

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4592587号
(P4592587)

(45) 発行日 平成22年12月1日 (2010. 12. 1)

(24) 登録日 平成22年9月24日 (2010. 9. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/20	(2006. 01)	C O 7 D 207/20	C S P
C O 7 D 401/06	(2006. 01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 401/12	(2006. 01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 401/14	(2006. 01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12	

請求項の数 11 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-501618 (P2005-501618)
(86) (22) 出願日	平成15年10月14日 (2003. 10. 14)
(65) 公表番号	特表2006-506456 (P2006-506456A)
(43) 公表日	平成18年2月23日 (2006. 2. 23)
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/032405
(87) 国際公開番号	W02004/037171
(87) 国際公開日	平成16年5月6日 (2004. 5. 6)
審査請求日	平成18年9月1日 (2006. 9. 1)
(31) 優先権主張番号	60/419, 570
(32) 優先日	平成14年10月18日 (2002. 10. 18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/479, 712
(32) 優先日	平成15年6月19日 (2003. 6. 19)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	390023526
	メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー ポレイション
	アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O 7065-0907、ローウエイ、イース ト・リンカーン・アベニュー・126
(74) 代理人	100062007
	弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188
	弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100103920
	弁理士 大崎 勝真
(74) 代理人	100124855
	弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

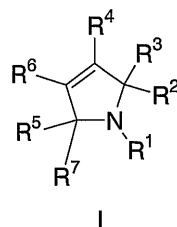
(54) 【発明の名称】 有糸分裂キネシン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

a は 0 または 1 であり ;
 b は 0 または 1 であり ;
 m は 0、1 または 2 であり ;
 n は 0 または 1 であり ;
 r は 0 または 1 であり ;
 s は 0 または 1 であり ;
 R¹ は、

1) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₁ - C₁₀ アルキル、

20

2) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n (C=O) NR^c R^{c'}$ 、及び

3) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n (C=O) O - C_1 - C_{10}$ アルキル、
から選択され、前記アルキル及びアルキレンは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^2 および R^6 は、フェニルであり

、前記フェニルは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、

1) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $O - R^g$ 、

2) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $O - R^g$ 、

3) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $O - R^g$ 、

4) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $O - R^g$ 、

5) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、

6) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、

7) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、

8) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、

9) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $S(O)_m - R^g$ 、

10) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $S(O)_m - R^g$ 、

11) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $S(O)_m - R^g$ 、

12) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $S(O)_m - R^g$ 、

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 、 R^5 及び R^7 は、Hであり；

R^{10} は、

1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、

2) $(C=O)_a O_b$ アリール、

3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、

4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、

5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、

6) $CO_2 H$ 、

7) ハロ、

8) CN 、

9) OH 、

10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、

11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、

12) $S(O)_m R^a$ 、

13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、

14) オキソ、

15) CHO 、

16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または

17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

から独立的に選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは R^{11} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており；

R^{11} は、

1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、

2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、

3) オキソ、

4) OH 、

10

20

30

40

50

- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーアリアル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーN $(R^b)_2$ 、
- 13) $C(O)R^a$ 、
- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレンーCO₂R^a、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレンーCO₂H、および
- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、
- 18) $S(O)_m R^a$ 、および
- 19) $S(O)_2 N(R^b)_2$ ；

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アルキレンおよびヘテロシクリルはR^b、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、CO₂H、CN、O $(C=O) C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、NO₂ およびN $(R^b)_2$ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{1 2} および R^{1 3} は、

- 1) H、
- 2) $(C=O) O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O) O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O) O_b$ アリアル、
- 5) $(C=O) O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリアル、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) SO₂R^a、および
- 13) $(C=O) NR^b_2$ 、

から独立的に選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルはR^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{1 2} および R^{1 3} は、R^{1 2} および R^{1 3} が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって上記窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリアルまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリアル、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O) OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O) C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリアル、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O) NR^f R^{f'}$ またはS $(O)_2 R^a$ から独立的に選択され；

R^c および R^{c'} は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合に

10

20

30

40

50

よって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、 R^c および $R^{c'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および $R^{d'}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび NR^{b2} から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、 R^d および $R^{d'}$ が結合しているリンと共に、環に 3-7 員を有し、場合によって前記リンのほかに NR^e 、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；また

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、 NH_2 、OH、 OR^a 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $S(O)_2R^a$ および $-(C_1 - C_6)$ アルキル- $N(R^b)_2$ から独立的に選択され、ここで、前記アルキルは R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；または

R^f および $R^{f'}$ は、 R^f および $R^{f'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

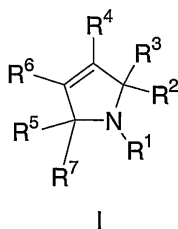
R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル- $N(R^b)_2$ から選択される。]

の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式 I：

【化 2】



[式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0 または 1 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

R^{11} は、

- 1) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n (C=O) C_1 - C_{10}$ アルキル、
 2) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n (C=O) NR^c R^{c'}$ 、及び
 3) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n (C=O) O - C_1 - C_{10}$ アルキル、

から選択され、前記アルキル及びアルキレンは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^2 および R^6 は、フェニルであり、

前記フェニルは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $O - R^g$ 、
 2) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $O - R^g$ 、
 3) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $O - R^g$ 、
 4) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $O - R^g$ 、
 5) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、
 6) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、
 7) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、
 8) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $(C=O)_b NR^f R^{f'}$ 、

10

9) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $S(O)_m - R^g$ 、

10) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $S(O)_m - R^g$ 、

20

11) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $S(O)_m - R^g$ 、

12) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $S(O)_m - R^g$ 、

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 、 R^5 および R^7 は、Hであり；

R^{10} は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
 6) $CO_2 H$ 、
 7) ハロ、
 8) CN、
 9) OH、
 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
 11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、
 12) $S(O)_m R^a$ 、
 13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、
 14) オキソ、
 15) CHO、
 16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または
 17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

30

から独立的に選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは R^{11} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており；

R^{11} は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
 3) オキソ、

40

50

- 4) OH、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) (C₂ - C₁₀) アルケニル、
- 8) (C₂ - C₁₀) アルキニル、
- 9) (C=O)_r O_s (C₃ - C₆) シクロアルキル、
- 10) (C=O)_r O_s (C₀ - C₆) アルキレンーアリアル、
- 11) (C=O)_r O_s (C₀ - C₆) アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) (C=O)_r O_s (C₀ - C₆) アルキレンーN(R^b)₂、
- 13) C(O)R^a、
- 14) (C₀ - C₆) アルキレンーCO₂R^a、
- 15) C(O)H、
- 16) (C₀ - C₆) アルキレンーCO₂H、および
- 17) C(O)N(R^b)₂、
- 18) S(O)_mR^a、および
- 19) S(O)₂N(R^b)₂；

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アルキレンおよびヘテロシクリルはR^b、OH、(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロゲン、CO₂H、CN、O(C=O)C₁ - C₆ アルキル、オキソおよびN(R^b)₂ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{1 2} および R^{1 3} は、

- 1) H、
- 2) (C=O)O_bC₁ - C₁₀ アルキル、
- 3) (C=O)O_bC₃ - C₈ シクロアルキル、
- 4) (C=O)O_b アリアル、
- 5) (C=O)O_b ヘテロシクリル、
- 6) C₁ - C₁₀ アルキル、
- 7) アリアル、
- 8) C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 9) C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 12) SO₂R^a、および
- 13) (C=O)NR^b₂、

から独立的に選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルはR^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{1 2} および R^{1 3} は、R^{1 2} および R^{1 3} が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって前記窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、アリアルまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、R^{1 1} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、(C₁ - C₆) アルキル、アリアル、ヘテロシクリル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C=O)OC₁ - C₆ アルキル、(C=O)C₁ - C₆ アルキル、(C=O)アリアル、(C=O)ヘテロシクリル、(C=O)NR^fR^f またはS(O)₂R^a から独立的に選択され；

10

20

30

40

50

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、 R^c および $R^{c'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3 - 7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および $R^{d'}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび NR^{b_2} から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、 R^d および $R^{d'}$ が結合しているリンと共に、環に 3 - 7 員を有し、場合によって前記リンのほかに NR^e 、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；また

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N (R^{b_2}) から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、 R^f および $R^{f'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3 - 7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

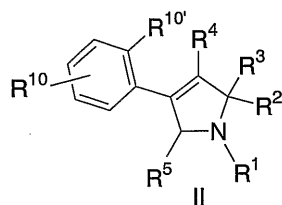
R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N (R^{b_2}) から選択される。]

の請求項 1 に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

式 I I：

【化 3】



[式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

R^{11} は、

1) $(C=O)C_1 - C_{10}$ アルキル、及び

2) $(C=O)NR^cR^{c'}$ 、

から選択され、前記アルキルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、フェニルであり
、前記フェニルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $O - R^g$ 、
- 2) $C_3 - C_8$ シクロアルキル- $O - R^g$ 、
- 3) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $NR^f R^{f'}$ 、
- 4) $C_3 - C_8$ シクロアルキル- $NR^f R^{f'}$ 、

から選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

10

R^4 および R^5 は、Hであり；

R^{10} は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $CO_2 H$ 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、

20

10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、

11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、

12) $S(O)_m R^a$ 、

13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、

14) オキソ、

15) CHO 、

16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または

17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

から独立的に選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており；

30

$R^{10'}$ はハロゲンであり；

R^{11} は、

1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、

2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、

3) オキソ、

4) OH 、

5) ハロ、

6) CN 、

40

7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、

8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、

9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、

10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン-アリール、

11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン-ヘテロシクリル、

12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレン- $N(R^b)_2$ 、

13) $C(O) R^a$ 、

14) $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $CO_2 R^a$ 、

15) $C(O) H$ 、

16) $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $CO_2 H$ 、および

50

- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、
 18) $S(O)_m R^a$ 、および
 19) $S(O)_2 N(R^b)_2$ ；

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{12} および R^{13} は、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1-C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) C_1-C_{10} アルキル、
- 7) アリール、
- 8) C_2-C_{10} アルケニル、
- 9) C_2-C_{10} アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C_3-C_8 シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

から独立的に選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{12} および R^{13} は、 R^{12} および R^{13} が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって前記窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 $(C=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O)NR^f R^{f'}$ または $S(O)_2 R^a$ から独立的に選択され；

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび (C_3-C_6) シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、 R^c および $R^{c'}$ が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって前記窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および $R^{d'}$ は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシおよび NR^b_2 から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、 R^d および $R^{d'}$ が結合しているリンと共に、環に3-7員を有し、場合によって前記リンのほかに NR^e 、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式ヘテロ環は

10

20

30

40

50

、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^e は、 R^{11} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換された、Hおよび (C_1-C_6) アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-O- (C_1-C_6) アルキルおよび $-(C_1-C_6)$ アルキル-N(R^b)₂から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、 R^f および $R^{f'}$ が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって前記窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、H、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-O- (C_1-C_6) アルキルおよび $-(C_1-C_6)$ アルキル-N(R^b)₂から選択される。]

の請求項2に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項4】

R^1 が、

1) $-(C=O)NR^cR^{c'}$ 、及び

2) $-(C=O)C_1-C_{10}$ アルキル、

から選択され、前記アルキルは、 R^{10} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 が、フェニルであり、

前記フェニルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 が、

1) C_1-C_{10} アルキル-O- R^g 、

2) C_1-C_{10} アルキル-NR^fR^{f'}、

から選択され、前記アルキルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 および R^5 が、Hであり；

R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 $R^{c'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ および R^g が請求項2に記載されている通りのものである、

式I Iの請求項3に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項5】

R^2 および R^6 が R^{10} から選択される1個または2個の置換基で場合によって置換されたフェニルである、式I Iの請求項3に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項6】

R^2 が R^{10} から選択される1個または2個の置換基で場合によって置換されたフェニルである、式I Iの請求項3に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項7】

式I I：

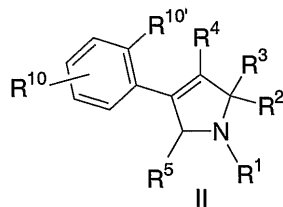
10

20

30

40

【化 4】



[式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

R¹ は、

1) (C=O) C₁ - C₁₀ アルキル、及び

2) (C=O) NR^c R^{c'}、

から選択され、前記アルキルは、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R² は、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されたフェニルであり；

R³ は、

1) C₁ - C₁₀ アルキル - O - R^g、

2) C₁ - C₁₀ アルキル - NR^f R^{f'}、

から選択され、前記アルキルは、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R⁴ および R⁵ は、H であり；

R¹⁰ は、

1) (C=O) O_a C₁ - C₁₀ アルキル、

2) (C=O) O_a アリール、

3) C₂ - C₁₀ アルケニル、

4) C₂ - C₁₀ アルキニル、

5) (C=O) O_a ヘテロシクリル、

6) CO₂H、

7) ハロ、

8) CN、

9) OH、

10) O_b C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、

11) O_a (C=O) O_b NR¹² R¹³、

12) S(O)_m R^a、

13) S(O)₂ NR¹² R¹³、

14) オキソ、

15) CHO、

16) (N=O) R¹² R¹³、または

17) (C=O) O_b C₃ - C₈ シクロアルキル、

から独立的に選択され、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、R¹¹ から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^{10'} はハロゲンであり；

R¹¹ は、

10

20

30

40

50

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) オキソ、
- 4) OH、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーアリアル、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンー $N(R^b)_2$ 、
- 13) $C(O)R^a$ 、
- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー CO_2R^a 、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー CO_2H 、および
- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、
- 18) $S(O)_m R^a$ 、および
- 19) $S(O)_2 N(R^b)_2$ ；

から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアルおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される 3 個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{12} および R^{13} は、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリアル、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリアル、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

から独立的选择され、前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{12} および R^{13} は、 R^{12} および R^{13} が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリアルまたはヘテロシクリルから独立的选择され；

R^b は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリアル、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $(C=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O)NR^fR^{f'}$ または $S(O)_2R^a$ から独立的に選択され；

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび (C_3-C_6) シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、 R^c および $R^{c'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N 、 O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

10

R^d および $R^{d'}$ は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシおよび NR^{b2} から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、 R^d および $R^{d'}$ が結合しているリンと共に、環に 3-7 員を有し、場合によって前記リンのほかに NR^e 、 O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、 H および (C_1-C_6) アルキルから選択され；

20

R^f および $R^{f'}$ は、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $O-(C_1-C_6)$ アルキル および $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R^{b2})$ から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、 R^f および $R^{f'}$ が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって前記窒素のほかに N 、 O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、該単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- OH 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル- $O-(C_1-C_6)$ アルキル および $-(C_1-C_6)$ アルキル- $N(R^{b2})$ から選択される。]

30

の請求項 1 に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項 8】

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)- N , N -ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)- N -メチル- N -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)- N , N -ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

40

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]- N , N -ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)- N , N -ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)メチル)- N , N -ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1 H -ピロール-1-カルボキサミド；

3-{4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]

50

－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－2－イル} プロプ－2－エン－1－アミニウム；

2－（3－ヒドロキシプロピル）4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N， N－ジメチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

2－（3－アミノプロピル）－4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N， N－ジメチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－〔3－（ジメチルアミノ）プロピル〕－N， N－ジメチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（1－ヒドロキシエチル）－N， N－ジメチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

〔4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－フェニル－1－（ピペリジン－1－イルカルボニル）－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－2－イル〕メタノール；

2－（〔tert－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ}メチル）－4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N－メチル－2－フェニル－N－ピペリジン－4－イル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N－〔1－（N， N－ジメチルグリシル）ピペリジン－4－イル〕－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－N－〔1－（モルホリン－4－イルアセチル）ピペリジン－4－イル〕－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－N－ピペリジン－3－イル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

N－〔1－（2， 2－ジフルオロエチル）ピペリジン－4－イル〕－4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N－〔1－（2－ヒドロキシエチル）ピペリジン－4－イル〕－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

（2S）－4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N－〔1－（2－フルオロエチル）ピペリジン－4－イル〕－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－N－〔1－〔（メチルスルホニル）メチル〕ピペリジン－4－イル〕－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－N－〔1－〔2－フルオロ－1－（フルオロメチル）エチル〕ピペリジン－4－イル〕－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

（2S）－N－（1－シクロプロピルピペリジン－4－イル）－4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－カルボキサミド；

ベンジル〔4－〔〔4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－イル〕カルボニル〕（メチル）アミノ〕ピペリジン－1－イル〕アセタート；

〔4－〔〔4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）－2－フェニル－2， 5－ジヒドロ－1H－ピロール－1－イル〕カルボニル〕（メチル）アミノ〕ピペリジン－1－イル〕酢酸；

メチル〔4－〔〔4－（2， 5－ジフルオロフェニル）－2－（ヒドロキシメチル）

10

20

30

40

50

ー 2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル] カルボニル} (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} アセタート;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (メチル) アミノ] プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-(3-アミノプロピル)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-[3-(アセチルアミノ) プロピル]-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-{3-[(メチルスルホニル) アミノ] プロピル}-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

メチル 3-{4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル} プロピルカルバマート;

2-{3-[(アミノカルボニル) アミノ] プロピル}-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

3-{4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ) カルボニル]-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル} プロパン酸;

2-(3-アニリノ-3-オキソプロピル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドラジノ-3-オキソプロピル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-(2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-(3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-N-メチル-2-フェニル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

1-{4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}-2-メチル-1-オキソプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]N,N-ジメチルプロパン-1-アミン;および

(2S)-2-(3-アミノ-4,4-ジフルオロブチル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

から選択される化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項9】

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

10

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

2-(3-アミノプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

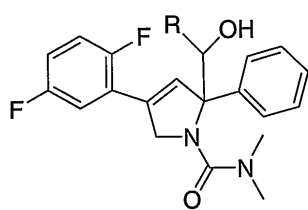
4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド;

から選択される、請求項8に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

20

【請求項10】

【化 5】

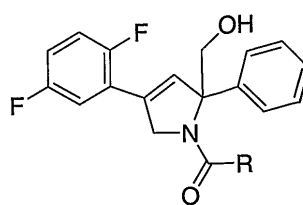


R

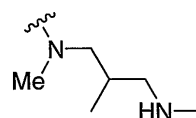
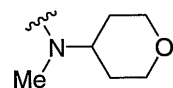
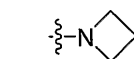
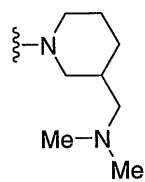
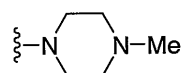
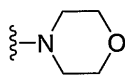
エチル

イソプロピル

シクロプロピル



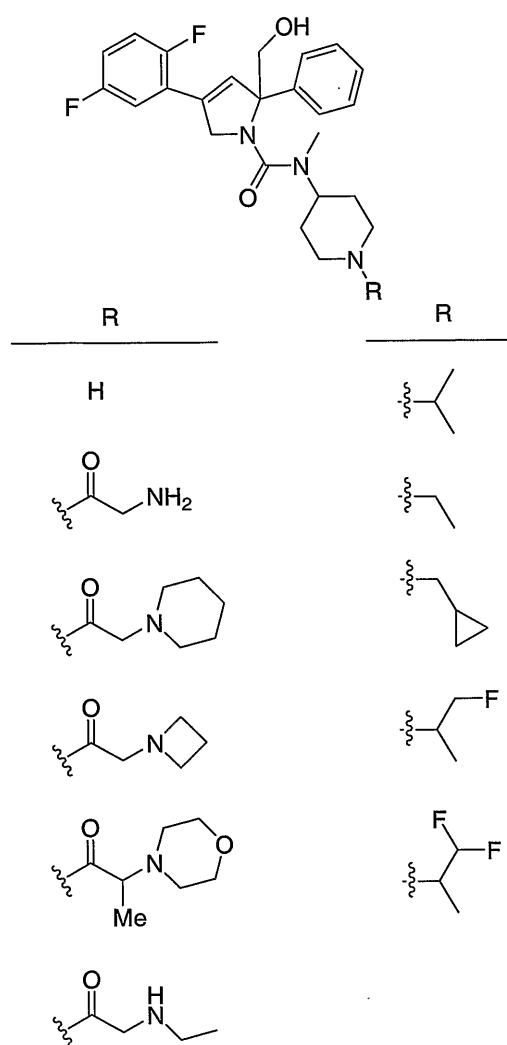
R



10

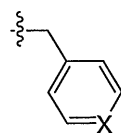
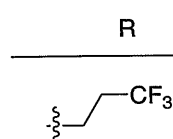
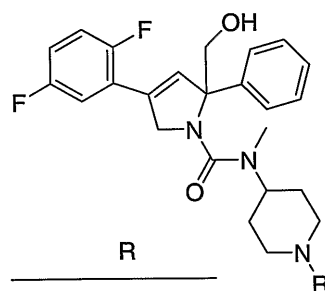
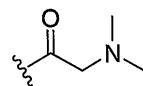
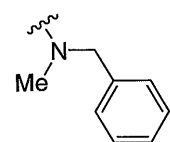
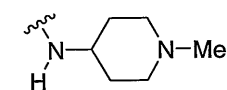
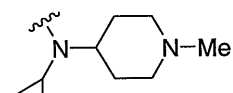
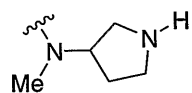
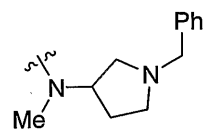
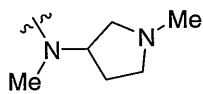
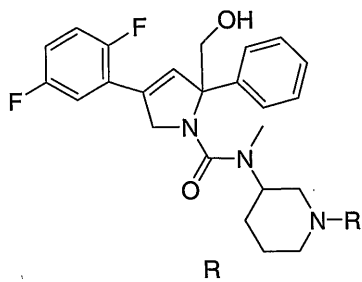
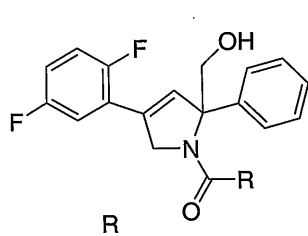
20

30



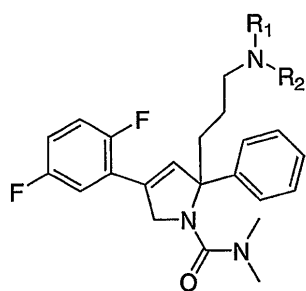
10

20



X = C-H

X = N

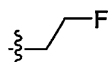


R ₁	R ₂
H	
H	
H	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	

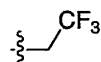
H

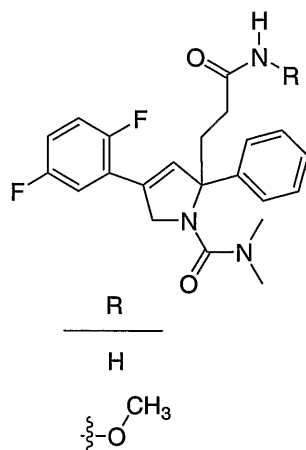


H

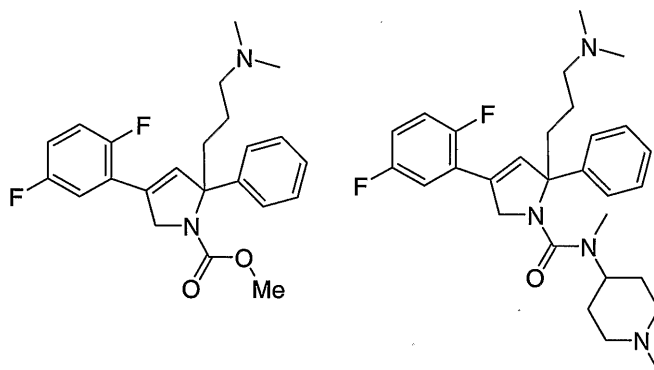


H

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-



10



20

から選択される、請求項1に記載の化合物、または該化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体。

【請求項11】

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩；

30

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)メチル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビスTFA塩；

2-(3-アミノプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドTFA塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(グリシル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドTFA塩；

40

3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンビス-TFA塩；

3-[(2R)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンビス-TFA塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA塩；

50

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(エチルアミノ)プロピル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド TFA 塩;

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2-{3-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]プロピル}-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA 塩; および

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-(3-{[(4-メチル-1H-イミダゾル-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA 塩;

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有糸分裂キネシン、特に有糸分裂キネシン KSP の阻害剤であり、細胞増殖性疾患、例えば癌、過形成、再発狭窄症、心肥大、免疫障害および炎症、の治療に有用な 2, 2-二置換 2, 5-ジヒドロピロール誘導体に関係する。

【背景技術】

【0002】

癌を治療するために使用される抜きん出た治療薬はタキサンおよびビンカアルカロイドである。タキサンおよびビンカアルカロイドは、様々な細胞構成物に存在する微小管に作用する。微小管は有糸分裂紡錘体の主要な構成要素である。有糸分裂紡錘体は、細胞分裂によって生じる 2 つの各娘細胞へゲノムの複製コピーを分配する役割を担っている。これらの薬剤による有糸分裂紡錘体の破壊は、癌細胞分裂の阻害をもたらす、ガン細胞死を誘発するものと推測される。しかし、微小管は、神経突起における細胞内輸送用のトラックを含め、別なタイプの細胞構成物を形成する。これらの薬剤は有糸分裂紡錘体を特異的に標的としていないため、副作用を有し、これにより有用性が制限されている。

20

【0003】

癌を治療するために使用される薬剤の特異性の改善は、これらの薬剤の投与に関わる副作用を低減することができるのであれば、治療学的な便益性を実現できる可能性があるため、かなり興味を持たれる。伝統的に、癌の治療における劇的な改善は、新規なメカニズムにより作用する治療薬を特定することと関わっている。この例は、タキサンだけでなく、トポイソメラーゼ I 型阻害剤のクラスに包含されるカンプトテシンも含む。これらの両視点から、有糸分裂キネシンは、新しい抗癌剤を得るための魅力ある標的である。

30

【0004】

有糸分裂キネシンは、有糸分裂紡錘体の組み立ておよび機能にとって欠くことのできない酵素であるが、神経突起における場合など、一般的には他の微小管構成物の一部ではない。有糸分裂キネシンは有糸分裂のすべての段階で極めて重要な役割を果たす。これらの酵素は、ATP の加水分解により放出されたエネルギーを微小管に沿った細胞貨物の指向性移動を駆動する機械的な力に変換する「分子モーター」である。このタスクを果たすのに十分な触媒ドメインは、約 340 個のアミノ酸からなるコンパクトな構成である。有糸分裂中、キネシンは、微小管を有糸分裂紡錘体である双極性構造物に組織する。キネシンは、有糸分裂の特定の段階と関わる有糸分裂紡錘体の構造的な変化だけでなく、紡錘体微小管に沿った染色体の移動も媒介する。有糸分裂キネシン機能の実験的摂動は、有糸分裂紡錘体の形成異常または機能不全を引き起こし、細胞周期停止および細胞死をもたらすことが多い。

40

【0005】

特定されているとりわけの有糸分裂キネシンは KSP である。KSP は、逆平行ホモ二量体からなる双極性四量体を組み立てるプラス端指向微小管モーターの進化的に保存されたキネシンサブファミリーに属する。有糸分裂中、KSP は有糸分裂紡錘体の微小管と連合する。KSP に対する抗体のヒト細胞への微量注入は、前中期における紡錘体の極分離

50

を妨げ、単極紡錘体をもたらし、有糸分裂停止およびプログラムされた細胞死の誘発を引き起こす。KSPおよび他の非ヒト生物体における関連キネシンは、逆平行微小管を束ね、2つの紡錘体の極を離れさせるようにこれらを相互にスライドさせる。また、KSPは、後期B紡錘体伸長および紡錘体の極における微小管の集中も媒介する。

【0006】

ヒトKSP (Hs Eg5とも呼ばれる) は開示されており [Blangyら、Cell、83:1159-69 (1995年); Whiteheadら、Arthritis Rheum.、39:1635-42 (1996年); Galgiaoら、J. Cell Biol.、135:339-414 (1996年); Blangyら、J. Biol. Chem.、272:19418-24 (1997年); Blangyら、Cell Motil Cytoskeleton、40:174-82 (1998年); WhiteheadおよびRattner、J. Cell Sci.、111:2551-61 (1998年); Kaiserら、JBC 274:18925-31 (1999年); GenBank登録番号X85137、NM004523およびU37426]、KSP遺伝子 (TRIP5) のフラグメントも開示されている [Leeら、Mol Endocrinol.、9:243-54 (1995年); GenBank登録番号L40372]。Xenopus KSP相同染色体 (Eg5) およびDrosophila K-LP 61 F/KRP 130も報告されている。

10

【0007】

最近、特定のキナゾリノンがKSPの阻害剤であるとして開示されている (PCT公開、WO第01/30768号、2001年5月3日)。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

有糸分裂キネシンは、新規な有糸分裂化学療法薬を発見および開発する上で魅力的な標的である。従って、本発明の一つの目的は、有糸分裂キネシンであるKSPの阻害に有用な化合物、方法および組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

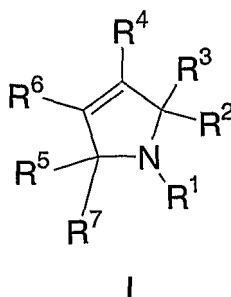
【0009】

本発明は、細胞増殖性疾患の治療、KSPキネシン活性関与障害の治療、およびKSPキネシンの阻害に有用なジヒドロピロール誘導体に関する。本発明の化合物は、式I:

30

【0010】

【化6】



40

により例示することができる。

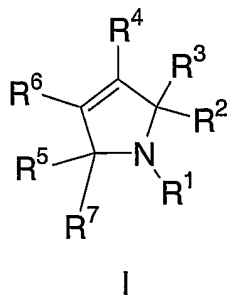
【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の化合物は有糸分裂キネシンの阻害に有用であり、式I:

【0012】

【化 7】



10

〔式中、

- a は 0 または 1 であり；
 b は 0 または 1 であり；
 m は 0、1 または 2 であり；
 n は 0 または 1 であり；
 r は 0 または 1 であり；
 s は 0 または 1 であり；

R¹ は、

- 1) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₁ - C₁₀ アルキル、
- 2) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) アリール、
- 3) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 4) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 5) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 6) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) ヘテロシクリル、
- 7) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) NR^c R^{c'}、
- 8) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ NR^c R^{c'}、
- 9) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ C₁ - C₁₀ アルキル、
- 10) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - アリール、
- 11) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - ヘテロシクリル、
- 12) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 13) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n P(=O) R^d R^{d'}、
- 14) アリール；
- 15) ヘテロシクリル；
- 16) C₁ - C₁₀ アルキル；

20

- 17) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₁ - C₁₀ アルキル、
- 18) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - アリール、
- 19) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₂ - C₁₀ アルケニル、
- 20) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₂ - C₁₀ アルキニル、
- 21) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₃ - C₈ シクロアルキル、
- 22) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - ヘテロシクリル、

40

から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R² および R⁶ は、

- 1) アリール、
- 2) C₁ - C₆ アラルキル、
- 3) C₃ - C₈ シクロアルキル、および
- 4) ヘテロシクリル、

から独立的に選択され、上述のアリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されてお

50

り；

R^3 は、

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $O - R^g$ 、
 - 2) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $O - R^g$ 、
 - 3) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $O - R^g$ 、
 - 4) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $O - R^g$ 、
 - 5) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、
 - 6) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、
 - 7) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、
 - 8) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $(C=O)_b - NR^f R^{f'}$ 、
 - 9) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $S(O)_m - R^g$ 、
 - 10) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $S(O)_m - R^g$ 、
 - 11) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $S(O)_m - R^g$ 、
 - 12) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン})_n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $S(O)_m - R^g$ 、
- から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 は、

- 1) H、
 - 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
 - 3) アリール、
 - 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
 - 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
 - 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
 - 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
 - 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
 - 9) ヘテロシクリル、
- から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^5 および R^7 は、

- 1) H、
 - 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
 - 3) アリール、
 - 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
 - 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
 - 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
 - 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
 - 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
 - 9) ヘテロシクリル、
- から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つもしくはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；または

R^5 および R^7 は結合してオキソもしくはスルホキソを形成し；

R^{10} は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、

- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、
- 10) $\text{O}_b \text{C}_1 - \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $\text{O}_a (\text{C}=\text{O})_b \text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、
- 12) $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^a$ 、
- 13) $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 、
- 14) オキソ、
- 15) CHO 、
- 16) $(\text{N}=\text{O}) \text{R}^{12} \text{R}^{13}$ 、または
- 17) $(\text{C}=\text{O})_a \text{O}_b \text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^{11} は、

- 1) $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、
- 2) $\text{O}_r (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) オキソ、
- 4) OH 、
- 5) ハロ、
- 6) CN 、
- 7) $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ アルケニル、
- 8) $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ アルキニル、
- 9) $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレンーアリール、
- 11) $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) $(\text{C}=\text{O})_r \text{O}_s (\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレンー $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、
- 13) $\text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、
- 14) $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレンー $\text{CO}_2 \text{R}^a$ 、
- 15) $\text{C}(\text{O}) \text{H}$ 、
- 16) $(\text{C}_0 - \text{C}_6)$ アルキレンー $\text{CO}_2 \text{H}$ 、および
- 17) $\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^b)_2$ 、
- 18) $\text{S}(\text{O})_m \text{R}^a$ 、および
- 19) $\text{S}(\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^b)_2$ ；

から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、 R^b 、 OH 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 $\text{CO}_2 \text{H}$ 、 CN 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O}) \text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、オキソ、 NO_2 および $\text{N}(\text{R}^b)_2$ から選択される 3 個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{12} および R^{13} は、

- 1) H 、
- 2) $(\text{C}=\text{O}) \text{O}_b \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
- 3) $(\text{C}=\text{O}) \text{O}_b \text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、
- 4) $(\text{C}=\text{O}) \text{O}_b$ アリール、
- 5) $(\text{C}=\text{O}) \text{O}_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、
- 9) $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、

10

20

30

40

50

1 1) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、

1 2) $SO_2 R^a$ 、および

1 3) $(C=O) NR^{b_2}$ 、

から独立的に選択され、上述のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{12} および R^{13} は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

10

R^a は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O) OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O) C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O) NR^f R^{f'}$ または $S(O)_2 R^a$ から独立的に選択され；

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから独立的に選択され；または

20

R^c および $R^{c'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および $R^{d'}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび NR^{b_2} から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、これらの基が結合しているリンと共に、環に 3-7 員を有し、場合によって上述のリンのほかに NR^e 、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；また

30

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、 NH_2 、OH、 OR^a 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C=O) OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O) C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O) NR^f R^{f'}$ 、 $S(O)_2 R^a$ および $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N (R^{b_2}) から独立的に選択され、ここで、上述のアルキルは R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；または

40

R^f および $R^{f'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N (R^{b_2}) から独立的に選択され；

50

b) ₂ から選択される。]

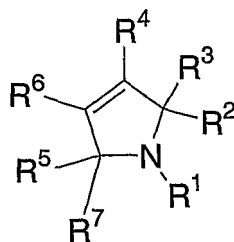
の化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体により例示される。

【0013】

本発明の一つの実施態様では、これらの化合物は、式 I :

【0014】

【化 8】



I

10

[式中、

a は 0 または 1 であり；

b は 0 または 1 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0 または 1 であり；

r は 0 または 1 であり；

s は 0 または 1 であり；

R¹ は、

1) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₁ - C₁₀ アルキル、

2) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) アリール、

3) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₂ - C₁₀ アルケニル、

4) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₂ - C₁₀ アルキニル、

5) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) C₃ - C₈ シクロアルキル、

6) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) ヘテロシクリル、

7) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) NR^c R^{c'}、

8) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ NR^c R^{c'}、

9) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ C₁ - C₁₀ アルキル、

10) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - アリール、

11) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - ヘテロシクリル、

12) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n SO₂ - C₃ - C₈ シクロアルキル、

13) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n P(=O) R^d R^{d'}、

14) アリール；

15) ヘテロシクリル；

16) C₁ - C₁₀ アルキル；

17) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₁ - C₁₀ アルキル、

18) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - アリール、

19) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₂ - C₁₀ アルケニル、

20) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₂ - C₁₀ アルキニル、

21) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - C₃ - C₈ シクロアルキル、

22) (C₁ - C₆ - アルキレン)_n (C=O) O - ヘテロシクリル、

から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R¹⁰ から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R² および R⁶ は、

1) アリール、

20

30

40

50

- 2) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 3) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 4) ヘテロシクリル、

から独立的に選択され、上述のアリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $O-R^g$ 、
- 2) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $O-R^g$ 、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $O-R^g$ 、
- 4) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン}) n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $O-R^g$ 、
- 5) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $(C=O) b - NR^f R^f$ 、
- 6) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $(C=O) b - NR^f R^f$ 、
- 7) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $(C=O) b - NR^f R^f$ 、
- 8) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン}) n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $(C=O) b - NR^f R^f$ 、

10

- 9) $C_1 - C_{10}$ アルキル- $S(O) m - R^g$ 、
- 10) $C_2 - C_{10}$ アルケニル- $S(O) m - R^g$ 、
- 11) $C_2 - C_{10}$ アルキニル- $S(O) m - R^g$ 、
- 12) $(C_1 - C_6 - \text{アルキレン}) n C_3 - C_8$ シクロアルキル- $S(O) m - R^g$ 、

20

から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R_4 は、

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

30

から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R_5 および R^7 は、

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

40

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つもしくはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；または

R_5 および R^7 は結合してオキソもしくはスルホキソを形成し；

R^{10} は、

50

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、

10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、

10

11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、

12) $S(O)_m R^a$ 、

13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、

14) オキソ、

15) CHO 、

16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または

17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

から独立的选择され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^{11} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており；

20

R^{11} は、

1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、

2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、

3) オキソ、

4) OH 、

5) ハロ、

6) CN 、

7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、

8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、

9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、

30

10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーアリール、

11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、

12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンー $N(R^b)_2$ 、

13) $C(O) R^a$ 、

14) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー $CO_2 R^a$ 、

15) $C(O)H$ 、

16) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー CO_2H 、および

17) $C(O)N(R^b)_2$ 、

18) $S(O)_m R^a$ 、および

19) $S(O)_2 N(R^b)_2$ ；

40

から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキレンおよびヘテロシクリルは、 R^b 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 CN 、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{12} および R^{13} は、

1) H 、

2) $(C=O) O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、

3) $(C=O) O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

4) $(C=O) O_b$ アリール、

5) $(C=O) O_b$ ヘテロシクリル、

50

- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O) NR^{b_2}$ 、

から独立的に選択され、上述のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で

10

場合によって置換されており；または
 R^{12} および R^{13} は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O) OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O) C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O) NR^f R^f$ 、または $S(O)_2 Ra$ から独立的に選択され；

20

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

30

R^d および $R^{d'}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよび NR^{b_2} から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、これらの基が結合しているリンと共に、環に 3-7 員を有し、場合によって上述のリンのほかに NR^e 、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；また

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

40

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N(R^{b_2}) から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 -$

50

C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキルおよび-(C₁-C₆) アルキル-N(R^b)₂から選択される。]

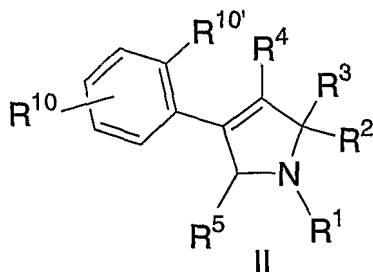
の化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体により例示される。

【0015】

本発明の別の実施態様は、式 I I :

【0016】

【化9】



10

[式中、

aは0または1であり；

bは0または1であり；

mは0、1または2であり；

rは0または1であり；

sは0または1であり；

R¹は、

1) (C=O) C₁-C₁₀ アルキル、

2) (C=O) アリール、

3) (C=O) C₂-C₁₀ アルケニル、

4) (C=O) C₂-C₁₀ アルキニル、

5) (C=O) C₃-C₈ シクロアルキル、

6) (C=O) ヘテロシクリル、

7) (C=O) NR^cR^{c'}、

8) SO₂NR^cR^{c'}、

9) SO₂C₁-C₁₀ アルキル、

10) SO₂-アリール、

11) SO₂-ヘテロシクリル、

12) SO₂-C₃-C₈ シクロアルキル、および

13) P(=O)R^dR^{d'}、

から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、R¹⁰から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R²は、

1) アリール、

2) C₁-C₆ アラルキル、

3) C₃-C₈ シクロアルキル、および

4) ヘテロシクリル、

から選択され、上述のアリール、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、R¹⁰から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R³は、

1) C₁-C₁₀ アルキル-O-R^g、

2) C₃-C₈ シクロアルキル-O-R^g、

3) C₁-C₁₀ アルキル-NR^fR^{f'}、

4) C₃-C₈ シクロアルキル-NR^fR^{f'}、

20

30

40

50

から選択され、上述のアルキルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 および R^5 は、

- 1) H、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

10

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN、
- 9) OH、
- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、
- 12) $S(O)_m R^a$ 、
- 13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、
- 14) オキソ、
- 15) CHO、
- 16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または
- 17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

20

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^{11} から選択される1個、2個または3個の置換基で場合によって置換されており；

$R^{10'}$ はハロゲンであり；

R^{11} は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) オキソ、
- 4) OH、
- 5) ハロ、
- 6) CN、
- 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーアリール、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンー $N(R^b)_2$ 、

40

50

- 13) $C(O)R^a$ 、
- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレン- CO_2R^a 、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレン- CO_2H 、および
- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、
- 18) $S(O)_mR^a$ 、および
- 19) $S(O)_2N(R^b)_2$ ；

から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

10

R^{12} および R^{13} は、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_bC_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_bC_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 7) アリール、
- 8) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 9) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
- 12) SO_2R^a 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

20

から独立的に選択され、上述のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{12} および R^{13} は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって上述の窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

30

R^a は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1 - C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O)NR^fR^f$ 、または $S(O)_2Ra$ から独立的に選択され；

40

R^c および $R^{c'}$ は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および $R^{c'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって上述の窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および $R^{d'}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびNR

50

R^b から独立的に選択され；または

R^d および $R^{d'}$ は、これらの基が結合しているリンと共に、環に 3－7 員を有し、場合によって上述のリンのほかに NR^e 、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式ヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N(R^b)₂ から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3－7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N(R^b)₂ から選択される。]

の化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体により例示される。

【0017】

別の実施態様は、すぐ上で説明されている式 I I の化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体であり、ここにおいて、

R^1 は、

- 1) $-(C=O)NR^cR^{c'}$ 、
- 2) $-(C=O)C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) $-SO_2NR^cR^{c'}$ 、および
- 4) $-SO_2C_1 - C_{10}$ アルキル、

から選択され、上述のアルキルは、 R^{10} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、

- 1) アリール、および
- 2) ヘテロアリール

から選択され、上述のアリールおよびヘテロアリールは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、

- 1) $C_1 - C_{10}$ アルキル-O- R^g 、
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル-NR^fR^{f'}、

から選択され、上述のアルキルおよびシクロアルキルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 および R^5 は、

- 1) H、および
- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、

から独立的に選択され、上述のアルキルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 $R^{c'}$ 、 R^f 、 $R^{f'}$ および R^g は、すぐ上で説明されている通りのものである。

【0018】

前述の式 I I の化合物における別の実施態様では、 R^2 が、 R^{10} から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で場合によって置換されたフェニルまたはピリジルから独立的に選

10

20

30

40

50

択される。

【0019】

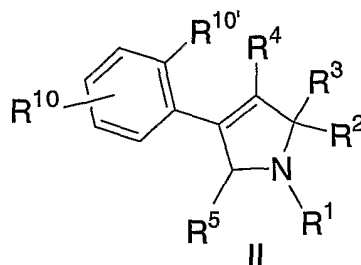
別の実施態様は、 R^2 が、 R^{10} から選択される1個もしくは2個の置換基で場合によって置換されたフェニルである、すぐ上で説明されている式IIの化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【0020】

本発明の一つの実施態様は、式II：

【0021】

【化10】



[式中、

aは0または1であり；

bは0または1であり；

mは0、1または2であり；

rは0または1であり；

sは0または1であり；

R^1 は、

1) $(C=O)C_1-C_{10}$ アルキル、

2) $(C=O)$ アリール、

3) $(C=O)C_2-C_{10}$ アルケニル、

4) $(C=O)C_2-C_{10}$ アルキニル、

5) $(C=O)C_3-C_8$ シクロアルキル、

6) $(C=O)$ ヘテロシクリル、

7) $(C=O)NR^cR^{c'}$ 、

8) $SO_2NR^cR^{c'}$ 、

9) $SO_2C_1-C_{10}$ アルキル、

10) SO_2 -アリール、

11) SO_2 -ヘテロシクリル、

12) $SO_2-C_3-C_8$ シクロアルキル、および

13) $P(=O)R^dR^{d'}$ 、

から選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^2 は、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されたフェニルであり；

R^3 は、

1) C_1-C_{10} アルキル-O- R^g 、

2) C_1-C_{10} アルキル-N $R^fR^{f'}$ 、

から選択され、上述のアルキルは、 R^{10} から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

R^4 および R^5 は、

1) H、

10

20

30

40

50

- 2) $C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 3) アリール、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 5) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 6) $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 7) $C_1 - C_6$ アラルキル、
- 8) $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および
- 9) ヘテロシクリル、

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アラルキルおよびヘテロシクリルは、 R^{10} から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換されており；

10

R^{10} は、

- 1) $(C=O)_a O_b C_1 - C_{10}$ アルキル、
- 2) $(C=O)_a O_b$ アリール、
- 3) $C_2 - C_{10}$ アルケニル、
- 4) $C_2 - C_{10}$ アルキニル、
- 5) $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) CO_2H 、
- 7) ハロ、
- 8) CN 、
- 9) OH 、

20

- 10) $O_b C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、
- 11) $O_a (C=O)_b NR^{12} R^{13}$ 、
- 12) $S(O)_m R^a$ 、
- 13) $S(O)_2 NR^{12} R^{13}$ 、
- 14) オキソ、
- 15) CHO 、

16) $(N=O) R^{12} R^{13}$ 、または

17) $(C=O)_a O_b C_3 - C_8$ シクロアルキル、

から独立的に選択され、上述のアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルは、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換されており；

30

$R^{10'}$ はハロゲンであり；

R^{11} は、

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1 - C_{10})$ アルキル、
- 2) $O_r (C_1 - C_3)$ ペルフルオロアルキル、
- 3) オキソ、
- 4) OH 、
- 5) ハロ、
- 6) CN 、
- 7) $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、
- 8) $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、
- 9) $(C=O)_r O_s (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、
- 10) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーアリール、
- 11) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンーヘテロシクリル、
- 12) $(C=O)_r O_s (C_0 - C_6)$ アルキレンー $N(R^b)_2$ 、
- 13) $C(O)R^a$ 、
- 14) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー CO_2R^a 、
- 15) $C(O)H$ 、
- 16) $(C_0 - C_6)$ アルキレンー CO_2H 、および

40

50

- 17) $C(O)N(R^b)_2$ 、
 18) $S(O)_m R^a$ 、および
 19) $S(O)_2 N(R^b)_2$ ；

から選択され、上述のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロゲン、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ アルキル、オキソおよび $N(R^b)_2$ から選択される3個までの置換基で場合によって置換されており；

R^{12} および R^{13} は、

- 1) H、
- 2) $(C=O)O_b C_1-C_{10}$ アルキル、
- 3) $(C=O)O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、
- 4) $(C=O)O_b$ アリール、
- 5) $(C=O)O_b$ ヘテロシクリル、
- 6) C_1-C_{10} アルキル、
- 7) アリール、
- 8) C_2-C_{10} アルケニル、
- 9) C_2-C_{10} アルキニル、
- 10) ヘテロシクリル、
- 11) C_3-C_8 シクロアルキル、
- 12) $SO_2 R^a$ 、および
- 13) $(C=O)NR^b_2$ 、

から独立的に選択され、上述のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；または

R^{12} および R^{13} は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって上述の窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^a は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルから独立的に選択され；

R^b は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 $(C=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)$ アリール、 $(C=O)$ ヘテロシクリル、 $(C=O)NR^f R^f$ 、または $S(O)_2 R^a$ から独立的に選択され；

R^c および R^c ' は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換された、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよび (C_3-C_6) シクロアルキルから独立的に選択され；または

R^c および R^c ' は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に3-7員を有し、場合によって上述の窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個、2個もしくは3個の置換基で場合によって置換されており；

R^d および R^d ' は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシおよび NR^b_2 から独立的に選択され；または

R^d および R^d ' は、これらの基が結合しているリンと共に、環に3-7員を有し、場合によって上述のリンのほかに NR^e 、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式ヘテロ環は

10

20

30

40

50

、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^e は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で場合によって置換された、H および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

R^f および $R^{f'}$ は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N(R^b)₂ から独立的に選択され、または

R^f および $R^{f'}$ は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に 3-7 員を有し、場合によって上述の窒素のほかに N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成してよく、また、上述の単環式もしくは二環式のヘテロ環は、 R^{11} から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^g は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-OH、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル-O- $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $-(C_1 - C_6)$ アルキル-N(R^b)₂ から選択される。]

の化合物、またはこの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体により例示される。

【0022】

本発明の化合物における特定の例は、

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)メチル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

3-{4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル}プロプ-2-エン-1-アミニウム；

2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

2-(3-アミノプロピル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

[4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]メタノール；

2-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-ピペリジン-4-イル-2, 5

10

20

30

40

50

ージヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(N, N-ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-[1-(モルホリン-4-イルアセチル)ピペリジン-4-イル]-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-N-ピペリジン-3-イル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

N-[1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

(2S)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-{1-[(メチルスルホニル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-{1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]ピペリジン-4-イル}-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

(2S)-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

ベンジル{4-[{ [4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル} (メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}アセタート；

{4-[{ [4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル} (メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}酢酸；

メチル{4-[{ [4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル} (メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}アセタート；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル)アミノ]プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (メチル)アミノ]プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

2-(3-アミノプロピル)-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

2 - [3 - (アセチルアミノ) プロピル] - 4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - {3 - [(メチルスルホニル) アミノ] プロピル} - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

メチル 3 - {4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル} プロピルカルバマート;

2 - {3 - [(アミノカルボニル) アミノ] プロピル} - 4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

10

3 - {4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル} プロパン酸;

2 - (3 - アニリノ - 3 - オキソプロピル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - ヒドラジノ - 3 - オキソプロピル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

20

4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロピル] - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

2 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

2 - (3 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロプロピル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - メチル - 2 - フェニル - N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

30

1 - {4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル} - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - オール;

3 - [(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 2 - シクロプロピルエタノイル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル] N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン; および

(2 S) - 2 - (3 - アミノ - 4, 4 - ジフルオロブチル) - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

40

またはこれらの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体を含む。

【0023】

本発明の化合物の特別な例は、

4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

2 - [(2 - アミノエトキシ) メチル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド;

50

2-(3-アミノプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド；

またはこれらの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

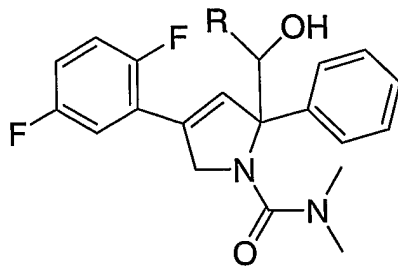
【0024】

本発明の化合物の更なる例は、

【0025】

【化11】

10

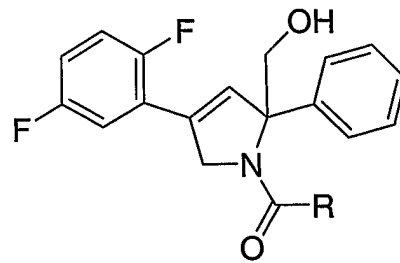


R

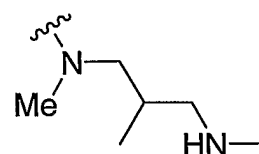
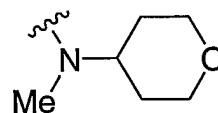
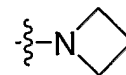
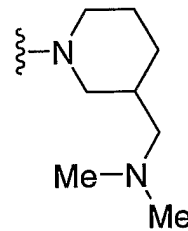
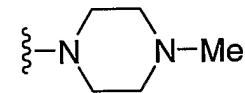
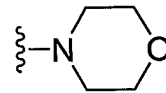
エチル

イソプロピル

シクロプロピル



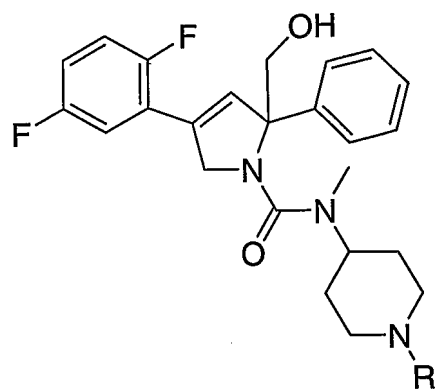
R



20

30

40

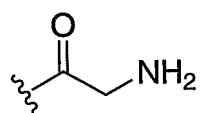


10

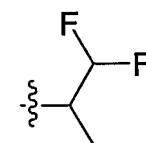
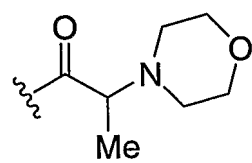
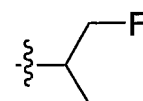
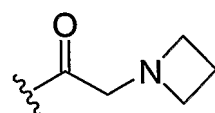
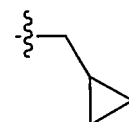
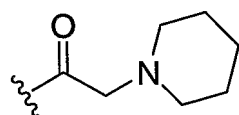
R

R

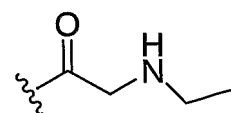
H

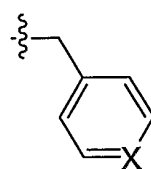
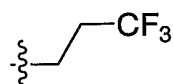
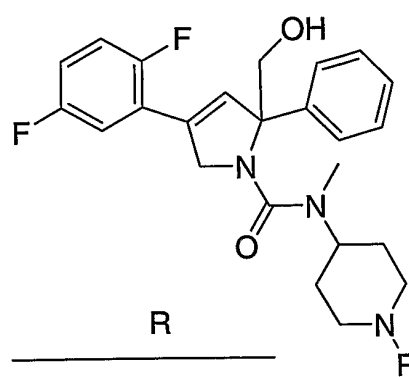
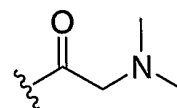
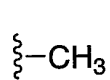
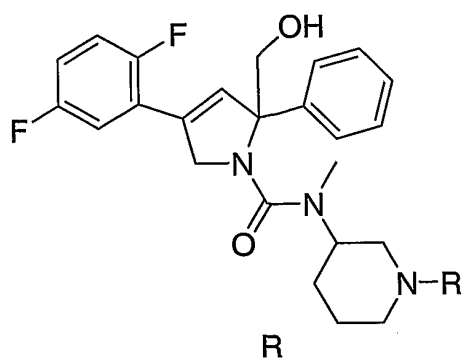
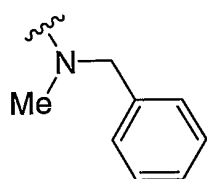
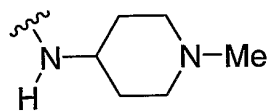
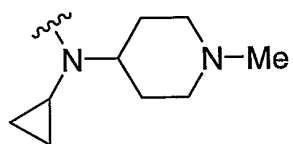
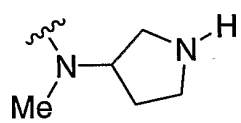
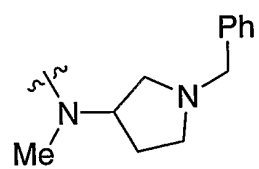
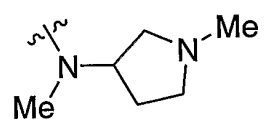
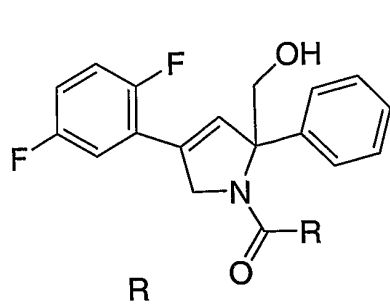


20



30





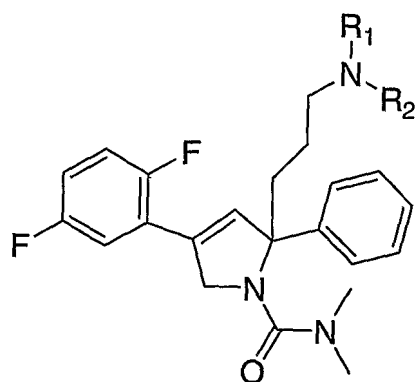
X = C-H

X = N

10

20

30

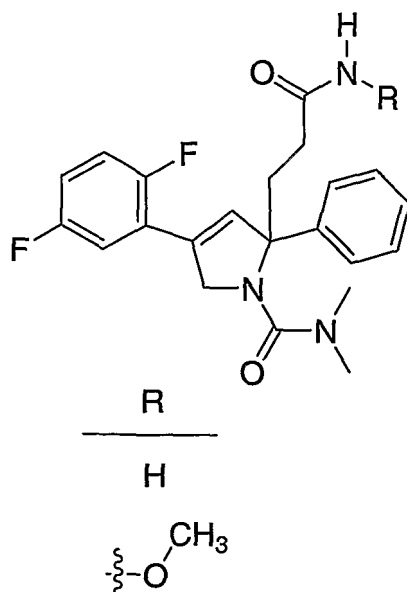


10

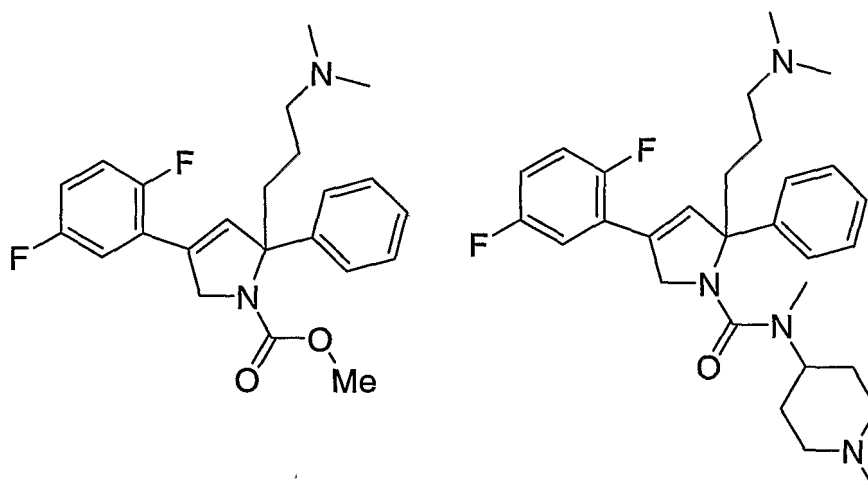
R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
H		H	X = Cl
H		H	X = NO ₂
H		H	
H		CH ₂ CHF ₂	X = C-H
H	X = C-H	CH ₂ CHF ₂	X = N
H	X = N	H	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			

20

30



10



20

30

またはこれらの化合物の医薬適合性の塩もしくは立体異性体である。

【0026】

本発明の化合物の付加的な例は、

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビスTFA塩；

40

2-(3-アミノプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド塩酸塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドTFA塩；

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(グリシル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドTFA塩；

3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール

50

ー 2-イル] -N, N-ジメチルプロパン-1-アミンビス-TFA塩;
3-[(2R)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-N, N-ジメチルプロパン-1-アミンビス-TFA塩;
4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA塩;
4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(エチルアミノ)プロピル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドTFA塩;
4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2-{3-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] プロピル}-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA塩; および
4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-(3-{ [(4-メチル-1H-イミダゾル-2-イル) メチル] アミノ} プロピル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミドビス-TFA塩;
である。

【0027】

本発明の化合物は、(E. L. ElielおよびS. H. Wilenによる「炭素化合物の立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)」(John Wiley & Sons, New York, 1994年、頁1119-1190):で説明されている如き) 不斉中心、キラル軸およびキラル面を持ち得、光学異性体を含むすべての可能な異性体ならびにこれらの異性体の混合物を伴うラセミ化合物、ラセミ混合物および個々のジアステレオマーとして生じることがあり、すべてのこのような立体異性体が発明に包含される。更に、本明細書において開示されている化合物は互変異性体として存在し得、一方の互変異性体構造のみが開示されていたとしても、どちらの互変異性体の形態をも本発明の範囲に包含すべく意図されている。

【0028】

何らかの可変記号 (例えば R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} など) がいずれかの構成において1回より多く出現するときには、各出現時における定義は、他のあらゆる出現時における定義とは別個である。また、置換基と可変記号の組合せは、そのような組合せが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基から環系内へ引かれた線は、指示されている化学結合が、置換可能ないずれかの環原子に結合され得ることを表す。環系が多環式の場合、その化学結合は、近接した環のみにおけるいずれかの適切な炭素原子に結合されることが意図されている。

【0029】

本発明の化合物における置換基および置換パターンは、化学的に安定した化合物を得るべく、更には、容易に入手可能な開始材料から、当技術分野において既知の技法により、また、以下で説明されている方法により、容易に合成し得る化合物を得るべく、当業者により選択され得ることが理解される。ある置換基自体が1個より多くの基で置換される場合、これらの多数の基は、安定した構造がもたらされる限り、同じ炭素上にあってもよいし、異なる炭素上にあってもよいことが理解される。「1つまたはそれ以上の置換基で場合によって置換された」という句は、「少なくとも1個の置換基で場合によって置換された」という句と同等であると解するべきであり、このようなケースでは、好適な実施態様はゼロ個から3個までの置換基を有する。

【0030】

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、指定されている個数の炭素原子を有する分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基と直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含めるべく意図されている。例えば、「 C_1-C_{10} アルキル」などにおける C_1-C_{10} は、線状または分枝状の配列において1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは1

10

20

30

40

50

0 個の炭素有する基を含むものと定義される。例えば、「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」は特定のにはメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 i -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを含む。「シクロアルキル」という用語は、指定されている個数の炭素原子を有する単環式の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」はシクロプロピル、メチルーシクロプロピル、2, 2-ジメチルーシクロブチル、2-エチルーシクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。本発明の一つの実施態様では、「シクロアルキル」という用語は、すぐ上で説明されている基を含み、更に単環式の不飽和脂肪族炭化水素基を含む。例えば、この実施態様で定義される「シクロアルキル」はシクロプロピル、メチルーシクロプロピル、2, 2-ジメチルーシクロブチル、2-エチルーシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニルなどを含む。

10

【0031】

「アルキレン」という用語は、指定されている個数の炭素原子を有する炭化水素ジラジカル基を意味する。例えば、「アルキレン」は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ などを含む。

【0032】

「 $C_1 - C_6$ アラルキル」および「 $C_1 - C_6$ ヘテロアラルキル」という句で使用する場合、「 $C_1 - C_6$ 」という用語は、この部分のアルキル部分を指し、この部分のアリールおよびヘテロアリール部分における原子の個数を表すものではない。

【0033】

「アルコキシ」は、酸素ブリッジを通じて結合されている指定された個数の炭素原子の環式のアルキル基または非環式のアルキル基のいずれかを表す。従って、「アルコキシ」は、上のアルキルおよびシクロアルキルの定義を包含する。

20

【0034】

炭素原子の個数が特定されていない場合、「アルケニル」という用語は、2 個から 10 個までの炭素原子と少なくとも 1 つの炭素と炭素の二重結合を包含した直鎖、分枝鎖または環式の非芳香族炭化水素基を表す。好適には 1 つの炭素と炭素の二重結合が存在し、4 個までの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在してよい。従って、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は、2 個から 6 個までの炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基はエテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルを含む。アルケニル基の線状、分枝状または環状部分は二重結合を含んでよく、置換アルケニル基が指示されている場合には、置換されてよい。

30

【0035】

「アルキニル」という用語は、2 個から 10 個までの炭素原子と少なくとも 1 つの炭素と炭素の三重結合を包含した直鎖、分枝鎖または環式の炭化水素基を表す。3 個までの炭素-炭素三重結合が存在してよい。従って、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、2 個から 6 個までの炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基はエチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどを含む。アルキニル基の線状、分枝状または環状部分は三重結合を含んでよく、置換アルキニル基が指示されている場合には、置換されてよい。

40

【0036】

特定の例では、置換基は、($C_0 - C_6$) アルキレン-アリールなどのように、ゼロを含むある範囲の炭素と共に定義されることがある。アリールがフェニルであるとする場合、この定義は、フェニル自体と $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ などを含む。

【0037】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、少なくとも 1 個の環が芳香族であり、各環に 7 個までの原子を有するあらゆる安定な単環式または二環式の炭素環を意味すべく意図されている。このようなアリール成分はフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルを含む。アリール置換基が二環式であり、1 つの環が非芳香族

50

である場合には、結合は芳香環を介するものであると理解される。

【0038】

本明細書で使用する場合、ヘテロアリアルという用語は、少なくとも1つの環が芳香族であり、O、NおよびSからなるグループから選択される1個から4個までのヘテロ原子を包含した、各環に7個までの原子を有する安定な単環式または二環式の環を表す。この定義の範囲内におけるヘテロアリアル基は、これらに限定するものではないが、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンを含む。以下のヘテロ環の定義と同様に、「ヘテロアリアル」も、あらゆる窒素含有ヘテロアリアルのN-オキシド誘導体を含むものと理解される。ヘテロアリアル置換基が二環式であり、1つの環が非芳香族であるかヘテロ原子を全く含んでいない場合には、結合はそれぞれ芳香環を介するものであるかヘテロ原子を包含した環を介するものであると理解される。

【0039】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、O、NおよびSからなるグループから選択される1個から4個までのヘテロ原子を包含した5員から10員までの芳香族または非芳香族のヘテロ環を意味すべく意図されており、二環式の基を含む。従って、「ヘテロシクリル」は上述のヘテロアリアル、ならびにヘテロアリアルのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を含む。「ヘテロシクリル」の更なる例は、これらに限定するものではないが、以下のものを含む：ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニル、ならびにこれらのN-オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は炭素原子を介して、またはヘテロ原子を介して生じてよい。

【0040】

好適には、ヘテロ環は2-アゼピノン、ベンゾイミダゾリル、2-ジアザピノン、イミダゾリル、2-イミダゾリジノン、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、2-ピペリジノン、2-ピリミジノン、2-ピロリジノン、キノリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニルおよびチエニルから選択される。

【0041】

当業者により認識される如く、本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを含めるべく意図されている。

【0042】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル置換基は、はっきりと別な具合に定められていない限り、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい。例えば、(C₁ - C₆) アルキルは、OH、オキソ、ハロゲン、アルコキシ、ジアルキルアミノ、またはモルホリニル、ピペリジニルなどのヘテロシクリルから選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されてよい。このケースにおいて、1つの置換基がオキソであり、もう一方がOHの場合には、以下のものが定義に含まれる：

-C(=O)CH₂CH(OH)CH₃、-(C=O)OH、-CH₂(OH)CH₂CH(O)など。

10

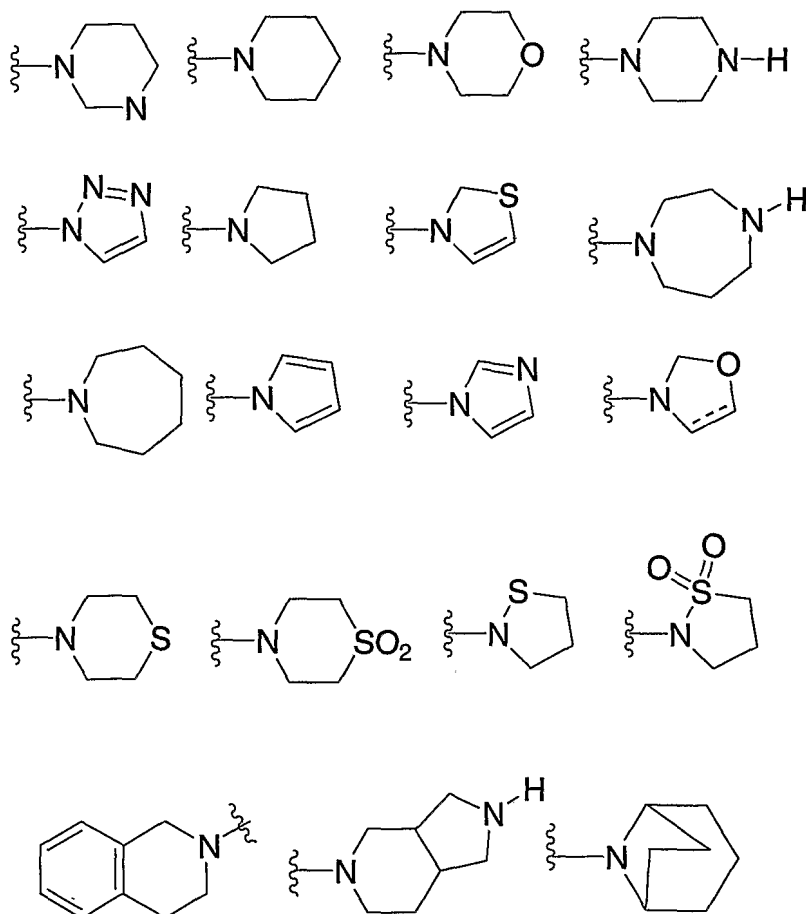
【0043】

特定の例では、R^{1 2}およびR^{1 3}、R^cおよびR^{c'}、ならびにR^fおよびR^{f'}は、これらの基が結合している窒素と共に、各環に5-7員を有し、場合によっては上述の窒素のほかにN、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式もしくは二環式のヘテロ環を形成することができるよう定義され、また、上述のヘテロ環は、R^{1 1}から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合によって置換される。このようにして形成され得るヘテロ環の例は、これらに限定するものではないが、このヘテロ環がR^{1 1}から選択される1個またはそれ以上（好適には1個、2個もしくは3個）の置換基で場合によって置換されることを念頭に置き、以下のものを含む：

【0044】

【化12】

20



30

40

【0045】

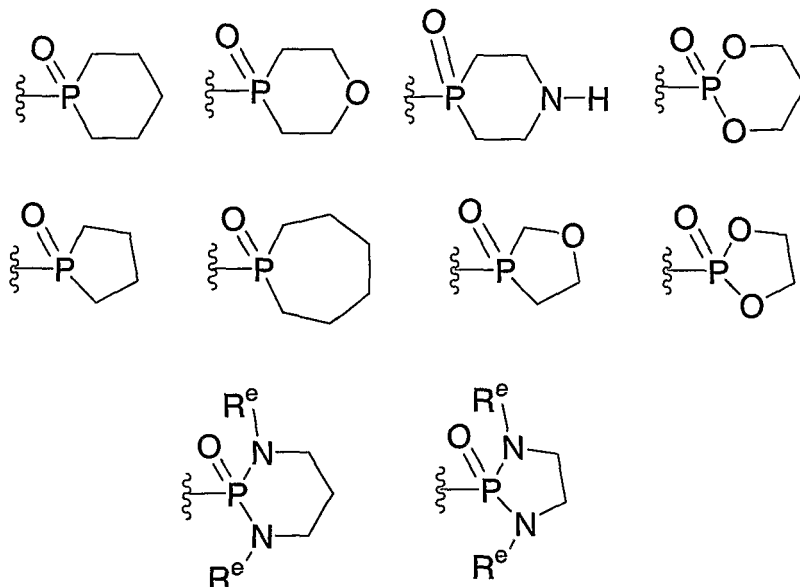
特定の例では、R^dおよびR^{d'}は、これらの基が結合しているリンと共に、この環に5-7員を有し、場合によっては上述の窒素のほかにNR^e、OおよびSから選択される

50

1個もしくは2個のヘテロ原子を包含する、単環式のヘテロ環を形成することができるように定義され、また、上述のヘテロ環は、 R^{11} から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合によって置換される。このようにして形成され得るヘテロ環の例は、これらに限定するものではないが、このヘテロ環が R^{11} から選択される1個またはそれ以上（好適には1個もしくは2個）の置換基で場合によって置換されることを念頭に置き、以下のものを含む：

【0046】

【化13】



10

20

【0047】

好適には、 R^1 は $(C=O)NR^cR^{c'}$ 、 $-(C=O)C_1-C_{10}$ アルキルおよび $-SO_2C_1-C_6$ アルキルから選択され、 R^{10} から選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。より好適には、 R^1 はアミノカルボニル、N、N-ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはアミノメチルカルボニルであり、 R^{10} から選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。

30

【0048】

好適には、 R^2 はアリールから選択され、 R^{10} から選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。より好適には、 R^2 はフェニルであり、ハロから選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。

【0049】

一つの実施態様では、 R^2 はフェニルである。

【0050】

R^4 、 R^5 および R^7 がHとして定義される場合も好適である。

40

【0051】

好適には、 R^3 は $-C_1-C_{10}$ アルキル- $O-R^g$ および $-C_1-C_{10}$ アルキル- $NR^fR^{f'}$ から選択され、 R^{10} から選択される1個から2個までの置換基で場合によって置換される。

【0052】

好適には、 R^6 はアリールから選択され、 R^{10} から選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。より好適には、 R^6 はフェニルであり、ハロから選択される1個から3個までの置換基で場合によって置換される。

【0053】

本発明には、式Iの化合物の遊離形態、ならびにこの遊離形態の医薬適合性の塩および

50

立体異性体が含まれる。本明細書で例示されている特定の化合物のうちの幾つかはアミン化合物のプロトン化塩である。「遊離形態」という用語は、塩の形態でないアミン化合物を表す。包含される医薬適合性の塩は、本明細書で開述されている特定の化合物に対する例示的な塩だけでなく、式 I の化合物の遊離形態のあらゆる典型的な医薬適合性の塩も含む。開述されている特定の塩化合物の遊離形態は、当技術分野において既知の技術を用いて単離することができる。例えば、遊離形態は、この塩を希薄水性 NaOH、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムなどの適切な希薄塩基水溶液で処理することにより再生することができる。遊離形態は、極性溶媒中における溶解度などの特定の物理的特性がそれぞれの塩の形態と幾分異なっているが、ほかの点では、酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的上、それぞれの遊離形態と薬剤学的に同等である。

10

【0054】

本化合物の医薬適合性の塩は、通常の化学的な方法により、塩基性部分または酸性部分を含む本発明の化合物から合成することができる。一般的に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーにより、または遊離塩基を適切な溶媒もしくは様々な組合せの溶媒中において化学量論的な量もしくは過剰量の望ましい塩形成無機酸もしくは有機酸と反応させることにより調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機塩基または有機塩基との反応により形成される。

【0055】

従って、本発明の化合物の医薬適合性の塩は、塩基性の本化合物を無機酸または有機酸と反応させることにより形成される如き、本発明の化合物の通常は無毒な塩を含む。例えば、通常は無毒な塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から調製される塩を含む。

20

【0056】

本発明の化合物が酸性であるときには、適切な「医薬適合性の塩」は、無機塩基および有機塩基を含む医薬適合性の無毒の塩基から調製される塩を表す。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。特に好適なものはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬適合性の無毒の有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級および第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタインカフェイン、コリン、N, N¹-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミントリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を含む。

30

40

【0057】

上で説明されている医薬適合性の塩および他の典型的な医薬適合性の塩の調製は、Ber[®]らの「薬剤学的な塩 (Pharmaceutical Salts)」(J. Pharm. Sci., 1977年: 66: 1-19)でもっと詳しく説明されている。

【0058】

生理学的な条件下では、カルボキシル基などの本化合物における脱プロトン化された酸性部分はアニオン性であり得、従って、この電子的な荷電が第四級窒素原子などのプロトン化またはアルキル化された塩基性部分のカチオン性荷電で内部的に平衡化される可能性

50

があるため、本発明の化合物は潜在的に内部塩または双性イオンであることも理解されよう。

【0059】

本発明の化合物は、以下の反応図式で示されている如き反応、更には文献において既知であり、または実験的な手順で例示されている他の標準的な操作法を用いることにより調製することができる。従って、以下の例示的な反応図式は、リストアップされている化合物に限定されるものではなく、また、例示の目的で使用されているあらゆる特定の置換基に限定されるものでもない。これらの反応図式で表示されている置換基のナンバリングは、特許請求項で使用されているものと必ずしも相関するものではなく、上文における式 I の定義の下で多数の置換基が許容される場合、簡明化のため、本化合物に結合される単一の置換基が示されていることが多い。

10

【0060】

反応図式

反応図式 A で示されているように、鍵となる 2, 2-二置換ジヒドロピロール中間体 A-8 は、容易に入手可能な、適切に置換された α -フェニルグリシンから得ることができる。Van Betsbrugge ら (Tetrahedron, 1997 年, 53, 9233-9240) が記載している手順に従って、 α -アリル- α -フェニルグリシンが調製される。このエステルの還元およびカルボニルジイミダゾールでの環化は中間体 A-4 をもたらす。このアリル型オレフィンのルテニウム酸化と、これに続くエステル形成および窒素のアルキル化により中間体 A-5 が得られる。環化および脱カルボキシル化は中間体 A-6 をもたらす。次いで、適切に置換されたフェニル部分を組み込むためにこの環カルボニルを利用することができる。これに続く鹼化および酸素保護は、保護された中間体 A-8 をもたらす。次いで、この環窒素をトリホスゲンおよび様々な置換アミンと反応させることにより、本発明の化合物 A-9 を得ることができる。

20

【0061】

反応図式 B および C に示されているように、A-9 のヒドロイル部分は様々な試薬を用いてアルキル化を受け得る。

【0062】

反応図式 D は、適切に置換されたアミノ酸残基のジヒドロピロール窒素への結合を例示する。最初に中間体 A-8 を N-保護し、2-位置の側鎖を十分に官能化するのが有利である。これに続く脱保護、および N-ブロックされ、適切に置換されたアミノ酸との反応は本化合物 D-4 をもたらす。基 R^{SC} は置換基の側鎖、好適にはアミノ酸の側鎖を表す。

30

【0063】

反応図式 E に示されているように、適切に置換されたアミンによる化合物 A-9 のヒドロキシル部分の置換は、対応するアルデヒド E-1 を通じて進行し、これに続く還元的なアルキル化により本化合物 E-2 がもたらされる。

【0064】

反応図式 F は、一置換 N-アミノカルボニル基を組み込んだ本発明の化合物の合成を例示する。

40

【0065】

反応図式 G は、本化合物 G-3 および G-4 を得るための 2-アルキル側鎖の同族体化を例示する。

【0066】

反応図式 H で例示されているように、適切に置換されたヒドロキシアルキルアミドを調製することもできる。

【0067】

反応図式 I から K までは、中間体アルデヒド E-1 から始まる C-2 アルキル側鎖の更なる修飾を例示する。従って、反応図式 I では、ヒドロキシ化合物 I-1 を得るべく、アルデヒド E-1 がアルキルグリニャールなどのグリニャール試薬で処理される。

50

【0068】

反応図式 J は C-2 側鎖の同族体化を例示する。アルデヒド E-1 がホスホ酢酸で処理され、次いで、共役二重結合を還元することによりエステル J-1 が得られる。これに続くこのエステルの還元およびアルコールの酸化はアルデヒド J-3 をもたらし、このアルデヒドは、本化合物 J-4 を得るべく、適切に置換されたアミンを還元的にアルキル化することができる。J-4 の更なるアルキル化も例示されている。

【0069】

反応図式 K は、C-2 側鎖のフッ素化と、それに続く、対応するトリフラートのアジ化ナトリウムによる置換を介する、ヒドロキシル部分のアミンへの変換を例示する。

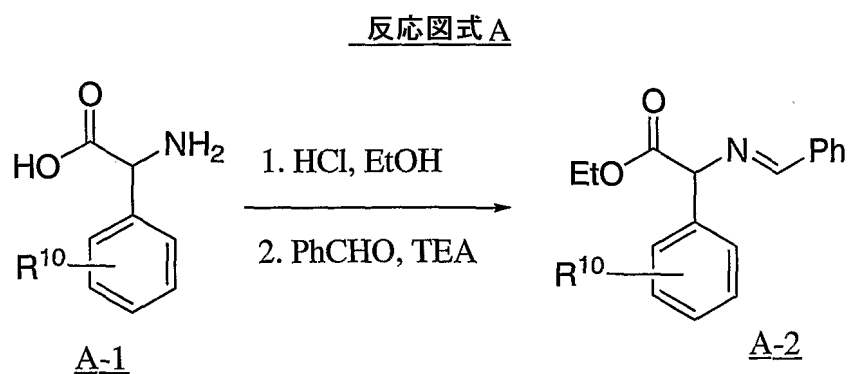
【0070】

反応図式 L は、C-2 側鎖へのジフルオロメチル部分の組込みを例示する。

【0071】

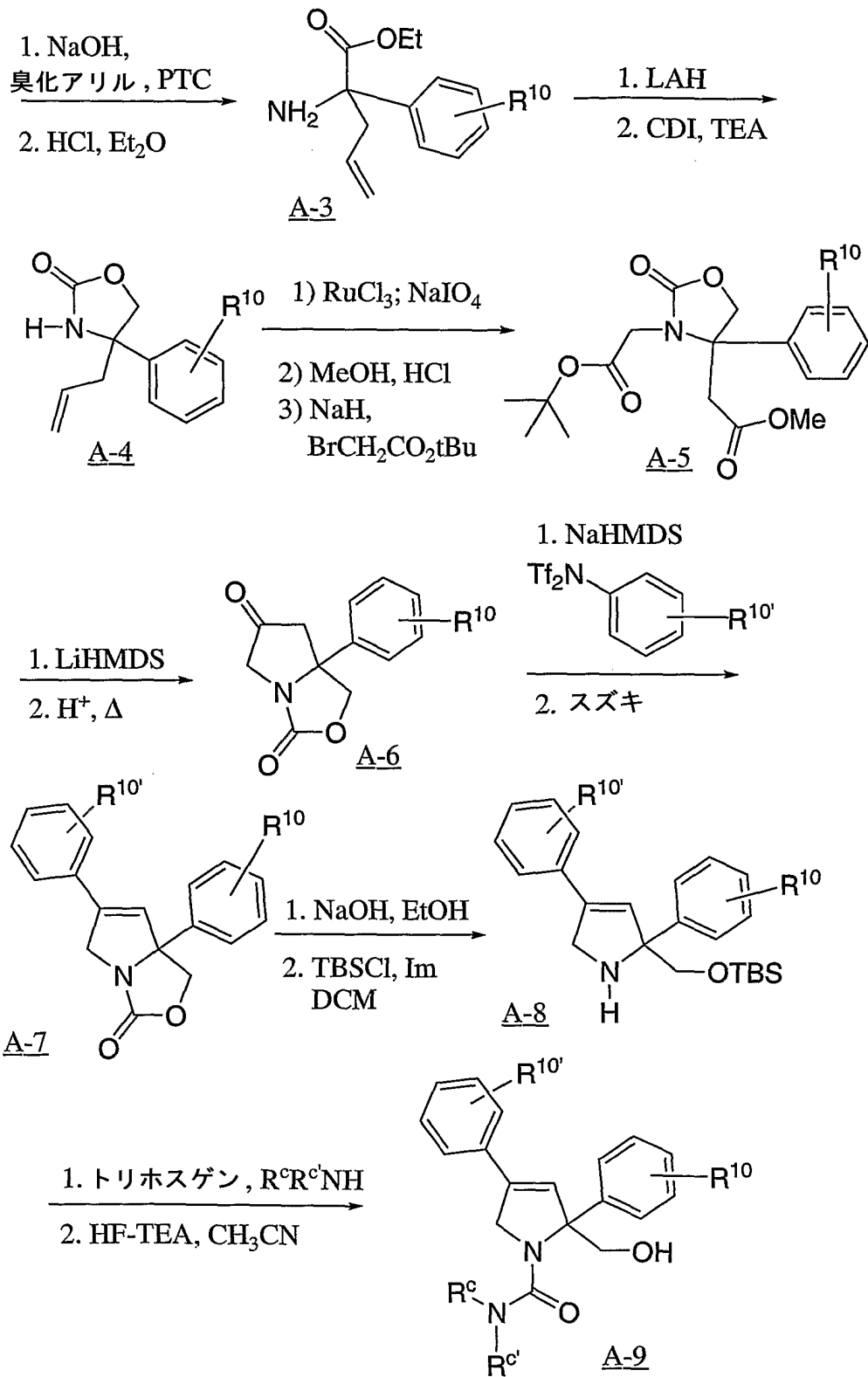
【化 14】

10



20

反応図式 A (つづき)



10

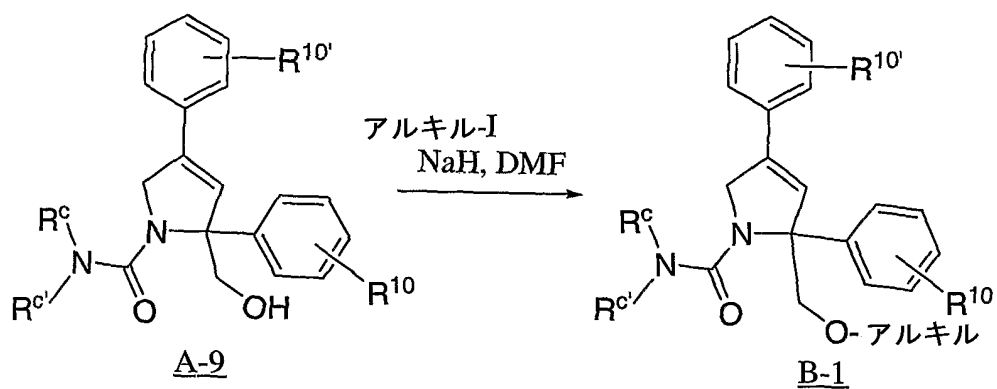
20

30

40

【化 1 5】

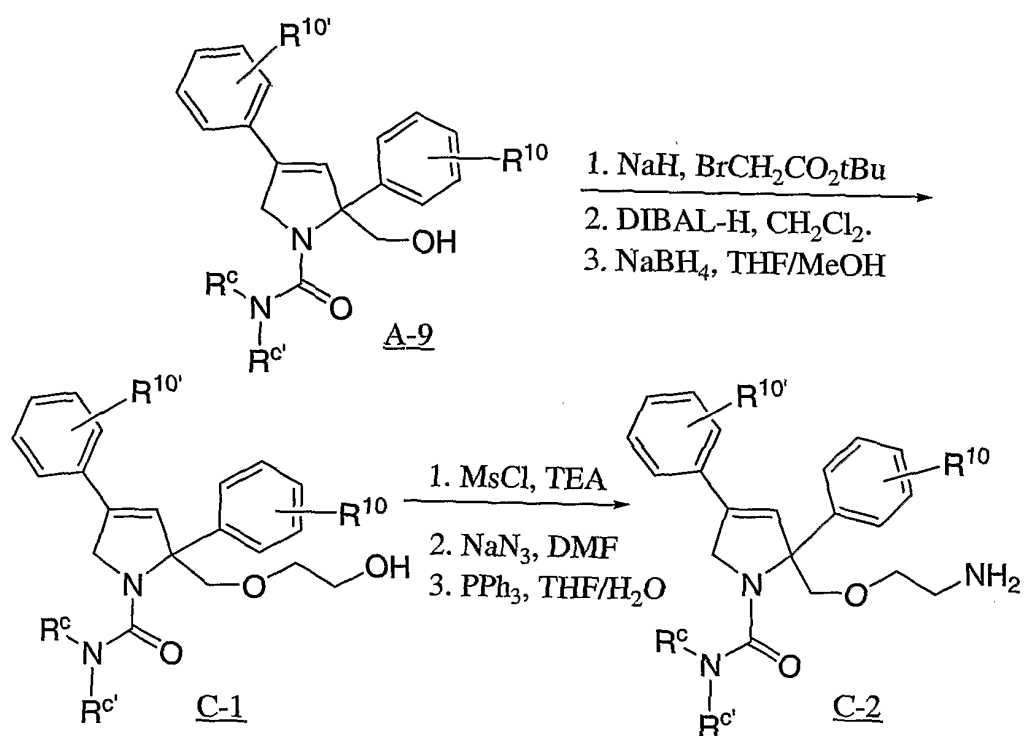
反応図式 B



【0073】

【化 1 6】

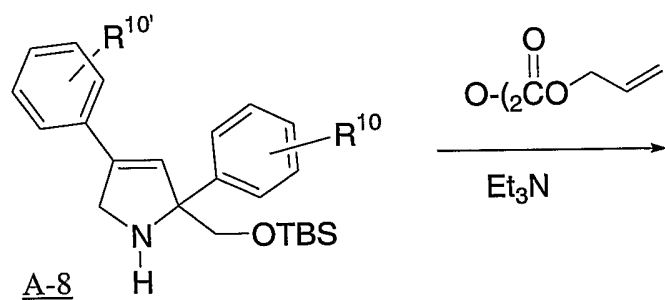
反応図式 C



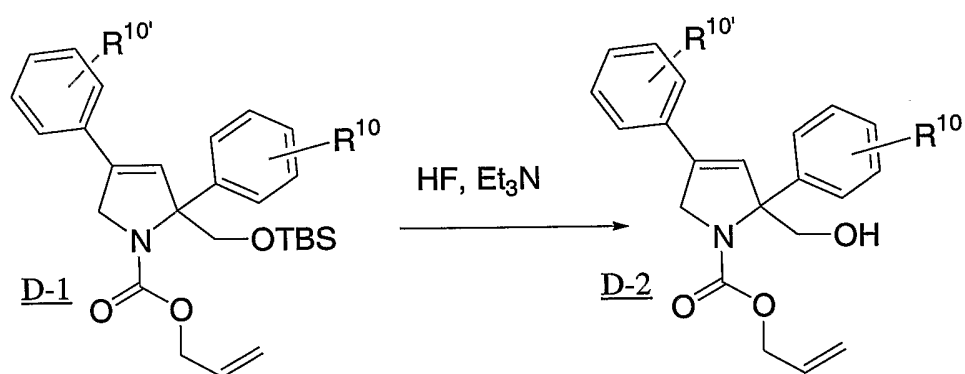
【0074】

【化 1 7】

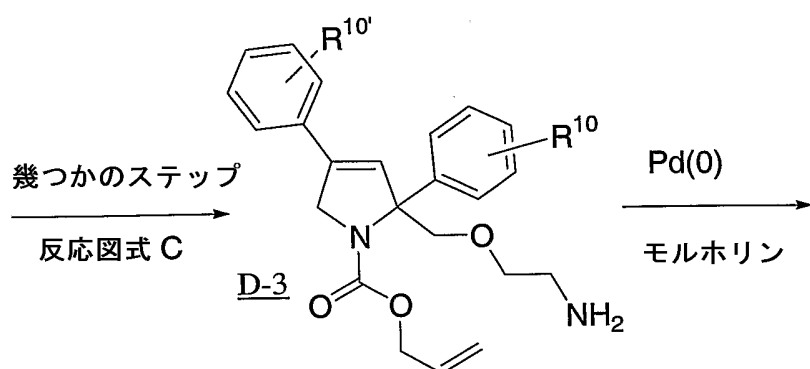
反応図式D



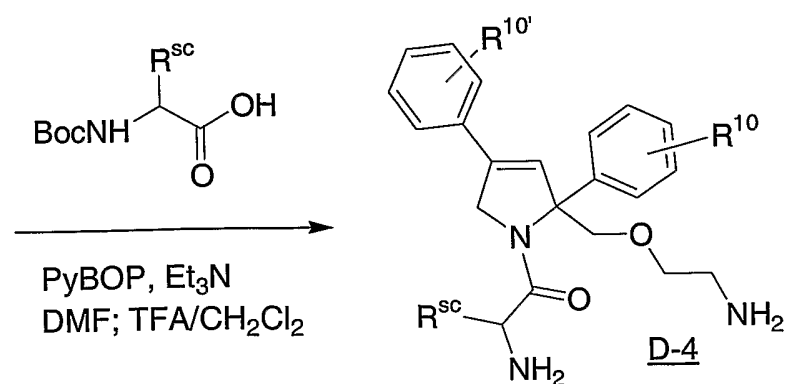
10



20



30

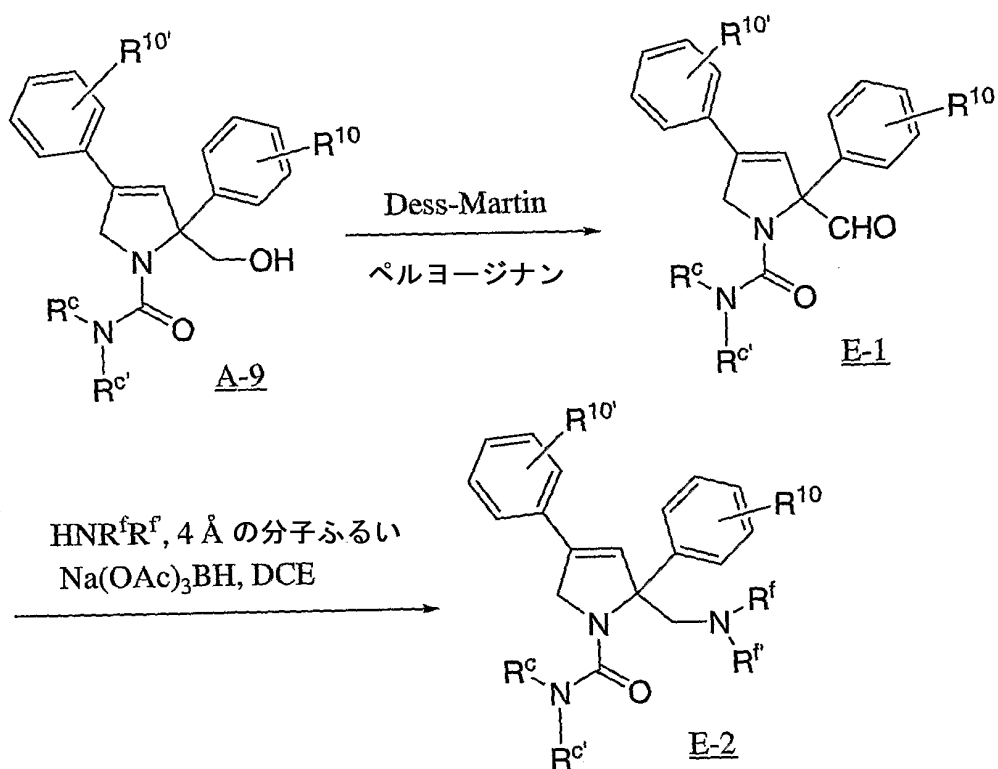


40

【 0 0 7 5 】

【化18】

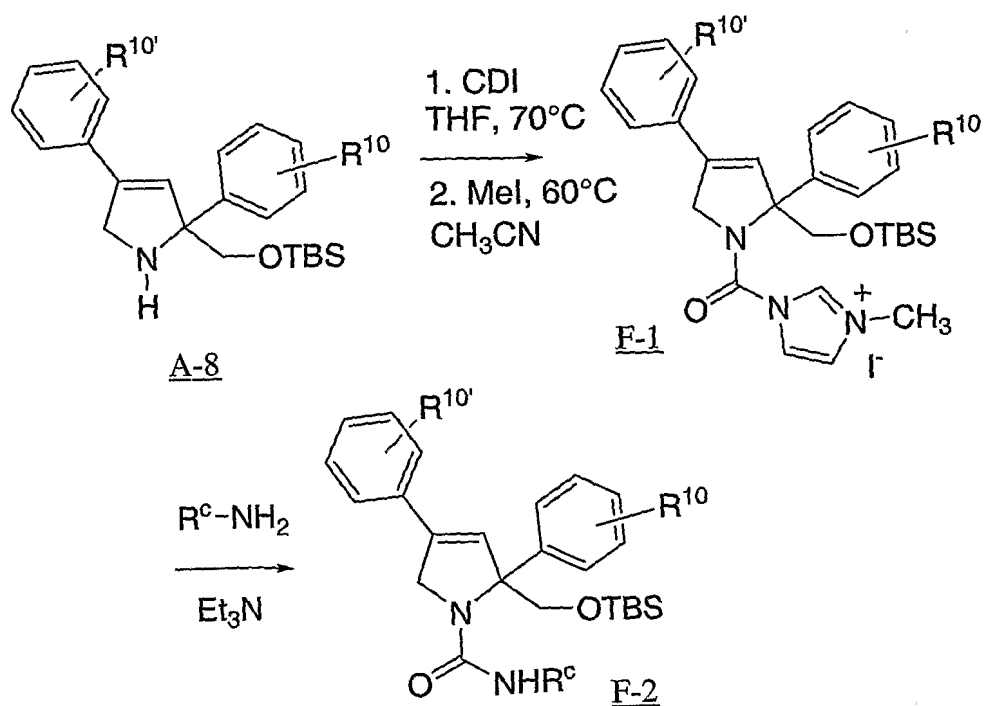
反応図式E



【0076】

【化19】

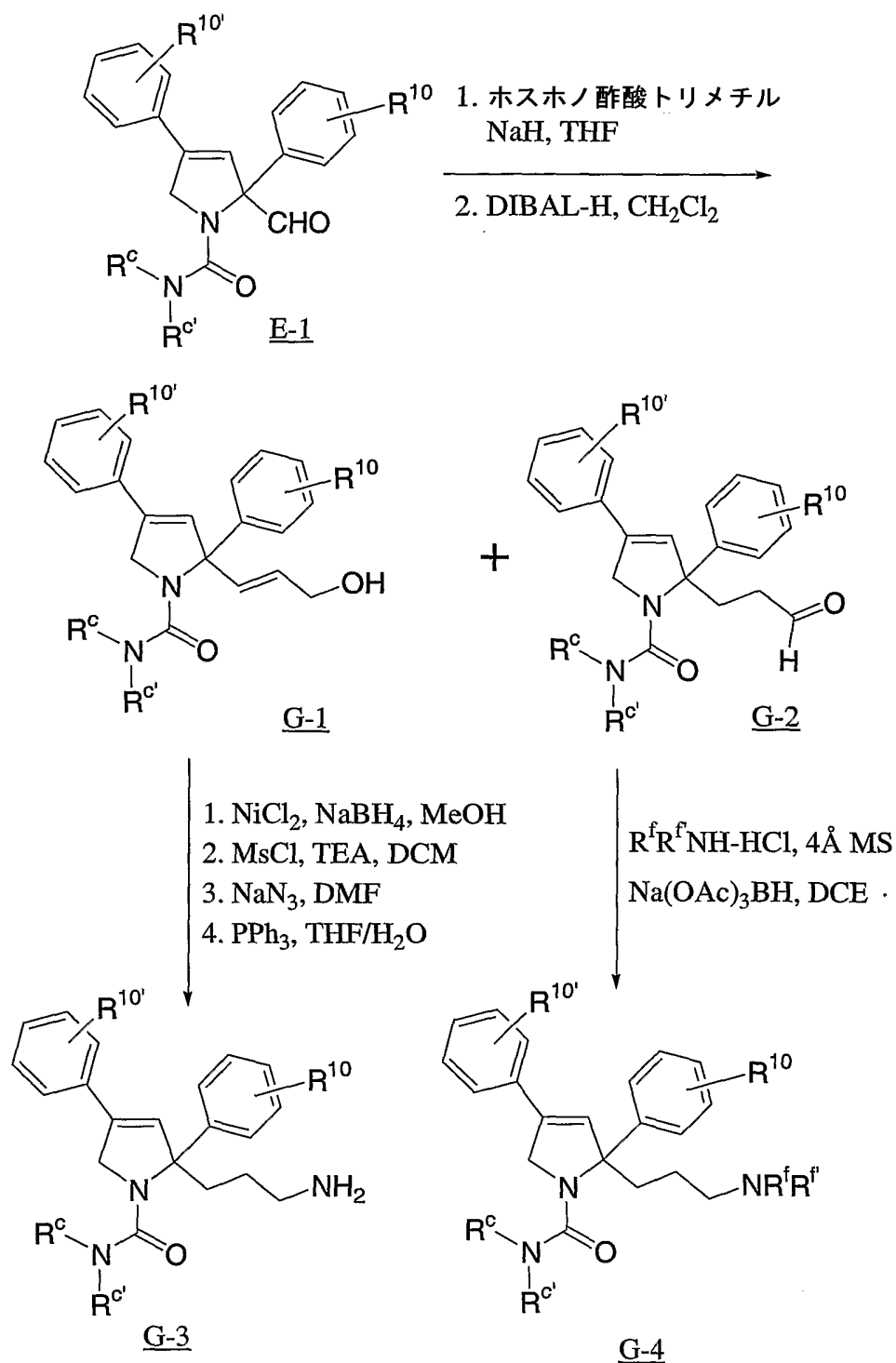
反応図式F



【0077】

【化 20】

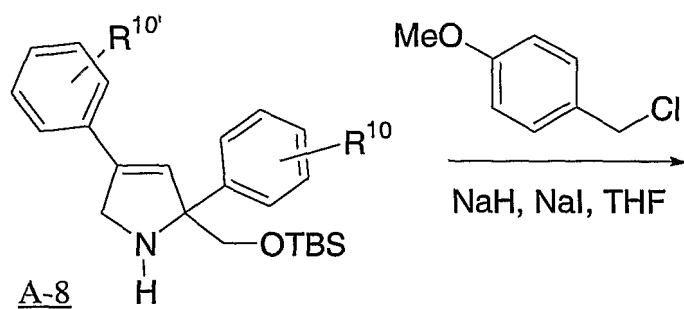
反応図式 G



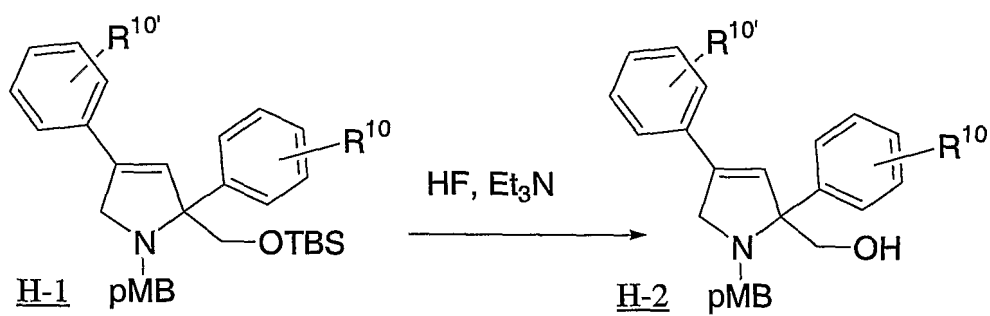
【0078】

【化 2 1】

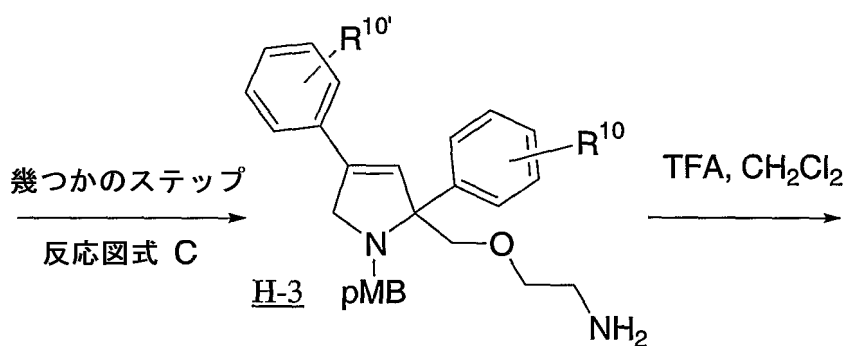
反応図式 H



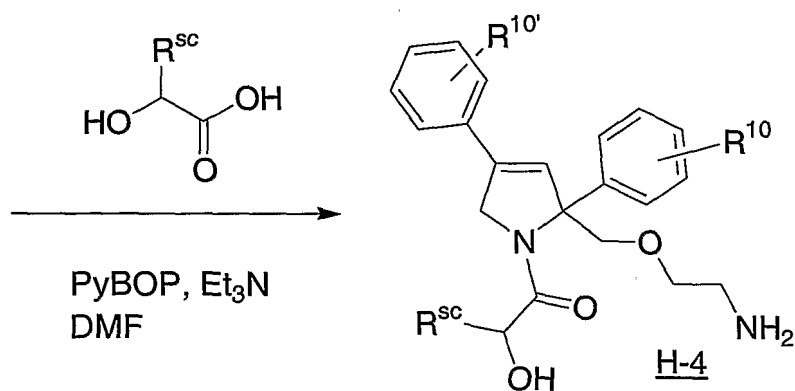
10



20



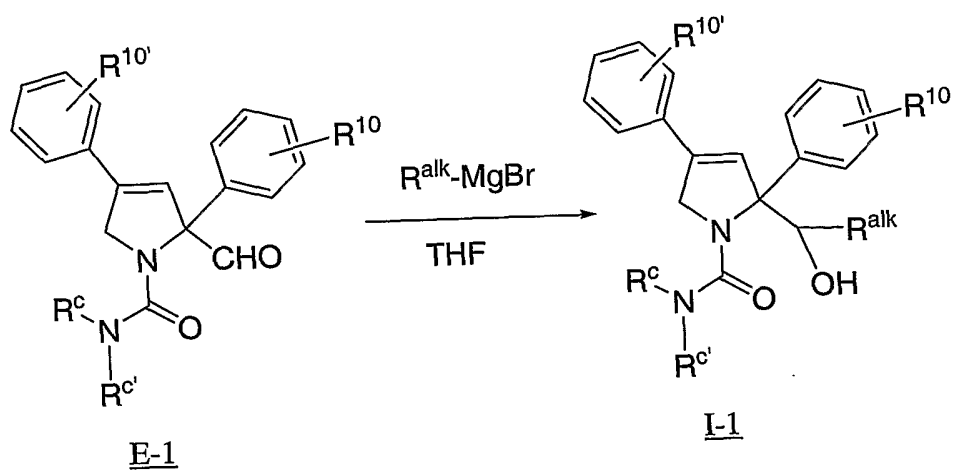
30



40

【0079】

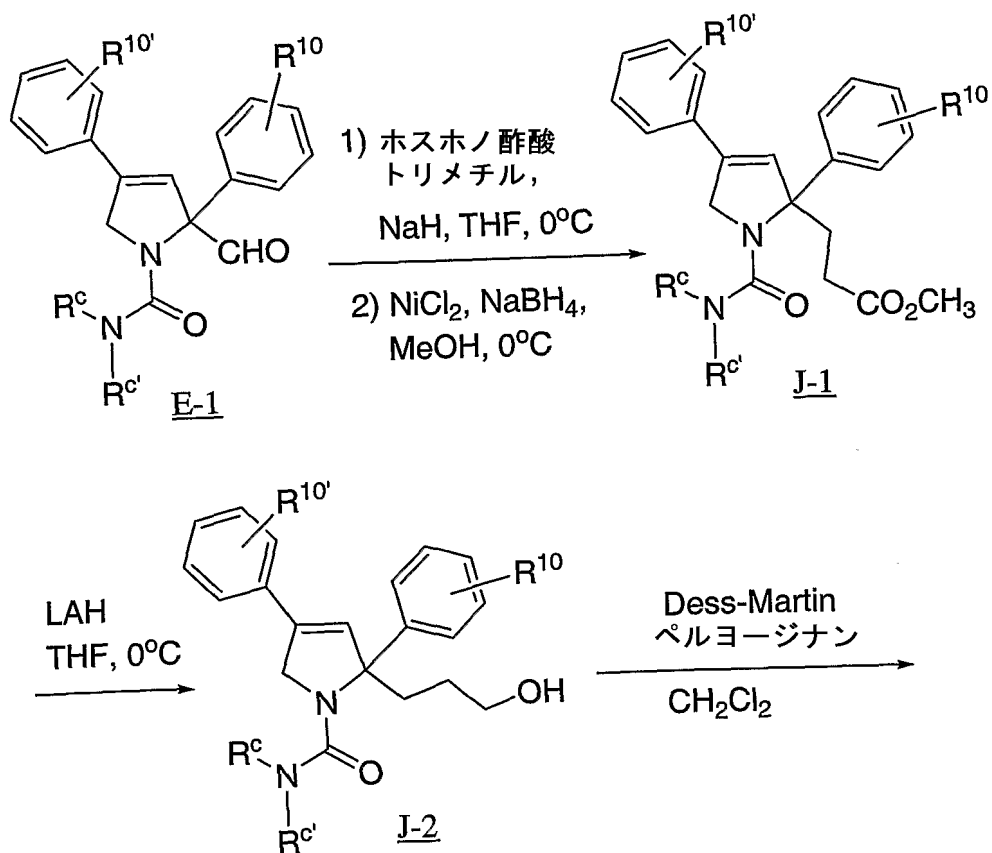
【化 2 2】

反応図式 I

10

【0080】

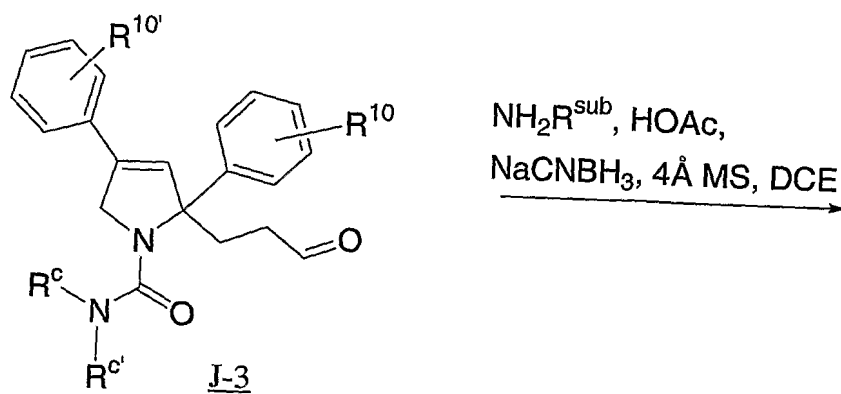
【化 2 3】

反応図式 J

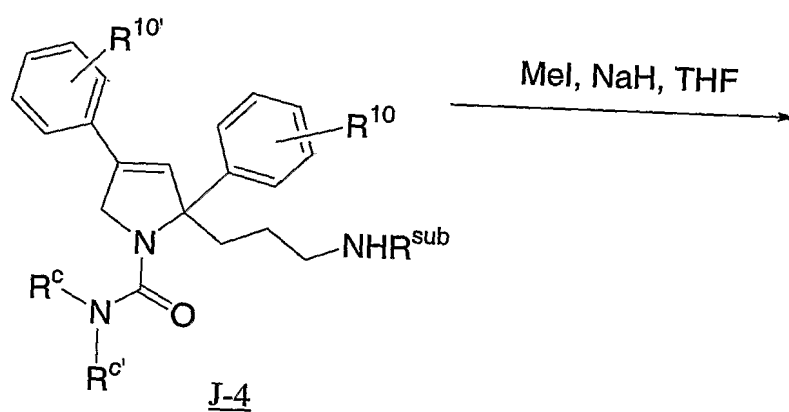
20

30

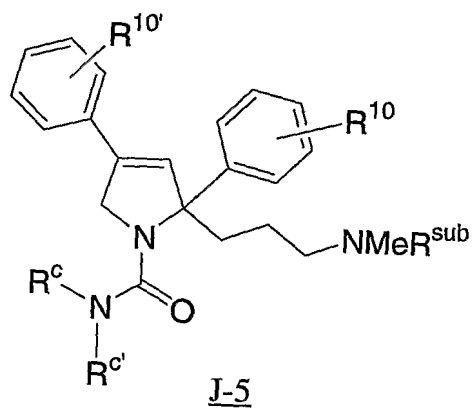
40

反応図式 J (つづき)

10



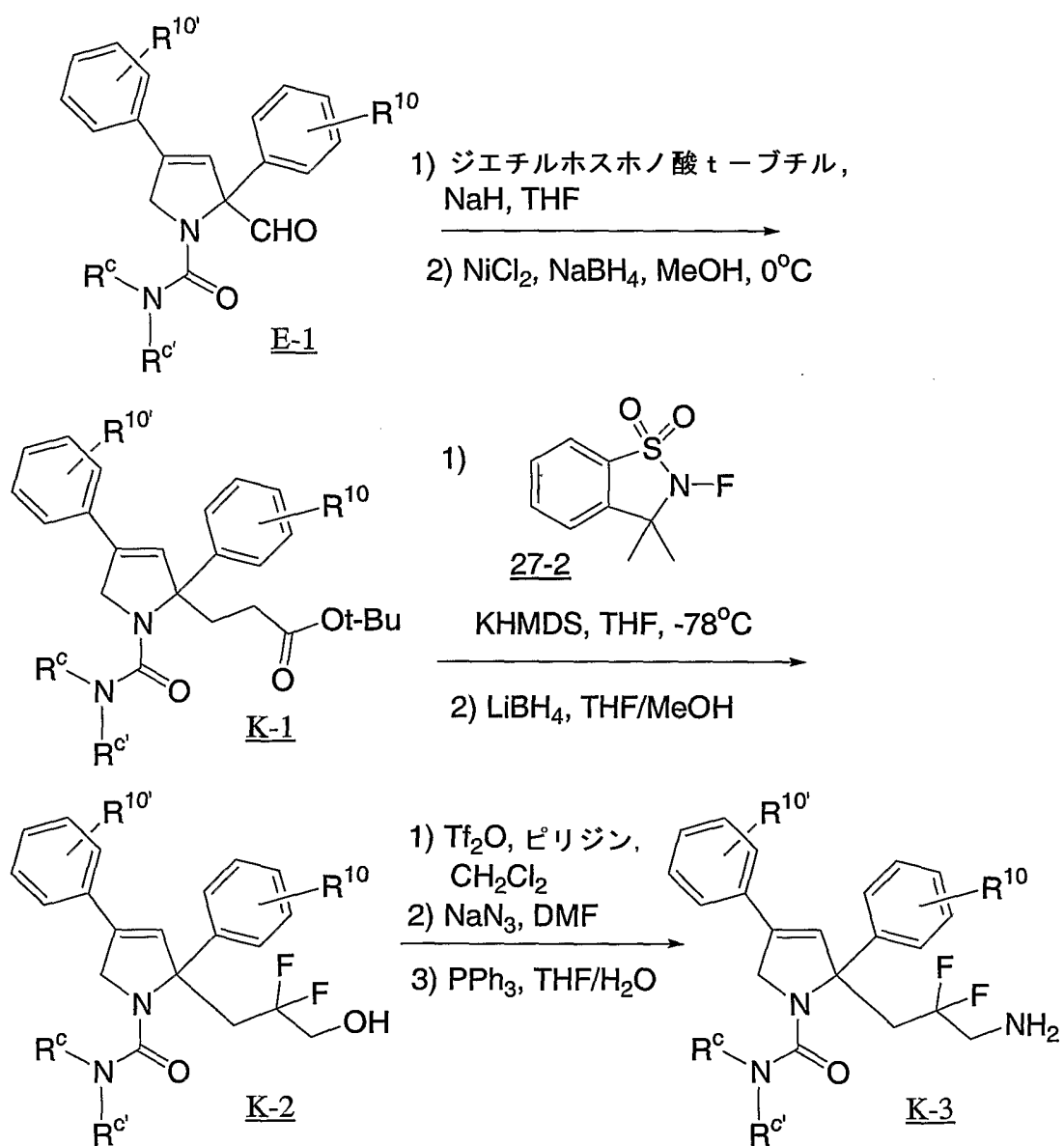
20



30

【 0 0 8 1 】

【化 2 4】

反応図式 K

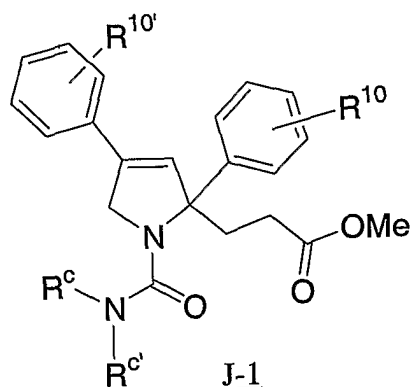
10

20

30

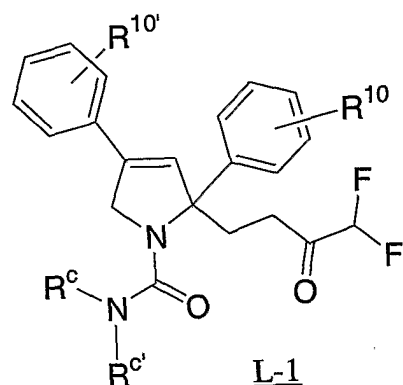
【0082】

【化 2 5】

反応図式 L

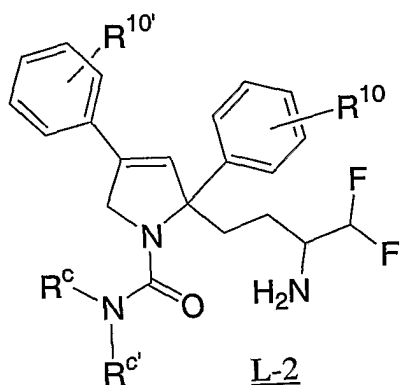
1) (ジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル
LDA, THF, -78 °C
2) NaOMe, MeOH

10



1) ベンジルアミン、TiCl₄, TEA, DCE;
次いで、MeOH中におけるNaCNBH₃
2) シクロヘキサジェン, Pd/C, HOAc

20



30

【0083】

有用性

40

本発明の化合物は様々な用途での使用を見出すことができる。当業者により認識されるように、有糸分裂は様々な仕方で変質させることができる；即ち、一つの方法として、有糸分裂経路におけるある構成要素の活性を増大させるか減少させるかのいずれかにより有糸分裂に影響を及ぼすことができる。別な言い方をすれば、特定の構成要素を阻害するか活性化するかの子ずれかによって平衡を乱すことにより有糸分裂に影響を及ぼす（例えば破壊する）ことができる。同様な手法を用いて有糸分裂を変質させることもできる。

【0084】

一つの好適な実施態様では、本発明の化合物は有糸分裂紡錘体形成を調節するために使用され、これにより有糸分裂における細胞周期停止の延長がもたらされる。本明細書における「調節」は、紡錘体形成の増加および減少を含め、有糸分裂紡錘体形成を変質させる

50

ことを意味する。本明細書における「有糸分裂紡錘体形成」は有糸分裂キネシンによる微小管の双極性構造物の構成を意味する。本明細書における「有糸分裂紡錘体機能不全」は有糸分裂停止および単極紡錘体形成を意味する。

【0085】

本発明の化合物は有糸分裂キネシンへの結合および／または有糸分裂キネシンの活性の調節に有用である。一つの好適な実施態様では、この有糸分裂キネシンは、(米国特許第6,284,480号の第5欄で説明されている如き)有糸分裂キネシンのbimCサブファミリーの一員である。一つの更なる好適な実施態様では、他の生物体由来の有糸分裂キネシンの活性も本発明の化合物により調節され得るが、この有糸分裂キネシンはヒトKSPである。この文脈において、調節は、有糸分裂紡錘体の極の形成異常、即ちスプレイングをもたらし、または別な仕方では有糸分裂紡錘体の形態学的摂動をもたらす、紡錘体の極分離の増強または低減のいずれかを意味する。これらの目的に対するKSPの定義にはKSPの変異型および／またはフラグメントも含まれる。参照によりその内容全体が本明細書に組み入れられるPCT公開公報WO第01/31335号:「細胞増殖調節剤のスクリーニング方法および細胞増殖状態の診断方法(Methods of Screening for Modulators of Cell Proliferation and Methods of Diagnosing Cell Proliferation States)」(1999年10月27日出願)を参照のこと。更に、他の有糸分裂キネシンも本発明の化合物により阻害され得る。

10

【0086】

本発明の化合物は細胞増殖性疾患を治療するために使用される。本明細書により提供される方法および組成物で治療され得る疾患状態は、これらに限定するものではないが、癌(以下で更に検討される)、自己免疫疾患、関節炎、移植片拒絶反応、炎症性腸疾患、および、これらに限定するものではないが、手術、血管形成術などを含む医療処置後に誘発された増殖を含む。細胞は、過増殖状態または増殖不全状態(異常な状態)でないにもかかわらず、尚も治療を必要とする場合があることが認識される。例えば、傷の治癒中には、細胞は「正常に」増殖性であり得るが、増殖の強化が望ましい場合がある。同様に、上で検討されているように、農場においては、細胞は「正常な」状態であり得るが、作物の生長を直接的に増強することにより、または作物に害を及ぼす植物もしくは生物体の发育を阻害することにより収穫量を高めるため、増殖の調節が望ましい場合がある。従って、一つの実施態様では、本明細書における発明は、これらの障害もしくは状態にさいなまれた、またはさいなまれそうな細胞もしくは個体への適用を含む。

20

30

【0087】

本明細書により提供される化合物、組成物および方法は、皮膚癌、乳癌、脳腫瘍、子宮頸癌、精巣癌などの充実性腫瘍を含む癌の治療に特に有用であると思われる。より詳細には、本発明の化合物、組成物および方法により治療され得る癌は、これらに限定するものではないが、心臓:肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫;肺:気管支原性癌(扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫;胃腸:食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カルポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);尿生殖路:腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓:ヘパトーマ(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫;骨:骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性ミクローマ、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフローマ(骨軟骨性外骨症)、良性軟

40

50

骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、腫瘍前頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌〕、顆粒膜－卵胞膜細胞癌、セルトーリーライディヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎生性横紋筋肉腫）、卵管（癌）；血液学：血液（骨髓球様白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髓腫、骨髓形成異常症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；皮膚：悪性黒色種、基底細胞癌、扁平上皮癌、カルボジ肉腫、異形成性母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽腫を含む。従って、本明細書で用いる場合、「癌細胞」という用語は、上で特定されている状態のうちのいずれか一つを被っている細胞を含む。

10

【0088】

また、本発明の化合物は、米国特許第6, 284, 480号で開示されている如く、bimCキネシンサブグループの真菌類メンバーの活性を調節することにより、抗真菌剤としても有用であり得る。

【0089】

本発明の化合物は、標準的な薬剤学的実践により、哺乳動物、好適にはヒトに、単独で、好適には薬剤組成物として医薬適合性の担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて投与されてよい。本化合物は、経口的に、または静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経直腸および局所的投与経路を含め非経口的に投与することができる。

20

【0090】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、特定されている成分を特定の量で含む生成物、および特定されている量における特定成分の組合せから直接的または間接的にもたらされるあらゆる生成物を包含すべく意図されている。

【0091】

活性成分を含む薬剤組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、薬用ドロップ、水性もしくは油性懸濁剤、分散可能な粉末剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤などの経口的に使用するのに適した形態であってよい。経口的使用が意図された組成物は薬剤組成物の製造技術分野において既知のあらゆる方法により調製されてよく、このような組成物は、薬剤学的にエレガントで口に合う調製物を提供するため、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなるグループから選択される1つまたはそれ以上の物質を含んでよい。錠剤は、錠剤を製造するのに適した無毒の医薬適合性の賦形剤と混合した形態で活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；顆粒化剤および崩壊剤、例えば微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンまたはアカシア、および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってよい。錠剤はコーティングされなくてもよいし、またはこの薬剤の嫌な味を覆うべく、もしくは胃腸管内における崩壊および吸収を遅延させ、これにより長期間にわたって作用を持続させるため、既知の技術によりコーティングされてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性の味マスキング材、またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースなどの時間遅延材を使用することができる。

30

40

【0092】

また、経口用調合物は、硬質ゼラチンカプセル剤として提示されてもよく、この場合、活性成分は不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合され、または軟質ゼラチンカプセル剤として提示することもでき、この場合に

50

は、活性成分はポリエチレングリコールなどの水溶性担体もしくは油性媒質、例えばラッカセイ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合される。

【0093】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤を製造するのに適した賦形剤と混合した状態で活性材料を含む。このような賦形剤は懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムであり；分散剤または湿潤剤は天然に生じるホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、もしくはモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであってよい。また、水性懸濁剤は1つまたはそれ以上の保存剤、例えばエチルもしくはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1つまたはそれ以上の着色剤、1つまたはそれ以上の香味剤、およびスクロース、サッカリンもしくはアスパルテムなどの1つまたはそれ以上の甘味剤も含んでよい。

10

【0094】

油性懸濁剤は活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または液体パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることにより調合することができる。油性懸濁剤は濃稠化剤、例えば密ロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含んでよい。口に合う経口用調製物を提供するため、上で説明されているものなどの甘味剤および香味剤を加えることができる。これらの組成物は、ブチルヒドロキシアニソールまたはアルファートコフェロールなどの酸化防止剤を加えることにより保存されてよい。

20

【0095】

水を加えることにより水性懸濁剤を調製するのに適した分散可能な粉末剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つもしくはそれ以上の保存剤と混合した形態で活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は上で既に述べられているものにより例示される。付加的な賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在してよい。これらの組成物はアスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることにより保存することができる。

30

【0096】

また、本発明の薬剤組成物は水中油型乳剤の形態を為していてもよい。この油相は植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば液体パラフィン、もしくはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は天然に生じるホスファチド、例えば大豆レシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、ならびに上述の部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。これらの乳剤は甘味剤、香味剤、保存剤および酸化防止剤も含むことができる。

【0097】

シロップ剤およびエリキシル剤は甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に調合されてよい。このような調合物は粘滑剤、保存剤、香味剤、着色剤および酸化防止剤も含むことができる。

40

【0098】

本薬剤組成物は無菌の注射可能な水溶液の形態であってよい。使用され得るとりわけ許容可能な賦形剤および溶媒は水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。

【0099】

また、無菌の注射可能な調製物は、活性成分が油相に溶解されている無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンであってもよい。例えば、活性成分は最初に大豆油とレシチンの混合物に溶解されてよい。次いで、この油性溶液が水とグリセロールの混合物中に

50

導入され、マイクロエマレションを形成すべく処理される。

【0100】

これらの注射可能な溶液またはマイクロエマルションは局所ボーラス注入により患者の血流中に導入されてよい。代替的に、本化合物の循環濃度を一定に保つことができるような仕方でこれらの溶液またはマイクロエマルションを投与することが有利であり得る。このような一定の濃度を維持するため、連続的静脈内送給装置を利用することができる。そのような装置の一例はD e l t e c C A D D - P L U S (商標) モデル5400静脈ポンプである。

【0101】

本薬剤組成物は筋肉内および皮下投与用に無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液の形態を為してよい。この懸濁剤は、上で述べられている適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いる既知の技術により調合することができる。また、この無菌の注射可能な調製物は、無毒の腸管外的に許容可能な希釈剤または溶媒中における無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよく、例えば1, 3-ジオール中における溶液であってもよい。更に、溶媒または懸濁化媒質として、無菌の不揮発性油が通常使用される。合成のモノ-またはジグリセリドを含め、あらゆるブランドの不揮発性油をこの目的で 사용할 ことができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に有用である。

【0102】

また、式Iの化合物は薬剤を直腸投与するための坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、本薬剤を通常の温度では固体であるが直腸温度では液体となり、従って前述の薬剤を放出すべく直腸で溶融する適切な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。このような材料はココアバター、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを含む。

【0103】

局所用には、式Iの化合物を含むクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁剤などが使用される。(この適用の目的上、局所的適用は口腔洗浄液および含嗽薬を含むものとする。)

【0104】

本発明の化合物は適切な鼻内用の賦形剤および送給装置の局所的な使用を通じて鼻内用形態で投与することができ、または当業者に広く知られた経皮的皮膚用パッチの形態を用いて経皮的なルートで投与することもできる。経皮的送給システムの形態で投与する場合、薬用量の投与は、勿論、投薬計画全体を通じ、間欠的ではなく連続的である。また、本発明の化合物は、ココアバター、グリセリン化ゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの基剤を用いる坐剤として送給することもできる。

【0105】

本発明による化合物がヒト被検者へ投与される場合、1日量は、通常、担当医師が、一般的には年齢、体重、性別および個々の患者の応答、ならびに患者の症状の重症度によって様々な変動する薬用量を決定する。

【0106】

一つの例示的な適用では、適切な量の化合物が癌の治療を受ける哺乳動物に投与される。投与は1日当たり約0.1mg/kg体重から約60mg/kg体重までの間、好適には1日当たり0.5mg/kg体重から約40mg/kg体重までの間の量で行われる。

【0107】

また、本化合物は既知の治療薬および抗癌剤との組合せにおいても有用である。例えば、本化合物は既知の抗癌剤との組合せにおいて有用である。本明細書で開示されている化合物と他の抗癌剤または化学療法薬との組合せは本発明の範囲内である。このような薬剤の例は、V. T. DevitaおよびS. Hellman(編集者)による「癌の原理および腫瘍学の実践(Cancer Principles and Practice

10

20

30

40

50

of Oncology)」(第6版(2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins Publishers)に見出すことができる。当業者であれば、薬剤の個々の特性と関わる癌に基づき、どのような薬剤の組合せが有用であるかを識別することができる。このような抗癌剤は、これらに限定するものではないが、以下のものを含む：エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性／細胞成長抑止薬、抗増殖剤、プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および他の血管形成阻害剤、細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、ならびに細胞周期のチェックポイントを妨害する物質。本化合物は放射線療法と併用して投与される場合に特に有用である。

【0108】

10

一つの実施態様では、本化合物は以下のものを含む既知の抗癌剤との組合せにおいても有用である：エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性薬、抗増殖剤、プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤および他の血管形成阻害剤。

【0109】

「エストロゲン受容体調節剤」は、どのようなメカニズムであるかにかかわらず、エストロゲンが受容体に結合するのを妨害または阻害する化合物を表す。エストロゲン受容体調節剤の例は、これらに限定するものではないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、ヨードキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-フェニル-2,2-ジメチルピロパノアート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドラゾン、およびSH646を含む。

20

【0110】

「アンドロゲン受容体調節剤」は、どのようなメカニズムであるかにかかわらず、アンドロゲンが受容体に結合するのを妨害または阻害する化合物を表す。アンドロゲン受容体調節剤の例はフィナステリドおよび他の5 α -レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、ならびに酢酸アビラテロンを含む。

【0111】

30

「レチノイド受容体調節剤」は、どのようなメカニズムであるかにかかわらず、レチノイドが受容体に結合するのを妨害または阻害する化合物を表す。このようなレチノイド受容体調節剤の例はベキサロテン、トレチノイン、13-cis-レチノイン酸、9-cis-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、trans-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミドおよびN-4-カルボキシフェニルレチナミドを含む。

【0112】

「細胞毒性／細胞成長抑止薬」は、主に細胞の機能を直接的に妨害することにより細胞死をもたらす化合物もしくは細胞増殖を阻害する化合物、または細胞の縮腫を阻害もしくは妨害する化合物を表し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレーター、低酸素促進化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂の進行に関わるキナーゼの阻害剤、代謝拮抗薬；生物学的応答調節剤、ホルモン／抗ホルモン治療薬、造血性成長因子、モノクローナル抗体標的治療薬、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤を含む。

40

【0113】

細胞毒性薬の例は、これらに限定するものではないが、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモダルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム、プミテパ、ロバプラチ

50

ン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、cis-アミンジクロロ（2-メチル-ピリジン）白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX100、(trans, trans, trans)-ビス-mu-（ヘキサ-1, 6-ジアミン）-mu-[ジアミン-白金（II）]ビス[ジアミン（クロロ）白金（II）]テトラクロリド、ジアリジニルスベルミン、三酸化ヒ素、1-（11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル）-3, 7-ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルピシン（WO第00/50032号参照）を含む。

10

【0114】

低酸素促進化合物の一例はチラパザミンである。

【0115】

プロテオソーム阻害剤の例は、これらに限定するものではないが、ラクタシスチンおよびMLN-341（Velcade）を含む。

【0116】

微小管阻害剤／微小管安定化剤の例はパクリタクセル、硫酸ビンデシン、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボブリン、アウリスタチン、セマドチン、RPR¹⁰9881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロ-N-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、TDX258、エポチロン（例えば米国特許第6, 284, 781号および第6, 288, 237号参照）およびBMS188797を含む。一つの実施態様では、エポチロンは微小管阻害剤／微小管安定化剤に含まれない。

20

【0117】

トポイソメラーゼ阻害剤の幾つかの例はトポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、6-エトキシプロピオニル-3', 4'-O-エキソ-ベンジリデン-カルトレウシン、9-メトキシ-N, N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3, 4, 5-k1]アクリジン-2-（6H）プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ[de]ピラノ[3', 4': b, 7]-インドリジノ[1, 2b]キノリン-10, 13（9H, 15H）ジオン、ルルトテカン、7-[2-（N-イソプロピルアミノ）エチル]-（20S）カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトポシド、GL331、N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-9-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-6H-ピリド[4, 3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、（5a, 5aB, 8aa, 9b）-9-[2-[N-[2-（ジメチルアミノ）エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル]-5, 5a, 6, 8, 8a, 9-ヘキソヒドロフロ（3', 4': 6, 7）ナフト（2, 3-d）-1, 3-ジオキサソル-6-オン、2, 3-（メチレンジオキシ）-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6, 9-ビス[（2-アミノエチル）アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5, 10-ジオン、5-（3-アミノプロピルアミノ）-7, 10-ジヒドロキシ-2-（2-ヒドロキシエチルアミノメチル）-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2（ジエチルアミノ）エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-（2-（ジメチルアミノ）エ

30

40

50

チル) アクリジン-4-カルボキサミド、6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オンおよびジメスナである。

【0118】

有糸分裂キネシン、特にヒト有糸分裂キネシンKSPの阻害剤の例はPCT公開公報WO第01/30768号およびWO第01/98278号、ならびに係属中のU. S. 第60/338,779号(2001年12月6日出願)、第60/338,344号(2001年12月6日出願)、第60/338,383号(2001年12月6日出願)、第60/338,380号(2001年12月6日出願)、第60/338,379号(2001年12月6日出願)およびPCT公開公報WO第03/39460号(2003年5月15日)に記載されている。一つの実施態様では、有糸分裂キネシンの阻害剤は、これらに限定するものではないが、KSPの阻害剤、MKLP1の阻害剤、CENP-Eの阻害剤、MCAKの阻害剤およびRab6-KIFLの阻害剤を含む。

10

【0119】

「有糸分裂の進行に関わるキナーゼの阻害剤」は、これらに限定するものではないが、オーロラキナーゼの阻害剤、Polo様キナーゼ(PLK)の阻害剤(特にPLK-1の阻害剤)、bub-1の阻害剤およびbub-R1の阻害剤を含む。

【0120】

「抗増殖剤」は、G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231およびINX3001などのアンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、ならびにエノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスファート、ホステアビンナトリウム水和物、ラルチトレキシド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキシド、ペメトレキシド、ネルザラビン、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2,3-ジヒドロベンゾフリル)スルホニル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N₂-(2(E),4(E)-テトラデカジェノイル)グリシルアミノ]-L-グリセロール-マンノヘプトピラノシル]アデニン、アブリジン、エクステナサイジン、トロキサシタビン、4-[2-アミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5,4-b][1,4]チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2,5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン、5-フルロウラシル、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1,11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)-テトラデカ-2,4,6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチニナーゼ、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシン、3-アミノピリジン-2-カルボンアルデヒドチオセミカルバゾンおよびトラスツズマブなどの代謝拮抗薬を含む。

20

30

【0121】

モノクローナル抗体標的治療薬の例は細胞毒性物質または癌細胞特異的もしくは標的細胞特異的モノクローナル抗体に結合された放射性同位元素を有する治療薬を含む。例はBexxarを含む。

40

【0122】

「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」は3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoAレダクターゼの阻害剤を表す。HMG-CoAレダクターゼに対する阻害活性を有する化合物は、当技術分野において広く知られたアッセイを用いることにより容易に特定することができる。例えば、米国特許第4,231,938号の第6欄およびWO第84/02131号の30-33頁に記載または引用されているアッセイを参照のこと。本明細書で用いる場合、「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」という用語と「HMG-CoAレダクターゼの阻害剤」という用語は同じ意味を有している。

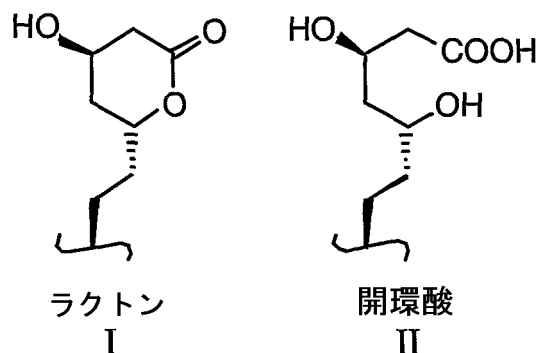
50

【0123】

使用され得るHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤の例は、これらに限定するものではないが、ロバスタチン（MEVACOR（登録商標）；米国特許第4, 231, 938号、第4, 294, 926号および第4, 319, 039号参照）、シムバスタチン（ZOCOR（登録商標）；米国特許第4, 444, 784号、第4, 820, 850号および第4, 916, 239号参照）、プラバスタチン（PRAVACHOL（登録商標）；米国特許第4, 346, 227号、第4, 537, 859号、第4, 410, 629号、第5, 030, 447号および第5, 180, 589号参照）、フルバスタチン（LESCOL（登録商標）；米国特許第5, 354, 772号、第4, 911, 165号、第4, 929, 437号、第5, 189, 164号、第5, 118, 853号、第5, 290, 946号および第5, 356, 896号参照）、アトルバスタチン（LIPITOR（登録商標）；米国特許第5, 273, 995号、第4, 681, 893号、第5, 489, 691号および第5, 342, 952号参照）およびセリバスタチン（リバスタチンおよびBAYCHOL（登録商標）としても知られている；米国特許第5, 177, 080号参照）を含む。本方法において使用され得るこれらのHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤および付加的なHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤の構造式は、M. Yalpaniによる「コレステロール低下薬（Cholesterol Lowering Drugs）」（Chemistry & Industry、85-89頁（1996年2月5日））の87頁、ならびに米国特許第4, 782, 084号および第4, 885, 314号に記載されている。本明細書で使用する場合、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤という用語はすべての医薬適合性のラクトンおよび開環酸形態（即ち、ラクトン環が開放されて遊離酸を形成している状態）、ならびにHMG-C o Aレダクターゼ阻害活性を有する化合物の塩およびエステル形態を含み、従って、このような塩、エステル、開環酸およびラクトン形態の使用は本発明の範囲内に包含される。ラクトン部分とこの対応する開環酸形態の一つの例が構造式IおよびIIとして以下に示されている。

【0124】

【化26】



【0125】

開環酸形態が存在し得るHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤の場合には、この開環酸から塩およびエステル形態を形成することができ、このようなすべての形態が本明細書で使用する「HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤」という用語の意味に包含される。一つの実施態様では、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤はロバスタチンおよびシムバスタチンから選択され、更なる一つの実施態様ではシムバスタチンである。ここで、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤に関する「医薬適合性の塩」という用語は、一般的に遊離酸を適切な有機または無機塩基と反応させることにより調製される、本発明において使用される化合物の無毒の塩を意味し、特にナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛およびテトラメチルアンモニウムなどのカチオンから形成される塩、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン

、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イル-メチルベンズ-イミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミンから形成される塩を意味する。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の塩形態の更なる例は、これらに限定するものではないが、アセタート、ベンゼンスルホナート、ベンゾアート、バイカルボナート、バイスルファート、バイタルトラート、ボラート、ブロミド、カルシウムエデタート、カムシラート、カルボナート、クロリド、クラブラナート、シトラート、ジヒドロクロリド、エデタート、エジシラート、エストラート、エシラート、フマラート、グルセプタート、グルコナート、グルタマート、グリコリルアルサニラート、ヘキシルレゾルシナート、ヒドラバミン、ヒドロブロミド、ヒドロクロリド、ヒドロキシナフトアート、ヨー

10

【0126】

ここで説明されているHMG-CoAレダクターゼ阻害剤化合物のエステル誘導体は、温血動物の血流中に吸収されたときに薬剤の形態を放出するような仕方で劈開するプロドラッグとして作用し得、薬剤が改善された治療学的効力を発揮することを可能に為す。

20

【0127】

「プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ（FPTアーゼ）、ゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼタイプI（GGPTアーゼ-I）およびゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼタイプII（GGPTアーゼ-II、Rab GGPTアーゼとも呼ばれる）を含むいずれか一つまたはあらゆる組合せのプレニル-タンパク質トランスフェラーゼ酵素を阻害する化合物を表す。プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害化合物の例は（±）-6-[アミノ（4-クロロフェニル）（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）メチル]-4-（3-クロロフェニル）-1-メチル-2（1H）-キノリノン、（-）-6-[アミノ（4-クロロフェニル）（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）メチル]-4-（3-クロロフェニル）-1-メチル-2（1H）-キノリノン、（+）-6-[アミノ（4-クロロフェニル）（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）メチル]-4-（3-クロロフェニル）-1-メチル-2（1H）-キノリノン、5（S）-n-ブチル-1-（2, 3-ジメチルフェニル）-4-[1-（4-シアノベンジル）-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、（S）-1-（3-クロロフェニル）-4-[1-（4-シアノベンジル）-5-イミダゾリルメチル]-5-[2-（エタンスルホニル）メチル]-2-ピペラジノン、5（S）-n-ブチル-1-（2-メチルフェニル）-4-[1-（4-シアノベンジル）-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-（3-クロロフェニル）-4-[1-（4-シアノベンジル）-2-メチル-5-イミダゾリルメチル]-2-ピペラジノン、1-（2, 2-ジフェニルエチル）-3-[N-（1-（4-シアノベンジル）-1H-イミダゾル-5-イルエチル）カルバモイル]ピペリジン、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-（クロロピリジン-2-イルメチル）-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイミダゾル-1-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{5-[4-ヒドロキシメチル-4-（3-クロロベンジル）-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メチルイミダゾル-1-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{3-[4-（2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル）ベンジル]-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{3-[4-（5-クロロ-2-オキソ-2H-[1, 2']ピピリジン-5'-イルメチル]-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、4-{3-[4-（2-オキソ-2H-[1, 2']ピピリジン-5'-イルメチル]-3H-イミダゾル-4-イルメチル}ベンゾニトリル、4-[3-（

30

40

50

2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルメチル)-3H-イミダゾル-4-イルメチル} ベンゾニトリル、18, 19-ジヒドロ-19-オキソ-5H, 17H-6, 10:12, 16-ジメテノ-1H-イミダゾ [4, 3-c] [1, 11, 4] ジオキサアザシクロノナデシン-9-カルボニトリル、(±)-19, 20-ジヒドロ-19-オキソ-5H-18, 21-エタノ-12, 14-エテノ-6, 10-メテノ-22H-ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3-k] [1, 6, 9, 12] オキサトリアザシクロオクタデシン-9-カルボニトリル、19, 20-ジヒドロ-19-オキソ-5H, 17H-18, 21-エタノ-6, 10:12, 16-ジメテノ-22H-イミダゾ [3, 4-h] [1, 8, 11, 14] オキサトリアザシクロエイコシン-9-カルボニトリルおよび (±)-19, 20-ジヒドロ-3-メチル-19-オキソ-5H-18, 21-エタノ-12, 14-エテノ-6, 10-メテノ-22H-ベンゾ [d] イミダゾ [4, 3-k] [1, 6, 9, 12] オキサトリアザシクロオクタデシン-9-カルボニトリルを含む。

10

【0128】

プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の他の例は以下の公開公報および特許公報中に見出すことができる：WO第96/30343号、WO第97/18813号、WO第97/21701号、WO第97/23478号、WO第97/38665号、WO第98/28980号、WO第98/29119号、WO第95/32987号、米国特許第5, 420, 245号、米国特許第5, 523, 430号、米国特許第5, 532, 359号、米国特許第5, 510, 510号、米国特許第5, 589, 485号、米国特許第5, 602, 098号、欧州特許公開公報第0 618 221号、欧州特許公開公報第0 675 112号、欧州特許公開公報第0 604 181号、欧州特許公開公報第0 696 593号、WO第94/19357号、WO第95/08542号、WO第95/11917号、WO第95/12612号、WO第95/12572号、WO第95/10514号、米国特許第5, 661, 152号、WO第95/10515号、WO第95/10516号、WO第95/24612号、WO第95/34535号、WO第95/25086号、WO第96/05529号、WO第96/06138号、WO第96/06193号、WO第96/16443号、WO第96/21701号、WO第96/21456号、WO第96/22278号、WO第96/24611号、WO第96/24612号、WO第96/05168号、WO第96/05169号、WO第0 0736号、米国特許第5, 571, 792号、WO第96/17861号、WO第96/33159号、WO第96/34850号、WO第96/34851号、WO第96/30017号、WO第96/30018号、WO第96/30362号、WO第96/30363号、WO第96/31111号、WO第96/31477号、WO第96/31478号、WO第96/31501号、WO第97/00252号、WO第97/03047号、WO第97/03050号、WO第97/04785号、WO第97/02920号、WO第97/17070号、WO第97/23478号、WO第97/26246号、WO第97/30053号、WO第97/44350号、WO第98/02436号および米国特許第5, 532, 359号。

20

30

【0129】

血管形成に関わるプレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の一例についてはEuropean J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, 1394-1401頁 (1999年) を参照のこと。

40

【0130】

「血管形成阻害剤」は、どのようなメカニズムであるかにかかわらず、新たな血管の形成を阻害する化合物を表す。血管形成阻害剤の例は、これらに限定するものではないが、チロシンキナーゼ受容体Flt-1 (VEGFR1) およびKlk-1/KDR (VEGFR²) などのチロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来、線維芽細胞由来または血小板由来成長因子の阻害剤、MMP (マトリックスメタロプロテアーゼ) 阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン-α、インターロイキン-12、ペントサンボリスルファート、ア

50

スピリンおよびイブプロフェンの如き非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) ならびにセレコキシブおよびロフェコキシブの如き選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤を含むシクロオキシゲナーゼ阻害剤 (PNAS、Vol. 89、7384 頁 (1992 年) ; JNCI、Vol. 69、475 頁 (1982 年) ; Arch. Ophthalmol.、Vol. 108、573 頁 (1990 年) ; Anat. Rec.、Vol. 238、68 頁 (1994 年) ; FEBS Letters、Vol. 372、83 頁 (1995 年) ; Clin. Orthop. Vol. 313、76 頁 (1995 年) ; J. Mol. Endocrinol.、Vol. 16、107 頁 (1996 年) ; Jpn. J. Pharmacol.、Vol. 75、105 頁 (1997 年) ; Cancer Res.、Vol. 57、1625 頁 (1997 年) ; Cell、Vol. 93、705 頁 (1998 年) ; Intl. J. Mol. Med.、Vol. 2、715 頁 (1998 年) ; J. Biol. Chem.、Vol. 274、9116 頁 (1999 年))、ステロイド系抗炎症薬 (コルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニソン、プレドニソロン、メチルプレド、ベタメタゾンなど)、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチン A-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、タリドミド、アンギオスタチン、トロポニン-1、アンギオテンシン II 拮抗薬 (Fernandez らによる J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985 年) 参照)、ならびに VEGF に対する抗体 (Nature Biotechnology、Vol. 17、963-968 頁 (1999 年 10 月) ; Kim らによる Nature、362、841-844 (1993 年) ; WO 第 00/44777 号および WO 第 00/61186 号参照) を含む。

10

20

【0131】

血管形成を調節または阻害し、本発明の化合物との組み合わせにおいても使用され得る他の治療薬は、凝固および線維素溶解系を調節または阻害する物質を含む (Clin. Chem. Lab. Med. 38:679-692 (2000 年) のレビュー参照)。凝固および線維素溶解経路を調節または阻害するこのような物質の例は、これらに限定するものではないが、ヘパリン (Thromb. Haemost. 80:10-23 (1998 年) 参照)、低分子量ヘパリンおよびカルボキシペプチダーゼ U 阻害剤 (活性トロンビン活性化可能線維素溶解阻害剤 [TAFIa] の阻害剤としても知られている) (Thrombosis Res. 101:329-354 (2001 年) 参照) を含む。TAFIa 阻害剤は PCT 公開公報 WO 第 03/013, 526 号および U. S. 出願第 60/349, 925 号 (2002 年 1 月 18 日出願) に記載されている。

30

【0132】

「細胞周期のチェックポイントを妨害する物質」は、細胞周期のチェックポイント信号を変換するタンパク質キナーゼを阻害し、これにより DNA 損傷剤に対する癌細胞の感受性を高める化合物を表す。このような物質は ATR、ATM、Chk1 および Chk2 キナーゼの阻害剤、ならびに cdk および cdc キナーゼ阻害剤を含み、特に 7-ヒドロキシスタウロスポリン、フラボピリドール、CYC202 (Cyclacel) および BMS-387032 により例示される。

【0133】

「細胞増殖および生存シグナリング経路の阻害剤」は細胞表面受容体の下流における信号変換カスケードを阻害する化合物を表す。このような物質は、(これらに限定するものではないが、WO 第 02/083064 号、WO 第 02/083139 号、WO 第 02/063140 号および WO 第 02/083138 号に記載されているものなどの Akt の阻害剤を含め) セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤、Raf キナーゼの阻害剤 (例えば BAY-43-9006)、MEK の阻害剤 (例えば CI-1040 および PD-098059)、TOR の阻害剤 (例えば Wyeth CCI-779) および PI3K の阻害剤 (LY294002) を含む。

40

【0134】

NSAID's との組合せは、強力な COX-2 阻害剤である NSAID's の使用に

50

向けられている。この明細書の目的上、NSAID'sは、細胞またはミクロソームアッセイで測定したときに1 μ Mかそれ以下のCOX-2の阻害に対するIC₅₀を有していれば強力である。

【0135】

また、本発明は、選択的COX-2阻害剤であるNSAID'sとの組合せも包含する。この明細書の目的上、COX-2の選択的阻害剤であるNSAID'sは、細胞またはミクロソームアッセイにより評価されたCOX-2に対するIC₅₀とCOX-1に対するIC₅₀の比で測定したときに、COX-1に対してよりも少なくとも100倍大きなCOX-2に対する阻害特異性を有するNSAID'sとして定義される。このような化合物は、これらに限定するものではないが、1995年12月12日に発行された米国特許第5,474,995号、1999年1月19日に発行された米国特許第5,861,419号、1999年12月14日に発行された米国特許第6,001,843号、2000年2月1日に発行された米国特許第6,020,343号、1995年4月25日に発行された米国特許第5,409,944号、1995年7月25日に発行された米国特許第5,436,265号、1996年7月16日に発行された米国特許第5,536,752号、1996年8月27日に発行された米国特許第5,550,142号、1997年2月18日に発行された米国特許第5,604,260号、1997年12月16日に発行された米国特許第5,698,584号、1998年1月20日に発行された米国特許第5,710,140号、1994年7月21日に公開されたWO第94/15932号、1994年6月6日に発行された米国特許第5,344,991号、1992年7月28日に発行された米国特許第5,134,142号、1995年1月10日に発行された米国特許第5,380,738号、1995年2月20日に発行された米国特許第5,393,790号、1995年11月14日に発行された米国特許第5,466,823号、1997年5月27日に発行された米国特許第5,633,272号および1999年8月3日に発行された米国特許第5,932,598号に開示されている化合物を含み、これらの特許はすべて参照して本明細書に組み込まれる。

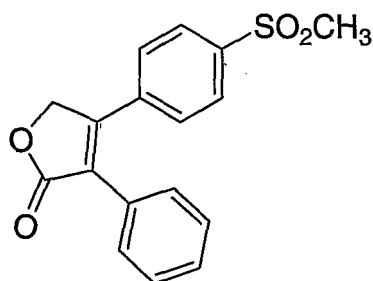
【0136】

本治療方法に特に有用なCOX-2の阻害剤は、

3-フェニル-4-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(5H)-フラノン；

【0137】

【化27】



および

5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；

【0138】

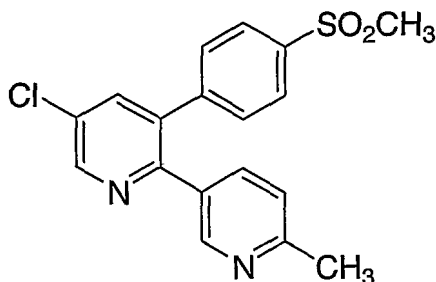
10

20

30

40

【化 28】



10

またはこれらの化合物の医薬適合性の塩である。

【0139】

上で記載されているCOX-2阻害剤化合物を調製するための一般的な合成手順および詳細な合成手順は、1995年12月12日に発行された米国特許第5,474,995号、1999年1月19日に発行された米国特許第5,861,419号および1999年12月14日に発行された米国特許第6,001,843号に見られ、これらの特許はすべて参照して本明細書に組み込まれる。

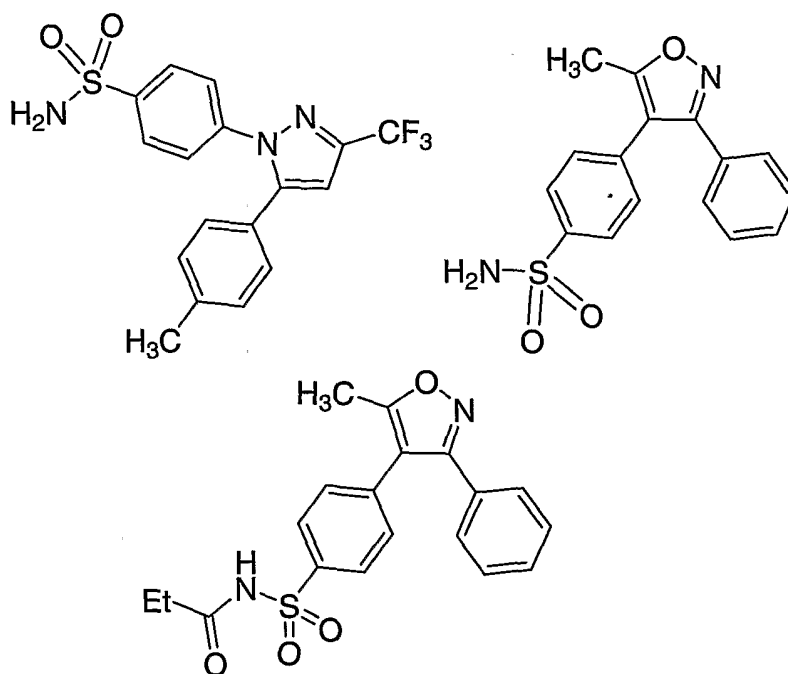
【0140】

COX-2の特異的な阻害剤として記載されており、従って本発明に有用な化合物は、これらに限定するものではないが、以下の化合物：

20

【0141】

【化 29】



30

40

またはこれらの化合物の医薬適合性の塩を含む。

【0142】

COX-2の特異的な阻害剤として記載されており、従って本発明に有用な化合物およびこれらの化合物の合成方法は、参照して本明細書に組み込まれる以下の特許、係属出願公報および公開公報に見出すことができる：1994年7月21日に公開されたWO第94/15932号、1994年6月6日に発行された米国特許第5,344,991号、1992年7月28日に発行された米国特許第5,134,142号、1995年1月10日に発行された米国特許第5,380,738号、1995年2月20日に発行された米国特許第5,393,790号、1995年11月14日に発行された米国特許第5,

50

466, 823号、1997年5月27日に発行された米国特許第5,633,272号および1999年8月3日に発行された米国特許第5,932,598号。

【0143】

C O X-2の特異的な阻害剤であり、従って本発明に有用な化合物およびこれらの化合物の合成方法は、参照して本明細書に組み込まれる以下の特許、係属出願公報および公開公報に見出すことができる：1995年12月12日に発行された米国特許第5,474,995号、1999年1月19日に発行された米国特許第5,861,419号、1999年12月14日に発行された米国特許第6,001,843号、2000年2月1日に発行された米国特許第6,020,343号、1995年4月25日に発行された米国特許第5,409,944号、1995年7月25日に発行された米国特許第5,436,265号、1996年7月16日に発行された米国特許第5,536,752号、1996年8月27日に発行された米国特許第5,550,142号、1997年2月18日に発行された米国特許第5,604,260号、1997年12月16日に発行された米国特許第5,698,584号および1998年1月20日に発行された米国特許第5,710,140号。

10

【0144】

血管形成阻害剤の他の例は、これらに限定するものではないが、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバマート、アセチルジナナリン、5-アミノ-1-[[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクアラミン、コンプレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化リン酸マンノペンタオース、7,7-(カルボニルビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホナート)および3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)を含む。

20

【0145】

上で使用されている「インテグリン遮断薬」という用語は $\alpha_v\beta_3$ インテグリンへの生理学的リガンドの結合に選択的に拮抗し、阻害し、または対抗する化合物、 $\alpha_v\beta_5$ インテグリンへの生理学的リガンドの結合に選択的に拮抗し、阻害し、または対抗する化合物、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンと $\alpha_v\beta_5$ インテグリンの両方への生理学的リガンドの結合に拮抗し、阻害し、または対抗する化合物、および毛細血管内皮細胞に発現された1つもしくは複数の特定のインテグリンの活性に拮抗し、阻害し、または対抗する化合物を表す。また、この用語は、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_6\beta_4$ インテグリンの拮抗薬も表す。更に、この用語は、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 、 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ および $\alpha_6\beta_4$ からなるあらゆる組合せのインテグリンの拮抗薬も表す。

30

【0146】

チロシinkinase阻害剤の幾つかの特定の例はN-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[(2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンス

40

50

ルホナート、4-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミンおよびEMD121974を含む。

【0147】

抗癌剤化合物以外の化合物との組合せも本方法に包含される。例えば、ここで特許請求されている化合物とPPAR- γ (即ち、PPAR-ガンマ) 作動薬およびPPAR- δ (即ち、PPAR-デルタ) 作動薬との組合せは特定の悪性疾患の治療に有用である。PPAR- γ およびPPAR- δ は核ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ および δ である。内皮細胞でのPPAR- γ の発現および血管形成におけるこの発現の関わり合いは文献で報告されている (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998年; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999年; 274:9116-9121: Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000年; 41:2309-2317 参照)。より最近では、PPAR- γ 作動薬は、インビトロ系において、VEGFに対する血管形成性応答を阻害することが示されており; マレイン酸トログリタゾンとマレイン酸ロシグリタゾンの両者はマウスにおける網膜血管新生の発達を阻害することが示されている。(Arch. Ophthalmol. 2001年; 119:709-717)。PPAR- γ 作動薬およびPPAR- γ/α 作動薬の例は、これらに限定するものではないが、チアゾリジンジオン (DRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンなど)、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[(5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾル-6-イル) オキシ] -2-メチルプロピオン酸 (US SN第09/782,856号に開示)、および2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ)-2-エチルクロマン-2-カルボン酸 (US SN第60/235,708号および第60/244,697号に開示) を含む。

【0148】

本発明の別の実施態様は、癌を治療するための遺伝子療法との組合せにおいてここで開示されている化合物を使用することである。癌を治療するための遺伝学的戦略の概要についてはHallら (Am J Hum Genet 61:785-789、1997年) およびKufeら (癌医学 (Cancer Medicine)、第5版、876-889頁、BC Decker、Hamilton 2000年) の文献を参照のこと。遺伝子療法は何らかの腫瘍抑制遺伝子を送給するために使用することができる。このような遺伝子の例は、これらに限定するものではないが、組換えウイルス-媒介遺伝子転移 (例えば、米国特許第6,069,134号参照) を介して送給することができるp53、uPA/uPAR拮抗薬 (「uPA/uPAR拮抗薬のアデノウイルス-媒介送給はマウスにおける血管形成-依存性腫瘍成長および拡大を抑制する (Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice)」、Gene Therapy、1998年8月; 5(8):1105-13)、およびインターフェロンガンマ (J Immunol 2000年; 164:217-222) を含む。

【0149】

また、本発明の化合物は、先天的多剤耐性 (MDR) の、特に高レベルの運搬体タンパク質の発現に関わるMDRの阻害剤と組み合わせて投与することもできる。このようなMDR阻害剤は、LY335979、XR9576、OC144-093、R¹⁰1922、VX853およびPSC833 (バルスポダール) などのp-糖タンパク質 (P-gp

)の阻害剤を含む。

【0150】

本発明の化合物は、単独でまたは放射線療法と共に本発明の化合物を使用する結果として生じ得る、急性、後発性、遅発相性および先行性嘔吐を含む、悪心または嘔吐を治療するための抗嘔吐薬と協同して使用されてよい。嘔吐の予防または治療用に、本発明の化合物は、他の抗嘔吐薬、特にニューロキニン-1受容体拮抗薬、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロンおよびザチセトロンなどの5HT₃受容体拮抗薬、バクロフェンなどのGABA_B受容体作動薬、Decadron（デキサメタゾン）、Kenalog、Aristocort、Nasalide、Preferid、Benecortenまたは米国特許第2,789,118号、第2,990,401号、第3,048,581号、第3,126,375号、第3,929,768号、第3,996,359号、第3,928,326号および第3,749,712号に開示されているものなどの他のものを含むコルチコステロイド、フェノチアジン（例えばプロクロルペラジン、フルフェナジン、チオリダジンおよびメソリダジン）、メトクロプラミドまたはドロナビノールなどの抗ドパミン作用薬と協同して使用されてよい。本化合物を投与することによりもたらされ得る嘔吐を治療または予防する場合、ニューロキニン-1受容体拮抗薬、5HT₃受容体拮抗薬およびコルチコステロイドから選択される抗嘔吐薬との協同療法が好適である。

【0151】

本発明の化合物との協同使用に有用なニューロキニン-1受容体拮抗薬は、例えば米国特許第5,162,339号、第5,232,929号、第5,242,930号、第5,373,003号、第5,387,595号、第5,459,270号、第5,494,926号、第5,496,833号、第5,637,699号、第5,719,147号；欧州特許公開公報EP第0360390号、第0394989号、第0428434号、第0429366号、第0430771号、第0436334号、第0443132号、第0482539号、第0498069号、第0499313号、第0512901号、第0512902号、第0514273号、第0514274号、第0514275号、第0514276号、第0515681号、第0517589号、第0520555号、第0522808号、第0528495号、第0532456号、第0533280号、第0536817号、第0545478号、第0558156号、第0577394号、第0585913号、第0590152号、第0599538号、第0610793号、第0634402号、第0686629号、第0693489号、第0694535号、第0699655号、第0699674号、第0707006号、第0708101号、第0709375号、第0709376号、第0714891号、第0723959号、第0733632号および第0776893号；PCT国際特許公開公報WO第90/05525号、第90/05729号、第91/09844号、第91/18899号、第92/01688号、第92/06079号、第92/12151号、第92/15585号、第92/17449号、第92/20661号、第92/20676号、第92/21677号、第92/22569号、第93/00330号、第93/00331号、第93/01159号、第93/01165号、第93/01169号、第93/01170号、第93/06099号、第93/09116号、第93/10073号、第93/14084号、第93/14113号、第93/18023号、第93/19064号、第93/21155号、第93/21181号、第93/23380号、第93/24465号、第94/00440号、第94/01402号、第94/02461号、第94/02595号、第94/03429号、第94/03445号、第94/04494号、第94/04496号、第94/05625号、第94/07843号、第94/08997号、第94/10165号、第94/10167号、第94/10168号、第94/10170号、第94/11368号、第94/136

10

20

30

40

50

39号、第94/13663号、第94/14767号、第94/15903号、第94/19320号、第94/19323号、第94/20500号、第94/26735号、第94/26740号、第94/29309号、第95/02595号、第95/04040号、第95/04042号、第95/06645号、第95/07886号、第95/07908号、第95/08549号、第95/11880号、第95/14017号、第95/15311号、第95/16679号、第95/17382号、第95/18124号、第95/18129号、第95/19344号、第95/20575号、第95/21819号、第95/22525号、第95/23798号、第95/26338号、第95/28418号、第95/30674号、第95/30687号、第95/33744号、第96/05181号、第96/05193号、第96/05203号、第96/06094号、第96/07649号、第96/10562号、第96/16939号、第96/18643号、第96/20197号、第96/21661号、第96/29304号、第96/29317号、第96/29326号、第96/29328号、第96/31214号、第96/32385号、第96/37489号、第97/01553号、第97/01554号、第97/03066号、第97/08144号、第97/14671号、第97/17362号、第97/18206号、第97/19084号、第97/19942号および第97/21702号；ならびに英国特許公開公報第2266529号、第2268931号、第2269170号、第2269590号、第2271774号、第2292144号、第2293168号、第2293169号および第2302689号で十分に記載されている。このような化合物の調製は前述の特許および公開公報で十分に説明されており、これらの特許および公開公報は参照して本明細書に組み込まれる。

10

20

【0152】

一つの実施態様では、本発明の化合物と協同で使用するためのニューロキニン-1受容体拮抗薬は以下のものから選択される：米国特許第5,719,147号に記載されている2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリンまたはこの化合物の医薬適合性の塩。

【0153】

また、本発明の化合物は貧血の治療に有用な物質と共に投与することもできる。このような貧血治療薬は、例えば(エポエチンアルファなどの)連続的エイスロポイエシス受容体活性化剤である。

30

【0154】

更に、本発明の化合物は好中球減少症を治療するのに有用な物質と共に投与することもできる。このような好中球減少症治療薬は、例えばヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)などの好中球の産生および機能を調節する造血性増殖因子である。G-CSFの例はフィルグラスチムを含む。

【0155】

また、本発明の化合物は、レバミソール、イソプリノシンおよびZadaxinなどの免疫増強剤と共に投与することもできる。

40

【0156】

従って、本発明の範囲は、以下のものから選択される第二の化合物との組合せにおける、ここで特許請求されている化合物の使用を包含する：

- 1) エストロゲン受容体調節剤、
- 2) アンドロゲン受容体調節剤、
- 3) レチノイド受容体調節剤、
- 4) 細胞毒性/細胞成長抑止薬、
- 5) 抗増殖剤、
- 6) プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、

50

- 8) HIVプロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、
- 11) PPAR- γ 作動薬、
- 12) PPAR- δ 作動薬、
- 13) 先天的多剤耐性の阻害剤、
- 14) 抗嘔吐薬、
- 15) 貧血の治療に有用な物質、
- 16) 好中球減少症の治療に有用な物質、
- 17) 免疫増強剤、
- 18) 細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、および
- 19) 細胞周期のチェックポイントを妨害する物質。

10

【0157】

本発明の化合物との関わり合いにおける「投与」という用語およびこの用語の派生語（例えば、化合物を「投与する」という用語）は、治療を必要としている動物の系に本化合物または本化合物のプロドラッグを導入することを意味する。本発明の化合物または本化合物のプロドラッグが1つもしくはそれ以上の他の活性物質（例えば細胞毒性薬など）と組み合わせて供給される場合、「投与」およびこの派生語は、それぞれ、本化合物または本化合物のプロドラッグと他の物質の同時的および逐次的導入を含むものと理解される。

【0158】

20

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、特定量の特定成分を含む製品、および特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的にもたらされるあらゆる製品を包含すべく意図されている。

【0159】

本明細書で使用する場合、「治療に有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床家により求められている、組織、系、動物もしくは人間における生物学的または医学的応答を誘引する活性化合物もしくは薬剤の量を意味する。

【0160】

「癌を治療する」または「癌の治療」という用語は、癌性状態を被っている哺乳動物への投与を表し、更に、癌細胞を殺すことにより癌性状態を軽減する効果だけでなく、癌の成長および／または転移の阻害をもたらす効果も表す。

30

【0161】

一つの実施態様では、第二の化合物として使用すべき血管形成阻害剤はチロシンキナーゼ阻害剤、表皮誘導成長因子の阻害剤、線維芽細胞誘導成長因子の阻害剤、血小板誘導成長因子の阻害剤、MMP（マトリックスメタロプロテアーゼ）阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン- α 、インターロイキン-12、ペントサンボリスルファート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-オクロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、タリドミド、アンギオスタチン、トロポニン-1またはVEGFに対する抗体から選択される。一つの実施態様では、エストロゲン受容体調節剤はタモキシフェンまたはラロキシフェンである。

40

【0162】

本特許請求の範囲には、放射線療法との組合せおよび／または以下のものから選択される化合物との組合せにおいて、治療に有効な量の式Iの化合物を投与することを含む癌の治療方法も包含される：

- 1) エストロゲン受容体調節剤、
- 2) アンドロゲン受容体調節剤、
- 3) レチノイド受容体調節剤、
- 4) 細胞毒性／細胞成長抑止薬、
- 5) 抗増殖剤、

50

- 6) プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) HMG-C o A レダクターゼ阻害剤、
- 8) HIV プロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、
- 11) PPAR- γ 作動薬、
- 12) PPAR- δ 作動薬、
- 13) 先天的多剤耐性の阻害剤、
- 14) 抗嘔吐薬、
- 15) 貧血の治療に有用な物質、
- 16) 好中球減少症の治療に有用な物質、
- 17) 免疫増強剤、
- 18) 細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、および
- 19) 細胞周期のチェックポイントを妨害する物質。

10

【0163】

本発明の尚も別の実施態様は、パクリタクセルまたはトラスツズマブとの組合せにおいて、治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む癌の治療方法である。

【0164】

本発明は、更に、COX-2 阻害剤との組合せにおいて、治療に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む癌の治療または予防方法を包含する。

20

【0165】

また、本発明は、治療に有効な量の式 I の化合物と以下のものから選択される化合物を含む、癌の治療または予防に有用な薬剤組成物も包含する：

- 1) エストロゲン受容体調節剤、
- 2) アンドロゲン受容体調節剤、
- 3) レチノイド受容体調節剤、
- 4) 細胞毒性／細胞成長抑止薬、
- 5) 抗増殖剤、
- 6) プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、
- 7) HMG-C o A レダクターゼ阻害剤、
- 8) HIV プロテアーゼ阻害剤、
- 9) 逆転写酵素阻害剤、
- 10) 血管形成阻害剤、および
- 11) PPAR- γ 作動薬、
- 12) PPAR- δ 作動薬；
- 13) 細胞増殖および生存シグナリングの阻害剤、および
- 14) 細胞周期のチェックポイントを妨害する物質。

30

【0166】

本発明は、更に、KSP に結合する他の化合物に対するスクリーニング方法における本化合物の使用を包含する。KSP キネシンに結合する化合物に対するスクリーニング方法において本発明の化合物を使用する場合、KSP が支持体に結合され、（有糸分裂剤である）本発明の化合物がこのアッセイに加えられる。代替的に、本発明の化合物が支持体に結合され、KSP が加えられる。新規な結合剤が求められ得る中でもとりわけのクラスの化合物は特異抗体、化学的ライブラリーのスクリーニングで特定された非天然結合剤、ペプチド類似体などを含む。特に興味を持たれるものは、ヒト細胞に対して低い毒性を有する候補物質に対するスクリーニングアッセイである。この目的で、標識されたインビトロ系におけるタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動の移動度シフトアッセイ、タンパク質結合に対するイムノアッセイ、機能アッセイ（リン酸化アッセイなど）などを含む広範囲の様々なアッセイを使用することができる。

40

【0167】

50

K S Pへの本有糸分裂剤の結合の決定は数多くの方法で為すことができる。一つの好適な実施態様では、本有糸分裂剤（本発明の化合物）が例えば蛍光性または放射性部分で標識され、結合が直接的に決定される。例えば、これは、すべてまたは一部のK S Pを固体支持体に付着させ、標識された有糸分裂剤（例えば、少なくとも1つの原子が検出可能な同位元素で置換されている本発明の化合物）を加え、過剰な試薬を洗い流し、固体支持体上に存在するラベルの量を決定することにより為すことができる。当技術分野において既知の如く、様々なブロッキングおよび洗浄ステップを利用することができる。

【0168】

本明細書における「標識された」という用語は、本化合物が、検出可能な信号をもたらす、例えば放射性同位元素、蛍光タグ、酵素、抗体、磁気粒子などの粒子、化学発光タグ、または特異的結合分子などのラベルで直接的または間接的に標識されていることを意味する。特異的結合分子は、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンなどのペアを含む。特異的結合メンバーでは、通常、相補的なメンバーが、上で概要説明されている如く、既知の手順により、検出をもたらす分子で標識される。このラベルは検出可能な信号を直接的または間接的に提供することができる。

【0169】

幾つかの実施態様では、1つのコンポーネントだけが標識される。例えば、キネシンタンパク質は¹²⁵Iを用いて、または発蛍光団によりチロシン位置で標識されてよい。代替的に、例えばタンパク質に対しては¹²⁵Iを用い、本有糸分裂剤に対しては発蛍光団を用いて；1つより多くのコンポーネントを異なるラベルで標識することもできる。

【0170】

また、本発明の化合物は付加的な薬剤候補をスクリーニングするための競合物質として使用することもできる。本明細書で使用する場合、「候補生物活性物質」または「薬剤候補」もしくは文法的にこれらと同等な表現は、生物活性について試験されるべき、例えばタンパク質、オリゴペプチド、小さな有機分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどのあらゆる分子を表す。これらは、細胞増殖の表現型または核酸シーケンスとタンパク質シーケンスの両方を含む細胞増殖シーケンスの発現を直接的または間接的に変質させることが可能であってよい。別のケースでは、細胞増殖タンパク質の結合および／または活性がスクリーニングされる。この種のスクリーニングは、微小管の存在下または不在下のいずれで実施されてもよい。タンパク質の結合または活性がスクリーニングされるケースの場合、好適な実施態様は、特定のタンパク質、例えば微小管などのポリマー構造物、およびATPなどのエネルギー源に結合することが既に知られている分子を除外する。本明細書におけるアッセイの好適な実施態様は、本明細書で「外因性」物質と呼ぶ、内因性の生来的状態で細胞増殖タンパク質を結合しない候補物質を含む。別の好適な実施態様では、外因性物質はK S Pに対する抗体を更に除外する。

【0171】

候補物質は、典型的には有機分子であり、好適には100ダルトンより大きく、約2,500ダルトン未満の分子量を有する小さな有機化合物であるが、数多くの化学的クラスを包含することができる。候補物質は、タンパク質との構造的相互作用、特に水素結合および親油性結合に必要な官能基を包含し、典型的には少なくとも1つのアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテルまたはカルボキシル基を含み、好適には前述の化学的官能基のうちの少なくとも2つを含む。候補物質は、1つもしくはそれ以上の上述の官能基で置換された環状炭素またはヘテロ環式構造および／または芳香環式もしくは多芳香環式構造を含むことが多い。また、候補物質は、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、これらの物質の誘導体、構造的類似体、もしくはこれらの組合せを含む生体分子の中からも見出される。特に好適なものはペプチドである。

【0172】

候補物質は、合成または天然の化合物のライブラリーを含む広範囲の様々なソースから得られる。例えば、ランダム化されたオリゴヌクレオチドの発現を含め、数多くの手段を広範囲の様々な有機化合物および生体分子の無作為的および作為的な合成で利用すること

ができる。代替的に、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形態における天然化合物のライブラリーを利用することができ、または容易に作成することができる。更に、天然のまたは合成により作成されたライブラリーおよび化合物は、通常の化学的、物理的および生化学的手段により容易に修飾することができる。構造的な類似体を生成するため、既知の薬理学的物質をアシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの作為的または無作為的な化学的修飾に掛けることができる。

【0173】

競合スクリーニングアッセイは第一サンプルでK S Pと薬剤候補を混ぜ合わせることであり、第二サンプルは有糸分裂剤、K S Pおよび薬剤候補を含む。これは、微小管の存在下または不在下のいずれで実施されてもよい。両方のサンプルで薬剤候補の結合が決定され、これら2つのサンプル間における結合の変化または差異が、K S Pに結合し、K S Pの活性を潜在的に調節することができる物質の存在を指示する。即ち、薬剤候補の結合が第一サンプルとの比較において第二サンプルで異なっている場合には、この薬剤候補はK S Pへ結合することができる。

10

【0174】

一つの好適な実施態様では、候補物質の結合は競合結合アッセイを使用することにより決定される。この実施態様では、競合物質は、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなどのK S Pへ結合することが知られている結合部分である。特定の環境下では、候補物質と結合部分との間で競合結合があり、結合部分が候補物質に取って代わり得る。

【0175】

一つの実施態様では、候補物質は標識される。候補物質または競合物質のいずれか、もしくは両方が、先ず、存在する場合には結合を可能に為すに十分な時間の間、K S Pに加えられる。インキュベーションは最適な活性を促進する温度、典型的には約4℃から約40℃までの間の温度で実施されてよい。

20

【0176】

インキュベーション時間は最適な活性が得られるように選択されるが、迅速な高効率スクリーニングを促進すべく最適化することもできる。典型的には0.1時間から1時間までの間の時間で充分である。過剰な試薬は、通常、除去され、または洗い流される。この後、第二コンポーネントが加えられ、続いて、結合を指示すべく、標識されたコンポーネントの存在または不在が測定される。

30

【0177】

一つの好適な実施態様では、最初に競合物質が加えられ、続いて候補物質が加えられる。競合物質の置換は、候補物質がK S Pに結合していることの指標であり、従って、K S Pに結合し、K S Pの活性を潜在的に調節できることを示す。この実施態様では、どちらのコンポーネントを標識してもよい。従って、例えば、競合物質が標識される場合には、洗液中におけるラベルの存在がこの物質による置換を示す。代替的に、候補物質が標識される場合には、支持体上のラベルの存在が置換を示す。

【0178】

一つの代替的な実施態様では、候補物質が最初に加えられ、インキュベーションおよび洗浄を伴い、続いて競合物質が加えられる。競合物質による結合の不在は、候補物質がもっと高い親和力を持ってK S Pに結合されていることを示す。従って、候補物質が標識される場合には、支持体上のラベルの存在は、競合物質結合が存在しないことと結びつき、この候補物質がK S Pに結合できることを示し得る。

40

【0179】

K S Pの結合部位を特定することが重要であり得る。これは様々な方法で為すことができる。一つの実施態様では、K S Pが有糸分裂剤に結合していることが特定された後、K S Pがフラグメント化または修飾され、結合に必要なコンポーネントを特定すべく、このアッセイが繰り返される。

【0180】

調節は、上述の如く候補物質とK S Pを混ぜ合わせるステップ、およびK S Pの生物学

50

的活性の変質を決定するステップを含む、K S Pの活性を調節することができる候補物質のスクリーニングにより試験される。従って、この実施態様では、候補物質は、K S Pに結合すること（これは必要でない場合もあるが）と、本明細書で定義されている如き生物学的または生化学的活性を変質させることの両方を為すべきである。本方法は、上で一般的に概要説明されている如く、細胞周期分布の変質、細胞の生存能力、または有糸分裂紡錘体の存在、形態学、活性、分布もしくは量に関する細胞のインビトロスクリーニング法とインビボスクリーニングの両方を含む。

【0181】

代替的に、天然のK S Pには結合するが、修飾されたK S Pには結合することができない薬剤候補を特定すべく、鑑別スクリーニングを用いることもできる。

10

【0182】

これらのアッセイで陽性対照および陰性対照が使用されてよい。好適には、すべての対照および試験サンプルは、統計学的に有意な結果を得るため、少なくとも三重の試験が実施される。すべてのサンプルのインキュベーションは、本物質がタンパク質に結合するのに十分な時間である。インキュベーション後、すべてのサンプルが洗浄されて、非特異的に結合された材料のない状態にされ、結合された物質の量、一般的には標識された物質の量が決定される。例えば、放射能標識が用いられる場合には、結合された化合物の量を決定すべく、サンプルはシンチレーションカウンターで計数されてよい。

【0183】

これらのスクリーニングアッセイには様々な他の試薬が含まれ得る。これらは、最適なタンパク質-タンパク質結合を促進するためおよび／または非特異的もしくはバックグラウンド相互作用を低減するために使用され得る塩、中性タンパク質、例えばアルブミン、界面活性剤などの如き試薬を含む。また、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌薬などの別な仕方でアッセイの効率を改善する試薬も使用することができる。コンポーネントの混合物は、必要な結合をもたらすあらゆる順番で加えられてよい。

20

【0184】

本発明のこれらの側面および他の側面は、ここに包含されている教示から明らかである。

【0185】

アッセイ

30

実施例に記載されている本発明の化合物を以下で説明されているアッセイにより試験したところ、キナーゼ阻害活性を有していることが判明した。他のアッセイは文献で知られており、当業者であれば容易に実施することができる（例えば、P C T公開公報W O第01／30768号、2001年5月3日、18-22頁）。

【0186】

I. キネシンA T Pアーゼのインビトロアッセイ

ヒトポリ-ヒスチジン標識K S Pモータードメイン（K S P（367H））のクローニングおよび発現

テンプレートとしてp B l u e s c r i p t全長ヒトK S P構造（B l a n g yら、C e l l、v o l. 83、1159-1169頁、1995年）を用いるP C Rにより、ヒトK S Pモータードメイン構造の発現用のプラスミドをクローニングした。N末端プライマー5'-G C A A C G A T T A A T A T G G C G T G G C A G C C A A A T T C G T C T G C G A A G（配列I D番号1）およびC末端プライマー5'-G C A A C G C T C G A G T C A G T G A T G A T G G T G G T G A T G C T G A T T C A C T T C A G G C T T A T T C A A T A T（配列I D番号2）を用いてこのモータードメインとネックリンカー領域を増幅した。これらのP C R生成物をA s e IおよびX h o Iで消化し、p R S E T a（I n v i t r o g e n）のN d e I／X h o I消化生成物に結合し、E. c o l i B L 21（D E 3）に形質転換した。

40

【0187】

細胞をO D₆₀₀が0.5になるまで37℃で成長させた。培養を室温に冷却後、10

50

0 μ MのIPTGでKSPの発現を誘発し、インキュベーションを一晩続けた。遠心により細胞をペレット化し、氷冷PBSで1回洗った。ペレットをフラッシュ凍結し、 -80°C で保存した。

【0188】

タンパク質の精製

細胞ペレットを氷上で解凍し、溶解緩衝液（50 mMのK-HEPES、pH 8.0、250 mMのKCl、0.1%のTween、10 mMのイミダゾール、0.5 mMのMg-ATP、1 mMのPMSF、2 mMのベンゾイミジン、1×完全プロテアーゼ阻害剤カクテル（Roche））中に再懸濁させた。細胞懸濁液を氷上で1 mg/mlのリゾチームおよび5 mMの β -メルカプトエタノールと共に10分間インキュベートした後、音波処理（ 3×30 秒）した。その後のすべての手順は 4°C で実施された。溶解液を40,000 $\times g$ で40分間遠心分離した。上清を希釈し、緩衝液A（50 mMのK-HEPES、pH 6.8、1 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA、10 μ MのMg-ATP、1 mMのDTT）中におけるSP Sepharoseカラム（Pharmacia、5 mlカートリッジ）に負荷し、緩衝液A中における0から750 mMまでのKCl勾配で溶出した。KSPを含有するフラクションをプールし、Ni-NTA樹脂（Qiagen）と共に1時間インキュベートした。この樹脂を緩衝液B（溶解緩衝液マイナスPMSFおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル）で3回洗い、続いて15分間のインキュベーションおよび緩衝液Bでの洗浄を3回行った。最後に、この樹脂をインキュベートし、緩衝液C（pHが6.0である点を除き、緩衝液Bと同じ）で15分間3回洗い、カラムに注いだ。KSPを溶離緩衝液（150 mMのKClおよび250 mMのイミダゾールを除き、緩衝液Bと同じ）で溶出した。KSP含有フラクションをプールし、スクロースで10%にした後、 -80°C で保存した。

【0189】

微小管は、ウシ脳から単離されたチューブリンから調製される。1 mg/mlの精製チューブリン（ $>97\%$ MAP-フリー）をBRB80緩衝液（80 mMのK-PIPES、1 mMのEGTA、1 mMのMgCl₂、pH 6.8）中における10 μ Mのパクリタクセル、1 mMのDTT、1 mMのGTPの存在下において 37°C で重合する。結果として生じた微小管を超遠心分離および上清の除去により非重合チューブリンから分離する。微小管を含有するペレットをBRB80中における10 μ Mのパクリタクセル、1 mMのDTT、50 μ g/mlのアンプシリンおよび5 μ g/mlのクロラムフェニコール中に穏やかに再懸濁させる。

【0190】

キネシンモータードメインを、80 mMのK-HEPES（pH 7.0）、1 mMのEGTA、1 mMのDTT、1 mMのMgCl₂および50 mMのKClを含有する緩衝液中において、微小管、1 mMのATP（1:1のMgCl₂:Na-ATP）および化合物と共に 23°C でインキュベートする。この反応を80 mMのHEPESおよび50 mMのEDTAの最終緩衝組成物で2-10倍に希釈することにより終結させる。ATP加水分解反応から得られた遊離リン酸塩を、比2:1のクエンチA:クエンチBを含有する150 μ lのクエンチC緩衝液を加えることにより、キナルジンレッド/モリブデン酸アンモニウムアッセイで測定する。クエンチAは0.1 mg/mlのキナルジンレッドおよび0.14%のポリビニルアルコールを含み；クエンチBは1.15 Mの硫酸中における12.3 mMのモリブデン酸アンモニウム四水和物を含む。この反応を 23°C で10分間インキュベートし、ホスホモリブダート錯体の吸光度を540 nmで測定する。

【0191】

実施例の化合物1-9、1-10、2-1、2-2、2-3、3-2、4-1a、4-3、4-4、5-1から5-4まで、6-2から6-14まで、7-3、8-1から8-7まで、9-2から9-6まで、10-1、11-1、12-1、13-1、14-1、15-1、17-2から17-10まで、18-2、19-4から19-18まで、20-2から20-3まで、21-1、22-1、23-1、24-2、25-1、26-1

から26-3まで、27-3から27-4まで、28-3、30-2から30-4までおよび31-3を上のアッセイで試験したところ、 $IC_{50} \leq 50 \mu M$ を有していることが判明した。

【0192】

II. 細胞増殖アッセイ

細胞を24時間、48時間および72時間の経過にわたる対数増殖を可能に為す密度で96ウェルの組織培養皿に塗布し、一晚付着させる。翌日、すべてのプレートに10ポイントの片対数滴定で化合物を加える。各滴定列を三重に実施し、アッセイ全体を通じ、0.1%の一定DMSO濃度を維持する。0.1%DMSOのみの対照も含める。各化合物希釈列を血清不在の培養液中において作成する。このアッセイにおける血清の最終濃度は、容量200 μL の培養液中において5%である。薬剤を付加してから24時間後、48時間後または72時間後に、滴定プレートの各サンプルおよび対照ウェルに20マイクロリットルのAlamarブルー染色試薬を加え、37℃のインキュベーションに戻す。6-12時間後、530-560ナノメートルの励起波長と590ナノメートルの発光波長を用いるCyt o F l u o r IIプレートリーダーでAlamarブルーの蛍光を分析する。

10

【0193】

細胞毒性 EC_{50} は、x-軸に化合物の濃度をプロットし、y-軸に各滴定ポイントに対する細胞増殖の平均阻害百分率をプロットすることにより導出される。賦形剤のみで処理された対照ウェルにおける細胞の増殖がこのアッセイでの100%増殖と定義され、化合物で処理された細胞の増殖がこの値と比較される。所有のインハウスソフトウェアを用いて細胞毒性百分率値を計算し、ロジスティック4-パラメーター曲線あてはめを用いて変曲点を算出する。細胞毒性百分率は、

20

%細胞毒性： $(\text{蛍光}_{\text{対照}}) - (\text{蛍光}_{\text{サンプル}}) \times 100 \times (\text{蛍光}_{\text{対照}})^{-1}$
と定義される。この変曲点が細胞毒性 EC_{50} として報告される。

【0194】

III. FACSによる有糸分裂停止およびアポトーシスの評価

FACS分析を用い、処理された細胞集団におけるDNA含量を測定することにより、化合物が有糸分裂における細胞を停止する能力およびアポトーシスを誘発する能力を評価する。細胞は、6 cm^2 の組織培養皿あたり 1.4×10^6 個の細胞密度で播種され、一晚付着される。この後、細胞は、賦形剤(0.1%のDMSO)または滴定列の化合物で8-16時間処理される。処理後、指定された時間にトリプシン処理することにより細胞を収集し、遠心によりペレット化する。細胞ペレットをPBSですすぎ、70%のエタノール中において固定し、一晚またはそれ以上、4℃で保存する。

30

【0195】

FACS分析では、少なくとも500,000個の固定細胞がペレット化され、70%エタノールが吸引により除去される。この後、細胞は、RNアーゼA(50Kunitz単位/ml)およびヨウ化プロピジウム(50 $\mu g/ml$)と共に4℃で30分間インキュベートされ、Becton Dickinson FACSCaliberを用いて分析される。(10,000個の細胞から得られた)データがModfit細胞周期分析モデリングソフトウェア(Verity Inc.)を用いて解析される。

40

【0196】

有糸分裂停止に対する EC_{50} は、x-軸に化合物の濃度をプロットし、y-軸に(ヨウ化プロピジウムの蛍光により測定された)各滴定ポイントに対する細胞周期のG2/M相にある細胞の百分率をプロットすることにより導出される。データ解析はSigmaPlotプログラムを用いて実施され、ロジスティック4-パラメーター曲線あてはめを用いて変曲点が算出される。この変曲点が有糸分裂停止に対する EC_{50} として報告される。同様な方法を用いて、この化合物のアポトーシスに対する EC_{50} が決定される。ここで、(ヨウ化プロピジウムの蛍光により測定された)各滴定ポイントにおけるアポトーシス細胞の百分率がy-軸にプロットされ、上で述べられているのと同様な解析が実施され

50

る。

【0197】

V I . 単極紡錘体を検出するための免疫蛍光顕微鏡検査

DNA、チューブリンおよびペリセントリンを免疫蛍光染色するための方法は、本質的に、Kapoorら(2000年)のJ. Cell Biol. 150:975-988に記載されている方法である。細胞培養研究の場合、細胞は、組織培養処理されたガラスチャンバスライドに塗布され、一晚付着させられる。この後、細胞は、興味対象化合物と共に4時間から16時間インキュベートされる。インキュベーションの完了後、培地および薬剤が吸引され、ガラススライドからチャンバとガスケットが取り除かれる。次いで、細胞は、参照されているプロトコルに従って可透過化され、固定され、洗浄され、非特異的抗体結合に対してブロックされる。パラフィン包埋腫瘍切片がキシレンでパラフィン除去され、ブロッキングの前にエタノール列で再水和される。これらのスライドを一次抗体(1:500に希釈されたSigmaからのマウスモノクローナル抗- α -チューブリン抗体、クローンDM1A; 1:2000に希釈されたCovanceからのウサギポリクローナル抗-ペリセントリン抗体)中において4℃で一晩インキュベートする。洗浄後、これらのスライドは、15 μ g/mlに希釈された接合二次抗体(チューブリンの場合にはFITC-接合ロバ抗-マウスIgG; ペリセントリンの場合にはTexasレッド-接合ロバ抗-ウサギIgG)と共に室温で1時間インキュベートされる。次いで、スライドを洗い、DNAを視覚化するため、Hoechst 33342で対比染色する。免疫染色されたこれらのサンプルは、Metamorphデコンボリューション・イメージングソフトウェアを用いるNikonエピ蛍光顕微鏡の100 $\times$ 油浸対物レンズで画像化される。

10

20

【実施例】

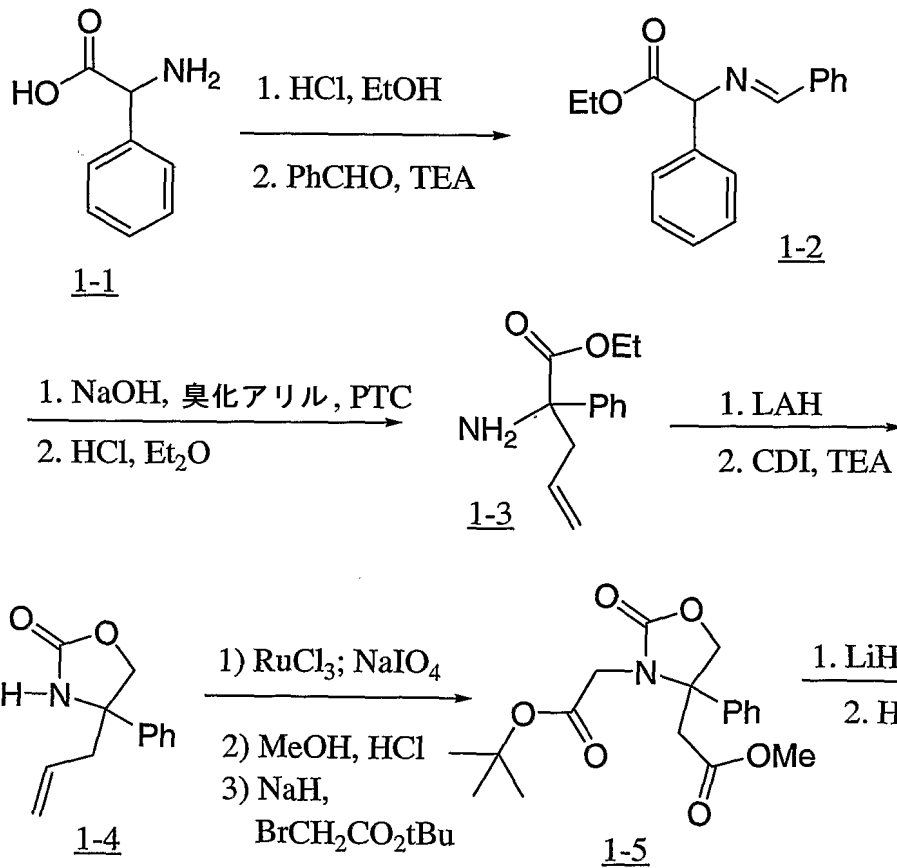
【0198】

提供されている実施例は、本発明の更なる理解の助けとなるべく意図されている。使用されている特定の材料、種および条件は本発明の例示となるべく意図されており、本発明の合理的な範囲を制限するものではない。

【0199】

【化 3 0】

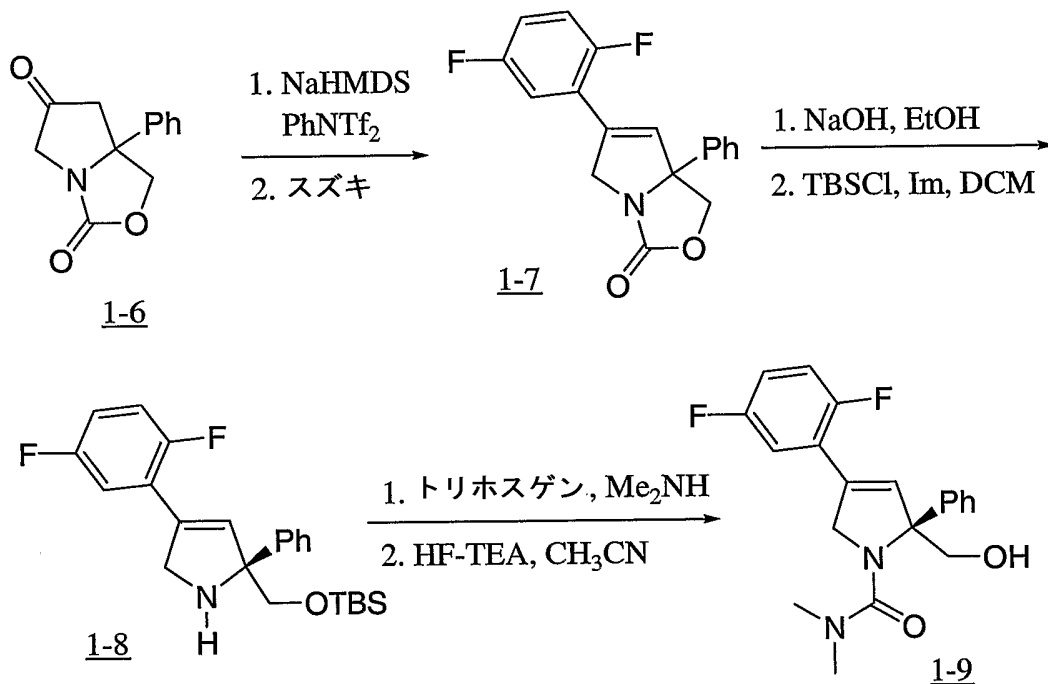
反応図式 1



10

20

反応図式 1 (つづき)



30

40

ステップ 1 : 4-アリル-4-フェニル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1-4

)

50

600 mL のジエチルエーテル中における 15.8 g (416 mmol) の LAH 粉末の懸濁液に 75 mL のジエチルエーテル中における 18.3 g (90 mmol) の α -アリル- α -フェニルグリシンエチルエステル (「1-3」) (Van Betsbrugge らによる Tetrahedron、1997 年、53、9233-9240 に従って調製) を穏やかな還流が維持できるような速度で加えた。室温で一晩攪拌した後、この反応を 27 mL の水、続いて 27 mL の 15% NaOH、最後に 82 mL の水で慎重にクエンチした。ある量の Na_2SO_4 を加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。次いで、固体を濾過して取り除き、溶液を濃縮した。残分を 300 mL の CH_2Cl_2 中に溶解し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮することにより、無色のオイルとしてアミノアルコールを得た。このアミノアルコール (4.5 g、25 mmol) を 50 mL の CH_2Cl_2 中に溶解し、0 °C に冷却した。5.4 mL (53 mmol) のトリエチルアミンおよび 4.5 g (28 mmol) の 1, 1'-カルボニルジイミダゾールを加えた後、この混合物を室温に温め、4 時間攪拌した。次いで、この反応を分液漏斗に投入し、1 M の HCl、水で 2 回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮することにより、無色のオイルとしてオキサゾリジノン「1-4」が得られた。「1-4」のデータ: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 6.6 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.5 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H) ppm.

10

【0200】

ステップ 2: ジエステル (1-5)

20

14.8 g (73 mmol) の「1-4」と 110 mL の CH_2Cl_2 、110 mL の CH_3CN および 320 mL の水の二相混合物に約 200 mg の塩化ルテニウム (III) 水和物を加えた。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム (85.6 g、400 mmol) を急速に攪拌しながら 1 時間にわたって少量ずつ加えた。付加の完了後、反応を室温で更に 4 時間攪拌した。得られた混合物を 500 mL の水および 1.5 L の EtOAc で希釈し、濾過により固体を取り除いた。濾液を分液漏斗に入れ、相を分離し、水性相を EtOAc で 2 回抽出し、これらを合わせた有機相をブラインで 2 回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮後、得られた暗褐色の固体を 250 mL の MeOH 中に溶解し、溶液の温度が 35 °C 以上に高くないような速度でこの溶液に HCl (g) をゆっくり通した。5 分後、反応にキャップをし、室温で一晩攪拌した。次いで、揮発成分を回転蒸発器で除去し、残分を EtOAc/ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、粘性のオイルとして 13.6 g (58 mmol) のメチルエステルを得た。次いで、この残分を 200 mL の THF 中に溶解し、0 °C に冷却した後、10.3 mL (70 mmol) のブromo酢酸 tert-ブチルを加え、続いて 2.8 g の NaH (70 mmol の 60% 懸濁液) を加えた。得られた混合物を室温に温め、一晩攪拌した後、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。次いで、これらを合わせた有機層をブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、EtOAc/ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルとして「1-5」が得られた。「1-5」のデータ: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.3 (m, 5H), 4.65 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 1.4 (s, 9H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ についての $\text{M}+\text{Na}$: 372.1423. 実測値: 372.1412.

30

40

【0201】

ステップ 3: 7- α -フェニルジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-c] [1, 3] オキサゾール-3, 6- (5H) -ジオン (1-6)

-78 °C の 150 mL の THF 中における 18.6 g (53 mmol) の「1-5」の溶液に THF 中における 58.6 mL (58.6 mmol) の LiHMDS の 1 M 溶液を滴下させながら加えた。この温度で 1 時間攪拌した後、冷却浴を取り除き、反応を室温に温め、一晩攪拌した。得られた混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で

50

2回抽出し、ブラインで2回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残分を60 mLのギ酸中に溶解し、100℃で24時間加熱した。真空下で揮発成分を除去し、残分を CH_2Cl_2 /ヘキサン/ Et_2O と共に粉砕することにより、ベージュ色の固体として「1-6」が得られた。「1-6」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.5-7.3 (m, 5H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.1 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.9 (d, 1H) ppm。

【0202】

ステップ4：6-(2, 5-ジフルオロフェニル)-7a-フェニル-5, 7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-c][1, 3]オキサゾル-3-オン(1-7)

10

-78℃の150 mLのTHF中における2.2 g (10 mmol)の「1-7」の懸濁液にTHF中における12.2 mL (12.2 mmol)のNaHMDSの1M溶液を滴下させながら加えた。30分間攪拌した後、この溶液を0℃に温め、この温度を1時間維持した。次いで、この溶液を-78℃に冷却し直し、10 mLのTHF中における4.35 g (12.2 mmol)のN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)の溶液を加えた。冷却浴を取り除き、混合物を室温に温め、一晩攪拌した。得られた混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、 EtOAc で2回抽出し、ブラインで2回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残分を75 mLのDMEおよび18 mLの水中に溶解した。この混合物に1.29 g (30 mmol)の LiCl 、3.2 g (30 mmol)の Na_2CO_3 および4.8 g (30 mmol)の2, 5-ジフルオロフェニルボロン酸を加えた。次いで、この溶液を N_2 で1分間脱気し、続いて、630 mg (0.5 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えた。反応を90℃で3時間加熱した後、室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 で希釈し、 EtOAc で2回抽出した。これらを合わせた有機層をブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残分を CH_2Cl_2 /ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「1-7」が得られた。「1-7」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.5-7.3 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.8 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.25 (d, 1H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ についてのM+H: 314.0987。実測値: 314.0993。

20

30

【0203】

ステップ5：2-({tert-ブチル(ジメチル)シリル} オキシ)メチル)-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール(1-8)

15 mLの EtOH および10 mLの3Mの NaOH 中における1.75 g (5.6 mmol)の「1-7」の懸濁液を60℃で3時間加熱し、室温に冷却した後、 EtOAc およびブラインと共に分液漏斗に投入した。これらの層を分離し、水性相を EtOAc で2回抽出し、これらを合わせた有機相をブラインで2回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮することにより白色の固体を得た。このフラスコに30 mLの CH_2Cl_2 、1.5 g (22.3 mmol)のイミダゾールおよび1.76 g (11.7 mmol)のTBSCIを加え、結果として生じた懸濁液を一晩攪拌した。反応を CH_2Cl_2 で希釈し、水で2回洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残分を EtOAc /ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「1-8」が得られた。「1-8」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.6-7.3 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 0.9 (s, 9H), 0.1 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm。

40

【0204】

ステップ6：4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド

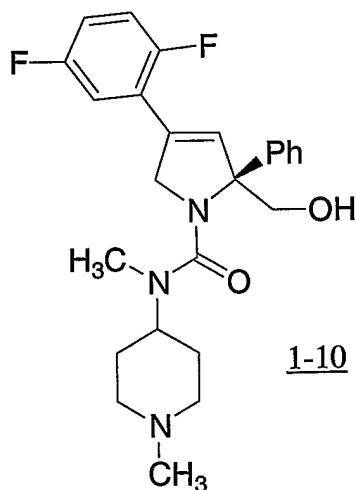
50

(1-9)

15 mLのTHF中における500 mg (1.24 mmol)の「1-8」に260 μ L (1.87 mmol)のトリエチルアミンを加え、この溶液を0℃に冷却し、129 mg (0.44 mmol)のトリホスゲンを加えた。この高度に粘性の溶液を30分間攪拌し、203 mg (2.5 mmol)の塩酸ジメチルアミンと更なる870 μ L (6.22 mmol)のトリエチルアミンを加え、反応を室温に温め、5時間攪拌し続けた。得られた混合物を10%のKHSO₄水溶液およびEtOAcを含有する分液漏斗に投入し、これらの層を分離した後、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮することにより薄黄色のオイルを得た。次いで、このオイルを10 mLの乾性CH₃CN中に溶解し、600 μ L (3.7 mmol)のトリエチルアミントリヒドロフルオリドを加え、反応を室温で一晩攪拌した。反応を飽和NaHCO₃でクエンチした後、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「1-9」が得られた。「1-9」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.0 (s, 6H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₀H₂₀F₂N₂O₂についてのM+H: 359.1566。実測値: 359.1567。

【0205】

【化31】



4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (1-10)

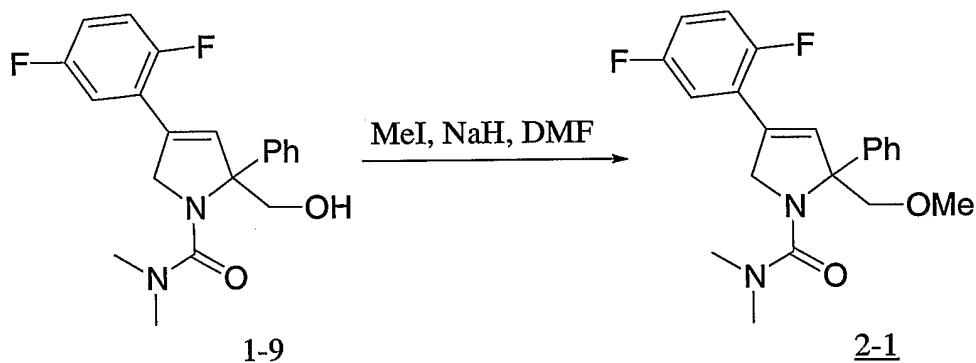
「1-9」を得るための手順と類似の手順を用いることにより、白色の固体として「1-10」が得られた。鏡像異性体の分割は、70 mL/分における(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の15%イソプロパノールでのChiralpak AD (著作権) 5×50 cmカラムを用いるクロマトグラフィーで実施された。1 mL/分で(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の15%イソプロパノールを用いる4×250 mmのChiralpak AD (登録商標)カラムでの溶離液の分析用HPLC分析は、不活性な鏡像異性体はR_t=11.4分を有しており、活性な鏡像異性体はR_t=15.6分を有していることを示した。活性な鏡像異性体「1-10」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 1

H), 1.8 (m, 1H) ppm.

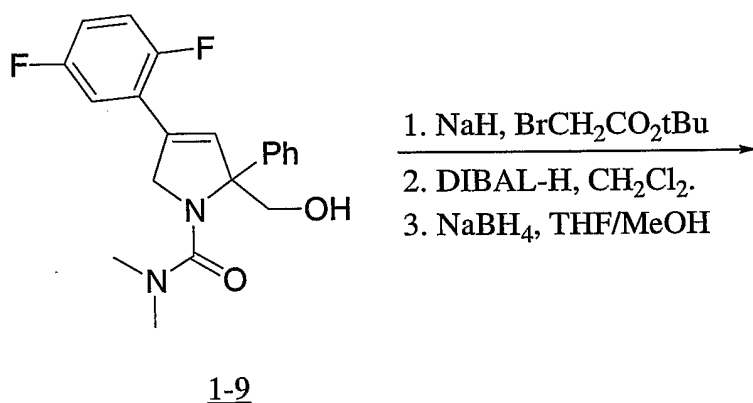
【0206】

【化32】

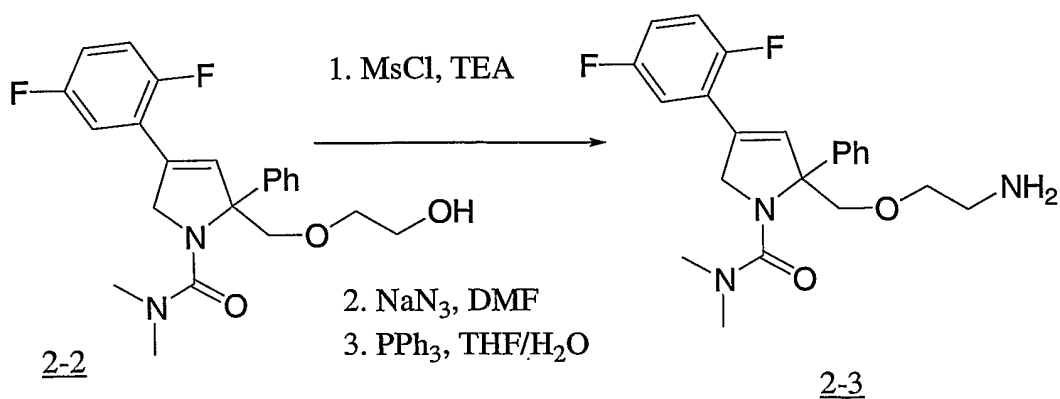
反応図式 2



10



20



30

ステップ1：4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (2-1)

1 mLのDMF中における25 mg (0.07 mmol)の「1-9」に少量のMeIおよびNaH(オイル中における60%懸濁液)を加え、この混合物を室温で15時間攪拌したまま放置した。反応を1滴の水でクエンチした後、RP HPLCに直接負荷し、0.1% TFAを伴うCH₃CN/H₂Oで溶出することにより、白色の固体として「2-1」が得られた。「2-1」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3

40

50

． 4 (s, 3H), 2.8 (s, 6H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{21}H_{22}F_2N_2O_2$ についての $M+H$: 373.1722。実測値: 373.1722。

【0207】

ステップ2: 4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (2-2)

0℃の3mLのDMF中における100mg (0.28mmol)の「1-9」に20mgのNaH (オイル中における0.6mmolの60%懸濁液)を加え、続いて80μL (0.6mmol)のプロモ酢酸tert-ブチルを加えた。0℃で2時間攪拌した後、反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。次いで、これらを合わせた有機層をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルを得た。この残分を10mLのCH₂Cl₂中に溶解し、-78℃に冷却した後、CH₂Cl₂中における900μLの1MのDIBAL-H溶液を滴下させながら加えた。45分間攪拌した後、反応を500μLのアセトンでクエンチし、冷却浴を取り除き、15mLの0.5Mの酒石酸溶液を加え、この二相混合物を1時間攪拌した。これらの層を分離し、有機層を水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。次いで、残分を5mLのTHFおよび1mLのMeOH中に溶解し、少量のNaBH₄を加えた。15分間攪拌した後、反応を1MのHClでクエンチし、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、粘着性のある白色のタフィーとして「2-2」が得られた。「2-2」のデータ: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 4.8-4.6 (m, 3H), 4.2 (d, 1H), 3.8-3.7 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 2H), 2.85 (s, 6H) ppm. HRMS (ES) $C_{22}H_{24}F_2N_2O_3$ についての計算値: 403.1828。実測値: 403.1824。

【0208】

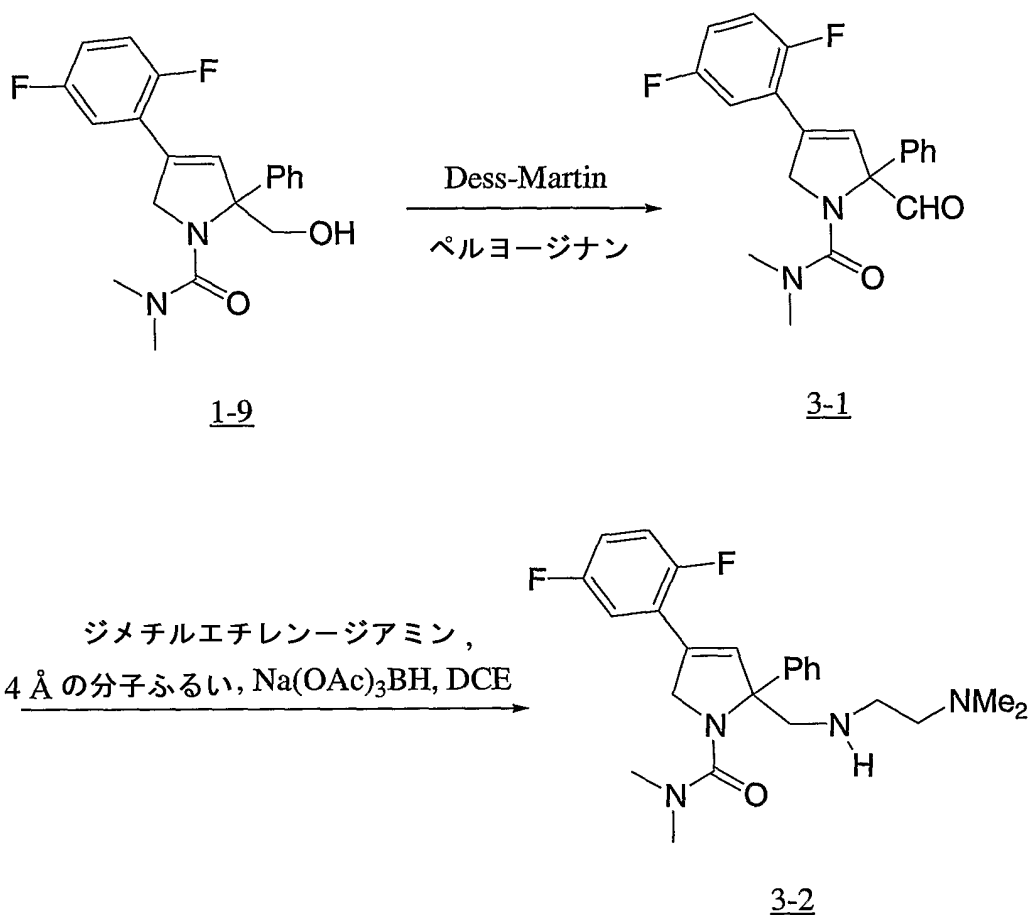
ステップ3: 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (2-3)

3mLのCH₂Cl₂中における50mg (0.12mmol)の「2-2」に35μL (0.25mmol)のトリエチルアミンおよび15μL (0.19mmol)の塩化メシルを加えた。2時間後、反応を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で2回抽出し、水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分を2mLのDMF中に溶解し、16mg (0.25mmol)のNaN₃を加え、反応を65℃で4時間加熱した。反応を冷却した後、EtOAcで希釈し、水で5回洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分を5mLのTHF中に溶解し、40mg (0.15mmol)のトリフェニルホスフィンを加え、結果として生じた溶液を室温で24時間攪拌した。次いで、水(1mL)を加え、この混合物を65℃で1時間加熱した。反応を冷却し、ブラインおよびEtOAcで希釈し、分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した後、CH₂Cl₂/MeOH/TEAでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルを得た。この残分をEtOAc中に溶解し、この溶液にHClガスを通気した。この溶液を濃縮し、Et₂Oと共に粉碎することにより、白色の固体として「2-3」のHCl塩が得られた。「2-3」・HClのデータ: ¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 7.9 (bs, 1H), 7.5-7.1 (m, 8H), 6.5 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.0 (bs, 2H), 2.8 (s, 6H) ppm. HRMS (ES) $C_{22}H_{25}F_2N_3O_2$ についての計算値: 402.1998。実測値: 402.1990。

【0209】

【化 3 3】

反応図式3



ステップ1：4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ホルミル-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-カルボキサミド (3-1)

1 mL の CH_2Cl_2 中における 50 mg (0.14 mmol) の「1-9」に 71 mg (0.17 mmol) の Dess-Martin ペルヨージナン (Lancaster Synthesis) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌したまま放置した。反応を 10 mL の CH_2Cl_2 で希釈し、5 mL の 5% NaHSO_3 水溶液および 10 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、この二相混合物を 30 分間攪拌した。これらの層を分離し、有機層を NaHCO_3 および水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮することにより、白色の固体として「3-1」が得られた。「3-1」のデータ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (s, 1H), 7.4–7.2 (m, 5H), 7.1–6.9 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 4.9 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 3.0 (s, 6H) ppm。

【0210】

ステップ2：4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-({[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}メチル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロール-1-カルボキサミド (3-2)

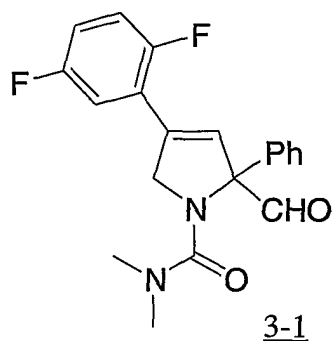
2 mL の 1,2-ジクロロエタン中における 20 mg (0.06 mmol) の「3-1」に少量の活性化された 4 Å の分子ふるいと 20 μL (0.17 mmol) の N,N-ジメチルエチレンジアミンを加えた。2 時間攪拌した後、59 mg (0.28 mmol) の $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ を加え、得られた混合物を一晩攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした後、 EtOAc および飽和 NaHCO_3 で希釈し、分離し、 EtOAc で 2 回抽出し、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残分を CH_3C

N/H₂O + 0.1% TFAでのRP HPLCで精製した。これらのフラクションを蒸発させた後、凍結乾燥させることにより、白色の固体として「3-2」のビス-TFA塩が得られた。「3-2」・2 TFAのデータ：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.5-7.1 (m, 8H)、6.5 (s, 1H)、4.95 (d, 1H)、4.8 (d, 1H)、4.4 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、2.9 (s, 6H)、2.85 (s, 6H) ppm (3.7-3.3の広いピークは幾つかのピークを不明瞭にしているものと思われる)。HRMS (ES) C₂₄H₃₀F₂N₄Oについての計算値：429.2461。実測値：429.2461。

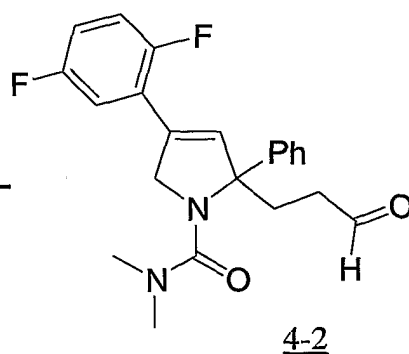
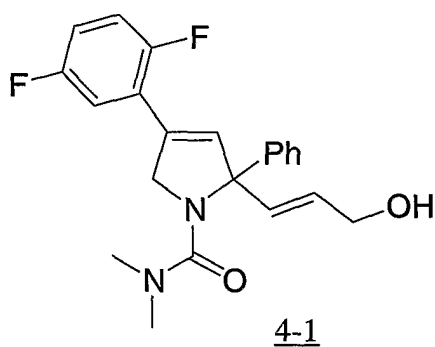
【0211】

【化 3 4】

反応図式 4

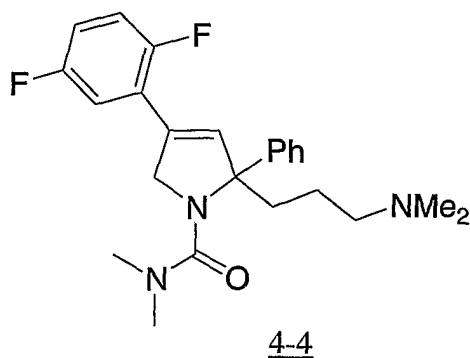
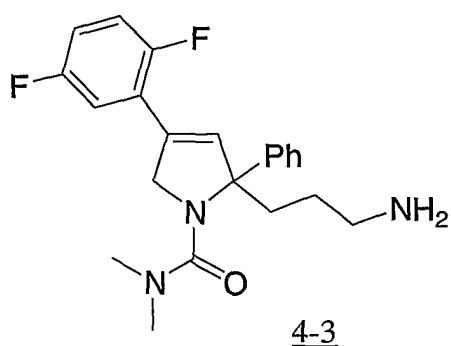


1. ホスホノ酢酸トリメチル,
NaH, THF
2. DIBAL-H, CH₂Cl₂



1. NiCl₂, NaBH₄, MeOH
2. MsCl, TEA, DCM
3. NaN₃, DMF
4. PPh₃, THF/H₂O

Me₂NH-HCl, 4Å MS
Na(OAc)₃BH, DCE



ステップ1: 3- {4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1- [(ジメチルアミノ)カルボニル] -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル} プロペ-2-エン-1-アミニウム (4-1) および 4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -N, N-ジメチル-2- (3-オキソプロピル) -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (4-2)

10 mL の THF 中における 200 mg (0.56 mmol) の「3-1」に 175 μL (1.1 mmol) のホスホノ酢酸トリメチルおよび 34 mg の NaH (オイル中にお

10

20

30

40

50

ける0.84 mmolの60%懸濁液)を加え、この混合物を0℃で30分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで希釈し、分離し、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分を10 mLのCH₂Cl₂中に溶解し、-78℃に冷却し、2 mL (2 mmol)のDIBAL-H (CH₂Cl₂中において1 M)を加え、得られた溶液を30分間攪拌した後、1 mLのアセトンでクエンチした。冷却浴を取り除き、20 mLの0.5 M酒石酸溶液を加え、この二相混合物を1時間攪拌した。これらの層を分離し、有機層を水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、EtOAc/ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「4-1」が得られ、無色のオイルとして「4-2」が得られた。「4-1」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.9-5.8 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 2.8 (s, 6H) ppm。4-2のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.8 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.6-2.4 (m, 3H) ppm。

10

【0212】

ステップ2：2-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (4-1a)

20

0℃の4 mLのMeOH中における80 mg (0.20 mmol)の「4-1」に27 mg (0.20 mmol)のNiCl₂および80 mg (2 mmol)のNaBH₄を加えた。15分後、反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで3回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、EtOAc/ヘキサンでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として標記化合物「4-1a」が得られた。

「4-1a」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.8 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 2H) ppm。HRMS (ES) C₂₂H₂₄F₂N₂O₂についての計算値：387.1879。実測値：387.1877。

30

【0213】

ステップ3：2-(3-アミノプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (4-3)

化合物「4-1a」を5 mLのCH₂Cl₂中に溶解し、55 μLのトリエチルアミンおよび15 μLのMsClを加えた。室温において2時間後、反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、CH₂Cl₂で2回抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分を2 mLのDMF中に溶解し、20 mgのNaN₃を加え、反応を65℃で4時間加熱した。反応を冷却し、EtOAcで希釈し、水で5回洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分を4 mLのTHF中に溶解し、30 mgのトリフェニルホスフィンを加え、結果として生じた混合物を室温で24時間攪拌した。水(1 mL)を加え、この混合物を65℃で1時間加熱した。反応を冷却し、ブラインおよびEtOAcで希釈し、分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した後、CH₂Cl₂/MeOH/TEAでのシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルを得た。この残分をEtOAc中に溶解し、この溶液にHClガスを通気した。回転蒸発により揮発成分を除去し、残分をEt₂Oと共に粉碎することにより、白色の固体として「4-3」のHCl塩が得られた。「4-3」・HClのデータ：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.8 (bs, 1H), 7.5-7.1 (m, 8H), 6.2 (s, 1H), 5.0 (d, 1

40

50

H), 4.85 (d, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.75 (s, 6H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (m, 2H) ppm. HRMS (ES) $C_{22}H_{25}F_2N_3O$ についての計算値: 386.2039。実測値: 386.2044。

【0214】

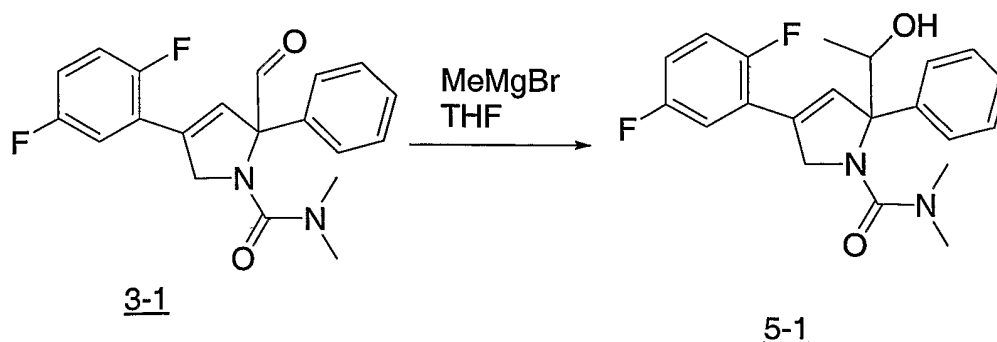
ステップ4: 4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (4-4)

2 mL の 1, 2-ジクロロエタン中における 31 mg (0.08 mmol) の「4-2」に少量の活性化された 4 Å の分子ふるい、35 μ L (0.25 mmol) のトリエチルアミンおよび 13 mg (0.16 mmol) の塩酸ジメチルアミンを加えた。2時間攪拌した後、59 mg (0.28 mmol) の $Na(OAc)_3BH$ を加え、この混合物を一晩攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc および飽和 $NaHCO_3$ で希釈し、分離し、EtOAc で2回抽出し、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残分を $CH_3CN/H_2O + 0.1\% TFA$ での RP HPLC で精製した。これらのフラクションを蒸発させた後、凍結乾燥させることにより、白色の固体として「4-4」の TFA 塩が得られた。「4-4」・TFA のデータ: ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.2 (bs, 1H), 7.5-7.1 (m, 8H), 6.25 (s, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.75 (s, 6H), 2.1 (m, 1H), 1.6 (m, 1H) ppm. HRMS (ES) $C_{24}H_{29}F_2N_3O$ についての計算値: 414.2352。実測値: 414.2347。

【0215】

【化35】

反応図式 5



4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (5-1)

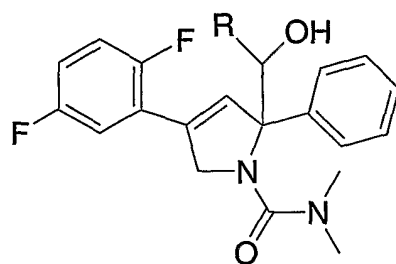
-78°C の THF 中における 75 mg (0.21 mmol) のアルデヒド「3-1」の懸濁液に 80 μ L (0.25 mmol) の臭化メチルマグネシウム溶液 (Et₂O において 3M) を加えた。この温度で1時間攪拌した後、付加的な 80 μ L のグリニャール試薬を加え、更に1時間攪拌し続けた。反応を飽和 NH_4Cl でクエンチし、ブラインと EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗い、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。残分を EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「5-1」が得られた。「5-1」のデータ: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 3H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.5 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 1.4 (m, 3H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{21}H_{22}F_2N_2O_2$ についての M+H: 373.1722。実測値: 373.1713。

【0216】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0217】

【表1】



10

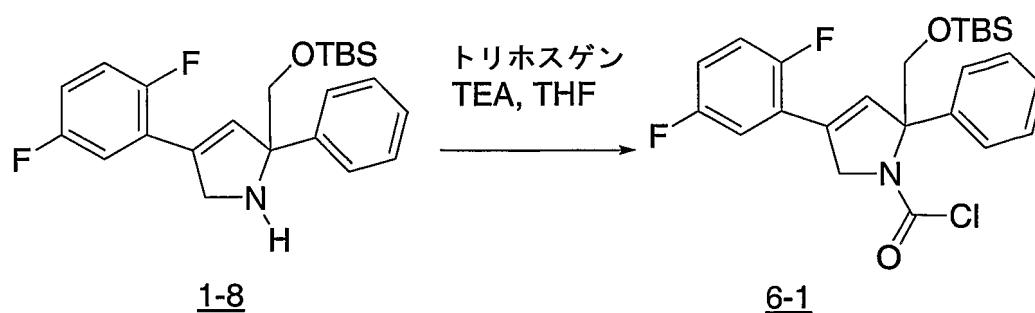
化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
5-2	エチル	387.1879	387.1864
5-3	イソプロピル	401.2035	401.2017
5-4	シクロプロピル	399.1879	399.1867

20

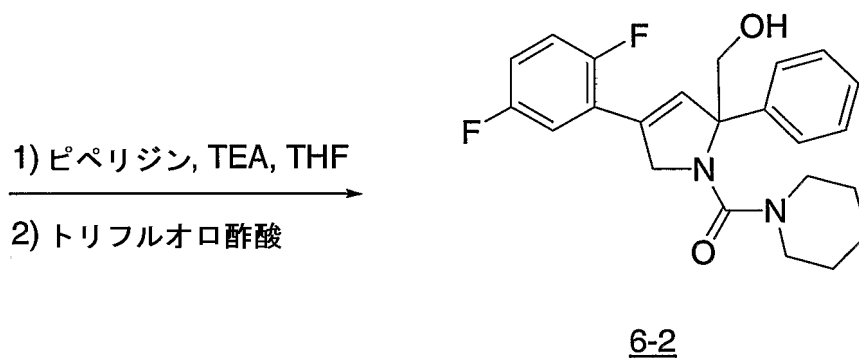
【0218】

【化36】

反応図式 6



30



40

ステップ1：2-（{[tert-ブチル-（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-4-（2，5-ジフルオロフェニル）-2-フェニル-2，5-ジヒドロ-1H-ピロー

50

ルー 1 - カルボニルクロリド (6-1)

0℃のTHF中における3.7g (12.5mmol)のトリホスゲンの溶液に、THF中における2.5g (6.2mmol)のアミン「1-8」と1.74mL (12.5mmol)のトリエチルアミンの混合物を滴下させながら加えた。反応を、攪拌しながら、室温にまで一晩温めた。次いで、この混合物を水中に投入し、分液漏斗に入れ、EtOAcで2回抽出した。これらを合わせた有機抽出物を化合し、水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮することにより、褐色の固体として「6-1」が得られた。「6-1」のデータ：HRMS (ES) 計算値C₂₄H₂₈ClF₂NO₂SiについてのM+H：464.1619。実測値：464.1625。

【0219】

10

ステップ2：[4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニルー1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]メタノール (6-2)

THF中における50mg (0.11mmol)のクロロギ酸塩「6-1」に45μL (0.32mmol)のトリエチルアミンおよび32μL (0.32mmol)のピペリジンを加えた。室温で一晩攪拌した後、~300μLのトリフルオロ酢酸を加え、2時間攪拌し続けた。この混合物をEtOAcと10%KHSO₄との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を飽和NaHCO₃、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「6-2」が得られた。「6-2」のデータ：¹HNMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 7.4-7.2 (m, 8H), 6.4 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 4H), 1.8-1.6 (m, 6H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₃H₂₄F₂N₂O₂についてのM+H：399.1879。実測値：399.1860。

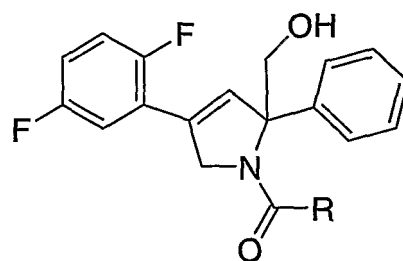
20

【0220】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0221】

【表 2】

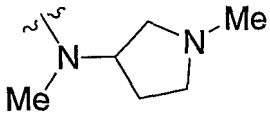
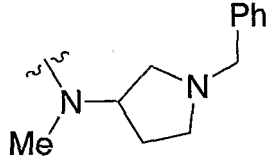
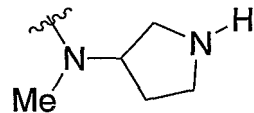
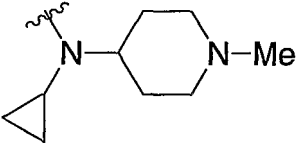
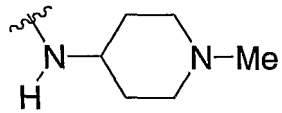
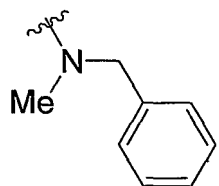


化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
6-3		401.1671	401.1664
6-4		414.1988	414.1977
6-5		456.2457	456.2445
6-6		371.1566	371.1562
6-7		429.1984	429.1989
6-8		430.2301	430.2304

10

20

30

化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
6-9		428.2144	428.2132
6-10		504.2457	504.2475
6-11		414.1988	414.1977
6-12		468.2457	468.2437
6-13		428.2144	428.2135
6-14		435.1879	435.1849

10

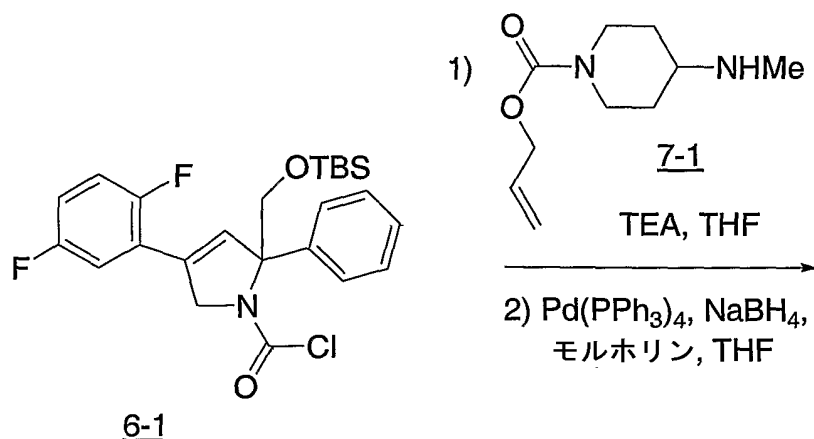
20

30

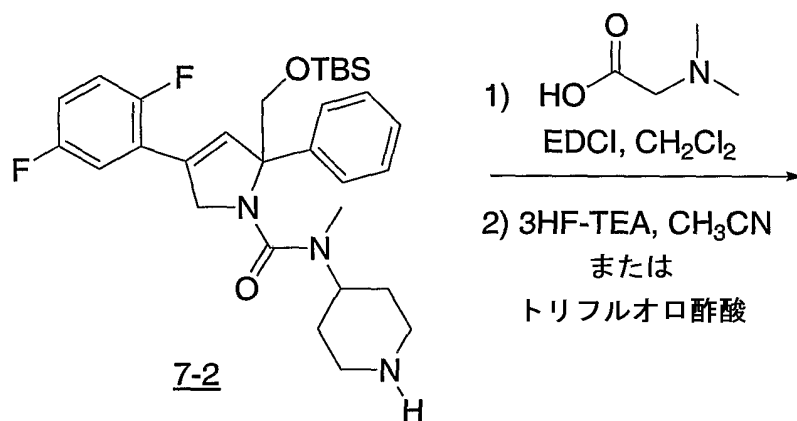
【 0 2 2 2 】

【化 3 7】

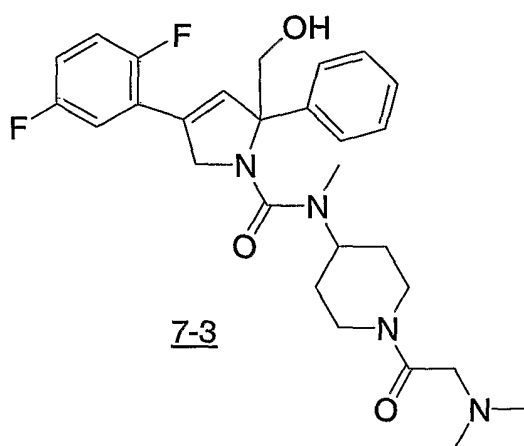
反応図式 7



10



20



30

ステップ1: 2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-2-フェニル-N-ピペリジン-4-イル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド(7-2)

THF中における1.25g(2.7mmol)のクロロギ酸塩「6-1」に1.2mL(8.1mmol)のトリエチルアミン、590mg(3.0mmol)のアミン[7-1](供給業者:High Force Research Ltd.)および触媒量のDMA Pを加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物をEtOAcと飽和 NaHCO_3 との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、10% KHSO_4 、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルを

40

50

得た。この材料（1.32 g、2.1 mmol）を無水THF中に溶解し、この溶液にN₂を5分間通気した。次いで、この混合物に320 mg（8.4 mmol）のNaBH₄、835 μL（8.4 mmol）のピペリジンおよび122 mg（0.10 mmol）のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応を飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcに注ぎ、これらの層を分離した。有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、オフホワイト色の固体として「7-2」が得られた。「7-2」のデータ：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）δ 7.4–7.2（m, 5H）, 7.1–6.9（m, 3H）, 6.35（s, 1H）, 4.8（m, 1H）, 4.7–4.6（m, 2H）, 4.45（m, 1H）, 3.6（m, 1H）, 3.1（m, 2H）, 2.75（s, 3H）, 2.7–2.6（m, 2H）, 2.05（bs, 1H）, 1.8–1.6（m, 4H）, 0.8（s, 9H）, 0.04（s, 3H）, 0.02（s, 3H）ppm。HRMS（ES）計算値C₃₀H₄₁F₂N₃O₂SiについてのM+H：542.3009。実測値：542.3009。

【0223】

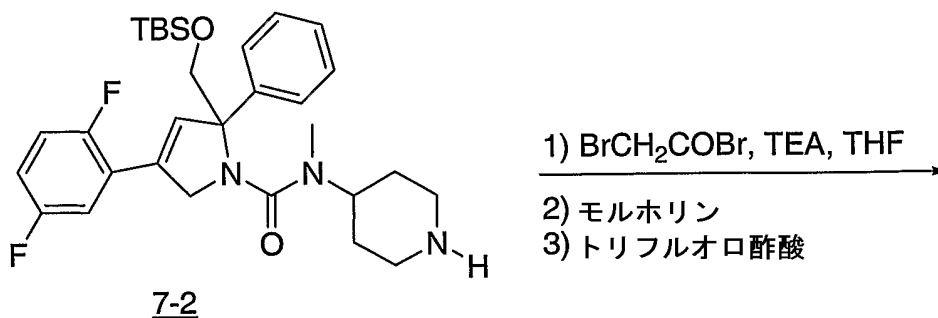
ステップ2：4-（2,5-ジフルオロフェニル）-N-〔1-（N,N-ジメチルグリシル）ピペリジン-4-イル〕-2-（ヒドロキシメチル）-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド（7-3）

CH₂Cl₂中における30 mg（0.055 mmol）のアミン「7-2」に10 mg（0.097 mmol）のN,N-ジメチルグリシンおよび15 mg（0.078 mmol）のEDC1を加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を乾性CH₃CN中に溶解し、～500 μLの3HF-TEAを加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を逆相HPLCで精製することにより、白色の固体として「7-3」が得られた。「7-3」のデータ：HRMS（ES）計算値C₂₈H₃₄F₂N₄O₃についてのM+H：513.2672。実測値：513.2673。

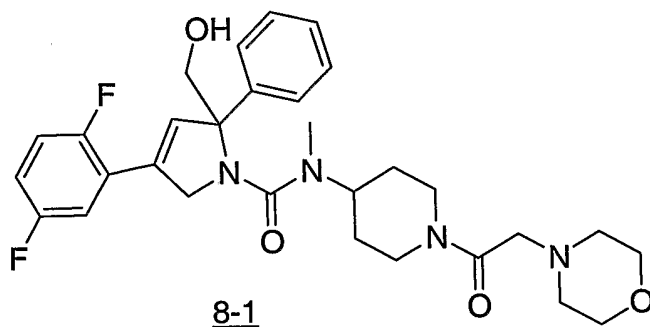
【0224】

【化 3 8】

反応図式 8



10



20

4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - N-メチル-N-[1 - (モルホリン-4-イルアセチル) ピペリジン-4-イル] - 2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (8-1)

0℃のTHF中における394mg (0.73mmol)のアミン「7-2」に190μL (1.1mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび70μL (0.80mmol)の臭化プロモアセチルを加えた。室温に温めた後、30分後に反応が完了していることを判定した。この混合物をEtOAcと水との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発で濃縮することにより、黄褐色の固体として臭化アセチルを得た。DMF中における75mg (0.11mmol)のこの材料に100μL (1.1mmol)のモルホリンを加え、得られた混合物をマイクロ波反応器内において150℃で10分間加熱した。室温に冷却した後、500μLのトリフルオロ酢酸を加え、30分間攪拌し続けた。この混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗いMgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発で濃縮することにより、曇った薄膜として「8-1」が得られた。「8-1」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.3-5.2 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.9 (d, 3H), 2.7-2.5 (m, 5H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 3H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₃₀H₃₆F₂N₄O₄についてのM+H: 555.2778。実測値: 555.2733。

30

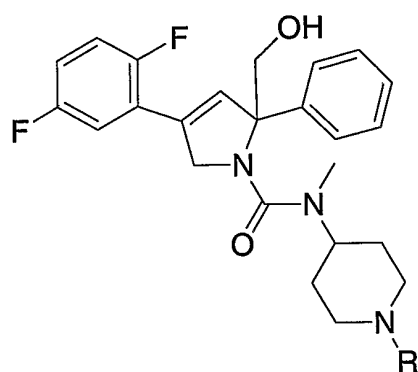
40

【0225】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0226】

【表 3】

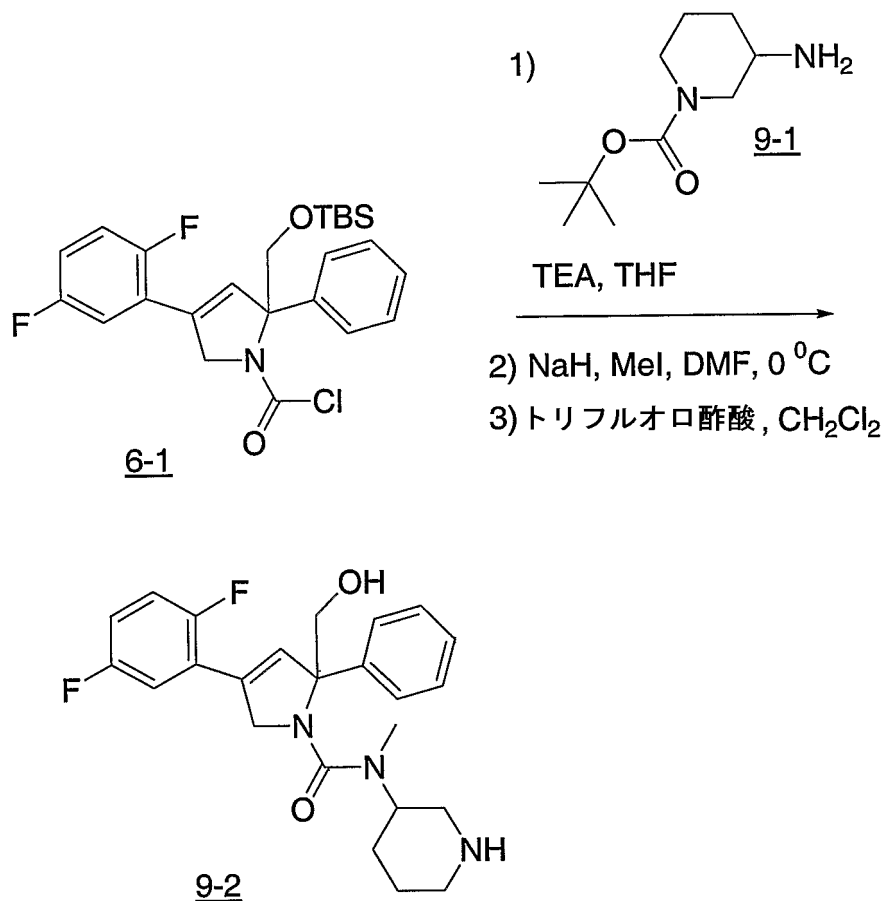


化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
8-2	H	428.2144	428.2114
8-3		485.2359 (TFA 塩として単離)	485.2324
8-4		553.2985	553.2964
8-5		525.2672	525.2658
8-6		569.2934	569.2932
8-7		513.2672	513.2649

【 0 2 2 7 】

【化 3 9】

反応図式 9



10

20

4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - N-メチル-2-フェニル-N-ピペリジン-3-イル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (9-2)

30

THF中における100mg (0.22mmol) のクロロギ酸塩「6-1」に130mg (0.65mmol) の(±)-3-アミノ-1-N-Boc-ピペリジン(9-1)および90μL (0.65mmol) のトリエチルアミンを加えた。室温で一晩攪拌した後、この混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、両ジアステレオマーが純粋な形態で得られた。0°CのDMF中における35mg (0.057mmol) の第一溶出ジアステレオマーに18μL (0.29mmol) のMeIおよび11mg (0.29mmol) のNaH(オイル中における60%分散液)を加えた。0°Cで3時間攪拌した後、反応を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcに注ぎ、これらの層を分離した。有機相をブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。次いで、残分をCH₂Cl₂中に溶解し、1mLのトリフルオロ酢酸を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を除去し、残分をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機相をブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。次いで、残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「9-2」が得られた。「9-2」のデータ: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.25 (s, 1

40

50

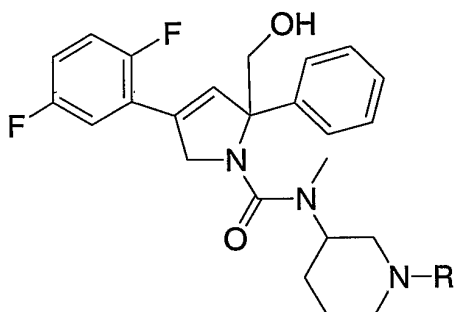
H), 4.8 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H) 2.9 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.1-0.9 (m, 6H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{24}H_{27}F_2N_3O_2$ についての $M+H$: 428.2144。実測値: 428.2132。

【0228】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0229】

【表4】

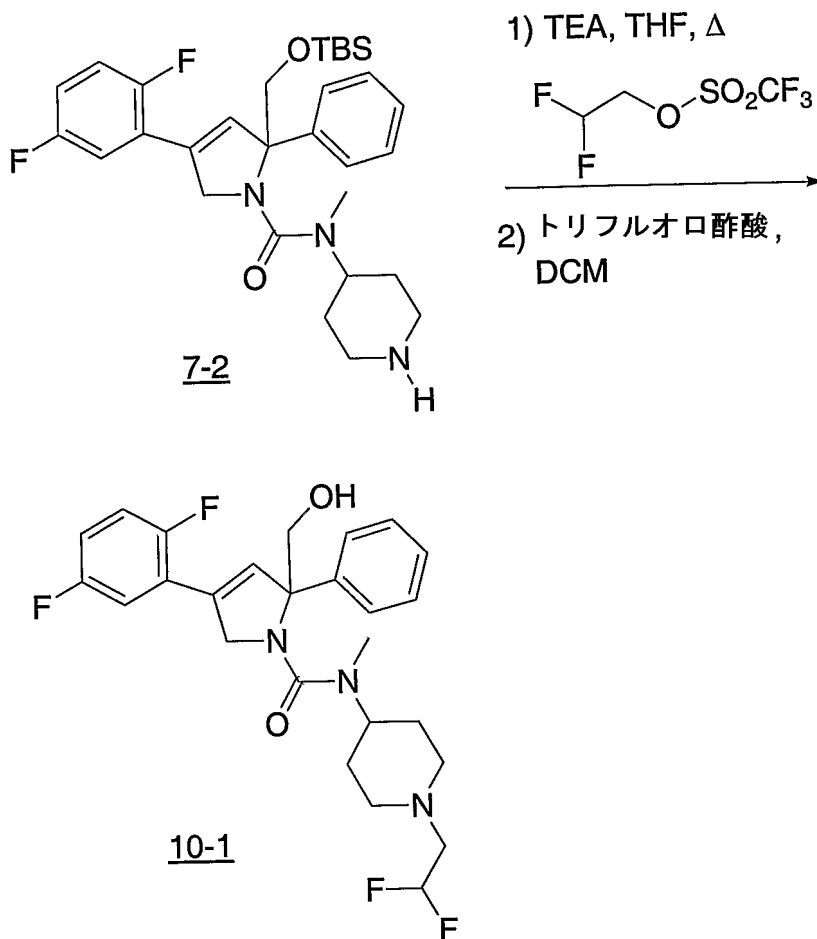


化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
9-3		442.2301	442.2302
9-4		456.2457	456.2449
9-5		470.2614	470.2606
9-6		513.2672	513.2666

【0230】

【化 4 0】

反応図式 10



10

20

N-〔1-〔2, 2-ジフルオロエチル〕ピペリジン-4-イル〕-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (10-1)

30

密封されたチューブ内の THF 中における 87 mg (0.16 mmol) のアミン「7-2」に 41 mg (0.19 mmol) のトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2-ジフルオロエチルおよび 67 μ L (0.48 mmol) のトリエチルアミンを加えた。70℃で 2.5 時間攪拌した後、この混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ との間で分配し、これらの層を分離し、有機相をブラインで洗い、MgSO₄ 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を 5 mL の CH₂Cl₂ 中に溶解し、1 mL のトリフルオロ酢酸を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、回転蒸発により溶媒を除去し、残分を EtOAc と飽和 NaHCO₃ との間で分配し、これらの層を分離し、有機相をブラインで洗い、MgSO₄ 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を MeOH/CHCl₃ を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「10-1」が得られた。「10-1」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.7-7.3 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 1H) ppm. HRMS (ES) 計算値 C₂₆H₂₉F₄N₃O₂ についての M+H : 492.2269. 実測値 : 492.2250.

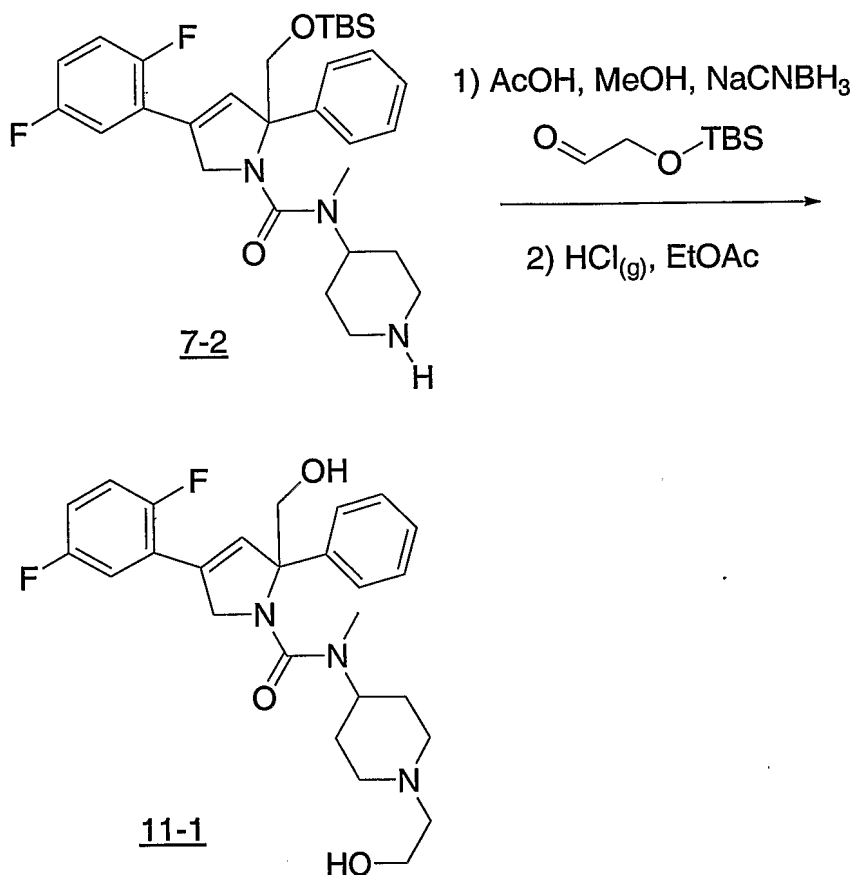
40

【0231】

50

【化 4 1】

反応図式 11



10

20

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (11-1)

30

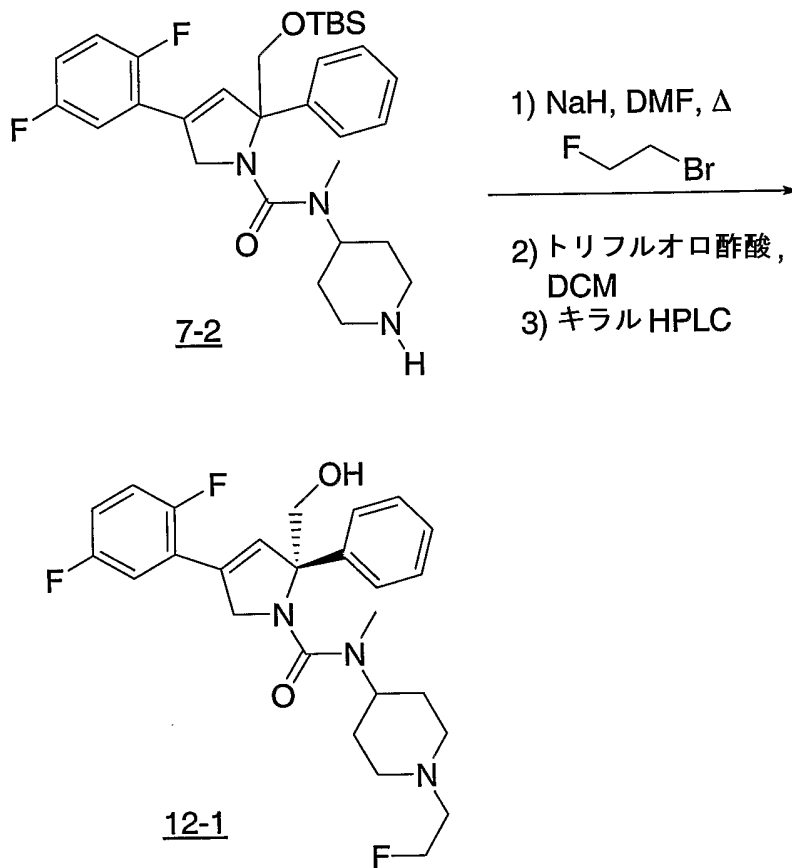
MeOH中における150mg (0.28mmol)のアミン「7-2」に145mg (0.83mmol)の(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒドと数滴のHOAcを加えた。1時間攪拌した後、35mg (0.55mmol)のNaCNBH₃を加え、密封されたフラスコ内で反応を一晩攪拌した。この混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を乾性EtOAc中に溶解し、HCl(g)を飽和させ、1時間攪拌した。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を逆相HPLCで精製したが、十分な純度ではなく、従って、次に、EtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「11-1」が得られた。「11-1」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.7 (m, 1H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₆H₃₁F₂N₃O₃についてのM+H: 472.2406。実測値: 472.2386。

40

【0232】

【化 4 2】

反応図式 12



(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (12-1)

0℃のDMF中における60mg (0.11mmol)のアミン「7-2」に13μL (0.17mmol)の1-ブロモ-2-フルオロエタンおよび8mg (0.17mmol)のNaH (オイル中における60%分散液)を加えた。室温に温め、別な部分のNaHおよび上述の臭化物を加え、反応を一晩攪拌した。LC-MSは尚も25%の「7-2」が未反応であることを示し、従って、この混合物を60℃に数時間加熱した。室温に冷却後、~500μLのトリフルオロ酢酸を加え、得られた混合物を1時間攪拌した。反応をEtOAcと15%Na₂CO₃水溶液との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を飽和NaHCO₃、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「12-1」が得られた。「12-1」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6-4.4 (m, 4H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 1.7 (m, 1H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₆H₃₀F₃N₃O₂についてのM+H: 474.2363。実測値: 474.2355。鏡像異性体の分割は、150ml/分における(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の30%イソプロパノールでのChiralpak AD (著作権) 10×50cmカラムを用いてクロマトグラフィーにより実施した。1mL/分で(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の30%イソプロパノ

10

20

30

40

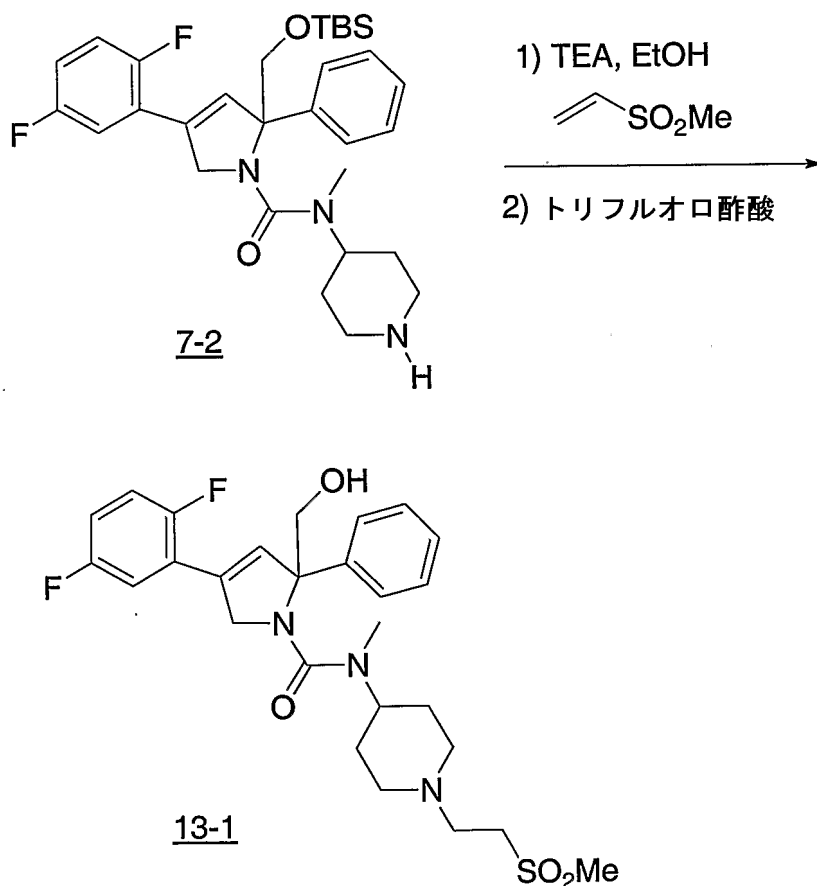
50

ールを用いる $4 \times 250 \text{ mm}$ の Chiralpak AD (登録商標) カラムでの溶離液の分析用 HPLC 分析は、不活性な鏡像異性体は $R_t = 6.3$ 分を有しており、活性な鏡像異性体は $R_t = 7.5$ 分を有していることを示した。

【0233】

【化43】

反応図式 13



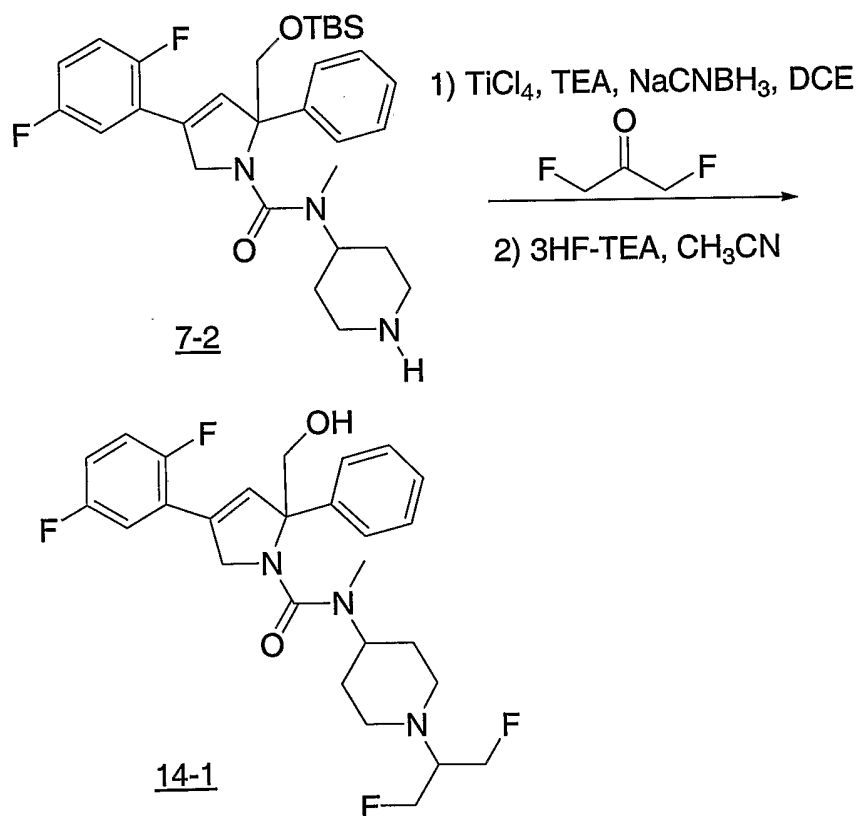
4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-N-{1-[(メチルスルホニル)メチル]ピペリジン-4-イル}-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (13-1)

EtOH 中における 40 mg (0.07 mmol) のアミン「7-2」に $15 \mu\text{L}$ (0.11 mmol) のトリエチルアミンおよび $10 \mu\text{L}$ (0.11 mmol) のメチルビニルスルホンを加えた。60 分間攪拌した後、 $\sim 500 \mu\text{L}$ のトリフルオロ酢酸を加え、この混合物を 1 時間攪拌した。反応を EtOAc と $15\% \text{ Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を飽和 NaHCO_3 、水、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を EtOAc 中における $20:1:1$ の EtOH/ NH_4OH / H_2O を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「13-1」が得られた。「13-1」のデータ： ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) δ 7.4–7.2 (m, 5H), 7.1–6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9–1.7 (m, 4H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_1$ についての $\text{M}+\text{H}$: 534.2233。実測値: 534.2218。

【0234】

【化44】

反応図式 14



10

20

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-{1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]ピペリジン-4-イル}-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (14-1)

30

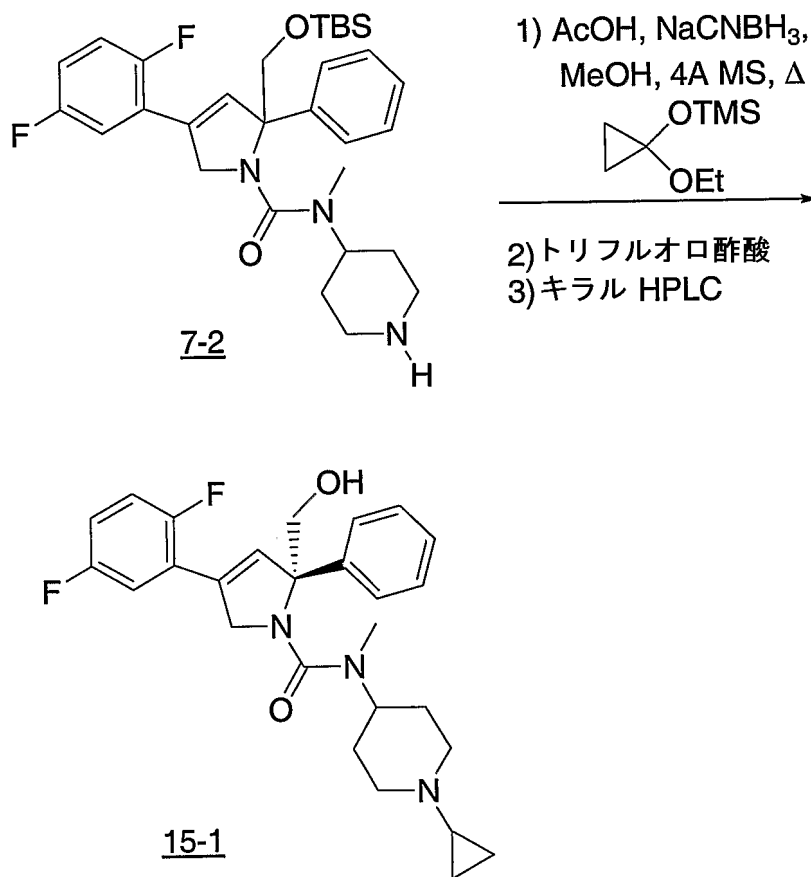
乾性1,2-ジクロロエタン中における50mg (0.092mmol)のアミン「7-2」に80 μL (0.55mmol)のトリエチルアミン、ベンゼン中における1.5mL (~0.37mmol)の1,3-ジフルオロアセトン (F. A. DavisらのSynthesis 1994年、701-702により調製)、および CH_2Cl_2 中における90 μL (0.09mmol)の TiCl_4 の1M溶液を加えた。72時間攪拌した後、MeOH中における36mg (0.55mmol)の NaCNBH_3 を加え、この混合物を更に4時間攪拌した。反応をEtOAcと飽和 NH_4Cl との間で分配し、これらの層を分離し、有機相をブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。次いで、残分を乾性 CH_3CN 中に溶解し、~500 μL の3HF-TEAを加え、反応を室温で一晩攪拌した。この混合物をEtOAcと飽和 NaHCO_3 との間で分配し、これらの層を分離し、水性相をEtOAcで再度抽出した。これらの有機相を合わせ、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を逆相HPLCで精製することにより、白色の固体として「14-1」が得られた。「14-1」のデータ：HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ についてのM+H: 506.2425。実測値: 506.2402。

40

【0235】

【化 4 5】

反応図式 15



(2S)-N-(1-シクロプロピルペリジン-4-イル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (15-1)

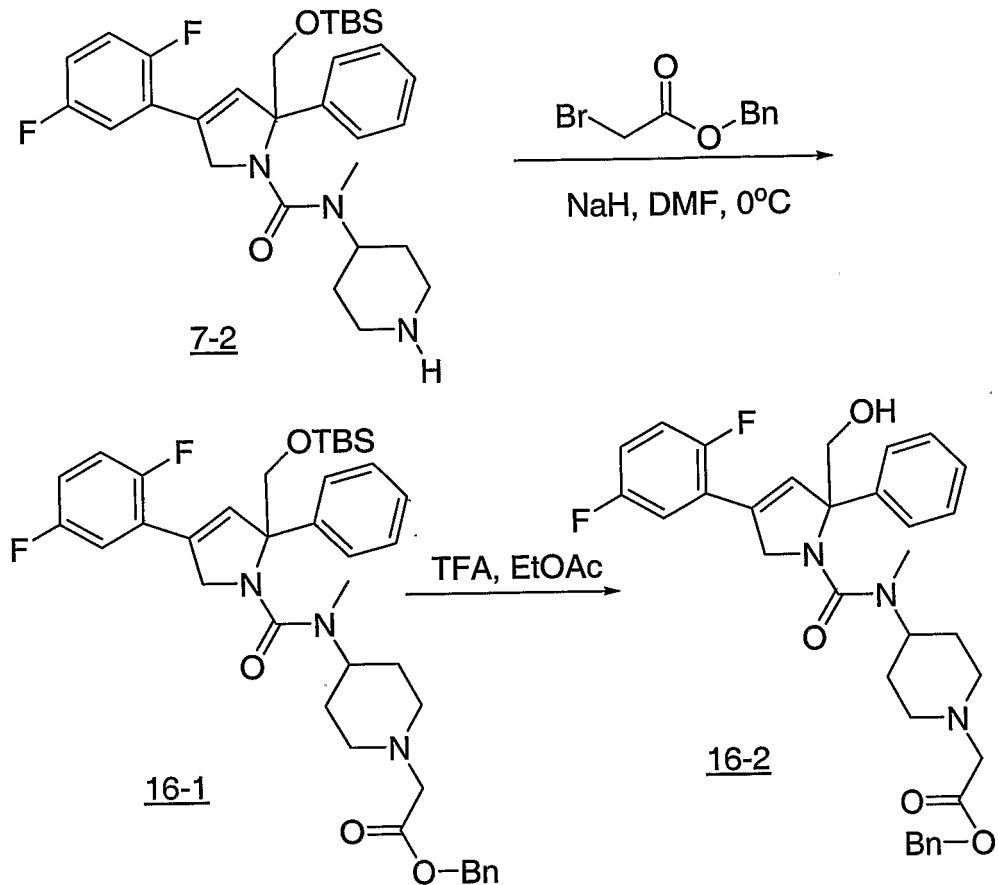
MeOH中における30mg (0.055mmol)のアミン「7-2」に30μL (0.55mmol)のHOAc、33μL (0.17mmol)の(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン、10mg (0.17mmol)のNaCNBH₃および100mgの4Å分子ふるいを加えた。次いで、この混合物をマイクロ波反応器内において100℃で10分間加熱した。室温に冷却後、~500μLのトリフルオロ酢酸を加え、得られた混合物を1時間攪拌した。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「15-1」が得られた。「15-1」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 1.9-1.6 (m, 5H), 0.5-0.4 (m, 4H) ppm. HRMS (ES) 計算値C₂₇H₃₁F₂N₃O₂についてのM+H: 468.2457。実測値: 468.2438。鏡像異性体の分割は、150ml/分における(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の15%イソプロパノールでのChiralpak AD (著作権) 10×50cmカラムを用いてクロマトグラフィーにより実施した。1mL/分で(0.1%ジエチルアミンを伴う)ヘキサン中の15%イソプロパノールを用いる4×250mmのChiralpak AD (登録商標)カラ

ムでの溶離液の分析用HPLC分析は、不活性な鏡像異性体は $R_t = 7.05$ 分を有しており、活性な鏡像異性体は $R_t = 8.17$ 分を有していることを示した。

【0236】

【化46】

反応図式 16

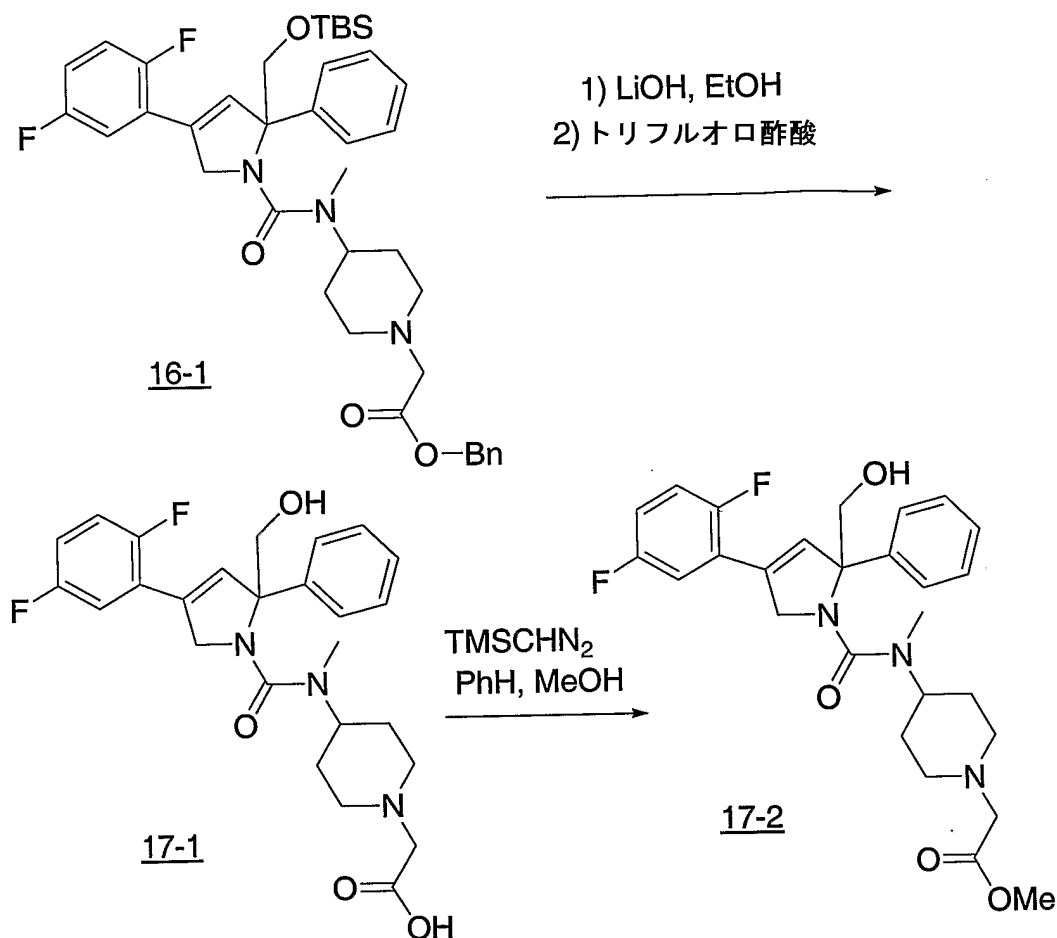


ベンジル {4- [{ [4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -2- (ヒドロキシメチル) -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル] カルボニル} (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} アセタート (16-2)

0°CのDMF中における500mg (0.92mmol) のアミン「7-2」に292 μ L (1.8mmol) の2-ブロモ酢酸ベンジルおよび55mg (1.4mmol) のNaH (オイル中における60%懸濁液) を加えた。15分後に氷浴を取り除き、更に90分間攪拌し続けた。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、アミノエステル「16-1」が得られた。EtOAc中における「16-1」の混合物に~500 μ Lのトリフルオロ酢酸を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を飽和NaHCO₃、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc中における20:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「16-2」が得られた。「16-2」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 10H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.3

(m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.65 (m, 1H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{33}H_{35}F_2N_3O_4$ についての $M+H$: 576.2669。実測値: 576.2620。
【0237】
【化47】

反応図式 17



ステップ1: {4-[{4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル} (メチル)アミノ]ピペリジン-1-イル}酢酸 (17-1)

EtOH中における300mg (0.44mmol)のアミノエステル「16-1」に1MのLiOHを加えた。室温で2時間攪拌した後、この混合物をEtOAcと10%KHSO₄との間で分配し、これらの層を分離し、有機相をブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を3-4mLのCH₂Cl₂中に溶解し、1mLのトリフルオロ酢酸を加え、30分間攪拌し続けた。次いで、反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、水性相を濃HClでpH7に中和し、4:1のCHCl₃/iPrOHで5回抽出した。回転蒸発により濃縮した後、残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「17-1」が得られた。「17-1」のデータ: ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.4-7.0 (m, 8H), 6.3 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H) ppm. HRMS (ES) 計算値

10

20

30

40

50

$C_{26}H_{29}F_2N_3O_4$ についての $M+H$: 486.2199。実測値: 486.2171。

【0238】

ステップ2: メチル {4- [{ [4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -2- (ヒドロキシメチル) -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル] カルボニル} (メチル) アミノ] ピペリジン-1-イル} アセタート (17-2)

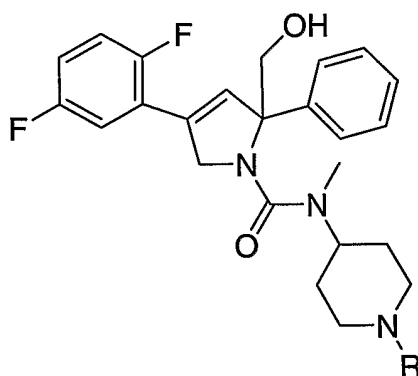
1:1のPhH/MeOH中における30mg (0.06mmol) のアミノ酸「17-1」に120 μ L (0.24mmol) のTMS-ジアゾメタンを加えた。2時間攪拌した後、反応を回転蒸発により濃縮し、残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色の薄膜として「17-2」が得られた。「17-2」のデータ: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7 (m, 1H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $C_{27}H_{31}F_2N_3O_4$ についての $M+H$: 500.2356。実測値: 500.2331。

【0239】

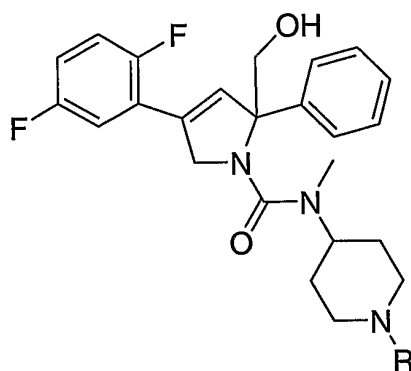
以下の化合物は、反応図式10-17における上の手順のシンプルな変更により調製された。

【0240】

【表5】



化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
17-3		470.2614	470.2614
17-4		456.2457	456.2449
17-5		482.2614	482.2603



10

化合物番号	R	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
17-6		488.2520	488.2517
17-7		506.2425	506.2408
17-8		524.2331	524.2310
17-9	 X = C-H	518.2614	518.2602
17-10	 X = N	519.2566	519.2552

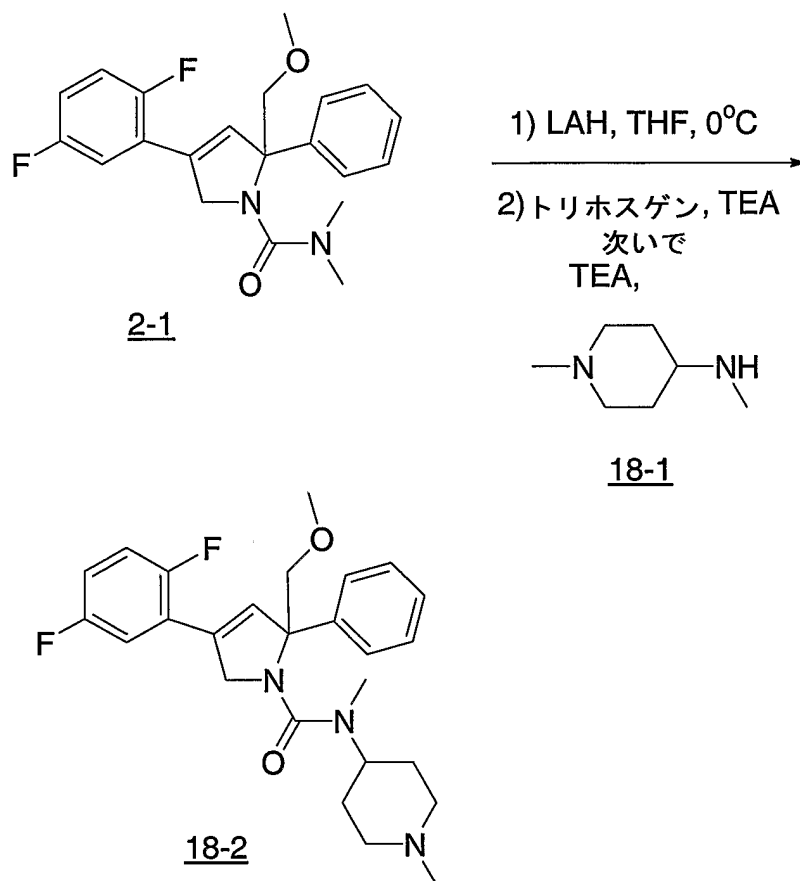
20

30

【 0 2 4 1 】

【化 4 8】

反応図式 18

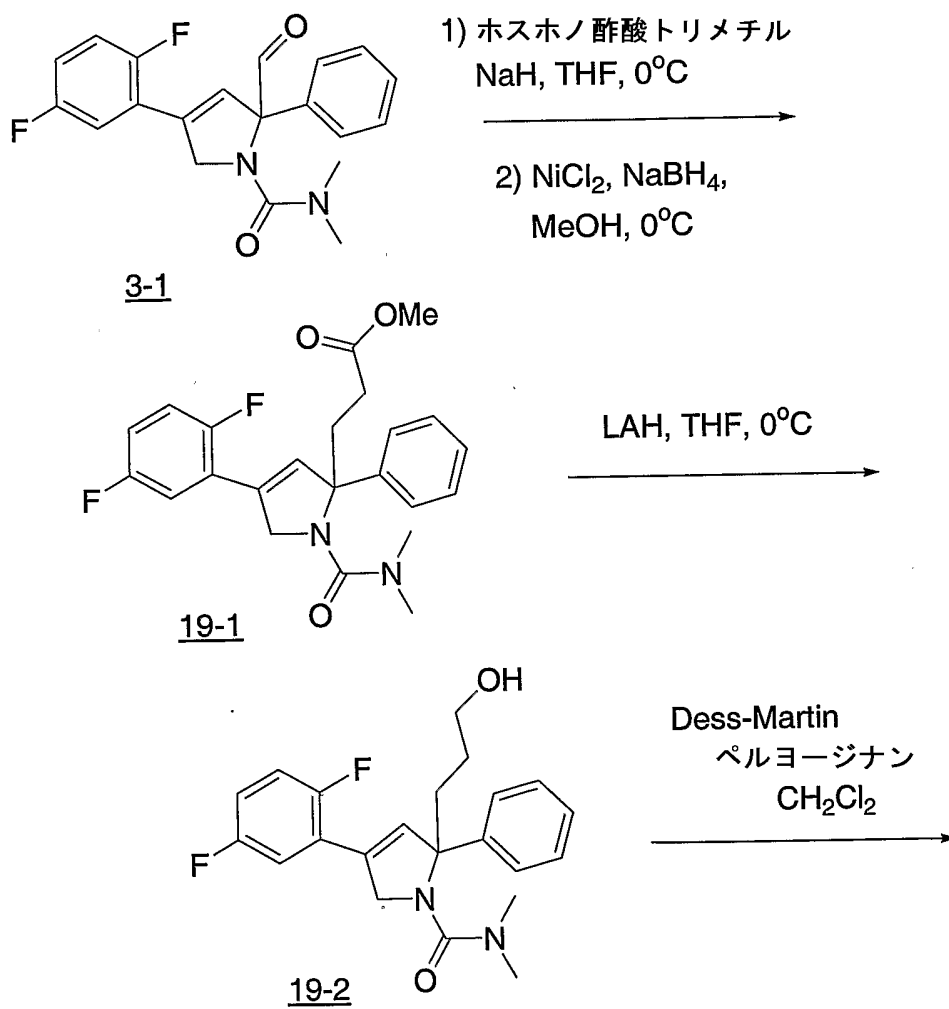


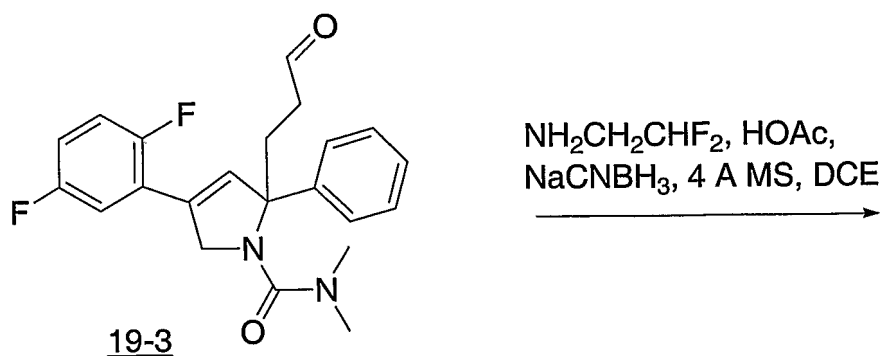
4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (18-2)

0℃のTHF中における200mg (0.54mmol)の尿素「2-1」に1.07mL (1.07mmol)の水素化アルミニウムリチウム溶液 (THF中において1M)を加えた。5分後に冷却浴を取り除き、室温で1.5時間攪拌し続けた。反応をロッシェル塩の飽和水溶液で慎重にクエンチした後、EtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配した。有機相を1:1の飽和水性ロッシェル塩/飽和NaHCO₃の溶液、水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮することにより、薄黄色のオイルとして第二級アミンを得た。0℃のTHF中における75mg (0.25mmol)のこの材料に70μL (0.50mmol)のトリエチルアミンおよび37mg (0.13mmol)のトリホスゲンを加えた。1時間攪拌した後、110μL (0.72mmol)のジアミン「18-1」を加え、反応を50℃に12時間加熱した。室温に冷却後、この混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、これらの層を分離し、有機相を水、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、薄黄色のロウ様固体として「18-2」が得られた。「18-2」のデータ：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 4.8-4.6 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₆H₃₁F₂N₃O₂についてのM+H: 456.2457。実測値: 456.2466。

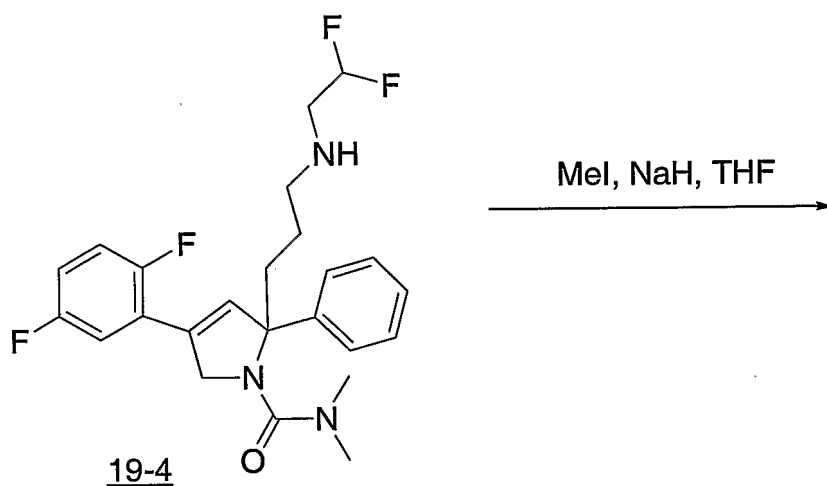
【0242】

【化49】

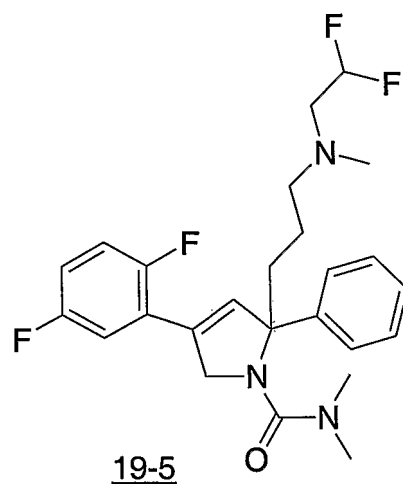
反応図式19



10



20



30

ステップ1：メチル3-〔4-〔2,5-ジフルオロフェニル〕-1-〔(ジメチルアミノ)カルボニル〕-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル〕プロパノアート(19-1)

0℃のTHF中における1.3g(3.6mmol)のアルデヒド「3-1」に660μL(4.5mmol)のホスホノ酢酸トリメチルおよび220mg(5.4mmol)のNaH(オイル中における60%分散液)を加えた。30分間攪拌した後、反応を飽和NH₄Clでクエンチし、次いで、EtOAcとブラインとの間で分配した。有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルとしてα,β-不飽和エステルを得た。0℃のMeOH中における1.0g(2.4mmol)のこの材料に330mgのNiCl₂(2.5mmol)および367mg(9.7mmol)のNaBH₄を加えた。1時間攪拌した後、反応を固体NH₄Clでクエンチし、EtOAcとブラインとの間で分配し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサンを用いる

40

50

シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルとして「19-1」が得られた。「19-1」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 1H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ についての $\text{M}+\text{H}$: 415.1828。実測値: 415.1805。

【0243】

ステップ2: 4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (19-2)

10

0℃のTHF中における2.5g (5.9 mmol)のエステル「19-1」に235 mg (6.2 mmol)の水素化アルミニウムリチウムを加えた。30分間攪拌した後、反応を飽和 NH_4Cl でクエンチし、EtOAcと10% KHSO_4 との間で分配し、有機相を水、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「19-2」が得られた。「19-2」のデータ: HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についての $\text{M}+\text{H}$: 387.1879。実測値: 387.1877。

【0244】

20

ステップ3: 2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (19-4)

CH_2Cl_2 中における1.3g (4.5 mmol)のアルコール「19-2」に2.0g (4.7 mmol)のDesse-Martinペルヨージナンを加えた。90分間攪拌した後、反応を飽和 Na_2SO_3 および飽和 NaHCO_3 でクエンチした。この二相混合物を急速に1時間攪拌した後、分離し、有機相を飽和 NaHCO_3 、水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、回転蒸発で濃縮することにより、薄黄色の固体として「19-3」が得られた。1, 2-ジクロロエタン中における50mg (0.13 mmol)のこの材料に32mg (0.39 mmol)の2, 2-ジフルオロエチルアミン、~100mgの4A分子ふるいおよび数滴のHOAcを加えた。室温で90分間攪拌した後、12mg (0.20 mmol)の NaCNBH_3 を加え、反応を一晩攪拌した。次いで、この混合物を、 CH_2Cl_2 の助けを借りて、セライトを通じて濾過し、回転蒸発により濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のゴムとして「19-4」が得られた。「19-4」のデータ: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.9 (m, 8H), 2.1 (m, 1H), 1.5 (m, 3H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ についての $\text{M}+\text{H}$: 450.2163。実測値: 450.2204。

30

40

【0245】

ステップ4: 2-{3-[(2, 2-ジフルオロエチル) (メチル) アミノ] プロピル}-4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N, N-ジメチル-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (19-5)

THF中における35mg (0.08 mmol)のアミン「19-4」に22mg (0.55 mmol)の NaH (オイル中における60%分散液) および24 μL (0.39 mmol)の MeI を加えた。1時間攪拌した後、反応を水でクエンチし、EtOAcと共に分配し、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のゴムとして「19-5」が得られた。「19-5」のデータ: $^1\text{H NMR}$

50

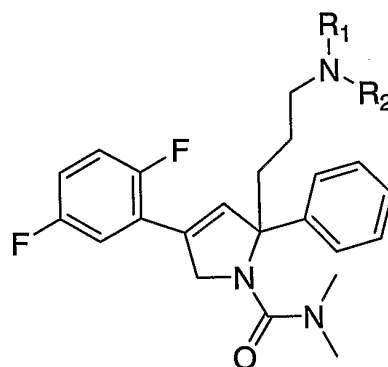
(500 MHz, CDCl₃) δ 7.4–7.2 (m, 5H), 7.1–6.9 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 5.8 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.8–2.7 (m, 8H), 2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.5 (m, 2H) ppm. HRMS (ES) 計算値 C₂₅H₂₉F₄N₃O についての M+H: 464.2320。実測値: 464.2320。

【0246】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0247】

【表6】

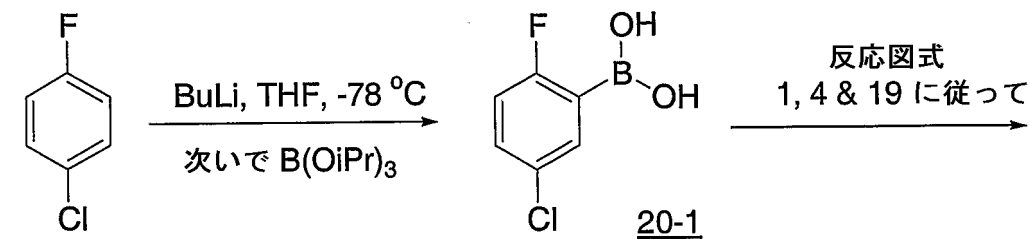


化合物番号	R ₁	R ₂	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)
19-6	H		414.2352 (TFA 塩として単離)	414.2349
19-7	H		432.2257	432.2268
19-8	H		468.2069	468.2083
19-18	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		454.2665	454.2647

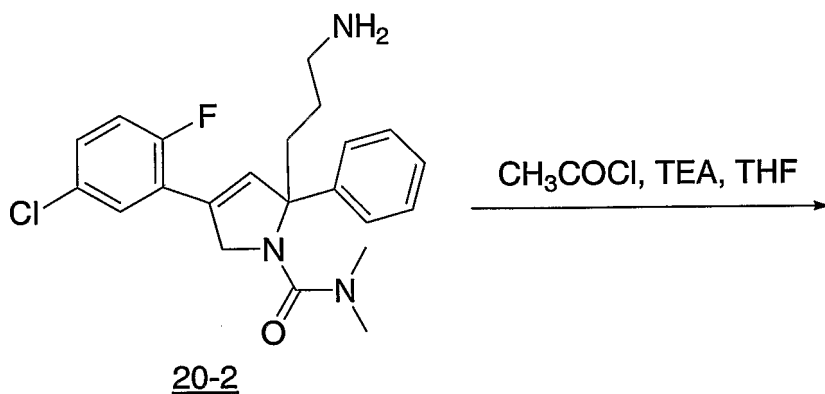
【0248】

【化 5 0】

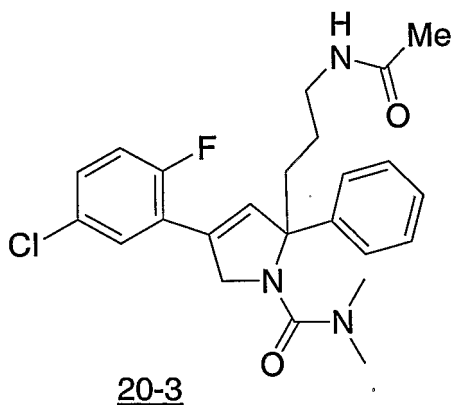
反応図式 20



10



20



30

ステップ 1：5-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸（20-1）

−78℃のTHF中における3.0g（23mmol）の1-クロロ-4-フルオロベンゼンに14.4mL（23mmol）のn-ブチルリチウム溶液（ヘキサン中において1.6M）を加えた。この温度で2.5時間攪拌した後、10.6mL（46mmol）のホウ酸トリイソプロピルを滴下させながら加え、反応を室温にゆっくりと温め、一晩攪拌した。反応を1MのHClで慎重にクエンチした後、Et₂Oで3回抽出した。これらを合わせた有機相を水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮することにより、白色の粉末として「20-1」が得られた。「20-1」のデータ：¹H NMR（500MHz，CDCl₃）δ 7.8（m，1H），7.4（m，1H），7.0（m，1H），5.2（m，2H）ppm。

40

【0249】

ステップ 2：2-（3-アミノプロピル）-4-（5-クロロ-2-フルオロフェニル）-N，N-ジメチル-2-フェニル-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド（20-2）

「4-3」を調製するために説明されていると同様な手順を用いることにより、オフ

50

ホワイト色の固体として「20-2」が得られた。「20-2」のデータ：HRMS (ES) 計算値 $C_{22}H_{25}ClFN_3O$ についての $M+H$: 402.1743。実測値 : 402.1747。

【0250】

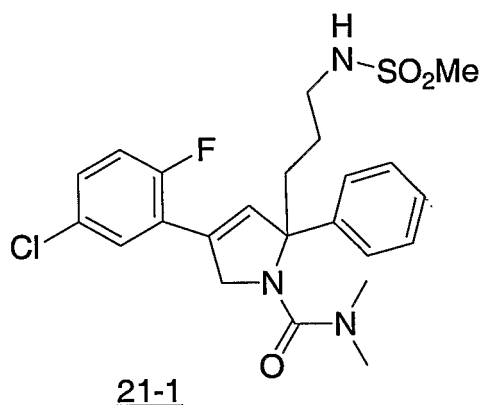
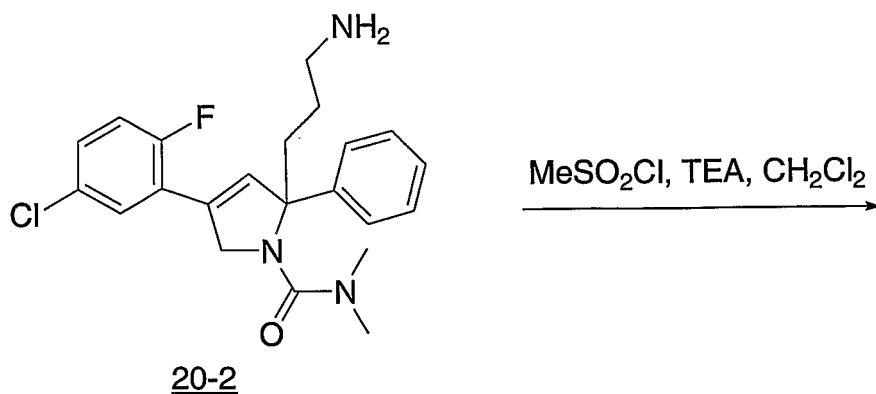
ステップ3 : 2-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (20-3)

THF中における20mg (0.05mmol) のアミン「20-2」に21μL (0.15mmol) のトリエチルアミンおよび7μL (0.10mmol) の塩化アセチルを加えた。一晩攪拌した後、反応をEtOAcと10% $KHSO_4$ との間で分配し、有機相を飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗い、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「20-3」が得られた。「20-3」のデータ： ^1H NMR (500MHz, d_6 -DMSO) δ 7.8 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4-7.2 (m, 7H), 6.2 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.2-1.1 (m, 3H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $C_{24}H_{27}ClFN_3O_2$ についての $M+H$: 444.1849。実測値 : 444.1847。

【0251】

【化51】

反応図式 21



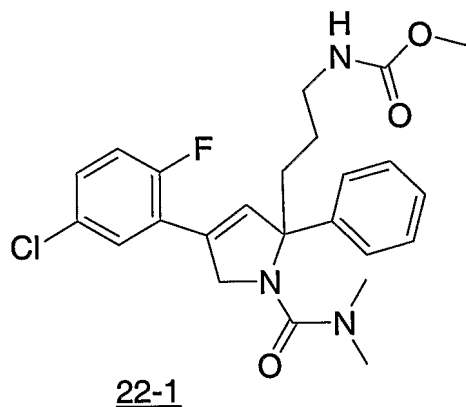
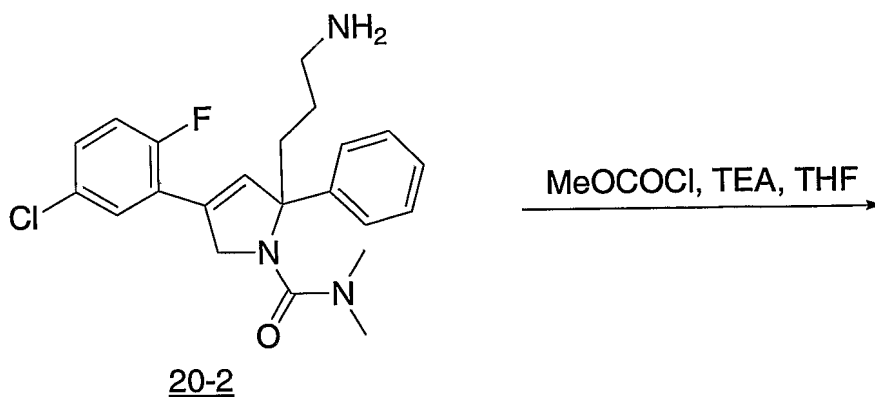
4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-{3-[(メチルスルホニル)アミノ]プロピル}-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (21-1)

CH_2Cl_2 中における20mg (0.05mmol) のアミン「20-2」に21μ

L (0.15 mmol) のトリエチルアミンおよび 7.7 μ L (0.10 mmol) の塩化メタンスルホニルを加えた。一晚攪拌した後、反応を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 との間で分配し、有機相をブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「21-1」が得られた。「21-1」のデータ: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.6 (m, 1H), 7.5–7.2 (m, 7H), 6.95 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (s, 6H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (m, 2H) ppm。HRMS (ESI) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$ についての $\text{M}+\text{H}$: 480.1519。実測値: 480.1513。

【0252】

【化52】

反応図式 22

メチル 3- {4- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) -1- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル} プロピルカルバマート (22-1)

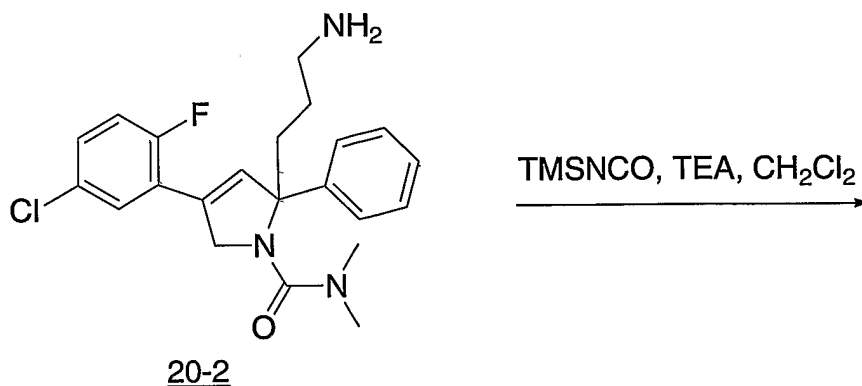
CH_2Cl_2 中における 20 mg (0.05 mmol) のアミン「20-2」に 21 μ L (0.15 mmol) のトリエチルアミンおよび 5.8 μ L (0.10 mmol) のクロロギ酸メチルを加えた。一晚攪拌した後、反応を EtOAc と 10% KHSO_4 との間で分配し、有機相を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「22-1」が得られた。「22-1」のデータ: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.6 (m, 1H), 7.5–7.1 (m, 8H), 6.2 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.7 (m

, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.7–2.5 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.4 (m, 2H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{24}H_{27}ClFN_3O_3$ についての $M+H$: 460.1798。実測値: 460.1797。

【0253】

【化53】

反応図式 23



10

20

30

2- {3- [(アミノカルボニル) アミノ] プロピル} -4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (23-1)

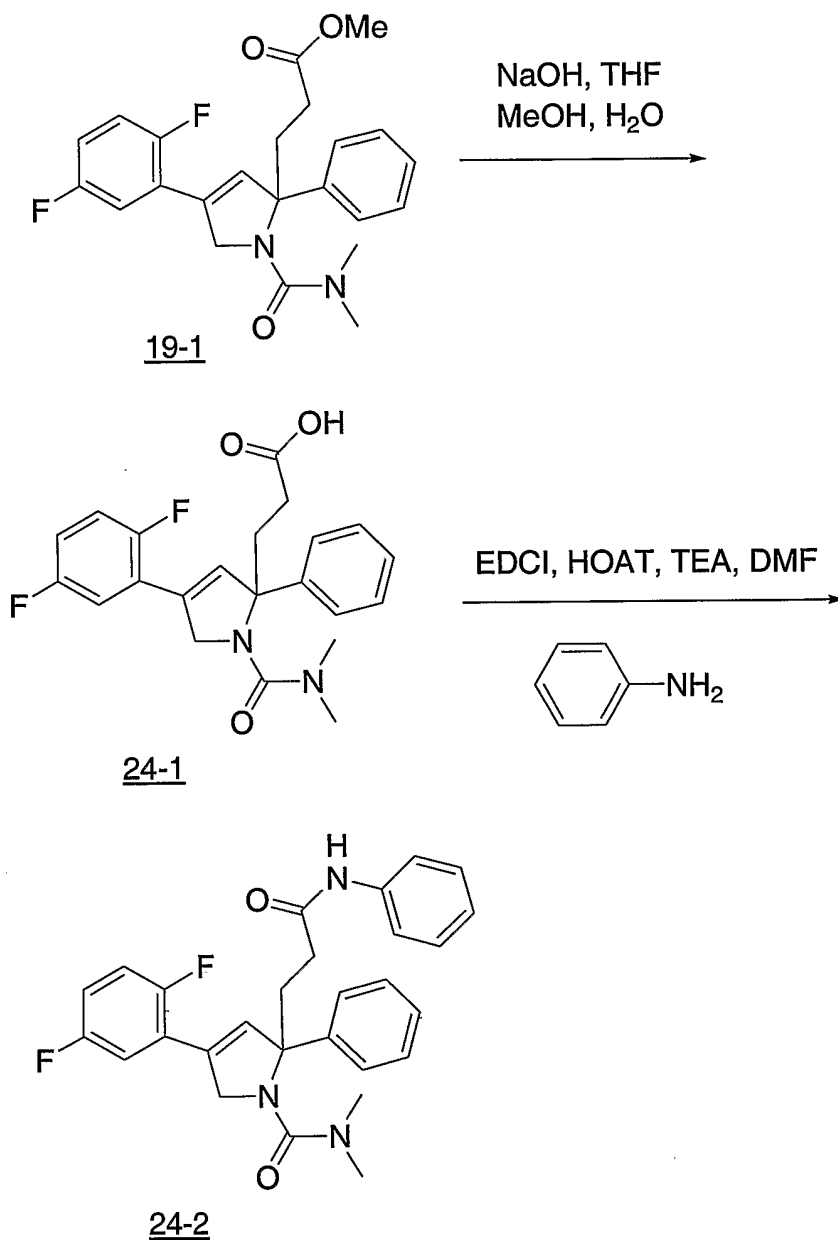
CH_2Cl_2 中における 20 mg (0.05 mmol) のアミン「20-2」に大量に過剰のイソシアン酸トリメチルシリルおよびトリエチルアミンを加えた。12時間攪拌した後、反応を EtOAc と 10% $KHSO_4$ との間で分配し、有機相を飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗い、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分を MeOH / $CHCl_3$ を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「23-1」が得られた。「23-1」のデータ: ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.6 (m, 1H), 7.5–7.1 (m, 7H), 6.2 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.1 (m, 1H), 1.3 (m, 3H) ppm. HRMS (ES) 計算値 $C_{23}H_{26}ClFN_4O_2$ についての $M+H$: 445.1801。実測値: 445.1805。

【0254】

40

【化 5 4】

反応図式 24



ステップ1：3- {4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1- [(ジメチルアミノ)カルボニル] -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル} プロパン酸 (24-1)

1 : 1 : 1 の THF / MeOH / H₂O の混合物中における 350 mg (0.85 mmol) のエステル「19-1」に 170 mg (4.25 mmol) の NaOH を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応を 1 M の HCl でクエンチし、次いで、EtOAc で 3 回抽出した。これらを合わせた有機相をブラインで洗い、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮することにより、白色の固体として「24-1」が得られた。「24-1」のデータ：¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.0 (s, 1H), 7.5-7.1 (m, 8H), 6.2 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 2H) ppm。HRMS (ES) 計算値 C₂₂H₂₂F₂N₂O₃ についての M+H : 401.1671。実測値 : 401.1695。

【0255】

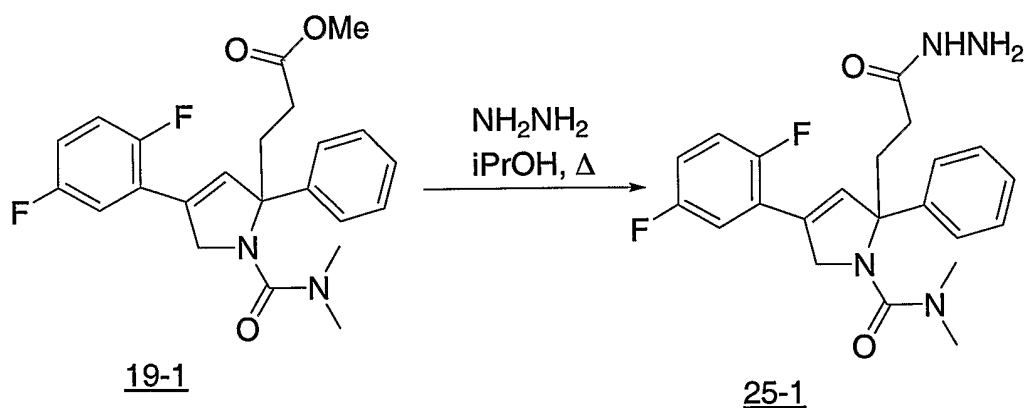
ステップ2：2-（3-アニリノ-3-オキソプロピル）-4-（2,5-ジフルオロフェニル）-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド（24-2）

DMF中における40mg（0.10mmol）の酸「24-1」に11μL（0.12mmol）のアニリン、29mg（0.15mmol）のEDCl、17mg（0.13mmol）のHOATおよび28μL（0.20mmol）のトリエチルアミンを加えた。室温で一晩攪拌した後、反応をEtOAcと10%KHSO₄との間で分配し、有機相を飽和NaHCO₃、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「24-2」が得られた。「24-2」のデータ：¹HNMR（500MHz, d₆-DMSO）δ9.8（s, 1H）, 7.5-7.0（m, 13H）, 6.2（s, 1H）, 5.0（m, 1H）, 4.8（m, 1H）, 3.0（m, 1H）, 2.75（s, 6H）, [（～2.5, 溶媒ピーク下（m, 1H））], 2.2（m, 2H）ppm。HRMS（ES）計算値C₂₈H₂₇F₂N₃O₂についてのM+H：476.2144。実測値：476.2162

【0256】

【化55】

反応図式25



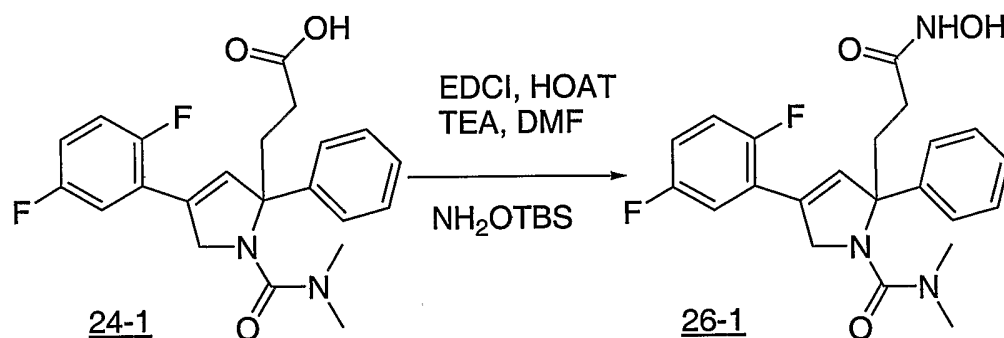
4-（2,5-ジフルオロフェニル）-2-（3-ヒドラジノ-3-オキソプロピル）-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド（25-1）

イソプロパノール中における100mg（0.24mmol）のエステル「19-1」に117μL（2.4mmol）のヒドラジン水和物を加えた。還流下で一晩攪拌した後、反応を濃縮し、残分をMeOH／CHCl₃を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「25-1」が得られた。「25-1」のデータ：¹HNMR（500MHz, CDCl₃）δ7.4-6.9（m, 9H）, 6.2（s, 1H）, 4.95（m, 1H）, 4.75（m, 1H）, 3.3（m, 1H）, 2.8（s, 6H）, 2.5（m, 1H）, 2.2（m, 2H）ppm。HRMS（ES）計算値C₂₂H₂₄F₂N₄O₂についてのM+H：415.1940。実測値：415.1981。

【0257】

【化 5 6】

反応図式 26



10

4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピル]-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (26-1)

DMF中における40mg (0.10mmol)の酸「24-1」に18mg (0.12mmol)のO-(t-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン、29mg (0.15mmol)のEDCI、17mg (0.13mmol)のHOATおよび28μL (0.20mmol)のトリエチルアミンを加えた。室温で一晩攪拌した後、~300μLのトリフルオロ酢酸を加え、1時間攪拌し続けた。反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機相をブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をMeOH/CHCl₃を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、白色の固体として「26-1」が得られた。「26-1」のデータ：HRMS (ES) 計算値C₂₂H₂₃F₂N₃O₃についてのM+Na: 438.1599。実測値: 438.1618。

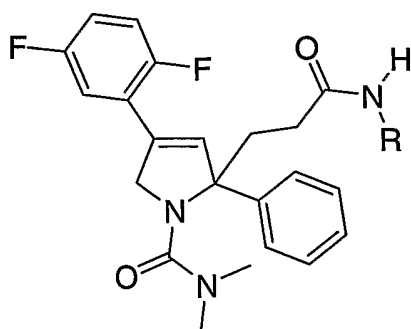
20

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0258】

【表 7】

30



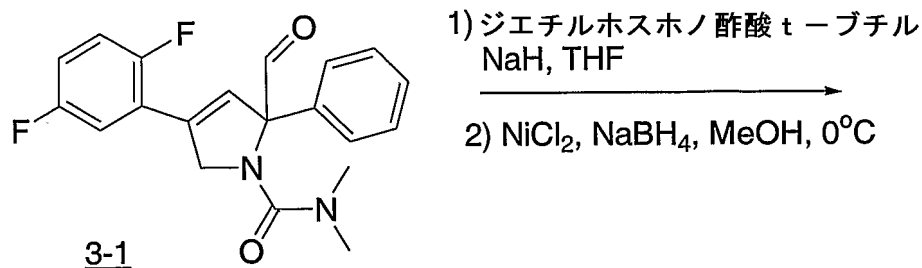
化合物番号	R	MS (計算値)	HRMS (実測値)
26-2	H	400.1831	400.1867
26-3	<chem>CO</chem>	430.1937	430.1969

40

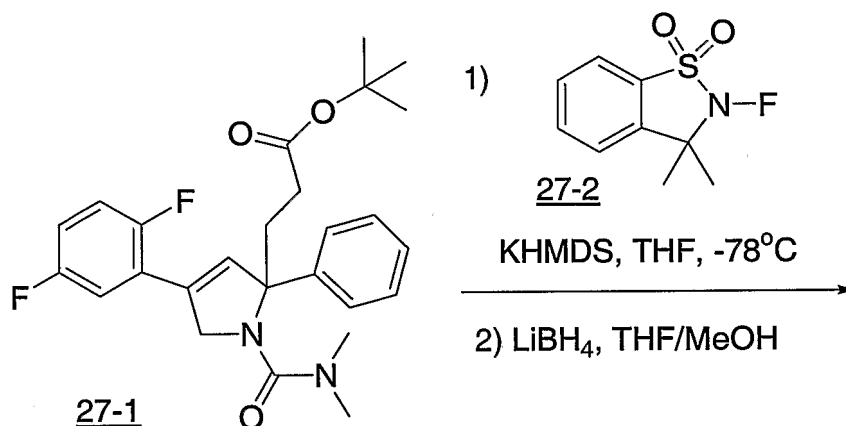
【0259】

【化 5 7】

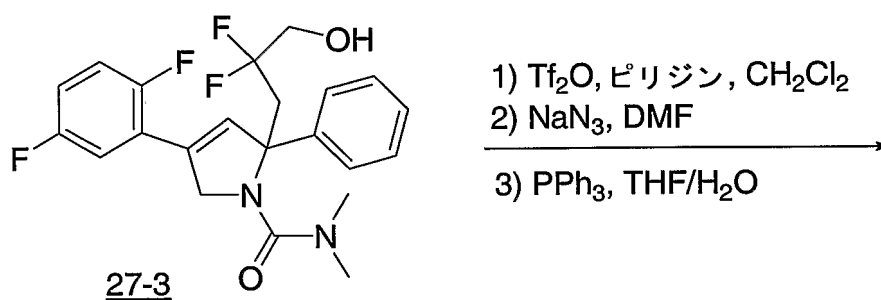
反応図式 27



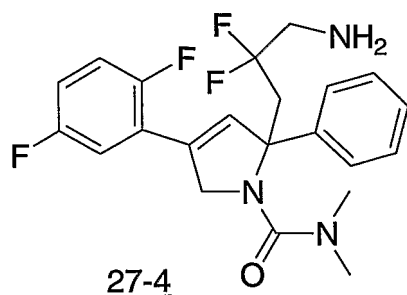
10



20



30



40

ステップ1: tert-ブチル-3-〔4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル〕プロパノエート(27-1)

THF中における750mg(2.1mmol)のアルデヒド「3-1」に1mL(4.2mmol)のジエチルホスホ酢酸t-ブチルおよび170mg(4.2mmol)のNaH(オイル中における60%分散液)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応を飽和 NH_4Cl でクエンチし、次いで、EtOAcで3回抽出した。これらを合わせた有機相をブラインで洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサ

50

ンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、薄黄色の固体として α 、 β -不飽和エステルを得た。0℃のMeOH中における910mg (2.0 mmol)のこの材料に272mg (2.1 mmol)のNiCl₂および305mg (8 mmol)のNaBH₄を加えた。1時間攪拌した後、反応を固体NH₄Clでクエンチし、この混合物をEtOAcとブラインとの間で分配し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルとして「27-1」が得られた。「27-1」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.5 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 2H) 1.4 (s, 9H) ppm.

10

【0260】

ステップ2：2-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (27-4)

-78℃のTHF中における560mg (1.2 mmol)のエステル「27-1」に8.8 mL (4.4 mmol)のKHMDs (PhMe中における0.5 M溶液)を加えた。1時間攪拌した後、950mg (4.4 mmol)の「27-2」を、10分にわたり、THF中における液滴として加え、この温度で1時間攪拌し続けた後、冷却浴を取り除き、反応を室温にまで温めさせ、一晩攪拌した。反応を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。この材料を3:1のTHF/MeOHの混合物中に溶解し、過剰量のLiBH₄を加え、反応を50℃で12時間加熱した。室温に冷却後、反応を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、薄黄色のタフィーとして2-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド「27-3」が得られた。0℃のCH₂Cl₂中における45mg (0.11 mmol)のアルコール「27-3」に30 μ L (0.32 mmol)のピリジンおよび30 μ L (0.16 mmol)のトリフルオロメタンスルホン酸無水物を加えた。反応を室温に温め、1時間攪拌し続けた。反応を水でクエンチし、10% KHSO₄、水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をDMF中に溶解し、15mg (0.22 mmol)のNaN₃を加え、得られた混合物を50℃で1時間加熱した。室温に冷却後、反応をEtOAcとブラインとの間で分配し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のオイルとしてアジドを得た。THF中における7mg (0.015 mmol)のこのアジドに8mg (0.031 mmol)のPPh₃を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応に1 mLの水を加え、50℃で2時間加熱した。室温に冷却後、反応をEtOAcとブラインとの間で分配し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。次いで、残分を逆相HPLCで精製することにより、薄膜として「27-4」が得られた。「27-4」のデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (s, 6H) ppm. HRMS (ES) 計算値C₂₂H₂₃F₄N₃OについてのM+H: 422.1850。実測値: 422.1830。

20

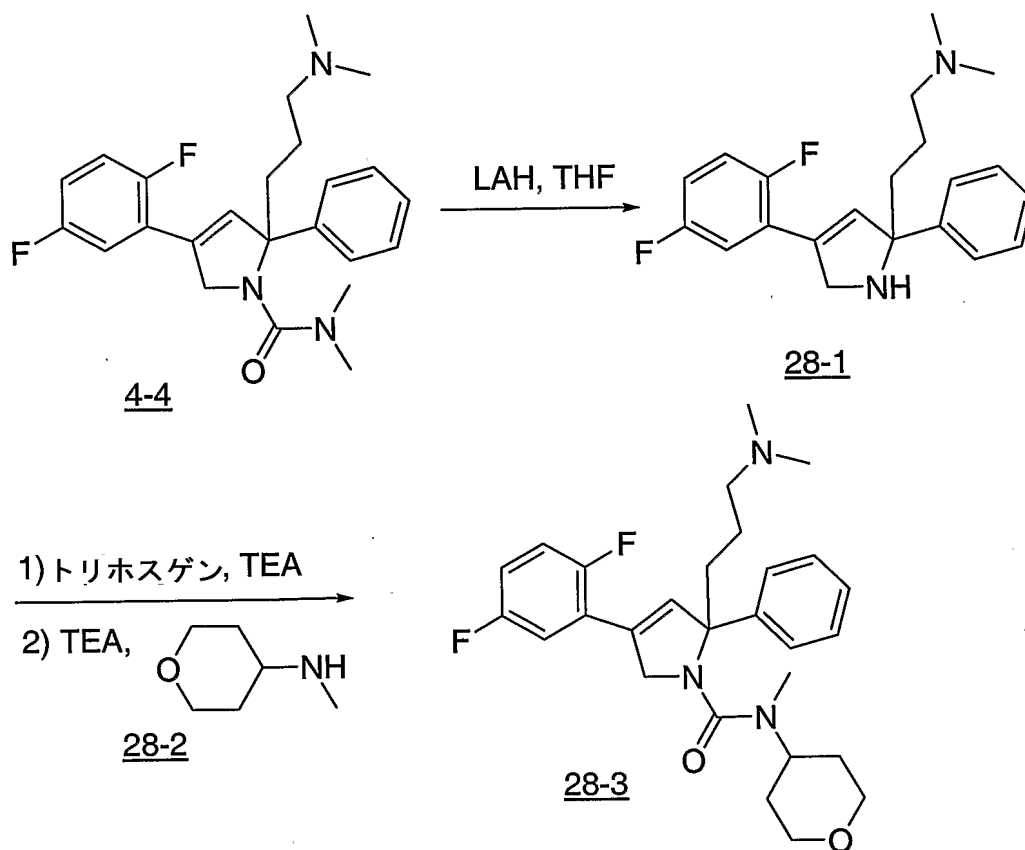
30

40

【0261】

【化 5 8】

反応図式 28



ステップ1：3-〔4-（2，5-ジフルオロフェニル）-2-フェニル-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル〕-N，N-ジメチルプロパン-1-アミン（28-1）

THF中における480mg（1.1mmol）のアミン「4-4」に3.5mL（3.5mmol）の水素化アルミニウムリチウム（THF中における1M溶液）を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応を0℃に冷却し、130μLのH₂O、130μLの15%NaOH水溶液、次いで400μLのH₂Oを加えることによりクエンチした。セライトを加え、得られた混合物をセライトパッドを通じて濾過し、固体を熱いTHFですすぎ、濾液を濃縮した。残分をEtOAc／ヘキサン、次いでEtOAc中における20：1：1のEtOH／NH₄OH／H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製した。この後、この生成物を逆相HPLCで精製することにより、無色の薄膜として「28-1」のビス-TFA塩が得られた。「28-1」のデータ：HRMS（ES）計算値C₂₁H₂₄F₂N₂についてのM+H：343.1981。実測値：343.1975。

【0262】

ステップ2：4-（2，5-ジフルオロフェニル）-2-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-N-メチル-2-フェニル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド（28-3）

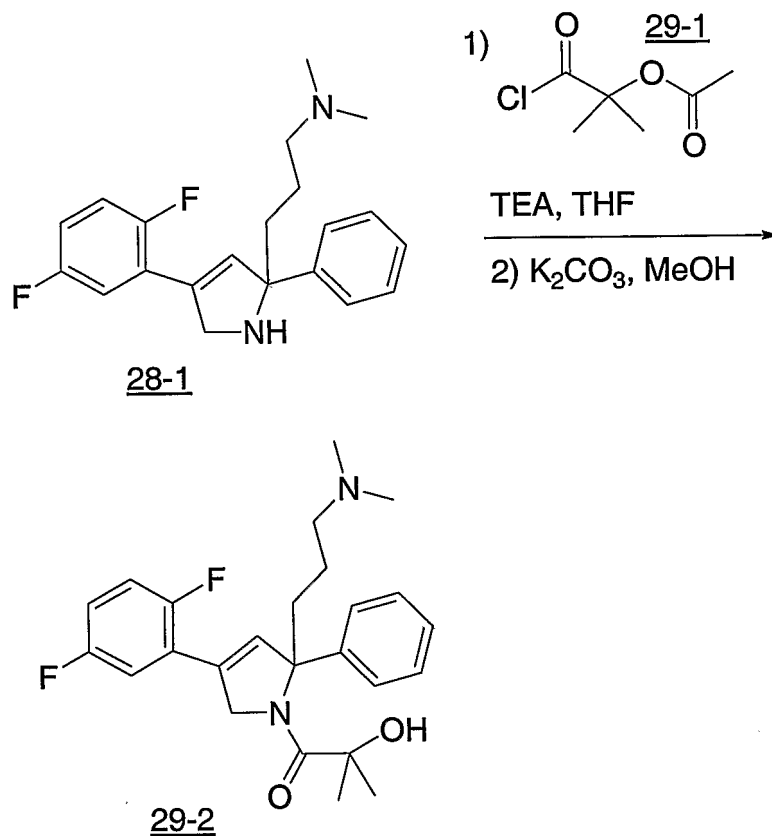
THF中における40mg（0.12mmol）のアミン「28-1」に33μL（0.24mmol）のトリエチルアミン、続いて17mg（0.06mmol）のトリホスゲンを加えた。1時間攪拌した後、更なる66μLのトリエチルアミンを加え、続いて42mg（0.28mmol）のアミン「28-2」を加えた。50℃で8時間攪拌した後、反応を室温に冷却し、EtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機相をH₂O、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。次いで、残分を逆相HPLCで

精製することにより、白色の固体として「28-3」のTFA塩が得られた。「28-3」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4–7.2 (m, 5H), 7.1–6.9 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.8–3.6 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 3H), 2.9–2.7 (m, 9H), 1.9–1.5 (m, 5H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ についてのM+H: 484.2770。実測値: 484.2767。

【0263】

【化59】

反応図式 29



1- {4- (2, 5-ジフルオロフェニル) -2- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル} -2-メチル-1-オキソプロパン-2-オール (29-2)

THF中における40 mg (0.12 mmol) のアミン「28-1」に33 μL (0.24 mmol) のトリエチルアミン、続いて25 μL (0.18 mmol) の塩化アシル「29-1」を加えた。一晩攪拌した後、反応をEtOAcと飽和 NaHCO_3 との間で分配し、有機相を H_2O 、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残分をMeOH中に溶解し、32 mg (0.24 mmol) の K_2CO_3 を加え、得られた混合物を7時間攪拌した。反応をEtOAcと飽和 NaHCO_3 との間で分配し、有機相を H_2O 、ブラインで洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残分を逆相HPLCで精製することにより、無色の薄膜として「29-2」が得られた。「29-2」のデータ： $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4–7.2 (m, 5H), 7.1–6.9 (m, 3H), 6.1 (s, 1H), 5.2 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.5–2.2 (m, 11H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm。HRMS (ES) 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ についてのM+H: 429.2348。実測値: 429.2351。

10

20

30

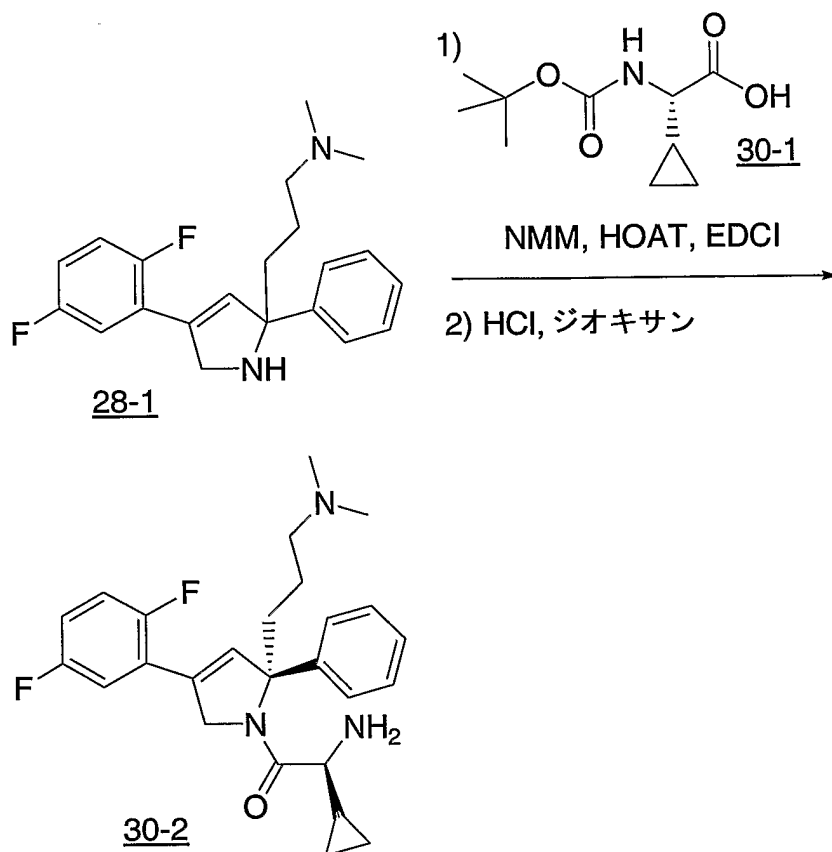
40

50

【0264】

【化60】

反応図式 30



10

20

3-[(2S)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン(30-2)および[(2R)-1-[(2S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノイル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

30

DMF中における70mg(0.20mmol)のアミン「28-1」に44mg(0.20mmol)の酸「30-1」、31mg(0.22mmol)のHOAT、51mg(0.26mmol)のEDCIおよび67μL(0.61mmol)のN-メチルモルホリンを加えた。一晩攪拌した後、反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機相をH₂O、10%KHSO₄、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサン、次いでEtOAc中における20:1:1のEtOH/NH₄OH/H₂Oを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、黄色いオイルを得た。この残分をジオキサン中における1:1のCH₂Cl₂/4MのHCl中に溶解し、得られた混合物を0℃で8時間攪拌した。反応を濃縮し、残分を逆相HPLCで精製することにより、白色の固体として標記化合物のビス-TFA塩の両ジアステレオマーが得られ、第二溶出ジアステレオマーは非常に活性であった。「30-2」(第二溶出異性体)のデータ：¹H NMR(500MHz, CD₃OD): δ 7.5-7.1(m, 8H), 6.3(s, 1H), 5.1(m, 1H), 5.0(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.2(m, 2H), 3.1(m, 1H), 2.85(m, 6H), 2.3(m, 1H), 1.9-1.7(m, 2H), 1.2(m, 1H), 0.9-0.7(m, 3H), 0.5(m, 1H) ppm。HRMS(ES)計算値C₂

40

50

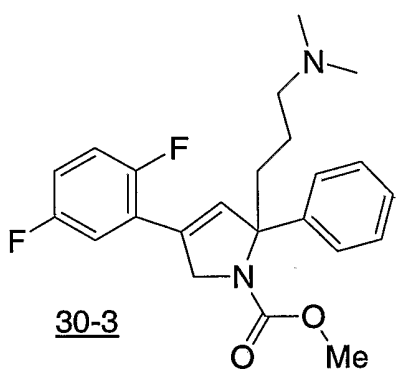
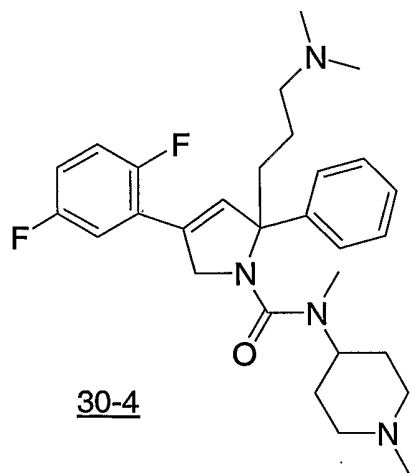
${}^6\text{H}_3\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ についての $\text{M}+\text{H}$: 440.2508。実測値 : 440.2489。

【0265】

以下の化合物は、上述の手順のシンプルな変更により調製された。

【0266】

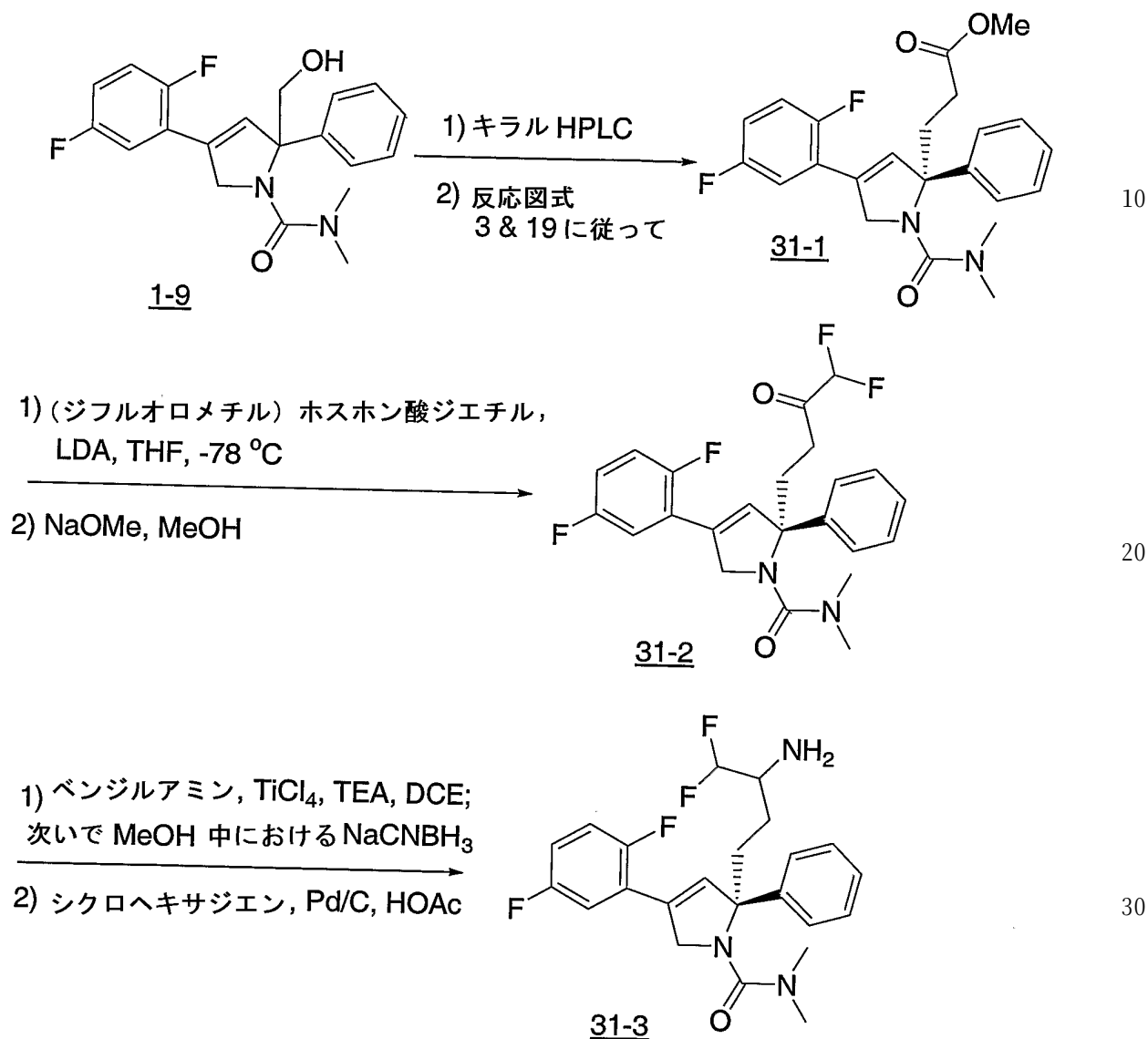
【表8】

構造	HRMS (計算値)	HRMS (実測値)	
 <u>30-3</u>	343.1981	343.1975	10
 <u>30-4</u>	401.2035 (ビス-TFA 塩として単離)	401.2025	20 30

【0267】

【化 6 1】

反応図式 31



ステップ 1: メチル 3-[(2S)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]プロパノエート (31-1)

「1-9」の鏡像異性体の分割は、150 mL/分における (0.1% ジエチルアミンを伴う) ヘキサン中の 15% エタノールでの Chiralpak AD (著作権) 10 × 50 cm カラムを用いるクロマトグラフィーで実施された。1 mL/分で (0.1% ジエチルアミンを伴う) ヘキサン中の 15% エタノールを用いる 4 × 250 mm の Chiralpak AD (登録商標) カラムでの溶離液の分析用 HPLC 分析は、不活性な鏡像異性体は $R_t = 8.0$ 分を有しており、活性な鏡像異性体は $R_t = 9.1$ 分を有していることを示した。次いで、この第二異性体を、反応図式 3 および 19 で先に説明されているようにして、「31-1」へ進めた。

【0268】

ステップ 2: (2S)-2-(4,4-ジフルオロ-3-オキソブチル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (31-2)

-78 °C の THF 中における 110 μL (0.72 mmol) の (ジフルオロメチル)

10

20

30

40

50

ホスホン酸ジエチルに400 μ L (0.72 mmol)のLDA (ヘプタン/THF/エチルベンゼン中における1.8 M溶液)を加えた。30分間攪拌した後、THF中における250 mg (0.60 mmol)のエステル「31-1」の溶液を滴下させながら加え、結果として生じた溶液を-78℃で2時間攪拌した。2滴のHOAcで反応をクエンチした後、EtOAcと飽和NH₄Clとの間で分配し、有機相をブラインで洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、250 mg (0.44 mmol)の無色のオイルが得られた。この材料をMeOH中に溶解し、12 mg (0.22 mmol)のNaOMeを加え、この溶液を室温で3時間攪拌した。次いで、反応をCH₂Cl₂と水との間で分配し、水性層をCH₂Cl₂で更に3回抽出し、これらを合わせた有機相を水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮することにより、無色のオイルとして粗ジフルオロケトン「31-2」が得られた。「31-2」のデータ: HRMS (ES) 計算値C₂₃H₂₂F₄N₂O₂についてのM+H: 435.1690。実測値: 435.1668。

【0269】

ステップ3: (2S)-2-(3-アミノ-4,4-ジフルオロプロチル)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-N,N-ジメチル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド (31-3)

1,2-ジクロロエタン中における100 mg (0.23 mmol)のケトン「31-2」に38 μ L (0.35 mmol)のベンジルアミン、96 μ L (0.69 mmol)のトリエチルアミンおよび120 μ L (0.12 mmol)のTiCl₄溶液 (CH₂Cl₂中において1 M)を加えた。15時間攪拌した後、MeOH中における44 mg (0.69 mmol)のNaCNBH₃の溶液を加え、この混合物を更に1時間攪拌した。次いで、反応をEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、有機相をH₂O、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、分離可能なベンジルアミンジアステレオマーを得た。次いで、この第一溶出ジアステレオマーを以下の如くに処理した: HOAc中における40 mg (0.076 mmol)のこの材料に~20 mgの炭素上10%パラジウム、72 μ L (0.76 mmol)の1,4-シクロヘキサジエンを加え、反応を60℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応をセライトを通じて濾過し、回転蒸発により濃縮し、残分をEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製することにより、無色のゴムとして「31-3」が得られた。「31-3」のデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 7.1-6.9 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.8 (s, 6H), 2.4 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 2H) ppm。HRMS (ES) 計算値C₂₃H₂₅F₄N₃OについてのM+H: 436.2007。実測値: 436.1998。

【配列表】

0004592587000001.xml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/138	(2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 31/337	(2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
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
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00

- (72)発明者 ブレスリン, マイケル・ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 コールマン, ポール・ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 コツクス, クリストファー・デイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ハートマン, ジョージ・デイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 マリアーノ, ブレンダ・ジェイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 特表平09-501920 (JP, A)
特表2005-536479 (JP, A)
特表2005-533063 (JP, A)
特表2005-526091 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)