

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4795238号
(P4795238)

(45) 発行日 平成23年10月19日 (2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日 (2011.8.5)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 207/18 (2006.01) CO7D 207/18
CO7D 401/04 (2006.01) CO7D 401/04
CO7D 401/12 (2006.01) CO7D 401/12
CO7D 401/14 (2006.01) CO7D 401/14
CO7D 403/12 (2006.01) CO7D 403/12

請求項の数 16 (全 245 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-524092 (P2006-524092)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月20日 (2004.8.20)
 (65) 公表番号 特表2007-502843 (P2007-502843A)
 (43) 公表日 平成19年2月15日 (2007.2.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/027196
 (87) 国際公開番号 W02005/021500
 (87) 国際公開日 平成17年3月10日 (2005.3.10)
 審査請求日 平成19年6月18日 (2007.6.18)
 (31) 優先権主張番号 60/496,947
 (32) 優先日 平成15年8月21日 (2003.8.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/923,619
 (32) 優先日 平成16年8月19日 (2004.8.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

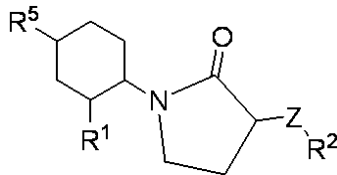
(54) 【発明の名称】 ケモカインレセプター活性のモジュレータとしての環状誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I a) :

【化1】



(I a)

[式中、

Zは $\text{—NR}^8\text{C(O)—}$ 、 $\text{—NR}^8\text{C(O)NH—}$ および $\text{—NR}^9\text{—}$ から選択され；

R^1 は H、 R^6 、 R^6 で 0～3 回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で 0～3 回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で 0～3 回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で 0～5 回置換されている C_{6-10} アリール基、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^6 で 0～3 回置換されている 5～10 員ヘテロアリールから選択され、

但し、 R^1 が H である場合、 R^5 が $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ であり、さらに R^5 が H である場合、 R^1 が H でなく；

R^2 は R^7 で 0～5 回置換されている C_{6-10} アリール基、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^7 で 0～3 回置換されている 5～10 員ヘテロア

10

20

リールから選択され；

R^5 はそれぞれ、独立してH、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CRR)_rOH$ 、 $(CRR)_rSH$ 、 $(CRR)_rOR^{5d}$ 、 $(CRR)_rSR^{5d}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rN(O)R^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rC(O)OH$ 、 $(CRR)_rC(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_rC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}C(O)OR^{5d}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}C(O)H$ 、 $(CRR)_rC(O)OR^{5d}$ 、 $(CRR)_rOC(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_pR^{5b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_2NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}S(O)_2R^{5b}$ 、 $(CRR)_rNR^{5a}S(O)_2NR^{5a}R^{5a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5c} で0～3回置換されている $(CRR)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CRR)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され；

10

R^{5a} はそれぞれ、独立してH、 R^{5g} で0～1回置換されているメチル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で0～5回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環から選択され、

ここに、 R^5 は $(CRR)_rN(O)R^{5a}R^{5a}$ である場合、いずれの R^{5a} もHではなく；

R^{5b} はそれぞれ、 R^{5e} で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim 6$ 員ヘテロ環から選択され；

20

R^{5c} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_rNR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rOH$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_rSC_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $(CH_2)_rC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rC(O)NR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rOC(O)NR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5f}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rC(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR^{5f}C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_rOC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR^{5b}$ 、 $(CH_2)_rNHC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rS(O)_2NR^{5f}R^{5f}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5f}S(O)_2R^{5b}$ 、および R^{5e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

30

R^{5d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、および R^{5e} で0～3回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{5e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_rSC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR^{5f}R^{5f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{5f} はそれぞれ、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

40

R^{5g} は独立して $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5d}$ 、 $-C(O)NR^{5f}R^{5f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

Rはそれぞれ、H、 R^{5e} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{5e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CR'R')_rNR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CR'R')_rOH$ 、 $(CR'R')_rO(CR'R')_rR^{6d}$ 、 $(CR'R')_rSH$ 、 $(CR'R')_rC(O)H$ 、 $(CR'R')_rS(CR'R')_rR^{6d}$ 、 $(CR'R')_rSC(O)(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rC(O)OH$ 、 $(CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')$

50

$\text{')}_r\text{C(O)NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6f}\text{C(O)}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC(O)}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC(O)NR}^{6a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6a}\text{C(O)NR}^{6a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6a}\text{C(S)NR}^{6a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6f}\text{C(O)O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(=NR}^{6f})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NHC(=NR}^{6f})\text{NR}^{6f}\text{R}^{6f}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S(O)}_p(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S(O)}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6f}\text{S(O)}_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{6f}\text{S(O)}_2(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{6b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルキニル、 R^{6e} で0～3回置換されている $(\text{CR}'\text{R}')_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～2つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～2回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ 5～6員ヘテロ環から選択され、

10

あるいは R^1 に隣接する原子上の二つの R^6 は結合して、環状アセタールを形成することができ；

R^{6a} はそれぞれ、H、 R^{6g} で0～1回置換されているメチル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、および R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニルから選択され；

R^{6b} はそれぞれ、H、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、および R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニルから選択され；

20

R^{6d} はそれぞれ、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、メチル、 CF_3 、 R^{6e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、および C_{2-4} ハロアルキルから選択され；

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{R}^{6f}$ および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{6f} はそれぞれ、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{6g} は独立して $-\text{C(O)R}^{6b}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{6d}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{6f}\text{R}^{6f}$ および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

30

R^7 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{SH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7f}\text{C(O)}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(O)O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC(O)}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC(O)NR}^{7a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7a}\text{C(O)NR}^{7a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7f}\text{C(O)O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C(=NR}^{7f})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NHC(=NR}^{7f})\text{NR}^{7f}\text{R}^{7f}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S(O)}_p(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S(O)}_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{7f}\text{S(O)}_2(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルキニル、および R^{7e} で0～3回置換されている $(\text{CR}'\text{R}')_r$ フェニルから選択され、

40

あるいは R^2 に隣接する原子上の二つの R^7 は結合して、環状アセタールを形成することができ；

R^{7a} はそれぞれ、独立してH、 R^{7g} で0～1回置換されているメチル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で

50

0～2回置換されているC₃₋₈アルキニル、R^{7e}で0～5回置換されている(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{7e}で0～2回置換されている(CH₂)_r5～10員ヘテロ環から選択され；

R^{7b}はそれぞれ、R^{7e}で0～2回置換されているC₁₋₆アルキル、R^{7e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルケニル、R^{7e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルキニル、R^{7e}で0～3回置換されている(CH₂)_rC₃₋₆炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{7e}で0～2回置換されている(CH₂)_r-5～6員ヘテロ環から選択され；

R^{7d}はそれぞれ、R^{7e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルケニル、R^{7e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルキニル、メチル、CF₃、C₂₋₄ハロアルキル、R^{7e}で0～3回置換されているC₂₋₆アルキル、R^{7e}で0～3回置換されている(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{7e}で0～3回置換されている(CH₂)_r-5～6員ヘテロ環から選択され；

R^{7e}はそれぞれ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、(CF₂)_rCF₃、(CH₂)_rOC₁₋₅アルキル、OH、SH、C(O)OC₁₋₅アルキル、(CH₂)_rSC₁₋₅アルキル、(CH₂)_rNR^{7f}R^{7f}および(CH₂)_rフェニルから選択され；

R^{7f}はそれぞれ、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{7g}は独立して-C(O)R^{7b}、-C(O)OR^{7d}、-C(O)NR^{7f}R^{7f}および(CH₂)_rフェニルから選択され；

R⁷はそれぞれ、H、R^{6e}で置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、および(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R⁸はH、C₁₋₄アルキルおよびC₃₋₄シクロアルキルから選択され；

R⁹はH、C₁₋₄アルキル、C₃₋₄シクロアルキル、-C(O)Hおよび-C(O)-C₁₋₄アルキルから選択され；

pはそれぞれ、独立して0、1および2から選択され；

rはそれぞれ、独立して0、1、2、3および4から選択される；

で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R⁵がそれぞれ、独立してH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、(CRR)_rOH、(CRR)_rSH、(CRR)_rOR^{5d}、(CRR)_rSR^{5d}、(CRR)_rNR^{5a}R^{5a}、(CRR)_rC(O)OH、(CRR)_rC(O)R^{5b}、(CRR)_rC(O)NR^{5a}R^{5a}、(CRR)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}、(CRR)_rNR^{5a}C(O)OR^{5d}、(CRR)_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}、(CHR)_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}、(CRR)_rNR^{5a}C(O)H、(CRR)_rC(O)OR^{5d}、(CRR)_rOC(O)R^{5b}、(CRR)_rS(O)_pR^{5b}、(CRR)_rS(O)₂NR^{5a}R^{5a}、(CRR)_rNR^{5a}S(O)₂R^{5b}およびC₁₋₆ハロアルキルから選択され；

R^{5a}がそれぞれ、独立してH、メチル、R^{5e}で0～2回置換されているC₂₋₆アルキル（ここに、アルキルはエチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、R^{5e}で0～1回置換されているC₃アルケニル（ここに、アルケニルはアリルから選択される）、R^{5e}で0～1回置換されているC₃アルキニル（ここに、アルキニルはプロピニルから選択される）、およびR^{5e}で0～5回置換されている(CH₂)_r-C₃₋₄炭素環残基（ここに、炭素環残基はシクロプロピルおよびシクロブチルから選択される）から選択され；

R^{5b}がそれぞれ、R^{5e}で0～2回置換されているC₁₋₆アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、およびR^{5e}で0～2回置換されている(CH₂)_r-C₃₋₄炭素環残基（ここに、炭素環残基はシクロプロピルおよびシクロブチルから選択される）から選択され；

10

20

30

40

50

R^{5d} がそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル（ここに、アルキルはエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、および R^{5e} で0～3回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R がそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキルおよび R^{5e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^5 がそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}$ 、 R^{5a} 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}S(O)_2R^{5b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 5～10員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択され；

R^{5a} がそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択され；

r がそれぞれ、0、1および2から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R^1 がH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基（ここに、アリール基はフェニルおよびナフチルから選択される）、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソニコチニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピコリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^2 が R^7 で0～2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロトリアジニル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択される、

請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^6 がそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r$

10

20

30

40

50

)_rOH、(CH₂)_rO(CH₂)_rR^{6d}、(CH₂)_rSH、(CH₂)_rC(O)H、(CH₂)_rS(CH₂)_rR^{6d}、(CH₂)_rC(O)OH、(CH₂)_rC(O)(CH₂)_rR^{6b}、(CH₂)_rC(O)NR^{6a}R^{6a}、(CH₂)_rNR^{6f}C(O)R^{6b}、(CH₂)_rC(O)O(CH₂)_rR^{6d}、(CH₂)_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6d}、(CH₂)_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6d}、(CH₂)_rOC(O)(CH₂)_rR^{6b}、(CH₂)_rS(O)_pR^{6b}、(CH₂)_rS(O)₂NR^{6a}R^{6a}、(CH₂)_rNR^{6f}S(O)₂(CH₂)_rR^{6b}、(CH₂)_rNR^{6f}S(O)₂NR^{6a}R^{6a}、C₁₋₆ハロアルキル、R^{6e}で0～3回置換されている(CH₂)_rフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～2つのヘテロ原子を含む、R^{6e}で0～2回置換されている(CH₂)_r—5～6員ヘテロ環(ここに、ヘテロ環はピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される)から選択され；

10

R^{6a}がそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択され；

R^{6b}がそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択され；

R^{6d}がそれぞれ、メチル、CF₃、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択され；

R^{6f}がそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

R⁷がメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、(CH₂)_rNR^{7a}R^{7a}、(CH₂)_rOH、(CH₂)_rO(CH₂)_rR^{7d}、(CH₂)_rSH、(CH₂)_rC(O)H、(CH₂)_rS(CH₂)_rR^{7d}、(CH₂)_rC(O)OH、(CH₂)_rC(O)(CH₂)_rR^{7b}、(CH₂)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}、(CH₂)_rNR^{7f}C(O)(CH₂)_rR^{7b}、(CH₂)_rC(O)O(CH₂)_rR^{7d}、(CH₂)_rOC(O)(CH₂)_rR^{7b}、(CH₂)_rOC(O)NR^{7a}R^{7a}、(CH₂)_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}、(CH₂)_rNR^{7a}C(O)O(CH₂)_rR^{7d}、(CH₂)_rS(O)_p(CH₂)_rR^{7b}、(CH₂)_rS(O)₂NR^{7a}R^{7a}、(CH₂)_rNR^{7f}S(O)₂(CH₂)_rR^{7b}、C₁₋₆ハロアルキル、およびR^{7e}で0～3回置換されている(CH₂)_rフェニルから選択され；

20

R^{7a}がそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、プロパー-2-エニル、2-メチル-2-プロペニル、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、CH₂シクロプロピルおよびベンジルから選択され；

30

R^{7b}がそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロペンチル、CH₂-シクロペンチル、シクロヘキシル、CH₂-シクロヘキシル、およびピロリジニル、モルホリニル、R^{7e}で0～1回置換されているピペラジニルから選択されるヘテロ環から選択され；

R^{7d}がそれぞれ、メチル、CF₃、CF₂CF₃、CHF₂、CH₂F、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

40

R^{7f}がそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

rが0または1である、

請求項3または4のいずれか記載の化合物。

【請求項6】

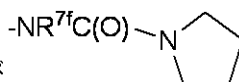
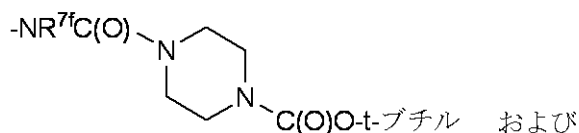
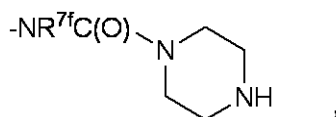
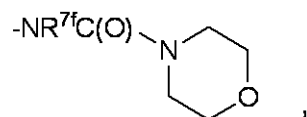
R⁶がそれぞれ、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、(CH₂)_rNR^{6a}R^{6a}、(CH₂)_rOH、(CH₂)_rOR^{6d}、(CH₂)_rSH、(CH₂)_rC(O)H、(CH₂)_rSR^{6d}、(CH₂)_rC(O)OH、(CH₂)_rC(O)R^{6b}、(CH₂)_rC(O)NR^{6a}R^{6a}、(CH₂)_rNR^{6f}C(O)R^{6b}、(CH₂)_rC(O)OR^{6d}、(CH₂)_rNR^{6a}C(O)

50

) $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{6f}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で0~3回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され;

R^7 がメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{7a}$ 、 $\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ および以下の化合物:

【化2】



から選択される、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

Z が $-\text{NR}^9-$ であり;

R^1 が H 、 R^6 、 R^6 で0~3回置換されている C_{1-6} アルキル(ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される)、 R^6 で0~3回置換されている C_{2-6} アルケニル、および R^6 で0~3回置換されている C_{2-6} アルキニルから選択され;

R^2 が R^7 で0~2回置換されているフェニルであり;

R^6 がメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{6d}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 SR^{6d} 、 $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $\text{NR}^{6f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ および CF_3 から選択され;

R^{6a} が H 、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルまたはブチルであり、

R^{6b} が H 、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルまたはブチルであり;

R^{6d} がメチルまたは CF_3 であり;

r が0または1である、

請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R^7 がそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7f}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-2} ハロアルキル、および R^{7e} で0~3回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

Z が $-\text{NH}-$ であり;

R^1 が R^6 、 R^6 で0~1回置換されている C_{1-6} アルキル、および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$

10

20

30

40

50

アルキルから選択され；

R^2 が R^7 で0～2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリアル（ここに、ヘテロアリアルはキナゾリニル、トリアジニル、ピリミジニル、ピコリニル、イソニコチニル、フラニル、インドリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、チオフェニルおよびイソキサゾリルから選択される）から選択され；

R^5 がそれぞれ、独立してメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r C(O) OH$ 、 $(CH_2)_r C(O) R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O) R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O) OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} S(O)_2 R^{5b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 5～10員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

R^1 がH、 R^6 、 R^6 で0～1回置換されている C_{1-6} アルキル、および $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルから選択され；

R^5 がそれぞれ、独立して $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 5～10員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

Zが $-NR^9-$ であり；

R^1 がH、 R^6 、0～3の R^6 で置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、0～3の R^6 で置換されている C_{2-6} アルケニル、および0～3の R^6 で置換されている C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^2 がN、OおよびSから選択される1～4のヘテロ原子を含む、0～3の R^7 で置換されている5～10員ヘテロアリアル（ここに、ヘテロアリアルはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、ピコリニルおよびイソニコチニルから選択される）であり；

R^5 が $NR^{5a} R^{5a}$ である、請求項1記載の化合物。

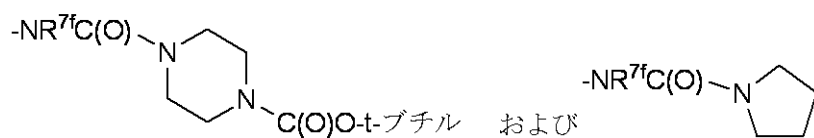
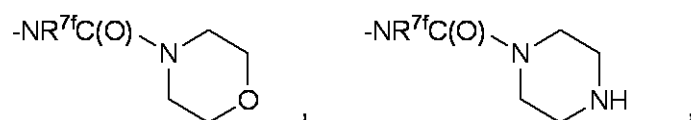
【請求項12】

R^6 がそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O) H$ 、 $(CH_2)_r SR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r C(O) OH$ 、 $(CH_2)_r C(O) R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} C(O) R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(O) NR^{6a} R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(S) NR^{6a} R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および0～3の R^{6e} で置換されている (CHR') _rフェニルから選択され；

R^7 がメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、 $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHC(O)NHR^{7a}$

、 $\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、

【化 3】



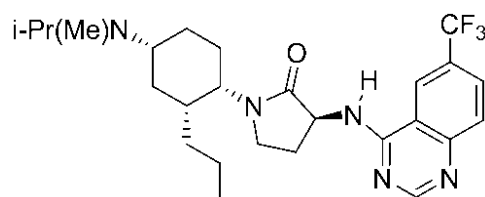
10

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

式：

【化 4】



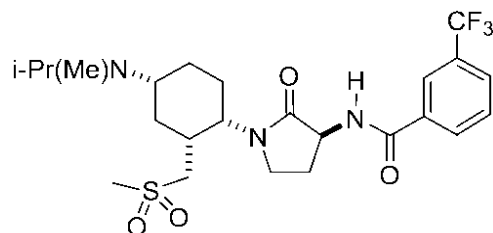
20

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

式：

【化 5】



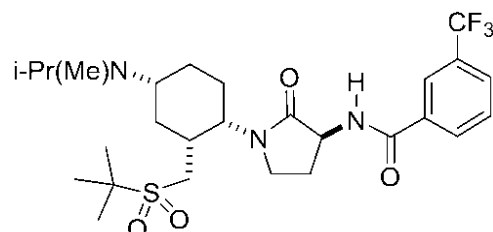
30

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

式：

【化 6】



40

で示される、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

以下の化合物から選択される、請求項 1 記載の化合物：

シス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン、

トランス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)

50

キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 シス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-tert-ブチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 トランス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-tert-ブチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 シス-(3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド,
 トランス-(3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド,
 シス-およびトランス-(3S)-4-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド,
 シス-およびトランス-(3S)-4-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド,
 シス-およびトランス-(3S)-4-アダマンタ-1-イル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド,
 シス-およびトランス-(3S)-4-アダマンタ-1-イル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド,
 N-{(3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド,
 アゼチジン-1-カルボン酸(2-{(3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イルカルバモイル}-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド,
 1-{2-[(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-エチルウレア,
 1-(2-(((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-シクロプロピルウレア,
 N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
 2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
 3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
 2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)イソニコチンアミド,
 (S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イ

ソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-
 (2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 3-(4-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-
 2-オキソピロリジン-3-イルアミノ)キナゾリン-6-イル)ベンゾニトリル,
 (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピルアミノ)-2-
 プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2R,4S)-4-(エチル(イソプロピル)ア
 ミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフル 10
 オロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4S)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフル
 オロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(diメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオ
 ロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(diメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオ
 ロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-
 2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリ 20
 ジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリ
 ジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(2-メトキシ
 フェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-
 2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
 5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘ
 キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド,
 (S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジ 30
 メチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオ
 ロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオ
 ロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリ 40
 ジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-
 2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
 1-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2- 40
 オキソピロリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-
 (トリフルオロメチル)キノリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (R)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-
 (トリフルオロメチル)キノリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-
 オキソピロリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-ベンズア
 ミド,
 4-ヒドロキシ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシク 50
 ロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フェニル-ベンズアミド,

- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フェニル-ベンズアミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-フェニル-イソニコチンアミド N-オキシド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
- 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンズアミド,
- 5-イソプロピル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンズアミド,
- 2-クロロ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(チアゾール-2-イル)ベンズアミド,
- メチル 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-5-tert-ブチルベンゾエート,
- 3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-5-tert-ブチル安息香酸,
- 2-tert-ブチル-1-オキソ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
- (S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- (S)-1-((1S,2S,4S)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- (S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
- 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- (S)-1-((1S,2R,4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
- N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキ

シル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロ
 ヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル
)-3-エチルウレア,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)ア
 ミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキ
 シル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 1-(2-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロ
 ヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル
)-3-エチルウレア,
 N-((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シクロヘ
 キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 (S)-1-((1S,2S,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シクロヘキ
 シル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 1-(2-(((S)-1-((1S,2S,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シク
 ロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニ
 ル)-3-エチルウレア,
 1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキ
 シル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキ
 シル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘ
 キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘ
 キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
 5-(4-クロロフェニル)-N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(
 メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド,
 1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-(1-((1S,2R,4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキ
 シル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 1-((1S,2R,4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)
 -3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 1-((1S,2R,4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シク
 ロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミ
 ノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 ,
 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピ
 ル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
 ((1R,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル イソブチレート,
 ((1R,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)
 ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル イソブチレート,
 ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-オキ
 ソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)メチル イソブ
 チレート,
 ((1R,2S,5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-
 4-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル イソブチレート,
 ((1R,2S,5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル イソブチレート,
 ((1R,2S,5R)-2-(3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-オキ
 ソピロリジン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)メチル イソブチレート,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 2-アミノ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニル
 メチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズ
 アミド,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスル
 ホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5
 -カルボキサミド,
 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスル
 ホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-フェニルピコリンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(メチルスルホニルメチル)-4-(ネオペンチルアミノ)シクロヘキ
 シル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズア
 ミド,
 4-クロロ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニル
 メチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズア
 ミド,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスル
 ホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
 3-フェニル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニ
 ルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-フェニルピラジン-2-カルボキサミド,
 3-フルオロ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニ
 ルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズ
 アミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シ
 クロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シク
 ロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)ア

10

20

30

40

50

ミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 3,5-ジクロロ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 2-アミノ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド,
 3-アミノ-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-フェニルニコチンアミド N-オキシド,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-フェニルニコチンアミド,
 N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾ

10

20

30

40

50

ール-5-カルボキサミド,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(プロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド,
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,

(S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(フェニル)ベンズアミド,

N-((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド,

3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-5-tert-ブチル安息香酸,

(1R,2S,5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサカルボキシレート,

(1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサカルボキシレート,

(1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサカルボキシレート,

(1R,2S,5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサカルボキシレート,

(1R,2S,5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサカルボキシレート,

10

20

30

40

50

- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(2-tert-ブチルピコリンアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチルベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-tert-ブチルピコリンアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(3-フェニルベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルピラジン-6-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(ペルフルオロエチル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-tert-ブチルチアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(3-(トリフルオロメチル)-フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-フェニルチアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(4-(アダマンタ-1-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート,
- (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(ピリジン-2-イル)チ

アゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルチアゾール-
 4-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-
 4-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(2-tert-ブチル-5-メチルフラン-4-カルボキサミド)-2-オ
 キソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサン-カルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)
 フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-
 カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(3-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシ
 レート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサン
 カルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(2,5-ジクロロフェニル)フラン
 -5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-イソプロピルフェニル)フラ
 ン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-フルオロフェニル)フラン-5
 -カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルフラン-5-カ
 ルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-フルオロフェニル)フラン-5
 -カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-シアノフェニル)フラン-5-
 カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-メトキシフェニル)フラン-5
 -カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-シアノフェニル)フラン-5-
 カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)フラ
 ン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシ
 レート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(3-(4-メトキシフェニル)フラン-5
 -カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシ
 レート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルフラン-5-カ
 ルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルチオフェン-
 5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(ピリジン-2-イル)チ
 オフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(チオフェン-2-イル)

10

20

30

40

50

チオフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルチオフェン-
 5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-メトキシフェニル)チオフェ
 ン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾ
 ール-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルイソキサゾ
 ール-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル
)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5,4-d]ピ
 リミジン-4-イルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミ
 ノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ
)-キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1R,2S,5S)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル
)-ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1S,2S,5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフル
 オロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1S,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキ
 ソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレ
 ート,
 (1S,2S,5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロ
 リジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート,
 (1S,2S,5R)-エチル 2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキ
 ソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレ
 ート,
 エチル 3-((1S,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフ
 ルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパノエート,
 3-((1S,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロ
 メチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパン酸,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-イソプロポキシ-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 (S)-1-((1S,2R,4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(ト
 リフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘ
 キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド,
 5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)
 シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド,
 (S)-1-((1S,2R,4S)-4-イソプロポキシ-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシ
 ル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
 メチル 5-(3-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキ
 シル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)フェニル-3-カルボキシレ
 ート,
 5-(3-(((S)-1-((1S,2R,4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-
 オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)フェニル-3-カルボン酸,
 (S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメ
 チル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,

10

20

30

40

50

(S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメ
トキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イ
ル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド,
N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン
-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
(S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメ
チル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
(S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメ
トキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン,
N-((S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン
-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イ
ル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド,
(3R,4S)-メチル 1-イソプロピル-4-(2-オキソ-(3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリ
ン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート,
(3S,4S)-メチル 1-イソプロピル-4-(2-オキソ-(3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリ
ン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート,
N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イ
ル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソブチル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル
)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
N-((S)-1-((3R,4S)-1-エチル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-
オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド,
(S)-1-((1R,2S,4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-
(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンまたは
(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-
(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、ケモカインレセプター活性のモジュレータ、該モジュレータを含む医
薬組成物、ならびに炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患、特に喘息、関節
リウマチ、アテローム性動脈硬化および多発性硬化症の治療剤および予防剤としての該モ
ジュレータの使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ケモカインは、他の細胞タイプの中で、マクロファージ、TおよびBリンパ球、好酸球
、好塩基球および好中球（ラスターらの文献（Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 43
6-445）およびロリンズらの文献（Rollins, Blood 1997, 90, 909-928）を参照のこと）
を引きつけ、活性化させるための多種多様な細胞によって放出される、分子量6～15 k
Daの走化性サイトカインである。アミノ酸配列における最初の二つのシステインが単一
アミノ酸により分離している（CXC）か、または隣接している（CC）かにより、CXC
およびCCの、ケモカインの二つの主な分類がある。CXCケモカイン、例えばインタ
ーロイキン-8（IL-8）、好中球活性化タンパク質-2（NAP-2）およびメラノ
ーマ成長促進活性タンパク質（MGSA）は、主として好中球およびTリンパ球に走化性
を示す一方、CCケモカイン、例えばRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、単球
走化性タンパク質（MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4およびMCP-5）
およびエオタキシン（-1および-2）は他の細胞タイプの中で、マクロファージ、T
リンパ球、好酸球、樹状細胞および好塩基球に走化性を示す。いずれの主なケモカインサ

10

20

30

40

50

ブファミリーにも分類されないリンフォタクチン-1、リンフォタクチン-2（ともにCケモカイン）およびフラクタルキン（CX₃Cケモカイン）などのケモカインもまた存在する。

【0003】

ケモカインは、「ケモカインレセプター」というGタンパク質結合7回膜貫通型ドメインタンパク質のファミリー（ホルックの文献（Horuk, Trends Pharm. Sci. 1994, 15, 159-165）を参照のこと）に属する特有の細胞表面レセプターに結合する。それらの同族リガンドの結合に際して、関連三量体Gタンパク質は、他の応答中、細胞内カルシウム濃度における急激な増大、細胞形状における変化、細胞内粘着性分子の増大する発現、脱顆粒および細胞移動の促進をもたらすが、ケモカインレセプターは細胞内シグナルを変換する。次のような特有の形態を有するCCケモカインに、結合または応答する少なくとも10のヒトケモカインレセプターがある（文献（Zlotnik and Oshie Immunity 2000, 12, 121）を参照のこと）：CCR-1（または「CKR-1」もしくは「CC-CKR-1」）[MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES]（文献（Ben-Barruch, et al., Cell 1993, 72, 415-425）および文献（Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445）を参照のこと）、CCR-2AおよびCCR-2B（または「CKR-2A」／「CKR-2B」もしくは「CC-CKR-2A」／「CC-CKR-2B」）[MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5]（文献（Charo, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 2752-2756）および文献（Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445）を参照のこと）、CCR-3（または「CKR-3」もしくは「CC-CKR-3」）[エオタキシン-1、エオタキシン-2、RANTES、MCP-3、MCP-4]（文献（Combadiere, et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494）および文献（Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445）を参照のこと）、CCR-4（または「CKR-4」もしくは「CC-CKR-4」）[TARC、MDC]（文献（Power, et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 19495-19500）および文献（Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445）を参照のこと）、CCR-5（または「CKR-5」もしくは「CC-CKR-5」）[MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β]（文献（Sanson, et al., Biochemistry 1996, 35, 3362-3367）を参照のこと）、CCR-6（または「CKR-6」もしくは「CC-CKR-6」）[LARC]（文献（Baba, et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14893-14898）を参照のこと）、CCR-7（または「CKR-7」もしくは「CC-CKR-7」）[ELC]（文献（Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 1997, 62, 634-644）を参照のこと）、CCR-8（または「CKR-8」もしくは「CC-CKR-8」）[I-309]（文献（Napolitano et al., J. Immunol., 1996, 157, 2759-2763）を参照のこと）、CCR-10（または「CKR-10」もしくは「CC-CKR-10」）[MCP-1、MCP-3]（文献（Bonini, et al., DNA and Cell Biol. 1997, 16, 1249-1256）を参照のこと）およびCCR-11 [MCP-1、MCP-2およびMCP-4]（文献（Schweickert, et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 90550）を参照のこと）。

【0004】

哺乳類のケモカインレセプターに加えて、哺乳類のサイトメガロウィルス、ヘルペスウィルスおよびポックスウィルスは、ケモカインレセプター（文献（Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech. 1997, 8, 741-748）を参照のこと）の結合特性を有するタンパク質を感染細胞中に発現することを示している。ヒトCCケモカイン、例えばRANTESおよびMCP-3は、これらのウィルスにコードされたレセプターを経由して、カルシウムの急速な可動化を引き起こすことができる。レセプター発現は、正常な免疫系監視および感染への応答の破壊を可能にすることにより感染に許容であることができる。さらに、ヒトケモカインレセプター、例えばCXCR4、CCR2、CCR3、CCR5およびCCR8は、例えばヒト免疫不全ウィルス（HIV）のような微生物による哺乳類細胞の感染のためのコレセプターとして作用することができる。

【0005】

ケモカインおよびその同族のレセプターは、炎症性、感染性および免疫調節性障害および疾患、例えば喘息およびアレルギー性疾患、ならびに自己免疫病変、例えば関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化の重要な媒介物であることに関係している（文献（P. H. Carter, *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510; Trivedi, et al, *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191）、文献（Saunders and Tarby, *Drug Disc. Today* 1999, 4, 80）、文献（Premack and Schall, *Nature Medicine* 1996, 2, 1174）を参照のこと）。例えば、ケモカイン単球走化因子-1（MCP-1）およびそのレセプター、CCR2（CCR-2）は、白血球を炎症部位に引きつけ、次いでこれらの細胞を活性化する極めて重要な役割を果たす。ケモカインMCP-1は、CCR-2に結合する場合、細胞内カルシウム濃度における急速な増大、細胞内粘着分子の発現の増大、細胞内脱顆粒および白血球移動の促進を誘発する。MCP-1/CCR-2相互作用の重要性の証明は、遺伝的に改変されたマウスでの実験により提供されている。MCP-1-/-マウスは正常数の白血球およびマクロファージを有したが、いくつかの異なるタイプの免疫の挑戦後の炎症部位内へ単球を補充することができなかった（文献（Bao Lu, et al., *J. Exp. Med.* 1998, 187, 601）を参照のこと）。同様に、CCR2-/-マウスは、種々の外因性物質とともに挑戦した場合、単球を補充できないか、またはインターフェロン- γ を産生できず、さらに、CCR2ヌルマウスの白血球はMCP-1に応答して移動せず（ボーリングらの文献（Landin Boring, et al., *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2552））、それにより、MCP-1/CCR-2相互作用の特異性が立証された。二つの他のグループがCCR2-/-マウスの異種系統と等価な結果を独立して報告している（ウィリアムらの文献（William A. Kuziel, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 12053）およびクリハラらの文献（Takao Kurihara, et al., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 1757））。MCP-1/CCR-2相互作用の崩壊が生理学的危機を誘発しない場合には、MCP-1-/-およびCCR2-/-動物のバイアビリティーおよび一般的に正常な健康は顕著である。総合すると、これらのデータにより、MCP-1の作用をブロックする分子が多くの炎症および自己免疫障害を治療する際に有用であろうという結果が導かれる。この仮説は現在、以下に記載のように多くの異なる動物疾患モデルにおいて評価されている。

【0006】

MCP-1は関節リウマチの患者にアップレギュレートされることが知られている（コーシュらの文献（Alisa Koch, et al., *J. Clin. Invest.* 1992, 90, 772 - 779））。さらに、いくつかの検討は、関節リウマチの治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。MCP-1をコード化するDNAワクチンは、ラットにおける慢性的ポリアジュバント誘発関節炎を改善することが近年示されている（文献（Sawsan Youssef, et al., *J. Clin. Invest.* 2000, 106, 361）を参照のこと）。同様に、炎症疾患症状は、コラーゲン誘発性関節炎（文献（Hiroomi Ogata, et al., *J. Pathol.* 1997, 182, 106）を参照のこと）または連鎖球菌細胞壁誘発性関節炎（文献（Ralph C. Schimmer, et al., *J. Immunol.* 1998, 160, 1466）を参照のこと）のラットへのMCP-1についての抗体の直接投与により制御することができる。おそらく最も有意に、MCP-1のペプチドアンタゴニスト、MCP-1（9-76）は、関節炎のMRL-lprマウスモデルにおいて疾患の始まりを予防し、疾患症状を軽減（投与時間に依存）することが示された（文献（Jiang-Hong Gong, et al., *J. Exp. Med.* 1997, 186, 131）を参照のこと）。

【0007】

MCP-1はアテローム性動脈硬化症においてアップレギュレートされることが知られており、MCP-1の循環レベルは治療剤での治療を通して軽減され、疾患の増悪に影響を与えることが示されている（文献（Abdolreza Rezaie-Majd, et al, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 22, 1194 - 1199）を参照のこと）。4つの主要な検討が、アテローム性動脈硬化症の治療におけるMCP-1/CCR2の相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。例えば、MCP-1-/-マウスがLDLレセプ

ター欠損マウスと性関係を持った場合、大動脈脂質沈着において83%の軽減が観察された（文献（Long Gu, et al., Mol. Cell 1998, 2, 275）を参照のこと）。同様に、MCP-1がすでにヒトアポリポタンパク質Bを過剰発現したマウスから遺伝的に除去された場合、得られたマウスはMCP-1 +/+アポB対照マウスに対して、アテローム性動脈硬化症形成から保護された（文献（Jennifa Gosling, et al., J. Clin. Invest. 1999, 103, 773）を参照のこと）。同様に、CCR-2 -/-マウスをアポリポタンパク質E -/-マウスと異種交配させた場合、アテローム性動脈硬化症の発生率における有意の減少が観察された（文献（Landin Boring, et al, Nature 1998, 394, 894）を参照のこと）。最後に、アポリポタンパク質E -/-マウスがCCR2のペプチドアンタゴニストをコード化した遺伝子を投与された場合、損傷範囲が減少し、プラーク安定性が増大する（文献（W. Ni, et al. Circulation 2001, 103, 2096 - 2101）を参照のこと）。

10

【0008】

MCP-1はヒト多発性硬化症においてアップレギュレートされることが知られており、インターフェロン γ での有効な治療が末梢血単核細胞におけるMCP-1発現を軽減することが示され、MCP-1が疾患の増悪に影響を与えることが示されている（文献（Carla Iarlori, et al., J. Neuroimmunol. 2002, 123, 170 - 179）を参照のこと）。他の検討は、多発性硬化症の治療におけるMCP-1/CCR-2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証しており、すべてのこれらの検討は多発性硬化症についての従来の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）にて立証されている。EAEを有する動物へのMCP-1についての抗体の投与は、疾患の再発を有意に減少する（文献（K. J. Kennedy, et al., J. Neuroimmunol. 1998, 92, 98）を参照のこと）。さらに、最近の二つの報告は現在、CCR-2 -/-マウスがEAEに耐性を示すことを示している（文献（Brian T. Fife, et al., J. Exp. Med. 2000, 192, 899; Leonid I zikson, et al., J. Exp. Med. 2000, 192, 1075）を参照のこと）。

20

【0009】

MCP-1は、肺移植後の閉塞性細気管支炎症候群を発症する患者においてアップレギュレートされることが知られている（文献（Martine Reynaud-Gaubert, et al., J. of Heart and Lung Transplant., 2002, 21, 721 - 730; John Belperio, et al., J. Clin. Invest. 2001, 108, 547 - 556）を参照のこと）。閉塞性細気管支炎症候群のマウスモデルにおいて、MCP-1への抗体の投与は、気道閉塞の減衰を生じさせ、同様に、CCR-2 -/-マウスはこれと同じモデルにおいて気道閉塞に耐性を示した（文献（John Belperio, et al., J. Clin. Invest. 2001, 108, 547 - 556）を参照のこと）。これらのデータは、MCP-1/CCR2のアンタゴニズムが移植後の臓器拒絶の治療に有益であることがあることを示す。

30

【0010】

他の検討は、喘息の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。オボアルブミンにより挑戦したマウスにおいて中性抗体でのMCP-1の隔離は、気管支過敏性および炎症における著しい減少を生じた（Jose-A ngel Gonzalo, et al., J. Exp. Med. 1998, 188, 157）。これにより、MCP-1についての抗体の投与を通して、マンソン住血吸虫卵により挑戦したマウスにおいて、アレルギー性気道炎症を軽減できることが判った（Nicholas W. Lukacs, et al., J. Immunol. 1997, 158, 4398）。これと一致して、MCP-1 -/-マウスは、マンソン住血吸虫卵での挑戦に対する軽減された応答を示した（Bao Lu, et al., J. Exp. Med. 1998, 187, 601）。

40

【0011】

他の検討は、腎臓疾患の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。糸球体腎炎のマウスモデルにおけるMCP-1についての抗体の投与は、糸球体半月形成およびI型コラーゲンの沈着における著しい減少をもたらした（Clare M. Lloyd, et al., J. Exp. Med. 1997, 185, 1371）。さらに、誘発腎毒性血清腎炎のMCP-1 -/-マウスは、それらのMCP-1 +/+対応体より

50

も有意に少ない尿細管障害を示した (Gregory H. Tesch, et al., J. Clin. Invest. 1999, 103, 73)。

【0012】

ある検討は、全身性エリテマトーデスの治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。MCP-1^{-/-}マウスのMR L-FAS^{LPR}マウスとの異種交配——後者はヒト全身性エリテマトーデスに類似している致命的自己免疫疾患を有する——は野生型MR L-FAS^{LPR}マウスよりも疾患が少なく、生存期間が長いマウスを生じる (Gregory H. Tesch, et al., J. Exp. Med. 1999, 190, 1813)。

【0013】

ある検討は、大腸炎の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。CCR-2^{-/-}マウスは、デキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎の効果から保護された (Pietro G. Andres, et al., J. Immunol. 2000, 164, 6303)。

【0014】

ある検討は、肺炎の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を示している。IgA免疫複合体肺外傷のラットがラットMCP-1 (JE) に対する抗体で静脈内治療した場合、肺炎の症状は部分的に緩和された (Michael L. Jones, et al., J. Immunol. 1992, 149, 2147)。

【0015】

ある検討は、癌の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。ヒト乳癌細胞を有する免疫欠損マウスを抗MCP-1抗体で治療した場合、肺微小転移巣の阻害および生存率の増大が観察された (Rosalba Salcedo, et al., Blood 2000, 96, 34 - 40)。

【0016】

ある検討は、再狭窄の治療におけるMCP-1/CCR2相互作用のアンタゴニズムの潜在的治癒的価値を立証している。CCR2の欠損したマウスは、大腿動脈の損傷後、脈管内膜領域および脈管内膜/中膜比 (野生型同腹子と比較して) の減少を示した (Merce Roque, et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002, 22, 554 - 559)。

【0017】

他の検討は、MCP-1が上記にない種々の疾患状態において過剰発現されている証拠を提供している。これらの報告は、MCP-1アンタゴニストがそのような疾患に有用な治療薬であり得る相関的証拠を提供する。二つの報告は、炎症性腸疾患の患者の腸上皮細胞および腸粘膜におけるMCP-1の過剰発現を記載した (H. C. Reinecker, et al., Gastroenterology 1995, 108, 40, and Michael C. Grimm, et al., J. Leukoc. Biol. 1996, 59, 804)。二つの報告は、誘発性脳損傷のMCP-1ラットの過剰発現を記載する (J. S. King, et al., J. Neuroimmunol. 1994, 56, 127およびJoan W. Berman, et al., J. Immunol. 1996, 156, 3017)。別の検討は、げっ歯目心臓同種移植片におけるMCP-1の過剰発現を示し、これは移植後動脈硬化症の病因におけるMCP-1の役割を示唆している (Mary E. Russell, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 6086)。MCP-1の過剰発現は、特発性肺線維症の患者の肺内皮細胞において顕著であった (Harry N. Antoniades, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5371)。同様に、MCP-1の過剰発現は乾癬の患者からの皮膚にて顕著であった (M. Deleuran, et al., J. Dermatol. Sci. 1996, 13, 228およびR. Gillitzer, et al., J. Invest. Dermatol. 1993, 101, 127)。最後に、最近の報告は、MCP-1がHIV-1関連性認知症の患者の脳内および脳脊髄液内に過剰発現されることを示している (Alfredo Garzino-Demo, WO 99/46991)。

【0018】

CCR-2がHIVのいくつかの種族についてのコレセプターとして関係していることもまた示されているはずである (B. J. Doranz, et al., Cell 1996, 85, 1149)。CC

10

20

30

40

50

R-2のHIVコレセプターとしての使用が疾患の増悪と関連があり得ることもまた決定されている(Ruth I. Connor, et al., J. Exp. Med. 1997, 185, 621)。この発見は、CCR-2変種、CCR2-64Iの存在が人口母集団におけるHIVの遅発と確実に関連がある最近の発見と一致している(Michael W. Smith, et al., Science 1997, 277, 959)。MCP-1はこれらの工程に関わっていないが、CCR-2への結合により作用するMCP-1アンタゴニストが、HIV感染患者におけるエイズへの疾患の増悪を遅らせる有益な治療効果を有することができる。

【0019】

CCR-2はまた、ケモカインMCP-2、MCP-3、MCP-4およびMCP-5についてのレセプターであることが示されているはずである(Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445)。本明細書記載の式(I)の新規化合物はCCR-2レセプターに結合することによりMCP-1をアンタゴナイズするので、これらの式(I)の化合物はまた、CCR-2により媒介されるMCP-2、MCP-3、MCP-4およびMCP-5の作用の有効なアンタゴニストであることができる。従って、「MCP-1のアンタゴニズム」に対する言及が本明細書中になされている場合、これはCCR-2のケモカイン刺激のアンタゴニズム」と等価であるとみなされるべきである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

発明の概要

従って本発明は、MCP-1レセプター活性の新規アンタゴニストもしくは半アゴニスト／アンタゴニストまたはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0021】

本発明は、医薬的に許容される担体および治療の有効量の少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ体を含む医薬組成物を提供する。

【0022】

本発明は、関節リウマチ、多発性硬化症およびアテローム性動脈硬化を治療する方法であって、そのような治療を必要とするホストに治療の有効量の少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ体を投与することを特徴とする方法を提供する。

【0023】

本発明は、炎症性疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とするホストに治療の有効量の少なくとも一つの本発明化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグ体を投与することを特徴とする方法を提供する。

【0024】

本発明は、治療における使用のための新規環状誘導体を提供する。

【0025】

本発明は、炎症性疾患の治療のための医薬の製造のための新規環状誘導体の使用を提供する。

【0026】

本発明のこれらおよび他の特徴は、次の詳細な記載中で明白となるが、式(I)：

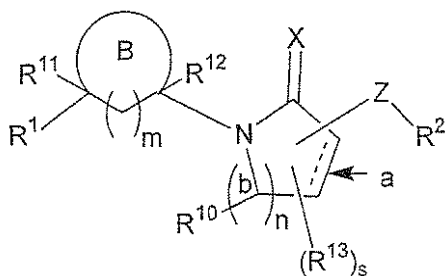
10

20

30

40

【化 1】



[式中、B、X、Z、m、n、s、炭素b、結合(a)、 R^1 、 R^2 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は以下に定義される]

で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩がMCP-1およびケモカイン活性の有効なモジュレータであるという本発明者の発見により達成されている。

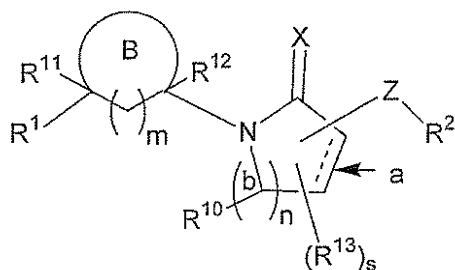
【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明の具体的態様の詳述

ある具体的態様にて、本発明は式(I)：

【化 2】



(I)

[式中、

環Bは3～8炭素原子のシクロアルキル基（ここに、シクロアルキル基は、飽和または部分的に不飽和であり、 R^5 で1～2回置換されている）、または3～7原子のヘテロ環（ここに、ヘテロ環は、飽和または部分的に不飽和であり、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ および $-N(R^4)-$ から選択されるヘテロ原子を含み、 $-C(O)-$ を適宜含んでもよく、 R^5 で0～2回置換されている）であり；

XはOまたはSから選択され；

Zは結合、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(S)-$ 、 $-NR^8C(O)NH-$ 、 $-NR^8C(S)NH-$ 、 $-NR^8SO_2-$ 、 $-NR^8SO_2NH-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-OC(O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)O-$ 、 $-CR^{14}=CR^{14}-$ 、 $-CR^{15}R^{15}-$ 、 $-CR^{15}R^{15}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{15}R^{15}-$ 、 $-CR^{15}R^{15}C(=N-OR^{16})-$ 、 $-O-CR^{14}R^{14}-$ 、 $-CR^{14}R^{14}-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9-CR^{14}R^{14}-$ 、 $-CR^{14}R^{14}-NR^9-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_p-CR^{14}R^{14}-$ 、 $-CR^{14}R^{14}-S(O)_p-$ および $-S(O)_p-NR^9-$ から選択され；

Zおよび R^{13} のいずれも(b)と標識された炭素原子には結合せず；

結合(a)は単結合または二重結合であり；

あるいはnが2である場合、(b)と標識された2つの原子は二重結合により結合することができ；

【0028】

R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、

R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系から選択され、

但し、 R^1 がHである場合、a) R^5 が $(CRR)_r NR^{5a} R^{5a}$ であるか、またはb) 環Bが少なくとも一つのN(R^4)を含むヘテロ環系であり、

さらに R^5 がHである場合、a) R^1 がHでないか、またはb) 環Bが少なくとも一つのN(R^4)を含むヘテロ環系であり、

但し、 R^{1a} が C_{6-10} アリール基、またはN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール系である場合、 R^1 は $-CH_2 S(O)_p - R^{1a}$ 、 $-CH_2 S(O)_2 - R^{1a}$ 、 $-NHC(O) - R^{1a}$ 、 $-NHC(O) NH - R^{1a}$ 、 $-NHCH_2 - R^{1a}$ 、 $-NH SO_2 - R^{1a}$ 、 $-NH SO_2 NH - R^{1a}$ でなく；

【0029】

R^2 は R^7 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系から選択され；

R^4 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_t OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CHR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている $(CRR)_r - C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{4a} はそれぞれ、独立してH、 R^{4c} で0～1回置換されているメチル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{4e} で0～4回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CHR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{4b} はそれぞれ、H、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CHR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

【0030】

R^{4c} は独立して $C(O) R^{4b}$ 、 $-C(O) OR^{4d}$ 、 $-C(O) NR^{4f} R^{4f}$ 、 $C(O) OH$ 、 $(CH_2)_r C(O) NH SO_2 - R^{4h}$ 、 $NH SO_2 R^{4h}$ 、 $(CH_2)_r$ テトラゾリルおよび $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{4d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、および R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{4e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{4f} R^{4f}$ 、 $-C(O) R^{4i}$ 、 $-C(O) OR^{4j}$ 、 $-C(O) NR^{4h} R^{4h}$ 、 $-OC(O) NR^{4h} R^{4h}$ 、 $-NR^{4h} C(O) NR^{4h} R^{4h}$ 、-

$\text{NR}^{4h}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-\text{R}^{4k}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^{4k}$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ テトラゾリルおよび $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{4f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{4h} はそれぞれ、独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環基から選択され；

R^{4i} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 炭素環残基から選択され；

R^{4j} はそれぞれ、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{4k} はそれぞれ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

【0031】

R^5 はそれぞれ、独立して H 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(\text{CRR})_r\text{OH}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{SH}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{SR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{N}(\text{O})\text{R}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5c} で 0～3 回置換されている $(\text{CRR})_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で 0～3 回置換されている $(\text{CRR})_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され；

R^{5a} はそれぞれ、独立して H 、 R^{5g} で 0～1 回置換されているメチル、 R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で 0～5 回置換されている $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され、

ここに、 R^5 が $(\text{CRR})_r\text{N}(\text{O})\text{R}^{5a}\text{R}^{5a}$ である場合、いずれの R^{5a} も H ではなく；

【0032】

R^{5b} はそれぞれ、 R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ 5～6 員ヘテロ環系から選択され；

R^{5c} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5f}\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NHC}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$ 、

$(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{5b}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 - \text{R}^{5h}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{5h}$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ テトラゾリル、および R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

【0033】

R^{5d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、および R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{5e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-5}$ アルキル、 OH 、 SH 、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NHR}^{5h}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{5h}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 - \text{R}^{5h}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{5h}$ 、 N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む $(\text{CH}_2)_r$ 5～6 員ヘテロ環系、および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{5f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^{5g} はそれぞれ、独立して $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 - \text{R}^{5h}$ および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{5h} はそれぞれ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R はそれぞれ、 H 、 R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

【0034】

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6a'} \text{R}^{6a'}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{SH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{S}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{SC}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a} \text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6f} \text{C}(\text{O})\text{R}^{6b'}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{OC}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{OC}(\text{O})\text{NR}^{6a}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6a} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a'} \text{R}^{6d'}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6a} \text{C}(\text{S})\text{NR}^{6a}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6d}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6f} \text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(=\text{NR}^{6f})\text{NR}^{6a} \text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NHC}(=\text{NR}^{6f})\text{NR}^{6f} \text{R}^{6f}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^{6b'}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{6a} \text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6f} \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{6a} \text{R}^{6a}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{NR}^{6f} \text{S}(\text{O})_2(\text{CR}'\text{R}')_r \text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CR}'\text{R}')_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{6b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で 0～3 回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で 0～3 回置換されている C_{2-8} アルキニル、 R^{6e} で 0～3 回置換されている $(\text{CR}'\text{R}')_r$ フェニル、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で 0～2 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され、

あるいは R^1 に隣接する原子上の二つの R^6 は、結合して環状アセタールを形成することができ；

R^{6a} はそれぞれ、 H 、 R^{6g} で 0～1 回置換されているメチル、 R^{6e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{6e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{6e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{6e} で 0～5 回置換されている

10

20

30

40

50

(CH₂)_r-C₃₋₁₀ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{6e}で0～2回置換されている(CH₂)_r 5～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{6a}はそれぞれ、H、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

【0035】

R^{6b}はそれぞれ、H、R^{6e}で0～3回置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、R^{6e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルケニル、R^{6e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルキニル、R^{6e}で0～3回置換されている(CH₂)_rC₃₋₆炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{6e}で0～2回置換されている(CH₂)_r 5～6員ヘテロ環系から選択され；

R^{6b}はそれぞれ、H、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R^{6d}はそれぞれ、R^{6e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルケニル、R^{6e}で0～2回置換されているC₃₋₈アルキニル、メチル、CF₃、R^{6e}で0～3回置換されているC₂₋₆アルキル、C₂₋₄ハロアルキル、R^{6e}で0～3回置換されている(CH₂)_r-C₃₋₁₀炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、R^{6e}で0～3回置換されている(CH₂)_r 5～6員ヘテロ環系から選択され、R^{6d}はそれぞれ、H、CF₃、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

R^{6d}はそれぞれ、H、CF₃、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

【0036】

R^{6e}はそれぞれ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、(CF₂)_rCF₃、(CH₂)_rOC₁₋₅アルキル、OH、SH、(CH₂)_rSC₁₋₅アルキル、(CH₂)_rNR^{6f}R^{6f}、C(O)NHR^{6h}、C(O)OC₁₋₅アルキル、(CH₂)_rOH、C(O)OH、(CH₂)_rC(O)NH₂SO₂-R^{6h}、NH₂SO₂R^{6h}、(CH₂)_rテトラゾリル、(CH₂)_rフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む(CH₂)_r 5～6員ヘテロ環系から選択され；

R^{6f}はそれぞれ、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{6g}は独立して-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6d}、-C(O)NR^{6f}R^{6f}、(CH₂)_rOH、C(O)OH、(CH₂)_rC(O)NH₂SO₂-R^{6h}、NH₂SO₂R^{6h}、(CH₂)_rテトラゾリルおよび(CH₂)_rフェニルから選択され；

R^{6h}はそれぞれ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

【0037】

R⁷はそれぞれ、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、(CH₂)_rC₃₋₆シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、(CR'R')_rNR^{7a}R^{7a}、(CR'R')_rOH、(CR'R')_rO(CR'R')_rR^{7d}、(CR'R')_rSH、(CR'R')_rC(O)H、(CR'R')_rS(CR'R')_rR^{7d}、(CR'R')_rC(O)OH、(CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{7b}、(CR'R')_rC(O)NR^{7a}R^{7a}、(CR'R')_rNR^{7f}C(O)(CR'R')_rR^{7b}、(CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{7d}、(CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{7b}、(CR'R')_rOC(O)NR^{7a}(CR'R')_rR^{7a}、(CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}(CR'R')_rR^{7a}、(CR'R')_rNR^{7f}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}、(CR'R')_rC(=NR^{7f})NR^{7a}R^{7a}、(CR'R')_rNHC(=NR^{7f})NR^{7f}

R^{7f} 、 $(CR'R')_r S(O)_p (CR'R')_r R^{7b}$ 、 $(CR'R')_r S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')_r NR^{7a} S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')_r NR^{7f} S(O)_2 (CR'R')_r R^{7b}$ 、 $(CR'R')_r C(O) NHSO_2 R^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で 0～3 回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で 0～3 回置換されている C_{2-8} アルキニル、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CR'R')_r C_{3-10}$ 炭素環基、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CR'R')_r$ フェニル、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され、

あるいは R^2 に隣接する原子上の二つの R^7 は結合して、環状アセタールを形成することができ；

10

R^{7a} はそれぞれ、独立して H、 R^{7g} で 0～1 回置換されているメチル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{7e} で 0～5 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-10}$ 炭素環残基、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0～2 回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{7b} はそれぞれ、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0～2 回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

20

【0038】

R^{7d} はそれぞれ、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、メチル、 CF_3 、 C_{2-4} ハロアルキル、 R^{7e} で 0～3 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-10}$ 炭素環残基、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r - CF_3$ 、 $(CH_2)_r - OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r - OH$ 、OH、SH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR^{7h}$ 、 $C(O)OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r - SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r - NR^{7f} R^{7f}$ 、 $(CH_2)_r - C(O) NHSO_2 - R^{7h}$ 、 $NHSO_2 R^{7h}$ 、 $(CH_2)_r$ フェニルおよび $(CH_2)_r$ テトラゾリルから選択され；

30

R^{7f} はそれぞれ、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{7g} は独立して $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7d}$ 、 $-C(O)NR^{7f} R^{7f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{7h} はそれぞれ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

40

【0039】

R' はそれぞれ、H、 R^{6e} で 0～3 回置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{6e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^8 は H、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-4} シクロアルキルから選択され；

R^9 は H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-C(O)H$ および $-C(O) - C_{1-4}$ アルキルから選択され；

【0040】

R^{10} は独立して H、および R^{10b} で 0～1 回置換されている C_{1-4} アルキルから選択され；

50

R^{10b} はそれぞれ、独立して $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{10c}R^{10c}$ 、 $-C(O)NR^{10c}R^{10c}$ および $-NHC(O)R^{10c}$ から選択され；

R^{10c} は H 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

【0041】

R^{11} は H 、 C_{1-4} アルキル、 $(CHR)_qOH$ 、 $(CHR)_qSH$ 、 $(CHR)_qOR^{11d}$ 、 $(CHR)_qS(O)_pR^{11d}$ 、 $(CHR)_rC(O)R^{11b}$ 、 $(CHR)_rNR^{11a}R^{11a}$ 、 $(CHR)_rC(O)NR^{11a}R^{11a}$ 、 $(CHR)_rC(O)NR^{11a}OR^{11d}$ 、 $(CHR)_qNR^{11a}C(O)R^{11b}$ 、 $(CHR)_qNR^{11a}C(O)OR^{11d}$ 、 $(CHR)_qOC(O)NR^{11a}R^{11a}$ 、 $(CHR)_rC(O)OR^{11d}$ 、 R^{11e} で0～5回置換されている $(CHR)_r-C_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で0～3回置換されている $(CHR)_r$ 5～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{11a} はそれぞれ、独立して H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} アルケニル、 C_{3-4} アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、および N 、 O および S から選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員非芳香族ヘテロ環系から選択され；

R^{11b} はそれぞれ、独立して C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 R^{11e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、および N 、 O および S から選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員非芳香族ヘテロ環系から選択され；

【0042】

R^{11d} はそれぞれ、独立して H 、メチル、 $-CF_3$ 、 C_{2-4} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 R^{11e} で0～3回置換されている C_{3-6} シクロアルキル、および N 、 O および S から選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員非芳香族ヘテロ環系から選択され；

R^{11e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 SH 、 $(CH_2)_rSC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR^{11f}R^{11f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{11f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

【0043】

R^{12} は H 、 C_{1-4} アルキル、および R^{12e} で0～5回置換されている $(CHR)_r-C_{3-6}$ 炭素環残基から選択され；

R^{13} はそれぞれ、独立して H 、 R^{13b} で0～1回置換されている C_{1-4} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OR^{13a}$ 、 $-N(R^{13a})_2$ 、および R^{13b} で0～3回置換されている C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{13a} は H 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^{13b} はそれぞれ、独立して $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{13c}R^{13c}$ 、 $-C(O)NR^{13c}R^{13c}$ および $-NHC(O)R^{13c}$ から選択され；

R^{13c} は H 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

【0044】

R^{14} はそれぞれ、独立して H および C_{1-4} アルキルから選択され、

あるいは二つの R^{14} は、それらが付加している炭素原子と一緒になって C_{3-6} 炭素環を形成し；

【0045】

R^{15} はそれぞれ、独立して H 、 C_{1-4} アルキル、 OH 、 NH_2 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $NR^{15a}R^{15a}$ 、 $C(O)NR^{15a}R^{15a}$ 、 $NR^{15a}C(O)R^{15b}$ 、 $NR^{15a}C(O)OR^{15d}$ 、 $OC(O)NR^{15a}R^{15a}$ および $(CHR)_r$

C(O)OR^{15d}から選択され、

あるいは二つのR¹⁵は、それらが付加している炭素原子または複数の炭素原子と一緒に
なってC₃₋₆炭素環を形成し；

R^{15a}はそれぞれ、独立してHおよびC₁₋₄アルキルから選択され；

R^{15b}はそれぞれ、独立してC₁₋₄アルキル、C₃₋₆アルケニルおよびC₃₋₆
アルキニルから選択され；

R^{15d}はそれぞれ、独立してC₁₋₄アルキル、C₃₋₆アルケニルおよびC₃₋₆
アルキニルから選択され；

【0046】

R¹⁶はC₁₋₄アルキルから選択され；

lは1、2および3から選択され；

nは0、1、2および3から選択され；

mは0および1から選択され；

pはそれぞれ、独立して0、1および2から選択され；

qはそれぞれ、独立して1、2、3および4から選択され；

rはそれぞれ、独立して0、1、2、3および4から選択され；

tはそれぞれ、独立して2、3および4から選択され；

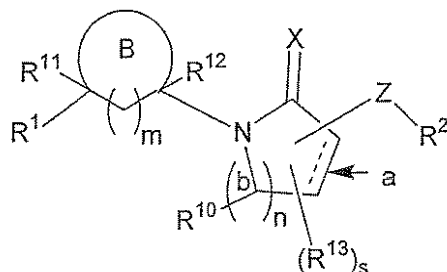
sは0および1から選択される]

で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を目的とする。

【0047】

別の具体的態様にて、本発明は式(I)：

【化3】



(I)

[式中、

環Bは3～8炭素原子のシクロアルキル基（ここに、シクロアルキル基は飽和または部分的に不飽和である）、または3～7つの原子のヘテロ環（ここに、ヘテロ環は飽和または部分的に不飽和であり、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-およびN(R⁴)-から選択されるヘテロ原子を含み、-C(O)-を適宜含んでもよい）であり、R⁵で1～2回または0～2回置換されており；

XはOまたはSから選択され；

Zは結合、-NR⁸C(O)-、-NR⁸C(S)-、-NR⁸C(O)NH-、-NR⁸C(S)NH-、-NR⁸SO₂-、-NR⁸SO₂NH-、-C(O)NR⁸-、
-OC(O)NR⁸-、-NR⁸C(O)O-、-(CR¹⁵R¹⁵)₁-、-CR¹⁴
=CR¹⁴-、-CR¹⁵R¹⁵C(O)-、-C(O)CR¹⁵R¹⁵-、-CR¹⁵
R¹⁵C(=N-OR¹⁶)-、-O-CR¹⁴R¹⁴-、-CR¹⁴R¹⁴-O-、
O-、-NR⁹-、-NR⁹-CR¹⁴R¹⁴-、-CR¹⁴R¹⁴-NR⁹-、-S(
O)_p-、-S(O)_p-CR¹⁴R¹⁴-、-CR¹⁴R¹⁴-S(O)_p-および
S(O)_p-NR⁹-から選択され；

ZおよびR¹³のいずれも(b)と標識された炭素原子に結合せず；

結合(a)は単結合または二重結合であり；

あるいはnが2である場合、(b)と標識された2つの原子は二重結合により結合することができ；

10

20

30

40

50

【0048】

R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系から選択され、

但し、 R^{1a} がアリールまたはヘテロアリールである場合（但し、本発明化合物は、2001年12月20日出願の米国特許出願10/027,644（代理人整理番号PH7269）、2003年3月7日出願の米国特許出願10/383,391（代理人整理番号PH7369）、2003年2月12日出願の米国仮出願60/446,850および2004年2月11日出願の米国特許出願10/776,828（代理人整理番号PH7442）および2003年5月1日出願の米国仮出願60/467,003および2004年4月29日出願の米国特許出願10/837,179（代理人整理番号PH7470）に定義されているものではない）、 R^1 は $-CH_2S(O)_p-R^{1a}$ 、 $-CH_2S(O)_2-R^{1a}$ 、 $-NHC(O)-R^{1a}$ 、 $-NHC(O)NH-R^{1a}$ 、 $-NHCH_2-R^{1a}$ 、 $-SO_2NH-R^{1a}$ 、 $-NHSO_2NH-R^{1a}$ でなく；

R^2 は R^7 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系から選択され；

【0049】

R^4 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_tOH$ 、 $(CRR)_tSH$ 、 $(CRR)_tOR^{4d}$ 、 $(CHR)_tSR^{4d}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_qC(O)OH$ 、 $(CRR)_rC(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rC(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_tOC(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}C(O)OR^{4d}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rC(O)OR^{4d}$ 、 $(CRR)_tOC(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_pR^{4b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_2NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}S(O)_2R^{4b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている $(CRR)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CHR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{4a} はそれぞれ、独立してH、 R^{4c} で0～1回置換されているメチル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{4e} で0～4回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CHR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{4b} はそれぞれ、H、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{4e} で0～2回置換されている $(CHR)_r$ 4～10員ヘテロ環系から選択され；

R^{4c} は、独立して $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)OR^{4d}$ 、 $-C(O)NR^{4f}R^{4f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

【0050】

R^{4d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-8} アルキニル、および R^{4e} で0～3回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{4e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_rSC_{1-5}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{4f} \text{R}^{4f}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4i}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4h} \text{R}^{4h}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4h} \text{R}^{4h}$ 、 $-\text{NR}^{4h} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{4h} \text{R}^{4h}$ 、 $-\text{NR}^{4h} \text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{4f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{4h} はそれぞれ、独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-10}$ 炭素環基から選択され；

R^{4i} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$ 炭素環残基から選択され；

R^{4j} はそれぞれ、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニルおよび C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

10

【0051】

R^5 はそれぞれ、独立して H 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CRR})_r \text{OH}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{SH}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{SR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{N}(\text{O})\text{R}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CRR})_r \text{NR}^{5a} \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{5a} \text{R}^{5a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5c} で 0～3 回置換されている $(\text{CRR})_r - \text{C}_{3-10}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で 0～2 回置換されている $(\text{CRR})_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され；

20

R^{5a} はそれぞれ、独立して H 、 R^{5g} で 0～1 回置換されているメチル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で 0～5 回置換されている $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され、

30

ここに、 R^5 が $(\text{CRR})_r \text{N}(\text{O})\text{R}^{5a} \text{R}^{5a}$ である場合、いずれの R^{5a} も H ではなく；

R^{5b} はそれぞれ、 R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

【0052】

R^{5c} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 $(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NHC}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{5f} \text{R}^{5f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{5f} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{5b}$ 、および R^{5e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択され；

40

R^{5d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキ

50

ル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{5e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、および R^{5e} で0～3回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択され；

R^{5e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{5f} R^{5f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{5f} はそれぞれ、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^{5g} はそれぞれ、独立して $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5d}$ 、 $-C(O)NR^{5f} R^{5f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

【0053】

Rはそれぞれ、H、 R^{5e} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{5e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CR'R')$ $_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r OH$ 、 $(CR'R')$ $_r O(CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r SH$ 、 $(CR'R')$ $_r C(O)H$ 、 $(CR'R')$ $_r S(CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r SC(O)(CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r C(O)OH$ 、 $(CR'R')$ $_r C(O)(CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6f} C(O)(CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r C(O)O(CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r OC(O)(CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r OC(O)NR^{6a} (CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6a} C(O)NR^{6a} (CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6a} C(S)NR^{6a} (CR'R')$ $_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6f} C(O)O(CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r C(=NR^{6f})NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r NHC(=NR^{6f})NR^{6f} R^{6f}$ 、 $(CR'R')$ $_r S(O)_p (CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 $(CR'R')$ $_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ $_r NR^{6f} S(O)_2 (CR'R')$ $_r R^{6b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルキニル、 R^{6e} で0～3回置換されている $(CR'R')$ $_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～2つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r$ 5～6員ヘテロ環系から選択され、

あるいは R^1 に隣接する原子上の二つの R^6 は結合して、環状アセタールを形成することができ；

R^{6a} はそれぞれ、H、 R^{6g} で0～1回置換されているメチル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{6e} で0～5回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r$ 5～10員ヘテロ環系から選択され；

【0054】

R^{6b} はそれぞれ、H、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{6e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{6d} はそれぞれ、 R^{6e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{6e} で0

～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、メチル、 CF_3 、 R^{6e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 C_{2-4} ハロアルキル、 R^{6e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{6f} R^{6f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{6f} はそれぞれ、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{6g} は独立して $-C(O)R^{6b}$ 、 $-C(O)OR^{6d}$ 、 $-C(O)NR^{6f} R^{6f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

【0055】

R^7 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CR'R')$ _r $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')$ _rOH、 $(CR'R')$ _rO $(CR'R')$ _r R^{7d} 、 $(CR'R')$ _rSH、 $(CR'R')$ _rC(O)H、 $(CR'R')$ _rS $(CR'R')$ _r R^{7d} 、 $(CR'R')$ _rC(O)OH、 $(CR'R')$ _rC(O) $(CR'R')$ _r R^{7b} 、 $(CR'R')$ _rC(O) $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{7f} C(O)$ $(CR'R')$ _r R^{7b} 、 $(CR'R')$ _rC(O)O $(CR'R')$ _r R^{7d} 、 $(CR'R')$ _rOC(O) $(CR'R')$ _r R^{7b} 、 $(CR'R')$ _rOC(O) $NR^{7a} (CR'R')$ _r R^{7a} 、 $(CR'R')$ _r $NR^{7a} C(O) NR^{7a} (CR'R')$ _r R^{7a} 、 $(CR'R')$ _r $NR^{7f} C(O) O (CR'R')$ _r R^{7d} 、 $(CR'R')$ _rC(=NR^{7f}) $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')$ _rNHC(=NR^{7f}) $NR^{7f} R^{7f}$ 、 $(CR'R')$ _rS(O)_p $(CR'R')$ _r R^{7b} 、 $(CR'R')$ _rS(O)₂ $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{7a} S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{7f} S(O)_2 (CR'R')$ _r R^{7b} 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルケニル、 R' で0～3回置換されている C_{2-8} アルキニル、および R^{7e} で0～3回置換されている $(CR'R')$ _rフェニルから選択され、

あるいは R^2 に隣接する原子上の二つの R^7 は結合して、環状アセタールを形成することができ；

R^{7a} はそれぞれ、独立してH、 R^{7g} で0～1回置換されているメチル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{7e} で0～5回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r-5\sim10$ 員ヘテロ環系から選択され；

【0056】

R^{7b} はそれぞれ、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、 R^{7e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{7d} はそれぞれ、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルケニル、 R^{7e} で0～2回置換されている C_{3-8} アルキニル、メチル、 CF_3 、 C_{2-4} ハロアルキル、 R^{7e} で0～3回置換されている C_{2-6} アルキル、 R^{7e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-C_{3-10}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r-5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

10

20

30

40

50

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 OH 、 SH 、 $C(O)OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{7f} R^{7f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{7f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよびフェニルから選択され；

R^{7g} は独立して $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7d}$ 、 $-C(O)NR^{7f} R^{7f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

【0057】

R' はそれぞれ、 H 、 R^{6e} で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{6e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^8 は H 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-4} シクロアルキルから選択され；

R^9 は H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-C(O)H$ および $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルから選択され；

R^{10} は独立して H 、および R^{10b} で 0～1 回置換されている C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{10b} はそれぞれ、独立して $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{10c} R^{10c}$ 、 $-C(O)NR^{10c} R^{10c}$ および $-NHC(O)R^{10c}$ から選択され；

R^{10c} は H 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

【0058】

R^{11} は H 、 C_{1-4} アルキル、 $(CHR)_q OH$ 、 $(CHR)_q SH$ 、 $(CHR)_q OR^{11d}$ 、 $(CHR)_q S(O)_p R^{11d}$ 、 $(CHR)_r C(O)R^{11b}$ 、 $(CHR)_r NR^{11a} R^{11a}$ 、 $(CHR)_r C(O)NR^{11a} R^{11a}$ 、 $(CHR)_r C(O)NR^{11a} OR^{11d}$ 、 $(CHR)_q NR^{11a} C(O)R^{11b}$ 、 $(CHR)_q NR^{11a} C(O)OR^{11d}$ 、 $(CHR)_q OC(O)NR^{11a} R^{11a}$ 、 $(CHR)_r C(O)OR^{11d}$ 、 R^{11e} で 0～5 回置換されている $(CHR)_r -C_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で 0～3 回置換されている $(CHR)_r$ 5～10 員ヘテロ環系から選択され；

R^{11a} はそれぞれ、独立して H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} アルケニル、 C_{3-4} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、 R^{11e} で 0～5 回置換されている $(CH_2)_r -C_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r -5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{11b} はそれぞれ、独立して C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 R^{11e} で 0～2 回置換されている $(CH_2)_r -C_{3-6}$ 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r -5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

【0059】

R^{11d} はそれぞれ、独立して H 、メチル、 $-CF_3$ 、 C_{2-4} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 R^{11e} で 0～3 回置換されている C_{3-6} 炭素環残基、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{11e} で 0～3 回置換されている $(CH_2)_r -5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{11e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 OH 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 SH 、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{11f} R^{11f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{11f} はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択さ

10

20

30

40

50

れ；

【0060】

R^{12} はH、 C_{1-4} アルキル、 $(CHR)_q OH$ 、 $(CHR)_q SH$ 、 $(CHR)_q OR^{12d}$ 、 $(CHR)_q S(O)_p R^{12d}$ 、 $(CHR)_r C(O) R^{12b}$ 、 $(CHR)_r NR^{12a} R^{12a}$ 、 $(CHR)_r C(O) NR^{12a} R^{12a}$ 、 $(CHR)_r C(O) NR^{12a} OR^{12d}$ 、 $(CHR)_q NR^{12a} C(O) R^{12b}$ 、 $(CHR)_q NR^{12a} C(O) OR^{12d}$ 、 $(CHR)_q OC(O) NR^{12a} R^{12a}$ 、 $(CHR)_r C(O) OR^{12d}$ 、 R^{12e} で0～5回置換されている $(CHR)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{12e} で0～3回置換されている $(CHR)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環系から選択され；

10

R^{12a} はそれぞれ、独立してH、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} アルケニル、 C_{3-4} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、 R^{12e} で0～5回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{12e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{12b} はそれぞれ、独立して C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 R^{12e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{12e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

【0061】

20

R^{12d} はそれぞれ、独立してH、メチル、 $-CF_3$ 、 C_{2-4} アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、 R^{12e} で0～3回置換されている C_{3-6} 炭素環残基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{12e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{12e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{12f} R^{12f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{12f} はそれぞれ、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

30

【0062】

R^{13} はそれぞれ、独立してH、 R^{13b} で0～1回置換されている C_{1-4} アルキル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、F、Cl、Br、I、 $-OR^{13a}$ 、 $-N(R^{13a})_2$ 、および R^{13b} で0～3回置換されている C_{1-4} アルキルから選択され；

R^{13a} はH、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^{13b} はそれぞれ、独立して $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR^{13c} R^{13c}$ 、 $-C(O) NR^{13c} R^{13c}$ および $-NHC(O) R^{13c}$ から選択され；

R^{13c} はH、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

【0063】

40

R^{14} はそれぞれ、独立してHおよび C_{1-4} アルキルから選択され、

あるいは二つの R^{14} は、それらが付加している炭素原子と一緒にあって C_{3-6} 炭素環基を形成し；

R^{15} はそれぞれ、独立してH、 C_{1-4} アルキル、OH、 NH_2 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $NR^{15a} R^{15a}$ 、 $C(O) NR^{15a} R^{15a}$ 、 $NR^{15a} C(O) R^{15b}$ 、 $NR^{15a} C(O) OR^{15d}$ 、 $OC(O) NR^{15a} R^{15a}$ および $(CHR)_r C(O) OR^{15d}$ から選択され、

あるいは二つの R^{15} は、それらが付加している炭素原子または複数の炭素原子と一緒にあって C_{3-6} 炭素環基を形成し；

R^{15a} はそれぞれ、独立してHおよび C_{1-4} アルキルから選択され；

50

R^{15b} はそれぞれ、独立して C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} アルケニルおよび C_{3-6} アルキニルから選択され；

R^{15d} はそれぞれ、独立して C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} アルケニルおよび C_{3-6} アルキニルから選択され；

【0064】

R^{16} は C_{1-4} アルキルから選択され；

l は 1、2 および 3 から選択され；

n は 0、1、2 および 3 から選択され；

m は 0 および 1 から選択され；

p はそれぞれ、独立して 0、1 および 2 から選択され；

q はそれぞれ、独立して 1、2、3 および 4 から選択され；

r はそれぞれ、独立して 0、1、2、3 および 4 から選択され；

t はそれぞれ、独立して 2、3 および 4 から選択され；

s はそれぞれ、独立して 0 および 1 から選択される]

で示される新規化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を提供する。

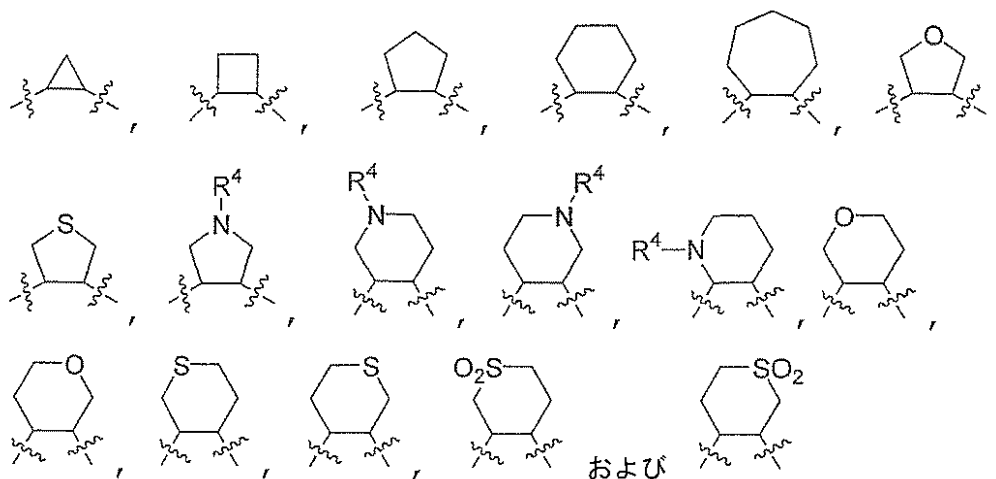
【0065】

従って別の具体的態様にて、本発明は、 m が 0 である式 (I) の新規化合物を提供する。

【0066】

別の具体的態様にて、本発明は、環 B が適宜 R^5 で 0 ~ 1 回置換されていてもよい次の環：

【化 4】

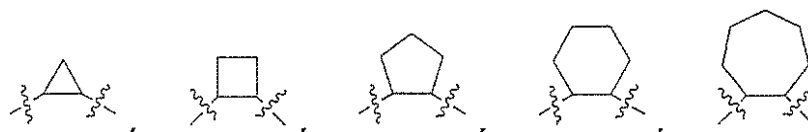


から選択され、 R^{11} および R^{12} が H である、式 (I) の新規化合物を提供する。

【0067】

別の具体的態様にて、本発明は、環 B がそれぞれ R^5 で 1 ~ 2 回置換されている次の環：

【化 5】



およびそれぞれ R^5 で 0 ~ 1 回置換されている次の環：

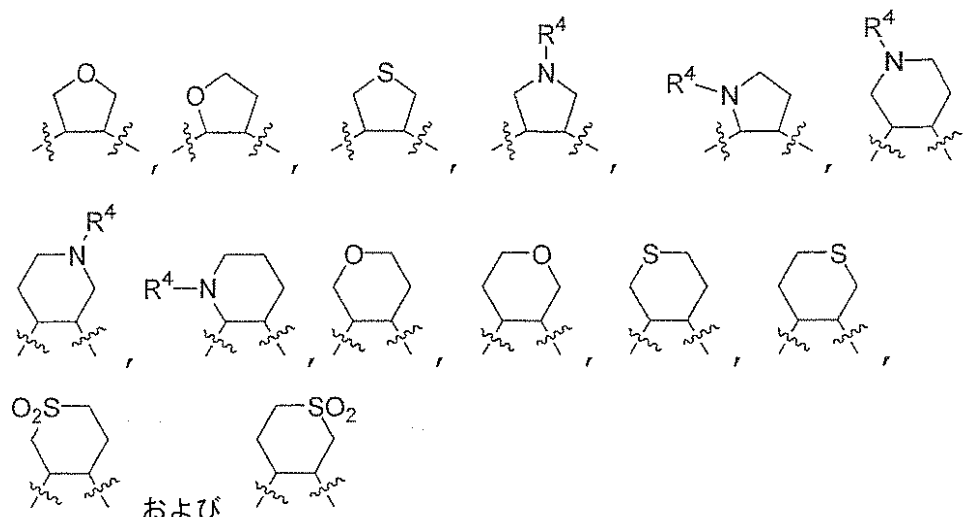
10

20

30

40

【化 6】



10

から選択され、 R^{11} および R^{12} が H である、式 (I) の新規化合物を提供する。

【0068】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

R^5 はそれぞれ、独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CRR)_r OH$ 、 $(CRR)_r SH$ 、 $(CRR)_r OR^{5d}$ 、 $(CRR)_r SR^{5d}$ 、 $(CRR)_r NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_r C(O)OH$ 、 $(CRR)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_r C(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_r NR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_r NR^{5a}C(O)OR^{5d}$ 、 $(CRR)_r OC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CHR)_r NR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $CRR(CRR)_r NR^{5a}C(O)H$ 、 $(CRR)_r C(O)OR^{5b}$ 、 $(CRR)_r OC(O)R^{5b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{5b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CRR)_r NR^{5a}S(O)_2 R^{5b}$ および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

20

R^{5a} はそれぞれ、独立して H、メチル、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 R^{5e} で 0～1 回置換されている C_3 アルケニル（ここに、アルケニルはアリルから選択される）、 R^{5e} で 0～1 回置換されている C_3 アルキニル（ここに、アルキニルはプロピニルから選択される）および R^{5e} で 0～5 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-4}$ 炭素環残基（ここに、炭素環残基はシクロプロピルおよびシクロブチルから選択される）から選択され；

30

R^{5b} はそれぞれ、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 R^{5e} で 0～2 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-4}$ 炭素環残基（ここに、炭素環残基はシクロプロピルおよびシクロブチルから選択される）から選択され；そして

40

R^{5d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 R^{5e} で 0～2 回置換されている C_{2-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、および R^{5e} で 0～3 回置換されている C_{3-10} 炭素環残基から選択される] の新規化合物を提供する。

【0069】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

R^4 は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_t OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 (CRR)

50

$tNR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_qC(O)OH$ 、 $(CRR)_rC(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rC(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_tOC(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}C(O)OR^{4d}$ 、 $(CRR)_tNR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rC(O)OR^{4b}$ 、 $(CRR)_tOC(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_pR^{4b}$ 、 $(CRR)_rS(O)_2NR^{4a}R^{4a}$ および $(CRR)_rNR^{4a}S(O)_2R^{4b}$ から選択され；

Rはそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{5e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^5 はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_rOH$ 、 $(CH_2)_rOR^{5d}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $(CH_2)_rC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5a}C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rC(O)OR^{5b}$ 、 $(CH_2)_rOC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_rNR^{5a}S(O)_2R^{5b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5e} で0~2回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1~4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0~2回置換されている $(CRR)_r$ 5~10員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択され；

R^{5a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択され；そして

r はそれぞれ、0、1および2から選択される]

の新規化合物を提供する。

【0070】

別の具体的態様にて、本発明は式(I)

[式中、

R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0~3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0~3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0~3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0~5回置換されている C_{6-10} アリール基（ここに、アリール基はフェニルおよびナフチルから選択される）、およびN、OおよびSから選択される1~4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0~3回置換されている5~10員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル(benzimidazolonyl)、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソニコチニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピコリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^2 は R^7 で0~2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1~4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0~3回置換されている5~10員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロトトリジニル(pyrrolotrizinyl)、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラ

ゾリルから選択される) から選択され;

【0071】

R^4 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CRR)_t OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ および $(CRR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択され;

10

R^{4a} はそれぞれ、独立してH、 R^{4c} で0~1回置換されているメチル、 R^{4e} で0~3回置換されている C_{2-6} アルキル(ここに、 C_{2-6} アルキルはエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される)、および R^{4e} で0~4回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基(ここに、炭素環残基はシクロプロピル、シクロヘキシルおよびフェニルから選択される) から選択され;

R^{4b} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され;

R^{4d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され;そして

20

R^8 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルおよびシクロプロピルから選択される]

の新規化合物を提供する。

【0072】

別の具体的態様にて、本発明は式(I)

[式中、

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{6a}$ 、 R^{6a} 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r O(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O) H$ 、 $(CH_2)_r S(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r C(O) OH$ 、 $(CH_2)_r C(O) (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} C(O) R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) O(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(O) NR^{6a} R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(S) NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{6e} で0~3回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1~2つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0~2回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系(ここに、ヘテロ環系はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される) から選択され;

30

40

R^{6a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され;

R^{6b} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され;

R^{6d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され;

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r$

50

CF_3 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-5}$ アルキル、 OH 、 SH 、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{6f} \text{R}^{6f}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{6h}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}^{6h}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{6h}$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ テトラゾリル、 $(\text{CH}_2)_r$ フェニル、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む $(\text{CH}_2)_r-5\sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{6f} はそれぞれ、 H 、メチル、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

【0073】

R^7 はメチル、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 I 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7a} \text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{O}(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a} \text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7f} \text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})\text{NR}^{7a} \text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7a} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a} \text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7a} \text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_r \text{R}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p (\text{CH}_2)_r \text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{7a} \text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7f} \text{S}(\text{O})_2 (\text{CH}_2)_r \text{R}^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、アダマンチル、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニル、および N 、 O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0～3 回置換されている $(\text{CH}_2)_r-5\sim 6$ 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はチエニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^{7a} はそれぞれ、 H 、メチル、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、プロパー-2-エニル、2-メチル-2-プロペニル、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、 CH_2 シクロプロピルおよびベンジルから選択され；

R^{7b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロペンチル、 CH_2 -シクロペンチル、シクロヘキシル、 CH_2 -シクロヘキシル、 CF_3 、ピロリジニル、モルホリニル、 R^{7e} で 0～1 回置換されているピペリゼニル (piperizeny) 、およびアゼチジニルから選択され；

R^{7d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 $\text{CF}_2 \text{CF}_3$ 、 CHF_2 、 $\text{CH}_2 \text{F}$ 、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、 OH 、 SH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{7h}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1-5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{7f} \text{R}^{7f}$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}^{7h}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^{7h}$ 、 $(\text{CH}_2)_r$ フェニルおよび $(\text{CH}_2)_r$ テトラゾリルから選択され；

R^{7f} はそれぞれ、 H 、メチル、エチル、プロピル、 i -プロピル、ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；そして

r は 0 または 1 である]
の新規化合物を提供する。

【0074】

別の具体的な態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

10

20

30

40

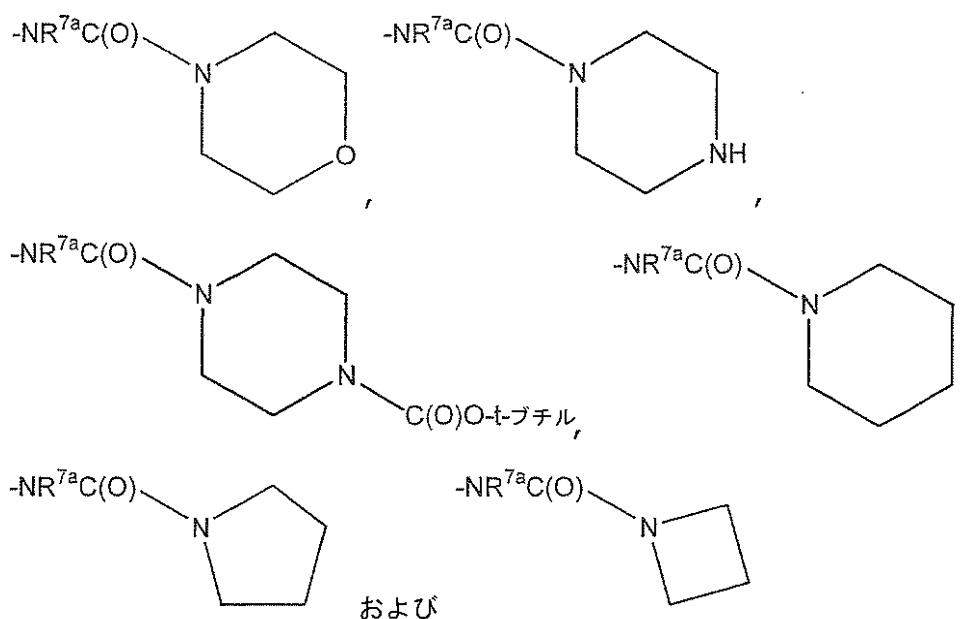
50

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r SR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} C(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(S)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で 0～3 回置換されている (CHR') $_r$ フェニルから選択され；

10

R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、CN、 NO_2 、 $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHC(O)NHR^{7a}$ 、 $NR^{7a} C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7a} C(O)OR^{7d}$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 $C(O)R^{7b}$ 、 $C(O)OR^{7d}$ 、 $NR^{7f} C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHS(O)_2 R^{7b}$ 、

【化 7】



20

30

から選択される]

の新規化合物を提供する。

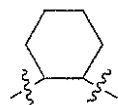
【0075】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

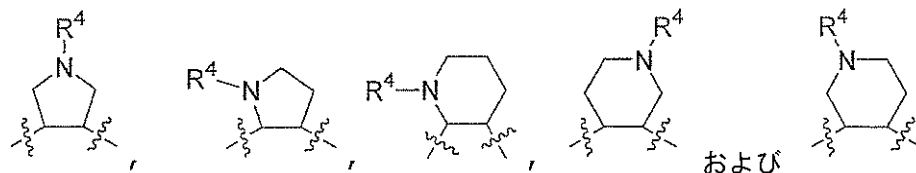
環 B は R^5 で 1～2 回置換されている次の環：

【化 8】

およびそれぞれ R^5 で 0～1 回置換されている次の環：

40

【化 9】



から選択され；

Zは結合、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$ および $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ から選択され；

10

R^1 はH、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^2 は R^7 で0～2回置換されているフェニルであり；

R^4 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよび $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{4b}$ から選択され；

R^6 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{R}^{6d}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{6d}$ 、 SR^{6d} 、 $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{6b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{6b}$ 、 $(\text{CHR}')_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ および CF_3 から選択され；

20

R^{6a} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチルおよびフェニルであり、

あるいは二つの R^{6a} はそれらが付加しているNと一緒にあって、N、OおよびSから選択される0～1つのさらなるヘテロ原子を含む3～8員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）を形成し；

R^{6b} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルまたはブチルであり；

R^{6d} はメチル、フェニル、 CF_3 および $(\text{CH}_2)_r$ フェニルであり；そして

r は0または1である]

30

の新規化合物を提供する。

【0076】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、 R^7 はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7f}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{7b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{7a}\text{R}^{7a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{7f}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$ 、 C_{1-2} ハロアルキル、 $(\text{CH}_2)_r$ アダマンチル、 R^{7e} で0～3回置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で0～3回置換されている $(\text{CH}_2)_r-5\sim 6$ 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環はチオフェニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）から選択される]

40

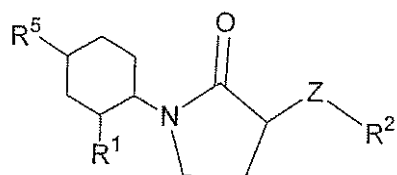
の新規化合物を提供する。

【0077】

50

別の具体的態様にて、本発明は式 (I a) :

【化 1 0】



(Ia)

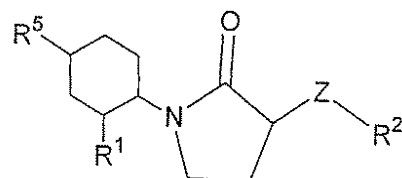
で示される新規化合物を提供する。

10

【0078】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I a) :

【化 1 1】



(Ia)

20

[式中、

Z は $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-$ から選択され；

R^1 は R^6 で 0 ~ 1 回置換されている C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され；

R^2 は R^7 で 0 ~ 2 回置換されているフェニル、および N、O および S から選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む、 R^7 で 0 ~ 3 回置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリール系はキナゾリニル、トリアジニル、ピリミジニル、ピコリニル、イソニコチニル、フラニル、インドリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、チオフェニルおよびイソキサゾリルから選択される）から選択され；

R^5 はそれぞれ、独立してメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、アリル、プロピニル、F、Cl、Br、I、 $(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5d}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{5a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および N、O および S から選択される 1 ~ 4 つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で 0 ~ 2 回置換されている $(\text{CRR})_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される]

30

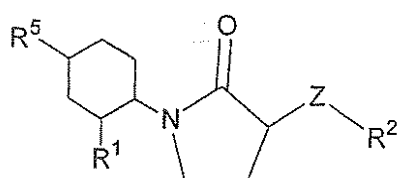
で示される新規化合物を提供する。

40

【0079】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I a) :

【化 1 2】



(Ia)

50

[式中、

R^1 はH、 R^6 で0～1回置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルから選択され；

R^5 はそれぞれ、独立してF、Cl、Br、I、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}R^{5a}$ 、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0～2回置換されている $(CRR)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される]

で示される新規化合物を提供する。

【0080】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

R^4 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_q OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O)OH$ 、 $(CRR)_r C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O)NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a}C(O)OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O)OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O)R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a}R^{4a}$ 、 $(CRR)_r NR^{4a}S(O)_2 R^{4b}$ から選択され；

Rはそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{6e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^5 はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR^{5a}R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a}S(O)_2 R^{5b}$ および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

R^{5a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択され；そして

rはそれぞれ、0、1および2から選択される]
の新規化合物を提供する。

【0081】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基（ここに、アリール基はフェニルおよびナフチルから選択される）、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^2 は R^7 で 0～2 回置換されているフェニル、および N、O および S から選択される 1～4 つのヘテロ原子を含む、 R^7 で 0～3 回置換されている 5～10 員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^4 は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CRR)_q OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ および $(CRR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択され；

R^{4a} はそれぞれ、独立して H、 R^{4c} で 0～1 回置換されているメチル、 R^{4e} で 0～3 回置換されている C_{2-6} アルキル（ここに、 C_{2-6} はエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、および R^{4e} で 0～4 回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基（ここに、炭素環残基はシクロプロピル、シクロヘキシルおよびフェニルから選択される）から選択され；

R^{4b} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{4d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され；そして

R^8 は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルおよびシクロプロピルから選択される]

の新規化合物を提供する。

【0082】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CR'R')$ _r C_{3-6} シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、 $(CR'R')$ _r $NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CRR)_r OH$ 、 $(CR'R')$ _r $O(CR'R')$ _r R^{6d} 、 $(CR'R')$ _r SH 、 $(CR'R')$ _r $C(O)H$ 、 $(CR'R')$ _r $S(CR'R')$ _r R^{6d} 、 $(CR'R')$ _r $C(O)OH$ 、 $(CR'R')$ _r $C(O)(CR'R')$ _r R^{6b} 、 $(CR'R')$ _r $C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{6f} C(O)(CR'R')$ _r R^{6b} 、 $(CR'R')$ _r $C(O)O(CR'R')$ _r R^{6d} 、 $(CR'R')$ _r $NR^{6a} C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{6a} C(S)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ _r $OC(O)(CR'R')$ _r R^{6b} 、 $(CR'R')$ _r $S(O)_p(CR'R')$ _r R^{6b} 、 $(CR'R')$ _r $S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CR'R')$ _r $NR^{6f} S(O)_2(CR'R')$ _r R^{6b} 、 $(CR'R')$ _r $NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で 0～3 回置換されている $(CR'R')$ _r フェニル、および N、O および S から選択される 1～2 つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で 0～2 回置換されている $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

R^{6a} はそれぞれ、独立して H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択

され、

あるいは二つの R^{6a} は、それらが付加している N と一緒になって、N、O および S から選択される 0 ～ 1 つのさらなるヘテロ原子を含む 3 ～ 8 員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）を形成し；

【0083】

R^{6b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

R^{6d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

10

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{6f} R^{6f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{6f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

【0084】

R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(CRR)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CRR)_r NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CRR)_r OH$ 、 $(CRR)_r O(CH)_r R^{7d}$ 、 $(CRR)_r SH$ 、 $(CRR)_r C(O)H$ 、 $(CRR)_r S(CRR)_r R^{7d}$ 、 $(CRR)_r C(O)OH$ 、 $(CRR)_r C(O)(CRR)_r R^{7b}$ 、 $(CRR)_r C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CRR)_r NR^{7f} C(O)(CRR)_r R^{7b}$ 、 $(CRR)_r C(O)O(CRR)_r R^{7d}$ 、 $(CRR)_r OC(O)(CRR)_r R^{7b}$ 、 $(CRR)_r NR^{7a} C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CRR)_r NR^{7a} C(O)O(CRR)_r R^{7d}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p(CRR)_r R^{7b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CRR)_r NR^{7f} S(O)_2(CRR)_r R^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{7e} で 0 ～ 3 回置換されている $(CRR)_r$ フェニルから選択され；

20

30

R^{7a} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、プロパー-2-エニル、2-メチル-2-プロペニル、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、 CH_2 シクロプロピルおよびベンジルから選択され；

R^{7b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロペンチル、 CH_2 -シクロペンチル、シクロヘキシル、 CH_2 -シクロヘキシル、 CF_3 、ピロリジニル、モルホリニル、 R^{7e} で 0 ～ 1 回置換されているピペリゼニル、およびアゼチジニルから選択され；

R^{7d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

40

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $C(O)OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{7f} R^{7f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{7f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；そして

r は 0 または 1 である]

50

の新規化合物を提供する。

【0085】

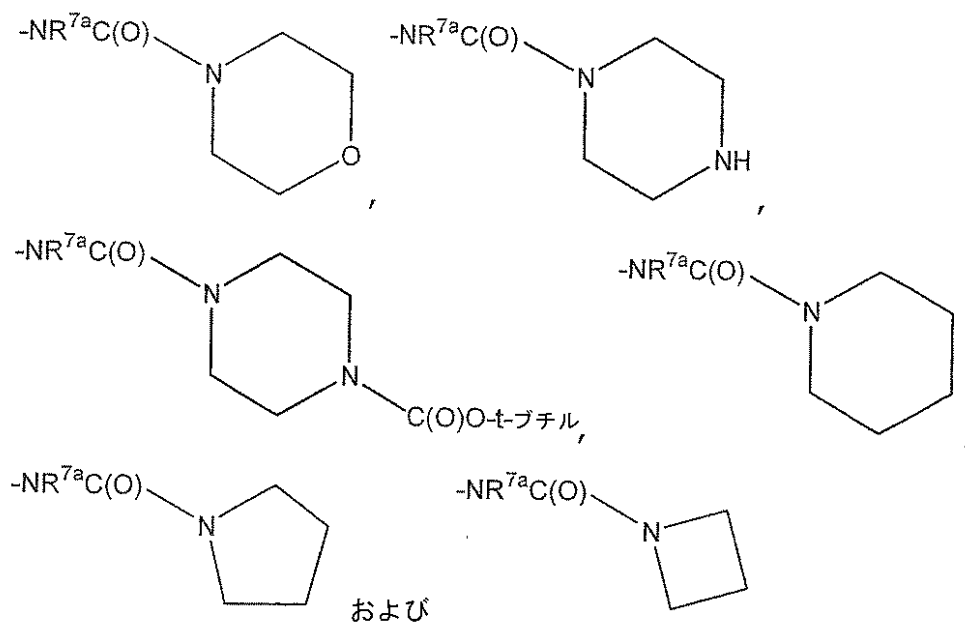
別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 (CHR') _r C_{3-6} シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、 (CHR') _r NR^{6a}R^{6a}、 (CHR') _r OH、 (CHR') _r OR^{6d}、 (CHR') _r SH、 (CHR') _r C(O)H、 (CHR') _r SR^{6d}、 (CHR') _r C(O)OH、 (CHR') _r C(O)R^{6b}、 (CHR') _r C(O)NR^{6a}R^{6a}、 (CHR') _r NR^{6f}C(O)R^{6b}、 (CHR') _r C(O)OR^{6d}、 (CHR') _r NR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}、 (CHR') _r NR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}、 (CHR') _r OC(O)R^{6b}、 (CHR') _r S(O)_pR^{6b}、 (CHR') _r S(O)₂NR^{6a}R^{6a}、 (CHR') _r NR^{6f}S(O)₂R^{6b}、 (CHR') _r NR^{6f}S(O)₂NR^{6a}R^{6a}、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で0~3回置換されている (CHR') _r フェニルから選択され；

R^7 はメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、s-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、CN、NO₂、NR^{7a}R^{7a}、NHC(O)NHR^{7a}、NR^{7a}C(O)R^{7b}、NR^{7a}C(O)OR^{7d}、CF₃、CF₂CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、C(O)R^{7b}、C(O)OR^{7d}、NR^{7f}C(O)NR^{7a}R^{7a}、NHS(O)₂R^{7b}、

【化13】



から選択される]

の新規化合物を提供する。

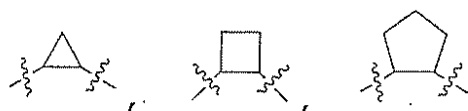
【0086】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

環Bは次の環：

【化14】



および次の環：

10

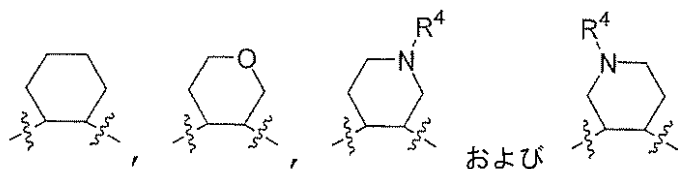
20

30

40

50

【化 1 5】



から選択され、適宜 R^5 で 0 ～ 1 回置換されていてもよく、

Z は結合、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-C(O)NR^8-$ および $-NHC(O)NH-$ から選択され；

R^1 は H、 R^6 で 0 ～ 3 回置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 R^6 で 0 ～ 3 回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で 0 ～ 3 回置換されている C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^2 は R^7 で 0 ～ 2 回置換されているフェニルであり；

R^4 は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよび $(CH_2)_rC(O)R^{4b}$ から選択され；

【0087】

R^6 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_rO(CH_2)_rR^{6d}$ 、 $C(O)R^{6d}$ 、 SR^{6d} 、 $NR^{6a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $NC(O)R^{6b}$ 、 $OC(O)R^{6b}$ 、 $S(O)_pR^{6b}$ 、 $(CHR')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ および CF_3 から選択され；

R^{6a} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチルおよびフェニルであり、

あるいは二つの R^{6a} は、それらが付加している N と一緒になって、N、O および S から選択される 0 ～ 1 つのさらなるヘテロ原子を含む 3 ～ 8 員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）を形成し；

R^{6b} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルまたはブチルであり；

R^{6d} はメチル、フェニル、 CF_3 および $(CH_2)_r$ フェニルであり；そして

r は 0 または 1 である]

の新規化合物を提供する。

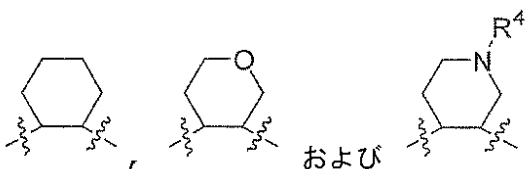
【0088】

別の具体的態様にて、本発明は式 (I)

[式中、

環 B は次の環：

【化 1 6】



から選択され、 R^5 で 0 ～ 1 回置換されており；

R^4 は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、アリルおよび $(CH_2)_rC(O)R^{4b}$ から選択され；

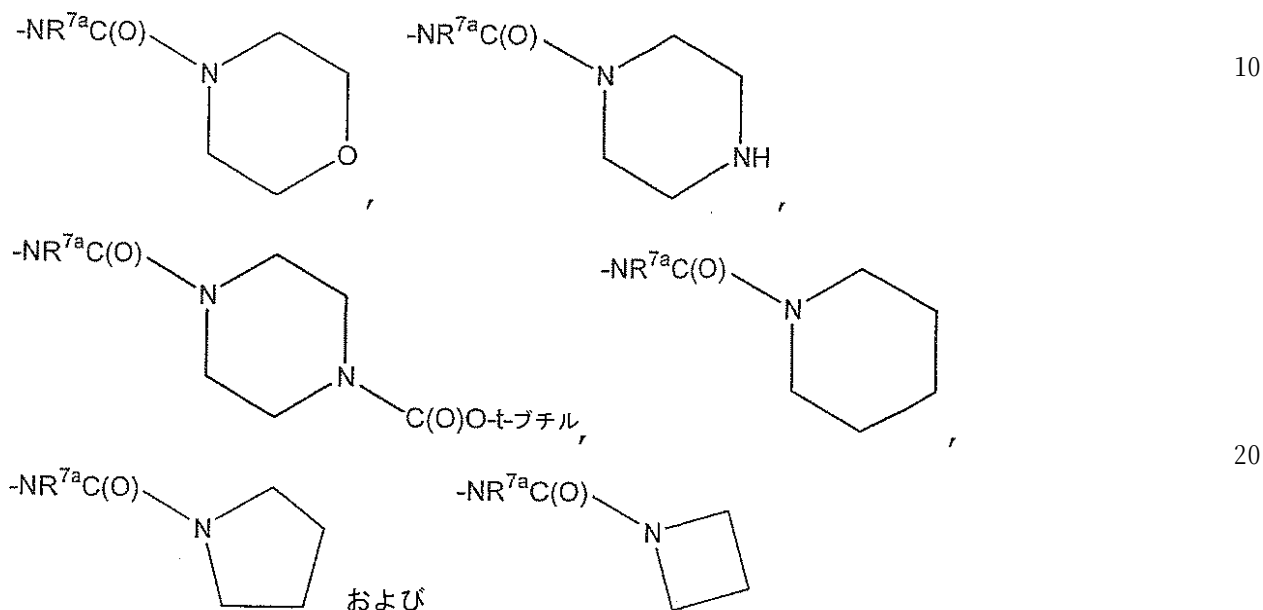
R^5 は H、OH、 OCH_3 および $NR^{5a}R^{5a}$ から選択され；

R^{5a} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル、メチルスルホニル、 $-C(O)CF_3$ 、 $C(=N)NH_2$ 、ベンジルおよび $-C(O)O-t$ -ブチルから選択され；

【0089】

R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、CN、NO₂、NR^{7a}R^{7a}、NHC(O)NHR^{7a}、NR^{7a}C(O)R^{7b}、NR^{7a}C(O)OR^{7d}、CF₃、CF₂CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCF₂CF₃、OCHF₂、OCH₂F、C(O)OR^{7d}、C(O)R^{7b}、NR^{7f}C(O)NR^{7a}R^{7a}、NHS(O)₂R^{7b}、

【化17】



から選択され；

R^{7a} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択され；

R^{7b} はシクロヘキシルおよびCF₃から選択され；そして

R^{7d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチルおよび t -ブチルから選択される]

の新規化合物を提供する。

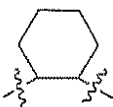
【0090】

別の具体的な態様にて、本発明は式(I)

[式中、

環Bは環：

【化18】



から選択され、 R^5 で0~1回置換されており；

R^5 はH、OH、OCH₃およびNR^{5a}R^{5a}から選択され；

R^{5a} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、アセチル、メチルスルホニル、-C(O)CF₃、C(=N)NH₂、ベンジルおよび-C(O)O-*t*-ブチルから選択され；

R^7 はCl、Br、CN、NR^{7a}R^{7a}、CF₃、CF₂CF₃、CHF₂、CH₂F、OCF₃、OCF₂CF₃、OCHF₂およびOCH₂Fから選択され；そして

R^{7a} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル

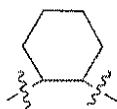
チル、ペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される]
の新規化合物を提供する。

【0091】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、環Bは環：

【化19】



10

であり、 R^5 で1回置換されている]
の新規化合物を提供する。

【0092】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

R^5 は $NR^{5a}R^{5a}$ から選択され；

R^{5a} はH、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、プロパルギル、アリル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択される]

20

の新規化合物を提供する。

【0093】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、Zは結合、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ および $-NHC(O)NH-$ から選択される]

の新規化合物を提供する。

【0094】

別の具体的態様にて、本発明は式（I）

[式中、

R^7 はCl、Br、 $NR^{7a}R^{7a}$ 、 $NR^{7a}C(O)OR^{7d}$ 、 $NHC(O)NHR^{7a}$ 、 OCF_3 および CF_3 から選択され；

30

R^{7a} はH、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択され；

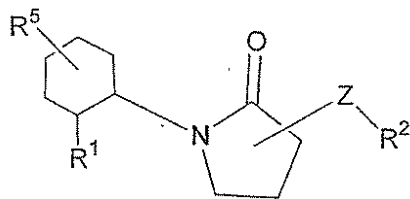
R^{7d} はメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチルおよびt-ブチルから選択される]

の新規化合物を提供する。

【0095】

別の具体的態様にて、本発明は式（II）：

【化20】



(II)

40

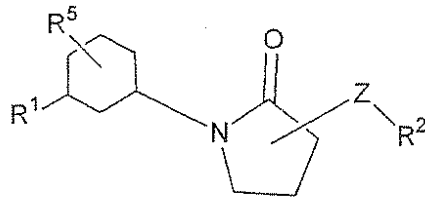
[式中、Zは $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ および $-C(O)NH-$ から選択される]
で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を目的とする。

50

【0096】

別の具体的態様にて、本発明は式（II-a）：

【化21】



(II-a)

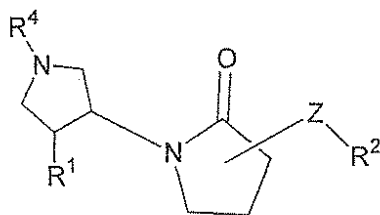
10

[式中、Zは-NH-、-NHCO-および-CO-NH-から選択される]
で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を目的とする。

【0097】

別の具体的態様にて、本発明は式（II-b）：

【化22】



(II-b)

20

[式中、Zは-NH-、-NHCO-および-CO-NH-から選択される]
で示される化合物またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を目的とする。

【0098】

別の具体的態様にて、本発明は、化合物が表および実施例の化合物から選択される式（I）の新規化合物を提供する。

【0099】

別の具体的態様にて、本発明は、医薬的に許容される担体および治療の有効量の式（I）の化合物を含む医薬組成物を目的とする。

30

【0100】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、ケモカインまたはケモカインレセプター活性を調節する方法を目的とする。

【0101】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、CCR2レセプター活性を調節する方法を目的とする。

【0102】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、CCR2レセプターにより媒介されるMCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4およびMCP-5活性を調節する方法を目的とする。

40

【0103】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、MCP-1活性を調節する方法を目的とする。

【0104】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、CCR2およびCCR5活性を阻害する方法を目的とする。

【0105】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療の有効量の式（I）の化合物を

50

投与することを特徴とする、障害を治療する方法を目的とし、該障害は、変形性関節症、動脈瘤、熱、心血管系への影響、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、H I V感染、H I V関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植後動脈硬化症、物理的または化学的に誘発される脳損傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植および癌から選択される。

【0106】

別の具体的態様にて、本発明は、式（I）の化合物を用いた、障害を治療する方法を目的とし、該障害は、乾癬、特発性肺線維症、移植後動脈硬化症、物理的または化学的に誘発される脳損傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植および癌から選択される。

10

【0107】

別の具体的態様にて、本発明は、式（I）の化合物を用いた、障害を治療する方法を目的とし、該障害は、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄、臓器移植および癌から選択される。

【0108】

別の具体的態様にて、本発明は、式（I）の化合物を用いた、障害を治療する方法を目的とし、該障害は、喘息、多発性硬化症、動脈硬化症および関節リウマチから選択される。

20

【0109】

別の具体的態様にて、本発明は、式（I）の化合物を用いた、障害を治療する方法を目的とし、該障害は、再狭窄、臓器移植および癌から選択される。

【0110】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、関節リウマチを治療する方法を目的とする。

【0111】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、多発性硬化症を治療する方法を目的とする。

30

【0112】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、アテローム性動脈硬化を治療する方法を目的とする。

【0113】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、喘息を治療する方法を目的とする。

【0114】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、再狭窄を治療する方法を目的とする。

【0115】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、臓器移植を治療する方法を目的とする。

40

【0116】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、癌を治療する方法を目的とする。

【0117】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を投与することを特徴とする、炎症性疾患を治療する方法を目的とする。

【0118】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式（I）の化合物を

50

投与することを特徴とする、CCR-2により少なくとも部分的に媒介される炎症性疾患を治療する方法を目的とする。

【0119】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式(I)の化合物を投与することを特徴とする、CCR2活性を調節する方法を目的とする。

【0120】

別の具体的態様にて、本発明は、必要とする患者に治療的有效量の式(I)の化合物を投与することを特徴とする、CCR5レセプターにより媒介されるMIP-1 β およびRANTES活性を調節する方法を目的とする。

【0121】

別の具体的態様にて、本発明は、変形性関節症、動脈瘤、熱、心血管系への影響、クローン病、鬱血性心不全、自己免疫疾患、HIV感染、HIV関連認知症、乾癬、特発性肺線維症、移植後動脈硬化症、物理的または化学的に誘発される脳損傷、炎症性腸疾患、肺炎、大腸炎、全身性エリテマトーデス、腎毒性血清腎炎、糸球体腎炎、喘息、多発性硬化症、動脈硬化症および関節リウマチの治療のための医薬の製造における式(I)の化合物の使用を目的とする。

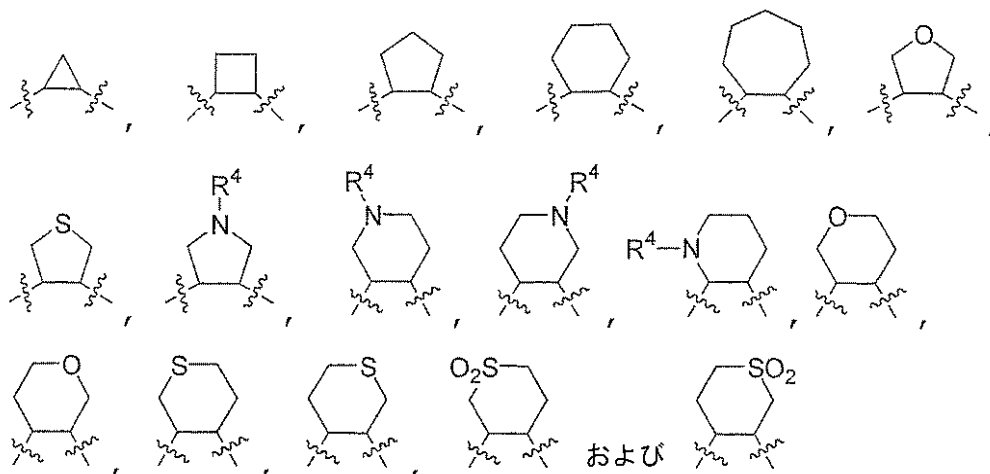
【0122】

別の具体的態様にて、本発明は、治療における使用のための式(I)の化合物を目的とする。

【0123】

別の具体的態様にて、環Bは次の環：

【化23】

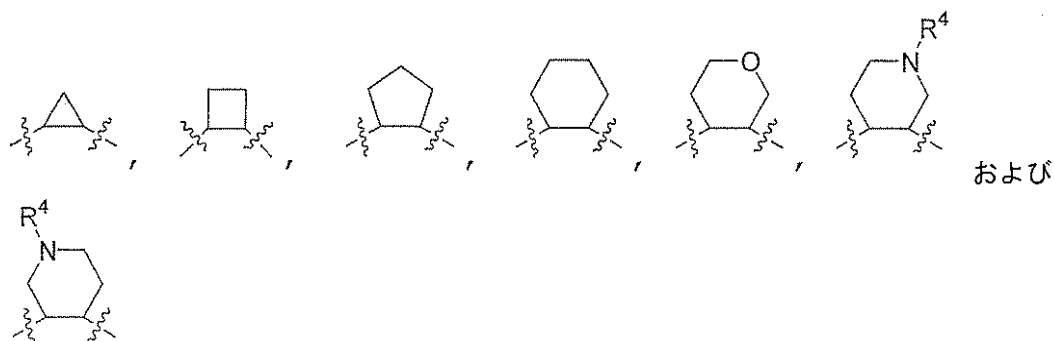


から選択され、適宜R⁵で0～1回置換されていてもよい。

【0124】

別の具体的態様にて、環Bは次の環：

【化24】

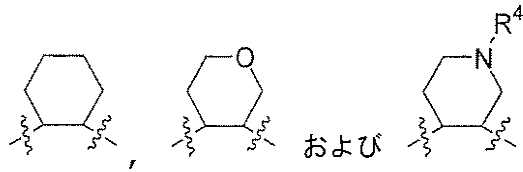


から選択される。

【0125】

別の具体的態様にて、環Bは次の環：

【化25】

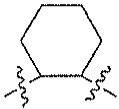
から選択され、 R^5 で0～1回置換されている。

【0126】

10

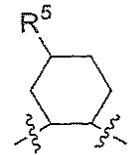
別の具体的態様にて、環Bは環：

【化26】

であり、 R^5 で0～1回置換されている。

別の具体的態様にて、環Bは環：

【化27】



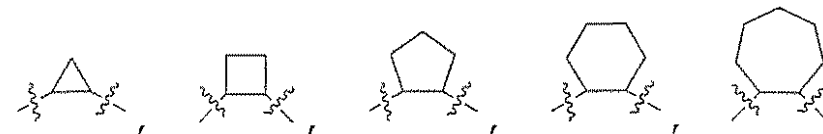
20

である。

【0127】

別の具体的態様にて、環Bはそれぞれ R^5 で1～2回置換されている次の環：

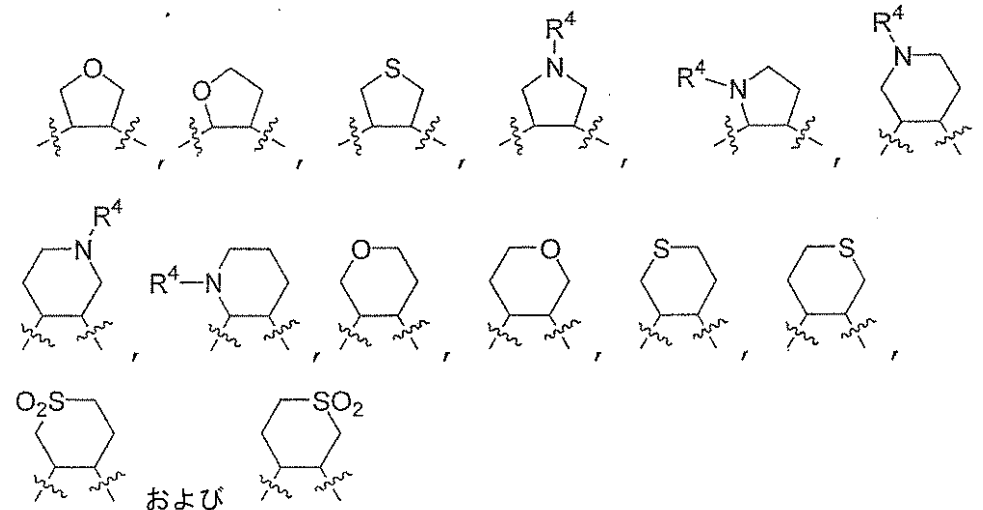
【化28】



30

およびそれぞれ R^5 で0～1回置換されている次の環：

【化29】



40

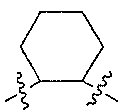
から選択される。

【0128】

50

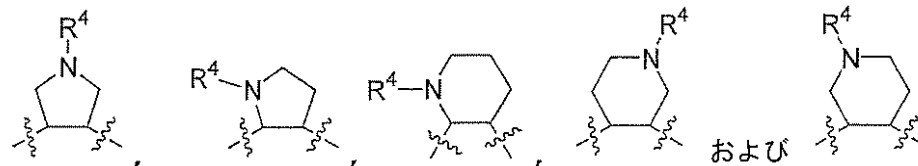
別の具体的態様にて、環 B はそれぞれ R^5 で 1 ～ 2 回置換されている環：

【化 3 0】



およびそれぞれ R^5 で 0 ～ 1 回置換されている次の環：

【化 3 1】



10

から選択される。

【0 1 2 9】

別の具体的態様にて、Z は結合、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-(CR^{15}R^{15})_1-$ 、 $-CR^{15}R^{15}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{15}R^{15}-$ 、 $-O-CR^{14}R^{14}-$ 、 $-CR^{14}R^{14}-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9-CR^{14}R^{14}-$ 、 $-CR^{14}R^{14}-NR^9-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-S(O)_p-CR^{14}R^{14}-$ および $-S(O)_p-NR^9-$ から選択される。

20

【0 1 3 0】

別の具体的態様にて、Z は結合、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NH-$ 、 $-NR^9-$ および $-C(O)NR^8-$ から選択される。

別の具体的態様にて、Z は結合、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ および $-NR^9-$ から選択される。

【0 1 3 1】

別の具体的態様にて、Z は $-C(O)NR^8-$ である。

別の具体的態様にて、Z は $-NR^8C(O)-$ である。

別の具体的態様にて、Z は $-NR^9-$ である。

別の具体的態様にて、Z は結合および $-NHC(O)-$ から選択される。

30

【0 1 3 2】

別の具体的態様にて、Z は結合であり； R^2 は N、O および S から選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む、 R^7 で 0 ～ 3 回置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される）である。

40

【0 1 3 3】

別の具体的態様にて、Z は $-NR^9-$ であり； R^2 は N、O および S から選択される 1 ～ 4 つのヘテロ原子を含む、 R^7 で 0 ～ 3 回置換されている 5 ～ 10 員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、ピコリニルおよびイソニ

50

コチニルから選択される)である。

【0134】

別の具体的態様にて、 R^4 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_q OH$ 、 $(CHR)_s SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CHR)_t SR^{4d}$ 、 $(CHR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CHR)_q C(O) OH$ 、 $(CHR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CHR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CHR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CHR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CHR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CHR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CHR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CHR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CHR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CHR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択され；

10

R はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、および R^{6e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択される。

【0135】

別の具体的態様にて、 R^4 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CRR)_q OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択され；

20

R^{4b} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{4d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択される。

【0136】

別の具体的態様にて、 R^4 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r C(O) R^{4b}$ から選択される。

別の具体的態様にて、 R^4 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 $(CRR)_t OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択される。

30

【0137】

別の具体的態様にて、 R^4 はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CRR)_t OH$ 、 $(CRR)_t SH$ 、 $(CRR)_t OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t SR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_q C(O) OH$ 、 $(CRR)_r C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) NR^{4a} R^{4a}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) OR^{4d}$ 、 $(CRR)_t NR^{4a} C(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r C(O) OR^{4b}$ 、 $(CRR)_t OC(O) R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_p R^{4b}$ 、 $(CRR)_r S(O)_2 NR^{4a} R^{4a}$ および $(CRR)_r NR^{4a} S(O)_2 R^{4b}$ から選択され；

40

R^{4a} はそれぞれ、独立してH、 R^{4c} で0~1回置換されているメチル、 R^{4e} で0~3回置換されている C_{2-6} アルキル(ここに、 C_{2-6} アルキルはエチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される)、および R^{4e} で0~4回置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ 炭素環残基(こ

50

こに、炭素環残基はシクロプロピル、シクロヘキシルおよびフェニルから選択される) から選択され;

R^{4b} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択され;

R^{4d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルおよびシクロプロピルから選択される。

【0138】

別の具体的態様にて、 R^{4e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{4f} R^{4f}$ 、 $-C(O)R^{4i}$ 、 $-C(O)OR^{4j}$ 、 $-C(O)NR^{4h} R^{4h}$ 、 $-OC(O)NR^{4h} R^{4h}$ 、 $-NR^{4h} C(O)NR^{4h} R^{4h}$ 、 $-NR^{4h} C(O)OR^{4j}$ 、 $C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)NH SO_2 - R^{4k}$ 、 $NH SO_2 R^{4k}$ 、 $(CH_2)_r$ テトラゾリルおよび $(CH_2)_r$ フェニルから選択される。

【0139】

別の具体的態様にて、 R^5 はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} S(O)_2 R^{5b}$ および C_{1-6} ハロアルキルから選択され;そして

R^{5a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される。

【0140】

別の具体的態様にて、 R^5 はそれぞれ、独立してH、OH、 OR^{5d} 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)R^{5b}$ および $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)OR^{5d}$ から選択される。

別の具体的態様にて、 R^5 は $NR^{5a} R^{5a}$ である。

【0141】

別の具体的態様にて、 R^5 はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{5b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} S(O)_2 R^{5b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{5e} で0~2回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1~4つのヘテロ原子を含む、 R^{5c} で0~2回置換されている $(CRR)_r$ 5~10員ヘテロ環系(ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される)から選択され;そして

R^{5a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびシクロブチルから選択される。

【0142】

別の具体的態様にて、 R^5 はそれぞれ、独立してメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、アリル、プロピニル、F、Cl、Br、I、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{5d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{5b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{5a} R^{5a}$ 、 $(CH_2)_r NR$

10

20

30

40

50

${}^5aC(O)R^5b$ 、 $(CH_2)_rOC(O)NR^5aR^5a$ 、 $(CH_2)_rNR^5aC(O)OR^5d$ 、 $(CH_2)_rNR^5aC(O)R^5b$ 、 $(CH_2)_rC(O)OR^5b$ 、 $(CH_2)_rOC(O)R^5b$ 、 $(CH_2)_rNR^5aS(O)_2R^5b$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^5c で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 5～10員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される。

【0143】

別の具体的態様にて、 R^5 はそれぞれ、独立してF、Cl、Br、I、 $(CH_2)_rOH$ 、 $(CH_2)_rOR^5d$ 、 $(CH_2)_rNR^5aR^5a$ 、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^5c で0～2回置換されている $(CRR)_r$ 5～10員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択される。

10

【0144】

別の具体的態様にて、 R^5e はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_rSC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR^5fR^5f$ 、 $(CH_2)_rC(O)NHR^5h$ 、 $(CH_2)_rOC(O)NHR^5h$ 、 $(CH_2)_rOH$ 、 $(CH_2)_rC(O)OH$ 、 $(CH_2)_rC(O)NH SO_2 - R^5h$ 、 $NH SO_2 R^5h$ 、N、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む $(CH_2)_r$ 5～6員ヘテロ環系、および $(CH_2)_r$ フェニルから選択される。

20

【0145】

別の具体的態様にて、 R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基（ここに、アリール基はフェニルおよびナフチルから選択される）、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系（ここに、ヘテロアリールはインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される）から選択される。

30

【0146】

別の具体的態様にて、 R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル（ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される）、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニルから選択される。

40

【0147】

別の具体的態様にて、 R^1 はH、 R^6 、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニル、 R^6 で0～5回置換されている C_{6-10} アリール基、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^6 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリール系から選択されるが、

但し、 R^{1a} がアリールまたはヘテロアリールである場合、 R^1 は $-CH_2S(O)_2 - R^{1a}$ 、 $-CH_2S(O)_2 - R^{1a}$ 、 $-NHC(O) - R^{1a}$ 、 $-NHC(O)NH - R^{1a}$ 、 $-NHCH_2 - R^{1a}$ 、 $-SO_2NH - R^{1a}$ 、 $-NH SO_2NH - R^{1a}$ ではなく（但し、本発明化合物は、2001年12月20日出願の米国特許出願10/027,644

50

(整理番号PH7268)、2003年3月7日出願の米国特許出願10/383,391 (PH7369)、2002年2月12日出願の米国仮出願60/446,850 (PH7442) および2003年5月1日出願の米国仮出願60/467,003 (PH7470) に定義のものではない) ;そして

R^5 は $NR^{5a}R^{5a}$ である。

【0148】

別の具体的態様にて、 R^1 はH、 R^6 で0～1回置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキルから選択される。

別の具体的態様にて、 R^1 はH、 R^6 で0～3回置換されている C_{1-6} アルキル (ここに、アルキルはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択される)、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルケニル、 R^6 で0～3回置換されている C_{2-6} アルキニルから選択される。

10

【0149】

別の具体的態様にて、 R^2 は R^7 で0～2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリアル系 (ここに、ヘテロアリアルはベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラゾリルから選択される) から選択される。

20

別の具体的態様にて、 R^2 は R^7 で0～2回置換されているフェニルから選択される。

【0150】

別の具体的態様にて、 R^2 は R^7 で0～2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリアル系 (ここに、ヘテロアリアルはインドリル、ナフタレニル、フタラジニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソキサゾリルおよびベンズイソチアゾリルから選択される) から選択される。

30

【0151】

別の具体的態様にて、Zは結合であり; R^2 はN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリアル系 (ここに、ヘテロアリアルはインドリル、ナフタレニル、フタラジニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、キナゾリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソキサゾリルおよびベンズイソチアゾリルから選択される) から選択される。

【0152】

別の具体的態様にて、 R^2 は R^7 で0～2回置換されているフェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^7 で0～3回置換されている5～10員ヘテロアリアル系 (ここに、ヘテロアリアル系はキナゾリニル、トリアジニル、ピリミジニル、ピコリニル、イソニコチニル、フラニル、インドリル、ピリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、チオフェニルおよびイソキサゾリルから選択される) から選択される。

40

【0153】

別の具体的態様にて、 R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CR'R')_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、NO₂、CN、 $(CR'R')_r NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CRR)_r OH$ 、 $(CR'R')_r O(CR'R')_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')_r SH$ 、 $(CR'R')_r C(O)H$ 、 $(CR'R')_r S(CR'R')_r R^{6d}$ 、 $(CR'R')_r C(O)OH$ 、 $(CR'R')_r$

50

$C(O)(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CR'R')_rNR^{6f}C(O)(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{6d}$ 、 $(CR'R')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CR'R')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2(CR'R')_rR^{6b}$ 、 $(CR'R')_rNR^{6f}S(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{6e} で 0~3 回置換されている $(CR'R')_r$ フェニル、および N、O および S から選択される 1~2 つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で 0~2 回置換されている $(CH_2)_r-5\sim 6$ 員ヘテロ環系から選択され；

10

R^{6a} はそれぞれ、独立して H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、

あるいは二つの R^{6a} は、それらが付加している N と一緒になって、N、O および S から選択される 0~1 つのさらなるヘテロ原子を含む 3~8 員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）を形成し；

【0154】

R^{6b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

20

R^{6d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_rSC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR^{6f}R^{6f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{6f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択される。

【0155】

30

別の具体的態様にて、 R^{6} はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CHR')_rC_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CHR')_rNR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CHR')_rOH$ 、 $(CHR')_rOR^{6d}$ 、 $(CHR')_rSH$ 、 $(CHR')_rC(O)H$ 、 $(CHR')_rSR^{6d}$ 、 $(CHR')_rC(O)OH$ 、 $(CHR')_rC(O)R^{6b}$ 、 $(CHR')_rC(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CHR')_rNR^{6f}C(O)R^{6b}$ 、 $(CHR')_rC(O)OR^{6d}$ 、 $(CHR')_rNR^{6a}C(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CHR')_rNR^{6a}C(S)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CHR')_rOC(O)R^{6b}$ 、 $(CHR')_rS(O)_pR^{6b}$ 、 $(CHR')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ 、 $(CHR')_rNR^{6f}S(O)_2R^{6b}$ 、 $(CHR')_rNR^{6f}S(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で 0~3 回置換されている $(CHR')_r$ フェニルから選択される。

40

【0156】

別の具体的態様にて、 R^{6} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_rO(CH_2)_rR^{6d}$ 、 $C(O)R^{6d}$ 、 SR^{6d} 、 $NR^{6a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{6a}R^{6a}$ 、 $NC(O)R^{6b}$ 、 $OC(O)R^{6b}$ 、 $S(O)_pR^{6b}$ 、 $(CHR')_rS(O)_2NR^{6a}R^{6a}$ および CF_3 から選択され；

R^{6a} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチルおよびフェニルであり、

あるいは二つの R^{6a} は、それらが付加している N と一緒になって、N、O および S か

50

ら選択される0～1つのさらなるヘテロ原子を含む3～8員ヘテロ環（ここに、ヘテロ環はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）を形成し；

R^{6b} はH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピルまたはブチルであり；

R^{6d} はメチル、フェニル、 CF_3 および $(CH_2)_r$ フェニルである。

【0157】

別の具体的態様にて、 R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r SR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)O$ 10
H、 $(CH_2)_r C(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} C(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(S)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{6e} で0～3回置換されている (CHR') _r フェニルから選択される。

【0158】

別の具体的態様にて、 R^6 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、 20
CN、 $(CH_2)_r NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r O(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r S(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)(CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} C(O)(CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)O(CH_2)_r R^{6d}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(O)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6a} C(S)NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)(CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 (CH_2)_r R^{6b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{6f} S(O)_2 NR^{6a} R^{6a}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 R^{6e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～2つのヘテロ原子を含む、 R^{6e} で0～2回置換されている $(CH_2)_r$ 5～6員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニルおよびモルホリニルから選択される）から選択され；

R^{6a} はそれぞれ、独立してH、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

【0159】

R^{6b} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され；

R^{6d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され； 40

R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{6f} R^{6f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{6f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択される。

【0160】

別の具体的態様にて、 R^{6e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C 50

$2-8$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{6f} R^{6f}$ 、 $C(O)NHR^{6h}$ 、 $C(O)OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r OH$ 、 $C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)NH SO_2-R^{6h}$ 、 $NH SO_2 R^{6h}$ 、 $(CH_2)_r$ テトラゾリル、 $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1~4つのヘテロ原子を含む $(CH_2)_r-5\sim6$ 員ヘテロ環系から選択される。

【0161】

別の具体的態様にて、 R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r O(CH)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r S(CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)(CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f} C(O)(CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)O(CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)(CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a} C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a} C(O)O(CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p(CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f} S(O)_2(CH_2)_r R^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および R^{7e} で0~3回置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R^{7a} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

【0162】

R^{7b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{7d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{7f} R^{7f}$ および $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；そして

R^{7f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択される。

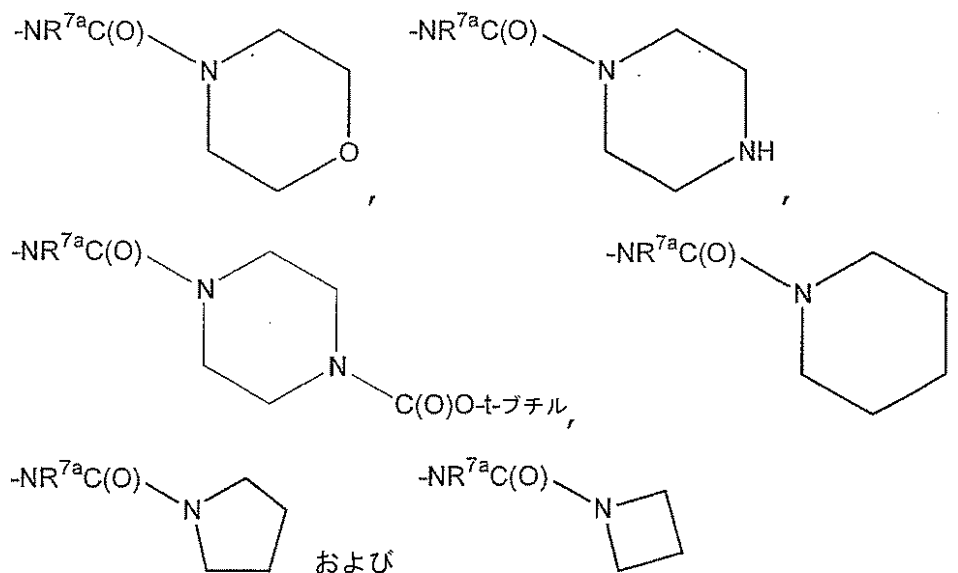
【0163】

別の具体的態様にて、 R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、 $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHC(O)NHR^{7a}$ 、 $NR^{7a} C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7a} C(O)OR^{7d}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7f} C(O)NHR^{7a}$ および $NHS(O)_2 R^{7b}$ から選択される。

【0164】

別の具体的態様にて、 R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、 $NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHC(O)NHR^{7a}$ 、 $NR^{7a} C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7a} C(O)OR^{7d}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)OR^{7d}$ 、 $C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7f} C(O)NR^{7a} R^{7a}$ 、 $NHS(O)_2 R^{7b}$ 、

【化 3 2】



から選択される。

【0165】

別の具体的態様にて、 R^{7a} は H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択され；

R^{7b} はシクロヘキシルおよび CF_3 から選択され；そして

R^{7d} はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチルおよび *t*-ブチルから選択される。

【0166】

別の具体的態様にて、 R^7 はメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r O (CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r S (CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O) (CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f} C(O) (CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O) O (CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) (CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O) NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a} C(O) NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a} C(O) O (CH_2)_r R^{7d}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p (CH_2)_r R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{7a} R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f} S(O)_2 (CH_2)_r R^{7b}$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、アダマンチル、 R^{7e} で 0~3 回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、および N、O および S から選択される 1~4 つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で 0~3 回置換されている $(CH_2)_r$ -5~6 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環系はチエニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）から選択され；

R^{7a} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、プロパー 2-エニル、2-メチル-2-プロペニル、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、 CH_2 シクロプロピルおよびベンジルから選択され；

R^{7b} はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロペンチル、 CH_2 -シクロペンチル、シクロヘキシル、 CH_2 -シクロヘキシル、 CF_3 、ピロリジニル、モルホリニル、 R^{7e} で 0~1 回置換されているピペリゼニル、およびアゼチジニルから選択され；

【0167】

10

30

40

50

R^{7d} はそれぞれ、メチル、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびシクロプロピルから選択され；

R^{7e} はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r OH$ 、OH、SH、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NHR^{7h}$ 、 $C(O)OC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r SC_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_r NR^{7f}R^{7f}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NH SO_2 - R^{7h}$ 、 $NH SO_2 R^{7h}$ 、 $(CH_2)_r$ フェニルおよび $(CH_2)_r$ テトラゾリルから選択され；

R^{7f} はそれぞれ、H、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピルおよびフェニルから選択される。

10

【0168】

別の具体的な態様にて、 R^7 はそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、 $(CH_2)_r C_{3-6}$ シクロアルキル、Cl、Br、I、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR^{7d}$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r C(O)H$ 、 $(CH_2)_r SR^{7d}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OH$ 、 $(CH_2)_r C(O)R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f}C(O)R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR^{7d}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f}C(O)OR^{7d}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R^{7b}$ 、 $(CH_2)_r S(O)_2 NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7a}S(O)_2 NR^{7a}R^{7a}$ 、 $(CH_2)_r NR^{7f}S(O)_2 R^{7b}$ 、 C_{1-2} ハロアルキル、 $(CH_2)_r$ アダマンチル、 R^{7e} で0～3回置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、およびN、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む、 R^{7e} で0～3回置換されている、 $(CH_2)_r - 5 \sim 6$ 員ヘテロ環系（ここに、ヘテロ環はチオフェニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリルおよびテトラゾリルから選択される）から選択される。

20

【0169】

別の具体的な態様にて、 R^8 はHである。

別の具体的な態様にて、 R^{11} および R^{12} はHである。

30

別の具体的な態様にて、環Bは $-NR^{5a}R^{5a}$ である少なくとも一つの R^5 で置換されている。

【0170】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱せずに、他の特定の形態にて具体化することができる。本発明はまた、本明細書記載の発明の別の態様のすべての組合せを包含する。本発明のいずれかの、およびすべての具体的な態様は、他のいずれかの具体的な態様と一緒に、本発明のさらなる具体的な態様を記載することができる。さらに、具体的な態様のいずれかの要素は、さらなる具体的な態様を記載するための、いずれかの具体的な態様からの他のいずれかの、およびすべての要素と組み合わせることを意味する。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0171】

定義

本明細書記載の化合物は、不斉中心を有することができる。不斉的に置換された原子を含む本発明化合物は、光学活性体またはラセミ体にて単離することができる。光学活性体を製造する方法は、例えばラセミ体の分割または光学的に活性な出発物質からの合成により当業者によく知られている。多くのオレフィンの幾何異性体、 $C=N$ 二重結合などもまた、本明細書記載の化合物に存在することができ、そのようなすべての安定な異性体が発明に包含される。本発明化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体混合物または別々の異性体形態として単離することができる。特定の立体化学または異性体

50

形態が具体的に示されていなければ、すべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体およびすべての幾何異性体の構造が意図される。

【0172】

式 I の化合物の一方の鏡像異性体は、他方と比較して優れた活性を示すことができる。従って、すべての立体化学は本発明の一部であると考えられる。必要である場合、ラセミ物質の分離はキラルカラムを用いた HPLC により、または分割試薬、例えばヤングらの文献 (Steven D. Young, et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995, 2602-2605) に記載の塩化ショウノウ (camphonic chloride) を用いた分割により達成することができる。

【0173】

本明細書において用語「置換されている」は、指定された原子または環上のいずれか一つ以上の水素が、示された基から選択された基で置き換えられることを意味するが、但し、指定された原子または環原子の正常な価数は超えないで、置換により安定な化合物を生じる。置換基がケト (すなわち $=O$) である場合、原子上の 2 つの水素が置き換えられる。

【0174】

いずれかの変数 (例えば R^{10}) が化合物のいずれかの構成または化学式に 2 回以上ある場合、それぞれにおけるその変数の定義はあらゆる他の場合における定義から独立している。従って、例えばある基が R^{10} で 0 ~ 2 回置換されていると示されている場合、その基は二つまでの R^{10} 基で適宜置換されていてもよく、 R^{10} はそれぞれ、 R^{10} の定義から独立して選択される。置換基および/または変数の組合せはまた、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。

【0175】

置換基への結合が環中の二つの原子をつなげる結合と交差して示されている場合、そのような置換基は環上のいずれかの原子に結合することができる。置換基が与えられた式の化合物の残りの原子に結合していることにより、原子を示さないで記載されている場合、そのような置換基は該置換基中のいずれかの原子により結合することができる。置換基および/または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。

【0176】

本明細書において「 C_{1-8} アルキル」は、特定数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものであり、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、sec-ブチル、 t -ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。 C_{1-8} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 および C_8 アルキル基を含むものである。「アルケニル」は、直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置の炭化水素鎖、および鎖に沿ったいずれかの安定な点にて生じ得る一つ以上の不飽和炭素-炭素結合を含むものであり、例えばエテニル、プロペニルなどである。「アルキニル」は、直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置の炭化水素鎖、および鎖に沿ったいずれかの安定な点にて生じ得る一つ以上の不飽和三重炭素-炭素結合を含むものであり、例えばエチニル、プロピニルなどである。「 C_{3-6} シクロアルキル」は、単環式、二環式または多環式環系を含む環中に特定数の炭素原子を有する飽和環基を含むものであり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および C_7 シクロアルキルの場合はシクロヘプチルがある。 C_{3-6} シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 シクロアルキル基を含むものである。

【0177】

本明細書において「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味し、「ハロアルキル」は、特定数の炭素原子を有し、一つ以上のハロゲンで置換されている分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むもの (例えば $v = 1 \sim 3$ であり、 $w = 1 \sim (2v + 1)$ である $-C_v F_w$) であり、例えば CF_3 である。

【0178】

本明細書において用語「5～6員環状ケタール」は、2, 2-二置換1, 3-ジオキソランまたは2, 2-二置換1, 3-ジオキサソランおよびその誘導体を意味するものである。

【0179】

本明細書において「炭素環」または「炭素環残基」は、いずれか安定な3、4、5、6もしくは7員単環式もしくは二環式または7、8、9、10、11、12もしくは13員二環式もしくは三環式を意味するものであり、これらのいずれかは飽和、部分的に不飽和または芳香族であることができる。そのような炭素環の例としては、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、アダマンチル、シクロオクチル、[3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン（デカリン）、[2. 2. 2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルまたはテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0180】

本明細書において用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環系」は、飽和、部分的に不飽和または不飽和（芳香族）である、安定な5、6もしくは7員単環式もしくは二環式または7、8、9もしくは10員二環式ヘテロ環を意味するものであり、炭素原子と、独立してN、NH、OおよびSからなる群から選択される1、2、3または4つのヘテロ原子からなり、上記定義のヘテロ環のいずれかがベンゼン環と縮合しているいずれかの二環式基を含む。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されていてもよい。ヘテロ環は適宜-C(O)-、カルボニルを含んでいてもよい。ヘテロ環は、安定な構造を生じるいずれかのヘテロ原子または炭素原子にて、そのペンダント基（pendant group）に付加することができる。本明細書に記載のヘテロ環は、得られる化合物が安定である場合、炭素原子または窒素原子上にて置換されてもよい。具体的に述べるなら、ヘテロ環中の窒素は適宜四級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。本明細書において用語「芳香族ヘテロ環系」または「ヘテロアリアル」は、炭素原子と、独立してN、OおよびSからなる群から選択される1～4つのヘテロ原子からなる安定な5～7員単環式もしくは二環式または7～10員二環式ヘテロ芳香環を意味するものであり、事実上芳香族である。

【0181】

ヘテロ環の例としては、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、2H-ピロリル、1H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、β-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル（indolenyl）、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル（ベンズイミダゾリル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、

ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の別の態様にて、ヘテロ環としては、ピリジニル、チオフエニル、フラニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ピラゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニルおよびピリミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、例えば上記のヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物もまた含まれる。

【0182】

ヘテロアリアルールの例は、1H-インダゾール、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、インドリル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、 β -カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル（ベンズイミダゾリル）、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリルおよびキサンテニルである。本発明の別の態様にて、ヘテロアリアルールの例は、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾロニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾリル、チエニルおよびテトラ

10

20

30

40

50

ゾリルである。

【0183】

本明細書において、用語「環状アセタール」または二つの変数の場合の語句「一緒になって環状アセタールを形成し」は、置換基 $-O-CH_2-O-$ を意味するものである。

【0184】

語句「医薬的に許容される」は、本明細書にて用いられ、適切な医学的判断の範囲内にて、過度の毒性、炎症、アレルギー反応もしくは他の問題または合併症を伴わないで、ヒトおよび動物の組織と接触した使用に適切であり、適度な利益／危険度比に相応の化合物、物質、組成物および／または投与形態を意味する。

【0185】

本明細書において「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩または塩基塩を製造することにより改変される開示化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉍酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容される塩としては、従来の非毒性塩または例えば非毒性無機酸もしくは有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えばそのような従来の非毒性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導される塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から製造される塩が挙げられる。

【0186】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般にそのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を水もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることにより製造することができ、一般にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418に見られ、この開示は本明細書に引用される。

【0187】

プロドラッグが医薬品の多くの所望の性質（例えば可溶性、バイオアベイラビリティ、生産など）を増強することが知られているので、本発明化合物はプロドラッグ形態で送達することができる。従って本発明は、現在特許請求されている化合物、その送達方法およびそれを含む組成物に及ぶものである。「プロドラッグ」は、プロドラッグが哺乳類の対象に投与される場合、本発明の活性な親薬物をインビボにて放出するいずれかの共有結合担体を含むものである。本発明のプロドラッグは、決まった操作またはインビボのいずれかで改変が開裂して親化合物となるように、化合物に存在する官能基を改変することにより製造する。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が本発明のプロドラッグが哺乳類の対象に投与される場合、開裂してそれぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基を形成するいずれかの基に結合している、本発明化合物を含む。プロドラッグの例としては、本発明化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0188】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度までの単離、および有効な治療薬への製剤化に耐えられる十分に強固な化合物を示す。本発明は安定な化合物を具体化するものである。

【0189】

「治療的有効量」は、本発明化合物のみの量または特許請求されている化合物の組合せの量、あるいはMCP-1の阻害または炎症性障害の治療もしくは予防に有効な他の有効成分と組み合わせた本発明化合物の量を含むものである。

【0190】

本明細書において「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療に及び、(a)特に哺乳類が疾患状態に罹りやすくなっているが、罹っているとまだ診断されていない場合、疾患状態がそのような哺乳類に起こることの予防、(b)疾患状態の阻害、すなわち発症の停止、および／または(c)疾患状態の緩和、すなわち疾患状態の退化をもたらすことを含む。

【0191】

合成

本発明化合物は、有機合成の当業者によく知られている多くの方法により製造することができる。本発明化合物は、有機合成化学の分野にて知られている合成方法と一緒に、以下に記載の方法、またはそれについて当業者により十分認識される変形を用いて合成することができる。好ましい方法としては、以下に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に引用されるすべての文献は、そのまま本明細書に引用される。

【0192】

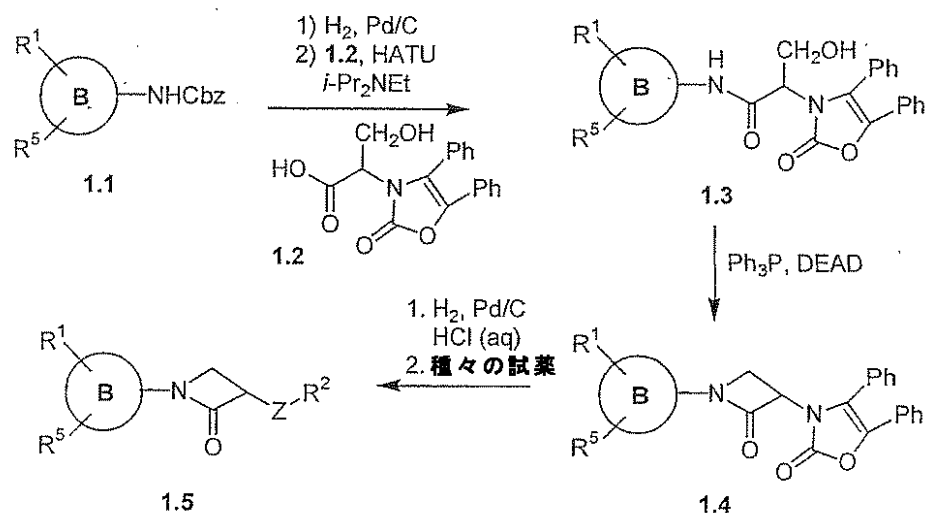
本発明の新規化合物は、本項に記載の反応および技術を用いて製造することができる。反応は用いられる試薬および物質に適当な溶媒中に行い、効果的な変換に適切である。さらに、以下に記載の合成方法の記載にて、すべての提案される反応条件、例えば溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験期間および反応停止処理などが当業者により容易に認識され、その反応に標準な条件であるように選択されることが理解されよう。分子の種々の部分に存在する官能基は提案される試薬および反応と両立しなければならないことは有機合成の当業者により理解される。そのような反応条件と両立可能な置換基への制限は、当業者に容易に明らかであり、そうすると別法を用いなければならない。これはときどき、所望の本発明化合物を得るために、合成工程の順序を改変するか、または別のものよりもある特定の工程反応式を選択する判断が必要であろう。本分野におけるいずれかの合成経路の設計における別の主な考慮すべきことが、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基の保護に使用される保護基の賢明な選択であることもまた認識されよう。訓練された実験者への多くの別法を記載する権限のある記載は、グリーンらの文献(Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999))である。

【0193】

ケモカインアンタゴニストは反応式1～6に示すように式1.1の化合物に由来し得、式1.1の化合物の合成は反応式7および付随の文献に記載される。式1.5の化合物は4員環ラクタムを含み、反応式1に示すように式1.1の化合物に由来する。脱保護、既知のセリン誘導体1.2とのペプチドカップリングおよび光延条件下の環化(GM Salituro and CA Townsend J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760 - 770を参照のこと)は、カーバメート1.1からペターラクタム1.4を提供する。酸化(Ox)保護基の除去(GM Salituro and CA Townsend J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760 - 770を参照のこと)により第一級アミンが提供され、これは当業者によく知られている種々の方法により結合することができる(反応式4および付随の文献を参照のこと)。

反応式1

【化 3 3】



10

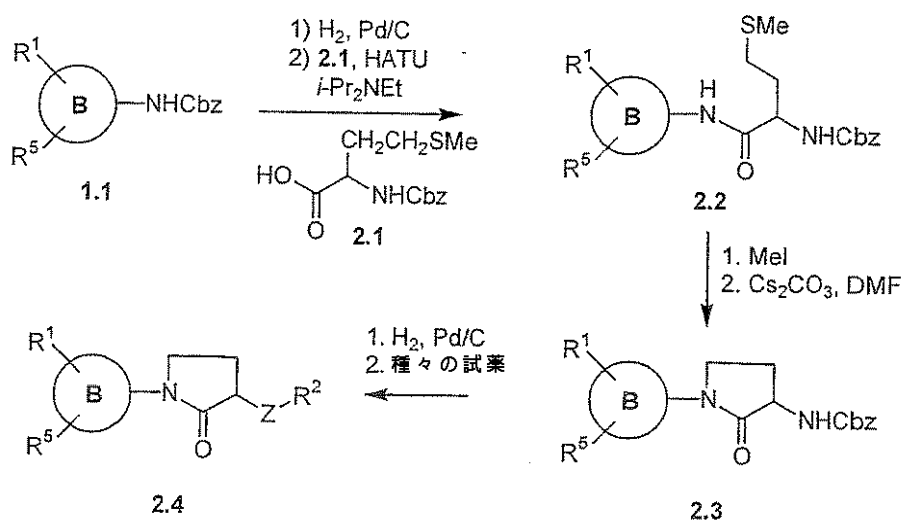
【0194】

式 2. 4 の化合物は 5 員環ラクタムを含み、反応式 2 に示されるように合成される。酸媒介 Boc 除去、既知のメチオニン誘導体 2. 1 とのペプチドカップリング、硫黄アルキル化および塩基性条件下での分子内アミドアルキル化（水素化ナトリウムもまた使用することができ、フレイディンガーらの文献（Freidinger et al., J. Org. Chem. 1982, 47, 104）を参照のこと）は、カーバメート 1. 1 からガンマーラクタム 2. 3 を提供する。保護基の除去により第一級アミンが提供され、これは当業者によく知られている種々の方法により結合することができる（反応式 4 および付随の文献もまた参照のこと）。

20

反応式 2

【化 3 4】



30

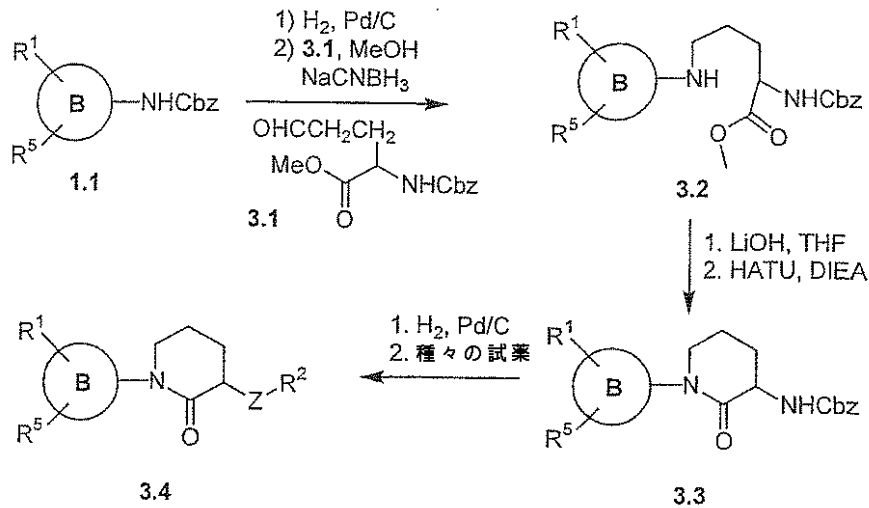
40

【0195】

式 3. 4 の化合物は 6 員環ラクタムを含み、反応式 3 に示されるように合成される。酸媒介 Boc 除去、既知のグルタミン酸誘導体 3. 1 との還元的アミノ化（X. Zhang, W. Han, WO PCT 0164678, 2001）、エステル加水分解および分子内アミド形成はカーバメート 1. 1 からデルターラクタム 3. 3 を提供する。保護基の除去により第一級アミンが提供され、これは当業者によく知られている種々の方法により結合することができる（反応式 4 および付随の文献もまた参照のこと）。

反応式 3

【化 3 5】



10

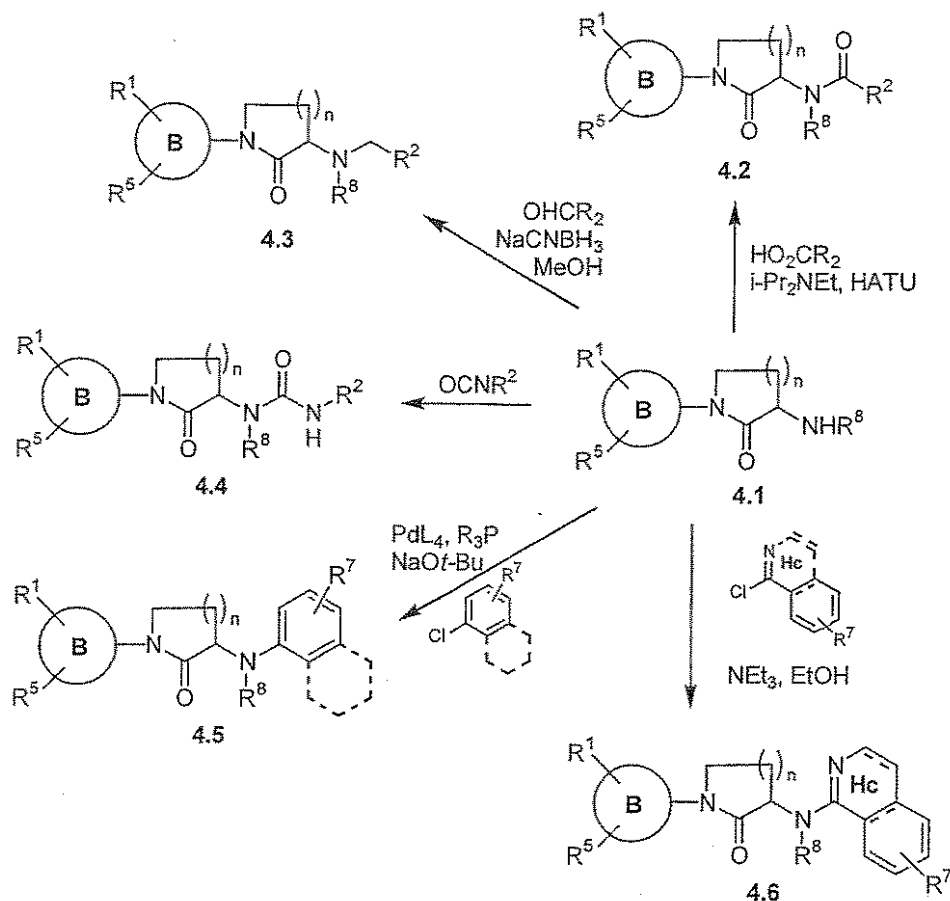
【0196】

式 4. 1 のラクタムは、1. 4、2. 3 および 3. 3 などの化合物から製造することができる（脱保護および R^8 を導入するための適宜の還元的アミノ化）。4. 1 の R^{10} 置換基との変形は、単に適当な R^{10} 置換出発物質の置換を通して、反応式 1 ~ 3 に示されるものと類似の合成により製造することができる。式 4. 1 のアミンの誘導体化は、ケモカインレセプターアンタゴニストを形成させるための多くの従来法により達成することができ、これらの方法のいくつかは反応式 4 に例示する。従って、アミド結合形成は化合物 4. 2 を与え、還元的アミノ化は化合物 4. 3 を与え、イソシアネートとの反応は化合物 4. 4 を与える。あるいは、アミン 4. 1 はアリール化（D. Zim & S. L. Buchwald, Organic Letters 2003, 5, 2413 および T. Wang, D. R. Magnia, & L. G. Hamann, ibid, 897、およびそれらに引用される文献を参照のこと）され、化合物 4. 5 を与えることができる。あるいは、アミン 4. 1 は塩化イミノイルによりアリール化され、4. 6 を与えることができる。

20

反応式 4

【化 3 6】



【0197】

反応式 1 ～ 4 に例示の化学の組合せは、数多くのケモカインレセプターアンタゴニストを生成することができる。理論的に関連するアンタゴニストは、反応式 5 に示される化学を用いて生成することができる。従って、1. 1 の脱保護およびアルデヒド 5. 1 (アルキル化およびオゾン分解によりマロン酸ジメチルから誘導される) との還元的アミノ化は、化合物 5. 2 を与え、これは塩基により環化して 5. 3 を与え得る。メチルエステルの加水分解は、アミンとカップリングすることができる酸を提供し、式 5. 4 に関する化合物を与える。R² が適当に官能基化される場合、式 5. 4 の化合物は環化され、式 5. 5 のヘテロ環を与え得る (Takeuchiらの文献 (K. Takeuchi et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2347)、ナワールらの文献 (G. Nawwar et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 1995, 2200)、ヒサノらの文献 (T. Hisano et al. Chem. Pharm. Bull. 1982, 2996))。他のヘテロ環 (式 5. 6 を参照のこと) は、当業者によく知られている方法により、式 5. 4 の化合物から製造することができる (ギルクリストの文献 (T. L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry, Longman Scientific & Technical, 1985) を参照のこと)。

反応式 5

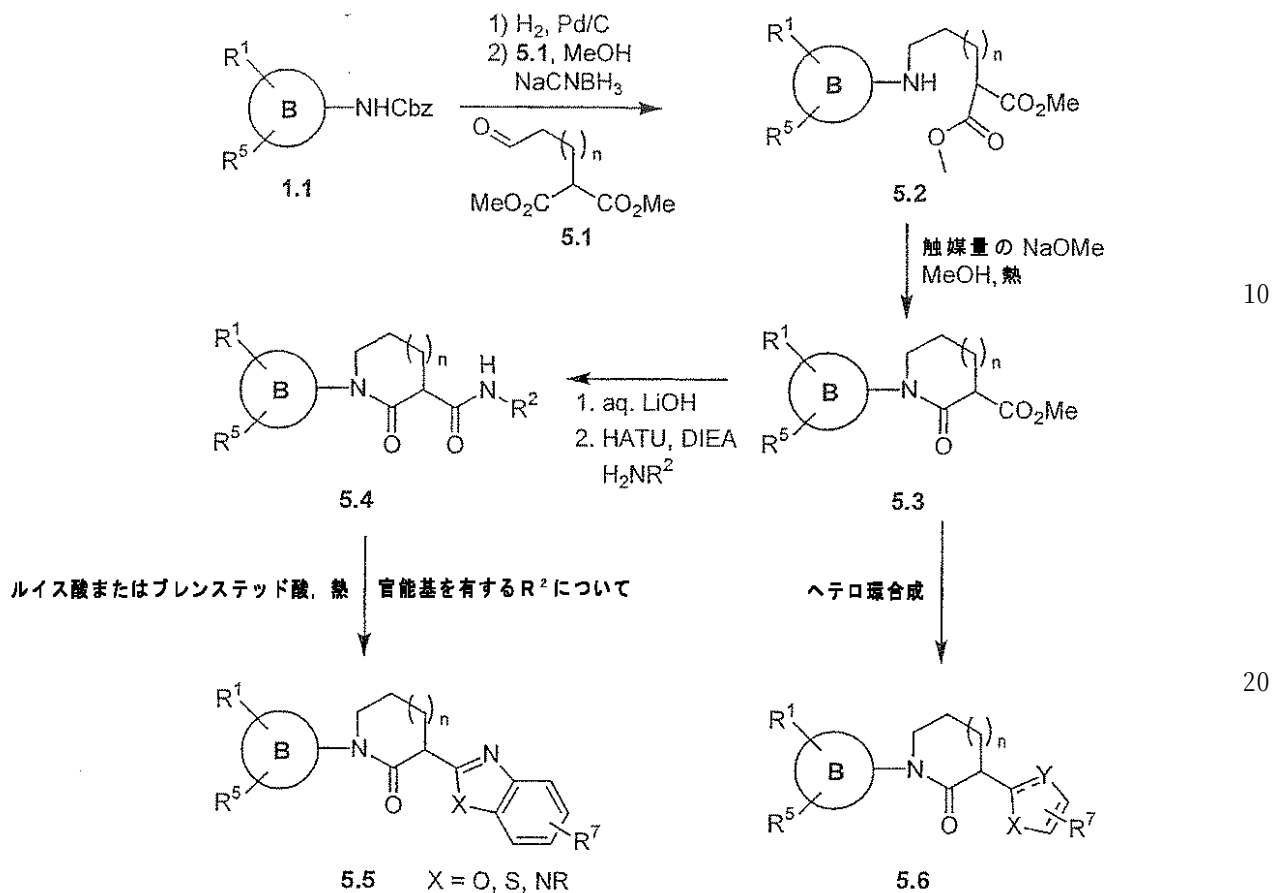
10

20

30

40

【化 3 7】

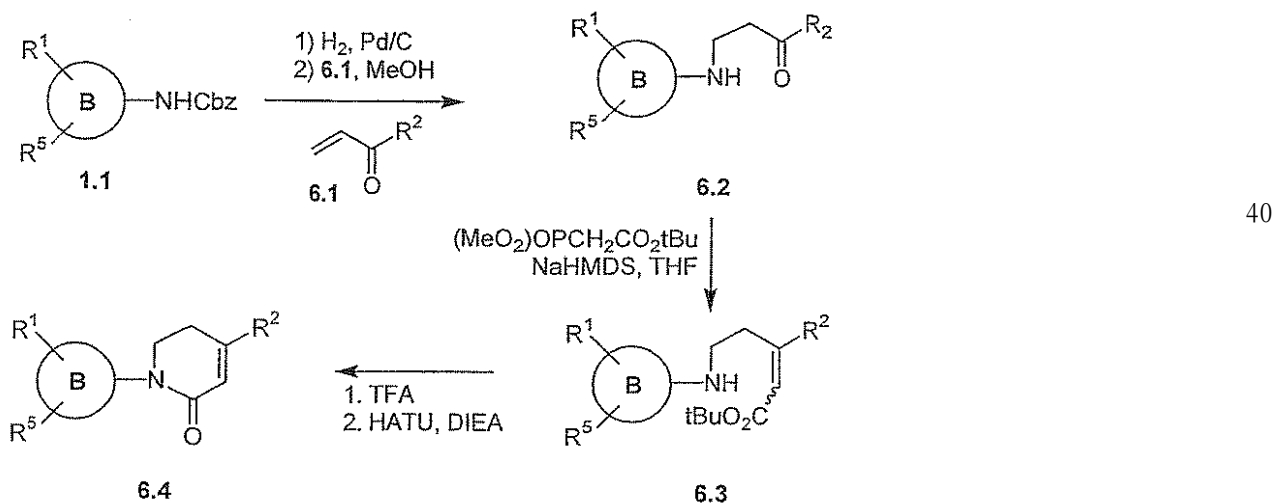


【0198】

他の化学は、理論的に関連するケモカインアンタゴニストを産生することができる。例えば反応式 6 に示されるように、式 1. 1 の化合物は容易に脱保護され、メタノール中 1, 4-付加により式 6. 1 の化合物と結合する。得られたケトン 6. 2 は 6. 3 に同族体

反応式 6

【化 3 8】



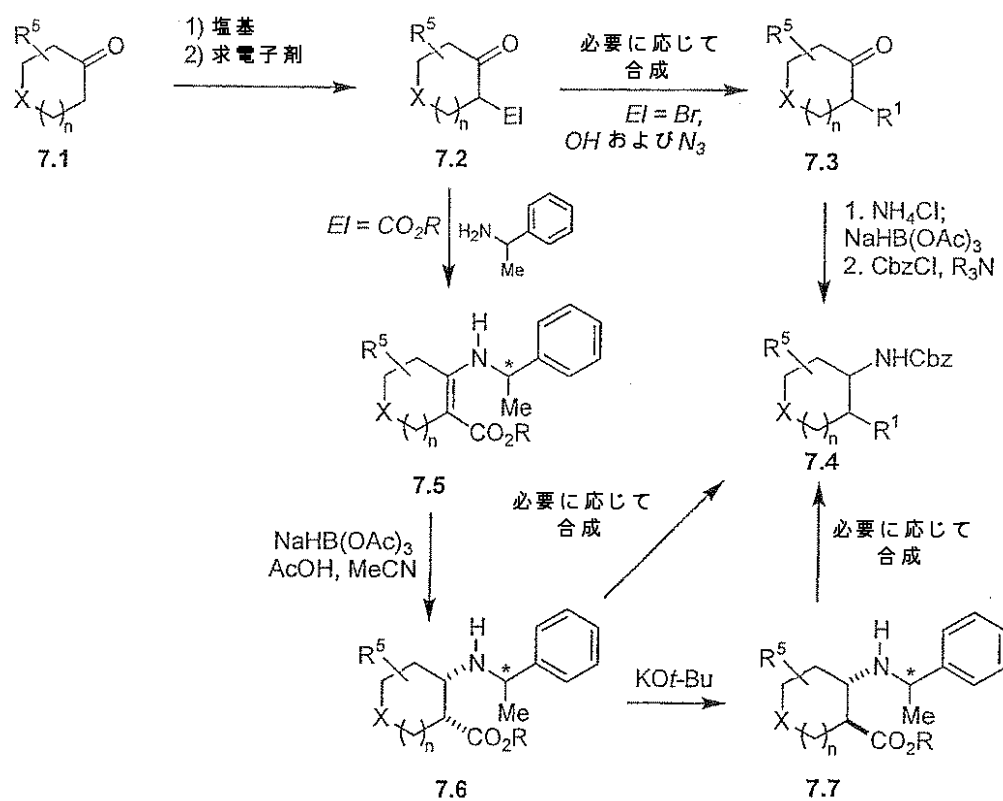
【0199】

上記反応式 1 ~ 6 に記載の化学の有用性を考慮して、残りは式 1. 1 の化合物の合成を

記載することである。式 1. 1 の化合物はときどき、通常の方法で市販の環状アミンから誘導され得る（注： 式 1. 1 のアミンは Cbz 保護で示されているが、それらは別の保護基または非保護形態で合成することができ、この場合、反応式 1 および 2 の化学の軽微な調節のみをなす必要がある）。他の場合にはそれらは、反応式 7 に示されるように、一般式 7. 1 の市販のケトンから容易に誘導される。これらのケトン、アルファ官能基化（さらに合成文献に記載されており、このアルキル化のエナンチオマー選択的変異体が入手可能である）され、式 7. 2 の化合物を与えることができる。いくつかの場合にて（E1 = ハライド、ヒドロキシルまたはアジド）、これらの化合物はさらに合成（求核または求電子置換化学を通して必要に応じて保護基に頼って製造する）され、式 7. 3 の化合物を与えることができ、これは還元的アミノ化および保護を通して変換（上記を参照のこと）され、式 7. 4 の化合物（1. 1 の変異体）を与えることができる。R¹ が炭素結合リンカーである場合、化合物の従来の合成方法は、エナミン 7. 5 を経由する 7. 2（E1 = CO₂R）の 7. 6 へのエナンチオ選択的変換（C. Cimarelli, et al, J. Org. Chem. 1996, 61, 5557 and Y. Hayashi, et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 5502）にて示される。7. 4（式 1. 1 の誘導体）の合成は、7. 6 から直接、または 7. 7 への最初のエピマー化により行うことができる。

反応式 7

【化 3 9】



【0200】

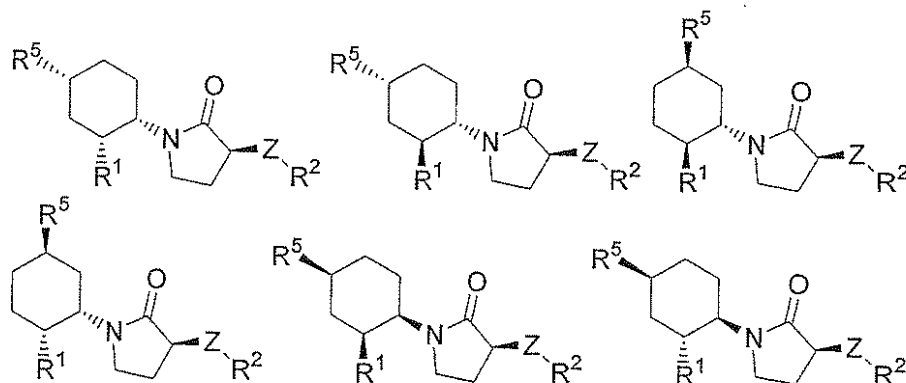
1, 2-ジアミノカルボ-およびヘテロ環の合成（R. Cherney WO-PCT 02/060859を参照のこと）および 2-アミノシクロアルカンカルボン酸の合成についての他の方法は、確かに存在する（文献（FERENCE Fulop, Chem. Rev. 2001, 101, 2181）、デュアンらの文献（J. Duan, et al. WO-01/70673）およびコーらの文献（Soo S. Ko, et al. WO-02/02525）を参照のこと）。具体的には、2-アミノシクロアルカンカルボン酸（およびそのヘテロ環変異体）は、カルボン酸が付加反応、アミド形成、ウィティッヒ伸長、還元およびアルコール誘導体化、還元、次に還元的アミノ化、クルチウス転位などを通して広範な R¹ 基に誘導体化することができるため、式 1. 1 の化合物の多用途の前駆体である。シクロアルキル基がペンダントオレフィン（pendant olefin）を含む場合には、カルボン酸は

また、 R^5 の立体選択的導入について提供するために、立体化学的情報をリレーするために供され、環のさらなる官能基化を可能にすることができる。この化学は一般に文献 (Furence Fulop, Chem. Rev. 2001, 101, 2181) に記載されており、本戦略の具体的な例は実施例項 (以下参照) に記載されている。これらの方法が反応式 7 にて明らかなものに従って検討される場合、数多くの式 1. 1 の化合物を合成することができることは明らかである。

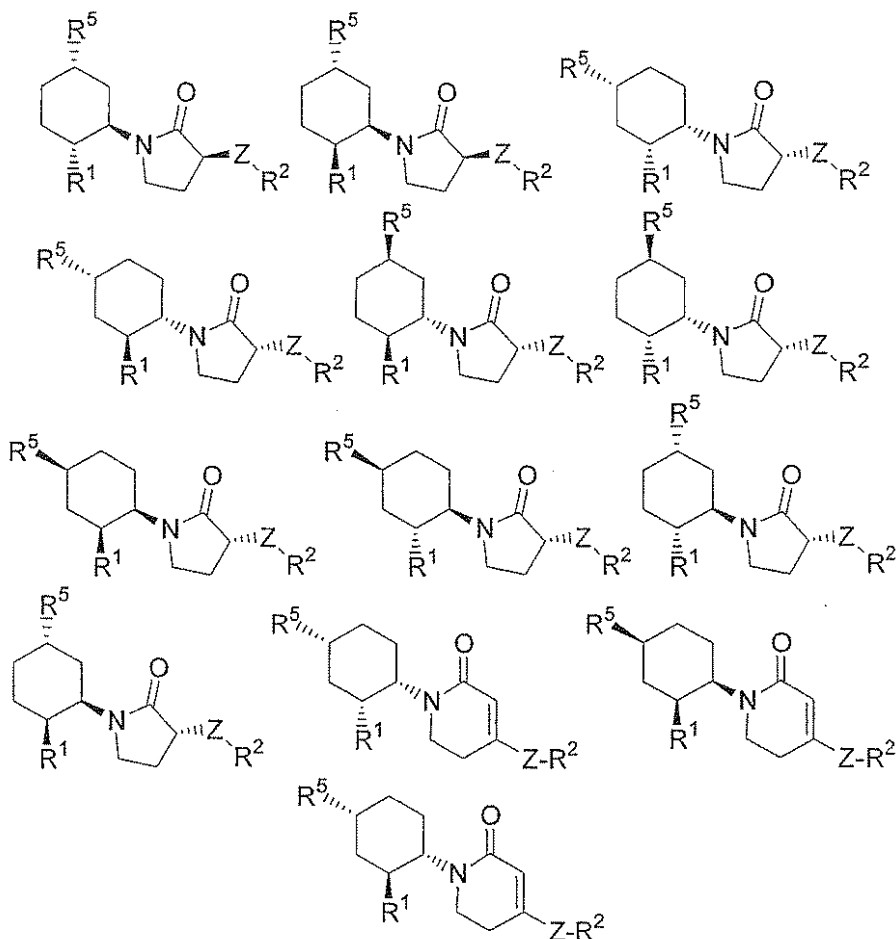
【0201】

式 I の化合物の一方のジアステレオマーは、他方と比べて優れた活性を示すことができる。従って本発明を限定しない場合、次の立体化学は本発明の一部であると考えられる立体化学の例である。

【化 40】



【化 41】



【0202】

さらなる立体異性体は、以下に図式で示されるものに基づき明らかにされる。本明細書

10

20

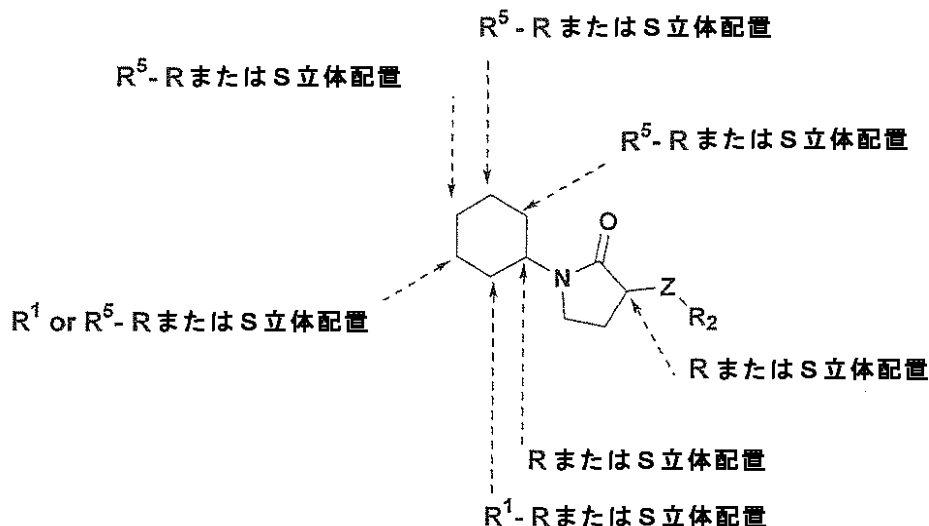
30

40

50

に例示の実施例は、シクロヘキシル環である環Bに限定する。さらなる環系が可能であり、それゆえさらなる立体異性体が明らかにされる。本発明化合物はまた、本明細書に示されないさらなる立体異性体にも存在することができる。

【化42】



10

【0203】

20

必要であるなら、ラセミ物質の分離は、キラルカラムを用いたHPLCまたはウィレンの文献 (Wilens, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 1972, 308 pp) に記載の塩化ショウノウなどの分割試薬もしくは鏡像異性的に純粋な酸および塩基を用いた分割により達成することができる。式Iのキラル化合物はまた、キラル触媒もしくはキラルリガンド、例えばジェイコブセンの文献 (Jacobsen, E. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 421-431)、または不斉合成の当業者に知られている他のエナンチオ選択的およびジアステレオ選択的反応および試薬を用いて直接合成することができる。本発明の他の特徴は、本発明の例示に与えられているか、またはそれに限定されるものではない次の典型的な具体的態様の記載の中で明らかとなるであろう。

【実施例】

30

【0204】

実施例

特に明記されなければ、反応は不活性雰囲気 (N₂ またはArガス) 下にて行うとみなすことができる。実施例中に用いる略語は、次のように定義する：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「°C」はセルシウス度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「mL」はミリリットル、「¹H」はプロトン、「h」は時間、「M」はモル、「min」は分、「MHz」はメガヘルツ、「MS」は質量分析、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「rt」は室温、「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「v/v」は容積比である。「α」、「β」、「R」および「S」は、当業者に馴染みの立体化学的記号表示である。「RP-HPLC」は、逆相高速液体クロマトグラフィーを示す。クロマトグラフ法は、多くの異なる方法が同様に機能することを考慮し、通常は明記せず、典型的には酸添加MeOH/水または酸添加アセトニトリル/水を用いた勾配分離を用いた。生成物はRP-HPLC後、酸塩として得られることが多く、所望ならば、当業者に明白であるように、水性塩基での溶解および有機溶媒での抽出により、その親遊離塩基を誘導することができる。化学名はケムドロー・ウルトラ (ChemDraw Ultra)、バージョン8.0.8 (2004年5月) を用いて得た。問題の正確な構造についての名前がこのプログラムにより得られない場合、該プログラムに用いられる同じ方法論を用いて適当な名前を与えた。

40

【0205】

実施例に用いられる非標準試薬および合成中間体の製造

50

製造例 A 1 : ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-6-カルボン酸 t e r t -ブチルエステルの合成

製造例 A 1、工程 1 : (1 S , 2 R) -シス-2-メトキシカルボニル-シクロヘキサ-4-エン-1-カルボン酸 66 . 0 g (文献 (Bolm et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991) を参照のこと) を乾燥アセトン 815 mL に溶解させた後、トリエチルアミン 43 . 4 g を添加した。この溶液を 0℃ まで冷却し、クロロギ酸エチル 46 . 7 g を加えた。得られた溶液を 1 時間攪拌した後、アジ化ナトリウム 35 . 0 g を加えた。冷却浴を取り除き、反応物を室温まで一晩昇温させた。すべての固体物質をろ過により除去し、溶液を一部濃縮した。水をゆっくりと加え、有機層を分離した。水層をエーテルで抽出した。集めた有機層を水および食塩水で洗浄した後、これを乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた油状物 66 . 1 g をベンゼン 800 mL に溶解させ、穏やかに還流温度まで昇温させた。4 時間後、溶液を室温まで冷却した。ベンジルアルコール 37 . 5 g および p - T s O H 1 . 5 g を加え、溶液を穏やかに還流温度まで一晩昇温させた。室温まで冷却した後、反応物を炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮して (1 R , 6 S) -6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸メチルエステル 97 . 7 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 290.2$.

【 0 2 0 6 】

製造例 A 1、工程 2 : (1 R , 6 S) -6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸メチルエステルのサンプル 91 . 4 g を M e O H 500 mL に溶解させた後、水 95 mL 中の水酸化ナトリウム 25 . 3 g を滴加した。3 時間後、溶液を一部濃縮し、ジエチルエーテル/水混合液を加えた。水層を分離し、濃塩酸で酸性化 (pH ~ 2) した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水および食塩水で洗浄した後、これを乾燥し、ろ過し、濃縮して (1 R , 6 S) -6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸 72 . 7 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 276.2$.

【 0 2 0 7 】

製造例 A 1、工程 3 : (1 R , 6 S) -6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロヘキサ-3-エンカルボン酸のサンプル 72 g をジクロロメタン 750 mL に溶解させた後、C D I 50 . 9 g を加えた。2 . 5 時間後、水を加え、溶液をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた物質をジクロロメタンに溶解させ、アンモニアガスを溶液に 1 . 5 時間バブリングした。一晩攪拌した後、大部分の溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加えた。白色固体として沈殿した生成物を集め、(1 R , 6 S) -6-カルバモイル-シクロヘキサ-3-エニル) カルバミン酸ベンジルエステル 61 . 5 g を得た。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 275.3$.

【 0 2 0 8 】

製造例 A 1、工程 4 : (1 R , 6 S) -6-カルバモイル-シクロヘキサ-3-エニル) カルバミン酸ベンジルエステルのサンプル 30 . 7 g を T H F 1100 mL および N M P 220 mL に溶解させた。-78℃ にて 2 . 3 M n - B u L i 96 . 3 mL を滴加した。2 時間後、B o c ₂ O 24 . 4 g の T H F 40 mL 溶液を滴加した。この溶液を 1 . 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止処理した。水およびジエチルエーテルを加えた。有機層をろ過した後、水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた残渣のフラッシュクロマトグラフィーにより、(1 R , 6 S) - (6 - t e r t -ブトキシカルボニルアミノカルボニル-シクロヘキサ-3-エニル) カルバミン酸ベンジルエステル 29 . 2 g を得た。

MS 実測値: $(M + Na)^+ = 397.4$.

【 0 2 0 9 】

製造例 A 1、工程 5 : (1 R , 6 S) - (6 - t e r t -ブトキシカルボニル-アミノカルボニル-シクロヘキサ-3-エニル) カルバミン酸ベンジルエステルのサンプル 2

9.0 gをTHF 1290 mLに溶解させた。これを氷／食塩水バス中にて冷却した後、*n*-BuLi 1.5 mL (2.4 M)を加えた。30分後、ヨウ素59.0 gを一度に加えた。バスを除去し、反応物を室温まで一晚昇温させた。得られた溶液を飽和チオ硫酸溶液で反応停止処理した。水および酢酸エチルを加えた。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過して濃縮した。得られたスラリーをジエチルエーテルで希釈し、(1R, 2S, 4S, 5R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヨード-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル 22.8 gを真空ろ過により集めた。

MS 実測値: $(M - C_5H_8O_2 + H)^+ = 401.1$.

【0210】

10

製造例A1、工程6: (1R, 2S, 4S, 5R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-ヨード-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルのサンプル43.3 gをベンゼン580 mLに溶解させた後、Bu₃SnH 27.8 gおよびAIBN 0.7 gを加えた。得られた混合物を穏やかに還流温度まで3時間昇温させた。冷却後、溶媒を除去し、ヘキサンを加えた。得られた白色固体を真空ろ過により集め、標記化合物(1R, 2S, 5R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル 29.5 gを得た。

MS 実測値: $(M + Na)^+ = 397.4$.

【0211】

20

製造例A2: 7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-イル)カルバミン酸ベンジルエステルの合成

標記化合物はスガらの文献(H. Suga et al., J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11197-98)記載の方法を用いて既知の1S, 2R-シス-2-メトキシカルボニル-シクロヘキサ-4-エン-1-カルボン酸から製造した(文献(Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 6984-6991)を参照のこと)。

【0212】

製造例A3: (1R, 2S, 5R)-*tert*-ブチル2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレートの合成

30

製造例A3、工程1: MeOH 30 mL中の(1R, 2S, 5R)-*tert*-ブチル2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート4.0 gを10% Pd/C デグサ製(Degussa) 600 mgと充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素1 atm下3時間攪拌した後、ろ過し、濃縮して(1R, 2S, 5R)-*tert*-ブチル2-アミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート2.5 gを得た。

MS (ES⁺) = 241.1 (M + H)⁺.

【0213】

製造例A3、工程2: (1R, 2S, 5R)-*tert*-ブチル2-アミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート2.5 gの溶液をDMF 34 mLに溶解させ、0℃まで冷却した後、N-Cbzメチオニン5.3 g、4-メチルモルホリン3.7 gおよびBOP 8.3 gを加えた。反応物を室温にて12時間攪拌した後、酢酸エチルおよび1N塩酸溶液で分液した。有機相を集め、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(1R, 2S, 5R)-*tert*-ブチル2-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート5.1 gを与えた。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 506.2$.

50

【0214】

製造例A3、工程3： (1R, 2S, 5R)-tert-ブチル2-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート5.1gをヨードメタン40mLに溶解させた。得られた溶液を室温にて12時間攪拌した後、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して酸を得た。この物質をDMF30mLに溶解させ、溶液に炭酸セシウム6.6gを充填した。12時間後、反応物を酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(1R, 2S, 5R)-tert-ブチル2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート2.0gを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 458.6$.

【0215】

製造例B1： 2-(3-エチルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成

製造例B1、工程1 N-Boc2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸5.1g(17mmol)(S. Takagishi, et al., Synlett 1992, 360)をDMF42mLに溶解させ、この溶液を臭化アリル3.8mL(44mmol)および炭酸カリウム3.4g(25mmol)で充填した。スラリーを室温にて14時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、食塩水、水および食塩水で続けて洗浄した。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、真空濃縮して白色固体としてアリルエステルを得た。この物質をジクロロメタン30mLおよびTFA15mLに溶解させ、室温にて2時間攪拌した後、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、溶液を真空濃縮し、この手順を2回繰り返してアリル2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエートのTFA塩と推定される化合物を得た。

MS 実測値: (遊離M + H)⁺ = 246.29.

【0216】

製造例B1、工程2： 工程1(約15.7mmol)から得たアリル2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエートをTHF60mLに溶解させ、ホスゲン24.9mL(47mmol)を0℃にて滴加した。反応物を0℃にて15分間攪拌した。トリエチルアミン13.1mL(94mmol)をゆっくり加え、攪拌を2時間続けた。反応物を真空濃縮し、黄色固体を得た。黄色固体部分2.4g(約7.7mmol)をTHF40mLに溶解させ、溶液にエチルアミン(THF中2.0M溶液20mL)を充填した。反応物を室温にて14時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。有機相を1N塩酸(2×)および食塩水(1×)で続けて洗浄した後、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過して真空濃縮してアリル2-(3-エチルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエートを白色固体1.8gとして得た。

MS 実測値: $(M + Na)^+ = 339.29$.

【0217】

製造例B1、工程3： アリル2-(3-エチルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート1.8g(約5.7mmol)をアセトニトリル50mLに溶解させた。溶液にピロリジン1.0mL(12mmol)およびPh(PPh₃)₄140mg(0.17mmol)を充填した後、室温にて2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、これを1N塩酸(2×)および食塩水(1×)で続けて洗浄した後、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタンでトリチュレーションし、純粋な2-(3-エチルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸0.89gを得た。

¹H-NMR (300 MHz, d₄-MeOH): δ 8.59 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 9.2, 1.8 Hz), 3.23 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.2

Hz).

【0218】

製造例 B 2 : 2-(イソプロピルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成

工程 2 においてエチルアミンの代わりにイソプロピルアミンを用いて、製造例 B 1 記載の完全な 3 工程手順に従い、標記化合物を得た。

MS 実測値: $(M - H)^- = 289$.

【0219】

製造例 B 3 : 2-(アゼチジン-1-カルボキサミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成

工程 2 においてエチルアミンの代わりにアゼチジンを用いて、製造例 B 1 記載の完全な 3 工程手順に従い、標記化合物を得た。

MS 実測値: $(M - H)^- = 287$.

【0220】

製造例 B 4 : 2-(シクロプロピルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成

工程 2 においてエチルアミンの代わりにシクロプロピルアミンを用いて、製造例 B 1 記載の完全な 3 工程手順に従い、標記化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.62-2.61 (m, 1H), 0.83 (s, 2H), 0.58 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -61.7.

【0221】

製造例 B 5 : 2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の合成

製造例 B 5、工程 1 : 4-(トリフルオロメチル)ベンゼナミン 10.0 g (0.0617 mol) の乾燥メタノール 200 ml 溶液に、乾燥 MDC 40 ml 中の一塩化ヨウ素 10.49 g (0.148 mol) を室温にてゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出した。有機層を水、食塩水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。石油エーテル (pet-ether) 中 6 % 酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼナミン 12.5 g (70 %) を淡黄色液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.42 (bs, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.87 (s, 1H).

【0222】

製造例 B 5、工程 2 : 100 ml RB フラスコ中の 2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼナミン 11.0 g (0.0382 mol)、ピリジン 40 ml、塩化メタンスルホン 5.3 g (0.046 mol) および DMAPO 0.46 g (0.0038 mol) の混合物を 105 °C までゆっくりと加熱し、同温度を一晩維持した。反応混合物を濃縮してピリジンを留去した。石油エーテル中 10 % 酢酸エチルを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより得られた粗生成物を精製し、N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド 4.5 g (32 %) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.08 (s, 3H), 6.88 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).

【0223】

製造例 B 5、工程 3 : N-(2-ヨード-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド 3.5 g (9.589 mmol)、乾燥メタノール 30 ml および DMF 30 ml の混合物に、酢酸パラジウム (II) 0.07 g (0.35 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフェン)フェロセン 0.32 g (0.577 mmol) およ

10

20

30

40

50

びTEA 1.96 g (19.4 mmol) を室温にて加えた。その反応混合物に、一酸化炭素を室温にて30分間バージした。反応混合物を60℃までゆっくりと加熱し、一酸化炭素下、同温にて一晚維持した。水を加え、反応混合物を酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮した。石油エーテル中15%酢酸エチルを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、メチル2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート2.0 g (70%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.75 (bs, 1H).

【0224】

製造例B5、工程4: THF 20 ml および水 20 ml の混合物中のメチル2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート1.0 g (3.367 mmol) に、水酸化リチウム0.4242 g (10.10 mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1.5 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチル(3×50 ml)で抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮した。固体をろ過し、真空乾燥して2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸0.7 g (73%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (s, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.13 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 40.74, 116.5, 118.3, 122.8 (m), 128.8, 131.6, 144.3, 169.1. MS 実測値: $(\text{M} - \text{H})^- = 282$.

【0225】

製造例B6: 5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)安息香酸の合成

製造例B6、工程1: 4-トリフルオロメチルアニリン5 g (0.031 mol) の乾燥ベンゼン50 ml 溶液に、トリエチルアミン6.26 g (8.63 ml, 0.06 mol) を0℃にて加えた。塩化ピバロイル4.5 g (0.04 mol) をゆっくり加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物を水で反応停止処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、濃縮した。固体を石油エーテルでトリチュレーションし、ろ過し、N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド6.7 g を白色固体として得た。

【0226】

製造例B6、工程2: N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピバルアミド1 g (4.08 mmol) の乾燥THF 20 ml 溶液に、窒素雰囲気下0℃にてn-ブチルリチウム0.65 g (4.1 ml) を加えた。反応混合物を0℃にて3時間維持し、ドライアイス上加え、室温にて一晚攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた固体生成物を乾燥メタノール25 ml に溶解させ、塩酸ガスを0℃にて30分間バージした。混合物を室温にて2時間攪拌し、55℃にて一晚加熱した。反応混合物を濃縮し、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート0.55 g を白色固体として得た。

【0227】

製造例B6、工程3: メチル2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート0.25 g (1.141 mmol) およびトリエチルアミン0.115 g (0.16 ml, 1.14 mmol) の乾燥ジクロロメタン3 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.64 g (2.28 mmol) を-78℃にて加えた。混合物を-40℃以下に3時間維持し、室温にて一晚攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンゾエート0.3 g (75%) を白色固体として得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 352$.

10

20

30

40

50

【0228】

製造例B6、工程4：メチル5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンゾエート2.7g(7.7mmol)のTHF55ml溶液に、水55ml中の水酸化リチウム0.97g(23.1mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を1.5N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、濃縮して5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)安息香酸2gを白色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.77 (m, 2H), 8.18 (s, 1H). MS 実測値: $(\text{M} - \text{H})^- = 336$.

【0229】

製造例B7：5-イソプロピル-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)安息香酸の合成

工程1において4-トリフルオロメチルアニリンの代わりに4-イソプロピルアニリンを用いて、製造例B6記載の完全な4工程手順に従い、標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.19 (d, 6H), 2.92 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.77 (s, 1H). MS 実測値: $(\text{M} - \text{H})^- = 310$.

【0230】

製造例C1：2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボン酸の合成

製造例C1、工程1：ナトリウムエトキシドの22%エタノール溶液53mL(165mmol)を磁氣的に撹拌したエタノール100mL中のtert-ブチルカルバミジン塩酸塩20.0g(146mmol)の懸濁液に滴加した。添加が完了したとき、黄色懸濁液を50℃まで昇温し、加熱マントルを除去し、ムコブROM酸15.7g(61mmol)のエタノール50mL溶液を温度が55℃を超えないような速度で滴加した。この添加が完了したとき、ナトリウムエトキシドの22%エタノール32mL(98mmol)溶液を滴加し、次いで混合物を室温まで冷却させた。懸濁液をろ過し、固体をエタノール(2×20mL)ですすぎ、集めたる液を真空濃縮した。従って、得られた残渣を2N水性塩酸30mL中にて撹拌した。得られた固体をろ過により集め、氷冷水(2×20mL)ですすぎ、空気乾燥して5-ブロモ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸12.1gをベージュ粉末として得た。

MS (ES^+) = 259, 261 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0231】

製造例C1、工程2：5-ブロモ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸1.65g(6.37mmol)および水性水酸化ナトリウム(1.0N)19.1mL(19.1mmol)のメタノール100mL中の混合物を触媒量の10%パラジウムカーボンで処理した。混合物を真空/窒素下脱気した後、50psiにて2時間水素化した。触媒をろ過により除去し、メタノールを真空下留去し、1.0N水性塩酸40mLを添加することにより水性物を酸性化した。得られた懸濁物を酢酸エチル(4×50mL)で抽出し、集めた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボン酸1.06gを白色粉末として得た。

MS (ES^+) = 181 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0232】

製造例C2：3-tert-ブチル-安息香酸の合成

製造例C2、工程1：市販のメチル3-ブロモ-5-tert-ブチルベンゾエート700mg(2.58mmol)、水性水酸化ナトリウム(1N)7.75mL(7.75mmol)およびパールマン(Pearlman)触媒100mgのメタノール20mL中の混合物を50psiにて22時間脱気した。触媒をろ過により除去し、少量のメタノールですすいだ。ろ液を減圧濃縮してメタノールを留去し、水性混合物を1N塩酸10mLで酸性化した後、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた物質のLC/MSによる分析は、エステルがカルボン酸に加水分解されたが、臭化物は未だ存在していることを示した。この物質をメタノー

10

20

30

40

50

ル20 mLに溶解させ、1 N水性水酸化ナトリウム5.2 mL (5.2 mmol) および活性炭上の10%パラジウム50 mgの存在下50 psiにて一晩水素化した。粗製反応混合物のLC/MSによる分析は、臭素が未だ存在していることを示したため、パールマン触媒200 mgを加え、50 psiにおける水素化を23時間続けた。MSが反応完了を示したため、本実施例にて先に記載のように反応停止処理して白色粉末376 mg (81%収率)を生成物として得た。

MS (AP-) = 177 (M - H)

【0233】

製造例C3: 6-tert-ブチルピコリン酸塩酸塩の合成

製造例C3、工程1: 2-tert-ブチルピリジン2.00 g (14.8 mmol、1 eq.)を酢酸10 mLおよび30%過酸化水素1.68 mL (14.8 mmol、1 eq.)に室温にて溶解させた後、反応物を20時間還流した。反応物をストリッピング (stripped) してコハク色油状物を得、これをジクロロメタン10 mLに溶解させた後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして2-tert-ブチルピリジン-N-オキシド1.60 gをコハク色油状物として得た。

収率 = 71.5%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 152.09.

【0234】

製造例C3、工程2: 2-tert-ブチルピリジン-N-オキシド1.60 g (10.6 mmol、1 eq)をジクロロメタン25 mLに窒素雰囲気下、室温にて溶解させた後、シアニ化トリメチルシリル1.79 mL (13.4 mmol、1.27 eq.)を加え、次いで塩化ジメチルカルバミル1.24 mL (13.4 mmol、1.27 eq.)を3分にわたって滴加した。20時間攪拌した。10%炭酸カリウム (水性) 25 mLを加えることにより反応停止処理した。気泡が発生した。10分間攪拌した後、ジクロロメタン25 mLで3回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ストリッピングしてコハク色油状物を得た。3:1ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。6-tert-ブチルピコリノニトリル1.08 gをコハク色油状物として得た。

収率 = 59%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 161.14.

【0235】

製造例C3、工程3: 6-tert-ブチルピコリノニトリル1.05 gを6 N塩酸 (水性)に室温にて溶解させた後、20時間還流した。アセトニトリルから3回ストリッピングすることにより反応停止処理した。固体を得た。この固体をアセトニトリル10 mL中にて還流した。溶解しなかった固体をろ別した。ろ液をストリッピングして6-tert-ブチルピコリン酸塩酸塩680 mgを無色油状物として得た。

収率 = 48%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 180.16.

【0236】

製造例C4: 6-(トリフルオロメチル)ピコリン酸の合成

製造例C4、工程1: 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン100 mg (0.44 mmol、1 eq.)を窒素雰囲気下、室温にてジエチルエーテルに溶解させた後、-70℃まで冷却した。ヘキサン中1.6 M n-ブチルリチウム0.28 mL (0.44 mmol、1 eq.)を滴下漏斗により滴加した。-40℃にて15分間攪拌した後、-70℃まで冷却し、二酸化炭素ガスを10分間バブリングした。室温まで昇温させた。水を加えた後、ジエチルエーテルで3回すすいだ。水性物のpHを濃塩酸で3に調節した。この酸性水層を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、6-(トリフルオロメチル)ピコリン酸30 mgを白色固体として得た。

収率 = 35%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 192.06.

【0237】

製造例C5: 3-(アダマンター-1-イル)ピロール-5-カルボン酸の合成

製造例C5、工程1: エチルピロール-2-カルボキシレート2.09 g (15 mmol、1 eq)を塩化ガリウム (III) 2.90 g (16.5 mmol、1.1 eq)

の二硫化炭素 40 mL 中の混合物に加え、内容物を 40 °C にて 30 分間加熱した。その後、これに 1-クロロアダマンタン 2.82 g (16.5 mmol、1.1 eq) を加え、内容物をさらに 40 分間加熱した。反応物を氷と 1.0 N 塩酸の混合物に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、溶媒をストリッピングして粗製固体を得た。酢酸エチルにより再結晶し、2 塊に分けてエチル 3- (アダマンタ-1-イル) ピロール-5-カルボキシレートを得た。

一次結晶 (1st crop) 重量 = 0.67 グラム。二次結晶 (2nd crop) 重量 = 1.10 グラム。MS 実測値: (M+H)⁺ = それぞれ 274.44 および 274.45。

【0238】

製造例 C 5、工程 2: エチル 3- (アダマンタ-1-イル) ピロール-5-カルボキシレート 0.29 g (1.1 mmol、1 eq)、1.000 N 水酸化ナトリウム 2.20 mL (2.2 mmol、2 eq) および MeOH 15 mL を混合し、一晩攪拌した。反応の途中、溶解させるためにより多くの MeOH と一緒により多くの 1.000 N 水酸化ナトリウム 21 mL を加えて、内容物を 4 時間還流した。内容物を 1.0 N 塩酸で pH = 1 まで酸性化させた。MeOH をストリッピングして固体および水性物を得た。混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ストリッピングして 3- (アダマンタ-1-イル) ピロール-5-カルボン酸 250 mg を白色粉末として得た。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 246.44

【0239】

製造例 C 6: 3- (アダマンタ-1-イル) -1-メチルピロール-5-カルボン酸の合成

製造例 C 6、工程 1: エチル 3- (アダマンタ-1-イル) ピロール-5-カルボキシレート 0.20 g (0.7 mmol、1 eq) を THF 20 mL に溶解させた。これにカリウムビス (トリメチルシリル) アミド 1.62 mL (トルエン中 0.5 M、0.81 mmol、1.1 eq)、次いでヨードメタン 0.102 mL (1.6 mmol、2.2 eq) を加えた。翌日、等量のカリウムビス (トリメチルシリル) アミドおよびヨードメタンを再び加えて反応を完了させた。4 時間で反応を終了した。酢酸エチル 100 mL を加え、有機層を水 (2×)、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ストリッピングしてエチル 3- (アダマンタ-1-イル) -1-メチルピロール-5-カルボキシレート 600 mg を得、これをそのまま次の工程に用いた。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 288.16.

【0240】

製造例 C 6、工程 2: 製造例 C 5 工程 2 における手順によりエチル 3- (アダマンタ-1-イル) -1-メチルピロール-5-カルボキシレート (工程 1 の全内容物) を鹼化し、3- (アダマンタ-1-イル) -1-メチルピロール-5-カルボン酸 160 mg を得た。

MS 実測値: (M-H)⁺ = 258.10.

【0241】

製造例 C 7: 6-tert-ブチル-4-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジンの合成

製造例 C 7、工程 1: エチル ピロール-2-カルボキシレート 7.24 g (52 mmol、1 eq)、2-クロロ-2-メチルプロパン 6.18 mL (57 mmol、1.1 eq)、三塩化ガリウム 10.0 g (57 mmol、1.1 eq) および二硫化炭素 200 mL を混合し、45 分間還流した。反応物を氷と 1.0 N 塩酸の混合物に注いだ。水性混合物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ストリッピングして金色油状物 9.78 g を得、これを最終的に結晶化した。9:1 ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによりエチル 4-tert-ブチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 3.62 g を得た。

MS 実測値: $(M-H)^+ = 196.28$.

【0242】

製造例C7、工程2: ハイネズらの文献(John Hynes, Jr., et al., J. Org. Chem., 2004, 69, 1368)の方法によるモノクロアミンの製造: 塩化アンモニウム 3 g (56 mmol) をエーテル 110 mL 中にて混合し、 -5°C まで冷却した。次いで濃水酸化アンモニウム 4.7 mL を加えた後、漂白剤(Chlorox) 72 mL を15分にわたって滴加した。混合物を15分間攪拌し、層を分離して有機層を食塩水で洗浄した。冷蔵庫内で有機層を粉末塩化カルシウムで1時間乾燥し、すぐに次の工程に用いた。エチル 4-tert-ブチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1.67 g (8.6 mmol、1 eq) をDMF に溶解させた。次いで水素化ナトリウム 0.41 g (オイル中60%懸濁物、10 mmol、1.2 eq) を注意深くこれに加え、窒素雰囲気下、室温にて45分間攪拌した。次いでモノクロアミン 68.4 mL (エーテル中0.15 M、10 mmol、1.2 eq) を加えた。翌朝、飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で反応停止処理し、水で希釈し、エーテル中に抽出した。エーテル層を乾燥し、ろ過し、ストリッピングしてエチル 3-tert-ブチル-1-アミノピロール-5-カルボキシレート 3.19 g を黄色油状物として得、これを最終的に長針状物として結晶化させた。

10

MS 実測値: $(M+H)^+ = 211.34$.

【0243】

製造例C7、工程3: エチル 3-tert-ブチル-1-アミノピロール-5-カルボキシレート 1.00 g (4.76 mmol、1 eq)、酢酸ホルムアミジン 1.46 g (14.3 mmol、3 eq.) および2-エトキシエタノール 10 mL を混合し、3時間還流した。溶媒をストリッピングした後、クロロホルム(3×)で再ストリッピング(restripped)して固体を得た。この固体をMeOH 5 mL 中にてストリッピングし、ろ過し、集めた固体をジエチルエーテルですすぎ、6-tert-ブチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 233 mg を白色固体として得た。

20

LCMS 実測値: $(M+H)^+ = 191$.

【0244】

製造例C7、工程4: 6-tert-ブチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 0.43 mg (2.26 mmol、1 eq.) および POCl_3 4.21 mL (45.2 mmol、20 eq.) を混合し、4時間還流した。混合物をストリッピングした後、ジクロロメタンで3回再ストリッピングし、次いでジクロロメタンに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウムで3回、食塩水で1回すすいだ。有機層を集め、乾燥し、減圧下ストリッピングして6-tert-ブチル-4-クロロ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 490 mg をコハク色油状物として得た。

30

LCMS 検出 $(M+H)^+ = 210$.

【0245】

製造例C8: 3-(tert-ブチル)ピロール-5-カルボン酸の合成

製造例C8、工程1: エチル 4-tert-ブチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート(C7工程1から得た) 38 mg (1.95 mmol、1 eq)、1.000 N 水酸化ナトリウム 39 mL (39 mmol、20 eq) およびMeOH 50 mL を混合し、1時間還流した。混合物を1.0 N 塩酸で酸性化し、MeOH をストリッピングし、残った水性物を酢酸エチル(2×)で抽出した。有機層を集め、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ストリッピングして灰白色固体 290 mg を得た。

40

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ 2滴) δ 6.50 (s, 1H); 6.46 (s, 1H); 0.95 (s, 9H).

【0246】

製造例C9: 3-(tert-ブチル)-1-メチルピロール-5-カルボン酸の合成

製造例C9、工程1: エチル 4-tert-ブチル-1H-ピロール-2-カルボキシレートをまずC6工程1の方法によりメチル化した後、C8工程1の方法(4時間続けて還流)により鹼化し、3-(tert-ブチル)-1-メチルピロール-5-カルボ

50

ン酸を得た。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 182.10$.

【0247】

製造例C10: リチウム 2-tert-ブチル-1-オキソ-ピリミジン-4-カルボキシレートの合成

リチウム 2-フェニルイソニコチネートN-オキシドの合成に用いた手順（製造例H1）を用いて、標記化合物を2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボン酸から製造した。合成により所望の生成物リチウム 2-tert-ブチル-1-オキソ-ピリミジン-4-カルボキシレートと脱オキソ誘導体リチウム 2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボキシレートの3:1混合物を得た。この混合物をそのまま用いた。

10

MS 実測値: $(M+H)^+ = 197.24$.

【0248】

製造例D1: 6-クロロキナゾリン-4-オール合成

製造例D1、工程1: 2-アミノ-5-クロロ安息香酸1.00g (5.86mmol、1eq.) およびギ酸3.94mL (104mmol、17.8eq.) を室温にて混合した後、2.5時間還流した。室温まで冷却した後、水15mLを加えた。固体が析出した。この固体を10分間攪拌した。固体をろ過し、水5mLで2回再洗浄した。固体をろ過した後、酢酸エチル10mL中にて5分間攪拌した。固体をろ過して6-クロロキナゾリン-4-オール800mgを黄褐色固体として得た。

収率 = 75%. 質量分析(ESI)検出 $(M+H)^+ = 180.8$.

20

【0249】

製造例D1、工程2: 6-クロロキナゾリン-4-オール400mg (2.21mmol、1eq.)、オキシ塩化リン1.99mL (21.4mmol、9.64eq.) およびトリエチルアミン0.99mL (7.11mmol、3.21eq.) を窒素雰囲気下、室温にて混合した後、2.5時間還流した。反応物をストリッピングすることにより反応停止処理した後、残渣をトルエンで2回再留去して茶色固体を得た。ジクロロメタン25mLを加え、固体を溶解させた。次いで有機混合物を飽和塩化アンモニウム25mLで2回すすいだ。有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）し、ストリッピングして茶色固体を得た。固体を9:1~3:1ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルで精製した。4, 6-ジクロロキナゾリン300mgを灰白色固体として得た。

30

収率 = 68%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (DMSO- D_6) δ 9.16 (s, 1H): 8.33 (s, 1H), 8.17 (見掛け上 t, 2H, $J = 7$ Hz).

【0250】

製造例D2: 6-フルオロキナゾリン-4-オール合成

製造例D2、工程1: 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸2.00g (13.0mmol、1eq.) およびギ酸8.72mL (231mmol、17.8eq.) を室温にて混合した後、2.5時間還流した。室温まで冷却したのち、水25mLを加えた。固体が析出した。この固体を1時間攪拌した。固体をろ過した後、ヘキサン20mLで攪拌した。固体をろ過し、真空下110℃にて4時間乾燥して6-フルオロキナゾリン-4-オール1.66gを白色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CD_3OD) δ 8.07(s, 1H); 7.85 (D, 1h); 7.74 (T, 1h); 7.62 (M, 1h).

【0251】

製造例D2、工程2: 6-フルオロキナゾリン-4-オール1.00g (6.09mmol、1eq.)、オキシ塩化リン3.41mL (36.6mmol、6eq.) およびトリエチルアミン5.09mL (36.6mmol、6eq.) を室温にて混合した後、2時間還流した。ジクロロメタンで3回ストリッピングすることにより反応停止処理した。残渣をジクロロメタン25mLに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム25mLで3回、食塩水25mLで1回すすいだ。有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）し、ストリッピングして粗製油状物を得た。9:1~3:1ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより

50

精製した。4-クロロ-6-フルオロキナゾリン0.96 gを黄褐色固体として得た。
収率 = 86%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 183.16.

【0252】

製造例D3: 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの合成

製造例D3、工程1: 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸56.34 g (185 mmol、タカギシらの文献(S. Takagishi, et al., Synlett 1992)を参照のこと)のジオキサン100 mL懸濁液をジオキサン中4 N塩酸溶液250 mL (1.0 mol)の滴加により処理し、混合物を4時間攪拌した。LC/MSによる分析は反応が完了していないことを示したため、ジオキサン中4 N塩酸溶液250 mL (1.0 mol)をさらに加え、混合物を一晩攪拌した。LC/MSによる分析は反応物が未だ5%の出発物質を含んでいることを示したため、ジオキサン中4 N塩酸溶液100 mL (0.4 mol)をさらに加え、混合物を4時間攪拌した。LC/MSによる分析は反応が完了したことを示した。混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンで2回ストリッピングして残存する塩酸を留去した。従って得られた2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸塩酸塩をすぐに次の工程に用いた。

MS (ES⁺) = 206 (M+H⁺).

【0253】

製造例D3、工程2: 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸塩酸塩44.7 g (185 mmol)および酢酸ホルムアミジン38.52 g (370 mmol)の2-エトキシエタノール200 mL懸濁液を一晩還流温度にて加熱し、この間透明溶液が観察された。混合物を室温まで冷却し、得られた固体をろ過により集め、少量の2-エトキシエタノール、次いでジエチルエーテルですすぎ、真空乾燥して灰白色固体9.7 gを得たが、これはNMRより所望の生成物ではなかった。集めたる液を減圧濃縮し、残渣をメタノールで結晶化して6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール31.07 gを灰白色板状物として2塊に分けて得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 12.60 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.24 (d, J=4.83 Hz, 1 H), 8.13-8.09 (m, 1 H), 7.85 (dd, J=8.35, 4.39 Hz, 1 H). MS (ES⁺) = 215 (M+H⁺).

【0254】

製造例D3、工程3: 6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール10.41 g (48.4 mmol)のオキシ塩化リン100 mL懸濁液を還流温度にて3時間加熱し、この間透明コハク色溶液が観察された。溶液を室温まで冷却し、減圧濃縮し、ジクロロメタン150 mLで3回ストリッピングして残存するオキシ塩化リンを留去した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム(1:1)300 mLで分液し、混合物を気体の発生が止むまで攪拌した。層を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で続けて洗浄し、集めた水相を酢酸エチル50 mLで抽出し、集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を25%酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン8.14 gを白色固体として得た。

MS (ES⁺) = 233, 235 (M+H⁺).

【0255】

製造例D4: 4-クロロ-6-トリフルオロメトキシキナゾリンの合成

製造例D4、工程1(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成: 4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート9.75 g (48.0 mmol)のTHF100 mL溶液を0℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシドの1.0 M THF溶液53 mL (53 mmol)を滴加した。混合物を室温まで昇温させ、7時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液200 mLおよびジエチルエーテル200 mLの混合物中に注いだ。析出した(crashed out)塩化アンモニウムを再溶解させるために十分な水を加え、混合物を分液漏斗中にて振盪し、層を分離した。有機相を飽和塩化アンモニウム100 mL、水100 mL、食塩水100 mLで洗

浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を10%~20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、白色固体11.7gを生成物として得た。

NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 1.45 (s, 9H). 収率 = 88%.

【0256】

製造例D4、工程2 (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸の合成) : (4-トリフルオロメトキシ-フェニル) カルバミン酸tert-ブチルエステル2.31g (8.33mmol) の無水THF 50mL溶液を-78℃にてsec-ブチルリチウムの1.4Mシクロヘキサン溶液13mL (18.33mmol) で、内部温度が-60℃を超えない速度にて処理した。溶液を-78℃にて15分間攪拌した後、-40℃まで昇温させ、2.5時間攪拌した。反応物を気体二酸化炭素で処理し、-20℃まで昇温させながら30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムで反応停止処置した。混合物を室温まで昇温させ、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。集めた有機相を水50mL、食塩水50mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を熱ヘプタンでトリチュレーションし、白色粉末1.9gを生成物として得た。

NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 1.51 (s, 9H). 収率 = 72%.

【0257】

製造例D4、工程3 (2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸塩酸塩の合成) : 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸1.9g (5.91mmol) をジオキサン中4N塩酸溶液15mLに溶解させ、得られた懸濁液を室温にて6時間攪拌した。LC/MSによる分析は反応が未完了であることを示したため、濃塩酸1mL、次いでジクロロメタン20mLを加えて固体を溶解させ、反応物を室温にて一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮した後、メタノール (3×50mL) でストリッピングして過剰の塩酸を留去した。得られた固体を次の工程にそのまま用いた。MS (ES+) = 222 (M + H)⁺.

【0258】

製造例D4、工程4 (6-トリフルオロメトキシ-キナゾリン-4-オールの合成) : 2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸塩酸塩1.52g (5.91mmol) および酢酸ホルムアミジン1.84g (17.73mmol) の2-エトキシエタノール20mL中の混合物を還流温度にて2時間加熱した。LC/MSによる分析は反応が完了したことを示したため、混合物を減圧濃縮し、残渣を50%酢酸エチル/ヘプタン~100%酢酸エチルで溶出してシリカゲルにより精製し、白色固体1.1gを生成物として得た。

MS (ES+) = 231 (M + H)⁺. 収率 = 82%.

【0259】

製造例D4、工程5 : 6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オール515mg (2.23mmol) のオキシ塩化リン1.9mL懸濁液をトリエチルアミン3mL (21.1mmol) で処理し、混合物を還流温度にて2時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、ジクロロメタンで3回ストリッピングして残存するオキシ塩化リンを留去した。残渣をジクロロメタン100mLに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム100mLを激しく気体が発生するため注意深く加え、混合物を気体の発生が止むまで10分間攪拌した。層を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム (2×30mL)、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を40%酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、4-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン377mgを無色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.16 (d, $J=9.23$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (dd, $J=9.23, 2.20$ Hz, 1H). MS (ES+) = 249 (M + H)⁺.

【0260】

製造例 D 5 : 2-tert-ブチル-8-クロロピリミド [5, 4-d] ピリミジンの合成

製造例 D 5、工程 1 (5-ブロモ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルの合成) : トリメチルシリルジアゾメタンの 2.0 M ヘキサン溶液 11.8 mL (23.62 mmol) を 5-ブロモ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸 6.12 g (23.62 mmol) の 9 : 1 ベンゼン/メタノール中の攪拌した溶液 100 mL に滴加し、反応物を 2 日間攪拌した。TLC 分析は反応が完了したことを示したため、混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 100 mL に溶解させ、水 (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出してシリカゲルにより精製し、無色油状物 5.2 g を生成物として得た。

10

MS (ES+) = 273, 275 (M + H)⁺. 収率 = 81%.

【0261】

製造例 D 5、工程 2 (5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルの合成) : tert-ブチルカーバメート 140 mg (1.2 mmol)、炭酸セシウム 456 mg (1.4 mmol)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンタン 18 mg (0.03 mmol) およびトリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) 19 mg (0.02 mmol) を充填した、フレイムドライされた反応チューブから真空下、気体を除去した後、アルゴンを充填した。ジオキサン 2 mL および 5-ブロモ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル 273 mg (1.0 mmol) を加え、混合物を真空下脱気した。次いでチューブにアルゴンを充填して封をし、100℃にて 2 時間加熱した。LC/MS による分析は出発臭化物の完全な消費を示した。混合物をジクロロメタン 20 mL で希釈し、ろ過し、固体を除去し、減圧濃縮した。残渣を 10% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、白色固体 152 mg を生成物として得た。

20

MS (ES+) = 310 (M + H)⁺. 収率 = 50%.

【0262】

製造例 D 5、工程 3 (5-アミノ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩の合成) : 5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル 2.4 g (7.75 mmol) を塩酸の 4 M ジオキサン溶液 30 mL に溶解させた。10 分間の攪拌後、高粘度白色固体が析出した。反応物を一晩攪拌し、この間混合物は均一なコハク色溶液となった。減圧濃縮し、残渣をトルエン (2 × 50 mL)、次いでジクロロメタン (3 × 50 mL) でストリッピングし、過剰の塩酸を留去した。得られた黄色固体 1.85 g をさらなる精製なしで次の工程に用いた。

30

MS (ES+) = 210 (M + H)⁺.

【0263】

製造例 D 5、工程 4 (6-tert-ブチル-ピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4-オール の合成) : 5-アミノ-2-tert-ブチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 1.1 g (4.48 mmol) および酢酸ホルムアミジン 1.86 g (17.90 mmol) の 2-エトキシエタノール 20 mL 中の混合物を還流温度にて 5 時間加熱した。LC/MS 分析は反応が基本的に完了したことを示したため、混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル、1% メタノール/酢酸エチル、次いで 2% メタノール/酢酸エチルで溶出してシリカゲルにより精製し、ベージュ色固体 1.06 g を生成物として得た。

40

MS (ES+) = 205 (M + H)⁺. 収率 = 94%.

【0264】

製造例 D 5、工程 5 (2-tert-ブチル-8-クロロピリミド [5, 4-d] ピリミジンの合成) : 6-tert-ブチル-ピリミド [5, 4-d] ピリミジン-4-

50

オール 210 mg (1.03 mmol) をオキシ塩化リン 10 mL に溶解させ、混合物を還流温度にて 4 時間加熱した。溶液を減圧濃縮した後、ジクロロメタン (3 × 50 mL) でストリッピングして過剰のオキシ塩化リンを留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム 50 mL 中にて 10 分間攪拌した後、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。集めた有機相を水 30 mL、次いで食塩水 30 mL で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、白色固体 150 mg を生成物として得た。

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).

【0265】

製造例 D 6: 4-クロロ-6-(2-メトキシフェニル)キナゾリンの合成

製造例 D 6、工程 1: 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸 2.00 g (9.26 mmol) および酢酸ホルムアミジン 3.86 g (37.0 mmol) の 2-エトキシエタノール 20 mL 懸濁液を還流温度にて 2 時間加熱し、この間透明溶液が観察された。反応物を室温まで冷却させ、この間固体が析出した。析出物をろ過により集め、ジエチルエーテルですすぎ、所望の生成物を含む物質を得たがこれは NMR 分析により純粋ではなかった。固体を酢酸エチルおよび水で分液し、溶解しなかった少量の物質をろ過により除去し、層を分離した。有機相を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 6-ブロモキナゾリン-4-オール 690 mg を黄褐色固体として得た。初めの有機ろ液を濃縮して固体を得、これをジエチルエーテル中にて攪拌し、ろ過により集め、空気乾燥して 6-ブロモキナゾリン-4-オール 430 mg を黄褐色固体として得た。

MS (ES⁺) = 225/227 (M+H⁺).

【0266】

製造例 D 6、工程 2: 6-ブロモキナゾリン-4-オール 227 mg (1.01 mmol)、2-メトキシフェニル硼酸 307 mg (2.02 mmol)、2.0 M リン酸カリウム (水溶液) 1.5 mL (3.0 mmol) および DMF 3 mL の 5 mL マイクロウェーブチューブ中の混合物を真空/アルゴン下、脱気した。触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をチューブに加え、混合物を再び脱気し、チューブに封をし、反応物をマイクロウェーブ内 150 °C にて 30 分間加熱した。得られた黒色混合物をろ過した後、減圧濃縮した。残渣を 9:1 酢酸エチル/ヘプタン 50 mL 中に取り、水 (3 × 20 mL)、次いで食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を 1:1 酢酸エチル/ヘプタン、100% 酢酸エチル、次いで 9:1 酢酸エチル/メタノールで溶出してシリカゲルにより精製し、6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-オール 250 mg を白色粉末として得た。

MS (ES⁺) = 253 (M+H⁺).

【0267】

製造例 D 6、工程 3: 6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-オール 250 mg (0.99 mmol) の POCl₃ 10 mL 懸濁液を還流温度にて 1 時間加熱し、この間透明溶液が観察された。混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した後、ジクロロメタン (3 × 100 mL) から濃縮して残存する POCl₃ を留去した。残渣を酢酸エチル 25 mL および飽和炭酸水素ナトリウム 30 mL で分液し、混合物を気体の発生が止むまで (10 分間) 攪拌した。層を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を 1:3 酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、4-クロロ-6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン 217 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.19 (d, J=7.15 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.10 (t, J=7.42 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 3.86 (m, 3 H).

【0268】

製造例 D 7: 3-(4-クロロキナゾリン-6-イル)ベンズニトリルの合成

製造例 D 6 工程 2 において 2-メトキシフェニル硼酸の代わりに 3-シアノベンゼ

ンボロン酸を用いて、製造例 D 6 記載の手順に従った。

MS (ES⁺) = 266/268 (M+H⁺).

【0269】

製造例 E 1 : 4-tert-ブチルチアゾール-2-カルボン酸

エチルチオオキサメート (ethyl thiooxamate) 0.75 g (5.6 mmol) および 1-ブロモピナコロン 1.0 g (5.6 mmol) のエタノール溶液を加熱し、2 時間還流した。溶媒を真空留去し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、水および食塩水で洗浄し、濃縮して残渣にシリカゲルクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) を行い、エチル 4-tert-ブチルチアゾール-2-カルボキシレート 0.8 g を油状物として得た。エステルをメタノール 5 ml に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム 30 ml で処理し、室温にて一晩攪拌した。溶液を 1 N 塩酸で酸性化し、ジクロロメタン中に抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下留去して 4-tert-ブチルチアゾール-2-カルボン酸 0.55 g を灰白色固体として得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 186.24

【0270】

製造例 E 2 : 4-(ペルフルオロエチル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 248

製造例 E 3 : 4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 274.3

製造例 E 4 : 4-フェニルチアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 206.17

【0271】

製造例 E 5 : 4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 240.14

製造例 E 6 : 4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 263.13

製造例 E 7 : 4-(1-アダマンチル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M - H)⁻ = 262.25

【0272】

製造例 E 8 : 4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 207.22

製造例 E 9 : 4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 212.05

製造例 E 10 : 4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-カルボン酸

製造例 E 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 212.05

【0273】

製造例 F 1 : 4-フェニルフラン-2-カルボン酸

製造例 F 1、工程 1 : 4-ブロモフラン-2-カルボン酸の合成 : 市販の 4, 5-ジブロモフラン-2-カルボン酸 6.1 g (22.6 mmol) を水酸化アンモニウム 10

10

20

30

40

50

0 m l 中にて懸濁させ、亜鉛末 1.48 g (22.6 m o l) を少しずつ加えて処理し、室温にて数分間攪拌した。反応物をろ過し、ろ液を 5 N 塩酸で酸性化し、ジクロロメタンで数回抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、濃縮して主に 4-ブロモフラン-2-カルボン酸からなる白色固体 2.93 g を得た。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 190.95 および 188.95. NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13.3 (bs, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H). 生成物には 25% フラン-2-カルボン酸副生成物が混じっていた。NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 13.3 (bs, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H).

【0274】

製造例 F 1、工程 2: 4-フェニルフラン-2-カルボン酸の合成: 4-ブロモフラン-2-カルボン酸 380 mg (2 mm o l)、フェニルボロン酸 488 mg (4 mm o l) の DMF 3 m l 溶液をマイクロウェーブ反応チューブ中に置き、2 M 水性リン酸カリウム 2 m l (4 mm o l) で処理した。溶液を 10 分間窒素でパージした後、触媒 Pd (PPh₃)₄ 1.5 mg を加えた。混合物を再び窒素で 5 分間パージした後、反応チューブに封をした。混合物をマイクロウェーブオーブン中 150 °C にて 30 分間加熱した。反応混合物をろ過し、ろ液を 1 N 塩酸 100 m l 中に攪拌しながら注いだ。析出物をろ過し、空気乾燥して 4-フェニルフラン-2-カルボン酸 190 mg を得た。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 187.07.

【0275】

製造例 F 2: 4-(4-メトキシフェニル)フラン-2-カルボン酸

製造例 F 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 217.12

製造例 F 3: 4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-2-カルボン酸

製造例 F 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 255.14

【0276】

製造例 G 1: 5-フェニルフラン-2-カルボン酸の合成

5-ブロモフラン-2-カルボン酸 381 mg (2 mm o l)、フェニルボロン酸 488 mg (4 mm o l) の DMF 3 m l 溶液をマイクロウェーブ反応チューブ中に置き、2 M 水性リン酸カリウム 2 m l (4 mm o l) で処理した。溶液を窒素で 10 分間パージした後、触媒 Pd (PPh₃)₄ 1.5 mg を加えた。混合物を再び窒素で 5 分間パージした後、反応チューブに封をした。混合物をマイクロウェーブオーブン中 150 °C にて 30 分間加熱した。反応混合物をろ過し、ろ液を 1 N 塩酸 100 m l に攪拌しながら注いだ。析出物をろ過し、空気乾燥して 5-フェニルフラン-2-カルボン酸 209 mg を得た。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 187.13.

【0277】

製造例 G 2: 5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例 G 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 255.11

【0278】

製造例 G 3: 5-(4-フルオロフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例 G 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 205.10

【0279】

製造例 G 4: 5-(3-フルオロフェニル)フラン-2-カルボン酸の号合成

製造例 G 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁻) 実測値: (M - H)⁻ = 205.10

製造例 G 5: 5-(3,4-ジフルオロフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例 G 1 記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁺)実測値: (M - H)⁺ = 223.09

【0280】

製造例G6: 5-(4-イソプロピルフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例G1記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁺)実測値: (M - H)⁺ = 229.15

製造例G7: 5-(3-メトキシフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例G1記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁺)実測値: (M - H)⁺ = 217.13

【0281】

製造例G8: 5-(3-シアノフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

10

製造例G1記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁺)実測値: (M - H)⁺ = 212.12

製造例G9: 5-(4-シアノフェニル)フラン-2-カルボン酸の合成

製造例G1記載の手順を用いてこれを合成した。

MS (ES⁺)実測値: (M - H)⁺ = 212.12

【0282】

製造例H1: リチウム 2-フェニルイソニコチネートN-オキシドの合成

製造例H1、工程1: 2-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸1.1g (5.45mmol)、フェニルボロン酸1.3g (10.9mmol)、2.0M水性リン酸カリウム8.2mL (16.34mmol) およびDMF10mLの20mLマイクロウェーブ中の混合物を真空/アルゴン下脱気した。触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をチューブに加え、混合物を再び脱気し、チューブに封をし、反応物をマイクロウェーブ中150℃にて30分間加熱した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を水10mLに溶解させた。混合物を1.0N塩酸の添加によりpH=6まで酸性化し、得られた析出物をろ過により集め、氷冷水で2回に分けてすすぎ、空気乾燥して2-フェニルイソニコチン酸575mgを灰白色固体として得た。MS (ES⁺) = 200 (M+H⁺).

20

【0283】

製造例H1、工程2: 2-フェニルイソニコチン酸459mg (2.30mmol)の9:1ベンゼン/メタノール20mL溶液を0℃まで冷却し、(トリメチルシリル)ジアゾメタンの2.0Mヘキサン溶液1.15mL (2.30mmol)の滴加により処理した。混合物を室温までとし、6時間攪拌した。TLCによる分析は反応が未完であることを示したため、混合物をさらに(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液230μL (0.23mmol)で処理し、反応物をさらに2時間攪拌した。混合物のTLCは変化なしのままであった。溶媒をストリッピングし、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。層を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで2回洗浄し、集めた水相を酢酸エチルで抽出し、集めた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出してシリカゲルにより精製し、メチル 2-フェニルイソニコチネート372mgを無色油状物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.83 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.04 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.77 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 7.51-7.42 (m, 3 H), 3.98 (s, 3 H).

40

【0284】

製造例H1、工程3: メチル 2-フェニルイソニコチネートN-オキシドをシャープレスらの文献(Sharpless, et. al., J. Org. Chem. 1998, 63, 1740.)記載の方法により製造した。メチル 2-フェニルイソニコチネート370mg (1.73mmol)およびメチルトリオキソレニウム(VII)3mg (0.01mmol)のジクロロメタン2mL溶液を30%水性過酸化水素347μL (3.47mmol)で処理し(これにより無色溶液が黄色に変化した)、混合物を一晩攪拌した。LCMSによる分析は所望の生成物と出発物質が8:2混合物であることを示したため、さらにメチルトリオキソレニウム(VII)30mg (0.1mmol)を加え、混合物を6時間攪拌した。触媒量の

50

二酸化マンガンを加え、混合物を気体の発生が止むまで（30分間）攪拌した。混合物をジクロロメタン20mLで希釈し、層を分離し、水性物をジクロロメタン5mLで抽出し、集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して無色ガラス状物397mgとした。LCMSによる分析は95：5の比のメチル2-フェニルisonicotinate N-oxido / メチル2-フェニルisonicotinateを示した。この物質をそのまま次の工程に用いた。

MS (ES⁺) = 230 (M+H⁺).

【0285】

製造例H1、工程4：メチル2-フェニルisonicotinate N-oxido 397mg (1.73mmol)のTHF 6mL溶液を0.5N水性水酸化リチウム3.65mL (1.81mmol)で処理し、混合物を一晩攪拌した。THFをストリッピングし、水溶液を凍結乾燥し、リチウム2-フェニルisonicotinate N-oxidoを無色ガラス状物として得、これをそのまま次の工程に用いた。

【0286】

製造例H2：5-フェニルニコチン酸の合成

製造例H2、工程1：5-ブロモニコチン酸500mg (2.48mmol, 1eq.)、フェニルボロン酸454mg (3.71mmol, 1.5eq.)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)143mg (0.124mmol, 0.05eq.)および炭酸ナトリウム787mg (7.43mmol, 3eq.)を窒素雰囲気下エタノール5mL、トルエン25mLおよび水5mL中、室温にて混合した。次いで反応物を20時間還流した。水を加えた後、エタノールをストリッピングすることにより反応停止処理した。水層をジエチルエーテルで2回すすいだ。水層を濃塩酸でpH=3に調節した。酸性水層を酢酸エチルおよび少量のTHFで3回抽出した。酢酸エチル/THF層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして5-フェニルニコチン酸332mgを白色固体として得た。

収率 = 67%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 198.1.

【0287】

製造例H3：3'-トリフルオロメチルスルホンアミド-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸の合成

製造例H3、工程1：エチル3-ヨードベンゾエート0.92g (3.34mmol, 1eq.)、フェニルボロン酸0.87g (5.02mmol, 1.5eq.)、酢酸パラジウム(II)37mg (0.167mmol, 0.05eq.)および炭酸ナトリウム706mg (6.66mmol, 2eq.)を窒素雰囲気下、室温にてDMF 20mLに溶解させた。次いで反応物を80℃にて1.5時間加熱した。酢酸エチルを加えることにより反応停止処理をし、水で4回すすいだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして暗色油状物を得た。9：1～1：1ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製し、3'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチルエステル420mgを油状物として得た。

収率 = 55%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 242.41.

【0288】

製造例H3、工程2：エチル-3-(3-アミノフェニル)ベンゾエート100mg (0.44mmol, 1eq.)を室温にてジクロロメタン10mLに溶解させ、炭酸カリウム91mg (0.66mmol, 1.5eq.)を加えた。-70℃まで冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(triflic anhydride)74μL (0.44mmol, 1eq.)を滴下漏斗により滴加した。1時間後、上記各試薬をさらに0.2eq加えた。1時間後、反応物をストリッピングして3'-トリフルオロメチルスルホンアミド-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチルエステル150mgを油状物として得た。

収率 = 91%. 質量分析(ESI)検出 (M+H)⁺ = 372.1.

【0289】

製造例H3、工程3： 3'-トリフルオロメチルスルホンアミド-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチルエステル150mg (0.40mmol、1eq.)および1.000N水酸化ナトリウム0.80mL (0.80mmol、2eq.)を室温にてTHF5mLに溶解させ、20時間攪拌した。ほとんど反応しなかった。水酸化ナトリウム100mgを加え、50℃にて20時間加熱した。水により反応停止処理した後、ジエチルエーテルで2回すすいだ。水層のpHを1N塩酸で3に調節した。酸性水層を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして3'-トリフルオロメチルスルホンアミド-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸90mgをコハク色固体として得た。

収率 = 65%. 質量分析(ESI)検出 (M+H)⁺ = 344.0.

10

【0290】

製造例H4： 3-フェニル-4-ヒドロキシ安息香酸の合成

製造例H4、工程1： 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸500mg (2.30mmol、1eq.)、フェニル硼酸281mg (2.30mmol、1eq.)、酢酸パラジウム(II)16mg (0.069mmol、0.03eq.)および1.5M炭酸セシウム(水性)4.61mLを窒素雰囲気下、室温にてDMF10mLに溶解させた後、45℃にて20時間加熱した。水10mLを加えることにより反応停止処理した後、1N塩酸でpH=3に調節した。酸性水性物を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を集め、水10mLで3回すすいだ。次いで酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして油状物とした。この油状物を1:1ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。3-フェニル-4-ヒドロキシ安息香酸330mgを油状物として得、これを最終的に凝固させた。

20

収率 = 67%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 257.23.

【0291】

製造例H5： 2-フェニルピラジン-6-カルボン酸の合成

製造例H5、工程1： 2-フェニルピラジン-6-カルボン酸はフェルダーらの文献(E. Felder, D. Pitre, S. Boveri and E. B. Grabitz, Chem. Ber. 100 (1967) 555-559)記載の方法により合成した。

LCMS検出 (M+H)⁺ = 201.29.

【0292】

30

製造例H6： 3-tert-ブチル-5-(2H-テトラゾール-5-イル)安息香酸の合成

製造例H6、工程1： 0℃まで冷却したジメチル 5-tert-ブチルイソフタレート2.5g (10mmol)のTHF20mL溶液に、水酸化リチウム-水和物168mg (7mmol)の水5.0mL溶液を滴加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。減圧下THFを留去し、黄色油状物を得、これを1N塩酸10mLで希釈した。水相を酢酸エチル(2×25mL)で抽出し、抽出物を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して3-tert-ブチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸700mgを得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 237.

【0293】

40

製造例H6、工程2： 3-tert-ブチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸700mgのDMF15mL溶液に、室温にてHATU(1.2eq)、3-アミノプロパンニトリル(1.2eq)およびiPr₂NEt(1.2eq)を加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、2回再洗浄した後、これを集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してメチル 3-tert-ブチル-5-((2-シアノエチル)カルバモイル)ベンゾエートをガラス状固体520mgとして得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 289.

【0294】

製造例H6、工程3： 3-tert-ブチル-5-((2-シアノエチル)カルバモ

50

イル) ベンゾエート 520 mg (1.8 mmol) の MeCN 15 mL 溶液に 0℃にて NaN_3 117 mg (1.8 mmol) および Tf_2O 0.3 mL (1.8 mmol) を加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌した後、水性炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、2 回再洗浄した後、これを集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してメチル 3-tert-ブチル-5-(2-(2-シアノエチル))-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゾエート 450 mg (80% 収率) を油状物として得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 314$.

【0295】

製造例 H6、工程 4: 0℃まで冷却したメチル 3-tert-ブチル-5-(2-(2-シアノエチル))-2H-テトラゾール-5-イル) ベンゾエート 500 mg の THF 20 mL 溶液に水酸化リチウム一水和物 76 mg の水 5.0 mL 溶液を滴加した。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。THF を減圧留去し、黄色油状物を得、これを 1 N 塩酸 10 mL で希釈した。水相を酢酸エチル (2×25 mL) で抽出し、抽出物を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 3-tert-ブチル-5-(2H-テトラゾール-5-イル) 安息香酸を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 247$.

【0296】

製造例 H7: 3-(1H-テトラゾール-5-イル) 安息香酸の合成

製造例 H7、工程 1: 3-(メトキシカルボニル) 安息香酸 800 mg (4.4 mmol) の DMF 15 mL 溶液に室温にて HATU 2 g (5.3 mmol)、3-アミノプロパンニトリル 0.33 mL (4.4 mmol) および iPr_2NEt 0.92 mL (5.3 mmol) を加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、2 回再洗浄した後、これを集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してメチル 3-((2-シアノエチル)カルバモイル) ベンゾエートをガラス状固体 900 mg として得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 233$.

【0297】

製造例 H7、工程 2: メチル 3-((2-シアノエチル)カルバモイル) ベンゾエート 400 mg (1.7 mmol) の MeCN 15 mL 溶液に 0℃にて NaN_3 111 mg (1.7 mmol) および Tf_2O 0.3 mL (1.7 mmol) を加えた。混合物を室温にて 16 時間攪拌した後、水性炭酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、2 回再洗浄した後、これを集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮してメチル 3-(1-(2-シアノエチル))-1H-テトラゾール-5-イル) ベンゾエートを油状物 180 mg (41% 収率) として得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 258$.

【0298】

製造例 H7、工程 3: 0℃まで冷却したメチル 3-(1-(2-シアノエチル))-1H-テトラゾール-5-イル) ベンゾエート 180 mg (0.7 mmol) の THF 20 mL 溶液に水酸化リチウム一水和物 50 mg (2.1 mmol) の水 5.0 mL 溶液を滴加した。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。THF を減圧留去し、黄色油状物を得、これを 1 N 塩酸 10 mL で希釈した。水相を酢酸エチル (2×25 mL) で抽出し、抽出物を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 3-(1H-テトラゾール-5-イル) 安息香酸 100 mg (58% 収率) を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 191$.

【0299】

製造例 H8: 3-(4-メチルチアゾール-2-イル) 安息香酸の合成

標記化合物を文献 (Bioorg. Med. Chem. 1999, 8, 7, 1559-1566) 記載の手順に従って合成した。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 220$.

【0300】

10

20

30

40

50

製造例H9： 6-フェニルピコリン酸の合成

製造例H9、工程1： 6-ブロモピコリン酸1.0gを1, 2-ジメトキシエタン15mLに溶解させた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム572mg、2M炭酸ナトリウム5mLおよびフェニルボロン酸905mgを加えた。得られた溶液を還流温度にて48時間加熱した。冷却後、1N塩酸を加えてpH<4に調節した。白色沈殿物が形成され、ろ過によりこれを除去した。少量のろ液を逆相HPLC（勾配溶液、水／アセトニトリル／TFAにより精製し、6-フェニルピコリン酸25mgを得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 200.1.

【0301】

製造例H10： 5-フェニルニコチン酸N-オキシドの合成

10

製造例H10、工程1： 5-フェニルニコチン酸50mgをジクロロエタン2mLに溶解させた後、77%mCPBA250mgを加えた。反応物を15時間攪拌した後、これを濃縮し、ろ過し、逆相HPLC（勾配溶液、水／アセトニトリル／TFA）により精製し、5-フェニルニコチン酸N-オキシド20mgを得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 216.1.

【0302】

製造例H11： 3-(チアゾール-2-イル)安息香酸の合成

製造例H11、工程1： 3-シアノ安息香酸10g（0.068mol）を乾燥ジクロロメタン150mLに取り、0℃まで冷却した。塩化オキサリル50mLを加えた後、乾燥DMFを5滴加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去し、乾燥メタノール50mLを加え、室温にて2時間攪拌した。過剰のメタノールを留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層を10%炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄し、濃縮してメチル 3-シアノベンゾエート7gを白色固体として得た。

20

【0303】

製造例H11、工程2： メチル 3-シアノベンゾエート2g（0.01mol）のTHF32mLおよび水8mL中の溶液をジエチルジチオホスフェート2.3g（0.012mol）とともに充填し、80℃にて24時間加熱した。THFを留去し、残渣を酢酸エチルに取った。抽出物を水で洗浄し、濃縮してメチル 3-カルバモチオイルベンゾエート2.0gを淡黄色固体として得た。

【0304】

30

製造例H11、工程3： メチル 3-カルバモチオイルベンゾエート0.6g（0.003mol）の酢酸6mL溶液にクロロアセトアルデヒドジメチルアセタール1.15g（0.009mol）および触媒量のPTSAを充填した。反応混合物を100℃まで一晩加熱した。酢酸を真空留去し、石油エーテル中5%酢酸エチルを溶離液として用いた60~120シリカゲルカラムにより粗生成物を精製し、メチル 3-(チアゾール-2-イル)ベンゾエート0.5gを白色固体として得た。

【0305】

製造例H11、工程4： メチル 3-(チアゾール-2-イル)ベンゾエート0.6g（0.0027mol）のTHF6mLおよび水1.2mL中の溶液に水酸化リチウム0.11g（0.0046mol）を充填した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。THFを留去し、水層をエーテルで洗浄し、1.5N塩酸で酸性化した。固体生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、濃縮して3-(チアゾール-2-イル)安息香酸0.4gを灰白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). MS 実測値：(M - H)⁻ = 204.

【0306】

実施例1a~1j

実施例1a： シスーおよびトランスー(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

50

実施例 1 a、工程 1： 1, 4-シクロヘキサジオンエチレンケタール 5.00 g (32.0 mmol, 1 eq.)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 8.14 g (38.4 mmol, 1.2 eq.) およびベンジルアミン 3.50 mL (32.0 mmol, 1 eq.) をジクロロメタン 100 mL 中室温にて混合した。20 時間攪拌した。1.0 N 水酸化ナトリウム 50 mL を加えた。10 分間攪拌した。ジクロロメタン 50 mL で 3 回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして明コハク色油状物の N-(フェニルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-アミン 7.91 g を生成物として得た。

収率 = 100%. LCMS 検出 (M+H)⁺ = 248.26.

【0307】

10

実施例 1 a、工程 2： 20% 水酸化パラジウム 1.00 g を窒素雰囲気下、メタノール 50 mL で注意深く湿らせた後、メタノール 50 mL 中の N-(フェニルメチル)-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-アミン 7.91 g を加えた。混合物を Parr シェーカーで 20 時間水素化した。触媒を窒素雰囲気下ファイバークラス・フィルター・ペーパーに通してろ別することにより反応停止処理した。ろ液をストリッピングして 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-アミン 6.40 g を油状固体として得た。

収率 = 100%. LCMS 検出 (M+H)⁺ = 158.1.

【0308】

20

実施例 1 a、工程 3： 1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-アミン 5.03 g (32.0 mmol, 1 eq.)、CBZ-L-メチオニン 10.90 (38.4 mmol, 1.2 eq.)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) 5.19 g (38.4 mmol, 1.2 eq.)、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 (EDCI) 7.36 g (38.4 mmol, 1.2 eq.)、トリエチルアミン 8.92 mL (64.0 mmol, 2 eq.) およびジクロロメタン 150 mL を窒素雰囲気下、室温にて 72 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム 50 mL で 3 回すすぐことにより反応停止処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングしてコハク色油状物を得、これを固体化した。固体をジエチルエーテル 100 mL でトリチュレーションし、一晚攪拌した。固体をろ過し、8-((2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン 8.75 g を白色固体として得た。

30

収率 = 64%. 質量分析 (ESI) 検出 (M+H)⁺ = 423.22.

【0309】

実施例 1 a、工程 4 a： 8-((2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン 8.75 g (20.7 mmol, 1 eq.) をヨードメタン 38.76 mL (621.0 mmol, 30 eq.) 中、窒素雰囲気下、室温にて 20 時間攪拌した。反応物をジクロロメタン 50 mL から 4 回、次いでクロロホルム 50 mL から 2 回ストリッピングした。対応するスルホニウム塩 12.0 g を黄褐色非晶質固体として得た。

LCMS 検出 (M+)⁺ = 437.06.

40

このスルホニウム塩 11.7 g (20.7 mmol, 1 eq.) および炭酸セシウム 33.7 g (103.5 mmol, 5 eq.) を DMF 75 mL 中、窒素雰囲気下、室温にて 20 時間攪拌した。酢酸エチル 100 mL を加え、有機層を食塩水 50 mL で 4 回すすいだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして油状物を得た。3:1~1:1 ヘキサン/酢酸エチル~100% 酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。8-((3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン 2.70 g を黄褐色ガラス状物として得た。

収率 = 35%. LCMS 検出 (M+)⁺ = 375.14.

【0310】

50

実施例 1 a、工程 4 b： 実施例 1 a 工程 4 a で得られたスルホニウム塩 1.00 g (1.77 mmol, 1 eq.) を窒素雰囲気下、室温にて THF に溶解させた後、60% 水素化ナトリウム 370 mg (9.30 mmol, 5 eq.) を 5 回に分けて加えた。20 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム 20 mL を加えることにより反応停止処置した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして油状物を得た。3:1 ~ 1:1 ヘキサン/酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。8-((3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン 460 mg を生成物としほとんど無色の油状物として得た。

収率 = 69%. LCMS 検出 (M+)⁺ = 375.14.

10

【0311】

実施例 1 a、工程 5： 8-((3S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン 2.70 g (7.21 mmol, 1 eq.) および p-トルエンスルホン酸 0.14 g (0.721 mmol, 0.1 eq.) をアセトン 20 mL に室温にて溶解させた。4 時間還流した。反応は TLC により完了しなかった。1N 塩酸 10 mL を加えた。10 分間還流した。アセトンをストリッピングした。飽和炭酸水素ナトリウム 25 mL を加えた。ジクロロメタン 25 mL で 3 回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングしてベンジル(3S)-2-オキソ-1-(4-オキソシクロヘキシル)ピロリジン-3-イルカーバメート 2.40 g をコハク色ガラス状物として得た。

20

収率 = 95%. LCMS 検出 (M+)⁺ = 375.14.

【0312】

実施例 1 a、工程 6： ベンジル(3S)-2-オキソ-1-(4-オキソシクロヘキシル)ピロリジン-3-イルカーバメート 2.40 g (7.26 mmol, 1 eq.)、tert-ブチルアミン 0.84 mL (7.99 mmol, 1.1 eq.) およびチタン酸イソプロピル 4.68 mL (16.0 mmol, 2.2 eq.) を混合し、窒素雰囲気下、室温にて 20 時間撹拌した。メタノール 50 mL を加えることにより反応停止処理し、1 時間撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(ペレット) 0.27 g (7.26 mmol, 1 eq.) を加えた。1 時間後、1.0N 水酸化ナトリウム 50 mL を加え、撹拌した。20 分後、ジクロロメタン 50 mL で 3 回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングしてコハク色油状物を得た。100% 酢酸エチル ~ 4:1 ジクロロメタン/メタノールにおけるシリカゲルにより精製した。ベンジル(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのシスおよびトランス異性体の混合物 700 mg をコハク色油状物として得た。

30

収率 = 25%. LCMS 検出 (M+H)⁺ = 388.2.

【0313】

実施例 1 a、工程 7： 20% 水酸化パラジウム 150 mg を窒素雰囲気下メタノール 10 mL で注意深く湿らせた後、メタノールに溶解させたベンジル(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのシスおよびトランス異性体の混合物 700 mg を加えた。混合物を Parr シェーカーで 20 時間水素化した。触媒を窒素雰囲気下ファイバークラス・フィルター・ペーパーに通してろ別することにより反応停止処理した。ろ液をストリッピングしてシスおよびトランス-(3S)-3-アミノ-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン 450 mg を油状物として得た。

40

収率 = 98%. LCMS 検出 (M+H)⁺ = 254.26.

【0314】

実施例 1 a および 1 b、工程 8： (3S)-3-アミノ-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンのシスおよびトランス異性体の混合物 60 mg (0.237 mmol, 1 eq.)、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル

50

キナゾリン 72 mg (0.308 mmol, 1.3 eq.) およびトリエチルアミン 0.13 mL (0.947 mmol, 4 eq.) を室温にてエタノールに溶解させた後、100 °C にて1時間マイクロウェーブにかけた。HPLCにより精製した。二つのフラクションを単離した：最初のフラクションから (3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン TFA 塩のシス：トランス 1：1 混合物 25 mg を白色固体 (LCMS 検出 $(M+H)^+ = 450.17$) として得た。二番目のフラクションから 100% トランス- (3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン TFA 塩 27 mg を白色固体 (LCMS 検出 $(M+H)^+ = 450.17$) として得た。

10

【0315】

実施例 1e および 1f：シスおよびトランス- (3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミドの合成

実施例 1e および 1f、工程 1：(3S)-3-アミノ-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンのシスおよびトランス異性体の混合物 60 mg (0.237 mmol, 1 eq.)、tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸 55 mg (0.284 mmol, 1.2 eq.)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) 38 mg (0.284 mmol, 1.2 eq.)、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 (EDCI) 54 mg (0.284 mmol, 1.2 eq.)、トリエチルアミン 66 μ L (0.474 mmol, 2 eq.) およびジクロロメタン 5 mL を窒素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。HPLCにより精製した。二つのフラクションを単離した。最初のフラクションから (3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド TFA 塩のシスおよびトランス異性体の 3：1 混合物 10 mg を白色固体 (LCMS 検出 $(M+H)^+ = 430.23$) として得た。二番目のフラクションから 100% トランス- (3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド TFA 塩 20 mg を白色固体 (LCMS 検出 $(M+H)^+ = 430.23$) として得た。

20

30

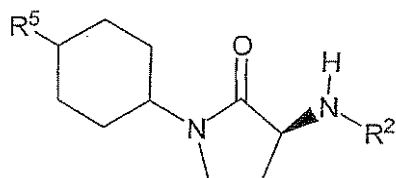
【0316】

第 1-A 表

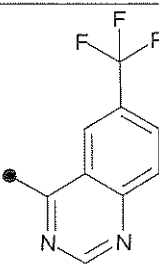
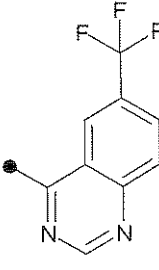
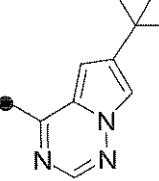
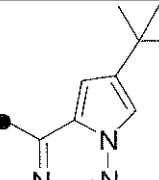
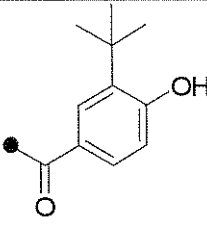
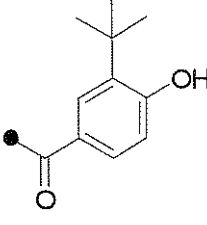
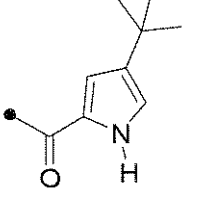
次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。各表に記載の置換基は表の見出しに組み込まれている構造と対になっているべきである。いくつかの実施例化合物の合成において、キーとなる試薬のための置換が異なる化合物を提供するためになされ、「別の工程」欄に変更点が示されている。これらのいくつかの変更は市販されていない試薬を要し、そのような特別な試薬の合成が「実施例に用いられる非標準試薬および合成中間体の製造」という上記表題のセクションに記載されている。与えられたいずれの変更の性質も、本表に先行および追従する実施例に提供される多くの教示を考慮すると、当業者に明らかであろう。別の工程欄の「n/a」は、記載の手順を変更しないで実行されているように「適用せず」を示す。「MS」欄のデータは、エレクトロスプレー質量分析実験における $(M+H)^+$ イオンについて観察される値を示す。

40

【化 43】



【表 1 - 1】

実施例	R5	R2	別の工程	MSデータ
1a	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 1 : 1 混合物		n/a	450.2
1b	t-Bu-NH 100%トラン ス		n/a	450.2
1c	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 2 : 3 混合物		1a, 工程 7	427.2
1d	t-Bu-NH 100%トラン ス		1a, 工程 7	427.2
1e	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 3 : 1 混合物		n/a	430.2
1f	t-Bu-NH 100%トラン ス		n/a	430.2
1g	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 1 : 1 混合物		1e, 工程 1	403.3

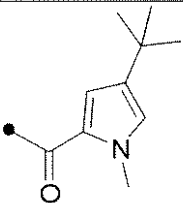
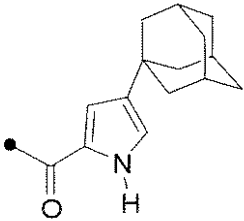
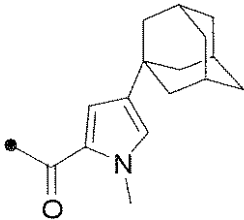
10

20

30

40

【表 1 - 2】

1h	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 1 : 1 混合物		1e, 工程 1	417.2
1i	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 1 : 1 混合物		1e, 工程 1	481.3
1j	t-Bu-NH シスおよびト ランスの 1 : 1 混合物		1e, 工程 1	495.2

【 0 3 1 7】

第 1 - B 表

第 1 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 2】

実施例	化合物名
1a	シス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフル オロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
1b	トランス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリ フルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
1c	シス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-tert-ブチ ルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
1d	トランス-(3S)-1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシル)-3-(6-tert- ブチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オ ン
1e	シス-(3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキシ ル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド
1f	トランス-(3S)-3-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミノ)シクロヘ キシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド
1g	シス-およびトランス-(3S)-4-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミ ノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボ キサミド
1h	シス-およびトランス-(3S)-4-tert-ブチル-N-(1-(4-(tert-ブチルアミ ノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロー ル-2-カルボキサミド
1i	シス-およびトランス-(3S)-4-アダマント-1-イル-N-(1-(4-(tert-ブチル アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カ ルボキサミド
1j	シス-およびトランス-(3S)-4-アダマント-1-イル-N-(1-(4-(tert-ブチル アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロ ール-2-カルボキサミド

10

20

30

【0318】

実施例 2 a ~ 2 b c

実施例 2 a: N-{(3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-
メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}
}-2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミドの
合成

40

実施例 2 a、工程 1: 冷却(0℃)した(1R, 2S, 5R)-2-ベンジルオキシ
カルボニルアミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カル
ボン酸 tert-ブチルエステル 4.6 g (12.3 mmol) のジクロロメタン 100
mL 溶液に、DIBAL-H 37 mL (THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。混合物を 0
℃にて 105 分間攪拌した。1 N 塩酸で反応停止処理し、酢酸エチル(2×)で抽出した。
有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮し
て tert-ブチル (1R, 2S, 5R, 7R/S)-2-(ベンジルオキシカルボニ

50

ルアミノ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - アザ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - カルボキシレートをジアステレオマー混合物 (MS 実測値: $(M-H_2O+H)^+ = 359.2$) として得た。この物質を THF 20 mL に溶解させ、予め混合 (15 分間) し、冷却 (0 °C) したエチルトリフェニルホスホニウムヨード 6. 4 g (14. 8 mmol) および KHMDS 31 mL (トルエン中 0. 5 M 溶液) にキャヌラー (THF 6 mL ですすいだもの) により加えた。反応物を 0 °C にて 25 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えることにより反応停止処理した。二相混合物を酢酸エチル (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、所望の [(1R, 3R, 4S) - (4 - ベンジルオキシカルボニル - アミノ - 3 - プロピル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルを無色油状物 3. 44 g (72 % 収率) として得た。

10

MS 実測値: $(M + H)^+ = 389.3$.

【0319】

実施例 2 a、工程 2: [(1R, 3R, 4S) - (4 - ベンジルオキシカルボニル - アミノ - 3 - プロピル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル 3. 44 g の MeOH 50 mL 溶液に 5 % Pd/C (デグサ製) 1 g を充填した。反応フラスコから気体を抜いた後、水素で満たしなおし、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 雰囲気下 4 時間攪拌し、ろ過し、減圧濃縮して (1R, 3R, 4S) - (4 - アミノ - 3 - プロピル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル (定量的) を得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 257.3$.

【0320】

実施例 2 a、工程 3: (1R, 3R, 4S) - (4 - アミノ - 3 - プロピル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルのサンプル (1. 9 mmol) を 1 : 1 ジクロロメタン / DMF 40 mL に溶解させ、得られた溶液に N - Cbz メチオニン 591 mg (2. 1 mmol)、N, N - ジエチルイソプロピルアミン 1 mL (5. 7 mmol) および BOP 1. 0 g (2. 3 mmol) を充填した。反応物を 12 時間室温にて攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、水相を酢酸エチル (1 ×) で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(1R, 3R, 4S) - [4 - ((2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルスルファニル - ブチルアミノ) - 3 - プロピル - シクロヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル 375 mg を得た。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 522.3$.

【0321】

実施例 2 a、工程 4: 化合物 (1R, 3R, 4S) - [4 - ((2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルスルファニル - ブチルアミノ) - 3 - プロピル - シクロヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル 375 mg を酢酸エチルで「湿らせ」た後、大部分の酢酸エチルを窒素雰囲気下留去した。残渣をヨードメタン 6 mL に溶解させ、得られた溶液を室温にて 48 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩 (MS 実測値: $(M + H)^+ = 536.3$) を得た。この物質を DMF 12 mL に溶解させ、溶液に炭酸セシウム 470 mg (1. 4 mmol) を充填し、室温にて 12 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、{(3S) - 1 - [(1S, 2R, 4R) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - プロピル - シクロヘキシル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル} カルバミン酸ベンジルエステル 185 mg を得た。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 474.3$.

【0322】

実施例 2 a、工程 5: {(3S) - 1 - [(1S, 2R, 4R) - 4 - tert - ブ

50

トキシカルボニルアミノ-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジルエステル185mg(0.54mmol)のMeOH 8 mL溶液に5% Pd/C(デグサ製)180mgを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素1 atm雰囲気下12時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して(1R, 3R, 4S)-{4-[(3S)-3-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-3-プロピル-シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 340.3$.

【0323】

実施例2a、工程6: (1R, 3R, 4S)-{4-[(3S)-3-アミノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-3-プロピル-シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.27mmolと仮定)のDMF 4 mL溶液に2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-安息香酸82mg(0.3mmol)、N,N-ジエチルイソプロピルアミン0.19mL(1.1mmol)およびBOP 142mg(0.32mmol)を充填した。反応物を室温にて48時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分析し、水相を酢酸エチル(1×)で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮して(1R, 3R, 4S)-(4-{ (3S)-3-[2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ]-2-オキソ-ピロリジン-1-イル}-3-プロピル-シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 612.3$.

【0324】

実施例2a、工程7: (1R, 3R, 4S)-(4-{ (3S)-3-[2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ]-2-オキソ-ピロリジン-1-イル}-3-プロピル-シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルエステルのジクロロメタン6 mL溶液をトリフルオロ酢酸4 mLで処理し、混合した。1時間後、反応物を減圧濃縮し、得られた残渣を再びジクロロメタン6 mLに溶解させ、これに再びトリフルオロ酢酸4 mLを充填した。1時間後、反応物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮してアミン(MS 実測値: $(M + H)^+ = 512.3$)を得た。アミンをMeOH 6 mLに溶解させ、アセトン(〜0.75 mL)を充填し、混合物を5分間攪拌した後、NaCNBH₃(〜100 mg)を充填した。反応物を室温にて4時間攪拌した後、ホルムアルデヒド(30%水溶液〜0.3 mL)を充填した。混合物を1.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル(2×)で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥後、標記化合物N-{ (3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(1-{2-[((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-エチルウレアとしても知られている)のTFA塩を白色粉末9 mgとして得た。

MS 実測値: (遊離 $M + H$)⁺ = 568.3.

【0325】

実施例2c: 1-{2-[((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-エチルウレアの合成

実施例2c、工程1: { (3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-tert-ブ

10

20

30

40

50

トキシカルボニルアミノ-2-プロピルシクロヘキシル]-2-オキソピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジルエステル3.88g(8.2mmol)のジクロロメタン90mL溶液に室温にてTFA45mLを加えた。反応物を5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を1N水酸化ナトリウム100mLおよび酢酸エチル150mLで分液した。水層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出し、有機相を集め、食塩水25mLで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル(S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-プロピルシクロヘキシル]-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 374.3$.

【0326】

実施例2c、工程2: 工程1で製造したすべてのベンジル(S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-プロピルシクロヘキシル]-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート(8.2mmolと仮定)をメタノール40mLに溶解させた。得られた溶液にアセトン6mL(82mmol)を充填し、室温にて10分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.6g(41mmol)を一度に加えた。反応物を室温にて10時間攪拌した後、ホルムアルデヒド3.0mL(37重量%水溶液、41mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.52g(8.2mmol)を続けて充填した。反応物を室温にてさらに9時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム150mLで反応停止処理した。水性混合物を酢酸エチル(200mL、次いで2×75mL)で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水30mLで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた油状物を放置した後、いくつかのパラホルムアルデヒド関連生成物が固体化し、これらは混合物を最小容積の酢酸エチルに溶解させ、ろ過することにより除去した。続く濃縮によりベンジル(S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 430.5$.

【0327】

実施例2c、工程3: 工程2で製造したすべてのベンジル(S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート(8.2mmolと仮定)を酢酸エチル3mLで湿らせた後、30%HB_r/AcOH30mLを充填した。反応容器を温めると激しく気体が発生した。混合物を室温にて25分間攪拌し、次いでフラスコを冷却浴に置いた後、1:1ジエチルエーテル/H₂O150mLを加えた。この混合物を混合し、分離し、水相をジエチルエーテルで1回抽出した。固体水酸化ナトリウムの添加(この発熱工程の温度は外部氷浴の断続的使用により制御した)により水相をpH14まで塩基性化し、得られた混合物を酢酸エチル(75mL、次いで2×35mL)で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水30mLで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮して、いくつか粉末状の白色固体(ホルムアルデヒド関連であると仮定)の混じった橙色油状物を得た。混合物を最小容積の酢酸エチルに溶解させ、ろ過し、濃縮して(S)-3-アミノ-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]ピロリジン-2-オン2.31g(¹H-NMRにより~30%酢酸エチルを示し、工程1~3で得られた生成物推定7.0mmolを示した)を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 296.6$.

【0328】

実施例2c、工程4: (S)-3-アミノ-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]ピロリジン-2-オン77mg(0.26mmol)のDMF2mL溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.32mL、2-(3-エチルウレイド)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸80mgおよびHATU129mgを加えた。反応物を室温にて14時間攪拌し、水で希釈し、ろ過し、RP-HPLCにより精製し、1-{2-[(S)-1-[(1S, 2R,

10

20

30

40

50

4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバモイル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} - 3 - エチルウレアを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 554.4$.

[注: 大量製造について、反応は共溶媒としてジクロロメタンとともに行われることが多く、次いで水性反応停止処理を行った後、RP-HPLC精製を行った。揮発物を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム、水、1 N塩酸、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、次いで乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した]

【0329】

10

実施例 2 i: 6-tert-ブチル-N-((3S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン - 3-イル) ピコリンアミドの合成

実施例 2 i、工程 1: ((3S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル) ピロリジン - 2-オン 41.7 mg (0.14 mmol, 1 eq.)、6-tert-ブチルピコリン酸塩酸塩 37 mg (0.168 mmol, 1.2 eq.)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) 19 mg (0.168 mmol, 1.2 eq.)、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 (EDCI) 28 mg (0.168 mmol, 1.2 eq.)、トリエチルアミン 24 μ L (0.282 mmol, 2 eq.) および THF 5 mL を窒素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥後 6-tert-ブチル-N-((3S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン - 3-イル) ピコリンアミドのビスTFA塩 41 mg を白色固体として得た。

20

MS 実測値: $(M+H)^+ = 457.4$.

【0330】

実施例 2 k: (S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル] - 3-(6-(トリフルオロメチル) キナゾリン - 4-イルアミノ) ピロリジン - 2-オンの合成

30

実施例 2 k、工程 1: (S)-3-アミノ-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル] ピロリジン - 2-オン (7.0 mmol) の EtOH 23 mL 溶液にトリエチルアミン 2.5 mL (17.5 mmol) および 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン 2.03 g (8.75 mmol) を加えた。混合物を 75 °C にて 14 時間加熱した後、減圧濃縮した [注: より小スケールの反応において、この残渣を水/アセトニトリルに希釈し、ろ過し、RP-HPLCにより直接精製することができる]。残渣を 2:1 H₂O/AcOH 60 mL に溶解させ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。水相を固体水酸化ナトリウムで pH 14 まで塩基性化 (この発熱工程の温度を外部氷浴の断続的使用により制御した) した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮して固体を得た。物質を酢酸エチルで 2 回再結晶し、標的化合物 (S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル] - 3-(6-(トリフルオロメチル) キナゾリン - 4-イルアミノ) ピロリジン - 2-オンを白色微結晶性固体 1.83 g (52% 収率) として得た。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 492.4$.

[注: RP-HPLCを用いた母液の精製により、さらに標的化合物をそのビスTFA塩として得た]

【0331】

実施例 2 p: (3S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル (メチル) アミノ) - 2-プロピルシクロヘキシル) - 3-(6-(2-メトキシフェニル) キナ

50

ゾリン-4-イルアミノ) ピロリジン-2-オンの合成

実施例 2 p、工程 1： エタノール 2 mL 中の (3 S) - 3 - アミノ - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オン 38 mg (0.13 mmol)、4 - クロロ - 6 - (2 - メトキシフェニル) キナゾリン 42 mg (0.15 mmol) およびトリエチルアミン 0.054 mL (0.39 mmol) の溶液を、封をした 5 mL マイクロウェーブチューブ中 100 °C にて 60 分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、凍結乾燥後、残渣を RP-HPLC により精製し、標記化合物の TFA 塩 38 mg を白色粉末として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 530$.

【0332】

実施例 2 r および 2 s: (S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オン および (S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (エチル (イソプロピル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オンの合成

実施例 2 r および 2 s、工程 1: (1 R, 3 R, 4 S) - {4 - [(3 S) - 3 - アミノ - 2 - オキソ - ピロリジン-1-イル] - 3 - プロピル - シクロヘキシル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.66 mmol) の EtOH 8 mL 溶液にトリエチルアミン 0.5 mL (3.3 mmol) および 4, 6 - ジクロロキナゾリン 200 mg (1.0 mmol) を充填した後、80 °C にて 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1 R, 3 R, 4 S) - 4 - ((S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 2 - オキソピロリジン-1-イル) - 3 - プロピルシクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 502.2$.

【0333】

実施例 2 r および 2 s、工程 2: tert-ブチル (1 R, 3 R, 4 S) - 4 - ((S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 2 - オキソピロリジン-1-イル) - 3 - プロピルシクロヘキシルカーバメートの一部に、ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを用いた実施例 2 a 工程 7 記載の手順を行った。RP-HPLC による精製により二つの生成物を得た: (S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピルアミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オンの TFA 塩 [MS 実測値: $(M + H)^+ = 444$] および (S) - 3 - (6 - クロロキナゾリン-4-イルアミノ) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (エチル (イソプロピル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オンの TFA 塩 [MS 実測値: $(M + H)^+ = 472$]。

【0334】

実施例 2 t および 2 u: (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イルアミノ) ピロリジン-2-オン および (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イルアミノ) ピロリジン-2-オンの合成

実施例 2 t および 2 u、工程 1: 7 - オキソ - 6 - オキサ - ビシクロ [3.2.1] オクター - 2 - イル カルバミン酸ベンジルエステル 2.2 g (8.2 mmol) のトルエン 80 mL 溶液を -78 °C まで冷却し、DIBAL-H 1.5 mL (トルエン中 1.5 M 溶液) で処理した。反応物を -78 °C にて 4 時間攪拌し、1 N 塩酸溶液で反応停止処理した。混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を THF 20 mL に溶解させ、エチルトリフェニルホスホニウムヨード 3.6 g (9.8 mmol) および KHMDs 20.6 mL (トルエン中 0.5 M 溶液) の予め混合 (30 分間) し、冷却 (0 °C) した溶液に加えた。反応物を 0 °C にて 20 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムで反応停止処理した。有機層

10

20

30

40

50

を分離し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、少量の (E) - 異性体 1. 2 g と混じったベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((Z) - プロパー - 1 - エニル) シクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 290$.

【0335】

実施例 2 t および 2 u、工程 2: ベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((Z) - プロパー - 1 - エニル) シクロヘキシルカーバメート 6. 0 g (20. 7 mmol) のジクロロメタン 60 mL 溶液をイミダゾール 2. 1 g で処理し、0 °C まで冷却した。得られた溶液に tert - ブチルクロロジメチルシラン 3. 4 g (22. 8 mmol) を充填した後、30 °C にて 18 時間攪拌した後、水で反応停止処理した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。集めた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - ((Z) - プロパー - 1 - エニル) シクロヘキシルカーバメート 6. 0 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 404$.

【0336】

実施例 2 t および 2 u、工程 3: ベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - ((Z) - プロパー - 1 - エニル) シクロヘキシルカーバメート 0. 3 g (0. 74 mmol) の 7: 3 EtOH: 酢酸エチル 10 mL 溶液に水酸化パラジウムを充填し、水素雰囲気下 22 時間攪拌した。パラジウムをろ過により除去し、溶液に新たな水酸化パラジウムを充填した後、水素雰囲気下 (5 kg 圧) に置いた。3 時間後、混合物を酢酸エチル洗浄によりセライトろ過し、減圧濃縮した。残渣を DMF 3 mL に溶解させ、得られた溶液を 0 °C まで冷却した後、(S) - Cbz メチオニン 0. 31 g (1. 1 mmol)、N - メチルモルホリン 0. 24 mL (2. 2 mmol) および BOP 試薬 0. 48 g (1. 1 mmol) を続けて充填した。反応物を 30 °C までゆっくり昇温させ、次いで 12 時間攪拌した後、水で反応停止処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、集めた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - プロピルシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート 0. 25 g などを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 537$.

【0337】

実施例 2 t および 2 u、工程 4: ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - プロピルシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメートのサンプル 4. 0 g (7. 45 mmol) をヨードメタン 8 mL に溶解させ、30 °C にて 3 日間攪拌した。溶液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を再び減圧濃縮し、この手順を 2 回繰り返した後、残渣を高真空下に 4 時間置いた。得られた淡黄色泡状固体を THF 40 mL に溶解させ、得られた溶液を 0 °C まで冷却した後、水素化ナトリウム 0. 9 g (37 mmol) で一度に処理した。混合物を 30 °C までゆっくりと昇温させ、12 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウムで反応停止処理した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメート 0. 9 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 489.2$.

【0338】

実施例 2 t および 2 u、工程 5: ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) -

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのサンプル0.4g(0.82mmol)を4:1:1酢酸/THF/水36mLに溶解させ、室温にて5日間攪拌した。揮発物を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン4mLに溶解させ、得られた溶液を0℃まで冷却し、デス・マーチン・ペルヨージナン0.54g(1.27mmol)を充填した。室温にて2時間攪拌した後、溶液を再び0℃まで冷却し、デス・マーチン・ペルヨージナン0.27gを充填した。反応物を室温にて14時間攪拌し、ジエチルエーテルで処理した。得られた懸濁液を1N水酸化ナトリウム、飽和Na₂S₂O₃および飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル(S)-2-オキソ-1-((1S, 2R)-4-オキソ-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イルカーバメート114mgを得た。

MS 実測値: (M + Na)⁺ = 395.4.

【0339】

実施例2tおよび2u、工程6: ベンジル(S)-2-オキソ-1-((1S, 2R)-4-オキソ-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イルカーバメートのサンプル114mgをTi(OiPr)₄1.5mL(5.0mmol)およびtert-ブチルアミン0.14mL(1.8mmol)に溶解させた。得られた溶液を室温にて3時間攪拌した後、0℃まで冷却し、MeOH2mLおよびNaBH₄22.8mg(0.6mmol)を続けて充填した。溶液を室温までゆっくり昇温させながら、混合物を90分間攪拌した。溶液をジクロロメタン10mLで希釈し、0.5N水酸化ナトリウムを加えた。得られた懸濁液を酢酸エチル洗浄によりセライトろ過し、ろ液を乾燥し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル(S)-1-((1S, 2R, 4R/S)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートをジアステレオマーの分離不可能な混合物として得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 430.5.

【0340】

実施例2tおよび2u、工程7: (S)-1-((1S, 2R, 4R/S)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのサンプル110mgをMeOHに溶解させ、得られた溶液に10%Pd/C(デグサ製)22mgを充填した後、気体を抜き、水素を充填した。混合物を水素1atm下14時間攪拌した後、酢酸エチル洗浄によりセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣41mgを得、これをEtOHに溶解させた。得られた溶液にトリエチルアミン0.15mLおよび4-クロロ-6-トリフルオロメチルキナゾリンを充填した後、80℃にて14時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をRP-HPLCにより精製し、凍結乾燥後、(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンのTFA塩を白色粉末(MS 実測値: (M + H)⁺ = 492.4)として得た。この生成物のジアステレオマー(S)-1-((1S, 2R, 4S)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンもまたRP-HPLCから単離した。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 492.4.

【0341】

実施例2ai: 1-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアの合成

実施例 2 a i、工程 1： (S) - 3 - アミノ - 1 - [(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル] ピロリジン - 2 - オン 33 mg (0.11 mmol) のアセトニトリル 1 mL 溶液を N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.12 mL (0.66 mmol) および 1 - イソシアナト - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 0.05 mL (0.33 mmol) で処理した。反応物を室温にて 14 時間攪拌し、水で希釈し、ろ過した。得られた溶液を RP - HPLC により直接精製し、凍結乾燥後、標記化合物の TFA 塩を白色粉末 12.3 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 483.4$.

【0342】

実施例 2 a j： 1 - ((S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレアの合成

10

実施例 2 a j、工程 1： (S) - 3 - アミノ - 1 - [(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル] ピロリジン - 2 - オン 90 mg (0.3 mmol) の MeOH 4 mL 溶液を 3 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド 0.061 mL (0.46 mmol) で処理し、室温にて 10 分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 60 mg (0.92 mmol) を充填した。反応物を室温にて 14 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。この混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を RP - HPLC により精製し、凍結乾燥後、標記化合物の TFA 塩を白色粉末状物 45 mg として得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 454.3$.

【0343】

実施例 2 a l および 2 a m： (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オン および (R) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オンの合成

実施例 2 a l および 2 a m、工程 1： (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オン 100 mg のトルエン 2 mL 溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド 42 mg、アセタト (2' - ジー - t - ブチルホスフィノ - 1, 1' - ジフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) 7.8 mg および 4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キノリン 102.3 mg を加えた。混合物を 80 °C にて 14 時間加熱した後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をキラルクロマトグラフィー (OD カラム、移動相として 80 / 20 / 0.1 ヘキサン / iPrOH / Et₂NH) により精製し、(R) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オン [8 mg; MS 実測値: $(M + H)^+ = 491.3$] および (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キノリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オン [18 mg; MS 実測値: $(M + H)^+ = 491.3$] を得た。

30

40

【0344】

実施例 2 b b： 3 - ((S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - tert - ブチル安息香酸の合成

実施例 2 c 工程 4 記載の方法に従い、(S) - 3 - アミノ - 1 - [(1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - プロピルシクロヘキシル] ピロリジン - 2 - オン 223 mg を DMF 8 mL 中にて 3 - tert - ブチル - 5 - (メトキシカル

50

ボニル)安息香酸 165 mg (製造例 H6 工程 1 を参照のこと) とカップリングさせた。14 時間後、この反応混合物 2 mL を取り出し、精製して実施例 2 b a を得た。反応混合物の残存分に、水性 LiOH 48 mg (水 2 mL 中) および MeOH 1 mL を続けて充填した後、室温にて 14 時間撹拌した。混合物を 2.0% TFA/水で希釈し、ろ過し、R_P-HPLC により直接精製して標記化合物を得た。

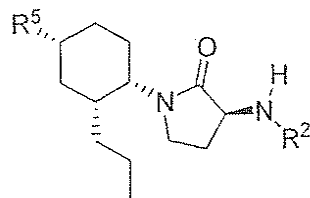
MS 実測値: $(M + H)^+ = 500.4$.

【0345】

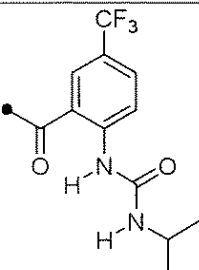
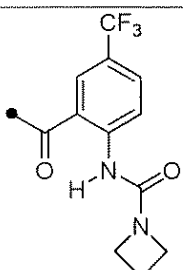
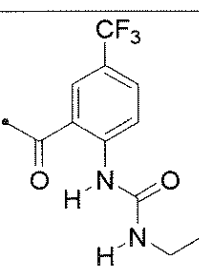
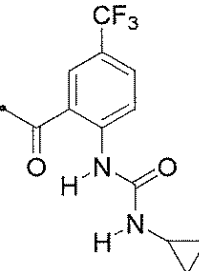
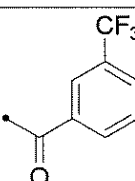
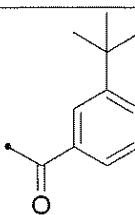
第 2-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 44】



【表 3 - 1】

実施例	R ⁵	R ²	別の工程	MS データ
2a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	568.3
2b	<i>i</i> -Pr(Me)N		2a, 工程 6	566.3
2c	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	554.4
2d	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	566.4
2e	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	468.3
2f	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	456.4

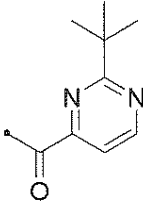
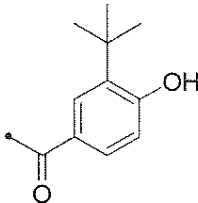
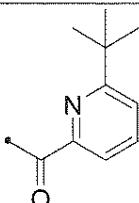
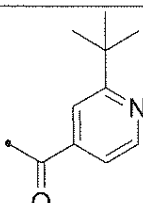
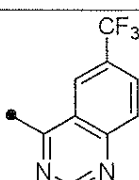
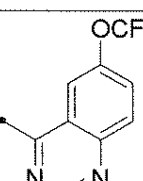
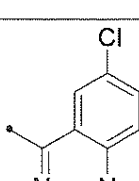
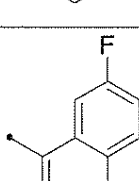
10

20

30

40

【表 3 - 2】

2g	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	458.4
2h	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	472.4
2i	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	457.4
2j	<i>i</i> -Pr(Me)N		2i, 工程 1	457.4
2k	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	492.4
2l	<i>i</i> -Pr(Me)N		2k, 工程 1	508.3
2m	<i>i</i> -Pr(Me)N		2k, 工程 1	458.3
2n	<i>i</i> -Pr(Me)N		2k, 工程 1	442.4

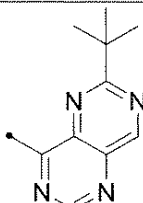
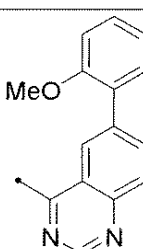
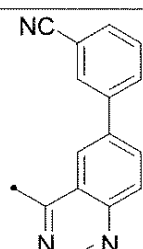
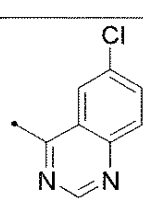
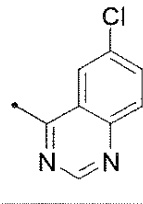
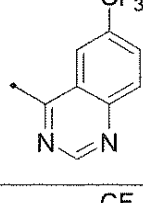
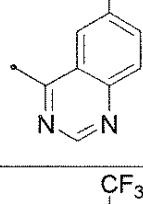
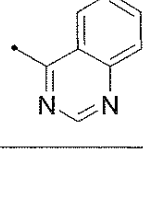
10

20

30

40

【表 3 - 3】

2o	<i>i</i> -Pr(Me)N		2k, 工程 1	482
2p	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	530
2q	<i>i</i> -Pr(Me)N		2p, 工程 1	525
2r	<i>i</i> -Pr(H)N		n/a	444
2s	<i>i</i> -Pr(Et)N		n/a	472
2t	<i>t</i> -Bu(H)N		n/a	492.4
2u	<i>t</i> -Bu(H)N [(<i>S</i>))立体配置]		n/a	492.4
2v	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 k 参照)	464.3

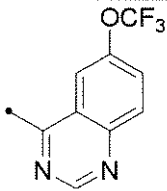
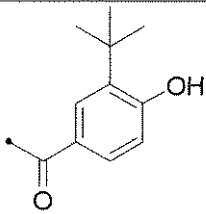
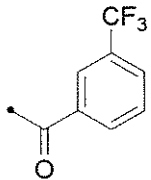
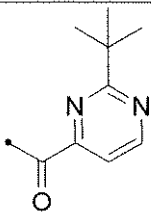
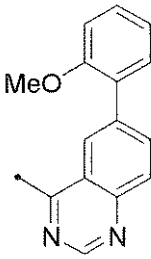
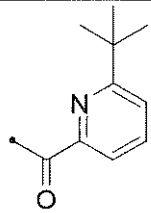
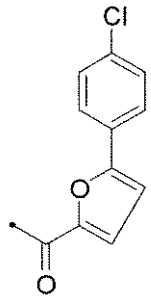
10

20

30

40

【表 3 - 4】

2w	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 k 参照)	480.3
2x	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	444.3
2y	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	440.2
2z	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	430.3
2aa	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 p 参照)	502.3
2ab	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	429.3
2ac	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	472.2

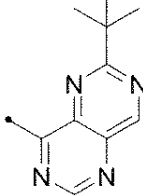
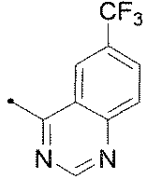
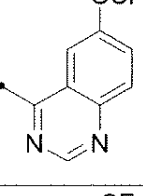
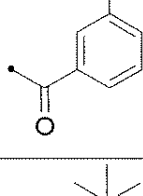
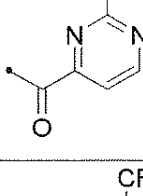
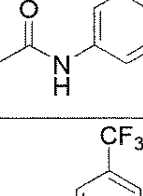
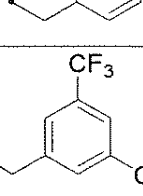
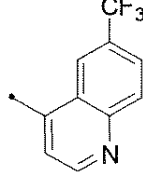
10

20

30

40

【表 3 - 5】

2ad	Me ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 k 参照)	454.3
2ae	Et ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 k 参照)	492.5
2af	Et ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4 (2 k 参照)	508.5
2ag	Et ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	468.3
2ah	Et ₂ N		2c, 工程 2 お よび 4	458.4
2ai	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	483.4
2aj	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	454.3
2ak	<i>i</i> -Pr(Me)N		2aj	522.3
2al	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	491.3

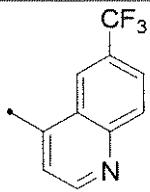
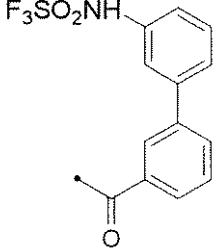
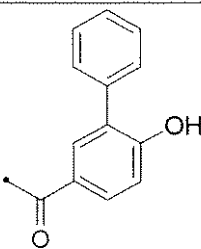
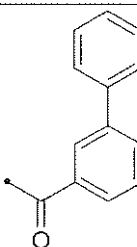
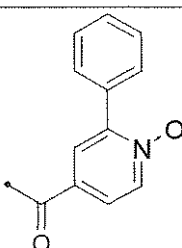
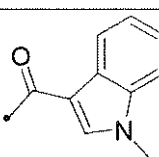
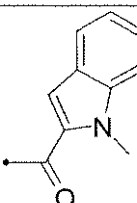
10

20

30

40

【表 3 - 6】

2am (1 a 1 の異性体)	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	491.3
2an	<i>i</i> -Pr(Me)N		2i, 工程 1	623.3
2ao	<i>i</i> -Pr(Me)N		2i, 工程 1	492.4
2ap	<i>i</i> -Pr(Me)N		2i, 工程 1	475.7
2aq	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	493.4
2ar	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	453
2as	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	453

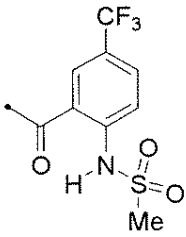
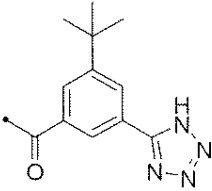
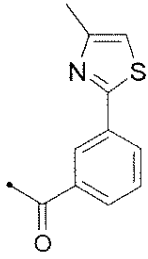
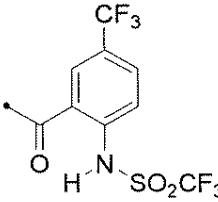
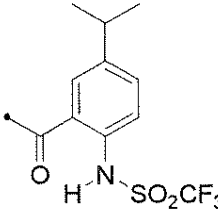
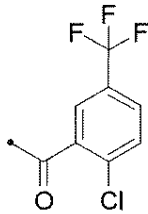
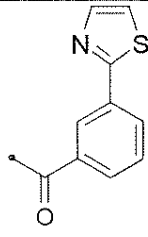
10

20

30

40

【表 3 - 7】

2at	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	561
2au	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	524
2av	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	497
2aw	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	615
2ax	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	589
2ay	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	503
2az	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	483

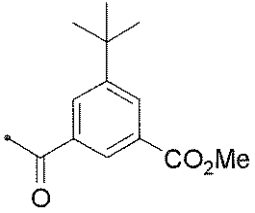
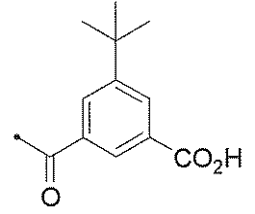
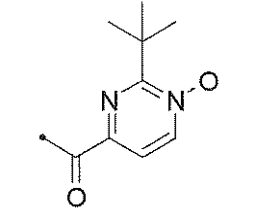
10

20

30

40

【表 3 - 8】

2ba	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	514.5
2bb	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	500.4
2bc	<i>i</i> -Pr(Me)N		2c, 工程 4	474.4

10

20

【 0 3 4 6 】

第 2 - B 表

第 2 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 4 - 1】

実施例	化合物名
2a	N-{(3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イル}-2-(3-イソプロピル-ウレイド)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド
2b	アゼチジン-1-カルボン酸(2-{(3S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル-メチル-アミノ)-2-プロピル-シクロヘキシル]-2-オキソ-ピロリジン-3-イルカルバモイル}-4-トリフルオロメチル-フェニル)アミド
2c	1-{2-[(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-3-エチルウレア
2d	1-(2-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-シクロプロピルウレア
2e	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
2f	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド
2g	2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
2h	3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド
2i	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド
2j	2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)イソニコチンアミド
2k	(S)-1-[(1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル]-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
2l	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

【表 4 - 2】

2m	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	
2n	(S)-3-(6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	
2o	(S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	10
2p	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2q	3-(4-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルアミノ)キナゾリン-6-イル)ベンゾニトリル	
2r	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	20
2s	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4S)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	
2t	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2u	(S)-1-((1S, 2R, 4S)-4-(tert-ブチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	30
2v	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2w	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2x	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド	
2y	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	40
2z	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド	

【表 4-3】

2aa	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2ab	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド	
2ac	5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド	
2ad	(S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	10
2ae	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2af	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2ag	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	20
2ah	2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(ジエチルアミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド	
2ai	1-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア	
2aj	(S)-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	
2ak	(S)-3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	30
2al	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2am	(R)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	
2an	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(3-トリフルオロメチルスルホンアミドフェニル)-ベンズアミド	40
2ao	4-ヒドロキシ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フェニル-ベンズアミド	

【表 4 - 4】

2ap	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フェニル-ベンズアミド	
2aq	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-フェニル-イソニコチンアミドN-オキシド	
2ar	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド	10
2as	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド	
2at	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(メチルスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	20
2au	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド	
2av	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド	
2aw	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンズアミド	30
2ax	5-イソプロピル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホンアミド)ベンズアミド	
2ay	2-クロロ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	
2az	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(チアゾール-2-イル)ベンズアミド	40
2ba	メチル3-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-5-tert-ブチルベンゾエート	

【表 4-5】

2bb	3-(((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-5-tert-ブチル安息香酸
2bc	2-tert-ブチル-1-オキソ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-プロピルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

【0347】

実施例 3 a ~ 3 e

実施例 3 a : (S)-1-((1S, 2S, 4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンおよびそのジアステレオマー (S)-1-((1S, 2S, 4S)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 3 a、工程 1 : N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 5.7 g をジクロロメタン 80 mL に懸濁させ、0℃まで冷却した後、ヘキサン中 2.0 M AlMe_3 29.1 mL を加えた。混合物を室温まで 1 時間にわたって昇温させ、次いで 0℃まで冷却した後、ジクロロメタン 80 mL 中のベンジル (1R, 2S, 5R)-7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ [3.2.1] オクタン-2-イルカーバメート 8.0 g を加えた。0℃にて 5 時間後、10% ロッセル塩溶液で反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を DMF 100 mL に溶解させた後、イミダゾール 1.97 g および TBSCl 4.4 g を加えた。反応物を室温にて 12 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和食塩水溶液で分液した。有機相を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (1S, 2R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロヘキシルカーバメート 11.2 g を得た。

20

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 451.3$.

【0348】

実施例 3 a、工程 2 : ベンジル (1S, 2R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロヘキシルカーバメート 4.0 g を THF 40 mL に溶解させ、-22℃まで冷却した後、ジエチルエーテル中 1.6 M MeLi 14.5 mL を加えた。-22℃にて 40 分後、0.5 N 塩酸溶液で反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (1S, 2R, 4R)-2-アセチル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシルカーバメート 5.7 g を得た。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 406.3$.

【0349】

実施例 3 a、工程 3 : メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 1.2 g をトルエン 16 mL 中に懸濁させた後、トルエン中 0.5 M カリウムビス(トリメチルシリル)アミド 5.8 mL を加えた。1 時間後、この溶液を 0℃まで冷却した後、トルエン 5.4 mL 中のベンジル (1S, 2R, 4R)-2-アセチル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシルカーバメート 660 mg を加えた。0℃にて 20 分後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。得られた

50

残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - (プロパー-1-エン-2-イル) シクロヘキシルカーバメート 380 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 404.2$.

【0350】

実施例 3 a、工程 4: MeOH 40 mL 中のベンジル (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - (プロパー-1-エン-2-イル) シクロヘキシルカーバメート 4.8 g に 10% Pd/C (デグサ製) 600 mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 下、撹拌した後、ろ過し、濃縮して (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキサミン 2.9 g を得た。

MS $(ES^+) = 272.3 (M + H)^+$.

【0351】

実施例 3 a、工程 5: (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキサミン 2.9 g を DMF 36 mL に溶解させ、0 °C まで冷却した後、N-Cbz メチオニン 5.5 g、4-メチルモルホリン 3.8 g および BOP 8.7 g を加えた。反応物を室温にて 12 時間撹拌した後、酢酸エチルおよび 1 N 塩酸溶液で分液した。有機相を集め、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン-2-イルカーバメート 5.3 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 537.3$.

【0352】

実施例 3 a、工程 6: ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1 - オキソブタン-2-イルカーバメート 5.3 g をヨードメタン 90 mL に溶解させ、得られた溶液を室温にて 72 時間撹拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩 (MS 実測値: $(M + H)^+ = 586.5$) を得た。この物質を DMSO 30 mL に溶解させ、溶液に炭酸セシウム 12.7 g を充填した。6 時間後、反応物を酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-イソプロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン-3-イルカーバメート [580 mg; MS 実測値: $(M + H)^+ = 375.3$] およびベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン-3-イルカーバメート [1.0 g、MS 実測値: $(M + H)^+ = 489.4$] を得た。

【0353】

実施例 3 a、工程 7: ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - イソプロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン-3-イルカーバメート 1.0 g を AcOH/THF/H₂O の 4/1/1 混合物 60 mL に溶解させた。72 時間後、AcOH/THF/H₂O の 4/1/1 混合物 30 mL をさらに加えた。この溶液をさらに 24 時間撹拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ-2-イソプロピルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン-3-イルカーバメート 750 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 375.3$.

【0354】

実施例3a、工程8：ベンジル（S）-1-（（1S, 2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-イソプロピルシクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート333mgをジクロロメタン5mLに溶解させ、0℃まで冷却した後、デス・マーチン試薬678.9mgを加えた。この溶液を室温まで1時間かけて昇温させ、次いで0℃まで冷却した後、さらにデス・マーチン試薬260mgを加えた。室温にて1時間後、ジエチルエーテルおよび1N水酸化ナトリウムで反応停止処理した。有機抽出物を集め、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ および炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮してベンジル（S）-1-（（1S, 2S）-2-イソプロピル-4-オキソシクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート350mgを得た。MS 実測値： $(\text{M} + \text{H})^+ = 373.4$ 。

10

【0355】

実施例3a、工程9：ベンジル（S）-1-（（1S, 2S）-2-イソプロピル-4-オキソシクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート350mgを $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ 2mLに溶解させた後、 $i\text{Pr}(\text{Me})\text{NH}$ 642mgを加えた。3時間後、この溶液を0℃まで冷却した後、 MeOH 3mLおよび NaBH_4 66.8mgを加えた。室温にて1時間後、0.5N水酸化ナトリウム溶液で反応停止処理し、ジクロロメタン（2×）で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮してジアステレオマー混合物ベンジル（S）-1-（（1S, 2S, 4R/S）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート162.4mgとした。

20

MS 実測値： $(\text{M} + \text{H})^+ = 430.5$ 。

【0356】

実施例3a、工程10：ベンジル（S）-1-（（1S, 2S, 4R/S）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート160mgを MeOH 6mLに溶解させた後、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 50mgを Parr ボトル中にて加えた。ボトルから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素60psi下5時間攪拌した後、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を MeOH 6mLに溶解させた後、 Parr ボトル中にて20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 75mgを加えた。ボトルから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素50psi下24時間攪拌した後、ろ過し、濃縮して（S）-3-アミノ-1-（（1S, 2S, 4R/S）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オン101mgを得た。

30

MS (ES^+) = 296.3 ($\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0357】

実施例3a、工程11：（S）-3-アミノ-1-（（1S, 2S, 4R/S）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オン85mgの EtOH 2.5mL溶液にトリエチルアミン0.2mLおよび4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン100.1mgを加えた。混合物を80℃にて14時間加熱した後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をキラルクロマトグラフィー（ADカラム、移動相として EtOH ）により精製し、（S）-1-（（1S, 2S, 4R）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オン[52mg; MS 実測値： $(\text{M} + \text{H})^+ = 492.4$] および（S）-1-（（1S, 2S, 4S）-2-イソプロピル-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オン[8mg; MS 実測値： $(\text{M} + \text{H})^+ = 492.4$]を得た。

40

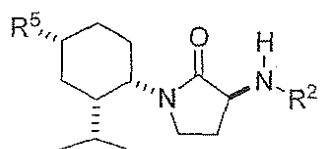
【0358】

第3-A表

50

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表の見出しの完全な説明について第1-A表を参照のこと。

【化45】



【表5】

実施例	R ⁵	R ²	別の工程	MSデータ
3a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	492
3b	(<i>S</i>) 立体配置の <i>i</i> -Pr(Me)N		3a参照	492
3c	<i>i</i> -Pr(Me)N		3a, 工程 1 1	508
3d	<i>i</i> -Pr(Me)N		3a, 工程 1 1	458
3e	<i>i</i> -Pr(Me)N		3a, 工程 1 1	457

【0359】

第3-B表

第3-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 6】

実施例	化合物名
3a	(S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
3b	(S)-1-((1S,2S,4S)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
3c	(S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
3d	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン
3e	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S,2S,4R)-2-イソプロピル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド

10

20

【0360】

実施例 4 a ~ 4 d

実施例 4 a: N-((S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 4 a、工程 1: (1R,2S,5R)-tert-ブチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-オキソ-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート 2.0 g を THF 50 mL および水 15 mL に溶解させた後、NaBH₄ 827 mg を加えた。5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止処理し、酢酸エチル(2×)で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮して tert-ブチル(1R,3R,4S)-4-((S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカーバメート 2.1 g を得た。

MS (ES+) = 462.5 (M + H)⁺.

【0361】

実施例 4 a、工程 2: tert-ブチル(1R,3R,4S)-4-((S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカーバメート 2.0 g を THF 50 mL に溶解させた後、フェニルジスルフィド 190 mg および n-Bu₃P 0.16 mL を加えた。反応物を還流温度にて 12 時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル(1R,3R,4S)-4-((S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(フェニルチオメチル)シクロヘキシルカーバメート 200 mg を得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 554.4.

【0362】

実施例 4 a、工程 3: tert-ブチル(1R,3R,4S)-4-((S)-3

30

40

50

ーベンジルオキシカルボニルアミノー2-オキソピロリジン-1-イル) - 3 - (フェニルチオメチル) シクロヘキシルカーバメート 150 mg を EtOH 2 mL に溶解させた後、水中のラネー 2800 ニッケル 100 mg を加えた。反応物を還流温度にて 12 時間加熱した。室温まで冷却後、反応物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノー2-オキソピロリジン-1-イル) - 3 - メチルシクロヘキシルカーバメート 64 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 446.4$.

【0363】

実施例 4 a、工程 4: tert-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノー2-オキソピロリジン-1-イル) - 3 - メチルシクロヘキシルカーバメート 91 mg をジクロロメタン 3 mL に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 2 mL を加えた。1 時間後、反応物を減圧濃縮した。得られた残渣を MeOH 3 mL に溶解させ、アセトン 0.15 mL を充填した。混合物を 5 分間攪拌した後、NaCNBH₃ 68 mg を充填した。反応物を 4 時間攪拌した後、ホルムアルデヒド 0.5 mL (37% 水溶液) を充填した。混合物を 1.5 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相 HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/TFA) により精製し、(S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノー1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オンの TFA 塩 81 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 388.3$.

【0364】

実施例 4 a、工程 5: MeOH 5 mL 中の (S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノー1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オン 47 mg を 20% Pd(OH)₂ 70 mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 下 4 時間攪拌した後、ろ過し、濃縮して (S) - 3 - アミノー1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オン 30 mg を得た。

MS (ES+) = 268.3 $(M + H)^+$.

【0365】

実施例 4 a、工程 6: (S) - 3 - アミノー1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルシクロヘキシル) ピロリジン-2-オン 28 mg を DMF 1 mL に溶解させた後、3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 37 mg、4 - メチルモルホリン 0.07 mL および BOP 86 mg を加えた。反応物を 1 時間攪拌した後、これを逆相 HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/TFA) により直接精製し、N - ((S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの TFA 塩 6 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 440.4$.

【0366】

実施例 4 d: (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - エチル - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン-2-オンの合成

実施例 4 d、工程 1: 実施例 2 a 工程 1 ~ 4 記載の手順に従い、工程 1 にてメチルトリフェニルホスホニウムヨージドに置き換えて、(1R, 2S, 5R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノー7-オキソ-6-アザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステルを { (3S) - 1 - [(1S, 2R, 4R) - 4 - tert-ブトキシカルボニルアミノー2-エチル-シクロヘキシル] - 2 - オキソ-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジルエステルに変換した。この物質 995 mg (2.2 mmol)の一部を 4:1 ジクロロメタン/TF A 20 mL に溶解させた。得られた溶液を室温にて 3 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、減圧濃縮し、この手順をさらに 2 回繰り返してベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-エチルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 360.2$.

【0367】

実施例 4 d、工程 2: ベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-エチルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート (2.2 mmol と仮定) を 1, 2-ジクロロエタン 27 mL に溶解させ、得られた溶液を酢酸 0.27 mL、アセトンおよび NaHB(OAc)₃ 1.15 g を続けて充填した後、50 °C まで 18 時間加熱した。反応物を減圧濃縮し、残渣をアセトニトリルに溶解させた。得られた溶液にホルムアルデヒドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを続けて充填した。反応物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製してベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 607 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 416.3$.

【0368】

実施例 4 d、工程 3: (S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのサンプル 100 mg を 33% HBr/AcOH 2.5 mL に溶解させ、25 分間攪拌した後、ジエチルエーテルで処理した。固体物質が見られた。エーテルをデカンテーションし、残存する固体を真空乾燥して (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンビス臭化水素塩を白色固体 43 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 283.2$.

【0369】

実施例 4 d、工程 4: (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンのビス臭化水素塩のサンプル 147 mg を EtOH 5 mL に溶解させ、得られた溶液にトリエチルアミン 0.55 mL および 4-クロロ-6-トリフルオロメチルキナゾリン 183 mg を充填した後、80 °C にて 14 時間加熱した。反応物を冷却し、減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルおよび水で分液した。有機相を水で 2 回抽出した。集めた水性抽出物を凍結乾燥し、得られた粉末状物を RP-HPLC により精製して (S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンを得た。

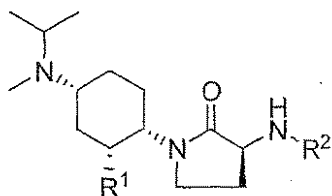
MS 実測値: $(M + H)^+ = 478.4$.

【0370】

第 4-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 46】



10

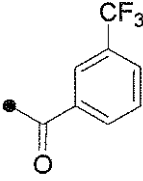
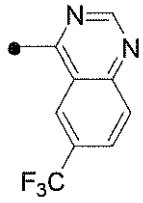
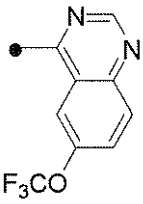
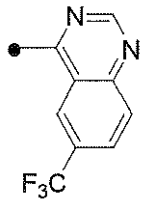
20

30

40

50

【表 7】

実施例	R1	R2	別の工程	MS データ
4a	Me		n/a	440
4b	Me		4a, 工程 6	464
4c	Me		4a, 工程 6	480
4d	Et		n/a	478

【0371】

第 4 - B 表

第 4 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 8】

実施例	化合物名
4a	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
4b	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
4c	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチルシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
4d	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-エチル-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン

【0372】

実施例 5 a ~ 5 l

実施例 5 a : N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 5 a、工程 1： (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 7 - オキソ - 6 - アザ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 2. 0 g のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液を水 8 mL、次いで水素化ホウ素ナトリウム 1. 01 g で処理した。混合物を室温にて 5 時間攪拌した後、水性水酸化ナトリウム (1. 0 M) 100 mL で処理し、60 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで 4 回抽出した。集めた抽出物を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル - ヘキサンで再結晶し、(1 R, 3 R, 4 S) - (4 - ベンジルオキシ - カルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルを白色固体 1. 44 g として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 379.28$.

10

【0373】

実施例 5 a、工程 2： (1 R, 3 R, 4 S) - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシメチル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル 1. 8 g を N, N - ジメチルホルムアミド 15 mL に溶解させた。ヨードメタン 50 mL、次いで酸化銀 5. 52 g を加え、混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物をセライトろ過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水および食塩水で続けて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(1 R, 3 R, 4 S) - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシメチルシクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルを無色ガム状物 1. 78 g として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 393$.

20

【0374】

実施例 5 a、工程 3： (1 R, 3 R, 4 S) - (4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシメチルシクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルの溶液 1. 24 g を MeOH 20 mL に溶解させ、得られた溶液に 20 重量% Pd (OH)₂/C 300 mg を充填した後、気体を抜き、水素でパージした。反応物を水素 1 atm 下 3 時間攪拌した後、酢酸エチル洗浄によりセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮して (1 R, 3 R, 4 S) - (4 - アミノ - 3 - メトキシメチル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル 815 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 259.2$.

【0375】

実施例 5 a、工程 4： (1 R, 3 R, 4 S) - (4 - アミノ - 3 - メトキシメチル - シクロヘキシル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル 1. 6 g (6. 2 mmol) の MeCN 30 mL 溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン 2. 2 mL (12. 4 mmol)、N - Cbz メチオニン 1. 75 g (6. 2 mmol) および HATU 2. 59 g (6. 82 mmol) を続けて充填した。反応物を一晩攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣にクロマトグラフィーを行い、(1 R, 3 R, 4 S) - [4 - (2 S) - (2 - ベンジルオキシ - カルボニルアミノ - 4 - メチルスルファニルブチルアミノ) - 3 - メトキシメチルシクロヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチルエステル 1. 74 g を白色泡状物として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 524.6$.

30

40

【0376】

実施例 5 a、工程 5： (1 R, 3 R, 4 S) - [4 - (2 S) - (2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルスルファニルブチルアミノ) - 3 - メトキシメチルシクロヘキシル] カルバミン酸 tert - ブチルエステルのサンプル 0. 95 g (1. 82 mmol) をヨードメタン 50 mL に激しく攪拌させながら溶解させ、得られた溶液を室温にて約 20 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、この手順をさらに 2 回繰り返した後、物質を高真空下 12 時間置いた。生成固体を THF 50 mL に溶解させ、得られた溶液を 0 °C まで冷却し、水素化ナトリウム 218 mg (9. 1 mmol) を一度に充填した。反応を 2. 5 時間進行させた後、飽

50

和塩化アンモニウムで反応停止処理し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を集め、乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、(3S) - [1 - (1S, 2R, 4R) - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジルエステル 570 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 476.3$.

【0377】

実施例 5 a、工程 6: (3S) - [1 - (1S, 2R, 4R) - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジルエステルのサンプル 0.57 g に実施例 2 c 工程 1 および 2 に記載の手順を行い、粗生成物を得た。これを RP-HPLC により精製し、ベンジル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの TFA 塩を白色粉末状物 415 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 432.4$.

【0378】

実施例 5 a、工程 7: 実施例 5 a 工程 3 記載の方法 (溶媒として MeOH の代わりに EtOH を用いた) を用いて、ベンジル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの TFA 塩のサンプル 75 mg を (S) - 3-アミノ-1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) ピロリジン-2-オン 57 mg に変換した。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 298.3$.

【0379】

実施例 5 a、工程 8: 2 c 工程 4 記載の手順に従い、(S) - 3-アミノ-1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) ピロリジン-2-オンのサンプルを標記化合物に変換した。RP-HPLC により精製し、N - ((S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メトキシメチル) シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの TFA 塩を白色粉末状物として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 470.3$.

【0380】

実施例 5 j: N - ((S) - 1 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (2-メトキシエチル) シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

実施例 5 j、工程 1: 上記実施例 2 a 工程 1 のプロトコールに従い、1.3 g of tert-ブチル (1R, 2S, 5R, 7R/S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 7-ヒドロキシ-6-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-カルボキシレート 1.3 g を、メチルトリフェニルホスホニウムヨード 1.7 g と 0.5 M KHMDS 8.5 mL から形成されるイリドの溶液と混合し、シリカゲルクロマトグラフィーを行い [(1S, 2R, 4R) - [4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2 - (ビニル) シクロヘキシル] カルバミン酸ベンジルエステル 0.50 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 375.2$.

【0381】

実施例 5 j、工程 2: [(1S, 2R, 4R) - [4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2 - (ビニル) シクロヘキシル] カルバミン酸ベンジルエステル化合物 0.82 g (2.2 mmol) を THF 15 mL に溶解させた。得られた溶液を 0℃ まで冷却し、9-BBN 11 mL (THF 中 0.5 M 溶液) を充填した。混合物を室温にて 20 時間攪拌した後、水性酢酸ナトリウム 0.6 g (水 1.5 mL 中) および 30% 過酸化水素 1

10

20

30

40

50

． 5 mL で続けて反応停止処理した。これを室温にて 14 時間攪拌し、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。水相を酢酸エチルで抽出し、集めた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、〔（1 S, 2 R, 4 R）－〔4-tert-ブトキシカルボニルアミノ－2－（ヒドロキシエチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジルエステル〕 0.42 g を白色泡状物として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 393.

【0382】

実施例 5 j、工程 3：〔（1 S, 2 R, 4 R）－〔4-tert-ブトキシカルボニルアミノ－2－（ヒドロキシエチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジルエステル〕 0.42 g (1.07 mmol) の DMF 4 mL 溶液にヨードメタン 20 mL および Ag₂O 1.24 g (5.35 mmol) を充填し、室温にて 14 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび最小限の酢酸エチルで希釈した。混合物を分離させた（下相が有機相）。水性物を酢酸エチルで抽出し、集めた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、〔（1 S, 2 R, 4 R）－〔4-tert-ブトキシカルボニルアミノ－2－（メトキシエチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジルエステル〕 0.255 g を得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 429.2.

【0383】

実施例 5 j、工程 4：〔（1 S, 2 R, 4 R）－〔4-tert-ブトキシカルボニルアミノ－2－（メトキシエチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸ベンジルエステルのサンプルに 5 工程 3～8 記載の手順を行い、RP-HPLC 精製および凍結乾燥の後、標記化合物 N－（（S）－1－（（1 S, 2 S, 4 R）－4－（イソプロピル（メチル）アミノ）－2－（2-メトキシエチル）シクロヘキシル）－2-オキソピロリジン－3-イル）－3－（トリフルオロメチル）ベンズアミドを白色粉状物として得た。

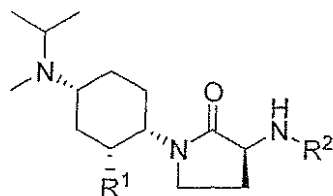
MS 実測値：(M + H)⁺ = 484.4.

【0384】

第 5-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 47】

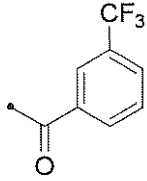
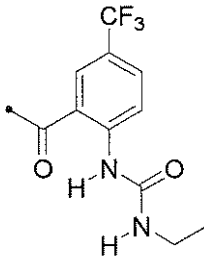
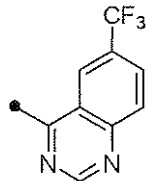
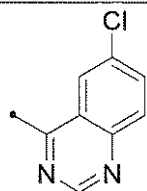
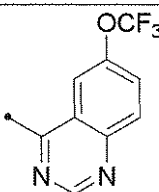


10

20

30

【表 9 - 1】

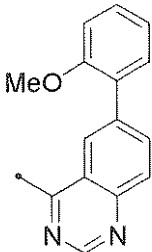
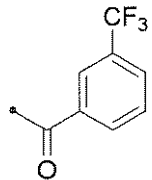
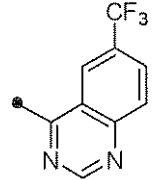
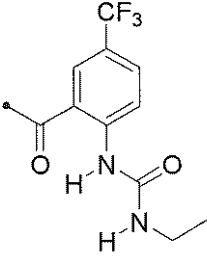
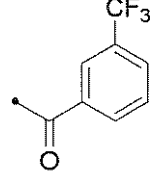
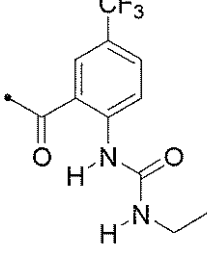
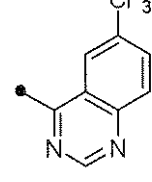
実施例	R1	R2	別の工程	MSデータ
5a	MeOCH ₂		n/a	470.3
5b	MeOCH ₂		5a, 工程 8	556.4
5c	MeOCH ₂		5a, 工程 8 (2k参照)	494.3
5d	MeOCH ₂		5a, 工程 8 (2k参照)	460.3
5e	MeOCH ₂		5a, 工程 8 (2k参照)	510.3

10

20

30

【表 9 - 2】

5f	MeOCH ₂		5a, 工程 8 (2k参照)	532.5
5g	EtOCH ₂		5a, 工程 2 および 8	484.4
5h	EtOCH ₂		5a, 工程 2 および 8 (2k参照)	508.4
5i	EtOCH ₂		5a, 工程 2 および 8	570.5
5j	MeOCH ₂ CH ₂		n/a	484.4
5k	MeOCH ₂ CH ₂		5j, 最終工程	570.5
5l	MeOCH ₂ CH ₂		5j, 最終工程 (2 k 参照)	508.4

【 0 3 8 5 】

第 5 - B 表

第 5 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 10-1】

実施例	化合物名
5a	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
5b	1-(2-(((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-エチルウレア
5c	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
5d	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン
5e	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
5f	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
5g	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
5h	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
5i	1-(2-(((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(エトキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-エチルウレア
5j	N-((S)-1-((1S, 2S, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
5k	(S)-1-((1S, 2S, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

【表 10-2】

51	1-(2-(((S)-1-((1S, 2S, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-メトキシエチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-エチルウレア
----	---

【0386】

実施例 6 a ~ 6 k

実施例 6 a : 1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オンの合成 10

実施例 6 a、工程 1 : 0 °C にて攪拌した (1 R , 2 S , 5 R) - t e r t - ブチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 7 - オキソ - 6 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - カルボキシレート 520 mg (1 . 14 mmol) の THF 16 mL 溶液に THF 1 . 7 mL (3 . 4 mmol) 中 2 . 0 M 塩化エチルマグネシウムを加えた。混合物を 0 °C にて 20 分間および室温にて 30 分間攪拌した。0 °C まで冷却した後、飽和塩化アンモニウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮してヘミアミナル (hemi-aminal) を油状物として得た。 20

MS 実測値: (M+H)⁺ = 488.1.

【0387】

実施例 6 a、工程 2 : THF 12 mL および水 6 mL 中の工程 1 のヘミアミナル (1 . 27 mmol) の溶液に 0 °C にて NaBH₄ 85 mg (2 . 25 mmol) を加え、混合物を 0 °C にて 20 分間、室温にて 40 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応停止処理し、混合物を酢酸エチル (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。6 : 4、7 : 3 次いで 8 : 2 の酢酸エチル : ヘキサンにより溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、所望の ((1 R , 3 R , 4 S) - 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシプロピル) シクロヘキシル) カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル の二つのジアステレオマー (~ 1 : 5 の比の溶出の早い異性体と溶出の遅い異性体) を油状物として得た。 30

MS 実測値: (M+H)⁺ = 490.3.

【0388】

実施例 6 a、工程 3 : 工程 2 のヒドロキシプロピル化合物の溶出の遅い異性体 419 mg (0 . 86 mmol) のジクロロメタン 4 mL 溶液にトリフルオロ酢酸 0 . 66 mL (8 . 6 mmol) を加え、混合物を 75 分間攪拌した。酸および溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに溶解させた。溶液を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮して所望のベンジル (S) - 1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメート を油状物として得た。 40

MS 実測値: (M+H)⁺ = 390.2.

【0389】

実施例 6 a、工程 4 : ベンジル (S) - 1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメート (0 . 86 mmol) の MeOH 5 mL 溶液にアセトン 0 . 6 mL を加え、混合物を 10 分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 544 mg (2 . 58 mmol) を加え、混合物を室温にて 4 時間攪拌した。攪拌の終わりに 37 % 水性 HCHO 0 . 4 mL を加え、混合物を室温にて 30 分間攪拌した。最後にさらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 181 mg (0 . 86 mmol) を加え、混合物を室温 50

にて18時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウムを加えることにより反応停止処理し、生成物を酢酸エチル(3×)で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。1:9:90の濃水酸化アンモニウム(cNH_4OH)— MeOH —ジクロロメタンにより溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、所望のベンジル (S)—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—2—オキソピロリジン—3—イルカーバメート267mgを油状物として得た。

【0390】

実施例6a、工程5: ベンジル (S)—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—2—オキソピロリジン—3—イルカーバメート267mgの MeOH 15mL溶液に10%Pd/C(デグサ製)~100mgを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに2回繰り返した。反応物を水素60psi下4時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して所望の(S)—3—アミノ—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン—2—オン190mgを油状物として得た。

【0391】

実施例6a、工程6: (S)—3—アミノ—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン—2—オン47.6mg(0.153mmol)のEtOH3mL溶液に4-クロロ—6—(トリフルオロメチル)キナゾリン46.3mg(0.2mmol)およびトリエチルアミン0.064mL(0.46mmol)を充填した。混合物をマイクロウェーブオーブン中100℃にて30分間加熱した。溶媒を留去し、0.8:7.2:92の比の濃水酸化アンモニウム— MeOH —ジクロロメタンにより溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、標記化合物1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—3—(6—(トリフルオロメチル)キナゾリン—4—イルアミノ)ピロリジン—2—オン47.3mgを固体として得た。

MS 実測値: $(\text{M}+\text{H})^+ = 508.3$

【0392】

実施例6b: 1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—3—(6—(トリフルオロメチル)キナゾリン—4—イルアミノ)ピロリジン—2—オンの合成

実施例6a工程2のヒドロキシプロピル化合物の溶出の遅い異性体を実施例6a工程3~6に記載の方法により、標記化合物1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—3—(6—(トリフルオロメチル)キナゾリン—4—イルアミノ)ピロリジン—2—オンに変換し、これはプロピル鎖のヒドロキシル基における実施例6aの異性体である。

MS 実測値: $(\text{M}+\text{H})^+ = 508.3$

【0393】

実施例6c: N—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)—2—オキソピロリジン—3—イル)—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

(S)—3—アミノ—1—((1S, 2R, 4R)—2—(1—ヒドロキシプロピル)—4—(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン—2—オン47.6mg(0.153mmol)の CH_3CN 2mL溶液にトリエチルアミン0.08mL(0.46mmol)、3-トリフルオロメチル安息香酸38mg(0.2mmol)およびTBTU73.7mg(0.23mmol)を加え、混合物を室温にて8時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウムおよび水で洗浄した。有機層を乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を0.8:7.2:92の

10

20

30

40

50

濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタンで溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(R)-1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド38.5mgを固体として得た。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 484.3$.

【0394】

実施例6f: 1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

10

実施例6a工程1~6に記載の方法により、工程1にて塩化エチルマグネシウムの代わりに臭化メチルマグネシウムを用いて(1R, 2S, 5R)-tert-ブチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレートから出発し、標記化合物1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンを精製した。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 494.3$.

【0395】

実施例6g: N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

20

実施例6f工程5にて製造した(S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンを用いて実施例6c記載の方法により、標記化合物N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを製造した。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 470.3$.

【0396】

30

実施例6h: 1-((1S, 2R, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

((1R, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレート4mg(実施例7a)のMeOH 1mL溶液に1N水酸化ナトリウム0.1mLを加え、混合物を室温にて9時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで中和した後、これを酢酸エチル(2×)で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。0.8:7.2:92の濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタンで溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、標記化合物1-((1S, 2R, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンを得た。

40

MS 実測値: $(M+H)^+ = 480.2$.

【0397】

実施例6i: 1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例6i、工程1: エーテル中の3M臭化メチルマグネシウム1.1mL(3.3

50

mmol) に 0℃にて (1R, 2S, 5R) -メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサカルボキシレート 295mg (0.66mmol) の THF 溶液を滴加し、混合物を 0~10℃にて 2.5 時間、10~25℃にて 40 分間撹拌した。飽和塩化アンモニウムを加えることにより反応停止処理し、生成物を酢酸エチル (3×) で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。0.8:7.2:92 の濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタンで溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製し、所望の生成物ベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 164mg および回収された出発物質 119mg を得た。

10

【0398】

実施例 6 i、工程 2: ベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 224mg の MeOH 15mL 溶液に 10% Pd/C (デグサ製) ~100mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 2 回繰り返した。反応物を水素 60psi 下 7 時間撹拌した後、ろ過し、減圧濃縮して所望の (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンを油状物として得た。

20

MS 実測値: (M+H)⁺ = 312.2.

【0399】

実施例 6 i、工程 3: 実施例 6 a 工程 6 記載の方法により、(S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンを所望の 1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンに変換した。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 508.3.

【0400】

30

実施例 6 j: N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 6 c 記載の方法により、(S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンを所望の N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに変換した。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 484.4.

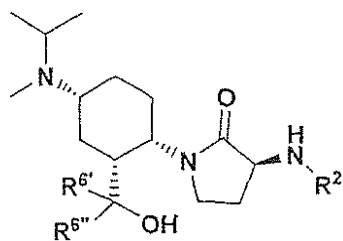
40

【0401】

第 6-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 4 8】



【表 1 1 - 1】

実施例	R ^{6'}	R ^{6''}	R ²	別の工程	MS データ
6a	H	Et		n/a	508.3
6b	H	Et		n/a	508.3
6c	H	Et		n/a	484.3
6d	H	Et		6c, 工程 6	474.4
6e	H	Et		6c, 工程 6	516.3
6f	H	Me		n/a	494.3
6g	H	Me		n/a	470.3
6h	H	H		n/a	480.2

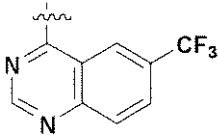
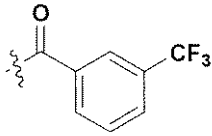
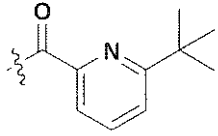
10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

6i	Me	Me		n/a	508.3
6j	Me	Me		n/a	484.4
6k	Me	Me		6j, 工程 3	474.4

【0 4 0 2】

第 6 - B 表

第 6 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 1 2 - 1】

実施例	化合物名
6a	1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
6b (6a のジアステレオマー)	1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
6c	N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
6d	N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-(tert-ブチル)ピリミジン-4-カルボキサミド
6e	5-(4-クロロフェニル)-N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド
6f	1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
6g	N-(1-((1S, 2R, 4R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【表 1 2 - 2】

6h	1-((1S, 2R, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
6i	1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
6j	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
6k	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド

10

20

30

40

50

【0403】

実施例7a～7f

実施例7a： (1R, 2S, 5R) - 5 - (イソプロピル(メチル)アミノ) - 2 - (2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレートの合成

実施例7a、工程1： (1R, 2S, 5R) - tert-ブチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-オキソピロリジン-1-イル) - 7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート 4.55 g (9.94 mmol) の THF 50 mL および水 50 mL 中の溶液に NaBH_4 を加え、混合物を室温にて5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した後、生成物を酢酸エチル(2×)で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮して油状残渣を得、これを4:6の酢酸エチルとヘキサンでトリチュレーションして結晶化し、純粋な((1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル 2.61 g を得た。

10

【0404】

実施例7a、工程2： 工程1のヒドロキシメチル化合物 2.61 g (5.66 mmol) のジクロロメタン 22 mL 溶液にトリフルオロ酢酸 4.36 mL (56.6 mmol) を加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。酸および溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルおよび水を減圧留去した。固体残渣を MeOH 中にて処理し、ろ過した。ろ液の溶媒を留去し、所望のベンジル(S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを蠟状固体として得た。

20

【0405】

実施例7a、工程3： 工程2の粗生成物のジクロロエタン 52 mL 溶液にアセトン 4.5 mL を加え、混合物を室温にて1時間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.9 g (18.4 mmol) を加え、混合物を室温にて16時間攪拌した。大量の固体を溶液から除去した。攪拌の終わりに37%水性 HCHO 2.9 mL を加え、MeOH 20 mL も加えて溶液を均一にした。1時間攪拌した後、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 g (9.4 mmol) を加え、混合物を室温にて2時間攪拌した。次いでさらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2 g 分 (9.4 mmol) を加え、攪拌を20時間続けた。飽和炭酸ナトリウムを加えることにより反応停止処理し、生成物を酢酸エチル(3×)で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。1:9:90の濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタンで溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製し、ベンジル(S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 0.8 g (MS 実測値: $(M+H)^+ = 418.2$) およびベンジル(S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 1.1 g (MS 実測値: $(M+H)^+ = 390.2$) を結晶として得た。

30

40

【0406】

実施例7a、工程4： 攪拌している(S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 300 mg (0.77 mmol) のピリジン 3 mL 溶液に塩化イソブチリル 0.16 mL (1.54 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン 20 mg を加え、混合物を室温にて4時間攪拌した。MeOH(数滴)を加えることにより反応停止処理し、30分間攪拌した。次いで揮発性物質を留去し、残渣を酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチル(6×)で抽出し、集めた抽出物を食塩

50

水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮して（（1 R, 2 S, 5 R）-2-（（S）-3-（ベンジルオキシカルボニル）-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）メチルイソブチレート油状物として得た。

【0407】

実施例7a、工程5： 工程4の粗生成物（（1 R, 2 S, 5 R）-2-（（S）-3-（ベンジルオキシカルボニル）-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）メチルイソブチレート（0.77 mmol）のMeOH 15 mL溶液に10% Pd/C（デグサ製）~100 mgを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに2回繰り返した。反応物を水素60 psi下4時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して所望の（（1 R, 2 S, 5 R）-2-（（S）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）メチルイソブチレートを油状物として得た。

10

【0408】

実施例7a、工程6： 実施例6a工程6記載の方法により、（（1 R, 2 S, 5 R）-2-（（S）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）メチルイソブチレートを所望の（（1 R, 2 S, 5 R）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-（2-オキソ-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートに変換した。

20

MS 実測値：(M+H)⁺ = 550.4.

【0409】

実施例7b： （（1 R, 2 S, 5 R）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-（2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートの合成

実施例6c記載の方法により、（（1 R, 2 S, 5 R）-2-（（S）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）メチルイソブチレートを所望の（（1 R, 2 S, 5 R）-5-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-（2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートに変換した。

30

MS 実測値：(M+H)⁺ = 526.3.

【0410】

実施例7d： （（1 R, 2 S, 5 R）-5-（ジメチルアミノ）-2-（2-オキソ-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-カルボキサミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートの合成

実施例7a工程4~6記載の方法により、実施例7a工程3の生成物（（S）-1-（（1 S, 2 R, 4 R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート）を所望の（（1 R, 2 S, 5 R）-5-（ジメチルアミノ）-2-（2-オキソ-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-カルボキサミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートに変換した。

40

MS 実測値：(M+H)⁺ = 522.3.

【0411】

実施例7e： （（1 R, 2 S, 5 R）-5-（ジメチルアミノ）-2-（2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）メチルイソブチレートの合成

実施例6c記載の方法により、実施例7a工程3の生成物（（S）-1-（（1 S, 2 R, 4 R）-4-（ジメチルアミノ）-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート）を所望の（（1 R, 2 S, 5 R）-5-（ジメチルアミノ）-2-（2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピ

50

ロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレートに変換した。

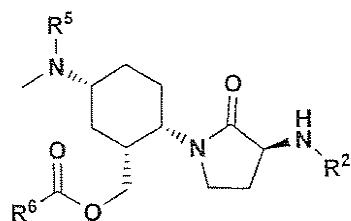
MS 実測値: $(M+H)^+ = 498.3$.

【0412】

第7-A表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第1-A表を参照のこと。

【化49】



10

【表13】

実施例	R ⁵	R ⁶	R ²	別の工程	MS データ
7a	iPr	iPr		n/a	550.4
7b	iPr	iPr		n/a	526.3
7c	iPr	iPr		7b, 工程 6	518.4
7d	Me	iPr		n/a	522.3
7e	Me	iPr		n/a	498.3
7f	Me	iPr		7e, 工程 6	490.4

20

30

40

【0413】

第7-B表

第1-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 1 4】

実施例	化合物名
7a	((1R,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレート
7b	((1R,2S,5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレート
7c	((1R,2S,5R)-2-(3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)メチルイソブチレート
7d	((1R,2S,5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレート
7e	((1R,2S,5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-(2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチルイソブチレート
7f	((1R,2S,5R)-2-(3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)メチルイソブチレート

【0 4 1 4】

実施例 8 a ~ 8 s

実施例 8 a : N - ((S) - 1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (メチルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドの合成

実施例 8 a、工程 1 : (1 R , 2 S , 5 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 7 - オキソ - 6 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 5 0 0 m g (1 . 3 m m o l) を T H F 1 0 m L および水 2 . 2 m L に溶解させた後、NaBH₄ 2 5 2 . 4 m g を加えた。5 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止処理し、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮して tert - ブチル (1 R , 3 R , 4 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシルカーバメート 5 0 5 m g を得た。

MS (ES+) = 375.4 (M + H)⁺.

【0 4 1 5】

実施例 8 a、工程 2 : tert - ブチル (1 R , 3 R , 4 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシルカーバメート 5 0 0 m g をジクロロメタン 4 . 5 m L に溶解させた後、Et₃N 1 8 6 . 9 m g を加えた。0 °C まで冷却した後、塩化メタンスルホニル 1 9 6 . 7 m g を滴加した。溶液を 1 時間にわたり室温まで昇温させた後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止処理し、ジクロロメタン (2 ×) で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮して ((1 R , 2 S , 5 R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - (tert

ーブトキシカルボニル) シクロヘキシル) メチルメタンスルホネート (MS (ES+) = 457.4 (M + H)⁺) を泡状物として得た。これをDMFに直接溶解させ、DMF 7 mLおよび水 0.5 mL中のナトリウムチオメトキシド 370 mgを含むフラスコに10℃にて滴加した。20分後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をMeOH 15 mLおよび水 4 mLに溶解させた。0℃まで冷却した後、オキソン 2.1 gを加えた。これを5時間攪拌した後、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 348 mgを得た。

10

MS (ES+) = 441.2 (M + H)⁺.

【0416】

実施例 8 a、工程 3: tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 5.5 gのMeOH 40 mL溶液に10% Pd/C (デグサ製) 800 mgを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素 1 atm下3時間攪拌した後、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をDMF 41 mLに溶解させ、0℃まで冷却した後、N-Cbzメチオニン 6.35 g、4-メチルモルホリン 4.4 gおよびBOP 9.92 gを加えた。反応物を室温にて12時間攪拌した後、酢酸エチルおよび1N塩酸溶液で分液した。有機相を集め、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-(S) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(メチルチオ) プタナミド) -3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 6.9 gを得た。

20

MS 実測値: (M + H)⁺ = 572.4.

【0417】

実施例 8 a、工程 4: tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-(S) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(メチルチオ) プタナミド) -3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 6.9 gをヨードメタン 100 mLに溶解させ、得られた溶液を室温にて72時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩 (MS 実測値: (M + H)⁺ = 586.5) を得た。この物質をDMF 20 mLに溶解させ、溶液に炭酸セシウム 12.0 gを充填した。12時間後、反応物を酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-(S) -3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル) -3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 2.4 gを得た。

30

MS 実測値: (M + H)⁺ = 524.3.

【0418】

実施例 8 a、工程 5: tert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-(S) -3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル) -3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 835 mgのMeOH 5 mL溶液に10% Pd/C (デグサ製) 800 mgを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素 1 atm下2時間攪拌した後、ろ過し、濃縮してtert-ブチル (1R, 3R, 4S) -4-(S) -3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル) -3-(メチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 566 mgを得た。

40

MS 実測値: (M + H)⁺ = 390.3.

【0419】

実施例 8 a、工程 6: 3-(トリフルオロメチル) 安息香酸 252.4 mgをDMF

50

5 mLに溶解させ、4-メチルモルホリン 0.42 mLを加えた後、BOP 511 mgを加えた。10分後、tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート 300 mgを加えた。反応物を1時間攪拌した後、これを酢酸エチルおよび1N塩酸溶液で分液した。有機相を集め、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-3-(メチルスルホニルメチル)-4-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカーバメート 560 mgを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 562.2$.

10

【0420】

実施例 8a、工程 7: tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-3-(メチルスルホニルメチル)-4-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカーバメート 560 mgをジクロロメタン 5 mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸 5 mLを加えた。1時間後、反応物を減圧濃縮した。得られた残渣をMeOH 5 mLに溶解させ、アセトン 0.6 mLおよび酢酸ナトリウム 316 mgを充填した。混合物を5分間攪拌した後、NaCNBH₃ 261 mgを充填した。反応物を4時間攪拌した後、ホルムアルデヒド 0.3 mL (37%水溶液)を充填した。混合物を1.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2×)で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/TFA)により精製し、N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドのTFA塩 347 mgを得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 504.2$.

【0421】

実施例 8p: (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 8p、工程 1: tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-4-((S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート 714 mgをジクロロメタン 15 mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸 7 mLを加えた。室温にて1時間後、反応物を減圧濃縮した。この残渣をMeOH 15 mLに溶解させ、アセトン 1.0 mLおよび酢酸ナトリウム 558 mgを充填した。混合物を5分間攪拌した後、NaCNBH₃ 461 mgを充填した。反応物を2時間攪拌した後、ホルムアルデヒド 0.5 mL (37%水溶液)およびNaCNBH₃ 461 mgを充填した。混合物を1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2×)で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥(硫酸マグネシウム)し、ろ過し、濃縮してベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 1.5 gを得た。

30

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 466.4$.

【0422】

実施例 8p、工程 2: 上記ベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートで得られた物質 600 mgを室温にて33% HBr/AcOH 10 mLに溶解させた。溶液を30分間攪拌した後、ジエチルエーテルを加えた。これにより析出物が生じ、これを単離して(S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンのビス臭化水素塩 525 mgを得た。

50

MS 実測値: $(M + H)^+ = 346.5$.

【0423】

実施例 8 p、工程 3: (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン 100 mg の EtOH 5 mL 溶液にトリエチルアミン 0.14 mL および 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン 68.7 mg を加えた。混合物を 80 °C にて 14 時間加熱した後、これをろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/TFA) により精製し、(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの TFA 塩 30 mg を得た。

10

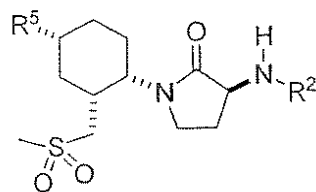
MS 実測値: $(M + H)^+ = 542.6$.

【0424】

第 8-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 50】



20

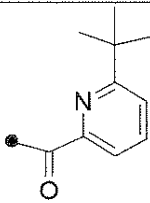
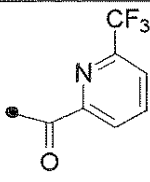
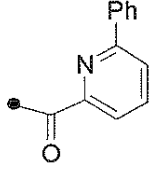
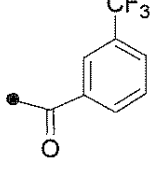
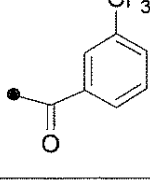
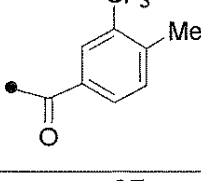
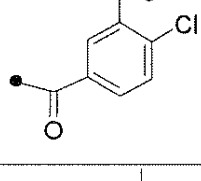
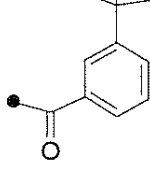
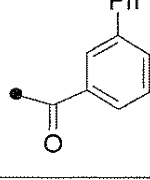
【表 15-1】

実施例	R ⁵	R ²	別の工程	MS データ
8a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	518
8b	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	549
8c	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	510

30

40

【表 15-2】

8d	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	507
8e	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	519
8f	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	527
8g	<i>i</i> -Pr(Et)N		8a, 工程 7	532
8h	<i>tert</i> -BuCH ₂ (H)N		8a, 工程 7	532
8i	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	532
8j	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	552
8k	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	506
8l	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	526

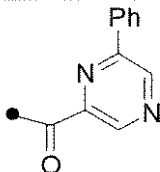
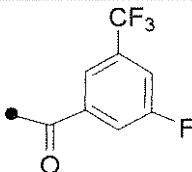
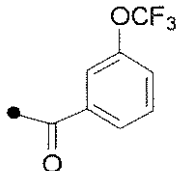
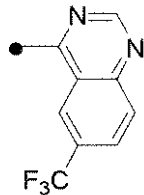
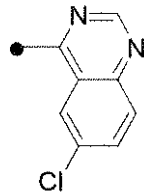
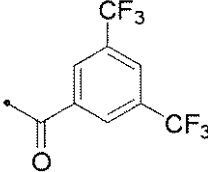
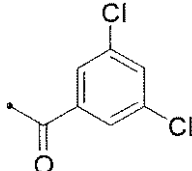
10

20

30

40

【表 15-3】

8m	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	528
8n	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	536
8o	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	534
8p	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	542
8q	<i>i</i> -Pr(Me)N		8p, 工程 3	508
8r	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	586
8s	<i>i</i> -Pr(Me)N		8a, 工程 6	518

【0425】

第 8-B 表

第 8-A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

10

20

30

40

【表 16-1】

実施例	化合物名
8a	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
8b	2-アミノ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド
8c	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
8d	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド
8e	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
8f	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-フェニルピコリンアミド
8g	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
8h	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(メチルスルホニルメチル)-4-(ネオペンチルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
8i	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
8j	4-クロロ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
8k	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド

10

20

30

40

【表 16-2】

8l	3-フェニル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド	
8m	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-フェニルピラジン-2-カルボキサミド	
8n	3-フルオロ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10
8o	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	
8p	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン	20
8q	(S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン	
8r	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド	
8s	3,5-ジクロロ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド	30

【0426】

実施例 9 a ~ 9 m

実施例 9 a : N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 9 a、工程 1 : ((1R, 2S, 5R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル)メチルメタンスルホネート 12.1 g を DMF 50 mL および HMPA 25 mL に 0℃ にて溶解させた後、DMF 50 mL 中のナトリウム 2-メチル-2-プロパンチオレート 6.3 g を加えた。室温まで昇温させた後、冷水で反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブチルチオメチル)シクロヘキシルカーバメート 13.0 g を得た。

MS (ES+) = 451.4 (M + H)⁺.

10

20

30

40

50

【0427】

実施例9a、工程2： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-（tert-ブチルチオメチル）シクロヘキシルカーバメート12.1gをMeOH120mLおよび水60mLに溶解させた。0℃まで冷却した後、オキソン41.0gを加えた。これを5時間攪拌した後、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート7.35gを得た。

MS (ES+) = 483.3 (M + H)⁺.

【0428】

実施例9a、工程3： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート7.3gのMeOH80mL溶液に10%Pd/C（デグサ製）5.0gを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素1atm下3時間攪拌した後、ろ過し、濃縮してtert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-アミノ-3-（tert-ブチルチオメチル）シクロヘキシルカーバメート5.0gを得た。

MS (ES+) = 349.3 (M + H)⁺.

【0429】

実施例9a、工程4： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-アミノ-3-（tert-ブチルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートの溶液4.8gをDMF40mLに溶解させ、0℃まで冷却した後、N-Cbzメチオニン4.3g、4-メチルモルホリン7.6gおよびBOP7.9gを加えた。反応物を室温にて12時間攪拌した後、酢酸エチルおよび1N塩酸溶液で分液した。有機相を集め、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-（（S）-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-（メチルチオ）ブタナミド）-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート8.4gを得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 614.4.

【0430】

実施例9a、工程5： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-（（S）-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-（メチルチオ）ブタナミド）-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート6.2gをヨードメタン60mLおよびジクロロメタン15mLに溶解させた。得られた溶液を室温にて72時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩を得た。この物質をDMF60mLに溶解させ、溶液に炭酸セシウム13.2gを充填した。12時間後、反応物を酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮してtert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-（（S）-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート5.5gを得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 566.5.

【0431】

実施例9a、工程6： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-（（S）-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（tert-ブチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート880mgを0℃にてジクロロメタン5mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸10mLを加えた。室温にて1時間後、反応物を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮した。この残渣をジ

10

20

30

40

50

クロロエタン 6 mL およびアセトン 6 mL に溶解させた後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 637.6 mg を加えた。2 時間後、ホルムアルデヒド 6.0 mL (37% 水溶液) を $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 310 mg とともに加えた。混合物を 1 時間攪拌し、飽和炭酸ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮してベンジル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメート 1.0 g を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 522.5$.

【0432】

実施例 9 a、工程 7: 上記のようにして得られた物質ベンジル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメート 1.0 g を室温にて 33% HBr/AcOH 5 mL に溶解させた。溶液を 30 分間攪拌した後、ジエチルエーテルを加えた。これにより析出物が生じ、これを単離した。固体を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、濃縮して (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オン 250 mg を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 388.4$.

【0433】

実施例 9 a、工程 8: (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オン 23 mg を DMF 1.5 mL に溶解させ、0 °C まで冷却した後、4-フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 23 mg、4-メチルモルホリン 0.02 mL および BOP 49 mg を加えた。反応物を室温にて 12 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液を分液した。有機相を集め、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/ TFA) により精製し、 $\text{N} - ((\text{S}) - 1 - ((1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{R}) - 2 - (\text{tert} - \text{ブチルスルホニルメチル}) - 4 - (\text{イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル}) - 2 - \text{オキソピロリジン} - 3 - \text{イル}) - 4 - \text{フルオロ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル})$ ベンズアミドの TFA 塩 8 mg を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 578.3$.

【0434】

実施例 9 j: (S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オンの合成

実施例 9 j、工程 1: (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) シクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オンビス臭化水素塩 100 mg の EtOH 2 mL 溶液にトリエチルアミン 0.076 mL および 4-クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン 63 mg を加えた。混合物を 80 °C にて 6 時間加熱した後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC (勾配溶液、水/アセトニトリル/ TFA) により精製し、(S) - 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (tert-ブチルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オンの TFA 塩 63 mg を得た。

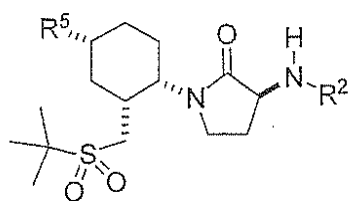
MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 584.6$.

【0435】

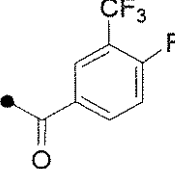
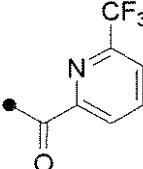
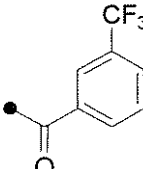
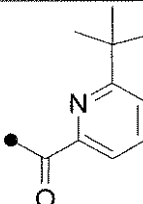
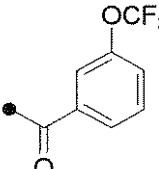
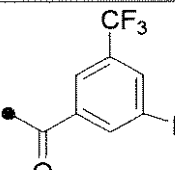
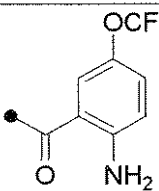
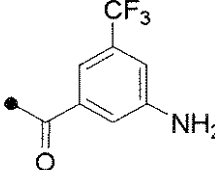
第 9 - A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1 - A 表を参照のこと。

【化 5 1】



【表 17-1】

実施例	R5	R2	別の工程	MS データ
9a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	578
9b	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	561
9c	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	560
9d	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	549
9e	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	576
9f	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	578
9g	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	591
9h	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	575

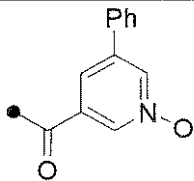
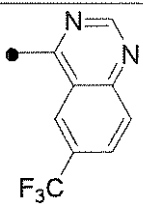
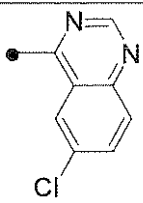
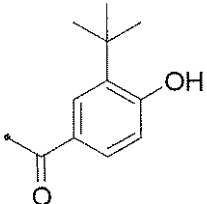
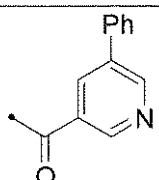
10

20

30

40

【表 17-2】

9i	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	585
9j	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	584
9k	<i>i</i> -Pr(Me)N		9j, 工程 1	550
9l	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	564
9m	<i>i</i> -Pr(Me)N		9a, 工程 8	569.5

【0436】

第9-B表

第9-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

10

20

30

【表 18-1】

実施例	化合物名
9a	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
9b	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
9c	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
9d	6-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピコリンアミド

10

20

【表 18-2】

9e	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド
9f	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
9g	2-アミノ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド
9h	3-アミノ-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
9i	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-フェニルニコチンアミドN-オキシド
9j	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
9k	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
9l	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-4-ヒドロキシベンズアミド
9m	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(tert-ブチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-フェニルニコチンアミド

10

20

30

【0437】

実施例 10a ~ 10m

40

実施例 10a: N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 10a、工程 1: 0℃まで冷却したN-((1S, 2R, 4R)-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシメチル-シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルエステル440mg (1.16mmol、実施例5a工程1を参照のこと)のジクロロメタン20mL溶液にEt₃NO. 3mL (2mmol)およびMsCl 0.1mL (1.39mmol)を加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加えた。水相を酢酸エチル(2×25mL)で抽出し、濃縮してさらに用いるための油状物を得た。別のフラスコ中にて、プロパン-2-チオール0.22mL (2.3mmol)

50

を0℃まで冷却したDMF 10 mLに溶解させ、次いで水素化ナトリウム93 mg (2.32 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、製造したばかりの油状物のDMF 10 mL溶液をゆっくりと加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物を得、これを酢酸エチル：ヘキサン(30：70)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-(1S, 2R, 4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニルメチル-シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルエステル160 mg (33%)を得た。

MS [M + H]⁺ 437.

【0438】

10

実施例10a、工程2： N-(1S, 2R, 4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-イソプロピルスルファニルメチル-シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチルエステル1 g (2.3 mmol)のiPrOH 20 mL溶液に室温にて水10 mL中のオキソソ2.8 g (4.6 mmol)を加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗製のN-(1S, 2R, 4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルエステル900 mg (90%)を得た。

MS [M + H]⁺ 469.

【0439】

20

実施例10a、工程3： N-(1S, 2R, 4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルエステル2 gのMeOH 50 mL溶液に10% Pd/C (デグサ製) 1.5 gを充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに3回繰り返した。反応物を水素1 atm下4時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮してtert-ブチル(1R, 3R, 4S)-4-アミノ-3-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート1 gを得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 335.

【0440】

実施例10a、工程4： tert-ブチル(1R, 3R, 4S)-4-アミノ-3-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメートのサンプル1 g (2.9 mmol)をDMF 20 mLに溶解させ、得られた溶液にN-Cbzメチオニン850 mg (2.9 mmol)、N,N-ジエチルイソプロピルアミン0.5 mL (2.9 mmol)およびHATU 1.1 g (2.9 mmol)を充填した。反応物を室温にて12時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、水相を酢酸エチル(1×)で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジルオキシカルボニルtert-ブチル(1R, 3R, 4S)-4-(S)-2-アミノ-4-(メチルチオ)ブタナミド-3-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート1.4 g (82%)を得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 599.

【0441】

実施例10a、工程5： ベンジルオキシカルボニルtert-ブチル(1R, 3R, 4S)-4-(S)-2-アミノ-4-(メチルチオ)ブタナミド-3-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート化合物1.4 gを酢酸エチルで「湿らせ」た後、大部分の酢酸エチルを窒素雰囲気下留去した。残渣をヨードメタン20 mLに溶解させ、得られた溶液を室温にて48時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩(MS 実測値：(M + H)⁺ = 616)を得た。この物質をDMF 20 mLに溶解させ、溶液に炭酸セシウム2.2 gを充填し、室温にて12時間攪拌した後、酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を

30

40

50

乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-4-（（*S*）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート 185 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 552$.

【0442】

実施例 10 a、工程 6: ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-4-（（*S*）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート 1 g の MeOH 20 mL 溶液に 10% Pd/C（デグサ製）250 mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 下 12 時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-4-（（*S*）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 418$.

【0443】

実施例 10 a、工程 7: DMF 10 mL 中の *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-4-（（*S*）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル 200 mg（0.47 mmol）に 3-（トリフルオロメチル）安息香酸 109 mg（0.57 mmol）、N, N-ジエチルイソプロピルアミン 0.1 mL（0.57 mmol）および HATU 216 mg（0.57 mmol）を充填した。反応物を室温にて 48 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、水相を酢酸エチル（1×）で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮して *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）-4-（（*S*）-2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 590$.

【0444】

実施例 10 a、工程 8: *tert*-ブチル（1*R*, 3*R*, 4*S*）-3-（イソプロピルスルホニルメチル）-4-（（*S*）-2-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシルカーバメートのジクロロメタン 10 mL 溶液をトリフルオロ酢酸 4 mL で処理した。1 時間後、反応物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮してアミン（MS 実測値: $(M + H)^+ = 490$ ）を得た。アミン 30 mg（0.06 mmol）をジクロロメタン 10 mL に溶解させ、アセトン ~ 2 mL を充填し、混合物を 5 分間攪拌した後、NaCNBH₃ 50 mg（0.12 mmol）を充填した。反応物を室温にて 4 時間攪拌した後、ホルムアルデヒド 2 mL（30% 水溶液）を充填した。混合物を 1.5 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル（2×）で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製し、標記化合物 N-（（*S*）-1-（（1*S*, 2*R*, 4*R*）-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イル）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミドの TFA 塩を凍結乾燥後、白色粉状物 15 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 546$.

【0445】

実施例 10 b: （*S*）-1-（（1*S*, 2*R*, 4*R*）-4-（イソプロピル（メチル）アミノ）-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オンの合成

実施例 10 b、工程 1： ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1 R, 3 R, 4 S) - 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 1 g のジクロロメタン 30 mL 溶液に TFA 6 mL を室温にて加えた。反応物を 5 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を 1 N 水酸化ナトリウム 100 mL および酢酸エチル 150 mL で分液した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、有機相を集め、食塩水 25 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - アミノ - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 452$.

10

【0446】

実施例 10 b、工程 2： 工程 1 で製造されたベンジルベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - アミノ - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメートすべて (1 eq) をジクロロメタン 20 mL に溶解させた。得られた溶液にアセトン (10 eq) を充填し、室温にて 10 分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 eq) を一度に加えた。反応物を室温にて 10 時間攪拌した後、ホルムアルデヒド (37 重量%水溶液中 10 eq) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 eq) を続けて充填した。反応物を室温にてさらに 9 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。水性混合物を酢酸エチル (200 mL、次いで 2 × 75 mL) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水 30 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた油状物を放置した後、いくらかパラホルムアルデヒド関連生成物が固体化し、これらは混合物を最小限の容積の酢酸エチルに溶解させ、ろ過することにより除去した。次いで濃縮し、ベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメートを得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 508$.

【0447】

実施例 10 b、工程 3： 工程 2 で製造されたベンジル (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イルカーバメートすべて 250 mg (0.5 mmol) に 30% HBr / AcOH 5 mL を充填した。反応容器を昇温させ、激しく気体が発生した。混合物を室温にて 25 分間攪拌し、次いでフラスコを冷水浴中に置いた後、ジエチルエーテル 20 mL を加えた。得られた固体を集め、ジエチルエーテルで 2 回洗浄し、減圧濃縮して (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オン 240 mg (91% 収率) を得た。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 374$.

【0448】

実施例 10 b、工程 4： (S) - 3 - アミノ - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) ピロリジン - 2 - オン 75 mg (0.14 mmol) の EtOH 2 mL 溶液にトリエチルアミン 0.12 mL (0.84 mmol) および 4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン 39 mg (0.16 mmol) を加えた。混合物を 80 °C にて 14 時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣を HPLC により精製し、標記化合物 (S) - 1 - ((1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イルアミノ) ピロリジン - 2 - オン 35 mg (44% 収率) を得た。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 570$.

【0449】

50

実施例 10c: 3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 10c、工程 1: (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン 40mg (0.08mmol) の DMF 2mL 溶液にジイソプロピルエチルアミン 0.1mL (0.6mmol)、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 18mg (0.1mmol) および HATU 38mg (0.1mmol) を加えた。反応物を室温にて 14 時間攪拌し、一部濃縮し、RP-
HPLC により精製して標記化合物 20mg を得た。

10

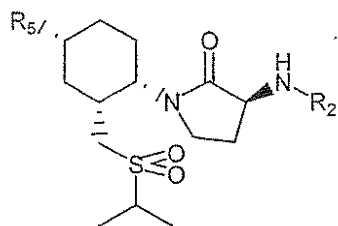
MS 実測値: $(M + H)^+ = 538$.

【0450】

第 10-A 表

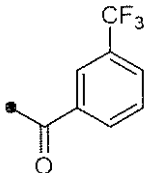
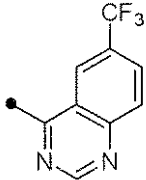
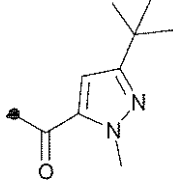
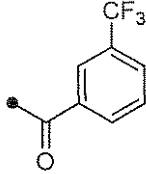
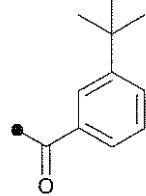
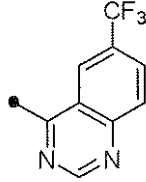
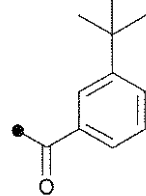
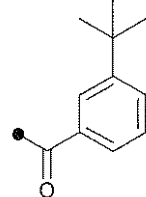
次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 52】



20

【表 19-1】

実施例	R ⁵	R ²	別の工程	MS データ
10a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	546
10b	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	570
10c	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	538
10d	ピロリジン		10a, 工程 8	544
10e	<i>i</i> -Pr(Me)N		10a, 工程 6	534
10f	<i>i</i> -Pr(Et)N		10b, 工程 1	584
10g	<i>i</i> -Pr(Et)N		10a, 工程 6 および 8	548
10h	<i>i</i> -Pr(Pr)N		10a, 工程 6 および 8	562

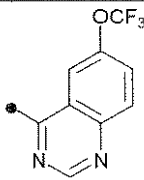
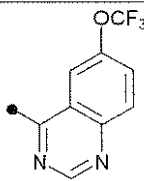
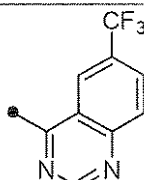
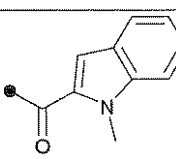
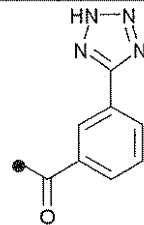
10

20

30

40

【表 19-2】

10i	<i>i</i> -Pr(Me)N		10b, 工程 4	586
10j	<i>i</i> -Pr(Et)N		10b, 工程 2 および 4	600
10k	<i>i</i> -Pr(Et)N		10b, 工程 2	584
10l	<i>i</i> -Pr(Me)N		10a, 工程 6	531
10m	<i>i</i> -Pr(Et)N		10b, 工程 2 および 4 (10c 参照)	560

【0451】

第 10-B 表

第 10-A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

10

20

30

【表 20-1】

実施例	化合物名
10a	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
10b	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
10c	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
10d	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

20

【表 20-2】

10e	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド
10f	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
10g	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド
10h	3-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(プロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド
10i	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
10j	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
10k	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
10l	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド
10m	N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

10

20

30

【0452】

実施例 11a ~ 11e

40

実施例 11a: N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-2-(エチルスルホニルメチル)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 11a、工程 1: ベンジルオキシカルボニル tert-ブチル (1R, 3R, 4S)-4-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカーバメート 5.60 g (14.7 mmol) のジクロロメタン 32 mL 溶液に 0℃にて NEt_3 4.73 g (44.2 mmol) および塩化メタンスルホニル 1.71 mL (22.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて窒素雰囲気下 2 時間攪拌した後、0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム 200 mL で反応停止処理した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム 250 mL および食塩水 100 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧濃縮して中間体を

50

黄色泡状物として得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.85-4.83 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.17-3.96 (m, 3H), 3.70-3.35 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.10-0.94 (m, 7H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 457 [$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}$] $^+$.

エタンチオール溶液 908 μL (12.3 mmol) および無水 DMF 31 mL を窒素雰囲気下 0℃ まで冷却した後、水素化ナトリウム 491 mg (鉍油中 60% ディスパージョン、12.3 mmol) を加えた。この混合物に上記で製造したばかりの中間体 2.80 g (6.1 mmol) の無水 DMF 30 mL 溶液を 0℃ にて加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、12 時間攪拌し、0℃ まで冷却し、飽和塩化アンモニウム 200 mL で反応停止処理した。混合物を酢酸エチル 500 mL で抽出し、有機層を 5% 塩化リチウム (2×250 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、濃縮してベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルチオメチル) シクロヘキシルカーバメート 3.00 g を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.20 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 1H) 2.78-2.41 (m, 4H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-0.72 (m, 9H), 1.44 (s, 9H); ESI MS m/z 423 [$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$.

【0453】

実施例 11a、工程 2: ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルチオメチル) シクロヘキシルカーバメート 3.00 g (6.13 mmol) の 2-PrOH 16 mL 溶液に 0℃ にてオキソン (登録商標) 23.0 g (36.8 mmol) の水 30 mL 中の懸濁液を加えた。反応混合物を室温にて 12 時間攪拌した後、水 200 mL で希釈し、酢酸エチル (3×250 mL) で抽出した。有機層を食塩水 50 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、酢酸エチル) により精製し、ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 1.89 g (68%) を白色固体として得た。

mp 54-58℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.32 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.50-2.18 (m, 2H), 2.08-0.80 (m, 8H), 1.43 (s, 9H); ESI MS m/z 455 [$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.7% (領域百分率), t_R = 3.76 分

【0454】

実施例 11a、工程 3: MeOH 30 mL 中のベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメートの一部 1.7 g に 10% Pd/C (デグサ製) 300 mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 下 4 時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 1.1 g を得た。

MS 実測値: $(\text{M} + \text{H})^+ = 321$.

【0455】

実施例 11a、工程 4: *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4-アミノ-3- (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメートのサンプル 1.1 g (3.4 mmol) を DMF 20 mL に溶解させ、得られた溶液に N-Cbz メチオニン 1.15 g (4.08 mmol)、N, N-ジエチルイソプロピルアミン 0.7 mL (4.08 mmol) および HATU 1.55 g (4.08 mmol) を充填した。反応物を室温にて 12 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、水相を酢酸エチル (1×) で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジル

オキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ) ブタナミド) - 3 - (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 2.2 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 586$.

【0456】

実施例 11a、工程 5: ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ) ブタナミド) - 3 - (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート化合物 (3.4 mmol) を酢酸エチルで「湿らせ」た後、大部分の酢酸エチルを窒素雰囲気下留去した。残渣をヨードメタン 20 mL に溶解させ、得られた溶液を室温にて 48 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、得られた溶液を濃縮し、これを繰り返して塩 (MS 実測値: $(M + H)^+ = 602$) を得た。この物質を DMF 20 mL に溶解させ、溶液に炭酸セシウム 3.3 g (10.2 mmol) を充填し、室温にて 12 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび食塩水で分液した。有機相を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 1 g を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 538$.

【0457】

実施例 11a、工程 6: ベンジルオキシカルボニル *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメート 1 g の MeOH 20 mL 溶液に 10% Pd/C (デグサ製) 250 mg を充填した。反応フラスコから気体を除去した後、水素を充填し、これをさらに 3 回繰り返した。反応物を水素 1 atm 下 12 時間攪拌した後、ろ過し、減圧濃縮して *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 404$.

【0458】

実施例 11a、工程 7: DMF 10 mL 中の *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (エチルスルホニルメチル) シクロヘキシルカーバメートのサンプル 100 mg (0.25 mmol) に 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 57 mg (0.29 mmol)、N, N-ジエチルイソプロピルアミン 0.05 mL (0.29 mmol) および HATU 114 mg (0.29 mmol) を充填した。反応物を室温にて 48 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、水相を酢酸エチル (1×) で逆抽出した。有機相を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮して *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 578$.

【0459】

実施例 11a、工程 8: *tert*-ブチル (1R, 3R, 4S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 4 - ((S) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシルカーバメート (0.25 mmol) のジクロロメタン 10 mL 溶液をトリフルオロ酢酸 4 mL で処理した。1 時間後、反応物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮してアミン (MS 実測値: $(M + H)^+ = 476$) を得た。アミン (0.25 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解させ、アセトン (~2 mL) を充填し、混合物を 5 分間攪拌した後、NaCNBH

10

20

30

40

50

3 (1 mmol) を充填した。反応物を室温にて4時間攪拌した後、ホルムアルデヒド 2 mL (30%水溶液) を充填した。混合物を1.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理し、酢酸エチル (2×) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥後、標記化合物N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドのTFA塩を白色粉状物 42 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 532$.

【0460】

実施例 11b: (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 11b、工程 1: ベンジルオキシカルボニルtert-ブチル (1R, 3R, 4S)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシルカーバメート 1 g のジクロロメタン 30 mL 溶液に TFA 6 mL を室温にて加えた。反応物を5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を1N水酸化ナトリウム 100 mL および酢酸エチル 150 mL で分液した。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出し、有機相を集め、食塩水 25 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 438$.

【0461】

実施例 11b、工程 2: 工程 1 で製造されたすべてのベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート (1 eq) をジクロロメタン 20 mL に溶解させた。得られた溶液をアセトン (10 eq) で充填し、室温にて10分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 eq) を一度に加えた。反応物を室温にて10時間攪拌した後、ホルムアルデヒド (37重量%水溶液中 10 eq) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 eq) を続けて充填した。反応物を室温にて9時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。水性混合物を酢酸エチル (200 mL、次いで 2×75 mL) で抽出した。有機抽出物を集め、食塩水 30 mL で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた油状物を静置した後、いくつかのパラホルムアルデヒド関連生成物が固体化し、これらを最小限の容積の酢酸エチルに混合物を溶解させ、ろ過することにより除去した。次いで濃縮し、ベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 494$.

【0462】

実施例 11b、工程 3: 工程 2 で製造されたすべてのベンジル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート 250 mg に 30% HBr/AcOH 5 mL を充填した。反応容器を昇温させると激しく気体が発生した。混合物を室温にて25分間攪拌し、次いでフラスコを冷水浴中に置いた後、ジエチルエーテル 20 mL を加えた。得られた固体を集め、ジエチルエーテルで2回洗浄し、減圧濃縮して (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン 150 mg を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 360$.

【0463】

実施例11b、工程4： (S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)ピロリジン-2-オン50mg (0.1mmol) のEtOH 2mL溶液にトリエチルアミン0.1mL (0.6mmol) および4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン27mg (0.11mmol) を加えた。混合物を80℃にて14時間加熱した後、減圧濃縮した。残渣をHPLCにより精製し、標記化合物(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(エチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン35mgを得た。

10

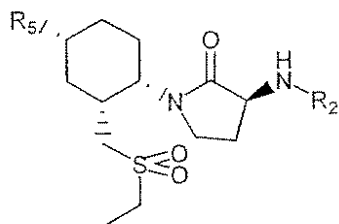
MS 実測値: $(M + H)^+ = 556$.

【0464】

第11-A表

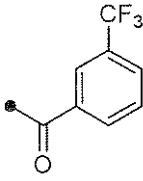
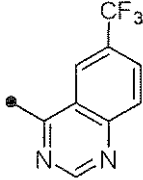
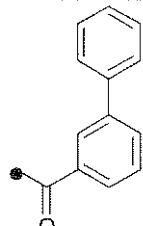
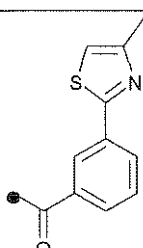
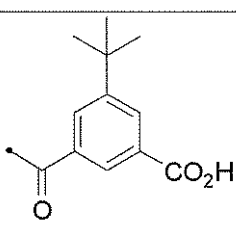
次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第1-A表を参照のこと。

【化53】



20

【表 2 1】

実施例	R5	R2	別の工程	MSデータ
11a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	532
11b	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	556
11c	<i>i</i> -Pr(Me)N		11a, 工程 6	540
11d	<i>i</i> -Pr(Me)N		11a, 工程 6	561
11e	<i>i</i> -Pr(Me)N		11a, 工程 6	564

【0465】

第11-B表

第11-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【0466】

実施例12a~12bh

実施例12a： (1R, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

実施例12a、工程1： (1R, 2S, 5R)-tert-ブチル 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート 9.6g (0.025mmol) のメタノール溶液を10% Pd/C 2.5g で処理し、Parrシェーカー中、水素55psiにて一晩水素化した。混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して(1R, 2S, 5R)-メチル 2-アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートおよび(1R, 2S, 5R)-tert-ブチル 2-アミノ-7-オキソ-6-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレートの混合物からなる油状物を得た。これをさら

10

20

30

40

50

に精製せずに用いた。

L C M Sで二つのピークが見られた： $(M + H)^+ = 273$ および $(M + H - BOC)^+ = 141$.

【0467】

実施例12a、工程2： 上記工程1で得られた粗製のアミンのジクロロメタン溶液をC B Z-L-Me t 8.49 g (0.03 mol)、E D C I 5.7 g (0.03 mol)、H O B T 4.1 g (0.03 mol)、E t₃N 3.0 g (0.03 mol)で処理し、得られた反応溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を水、食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、減圧濃縮して残渣をシリカゲル（50～70%酢酸エチル／ヘキサン）におけるクロマトグラフィーを行い、(1 R, 2 S, 5 R)-メチル 2-((R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(メチルチオ)プロパンアミド)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 5.5 g (40%収率)を固体として得た。

MS 実測値： $(M + H)^+ = 538$.

【0468】

実施例12a、工程3： (1 R, 2 S, 5 R)-メチル 2-((R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(メチルチオ)プロパンアミド)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートのMe I（および最小限の量のジクロロメタン）溶液を室温にて24時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレーションし、得られた懸濁液を濃縮し、これを数回繰り返して塩7gを白色固体（MS 実測値： $(M + H)^+ = 552.2$ ）として得た。この物質をDMF 75 mLに溶解させ、溶液に炭酸セシウム6.6 g (20 mmol)を充填し、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら氷／1 N塩酸の混合物に注いだ後、水（全容積1 L）で希釈した。析出した固体をろ過し、空気乾燥して(1 R, 2 S, 5 R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 1.6 g (30%収率)を得、これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値： $(M + H)^+ = 490.3$.

【0469】

実施例12a、工程4： (1 R, 2 S, 5 R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートのジクロロメタン10 mL溶液をT F A 15 mLで処理し、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させ、炭酸水素ナトリウム（水性）、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液をろ過し、減圧濃縮して(1 R, 2 S, 5 R)-メチル 5-アミノ-2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート 0.75 g (59%)を白色固体として得た。

MS 実測値： $(M + H)^+ = 390.3$.

【0470】

実施例12a、工程5： 工程4で得られた(1 R, 2 S, 5 R)-メチル 5-アミノ-2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート 0.75 g (1.9 mmol)のジクロロメタン10 mL溶液をアセトン1 mLおよびNaBH(OAc)₃ 0.85 g (4 mmol)で処理し、室温にて6時間攪拌した。37%ホルムアルデヒド2 mL水溶液を加え、室温にて一晩攪拌した。溶液をジクロロメタン50 mLで希釈し、1 N水酸化ナトリウム、水、食塩水で洗浄し、減圧濃縮して残渣にクロマトグラフィー（1：9：90の水酸化アンモニウム：MeOH：ジクロロメタン）を行い、(1 R, 2 S, 5 R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 0.4 g (50%)を白色泡状物として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 446.3$.

【0471】

実施例12a、工程6: (1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 0.6g (1.3mmol) のメタノール溶液を10% Pd/C 150mg で処理し、Parr シェーカー中、水素 55 psi にて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して (1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 0.4g を白色固体として得た。これをさらに精製せずに用いた。

10

MS 実測値: $(M + H)^+ = 312.3$.

【0472】

実施例12a、工程7: (1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 50mg (0.16mmol)、3-(トリフルオロメチル)安息香酸 38mg (0.20mmol)、EDCI 38mg (0.20mmol)、HOBT 27mg (0.20mmol) および Et₃N 20mg (0.20mmol) のジクロロメタン溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を水および食塩水で洗浄し、減圧濃縮して残渣にシリカゲルクロマトグラフィー (3%~5%~10% (水酸化アンモニウム/MeOH) /ジクロロメタン) を行い、標記の生成物 30mg を白色固体として得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 484.25$

【0473】

実施例12b: (1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例12b、工程1: ベンジル (1R, 2S, 5R)-7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルカーバメート 20g (72.6mmol) の酢酸エチル 125mL 溶液を10% Pd/C 1.3g で処理し、Parr シェーカー中、水素 55 psi にて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して (1R, 2S, 5R)-2-アミノ-6-オキサ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-7-オン 10.2g (100%) を油状物として得た。これをさらに精製せずに用いた。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 142.06$.

【0474】

実施例12b、工程2: 上記工程1で得られた (1R, 2S, 5R)-2-アミノ-6-オキサ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-7-オン 10.2g (72.6mmol) のジクロロメタン溶液を CBZ-L-Met 22.7g (80mmol)、EDCI 15.3g (80mmol)、HOBT 10.8g (80mmol)、Et₃N 8.1g (80mmol) で処理し、得られた反応溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を水、食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、ろ過し、減圧濃縮してベンジル (R)-3-(メチルチオ)-1-オキソ-1-((1R, 2S, 5R)-7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルアミノ)プロパン-2-イルカーバメート 29.5g (100% 収率) を固体として得た。これをさらに精製せずに用いた。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 407.3$.

【0475】

実施例12b、工程3: ベンジル (R)-3-(メチルチオ)-1-オキソ-1-((1R, 2S, 5R)-7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルアミノ)プロパン-2-イルカーバメート 29.5g (72.6mmol) の MeI 80mL (および最小限の量のジクロロメタン) 溶液を室温にて24時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、次いで減圧濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレーションし、得られた懸濁液を濃縮し、これを数回繰り返す、塩 40g を白色固体 (MS 実測値: $(M$

50

+ H)⁺ = 421.22) として得た。この物質を DMF 150 mL に溶解させ、溶液に炭酸セシウム 47.19 g (145 mmol) を充填し、室温にて 25 時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら水 / 1 N 塩酸の混合物に注いだ後、水 (全容積 1 L) でさらに希釈した。析出した固体をジクロロメタン中に抽出し、水および食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶し、ベンジル (S) - 2 - オキソ - 1 - ((1R, 2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - オキサ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イルカーバメート 11.3 g (43%) を明黄色固体として得た。母液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィーし、さらに 4.5 g (61% 全収率) を得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 359.24

10

【0476】

実施例 12b、工程 4: ベンジル (S) - 2 - オキソ - 1 - ((1R, 2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - オキサ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イルカーバメート 11.3 g (31.5 mmol) のメタノール溶液を固体炭酸水素ナトリウム 4.0 g (47.6 mmol) で処理し、室温にて 2 時間攪拌した。水 100 mL を加え、混合物をジクロロメタン中に抽出した。抽出物を水、食塩水で洗浄し、濃縮してラクトンおよび所望のアルコールエステル (40:60 比) の外見上平衡な混合物 12.3 g を得た。この混合物をさらに精製せずに用いた。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 391.29.

20

【0477】

実施例 12b、工程 5: 上記工程 4 で得られたラクトンおよびアルコールエステルの混合物 12.3 g (31.5 mmol) のアセトン溶液を攪拌しながら室温にてジョーンズ (Jones's) 試薬 35 mL で処理した。過剰の試薬をイソプロピルアルコールで反応停止処理し、混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和した。得られた混合物を水および酢酸エチルで分液し、有機層を水および食塩水で洗浄した。溶媒を真空留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶し、2 塊で (1R, 2S) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート 6.6 g (54%) を得た。

MS 実測値: (M + H)⁺ = 389.17

母液は主に、ラクトン、ベンジル (S) - 2 - オキソ - 1 - ((1R, 2S, 5R) - 7 - オキソ - 6 - オキサ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イルカーバメートからなり、これは工程 4 に再利用した。

30

【0478】

実施例 12b、工程 6: (1R, 2S) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート 3.1 g (8 mmol) の DMSO 7 mL 溶液を t - ブチルアミン 1.75 g (24 mmol) で処理し、10 分間攪拌した後、Ti(i - OPr)₄ 6.8 g (24 mmol) を加え、得られた混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した。次いで NaBH₄ 0.3 g (8 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した後、メタノールでゆっくりと希釈 (気体が発生) し、得られた溶液をさらに 1 時間攪拌した。激しく攪拌しながら、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を加え、得られた懸濁液をセライトろ過した。ろ過ケーキをジクロロメタンで数回徹底的に洗浄し、集めた洗浄物を分液漏斗に移した。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、濃縮し、残渣にシリカゲルクロマトグラフィー (5% MeOH / ジクロロメタン ~ 8% 水酸化アンモニウム / MeOH / ジクロロメタン) を行い、(1R, 2S, 5R) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert - ブチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 3.0 g (80%、MS 実測値: (M + H)⁺ = 446.30) を得た。さらに得られたものは異性体 (1R, 2S, 5S) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert - ブチルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 400 mg (MS 実測値: (M + H)⁺ = 446.3)

40

50

であった。

【0479】

実施例12b、工程7： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート2.42g (5.43mmol)のメタノール溶液を10%Pd/C600mgで処理し、Parrシェーカー中、水素55Psiにて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して(1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート1.64gを白色固体として得た。これをさらに精製せずに用いた。

10

MS 実測値：(M + H)⁺ = 312.32.

【0480】

実施例12b、工程8： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート56mg (0.18mmol)、3－(トリフルオロメチル)安息香酸42mg (0.22mmol)、EDCI42mg (0.22mmol)、HOBT30mg (0.22mmol)およびEt₃N22mg (0.20mmol)のジクロロメタン溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を水および食塩水で洗浄し、減圧濃縮して残渣にシリカゲルクロマトグラフィー(3%～5%～10%(水酸化アンモニウム/MeOH)/ジクロロメタン)を行い、標記生成物(1R, 2S, 5R)－メチル 5－(tert－ブチルアミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(3－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレート34mgを白色固体として得た。

20

MS 実測値：(M + H)⁺ = 484.24.

【0481】

実施例12c： (1R, 2S, 5R)－メチル 5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(3－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例12c、工程1： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート460mg (1.0mol、上記実施例12b工程6で得られた)のジクロロメタン溶液を37%水性ホルムアルデヒド1mLおよびNaBH(OAc)₃436mg (2.0mol)の溶液で処理し、室温にて一晩攪拌した。溶液をジクロロメタン50mLで希釈し、1N水酸化ナトリウム、水、食塩水で洗浄し、減圧濃縮し、残渣にクロマトグラフィー(1:9:90の水酸化アンモニウム:MeOH:ジクロロメタン)を行い、(1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート330mg (70%)を得た。

30

MS 実測値：(M + H)⁺ = 460.49

40

【0482】

実施例12c、工程2： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート330mg (0.65mmol)のメタノール溶液を10%Pd/C100mgで処理し、Parrシェーカー中、水素55Psiにて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して(1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート200mgを白色固体として得た。これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 326.50

50

【0483】

実施例12c、工程3： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート58mg (0.18mmol)、3－(トリフルオロメチル)安息香酸42mg (0.22mol)、EDCI30mg (0.21mmol)、HOBt30mg (0.21mmol)およびEt₃N21mg (0.21mmol)のジクロロメタン溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を水および食塩水で洗浄し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(3%～5%～10%(水酸化アンモニウム/MeOH)/ジクロロメタン)を行い、標記生成物(1R, 2S, 5R)－メチル 5－(tert－ブチル(メチル)アミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(3－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレート34mgを白色固体として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 498.40.

【0484】

実施例12d： (1R, 2S, 5R)－メチル 5－(イソプロピル(メチル)アミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(6－(トリフルオロメチル)キナゾリン－4－イルアミノ)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例12d、工程1： (1R, 2S, 5R)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート50mg (0.16mol)、4－クロロ－6－(トリフルオロメチル)キナゾリン48mg (0.20mol)およびEt₃N10mg (1.0mol)のEtOH2mL溶液をマイクロウェーブ反応チューブに加え、封をし、マイクロウェーブオープン中100℃にて60分間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にシリカゲルクロマトグラフィー(3%～5%(水酸化アンモニウム/MeOH)/ジクロロメタン)を行い、標記生成物(1R, 2S, 5R)－メチル 5－(イソプロピル(メチル)アミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(6－(トリフルオロメチル)キナゾリン－4－イルアミノ)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレート25mgを白色固体として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 508.24.

【0485】

実施例12bh： (1R, 2S, 5S)－メチル 5－(tert－ブチルアミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(3－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例12bh、工程1： (1R, 2S, 5S)－メチル 2－((S)－3－(ベンジルオキシカルボニルアミノ)－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート200mg (0.4mmol、上記実施例12b工程6で得られた)のメタノール溶液を10%Pd/C60mgで処理し、Parrシェーカー中、水素55psiにて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して(1R, 2S, 5S)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート130mgを白色固体として得た。これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 312.3.

【0486】

実施例12bh、工程2： (1R, 2S, 5S)－メチル 2－((S)－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル)－5－(tert－ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートのサンプルを実施例12b工程8にの手順を通して行い、フラッシュクロマトグラフィー後、標記化合物(1R, 2S, 5S)－メチル 5－(tert－ブチルアミノ)－2－((S)－2－オキソ－3－(3－(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン－1－イル)シクロヘキサンカルボキシレートを白色固体として得た。

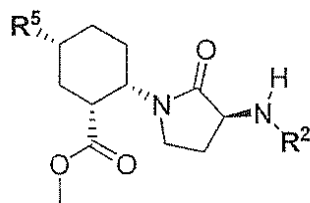
MS 実測値：(M + H)⁺ = 484.2.

【0487】

第12-A表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第1-A表を参照のこと。

【化54】



10

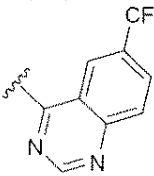
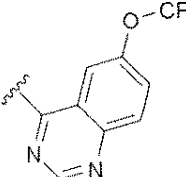
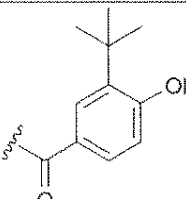
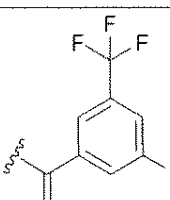
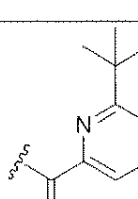
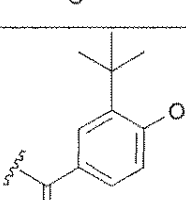
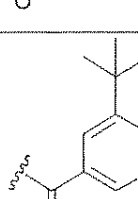
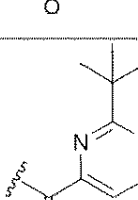
【表23-1】

実施例	R ⁵	R ²	別の工程	MSデータ
12a	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	484.2
12b	<i>t</i> -Bu(H)N		n/a	484.2
12c	<i>t</i> -Bu(Me)N		n/a	498.4

20

30

【表 2 3 - 2】

12d	<i>i</i> -Pr(Me)N		n/a	508.2
12e	<i>i</i> -Pr(Me)N		12d, 工程 1	524.2
12f	<i>i</i> -Pr(Me)N		12a, 工程 7	488.3
12g	<i>i</i> -Pr(Me)N		12a, 工程 7	502.2
12h	<i>i</i> -Pr(Me)N		12a, 工程 7	473.3
12i	<i>t</i> -Bu(H)N		12b, 工程 8	488.3
12j	<i>t</i> -Bu(H)N		12b, 工程 8	472.4
12k	<i>t</i> -Bu(H)N		12b, 工程 8	474.3

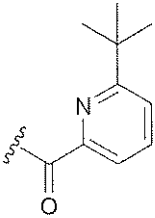
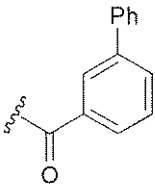
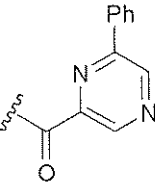
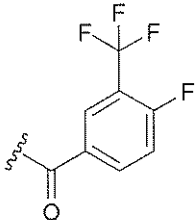
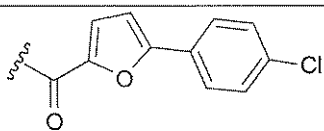
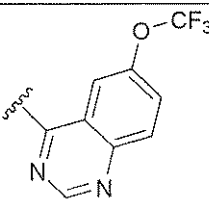
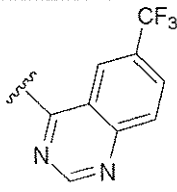
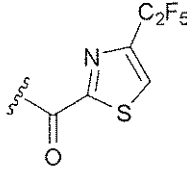
10

20

30

40

【表 2 3 - 3】

12l	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	473.3
12m	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	492.5
12n	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	494.5
12o	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	502.4
12p	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, 工程 3	530.3
12q	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, 工程 3 (12d参照)	538.4
12r	<i>t</i> -Bu (Me) N		12c, 工程 3 (12d参照)	522.4
12s	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	541.4

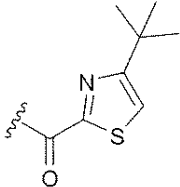
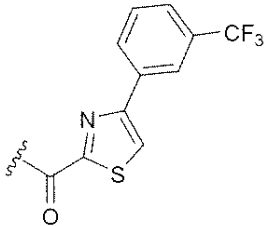
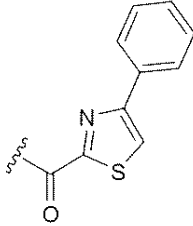
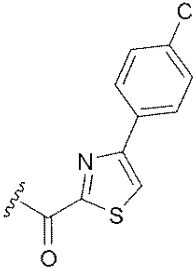
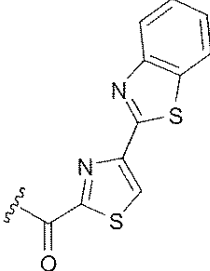
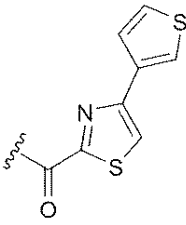
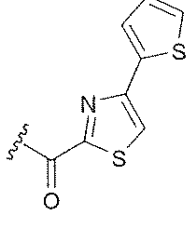
10

20

30

40

【表 2 3 - 4】

12t	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	479. 5
12u	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	567. 4
12v	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	499. 4
12w	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	533. 4
12x	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	556. 4
12y	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	502. 2
12z	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	502. 2

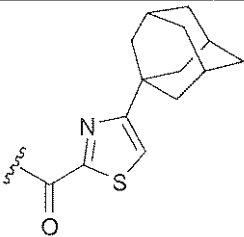
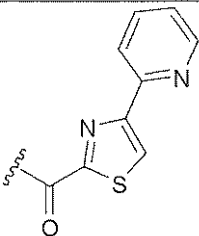
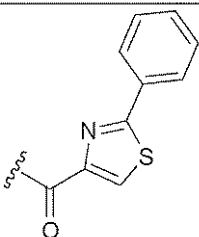
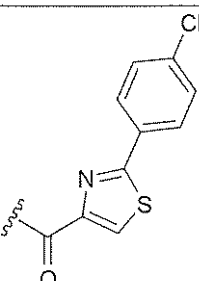
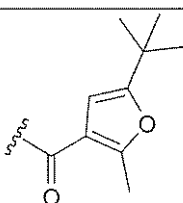
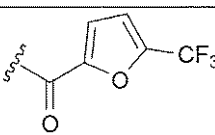
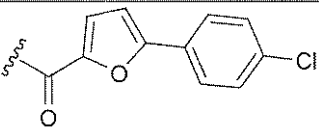
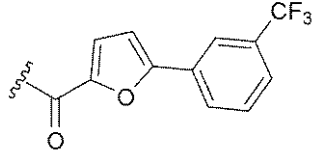
10

20

30

40

【表 2 3 - 5】

12aa	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	557.2
12ab	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	500.2
12ac	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	499.4
12ad	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	533.3
12ae	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	476.5
12af	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	474.4
12ag	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	516.1
12ah	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	550.3

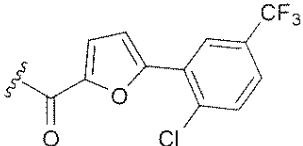
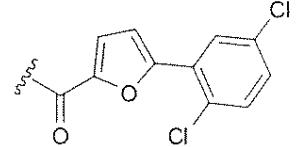
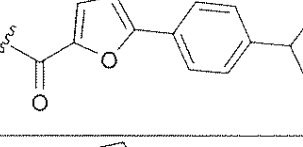
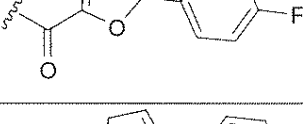
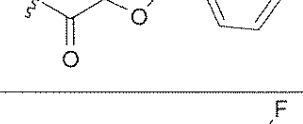
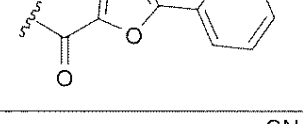
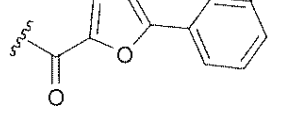
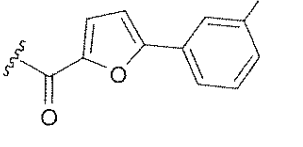
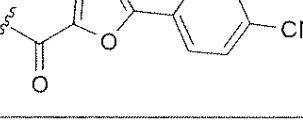
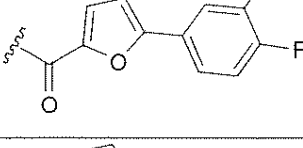
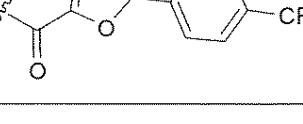
10

20

30

40

【表 2 3 - 6】

12ai	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	584. 2
12aj	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	550. 2
12ak	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	524. 4
12al	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	500. 4
12am	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	482. 4
12an	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	500. 3
12ao	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	507. 4
12ap	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	512. 5
12aq	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	507. 3
12ar	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	518. 3
12as	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	550. 4

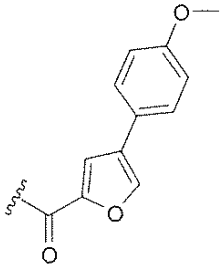
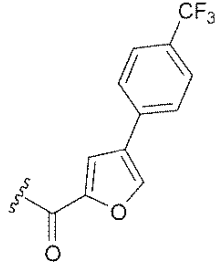
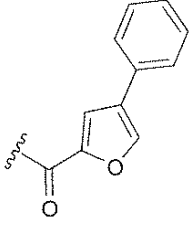
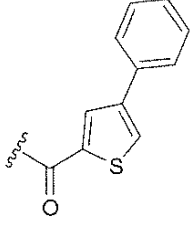
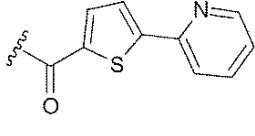
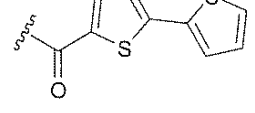
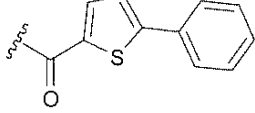
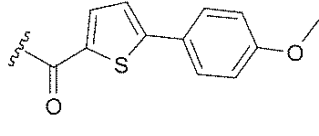
10

20

30

40

【表 2 3 - 7】

12at	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	512. 2
12au	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	550. 2
12av	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	482. 4
12aw	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	498. 3
12ax	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	499. 4
12ay	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	504. 3
12az	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	492. 4
12ba	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	528. 4

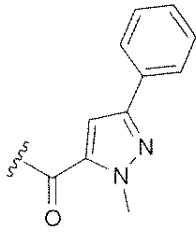
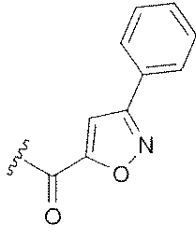
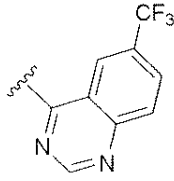
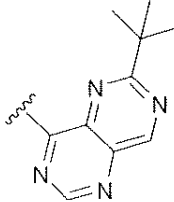
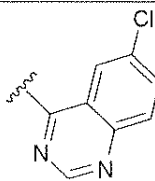
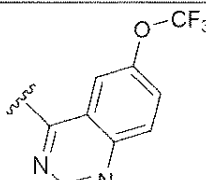
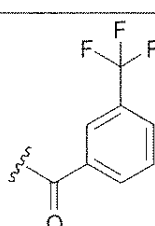
10

20

30

40

【表 2 3 - 8】

12bb	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	496.2
12bc	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8	483.4
12bd	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8 (12d参照)	508.2
12be	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8 (12d参照)	498.4
12bf	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8 (12d参照)	474.2
12bg	<i>t</i> -Bu (H) N		12b, 工程 8 (12d参照)	524.2
12bh	<i>t</i> -BuN (<i>S</i>) 立体化学		n/a	484.2

【0 4 8 8】

第 1 2 - B 表

第 1 2 - A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 2 4 - 1】

実施例	化合物名
12a	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12b	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12c	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12d	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12e	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12f	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート
12g	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート
12h	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(2-tert-ブチルピコリンアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート
12i	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート
12j	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチルベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート
12k	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

10

20

30

40

【表 2 4 - 2】

12l	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-tert-ブチルピコリンアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12m	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(3-フェニルベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12n	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルピラジン-6-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	10
12o	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12p	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12q	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	20
12r	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12s	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(ペルフルオロエチル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	30
12t	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-tert-ブチルチアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12u	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(3-(トリフルオロメチル)-フェニル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12v	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-フェニルチアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	40
12w	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	

【表 2 4 - 3】

12x	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート	
12y	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(チオフェン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	10
12z	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(チオフェン-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12aa	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(4-(アダマント-1-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ab	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	20
12ac	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルチアゾール-4-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ad	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ae	(1R, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(2-tert-ブチル-5-メチルフラン-4-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート	30
12af	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ag	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	40
12ah	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	

【表 2 4 - 4】

12ai	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12aj	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(2,5-ジクロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ak	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-イソプロピルフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	10
12al	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-フルオロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12am	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルフラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	20
12an	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-フルオロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ao	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-シアノフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	30
12ap	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3-メトキシフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12aq	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-シアノフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ar	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	40
12as	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	

【表 2 4 - 5】

12at	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(3-(4-メトキシフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12au	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12av	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルフラン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	10
12aw	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルチオフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12ax	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(ピリジン-2-イル)チオフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	20
12ay	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-(チオフェン-2-イル)チオフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12az	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(2-フェニルチオフェン-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	30
12ba	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(2-(4-メトキシフェニル)チオフェン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12bb	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	
12bc	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-フェニルイソオキサゾール-5-カルボキサミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	40
12bd	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート	

【表 2 4 - 6】

12be	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(6-tert-ブチルピリミド[5, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12bf	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12bg	(1R, 2S, 5R)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(6-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート
12bh	(1R, 2S, 5S)-メチル 5-(tert-ブチルアミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

10

【0 4 8 9】

実施例 1 3 a ~ 1 3 f

20

実施例 1 3 a : (1 S, 2 S, 5 R) - メチル 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例 1 3 a、工程 1 (シスエステルに対応するトランスエステルへの異性化) : (1 R, 2 S, 5 R) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 2 8 1 m g (0 . 5 7 3 m m o l、実施例 1 2 a 工程 3 を参照のこと) の無水 DMF 溶液に炭酸セシウム 7 4 7 m g (2 . 2 9 m m o l) を加え、混合物を室温にて 1 6 時間攪拌した。攪拌後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。集めた抽出物を水、で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出したシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋なトランス異性体 (1 S, 2 S, 5 R) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - シクロヘキサンカルボキシレート 2 1 4 m g を油状物として得た。

30

【0 4 9 0】

実施例 1 3 a、工程 2 : (1 S, 2 S, 5 R) - メチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - シクロヘキサンカルボキシレート 6 7 7 m g (1 . 3 8 3 m m o l) のジクロロメタン 7 m L 溶液にトリフルオロ酢酸 1 . 0 7 m L (1 3 . 8 3 m m o l) を加え、混合物を室温にて 7 5 分間攪拌した。酸および溶媒を留去し、残渣を真空乾燥して (1 S, 2 S, 5 R) - メチル 5 - アミノ - 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキシレートのトリフルオロ酢酸塩を油状物として得た。

40

【0 4 9 1】

実施例 1 3 a、工程 3 : 工程 2 で得られた粗生成物およびアセトン 0 . 9 6 m L (1 3 . 1 m m o l) の MeOH 8 m L 溶液を室温にて 2 0 分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 8 8 0 m g (4 . 1 5 m m o l) を加えた。室温にて 2 . 5 時間攪拌した後、3 7 % 水性 HCHO 1 m L を加え、混合物を 1 時間攪拌した。次いでさらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4 4 0 m g (2 . 0 7 m m o l) を加え、混合物を続

50

けてさらに3時間攪拌した。飽和炭酸ナトリウムで反応停止処理し、生成物を酢酸エチル(3×)で抽出した。集めた抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物の質量スペクトルは、生成物が主に、(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートおよび(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレートの混合物であることを示した。生成物をジクロロメタン8 mLに再溶解させ、37%水性HCHO 1 mLを加えた。混合物を30分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム660 mg (3.1 mmol)を加えた。次いでこれを16時間攪拌し続け、上記のように反応停止処理した。濃縮後の残渣を0.5:4.5:95濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタン、次いで0.7:6.3:93濃水酸化アンモニウム-MeOH-ジクロロメタンによる溶出でのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)アミノ-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 224.4 mg (MS 実測値: (M+H)⁺ = 446.2) および(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 238 mg (MS 実測値: (M+H)⁺ = 418.2)を得た。

【0492】

実施例13a、工程4: 実施例6a工程5記載の方法により、(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)アミノ-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 224 mgを(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 134 mgに変換した。

【0493】

実施例13a、工程5: 実施例6c記載の方法により、(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 33.5 mgを標記化合物(1S, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボキシレート 19.3 mgに変換した。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 484.4.

【0494】

実施例13d: (1S, 2S, 5R)-エチル 2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

実施例13d、工程1: (1R, 2S, 5R)-tert-ブチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-オキソ-6-アザービシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート 0.80 g (1.75 mmol)のEtOH溶液を室温にて攪拌しながらNaH 84 mg (2.1 mmol)で滴下処理した。攪拌の10分後、反応物を水で希釈し、ジクロロメタン中に抽出した。抽出物を水および食塩水で洗浄し、濃縮し、残渣にシリカゲルクロマトグラフィーを行い、異性化したエステル(1S, 2S, 5R)-エチル 2-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート 810 mgを得た。

MS 実測値: (M+H)⁺ = 504.46; (M+H-BOC)⁺ = 404.46.

【0495】

実施例13d、工程2: (1S, 2S, 5R)-エチル 2-((S)-3-(ベン

ジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 810 mg (1.61 mol) のジクロロメタン 10 mL 溶液を TFA 15 mL で処理し、室温にて 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させた。溶液を減圧濃縮し、これを数回繰り返した。最終粗製物 (1S, 2S, 5R) - エチル 5 - アミノ - 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキシレートはさらに精製せずに用いた。

【0496】

実施例 13d、工程 3： 工程 2 で得られた (1S, 2S, 5R) - エチル 5 - アミノ - 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキシレートのジクロロメタン 10 mL 溶液をアセトン 1 mL および NaBH(OAc)₃ 1.7 g (8 mmol) で処理し、室温にて一晩撹拌した。37%ホルムアルデヒド 2 mL 水溶液を加え、室温にて 1 時間撹拌した。溶液をジクロロメタン 50 mL で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム、水、食塩水で洗浄し、減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (4%水酸化アンモニウム：MeOH：ジクロロメタン) して (1S, 2S, 5R) - エチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 540 mg (73%) を白色泡状物として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 460.51

【0497】

実施例 13d、工程 4： (1S, 2S, 5R) - エチル 2 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 530 mg (1.1 mmol) のメタノール溶液を 10% Pd/C 150 mg で処理し、Parr シェーカー中、水素 55 psi にて一晩水素化した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、(1S, 2S, 5R) - エチル 2 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボキシレート 360 mg を得た。これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 326.3

【0498】

実施例 13d、工程 5： 実施例 12a 工程 7 に述べられている方法を用い (5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - カルボン酸を代わりに用い)、(1S, 2S, 5R) - エチル 2 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボキシレートのサンプルを標記化合物 (1S, 2S, 5R) - エチル 2 - ((S) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) フラン - 5 - カルボキサミド) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキサンカルボキシレートに変換した。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 530.4.

【0499】

実施例 13e： エチル 3 - ((1S, 2S, 5R) - 5 - (イソプロピル (メチル) アミノ) - 2 - ((S) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) プロパノエートの合成

実施例 13e、工程 1： 塩化オキサリル (ジクロロメタン中 2.0 M) 370 μL (735 μmol) のジクロロメタン 1.6 mL 溶液を -78 °C にて撹拌した。ジメチルスルホキシド 108 μL (1.51 mmol) を約 2 分間滴加し、混合物を 35 分間撹拌した。tert - ブチル (1R, 3R, 4S) - 4 - ((S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシルカーバメート 219 mg (475 μmol、実施例 4a 工程 1 を参照のこと) のジクロロメタン 1.5 mL 溶液を加え、溶液を -78 °C にて 65 分間撹拌した。トリエチルアミン 215 μL (1.54 mmol) を加え、10 分後混合物を 0 °C まで昇温し、2 時

10

20

30

40

50

MS 実測値: $(M+Na)^+ = 482.37.$

実施例 13 e、工程 2： 水素化ナトリウム（鉱油中 60%）67 mg（1.66 mmol）をテトラヒドロフラン 1 mL に懸濁させ、トリエチルホスホノアセテート（triethyl phosphonoacetate）330 μL（1.66 mmol）で滴加処理した。20 分間攪拌した後、混合物を 0℃まで冷却し、tert-ブチル（1R, 4S）-4-（（S）-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-3-ホルミルシクロヘキシルカーバメート 220 mg（475 μmol）のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液で処理した。混合物を室温にて 21 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することにより反応停止処理した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を 3：7 ヘキサン-酢酸エチルで溶出したフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、（E）-エチル 3-（（2S, 5R）-2-（（S）-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-5-（tert-ブトキシカルボニル）シクロヘキシル）アクリレートおよび（1R, 2S, 5R, 7R）-tert-ブチル 2-（（S）-3-（ベンジルオキシカルボニル）-2-オキソピロリジン-1-イル）-7-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレートの混合物 56 mg を白色ガラス状泡状物として得た。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 530.48.$

実施例 1 3 e、工程 3： 実施例 5 a 工程 3 の手順に従い、上記工程 2 で製造された（E）－エチル 3－（（2 S， 5 R）－2－（（S）－3－ベンジルオキシカルボニルアミノ－2－オキソピロリジン－1－イル）－5－（tert－ブトキシカルボニル）シクロヘキシル）アクリレートおよび（1 R， 2 S， 5 R， 7 R）－tert－ブチル 2－（（S）－3－（ベンジルオキシカルボニル）－2－オキソピロリジン－1－イル）－7－（2－エトキシ－2－オキソエチル）－6－アザ－ビシクロ〔3． 2． 1〕オクタン－6－カルボキシレートの混合物をエチル 3－（（2 S， 5 R）－2－（（S）－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル）－5－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル）プロパノエートおよび（1 R， 2 S， 5 R， 7 R）－tert－ブチル 2－（（S）－3－アミノ－2－オキソピロリジン－1－イル）－7－（2－エトキシ－2－オキソエチル）－6－アザ－ビシクロ〔3． 2． 1〕オクタン－6－カルボキシレートの混合物 4 8 m g を灰白色固体として変換した。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 398.36, 396.36.$

実施例 1 3 e、工程 4： 実施例 2 a 工程 6 および 7 に述べられている手順に従い、上記工程 3 で製造されたエチル 3-((2S, 5R)-2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル)プロパノエートおよび(1R, 2S, 5R, 7R)-tert-ブチル 2-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-7-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート混合物 48 mg を逆相 HPLC および凍結乾燥後、標記生成物エチル 3-((1S, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパノエートの TFA 塩に白色粉状物 12 mg として変換した。

MS 実測値: $(M+H)^+ = 526.37.$

【0503】

実施例13f: 3-((1S, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパン酸の合成

実施例13f、工程1: エチル 3-((2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパノエートのトリフルオロ酢酸塩 10 mg (15 μ mol) のテトラヒドロフラン 0.5 mL 溶液を水酸化リチウム水溶液 0.5 mL (1.0 M, 0.5 mmol) で処理し、混合物を室温にて 18 時間攪拌した。混合物を 1.0 N 塩酸 0.5 mL で処理し、真空下濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥後、標記生成物 3-((1S, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパン酸の TFA 塩を白色粉状物 7 mg として得た。

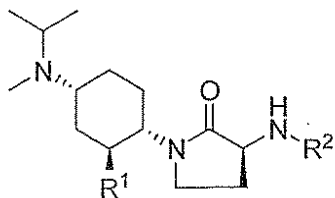
MS 実測値: $(M+H)^+ = 498.41$.

【0504】

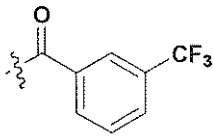
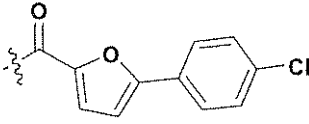
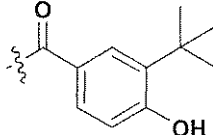
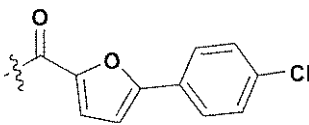
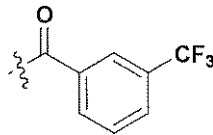
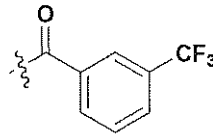
第13-A表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第1-A表を参照のこと。

【化55】



【表 25】

実施例	R1	R2	別の工程	MS データ
13a	CO ₂ Me		n/a	484.4
13b	CO ₂ Me		13a, 工程 5	516.3
13c	CO ₂ Me		13a, 工程 5	488.4
13d	CO ₂ Et		n/a	530.4
13e	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et		n/a	526.4
13f	(CH ₂) ₂ CO ₂ H		n/a	498.4

【0505】

第13-B表

第13-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

10

20

30

【表 2 6】

実施例	化合物名
13a	(1S, 2S, 5R)-メチル 5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキサノール
13b	(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサノール
13c	(1S, 2S, 5R)-メチル 2-((S)-3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサノール
13d	(1S, 2S, 5R)-エチル 2-((S)-3-(2-(4-クロロフェニル)フラン-5-カルボキサミド)-2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)シクロヘキサノール
13e	エチル 3-((1S, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパノエート
13f	3-((1S, 2S, 5R)-5-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパン酸

10

20

【0506】

実施例 14 a ~ 14 g

30

実施例 14 a : (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-イソプロポキシ-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 14 a、工程 a : 水素化ナトリウム 45 g (60%ディスパーション、1.17 mol) をヘキサン 500 ml (2×) で洗浄し、THF 750 mL 中に懸濁させ、炭酸ジエチル 112.5 g (0.94 mol) で処理した。懸濁液を加熱還流し、1, 4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール 60.0 g (0.384 mol) の THF 250 mL 溶液で滴加処理した。添加が完了した後、懸濁液をさらに 4 時間加熱還流した。混合物を氷浴中 0℃ まで冷却した後、激しく攪拌しながら氷 1 L、水 100 mL および酢酸 100 mL の混合物中に注いだ。得られた混合物をヘキサン (全 2 L) で抽出し、抽出物を水および食塩水で洗浄した。ヘキサン抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して 8-オキソ-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステルを淡黄色油状物として得た。これをさらに精製せずに用いた。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 12.25 (s, 1 H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.06 - 3.96 (m, 4 H), 2.53 - 2.48 (m, 4 H), 1.84 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H).

【0507】

実施例 14 a、工程 b : 工程 1 の粗製エステル 0.384 mol のベンゼン 375 mL 溶液を (S)-1-フェニル-エチルアミン 46.4 g (0.384 mol) および Yb(OTf)₃ 触媒 0.6 g で処理し、デーン・スターク・トラップ (Dean-Stark trap

50

）で水を除去しながら2～3時間加熱還流した。得られた溶液をロータリーエバポレータで濃縮した。残渣を4：6酢酸エチル－ヘキサンでシリカゲルプラグに通し、溶媒を留去し、油状残渣を得、これをヘキサンで結晶化し、結晶8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－エン－7－カルボン酸エチルエステル59グラムを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.41 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.35 - 7.20 (m, 5 H), 4.64 - 4.58 (m, 1 H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.02 - 3.88 (m, 4 H), 2.57 - 2.49 (m, 3 H), 2.25 - 2.15 (m, 1 H), 1.72 - 1.65 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H).

【0508】

実施例14a、工程c： 8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－エン－7－カルボン酸エチルエステル59g（0.178mol）のアセトニトリル110mLおよび酢酸54mL中の溶液を氷浴中にて冷却し、NaBH（OAc）₃ 55.9g（0.263mol）で処理し、30分間攪拌し、氷浴を除去し、室温にて一晩攪拌した。溶液をロータリーエバポレータで濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させた。溶液を固体炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、ジクロロメタンおよび水で分液した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残渣を4：6酢酸エチル－ヘキサンでシリカゲルプラグに通してろ過し、溶媒を留去して純粋な（7R，8S）－8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボン酸エチルエステル28.7gを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.34 - 7.21 (m, 5 H), 4.18 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.95 - 3.88 (m, 4 H), 3.73 (q, J = 7 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.80 - 1.38 (m, 6 H), 1.32 - 1.25 (m, 6 H).

【0509】

実施例14a、工程d： （7R，8S）－8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボン酸エチルエステル28.7g（0.086mol）のTHF400mL溶液を0℃まで氷浴中にて冷却し、エーテル中LAH（1.0M）86mL（0.086mol）でゆっくり処理し、混合物を2時間攪拌し、硫酸ナトリウム十水和物を少しずつ添加することにより反応停止処理した。混合物をセライトろ過し、濃縮して無色シロップ状物〔（7R，8S）－8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－イル〕メタノール（定量的収率）を得た。これをさらに精製せずに用いた。

【0510】

実施例14a、工程e： 粗製の〔（7R，8S）－8－（（S）－1－フェニル－エチルアミノ）－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－イル〕メタノール0.086molのMeOH250mL溶液を20%Pd（OH）₂/C4gで処理し、55psiにて一晩水素化した。混合物をセライトろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して所望の（（7R，8S）－8－アミノ－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－イル）メタノールをシロップ状物として得た。これはさらに精製せずに使用した。

【0511】

実施例14a、工程f： 粗製の（（7R，8S）－8－アミノ－1，4－ジオキサスピロ〔4．5〕デカ－7－イル）メタノール0.086molのジクロロメタン300mL溶液を飽和炭酸ナトリウム120mLで処理し、氷浴中にて冷却した。混合物をクロロギ酸ベンジル17.3mL（0.108mol）をゆっくり加えながら激しく攪拌した。添加が完了した後、混合物をさらに30分間攪拌した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、濃縮して粗生成物33gを得た。これをヘキサンで再結晶して純粋なベンジル（1S，2R）－2－（ヒドロキシメチル）－4－（1，3－ジオキサラン）シクロヘキシルカーバメートを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS):

10

20

30

40

50

【0512】

実施例14a、工程1： ベンジル（1S，2R）-2-（ヒドロキシメチル）-4-（1，3-ジオキソラン）シクロヘキシルカーバメートを乾燥ジクロロメタンに溶解させた後、トリエチルアミン9.4mLを加えた。この溶液を0℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル3.4mLを加えた。得られた溶液を2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）した。次いでこれをろ過し、濃縮し、減圧乾燥して（1R，2S）-2-（ベンジルオキシカルボニル）-5-（1，3-ジオキソラン）シクロヘキシル）メチルメタンスルホネートを淡黄色油状物として得た。これをさらに精製せずに用いた。

10

【0513】

実施例14a、工程2： イソプロパンチオール6.3mL（67.72mmol）の無水DMF溶液に0℃にて水素化ナトリウム2.7g（67.72mmol）を窒素雰囲気下少量ずつ加えた。発泡が穏やかになった後、冷却浴を除去し、（（1R，2S）-2-（ベンジルオキシカルボニル）-5-（1，3-ジオキソラン）シクロヘキシル）メチルメタンスルホネート（33.86mmol）をDMF50mLに溶解させ、反応物にゆっくり加えた後、室温にて90分間攪拌した。4時間後、飽和塩化アンモニウムを反応物に加えた。酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過および濃縮後、フラッシュカラムによりベンジル（1S，2R）-2-（イソプロピルチオメチル）-4-（1，3-ジオキソラン）シクロヘキシルカーバメートを淡色油状物8.16mg（2工程にわたって63%収率）として得た。

20

【0514】

実施例14a、工程3： ベンジル（1S，2R）-2-（イソプロピルチオメチル）-4-（1，3-ジオキソラン）シクロヘキシルカーバメートのサンプル8.15gをアセトニトリル50mLに溶解させた後、1N塩酸50mLを加えた。30時間後、飽和炭酸水素ナトリウムを少しずつ加えることにより反応物を塩基性化させた。次いでこれを酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過し、濃縮し、減圧乾燥してベンジル（1S，2R）-2-（イソプロピルチオメチル）-4-オキソシクロヘキシルカーバメートを透明油状物6.57g（定量的収率）として得た。

30

MS 実測値：(M+H)⁺ = 336.1.

【0515】

実施例14a、工程4： ベンジル（1S，2R）-2-（イソプロピルチオメチル）-4-オキソシクロヘキシルカーバメートのサンプル8.66g（25.81mmol）をiPrOH50mLおよびオルトギ酸トリイソプロピル50mLの混合物に溶解させた後、カンファースルホン酸1.2g（5.16mmol）を少しずつ加えた。室温にて一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えることにより反応停止処理した。酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーしてベンジル（1S，2R）-4，4-ジイソプロポキシー-2-（イソプロピルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートを泡状固体8.376g（収率=74%）として得た。

40

【0516】

実施例14a、工程5： ベンジル（1S，2R）-4，4-ジイソプロポキシー-2-（イソプロピルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル8.376g（19.16mmol）をジクロロメタン75mLに溶解させた。これを氷浴中にて冷却した後、トリエチルシラン4.6mL（28.74mmol）、次いでBF₃・Et₂O4.96mL（40.23mmol）を加えた。2時間後、得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。水およびジクロロメタンで分液した。水層をジクロロメタンで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過

50

し、濃縮してベンジル（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートを透明油状物として得、これをさらに精製せずに用いた。

【0517】

実施例14a、工程6：ベンジル（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル（27.59mmol）をiPrOH200mLに溶解させた後、オキソン（登録商標）33.92g（55.18mmol）を水溶液300mLとして加えた。反応物を室温にて一晩撹拌した。酢酸エチルおよび水で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し、集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーしてベンジル（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメートを透明油状物7.73g（工程5および6にわたって68%）として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 412.35.

【0518】

実施例14a、工程7：ベンジル（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル7.73g（18.8mmol）およびPd/C2gをMeOH250mL中に取り、水素50psi下、室温にて撹拌した。2.5時間後、反応物を酢酸エチルでセライトろ過した。得られた溶液を濃縮し、減圧乾燥して（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキサミンを透明油状物として得、これをさらに精製せずに用いた。

【0519】

実施例14a、工程8：（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキサミンのサンプル（18.8mmol）をMeCN60mLに溶解させた後、順にジイソプロピルアミン6.55mL（37.6mmol）、N-カルボベンジルオキシ-1-メチオニン5.86g（20.68mmol）およびTBUTU7.8g（24.44mmol）を加えた。得られた淡色溶液を2時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、順に1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーしてベンジル（S）-1-（（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ）-4-（メチルチオ）-1-オキソブタン-2-イルカーバメートを白色固体8.76g（86%）として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 543.2.

【0520】

実施例14a、工程9：ベンジル（S）-1-（（1S, 2R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ）-4-（メチルチオ）-1-オキソブタン-2-イルカーバメート2.8g（5.16mmol）の溶液を室温にて撹拌した。24時間後、溶液を留去した。残渣をジクロロメタンに再溶解させ、溶媒を留去した。この工程をさらに4回繰り返した。残渣を減圧乾燥して黄色泡状固体を得た。この固体をDMSOに溶解させ、炭酸セシウム3.36g（10.32mmol）で処理した。反応物を室温にて撹拌した。4時間後、飽和水性塩化アンモニウムで反応停止処理した。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を食塩水で2回洗浄した。これを乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーしてベンジル（S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートA0.41g（速く溶出した異性体、油状物）およびベンジル（S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートB0.62g（遅く溶出した異性体、白色固体）を得た。

【0521】

実施例14a、工程10： ベンジル（S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキシピロリジン-3-イルカーバメートAのサンプル0.41g（速く溶出した異性体）およびPd/C0.08gをMeOH20mL中に取り、水素圧50psi下、室温にて攪拌した。一晩攪拌した後、酢酸エチルを用いて反応混合物をセライトろ過した。濃縮し、減圧乾燥して（S）-3-アミノ-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オンを透明粘性油状物として得た。

【0522】

実施例14a、工程11： （S）-3-アミノ-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オン0.04g（0.128mmol）、トリエチルアミン71μL（0.512mmol）および4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン0.035g（0.192mmol）の混合物をEtOH中に取り、100℃にて45分間マイクロウェーブを当てた。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーして（S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オンを白色固体0.04gとして得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 557.2

【0523】

実施例14b： （S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オンの合成

実施例14b、工程1： ベンジル（1R, 2S, 5R）-7-オキソ-6-オキサ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イルカーバメートのサンプル2.8gを無水THFに溶解させた後、LiBH₄0.44gを一度に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応停止処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーしてベンジル（1S, 2R, 4R）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルカーバメートを白色泡状固体として得た。

【0524】

実施例14b、工程2： ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル8.78g（31.42mmol）を無水ジクロロメタンに溶解させた後、トリエチルアミン11mL（78.55mmol）、次いでDMAPO.05gを加え、次いで塩化トリチル10.52g（37.7mmol）を一度に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。反応物をジクロロメタンおよび水で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーした。ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-ヒドロキシ-2-（トリチルオキシメチル）シクロヘキシルカーバメートを白色泡状固体9.85g（収率=60%）として得た。

【0525】

実施例14b、工程3： ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-ヒドロキシ-2-（トリチルオキシメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル6.9g（13.24mmol）をMeI12.4mL（198.6mmol）および無水DMF15mLの混合物に溶解させた後、Ag₂O6.1g（26.48mmol）をアルゴン雰囲気下一度に加えた。反応物を暗所、室温にて攪拌した。30時間攪拌（反応は未完了）した後、これをジクロロメタンで希釈し、セライトろ過した。ろ過し、濃縮して黄色油状物とし、フラッシュクロマトグラフィーしてベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（トリチルオキシメチル）シクロヘキシルカーバメート3.48gを白色泡状固体として得

10

20

30

40

50

、出発物質も回収した。

【0526】

実施例14b、工程4： ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（トリチルオキシメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル0.53gを70%水性酢酸10mLおよびMeCN10mLの混合物に溶解させ、60℃にて2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を留去した。酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した後、乾燥（硫酸マグネシウム）した。ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーしてベンジル（1S, 2R, 4R）-2-（ヒドロキシメチル）-4-メトキシシクロヘキシルカーバメート0.24g（収率=83%）を透明油状物として得た。

10

MS 実測値: $(M + H)^+ = 294.29$

【0527】

実施例14b、工程5： ベンジル（1S, 2R, 4R）-2-（ヒドロキシメチル）-4-メトキシシクロヘキシルカーバメートのサンプル0.298gを用い、実施例14a工程1と同様の手順により（（1R, 2S, 5R）-2-（ベンジルオキシカルボニル）-5-メトキシシクロヘキシル）メチルメタンスルホネートを合成した。生成物を黄色泡状固体として得、これをさらに精製せずに用いた。

【0528】

実施例14b、工程6： ナトリウムチオメトキシドのサンプル0.28g（4.04mmol）をDMF4mL中、窒素雰囲気下0℃にて取り、懸濁液が均一混合物となるまでこれに水を滴加した。DMF6mL中の（（1R, 2S, 5R）-2-（ベンジルオキシカルボニル）-5-メトキシシクロヘキシル）メチルメタンスルホネートのサンプル（1.01mmol）をチオレート混合物にゆっくりと加えた。0℃にて1時間攪拌を続けた後、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を水で2回、次いで食塩水で洗浄した。乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、濃縮してベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートを淡色固体として得た。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 324.27$

【0529】

実施例14b、工程7： 実施例14a工程6の手順により、ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルチオメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル（1.01mmol）を開始し、所望の生成物ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート0.318g（収率=89%）を白色固体として得た。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 356.1$

【0530】

実施例14b、工程8： 実施例14a工程7の手順により、ベンジル（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメートのサンプル0.318gを開始し、所望の生成物（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキサ-アミン0.2g（定量的収率）を油状物として得た。

40

MS 実測値: $(M + H)^+ = 222.19$

【0531】

実施例14b、工程9： 実施例14a工程8の手順により、（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキサ-アミンのサンプル（5.1mmol）を開始し、所望の生成物ベンジル（S）-1-（（1S, 2R, 4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ）-4-（メチルチオ）-1-オキソブタン-2-イルカーバメート1.5g（収率=60.5%）を半透明の油状物として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 487.38$

50

【0532】

実施例14b、工程10： 実施例14a工程9の手順により、ベンジル（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ）-4-（メチルチオ）-1-オキソブタン-2-イルカーバメートのサンプル1.5gで開始し、所望の生成物ベンジル（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート1.15g（収率=80%）を泡状固体として得た。

MS 実測値：(M + H)⁺ = 439.4

【0533】

実施例14b、工程11： 実施例14a工程10の手順により、ベンジル（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートのサンプル0.65gで開始し、所望の生成物（S）-3-アミノ-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オン0.44g（定量的収率）を粘性油状物として得た。

10

【0534】

実施例14b、工程12： 実施例14a工程11の手順により、（S）-3-アミノ-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オンのサンプル0.0364gで開始し、所望の生成物（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オン0.0462g（収率=77%）を白色固体として得た。

20

MS 実測値：(M + H)⁺ = 501.39

【0535】

実施例14c： 2-tert-ブチル-N-（（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イル）ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

実施例14c、工程13： 実施例14a工程8の手順により、（S）-3-アミノ-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）ピロリジン-2-オンのサンプル0.0364gおよび2-tert-ブチルピリミジン-4-カルボン酸で開始し、所望の生成物2-tert-ブチル-N-（（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド0.0403g（収率=74%）を白色固体として得た。

30

MS 実測値：(M + H)⁺ = 467.42

【0536】

実施例14e： （S）-1-（（1S，2R，4S）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オンの合成

実施例14e、工程1： 実施例14a工程10～11記載の方法により、実施例14a工程9の遅く溶出した異性体ベンジル（S）-1-（（1S，2R，4S）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートを標記の（S）-1-（（1S，2R，4S）-4-イソプロポキシ-2-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-2-オンに変換した。

40

MS 実測値：(M+H)⁺ = 557.2.

【0537】

実施例14g： 5-（3-（（S）-1-（（1S，2R，4R）-4-メトキシ-2-（メチルスルホニルメチル）シクロヘキシル）-2-オキソピロリジン-3-イル）カルバモイル）フェニル）フェニル-3-カルボン酸の合成

50

メチル 5-((3-(((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)フェニル-3-カルボキシレート 27 mg (実施例 14 f) の MeOH 3.5 mL 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム 1.5 mL を充填し、室温にて 3 時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水で分液した。水相を 1 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、ろ過し、減圧濃縮して標記カルボン酸を白色固体として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 529.4$.

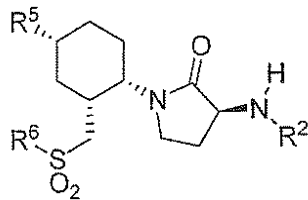
【0538】

第 14-A 表

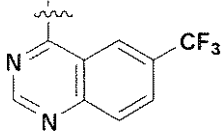
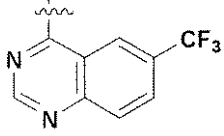
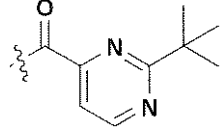
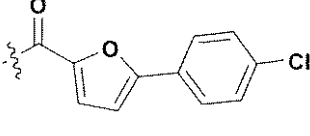
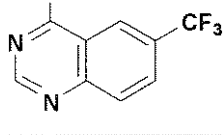
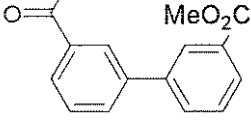
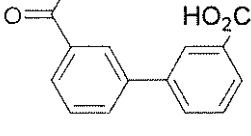
10

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 56】



【表 27】

実施例	R5	R6	R2	別の工程	MS データ
14a	iPrO	iPr		n/a	557.2
14b	MeO	Me		n/a	501.39
14c	MeO	Me		n/a	467.42
14d	MeO	Me		14c, 工程 13	509.36
14e	iPrO (S) ジアステレオマー	iPr		n/a	557.2
14f	MeO	Me		14c, 工程 13	543.4
14g	MeO	Me		n/a	529.4

【0539】

第14-B表

第14-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 28】

実施例	化合物名
14a	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-イソプロポキシ-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
14b	(S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
14c	2-tert-ブチル-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド
14d	5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド
14e	(S)-1-((1S, 2R, 4S)-4-イソプロポキシ-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
14f	メチル 5-(3-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)フェニル-3-カルボキシレート
14g	5-(3-((S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-メトキシ-2-(メチルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)フェニル-3-カルボン酸

10

20

30

【0540】

実施例 15a ~ 15h

実施例 15a: (3S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 15a、工程 a: (3R, 4S)-1-tert-ブチル 3-メチル 4-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 47 g (0.13 mol、この化合物の鏡像異性体の製造については文献 (S. S. Ko, et al, WO PCT 2002002525) を参照のこと) の無水エーテル 500 mL 溶液に 0℃にて 1 M-LAH 100 mL (0.1 mol) を滴加し、混合物を 0~15℃にて 3 時間攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物 (過剰) を少しずつ加え、室温にて 1 時間攪拌して反応停止処理した。これをセライトろ過し、溶媒を留去して (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-4-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (定量的収率) を得た。

40

【0541】

実施例 15a、工程 1: (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-4-((S)-1-フェニルエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート 38 g (113.6 mmol) および Pd(OH)₂ 5 g の混合物を水素 50 psi 下メタノール 250 mL 中、室温にて攪拌した。一晩攪拌した後、反応混合物をセライトろ過した。溶液を濃縮し、所望の生成物 (3R, 4S)-tert-ブチル 4-アミノ-3-

50

(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート)を淡色油状物(定量的収率)として得た。

【0542】

実施例15a、工程2: (3R, 4S)-tert-ブチル 4-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートのサンプル(113.6mmol)をジクロロメタンに溶解させた後、飽和炭酸ナトリウム180mLを加えた。混合物を0℃まで冷却した後、クロロギ酸ベンジル21.76mL(136.32mmol)をゆっくりと加えた。冷却浴を除去し、一晚撹拌を続けた。混合物を水およびジクロロメタンで分液した。水層をジクロロメタンで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。ろ過し、濃縮し、減圧乾燥して所望の生成物(3R, 4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油状物として得た。

10

【0543】

実施例15a、工程3: 無水DMSO1.8mL(25.36mmol)の撹拌しているジクロロメタン40mL溶液に-78℃にて塩化オキサリル2mL(23.78mmol)をゆっくり加えた。20分後、ジクロロメタン30mLに溶解させた(3R, 4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートのサンプル5.78g(15.85mmol)を反応物にゆっくり加えた。1時間撹拌を続けた。トリエチルアミン6.6mL(47.55mmol)を滴加した。次いで1時間かけて0℃まで段階的に昇温させながら撹拌を続けた。混合物を水およびジクロロメタンで分液した。水層をジクロロメタンで再抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)した。ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーして所望の生成物(3R, 4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを淡色油状物3.8g(67%)として得た。

20

【0544】

実施例15a、工程4: EtPPh₃Br4.7g(12.59mmol)の撹拌している無水THF70mL懸濁液に-5℃(およそ)浴中にてKHMDs(13.12mmol)をゆっくり加えた。得られた溶液を20分間撹拌した。同じ低温を維持しながら、(3R, 4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートの無水THF30mL溶液を反応混合物に加えた。添加が完了した後、反応物を30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウムで反応停止処理した。酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)した。ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィーして所望の生成物(4S, E)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(プロパー-1-エニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(明らかなジアステレオマー混合物)を淡色油状物として得た。

30

【0545】

実施例15a、工程5: (3R, 4S, E)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(プロパー-1-エニル)ピペリジン-1-カルボキシレート2.85g、Pd/C0.28gのMeOH75mL中の混合物を水素50psi下、室温にて撹拌した。一晚撹拌した後、反応混合物をセライトろ過し、所望の生成物(4S)-tert-ブチル 4-アミノ-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート1.72g(収率=93%)を淡色油状物として得た。これをさらに精製せずに用いた。

40

【0546】

実施例15a、工程6: 実施例14a工程8記載の手順により、(4S)-tert-ブチル 4-アミノ-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート1.72gを出発物質として用い、所望の生成物を得た。所望の生成物(4S)-tert-ブチル 4-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート(明らかなジアステレオマー混合物)をフラッシュカラム後に白色固体3.174g(収率=88%)として得た。

50

【0547】

実施例15a、工程7： 実施例14a工程9記載の手順により、(4S)-tert-ブチル 4-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(メチルチオ)ブタナミド)-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート 3.174 gを出発物質として用い、所望の生成物を得た。粗生成物混合物をクロマトグラフィーした。二つの生成物を得、これは異性体であることが判明した。TLCに基づき、それらを本明細書において次のように呼称する： (3R, 4S)-tert-ブチル 4-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート (速く溶出した異性体) および (3S, 4S)-tert-ブチル 4-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート (遅く溶出した異性体)。

10

【0548】

実施例15a、工程8： (3R, 4S)-tert-ブチル 4-((S)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-プロピルピペリジン-1-カルボキシレート (速く溶出した異性体) のサンプル 0.341 gをジクロロメタン 10 mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸 0.82 mL (11.14 mmol)を加えた。2.5時間後、反応物の溶媒を留去し、ジクロロメタンに再溶解させた。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した。これを乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、濃縮し、減圧乾燥して所望のアミン 0.25 g (収率=94%)を透明油状物として得た。

20

【0549】

実施例15a、工程9： 工程8で得られたアミンのサンプル 0.25 gを1,2-ジクロロエタンに溶解させた後、アセトン 0.26 mL (3.475 mmol)を加えた。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.29 g (1.39 mmol)を反応物に加えた後、室温にて1時間攪拌を続けた。反応物を5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理した。ジクロロメタンおよび水で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。ろ過し、濃縮し、減圧乾燥して所望の生成物ベンジル (S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート (速く溶出した異性体) 0.262 g (収率=94%)を透明油状物として得た。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 402.2$

【0550】

実施例15a、工程10： ベンジル (S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメート (速く溶出した異性体) 0.262 gおよび Pd/C 0.056 gのMeOH中の混合物を水素 50 psi下、室温にて攪拌した。一晩攪拌した後、反応物をセライトろ過した。濃縮し、減圧乾燥して所望の生成物 (3S)-3-アミノ-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (速く溶出した異性体) 0.166 g (収率=95%)を透明油状物として得た。

40

【0551】

実施例15a、工程11： 実施例14a工程11記載の手順により、(3S)-3-アミノ-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)ピロリジン-2-オン (速く溶出した異性体) 0.0399 gを出発物質として用い、所望の生成物 (3S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン (速く溶出した異性体)を白色固体 0.045 g (収率=65%)として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 464.2$

【0552】

実施例15c： 5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((3R, 4S)

50

－1－イソプロピル－3－プロピルピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）フラン－2－カルボキサミドの合成

実施例15c、工程1： 実施例14a工程8記載の手順により、（3S）－3－アミノ－1－（（3R，4S）－1－イソプロピル－3－プロピルピペリジン－4－イル）ピロリジン－2－オン（速く溶出した異性体）0.036gおよび5－（4－クロロフェニル）フラン－2－カルボン酸0.027g（0.148mmol）を出発物質として用い、所望の生成物5－（4－クロロフェニル）－N－（（S）－1－（（3R，4S）－1－イソプロピル－3－プロピルピペリジン－4－イル）－2－オキソピロリジン－3－イル）フラン－2－カルボキサミド（速く溶出した異性体）を白色固体0.0401g（収率＝63%）として得た。

10

MS 実測値：(M + H)⁺ = 472.2

【0553】

実施例15e：（S）－1－（（3S，4S）－1－イソプロピル－3－プロピルピペリジン－4－イル）－3－（6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－4－イルアミノ）ピロリジン－2－オンの合成

実施例15e、工程1：（3S，4S）－tert－ブチル 4－（（S）－3－（ベンジルオキシカルボニル）－2－オキソピロリジン－1－イル）－3－プロピルピペリジン－1－カルボキシレート（実施例15a工程7で得られた遅く溶出した異性体）のサンプルを実施例15a工程8～11に概説の手順により実行した。

【0554】

20

実施例15i：（3R，4S）－メチル 1－イソプロピル－4－（（S）－2－オキソ－3－（6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－4－イルアミノ）ピロリジン－1－イル）ピペリジン－3－カルボキシレートの合成

実施例15i、工程1：メチル 4－オキソピペリジン－3－カルボキシレート塩酸塩10.0g（51.6mmol、1eq.）を水60mLに室温にて溶解させた後、0℃まで冷却した。炭酸ナトリウム6.02g（56.8mmol、1.05eq.）を加え、次いでTHF50mL中の無水BOC11.84g（51.6mmol、1eq.）を滴下漏斗により滴加した。0℃にて1時間撹拌した。ジエチルエーテル50mLで3回抽出することにより反応停止処理した。ジエチルエーテル抽出物を集め、食塩水50mLで一回すすいだ。ジエチルエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして1－tert－ブチル 3－メチル 4－オキソピペリジン－1，3－ジカルボキシレート13.29gをコハク色油状物として得た。

30

収率＝100%. ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 4.02 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.59 (s, 2H); 2.37 (s, 2H); 1.47 (s, 9H).

【0555】

実施例15i、工程2：1－tert－ブチル 3－メチル 4－オキソピペリジン－1，3－ジカルボキシレート13.29g（51.6mmol、1eq.）、（S）－（－）－α－メチルベンジルアミン6.66mL（51.6mmol、1eq.）、酢酸5.91mL（103.0mmol、2eq.）およびベンゼン200mLを室温にて混合した後、デーン・スターク・トラップを用いて4時間還流した。0℃まで冷却した。酢酸23.66mL（412.8mmol、8eq.）、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム21.90g（103.0mmol、2eq.）を加えた。0℃にて20分間撹拌した後、反応物を室温まで昇温させ、20時間撹拌した。注意深く（泡状）炭酸ナトリウムをpH＝10になるまで加えることにより反応停止処理した。水性物を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を集め、食塩水で一回すすいだ後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして油状物（3R，4S）－1－tert－ブチル 3－メチル 4－（（1S）－1－フェニルエチルアミノ）ピペリジン－1，3－ジカルボキシレート18.7gを生成物として得た。

40

収率＝100%. 質量分析(ESI)検出 (M+H)⁺ = 363.2.

【0556】

50

実施例 15 i、工程 3： 20%水酸化パラジウム 1.87 g を窒素雰囲気下イソプロパノール 50 mL で注意深く湿らせた後、イソプロパノール 50 mL 中の (3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((1S) - 1-フェニルエチルアミノ) ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 18.7 g (51.6 mmol, 1 eq.) を加えた。混合物を Parr シェーカー上にて 20 時間水素化した。窒素雰囲気下ファイバーグラス・フィルター・ペーパーに通して触媒をろ別することにより反応停止処理した。ろ液をストリッピングして油状物を得、これを 1:1 ヘキサン/酢酸エチル~100%酢酸エチル~4:1 ジクロロメタン/メタノールにおけるシリカゲルにより精製した。(3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-アミノピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 11.2 g を無色油状物として得た。

10

収率 = 84%. 質量分析(ESI)検出 (M+H)⁺ = 259.1.

【0557】

実施例 15 i、工程 4： (3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-アミノピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 10.0 g (38.7 mmol, 1 eq.)、CBZ-L-メチオニン 13.16 g (46.5 mmol, 1.2 eq.)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) 6.28 g (46.5 mmol, 1.2 eq.)、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 (EDCI) 8.91 g (46.5 mmol, 1.2 eq.)、トリエチルアミン 10.79 mL (77.4 mmol, 2 eq.) およびジクロロメタン 100 mL を窒素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。水で 3 回すすぐことにより反応停止処理した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして油状物を得た。3:1~1:1 ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。(3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((2S) - 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4-(メチルチオ)ブタナミド)ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 19.7 g を白色ガラス状物として得た。

20

収率 = 97%. LCMS検出 (M+Na)⁺ = 546.26.

【0558】

実施例 15 i、工程 5： (3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((2S) - 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4-(メチルチオ)ブタナミド)ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 19.7 g (37.6 mmol, 1 eq.) およびヨードメタン 23.5 mL (376.0 mmol, 10 eq.) を窒素雰囲気下、ジクロロメタン中室温にて 20 時間攪拌した。反応物をクロロホルム 50 mL で 5 回ストリッピングした。スルホニウム塩 27.1 g を灰白色ガラス状物 (収率 = 100%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 538.38) として得た。スルホニウム塩 1.00 g (1.50 mmol, 1 eq.) および炭酸セシウム 1.96 g (6.01 mmol, 4 eq.) を窒素雰囲気下、DMF 10 mL 中室温にて 20 時間攪拌した。酢酸エチル 25 mL を加えることにより反応停止処理し、食塩水 25 mL で 3 回すすいだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングしてコハク色油状物を得た。3:1~1:1 ヘキサン/酢酸エチルにおけるシリカゲルにより精製した。(3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((3S) - 3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 450 mg を白色ガラス状物として得た。

30

40

収率 = 63%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 476.30.

【0559】

実施例 15 i、工程 6： (3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((3S) - 3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート 7.45 g を窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL 中室温にて溶解させた後、TFA 10 mL を加えた。3 時間後、反応物をジクロロメタン 25 mL から 3 回ストリッピングした。油状物を得、これを酢酸エチル 25 mL に溶解させ、1.000 N 水酸化ナトリウム 25 mL で 4 回すすいだ。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして (3R, 4S) - 1-tert-ブチル 3-メチル 4-((3S) -

50

3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボキシレート 4. 30 gを白色ガラス状物として得た。

収率 = 73%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 376.1.

【0560】

実施例 15 i、工程 7：（3 R, 4 S）-メチル 4-（（3 S）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボキシレート 1.00 g（2.66 mmol、1 eq.）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.85 g（4.00 mmol、1.5 eq.）およびアセトン 0.59 mL（7.99 mmol、3 eq.）をジクロロメタン 15 mL 中にて混合し、室温にて 20 時間攪拌した。1.000 N 水酸化ナトリウム 20 mL を加えることにより反応停止処理した。10 分間攪拌した後、ジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、ストリッピングして白色ガラス状物メチル 4-（（3 S）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-イソプロピルピペリジン-3-カルボキシレート 1.10 g を得た。

収率 = 99%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 418.41.

【0561】

実施例 15 i、工程 8：20% 水酸化パラジウム 0.30 g を窒素雰囲気下イソプロパノール 10 mL で注意深く湿らせた後、イソプロパノール 10 mL 中の（3 R, 4 S）-メチル 4-（（3 S）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-イソプロピルピペリジン-3-カルボキシレート 1.10 g を加えた。混合物を Parr シェーカー上にて 20 時間水素化した。窒素雰囲気下、ファイバーグラス・フィルター・ペーパーに通して触媒をろ別することにより反応停止処理した。ろ液をストリッピングして（3 R, 4 S）-メチル 4-（（3 S）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-イソプロピルピペリジン-3-カルボキシレート 695 mg を油状物として得た。

収率 = 93%. LCMS検出 (M+H)⁺ = 284.34.

【0562】

実施例 15 i、工程 9：（3 R, 4 S）-メチル 4-（（3 S）-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル）-1-イソプロピルピペリジン-3-カルボキシレート 50 mg（0.176 mmol、1 eq.）、4-クロロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン 45 mg（0.194 mmol、1.1 eq.）およびトリエチルアミン 98 μL（0.706 mmol、4 eq.）を室温にてエタノール 3 mL に溶解させた後、100 °C にて 1 時間マイクロウェーブを当てた。HPLC により精製した。（3 R, 4 S）-メチル 1-イソプロピル-4-（2-オキソ-（3 S）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボキシレート・ビス TFA 塩 88 mg を白色固体として得た。

LCMS検出 (M+H)⁺ = 480.39. ¹H NMR (400 MHz) (CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H, J = 7 Hz); 8.20 (s, 1H, J = 7 Hz); 8.78 (s, 1H, J = 7 Hz); 7.91 (d, 1H, J = 7 Hz); 7.30-7.10 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 4.3-4.05 (m, 1H); 3.80-3.00 (m, 9H); 2.60-2.45 (m, 1H); 2.45-2.10 (m, 2H); 2.10-1.80 (m, 2H); 1.27 (m, 6H).

【0563】

実施例 15 j：（3 S, 4 S）-メチル 1-イソプロピル-4-（（S）-2-オキソ-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボキシレートの合成

実施例 15 j、工程 1：15 i 工程 5 のラクタムの合成を 21.5 倍にスケールアップした。標準的反應停止処理により、コハク色油状物の代わりに白色固体を得た。この白色固体をジエチルエーテル 50 mL 中にて攪拌し、ろ過して白色固体 7.00 g を得た。この生成物は先に 15 i 工程 5 で単離されたラクタム（3 R, 4 S）-（1-tert-ブチル 3-メチル 4-（（3 S）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1, 3-ジカルボキシレート）であると同定さ

10

20

30

40

50

れた。ろ液をストリッピングし、3：1～1：1ヘキサン／酢酸エチルにおけるシリカゲル上にて精製し、ジアステレオマー（3*S*，4*S*）-1-*tert*-ブチル 3-メチル 4-（（3*S*）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1，3-ジカルボキシレート 2.77 gを得た。

【0564】

実施例15j、工程2：（3*S*，4*S*）-1-*tert*-ブチル 3-メチル 4-（（3*S*）-3-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-オキソピロリジン-1-イル）ピペリジン-1，3-ジカルボキシレートに、15i工程6～9記載の一連の反応を行い、（3*S*，4*S*）-メチル 1-イソプロピル-4-（2-オキソ-（3*S*）-3-（6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピペリジン-3-カルボキシレート・ビスTFA塩を得た。

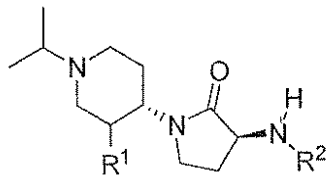
LCMS検出 (M+H)⁺ = 480.39. ¹H NMR (400 MHz) (CD₃OD) δ 8.79 (s, 2H); 8.27 (d, 1H, J = 7 Hz); 7.96 (d, 1H, J = 7 Hz); 5.50-5.25 (m, 1H); 4.30-4.10 (m, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.70-3.50 (m, 3H); 3.40-3.20 (m, 1H); 2.80-2.60 (m, 1H); 2.50-2.00 (m, 3H); 1.37 (s, 6H).

【0565】

第15-A表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第1-A表を参照のこと。

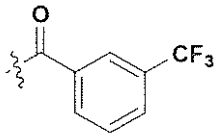
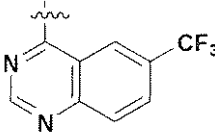
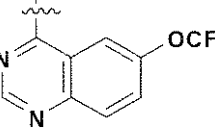
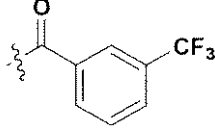
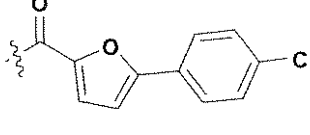
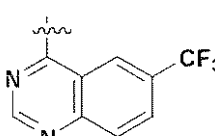
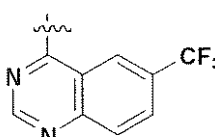
【化57】



【表29-1】

実施例	R1	R2	別の工程	MSデータ
15a	(<i>R</i>)-nPr		n/a	464.2
15b	(<i>R</i>)-nPr		15a, 工程1 1	480.2
15c	(<i>R</i>)-nPr		n/a	472.2

【表 29-2】

15d	(<i>R</i>)-nPr		15c, 工程 1	440.2
15e	(<i>S</i>)-nPr		n/a	464.43
15f	(<i>S</i>)-nPr		15e, 工程 1	480.38
15g	(<i>S</i>)-nPr		15e, 工程 1 (15c参照)	440.41
15h	(<i>S</i>)-nPr		15e, 工程 1 (15c参照)	472.37
15i	(<i>R</i>)-CO ₂ Me		n/a	480.4
15j	(<i>S</i>)-CO ₂ Me		n/a	480.4

【0566】

第15-B表

第15-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

10

20

30

【表 30-1】

実施例	化合物名
15a	(S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
15b	(S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
15c	5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド

10

【表 30-2】

15d	N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
15e	(S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
15f	(S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-3-(6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
15g	N-((S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
15h	5-(4-クロロフェニル)-N-((S)-1-((3S,4S)-1-イソプロピル-3-プロピルピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド
15i	(3R,4S)-メチル 1-イソプロピル-4-(2-オキソ-(3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート
15j	(3S,4S)-メチル 1-イソプロピル-4-(2-オキソ-(3S)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート

20

30

【0567】

実施例 16a~16c

40

実施例 16a: N-((S)-1-((3R,4S)-1-イソプロピル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの合成

実施例 16a、工程 1: 実施例 14a 工程 1 における手順により、(3R,4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 5.38g を出発物質として用い、所望の生成物 (3R,4S)-tert-ブチル 4-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。所望の生成物を淡黄色油状物として得、これを減圧乾燥し、さらに精製せずに用いた。

【0568】

50

実施例 16 a、工程 2： 実施例 14 a 工程 2 における手順により、(3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (14.76 mmol) を出発物質として用いることにより所望の生成物を得た。所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (イソプロピルチオメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色油状物として得、これを減圧乾燥し、さらに精製せずに用いた。

【0569】

実施例 16 a、工程 3： 実施例 14 a 工程 6 における手順により、(3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (イソプロピルチオメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (14.76 mmol) を出発物質として用いることにより、所望の生成物を得た。粗生成物にクロマトグラフィーを行った。所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色泡状物として得た。3 工程にわたる新収率は 3.16 g (収率 = 47%) であった。

【0570】

実施例 16 a、工程 4： (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 3.15 g および Pd/C 0.6 g の酢酸エチル 200 mL 中の混合物を水素 50 psi 下、室温にて攪拌した。24 時間攪拌した後、反応物をセライトろ過し、濃縮して明茶色油状物とした。定量的収率と見なした。所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをさらに精製せずに用いた。

【0571】

実施例 16 a、工程 5： 実施例 14 a 工程 8 における手順により、(3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを出発物質 (6.929 mmol) として用い、所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - ((S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (メチルチオ) ブタナミド) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを「ガラス状」固体 3.46 g (収率 = 85%) として得た。

【0572】

実施例 16 a、工程 6： 実施例 14 a 工程 9 における手順により、(3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - ((S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (メチルチオ) ブタナミド) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 3.46 g (5.9 mmol) を用い、所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色結晶固体 1.92 g (収率 = 60%) として得た。

【0573】

実施例 16 a、工程 7： (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - ((S) - 3 - (ベンジルオキシカルボニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 0.7 g、Pd/C 0.14 g の MeOH 20 mL 中の混合物を水素 50 psi 下、室温にて攪拌した。2.5 時間後、反応混合物をセライトろ過した。次いでこれを濃縮し、減圧乾燥して所望の生成物 (3 R, 4 S) - t e r t - ブチル 4 - ((S) - 3 - アミノ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルスルホニルメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (定量的収率と仮定) を透明「ガラス状」固体として得た。この物質をさらに精製せずに用いた。

【0574】

実施例 16 a、工程 8： 実施例 14 a 工程 8 における手順により、(3 R, 4 S) -

tert-ブチル 4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-
 -(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.3 mmol)
 および 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 0.26 g (1.365 mmol) を出
 発物質として用い、所望の生成物 (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(イソプロピ
 ルスルホニルメチル)-4-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)
 ベンズアミド)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを赤みがかった
 泡状固体 0.688 g (収率=92%) として得た。

【0575】

実施例 16a、工程 9: (3R, 4S)-tert-ブチル 3-(イソプロピルス
 ルホニルメチル)-4-((S)-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベン
 ズアミド)ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートのサンプル 0.6
 88 g をジクロロメタン 10 mL に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 0.92 mL (11
 .9 mmol) を加えた。4 時間後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性化した。
 ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) した。
 濃縮し、減圧乾燥して所望の生成物 N-((S)-1-((3R, 4S)-3-(イソプロ
 ピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)
 -3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド) 0.482 g (収率=85%) を得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 476.31$

【0576】

実施例 16a、工程 10: N-((S)-1-((3R, 4S)-3-(イソプロピ
 ルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3
 -(トリフルオロメチル)ベンズアミドのサンプル 0.05 g を 1, 2-ジクロロエタン
 3 mL に溶解させた後、アセトン 0.38 mL (0.525 mmol) を加えた。室温に
 て 1 時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.445 g (0.21 m
 mol) を反応物に加えた。飽和炭酸水素ナトリウムで反応停止処理したとき、2 時間攪
 拌を続けた。酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグ
 ネシウム) した。ろ過し、濃縮してクロマトグラフィーを行った。所望の生成物 N-((
 S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)
)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメ
 チル)ベンズアミド 0.0086 g (収率=16%) を白色固体として得た。

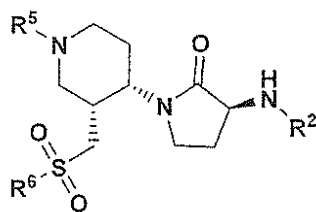
MS 実測値: $(M + H)^+ = 518.2$

【0577】

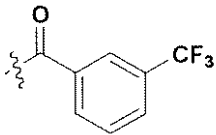
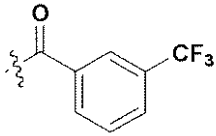
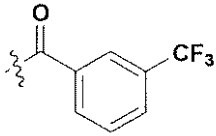
第 16-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明につい
 ては第 1-A 表を参照のこと。

【化 58】



【表 3 1】

実施例	R5	R6	R2	別の工程	MS データ
16a	iPr	iPr		n/a	518.2
16b	iBu	iPr		16a, 工程 1 0	532.3
16c	Et	iPr		16a, 工程 1 0	504.33

【0578】

第 16-B 表

第 16-A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 3 2】

実施例	化合物名
16a	N-((S)-1-((3R, 4S)-1-イソプロピル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
16b	N-((S)-1-((3R, 4S)-1-イソブチル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
16c	N-((S)-1-((3R, 4S)-1-エチル-3-(イソプロピルスルホニルメチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【0579】

実施例 17a ~ 17b

実施例 17a: 1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(エチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オンの合成

実施例 17a、工程 1: 3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド 6.7 mL のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液を氷浴上にて攪拌し、臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン (1.0 M) 60 mL 溶液で 25 分にわたって滴下処理した。混合物を室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。混合物をエーテルで抽出し、有機抽出物を水および食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮した。ヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパー-2-エン-1-オール 2.33 g を無色油状物として得た。

MS 実測値: $(M + H - H_2O)^+ = 185.19$.

【0580】

実施例 17 a、工程 2： 1-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロパン-2-エン-1-オール 1.0 g のアセトン 10 mL 溶液を氷浴上にて攪拌し、ジョーンズ試薬 1.4 mL で滴下処理した。30 分後、イソプロパノールを加えて黄橙色を呈し、混合物をセライトろ過した。ろ液を真空下濃縮し、残渣をヘキサン中 10% 酢酸エチルで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロペノン 672 mg を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H).

【0581】

実施例 17 a、工程 3： tert-ブチル（1R, 3R, 4S）-4-アミノ-3-（イソプロピルスルホニルメチル）シクロヘキシルカーバメート 1.09 g（10 a 工程 3 の手順を参照のこと）のメタノール 10 mL 溶液を氷浴上にて攪拌し、1-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロペノン 655 mg のメタノール 5 mL 溶液で 5 分にわたって滴下処理した。混合物を室温にて 4.75 時間攪拌した後、真空下濃縮した。ヘキサン中 75% 酢酸エチルで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、（1R, 3R, 4S）-〔4-〔3-オキソ-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロピルアミノ〕-3-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸 tert-ブチルエステル 1.0 g を白色ガラス状固体として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 535.3$.

【0582】

実施例 17 a、工程 4： 水素化ナトリウム（60%）82 mg のテトラヒドロフラン 2.5 mL 懸濁液を氷浴上にて攪拌し、tert-ブチルジメチルホスホノアセテート 0.37 mL で 5 分にわたって滴下処理した。混合物を室温にて 15 分間攪拌した後、氷上で冷却し、（1R, 3R, 4S）-〔4-〔3-オキソ-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロピルアミノ〕-3-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシル〕カルバミン酸 tert-ブチルエステル 500 mg のテトラヒドロフラン 2.5 mL 溶液で処理した。得られた混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮した。ヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、5-〔（1R, 2R, 4S）-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ〕-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）ペンタ-2-エン酸 tert-ブチルエステルの E 異性体 300 mg を白色ガラス状固体（MS 実測値: $(M + H)^+ = 633.37$ ）として得た。さらに溶出して、同じ化合物の Z 異性体 232 mg を白色ガラス状固体として得た。

【0583】

実施例 17 a、工程 5： 5-〔（1R, 2R, 4S）-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ〕-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）ペンタ-2-エン酸 tert-ブチルエステルの E 異性体 293 mg のジクロロメタン 6 mL 溶液をトリフルオロ酢酸 3 mL で処理し、室温にて攪拌した。2 時間後、混合物を真空下濃縮し、5-〔（1R, 2R, 4S）-4-アミノ-2-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ〕-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）ペンタ-2-エン酸・ビストリフルオロ酢酸塩の E 異性体 387 mg を白色ガラス状粉末として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 477.35$.

【0584】

実施例 17 a、工程 6： 5-〔（1R, 2R, 4S）-4-アミノ-2-（プロパン-2-スルホニルメチル）シクロヘキシルアミノ〕-3-（3-トリフルオロメチルフェニル）ペンタ-2-エン酸・ビストリフルオロ酢酸塩の E 異性体 387 mg のジクロロメタン 3 mL 溶液をジイソプロピルエチルアミン 0.323 mL、4-（N, N-ジメチル

10

20

30

40

50

アミノ) ピリジン 57 mg および TBTU 164 mg で続けて処理した。混合物を室温にて 4.75 時間攪拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を真空下濃縮し、残渣を逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥後、1-[(1R, 2R, 4S)-4-アミノ-2-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩 143 mg を白色粉状物として得た。
MS 実測値: $(M + H)^+ = 459.35$.

【0585】

実施例 17a、工程 7: 1-[(1R, 2R, 4S)-4-アミノ-2-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン・トリフルオロ酢酸塩から得られた遊離塩基 94 mg を 1, 2-ジクロロエタン 2 mL に溶解させ、アセトン 0.045 mL、酢酸 0.059 mL および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 130 mg で続けて処理した。混合物を室温にて 4.5 時間攪拌した後、真空下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和水性炭酸水素ナトリウムで分液し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して 1-[(1R, 2R, 4S)-4-イソプロピルアミノ-2-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン 103 mg を白色ガラス状固体として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 501.37$.

【0586】

実施例 17a、工程 8: 1-[(1R, 2R, 4S)-4-イソプロピルアミノ-2-(プロパン-2-スルホニルメチル)シクロヘキシル]-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン 43 mg のメタノール 1 mL 溶液をアセトアルデヒド 0.025 mL で処理し、室温にて攪拌した。35 分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 8 mg を加え、混合物を室温にて 22.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水および酢酸エチルで分液した。水相をさらなる酢酸エチルで抽出し、集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮して 1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(エチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン 41 mg を白色ガラス状固体として得た。

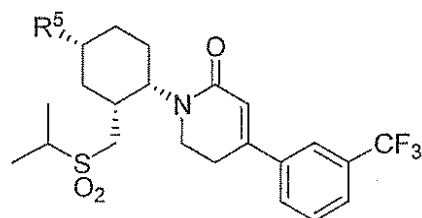
MS 実測値: $(M + H)^+ = 529.39$.

【0587】

第 17-A 表

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【化 59】



【表 33】

実施例	R5	別の工程	MS データ
17a	<i>i</i> -Pr(Et)N	n/a	529.4
17b	<i>i</i> -Pr(Me)N	17a, 工程 8	515.4

10

20

30

40

50

【0588】

第17-B表

第17-A表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表34】

実施例	化合物名
17a	1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(エチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン
17b	1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-(イソプロピルスルホニルメチル)シクロヘキシル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン

10

【0589】

実施例18aおよび18b

実施例18a： (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例18a、工程1： ラセミ体4-シス-(ベンジルオキシ)-2-トランス-メトキシシクロヘキサノール3.24g(文献(J. Org. Chem. 1990, 55, 4265)を参照のこと)およびトリエチルアミン5.73mLのジクロロメタン35mL溶液を氷浴上にて攪拌し、塩化メタンスルホニルと約1分にわたって滴下処理した。混合物を氷浴上にて2時間攪拌した後、飽和水性塩化アンモニウムで処理した。層を分離し、有機層を飽和水性炭酸水素ナトリウム、次いで食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮してラセミ体4-シス-(ベンジルオキシ)-2-トランス-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネートを橙色ガム状物4.36gとして得、これをさらに精製せずに用いた。

20

MS 実測値：(M + H)⁺ = 315.1.

【0590】

30

実施例18a、工程2： ラセミ体4-シス-(ベンジルオキシ)-2-トランス-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネート1.0gのジメチルスルホキシド12mL溶液をアジ化ナトリウム1.03gで処理し、60℃にて16時間、次いで80℃にて4.5日間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で5回、食塩水で1回洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮してラセミ体1-((4-トランス-アジド-3-トランス-メトキシシクロヘキシルオキシ)メチル)ベンゼンを茶色油状物756mgとして得、これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値：(M + Na)⁺ = 284.5.

【0591】

実施例18a、工程3： ラセミ体1-((4-トランス-アジド-3-トランス-メトキシシクロヘキシルオキシ)メチル)ベンゼン750mgのエタノール20mL溶液をパールマン触媒(活性炭上の20%Pd(OH)₂)150mgで処理し、水素雰囲気下(水素充填風船により維持)2.5時間攪拌した。混合物をセライトろ過し、固体をエタノールですすいだ。集めたる液を真空下濃縮してラセミ体4-トランス-(ベンジルオキシ)-2-シス-メトキシシクロヘキサナミンを油状物678mgとして得、これをさらに精製せずに用いた。

40

MS 実測値：(M + H)⁺ = 236.1.

【0592】

実施例18a、工程4： ラセミ体4-トランス-(ベンジルオキシ)-2-シス-メトキシシクロヘキサナミン675mgおよび(S)-2-(tert-ブトキシカルボ

50

ニル) - 4 - (メチルチオ) ブタン酸 787 mg のジクロロメタン 15 mL 溶液をジイソプロピルエチルアミン 1.1 mL および TBTU 1.01 g で処理した。混合物を室温にて 3.5 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈した。混合物を 1.0 M 水性塩酸、飽和水性炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮した。残渣を 6 : 4 v/v ヘキサン-酢酸エチルで溶出したフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1-オキソブタン-2-イルカーバメートおよび tert-ブチル (S) - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1-オキソブタン-2-イルカーバメートの混合物を粘着性白色固体 893 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 467.4$.

【0593】

実施例 18a、工程 5: 実施例 18a 工程 4 で得られた tert-ブチル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1-オキソブタン-2-イルカーバメートおよび tert-ブチル (S) - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 4 - (メチルチオ) - 1-オキソブタン-2-イルカーバメートの混合物 870 mg のジクロロメタン 2 mL 溶液をヨードメタン 20 mL で処理し、溶液を室温にて 24 時間攪拌した。混合物を真空下濃縮した後、新たなジクロロメタンに溶解させ、真空下濃縮した。ジクロロメタンへの溶解および濃縮をさらに 4 回繰り返し、(S) - 4 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-オキソブタン-1-ジメチルスルホニウムヨードおよび (S) - 4 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-オキソブタン-1-ジメチルスルホニウムヨードの混合物を淡黄色がかった粉状物 1.019 g として得た。

MS 実測値: $(M - Me_2S)^+ = 419.4$.

【0594】

実施例 18a、工程 6: 実施例 18a 工程 5 で得られた (S) - 4 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-オキソブタン-1-ジメチルスルホニウムヨードおよび (S) - 4 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシルアミノ) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-オキソブタン-1-ジメチルスルホニウムヨードの混合物 1.013 g のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液を氷浴上にて攪拌し、水素化ナトリウム (鉱油中 60%) 266 mg で処理した。30 分後、バスを除去し、混合物を室温にて攪拌した。22 時間後、混合物を水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下濃縮した。残渣を 35 : 65 v/v ヘキサン-酢酸エチルで溶出したフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび tert-ブチル (S) - 1 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物を白色ガラス状泡状物 386 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 419.4$.

【0595】

実施例 18a、工程 7: 実施例 18a 工程 3 の手順に従い、実施例 18a 工程 6 で得られた tert-ブチル (S) - 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2-メトキシシクロヘキシル) - 2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよ

10

20

30

40

50

び *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4R)-4-(ベンジルオキシ)-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物 374mg を、*tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物に白色ガラス状泡状物 293mg として 2 回に分けて変換した。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 329.2$.

【0596】

実施例 18a、工程 8: 実施例 18a 工程 1 の手順に従い、実施例 18a 工程 7 で得られた *tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物 165mg を、(1S, 3R, 4S)-4-((S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネートおよび (1R, 3S, 4R)-4-((S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネートの混合物に明黄褐色-橙色ガラス状泡状物 198mg として変換した。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 407.1$.

【0597】

実施例 18a、工程 9: 実施例 18a 工程 2 の手順に従い、実施例 18a 工程 8 で得られた (1S, 3R, 4S)-4-((S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネートおよび (1R, 3S, 4R)-4-((S)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-3-メトキシシクロヘキシルメタンスルホネートの混合物 193mg を、*tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アジド-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-アジド-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物に固体 145mg として変換した。

MS 実測値: $(M + Na)^+ = 376.4$.

【0598】

実施例 18a、工程 10: 実施例 18a 工程 3 の手順に従い、実施例 18a 工程 9 で得られた *tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アジド-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-アジド-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物 145mg を、*tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-アミノ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物に暗茶色ガラス状物 145mg として変換し、これをさらに精製せずに用いた。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 328.2$.

【0599】

実施例 18a、工程 11: 実施例 18a 工程 10 で得られた *tert*-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-アミノ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび *tert*-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-アミノ-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物 145mg の 1, 2-ジクロロエタン 2mL 溶液をアセト

ン 90 μ L、酢酸 117 μ L および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 348 mg で
 続けて処理した。混合物を室温にて 5 時間攪拌した後、37% 水性ホルムアルデヒド 15
 3 μ L で処理し、さらに室温にて攪拌した。17 時間後、混合物を飽和水性炭酸水素ナト
 リウムで処理し、10 分間攪拌し、酢酸エチルで 5 回抽出した。集めた有機層を硫酸ナト
 リウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、セライトろ過し、濃縮し
 て tert-ブチル (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバ
 メートおよび tert-ブチル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-(イソプロ
 ピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-
 イルカーバメートの粗製混合物 67 mg を得、これをさらに精製せずに用いた。

10

MS 実測値: $(M + H)^+ = 384.5$.

【0600】

実施例 18 a、工程 12: 実施例 18 a 工程 11 で得られた tert-ブチル (S)
)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシ
 シクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートおよび tert-ブ
 チル (S)-1-((1R, 2S, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-
 2-メトキシシクロヘキシル)-2-オキソピロリジン-3-イルカーバメートの混合物
 67 mg のジクロロメタン 2 mL 溶液をトリフルオロ酢酸 2 mL で処理した。室温にて 1
 時間放置させた後、混合物を真空下濃縮し、トルエンに取り、再び真空下濃縮した。残渣
 を水に溶解させ、凍結乾燥し、(S)-3-アミノ-1-((1S, 2R, 4R)-4-
 (イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)ピロリジン-2-オ
 ンのビストリフルオロ酢酸塩および (S)-3-アミノ-1-((1R, 2S, 4S)-4-
 (イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)ピロリジン-2-
 オンのビストリフルオロ酢酸塩の混合物を粉状ガラス状物 94 mg として得、これをさ
 らに精製せずに用いた。

20

MS 実測値: $(M + H)^+ = 284.3$.

【0601】

実施例 18 a、工程 13: 実施例 18 a 工程 12 で得られた (S)-3-アミノ-1
 -((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシ
 クロヘキシル)ピロリジン-2-オンのビストリフルオロ酢酸塩および (S)-3-アミノ
 -1-((1R, 2S, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシ
 シクロヘキシル)ピロリジン-2-オンのビストリフルオロ酢酸塩の混合物 94 mg、4
 -クロロ-6-トリフルオロメチルキナゾリン 81 mg、トリエチルアミン 97 μ L およ
 びエタノール 1 mL の溶液を還流温度にて 2.5 時間加熱した後、室温まで冷却し、真空
 下濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製した。二つの生成物ピークのうち最初に溶出
 した物質を凍結乾燥により単離し、標記の構造の化合物 (S)-1-((1R, 2S, 4
 S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(
 6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンのビス
 トリフルオロ酢酸塩として帰属される化合物を白色粉状物 15 mg として得た。

30

MS 実測値: $(M + H)^+ = 480.4$.

40

【0602】

実施例 18 b: (S)-1-((1S, 2R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)
)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾ
 リン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オンの合成

実施例 18 a 工程 13 の逆相 HPLC 精製から、二つの生成物ピークのうち二番目に溶
 出した物質を凍結乾燥により単離し、標記の構造のビストリフルオロ酢酸塩として帰属さ
 れる化合物を白色粉状物 9 mg として得た。

MS 実測値: $(M + H)^+ = 480.4$.

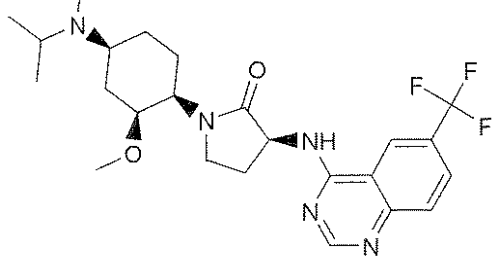
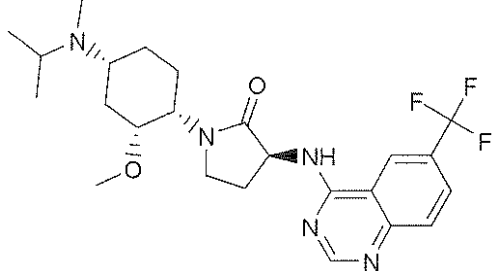
【0603】

第 18-A 表

50

次の表中の化合物を上記例示の方法を用いて製造した。表見出しの完全な説明については第 1-A 表を参照のこと。

【表 3 5】

実施例	構造	MS データ
18a		480.4
18b		480.4

【0604】

第 18-B 表

第 18-A 表に例示の特定の実施例の化学名を以下に表にして示す。

【表 3 6】

実施例	化合物名
18a	(S)-1-((1R,2S,4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン
18b	(S)-1-((1S,2R,4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メトキシシクロヘキシル)-3-(6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピロリジン-2-オン

【0605】

実用性

式 I の化合物は、当業者に知られているアッセイを用いて、ケモカインレセプター活性のモジュレータであることが示されている。我々はこのセクションにてこれらのアッセイを記載し、その引用文献を挙げる。これらの MCP-1 アンタゴニズムのアッセイにおいて活性を示すことにより、式 I の化合物はケモカインおよびその同族のレセプターと関連するヒト疾患の治療に有用であることが期待される。これらのアッセイにおける活性の定義は、特定のアッセイにて測定したときに $30 \mu\text{M}$ 以下の低濃度の IC_{50} を示す化合物である。

【0606】

ヒト PBMC への MCP-1 結合のアンタゴニズム

ヨシムラの文献 (Yoshimura et al., J. Immunol. 1990, 145, 292)

本発明化合物は、本明細書記載のヒト PBMC (ヒト末梢血単核細胞) に結合した MCP-1 のアンタゴニズムにおける活性を有する。

【0607】

ミリポア社製フィルタープレート (Millipore filter plate、製品番号 MABVN1250) を結合緩衝液 $100 \mu\text{l}$ (RPMI 1640 培地中の 0.5% ウシ血清アルブミン、 20m

10

20

30

40

50

M H E P E S 緩衝液および 5 mM 塩化マグネシウム) で室温にて 30 分間処理する。結合を測定するために、結合緩衝液 50 μ l は、既知の濃度の化合物とともに、またはそれなしで、50 μ l の ^{125} I 標識ヒト MCP-1 (最終濃度 150 pM の放射性リガンドを与えるため)、および 5×10^5 細胞を含む結合緩衝液 50 μ l と混合した。そのような結合アッセイに用いる細胞は、フィコール・ハイパック (Ficoll-Hypaque) 勾配遠心分離により単離されるヒト末梢血単核細胞、ヒト単球 (ワイナーらの文献 (Weiner et al., J. Immunol. Methods. 1980, 36, 89))、または内因性レセプターを発現する THP-1 細胞系を含むことができる。化合物の混合物、細胞および放射性リガンドを室温にて 30 分間インキュベーションする。プレートをバキュームマニホールド (vacuum manifold) 上に置き、真空を適用し、0.5 M 塩化ナトリウムを含む結合緩衝液でプレートを 3 回洗浄した。プラスチックの囲いをプレートから除去し、プレートを空気乾燥させ、ウェルを打ち抜いて数える。結合の阻害百分率は、いずれの競争化合物も存在しないで得られた総数、および試験化合物の代わりに 100 nM MCP-1 を加えることにより決定されるバックグラウンド結合を用いて計算される。

10

【0608】

MCP-1 誘発カルシウム流入のアンタゴニズム

サリバンらの文献 (Sullivan, et al. Methods Mol. Biol., 114, 125-133 (1999)) を参照のこと。

本発明化合物は、本明細書記載の MCP-1 誘発カルシウム流入のアンタゴニズムアッセイにおける活性を有する。

20

【0609】

蛍光性 Ca^{2+} 指示染料 Fluo-3 を用いてカルシウム動員を測定する。細胞は、0.1% ウシ血清アルブミン、20 mM HEPES 緩衝液、5 mM グルコース、1% ウシ胎仔血清、4 μ M Fluo-3 AM および 2.5 mM プロベネシドを含むリン酸緩衝生理食塩水中 37°C、 8×10^5 細胞/ml にて 60 分間インキュベーションする。そのようなカルシウムアッセイに用いられる細胞は、ワイナーらの文献 (Weiner et al., J. Immunol. Methods, 36, 89-97 (1980)) に記載のように単離されるヒト単球、または THP-1 および Monomac-6 のような内因性 CCR2 レセプターを発現する細胞系を含むことができる。次いで細胞を、0.1% ウシ血清アルブミン、20 mM HEPES、5 mM グルコースおよび 2.5 mM プロベネシドを含むリン酸緩衝生理食塩水にて 3 回洗浄する。細胞を 0.5% ウシ血清アルブミン、20 mM HEPES および 2.5 mM プロベネシドを含むリン酸緩衝生理食塩水に $2 \sim 4 \times 10^6$ 細胞/ml の最終濃度にて再懸濁させる。細胞を 96 ウェル、ブラック・ウォール (black-wall) マイクロプレート (100 μ l/ウェル) に置き、プレートを 200 $\times$ g にて 5 分間遠心分離する。種々の濃度の化合物をウェル (50 μ l/ウェル) に加え、5 分後 50 μ l/ウェルの MCP-1 を加えて最終濃度 10 nM を得る。カルシウム動員は蛍光イメージングプレートリーダーを用いることにより検出する。細胞単層をアルゴンレーザー (488 nM) で励起させ、細胞関連蛍光を 3 分間測定する (最初の 90 秒について毎秒および次の 90 秒について 10 秒ごと)。データは任意の蛍光ユニットとして得られ、各ウェルについての蛍光変化は最大-最小差として決定する。化合物依存阻害は MCP-1 のみの応答に対して計算する。

30

40

【0610】

MCP-1 誘発ヒト PBMC 走化性のアンタゴニズム

ベーコンらの文献 (Bacon et al., Brit. J. Pharmacol. 1988, 95, 966) を参照のこと。

本発明化合物は、本明細書記載の MCP-1 誘発ヒト PBMC 走化性のアンタゴニズムアッセイにおける活性を有する。

【0611】

ニューロプローブ (Neuroprobe) MBA 96-96 ウェル走化性チャンバー、ポリフィルトロニクス (Polyfiltronics) MPC 96 ウェルプレートおよびニューロプローブポリビニルピロリドン遊離ポリカーボネート PFD 58 ミクロンフィルターを 37°C インキ

50

ュベータ中にて昇温させる。標準フィコール密度分離法により新たに単離されたヒト末梢血単核細胞 (P B M C) (文献 (Boyum et al., Scand. J. Clin. Lab Invest. Suppl. 1968, 97, 31) を参照のこと) を 1×10^7 c / m l にて D M E M に懸濁させ、 37°C にて昇温させる。ヒト M C P - 1 の 60 n M 溶液もまた 37°C にて昇温させる。試験化合物の希釈は D M E M に必要な濃度の 2 倍にてなされる。P B M C 懸濁液および 60 n M M C P - 1 溶液は、試験化合物を希釈するか、またはしないで予め温めた D M E M とポリプロピレンチューブ中 1 : 1 にて混合する。これらの混合物を 37°C チューブウォーマー中にて昇温する。アッセイを開始するために、ニューロプローブ走化性チャンバーの下部に置いていたポリフィルトロニクス M P C 96 ウェルプレートのウェルに M C P - 1 / 化合物混合物を加える。およその容積は各ウェルに対して $400 \mu\text{l}$ であり、調剤後に正メニ
10
スкасであるべきである。8 ミクロンフィルターを 96 ウェルプレートの上部に静かに置き、ゴムガasket を上方のチャンバーの底に付け、チャンバーを組み立てる。 $200 \mu\text{l}$ 容積の細胞懸濁液 / 化合物混合物を上方のチャンバーの適当なウェルに加える。上方のチャンバーをプレートシーラーで覆い、組み立てたユニットを 37°C インキュベータ中に 45 分間置く。インキュベーション後、プレートシーラーを除去し、残存する細胞懸濁液をすべて吸引する。チャンバーを分解し、フィルターを静かに取り出す。フィルターを 90 度の角度に保ちながら、リン酸緩衝生理食塩水を穏やかに流して非遊走細胞 (unmigrated cell) を洗い流し、フィルターの上部をゴム・スキージの先で拭き取る。この洗浄をさらに 2 回繰り返す。フィルターを空気乾燥した後、ライト・ギムザ染色液に 45 秒間完全に浸す。次いでフィルターを蒸留水に 7 分間浸すことにより洗浄した後、新たな蒸留水
20
でさらに 15 秒間洗浄する。フィルターを再び空気乾燥する。フィルター上の遊走細胞 (migrated cell) を視覚顕微鏡により定量する。

【0612】

哺乳類のケモカインレセプターは、ヒトのような哺乳類における免疫細胞機能との干渉またはその促進のための標的を提供する。ケモカインレセプター機能を阻害または促進する化合物は、治療目的のための免疫細胞機能を調節するために特に有用である。従って本発明は、喘息およびアレルギー性疾患、病原菌 (本質的にウィルスを含む) による感染などの種々の炎症性、感染性および免疫調節性の障害および疾患、ならびに関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化などの自己免疫性病変の、予防および / または治療に有用である化合物を目的とする。
30

【0613】

例えば哺乳類のケモカインレセプター (例えばヒトケモカインレセプター) の一つ以上の機能を阻害する本化合物は、炎症性または感染性疾患を阻害 (すなわち軽減または予防) するために投与することができる。結果として白血球移動、癒着、走化性、エクソサイトーシス (exocytosis) (例えば酵素、ヒスタミンの) または炎症性メディエータ放出などの一つ以上の炎症過程を阻害する。

【0614】

同様に、哺乳類ケモカインレセプター (例えばヒトケモカイン) の一つ以上の機能を促進する本化合物は、炎症過程の有益な刺激を生じる、白血球移動、癒着、走化性、エクソサイトーシス (例えば酵素、ヒスタミンの) または炎症性メディエータ放出などの免疫または炎症応答を刺激 (誘発または増強) するために投与される。例えば好酸球が補充され、寄生虫感染に有効であることができる。さらに先述の炎症性、アレルギー性および自己免疫性疾患の治療もまた、ケモカインレセプター内在化の誘発による細胞上のレセプター発現の欠乏を引き起こすのに十分な化合物の送達または間違った方向への細胞の遊走を生じるような化合物の送達を意図する場合には、哺乳類ケモカインレセプターの一つ以上の機能を促進する本化合物について意図することができる。
40

【0615】

ヒトなどの霊長類に加えて、種々の他の哺乳類を本発明の方法に従い、治療することができる。例えばウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ属、ヒツジ科 (ovine)、ウマ科、イヌ科、ネコ科、げっ歯目もしくはネズミ科の種
50

が挙げられるが、これらに限定されない哺乳類を治療することができる。しかし本方法はまた、鳥類などの他の種にも行うことができる。上記方法で治療される対象は、ケモカインレセプター活性の調節が所望である哺乳類、雄または雌である。本明細書において「調節」は、アンタゴニズム、アゴニズム、部分的アンタゴニズムおよび／または部分的アゴニズムを包含するものである。

【0616】

CCR5結合および機能的アッセイ

細胞誘導および細胞培養： 内因性CCR5ケモカインレセプター5 (CCR5) を安定に発現するHT1080細胞のプールは、ハリントンら (Harrington, Sherf, and Rundlett) により概説される方法 (米国特許US 6,361,972およびUS 6,410,266を参照のこと) を用いて発現させた。最も高く発現されるクローンは、反復的フロー・サイトメトリー後、サブ・クローニングを用いて単離した。次いでこれらの細胞を 3×10^5 細胞/ウェルにて6ウェル皿に培養し、キメラHAタグタンパク質Gqi5 (分子素子; 酵素 (Fermentes) からのEx-Gen15 μ L中の線状化ベクターDNA (linearized vector DNA) 5μ gをトランスフェクションに用いた) を含むDNAベクターでトランスフェクトした。トランスフェクション後2日目にウェルを集め、P100プレートに置いた。プレティング後7日目にコロニーを取り、拡大させ、Gqi5内容物をウェスタン・ブロットにより分析した。Gqi5 (トランスフェクションから) およびCCR5 (内因性) の高い発現を有するクローン (3559.1.6として指名) を選択し、以下に記載の実験に用いた。10%透析ウシ胎仔血清、2%ペニシリン/ストレプトマイシン/グルタミンおよび500 μ g/mLハイグロマイシンB (最終濃度) で補充したアルファMEMで37°Cにて湿った雰囲気中5%CO₂で、HT1080細胞 (クローン3559.1.6) を培養した。

【0617】

細胞膜の製造： 1×10^8 HT1080細胞を含む細胞ペレット (クローン3559.1.6) を氷冷膜画分緩衝液 (50mM HEPES、5mM塩化マグネシウム、1mM塩化カルシウム) 5mL中にて再懸濁させ、氷上で20秒間ポリトロン (Polytron) ホモジナイザー上、高速度にて均質化した。ホモジネートをさらなる膜画分緩衝液25mLで希釈し、12分間遠心分離 (4°Cにて48,000 $\times$ g) した。細胞ペレットを膜画分緩衝液5mL中にて再懸濁させた後、先に記載のように再均質化させた。ホモジネートを膜画分緩衝液5mLで希釈し、CCR5タンパク質濃度についてアッセイした。

【0618】

結合アッセイ： 上記の膜画分からの新たに製造されたホモジネートを結合緩衝液 (50mM HEPES、5mM塩化マグネシウム、1mM塩化カルシウム、0.1%BSA; 一つの完全なプロテアーゼ阻害剤タブレットを加えた後アッセイした) 中に希釈し、10 μ g/ウェルの最終タンパク質濃度 (コーニング社 (Corning, Inc.) 製ソリッド・ホワイト96ウェルプレート) を達成した。この膜画分をWGA-SPAビーズ (アマシヤム (Amersham); 先に結合緩衝液に浸した) と混合し、200 μ g/ウェルの濃度を得た。次いで細胞膜/SPAビーズ混合物 (100 μ l/ウェル) を種々の濃度の試験物を含むDMSO 2 μ lで予めドットしたプレート (陰性対照についての純粋なDMSO; 種々の濃度の試験物についての本発明の実施例; 陽性対照として500nM MIP-1ベータ) に加えた。 [¹²⁵I]-MIP-1ベータ (パーキンエルマー; 物質を50 μ l/ウェルの添加により最終濃度0.1nM [¹²⁵I]-MIP-1ベータを得るような結合緩衝液にて希釈した) 50 μ lの添加により結合アッセイを開始した。プレートに封をし、室温にて4~6時間放置した後、パッカード・トップカウント (Packard TopCount) にてカウントした。各実験についての枠を定義するための陰性および陽性対照を用いて試験物への結合の百分率を計算した。

【0619】

蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) に基づく機能的アッセイ： HT1080細胞 (クローン3559.1.6) を384ウェルプレート (黒/透明底バイオコートPDL、ベクトン・ディッキンソン (Beckton Dickinson) 社) 中10,000細胞/ウェル

10

20

30

40

50

(30 μ l) にて置き、Fluoro-4 AM 蛍光染料 (Fluoro-4 AM 1 mg を DMSO 440 μ l に溶解させ、プルロニック (pluronic) 溶液 100 μ l で希釈した後、ハックス (Hanks) 緩衝液 10 mL でさらに希釈することにより製造) 30 μ l / ウェルを充填した。37 $^{\circ}$ C にて細胞を 5 % CO₂ で 30 分間インキュベーションした後、3 回洗浄し、アッセイ緩衝液 (20 mM HEPES、1.2 mM 塩化カルシウム、5 mM 塩化マグネシウム、2.5 mM プロベネシド、0.5 % BSA、1 $\times$ Hanks) 中にて懸濁させた。試験物を連続的に DMSO 中にて希釈し、次いでアッセイ緩衝液で 1 : 10 に希釈した後、細胞 (10 μ l / ウェル) に加えた。FLIPR を用いて、フラックス (flux) の誘発 (すなわちアゴニスト活性) についてプレートを読み取った (10 ~ 70 秒)。次いで細胞にさらにアゴニスト溶液 (30 μ l / ウェル; 100 μ M MIP-1 ベータ 30 μ l をアッセイ緩衝液 100 mL に希釈することにより製造; このプロトコールはアッセイ中 5 nM MIP-1 ベータの最終濃度を送達する) を充填し、FLIPR を用いて 1 分間プレートを読み取った。試験物のアンタゴニスト活性は、0.4 % DMSO / 緩衝液陰性対照と比較して決定した。

【0620】

本発明化合物は CCR2 および CCR5 の両方の阻害剤であり、いずれのケモカインとも関連する疾患を治療するために使用することができる。本発明化合物は二重 (dual) アンタゴニストと考えられる。

【0621】

ケモカインレセプター機能の阻害剤で治療することができるヒトまたは他の種の疾患または状態は、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない: 喘息などの呼吸器系アレルギー性疾患、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性蜂巣炎 (例えばウェル (Well) 症候群)、好酸球性肺炎 (例えばレフラー症候群、慢性的好酸球性肺炎)、好酸球性筋膜炎 (例えばシュルマン (Shulman) 症候群)、遅延型過敏症、間質性肺炎 (ILD) (例えば特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎と関連する ILD) を含む炎症性またはアレルギー性疾患および状態; 全身性アナフィラキシーまたは過敏性反応、薬物アレルギー (例えばペニシリン、セファロsporin に対する)、汚染トリプトファンの摂取に起因する好酸球増加・筋痛症候群、虫刺されアレルギー; 関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年発症糖尿病などの自己免疫疾患; 糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病; 同種移植の拒絶反応または移植片対宿主病などの組織不適合性 (例えば移植において); クロウン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患; 脊椎関節症; 強皮症; 乾癬 (T細胞媒介乾癬など)、および皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹などの炎症性皮膚疾患; 脈管炎 (例えば壊死性、皮膚性および過敏性脈管炎); 好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎; 皮膚または組織の白血球浸潤を伴う癌。再灌流傷害、アテローム性動脈硬化、いくつかの血液悪性疾患、サイトカイン誘発毒性 (例えば敗血症ショック、内毒素性ショック)、多発性筋炎、皮膚筋炎などが挙げられるが、これらに限定されず、望ましくない炎症反応が阻害されるべきである他の疾患または状態を治療することができる。ケモカインレセプター機能の阻害剤で治療することができるヒトまたは他の種の感染性疾患または状態としては、HIV が挙げられるが、これに限定されない。

【0622】

ケモカインレセプター機能のプロモーターで治療することができるヒトまたは他の種の疾患または状態としては、AIDS または他のウィルス感染などの免疫不全症候群を伴う個体、および放射線治療、化学治療、自己免疫疾患のための治療または薬物治療 (例えばコルチコステロイド治療) を受けている個体における免疫抑制が挙げられるが、これに限定されず、これらの治療は、免疫抑制; レセプター機能または他の原因における先天性欠損に起因する免疫抑制; および寄生虫症などの感染症を引き起こし、このような寄生虫症としては、線虫 (回虫) などの蠕虫感染; (鞭虫症、ギョウ虫症、回虫症、鉤虫、

10

20

30

40

50

糞線虫症、旋毛虫病、フィラリア症)；吸虫(吸虫類)(住血吸虫症、肝吸虫症)、多節条虫類(サナダムシ)(エキノコックス症、無鉤条虫症(Taeniasis saginata)、囊尾虫症)；内臓虫(visceral worm)、内臓幼虫移行症(visceral larva migraines)(例えばトキソカラ属)、好酸球性胃腸炎(例えばアニサキス種、フォカネマ(Phocanema)種)、皮膚幼虫移行症(cutaneous larva migraines)(ブラジル鉤虫、犬鉤虫)が挙げられるが、これらに限定されない。従って本発明化合物は、多様な炎症性、感染性および免疫調節性障害および疾患の予防および治療に有用である。

さらに上述の炎症性、アレルギー性および自己免疫性疾患の治療はまた、ケモカインレセプターの内在化の誘発により細胞上のレセプター発現の欠乏を引き起こすのに十分な化合物の送達または間違った方向への細胞遊走を生じさせるような化合物の送達が意図される場合、ケモカインレセプター機能のプロモーターも意図することができる。

10

【0623】

別の態様にて本発明は、Gタンパク質結合レセプターの推定される特異的なアゴニストまたはアンタゴニストを評価するために用いることができる。本発明は、ケモカインレセプターの活性を調節する化合物についてのスクリーニングアッセイの準備および遂行におけるこれらの化合物の使用を目的とする。さらに本発明化合物は、例えば競合的阻害により、または知られていない活性を有する化合物と知られている活性とを比較するためのアッセイにおける参照として、他の化合物のケモカインレセプターへの結合部位を構築するか、または決定する際に有用である。新たなアッセイまたはプロトコルを展開させる場合、本発明化合物はその有効性を試験するために用いることができる。具体的には、そのような化合物は、例えば上述の疾患に関する薬学的研究における使用のための市販キットにて提供することができる。本発明化合物はまた、ケモカインレセプターの推定される特異的なモジュレータの評価にも有用である。さらに、結合しない化合物の例として供されるか、または相互作用の特異的部位の定義を助け得るケモカインレセプターに活性な構造変異種として供されることにより、ケモカインレセプターでないと考えられるGタンパク質結合レセプターの特異性を試験するために本発明化合物を利用することができる。

20

【0624】

本発明化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、敗血症ショック、アテローム性動脈硬化、動脈瘤、熱、心血管系への影響、血行動態ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流傷害、マラリア、クローン病、炎症性腸疾患、マイコバクテリア感染、髄膜炎、乾癬、鬱血性心不全、線維症、悪液質、組織不適合性、自己免疫疾患、皮膚炎症性疾患、多発性硬化症、放射線障害、過酸素肺胞障害(hyperoxic alveolar injury)、HIV、HIV認知症、非インスリン依存型糖尿病、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、特発性肺線維症、水疱性類天疱瘡、蠕虫寄生性感染症、アレルギー性大腸炎、湿疹、結膜炎、移植、家族性好酸球増加症、好酸球性蜂巣炎、好酸球性肺炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、薬物誘発性好酸球増加症、嚢胞性線維症、チャージ・ストラウス症候群、リンパ腫、ホジキン病、結腸癌、フェルティ症候群、サルコイドーシス、ブドウ膜炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および全身性エリテマトーデスから選択される傷害を治療または予防するために使用する。

30

【0625】

別の態様にて本化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化、動脈瘤、熱、心血管系への影響、クローン病、炎症性腸疾患、乾癬、鬱血性心不全、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚炎症性疾患から選択される炎症性傷害を治療または予防するために使用する。

40

【0626】

別の態様にて本化合物は、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化、クローン病、炎症性腸疾患および多発性硬化症から選択される炎症性傷害を治療または予防するために使用する。

【0627】

喘息およびアレルギー性疾患などの炎症性、感染性および免疫調節性障害および疾患、

50

ならびに関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化などの自己免疫性病変、および上記の病変を予防および治療するための併用療法は、そのような有用性について知られている本発明化合物および他の化合物の組合せにより説明される。例えば炎症の治療および予防にて、本化合物は、催眠性アゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、インターロイキン-1阻害剤などのインターロイキン阻害剤、腫瘍壊死因子阻害剤、NMDAアンタゴニスト、酸化窒素の阻害剤もしくは酸化窒素合成の阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤またはサイトカイン抑制抗炎症薬などの抗炎症薬または抗アレルギー薬、例えばアセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、ステロイド系鎮痛剤、スフェンタニル (sufentanyl)、スリンダク (sunlindac)、インターフェロンアルファなどの化合物と一緒に用いることができる。同様に本化合物は、鎮痛剤； カフェイン、H₂-アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウムなどの増強剤； フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン (pseudophedrine)、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリンまたはレボデスオキシ (levodesoxy)-エフェドリンなどの充血除去剤； コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタンまたはデキストロメトルファン (dextramethorphan) などの鎮咳薬； 利尿薬； および鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミン剤と投与することができる。同様に、本発明化合物は、本発明化合物が有用である疾患または状態の治療／予防／抑制または改善に使用される他の薬物と一緒に用いることができる。そのような他の薬物は、本発明化合物と通例用いられる経路および量により、それゆえ同時にまたは連続して投与することができる。本発明化合物を一つ以上の他の薬物と同時に用いる場合、本発明化合物に加えてそのような他の薬物を含む医薬組成物を用いることができる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明化合物に加えて一つ以上の他の有効成分もまた含むものである。

【0628】

本発明化合物と組み合わせることができ、別々に、または同じ医薬組成物にて投与される他の有効成分の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない： (a) セレクチン、ICAMおよびVLA-4などのインテグリンアンタゴニスト； (b) ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベータメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾンおよびヒドロコルチゾンなどのステロイド； (c) シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシンおよび他のFK-506型免疫抑制剤などの免疫抑制剤； (d) ブロムフェニラミン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン (dexchlorpheniramine)、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジン (descarboethoxyloratadine) などの抗ヒスタミン剤 (H₁-ヒスタミンアンタゴニスト)；

【0629】

(e) b₂-アゴニスト (テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール (albuteral)、ビトルテロールおよびピルブテロール)、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエンアンタゴニスト (ザフィルルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、イラルカスト (iralukast)、ポビルカスト (pobilukast)、SKB-102, 203)、ロイコトリエン合成阻害剤 (ジレウトン、BAY-1005) などの非ステロイド系抗喘息性薬； (f) プロピオン酸誘導体 (アルミノプロフェン、ベンキサプロフェン (benxaprofen)、ブクロクス酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン (fluprofen)、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン (miroprofen)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフ

エン (pirprofen)、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン (tioxaprofen)、酢酸誘導体 (インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロズ酸、フェンチアザク、フロフェナック (furofenac)、イブフェナック、イソキセパック (isoxepac)、オキシピナック (oxpinac)、スリンダク、チオピナック (tiopinac)、トルメチン、ジドメタシン (zidometacin) およびゾメピラク)、フェナム酸 (fenamic acid) 誘導体 (フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体 (ジフルニサルおよびフルフェニサル)、オキシカム (oxicam) 類 (イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam) およびテノキシカム)、サリチル酸塩 (アセチルサリチル酸、スルファサラジン) およびピラゾロン類 (アパゾン、ベンズピペリロン (bezpiperylon)、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン) などの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) ; (g) シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤 ;

【0630】

(h) I V型ホスホジエステラーゼ (PDE-IV) の阻害剤 ; (i) ケモカインレセプターの他のアンタゴニスト ; (j) HMG-COA還元酵素阻害剤 (ロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン (atorvastatin) および他のスタチン)、金属イオン封鎖剤 (コレステラミンおよびコレステポール)、ニコチン酸 (nicotonic acid)、フェノフィブリン酸 (fenofibric acid) 誘導体 (ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート) およびプロブコールなどのコレステロール降下薬 ; (k) インスリン、スルホニルウレア、ビグアニド (メトホルミン)、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース) およびグリタゾン (トログリタゾンおよびピオグリタゾン) などの抗糖尿病薬 ; (l) インターフェロン製剤 (インターフェロンアルファ-2a、インターフェロン-2B、インターフェロンアルファ-N3、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンガンマー-1b) ; (m) エファビレンツ、ネビラピン、インディナビル、ガンシクロビル、ラミブジン、ファムシクロビルおよびザルシタビンなどの抗ウィルス性化合物 ;

【0631】

(o) 5-アミノサリチル酸などの他の化合物およびそのプロドラッグ、アザチオプリンおよび6-メルカプトプリンなどのアンチメタボライト、および細胞毒性癌化学療法剤。本発明化合物の第二の有効成分に対する重量比は変化することがあり、各成分の有効量に依存するだろう。

【0632】

一般に、各成分の有効量が用いられるであろう。従って、例えば本発明化合物がNSAIDと組み合わせられる場合、本発明化合物のNSAIDに対する重量比は一般に、約100:1~約1:1000までの範囲であるか、あるいは約200:1~約1:200までの範囲であろう。本発明化合物および他の有効成分の組合せはまた、一般に上述の範囲内であるが、それぞれの場合にて有効量の各有効成分が用いられるべきである。

【0633】

本化合物は治療的有效量にて哺乳類に投与される。「治療的有效量」は、そのみ、またはさらなる治療剤と一緒に哺乳類に投与される場合、血栓塞栓症の状態または進行を予防または改善するために有効である、式Iの化合物の量を意味する。

【0634】

投与量および製剤

本発明化合物は、錠剤、カプセル剤 (それぞれ徐放性または持続放出性製剤を含む)、丸剤、粉剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤のような経口投与形態にて投与することができる。それらはまた、静脈内 (ボラスまたは注入)、腹腔内、皮下または筋肉内形態にて投与することができ、薬学的分野における当業者によく知られているすべての投与形態を用いて投与することができる。それらは、そのみ

10

20

30

40

50

で投与することができるが、一般に選択される投与経路および標準的薬務に基づいて選択される医薬担体とともに投与されるだろう。

【0635】

本発明化合物についての用法・用量は、特定の薬物の薬力学的特性およびその形態および投与経路； 受容者の種、年齢、性別、健康状態、病状および体重； 症状の性質および程度； 同時治療の種類； 治療の頻度； 投与経路、患者の腎臓機能および肝臓機能、および所望される効果などの既知の因子によりもちろん変化するだろう。医師または獣医師は、血栓塞栓症の進行を予防、対抗または阻止するために必要な薬物の有効量を決定し、処方することができる。

【0636】

一般的案内のために、各有効成分の一日経口用量は、指示された効果のために用いる場合、約0.001~1000mg/体重kg/日または約0.01~100mg/体重kg/日あるいは約1.0~20mg/kg/日の範囲であろう。静脈内における投与量は、一定速度の注入では約1~約10mg/kg/分の範囲であろう。本発明化合物は一日一回投与量にて投与することができるか、または全一日投与量が一日2、3または4回に分けられた投与量にて投与することができる。

【0637】

本発明化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所的使用による鼻腔内形態にて、または経皮貼布を用いた経皮的経路により投与することができる。経皮送達システムの形態にて投与される場合、用量投与はもちろん、投与計画の間中、断続的よりもむしろ連続的であろう。

【0638】

本化合物は典型的に、目的とする投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などに関係して適切に選択され、従来の薬務と一致する、適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書においてまとめて医薬担体を意味する）と一緒に投与される。

【0639】

例えば錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与について、有効な薬物成分は、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどの経口、非毒性の医薬的に許容される不活性担体と混合することができ； 液体形態における経口投与について、経口薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などのいずれかの経口、非毒性の医薬的に許容される不活性担体と混合することができる。さらに、所望または必要ならば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、その混合物に組み込むことができる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベクターラクトースなどの天然糖、コーンシロップ、アカシアやトラガカントなどの天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠟などが挙げられる。これらの投与形態に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタン・ガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0640】

本発明化合物はまた、小単層ベシクル、大単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達システムの形態にて投与することができる。リポソームはコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のホスホリピッドから形成することができる。

【0641】

本発明化合物はまた、目的設定可能な薬物担体として可溶性ポリマーと結合させることができる。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリ

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール (polyhydroxyethylaspartamidephenol)、またはポリエチレンオキシド-パルミトイル残基置換ポリリジンが挙げられる。さらに、本発明化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生体分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体に結合することができる。投与に適切な投与形態（医薬組成物）は、約1ミリグラム〜約100ミリグラムの有効成分／投与量ユニットを含むことができる。これらの医薬組成物にて、有効成分は組成物の全重量に基づく重量により約0.5〜95%の量にて通常存在するだろう。

10

【0642】

ゼラチンカプセル剤は、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの有効成分および粉末状担体を含むことができる。同様の希釈剤は、圧縮錠を製造するために用いることができる。両錠剤およびカプセル剤は、徐放性生成物として製造することができ、何時間にもわたる薬剤の連続的放出を提供することができる。圧縮錠は、糖コーティングまたはフィルムコーティングされて、いずれかの望ましくない味をマスクし、空気から錠剤を保護することができ、または胃腸管における選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。経口投与のための液体投与形態は、着色料および香料を含み、患者の受容を増大することができる。一般に、水、適切な油、生理食塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連する糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口溶液のための適切な担体である。非経口投与のための溶液は、有効成分の水溶性塩、適切な安定剤、必要ならば緩衝物質を含むことができる。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムもしくはアスコルビン酸、またはそれらのうちの一つのみもしくは組み合わせたもののような抗酸化剤は適切な安定剤である。クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAもまた用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベンおよびクロロブタノールなどの防腐剤を含むことができる。

20

【0643】

適切な医薬担体は、当分野の標準的教材である文献 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company) に記載されている。本発明化合物の投与のための代表的有用な医薬投与形態は次に例示のとおりであり得る：

30

【0644】

カプセル剤

大量のユニットカプセルは、標準的な二片の硬ゼラチンカプセルにそれぞれ粉末状有効成分100ミリグラム、ラクトース150ミリグラム、セルロース50ミリグラムおよびステアリン酸マグネシウム6ミリグラムを充填することにより製造することができる。

【0645】

軟ゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化可能な油中の有効成分の混合物を製造し、容積移送式ポンプを用いてゼラチンに注入して、有効成分100ミリグラムを含む軟ゼラチンカプセル剤を形成させることができる。カプセル剤は洗浄し、乾燥されるべきである。

40

【0646】

錠剤

錠剤は、投与量ユニットが有効成分100ミリグラム、コロイド状二酸化シリコン0.2ミリグラム、ステアリン酸マグネシウム5ミリグラム、微結晶性セルロース275ミリグラム、デンプン11ミリグラムおよびラクトース98.8ミリグラムであるように従来手順により製造することができる。適当なコーティングは、おいしさを増大するか、吸収を遅らせるために適用することができる。

【0647】

50

注射剤

注射による投与に適切な非経口組成物は、プロピレングリコール10容積%中の有効成分1.5重量%および水を攪拌することにより製造することができる。溶液は、塩化ナトリウムで等張され、無菌化されるべきである。

【0648】

懸濁剤

水性懸濁剤は、各5mLが細かく分割された有効成分100mg、カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム200mg、安息香酸ナトリウム5mg、ソルビトール溶液1.0g（アメリカ薬局方（U.S.P.））およびバニリン0.025mLを含むように経口投与のために製造することができる。

10

【0649】

本発明化合物を他の抗血液凝固剤と組み合わせる場合、例えば一日投与量は患者の体重キログラムあたり約0.1～100ミリグラムの式Iの化合物および約1～7.5ミリグラムの第二の抗血液凝固剤であることができる。錠剤投与形態について、一般に本発明化合物は約5～10ミリグラム/投与量ユニットの量で存在し、第二の抗血液凝固剤は約1～5ミリグラム/投与量ユニットの量で存在することができる。

【0650】

二つ以上の上述の第二治療剤を式Iの化合物とともに投与する場合、典型的な一日投与量および典型的な投与形態における各成分量は一般に、組み合わせて投与する場合の治療剤の相加効果または相乗効果を考慮し、そのみで投与する場合の薬物の通常の投与量と比べて軽減することができる。

20

【0651】

特に一回投与量ユニットとして提供する場合、組み合わされる有効成分間の化学的相互作用が存在する可能性がある。この理由のために、式Iの化合物および第二治療剤を一回投与量ユニットにて組み合わせる場合、有効成分が一日投与量ユニットにて組み合わされるが、有効成分間の物理的接触が最小限である（すなわち軽減される）ように製剤化する。例えばある有効成分は腸溶コーティングすることがある。有効成分の一つを腸溶コーティングすることにより、組み合わされる有効成分間の接触を最小限にするだけでなく、これらの成分の一つを胃ではなく、むしろ腸にて放出されるように胃腸管内にてその放出を制御することが可能である。有効成分の一つはまた、胃腸管の至る所にて徐放性を達成する物質でコーティングされ、組み合わされる有効成分間の物理的接触を最小限にするように供することができる。さらに徐放性成分は、この成分の放出が腸内でのみ起こるようにさらに腸溶コーティングすることができる。さらに別のアプローチは、さらに有効成分を分離するために、一つの成分を徐放性および/または腸溶性放出ポリマーでコーティングし、他の成分を低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）または当業者に知られている他の適当な物質などのポリマーでコーティングした組合せ生成物の製剤を含むだろう。ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対してさらなる障壁を形成させるために供される。

30

【0652】

本発明の組合せ生成物の成分間の接触を最小限にするこれらならびに他の方法は、一回投与量形態であろうと分割形態であろうと同じ方法により同時に投与され、本開示で一旦明らかにされれば当業者に容易に明白となるであろう。

40

【0653】

上記教示を考慮して、明らかに本発明の数多くの改変および変形は可能である。それゆえ本発明は、本明細書に具体的に記載されていなければ、特許請求の範囲の範囲内で実施することができることが理解されよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/41 (2006.01)
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/08 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/14 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/02 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/04 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D 487/04 1 4 8
A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/53
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 パーシー・エイチ・カーター
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、パークサイド・ドライブ 3 4 番
- (72)発明者 ロバート・ジェイ・チャーニー
アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、ヒル・ヘイブン・コート 1 7 番
- (72)発明者 ダグラス・ジー・バット
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、ロックンガム・ドライブ 1 1 7 番
- (72)発明者 ジョン・ブイ・ダンシア
アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、アンドリュー・ドライブ 2 7 4 番
- (72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー
アメリカ合衆国 1 8 9 2 5 ペンシルベニア州ファーロング、ランカシャー・ロード 3 3 2 1 番
- (72)発明者 コ・ソ・エス
アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、アストン・サークル 7 番
- (72)発明者 アヌラグ・エス・スリヴァスタヴァ
アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州ベル・ミード、トマホーク・コート 2 0 6 番
- (72)発明者 マイケル・ジー・ヤン
アメリカ合衆国 1 9 0 7 2 ペンシルベニア州ナーバース、ハギス・フォード・ロード 1 5 8 3 番

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 6 6 5 5 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 0 8 5 9 (WO, A 1)
J. Med. Chem., 1 9 9 9 年, 4 2, 1 4 4 1 - 1 4 4 7

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 207/18
C07D 401/04~14
C07D 403/12
C07D 405/12~14
C07D 409/12~14
C07D 413/12
C07D 417/12~14
C07D 487/04
A61K 31/4015~53
A61P 1/04
A61P 9/00~14
A61P 11/00~06
A61P 13/12
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 25/00~28
A61P 29/00~02
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 37/02~08
A61P 43/00
CAplus(STN)

REGISTRY (STN)