

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5850459号
(P5850459)

(45) 発行日 平成28年2月3日 (2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日 (2015.12.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D	207/06	(2006.01)	C O 7 D	207/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	

請求項の数 14 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-514033 (P2012-514033)
(86) (22) 出願日	平成22年6月1日 (2010.6.1)
(65) 公表番号	特表2012-528865 (P2012-528865A)
(43) 公表日	平成24年11月15日 (2012.11.15)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/036832
(87) 国際公開番号	W02010/141424
(87) 国際公開日	平成22年12月9日 (2010.12.9)
審査請求日	平成25年5月30日 (2013.5.30)
(31) 優先権主張番号	61/217, 593
(32) 優先日	平成21年6月2日 (2009.6.2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/269, 406
(32) 優先日	平成21年6月24日 (2009.6.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509235556
	ヴァイティアー ファーマシューティカルズ
	, インコーポレイテッド
	アメリカ合衆国 ペンシルベニア 190
	34 フォート ワシントン, ウェスト
	オフィス センター ドライブ 502
(74) 代理人	100078662
	弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100131808
	弁理士 柳橋 泰雄
(74) 代理人	100135873
	弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

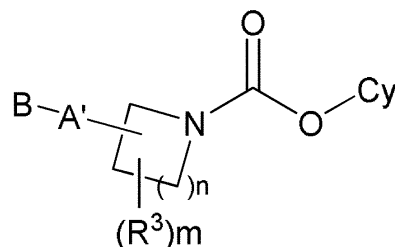
(54) 【発明の名称】 1 1 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 のカルバマート及びウレインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 2 7】



(I)

10

{式中、

Cy は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₃) アルキル、N (R⁴)₂、CO₂ R⁴、CON (R⁴)₂、CH₂ CON (R⁴)₂、SO₂ N (R⁴)₂、SO₂ R⁴、NR⁴ COR⁴ 及び OC (=O) N (R⁴)₂ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている、アダマンチルであり；

B は、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、各々は、R⁶ によって表される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

20

R^3 は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、シクロアルキル $(C_0 - C_3)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_0 - C_3)$ アルキル、アリール $(C_0 - C_3)$ アルキル又はヘテロアリール $(C_0 - C_3)$ アルキルであり、各々は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキル [ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている] から独立して選択される 1～4 個の基により場合により置換されており、前記 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル $(C_0 - C_3)$ アルキル、ヘテロシクリル $(C_0 - C_3)$ アルキル；アリール $(C_0 - C_3)$ アルキル及びヘテロアリール $(C_0 - C_3)$ アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；

10

各 R^4 は、独立して (a) 水素；又は (b) $(C_1 - C_{10})$ アルキルもしくはアリール $(C_0 - C_3)$ アルキルであり、各々は、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、シアノ及びニトロから選択される 1～4 個の基で場合により置換されており；

20

各 R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、オキソ、 OR^4 、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されており；

30

R^7 は、前記ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルが R^7 で置換されている場合、 R^7 は、オキソも含むという条件で、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 又は $CON(R^4)_2$ であり；

x は、0、1、2 又は 3 であり；

40

A' は、結合又は $-AO-$ であり、ここで、 O は、 B に結合しており；

A は、結合であり；

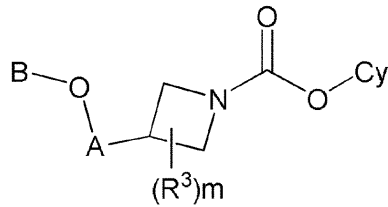
m は、0、1、2 又は 3 であり；そして

n は、1 又は 2 である} で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

以下の式：

【化 1 3 1】



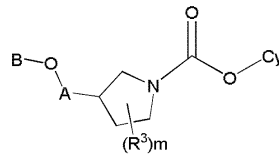
により表される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項 3】

以下の式：

【化 1 3 4】



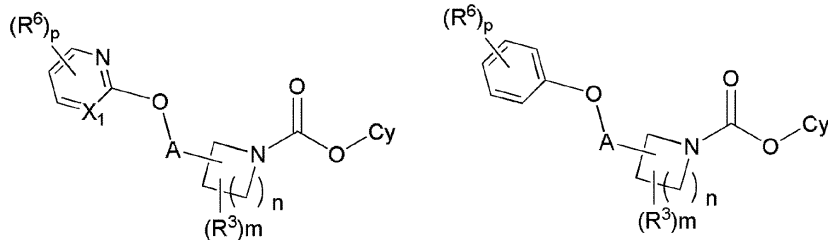
で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

20

【請求項 4】

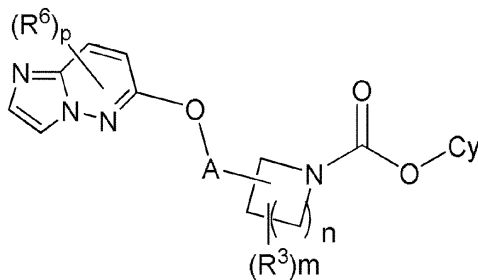
以下：

【化 1 3 9】



及び

30



[式中、

40

X_1 は、N 又は CR^5 であり；

R^5 は、水素又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^6 は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、 OR^4 、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリ

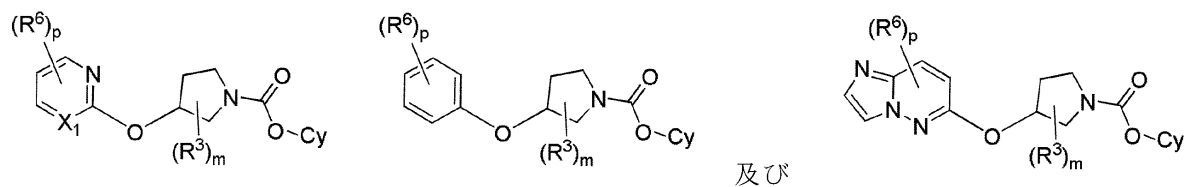
50

ール、場合により置換されているヘテロシクリル又は場合により置換されているシクロアルキルであり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される1～3個の基で場合により置換されており；そして p は、0、1、2又は3である] から選択される式により表される、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項5】

以下：

【化140】

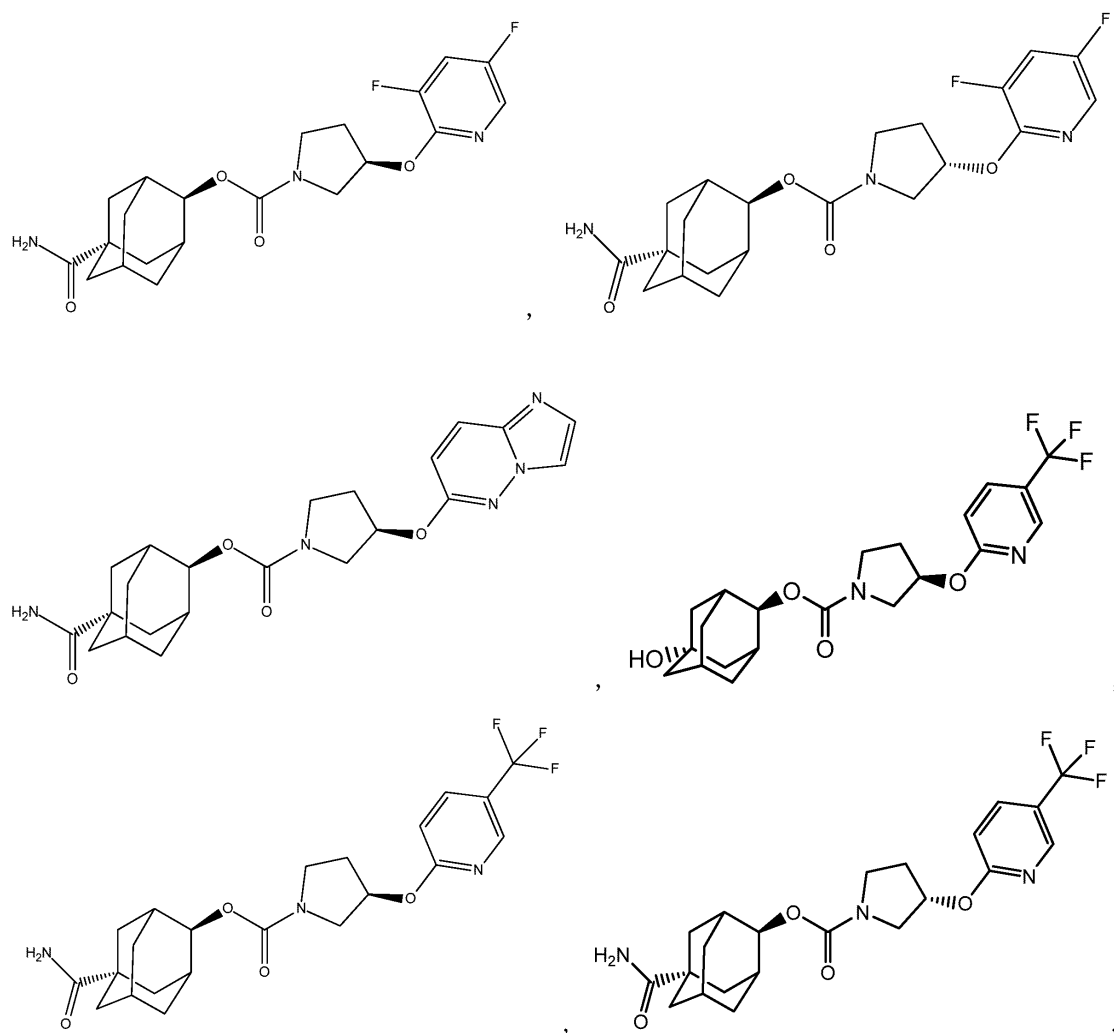


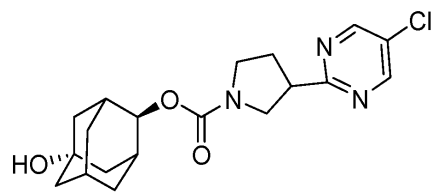
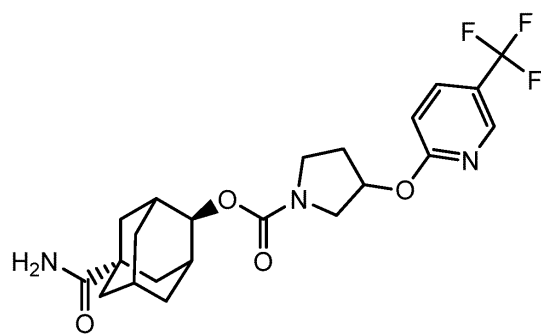
から選択される式により表される、請求項4記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項6】

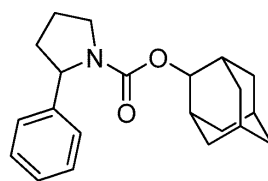
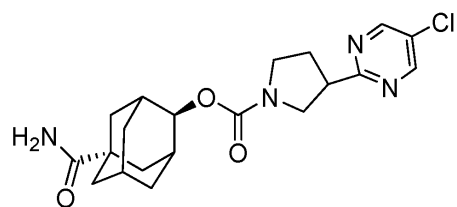
以下：

【化147】

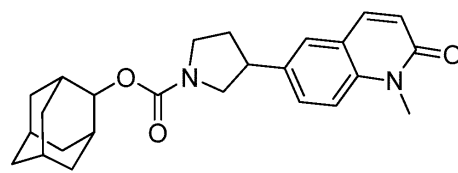
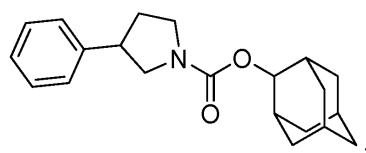




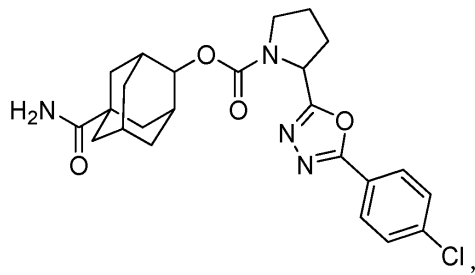
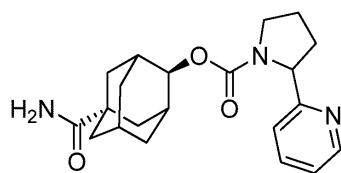
10



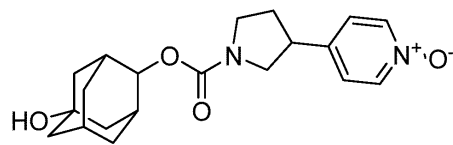
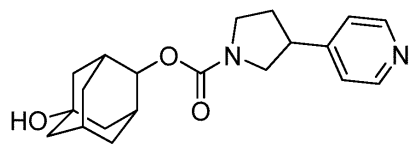
20



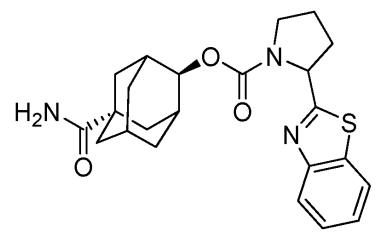
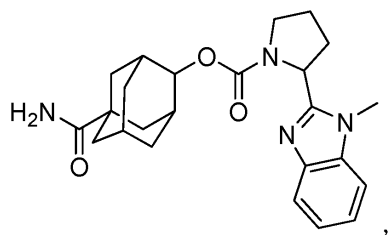
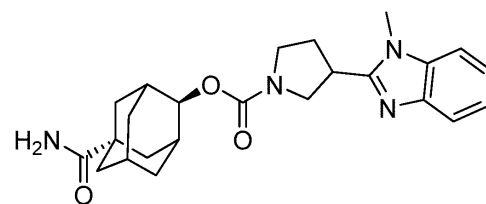
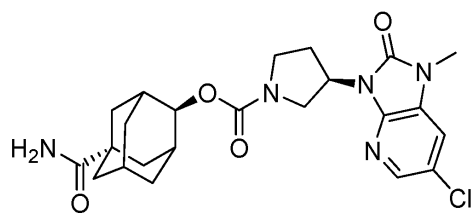
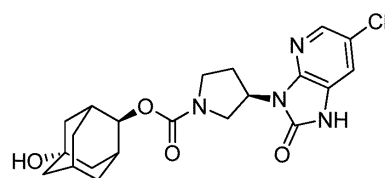
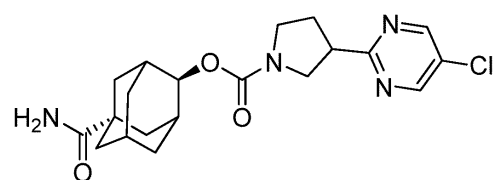
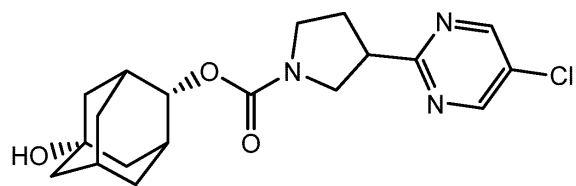
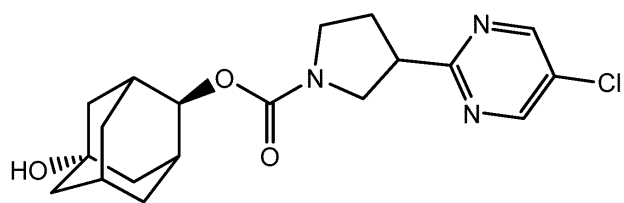
;



30



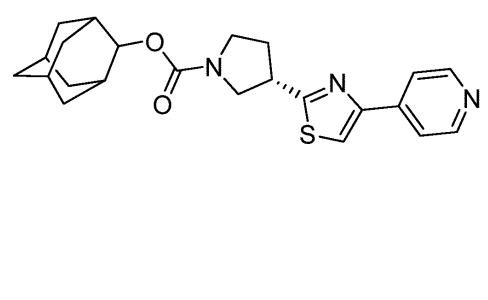
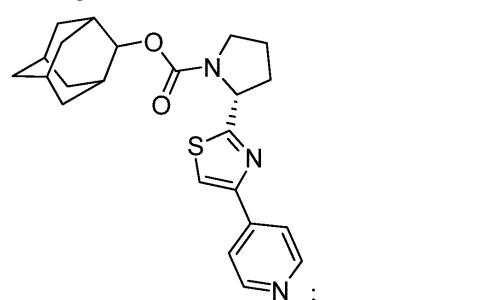
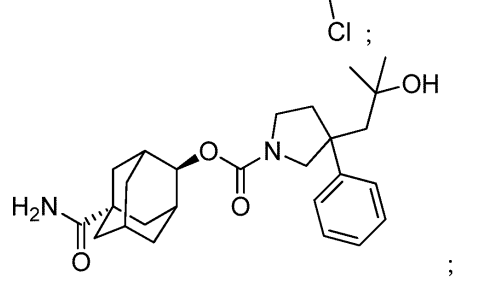
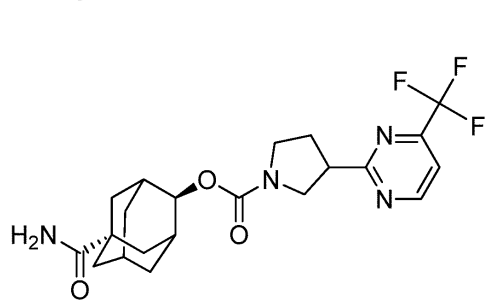
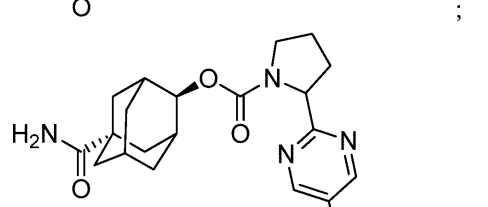
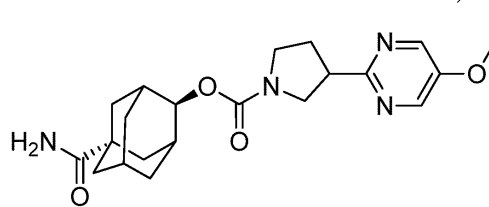
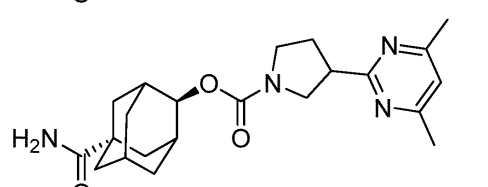
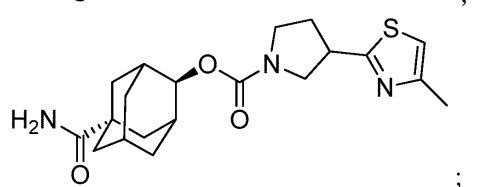
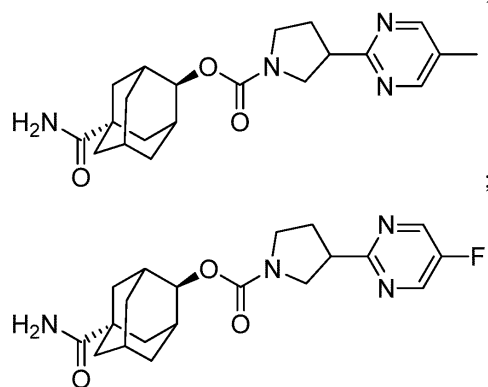
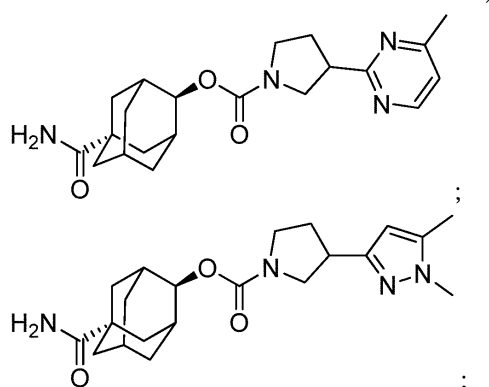
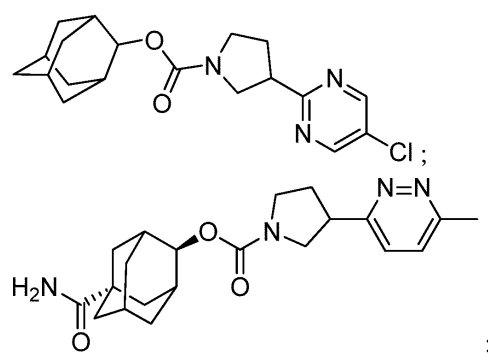
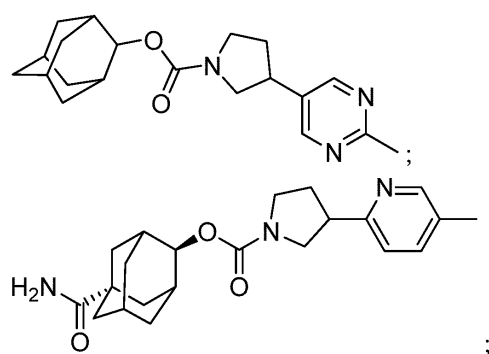
40



10

20

30

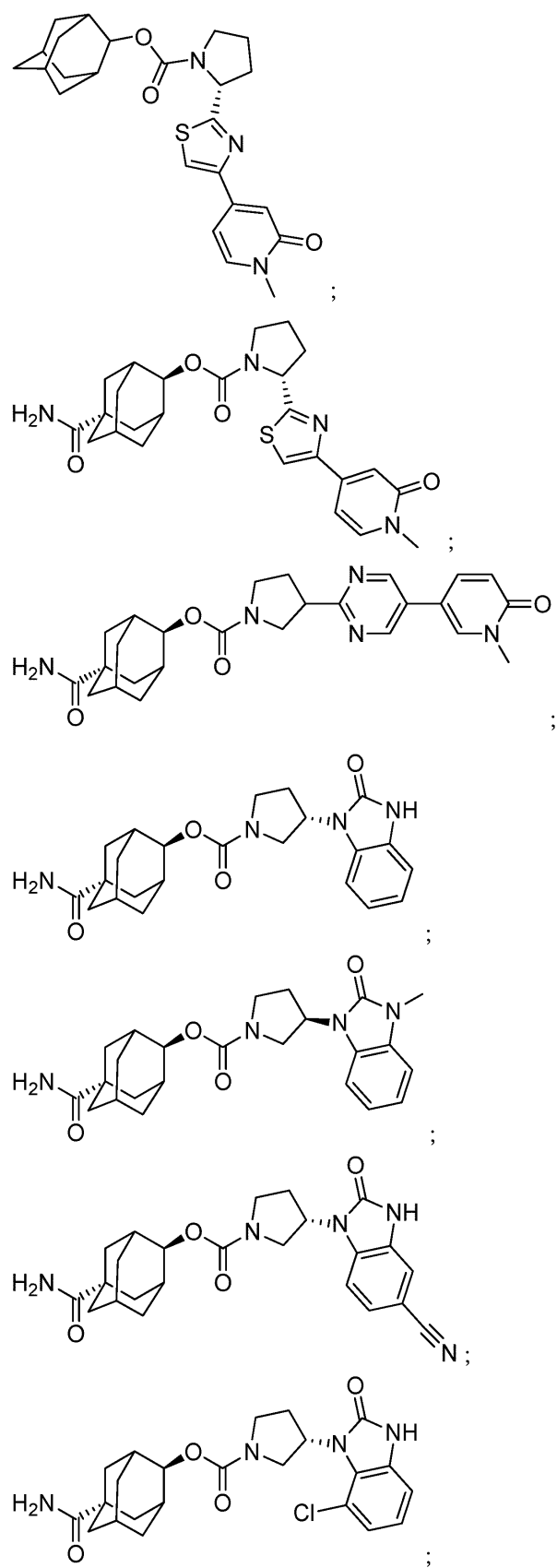


10

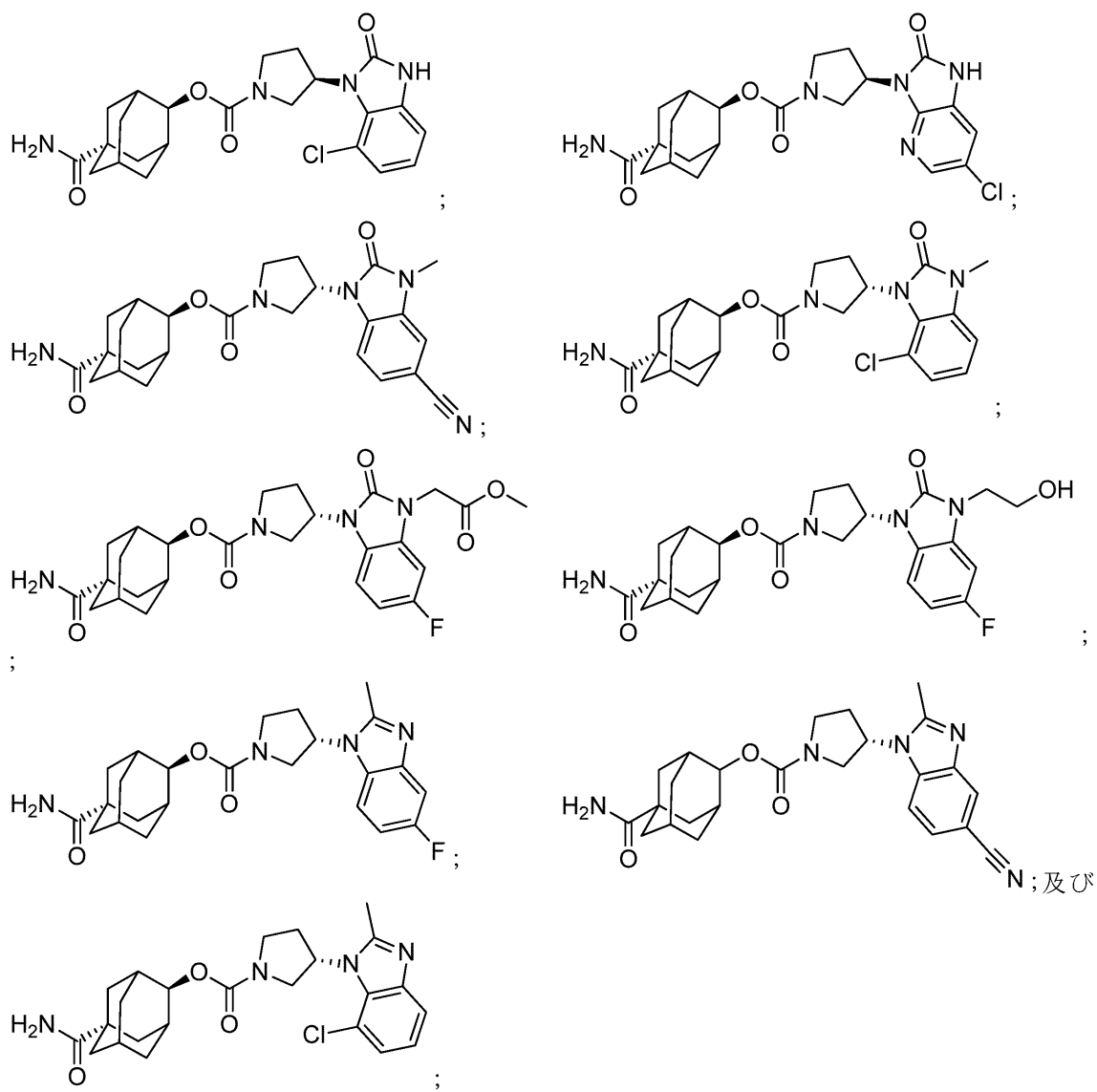
20

30

40



40

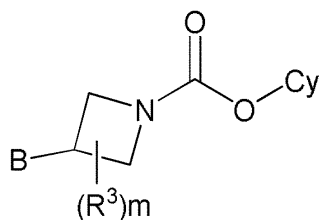


から選択される式で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

以下の式：

【化 150】



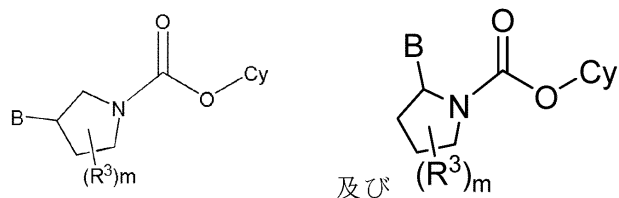
40

で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

以下：

【化 1 5 2】



から選択される式により表される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩

10

【請求項 9】

Cy が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 $N(R^4)_2$ 、 CO_2R^4 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている、アダマンチルであり；

R^3 が、($C_1 - C_8$) アルキル又はアリール ($C_0 - C_3$) アルキルであり、各々は、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 、 $NR^4SO_2R^4$ 、 $NR^4CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1 ~ 4 個の基により場合により置換されており、ここで、前記アリール ($C_0 - C_3$) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；そして

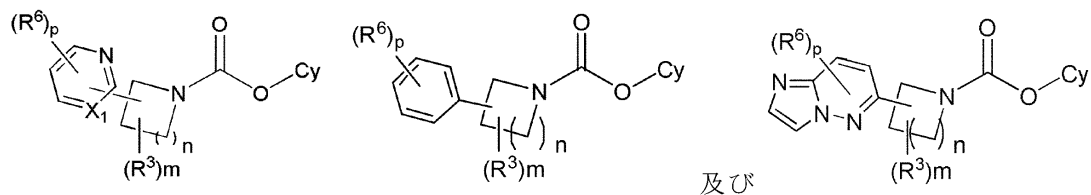
20

各 R^4 が、独立して水素又は ($C_1 - C_3$) アルキルである、請求項 1 ~ 5、7 及び 8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

以下：

【化 1 5 6】



30

[式中、

X_1 は、N 又は CR^5 であり；

R^5 は、水素又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、 $(CH_2)_xN(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xC(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_xNR^4CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xSO_2N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xSO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4COR^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4CO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4SO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xOC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xOR^4$ 、 $(CH_2)_xO(CH_2)_xCO_2R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルであり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；そして

40

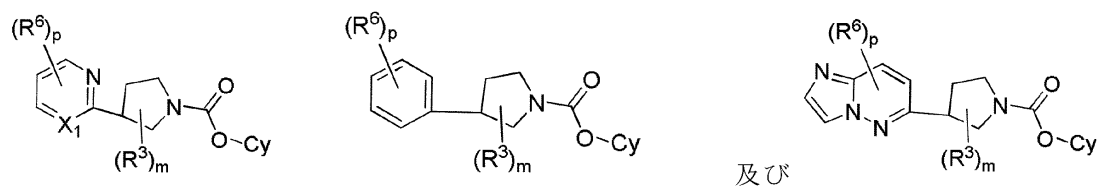
50

p は、0、1、2 又は 3 である] から選択される式により表される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

以下：

【化 157】



10

から選択される構造式により表される、請求項 10 記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 12】

Cy が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 $N(R^4)_2$ 、 CO_2R^4 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1～3 個の基で場合により置換されている、アダマンチルであり；

R^3 が、($C_1 - C_8$) アルキル又はアリール ($C_0 - C_3$) アルキルであり、各々は、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 、 $NR^4SO_2R^4$ 、 $NR^4CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1～4 個の基により場合により置換されており、ここで、前記アリール ($C_0 - C_3$) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；

各 R^4 が、独立して水素又は ($C_1 - C_3$) アルキルであり；そして

R^6 が、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、オキソ、 OR^4 、 $(CH_2)_xN(R^4)_2$ 、 CO_2R^4 、 $CH_2CO_2R^4$ ； $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 、 $NR^4CO_2R^4$ 、 $NR^4SO_2R^4$ 、 $NR^4CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ である、請求項 4、5、10 及び 11 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

11 β -HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象の処置に使用するための、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

i) 薬学的に許容しうる担体又は希釈剤；及び ii) 請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2009 年 6 月 2 日に出願された米国仮特許出願第 61/217,593 号及び 2009 年 6 月 24 日に出願された米国仮特許出願第 61/269,406 号の利益を主張するものである。これら 2 つの出願の全教示は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

50

発明の分野

本発明は、1型11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 β -HSD1)のインヒビター、その医薬組成物及びそれらの使用方法に関する。

【0003】

発明の背景

例えばコルチゾール(ヒドロコルチゾン)などのグルココルチコイドは、脂肪の代謝、機能及び分布を調節し、そして炭水化物、タンパク質及び脂肪の代謝において一定の役割を果たす、ステロイドホルモンである。グルココルチコイドはまた、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝及びプログラム細胞死に対して生理学的影響を及ぼすことが知られている。コルチゾール及び他のコルチコステロイドは、グルココルチコイド受容体(GR)及び鉱質コルチコイド受容体(MR)の両方に結合するが、これらの受容体は、核ホルモン受容体スーパーファミリーの構成員であり、そしてインビボのコルチゾール機能に介在することが示されている。これらの受容体は、DNA結合亜鉛フィンガードメイン及び転写活性化ドメインを介して転写を直接調節する。

【0004】

最近まで、グルココルチコイド作用の主要決定因子は、3つの主要要因によるとされていた：

(1)グルココルチコイドの循環系レベル(主として視床下部-下垂体-副腎(HPA)系により駆動)；(2)循環系グルココルチコイドのタンパク質結合；及び(3)標的組織内の細胞内受容体密度。最近になって、グルココルチコイド機能の第4の決定因子が同定されている：グルココルチコイド活性化及び不活化酵素による組織特異的プレ受容体代謝。これらの11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 β -HSD)プレ受容体制御酵素は、グルココルチコイドホルモンの調節によりGR及びMRの活性化を調節する。これまでに、11 β -HSDの2つの異なるアイソザイムがクローン化され、特徴づけられている：11 β -HSD1(1型11 β -HSD、11 β HSD1、HSD11B1、HDL、及びHSD11Lとしても知られている)及び11 β -HSD2。11 β -HSD1は、不活性11-ケトン型から活性コルチゾールを再生する双方向性オキシドレダクターゼであり、一方11 β -HSD2は、生物活性コルチゾールをコルチゾンに変換することによりこの生物活性コルチゾールを不活化する一方向性デヒドロゲナーゼである。

【0005】

この2つのアイソフォームは、これらの生理学的役割の差に相応しい、異なる組織特異性で発現する。11 β -HSD1は、ラット及びヒト組織に広く分布している；この酵素及び対応するmRNAの発現は、ヒト肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨及び毛様体上皮で検出されている。脂肪組織では、コルチゾール濃度の上昇が、脂肪細胞の分化を刺激して、そして内臓型肥満の促進において一定の役割を果たすことができる。目では、11 β -HSD1は、眼内圧を調節することができ、そして緑内障の一因となりうる；幾つかのデータは、11 β -HSD1の障害が、高眼圧症を患った患者の眼内圧の降下を引き起こし得ることを示唆している(Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。11 β -HSD1は、11 β -脱水素及び逆の11-オキソ還元反応の両方を触媒するが、11 β -HSD1は、無傷細胞及び組織では圧倒的にNADPH依存性オキシドレダクターゼとして作用し、不活性コルチゾンからの活性コルチゾールの形成を触媒する(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13:167-174)。対照的に、11 β -HSD2発現は主として、例えば腎臓(皮質及び髄質)、胎盤、S字及び直腸結腸、唾液腺及び結腸上皮細胞株などの鉱質コルチコイド標的組織において見出される。11 β -HSD2は、コルチゾールのコルチゾンへの不活化を触媒する、NAD依存性デヒドロゲナーゼとして作用し(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105:R11-R17)、そしてグルココルチコイド過剰(例えば、高レベルの受容体-活性コルチゾール)からMRを保護することが示されている(Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

【0006】

11 β -HSD1又は11 β -HSD2遺伝子のいずれかにおける突然変異により、ヒトの病変が生じる。例えば、11 β -HSD2に突然変異を有する個体は、このコルチゾール不活化活性が欠損しており、結果として、高血圧、低カリウム血症及びナトリウム貯留を特徴とする見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群（「SAME」とも呼ばれる）を呈する（Edwards et al. (1988) *Lancet* 2:986-989; Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:10200-10205）。同様に、11 β -HSD1、及び共局在化するNADPH生成酵素、ヘキソース6-リン酸デヒドロゲナーゼ（H6PD）をコードする遺伝子における突然変異は、コルチゾンレダクターゼ欠損（CRD）をもたらすことがあり；これらの個体は、ACTH介在性アンドロゲン過剰（多毛症、月経不順、アンドロゲン過剰症）、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）と類似した表現型を呈する（Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34:434-439）。

10

【0007】

とりわけ、分泌又は作用の欠乏又は過剰のいずれかによるHPA系における恒常性の崩壊は、それぞれクッシング症候群又はアジソン病をもたらす（Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.:387-524）。クッシング症候群を患っているか又はグルココルチコイド治療を受けている患者は、可逆性内臓脂肪型肥満を発症する。クッシング症候群患者の表現型は、Reaven'sメタボリック症候群（X症候群又はインスリン抵抗症候群としても知られている）の表現型によく似ており、これらの症状は、内臓型肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病及び高脂質血症を包含する（Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44:121-131）。ヒトの肥満症におけるグルココルチコイドの役割は完全には特性解析されていないが、11 β -HSD1活性が、肥満症及びメタボリック症候群において重要な役割を果たすという証拠は増大している（Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213); (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988）。

20

【0008】

マウスのトランスジェニックモデルでの研究からのデータは、脂肪細胞の11 β -HSD1活性が、内臓型肥満及びメタボリック症候群において中心的役割を果たすという仮説を支持する（Alberts et al. (2002) *Diabetologia.* 45(11):1526-32）。トランスジェニックマウスにおいてaP2プロモーターの制御下での脂肪組織における11 β -HSD1の過剰発現は、ヒトのメタボリック症候群に著しく類似した表現型を生じさせた（Masuzaki et al. (2001) *Science* 294:2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112:83-90）。さらに、これらのマウスでの11 β -HSD1の活性増加は、ヒトの肥満症において観察される活性増加と非常に類似している（Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421）。加えて、相同組換えにより作成された11 β -HSD1欠損マウスを用いた研究からのデータは、11 β -HSD1の喪失が、活性グルココルチコイドレベルの組織特異的欠乏のためインスリン感受性及び耐糖能の増大を引き起こすことを証明している（Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53:931-938）。

30

40

【0009】

公表されたデータは、11 β -HSD1発現の増大が、脂肪組織におけるコルチゾールへのコルチゾンの局所変換の増大の一因となり、よって11 β -HSD1が、ヒトにおける中心性肥満の病理発生及びメタボリック症候群の出現において一定の役割を果たすという仮説を支持する（Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12:9-17）。したがって、11 β -HSD1は、メタボリック症候群の処置のための有望な医薬品標的である（Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3:255-62）。

50

さらに、 11β -HSD1 活性の阻害は、多数のグルココルチコイド関連障害の処置に有益であると判明するかもしれない。例えば、 11β -HSD1 インヒビターは、肥満症及び／又はメタボリック症候群クラスターの種々の側面（耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血糖症、高血圧及び／又は高脂質血症を包含する）に対抗するのに有効であり得る (Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53:931-938)。加えて、 11β -HSD1 活性の阻害は、グルコース刺激インスリン放出の増強を包含する、膵臓に対する有益な影響を有するかもしれない (Billaudel and Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11:555-560; Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90:497-504; Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:34841-34844)。

10

【0010】

さらに、一般的な認知機能における個体間差が、グルココルチコイドへの長期曝露における変動性に関連していること (Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1:69-73) 及び脳のある小領域におけるグルココルチコイド過剰への慢性曝露をもたらすHPA系の調節異常が、認知機能の低下の一因となることが理論化されていること (McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5:205-216) を考えれば、 11β -HSD1 の阻害によって、脳におけるグルココルチコイドへの曝露を減少させ、ひいては認知障害、認知症及び／又は鬱病を包含する神経機能に及ぼす有害なグルココルチコイドの影響を防止し得ることを予測できよう。とりわけ、ストレス及びグルココルチコイドは、認知機能に影響を及ぼすことが知られており (de Quervain et al. (1998) Nature 394:787-790)；そして 11β -HSD1 は、脳におけるそのグルココルチコイド作用の制御により、神経毒性に及ぼす影響を有し得ることが示されている (Rajan et al. (1996) Neuroscience 16:65-70; Seckl (2000) Neuroendocrinol. 18:49-99)。

20

【0011】

また、グルココルチコイド及び 11β -HSD1 は、眼内圧 (IOP) の調節において一定の役割を果たす証拠があり (Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042)；未処置のまま放置すると、IOPの上昇は、部分的な視野喪失や最終的には失明へと至らしめることもある。すなわち、目での 11β -HSD1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及びIOPを減少させることができ、よって 11β -HSD1 は、緑内障及び他の視力障害を処置するために潜在的に使用することができる。

30

【0012】

トランスジェニック $ap2-11\beta$ HSD1マウスは、高い動脈血圧を示し、そして食塩に対する感受性が増大した。さらに、トランスジェニックマウスでは血漿アンギオテンシノーゲンレベルが上昇しており、アンギオテンシンII及びアルドステロンも同様であり；そしてアンギオテンシンIIアンタゴニストでこのマウスを処置すると、高血圧が軽減する (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112:83-90)。このことは、高血圧が 11β -HSD1 活性に起因するか又はこれにより増悪しうることを示唆している。このように、 11β -HSD1 インヒビターは、高血圧及び高血圧関連心血管障害の処置に有用であり得る。成熟脂肪細胞における 11β -HSD1 の阻害はまた、独立の心血管リスク因子であるプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) の分泌を減らすことも期待されている (Halleux et al. (1999) J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4097-4105)。

40

【0013】

グルココルチコイドは、骨格組織に及ぼす有害な影響を有することがあり；そして、中用量グルココルチコイドでさえ、これに長期曝露すると骨粗鬆症を引き起こすこともある (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81:3441-3447)。加えて、 11β -HSD1 は、ヒト初代骨芽細胞ならびに成体骨由来の細胞の培養物中に存在することが示されており (Cooper et al. (2000) Bone 27:375-381)、そして 11β -HSD1 インヒビターのカルベノキソロンは、骨結節形成に及ぼすグルココルチコイドの負の影響を減らす

50

ことが示されている (Bellows et al. (1998) Bone 23:119-125)。したがって、 11β -HSD1の阻害は、骨芽細胞及び破骨細胞内の局所グルコルチコイド濃度を低下させ、それによって骨粗鬆症を包含する、種々の形態の骨疾患において有益な影響をもたらすことが予測される。

【0014】

11β -HSD1インヒビターはまた、免疫調節にも有用であろう。グルコルチコイドは免疫系を抑制すると理解されているが、実際は、HPA系と免疫系との間には複雑で動的な相互作用が存在する (Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 13:576-581)。グルコルチコイドは、細胞性免疫応答と体液性免疫応答との間の均衡の調節において一定の役割を果たし、高いグルコルチコイド活性は通常、体液性応答に関連している。したがって 11β -HSD1の阻害は、免疫応答を細胞介在応答の方へシフトさせる手段として使用することができる。結核、癩（ハンセン病）及び乾癬などのある種の病態は、体液性応答に偏った免疫応答を誘発するが、より有効な免疫応答は、細胞介在応答かもしれない。よって、 11β -HSD1インヒビターは、このような疾患の処置に有用であり得る。

10

【0015】

グルコルチコイドは、特に潰瘍を患った糖尿病患者において、創傷治癒を阻害することが報告されている (Bitar et al. (1999) J. Surg. Res. 82:234-243; Bitar et al. (1999) Surgery 125:594-601; Bitar (2000) Surgery 127:687-695; Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152:547-554)。耐糖能障害及び／又は2型糖尿病を示す患者は、しばしば創傷治癒障害をも有する。グルコルチコイドは、感染のリスクを増大させ、そして創傷治癒を遅延させることが示されている (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11:277-285)。さらに、創傷分泌液中のコルチゾールレベルの上昇と非治癒性創傷との間には相関がある (欧州特許出願第0,902,288号)。最近公開された特許出願は、ある種の 11β -HSD1インヒビターが、創傷治癒を促進するのに有用であり得ることを示唆している (国際出願PCT/US2006/043,951号)。

20

【0016】

本明細書において明らかにされるように、 11β -HSD1を阻害する新しくかつ改善された薬物に対する必要性が継続して存在する。本発明の新規な化合物は、 11β -HSD1の有効なインヒビターである。

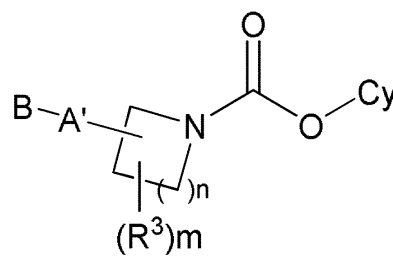
30

【0017】

発明の概要

現在、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩が、 11β -HSD1の有効なインヒビターであることが見出されている。式I及びその構成メンバーは、本明細書において以下のように定義される：

【化1】



40

{式中、

Cyは、1～2個の炭素原子が、N及びOから独立して選択されるヘテロ原子で場合により置き換えられている、(C₇-C₁₂)ビシクロアルキル又は(C₉-C₁₂)トリシクロアルキルであり、そしてそれは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁-C₃)アルキル、ハロ(C₁-C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、OR⁴、ハロ

50

($C_1 - C_3$) アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキル [ここで該アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている] から独立して選択される 1～3 個の基で場合により置換されており；

B は、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、各々は、 R^6 によって表される 1～4 個の基で場合により置換されており；

R^3 は、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、シクロアルキル ($C_0 - C_3$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_0 - C_3$) アルキル、アリール ($C_0 - C_3$) アルキル、ヘテロアリール ($C_0 - C_3$) アルキル又は $(CH_2)_x CO_2 R^4$ であり、各々は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキル [ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルは、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている] から独立して選択される 1～4 個の基により場合により置換されており、ここで、該 ($C_1 - C_8$) アルキル、($C_2 - C_8$) アルケニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル ($C_0 - C_3$) アルキル、ヘテロシクリル ($C_0 - C_3$) アルキル；アリール ($C_0 - C_3$) アルキル及びヘテロアリール ($C_0 - C_3$) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；

各 R^4 は、独立して (a) 水素；又は (b) ($C_1 - C_{10}$) アルキル、アリール ($C_0 - C_3$) アルキルであり、各々は、ハロゲン、($C_1 - C_3$) アルコキシ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、シアノ及びニトロから選択される 1～4 個の基で場合により置換されており；

R^5 は、水素又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

各 R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、オキソ、 OR^4 、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されており；

R^7 は、前記ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルが R^7 で置換されている場合、 R^7 は、オキソも含むという条件で、ハロゲン、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_6$) アルキル、($C_1 -$

10

20

30

40

50

C_3) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 又は $CON(R^4)_2$ であり；

x は、0、1、2 又は 3 であり；

A' は、結合、 CH_2 又は $-AO-$ であり；

A は、結合又は CH_2 であり；

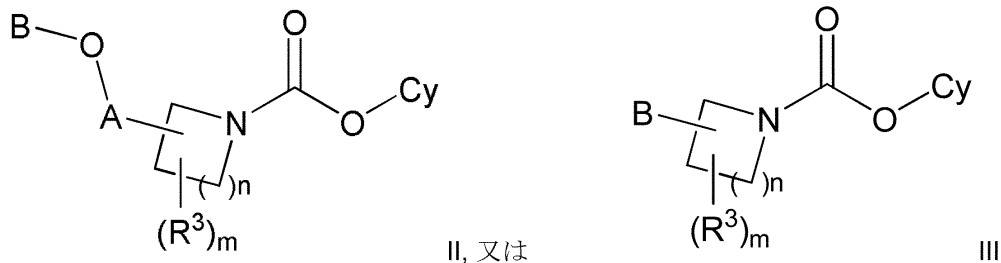
m は、0、1、2 又は 3 であり；

n は、1、2 又は 3 である}、又はその薬学的に許容し得る塩。

【0018】

本発明の別の実施態様は、式 (II) 及び (III) で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である：

【化2】



式 (II) 及び (III) における可変基は、上記の式 (I) で定義されたとおりである。

【0019】

別の実施態様は、i) 本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩；及び ii) 薬学的に許容しうる担体又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0020】

別の実施態様は、 11β -HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を患った被検体を処置する方法であり、この方法は、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩をその被検体に投与する工程を含む。

【0021】

本発明の別の実施態様は、 11β -HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を患った被検体を処置する際に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0022】

本発明の別の実施態様は、 11β -HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を患った被検体を処置するための医薬の製造のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用である。

【0023】

本発明の別の実施態様は、 11β -HSD1 活性を阻害する方法であり、この方法は、そのような処置を必要としている哺乳動物に、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を投与する工程を含む。

【0024】

本発明の別の実施態様は、そのような処置を必要としている哺乳動物において 11β -HSD1 活性を阻害するための医薬の製造のための、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用である。

【0025】

本発明の別の実施態様は、そのような処置を必要としている哺乳動物において 11β -HSD1 活性を阻害する際に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0026】

発明の詳細な説明

10

20

30

40

50

本発明は、1型11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 β -HSD1)の有効なインヒビターである新規な化合物を提供する。

【0027】

前述の構造式(I)、(II)又は(III)における可変基の値及び具体的な値は、本明細書において提供されている：

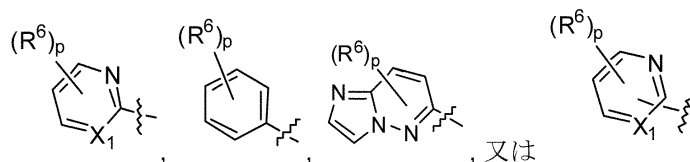
Cyは、1～2個の炭素原子がN及びOから独立して選択されるヘテロ原子で場合により置き換えられている、(C₇-C₁₂)ビシクロアルキル又は(C₉-C₁₂)トリシクロアルキルである。Cyによって表される基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁-C₃)アルキル、ハロ(C₁-C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、OR⁴、ハロ(C₁-C₃)アルコキシ、N(R⁴)₂、(CH₂)_xC(=NOH)NH₂、(CH₂)_xNR⁴CON(R⁴)₂、(CH₂)_xCON(R⁴)₂、(CH₂)_xCO₂R⁴、(CH₂)_xSO₂N(R⁴)₂、(CH₂)_xSO₂R⁴、(CH₂)_xNR⁴COR⁴、(CH₂)_xNR⁴CO₂R⁴、(CH₂)_xNR⁴SO₂R⁴、(CH₂)_xOC(=O)N(R⁴)₂、Ar₁によって表される場合により置換されているアリール、HetAr₁によって表される場合により置換されているヘテロアリール、HetCy₁によって表される場合により置換されているヘテロシクリル及びCy₁によって表される場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択される1～3個の基で場合により置換されている。Ar₁、HetAr₁、HetCy₁及びCy₁によって表される基は、R⁷によって表される1～3個の基で場合により置換されている。特定の実施態様では、Cyは、(C₇-C₁₂)ビシクロアルキル又は(C₉-C₁₂)トリシクロアルキルである。Cyによって表される基は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₃)アルキル、ハロ(C₁-C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、OR⁴、N(R⁴)₂、CO₂R⁴、CH₂CO₂R⁴；CON(R⁴)₂、CH₂CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、SO₂R⁴、NR⁴COR⁴、NR⁴CO₂R⁴、NR⁴SO₂R⁴、NR⁴CON(R⁴)₂及びOC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択される1～3個の基で場合により置換されている。特定の実施態様では、Cyは、アダマンチルである。別の特定の実施態様では、Cyは、2-アダマンチルである。Cyによって表される基におけるアダマンチルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、N(R⁴)₂、CO₂R⁴、CON(R⁴)₂、CH₂CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、SO₂R⁴、NR⁴COR⁴及びOC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択される1～3個の基で場合により置換されている。

【0028】

Bは、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、各々は、R⁶によって表される1～4個の基で場合により置換されている。特定の実施態様では、Bは、R⁶によって表される1～4個の基で場合により置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様では、Bは、R⁶によって表される1～4個の基で置換されている、フリル、チエニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリジニル-N-オキシド、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル(phthalziny)l、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル-1-オキシド、1,2,5-チアジアゾリル-1,1-ジオキシド、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、テトラゾリル、プテリジニル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、オキソジヒドロイミダゾピリジニル、オキソジヒドロインドリニルである。

特定の実施態様では、Bは、 R^6 によって表される1～4個の基で場合により置換されているアリールである。特定の実施態様では、Bは、

【化3】



である。

【0029】

別の特実の実施態様では、Bは、オキソジヒドロキノリニルである。特定の実施態様では、Bは、ヘテロシクリルである。別の特実の実施態様では、Bは、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピラジニルである。

【0030】

R^3 は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_3)$ アルキル、ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_3)$ アルキル、アリール、 $(C_0 - C_3)$ アルキル、ヘテロアリール、 $(C_0 - C_3)$ アルキル又は $(CH_2)_x CO_2 R^4$ である。 R^3 によって表される基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 Ar_1 によって表される場合により置換されているアリール、 $HetAr_1$ によって表される場合により置換されているヘテロアリール、 $HetCy_1$ によって表される場合により置換されているヘテロシクリル及び Cy_1 によって表される場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択される1～4個の基で場合により置換されている。 Ar_1 、 $HetAr_1$ 、 $HetCy_1$ 及び Cy_1 によって表される基は、 R^7 によって表される1～3個の基で場合により置換されており、ここで、該 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヘテロシクリル、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、アリール、 $(C_1 - C_3)$ アルキルのアルキル部分及びヘテロアリール、 $(C_1 - C_3)$ アルキルはさらに、オキソで場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^3 は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ アルキニル、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_3)$ アルキル、ヘテロシクリル、 $(C_0 - C_3)$ アルキル、アリール、 $(C_0 - C_3)$ アルキル又はヘテロアリール、 $(C_0 - C_3)$ アルキルである。 R^3 によって表される基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 Ar_1 によって表される場合により置換されているアリール、 $HetAr_1$ によって表される場合により置換されているヘテロアリール、 $HetCy_1$ によって表される場合により置換されているヘテロシクリル及び Cy_1 によって表される場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択される1

10

20

30

40

50

～4個の基により場合により置換されている。 Ar_1 、 $HetAr_1$ 、 $HetCy_1$ 及び Cy_1 によって表される基は、 R^7 によって表される1～3個の基で場合により置換されており、ここで、該 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) アルケニル、 (C_2-C_8) アルキニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 (C_3-C_8) シクロアルキル (C_1-C_3) アルキル、ヘテロシクリル (C_1-C_3) アルキル、アリール (C_1-C_3) アルキルのアルキル部分及びヘテロアリール (C_1-C_3) アルキルはさらに、オキソで場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^3 は、 (C_1-C_8) アルキル、アリール (C_0-C_3) アルキル又は CO_2R^4 である。 R^3 によって表される各基は、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 CO_2R^4 、 $CH_2CO_2R^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 SO_2R^4 、 NR^4COR^4 、 $NR^4CO_2R^4$ 、 $NR^4SO_2R^4$ 、 $NR^4CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される1～4個の基により場合により置換されており、ここで、 R^3 によって表される基における (C_1-C_8) アルキル及びアリール (C_1-C_3) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^3 は、 CO_2R^4 、フェニル、 (C_1-C_3) アルキル又はベンジルであり、 R^3 によって表される各基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 又は $CON(R^4)_2$ で場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^3 は、フェニル、 (C_1-C_3) アルキル又はベンジルであり、 R^3 によって表される各基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、 (C_1-C_3) アルコキシ、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 又は $CON(R^4)_2$ で場合により置換されている。

【0031】

各 R^4 は、独立して(a)水素；又は(b) (C_1-C_{10}) アルキル、アリール (C_0-C_3) アルキルである。 R^4 によって表される基における (C_1-C_{10}) アルキル及びアリール (C_0-C_3) アルキルは、ハロゲン、 (C_1-C_3) アルコキシ、 (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、シアノ又はニトロで場合により置換されている。特定の実施態様では、 R^4 は、独立して水素又は (C_1-C_3) アルキルである。

【0032】

R^5 は、水素又は (C_1-C_6) アルキルである。特定の実施態様では、 R^5 は、水素である。

【0033】

各 R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、シクロ (C_3-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、オキソ、 OR^4 、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、 $(CH_2)_xN(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xC(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_xNR^4CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xSO_2N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xSO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4COR^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4CO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xNR^4SO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xOC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xOR^4$ 、 $(CH_2)_xO(CH_2)_xCO_2R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択され、ここで、 R^6 によって表される基におけるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される1～3個の基で場合により置換されている。特定の実施態様では、各 R^6 は、ハロゲン、シアノ、 (C_1-C_3) アルキル、シクロ (C_3-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_3) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_3) アルキル、オキソ、 OR^4 、ハロ (C_1-C_3) アルコキシ、 $(CH_2)_xN(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xCO_2R^4$ 、 $(CH_2)_xSO_2N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_xSO_2R^4$ 、

$\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{CON}(\text{R}^4)_2$ 及び $(\text{CH}_2)_x \text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択される。別の特定の実施態様では、各 R^6 は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、シクロ $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 OR^4 、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、 $(\text{CH}_2)_x \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{COR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{CO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{NR}^4 \text{SO}_2 \text{R}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{OR}^4$ 、 $(\text{CH}_2)_x \text{O}(\text{CH}_2)_x \text{CO}_2 \text{R}^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルから独立して選択され、ここで、 R^6 によって表される基におけるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている。 R^6 によって表される例示的アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリール基は、後でこれらの用語の定義において記載する。好ましいアリールは、ナフチル及びフェニルを包含する。好ましいヘテロアリールは、フリル、チエニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリジニル-N-オキシド、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル-1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾリル-1, 1-ジオキシド、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、テトラゾリル及びプテリジニルを包含する。好ましいヘテロシクリルは、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピラジニルを包含する。

【0034】

各 R^7 は、 R^6 によって表される基におけるヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルが R^7 で置換されている場合、 R^7 はオキソも含むという条件で、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、シクロ $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_5)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 及び $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択される。

【0035】

x は、0、1、2 又は 3 である。特定の実施態様では、 x は、0 又は 1 である。特定の実施態様では、 x は、1 である。特定の実施態様では、 x は、0 である。

【0036】

A' は、結合、 CH_2 又は $-\text{AO}-$ である。特定の実施態様では、 A' は、結合である。特定の実施態様では、 A' は、 CH_2 である。特定の実施態様では、 A' は、 $-\text{AO}-$ である。特定の実施態様では、 A' は、 $-\text{O}-$ である。さらに別の実施態様では、 A' は、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ である。特定の実施態様では、 $-\text{AO}-$ によって表される基における O は、 B に結合している。

【0037】

A は、結合又は CH_2 である。特定の実施態様では、 A は、結合である。特定の実施態

10

20

30

40

50

様では、Aは、 CH_2 である。

【0038】

mは、0、1、2、3又は4である。特定の実施態様では、mは、0である。特定の実施態様では、mは、1である。特定の実施態様では、mは、2である。特定の実施態様では、mは、3である。特定の実施態様では、mは、4である。

【0039】

nは、1、2、3又は4である。特定の実施態様では、nは、1である。特定の実施態様では、nは、2である。特定の実施態様では、nは、3である。特定の実施態様では、nは、4である。

【0040】

pは、0、1、2又は3である。特定の実施態様では、pは、0又は1である。

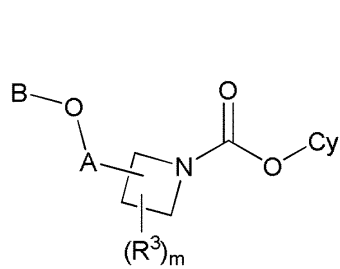
【0041】

X_1 は、N又は CR^5 である。特定の実施態様では、 X_1 は、Nである。特定の実施態様では、 X_1 は、 CR^5 である。

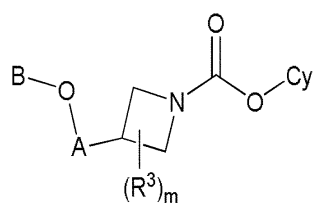
【0042】

本発明の第1実施態様は、式(IV)～(XX)：

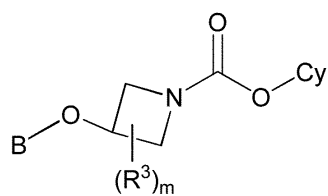
【化 4】



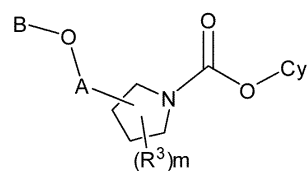
IV,



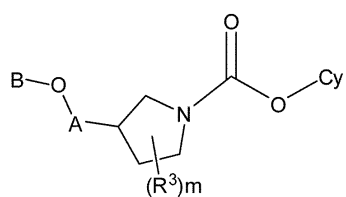
V,



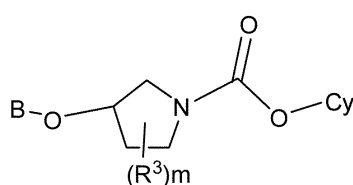
VI,



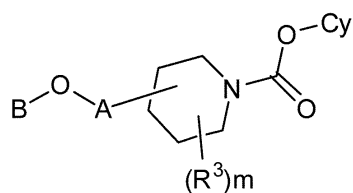
VII,



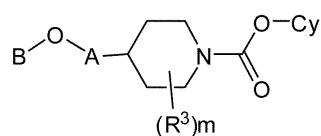
VIII,



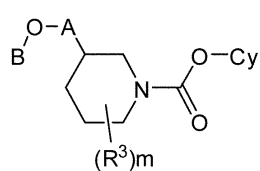
IX,



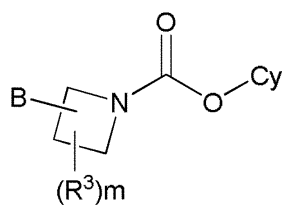
X,



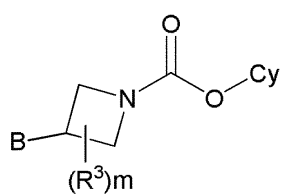
XI,



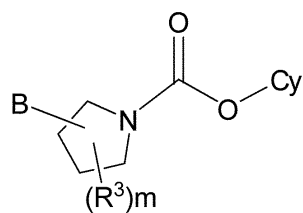
XII,



XIII,



XIV,



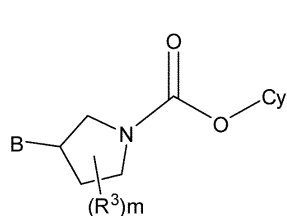
XV,

10

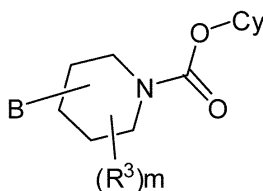
20

30

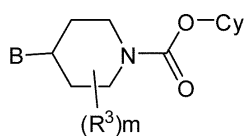
40



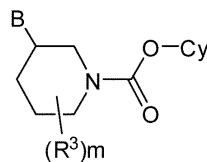
XVI,



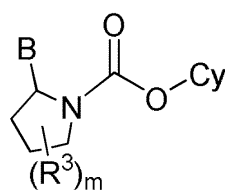
XVII,



XIII,



XIX,



XX

のいずれか1つで表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩であり、ここで、式 (IV) ~ (XX) における可変基の値及び具体的な値は、上記の式 (I)、(II) 及び (III) で定義されたとおりである。

【0043】

本発明の第2実施態様は、式 (IV) ~ (XX) のいずれか1つで示される化合物であり、ここで：

Cyは、(C₇ - C₁₂) ビシクロアルキル又は (C₉ - C₁₂) トリシクロアルキルであり、ここで、Cyによって表される基における各C₇ - C₁₂) ビシクロアルキル又は (C₉ - C₁₂) トリシクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₃) アルキル、ハロ(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、OR⁴、N(R⁴)₂、CO₂R⁴、CH₂CO₂R⁴；CON(R⁴)₂、CH₂CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、SO₂R⁴、NR⁴COR⁴、NR⁴CO₂R⁴、NR⁴SO₂R⁴、NR⁴CON(R⁴)₂ 及びOC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択される1~3個の基で場合により置換されている。代替的に、Cyは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、N(R⁴)₂、CO₂R⁴；CON(R⁴)₂、CH₂CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、SO₂R⁴、NR⁴COR⁴ 又はOC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択される1~3個の基で場合により置換されている、アダマンチルである。

【0044】

R³は、(C₁ - C₈) アルキル、アリール(C₀ - C₃) アルキル又はCO₂R⁴であり、ここで、R³によって表される各基は、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₃) アルキル、ハロ(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、OR⁴、N(R⁴)₂、CO₂R⁴、CH₂CO₂R⁴；CON(R⁴)₂、CH₂CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、SO₂R⁴、NR⁴COR⁴、NR⁴CO₂R⁴、NR⁴SO₂R⁴、NR⁴CON(R⁴)₂ 及びOC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択される1~4個の基により場合により置換されており、ここで、R³によって表される基における(C₁ - C₈) アルキル及びアリール(C₀ - C₃) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；

R^4 は、独立して水素又は ($C_1 - C_3$) アルキルであり；そして式 (IV) ~ (XX) における可変基の残りの値及び具体的な値は、上記の式 (I)、(II) 及び (III) で定義されたとおりである。

【0045】

好ましい実施態様では、 R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $CO_2 R^4$ 又はベンジルであり、そして式 (IV) ~ (XX) における可変基の残りは、第1及び第2実施態様において定義されたとおりである。代替的に、 R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル又はベンジルである。

【0046】

好ましい実施態様では、 m は、0であり、そして式 (IV) ~ (XX) における可変基の残りは、第1及び第2実施態様で定義されたとおりである。代替的に、 m は、1であり、そして R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $CO_2 R^4$ 又はベンジルである。別の代替態様では、 m は、1であり、そして R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル又はベンジルである。

10

【0047】

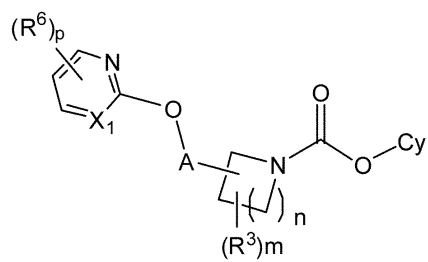
好ましい実施態様では、 A は、式 (X)、(XI) 及び (XII) において結合であり、そして式 (X)、式 (XI) 及び (XII) における可変基の残りは、第1及び第2実施態様において、又は先の段落において定義されたとおりである。代替的に、 A は、結合であり、そして R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $CO_2 R^4$ 又はベンジルである。別の代替態様では、 A は、結合であり、そして R^3 は、フェニル、 $C_1 - C_3$ アルキル又はベンジルである。

20

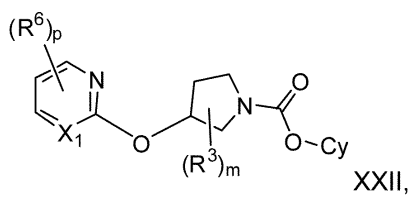
【0048】

本発明の第3実施態様は、式 (XXI) ~ (XXXXII) :

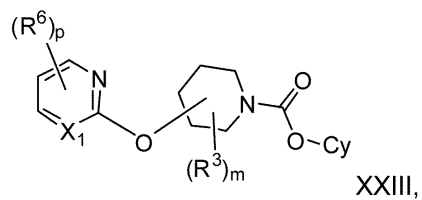
【化 5】



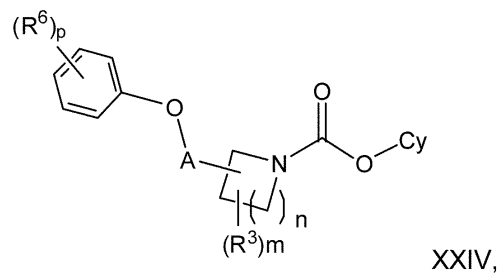
XXI,



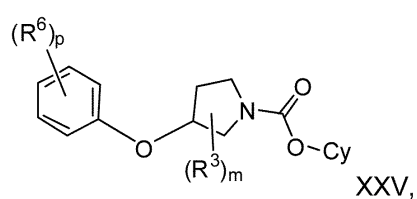
XXII,



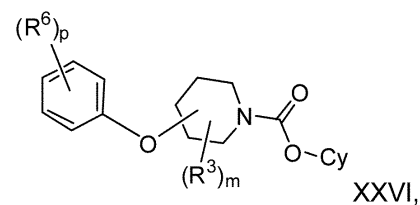
XXIII,



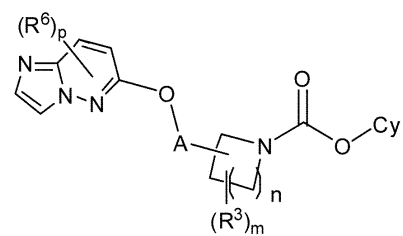
XXIV,



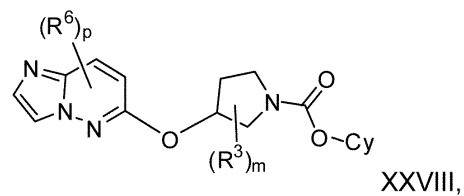
XXV,



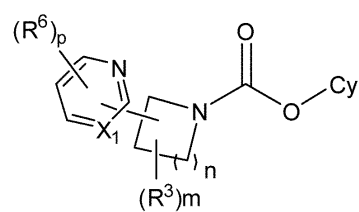
XXVI,



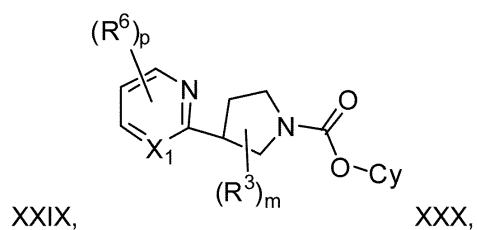
XXVII,



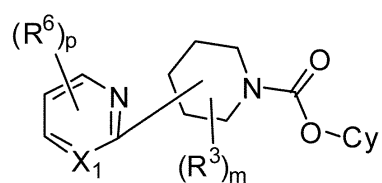
XXVIII,



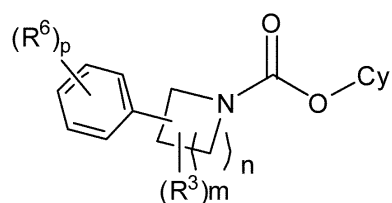
XXIX,



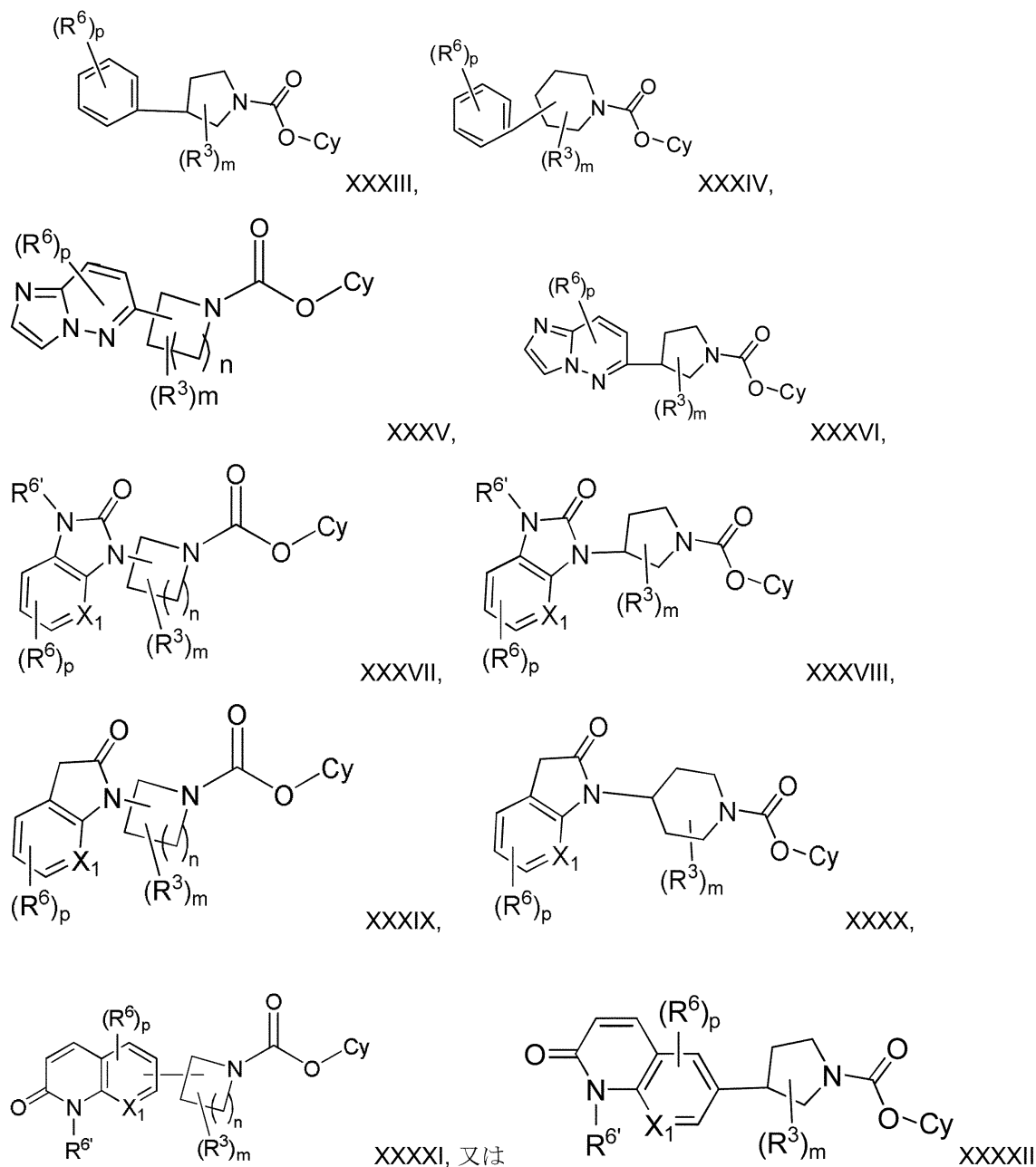
XXX,



XXXI,



XXXII,



[式中：

R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、 OR^4 、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルであり、ここで、 R^6 で表される基におけるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている。代替的に、 R^6 は、ハロゲン又はハロ $(C_1 - C_3)$ アルキルであり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

X_1 は、N 又は CR^5 である。代替的に、 X_1 は、 CR^5 であり； R^5 は、水素又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^6 は、水素又は式 (XXXVII) ~ (XXXVIII) 及び (XXXXI) ~ (XXXXII) における R^6 であり；

式 (XXI) ~ (XXXXII) における可変基の残りの値及び具体的な値は、第 1 及び第 2 実施態様で定義されたとおりである] のいずれか 1 つで表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0049】

本発明の第 4 実施態様では、式 (XXI) ~ (XXXXII) における可変基の値及び具体的な値は、以下である： R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、シクロ ($C_3 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、ハロ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルであり、ここで、 R^6 で表される基におけるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている。代替的に、 R^6 は、ハロゲン又はハロ ($C_1 - C_3$) アルキルであり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

X_1 は、N 又は CR^5 である。代替的に、 X_1 は、 CR^5 であり；

C_y は、($C_7 - C_{12}$) ビシクロアルキル又は ($C_9 - C_{12}$) トリシクロアルキルであり、ここで、 C_y によって表される基における各 $C_7 - C_{12}$ ビシクロアルキル又は ($C_9 - C_{12}$) トリシクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CH_2 CO_2 R^4$ ； $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2 CON(R^4)_2$ 、 $SO_2 N(R^4)_2$ 、 $SO_2 R^4$ 、 $NR^4 COR^4$ 、 $NR^4 CO_2 R^4$ 、 $NR^4 SO_2 R^4$ 、 $NR^4 CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されており；

R^3 は、($C_1 - C_8$) アルキル、アリール ($C_0 - C_3$) アルキル又は $CO_2 R^4$ であり、 R^3 によって表される各基は、ハロゲン、シアノ、($C_1 - C_3$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_3$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_3$) アルキル、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CH_2 CO_2 R^4$ ； $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2 CON(R^4)_2$ 、 $SO_2 N(R^4)_2$ 、 $SO_2 R^4$ 、 $NR^4 COR^4$ 、 $NR^4 CO_2 R^4$ 、 $NR^4 SO_2 R^4$ 、 $NR^4 CON(R^4)_2$ 及び $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1 ~ 4 個の基により場合により置換されており、ここで、 R^3 によって表される基における ($C_1 - C_8$) アルキル及びアリール ($C_0 - C_3$) アルキルのアルキル部分はさらに、オキソで場合により置換されており；

R^4 は、独立して水素又は ($C_1 - C_3$) アルキルであり；

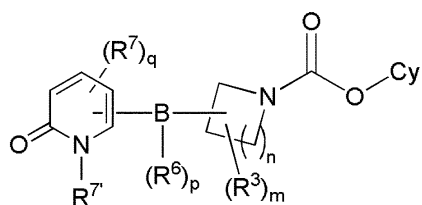
R^6 は、水素又は式 (XXXVII) ~ (XXXVIII) 及び (XXXXI) ~ (XXXXII) における R^6 であり；そして

式 (XXI) ~ (XXXXII) における可変基の残りの値及び具体的な値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様において定義されたとおりである。

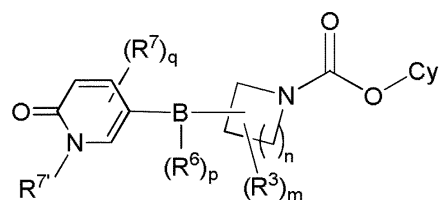
【0050】

本発明の第 5 実施態様は、式 (XXXXIII) ~ (LXV)：

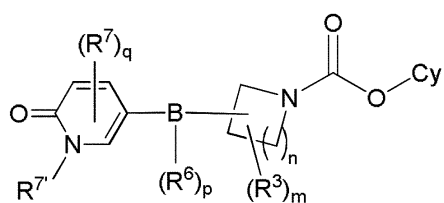
【化 6】



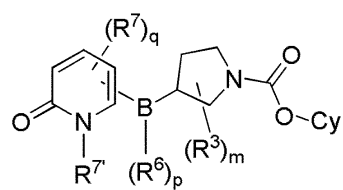
XXXXIII



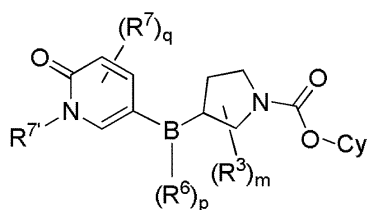
XXXXIV



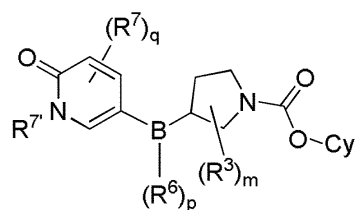
XXXXV



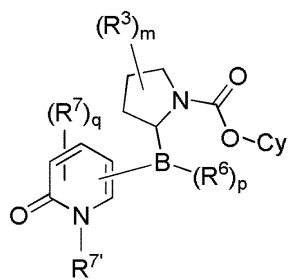
XXXXVI



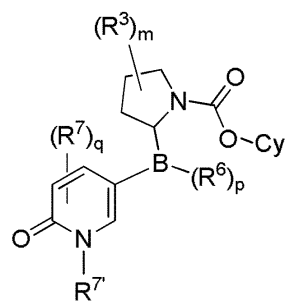
XXXXVII



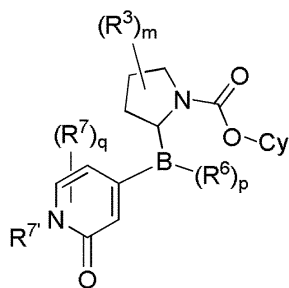
XXXXVIII



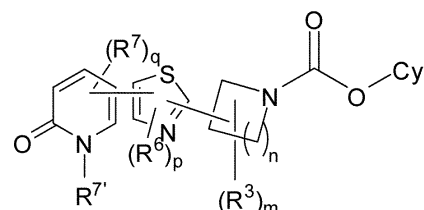
XXXXIX



L



LI



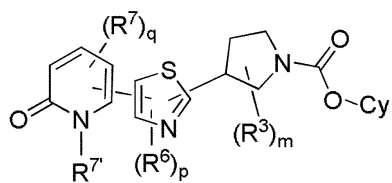
LII

10

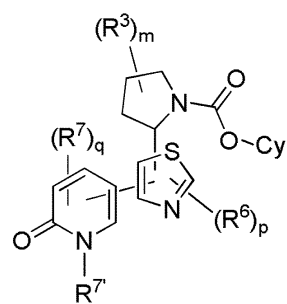
20

30

40

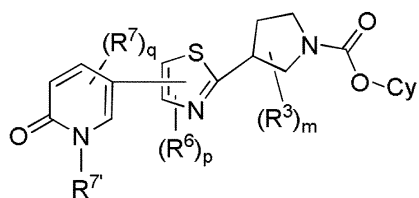


LIII

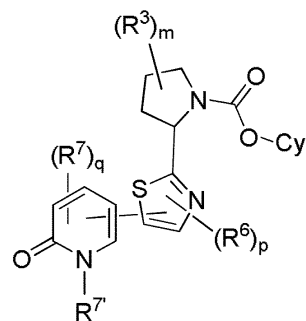


LIV

10

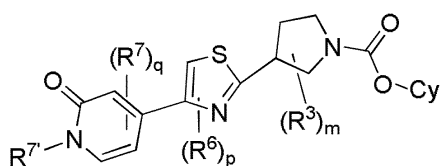


LV

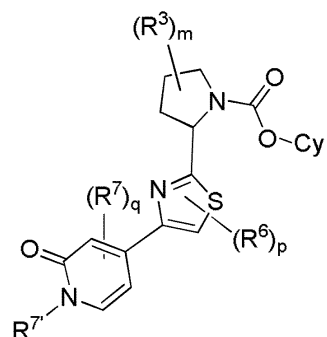


LVI

20

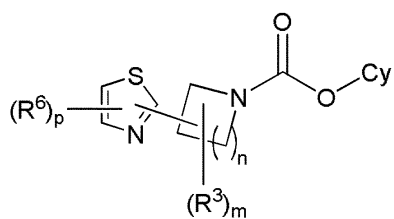


LVII

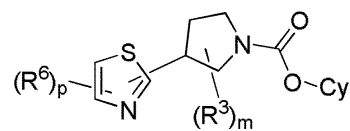


LVIII

30

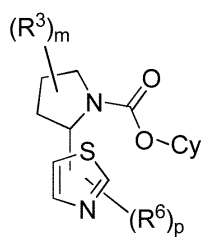


LIX

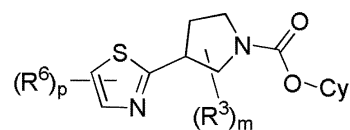


LX

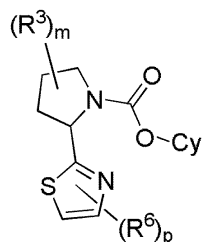
40



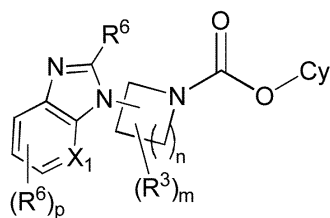
LXI



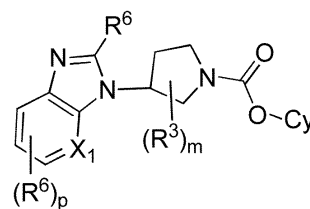
LXII



LXIII



LXIV



LXV

[式中、 R^6 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、 O R^4 、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $(CH_2)_x N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x C(=NOH)NH_2$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CON(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x SO_2 N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 COR^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 CO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x NR^4 SO_2 R^4$ 、 $(CH_2)_x OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $(CH_2)_x OR^4$ 、 $(CH_2)_x O(CH_2)_x CO_2 R^4$ 、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロシクリル及び場合により置換されているシクロアルキルであり、ここで、 R^6 で表される基におけるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルはさらに、 R^7 によって表される 1～3 個の基で場合により置換されている。代替的に、 R^6 は、ハロゲン又はハロ $(C_1 - C_3)$ アルキルであり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R^7 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルキル、シクロ $(C_3 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_5)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、 $N(R^4)_2$ 及び $CON(R^4)_2$ であり；

$R^{7'}$ は、 H 又は R^7 であり

q は、0、1 又は 2 であり；

式 (XXXXIII) ～ (LXIII) における可変基の残りの値及び具体的な値は、第 1 及び第 2 実施態様において定義されたとおりである」のいずれか 1 つで示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0051】

本発明の好ましい実施態様では、式 (XXI) ～ (LXIII) において、 Cy は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_3)$ アルキル、 $N(R^4)_2$ 、 $CO_2 R^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $CH_2 CON(R^4)_2$ 、 $SO_2 N(R^4)_2$ 、 $SO_2 R^4$ 、 $NR^4 COR^4$ 又は $OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択される 1～3 個の基で場合により置換されている、アダマンチルであり、そして可変基の残りの値及び具体的な値は、第 1 及び第 2 実施態様において定義されたとおりである。代替的に、 Cy は、 $CONH_2$ 又はヒドロキシで場合により置換されている、アダマンチルである。

【0052】

10

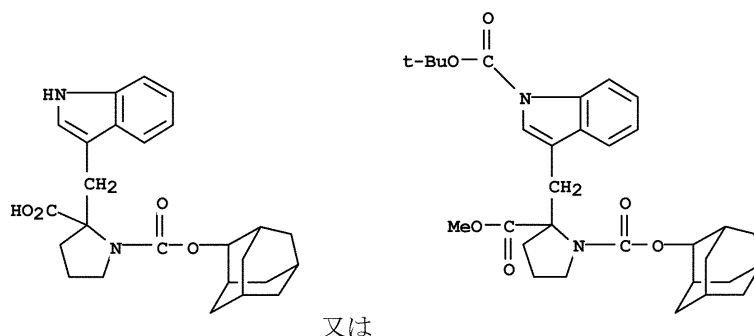
20

30

40

50

一実施態様では、本発明の化合物は、
【化 7】



10

〔式中、 $t\text{-BuO}$ は、 t -ブチルオキシであり、そして MeO は、メチルオキシである〕又はその医薬品もしくは薬学的に許容しうる塩を排除する。

【0053】

本発明の特定の実施例は、実施例 1～6 に提示された化合物である。

【0054】

定義

単独で又は例えば「アルコシアルキル」もしくは「アルキルアミン」などのより大きい部分の一部として使用される用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を意味し、そして、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチル、 i -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 n -デシル等を包含する。

20

【0055】

用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式又は三環式の、3～10個の炭素原子を有する飽和炭化水素環を意味する。二環式及び三環式シクロアルキルは、縮合又は架橋される。シクロアルキル (cycloalkyls) の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、スピロ〔4. 4〕ノナン、アダマンチル等を包含する。特に断りない限り、置換されているシクロアルキル基のための例示的な置換基は、 R^6 によって表されるシクロアルキル基で記載した置換基を包含する。

30

【0056】

縮合環系は、2個の隣接した環原子を共通に有する2個の環を有する。デカリンは、縮合二環式環系の例である。

【0057】

架橋環系は、3個以上の隣接した環原子を共通に有する2個の環を有する。架橋二環式環系の例は、ビスシクロ〔1. 1. 0〕ブタン、ビスシクロ〔1. 2. 0〕ペンタン、ビスシクロ〔2. 2. 0〕ヘキサン、ビスシクロ〔3. 2. 0〕ヘプタン、ビスシクロ〔3. 3. 0〕オクタン、ビスシクロ〔4. 2. 0〕オクタン、ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、ビスシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、ビスシクロ〔3. 2. 1〕オクタン、ビスシクロ〔3. 2. 2〕ノナン、ビスシクロ〔3. 3. 1〕ノナン、ビスシクロ〔3. 3. 2〕デカン、ビスシクロ〔3. 3. 3〕ウンデカン、アザビスシクロ〔3. 3. 1〕ノナン、3-アザビスシクロ〔3. 3. 1〕ノナン、アザビスシクロ〔3. 2. 1〕オクタン、3-アザビスシクロ〔3. 2. 1〕オクタン、6-アザビスシクロ〔3. 2. 1〕オクタン及びアザビスシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、2-アザビスシクロ〔2. 2. 2〕オクタン及び2-オキサビスシクロ〔2. 2. 2〕オクタンを包含するが、これらに限定されない。

40

【0058】

単独で又は「アリールアルキル」、「アリールアルコシ」もしくは「アリールオキシ

50

アルキル」中などより大きい部分の一部として使用される「アリール」は、6～10員炭素環式芳香族単環式又は多環式環系を意味する。例は、フェニル及びナフチルを包含する。用語「アリール」はまた、非芳香族炭素環に又はヘテロシクリル基に縮合したフェニル環を包含し、ここで、アリールは、フェニル環、非芳香族炭素環を介するか又はヘテロシクリル基を介して分子の残りに結合する。例は、1, 2-ジヒドロキノリン、2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、2-オキソインドリン、オキソインドリン、インドリン、ベンゾ[d]イミダゾール及びベンゾ[d]チアゾールを包含する。用語「アリール」は、用語「芳香族基」、「アリール環」、「芳香環」、「アリール基」及び「芳香族基」と交換可能に使用されうる。特に断りない限り、置換アリール基のための例示的置換基は、R⁶によって表されるヘテロシクリル基で記載した置換基を包含する。

10

【0059】

「ヘテロ」は、環系内の少なくとも1個の炭素原子メンバーの、N、S及びOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子との置き換えを示す。ヘテロ環は、ヘテロ原子によって置き換えられた1、2、3又は4個の炭素原子メンバーを有することもできる。

【0060】

単独で又は「ヘテロアリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」中などより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリール」は、N、O及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員一価複素環式芳香族単環式及び多環式環基を意味する。用語「ヘテロアリール」はまた、非芳香族炭素環に又はヘテロシクリル基に縮合した単環式ヘテロアリール環を包含し、ここでヘテロアリールは、単環式ヘテロアリール環、非芳香族炭素環を介して、又はヘテロシクリル基を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリール基は、フリル、チエニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリジニル-N-オキシド、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チエニル、インダゾリル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル-1-オキシド、1, 2, 5-チアジアゾリル-1, 1-ジオキシド、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、テトラゾリル及びプテリジニルを包含する。用語「ヘテロアリール」、「複素環式芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」及び「複素環式芳香族基」は、本明細書において交換可能に使用される。「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリールで置換されているアルキルを意味し；そして「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアリールで置換されているアルコキシを意味する。特に断りない限り、置換ヘテロシクリル基のための例示的置換基は、R⁶によって表されるヘテロアリール基で記載した置換基を包含する。

20

30

40

【0061】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-及び7-員飽和又は部分的に不飽和の複素環を意味する。例示的ヘテロシクリルは、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、ピペラジン、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン、ピペラジン-2-オン、5, 6-ジヒドロピリミジン-4-オン、ピリミジン-4-オン、テトラヒドロフラン、テト

50

ラヒドロピラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1, 3-ジオキソラン、1, 3-ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2, 4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1, 3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアオキサゾール1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1, 2-チアジン1, 1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン1, 1-ジオキシド、テトラヒドロ-1, 2, 5-チアジアゾール1, 1-ジオキシド及びイソチアゾリジン1, 1-ジオキシドを包含する。特に断りない限り、置換ヘテロシクリル基のための例示的置換基は、R⁶によって表されるヘテロシクリル基で記載した置換基を包含する。

10

【0062】

本明細書において使用されるとき、用語「被検体」及び「患者」は、交換可能に使用されてよく、そして処置を必要としている哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモット等）を意味する。典型的には、被検体は、処置を必要としているヒトである。

【0063】

幾つかの開示化合物は、種々の立体異性形態で存在してもよい。立体異性体は、その空間的配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、最も一般的にはキラル中心として作用する不斉置換炭素原子を含有するために、鏡像が重ね合わせできない立体異性体の対である。「エナンチオマー」は、互いに鏡像であり、かつ重ね合わせできない一対の分子の1つを意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には2個以上の不斉置換炭素原子を含有するため、鏡像として関連付けられない立体異性体である。構造式中の記号「*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」及び「S」は、1個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の立体配置を表す。よって「R*」及び「S*」は、1個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の相対立体配置を意味する。

20

【0064】

「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」は、2つのエナンチオマーの等モル量の化合物を意味し、ここで、このような混合物は、光学活性を示さない；すなわち、それらは、偏光面を回転させない。

30

【0065】

「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合に対する、シクロアルキル環に対する、又は架橋二環系に対する置換原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子（H以外）は、E（置換基は炭素-炭素二重結合の反対側にある）又はZ（置換基は同じ側に位置する）立体配置にあってよい。

【0066】

「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「シス」、及び「トランス」は、コア分子に対する立体配置を示す。

【0067】

本発明の化合物は、異性体特異的合成法又は異性体混合物からの分割のいずれかにより、個々の異性体として調製することができる。従来の分割法は、光学活性酸を使用する異性体対の各異性体の遊離塩基の塩形成（後に分別結晶及び遊離塩基の再生が続く）、光学活性アミンを使用する異性体対の各異性体の酸の形の塩形成（後に分別結晶及び遊離酸の再生が続く）、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを使用する異性体対の異性体の各々のエステルもしくはアミド形成（後にクロマトグラフィー分離及びキラル助剤の除去が続く）、又は種々の周知のクロマトグラフィー法を使用する出発物質もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物の分割を包含する。

40

【0068】

開示化合物の立体化学が構造により命名又は描写されるとき、命名又は描写される立体

50

異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9重量%純粋である。単一エナンチオマーが構造により命名又は描写されるとき、命名又は描写されるエナンチオマーは、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9重量%光学的に純粋である。重量パーセント光学純度は、エナンチオマーの重量の、エナンチオマーの重量+その光学異性体の重量に対する比率である。

【0069】

開示化合物が、立体化学を示すことなく構造により命名又は描写され、かつその化合物が、少なくとも1個のキラル中心を有するとき、この名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の一方のエナンチオマー、その化合物のラセミ混合物、及びその対応する光学異性体に対して一方のエナンチオマーが富んでいる混合物を包含するということ

10

【0070】

開示化合物が、立体化学を示すことなく構造により命名又は描写され、かつ少なくとも2個のキラル中心を有するとき、この名称又は構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まない一対のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、他のジアステレオマーに対して1つのジアステレオマーが富んでいるジアステレオマーの混合物、及び他のジアステレオマー対に対して一対のジアステレオマーが富んでいるジアステレオマー対の混合物を包含する

【0071】

20

本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在してもよい。薬剤での使用のため、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容しうる塩」を示す。薬学的に許容しうる塩形態は、薬学的に許容しうる酸性／アニオン性又は塩基性／カチオン性塩を包含する。

【0072】

薬学的に許容しうる酸性／アニオン性塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート (estolate)、エシラート (esylate)、フマル酸塩、グルセプテート (glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニラート (glycollylarsanilate)、ヘキシル

30

【0073】

薬学的に許容しうる塩基性／カチオン性塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ジエタノールアミン、N-メチル-D-グルカミン、L-リジン、L-アルギニン、アンモニウム、エタノールアミン、ピペラジン及びトリエタノールアミン塩を包含する。

40

【0074】

以下の略語は、示された意味を有する：

【表 1】

略語	意味	
Boc	tert-ブトキシカルボニル又は t-ブトキシカルボニル	
(Boc) ₂ O	ジ-tert-ブチルジカルボナート	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	10
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCU	N, N'-ジシクロヘキシルウレア	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	
2, 4-DNP	2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン	20
DPTBS	ジフェニル-t-ブチルシリル	
EA、EtOAc	酢酸エチル	
EDC·HCl	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Equiv	当量	
Fmoc	1-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] オキシ]-	
Fmoc-OSu	1-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] オキシ]-2, 5- ピロリジンジオン	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート	30
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	
LAH 又は LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
MsCl	メタンスルホンクロリド	
Min	分	40
MS	質量スペクトル	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaN ₃	アジ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	

Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリジノン	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
Quant	定量的収率	
Satd	飽和	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	10
SOCl ₂	塩化チオニル	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SPE	固相抽出	
TBS	t-ブチルジメチルシリル	
TBSCl	t-ブチルジメチルシリルクロリド	
TEA	トリエチルアミン又はEt ₃ N	
TEMPO	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離基	
Teoc	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]-	20
Teoc-OSu	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン- 2, 5-ジオン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	
Tlc	薄層クロマトグラフィー	
TMS	トリメチルシリル	
TMSCl	クロロトリメチルシラン又はトリメチルシリルクロリド	
t _R	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	30

【0075】

合成の一般的説明

式(I)で示される化合物は、幾つかの過程によって調製することができる。以下の考察において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A'、A、B、Cy、m及びnは、特記のない限り、先に示された意味を有する。後述の式(I)で示される合成中間体及び最終生成物が、所望の反応に干渉しうる、潜在的反応性官能基、例えばアミノ、ヒドロキシル、チオール及びカルボン酸基を含有する場合、中間体の保護形態を利用することが有利でありうる。保護基の選択、導入及び後の除去のための方法は、当業者には周知である

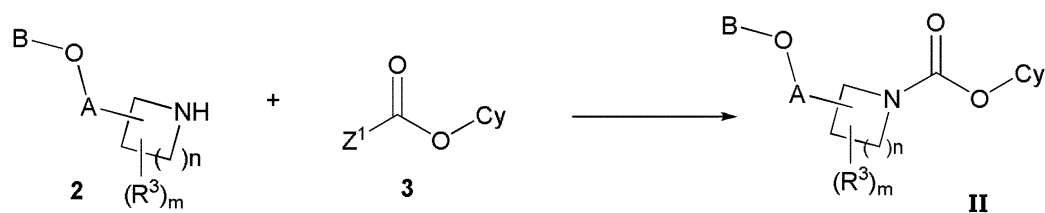
(T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。このような保護基操作は、下記の考察において当然と考えられて一般に明確に記載されていない。一般に、反応スキーム中の試薬は、等モル量で使用される；しかしながら、ある場合には、反応を完了まで押し進めるために過剰量の1つの試薬を使用することが望まれることもある。これは、特に過剰量の試薬を蒸発又は抽出により容易に除去できる場合に当てはまる。反応混合物中のHClを中和するために利用される塩基は、一般に僅かな過剰量～かなりの過剰量(1.05～5当量)で使用される。

【0076】

第1過程では、式(II)で示される化合物は、0～100℃で1～24時間、不活性溶媒(例えばTHF、CH₂Cl₂又はMeCNなど)中、可溶性塩基(例えばi-Pr₂

NEt など) 又は不溶性塩基 (例えば K_2CO_3 など) の存在下で、式 2 で示される環状アミンと式 3 (式中、 Z^1 は、脱離基、例えばハライド、アリールオキシド、1-イミダゾリル等などである) で示される求電子剤とを反応させることによって調製することができる。

【化 8】

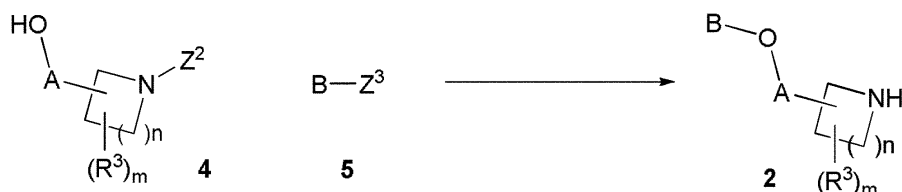


10

【0077】

式 2 で示されるアミン類は、式 4 (式中、 Z^2 は、例えば Boc、Teoc、Cbz などのアミン保護基である) で示される保護アミン類から、式 5 (式中、B は、アリール又はヘテロアリールであり、そして Z^3 は、ハライド、メタンスルホン酸塩又はトリフルオロメタンスルホン酸塩である) で示される化合物との反応、続いて保護基 Z^2 の除去によって、調製することができる。

【化 9】



20

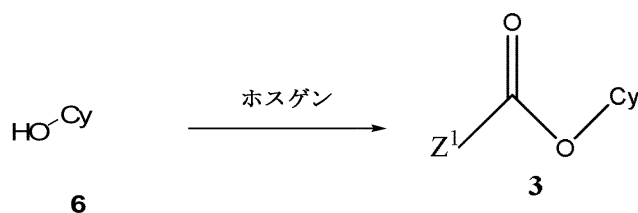
B が、 Z^3 に対してオルト又はパラに結合された電子求引性基 (例えばシアノ、トリフルオロメチル等など) を有するアリール又はヘテロアリールである場合、 Z^3 は、好ましくはフルオロ、ブロモ又はクロロであり、そして反応を、 $0 \sim 100^\circ C$ の温度で、溶媒 (例えば THF、DMF 又は DME など) 中、塩基 (例えば NaH など) の存在下で行うことができる。B が、電子求引性基を有しない場合、 Z^3 は、好ましくは臭素又はヨウ素であり、そしてこの反応を、パラジウム又は銅触媒及び適切な添加剤の存在下で行う。

30

【0078】

式 3 (式中、 Z^1 は、Cl である) で示される求電子剤は、クロロホルマートであり、そして $-20^\circ C \sim 80^\circ C$ 、好ましくは $0^\circ C \sim 25^\circ C$ で 0.5 時間 $\sim$ 24 時間の間、不活性溶媒 (例えばトルエン、 CH_2Cl_2 又は THF など) 中、塩基 (例えばピリジンなど) の存在下で、式 6 で示されるアルコール類とホスゲン又はトリホスゲンの反応によって調製する。

【化 10】



40

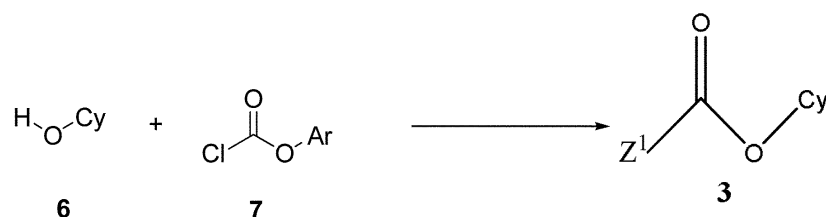
【0079】

式 3 (式中、 Z^1 = アリールオキシド) で示される求電子剤は、炭酸塩であり、そして $0^\circ C \sim 80^\circ C$ 、好ましくは $5^\circ C \sim 25^\circ C$ で 1 時間 $\sim$ 24 時間の間、不活性溶媒 (例えばトルエン、 CH_2Cl_2 又は THF など) 中、塩基 (例えばトリエチルアミンなど) の存在下で、式 6 で示されるアルコール類と式 7 で示されるクロロギ酸アリールとの反応によ

50

て調製する。

【化 1 1】

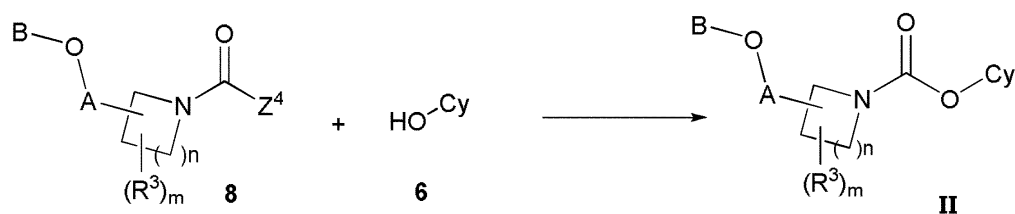


同様に、式 6 で示されるアルコール類のカルボニルジイミダゾールによる処理により、式 3 (式中、 Z^1 は、1-イミダゾリルである) で示される化合物を得る。追加的に、式 6 で示されるアルコール類のジスクシンイミジルカルボナートによる処理により、式 3 (式中、 Z^1 は、スクシンイミジル-1-オキシである) で示される化合物を得る。

【0080】

第 2 過程では、式 (II) で示される化合物は、50～150℃で、溶媒 (例えば、ピリジンなど) 中、式 8 (式中、 Z^4 は、脱離基、例えばハライド、アリアルオキシド又はアゾールなど、好ましくはクロリドである) で示される化合物と、式 6 で示されるアルコールとの反応によって調製することができる。

【化 1 2】

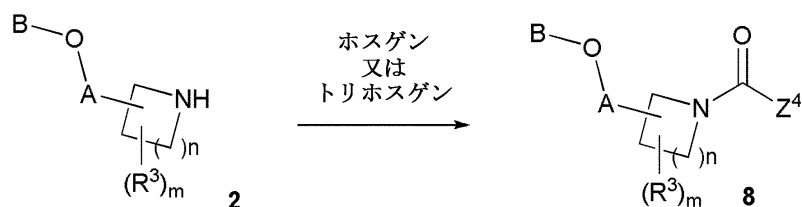


代替的に、アルコール 6 のアルコキシドアニオンを、不活性溶媒 (例えば、THF 及び DMF など) 中、強塩基 (例えば、NaH など) を使用して形成し、そして 8 と反応させることができる。

【0081】

式 8 (式中、 Z^4 は、塩素である) で示される中間体は、-40～40℃、好ましくは約 0℃で 30 分～24 時間の間、不活性溶媒 (例えば CH_2Cl_2 、THF 又は MeCN など) 中、塩基 (例えばピリジンなど) の存在下で、式 2 で示されるアミン類とホスゲン又はトリホスゲンとの反応によって調製することができる。

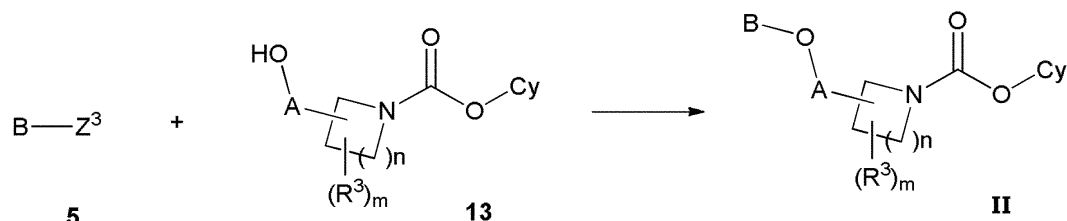
【化 1 3】



【0082】

第 3 過程では、式 (II) (式中、B は、アリアル又はヘテロアリアルである) で示される化合物は、式 5 で示される中間体と式 13 で示されるアミンとの反応によって調製することができる。

【化 1 4】



Bが、 Z^3 に対してオルト又はパラに結合された電子求引性基（例えばシアノ、トリフルオロメチル等など）を有するアリール又はヘテロアリールである場合、 Z^3 は、好ましくはフルオロ又はクロロであり、そして反応は、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で溶媒（例えばTHF、DMF又はDMEなど）中、塩基（例えばNaHなど）の存在下で行うことができる。Bが、電子求引性基を有しない場合、 Z^3 は、好ましくは臭素又はヨウ素であり、そして反応を、パラジウム又は銅触媒及び適切な添加剤の存在下で行う。

【0083】

第4過程では、式(I)で示される化合物は、式(I)で示される別の化合物から調製することができる。例えば：

(1) 式(I)（式中、Cyは、 CO_2Me により置換されている）で示される化合物は、 LiBH_4 で処理して式(I)（式中、Cyは、 CH_2OH により置換されている）で示される化合物を得ることができる。

(2) 式(I)（式中、Cyは、 CO_2Me により置換されている）で示される化合物は、 MeMgBr で処理して式(I)（式中、Cyは、 $\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ により置換されている）で示される化合物を得ることができる。

(3) 式(I)（式中、Cyは、 CO_2H により置換されている）で示される化合物は、例えばEDCを使用して NH_3 と結合して式(I)（式中、Cyは、 CONH_2 で置換されている）で示される化合物を得ることができる。

(4) 式(I)（式中、Cyは、 CONH_2 により置換されている）で示される化合物は、トリフルオロ酢酸無水物及びピリジンで処理して式(I)（式中、Cyは、CNで置換されている）で示される化合物を得ることができる。

(5) 式(I)（式中、B又は R^6 は、ピリジルである）で示される化合物は、例えばm-CPBAを使用して酸化させて式(I)（式中、B又は R^6 は、N-オキシピリジルである）で示される化合物を得ることができる。

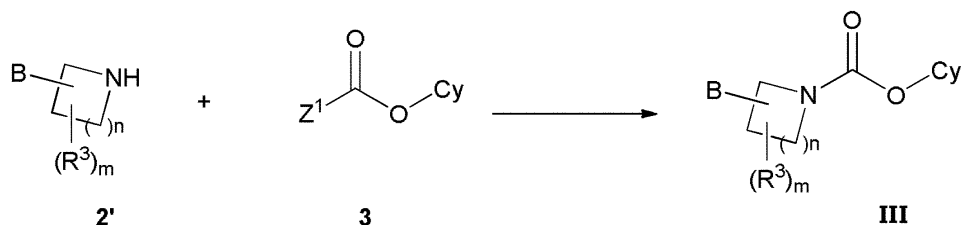
(6) 式(I)（式中、B又は R^6 は、N-オキシピリジルである）で示される化合物は、例えば $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を使用して再配列されて式(I)（式中、B又は R^6 は、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルである）で示される化合物を得ることができる。

(7) 式(I)（式中、B又は R^6 は、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルである）で示される化合物は、例えば KOt-Bu 又は Cs_2CO_3 及びMeIを使用してアルキル化して式(I)（式中、B又は R^6 は、1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジルである）で示される化合物を得ることができる。

【0084】

第1代替過程では、式(III)で示される化合物は、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で1～24時間、不活性溶媒（例えばTHF、 CH_2Cl_2 又はMeCNなど）中、可溶性塩基（例えば $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ など）又は不溶性塩基（例えば K_2CO_3 など）の存在下で、式2'で示される環状アミンと、式3（式中、 Z^1 は、脱離基、例えばハライド、アリールオキシド、1-イミダゾリル等などである）で示される求電子剤との反応によって調製することができる。

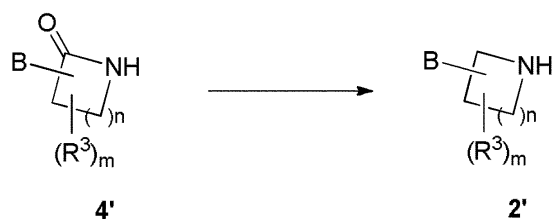
【化 1 5】



【0085】

式 2' で示されるアミン類は、例えば LiAlH_4 又は BH_3 ・THF を用いた式 4' で示されるラクタムの還元によって調製することができる。 10

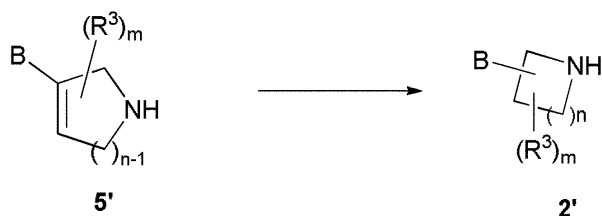
【化 1 6】



【0086】

式 2' (式中、 $n = 2$ 又は 3) で示されるアミン類は、5' の不飽和アミン類の接触水素化によって調製することができる。 20

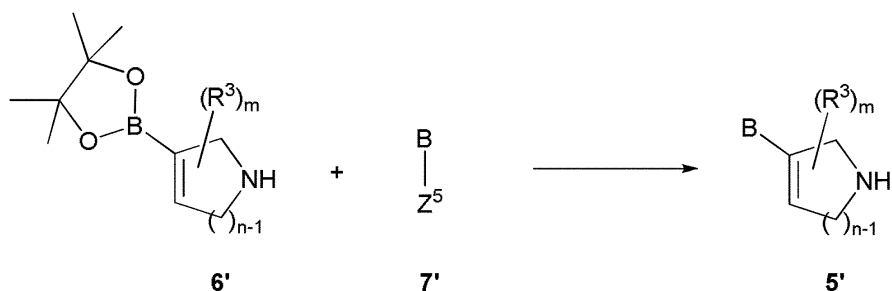
【化 1 7】



【0087】

式 5' で示されるアミン類は、式 6' で示されるボロナートと、式 7' (式中、 Z^5 は、ハライド、アルキルスルホナート又はハロアルキルスルホナート、好ましくはブロミド、ヨージド又はトリフルオロメタンスルホナートである) で示される化合物とのスズキカップリングによって調製することができる。 30

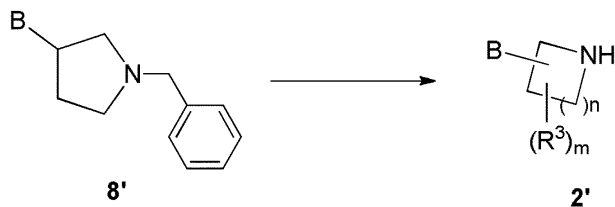
【化 1 8】



【0088】

式 2' (式中、 $n = 2$ 及び $m = 0$) で示される第二級アミン類は、例えばクロロギ酸 1-クロロエチルを使用して式 8' で示される第三級アミン類の脱ベンジル化によって調製することができる。 40

【化 19】

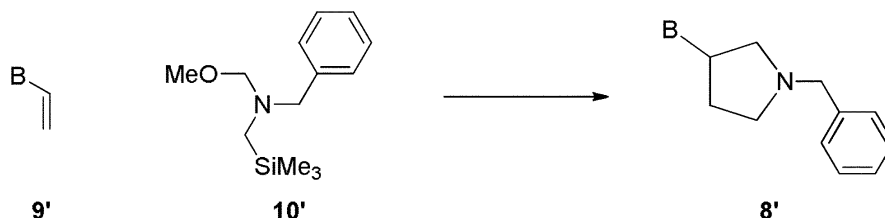


【0089】

式 8' で示される第三級アミン類は、式 9' で示されるビニル化合物の 10' による双極付加環化によって調製することができる。

10

【化 20】

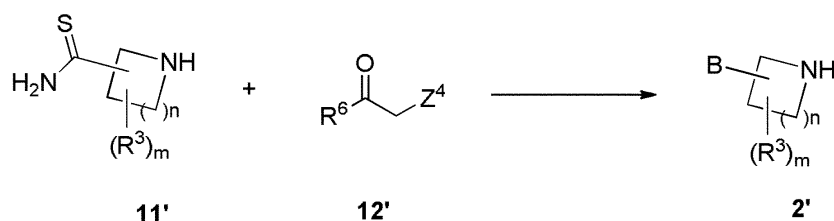


【0090】

式 2' (式中、B は、4 位で R^6 により置換されている 2-チアゾリル基である) で示される第二級アミン類は、式 11' で示されるチオアミドと、式 12' (式中、 Z^4 は、ハロゲン、好ましくはクロロ又はブロモである) で示されるハロメチルケトンとの反応によって調製することができる。

20

【化 21】

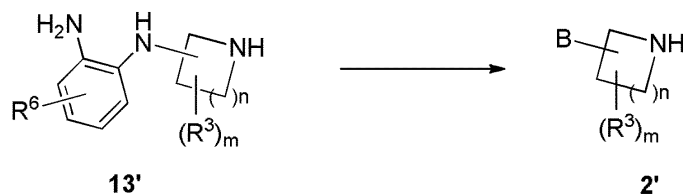


30

【0091】

式 2' (式中、B は、 R^6 により場合により置換されている 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イルである) で示される第二級アミン類は、式 13' で示されるフェニルジアミンと、ホスゲン、CDI、トリホスゲン又は類似試薬との反応によって調製する。

【化 22】

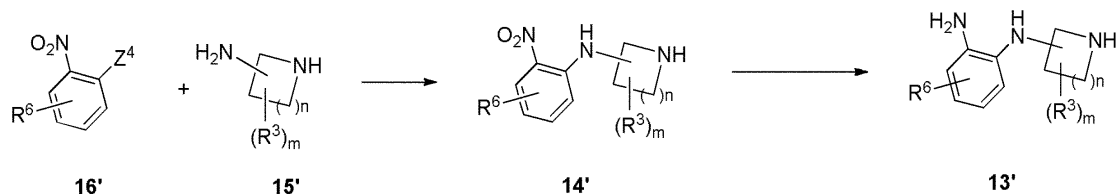


40

【0092】

式 13' で示されるフェニレンジアミンは、式 15' で示されるアミン類と式 16' (式中、 Z^4 は、フルオロ、クロロ又はブロモである) で示されるオルトハロニトロベンゼンとの S_NAr 反応によって調製することができる式 14' で示されるニトロ化合物の還元によって調製することができる。

【化 2 3】

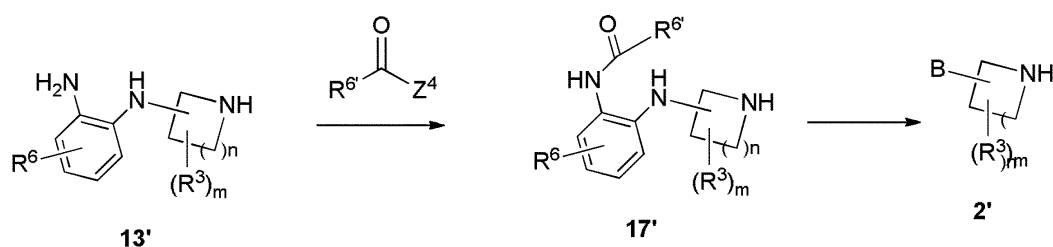


【0093】

式 2' (式中、B は、R⁶ によって場合により置換されている 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イルである) で示される第二級アミン類は、式 13' で示されるフェニレンジアミンからアシル化によって 17' (式中、R⁶ は、アルキル又は置換アルキル基である) を得て、続いて例えば酢酸を使用して酸触媒閉環することによって調製することができる。

10

【化 2 4】

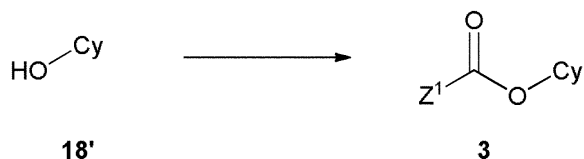


20

【0094】

式 3 (式中、Z¹ は、Cl である) で示される求電子剤は、クロロホルマートであり、そして -20℃ ~ 80℃、好ましくは 0℃ ~ 25℃ で 0.5 時間 ~ 24 時間の間、不活性溶媒 (例えばトルエン、CH₂Cl₂ 又は THF など) 中、塩基 (例えばピリジンなど) の存在下で、式 18' で示されるアルコール類と、ホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンとの反応によって調製する。

【化 2 5】

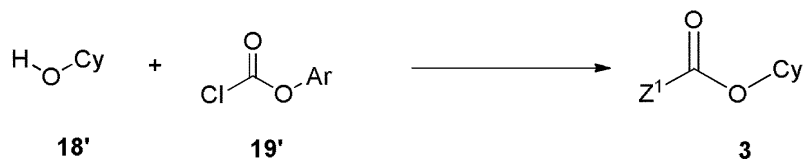


30

【0095】

式 3 (式中、Z¹ = アリールオキシド) で示される求電子剤は、カルボナートであり、そして 0℃ ~ 80℃、好ましくは 5℃ ~ 25℃ で 1 時間 ~ 24 時間の間、不活性溶媒 (例えばトルエン、CH₂Cl₂ 又は THF など) 中、塩基 (例えばトリエチルアミンなど) の存在下で、式 18' で示されるアルコール類と、式 19' で示されるクロロギ酸アリールとの反応によって調製する。

【化 2 6】



40

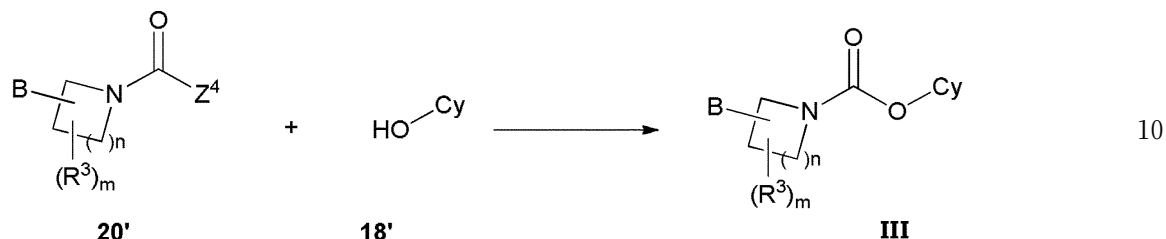
同様に、式 18' で示されるアルコール類のカルボニルジイミダゾールによる処理により、式 3 (式中、Z¹ は、1-イミダゾリルである) で示される化合物を得る。加えて、式 18' で示されるアルコール類のジスクシンイミジルカルボナートによる処理により、式 3 (式中、Z¹ は、スクシンイミジルー 1-オキシである) で示される化合物を得る。

50

【0096】

第2代替過程では、式(III)で示される化合物は、50～150℃で溶媒（例えばピリジンなど）中、式20'（式中、Z⁴は、脱離基、例えばハライド、アリールオキシド又はアゾールなど、好ましくはクロリドである）で示される化合物と、式18'で示されるアルコールとの反応によって調製することができる。

【化27】

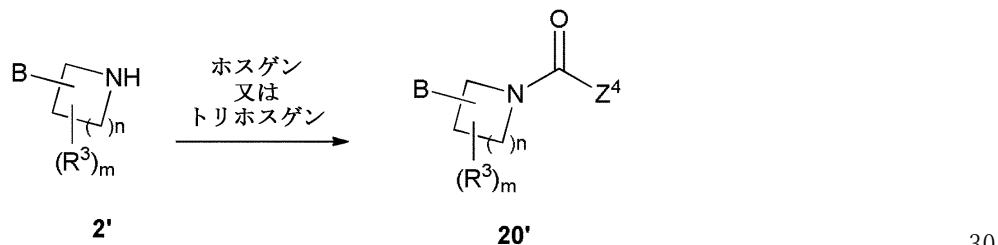


代替的に、アルコール18'のアルコキシドアニオンを、不活性溶媒（例えば、THF及びDMFなど）中、強塩基（例えばNaHなど）を使用して形成し、そして20'と反応させることができる。

【0097】

式20'（式中、Z⁴は、塩素である）で示される中間体は、-40～40℃、好ましくは約0℃で30分間～24時間の間、不活性溶媒（例えばCH₂Cl₂、THF又はMeCNなど）中、塩基（例えばピリジンなど）の存在下で、式2'で示されるアミン類と、ホスゲン又はトリホスゲンとの反応によって調製することができる。

【化28】



【0098】

分析方法

方法1 [LC-MS (3分)]

カラム：Chromolith SpeedRod、RP-18e、50×4.6mm；移動相：A：0.01% TFA／水、B：0.01% TFA／CH₃CN；流量：1mL／分；勾配：

【表2】

時間 (分)	A%	B%
0.0	90	10
2.0	10	90
2.4	10	90
2.5	90	10
3.0	90	10

【0099】

LC-MS方法2 (16分)

カラム：Chromolith SpeedRod、RP-18e、50×4.6mm；移動相：A：0.01% TFA／水、B：0.01% TFA／CH₃CN；流量：1mL／分；勾配：

10

20

30

40

【表 3】

時間 (分)	A%	B%
0.0	90	10
14.0	10	90
15.0	10	90
15.1	90	10
16.0	90	10

10

【0100】

LC-MS 方法 3 (10-80)

【表 4】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ、50×2.0mm 5μm		
移動相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL))		
	B: アセトニトリル (4 L) + TFA (0.75 mL))		
	TIME(min)	A%	B%
	0	90	10
	2.2	20	80
	2.5	20	80
流速	1mL/分		
波長	UV 220 nm		
オーブン温度	50 °C		
MS イオン化	ESI		

20

【0101】

LC-MS 方法 4

【表 5】

カラム	StableBond SB-C18		
	30×4.6 mm、1.8 μm		
移動相	A: 水 + 0.1% F ₃ CCO ₂ H		
	B: メタノール		
	TIME (min)	A%	B%
	0.00	90	10
	1.80	0	100
	2.00	0	100
	2.15	90	10
	2.35	90	10
流速	1.75 mL/分		
波長	UV 220、230、又は 254 nm		

40

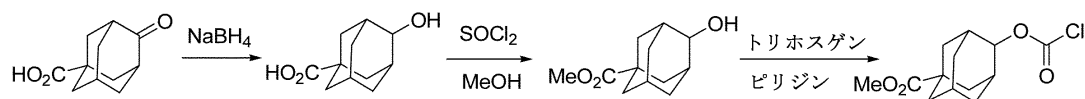
【0102】

50

調製例 1

1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチルクロロホルマート

【化 29】



工程 1

MeOH (100 mL) 中の 4-オキソアダマンタン-1-カルボン酸 (2.09 g、10.8 mmol) の攪拌した溶液に、粉末 NaBH₄ (815 mg、21.5 mmol) を 3 回に分けて慎重に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして減圧下で濃縮してメタノールの大部分を除去した。残留物を 5% HCl 水溶液 (75 mL) で希釈し、そしてエーテル (2×100 mL) で抽出した。合わせたエーテル抽出物を、ブライン (25 mL) で洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を除去すると、粗 4-ヒドロキシ-1-アダマンタンカルボン酸 (2.36 g、定量) が白色の固体として残った。

【0103】

工程 2

MeOH (50 mL) を攪拌し、そして氷浴中で冷却し、そして SOCl₂ (3 mL、42 mmol) を滴下した。この混合物を 15 分間攪拌し、そして MeOH (10 mL) 中の粗 4-ヒドロキシ-1-アダマンタンカルボン酸 (2.36 g、12.0 mmol) の攪拌した懸濁液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、そして濃縮すると油状物 (2.46 g) が残った。ヘキサン類中 0~80% EtOAc の勾配で溶離される 40 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより、メチル 4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキシラート (1.88 g、74%) を得た。

【0104】

工程 3

CH₂Cl₂ (25 mL) 中のメチル 4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキシラート (1.01 g、4.8 mmol) 及びピリジン (0.38 mL、4.8 mmol) の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして CH₂Cl₂ (10 mL) 中のトリホスゲン (0.48 g、1.6 mmol) の溶液を 15 分間にわたって滴下した。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で 3 時間攪拌した。*混合物を蒸発乾固し、そして残留物を EtOAc (100 mL) でトリチュレートした。濾液を濃縮して 1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチルクロロホルマート (1.19 g、91%) を油状物として得た。

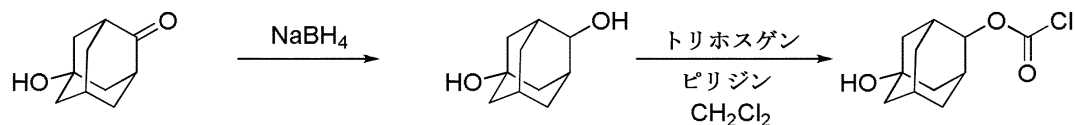
[*いくつかの実験では、1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチルクロロホルマートの溶液を直接使用した。]

【0105】

調製例 2

1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマート

【化 30】



工程 1

MeOH (100 mL) 中の 1-ヒドロキシ-4-アダマンタノン (10.53 g、63.4 mmol) の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして NaBH₄ (5×1 g カプレット、5.0 g、130 mmol) を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を一晩攪拌した。5% HCl 水溶液 (25 mL) を加え、そして混合物を濃縮すると白色の固体が残っ

10

20

30

40

50

た。この物質をEtOAc (350 mL) 及び5% HCl水溶液 (100 mL) に懸濁し、そして濾過した。濾液の有機層を回収し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮して1, 4-アダマンタンジオール (4.47 g、41%) を得た。

【0106】

工程 2

脱水ピリジン (3 mL) 及び脱水CH₂Cl₂ (6 mL) 中の1, 4-アダマンタンジオール (210 mg、1.25 mmol) の溶液を、氷浴中で冷却し、そして脱水CH₂Cl₂ (3 mL) 中のトリホスゲン (122 mg、0.41 mmol) の溶液を5分間にわたって滴下した。混合物を氷浴中で3時間攪拌して1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマートの0.1 M 溶液を得た。

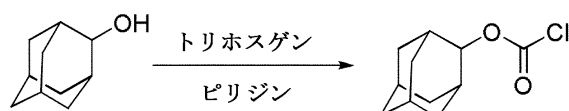
10

【0107】

調製例 3

2-アダマンチルクロロホルマート

【化31】



標記化合物を、(その内容が参照により本明細書に組み入れられる) 米国特許第5270302号、実施例74、工程(a)に開示されているように、2-アダマンタノールから調製した。

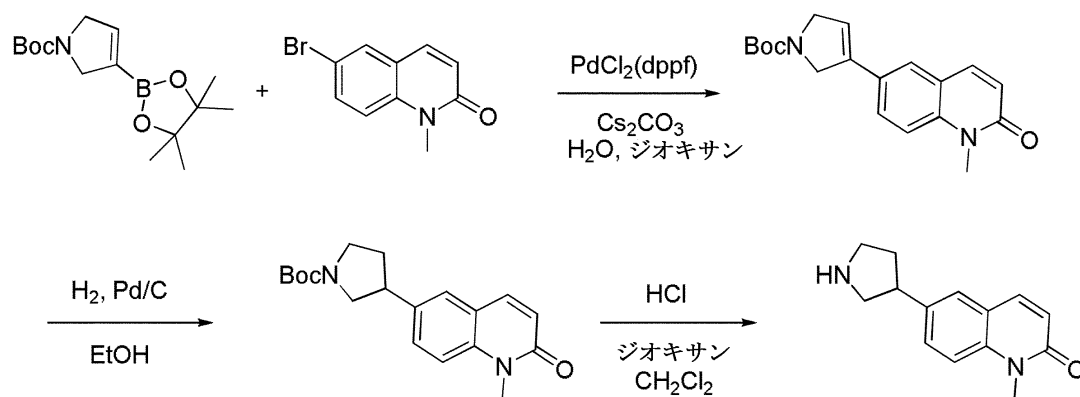
20

【0108】

調製例 4

1-メチル-6-(ピロリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン

【化32】



30

工程 1

40

回転子 (flea stirbar) を備えたマイクロ波バイアルに、tert-ブチル 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (107 mg、0.36 mmol)、6-ブロモ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン (104 mg、0.44 mmol)、Cs₂CO₃ (236 mg、0.73 mmol)、H₂O (0.15 mL) 及び脱水ジオキサン (1.5 mL) を入れた。混合物にN₂を5分間散布し、そしてPdCl₂(dppf) (22 mg、0.03 mmol) を加えた。混合物にN₂を5分間散布し、そしてマイクロ波中、110°Cで1時間加熱した。混合物をMeOH (1 mL) 及び5% HCl水溶液 (0.1 mL) で希釈し、濾過し、そして分取HPLCにより精製して油状物 (43 mg) を得た。この物質を2 g シリカゲルSPEカートリッジに適用し、そしてヘキサン類 (各々15 mL) 中0、25、50、7

50

5 及び 100% EtOAc で順次溶離して 5 個の画分を得た。画分 3～5 をプールし、そして濃縮して tert-ブチル 3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート (19 mg、16%) を得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.70$ 分、 $m/z = 327$ 。

【0109】

工程 2

EtOH (5 mL) 中の tert-ブチル 3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート (19 mg、0.088 mmol) の攪拌した溶液に、10% パラジウム担持炭 (触媒量) を加えた。この混合物を 1 atm の H_2 下で 2 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、そして濾液を濃縮すると、褐色の油状物 (16.6 mg) が残った。分取 HPLC により、tert-ブチル 3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートを得た (1 mg、5%)。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.65$ 分、 $m/z = 329$ 。

【0110】

工程 3

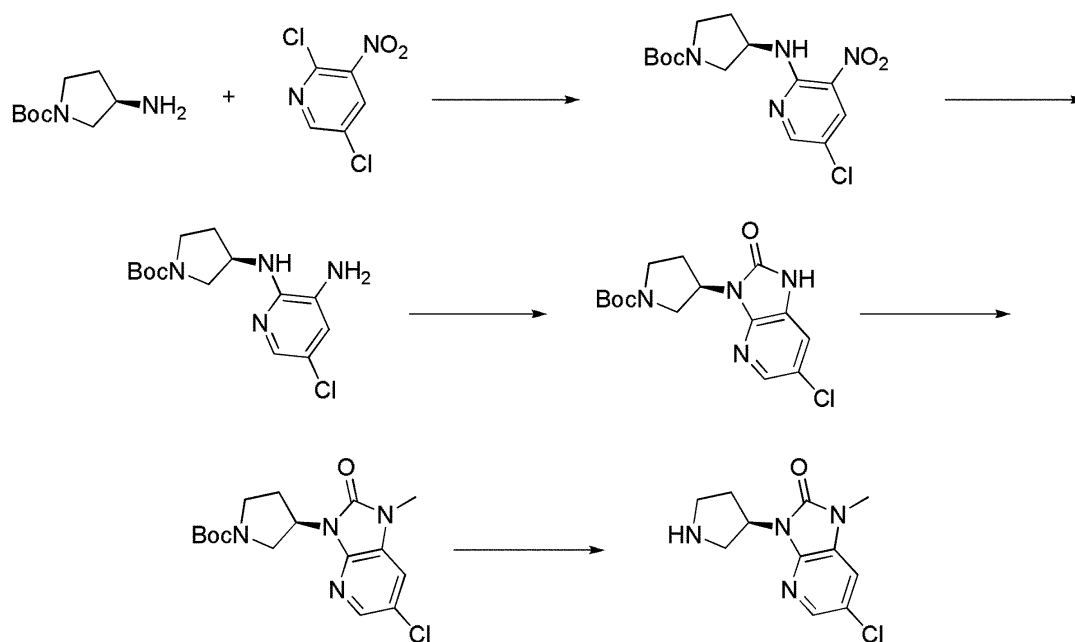
CH_2Cl_2 (2 mL) 中の tert-ブチル 3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (1 mg) の攪拌した溶液を、ジオキサン中の 4M HCl (1 mL、4 mmol) で処理した。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、そして濃縮すると 1-メチル-6- (ピロリジン-3-イル) キノリン-2 (1H)-オンがその HCl 塩 (1 mg) として残った。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.48$ 分、 $m/z = 229$ 。

【0111】

調製例 5

(R)-6-クロロ-1-メチル-3- (ピロリジン-3-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-オン

【化 33】



工程 1

壁の重厚なガラス管に、(R)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (1.35 g、7.15 mmol)、2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (1.04 g、5.4 mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2.6 mL、14.3 mmol) 及び $n\text{-PrOH}$ (10 mL) を入れた。この管を密閉し、そして混合物を加熱し、そして油浴中 120℃で

3時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物をEtOAc(200mL)に取り、1% HCl水溶液(2×40mL)、飽和NaHCO₃水溶液(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去により、褐色の油状物(1.91g)を得て、それをヘキサン類中0~50% EtOAcの勾配で溶離される40gシリカカートリッジのクロマトグラフィーに付して、(R)-tert-ブチル 3-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(1.57g、85%)を黄色の油状物として得た。LC-MS方法1 t_R=2.05分、m/z=343、287。

【0112】

工程2

MeOH(25mL)及び水(25mL)中の(R)-tert-ブチル 3-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(802mg、2.34mmol)の攪拌した溶液に、鉄粉(2.00g、35mmol)及びNH₄Cl(1.25g、2.4mmol)を加えた。混合物を6時間加熱還流し、そしてセライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、そして残留物をCH₂Cl₂(150mL)及び1M NaOH水溶液(50mL)に溶解した。層を分離し、そして水層をCH₂Cl₂(50mL)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮すると、(R)-tert-ブチル 3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(680mg、93%)が黒色の固体として残った。LC-MS方法1 t_R=1.28分、m/z=313、257。

【0113】

工程3

CH₂Cl₂(50mL)中の(R)-tert-ブチル 3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(680mg、2.2mmol)及びi-Pr₂NEt(1.2mL、6.6mmol)の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして固体トリホスゲン(213mg、0.72mmol)を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮すると、黒色の固体が残り、これをヘキサン類中0~100% EtOAcの勾配で溶離される12gシリカカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル 3-(6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(461mg、62%)を黒色の固体として得た。LC-MS方法1 t_R=1.65分、m/z=339、283。

【0114】

工程4

脱水THF(5mL)中の(R)-tert-ブチル 3-(6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(110mg、0.33mmol)の攪拌した溶液に、油中60% NaH(20mg、0.5mmol)を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、そしてMeI(0.02mL、0.33mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し、EtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2×10mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去をすると、油状物(118mg)が残り、それを、2gシリカSPEカートリッジに適用した。カートリッジを、ヘキサン類(各々15mL)中0、25、50、75及び100% EtOAcで順次溶離して、5個の画分を得た。画分2及び3をプールし、そして濃縮して、(R)-tert-ブチル 3-(6-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(109mg、95%)を赤色の油状物として得た。LC-MS方法1 t_R=1.82分、m/z=353、279。

【0115】

工程5

(R) -tert-ブチル 3-(6-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(109 mg)を CH_2Cl_2 (3 mL)に溶解し、そしてジオキサン中の4M HCl(1 mL、4 mmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、そして濃縮して、(R)-6-クロロ-1-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンをそのHCl塩(78 mg、87%)として得た。方法1 $t_R = 0.77$ 分、 $m/z = 253$ 。

【0116】

(R)-1-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において2-フルオロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがって調製した。

10

【0117】

(R)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において2-フルオロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

【0118】

(S)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において(S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート及び2-フルオロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

20

【0119】

(S)-5-フルオロ-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において(S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート及び2, 5-ジフルオロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

【0120】

(S)-2-オキソ-1-(ピロリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルを、工程1において(S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート及び4-フルオロ-3-ニトロベンゾニトリルを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

30

【0121】

(R)-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルを、工程1において3-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリルを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

【0122】

(S)-7-クロロ-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において(S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート及び2, 6-ジクロロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

40

【0123】

(R)-7-クロロ-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを、工程1において2, 6-ジクロロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程4を省略することによって調製した。

【0124】

(R)-6-クロロ-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オンを、工程4を省略して先に記載したように調製した。

【0125】

(S)-N-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピロリジン-3-アミンを、工程1において2, 5-ジフルオロニトロベンゼンを使用した類似手順にしたがい、かつ工程

50

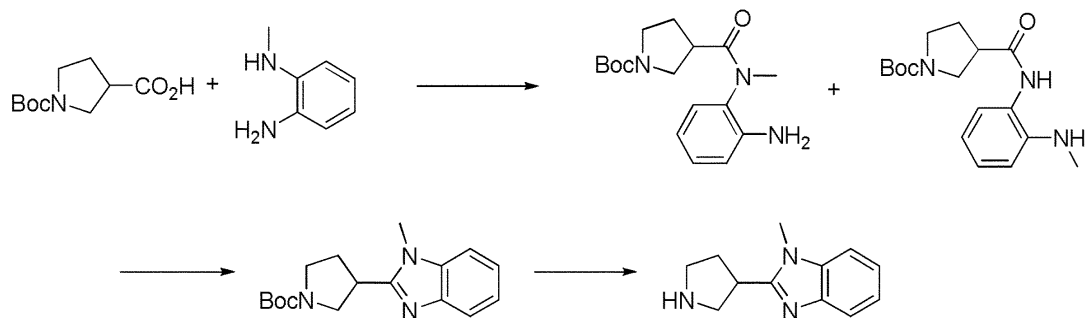
2、3及び4を省略することによって調製した。

【0126】

調製例6

1-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化34】



10

工程1

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(1.00g、4.65mmol)、N-メチルフェニレンジアミン(570mg、4.65mmol)、i-Pr₂NEt(2.5mL、14.0mmol)及びCH₂Cl₂(25mL)の攪拌した溶液に、固体HATU(1.95g、5.1mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し、そして濃縮すると、褐色の油状物が残った。この物質をEtOAc(175mL)に取り、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去をすると、アミド生成物の粗混合物(2.82g)が褐色の油状物として残り、それを、次の工程で直接使用した。LC-MS方法1 t_R=1.37分、m/z=321。

20

【0127】

工程2

工程1からの粗生成物(2.82g)を、氷HOAc(80mL)中、70℃で18時間加熱した。この混合物を濃縮した。残留物をEtOAc(200mL)に取り、ブライン(30mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去をすると、褐色の固体が残り、これをヘキサン類中0~100% EtOAcの勾配で溶離される12gシリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(93mg)を得た。LC-MS方法1 t_R=1.12分、m/z=302。

30

【0128】

工程3

tert-ブチル 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(93mg)を、CH₂Cl₂(3mL)に溶解し、そしてジオキサン中4M HCl(1mL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、そして濃縮すると、1-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(103mg)が赤色の固体として残った。LC-MS方法1 t_R=0.40分、m/z=202。

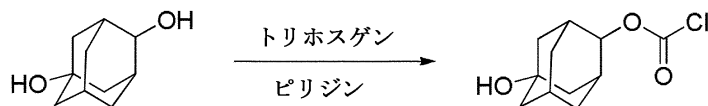
40

【0129】

調製例7

1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマート

【化 3 5】



脱水ピリジン（20 mL）及び脱水 CH_2Cl_2 （60 mL）中の1,4-ジヒドロキシア
 ダマンタン（1.69 g、10.0 mmol）の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして脱
 水 CH_2Cl_2 （20 mL）中のトリホスゲン（0.98 g、3.3 mmol）の溶液を、15
 分間にわたって滴下した。混合物を氷浴中で3時間攪拌し、標記クロロホルマートの0.
 1 M 溶液を得て、それを直接使用した。

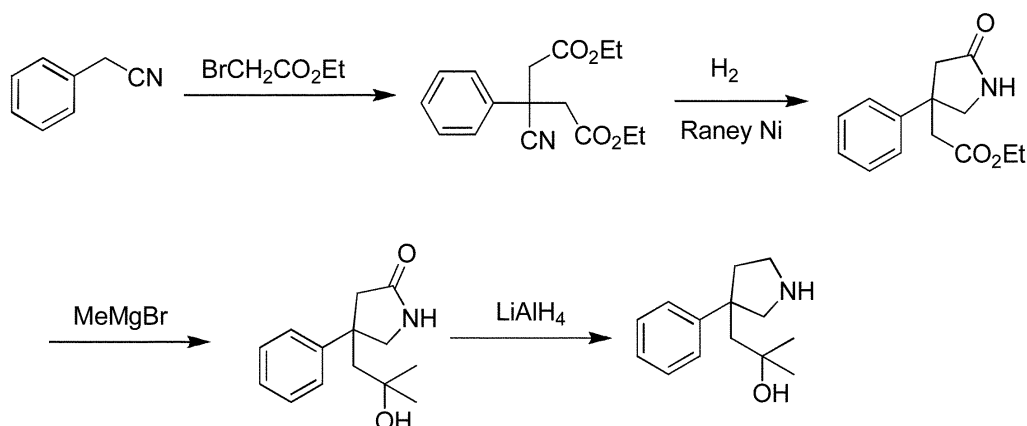
10

【0130】

調製例 8

2-メチル-1-(3-フェニルピロリジン-3-イル)プロパン-2-オール

【化 3 6】



20

工程 1

無水 THF（100 mL）中のベンジルシアニド（11.7 g、100 mmol）の溶液に、
 ドライアイス／アセトン浴中 -78°C で、THF 中の LiHMDS の溶液（1 M、200 mL、
 200 mmol）をゆっくり加えた。添加後、混合物を室温に温め、1時間攪拌し、 -78°C
 に冷却し、そしてブromo酢酸エチル（32.9 g、198 mmol）を滴下した。添加後、
 反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC がベンジルシアニド（benzyl cyanide）が
 消費されたことを示したら、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（150 mL）でクエンチ
 し、そして EtOAc（ 3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3
 水溶液（150 mL）及びブライン（150 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そし
 て濃縮して粗最終生成物を得て、それを、PE/EtOAc = 50 : 1 ~ 10 : 1 で溶離
 されるシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 3-シアノ
 3-フェニルペンタンジオアート（10.6 g、収率 37%）を褐色の油状物として得た
 ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ 7.45 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.06 (q,
 4H), 3.2 (m, 4H), 1.12 (t, 6H)。

30

40

【0131】

工程 2

EtOH（240 mL）中のジエチル 3-シアノ-3-フェニルペンタンジオアート（
 8 g、27.7 mmol）及びラネーニッケル（4 g）の混合物を、 H_2 雰囲気（50 psi）
 下、室温で2日間攪拌した。TLC 及び LC-MS が、反応が完了したことを示したら、
 反応混合物をセライトを通して濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮乾固した。残留物を
 PE/EtOAc = 10 : 1 ~ 1 : 8 で溶離するシリカゲルカラムのクロマトグラフィーに
 より精製し、エチル 2-(5-オキソ-3-フェニルピロリジン-3-イル)アセター

50

ト (4.8 g、収率 71%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.72 (d, 1H), 2.86-2.70 (m, 4H), 1.03 (t, 3H)。

【0132】

工程 3

無水 THF (30 mL) 中のエチル 2-(5-オキソ-3-フェニルピロリジン-3-イル) アセタート (2.63 g、10.6 mmol) の溶液に、エーテル中の MeMgBr の溶液 (3M、35.5 mL、106 mmol) を、ドライアイス/アセトン浴中、-78℃で滴下した。添加後、反応混合物を室温に温め、そして 3 時間攪拌し、TLC が、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (60 mL) で希釈し、そして EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮乾固して、粗 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピロリジン-2-オン (2.17 g、収率 87.5%) を得て、それを、精製せずに次の工程に直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39-7.25 (m, 5H), 5.61 (s, br, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

【0133】

工程 4

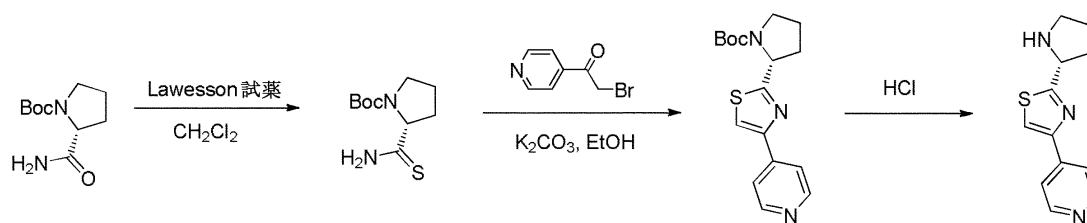
無水 THF (40 mL) 中の 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピロリジン-2-オン (粗製物、2.17 g、9.3 mmol) の溶液に、ドライアイス/アセトン浴中、-10℃で LiAlH₄ (1.42 g、37.3 mmol) を加えた。反応混合物を一晩還流した。LC-MS が、約 90% の所望の生成物が生成されたことを示した。反応混合物を無水 THF (200 mL) で希釈し、そしてセライトを通して濾過した。フィルターケーキを、無水 THF で数回洗浄した。濾液を濃縮乾固して、粗 2-メチル-1-(3-フェニルピロリジン-3-イル) プロパン-2-オール (1.34 g、67%) を得て、それを精製せずに次の工程に直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28-7.22 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 1H), 3.82 (s, br, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

【0134】

調製例 9

(R)-4-(ピロリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-2-イル) チアゾール

【化 37】



工程 1

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の Boc-D-プロリンアミド (2.63 g、12.3 mmol) の攪拌した溶液に、室温でローソン試薬 (2.73 g、6.75 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌し、そして濃縮した。油状残留物を、CH₂Cl₂ 中 0~20% MeOH の勾配で溶離される 40 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製し、(R)-tert-ブチル 2-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシレート (2.65 g、94%) を黄褐色の固体として得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.23 分、m/z = 231、173、131。

【0135】

工程 2

(R)-tert-ブチル 2-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシレート (373 mg、1.6 mmol)、4-(プロモアセチル)ピリジン・HBr (455 mg、1.6 mmol)、 K_2CO_3 (224 mg、1.6 mmol) 及び EtOH (20 mL) の攪拌した混合物を、4 時間加熱還流した。混合物を冷却して、そして濃縮した。残留物を EtOAc (90 mL) に取り、0.5 M NaOH 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去をすると、琥珀色の油状物 (410 mg) が残った。粗生成物の一部 379 mg を、ヘキサン類中 0~100% EtOAc の勾配で溶離される、12 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製し、(R)-tert-ブチル 2-(4-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (200 mg、37%) を黄褐色の固体として得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.20$ 分、 $m/z = 332$ 。

10

【0136】

工程 3

工程 2 からの粗生成物の 31 mg アリコート を、 CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、そしてジオキサン中の 4M HCl (1 mL) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、そして濃縮すると、(R)-4-(ピリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾールがその HCl 塩 (35 mg) として残った。LC-MS 方法 1 $t_R = 0.40$ 分、 $m/z = 232$ 。

【0137】

工程 2 及び 3 において記載した手順と類似した手順にしたがって、4-(ピリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル)チアゾールを、tert-ブチル 3-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシレートから調製した。

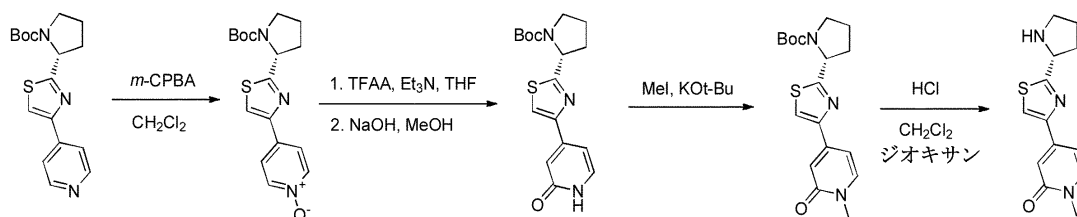
20

【0138】

調製例 10

(R)-1-メチル-4-(2-(ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【化 38】



30

工程 1

CH_2Cl_2 (40 mL) 中の (R)-tert-ブチル 2-(4-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.34 g、4.0 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、固体 m-CPBA ($\leq 77\%$ 、1.00 g、 ≤ 4.4 mmol) を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (160 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去をすると、(R)-4-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン-1-オキシド及び m-CPBA (1.70 g) の混合物が残り、それを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.37$ 分、 $m/z = 348$ 。

40

【0139】

工程 2

脱水 THF (10 mL) 中の、工程 1 からの粗 (R)-4-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン-1-オキシド (890 mg、2.6 mmol) 及び Et_3N (2.15 mL、15.4 mmol) の攪拌した溶液を、

50

氷浴中で冷却し、そしてトリフルオロ酢酸無水物（1.05 mL、7.7 mmol）を加えた。この混合物を室温に温まるにまかせ、そして4時間攪拌した。MeOH（10 mL）及び2 M NaOH水溶液（10 mL）を加えた。混合物を週末にかけて攪拌し、そして濃縮してTHF及びMeOHを除去した。水性残留物を5% HCl水溶液（20 mL）で酸性化し、そしてEtOAc（150 mL）で抽出した。有機層をブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮すると、褐色の粘性性固体（1.67 g）が残った。12 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーが、EtOAcで、続いてEtOAc中0～25% MeOHの勾配で溶離されて、（R）-tert-ブチル 2-（4-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（318 mg、36%）を油状物として得た。LC-MS方法1 t_R = 1.35分、 m/z = 348、292。

10

【0140】

工程3

脱水THF（10 mL）中の（R）-tert-ブチル 2-（4-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（318 mg、0.92 mmol）の攪拌した氷冷溶液に、固体KOt-Bu（98 mg、0.87 mmol）を加えた。混合物を、氷浴中で10分間攪拌し、そしてMeI（0.055 mL、0.87 mmol）を加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、そして濃縮した。残留物をEtOAc（100 mL）に取り、飽和NaHCO₃水溶液（2×10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去をすると、褐色のシロップ（275 mg）が残り、これを、EtOAcで、続いてEtOAc中0～20% MeOHの勾配で溶離される12 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、回収された出発物質（61 mg、19%）及び（R）-tert-ブチル 2-（4-（1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（131 mg、40%）を得た。LC-MS方法1 t_R = 1.47分、 m/z = 362。

20

【0141】

工程4.

（R）-tert-ブチル 2-（4-（1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（131 mg）をCH₂Cl₂（5 mL）に溶解し、そしてジオキサン中4M HCl（5 mL）を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、そして濃縮して、（R）-1-メチル-4-（2-（ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-イル）ピリジン-2（1H）-オンHCl塩（127 mg）をオフホワイトの固体として得た。LC-MS方法1 t_R = 0.40分、 m/z = 262。

30

【0142】

（R）-4-（2-（ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-イル）ピリジン-2（1H）-オンを、工程3を省略した類似手順にしたがって調製した。

【0143】

1-メチル-4-（2-（ピロリジン-3-イル）チアゾール-4-イル）ピリジン-2（1H）-オンを、4-（ピリジン-4-イル）-2-（ピロリジン-3-イル）チアゾールで出発する類似手順にしたがって調製した。

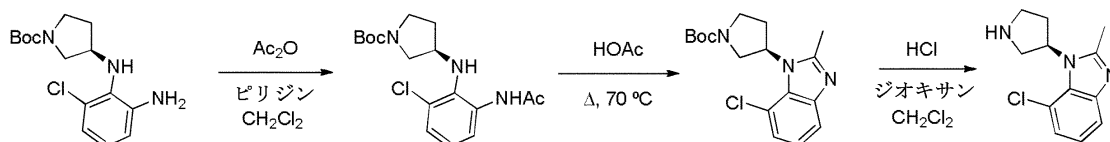
40

【0144】

調製例11

（R）-7-クロロ-2-メチル-1-（ピロリジン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化 3 9】



工程 1

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の、調製例 6 工程 1 及び 2 で記載したように (R)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート及び 2, 6-ジクロロニトロベンゼンから調製した (R)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-6-クロロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (135 mg、0.43 mmol) 及びピリジン (0.105 mL、1.4 mmol) の攪拌した溶液に、無水酢酸 (0.045 mL、0.48 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、粗 (R)-tert-ブチル 3-((2-アセトアミド-6-クロロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (148 mg、96%) が褐色の油状物として残り、それを次の工程で精製せずに使用した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.67 分、m/z = 354、298。

【0145】

工程 2

粗 (R)-tert-ブチル 3-((2-アセトアミド-6-クロロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (148 mg) を氷 HOAc (20 mL) に溶解し、そして 70 °C で 1 日間加熱した。混合物を濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) に取り、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、褐色の油状物 (133 mg) が残り、それをヘキサン類中 0~100% EtOAc の勾配で溶離される 12 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (59 mg、18%) を褐色の油状物として得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.42 分、m/z = 336。

【0146】

工程 3

(R)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを、調製例 6 工程 5 で記載したように標記化合物を変換した。

【0147】

(S)-7-クロロ-2-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを、工程 1 において tert-ブチル 3-((2-アミノ-6-クロロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートを使用する、先に記載した手順と類似した手順にしたがって調製した。

【0148】

(S)-2-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルを、工程 1 において (S)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-シアノフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートを使用する、先に記載した手順と類似した手順にしたがって調製した。

【0149】

調製例 12

5-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリジン

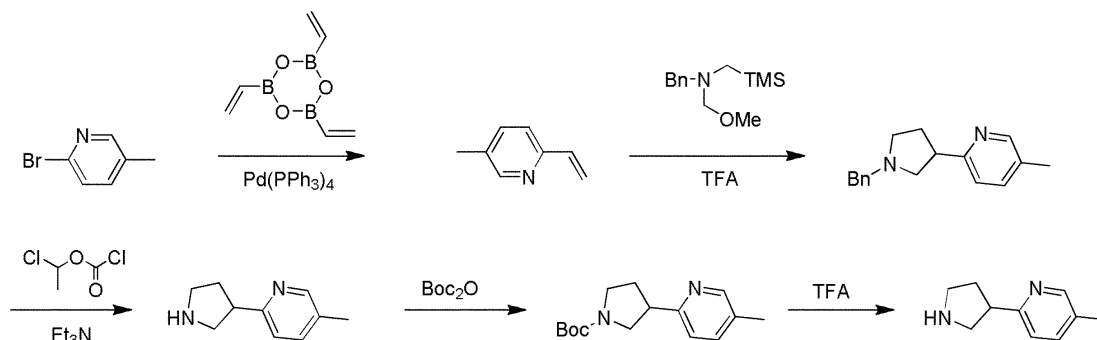
10

20

30

40

【化 40】



10

工程 1

トルエン（15 mL）／EtOH（10 mL）／H₂O（5 mL）中の2-ブロモ-5-メチルピリジン（1.7 g、10 mmol）、2,4,6-トリビニルシクロトリボロキサイン（2,4,6-trivinyl-cyclotriboroxanein）（1.20 g、5 mmol）及びNa₂CO₃（3.73 g、35.2 mmol）の攪拌した混合物に、N₂下でPd(PPh₃)₄（300 mg、0.25 mmol）を加えた。混合物を100℃で一晩攪拌した。得られた混合物を水（20 mL）でクエンチし、そしてEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィーカラム（PE：EA＝50：1）により精製して、5-メチル-2-ビニルピリジン（900 mg、75.6%）を黄色の油状物として得た。

20

【0150】

工程 2

脱水CH₂Cl₂（6 mL）中の5-メチル-2-ビニルピリジン（600 mg、1.87 mmol）の攪拌した溶液に、N-ベンジル-1-メトキシ-N-（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（1.42 g、6.0 mmol）及びTFA（570 mg、5.0 mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。TLCが、出発物質の消失を示した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液（15 mL）でクエンチし、そしてEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（40 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。残留物をPE／EA＝5：1で溶離されるシリカカートリッジのクロマトグラフィーカラムにより精製して、2-（1-ベンジルピロリジン-3-イル）-5-メチルピリジン（450 mg、35%）を黄色の油状物として得た。

30

【0151】

工程 3

脱水CH₂Cl₂（3 mL）中の2-（1-ベンジルピロリジン-3-イル）-5-メチルピリジン（200 mg、0.79 mmol）の攪拌した溶液に、Et₃N（80 mg、0.79 mmol）及び1-クロロエチルカルボノクロリダート（225 mg、1.6 mmol）を0℃で加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、そしてCH₂Cl₂（5 mL）に溶解した。有機溶液を水（20 mL×3）で洗浄し、そして合わせた水層を濃縮して、粗5-メチル-2-（ピロリジン-3-イル）ピリジン（150 mg、82%）を固体として得て、それを精製せずに次の工程に使用した。

40

【0152】

工程 4

脱水CH₂Cl₂（4 mL）中の粗5-メチル-2-（ピロリジン-3-イル）ピリジン（200 mg、1.24 mmol）の攪拌した溶液に、(Boc)₂O（432 mg、2.0 mmol）及びEt₃N（300 mg、3 mmol）を0℃で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。TLCが、出発物質の消失を示した。混合物を水（20 mL）でクエンチし、そしてEtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（10 mL）及びブライン（10

50

mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を分取TLC (PE/E A = 1 : 1)により精製して、tert-ブチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (85 mg、26%)を黄色の油状物として得た。

【0153】

工程 5

脱水 CH_2Cl_2 (3 mL)中のtert-ブチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (260 mg、1.0 mmol)の攪拌した溶液に、TFA (2 mL、 CH_2Cl_2 中20%)を0℃で滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCが、出発物質の消失を示した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗5-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリジン (170 mg、96%)を得て、それを精製せずに次の工程に使用した。

10

【0154】

以下の化合物を、先に記載した手順と類似した手順にしたがって調製した：

工程1において5-ブロモ-2-クロロピリミジンを使用した2-メチル-5-(ピロリジン-3-イル)ピリジン。

工程1において3-クロロ-6-メチルピリダジンを使用した3-メチル-6-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン。

工程1において2-クロロ-4-メチルピリミジンを使用した4-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン。

工程1において2-クロロ-5-メチルピリミジンを使用した5-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン。

20

工程1において2-クロロ-5-フルオロピリミジンを使用した5-フルオロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン。

工程1において2-クロロ-4,4-ジメチルピリミジンを使用した4,6-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン。

工程1において2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジンを使用した2-(ピロリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン。

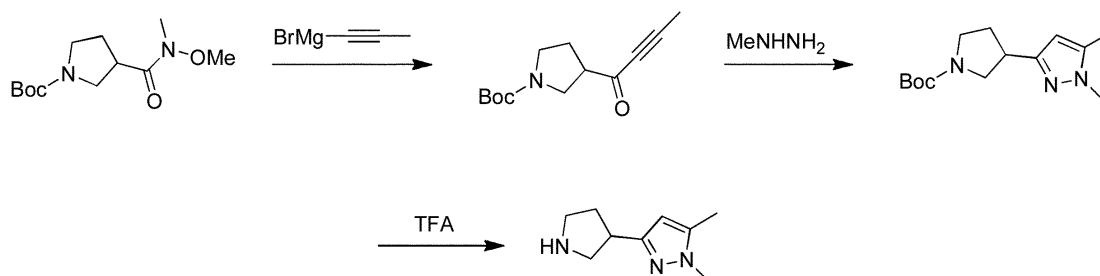
【0155】

調製例 13

1,5-ジメチル-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール

30

【化41】



40

工程 1

脱水THF (10 mL)中のtert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (2 g、7.75 mmol)の攪拌した混合物に、 N_2 下、-78℃で1-プロピニルマグネシウムブロミド (1-propynylmagnesium bromide) (30 mL、15 mmol)を加えた。反応混合物を-78℃で0.5時間攪拌し、室温にゆっくり温まるにまかせて、そしてさらに10時間攪拌した。混合物を2N HCl水溶液 (20 mL)で0℃でクエンチし、そしてEtOAc (50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)及びブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を分取TLC (PE/E A = 1 : 1)により精製して、tert-ブチル 3-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1.6 g、86%)を白色

50

の油状物として得た。

【0156】

工程 2

MeOH (20 mL) 中の 3-(1-オキソブター-2-イニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.8 g、3.4 mmol) の攪拌した溶液にメチルーヒドラジン (5 g、44 mmol) を加えた。この混合物を室温で 10 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、そして CH₂Cl₂ (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を分取 TLC (PE/E A=1:1) により精製して、3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

【0157】

工程 3

脱水 CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (50 mg、0.19 mmol) の攪拌した溶液に、TFA (2 mL、CH₂Cl₂ 中 20%) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。TLC が、出発物質の消失を示した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗 1,5-ジメチル-3-ピロリジン-3-イル-1H-ピラゾール (33 mg、91%) を得て、それを精製せずに次の工程に使用した。

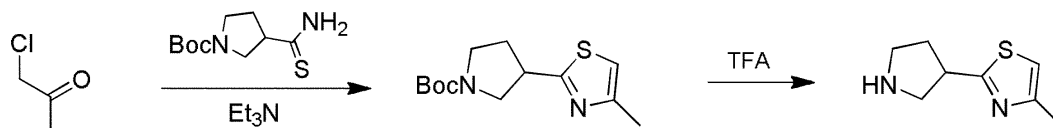
【0158】

20

調製例 14

4-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)チアゾール

【化 42】



脱水ジオキサン (1 mL) 中のtert-ブチル 3-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシラート (100 mg、0.44 mmol) の攪拌した溶液に、1-クロロプロパン-2-オン (80 mg、0.87 mmol) 及びトリエチルアミン (132 mg、1.31 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、そして一晩還流した。反応混合物に EtOAc (10 mL) を加え、水 (5 mL×3) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして分取 TLC (PE:E A=1:1) により精製して、tert-ブチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (90 mg、75%) を黄色の油状物として得た。

30

【0159】

工程 2

TFA/CH₂Cl₂ (20%、2 mL) 中のtert-ブチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (90 mg、0.34 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌し、そして濃縮して、4-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)チアゾール (55 mg、98%) を黄色の油状物として得た。

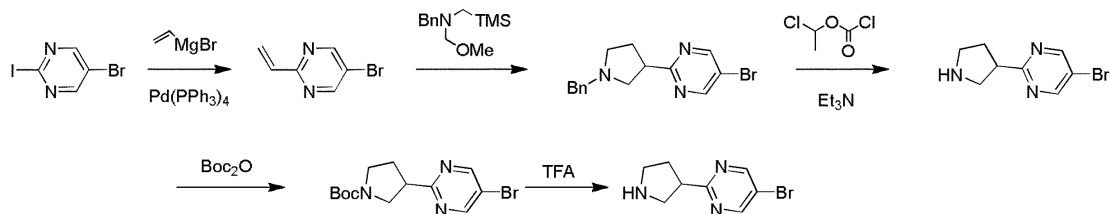
40

【0160】

調製例 14

5-ブロモ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン

【化 4 3】



工程 1

10

THF (200 mL) 中の 5-ブロモ-2-ヨードピリミジン (14.2 g、50 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (865 mg、0.75 mmol) の溶液に、窒素下室温で、ビニルマグネシウムブロミド (100 mL、100 mmol、THF 中 1 M) を滴下した。この反応混合物を 2 時間加熱還流した。形成された混合物を水 (200 mL) でクエンチし、そして EtOAc (200 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して油状物を得て、それを分取カラムクロマトグラフィーにより精製して 5-ブロモ-2-ビニルピリミジン (8 g、収率：86%) を得た。

【0161】

工程 2 ~ 5

20

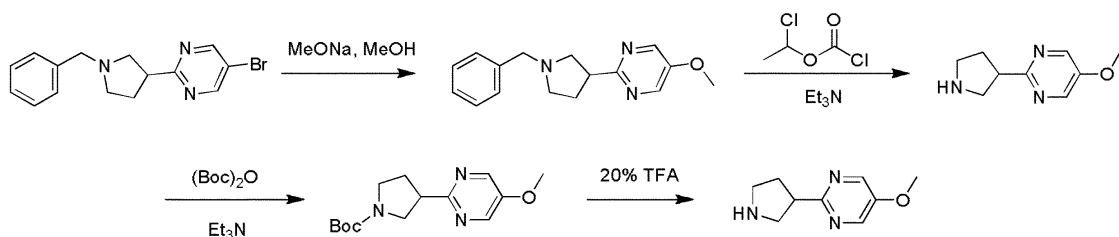
調製例 12 工程 2 ~ 5 で記載した手順と類似した手順を利用した。

【0162】

調製例 15

5-メトキシ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン

【化 4 4】



30

工程 1

均質な溶液を得るまで、ナトリウム (362 mg、15.75 mmol) を 22 °C で少量ずつメタノール (15 mL) に加えた。この溶液を次に 2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-ブロモピリミジン (1 g、3.15 mmol) で処理し、そして密閉管内で 110 °C で 24 時間加熱した。混合物を冷却して、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン (230 mg、27.2%) を黄色の油状物として得た。

【0163】

40

工程 2

CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-メトキシピリミジン (100 mg、0.37 mmol) 及び Et_3N (37.6 mg、0.37 mmol) の溶液に、1-クロロエチルカルボノクロリダート (63.8 mg、0.45 mmol) を 0 °C で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して粗 5-メトキシ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン (100 mg) を得て、それを精製せずに次の工程に使用した。

【0164】

工程 3

脱水 CH_2Cl_2 中の 5-メトキシ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン (21

50

0 mg、1.17 mmol) の攪拌した溶液に、Et₃N (354.5 mg、3.51 mmol) 及び (Boc)₂O (529 mg、2.34 mmol) を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC が、出発物質の消失を示した。反応混合物を水 (10 mL×3) で洗浄し、そして合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得て、それを分取 TLC により精製し、tert-ブチル 3- (5-メトキシピリミジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg、46%) を固体として得た。

【0165】

工程 4

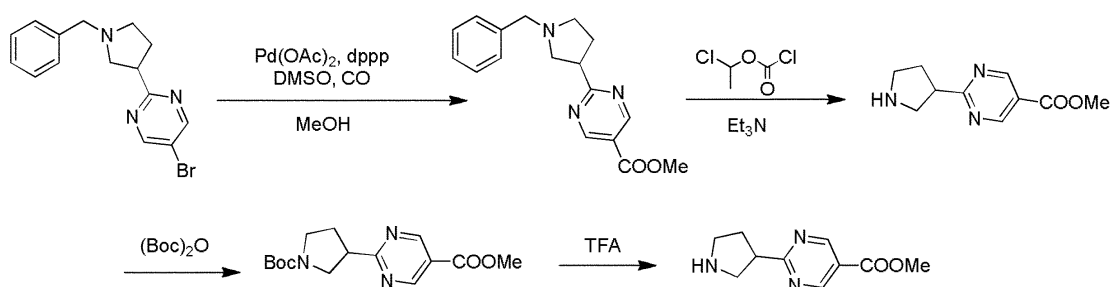
脱水 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中の tert-ブチル 3- (5-メトキシピリミジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (13 mg、0.047 mmol) の溶液に、TFA (CH₂Cl₂ 中 20%、2 mL) を 0℃ で加えた。形成された溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物 (8 mg) を得て、それを精製せずに次の工程に使用した。

【0166】

調製例 16

メチル 2- (ピロリジン-3-イル) ピリミジン-5-カルボキシレート

【化 45】



工程 1

MeOH (50 mL) 及び DMSO (15 mL) 中の 2- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) -5-ブromoピリミジン (514 mg、1.62 mmol)、dppp (132 mg、0.32 mmol)、Et₃N (360 mg、3.56 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (72 mg、0.32 mmol) の混合物を、CO 下 (50 psi) 80℃ で 24 時間加熱した。反応混合物を濾過して、そして濾液を濃縮して、水 (20 mL) で処理し、そして EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、油状物を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗メチル 2- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリミジン-5-カルボキシレート (480 mg、100%) を得た。

【0167】

工程 2～4

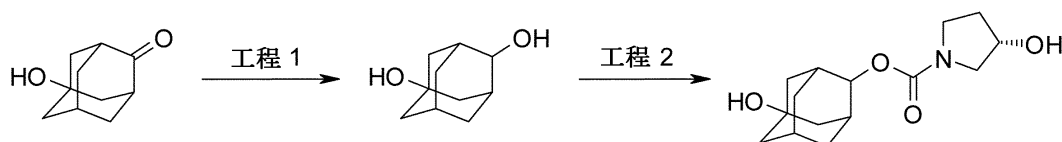
調製例 12 工程 3～5 で記載した手順と類似した手順を利用した。

【0168】

調製例 17

(S)-3-ヒドロキシーピロリジン-1-カルボン酸 5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (シス-及びトランス-異性体のおよそ 1:1 混合物)

【化 46】



工程 1：アダマンタン-1, 4-ジオール

10

20

30

40

50

水素化ホウ素ナトリウム (3.00 g) を3等分して、氷浴中で冷やしたメタノール (100 mL) 中の5-ヒドロキシアダマンタン-2-オン (5.00 g) の溶液に加えた。混合物を冷却浴中で1時間攪拌し、そして室温で一晩攪拌した。1M 塩酸を加え、そして得られた混合物を0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、次に水を残留物に加え、そして得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して、標記化合物をジアステレオマーの混合物 (およそ1:1) として得た。収率: 3.20 g (理論値の63%) ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 186$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ 。

【0169】

工程2: (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル

10

ジクロロメタン (10 mL) に溶解したトリホスゲン (0.58 g) を、 -10°C に冷却したジクロロメタン (30 mL) 中のアダマンタン-1, 4-ジオール (1.00 g) 及びピリジン (10 mL) の溶液に滴下した。この溶液をおよそ 0°C で2.5時間攪拌し、そして次に (S)-3-ヒドロキシピロリジン (0.50 mL) を加えた。得られた溶液を一晩攪拌すると同時に室温に温めた。次に溶液をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、そして氷浴中で冷やした。4M 塩酸 (25 mL) を加え、そして得られた混合物を5分間攪拌した。有機相を分離し、そして4M 塩酸及び水で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して、標記化合物をジアステレオマーの混合物 (およそ1:1) として得た。収率: 0.98 g (理論値の59%) ; 質量スペクトル (ESI^+) : $m/z = 282$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

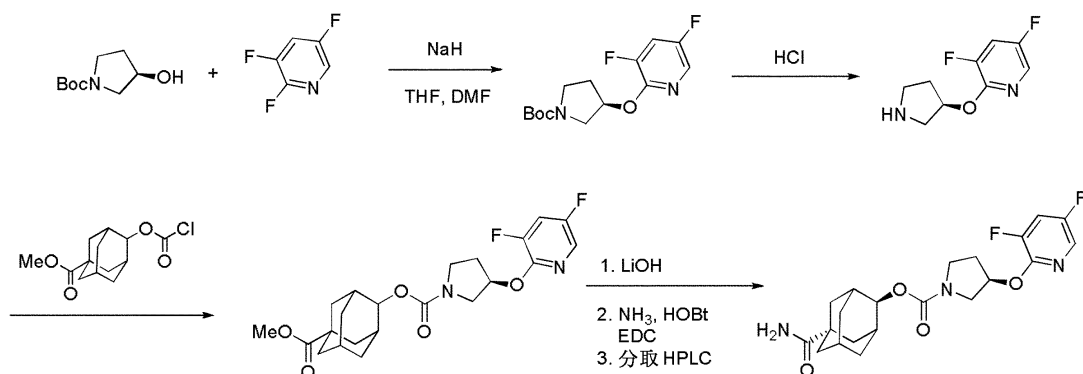
20

【0170】

実施例1

(R)-(トランス-(1-カルバモイル-4-アダマンチル))-3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化47】



30

工程1

脱水 THF (20 mL) 及び脱水 DMF (4 mL) 中の (R)-tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (1.10 g, 5.89 mmol) 及び2, 3, 5-トリフルオロピリジン (0.86 g, 6.48 mmol) の攪拌した溶液に、室温で油状物中60% NaH (0.35 g, 8.84 mmol) を加えた。混合物を 40°C 油浴中で一晩攪拌し、室温に冷却し、エーテル (175 mL) で希釈し、水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去をすると、暗色の油状物 (1.94 g) が残り、それを、ヘキサン類中0~100% EtOAc の勾配で溶離される40 g シリカカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル 3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.83 g, 47%) を得た。LC-MS 方法1 $t_R = 1.85$ 分、 $m/z = 301$ 。

40

50

【0171】

工程2

(R)-tert-ブチル 3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.83 g、2.75 mmol) をジオキサン中 4M HCl (5 mL、200 mmol) に溶解し、そして室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮すると、(R)-3, 5-ジフルオロ-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリジンがその HCl 塩 (722 mg、定量) として残った。LC-MS 方法 1 $t_R = 0.58$ 分、 $m/z = 201$ 。

【0172】

工程3

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の (R)-3, 5-ジフルオロ-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリジン HCl 塩 (540 mg、2.28 mmol) 及び i-Pr₂NEt (1.7 mL、9.5 mmol) の氷冷溶液に、調製例 1 で記載したように調製した CH₂Cl₂ (22 mL、2.2 mmol) 中の 1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチルクロロホルマートの氷冷 0.1M 溶液を加えた。混合物を室温に温まるにまかせて、そして週末にかけて攪拌した。混合物を濃縮すると、黄色の固体が残り、それを EtOAc (110 mL) に溶解し、5% HCl 水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると粗 (R)-(1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチル) 3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート (875 mg、88%) が、E 及び Z 異性体の混合物として残り、それをさらに精製しないで使用した。

【0173】

工程4

MeOH (6 mL)、THF (3 mL) 及び水 (3 mL) 中の粗 (R)-(1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチル) 3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート (875 mg、2.0 mmol) の攪拌した溶液に、固体 LiOH·H₂O (200 mg、4.8 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、そして追加の LiOH·H₂O (100 mg、2.4 mmol) を加えた。混合物を一晩攪拌し、そして減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) と 5% HCl 水溶液 (20 mL) に分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮すると (R)-4-(3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニルオキシ)アダマンタン-1-カルボン酸 (780 mg、92%) が E 及び Z 異性体の混合物として残った。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.62$ 分、 $m/z = 423$; $t_R = 1.72$ 分、 $m/z = 423$ 。

【0174】

工程5

CH₂Cl₂ (80 mL) 中の (R)-4-(3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニルオキシ)アダマンタン-1-カルボン酸 (780 mg、1.85 mmol)、HOBt·H₂O (707 mg、4.6 mmol) 及び i-Pr₂NEt (1.2 mL、9.3 mmol) の溶液を、氷浴中で冷却し、そしてジオキサン中 0.5M NH₃ (18.5 mL、9.25 mmol) を、続いて固体 EDC·HCl (885 mg、4.6 mmol) を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を EtOAc (100 mL) に取り、5% HCl 水溶液 (10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、(R)-(1-カルバモイル-4-アダマンチル) 3-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラートが E 及び Z 異性体 (713 mg) の混合物として残った。より長い保持時間の異性体を分取 HPLC により単離した (201 mg)。この物質を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、1:1 飽和 NaHCO₃ 水溶液/ブライン (15 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、白色の固体 (190 mg) が残り、これを CH₂Cl₂ 中 0~10% MeOH の勾配で溶離される 12 g シリカカートリッジのクロマトグ

ラフィーによりさらに精製して、(R)－(トランス－(1－カルバモイル－4－アダマンチル)) 3－(3, 5－ジフルオロピリジン－2－イルオキシ) ピロリジン－1－カルボキシラート (144 mg, 18%) を白色の固体として得た。LC－MS 方法2 $t_R = 7.1$ 分、 $m/z = 422$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.65 (3H), 1.85-2.20 (9H), 2.25 (3H), 3.5-3.9 (4H), 4.78 (s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.88 (m, 1H)。

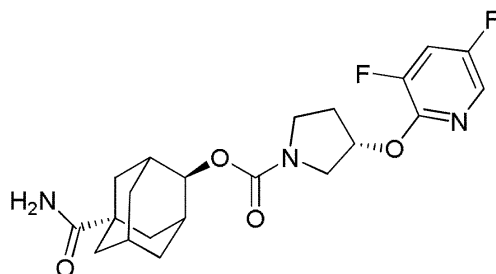
【0175】

実施例2

(S)－(トランス－(1－カルバモイル－4－アダマンチル)) 3－(3, 5－ジフルオロピリジン－2－イルオキシ) ピロリジン－1－カルボキシラート

【化48】

10



標記化合物を、工程1において(S)－tert－ブチル 3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボキシラートを使用した例に記載した手順と類似した手順にしたがって調製した。LC－MS 方法2 $t_R = 7.02$ 分、 $m/z = 422$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.35-1.50 (3H), 1.85-2.30 (12H), 3.60-3.85 (4H), 4.85 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.59 (br s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.83 (m, 1H)

20

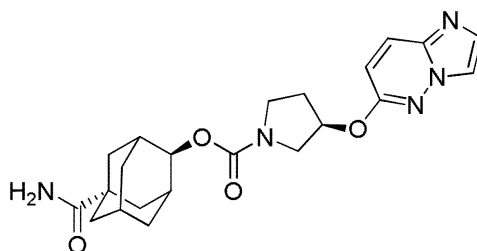
【0176】

実施例3

(R)－(トランス－(1－カルバモイル－4－アダマンチル)) 3－(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン－6－イルオキシ) ピロリジン－1－カルボキシラート

【化49】

30



標記化合物を、工程1において6－クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを使用した例に記載した手順と類似した手順にしたがって調製した。LC－MS 方法2 $t_R = 3.78$ 分、 $m/z = 426$; ^1H NMR (CD_3OD) [選択された共鳴] 7.44 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (s, 1H)

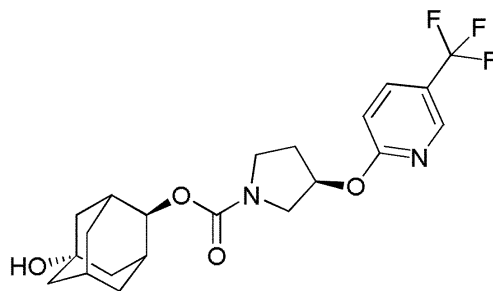
40

【0177】

実施例4

(R)－(トランス－(1－ヒドロキシ－4－アダマンチル)) 3－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イルオキシ) ピロリジン－1－カルボキシラート

【化 5 0】



10

標記化合物を、実施例 1 工程 1 ～ 3 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを、そして工程 3 において調製例 2 で記載したように調製した 1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマートの溶液を使用して調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.8$ 分、 $m/z = 427$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.40-1.55 (3H), 1.70-2.35 (12H), 3.50-3.80 (4H), 4.78 (s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)

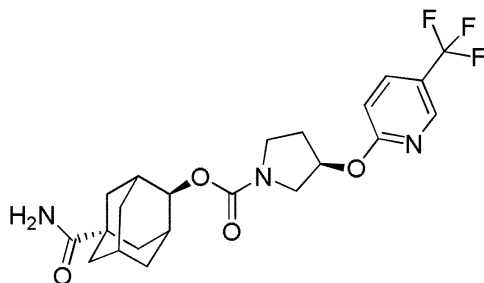
【0178】

実施例 5

(R)-(trans-(1-カルバモイル-4-アダマンチル))-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

20

【化 5 1】



30

標記化合物を、実施例 1 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを使用して調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 8.08$ 分、 $m/z = 454$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50-1.60 (3H), 1.5-2.30 (12H), 3.55-3.80 (4H), 4.86 (s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.50-5.70 (2H), 6.82 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 1H)

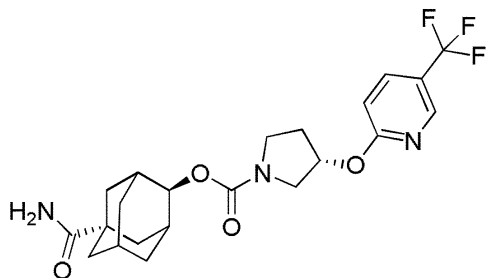
【0179】

実施例 6

(S)-(trans-(1-カルバモイル-4-アダマンチル))-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 5 2】

40



標記化合物を、実施例 1 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において

50

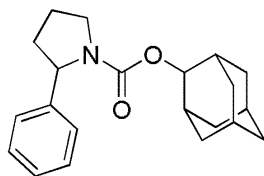
(S)-tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを使用して調製した。LC-MS方法2 $t_R = 8.07$ 分、 $m/z = 454$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50-1.60 (3H), 1.5-2.30 (12H), 3.55-3.80 (4H), 4.86 (s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.50-5.70 (2H), 6.82 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 1H)

【0180】

実施例7

2-アダマンチル 2-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート

【化53】



10

回転子を備えたバイアルに、2-フェニルピロリジン (17mg、0.12mmol)、i-Pr₂NEt (0.031mL、0.17mmol)を入れた。 CH_2Cl_2 (1.5mL)中の2-アダマンチルクロロホルマート (25mg、0.12mmol)の溶液を加えた。この混合物を週末にかけて攪拌し、そして5% HCl水溶液 (5mL)で予め湿らせた10mL Chem Elutカートリッジに適用した。カートリッジをエーテル (20mL)で溶離した。溶離液を濃縮し、そして残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物 (24mg、63%)を得た。LC-MS方法2 $t_R = 11.81$ 分、 $m/z = 326$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 0.92 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.30-2.20 (14H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (br s, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.70-5.10 (2H), 7.18 (m, 3H), 7.28 (m, 2H)。

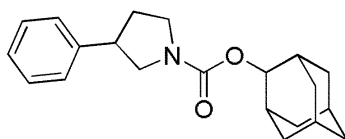
20

【0181】

実施例8

2-アダマンチル 3-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート

【化54】



30

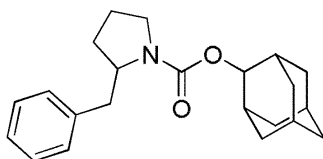
3-フェニルピロリジンを使用して実施例7の手順にしたがった。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.57 (2H), 1.70-2.10 (14H), 2.28 (m, 1H), 3.30-4.00 (4H), 4.86 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.35 (m, 2H)。

【0182】

実施例9

2-アダマンチル 2-ベンジルピロリジン-1-カルボキシレート

【化55】



40

2-ベンジルピロリジンを使用して実施例7の手順にしたがった。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50-2.20 (18H), 2.61 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.90 (1H

50

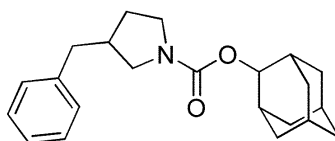
), 7.18 (m, 3H), 7.28 (m, 2H)。

【0183】

実施例10

2-アダマンチル 3-ベンジルピロリジン-1-カルボキシラート

【化56】



10

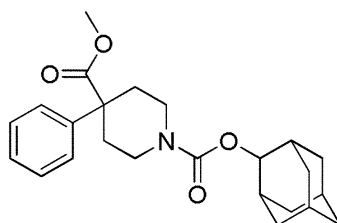
3-ベンジルピロリジンを使用して実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法1 $t_R = 2.48$ 分、 $m/z = 340$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.45-2.05 (16H), 2.44 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.28 (m, 2H)。

【0184】

実施例11

1-(2-アダマンチル) 4-メチル 4-フェニルピペリジン-1, 4-ジカルボキシラート

【化57】



20

CH_2Cl_2 (25 mL) 中のメチル 4-フェニルピペリジン-4-カルボキシラート塩酸塩 (983 mg, 3.8 mmol) 及び $i-Pr_2NEt$ (1.88 mL, 10.5 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、2-アダマンチルクロロホルマート (750 mg, 3.5 mmol) を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をエーテル (150 mL) で希釈し、5% HCl 水溶液 (2×30 mL) 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30 mL) で洗浄し、そして $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、粗生成物 (1.37 g, 99%) が白色の固体として残った。40 mg 部分を分取 HPLC により精製して、標記化合物 (32 mg) を得た。LC-MS方法1 $t_R = 2.4$ 分、 $m/z = 398$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.58 (m, 2H), 1.70-2.10 (14H), 2.56 (d, 2H), 3.10 (br d, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 4.83 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 4H)。

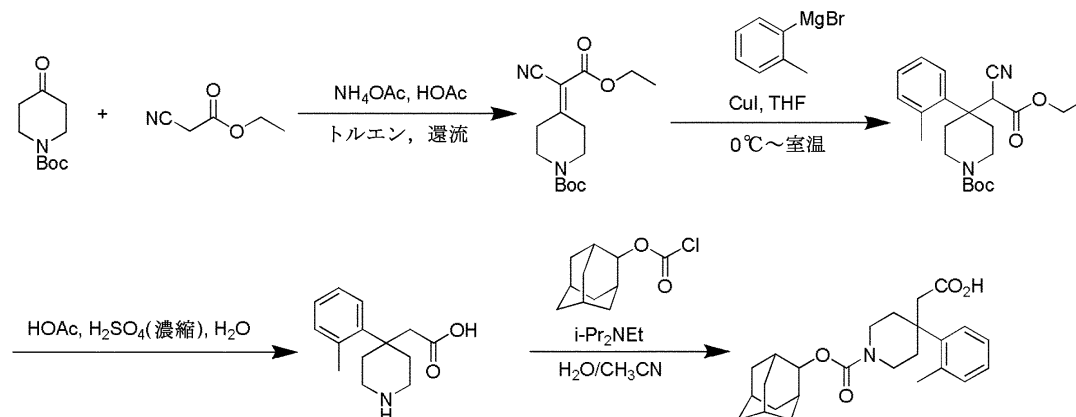
【0185】

実施例12

2-(1-(2-アダマンチルオキシカルボニル)-4-オトリルピペリジン-4-イル)酢酸

40

【化 5 8】



10

工程 1

シアノ酢酸エチル（3.475 mL、1.3 当量）、酢酸アンモニウム（1.16 g、0.6 当量）、酢酸（1.725 mL、1.2 当量）を、トルエン（55 mL）中の *N*-*Boc*-4-ピペリドン（5 g、25.11 mmol）の溶液に加えた。混合物を、110℃で2時間、85℃で一晩、次に135℃で4時間加熱した。混合物を5% *NaOH* 水溶液（15 mL）、水（15 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残留物を、ヘキサン類中5～40% *EtOAc* の勾配で溶離される120 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製し、*tert*-ブチル 4-（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン）ピペリジン-1-カルボキシラート（4.71 g、64%）をオフホワイトの固体として得た。

20

【0186】

工程 2

tert-ブチル 4-（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン）ピペリジン-1-カルボキシラート（196 mg、0.667 mmol）、ヨウ化銅（39 mg、0.3 当量）及び無水 *THF*（4 mL）の混合物を脱ガスし、そして N_2 ガス（3×）をさらに入れ、そして0℃に冷却した。オートリルマグネシウムブロミド（エーテル中2.0 M、600 μL、1.8 当量）の溶液を滴下した。混合物を N_2 ガスの保護下、0℃で1時間攪拌し、その後ゆっくりと室温に温め、そして室温で2時間攪拌した。*LC-MS* により、反応が完了したことが分かった。混合物を再び0℃に冷却し、2% *HCl* 水溶液でクエンチして *pH* = 約5にし、*EtOAc*（3×35 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH_4Cl （10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残留物をヘキサン類中0～30% *EtOAc* の勾配で溶離される12 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製し、*tert*-ブチル 4-（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル）-4-オートリルピペリジン-1-カルボキシラート（226 mg、88%）を澄明な油状物として得た。

30

【0187】

工程 3

tert-ブチル 4-（1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル）-4-オートリルピペリジン-1-カルボキシラート（226 mg、0.585 mmol）を、酢酸（2 mL）、濃硫酸（1 mL）及び水（1 mL）と混合した。この混合物を140℃に6時間加熱した。室温に冷却後、混合物を5% *NaOH* 水溶液で *pH* = 約9に塩基性化した。

40

【0188】

工程 4

上の水溶液の画分（約15 mgの2-（4-オートリルピペリジン-4-イル）酢酸、0.064 mmolを含有する）を、2-アダマンチルクロロホルマー（15 mg、1.1 当量）と混合した。*i-Pr*₂*NEt*（100 μL、過剰量）を加えた。アセトニトリルを加

50

えて、混合物を均質にした。室温で1時間攪拌した後、混合物を酸性化し、そして分取HPLCにより精製して、2-(1-(2-アダマンチルオキシカルボニル)-4-オトリルピペリジン-4-イル)酢酸(4.4mg)を得た。LC-MS方法1 $t_R = 2.13$ 分、 $m/z = 412$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) [選択された共鳴] 7.14(m, 4H), 4.82(s, 1H), 3.72(br s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.52(s, 3H), 2.46(dt, 2H), 2.0(m, 5H), 1.06(d, 3H)。

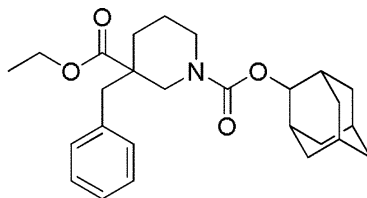
【0189】

実施例13

1-(2-アダマンチル)-3-エチル-3-ベンジルピペリジン-1,3-ジカルボキシラート

10

【化59】



エチル-3-ベンジルピペリジン-3-カルボキシラートを使用して、実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法2 $t_R = 12.77$ 分、 $m/z = 426$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.12(t, 3H), 1.40-2.10(18H), 2.78(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.17(d, 1H), 3.68(m, 2H), 3.95-4.20(3H), 4.83(s, 1H), 7.11(m, 2H), 7.23(m, 3H)。

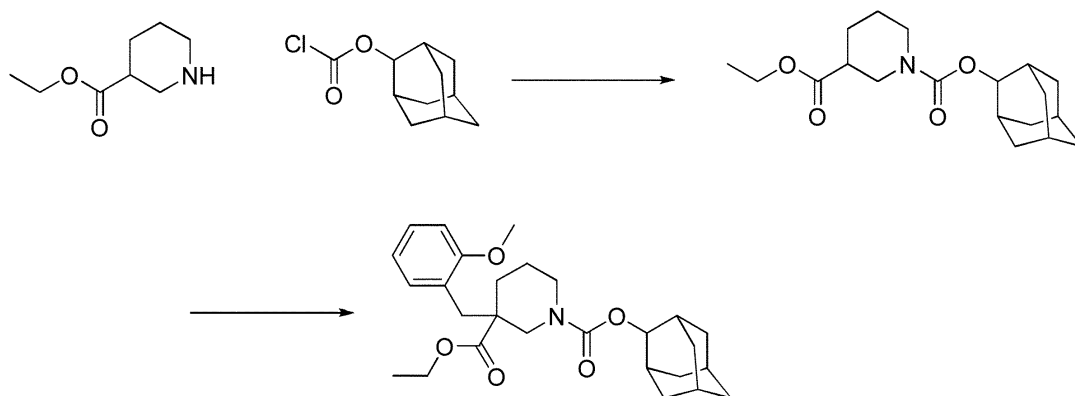
20

【0190】

実施例14

1-(2-アダマンチル)-3-エトキシカルボニル-3-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-1-カルボキシラート

【化60】



30

工程1

40

1-(2-アダマンチル)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシラートを、実施例7に記載した手順と類似した手順にしたがって、エチルピペリジン-3-カルボキシラートを使用して調製した。

【0191】

工程2

無水THF(120mL)中のジイソプロピルアミン(6.3g、62.7mmol)の攪拌した溶液に N_2 下、 $-20^\circ C$ で、2.5M n-BuLi(25.1mL、62.7mmol)を加えた。得られた溶液を、無水THF(170mL)中の1-(2-アダマンチル)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシラート(14.0g、41.8mmol)の攪拌した溶液に $-70^\circ C$ で滴下した。混合物を $-70^\circ C$ で1時間攪拌し、そして2-メト

50

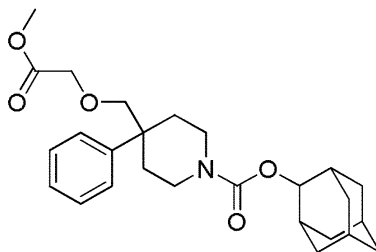
キシベンジルブロミド (10.9 g、54.3 mmol) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、ブラインでクエンチし、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (14.3 g、75%) を得た。LC-MS方法3 t_R = 2.04分、m/z = 456。

【0192】

実施例15

2-アダマンチル 4-((2-メトキシ-2-オキソエトキシ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート

【化61】



10

無水DMF (5 mL) 中の2-アダマンチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (230 mg、0.62 mmol) の攪拌した溶液に、油中60% NaH (60 mg、2.5 mmol) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、そしてブromo酢酸メチル (0.24 mL、2.5 mmol) を加えた。混合物を油浴中、50℃で4時間攪拌した。混合物をエーテル (90 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮すると、油状物 (358 mg) が残った。この物質をヘキサン類中EtOAcの勾配で溶離されるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、続いて分取HPLCにより精製して、標記化合物 (20 mg、7%) を油状物として得た。LC-MS方法2 t_R = 11.79分、m/z = 442。

20

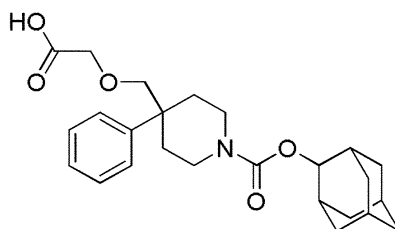
【0193】

実施例16

2-((1-(2-アダマンチルオキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)メトキシ)酢酸

30

【化62】



40

THF (0.5 mL) 及びMeOH (1 mL) 中の2-アダマンチル 4-((2-メトキシ-2-オキソエトキシ)メチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシレート (17.5 mg、0.04 mmol) の攪拌した溶液に、LiOH·H₂O (8.3 mg、0.2 mmol) 及び水 (0.5 mL) を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、そして分取HPLCに直接付した。分取HPLC (8.3 mg) からの生成物を、MP炭酸樹脂 (75 mg)、MeOH (2 mL) 及びCH₂Cl₂ (2 mL) と共に22時間穏やかに攪拌した。混合物を濾過し、そして回収した樹脂ビーズを、20:1 CH₂Cl₂/TFA (5 mL) に一晚再懸濁した。混合物を濾過し、そして濾液を濃縮すると、粗物質 (2.5 mg) が残った。この物質を分取HPLCにより精製して、標記化合物 (0.75 mg) を得た。LC-MS方法1 t_R = 2.12分、m/z = 428。

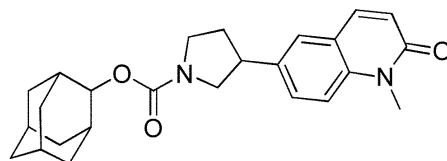
50

【0194】

実施例17

2-アダマンチル 3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化63】



10

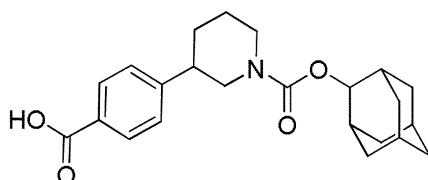
1-メチル-6-(ピロリジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オンを使用して、実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法1 $t_R = 2.04$ 分、 $m/z = 407$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.58 (2H), 1.70-2.40 (14H), 3.48 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.35-7.55 (3H), 7.72 (d, 2H)。

【0195】

実施例18

4-(1-(2-アダマンチルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)安息香酸

【化64】



20

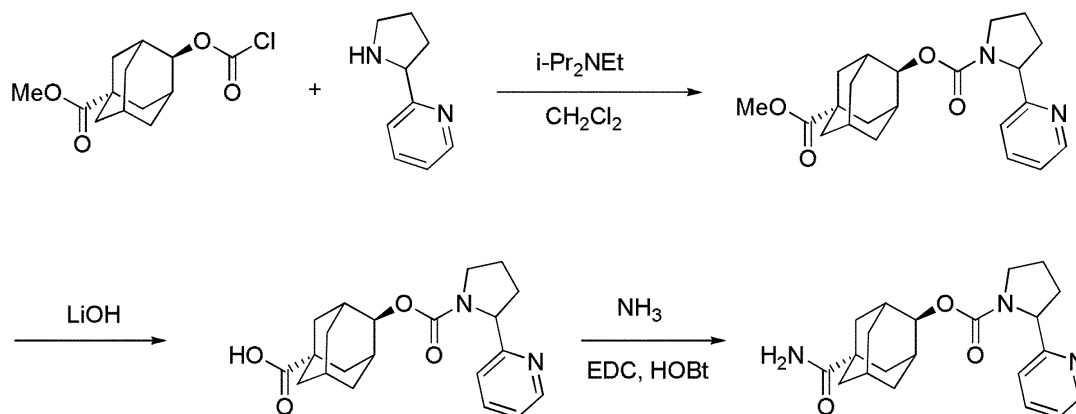
4-(ピペリジン-3-イル)安息香酸を使用して、実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法1 $t_R = 2.1$ 分、 $m/z = 384$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) [選択された共鳴] 4.88 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 8.08 (d, 2H)。

【0196】

実施例19

トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 2-(ピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化65】



40

工程1

CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 2-(ピロリジン-2-イル)ピロリジン (70 mg、0.48 mmol) 及び $i-Pr_2NEt$ (0.5 mL、2.8 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、 CH_2C

50

1₂中の氷冷0.1M 1-メトキシカルボニル-4-アダマンチルクロロホルムート(5 mL、0.5 mmol)を加えた。混合物を室温に温まるにまかせ、そして一晩攪拌した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(2×10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去により、粗1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチル 2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートを油状物として得て、それを精製せずに使用した。

【0197】

工程2

工程1からの粗1-(メトキシカルボニル)-4-アダマンチル 2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートを、1:1:2 H₂O/THF/MeOH(8 mL)、LiOH・H₂O(200 mg、4.8 mmol)に溶解し、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、酸性化し、そして分取HPLCにより精製した。より長いt_Rの異性体、トランス-4-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニルオキシ)アダマンタン-1-カルボン酸を固体として単離した(50 mg、28%)。LC-MS方法1 t_R=1.15分、m/z=371。

【0198】

工程3

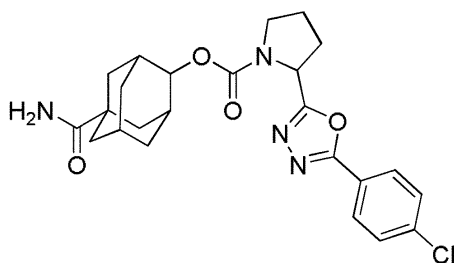
CH₂Cl₂(25 mL)中のトランス-4-(2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニルオキシ)アダマンタン-1-カルボン酸(50 mg、0.13 mmol)、HOBt・H₂O(104 mg、0.68 mmol)及びi-Pr₂NEt(0.25 mL、1.4 mmol)の攪拌した氷冷溶液に、ジオキサン中0.5M NH₃(2.5 mL、1.25 mmol)を、続いてEDC・HCl(130 mg、0.68 mmol)を加えた。混合物をゆっくりと室温に温まるにまかせ、そして一晩攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を分取HPLCにより精製して、トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートTFA塩(23 mg、46%)を油状物として得た。LC-MS方法2 t_R=3.33分、m/z=370。

【0199】

実施例20

1-カルバモイル-2-アダマンチル 2-(5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化66】



標記化合物を、実施例19で記載した手順と類似した手順にしたがい、工程1において2-(4-クロロフェニル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾールを使用して調製した。シス及びトランス異性体は分離しなかった。LC-MS方法2 t_R=6.62分、m/z=471及びt_R=6.90分、m/z=471。

【0200】

実施例21

1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

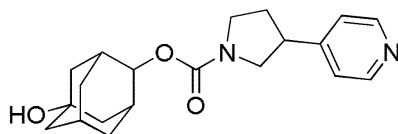
10

20

30

40

【化 6 7】



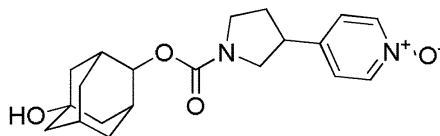
1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルム溶液及び3-(4-ピリジル)ピロリジンを使用して、実施例19工程1で記載した手順と類似した手順にしたがった。標記化合物を、異性体の混合物として単離した。LC-MS方法1 $t_R = 0.90$ 分、 $m/z = 343$ 、 ^1H NMR (CD_3OD) [選択された共鳴] 4.69 (s, 0.5H), 4.78 (s, 0.5H), 8.03 (d, 2H), 8.78 (d, 2H) 10

【0201】

実施例22

4-(1-((1-ヒドロキシ-4-アダマンチルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【化 6 8】



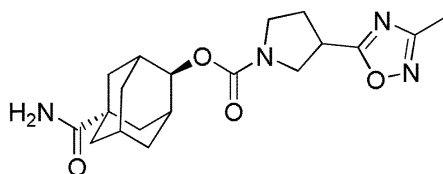
CH_2Cl_2 (50 mL) 中の1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (476 mg, 1.39 mmol) の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして固体m-CPPA (約70%, 342 mg, 約1.4 mmol) を加えた。氷浴を溶けるにまかせ、そして混合物を室温で2日間攪拌した。混合物をMeOH (50 mL) で希釈し、そしてAmberlyst A26 OH^- (5 g) を加えた。混合物を1時間攪拌し、濾過し、そして濾液を濃縮すると、粘性油状物 (539 mg) が残った。35 mg部分を分取HPLCにより精製し、標記化合物 (10.5 mg) を油状物として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 359$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) [選択された共鳴] 4.67 (s, 0.5H), 4.78 (s, 0.5H), 7.58 (d, 2H), 8.38 (d, 2H)。 30

【0202】

実施例23

トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 6 9】



標記化合物を、実施例19で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程1において3-メチル-5-(ピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールを使用して調製した。より長い t_R の異性体を単離した。LC-MS方法1 $t_R = 1.23$ 分、 $m/z = 375$ 、 ^1H NMR (CD_3OD) 1.57 (d, 2H), 1.85-2.15 (11H), 2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.45-4.95 (5H), 4.79 (s, 1H)。 40

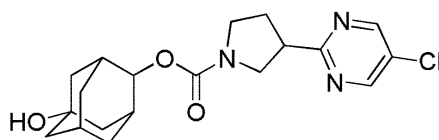
【0203】

実施例24

1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン 50

ン-1-カルボキシラート

【化70】



標記化合物を、実施例19工程1で記載した手順と類似した手順にしたがって、1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマート溶液及び5-クロロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を分取HPLCにより分離した。

10

【0204】

異性体1：トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法1 $t_R = 1.5$ 分、 $m/z = 378$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.42 (2H), 1.70-2.40 (14H), 3.55 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 8.66 (s, 2H)。

【0205】

異性体2：シス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法1 $t_R = 1.38$ 分、 $m/z = 378$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.53 (2H), 1.60-2.40 (14H), 3.52 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 4.91 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 8.63 (s, 2H)。

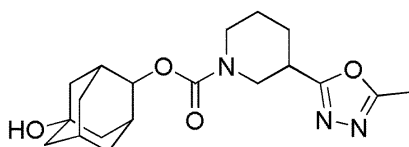
20

【0206】

実施例25

1-ヒドロキシ-4-アダマンチル 3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

【化71】



30

標記化合物を、実施例19工程1で記載した手順と類似した手順にしたがって、1-ヒドロキシ-4-アダマンチルクロロホルマート溶液及び2-メチル-5-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾールを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 362$ 。

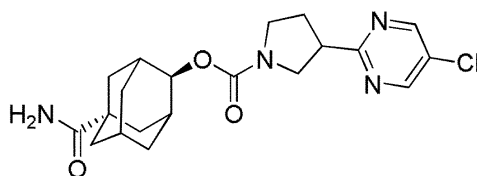
【0207】

実施例26

(1-カルバモイル-4-アダマンチル) 3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

40

【化72】



標記化合物を、実施例19で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程1において5-クロロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異

50

性体は分取HPLCにより単離した。

【0208】

異性体1：トランスー（1-カルバモイル-4-アダマンチル） 3-（5-クロロピリミジン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法1 $t_R = 1.45$ 分、 $m/z = 405$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.54 (2H), 1.85-2.40 (13H), 3.52 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H)。

【0209】

異性体2：シスー（1-カルバモイル-4-アダマンチル） 3-（5-クロロピリミジン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシラート。 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.65-1.90 (m, 6H), 1.97-2.40 (m, 9H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 8.63 (s, 2H)

10

【0210】

異性体1をそのエナンチオマーに、0.05% Et_2NH を含有する75:25 超臨界 CO_2 /MeOHで溶離されるキラルOJカラムのSFCによりさらに分離した。

【0211】

異性体1a：より短い t_R の異性体。LC-MS方法3 $t_R = 1.052$ 分、 $m/z = 405$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.02 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 8.63 (m, 2H)。

20

【0212】

異性体1b：より長い t_R の異性体。LC-MS方法3 $t_R = 1.044$ 分、 $m/z = 405$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.02 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.45-5.70 (d, 2H), 8.63 (m, 2H)

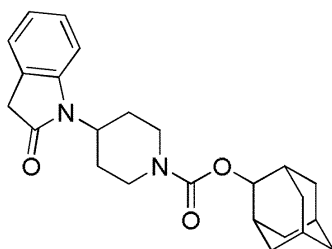
【0213】

実施例27

2-アダマンチル 4-（2-オキシインドリン-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシラート

【化73】

30



1-（ピペリジン-4-イル）インドリン-2-オンを使用して、実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法1 $t_R = 2.17$ 分、 $m/z = 417, 395$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.58 (2H), 1.70-2.15 (14H), 2.35 (m, 2H), 2.90 (2H), 3.54 (s, 2H), 4.41 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.23 (m, 2H)

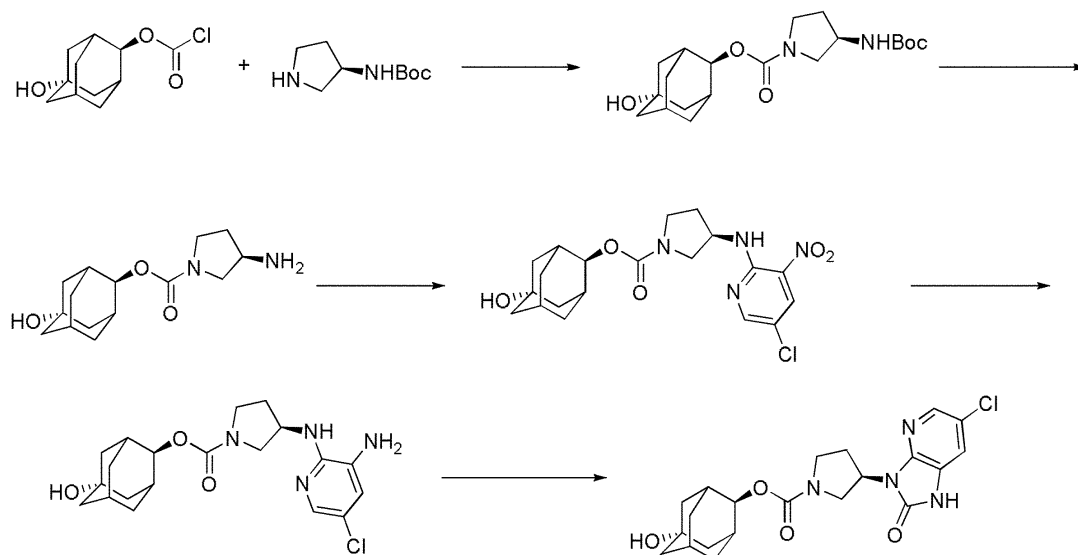
40

【0214】

実施例28

(R)-（トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル） 3-（6-クロロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3(2H)-イル）ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 7 4】



10

工程 1

CH₂Cl₂ (30 mL) 及び無水ピリジン (10 mL) 中の 1, 4-ジヒドロキシアダマンタン (858 mg、5.10 mmol) の攪拌した溶液を氷-塩浴中で冷却し、そして CH₂Cl₂ (10 mL) 中のトリホスゲン (500 mg、1.68 mmol) の溶液を 5 分間にわたって滴下した。混合物を氷浴中で 2.5 時間攪拌した。(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバマート (949 mg、5.1 mmol) を、混合物に加えた。冷却浴を終了させ、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) に取り、そして水 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、白色の泡状物 (1.57 g) が残り、それをヘキサン類中 20~100% EtOAc の勾配で溶離される 40 g シリカゲルカートリッジのクロマトグラフィーにより精製して、2つの異性体生成物を得た。

20

【0215】

異性体 1: (R)-(シス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (512 mg、26%)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.39 分、m/z = 381; ¹H NMR (CDCl₃) [選択された共鳴] 1.43 (s, 9H), 3.23 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.22 (1H), 4.63 (1H), 4.73 (s, 1H)。

30

【0216】

異性体 2: (R)-(トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (475 mg、24%)。LC-MS 方法 1 t_R = 1.45 分、m/z = 381; ¹H NMR (CDCl₃) [選択された共鳴] 1.44 (s, 9H), 3.25 (dd, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 4.22 (1H), 4.62 (1H), 4.82 (s, 1H)。

40

【0217】

工程 2

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の (R)-(トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (239 mg、0.63 mmol) の攪拌した溶液に、TFA (5 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、そして濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、1:1 ブライン/飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、(R)-(トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (156 mg、88%) が残った。LC-MS 方法 1 t_R = 0.67 分、m/z = 281。

50

【0218】

工程3

(R) - (トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル) 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (33 mg, 0.12 mmol)、*i*-Pr₂NEt (0.046 mL, 0.26 mmol)、2, 5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (25 mg, 0.13 mmol) 及び *n*-PrOH (1 mL) の混合物をマイクロ波中、120℃で2時間加熱した。反応混合物を分取HPLCにより精製して、(R) - (トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル)

3-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (40.1 mg, 78%) を黄色の油状物として得た。LC-MS 方法1 $t_R = 1.77$ 分、 $m/z = 439, 437$; ¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (m, 2H), 1.70-2.25 (13H), 2.38 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H),

10

【0219】

工程4

無水DMF (1 mL) 中の (R) - (トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル) 3-(5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (40 mg, 0.09 mmol) の攪拌した溶液に、SnCl₂ (69 mg, 0.36 mmol) を加えた。混合物を80℃で3時間加熱し、冷却し、CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、そして1:1 飽和NaHCO₃水溶液/ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮すると、所望の生成物 (2.2 mg) が残った。水層を濃縮し、そして固体残留物を、CH₂Cl₂ 中5% MeOHでトリチュレートした。濾液を、有機層からの生成物と合わせ、そして濃縮して、(R) - (トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル) 3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (5.6 mg, 15%) を得た。LC-MS 方法1 $t_R = 1.16$ 分、 $m/z = 407$ 。

20

【0220】

工程5

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の (R) - (トランス-1-ヒドロキシ-4-アダマンチル) 3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (5.6 mg, 0.014 mmol) 及び *i*-Pr₂NEt (0.01 mL, 0.056 mmol) の攪拌した氷冷溶液を、トリホスゲン (1.5 mg, 0.005 mmol) で処理した。この混合物を室温に温まるにまかせ、一晚攪拌し、そして濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物 (1.9 mg, 32%) を油状物として得た。LC-MS 方法1 $t_R = 1.43$ 分、 $m/z = 433$ 、¹H NMR (CDCl₃) [選択された共鳴] 4.79 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

30

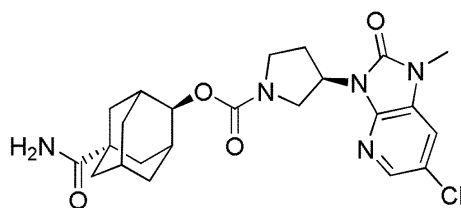
【0221】

実施例29

(R) (トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル) 3-(6-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3(2H)-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

40

【化75】



標記化合物を、実施例19で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程1において (R) - 6-クロロ-1-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ [

50

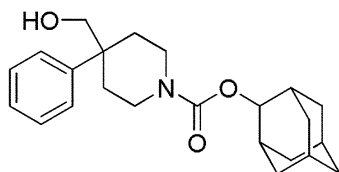
4, 5-b] ピリジン-2 (3H) -オンを使用して調製した。より長い t_R の異性体を単離した。LC-MS 方法 2 $t_R = 6.52$ 分、 $m/z = 474$ 、 ^1H NMR (CD_3OD) 1.50 (2H), 1.70-2.20 (11H), 2.25 (1H), 2.69 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40-4.10 (4H), 4.78 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。

【0222】

実施例 30

2-アダマンチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボキシラート

【化 76】



10

無水 THF (20 mL) 中の 1-(2-アダマンチル) 4-メチル 4-フェニルピペリジン-1, 4-ジカルボキシラート (1.33 g, 3.35 mmol) 及び MeOH (0.068 mL, 1.67 mmol) の攪拌した溶液に室温で、固体 LiBH₄ (0.30 g, 13.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 日間攪拌した。混合物を 5% HCl 水溶液 (50 mL) で希釈し、そしてエーテル (175 mL) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮して、粗標記化合物 (1.21 g) を白色の泡状物として得た。40 mg 部分を分取 HPLC により精製して、標記化合物 (23 mg) を白色の固体として得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.12$ 分、 $m/z = 370$ 、 ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.58 (4H), 1.70-2.10 (12H), 2.23 (d, 2H), 3.13 (2H), 3.57 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 7.28 (1H), 7.38 (4H)。

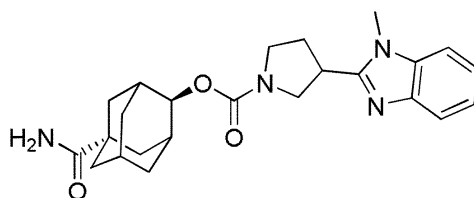
20

【0223】

実施例 31

(トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル) 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 77】



30

標記化合物を、実施例 19 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において 1-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを使用して調製した。より長い t_R の異性体を、工程 3 から単離した。LC-MS 方法 2 $t_R = 3.82$ 分、 $m/z = 423$ 。

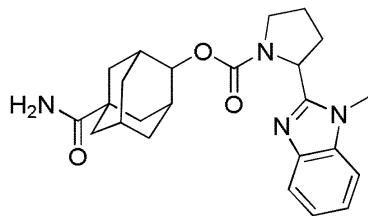
40

【0224】

実施例 32

(1-カルバモイル-4-アダマンチル) 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 7 8】



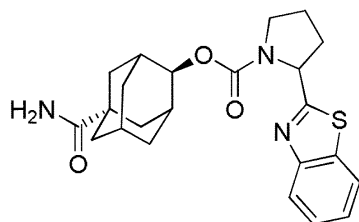
標記化合物を、実施例 19 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において 1-メチル-2-(ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを使用して調製した。E 及び Z 異性体の混合物を工程 3 から単離した。LC-MS 方法 2 $t_R = 2.97$ 分、 $m/z = 423$ 。

【0225】

実施例 33

(トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル) 2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 7 9】



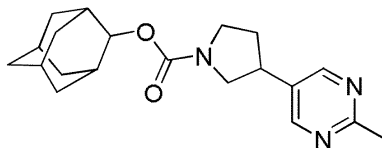
標記化合物を、実施例 19 で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程 1 において 2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾールを使用して調製した。より長い t_R の異性体を工程 3 から単離した。LC-MS 方法 2 $t_R = 6.82$ 分、 $m/z = 426$ 。

【0226】

実施例 33

2-アダマンチル 3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 8 0】



2-メチル-5-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して、実施例 7 の手順にしたがった。LC-MS 方法 2 $t_R = 7.92$ 分、 $m/z = 342$ 。

【0227】

実施例 34

2-アダマンチル 3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

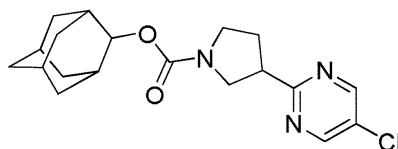
10

20

30

40

【化 8 1】



5-クロロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して、実施例7の手順にしたがった。LC-MS方法1 $t_R = 2.25$ 分、 $m/z = 362$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.50-1.62 (m, 2H), 1.70-2.08 (m, 10H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 8.63 (s, 2H)。

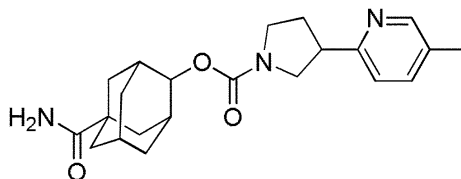
10

【0228】

実施例35

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 8 2】



20

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において5-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0229】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.783$ 分、 $m/z = 384.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.45 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.88 (m, 5H), 1.97 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)。

30

【0230】

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.755$ 分、 $m/z = 384.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.62 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.31 (s, 1H)。

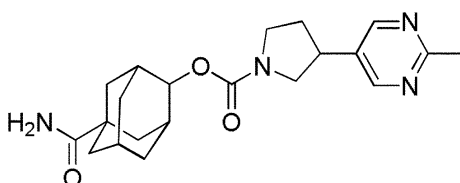
40

【0231】

実施例36

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(2-メチルピリミジン-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 8 3】



50

標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において 2-メチル-5-(ピロリジン-3-イル)ピリジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0232】

異性体 1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.885$ 分、 $m/z = 385.1$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.47 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.92 (m, 5H), 1.96 (m, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 8.48 (d, 2H)。

10

【0233】

異性体 2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.854$ 分、 $m/z = 407$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.63 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 8.47 (d, 2H)。

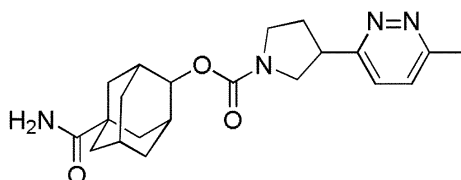
【0234】

実施例 37

トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(6-メチルピリダジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

20

【化 84】



標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において 3-メチル-6-(ピロリジン-3-イル)ピリダジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

30

【0235】

異性体 1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.808$ 分、 $m/z = 385.1$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.27 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.92 (m, 5H), 2.04 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.51 (m, 2H)。

【0236】

異性体 2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.769$ 分、 $m/z = 407$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.23 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 7.51 (m, 2H)。

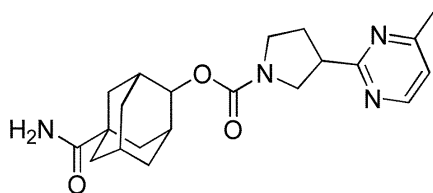
40

【0237】

実施例 38

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 8 5】



標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において 4-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

10

【0238】

異性体 1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.067$ 分、 $m/z = 385.3$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.92 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 2.07 (m, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.56 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.55 (m, 1H)。

【0239】

異性体 2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 1.022$ 分、 $m/z = 385.3$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.74 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 8.54 (m, 1H)。

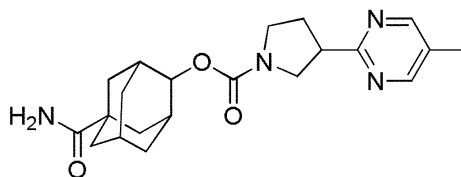
20

【0240】

実施例 39

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 8 6】



30

標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において 5-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0241】

異性体 1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.882$ 分、 $m/z = 385.2$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.01 (m, 7H), 2.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 8.51 (m, 2H)。

40

【0242】

異性体 2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS 方法 3 $t_R = 0.838$ 分、 $m/z = 407.2$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.62 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 8.50 (s, 2H)。

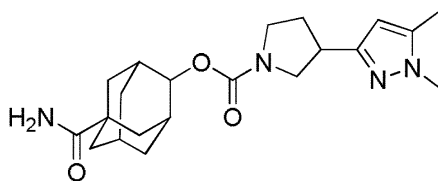
50

【0243】

実施例40

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化87】



10

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において1,5-ジメチル-3-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾールを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0244】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.946$ 分、 $m/z = 387.1$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 5H), 1.95 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.78 (m, 1H)。

20

【0245】

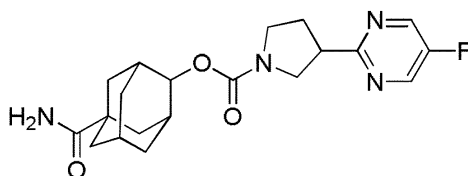
異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.906$ 分、 $m/z = 387.1$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.62 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.79 (m, 1H)。

【0246】

実施例41

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化88】



40

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において5-フルオロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0247】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.973$ 分、 $m/z = 389$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.49 (d, 2H)。

【0248】

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン- 50

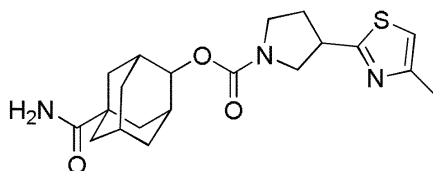
2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.91$ 分、 $m/z = 411.1$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.62 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 8.48 (s, 2H)。

【0249】

実施例42

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化89】



10

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において4-メチル-2-(ピロリジン-3-イル)チアゾールを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0250】

異性体1：トランス1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 1.127$ 分、 $m/z = 390.3$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.45 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H)。

20

【0251】

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-メチルチアゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.928$ 分、 $m/z = 390$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.65 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.72 (s, 1H)。

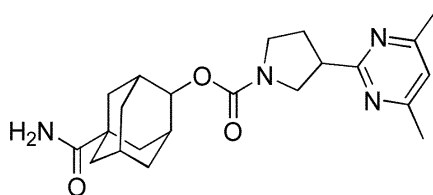
30

【0252】

実施例43

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化90】



40

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において4,6-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0253】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.821$ 分、 $m/z = 399$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.88 (m

50

, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.38 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.86 (m, 1H)。

【0254】

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.799$ 分、 $m/z = 399.2$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.36 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.38 (m, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.83 (m, 1H)。

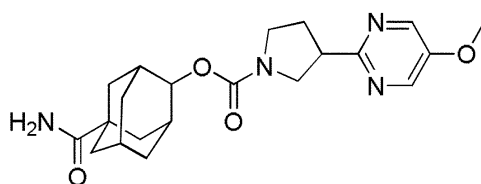
10

【0255】

実施例44

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化91】



20

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において5-メトキシ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0256】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.97$ 分、 $m/z = 401.1$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.44 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 5H), 1.92 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.79 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.29 (s, 2H)。

30

【0257】

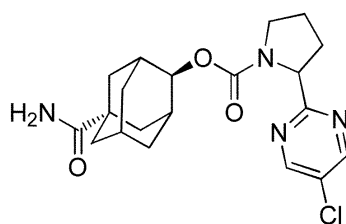
異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.92$ 分、 $m/z = 423.1$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.63 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 8.28 (s, 2H)。

【0258】

実施例45

1-カルバモイル-4-アダマンチル 2-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化92】



40

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において5-クロロ-2-(ピ

50

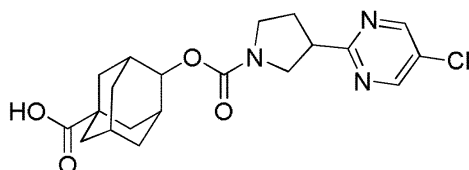
ロリジン-2-イル)ピリミジンを使用して調製した。より長い t_R の異性体を分取HPLCにより単離した。LC-MS方法1 $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 405$ 。

【0259】

実施例46

4-((3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)オキシ)アダマンタン-1-カルボン酸

【化93】



10

実施例26工程2の生成物を、分取HPLCにより2つの異性体に分離した。

【0260】

異性体1：トランス-4-((3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)オキシ)アダマンタン-1-カルボン酸。LC-MS方法1 $t_R = 1.63$ 分、 $m/z = 406$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.52-1.62 (m, 2H), 1.90-2.15 (m, 11H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 3.45-3.95 (m, 5H), 4.78 (s, 1H), 8.77 (s, 2H)。

20

【0261】

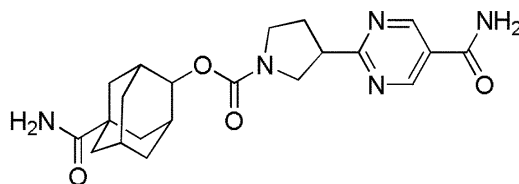
異性体2：シス-4-((3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)オキシ)アダマンタン-1-カルボン酸。LC-MS方法1 $t_R = 1.52$ 分、 $m/z = 406$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.70-2.00 (m, 9H), 2.10-2.50 (m, 6H), 3.45-3.95 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 8.76 (s, 2H)。

【0262】

実施例47

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-カルバモイルピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化94】



30

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1においてメチル 2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシラートを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

40

【0263】

異性体1：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.828$ 分、 $m/z = 436.1$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.72 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 9.16 (s, 2H)。

【0264】

異性体2：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.845$ 分、 $m/z = 436$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.61 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.05 (m, 5H), 2

50

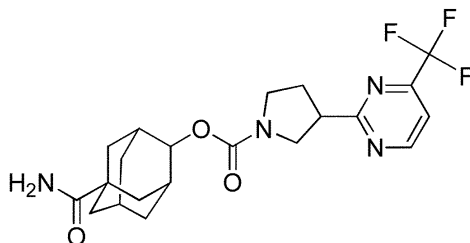
.16 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.81-3.99 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 9.16 (m, 2H)。

【0265】

実施例48

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化95】



10

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において2-(ピロリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

【0266】

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 1.236$ 分、 $m/z = 439.3$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 8.89 (t, 1H)。

20

【0267】

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 1.113$ 分、 $m/z = 461$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.63 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.88 (t, 1H)。

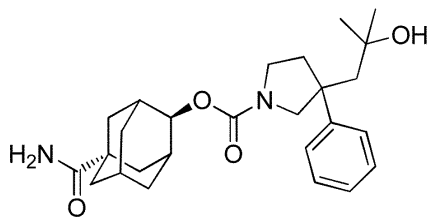
30

【0268】

実施例49

トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-フェニルピロリジン-1-カルボキシラート

【化96】



40

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において2-メチル-1-(3-フェニルピロリジン-3-イル)プロパン-2-オールを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.52$ 分、 $m/z = 441$; ^1H NMR (CD_3OD) 0.74 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.45-1.67 (m, 2H), 1.85-2.38 (m, 15H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.35-3.60 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H)。

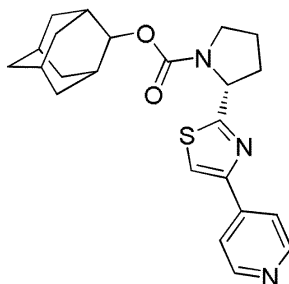
50

【0269】

実施例50

(R)-2-アダマンチル 2-(4-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化97】



10

標記化合物を、実施例7の手順にしたがって、(R)-4-(ピリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾールを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.53$ 分、 $m/z = 410$ 。

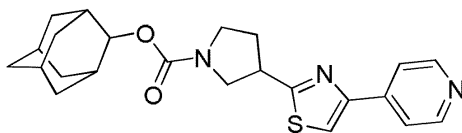
【0270】

実施例51

2-アダマンチル 3-(4-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

20

【化98】



標記化合物を、実施例7の手順にしたがって、4-(ピリジン-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル)チアゾールを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.53$ 分、 $m/z = 410$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.53-1.68 (m, 2H), 1.75-2.15 (m, 12H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H), 3.50-4.10 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 8.54 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.83 (d, 2H)。

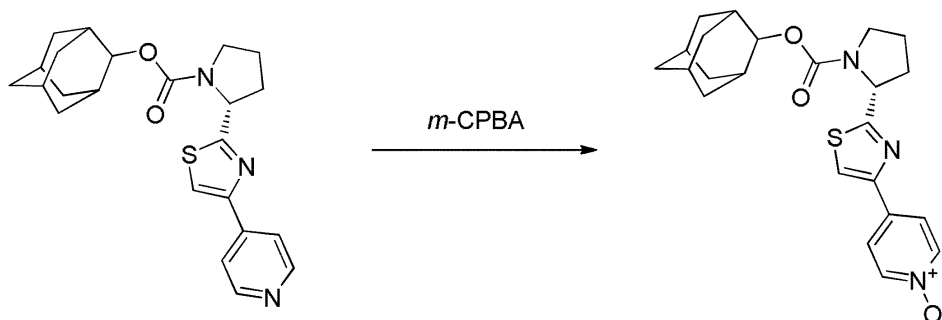
30

【0271】

実施例52

(R)-4-(2-(1-((2-アダマンチルオキシ)カルボニル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン1-オキシド

【化99】



40

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 2-(4-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (22 mg, 0.054 mmol) の攪拌した溶液を、m-CPBA (15 mg, ≤ 70 重量%, ≤ 0.061 mmol) で処理した。混合物を室温で 18

50

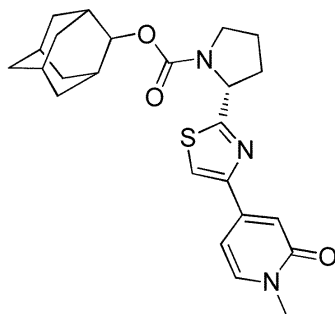
時間攪拌した。ChemElutカートリッジを、飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) で湿らせ、そして5分間放置した。反応混合物をカートリッジに適用し、そして CH_2Cl_2 (50 mL) で溶離した。溶出物を濃縮して、油状物 (23 mg) を得て、それを分取HPLCにより精製して、標記化合物 (7.4 mg、32%) を油状物として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.75$ 分、 $m/z = 426$ 。

【0272】

実施例53

(R)-2-アダマンチル 2-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化100】



10

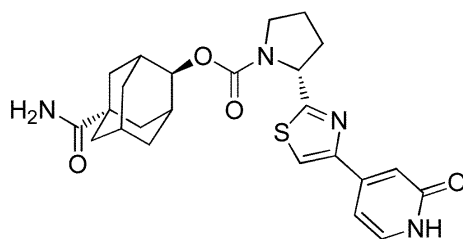
標記化合物を、実施例7の手順にしたがって、(R)-1-メチル-4-(2-(ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オンを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.82$ 分、 $m/z = 440$ 。

【0273】

実施例54

(R)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 2-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化101】



20

30

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(R)-4-(2-(ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ピリジン-2(1H)-オンを使用して調製した。LC-MS方法2 $t_R = 4.6$ 分、 $m/z = 469$; ^1H NMR (CD_3OD , 40°C) [選択された共鳴] 6.90-7.96 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.04 (s, 1H)。

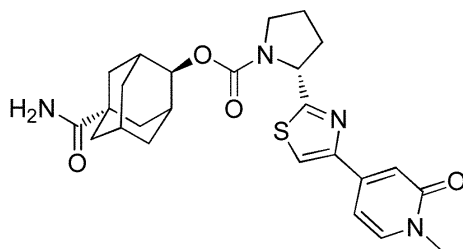
【0274】

実施例55

(R)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 2-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

40

【化 1 0 2】



10

標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (R) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを使用して調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 4.93$ 分、 $m/z = 483$; ^1H NMR (CD_3OD , $50^\circ C$) [選択された共鳴] 3.58 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.00 (s, 1H)。

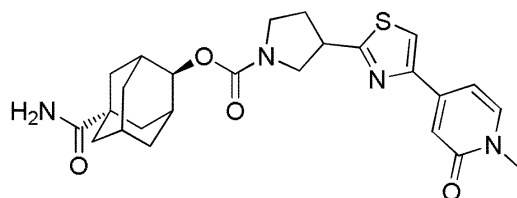
【 0 2 7 5】

実施例 56

トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

20

【化 1 0 3】



標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において 1 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オンを使用して調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 5.23$ 分、 $m/z = 483$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.63 (m, 2H), 1.80-2.20 (11H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45-4.00 (5H), 4.80 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.08 (s, 1H)。

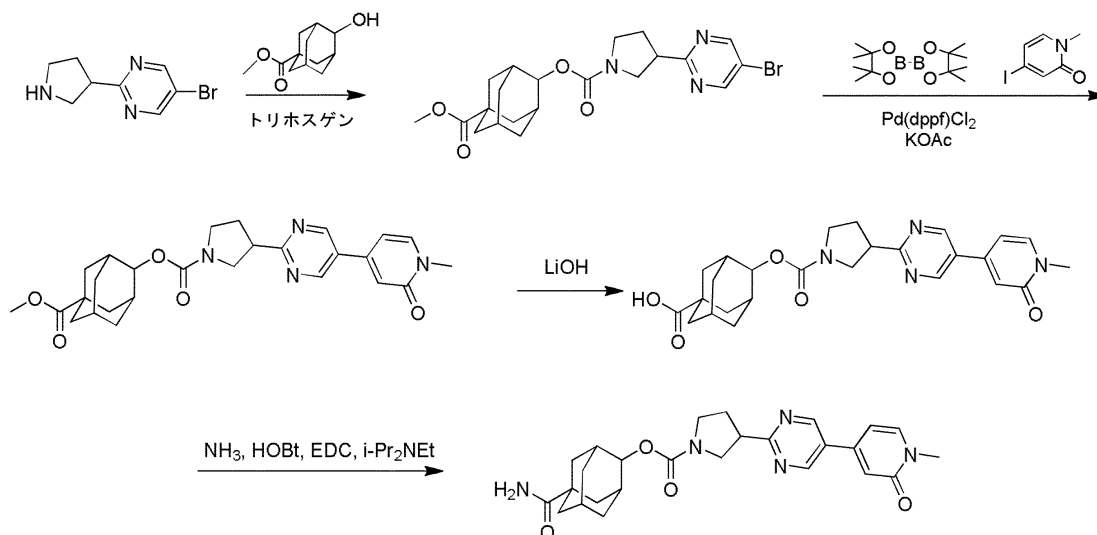
30

【 0 2 7 6】

実施例 57

1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 0 4】



10

工程 1

5-ブロモ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジンを使用して、実施例 19 工程 1 で記載した手順と類似した手順にしたがって、1-(メトキシカルボニル)アダマンタン-4-イル 3-(5-プロモピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートを得た。

20

【0 2 7 7】

工程 2

DMSO (5 mL) 中の 1-(メトキシカルボニル)アダマンタン-4-イル 3-(5-プロモピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (24 mg、0.05 mmol)、4-ヨード-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (25 mg、0.1 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (38.1 mg、0.15 mmol)、KOAc (49 mg、0.5 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (1 mg、0.001 mmol) の溶液に窒素下、100℃で 2 時間加熱した。この反応混合物を水で処理し、そして EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して油状物を得て、それを分取 TLC により精製して 1-(メトキシカルボニル)アダマンタン-4-イル 3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (36 mg、36%) を得た。

30

【0 2 7 8】

工程 3

MeOH (6 mL) / 水 (2 mL) 中の 1-(メトキシカルボニル)アダマンタン-4-イル 3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (36 mg、0.073 mmol) の溶液に、LiOH (22 mg、0.73 mmol) を加えた。この反応混合物を 1 時間加熱還流した。形成された混合物を濃縮して油状物を得て、それを 0.5 M HCl により pH=5 に調整し、そして EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して 4-((3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)オキシ)アダマンタン-1-カルボン酸 (20 mg、55%) を得た。

40

【0 2 7 9】

工程 4

ジクロロメタン (5 mL) 中の 4-((3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)オ

50

キシ) アダマンタン-1-カルボン酸 (20 mg、0.04 mmol)、HOBt (11.3 mg、0.08 mmol)、EDCI (16.5 mg、0.08 mmol) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (27 mg、0.21 mmol) の溶液を、アンモニアガス下で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮して油状物を得て、それを塩基性分取HPLCにより精製して2つの異性体を得た：

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。(1.5 mg、収率：7.5%) LC-MS方法3 $t_R = 0.771$ 分、 $m/z = 478.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.19 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.81 (d, 2H)

10

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (0.7 mg、3.5%)。LC-MS方法3 $t_R = 0.753$ 分、 $m/z = 478.2$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.28 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.80 (s, 2H)。

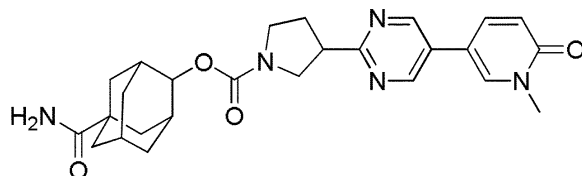
20

【0280】

実施例58

1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化105】



30

標記化合物を、実施例57で記載した手順と類似した手順にしたがって、工程2において5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを使用して調製した。2つの異性体を単離した。

異性体1：トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.829$ 分、 $m/z = 478.3$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.53 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 9H), 2.13 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.72 (d, 2H)

40

異性体2：シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート。LC-MS方法3 $t_R = 0.778$ 分、 $m/z = 478.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.71 (m, 2H), 1.83 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.71 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.74 (s, 2H)。

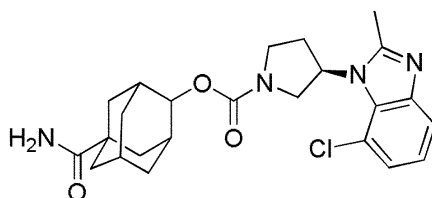
【0281】

実施例59

(R)-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(7-クロロ-2-メチル-1H-

50

ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート
【化106】



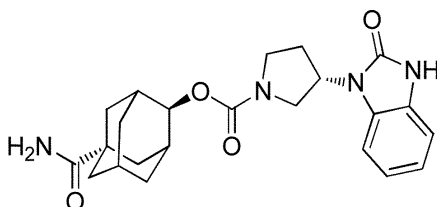
標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(R)-7-クロロ-2-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを使用して調製した。生成物をシス及びトランス異性体の混合物として単離した。LC-MS方法2 $t_R = 4.53$ 分、 $m/z = 457$; $t_R = 4.78$ 分、 $m/z = 457$ 。

【0282】

実施例60

(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化107】



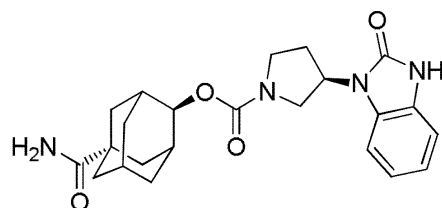
標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(S)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.25$ 分、 $m/z = 425$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 1H), 3.45-4.05 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 5.08-5.19 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.16-7.21 (m, 1H)。

【0283】

実施例61

(R)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化108】



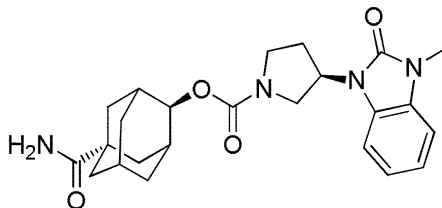
標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(R)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを使用して調製した。LC-MS方法2 $t_R = 5.15$ 分、 $m/z = 425$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.45-1.60 (m, 2H), 1.80-2.40 (m, 12H), 2.60-2.74 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.80-4.95 (m, 3H), 4.89 (s, 3H), 5.07-5.20 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 7.01-7.17 (m, 4H), 9.37-9.47 (m, 1H)。

【0284】

実施例62

(R) - トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化109】



10

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(R) - 1 - メチル - 3 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オンを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.38$ 分、 $m/z = 439$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.85-2.35 (m, 12H), 2.55-2.70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.75-4.00 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 5.07-5.18 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H)。

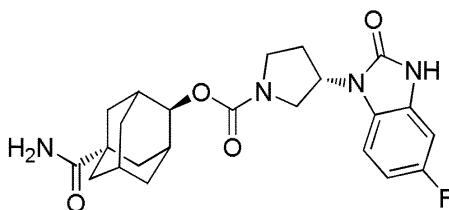
【0285】

20

実施例63

(S) - トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化110】



30

標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(S) - 5 - フルオロ - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オンを使用して調製した。LC-MS方法2 $t_R = 5.45$ 分、 $m/z = 443$; ^1H NMR (CD_3OD , 40°C) 1.48-1.63 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 2.23-2.38 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.72-3.98 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 5.00-5.15 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 1H)。

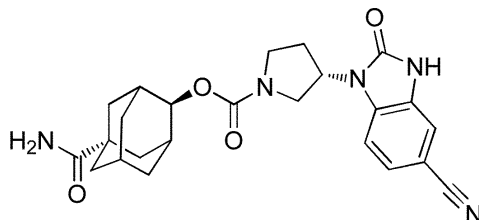
【0286】

実施例64

40

(S) - トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (5 - シアノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 1 1】



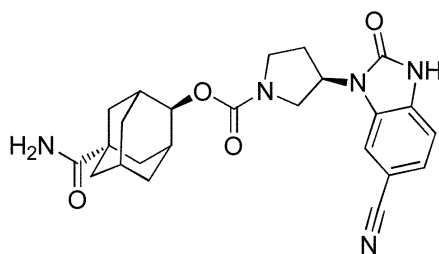
標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (S) - 2 - オキソ - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリルを使用して調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.23$ 分、 $m/z = 450$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 11H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 3.45-4.05 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 5.05-5.18 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.43-7.47 (d, 1H)。

【0287】

実施例 65

(R) - トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (6 - シアノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 1 2】



標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (R) - 2 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニトリルを使用して調製した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.23$ 分、 $m/z = 450$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.52-1.67 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.53-2.70 (m, 1H), 3.45-4.05 (m, 4H), 4.83 (s, 1H), 5.04-5.17 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.56 (s, 1H)。

【0288】

実施例 66

(R) - トランス - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (5 - シアノ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

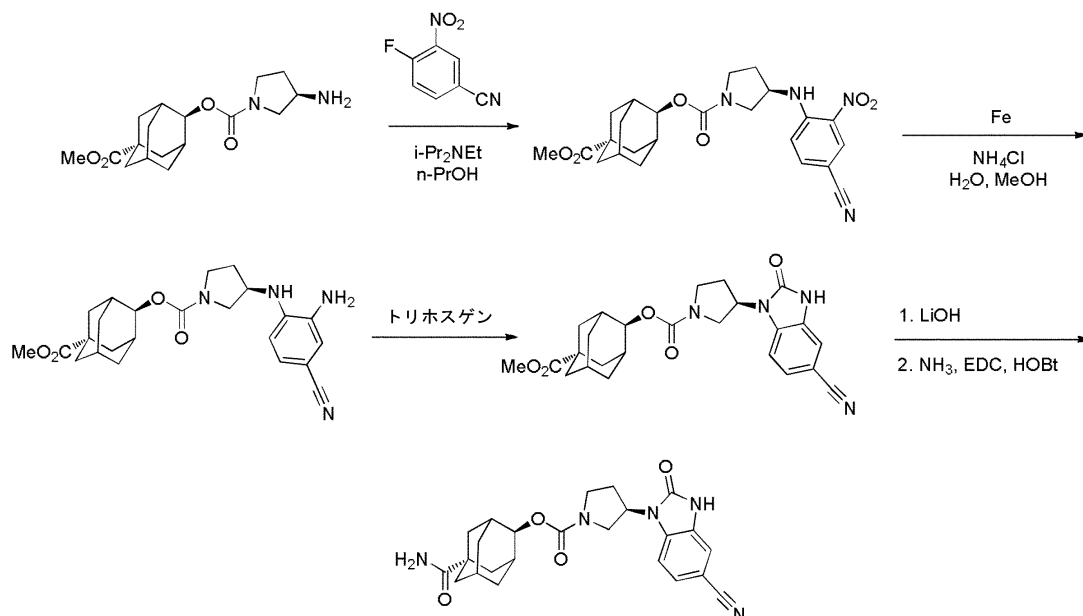
10

20

30

40

【化 1 1 3】



10

工程 1

20

国際公開公報第 2 0 0 9 / 1 3 1 6 6 9 号に記載されているように調製した (R) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート HCl 塩 (1 6 6 mg、0 . 4 6 mmol)、4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズニトリル (1 1 5 mg、0 . 6 9 mmol)、i - P r ₂ N E t (0 . 2 5 mL、1 . 4 mmol) 及び n - P r O H (3 mL) の混合物を、マイクロ波中、1 2 0 °C で 1 時間加熱した。この混合物を E t O A c (1 0 0 mL) で希釈し、水 (1 0 mL)、2 % H C l 水溶液 (1 0 mL) 及びブライン (1 0 mL) で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。溶媒の除去をすると、橙色の油状物 (2 9 3 mg) が残り、それを分取 H P L C により精製して、(R) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((4 - シアノ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (8 0 mg、3 7 %) を黄色の油状物として得た。L C - M S 方法 1 t_R = 1 . 9 3 分、m / z = 4 6 9。

30

【0 2 8 9】

工程 2

(R) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((4 - シアノ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (8 0 mg、0 . 1 7 mmol)、鉄粉 (1 4 3 mg、2 . 5 6 mmol)、N H ₄ C l (9 1 mg、1 . 7 1 mmol)、H ₂ O (5 mL) 及び M e O H (5 mL) の攪拌した混合物を、4 時間加熱還流した。この混合物をセライトを通して濾過し、E t O A c 及び M e O H で洗浄した。濾液を濃縮した。水性残留物を K ₂ C O ₃ で塩基性化し、そして C H ₂ C l ₂ (1 0 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (1 0 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、そして濃縮して、粗 (R) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((2 - アミノ - 4 - シアノフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (7 5 mg、定量) を得て、それを精製せずに次の工程で使用した。L C - M S 方法 1 t_R = 1 . 7 3 分、m / z = 4 3 9。

40

【0 2 9 0】

工程 3

C H ₂ C l ₂ (5 mL) 中の (R) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((2 - アミノ - 4 - シアノフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (7 5 mg、0 . 1 7 mmol) 及び i - P r ₂ N E t (0 . 0 9 5 mL、0 . 5 3 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、トリホスゲン (1 7 . 5 mg、0 . 0 6 mmol) を加えた。混合物をゆっくりと室温まで温まるにまかせ、一晩攪拌し、E t O A c (9 0 mL) で希釈し、5 %

50

HCl 水溶液 (15 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗淨し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去により、(R)-1-(メトキシカルボニル)アダマンタン-4-イル 3-(5-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (78 mg、94%) を得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.65$ 分、 $m/z = 465$ 。

【0291】

工程 4 及び 5

実施例 19 工程 2 及び 3 に記載した手順と類似した手順を利用して、標記化合物を得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.23$ 分、 $m/z = 450$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 1H), 3.50-4.05 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 5.07-5.18 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 3H)。

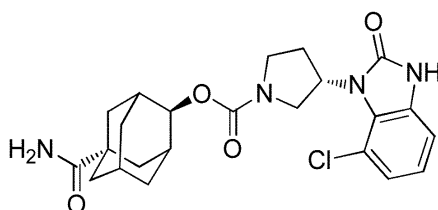
10

【0292】

実施例 67

(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 114】



20

標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (S)-7-クロロ-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを使用して調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.47$ 分、 $m/z = 459$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 11H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.42-3.62 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.78-5.90 (m, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H)。

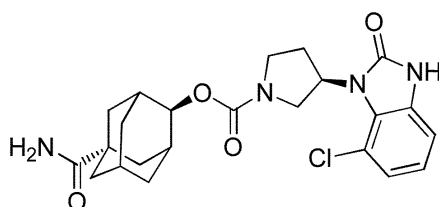
30

【0293】

実施例 68

(R)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 115】



40

標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (R)-7-クロロ-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンを使用して調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.47$ 分、 $m/z = 459$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.49-1.62 (m, 2H), 1.85-2.15 (m, 11H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.71-2.88 (m, 1H), 3.45-4.15 (m, 4H), 4.81 (s, 1H), 5.78-5.89 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 3H)。

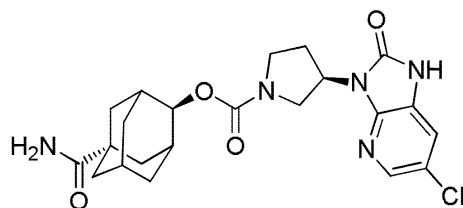
【0294】

実施例 69

50

(R)－トランス－1－カルバモイル－4－アダマンチル 3－（6－クロロ－2－オキソ－1H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－3（2H）－イル）ピロリジン－1－カルボキシラート

【化 1 1 6】



10

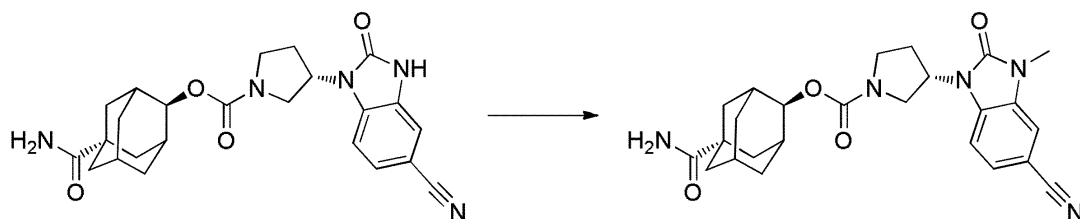
標記化合物を、実施例 19 の手順にしたがって、工程 1 において (R)－6－クロロ－3－（ピロリジン－3－イル）－1H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－2（3H）－オンを使用して調製した。LC－MS 方法 1 $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 460$ 。

【0 2 9 5】

実施例 70

(S)－トランス－1－カルバモイル－4－アダマンチル 3－（5－シアノ－3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）ピロリジン－1－カルボキシラート

【化 1 1 7】



20

(S)－トランス－1－カルバモイル－4－アダマンチル 3－（5－シアノ－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）ピロリジン－1－カルボキシラート (13 mg、0.029 mmol)、 Cs_2CO_3 (10.5 mg、0.033 mmol)、MeI (0.01 mL、0.16 mmol) 及び MeCN (2 mL) の攪拌した混合物を、2 時間加熱還流した。この反応混合物を、分取 HPLC により精製し、標記化合物 (8.1 mg、60%) を白色の固体として得た。LC－MS 方法 2 $t_R = 5.7$ 分、 $m/z = 464$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.65 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.45-4.05 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 5.10-5.22 (m, 1H), 7.38-7.41 (d, 1H), 7.48-7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H)。

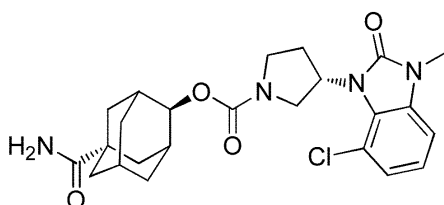
30

【0 2 9 6】

実施例 71

(S)－トランス－1－カルバモイル－4－アダマンチル 3－（7－クロロ－3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）ピロリジン－1－カルボキシラート

【化 1 1 8】



50

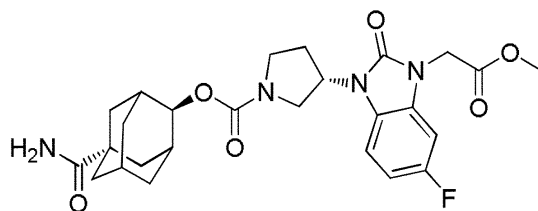
標記化合物を、実施例 70 の手順にしたがって、(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートを使用して調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 7.2$ 分、 $m/z = 473$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.45-1.60 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 12H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.43-3.62 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.08 (br s, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.41 (br s, 1H)。

【0297】

実施例 72

(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化119】



20

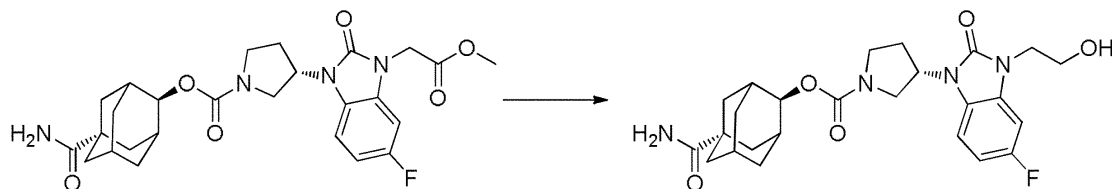
標記化合物を、実施例 70 の手順にしたがって、(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート及びプロモ酢酸メチルを使用して調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.45$ 分、 $m/z = 515$; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.40-1.55 (m, 2H), 1.80-2.28 (m, 13H), 2.45-2.62 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.99-5.13 (m, 1H), 5.58-5.68 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 1H)。

【0298】

実施例 73

(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化120】



40

無水 THF (1 mL) 中の (S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (13 mg, 0.025 mmol) の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして THF 中 2 M LiBH₄ (1 mL, 2 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間攪拌し、そして水 (0.5 mL) を加えた。混合物を濃縮し、5% HCl 水溶液 (0.5 mL) 及び MeOH (2 mL) で希釈し、そして濾過した。濾液を分取 HPLC により精製して、標記化合物 (6 mg, 48%) を固体として得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.26$ 分、 $m/z = 487$; ^1H NMR

50

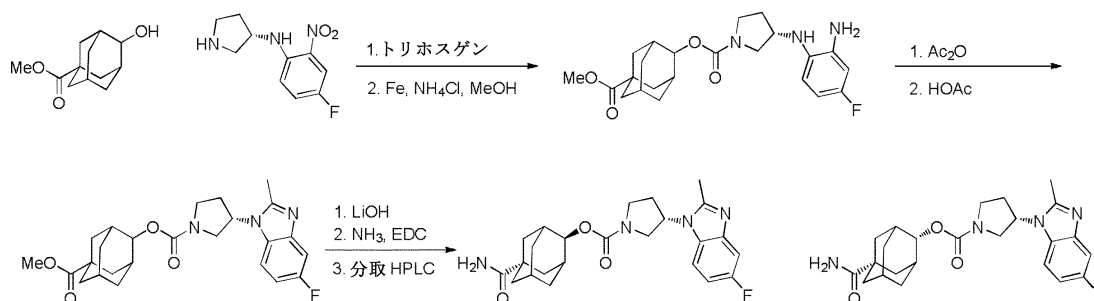
(CDCl₃) 1.44-1.60 (m, 2H), 1.70-2.35 (13H), 2.58 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 3.90-4.05 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H)。

【0299】

実施例 7 4

(S) - 1 - カルバモイル - 4 - アダマンチル 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 2 1】



10

工程 1

(S) - N - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) ピロリジン - 3 - アミンを使用して、実施例 1 9 工程 1 の手順と類似した手順を利用して、(3 S) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシラートを得た。LC - MS 方法 1 $t_R = 2.07$ 分、 $m/z = 462$ 。

20

【0300】

工程 2

実施例 6 6 工程 2 の手順と類似した手順を利用して、(3 S) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - ((2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシラートを得た。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.77$ 分、 $m/z = 432$ 。

30

【0301】

工程 3

調製例 1 1 工程 1 の手順と類似した手順を利用した。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.72$ 分、 $m/z = 474$ 。

【0302】

工程 4

調製例 1 1 工程 2 の手順と類似した手順を利用して、(3 S) - 1 - (メトキシカルボニル) アダマンタン - 4 - イル 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートを得た。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.37$ 分、 $m/z = 456$ 。

40

【0303】

工程 5

実施例 1 9 工程 1 の手順と類似した手順を利用して、4 - ((S) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニル) オキシ) アダマンタン - 1 - カルボン酸を得た。LC - MS 方法 1 $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 442$ 。

【0304】

工程 6

実施例 1 9 工程 2 の手順と類似した手順を利用して、標記化合物を得た。分取 HPLC により 2 つの異性体を得た。

50

【0305】

異性体1：(S)-トランス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC-MS方法2 $t_R = 3.83$ 分、 $m/z = 441$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.50-1.70 (m, 2H), 1.80-2.25 (m, 11H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.48-5.58 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H)。

【0306】

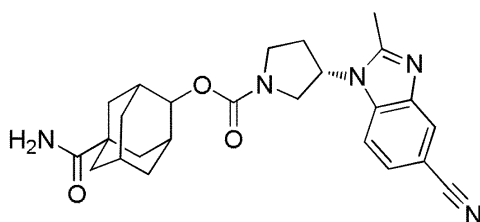
異性体2：(S)-シス-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート。LC-MS方法2 $t_R = 3.93$ 分、 $m/z = 441$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.60-2.25 (m, 13H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.85-4.15 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H)。

【0307】

実施例75

(S)-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(5-シアノ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化122】



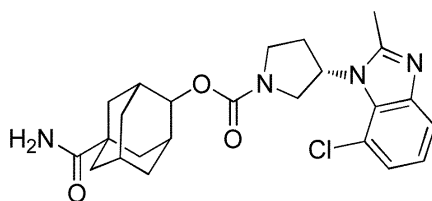
標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(S)-2-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニトリルを使用して調製した。生成物をシス及びトランス異性体の混合物として単離した。LC-MS方法2 $t_R = 4.37$ 分、 $m/z = 448$ ； $t_R = 4.54$ 分、 $m/z = 448$ 。

【0308】

実施例76

(S)-1-カルバモイル-4-アダマンチル 3-(7-クロロ-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化123】



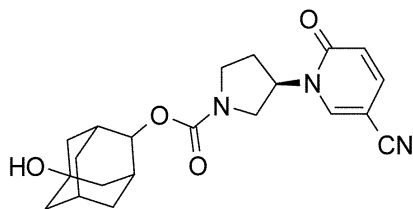
標記化合物を、実施例19の手順にしたがって、工程1において(S)-7-クロロ-2-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを使用して調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.2$ 分、 $m/z = 457$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.53-1.67 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 11H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.55-4.25 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 5.85-6.00 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.66-7.70 (d, 1H), 7.73-7.77 (d, 1H)。

【0309】

実施例 77

(R)-3-(5-シアノ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (シス-及びトランス-異性体のおよそ1:1混合物)

【化124】



10

ジエチル アゾジカルボキシラート (トルエン中40%、1.7mL) を、(S)-3-ヒドロキシーピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (シス-及びトランス-異性体のおよそ1:1混合物、0.50g)、6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニトリル (0.22g)、トリフェニルホスフィン (0.97g) 及びテトラヒドロフラン (10ml) の混合物に室温で加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、そして次に濃縮した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 95:5→80:20) に、そして次に逆相クロマトグラフィー (HPLC、1.36%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水) に付し、標記化合物を2つのジアステレオマー (シス/トランスおよそ1:1) の混合物として得た。収率: 8mg (理論値の1%); LC (方法1): $t_R = 1.03 / 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 384$ [M+H]⁺。

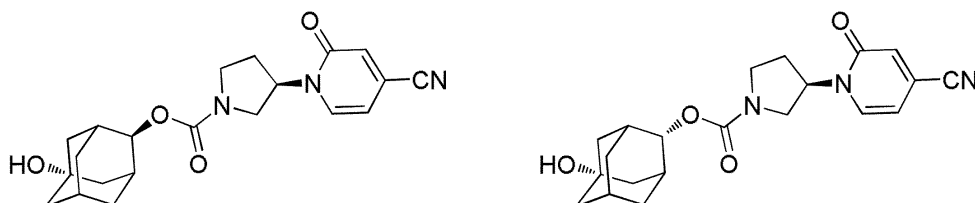
20

【0310】

実施例 78

(R)-3-(4-シアノ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル

【化125】



30

標記化合物を、実施例77に記載した手順と類似した手順にしたがって、(S)-3-ヒドロキシーピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (シス-及びトランス-異性体のおよそ1:1混合物) 及び2-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボニトリルから調製した。異性体を、逆相HPLC (1.36%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水) により分離した。

40

【0311】

異性体1: シス-(R)-3-(4-シアノ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (異性体2とのおよそ3:1混合物): 収率: 理論値の2%; LC-MS方法4 $t_R = 1.03$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 384$ [M+H]⁺。

【0312】

異性体2: トランス-(R)-3-(4-シアノ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル (3): 収率: 理論値の2%; LC-MS方法4 $t_R = 1.06$ 分; 質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 384$ [M+H]⁺。

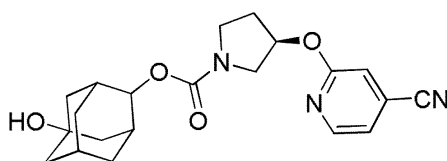
50

【0313】

実施例79

(R)-3-(4-シアノピリジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸
5-ヒドロキシアダマンタン-2-イルエステル

【化126】



10

標記化合物を、実施例78に記載した手順からの副生成物として単離した。収率：理論値の6%；LC-MS方法4 $t_R = 1.29$ 分；質量スペクトル（ESI⁺）： $m/z = 384$ [M+H]⁺。

【0314】

生物学的試験例1

本発明の化合物による11β-HSD1のミクロソーム調製物の阻害は、本質的に先に記載されているように（K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxyseroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384）測定した。全ての反応は、室温で96ウェルの透明な可撓性PET Microbetaプレート（PerkinElmer）中で実施した。アッセイは、基質溶液（50mM HEPES、pH7.4、100mM KCl、5mM NaCl、2mM MgCl₂、2mM NADPH及び160nM [³H] コルチゾン（1Ci/mmol））49μlを分配し、そして0.1mMから出発して半対数（half-log）倍の増分（8点）で前もって希釈したDMSO中の試験化合物1μlを混ぜ合わせるにより開始する。10分間のプレインキュベーション後、ヒト11-HSD1を過剰発現するCHO細胞から単離されたミクロソームを含有する酵素溶液（総タンパク質の10~20μg/ml）50μlを加え、そしてプレートを室温で90分間インキュベートした。Superblock緩衝液（Bio-Rad）中に10μM 18β-グリチルレチン酸、5mg/mlプロテインA被覆YSi SPAビーズ（GE Healthcare）及び3.3μg/mlの抗コルチゾール抗体（East Coast Biologics）を含有するSPAビーズ懸濁液50μlを加えることにより反応を停止させた。プレートを室温で120分間振盪させて、そして[³H] コルチゾールに相当するSPAシグナルをMicrobetaプレートリーダーで測定した。

20

30

【0315】

生物学的試験例2

本発明の化合物による11β-HSD1の阻害は、全細胞中で以下のとおり測定した。アッセイ用の細胞は2つの供給源から入手した：Zen-Bio, Inc.製の完全に分化したヒト大網脂肪細胞；及びLonza Group Ltd.製のヒト大網の前脂肪細胞。Zen-Bio Inc.製の分化前の大網脂肪細胞は、96ウェルプレートで購入して、そして前駆体の前脂肪細胞からの分化の少なくとも2週間後にアッセイに使用した。Zen-Bioでは、脂肪生成性及び脂質生成性のホルモン（ヒトインスリン、デキサメタゾン、イソブチルメチルキサンチン及びPPAR-γアゴニスト）を培地に補足することにより前脂肪細胞の分化を誘導した。細胞は、完全脂肪細胞培地（DMEM/Ham's F-12（1:1、v/v）、HEPES pH7.4、ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシン及びアムホテリシンB（Zen-Bio, Inc.が提供））中で37℃、5% CO₂で維持培養した。

40

【0316】

前脂肪細胞は、Lonza Group Ltd.から購入して、そしてウシ胎仔血清、ペニシリン及びストレプトマイシンを補足したPreadipocyte Growth Medium-2（Lonzaが提供）中で37℃、5% CO₂で培養した。前脂肪細胞は、Preadipocyte Growth Medium-2へのインス

50

リン、デキサメタゾン、インドメタシン及びイソブチルーメチルキサンチン（Lonzaが提供）の添加により分化した。細胞は、分化因子に7日間曝露させ、この時点で細胞は分化し、そしてアッセイの準備ができた。アッセイ実施の1日前、分化した大網脂肪細胞を血清及びフェノールレッドを含まない培地に移して一晩インキュベートした。アッセイは、総容量200 μ Lで実施した。細胞は、0.1%（v/v）のDMSO及び種々の濃度の試験化合物を含有する、血清を含まず、フェノールレッドを含まない培地と一緒に少なくとも1時間プレインキュベートし、次にエタノール中の ^3H コルチゾン（50 Ci/mmole、ARC, Inc.）を加えることにより、コルチゾンの最終濃度が100 nMに達した。細胞は、37℃、5% CO_2 で3～4時間インキュベートした。陰性対照は、放射活性基質なしにインキュベートして、そしてインキュベーションの最後に同量の ^3H コルチゾンを加えた。 ^3H コルチゾールの形成は、シンチレーション近接アッセイ（SPA）で各上清25 μ Lを分析することによりモニターした（Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H. J.; Ding, G. J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 377-384）。本発明の多くの化合物は、本アッセイにおいて顕著な活性を示した。

【0317】

生物学的試験例3

精製した11 β -HSD1の式Iで示される化合物による阻害は、シンチレーション近接アッセイを使用して測定した。すべての反応は、96ウェル可撓性Microbeta反応プレート内で、室温で実施した。第1に、式Iで示される化合物の0.1 mM溶液1 μ Lを、1 μ M最終濃度から出発して半対数倍の増分（8点）で希釈したDMSO中に混合した。この点に、基質溶液50 μ Lを加えた（50 mM HEPES、pH 7.4、100 mM KCl、5 mM NaCl、20 μ M ^3H コルチゾンを含有する2 mM MgCl_2 、1 mM NADPH）。10分間のインキュベーション後、20 nM 組み換え型11 β -HSD1を含有する酵素溶液50 μ L（大腸菌中で発現し、そしてアフィニティー精製した）を加えた。次に反応を90分間インキュベートし、そしてSPAビーズ混合物50 μ Lを加えることにより反応を停止させた（18- β -グリチルレチン酸、10 μ M 最終、5 mg/ml プロテインA被覆YSi SPAビーズ、及び1 μ g/ml α -コルチゾール抗体（East Coast Biologics））。プレートを120分間振盪し、そして ^3H コルチゾールに相当する放射能をWallac Microbeta上で測定した。

【0318】

【表6】

生物学的試験例1			
化合物	IC ₅₀ 分布範囲 ^a	100 nMでの 平均阻害%	IC ₅₀ (nM)
実施例1	++	95.53	1.54
実施例2	++	96.20	0.68
実施例3	++	92.10	6.39
実施例4	++	90.28	2.63
実施例5	++	94.90	0.99
実施例6	++	96.93	0.54

【0319】

【表 7】

化合物	生物学的試験例 1				生物学的 試験例 3
	IC ₅₀ 分布範囲 ^a	100 nM での 平均阻害%	111 nM での 平均阻害%	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ 分布範囲 ^a
実施例 7					++
実施例 8					++
実施例 9					++
実施例 10					++
実施例 11	++		86.3	6.65	
実施例 12					+
実施例 13					++
実施例 14	++		87.6	7.15	
実施例 15	++		80.6	5.39	
実施例 16	++		72.3	43.78	
実施例 17	++	94.2		1.96	
実施例 18	++		82.2	27.79	
実施例 19	++	93.2		6.74	
実施例 20	#	28.6		100.00	
実施例 21	++	81.4		20.78	
実施例 22	#	3.7		100.00	
実施例 23	++	79.3		17.62	
実施例 24 異性体 1	++	98.6		2.29	
実施例 24 異性体 2	#	34.7		100.00	
実施例 25	++	69.9		39.46	
実施例 26	++	94.5		1.12	
実施例 26 異性体 1a	++	102.6		1.15	
実施例 26 異性体 1b	++	84.2		1.91	
実施例 26 異性体 2	#	26.3		>100	
実施例 27					++
実施例 28	++	84.8		3.69	
実施例 29	++	99.2		1.00	
実施例 30	++	[80.1] ^b		13.22	
実施例 30	++	87.4		4.44	
実施例 31	++	44.1		91.7	
実施例 32	++	94.7		1.08	

【 0 3 2 0 】

【表 8】

化合物	生物学的試験例 1			
	IC ₅₀ 分布範囲 ^a	100 nM での 平均阻害%	IC ₅₀ (nM)	
実施例 33	++	84.0	7.46	10
実施例 34	++	96.8	0.52	
実施例 35 異性体 1	++	91.6	1.61	
実施例 35 異性体 2	#	8.1	>100	
実施例 36 異性体 1	++	59.1	83.73	
実施例 36 異性体 2	#	1.5	>100	
実施例 37 異性体 1	++	76.6	16.26	20
実施例 37 異性体 2	#	13.3	>100	
実施例 38 異性体 1	++	93.1	3.34	
実施例 38 異性体 2	#	10.7	>100	
実施例 39 異性体 1	++	59.7	2.99	
実施例 39 異性体 2	#	1.8	>100	
実施例 40 異性体 1	++	90.8	6.88	30
実施例 40 異性体 2	#	5.2	>100	
実施例 41 異性体 1	++	92.3	2.99	
実施例 41 異性体 2	++	69.0	48.80	
実施例 42 異性体 1	++	91.8	2.08	
実施例 42 異性体 2	#	21.8	>100	
実施例 43 異性体 1	++	86.5	5.72	40
実施例 43 異性体 2	#	-1.8	>100	
実施例 44 異性体 1	++	95.2	3.11	
実施例 44 異性体 2	#	2.4	>100	
実施例 45	++	87.5	13.49	
実施例 46 異性体 1	#	22.4	>100	
実施例 46 異性体 2	#	3.8	>100	40
実施例 47 異性体 1	#	6.1	>100	
実施例 47 異性体 2	++	55.6	91.6	
実施例 48 異性体 1	++	94.5	2.70	
実施例 48 異性体 2	#	16.1	>100	

実施例 49	++	91.6	2.07	
実施例 50	++	98.2	0.91	
実施例 51	++	96.8	0.70	
実施例 52	++	95.1	1.19	
実施例 53	++	95.8	0.47	
実施例 54	++	95.4	2.67	
実施例 55	++	93.1	2.07	10
実施例 56	++	96.7	1.95	
実施例 57 異性体 1	++	65.0	50.5	
実施例 57 異性体 2	#	18.1	>100	
実施例 58 異性体 1	++	69.4	33.3	
実施例 58 異性体 2	#	3.8	>100	
実施例 59	++	96.7	1.92	
実施例 60	++	93.9	0.76	20
実施例 61	++	89.9	4.17	
実施例 62	++	92.7	3.07	
実施例 63	++	91.2	1.01	
実施例 64	++	94.2	1.71	
実施例 65	++	69.0	33.10	
実施例 66	++	93.9	2.48	
実施例 67	++	97.7	0.68	30
実施例 68	++	96.9	0.46	
実施例 69	++	97.0	1.04	
実施例 70	++	91.3	3.14	
実施例 71	++	96.6	0.67	
実施例 72	++	84.9	7.11	
実施例 73	++	93.0	4.52	
実施例 74 異性体 1	++	91.9	2.22	40
実施例 74 異性体 2	++	83.2	16.61	
実施例 75	++	39.1	5.03	
実施例 76	++	93.6	1.11	

^a ++ は IC₅₀ = <100 nM を意味し、+ は IC₅₀ = 100 – 1000 nM を意味し、# は IC₅₀ > 100 nM を意味し、- は IC₅₀ > 1000 nM を意味する；^b Dose = 63 nM。

生物学的試験例 4

試験化合物による 11 β -HSD1 のインビトロ阻害は、ヒト肝ミクロソームによりコルチステロン (cortisterone) から生成されるコルチゾールを検出する HTRF (均一系時間分解蛍光 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence)) 法 (cisbio international, France) で測定した。簡単に述べると、化合物を、NADPH (200 μ M) 及びコルチゾン (80 nM) を含有するトリス緩衝液 (20 mM トリス、5 mM EDTA、pH 6.0) 中、37 $^{\circ}$ C で 1 時間インキュベートした。次に、反応で生成されたコルチゾールを、2 つの HTRF 結合体 (XL665 に結合したコルチゾール及びユーロピウムクリプタートで標識した抗コルチゾール抗体) を含む競合免疫アッセイで検出した。検出反応のためのインキュベーション期間は、典型的には 2 時間であった。コルチゾールの量は、ウェルの時間分解蛍光 (Ex 320/75 nm; Em 615/8.5 nm 及び 665/7.5 nm) を読み取ることにより測定した。次に、2 つの発光シグナルの比率を計算した ($Em_{665} \times 10000 / Em_{615}$)。各アッセイは、非阻害コルチゾール生成のための対照として化合物の代わりに溶剤対照を用いたインキュベーション (100% CTL; 「高値」)、及び完全阻害酵素及びコルチゾールバックグラウンドのための対照としてカルベノキソロンを用いたインキュベーション (0% CTL; 「低値」) を包含した。各アッセイはまた、蛍光データをコルチゾール濃度に変換するためコルチゾールの較正曲線を包含した。各化合物のパーセント阻害 (% CTL) を、カルベノキソロン信号に対して決定し、そして IC₅₀ 曲線を生成した。

【0322】

【表 9】

化合物	生物学的試験例 4 IC ₅₀ [nM]
実施例 77	>10000
実施例 78 異性体 1	>10000
実施例 78 異性体 2	1168
実施例 79	>10000

【0323】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベルを下げるのが病状の処置に有効である障害又は疾患を改善又は処置するのに有用である。したがって、本発明の化合物は、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群の症状、耐糖能異常、高血糖症、高血圧、高脂質血症、インスリン抵抗性、心血管疾患、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、リポジストロフィー、骨粗鬆症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、グルココルチコイド治療に関連した内臓脂肪型肥満、鬱病、不安、アルツハイマー病、認知症、認知低下 (加齢性認知低下を包含する)、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症及び性腺機能亢進症の治療又は予防に使用することができる。加えて、本化合物は、免疫系の B 及び T 細胞の機能を調節するので、結核、癩及び乾癬などの疾患を処置するために使用することができる。これらはまた、特に糖尿病患者において、創傷治癒を促進するために使用することができる。

【0324】

11 β -HSD1 活性に関連するさらなる疾患又は障害は、脂質障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベル、高 LDL レベル、血管再狭窄、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎症、ニューロパシー、糖尿病、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、クッシング症候群、高インスリン血症、ウイルス疾患及び X 症候群からなる群より選択されるものを包含する。

【0325】

開示した化合物は、単独で (すなわち単独療法として) 又は上記の適応症のいずれかを

処置するために有効な別の治療薬と組み合わせて使用することができる。代替的に、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又はその薬学的塩を、その医薬組成物中に唯一の医薬活性物質として含むこともできる。開示した 11β -HSD1 インヒビターは、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患、高血圧、肥満症、ガン又は緑内障の処置のために、単独で又は1種以上の追加薬との併用療法において使用することができる。

【0326】

本発明の医薬組成物は、代替的に又は本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩又はプロドラッグ又はそのような化合物もしくは塩の薬学的活性代謝物及びそのための1種以上の薬学的に許容しうる担体を含むこともできる。代替的に、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物又はその薬学的塩を、その医薬組成物中に唯一の医薬活性物質として含むこともできる。

10

【0327】

本発明は、 11β -HSD1 介在性障害の処置又は改善を、それを必要としている被検体に施すための治療方法であって、それを必要としている被検体に有効量の本発明の化合物又はそのエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容しうる塩あるいはその組成物を投与することを含む方法を包含する。本明細書において使用するとき、「処置すること」又は「処置」は、治療的及び予防的処置の両方を包含する。治療的処置は、疾患もしくは病状に関連する症状を軽減すること及び／又は疾患もしくは病状に罹った被検体の寿命を延ばすことを包含する。予防的処置は、疾患又は病状を発生するリスクのある被検体においてその疾患又は症状の発症を遅らせることあるいは疾患又は病状を発生するリスクのある被検体においてその被検体が後にその疾患又は病状を発生する見込みを減少させることを包含する。

20

【0328】

本発明のある実施態様は、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患、高血圧、肥満症、ガン又は緑内障の処置のための1種以上の追加薬との併用療法で本発明の 11β -HSD1 阻害化合物又はその組成物を投与することを包含する。糖尿病の処置のための薬剤は、インスリン（例えばHumulin（登録商標）（Eli Lilly）、Lantus（登録商標）（Sanofi Aventis）、Novolin（登録商標）（Novo Nordisk）及びExubera（登録商標）（Pfizer）など）；PPAR γ アゴニスト（例えばAvandia（登録商標）（マレイン酸ロシグリタゾン（rosiglitazone maleate）、GSK）及びActos（登録商標）（ピオグリタゾン塩酸塩、Takeda/Eli Lilly）など）；スルホニル尿素（例えばAmaryl（登録商標）（グリメピリド、Sanofi Aventis）、Diabeta（登録商標）（グリブリド、Sanofi Aventis）、Micronase（登録商標）／Glynase（登録商標）（グリブリド、Pfizer）及びGlucotrol（登録商標）／Glucotrol XL（登録商標）及び（グリピジド、Pfizer）など）；メグリチニド（例えばPrandin（登録商標）／NovoNorm（登録商標）（レバグリニド、Novo Nordisk）、Starlix（登録商標）（nateglinide、Novartis）及びGlufast（登録商標）（ミチグリニド、Takeda）など）；ビグアニド（例えばGlucophage（登録商標）／Glucophage XR（登録商標）（メトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）及びGlumetza（登録商標）（メトホルミンHCl、Depomed）など）；チアゾリジンジオン；アミリン類似体、GLP-1 類似体；DPP-IV インヒビター（例えばJanuvia（商標）（シタグリプチン、Merck）など）；PTB-1B インヒビター；プロテインキナーゼインヒビター（AMP 活性化プロテインキナーゼインヒビターを包含する）；グルカゴンアンタゴニスト、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β ゼインヒビター；グルコース-6-ホスファターゼインヒビター；グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター；ナトリウム・グルコース共輸送体インヒビター及び α -グルコシダーゼインヒビター（例えばPrecose（登録商標）／Glucobay（登録商標）／Prandase（登録商標）／Glucor（登録商標）（アカルボース、Bayer）及びGlyset（登録商標）（ミグリトール、Pfizer）など）を包含する。脂質異常症及び心血管疾患の処置のための薬剤は、スタチン、フィブラート及びエゼチミブを包含する。高血圧の処置のための薬剤は、 α -遮断薬、 β -遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター、デュアルACE及び中性エンドペプチダーゼ（NE

30

40

50

P) インヒビター、アンギオテンシン受容体ブロッカー (A R B)、アルドステロン合成酵素インヒビター、アルドステロン受容体アンタゴニスト又はエンドセリン受容体アンタゴニストを包含する。肥満症の処置のための薬剤は、オルリスタット、フェンテルミン、シブトラミン及びリモナバントを包含する。

【0329】

本発明のある実施態様は、本発明の 11β -HSD1 阻害化合物又はその組成物を、1 種以上の他の 11β -HSD1 インヒビターとの (そのようなインヒビターも本発明の化合物であるか、又は異なるクラス/種類の化合物であるかのいずれにせよ)、又は併用製品 (例えば Avandamet (登録商標) (メトホルミン HCl 及びマレイン酸ロシグリタゾン、GSK) ; Avandaryl (登録商標) (グリメピリド及びマレイン酸ロシグリタゾン、GSK) ; Metaglip (登録商標) (グリピジド及びメトホルミン HCl、Bristol Myers Squibb) ; 及び Glucovance (登録商標) (グリブリド及びメトホルミン HCl、Bristol Myers Squibb) など) との併用療法で投与することを包含する。

10

【0330】

本発明の化合物は、多種多様な経口及び非経口投与剤形として調製及び投与することができる。したがって、本発明の化合物は、注射によって、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、鼻腔内又は経皮投与することができる。当業者には、以下の投与剤形が、活性成分として、本発明の化合物又は本発明の化合物の対応する薬学的に許容しうる塩のいずれかを包含することができるということは明白であろう。

20

【0331】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するには、薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体のいずれかであることができる。固体形態の製剤は、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を包含する。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤又は封入材料としても作用することができる、1 種以上の物質であってよい。粉剤では、担体は、微粉化活性成分と混合されている微粉化固体である。

【0332】

錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と適切な割合で混合され、そして所望の形状及びサイズに圧縮される。

30

【0333】

粉剤及び錠剤は、好ましくは約 1 ~ 約 70 パーセントの活性成分を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカンタ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオバター等である。錠剤、粉剤、カシェ剤、トローチ剤、ファーストメルトストリップ (fast-melt strips) 剤、カプセル剤及び丸剤は、経口投与に適切な活性成分を含有する固体投与剤形として使用することができる。

【0334】

坐剤を調製するには、脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオバターなどの低融点ロウを最初に溶融して、そして攪拌により活性成分をそこに均質に分散させる。次に、溶融した均質な混合物を、手ごろなサイズの鋳型に注ぎ入れ、放冷し、それによって凝固させる。

40

【0335】

液体製剤は、液剤、懸濁剤、停留浣腸剤、及び乳剤、例えば、水又は水プロピレングリコール溶液を包含する。非経口注射には、液体製剤は、水性ポリエチレングリコール溶液中に液剤として処方することができる。

【0336】

経口投与に適切な水性液剤は、水に活性成分を溶解し、そして適切な着色料、香味料、安定化剤及び増粘剤を必要に応じて加えることにより調製することができる。経口投与用の水性懸濁剤は、微粉化活性成分を、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁剤などの粘性物質と共に、水に分

50

散させることにより調製することができる。

【0337】

本医薬組成物は、好ましくは単位投与剤形である。このような剤形では、本組成物は、適量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位投与剤形は、包装された製剤であってよく、この包装は、離散量の、例えば、錠剤、粉剤及びカプセル剤をバイアル又はアンプル中に含有する。また、単位投与剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤、又はトローチ剤自体であってもよいし、あるいは包装された形態になった適量のこれらのいずれかであってもよい。

【0338】

単位投与製剤中の活性成分の量は、約0.1mg～約1000.0mg、好ましくは約0.1mg～約100mgに変化又は調整することもできる。しかしながら、用量は、患者の要求、処置される病状の重篤度及び利用される化合物に応じて変化させてもよい。特定の状況に対する適切な用量の決定は、当業者の技能の範囲内である。また、本医薬組成物は、必要ならば、他の併用できる治療剤を含有してもよい。

10

【0339】

治療処置において、又は11 β -HSD1のインヒビターもしくは細胞内のコルチゾールの産生におけるインヒビターとしての使用方法として、活性成分は、好ましくは上記で開示したような固体投与剤形で、1日用量あたり約0.1mg～約100mgの量（この用量は1日1回以上で投与される）で経口投与される。

【0340】

20

本明細書中に言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個別の刊行物又は特許出願は、引用例として取り込まれたとして具体的かつ個別に指定された場合と同程度に、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書に記載される実施例及び実施態様は、説明目的でのみ存在するものであることが理解され、そして本発明は、添付の特許請求の範囲の適正な範囲又は公正な意味を逸することなく、修飾、変法及び変更を受け容れる余地があることは認識されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	C S P
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
C 0 7 D	211/64	(2006.01)	C 0 7 D	211/64	
A 6 1 K	31/451	(2006.01)	A 6 1 K	31/451	
C 0 7 D	211/60	(2006.01)	C 0 7 D	211/60	
C 0 7 D	211/22	(2006.01)	C 0 7 D	211/22	
A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K	31/445	
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 A
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
C 0 7 D	417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	207/08	(2006.01)	C 0 7 D	207/08	

(72)発明者 クラレモン, デーヴィッド・エイ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 0 2、メープル・グレン、アイデン・レア・ロード 1
5 0 8

(72)発明者 レフサリス, カテリーナ

アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 8 5 5 8、スキルマン、リッチモンド・ドライブ 9 2

- (72)発明者 シン, スレシュ・ビー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08824、ケンドール・パーク、アダマス・ロード 4
- (72)発明者 タイス, コリン・エム
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、アンブラー、パインブルック・コート 1325
- (72)発明者 イエ, ユアンジェ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、アンブラー、ミーティングハウス・ロード 85
- (72)発明者 ツァン, リンハン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 18914、チャルフォント、フォックス・ドライブ 3135

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2006-511554 (JP, A)
特表2007-501859 (JP, A)
国際公開第2009/052319 (WO, A1)
国際公開第2008/083238 (WO, A1)
国際公開第2009/020140 (WO, A1)
国際公開第2008/024497 (WO, A1)
国際公開第2009/001817 (WO, A1)
特表2011-518218 (JP, A)
国際公開第2008/001817 (WO, A1)
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 1992年, Vol.2, No.5, pp.403-406
DONOHOE T. J., STEREOSELECTIVITY IN THE DOUBLE REDUCTIVE ALKYLATION OF PYRROLES: 以下
備考, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1999年 2月 1日, V1999 N2, P141-142, SYNTHESIS O
F CIS-3,4-DISUBSTITUTED PYRROLIDINES

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)