	III
8B	III
9B	III
10B	III
11B	I
12B	III
13B	III
14B	III
15B	III
16B	I
17B	II
18B	II
19B	I
20B	III
21B	II
22B	III
23B	III
24B	II
25B	II
26B	III
27B	III
28B	III
29B	III
30B	III
31B	II

10

20

30

40

50

化合物番号	U s p l 4 活性
32B	II
33B	I
34B	III
35B	III
36B	
37B	III
38B	III
39B	III
40B	III
41B	III
42B	III
43B	III
44B	III
45B	III
46B	II
47B	III
50B	II
51B	III
52B	III
53B	III
54B	III
55B	III
56B	II
57B	II
63B	I
64B	II
66B	II
67B	II
68B	II
69B	II
70B	II
71B	I
72B	I
73B	I
74B	I
75B	II
76B	II
77B	II
78B	II
79B	I
80B	III
81B	II
82B	II
83B	II
84B	II
85B	II
86B	II

10

20

30

40

50

化合物番号	U s p 1 4 活性
87B	II
88B	II
89B	II
90B	III
91B	II
92B	II
94B	II
95B	I
96B	II
97B	II
98B	II
99B	I
100B	I
101B	II
102B	I
103B	I
104B	II
105B	I
106B	II
107B	II
108B	III
109B	II
110B	II
111B	II
112B	II
113B	II
114B	II
115B	II
116B	II
117B	II
118B	I
119B	II
120B	III
121B	II
122B	II
124B	II
125B	II
126B	II
127B	I
128B	III
129B	II
130B	II
131B	II
132B	III
133B	III
134B	III
135B	III

10

20

30

40

50

化合物番号	U s p 1 4 活性
136B	III
137B	III
138B	I
139B	I
140B	II
141B	I
142B	II
143B	II
144B	II
145B	I
146B	I
147B	II
148B	I
149B	II
150B	II
151B	I
153B	III
155B	II
156B	III
157B	II
158B	I

10

20

【1097】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して詳細に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、形態および細部に様々な変更を加え得ることが当業者によって理解されるだろう。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/08 (2006.01)
C 0 7 D 451/06 (2006.01)
C 0 7 D 451/14 (2006.01)
C 0 7 D 491/18 (2006.01)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)
A 6 1 K 31/439 (2006.01)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)

C 0 7 D 487/08
C 0 7 D 451/06
C 0 7 D 451/14
C 0 7 D 491/18
A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/427

C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(72)発明者 パークス, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 4 6 3, ベッパール, オリオン ロード 1 1 エー

(72)発明者 ムノズ, ベニート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 0, ニュートンビル, ローウェル アヴェニュー
3 7 7

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 0 7 3 5 2 8 (WO, A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 1 4 3 6 2 (JP, A)

RN 1025028-84-5, Database REGISTRY [online], 2008年06月03日, [検索日: 2023年5
月24日] Retrieved from: STN

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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