

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-521109

(P2019-521109A)

(43) 公表日 令和1年7月25日 (2019.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/09 (2006.01)	C O 7 D 207/09 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 207/26 (2006.01)	C O 7 D 207/26	4 C O 6 3
C O 7 D 207/14 (2006.01)	C O 7 D 207/14	4 C O 6 9
C O 7 D 207/10 (2006.01)	C O 7 D 207/10	4 C O 8 4
C O 7 D 209/54 (2006.01)	C O 7 D 209/54	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 122 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-564292 (P2018-564292)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月7日 (2017.6.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月7日 (2019.2.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/053370
 (87) 国際公開番号 W02017/212423
 (87) 国際公開日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (31) 優先権主張番号 201611019696
 (32) 優先日 平成28年6月8日 (2016.6.8)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクト
 アル、プロパティー、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

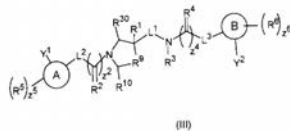
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学化合物

(57) 【要約】

本発明は、置換ピロリジン誘導体を対象とする。具体的には、本発明は、式 I I I に従う化合物：

【化 1】

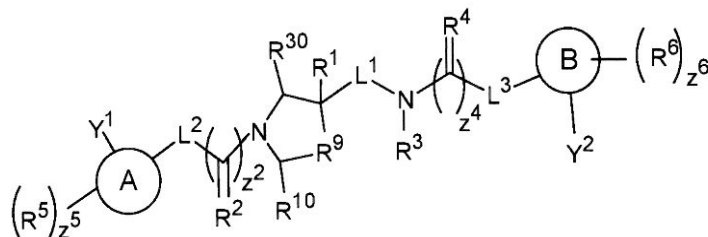


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I に従う化合物：

【化 1】



10

(III)

[式中、

A および B は独立に、フェニルまたはピリジルであり；

L² および L³ は独立に、結合、-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、置換もしくは非置換 C₁-₆ アルキレンまたは置換もしくは非置換 C₁-₆ ヘテロアルキレンであり；

L¹ は、結合、-NH-、-C(R⁷)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、置換または非置換 C₁-₆ アルキレンおよび置換または非置換 C₁-₆ ヘテロアルキレンから選択され；

Y¹ は、水素であるか、または C₁-₄ アルキルであって、L² と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

フルオロ、クロロ、C₁-₆ アルキル、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₆ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₄ アルコキシ、オキソ、および -NH₂

から独立に選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

Y² は水素であるか、または C₁-₄ アルキルであって、L³ と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

フルオロ、クロロ、C₁-₆ アルキル、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₆ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₄ アルコキシ、オキソ、および -NH₂

から独立に選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく；

R¹ は、水素、フルオロ、クロロ、-OH、C₁-₆ アルキル、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₆ アルキル、R³ および R³ が結合されている窒素および場合により 1～3 個の付加的ヘテロ原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成する R¹ (これは、

フルオロ、クロロ、C₁-₆ アルキル、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₆ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₄ アルコキシ、オキソ、および -NH₂

から独立に選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、ならびに L¹ と一緒になってシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する R¹ (これは、

フルオロ、クロロ、C₁-₆ アルキル、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₆ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、フルオロにより 1～6 回置換された C₁-₄ アルコキシ、オキソ、および -NH₂

から独立に選択される 1～5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され；あるいは

R³、R⁵ および R⁶ は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、-OCH₃、-OCH₂Ph、-C(O)Ph、-CH₃、-CF₃、-CN、-S(O)CH₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-C(O)CH₃、-CH

40

50

(CH_3)₂、 $-\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^2 および R^4 は独立に、 NR^8 、 O 、 CH_2 、または S であり；

R^7 は、 $=\text{NR}^8$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{CH}_2$ および $=\text{S}$ から選択され；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびフルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R^9 は、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 R^3 および R^3 が結合されている窒素および場合により 1 ~ 3 個の付加的ヘテロ原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-\text{NH}_2$

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい)、ならびに L^1 と一緒になって C_{3-7} シクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-3} アルキル、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルコキシ、およびオキソから独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され；

R^{10} は、水素、 C_{1-3} アルキル、オキソ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから選択され；

R^{30} は、水素、 C_{1-3} アルキル、オキソ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから選択され；

z^2 および z^4 は独立に、0 または 1 であり；かつ

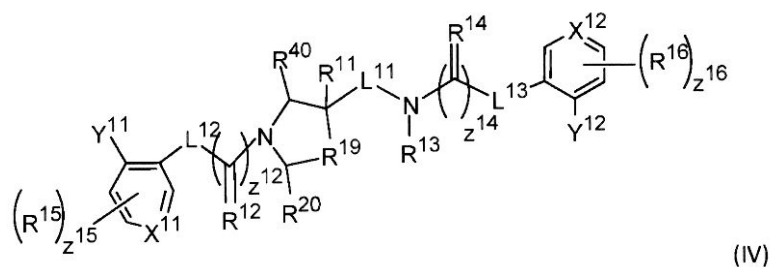
z^5 および z^6 は独立に、0 ~ 4 の整数である。]

またはその薬学上許容可能な塩を含むその塩。

【請求項 2】

下式 (IV) により表される請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



[式中、

X^{11} および X^{12} は独立に、 $-\text{CH}-$ または $-\text{N}-$ であり；

L^{12} および L^{13} は独立に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり；

L^{11} は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ から選択され；

Y^{11} は、水素であるか、または C_{1-2} アルキルであって、 L^{12} と一緒になってピペリジニル、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニルを形成し；

10

20

30

40

50

Y^{12} は、水素であるか、または C_{1-2} アルキルであって、 L^{13} と一緒になって
テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル
を形成し；

R^{11} は、水素、メチル、フルオロ、 $-OH$ 、 R^{13} と一緒になってピロリジニルを形成する R^{11} 、および L^{11} と一緒になってシクロヘキシルを形成する R^{11} から選択され；

R^{13} は、 R^{11} または R^{19} を有する環の一部ではない場合、水素であり；

R^{19} は、 $-CH-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 R^{13} および R^{13} が結合されている窒素と一緒に
なってピロリジニルを形成する R^{19} 、ならびに L^{11} と一緒になってシクロプロ
ピルを形成する R^{19} から選択され；

R^{15} および R^{16} は独立に、水素、 $-CH_3-$ 、 $-OCH_3-$ 、 $-CF_3-$ 、フルオ
ロまたはクロロであり；

R^{12} および R^{14} は O であり；

R^{20} は、水素、 $-CH_3-$ 、およびオキソから選択され；

R^{40} は、水素、 $-CH_3-$ 、およびオキソから選択され；

z^{12} および z^{14} は独立に、 0 または 1 であり；かつ

z^{15} および z^{16} は独立に、 $0 \sim 2$ の整数である]

またはその薬学上許容可能な塩を含むその塩。

【請求項 3】

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチ
ル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル
) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル
) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェニル) アミノ
) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェ
ノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

1, 1' - (テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2, 5 (1H, 3H) - ジ
イル) ビス (2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン)；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル
) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド；

N - ((1 - (6 - クロロクロマン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル
) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド；

N - ((1 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボニル) ピロリ
ジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イ
ル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イ
ル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (鏡像異性体 1)
；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イ
ル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (鏡像異性体 2)
；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イ
ル) オキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロパ
ノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) ピロリジン - 1 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸 4 - クロロフェネチル ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - (1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

5 - クロロ - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - (3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン ;

6 - クロロ - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) クロマン - 2 - カルボキサミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) アセトアミド ;

N - ((1 - (6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

1 , 1' - (2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 , 7 - ジイル) ビス (2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

((R) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 S , 5 R) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (4 - (4 - クロロフェニル) ブタノイ

10

20

30

40

50

ル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) アセトアミド ;

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (3 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (((3 R) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ; 10

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ; 20

2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

(R) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ; 30

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - N - メチルピロリジン - 1 - カルボキサミド ; 40

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ; および

4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ((1 R , 5 S) - 6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタン酸 ;

から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を含むその塩。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許

容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

必要とする哺乳動物における、癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患から選択される疾患、臓器移植および不整脈の処置方法であって、このような哺乳動物に治療上有効な量の請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

10

【請求項 6】

哺乳動物がヒトである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

必要とする哺乳動物における、癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患から選択される疾患、臓器移植および不整脈の処置方法であって、このような哺乳動物に治療上有効な量の請求項 3 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

20

【請求項 8】

哺乳動物がヒトである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記癌が脳（神経膠腫）、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、パナヤン - ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット - デュクロス病、乳癌、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺癌、肉腫および甲状腺癌から選択される、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記癌が脳（神経膠腫）、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、パナヤン - ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット - デュクロス病、乳癌、結腸癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺癌、肉腫および甲状腺癌から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

癌を処置するための薬剤の製造における、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 12】

必要とする哺乳動物において ATF 4 経路を阻害する方法であって、このような哺乳動物に治療上有効な量の請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

40

【請求項 13】

哺乳動物がヒトである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

必要とする哺乳動物において癌を処置する方法であって、このような哺乳動物に治療上有効な量の

a) 請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、

b) 少なくとも 1 種類の抗新生物剤

を投与することを含んでなる、方法。

50

【請求項 15】

少なくとも 1 種類の抗新生物剤が微小管阻害剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体型チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤、プロテアソーム阻害剤、および癌代謝阻害剤からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

a) 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、

b) 少なくとも 1 種類の抗新生物剤

を含んでなる、医薬合剤。

10

【請求項 17】

癌の処置において使用するための、請求項 16 に記載の医薬合剤。

【請求項 18】

前記癌が乳癌、炎症性乳癌、腺管癌、小葉癌、結腸癌、膵臓癌、インスリノーマ、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、グルカゴノーマ、皮膚癌、黒色腫、転移性黒色腫、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、脳（神経膠腫）、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、パナヤン - ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット - デュクロス病、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、脳室上衣細胞腫、髓芽細胞腫、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、甲状腺癌、

20

リンパ芽球性 T 細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性 T 細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、

悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性 T 細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、

神経芽腫、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬粘膜癌、口腔癌、GIST（消化管間質腫瘍）、神経内分泌癌および精巣癌

30

から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 19】

哺乳動物がヒトである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

薬学上許容可能な賦形剤と有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩とを含有する医薬組成物を製造するための方法であって、前記化合物またはその薬学上許容可能な塩を薬学上許容可能な賦形剤と会合させることを含んでなる、方法。

40

【請求項 21】

前記前癌症候群が子宮頸上皮内新生物、意義不明単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、子宮頸病変、皮膚母斑（前黒色腫）、前立腺上皮内（管内）新生物（PIN）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、結腸ポリープおよび重症肝炎または硬変から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 22】

少なくとも 1 種類の抗新生物剤がパゾパニブである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 23】

必要とするヒトにおいて眼疾患を処置する方法であって、このようなヒトに治療上有効な量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

50

【請求項 24】

眼疾患が虹彩ルベオーシス；血管新生緑内障；翼状片；血管形成型緑内障濾過胞；結膜乳頭腫；加齢黄斑変性（AMD）、近視、前ブドウ膜炎、外傷に関連する、または特発性の脈絡膜新血管新生；黄斑浮腫；糖尿病による網膜新血管新生；加齢黄斑変性（AMD）；黄斑変性（AMD）；頸動脈疾患からの眼の虚血性症候群；眼動脈または網膜動脈閉塞；鎌形赤血球網膜症；未熟児網膜症；イールズ病；およびフォンヒッペル・リンドウ症候群から選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

眼疾患が加齢黄斑変性（AMD）および黄斑変性から選択される、請求項 23 に記載の方法。

10

【請求項 26】

必要とするヒトにおいて神経変性を処置する方法であって、このようなヒトに治療上有効な量の請求項 1～3 のいずれか一項に記載の式 I の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 27】

移植用臓器の輸送中に臓器傷害を防ぐ方法であって、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、輸送中に臓器を収容する溶液に加えることを含んでなる、方法。

【請求項 28】

療法において使用するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

20

【請求項 29】

癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患から選択される病態、臓器移植および不整脈の処置において使用するための薬剤の製造における、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

30

【請求項 30】

癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患から選択される病態、臓器移植および不整脈の処置において使用するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 31】

統合的ストレス応答関連疾患の処置において使用するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

40

【請求項 32】

e I F 2 のリン酸化に関連する疾患の処置において使用するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 33】

統合的ストレス応答関連疾患の処置またはその重篤度の軽減において使用するための薬剤の製造における、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用。

【請求項 34】

e I F 2 のリン酸化に関連する疾患の処置において使用するための薬剤の製造におけ

50

る、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 35】

0.5 ~ 1, 000 mg の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義される化合物またはその薬学上許容可能な塩と 0.5 ~ 1, 000 mg の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ATF4 経路の阻害剤である置換ピロリジン誘導体に関する。本発明はまた、このような化合物を含んでなる医薬組成物ならびに活性化された小胞体ストレス応答(unfolded protein response)経路に関連する疾患/損傷、例えば、癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症(CTE)、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈の処置において、臓器移植において、および移植用臓器の輸送においてこのような化合物を使用する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

後生動物では、多様なストレスシグナルが、共通のエフェクターである翻訳開始因子 eIF2 のセリン 51 における単一のリン酸化イベントに集束している。このステップは、哺乳動物細胞の 4 つの eIF2 キナーゼ、すなわち、小胞体(ER)における折り畳み不全タンパク質の蓄積に応答する PERK、アミノ酸飢餓および UV 光に応答する GCN2、ウイルス感染に応答する PKR、およびヘム欠乏に応答する HRI によって行われる。このシグナル伝達経路の集合体は、同じ分子イベントに集束することから、「統合的ストレス応答」(ISR)と呼ばれている。eIF2 のリン酸化は翻訳の減弱をもたらし、細胞が様々なストレスに対応可能となるという結果を伴う(1)。

20

【0003】

eIF2 (3つのサブユニット、および からなる)はGTPおよびイニシエーターMet-tRNAと結合して三成分複合体(eIF2-GTP-Met-tRNAi)を形成し、これは次に(in tum)、開始AUGコドンを選び出すためにmRNAの5'UTRをスキャンする40Sリボゾームサブユニットと会合する。そのa-サブユニットのリン酸化の際に、eIF2は、そのGTP交換因子(GEF)であるeIF2Bの競合的阻害剤となる(2)。このリン酸化されたeIF2とeIF2Bの強固な非生産的結合は、eIF2複合体のGTP積載を妨げ、従って、三成分複合体の形成を遮断し、翻訳の開始を低減する(3)。eIF2BはeIF2よりも少ないので、全eIF2のうちのごく一部のリン酸化が細胞におけるeIF2B活性に劇的な影響を持つ。

30

【0004】

逆説的に言えば、タンパク質合成が低下した条件下では、それらの5'UTRに上流オープンリーディングフレーム(uORF)を含む小グループのmRNAが翻訳的にアップレギュレートされる(4, 5)。これらには哺乳動物ATF4(cAMPエレメント結合(CREB)転写因子)およびCHOP(アポトーシス誘導転写因子)(6~8)が含まれる。ATF4は、代謝および栄養素の取り込みに関与する多くの遺伝子、ならびに翻訳および転写両方の制御下にあるCHOPなどの付加的転写因子の発現を調節する(9)。従って、eIF2 のリン酸化は、重要な調節分子の優先的翻訳をもたらし、細胞ストレス時の細胞のトランスクリプトームに多様な変化を指示する。

40

【0005】

eIF2 キナーゼの1つであるPERKは、ISRとERにおけるタンパク質の折り畳み率の恒常性を維持する小胞体ストレス応答(UPR)の交わるところにある(10)

50

。UPRは、タンパク質折り畳み負荷とタンパク質折り畳み能の間のアンバランス、すなわち、「ERストレス」として知られる状態のためにER内腔に蓄積する折り畳み不全のタンパク質または不適切に折り畳まれたタンパク質によって活性化される。哺乳動物では、UPRは、ERに局在する膜貫通センサーであるPERK、IRE1およびATF6により媒介される3つのシグナル伝達分岐からなる。これらのセンサータンパク質は、ER内の折り畳み不全タンパク質の蓄積を検知し、その情報を、ER膜を経て伝え、大規模な転写応答の活性化に集束するユニークなシグナル伝達経路を開始し、最終的にER拡張をもたらす(11)。PERKおよびIRE1の内腔ストレス検知ドメインは相同であり、おそらく、折り畳み不全ペプチドに直接結合することによって類似の方法で活性化される(12)。この結合イベントは、それらのサイトゾルキナーゼドメインのオリゴマー化およびトランス自己リン酸化、また、PERKの場合にはその唯一知られている基質eIF2のリン酸化をもたらす。このように、PERKの活性化は、ER管腔に輸送される新規合成タンパク質の負荷の急速な低減をもたらす(13)。

【0006】

ERストレス時には、IRE1により開始される非従来型mRNAスプライシング反応の結果として産生される転写因子XBP1sと、タンパク質分解およびER膜からの放出により産生される転写因子ATF6の両方がATF4と共働して大規模なUPR転写応答を誘導する。UPRの転写標的としては、ERタンパク質折り畳み機構、ER関連分解機構、および分泌経路において機能する多くの他の成分が含まれる(14)。UPRはまずERストレスを緩和し、従って、細胞保護作用を付与するが、持続的かつ深刻なERストレスは、傷害を受けた細胞を排除するアポトーシスの活性化をもたらす(15, 16)。

【0007】

UPRおよび/または統合的ストレス応答を阻害する低分子治療薬は、単独薬剤としてまたは他の化学療法薬と組み合わせて癌において(17, 18, 19)、長期記憶の増強のために(24, 25)、神経変性疾患およびプリオン関連疾患において(20)、白質疾患(VWM)において(23)、また、タンパク質翻訳の増強から利益を得ると考えられるバイオテクノロジー応用に使用することができた。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、ATF4の翻訳を妨げる、またはATF4経路の阻害剤である新規な化合物を提供することである。

【0009】

本発明の目的はまた、薬学上許容可能な賦形剤と式(III)の化合物とを含んでなる医薬組成物を提供することである。

【0010】

本発明の目的はまた、ATF4経路の新規な阻害剤を投与することを含んでなる、神経変性疾患、癌、および活性化した小胞体ストレス応答経路に関連する他の疾患/損傷、例えば、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症(CTE)、神経変性、認知症、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈を処置するための、また、臓器移植における、および移植用臓器の輸送における方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、置換ピロリジン誘導体を対象とする。具体的には、本発明は、式IIIに従う化合物：

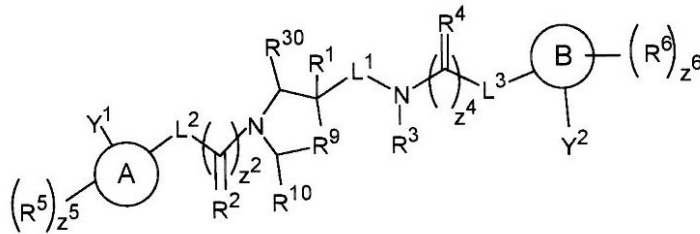
10

20

30

40

【化 1】



(III)

10

(式中、A、B、L¹、L²、L³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰、R³⁰、Y¹、Y²、z²、z⁴、z⁵、およびz⁶は以下に定義される通りである)

；またはその薬学上許容可能な塩を含むその塩を対象とする。

【0012】

本発明はまた、式(III)の化合物がATF4経路の阻害剤として有効であるという発見に関する。

【0013】

本発明はまた、式(III)の化合物がATF4の翻訳を妨げるという発見に関する。

【0014】

本発明はまた、アルツハイマー病を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

20

【0015】

本発明はまた、パーキンソン病を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【0016】

本発明はまた、筋萎縮性側索硬化症を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

30

【0017】

本発明はまた、ハンチントン病を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【0018】

本発明はまた、クロイツフェルト・ヤコブ病を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【0019】

本発明はまた、進行性核上麻痺(PSP)を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

40

【0020】

本発明はまた、認知症を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【0021】

本発明はまた、脊髄損傷を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関

50

する。

【 0 0 2 2 】

本発明はまた、外傷性脳損傷を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、虚血性脳卒中を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、糖尿病を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、心筋梗塞、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、および不整脈から選択される病態を処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法に関する。

【 0 0 2 6 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において統合的ストレス応答関連疾患を処置する方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において e I F 2 a のリン酸化に関連する疾患を処置する方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【 0 0 2 8 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において疾患を処置する方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関し、前記疾患は、癌、神経変性疾患、白質疾患消失病、C N S ミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

本発明はまた、患者において長期記憶を向上させる方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 0 】

本発明はまた、細胞のタンパク質発現または *i n v i t r o* 発現系を増強する方法であって、有効量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を前記細胞または発現系に投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 1 】

本発明はまた、処置を必要とする患者において炎症性疾患を処置する方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明はまた、臓器移植および移植用臓器の輸送において式 (I I I) の化合物を使用する方法に関する。

【 0 0 3 3 】

また、本発明には、本発明の化合物をさらなる有効成分と併用投与する方法も含まれる。

【 0 0 3 4 】

本発明には、式(ⅠⅠⅠ)の化合物を投与することを含んでなる、神経変性疾患、癌、および活性化された小胞体ストレス応答経路に関連する他の疾患/損傷、例えば、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症(CTE)、神経変性、認知症、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈を処置するための、また、臓器移植における、および移植用臓器の輸送における方法が含まれる。

【0035】

本発明はまた、療法において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

10

【0036】

本発明はまた、アルツハイマー病の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0037】

本発明はまた、パーキンソン病症候群の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0038】

本発明はまた、筋萎縮性側索硬化症の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

20

【0039】

本発明はまた、ハンチントン病の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0040】

本発明はまた、クロイツフェルト・ヤコブ病の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0041】

本発明はまた、進行性核上麻痺(PSP)の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0042】

本発明はまた、認知症の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

30

【0043】

本発明はまた、脊髄損傷の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0044】

本発明はまた、外傷性脳損傷の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0045】

本発明はまた、虚血性脳卒中の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

40

【0046】

本発明はまた、糖尿病の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0047】

本発明はまた、心筋梗塞、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、および不整脈から選択される病態の処置において使用するための式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0048】

本発明はまた、統合的ストレス応答関連疾患の処置のための薬剤の製造における式(Ⅰ

50

ⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0049】

本発明はまた、e I F 2 aのリン酸化に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0050】

本発明はまた、癌、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される疾患の処置のための薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0051】

本発明はまた、長期記憶を向上させるための薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0052】

本発明はまた、細胞のタンパク質発現または*in vitro*発現系を増強するための薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0053】

本発明はまた、炎症性疾患の処置のための薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0054】

本発明はまた、臓器移植および移植用臓器の輸送における薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0055】

本発明はまた、神経変性疾患、癌、および小胞体ストレス応答経路に関連する他の疾患/損傷、例えば、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症(CTE)、神経変性、認知症、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈から選択される病態の処置のための、また、臓器移植における、および移植用臓器の輸送における薬剤の製造における式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

【0056】

本発明には、製薬賦形剤と式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩とを含んでなる医薬組成物が含まれる。

【0057】

本発明はまた、療法において使用するための上記で定義される医薬組成物に関する。

【0058】

本発明はまた、治療上有効な量の(i)式(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と、(ii)さらなる有効成分とを含んでなる療法において使用するための組合せに関する。

【発明を実施するための形態】

【0059】

発明の詳細な説明

本発明の化合物に含まれ、本発明の方法で使用されるのは、式(ⅠⅠⅠ)の化合物：

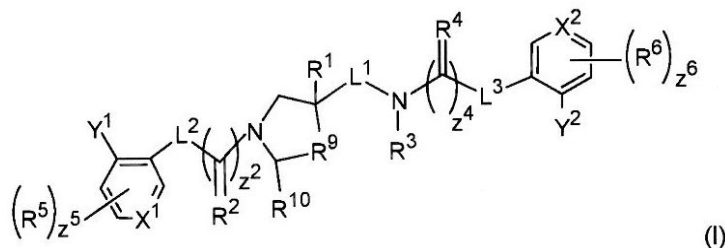
10

20

30

40

【化 2】



[式中、

X^1 および X^2 は独立に、 $-CH-$ または $-N-$ であり；

10

L^2 および L^3 は独立に、結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンであり；

L^1 は、結合、 $-NH-$ 、 $-C(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンおよび置換または非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンから選択され；

Y^1 は、水素であるか、または C_{1-4} アルキルであって、 L^2 と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

20

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Y^2 は、水素であるか、または C_{1-4} アルキルであって、 L^3 と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよく；

R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 R^3 および R^3 が結合されている窒素および場合により 1 ~ 3 個の付加的ヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成する R^1 (これは、

30

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい)、ならびに L^1 と一緒になってシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する R^1 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

40

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され；あるいは

R^3 、 R^5 および R^6 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

50

R^2 および R^4 は独立に、 NR^8 、 O 、 CH_2 、または S であり；
 R^7 は、 $=NR^8$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ および $=S$ から選択され；
 R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびフルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R^9 は、

- $CH-$ 、 R^3 および R^3 が結合されている窒素および場合により 1 ~ 3 個の付加的ヘテロ原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい)、および L^1 と一緒に C_{3-7} シクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-3} アルキル、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルコキシ、およびオキソ

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され；

R^{10} は、水素、 C_{1-3} アルキル、オキソ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから選択され；

Z^2 および Z^4 は独立に、0 または 1 であり；かつ

Z^5 および Z^6 は独立に、0 ~ 4 の整数である]

およびそれらの塩である。

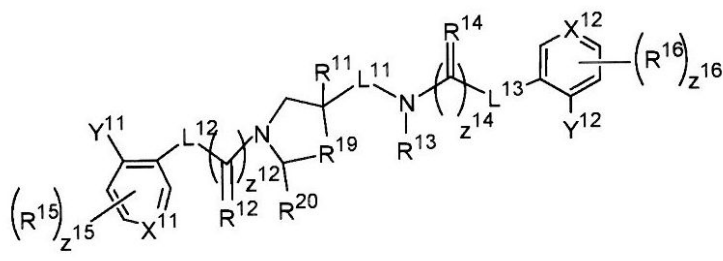
【0060】

本発明はまた、式 (III) の化合物の薬学上許容可能な塩に関する。

【0061】

本発明の化合物に含まれ、本発明の方法で使用されるのは、式 (I) の化合物：

【化 3】



(II)

[式中、

X^{11} および X^{12} は独立に、 $-CH-$ または $-N-$ であり；

L^{12} および L^{13} は独立に、 $-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ または $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり；

L^{11} は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、および $-CH_2-CH_2-CH_2-$ から選択され；

Y^{11} は、水素であるか、または C_{1-2} アルキルであって、 L^{12} と一緒にピペリジニル、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニルを形成し；

Y^{12} は、水素であるか、または C_{1-2} アルキルであって、 L^{13} と一緒にテトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニルを形成し；

R^{11} は、水素、メチル、 R^{13} と一緒にピロリジニルを形成する R^{11} 、およ

び L^{11} と一緒になってシクロヘキシルを形成する R^{11} から選択され；

R^{13} は、 R^{11} または R^{19} を有する環の一部ではない場合に、水素であり；

R^{19} は、 $-CH-$ 、 R^{13} および R^{13} が結合されている窒素と一緒にあってピロリジニルを形成する R^{19} 、および L^{11} と一緒になってシクロプロピルを形成する R^{19} から選択され；

R^{15} および R^{16} は独立に、水素、フルオロまたはクロロであり；

R^{12} および R^{14} は O であり；

R^{20} は、水素およびオキソから選択され；

z^{12} および z^{14} は独立に、 0 または 1 であり；かつ

z^{15} および z^{16} は独立に、 $0 \sim 2$ の整数である]

およびそれらの塩である。

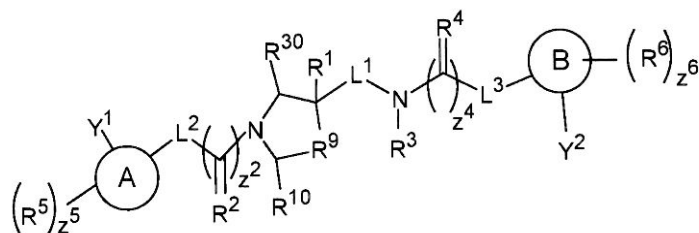
【0062】

本発明はまた、式 (II) の化合物の薬学上許容可能な塩に関する。

【0063】

本発明の化合物に含まれ、本発明の方法で使用されるのは、式 (III) の化合物：

【化4】



(III)

[式中、

A および B は独立に、フェニルまたはピリジルであり；

L^2 および L^3 は独立に、結合、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンであり；

L^1 は、結合、 $-NH-$ 、 $-C(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンおよび置換または非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンから選択され；

Y^1 は、水素であるか、または C_{1-4} アルキルであって、 L^2 と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択される $1 \sim 5$ 個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Y^2 は、水素であるか、または C_{1-4} アルキルであって、 L^3 と一緒になってヘテロシクロアルキルを形成し、これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$

から独立に選択され $1 \sim 5$ 個の置換基で場合により置換されていてもよく；

R^1 は、水素、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-6} アルキル、 R^3 および R^3 が結合されている窒素および場合により $1 \sim 3$ 個の付加的ヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルを形成する R^1 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより $1 \sim 6$ 回置換された C_{1-6} ア

ルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$ から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい)、ならびに L^1 と一緒になってシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する R^1 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$ から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され; あるいは

R^3 、 R^5 および R^6 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり;

R^2 および R^4 は独立に、 NR^8 、 O 、 CH_2 、または S であり;

R^7 は、 $=NR^8$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ および $=S$ から選択され;

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびフルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキルから選択され;

R^9 は、 $-CH-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 R^3 および R^3 が結合されている窒素および場合により 1 ~ 3 個の付加的ヘテロ原子と一緒にヘテロシクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-6} アルキル、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 6 回置換された C_{1-4} アルコキシ、オキソ、および $-NH_2$ から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) ならびに L^1 と一緒になって C_{3-7} シクロアルキルを形成する R^9 (これは、

フルオロ、クロロ、 C_{1-3} アルキル、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フルオロにより 1 ~ 3 回置換された C_{1-3} アルコキシおよびオキソ

から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されていてもよい) から選択され;

R^{10} は、水素、 C_{1-3} アルキル、オキソ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから選択され;

R^{30} は、水素、 C_{1-3} アルキル、オキソ、ヒドロキシルおよび C_{1-3} アルコキシから選択され;

z^2 および z^4 は独立に、0 または 1 であり; かつ

z^5 および z^6 は独立に、0 ~ 4 の整数である]

およびそれらの塩である。

【0064】

本発明はまた、式 (III) の化合物の薬学上許容可能な塩に関する。

【0065】

本発明の化合物に含まれ、本発明の方法で使用されるのは、式 (IV) の化合物:

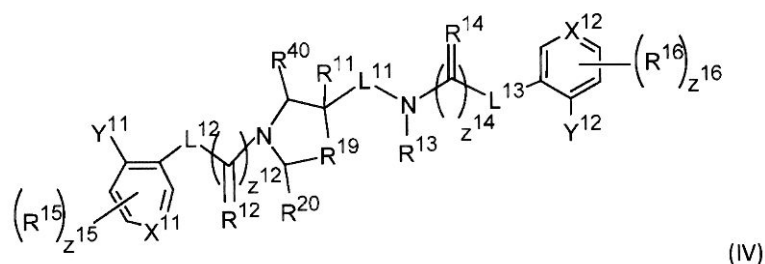
10

20

30

40

【化 5】



「式中、

$X^{1\ 1}$ および $X^{1\ 2}$ は独立に、 $-CH-$ または $-N-$ であり；

L¹² および L¹³ は独立に、-NH-、-N(CH₃)-、-NH-CH₂-、-CH₂-C(O)-NH-、-NH-C(O)-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-CH₂-O-；-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂- または -O-CH₂-CH₂-CH₂- であり；

$L^{1,1}$ は、結合、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、および $-CH_2-CH_2-CH_2-$ から選択され；

Y^{1 1} は、水素であるか、または C_{1 - 2} アルキルであって、L^{1 2} と一緒になって
 ピペリジニル、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル

を形成し：

Y^{1 2} は、水素であるか、または C_{1 - 2} アルキルであって、L^{1 3} と一緒になって
テトラヒドロフランもしくはテトラヒドロピラニル

を形成し；

R^{1 1} は、水素、メチル、フルオロ、-OH、R^{1 3} と一緒になってピロリジニルを形成する R^{1 1}、および L^{1 1} と一緒になってシクロヘキシルを形成する R^{1 1} から選択される；

R^{13} は、 R^{11} または R^{19} を有する環の一部ではない場合に、水素であり；

R¹⁹ は、-CH-、-C(CH₃)-、R¹³ および R¹³ が結合されている窒素と一緒にピロリジニルを形成する R¹⁹、ならびに L¹¹と一緒にシクロプロピルを形成する R¹⁹ から選択され；

R¹⁵ および R¹⁶ は独立に、水素、-CH₃ -、-OCH₃ -、-CF₃ -、フルオロまたはクロロであり；

R^{12} および R^{14} は 0 であり ;

R²⁰ は、水素、-CH₃ -、およびオキソから選択され；

R⁴⁰ は、水素、-CH₃-、およびオキソから選択され；

$z^{1/2}$ および $z^{1/4}$ は独立に、0 または 1 であり；かつ

z^{15} および z^{16} は独立に、 $0 \sim 2$ の整数である]

およびそれらの塩である。

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、式（ⅠⅤ）の化合物の薬学上許容可能な塩に関する。

【 0 0 6 7 】

式 (I I I) の化合物には、

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

1, 1' - (テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2, 5 (1 H, 3 H) - ジイル) ビス (2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - ((1 - (6 - クロロクロマン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((5 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (鏡像異性体 1) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (鏡像異性体 2) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 4 - クロロフェネチル ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - (1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

5 - クロロ - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - 1 - (3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン ;

6 - クロロ - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) クロマン - 2 - カルボキサミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (2 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) アセトアミド ;

N - ((1 - (6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド) ;

1, 1' - (2, 7 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 2, 7 - ジイル) ビス (2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン) ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アセト

10

20

30

40

50

アミド；

(S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

((R) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1R, 5S, 6s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1S, 5R) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン - 6 - イル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1R, 5S, 6s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパン - 1 - カルボニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (4 - (4 - クロロフェニル) ブタノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェニル) シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド；

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) アセトアミド；

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (3 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド；

N - ((1R, 5S, 6s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 -

10

20

30

40

50

イル) オキシ) アセトアミド ;

N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (((3 R) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - ((1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

(S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

(R) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;

10

20

30

40

50

ル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (4 - クロロベンジル) - 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - N - メチルピロリジン - 1 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ;
 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド ; および
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ((1 R , 5 S) - 6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタン酸 ;
 ならびにその薬学上許容可能な塩を含むそれらの塩が含まれる。

【 0 0 6 8 】

L¹ は、結合または置換もしくは非置換 C₁ - C₆ アルキレンアルキレンであり得る。
 L¹ は、置換または非置換 C₁ - C₅ アルキレンであり得る。L¹ は、置換または非置換 C₁ - C₃ アルキレンであり得る。L¹ は、置換または非置換メチレンであり得る。L¹ は、結合であり得る。L¹ は、非置換アルキレンであり得る。L¹ は、非置換メチレンであり得る。L¹ は、非置換エチレンであり得る。L¹ は、非置換アルキルで置換されたメチレンであり得る。L¹ は、非置換 C₁ - C₄ アルキルで置換されたメチレンであり得る。L¹ は、非置換 C₁ - C₃ アルキルで置換されたメチレンであり得る。

【 0 0 6 9 】

好適には、R³ は水素である。好適には、R³ は - CH₂ CCH である。

【 0 0 7 0 】

好適には、R³ は、置換もしくは非置換 C₁ - C₆ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。好適には、R³ は、置換または非置換 C₁ - C₆ アルキレンである。好適には、R³ は、置換または非置換 C₁ - C₅ アルキルである。好適には、R³ は、置換または非置換 C₁ - C₄ アルキルである。好適には、R³ は、置換または非置換 C₁ - C₃ アルキルである。好適には、R³ は、非置換 C₁ - C₆ アルキレンである。好適には、R³ は、非置換 C₁ - C₅ アルキルである。好適には、R³ は、非置換 C₁ - C₄ アルキルである。好適には、R³ は、非置換 C₁ - C₃ アルキルである。好適には、R³ は、置換または非置換ヘテロアルキルである。好適には、R³ は、置換または非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。好適には、R³ は、非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。

【 0 0 7 1 】

実施形態では、R⁵ は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、- OCH₃、- OCH₂Ph、- C(O)Ph、- CH₃、- CF₃、- CN、- S(O)CH₃、- OH、- NH₂、- COOH、- CONH₂、- NO₂、- C(O)CH₃、- CH(CH₃)₂、- CCH、- CH₂CCH、- SO₃H、- SO₂NH₂、- NHC(O)NH₂、- NHC(O)H、- NHOH、- OCH₃、- OCF₃、- OCHF₂、置換もしくは非置換 C₁ - C₆ アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは

非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^5 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、または $-CCH$ である。実施形態では、 R^5 は $-F$ である。実施形態では、 R^5 は $-Cl$ である。実施形態では、 R^5 は $-Br$ である。実施形態では、 R^5 は $-I$ である。実施形態では、 R^5 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^5 は、非置換 C_{1-6} アルキレン、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^5 は $-OCH_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-OCH_2Ph$ である。実施形態では、 R^5 は $-CH_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-OH$ である。実施形態では、 R^5 は $-CF_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-CN$ である。実施形態では、 R^5 は $-S(O)CH_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-NO_2$ である。実施形態では、 R^5 は $-C(O)CH_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-C(O)Ph$ である。実施形態では、 R^5 は $-CH(CH_3)_2$ である。実施形態では、 R^5 は $-CCH$ である。実施形態では、 R^5 は $-CH_2CCH$ である。実施形態では、 R^5 は $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^5 は $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^5 は $-NHOH$ である。実施形態では、 R^5 は $-OCH_3$ である。実施形態では、 R は $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^5 は $-OCHF_2$ である。

10

20

30

40

50

【0072】

実施形態では、 R^6 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CCH$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^6 は独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2Ph$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)Ph$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、または $-CCH$ である。実施形態では、 R^6 は $-F$ である。実施形態では、 R^6 は $-Cl$ である。実施形態では、 R^6 は $-Br$ である。実施形態では、 R^6 は $-I$ である。実施形態では、 R^6 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^6 は、非置換 C_{1-6} アルキレン、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^6 は $-OCH_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-OCH_2Ph$ である。実施形態では、 R^6 は $-CH_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-OH$ である。実施形態では、 R^6 は $-CF_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-CN$ である。実施形態では、 R^6 は $-S(O)CH_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-NO_2$ である。実施形態では、 R^6 は $-C(O)CH_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-C(O)Ph$ である。実施形態では、 R^6 は $-CH(CH_3)_2$ である。実施形態では、 R^6 は $-CCH$ である。実施形態では、 R^6 は $-CH_2CCH$ である。実施形態では、 R^6 は $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^6 は $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^6 は $-NHOH$ である。実施形態では、 R^6 は $-OCH_3$ である。実施形

態では、 R^6 は $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^6 は $-OCHF_2$ である。

【0073】

実施形態では、 R^2 は NR^8 である。実施形態では、 R^2 は NH である。実施形態では、 R^2 は O である。実施形態では、 R^2 は S である。実施形態では、 R^4 は NR^8 である。実施形態では、 R^4 は NH である。実施形態では、 R^4 は O である。実施形態では、 R^4 は S である。実施形態では、 R^2 および R^4 は NH である。実施形態では、 R^2 および R^4 は O である。実施形態では、 R^2 および R^4 は S である。実施形態では、 R^2 および R^4 は NR^8 である。

【0074】

実施形態では、 L^2 は結合である。実施形態では、 L^2 は、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^2 は、置換または非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^2 は、 $L^{2A} - L^{2B} - L^{2C}$ であり、 L^{2A} は、置換または非置換フェニルに結合され、これは、 R^5 で置換されていてもよい。 L^{2A} は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。 L^{2B} は、結合または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンである。 L^{2C} は、結合、 $-O-$ 、または $-NH-$ である。実施形態では、 L^{2A} は結合である。実施形態では、 L^{2A} は $-O-$ である。実施形態では、 L^{2A} は $-S-$ である。実施形態では、 L^{2A} は $-NH-$ である。実施形態では、 L^{2A} は $-S(O)-$ である。実施形態では、 L^{2A} は $-S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{2B} は結合である。実施形態では、 L^{2B} は、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換または非置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換または非置換 $C_1 - C_4$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換または非置換 $C_1 - C_3$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_4$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_3$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2B} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^{2C} は結合である。実施形態では、 L^{2C} は $-O-$ である。実施形態では、 L^{2C} は $-NH-$ である。実施形態では、 L^{2A} は結合であり、 L^{2B} は非置換メチレンであり、かつ、 L^{2C} は $-O-$ である。

【0075】

実施形態では、 L^3 は結合である。実施形態では、 L^3 は、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^3 は、置換または非置換 C_{1-6} ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^3 は、 $L^{3A} - L^{3B} - L^{3C}$ であり、 L^{3A} は、置換または非置換フェニルに結合され、これは R^5 で置換されていてもよい。 L^{3A} は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ である。 L^{3B} は、結合または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンである。 L^{3C} は、結合、 $-O-$ 、または $-NH-$ である。実施形態では、 L^{3A} は結合である。実施形態では、 L^{3A} は $-O-$ である。実施形態では、 L^{3A} は $-S-$ である。実施形態では、 L^{3A} は $-NH-$ である。実施形態では、 L^{3A} は $-S(O)-$ である。実施形態では、 L^{3A} は $-S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{3B} は結合である。実施形態では、 L^{3B} は、置換または非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、非置換 C_{1-6} アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換または非置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換または非置換 $C_1 - C_4$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換または非置換 $C_1 - C_3$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_4$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_3$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_5$ アルキレンである。実施形態では、 L^{3B} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキレンである。

、 $L^3 B$ は、置換 $C_1 - C_4$ アルキレンである。実施形態では、 $L^3 B$ は、 $-CF_3$ で置換された $C_1 - C_6$ アルキレンである。実施形態では、 $L^3 C$ は結合である。実施形態では、 $L^3 C$ は $-O-$ である。実施形態では、 $L^3 C$ は $-NH-$ である。実施形態では、 $L^3 A$ は結合であり、 $L^3 B$ は非置換メチレンであり、かつ、 $L^3 C$ は $-O-$ である。

【0076】

実施形態では、記号 z^2 は0である。実施形態では、記号 z^2 は1である。実施形態では、記号 z^4 は0である。実施形態では、記号 z^4 は1である。実施形態では、記号 z^2 および z^4 は0である。実施形態では、記号 z^2 および z^4 は1である。実施形態では、記号 z^5 は0である。実施形態では、記号 z^5 は1である。実施形態では、記号 z^5 は2である。実施形態では、記号 z^5 は3である。実施形態では、記号 z^5 は4である。実施形態では、記号 z^6 は0である。実施形態では、記号 z^6 は1である。実施形態では、記号 z^6 は2である。実施形態では、記号 z^6 は3である。実施形態では、記号 z^6 は4である。

10

【0077】

当業者は、式(III)に従う化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩が調製可能であることを認識するであろう。実際に、本発明の特定の実施形態では、式(III)に従う化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩は、個々の遊離のまたは塩を形成していない化合物よりも好ましいことがある。よって、本発明はさらに、式(III)に従う化合物の薬学上許容可能な塩を対象とする。

20

【0078】

本発明の化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩は、当業者により容易に調製される。

【0079】

本明細書で使用する場合、絶対化学が未知の、鏡像異性体的に(entiomERICALLY)濃縮された形態で単離される場合には、それらはそれらの個々のキラルHPLC保持時間に基づいて鏡像異性体1または鏡像異性体2とする。一般に実施例11および12の条件に従うクロマトグラフィーによる精製条件の与えられたセットに関して、溶出する最初の鏡像異性体を「鏡像異性体1」とし、遅く溶出する鏡像異性体を「鏡像異性体2」とする。

【0080】

一般に、本発明の塩は薬学上許容可能な塩である。用語「薬学上許容可能な塩」に含まれる塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指す。

30

【0081】

代表的な薬学上許容可能な酸付加塩には、限定されるものではないが、4-アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩(カンシル酸塩)、カプリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサン酸塩)、カプリル酸塩(オクタン酸塩)、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩(エストール酸塩)、エデト酸塩(エチレンジアミンテトラ酢酸塩)、エストール酸塩(ラウリル硫酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩(ムチン酸塩)、ゲンチジン酸塩(2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩)、グルコヘプトン酸塩(グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドラバミン(N,N'-ジ(デヒドロアビエチル)-エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩(ナパジシル酸塩)、ナフタレン-2-スルホン酸塩(ナブシル酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩(p-aminosalicyclate)、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテ

40

50

ン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8 - クロロテオフィリン酸塩）、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、および吉草酸塩が含まれる。

【0082】

代表的な薬学上許容可能な塩基付加塩には、限定されるものではないが、アルミニウム、2 - アミノ - 2 - （ヒドロキシメチル） - 1, 3 - プロパンジオール（TRIS、トロメタミン）、アルギニン、ベネタミン（N - ベンジルフェネチルアミン）、ベンザチン（N, N' - ジベンジルエチレンジアミン）、ビス - （2 - ヒドロキシエチル）アミン、ピスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール（1 - p クロロベンジル - 2 - ピロリルジン（pyrrolidine） - 1' - イルメチルベンズイミダゾール）、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、L - ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン（N - メチルグルカミン）、ペペラジン、ペペリジン、カリウム、プロカイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、t - ブチルアミン、および亜鉛が含まれる。

10

【0083】

式（III）に従う化合物は、1以上の不斉中心（キラル中心とも呼ばれる）を含有してよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在する。キラル炭素原子などのキラル中心は、アルキル基などの置換基に存在してもよい。キラル中心の立体化学が式（III）の化合物または本明細書に示されるいずれかの化学構造に存在する場合には、明示されなくとも、その構造は、総ての個々の立体異性体およびそれらの総ての混合物を包含するものとする。よって、1以上のキラル中心を含有する式（III）に従う化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的もしくはジアステレオマー的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的もしくはジアステレオマー的に純粋な個々の立体異性体として使用可能である。

20

【0084】

式（III）に従う化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、1以上の原子が、自然界に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換わっていること以外は式（III）および以下に列挙されるものと同一である同位体標識化合物を含有してよい。このような同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体、例えば、 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 31P 、 32P 、 35S 、 18F 、 36Cl 、 123I および 125I が含まれる。

30

【0085】

同位体標識化合物、例えば、 3H または 14C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 3H 、および炭素 - 14 、すなわち、 14C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出能のために特に好ましい。 11C および 18F 同位体はPET（陽電子放射断層撮影法）において特に有用であり、 125I 同位体はSPECT（単光子放射コンピュータ断層撮影法）において特に有用であり、双方とも脳イメージングにおいて有用である。さらに、重水素、すなわち 2H などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、in vivo半減期の延長または用量要求の低減からくる特定の治療的利点を与えることができ、ゆえに、いくつかの状況では好ましいものであり得る。同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えることによって調製することができる。

40

【0086】

50

式 (I I I) に従う化合物はまた、二重結合または他の幾何学的不斉中心を含んでもよい。式 (I I I)、または本明細書に示されるいずれかの化学構造に存在する幾何学的不斉中心の立体化学が明示されていない場合には、その構造は、トランス (E) 幾何異性体、シス (Z) 幾何異性体、およびそれらの総ての混合物を包含するものとする。同様に、総ての互変異性形も、そのような互変異性体が平衡状態で存在するのであれ、または主として 1 つの形態で存在するのであれ、式 (I I I) に含まれる。

【 0 0 8 7 】

式 (I I I) の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含む塩は、固体形態で存在しても液体形態で存在してもよい。固体状態では、本発明の化合物は、結晶形態で存在しても非結晶形態で存在しても、それらの混合物として存在してもよい。結晶形態である本発明の化合物については、当業者は、結晶化中に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。結晶格子に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は、一般に「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物ならびに変動量の水を含有する組成物を含む。

10

【 0 0 8 8 】

当業者はさらに、特定の式 (I I I) の化合物またはその種々の溶媒和物を含め結晶形で存在するそれらの薬学上許容可能な塩を含む塩は、多形 (すなわち、異なる結晶構造で存在する能力) を示し得ることを認識するであろう。これらの異なる結晶形は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶固体状態の他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性などの異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、I R スペクトル、および X 線粉末回折図形を示し、それらは同定に使用することができる。当業者は、例えば、その化合物の作製に使用される反応条件または試薬を変更または調整することによって、異なる多形体が作製できることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒を変化させると多形体が得られる。加えて、ある多形体は特定の条件下で別の多形体に自発的に変換し得る。

20

【 0 0 8 9 】

各変数の特徴は各変数について個別に上記に列挙されているが、本発明は、式 (I I I) のいくつかのまたは各特徴は、上記に列挙された特徴のそれぞれから選択される。よって、本発明は、各変数の特徴のあらゆる組合せを含むものとする。

30

【 0 0 9 0 】

定義

「アルキル」および「アルキレン」、およびその派生語は、示された数の「員原子」を有する炭化水素鎖を指す。アルキルは一価であり、アルキレンは二価である。例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルは、1 ~ 6 個の員原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、飽和、不飽和、直鎖または分岐型であり得る。代表的な分岐アルキル基は、1、2、または 3 つの分岐を有する。アルキルおよびアルキレンには、メチル、エチル、エチレン、プロピル (n - プロピルおよびイソプロピル)、ブテン、ブチル (n - ブチル、イソブチル、および t - ブチル)、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。

40

【 0 0 9 1 】

ある実施形態では、「アルキル」および「アルキレン」は、炭素鎖にシクロアルキルをさらに含み、例えば、 $-CH_3$ シクロプロパン - である。

【 0 0 9 2 】

「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基を指し、ここで、「アルキル」は本明細書で定義される通りである。例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシは、1 ~ 4 個の員原子を有するアルコキシ基を指す。代表的な分岐アルコキシ基は、1、2、または 3 つの分岐を有する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが含まれる。

【 0 0 9 3 】

「アリール」は、芳香族炭化水素環を指す。アリール基は、合計 5 ~ 14 個の環員原子を有する単環式、二環式、および三環系であり、ここで、少なくとも 1 つの環系は芳香族

50

であり、その系内の各環は3～7個の員原子を含み、例えば、フェニル、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびビフェニルである。好適には、アリールはフェニルである。

【0094】

「シクロアルキル」は、そうではないことが定義されない限り、3～7個の炭素原子を有する飽和または不飽和非芳香族炭化水素環を指す。シクロアルキル基は、単環式環系である。例えば、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルは、3～7個の員原子を有するシクロアルキル基を指す。本明細書で使用する場合のシクロアルキルの例としては、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、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルが含まれる。

【0095】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0096】

「ヘテロアリール」は、1～7個の炭素原子と1～4個のヘテロ原子を含む単環式芳香族4～8員環（ただし、炭素原子の数が3である場合には、芳香環は少なくとも2個のヘテロ原子を含む）、または1以上の環、例えば、ヘテロアリール環、アリール環、複素環式環、シクロアルキル環と縮合したこのような芳香環を指す。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ヘテロアリールには、限定されるものではないが、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジニル、ベンゾ[1,4]ジオキサニル、ベンゾフラニル、9H-a-カルボリニル、シンノリニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリジニル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキソチアジニル、オキサジアゾリル、フタラジニル、ピリジニル、ピロリル、プリニル、プテリジニル、フェナジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、イソチアゾリル、フラザニル、ピリミジニル、テトラジニル、イソキサゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、チエニル、チオフェニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、テトラゾリル、チアゾリルおよびチアゾリジニルが含まれる。好適には、ヘテロアリールは、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリルおよびチエニルから選択される。好適には、ヘテロアリールは、ピリジニル基またはイミダゾリル基である。好適には、ヘテロアリールはピリジニルである。

【0097】

「ヘテロシクロアルキル」は、4～12個の員原子を含み、そのうち1～11個が炭素原子であって1～6個がヘテロ原子である飽和または不飽和非芳香環を指す。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ヘテロシクロアルキル基は、単環式環系、またはアリール環と縮合した単環式環、または3～6個の員原子を有するヘテロアリール環である。ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、1,3オキサゾリジン-2-オン、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン、4,5,6,7,テトラヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジニルおよびアゼチジニルが含まれる。好適には、「ヘテロシクロアルキル」には、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランおよびピロリジンが含まれる。

【0098】

「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄または酸素原子を指す。

【0099】

「ヘテロアルキル」および「ヘテロアルキレン」は、それ自体でまたは他の用語と組み合わせ、そうではないことが述べられない限り、少なくとも1個の炭素原子とO、N、

10

20

30

40

50

P、Si、およびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とを含み、それらの窒素および硫黄原子は場合により酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合により第四級化されていてよい非環式の安定な直鎖もしくは分岐鎖、またはそれらの組合せを意味する。ヘテロアルキルは一価であり、ヘテロアルキレンは二価である。ヘテロアルキルおよびヘテロアルキレン基は、別の置換基と一緒になってヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。ヘテロ原子O、N、P、S、およびSiは、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレン基のいずれの内部の位置に、またはアルキル基が分子の残りの部分と結合している位置に配置されてもよい。例としては、限定されるものではないが、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-N-OCH_3$ 、 $-CH=CHN(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、および $-CN$ が含まれる。例としては、限定されるものではないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-S(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-O-CH_2-$ 、 $-Si(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-N-OCH_2-$ 、 $-CH=CHN(CH_3)CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、および $-O-CH_2-CH_2-$ が含まれる。最大2個または3個のヘテロ原子が連続していてもよく、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ である。

10

20

【0100】

「置換された」とは、本明細書で使用する場合、そうではないことが定義されない限り、対象の化学部分が、以下からなる群から選択される1～9個の置換基、好適には1～5個の置換基を有することを意味する：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

C_{1-6} アルキル、

30

フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される1～6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

$-OC_{1-6}$ アルキル、

フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される1～6個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキル、

メルカプト、

$-SR^x$ 、

ここで、 R^x は、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される1～6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、

40

$-S(O)R^x$ 、

ここで、 R^x は、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される1～6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、

$-S(O)_2H$ 、

$-S(O)_2R^x$ 、

ここで、 R^x は、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される1～6個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、

オキソ、

50

ヒドロキシ、

アミノ、

- NHR^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- NR^{x1}R^{x2}、

ここで、R^{x1}およびR^{x2}はそれぞれ独立に、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

10

グアニジノ、

- C(O)OH、

- C(O)OR^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- C(O)NH₂、

- C(O)NHR^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

20

- C(O)NR^{x1}R^{x2}、

ここで、R^{x1}およびR^{x2}はそれぞれ独立に、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- S(O)₂NH₂、

- S(O)₂NHR^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

30

- S(O)₂NR^{x1}R^{x2}、

ここで、R^{x1}およびR^{x2}はそれぞれ独立に、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- NHS(O)₂H、

- NHS(O)₂R^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、ならびに - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

40

- NHC(O)H、

- NHC(O)R^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- NHC(O)NH₂、

- NHC(O)NHR^x、

ここで、R^xは、C₁ - 6 アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、- OH、- COOH、- NH₂、および - CN から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ - 6 アルキルから選択される、

- NHC(O)NR^{x1}R^{x2}、

50

ここで、 $R^{\times 1}$ および $R^{\times 2}$ はそれぞれ独立に、 $C_1 - 6$ アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された $C_1 - 6$ アルキルから選択される、ニトロ、ならびにシアノ。

【0101】

好適には、「置換された」とは、対象の化学部分が以下からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基を有することを意味する：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

$C_1 - 4$ アルキル、

フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された $C_1 - 4$ アルキル、

$-OC_1 - 4$ アルキル、

フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、および $-CN$ から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された $-OC_1 - 4$ アルキル、

$-SH$ 、

$-S(O)_2H$ 、

オキソ、

ヒドロキシ、

アミノ、

$-NHR^{\times}$ 、

ここで、 R^{\times} は、 $C_1 - 4$ アルキル、およびフルオロにより 1 ~ 4 回置換された $C_1 - 6$ アルキルから選択される、

$-NR^{\times 1}R^{\times 2}$ 、

ここで、 $R^{\times 1}$ および $R^{\times 2}$ はそれぞれ独立に、 $C_1 - 4$ アルキル、およびフルオロにより 1 ~ 4 回置換された $C_1 - 4$ アルキルから選択される、

グアニジノ、

$-C(O)OH$ 、

$-C(O)OR^{\times}$ 、

ここで、 R^{\times} は、 $C_1 - 4$ アルキル、およびフルオロにより 1 ~ 4 回置換された $C_1 - 4$ アルキルから選択される、

$-C(O)NH_2$ 、

$-C(O)NHR^{\times}$ 、

ここで、 R^{\times} は、 $C_1 - 4$ アルキル、およびフルオロにより 1 ~ 4 回置換された $C_1 - 4$ アルキルから選択される、

$-C(O)NR^{\times 1}R^{\times 2}$ 、

ここで、 $R^{\times 1}$ および $R^{\times 2}$ はそれぞれ独立に、 $C_1 - 4$ アルキル、およびフルオロにより 1 ~ 4 回置換された $C_1 - 4$ アルキルから選択される、

$-S(O)_2NH_2$ 、

$-NHS(O)_2H$ 、

$-NHC(O)H$ 、

$-NHC(O)NH_2$ 、

ニトロ、ならびに

シアノ。

【0102】

本明細書で使用する場合、これらの工程、スキームおよび例で使用される記号および慣例は、最新の科学文献、例えば、American Chemical Society

10

20

30

40

50

の雑誌または *Biological Chemistry* の雑誌で使用されるものと一致する。アミノ酸残基を表記するために一般に標準的な一文字または三文字略号が使用されるが、これはそうではないことが記載されない限り、L 配置であるものとされる。そうではないことが記載されない限り、総ての出発材料は商業的供給者から入手し、それ以上精製せずに使用した。具体的には、例において、また本明細書を通して以下の略号を使用する場合がある：

- A c (アセチル) ;
- A c₂ O (無水酢酸) ;
- A C N (アセトニトリル) ;
- A I B N (アゾビス(イソブチロニトリル)) ; 10
- B I N A P (2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル) ;
- B M S (ボラン - ジメチルスルフィド複合体) ;
- B n (ベンジル) ;
- B o c (tert - ブトキシカルボニル) ;
- B o c₂ O (二炭酸ジ - tert - ブチル) ;
- B O P (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;
- C A N (硝酸セリウムアンモニウム) ;
- C b z (ベンジロキシカルボニル) ;
- C S I (イソシアン酸クロロスルホニル) ; 20
- C S F (フッ化セシウム) ;
- D A B C O (1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン) ;
- D A S T (三フッ化ジエチルアミノ硫黄) ;
- D B U (1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク - 7 - エン) ;
- D C C (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;
- D C E (1, 2 - ジクロロエタン) ;
- D C M (ジクロロメタン) ;
- D D Q (2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン) ;
- A T P (アデノシン三リン酸) ;
- ビス - ピナコラトニホウ素(4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン) ; 30
- B S A (ウシ血清アルブミン) ;
- C 1 8 (H P L C 固定相中のケイ素上の 18 - 炭素アルキル基を指す) ;
- C H₃ C N (アセトニトリル) ;
- C y (シクロヘキシル) ;
- D C M (ジクロロメタン) ;
- D I P E A (ヒューニツヒ塩基、N - エチル - N - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン) ;
- ジオキサン(1, 4 - ジオキサン) ;
- D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) ; 40
- D M E (1, 2 - ジメトキシエタン) ;
- D M E D A (N, N' - ジメチルエチレンジアミン) ;
- D M F (N, N - ジメチルホルムアミド) ;
- D M S O (ジメチルスルホキシド) ;
- D P P A (ジフェニルホスホリルアジド) ;
- E D C (N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' エチルカルボジイミド) ;
- E D T A (エチレンジアミン四酢酸) ;
- E t O A c (酢酸エチル) ;
- E t O H (エタノール) ;
- E t₂ O (ジエチルエーテル) ; 50

HEPES (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸) ;
 HATU (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) ;
 HOAt (1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール) ;
 HOBt (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;
 HOAc (酢酸) ;
 HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ;
 HMDs (ヘキサメチルジシラジド) ;
 ヒューニツヒ塩基 (N, N - ジイソプロピルエチルアミン) ;
 IPA (イソプロピルアルコール) ;
 インドリン (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール) ;
 KHMDS (カリウムヘキサメチルジシラジド) ;
 LAH (水素化リチウムアルミニウム) ;
 LDA (リチウムジイソプロピルアミド) ;
 LHMDS (リチウムヘキサメチルジシラジド) ;
 MeOH (メタノール) ;
 MTBE (メチル tert - ブチルエーテル) ;
 mCPBA (m - クロロ過安息香酸) ;
 NaHMDS (ナトリウムヘキサメチルジシラジド) ;
 NBS (N - ブロモスクシンイミド) ;
 PE (石油エーテル) ;
 Pd₂ (dba)₃ (トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)) ;
 Pd (dppf) Cl₂ . DCM 複合体 ([1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) . ジクロロメタン複合体) ;
 PyBOP (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;
 PyBrOP (プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;
 RPHPLC (逆相高速液体クロマトグラフィー) ;
 RT (室温) ;
 Sat. (飽和) ;
 SFC (超臨界流体クロマトグラフィー) ;
 SGC (シリカゲルクロマトグラフィー) ;
 SM (出発材料) ;
 TLC (薄層クロマトグラフィー) ;
 TEA (トリエチルアミン) ;
 TEMPO (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル、フリーラジカル) ;
 TFA (トリフルオロ酢酸) ; および
 THF (テトラヒドロフラン) 。

【0103】 40

エーテルという場合には総てジエチルエーテルを指し、ブラインは飽和 NaCl 水溶液を指す。

【0104】

使用方法

式 (III) に従う化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、ATF4 経路の阻害剤である。ATF4 経路の阻害剤である化合物は、以下の ATF4 細胞系アッセイにおいて活性を示すことによって容易に同定される。これらの化合物は、基礎にある病理が (限定されるものではないが) eIF2 経路の調節にある病態、例えば、神経変性疾患、癌、心血管疾患および代謝疾患の処置においておそらく有用である。よって、別の側面において、本発明は、このような病態を処置する方法を対象とする。

【 0 1 0 5 】

統合的ストレス応答 (I S R) は、細胞において全体的な翻訳の低減をもたらす翻訳開始因子 e I F 2 のリン酸化に収束する細胞ストレス応答経路の集合体である。哺乳動物細胞は、この開始因子を同じ残渣 (セリン 5 1) でリン酸化する 4 つの e I F 2 キナーゼを有し、 P E R K は、小胞体 (E R) における折り畳み不全タンパク質の蓄積により活性化され、 G C N 2 はアミノ酸飢餓により、 P K R はウイルス感染により、そして H R I はヘム欠乏により活性化される。これらのキナーゼの活性化は、大半のタンパク質合成を低下させるが、それはまた u O R F を含む特定の m R N A の発現の増強で極大に達する。これら m R N A の 2 つの例は、転写因子 A T F 4 およびアポトーシス誘導遺伝子 C H O P である。ストレス時の e I F 2 のリン酸化および並行して起こるタンパク質翻訳の低下は、細胞の状況ならびにストレスの持続時間および重篤度に応じて細胞保護効果と細胞傷害効果の両方を有することが示されている。統合的ストレス応答関連疾患は、統合的ストレス応答における活性の増大 (例えば、無疾患対象などの対照と比べた場合の e I F 2 キナーゼによる e I F 2 のリン酸化の増大) を特徴とする疾患である。e I F 2 のリン酸化に関連する疾患は、無疾患対象などの対照と比べた場合の e I F 2 のリン酸化の増大を特徴とする疾患である。

10

【 0 1 0 6 】

P E R K の活性化は、E R ストレスおよび低酸素状態の際に見られ、その活性化および翻訳に対する影響は、腫瘍細胞に対して細胞保護性があることが示されている [1 7]。腫瘍微小環境における低酸素への順応は、生存能および転移能に重要である。P E R K はまた、酸化損傷 DNA 損傷および死滅を制限することにより癌増殖を促進することも示されている [1 8 , 1 9]。さらに、新たに同定された P E R K 阻害剤は、ヒト膵臓癌腫瘍異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を有することが示されている [2 0]。本明細書に開示される化合物は、E R ストレスに曝される細胞の生存力を低下させる。よって、本明細書に開示される化合物による P E R K 分岐の薬理的な急性阻害は、細胞適合性の低下をもたらす。腫瘍の成長中、本明細書に開示される、ストレス時に e I F 2 のリン酸化の細胞保護効果を遮断する化合物は、強力な抗増殖剤であることが証明できる。

20

【 0 1 0 7 】

特定のストレス条件下で、いくつかの e I F 2 キナーゼが同時に活性化され得ることが知られている。例えば、腫瘍成長中、栄養素の欠乏および低酸素状態は G C N 2 および P E R K の両方を活性化することが知られている。P E R K 同様、G C N 2 およびそれらの共通の標的である A T F 4 は、細胞保護の役割を果たすと提案されている [2 1]。両キナーゼによりシグナル伝達を遮断することにより、本明細書に開示される化合物は、腫瘍成長中に遭遇する低い栄養素および酸素レベルの影響から癌細胞を保護する I S R の能力を迂回し得る。

30

【 0 1 0 8 】

長期の E R ストレスは、アポトーシス誘導分子である C H O P の蓄積をもたらす。プリオンマウスモデルでは、e I F 2 のホスファターゼの過剰発現は、プリオン感染マウスの生存を高めたが、持続的な e I F 2 のリン酸化は生存を低下させた [2 2]。プリオン病の際のタンパク質翻訳速度の回復は、シナプス欠陥およびニューロン損失を救済することが示された。本明細書に開示される、細胞を e I F 2 のリン酸化に不感受にする化合物は、タンパク質翻訳を持続する。本明細書に開示される化合物は、長期の e I F 2 のリン酸化の有害な影響を遮断することにより、プリオン病における神経細胞死の強力な阻害剤と判明し得た。いくつかの神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病 (A D) およびパーキンソン病 (P D)) の U P R におけるタンパク質の不適切な折り畳みおよび活性化の発生率を考えれば、P E R K - e I F 2 分岐の操作がこれらの障害のスペクトルにわたってシナプス不全および神経細胞死を防ぐことができよう。

40

【 0 1 0 9 】

高められた e I F 2 のリン酸化に関連付けられる組織特異的病理の別の例は、致命的脳障害、白質消失病 (V W M) または C N S ミエリン形成不全を伴う小児運動失調症 (C

50

A C H) である。この疾患は、翻訳における e I F 2 機能に必要な G T P 交換因子である e I F 2 B の突然変異に関連付けられている [2 3]。e I F 2 のリン酸化は、e I F 2 B の活性を阻害し、その交換活性を低減するこの交換因子の突然変異は、e I F 2 のリン酸化の影響を増悪する。C A C H 突然変異の重大な結果は、特にそれがミエリンを産生する乏突起神経膠細胞に関連することから、U P R 過活性化の危険を指し示す。本明細書に開示される、e I F 2 のリン酸化を介してシグナル伝達を遮断する化合物などの低分子は、V W M におけるその過活性化の有害な影響を軽減し得る。

【 0 1 1 0 】

別の側面では、患者において長期記憶を向上させる方法であって、治療上有効な量の式 (I I I) の化合物を患者に投与することを含む方法が提供される。実施形態では、患者はヒトである。実施形態では、患者は哺乳動物である。

10

【 0 1 1 1 】

実施形態では、本明細書に示される化合物は、化合物と薬学上許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物として提供される。この方法の実施形態では、化合物またはその薬学上許容可能な塩は、第 2 の薬剤 (例えば、治療薬) と併用投与される。この方法の実施形態では、化合物またはその薬学上許容可能な塩は、第 2 の薬剤 (例えば、治療薬) と併用投与され、それは治療上有効な量で投与される。実施形態では、第 2 の薬剤は、記憶を向上させるための薬剤である。

【 0 1 1 2 】

長期記憶 (L T M) の誘導は、e I F 2 のリン酸化の低減により促進され、増強により障害されることが示されている。このデータは、生理学的条件下、e I F 2 のリン酸化の低減は記憶形成に必要とされる長期シナプス変化に重要なステップからなるという概念を強く支持し、A T F 4 はこれらのプロセスの重要なレギュレーターであることが示されている [2 4] [2 5] [2 6]。学習に対して種々の e I F 2 キナーゼのどんな寄与があるのか、またはそれぞれが脳の異なる部分に異なる役割を果たすかどうかは分かっていない。脳において e I F 2 のリン酸化を担う e I F 2 キナーゼにかかわらず、本明細書に開示される、翻訳および A T F 4 産生を遮断する化合物は、それらを記憶に対するこのリン酸化イベントの影響を遮断するために理想的な分子とする。本明細書に開示される化合物による薬理的処置は、空間記憶を増強し、聴覚的および文脈的恐怖条件付けを高める。

20

30

【 0 1 1 3 】

式 (I I I) の化合物などの翻訳のレギュレーターは、アルツハイマー病などの記憶喪失に関連するヒト障害、ならびにパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症およびプリオン病などの、ニューロンにおいて U P R を活性化する、従って、記憶強化に負の影響を持ち得る他の神経障害において記憶を向上させる治療薬として役立つ可能性がある。加えて、複合体の完全性を乱す e I F 2 の突然変異は、ヒトにおいて知的障害 (知的障害症候群または I D) を翻訳開始の障害に関連付けた [2 7]。ゆえに、e I F 2 機能の障害を有する 2 つの疾患 I D および V W M は、明瞭に異なる表現型を示すが、両方とも主として脳を侵し、学習を障害する。

【 0 1 1 4 】

40

式 (I I I) の化合物はまた、タンパク質生産のための *in vitro* 無細胞系など、タンパク質生産高を増すことが望ましい適用で有用である。*in vitro* 系は、翻訳生産高を低減する e I F 2 リン酸化の基底レベルを有する [2 8 、 2 9]。同様に、ハイブリドーマによる抗体の生産もまた、本明細書に開示される化合物の添加によって向上させることができる。

【 0 1 1 5 】

別の側面では、細胞または *in vitro* 発現系のタンパク質発現を増強する方法であって、有効量の式 (I I I) の化合物を細胞または発現系に投与することを含む方法が提供される。実施形態では、その方法は、細胞によるタンパク質発現を増強する方法であり、有効量の式 (I I I) の化合物を細胞に投与することを含む。実施形態では、その方

50

法は、*in vitro*タンパク質発現系によるタンパク質発現を増強する方法であり、有効量の式(III)の化合物を*in vitro*(例えば、無細胞)タンパク質発現系に投与することを含む。

【0116】

実施形態では、本明細書に示される化合物は、本化合物と薬学上許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物として提供される。本方法の実施形態では、本化合物またはその薬学上許容可能な塩は、第2の薬剤と併用投与される。本方法の実施形態では、本化合物またはその薬学上許容可能な塩は、第2の薬剤と併用投与され、それは治療上有効な量で投与される。実施形態では、第2の薬剤は、タンパク質発現を向上させるための薬剤である。

【0117】

好適には、本発明は、炎症性乳癌、腺癌、および小葉癌を含む乳癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0118】

好適には、本発明は、結腸癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0119】

好適には、本発明は、インスリノーマ、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、およびグルカゴノーマを含む膵臓癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0120】

好適には、本発明は、転移性黒色腫を含む黒色腫を含む皮膚癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0121】

好適には、本発明は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、腺癌、および大細胞癌を含む肺癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0122】

好適には、本発明は、脳(神経膠腫)、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、パナヤン-ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット-デュークロス病、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、脳室上衣細胞腫、髄芽細胞腫、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、導管腺癌、腺扁平上皮癌、腺房細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、甲状腺癌、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽腫、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬粘膜癌、口腔癌、GIST(消化管間質腫瘍)、神経内分泌癌および精巣癌からなる群から選択される癌を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。

【0123】

好適には、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における前癌症候群を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関し、その前癌症候群は、子宮頸上皮内新生物、意義不明単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、子宮頸病変、皮膚母斑(前黒色腫)、前立腺上皮内(管内)新生物(PIN)、非浸潤性乳管癌(DCIS)、結腸ポリープおよび重症肝炎または硬変から選択される。

【0124】

好適には、本発明は、神経変性疾患/損傷、例えば、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心

10

20

30

40

50

筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈を処置するまたはその重篤度を軽減するための、また、臓器移植における、および移植用臓器の輸送における方法に関する。

【0125】

好適には、本発明は、臓器移植中および臓器移植後の、ならびに移植用臓器の輸送における臓器傷害を防ぐための方法に関する。臓器移植中および臓器移植後の臓器傷害を防ぐ方法は、式（III）の化合物の *in vivo* 投与を含んでなる。移植用臓器の輸送中の臓器傷害を防ぐ方法は、式（III）の化合物を輸送中に臓器を収容する溶液に加えることを含んでなる。

10

【0126】

好適には、本発明は、眼疾患 / 血管新生を処置するまたはその重篤度を軽減するための方法に関する。眼疾患 / 血管新生を処置するまたはその重篤度を軽減する方法は、式（III）の化合物の *in vivo* 投与を含んでなる。本発明による方法の実施形態では、血管漏出を含む眼疾患の障害は、虹彩ルベオシス、血管新生緑内障、翼状片、血管形成型緑内障濾過胞 (vascularized glaucoma filtering blebs)、結膜乳頭腫；加齢黄斑変性（AMD）、近視、前ブドウ膜炎、外傷に関連する、または特発性の脈絡膜新血管新生；黄斑浮腫、例えば、術後黄斑浮腫、網膜および / または脈絡膜炎を含むブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫、糖尿病に続発する黄斑浮腫、および網膜血管閉塞性疾患（すなわち、分岐および網膜中心静脈閉塞症）に続発する黄斑浮腫；糖尿病による網膜新血管新生、例えば、網膜静脈閉塞、ブドウ膜炎、頸動脈疾患からの眼の虚血性症候群、眼動脈もしくは網膜動脈閉塞、鎌形赤血球網膜症、他の虚血性または閉塞性新生血管網膜症、未熟児網膜症、またはイールズ病；およびフォンヒッペル・リンドウ症候群などの遺伝障害といった任意の閉塞性または炎症性網膜血管疾患の浮腫または新血管新生であり得る。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、新生血管加齢黄斑変性は、ウェット型加齢黄斑変性である。他の実施形態では、新生血管加齢黄斑変性は、ドライ型加齢黄斑変性であり、患者は、ウェット型加齢黄斑変性を発症する高いリスクがあるとして特徴付けられる。

【0128】

本発明の処置方法は、有効量の式（III）に従う化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

30

【0129】

本発明はまた、医学的療法、特に、癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、臓器移植および不整脈のための療法における使用のための、式（III）に従う化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。本発明はまた、移植用臓器の輸送中の臓器傷害の防止に使用するための式（III）に従う化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。よって、さらなる側面では、本発明は、癌などのUPRの活性化を特徴とする障害の処置のための薬剤の製造における、式（III）に従う化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を対象とする。

40

【0130】

本発明の処置方法は、安全かつ有効な量の式（III）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物、好適にはヒトに投与することを含んでなる。

【0131】

本明細書で使用する場合、病態に関して「処置する」およびその派生語は、（1）その病態またはその病態の生物学的発現の1以上を改善または予防すること、（2）（a）その病態につながるもしくはその病態の原因である生物学的カスケードの1以上の点、また

50

は(b)その病態の生物学的発現の1以上に干渉すること、(3)その病態に関連する症状もしくは影響の1以上を緩和すること、あるいは(4)その病態もしくはその病態の生物学的発現の1以上の進行を緩徐化することを意味する。

【 0 1 3 2 】

用語「処置する」およびその派生語は、治療的療法を指す。治療的療法は、症状を緩和するため、または疾患の早期徴候もしくはその進行において処置するために適当である。予防的療法は、対象が例えば神経変性疾患の強い家族歴を有する場合に適当である。予防的処置は、対象が例えば癌の強い家族歴を有する場合またはそうでなければ癌を発症する高いリスクがあると考えられる場合、または対象が発癌物質に曝されていた場合に適当である。

10

【 0 1 3 3 】

当業者は、「予防」が絶対的な用語ではないことを認識するであろう。医学では、「予防」は、病態もしくはその生物学的発現の尤度もしくは重篤度を実質的に低減するため、またはそのような病態もしくはその生物学的発現の発生を遅延させるための薬物の予防的投与を意味すると理解される。

【 0 1 3 4 】

本明細書で使用する場合、式(I I I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関して「安全かつ有効な量」とは、患者の病態を処置するのに十分であるが、健全な医学的判断の範囲内で重篤な副作用を回避する(妥当な利益/リスク比で)のに十分に低い化合物の量を意味する。化合物の安全かつ有効な量は、選択された特定の投与経路；処置される病態；処置される病態の重篤度；処置される患者の年齢、大きさ、体重および健康状態；処置される患者の病歴；処置期間；併用療法の性質；所望の治療効果などの因子によって異なるが、やはり当業者により慣例的に決定可能である。

20

【 0 1 3 5 】

本明細書で使用する場合、「患者」およびその派生語は、ヒトまたは他の哺乳動物、好適にはヒトを指す。

【 0 1 3 6 】

式(I I I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、全身投与を含むいずれの好適な投与経路によって投与されてもよい。全身投与には、経口投与および非経口投与が含まれる。非経口投与は、腸内、経皮、または吸入による以外の投与経路を指し、一般に注射または注入による。非経口投与には、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。

30

【 0 1 3 7 】

式(I I I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、1回で投与されても、または複数の用量が所与の期間様々な時間間隔で投与される投与計画に従って投与されてもよい。例えば、用量は、1日1回、2回、3回または4回投与されてよい。用量は、所望の治療効果が達成されるまでまたは所望の治療効果を維持するために無期限に投与されてよい。本発明の化合物の好適な投与計画は、吸収、分布、および半減期などのその化合物の薬理学的特性によって異なり、それは当業者により決定可能である。加えて、本発明の化合物に関して、そのような投与計画が実施される期間を含む好適な投与計画は、処置される病態、処置される病態の重篤度、処置される患者の年齢および健康状態、処置される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、ならびに当業者の知識および専門技術の範囲内の同様の因子によって異なる。さらに、当業者には、好適な投与計画は投与計画に対する個々の患者の応答が得られればまたは個々の患者が変化を必要とする場合には経時的に調整する必要がある場合があることが理解されるであろう。

40

【 0 1 3 8 】

加えて、式(I I I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩は、プロドラッグとして投与されてよい。本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、患者に投与した際に *in vivo* で本発明の化合物を最終的に放出する化合物の機能的誘導体である。プロドラッグとしての本発明の化合物の投与は、当業者が以下のうち1以

50

上のことを行うことを可能とし得る：(a) *in vivo*において本化合物の発現を改変すること；(b) *in vivo*において本化合物の作用期間を改変すること；(c) *in vivo*において本化合物の輸送または分布を改変すること；(d) *in vivo*において本化合物の溶解度を改変すること；および(e) 本化合物に伴う副作用またはその他の問題を克服すること。-COOHまたは-OH基が存在する場合には、薬学上許容可能なエステルが使用可能であり、-COOHに関しては、例えば、メチル、エチルなど、-OHに関しては、酢酸エステル、マレイン酸エステルなど、および溶解度または加水分解特性を改変するための当技術分野で公知のエステルである。

【0139】

式(III)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、癌または前癌症候群の処置において有用であることは知られる少なくとも1種類の他の有効薬剤と併用投与されてよい。

10

【0140】

用語「併用投与」とは、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されるようなATF4経路阻害化合物と、化学療法および放射線治療を含む癌の処置において有用であることが知られるさらなる1または複数の有効薬との同時投与または任意の様式の個別連続投与のいずれかを意味する。さらなる1または複数の有効薬という用語とは、本明細書で使用する場合、癌の処置を必要とする患者に投与された場合に有利な特性を示すことが知られる、または有利な特徴を示すいずれの化合物または治療薬も含む。好ましくは、投与が同時でなければ、それらの化合物は互いに近接した近い時間に投与される。さらに、それらの化合物が同じ投与形で投与されるかどうかは重要でなく、例えば、1つの化合物を注射により投与してよく、別の化合物を経口投与してよい。

20

【0141】

一般に、処置される感受性腫瘍に対して活性を有するいずれの抗新生物剤も、本発明で癌の処置において併用投与してよい。このような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (編者), 第6版(2001年2月15日), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者ならば、関与する薬物および癌の特定の特徴に基づいてどの薬剤組合せが有用であるかを認識することができよう。本発明において有用な典型的な抗新生物剤としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびピンカルカロイドなどの微小管阻害剤；白金配位錯体；ナイトロジェンマスター、オキサザホスホリン、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、およびトリアゼンなどのアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシンおよびブレオマイシンなどの抗生剤；エピボドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤；プリンおよびピリミジン類似体および葉酸拮抗化合物などの代謝拮抗物質；カンプトテシンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ホルモンおよびホルモン類似体；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体型チロシンキナーゼ血管新生阻害剤；免疫治療剤；アポトーシス促進剤；細胞周期シグナル伝達阻害剤；プロテアソーム阻害剤；ならびに癌代謝阻害剤が含まれる。

30

【0142】

本発明のATF4経路阻害化合物と組み合わせて使用するためのまたは併用投与されるさらなる1または複数の有効成分(抗新生物剤)の例は化学療法薬である。

40

【0143】

好適には、本発明の薬学上有効な化合物は、全開示が引用することにより本明細書の一部とされる、国際出願日2001年12月19日、国際公開番号WO02/059110および国際公開日2002年8月1日の国際出願PCT/US01/49367に開示および特許請求されているVEGFR阻害剤、好適には5-[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド、またはその薬学上許容可能な塩、好適には一塩酸塩(これは実施例69の化合物である)と組み合わせて使用される。5-[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ

50

]-2-メチルベンゼンスルホンアミドは、国際出願PCT/US01/49367に記載の通りに製造することができる。

【0144】

一つの実施形態では、特許請求される発明の癌処置法は、式(III)の化合物および/またはその薬学上許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物剤、例えば、微小管阻害剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体型チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、細胞周期シグナル伝達阻害剤；プロテアソーム阻害剤；および癌代謝阻害剤からなる群から選択されるものとの併用投与を含む。

10

【0145】

「化学療法薬」は、その率直な通常の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。

【0146】

加えて、本明細書に化合物は、限定されるものではないが、免疫賦活薬（例えば、カルメット・ゲラン菌（BCG）、レバミゾール、インターロイキン-2、-インターフェロンなど）、モノクローナル抗体（例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR、および抗VEGFモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシンコンジュゲート、抗CD22モノクローナル抗体-シュードモナス外毒素コンジュゲートなど）、および放射免疫治療（例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I などとコンジュゲートされた抗CD20モノクローナル抗体）を含む従来の免疫治療剤と併用投与することができる。

20

【0147】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、場合により腫瘍抗原に対する抗体とコンジュゲートされてもよい、限定されるものではないが、 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、および ^{212}Bi などの放射性核種を含む従来の放射性治療薬と併用投与することができる。

【0148】

本発明のATF4経路阻害化合物と組み合わせて使用するためのまたは併用投与されるさらなる1または複数の有効成分（抗新生物剤）のさらなる例は、抗PD-L1剤である。

30

【0149】

抗PD-L1抗体およびそれを作製する方法は、当技術分野で公知である。

【0150】

PD-L1に対するこのような抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、および/または組換え型、および/またはヒト化型であり得る。

【0151】

例示的PD-L1抗体は、

米国特許第8,217,149号；第12/633,339号；

米国特許第8,383,796号；第13/091,936号；

米国特許第8,552,154号；第13/120,406号；

米国特許公報第20110280877号；第13/068337号；

米国特許公報第20130309250号；第13/892671号；

WO2013019906；

WO2013079174；

国際出願PCT/US10/58007（2010年に提出）の米国国内段階である米国特許出願第13/511,538号（2012年8月7日提出）；および

米国特許出願第13/478,511号（2012年5月23日に提出）
に開示される。

40

【0152】

50

P D - L 1 (C D 2 7 4 または B 7 - H 1 と呼称) に対するさらなる例示的抗体および使用のための方法は、米国特許第 7 , 9 4 3 , 7 4 3 号 ; U S 2 0 1 3 0 0 3 4 5 5 9 、 W O 2 0 1 4 0 5 5 8 9 7 、 米国特許第 8 , 1 6 8 , 1 7 9 号 ; および米国特許第 7 , 5 9 5 , 0 4 8 号に開示される。 P D - L 1 抗体は、癌の処置のための免疫調節薬として開発中である。

【 0 1 5 3 】

一つの実施形態では、 P D - L 1 に対する抗体は、米国特許第 8 , 2 1 7 , 1 4 9 号に開示される抗体である。別の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、米国特許第 8 , 2 1 7 , 1 4 9 号に開示される抗体の C D R を含んでなる。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態では、 P D - L 1 に対する抗体は、米国特許出願第 1 3 / 5 1 1 , 5 3 8 号に開示される抗体である。別の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、米国特許出願第 1 3 / 5 1 1 , 5 3 8 号に開示される抗体の C D R を含んでなる。

【 0 1 5 5 】

別の実施形態では、 P D - L 1 に対する抗体は、米国特許出願第 1 3 / 4 7 8 , 5 1 1 号に開示される抗体である。別の実施形態では、 P D - L 1 に対する抗体は、米国特許出願第 1 3 / 4 7 8 , 5 1 1 号に開示される抗体の C D R を含んでなる。

【 0 1 5 6 】

一つの実施形態では、 P D - L 1 に対する抗体は、 B M S - 9 3 6 5 5 9 (M D X - 1 1 0 5) である。別の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、 M P D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6) である。別の実施形態では、抗 P D - L 1 抗体は、 M E D I 4 7 3 6 である。

【 0 1 5 7 】

本発明の T F 4 経路阻害化合物と組み合わせて使用するための、または併用投与されるさらなる 1 または複数の有効成分 (抗新生物剤) のさらなる例は、 P D - 1 アンタゴニストである。

【 0 1 5 8 】

「 P D - 1 アンタゴニスト」は、癌細胞上で発現される P D - L 1 と、免疫細胞 (T 細胞、 B 細胞または N K T 細胞) 上で発現される P D - 1 との結合を遮断する、および好ましくはまた癌細胞上で発現される P D - L 2 と、免疫細胞で発現される P D - 1 との結合も遮断するいずれの化学化合物または生体分子も意味する。 P D - 1 およびそのリガンドの別名または異名としては、 P D - 1 に関しては P D C D 1 、 P D 1 、 C D 2 7 9 および S L E B 2 ; P D - L 1 に関しては P D C D 1 L 1 、 P D L 1 、 B 7 H 1 、 B 7 - 4 、 C D 2 7 4 および B 7 - H ; ならびに P D - L 2 に関しては P D C D 1 L 2 、 P D L 2 、 B 7 - D C 、 B t d c および C D 2 7 3 が含まれる。ヒト個体が処置される本発明の側面または実施形態のいずれの実施形態においても、 P D - 1 アンタゴニストは、ヒト P D - L 1 とヒト P D - 1 との結合を遮断し、および好ましくは、ヒト P D - L 1 および P D - L 2 の両方とヒト P D - 1 との結合を遮断する。ヒト P D - 1 アミノ酸配列は、 N C B I 遺伝子座番号 : N P _ 0 0 5 0 0 9 に見出すことができる。ヒト P D - L 1 および P D - L 2 アミノ酸配列は、それぞれ N C B I 遺伝子座番号 : N P _ 0 5 4 8 6 2 および N P _ 0 7 9 5 1 5 に見出すことができる。

【 0 1 5 9 】

本発明の側面のいずれかにおいて有用な P D - 1 アンタゴニストとしては、 P D - 1 または P D - L 1 と特異的に結合する、および好ましくは、ヒト P D - 1 またはヒト P D - L 1 と特異的に結合するモノクローナル抗体 (m A b) 、またはその抗原結合フラグメントが含まれる。 m A b は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト定常領域は、 I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 および I g G 4 定常領域からなる群から選択され、好ましい実施形態では、ヒト定常領域は、 I g G 1 または I g G 4 定常領域である。いくつかの実施形態では、抗原結合フラグメントは、 F a b 、 F a b ' - S H 、 F (a b ') 2 、 s c F v および F v フラグメントからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0160】

本発明の種々の側面および実施形態において有用な、ヒトPD-1と結合するmAbの例は、US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、およびUS2011/0271358に記載されている。

【0161】

本発明の側面および実施形態のいずれかにおいてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトPD-1 mAbとしては、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, 161-162頁 (2013)に記載されている構造を有し、図6に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒト化IgG4 mAbであるMK-3475; WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, 68-69頁 (2013)に記載されている構造を有し、図7に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒトIgG4 mAbであるニボルマブ; WO2008/156712に記載されているヒト化抗体h409A11、h409A16およびh409A17、ならびにMedimmuneにより開発中のAMP-514が含まれる。

10

【0162】

本発明の側面および実施形態のいずれかにおいて有用な他のPD-1アンタゴニストとしては、PD-1と特異的に結合し、および好ましくはヒトPD-1と特異的に結合するイムノアドヘシン、例えば、免疫グロブリン分子のFc領域などの定常領域に融合されたPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含有する融合タンパク質が含まれる。PD-1と特異的に結合する免疫接着分子の例は、WO2010/027827およびWO2011/066342に記載されている。本発明の処置方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の融合タンパク質としては、AMP-224 (B7-DCIgとしても知られる) が含まれ、これはPD-L2-Fc融合タンパク質であり、ヒトPD-1と結合する。

20

【0163】

本発明の処置方法、薬剤および使用において有用な、ヒトPD-L1と結合するmAbの他の例は、WO2013/019906、WO2010/077634A1およびUS8383796に記載されている。本発明の処置方法、薬剤および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトPD-L1 mAbとしては、MPDL3280A、BMS-936559、MED14736、MSB0010718Cが含まれる。

30

【0164】

キートルーダ/ペンブロリズマブは、Merckにより肺癌の処置のために上市されている抗PD-1抗体である。ペンブロリズマブのアミノ酸配列および使用方法は、米国特許第8,168,757号に開示される。

【0165】

オブジーボ/ニボルマブは、Bristol Myers Squibbにより上市されている、免疫増強活性を有する、負の免疫調節ヒト細胞表面受容体PD-1 (プログラムされた死-1 (programmed death-1) またはプログラムされた細胞死-1 (programmed cell death-1) / PCDD-1) に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。ニボルマブは、Igスーパーファミリー膜貫通タンパク質PD-1と結合し、そのリガンドPD-L1およびPD-L2による活性化を遮断して、T細胞の活性化および腫瘍細胞または病原体に対する細胞媒介免疫応答を生じる。活性化されたPD-1は、PI3k/Akt経路の活性化の抑制を介してT細胞の活性化およびエフェクター機能に負の調節を行う。ニボルマブの他の名称としては、BMS-936558、MDX-1106、およびONO-4538が含まれる。ニボルマブのアミノ酸配列ならびに使用および作製方法は、米国特許第8,008,449号に開示される。

40

【0166】

本発明のATF4経路阻害化合物と組み合わせて使用するための、または併用投与されるさらなる1または複数の有効成分 (抗新生物剤) のさらなる例は、免疫調節剤である。

50

【0167】

本明細書で使用する場合、「免疫調節剤」は、免疫系に影響を与える、モノクローナル抗体を含むいずれの物質も指す。本発明のICOS結合タンパク質は、免疫調節剤と見なすことができる。免疫調節剤は、癌の処置のための抗新生物剤として使用することができる。例えば、免疫調節剤としては、限定されるものではないが、イピリマブ（ヤーボイ）などの抗CTLA-4抗体ならびに抗PD-1抗体（オブジーボ/ニボルマブおよびキートルーダ-/ペンブロリズマブ）が含まれる。他の免疫調節剤としては、限定されるものではないが、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体およびGITR抗体が含まれる。

【0168】

ヤーボイ（イピリマブ）は、Bristol Myers Squibbにより上市されている完全なヒトCTLA-4抗体である。イピリマブのタンパク質構造および使用方法(methods are using)は、米国特許第6,984,720号および同第7,605,238号に記載されている。

【0169】

好適には、本発明の化合物は、タンパク質キナーゼR(PKR)様ERキナーゼ、PERKの活性の阻害剤と組み合わせられる。

【0170】

好適には、式(III)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、神経変性疾患/損傷の処置において有用であることが知られる少なくとも1種類の他の有効薬剤と併用投与され得る。

【0171】

好適には、式(III)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、糖尿病の処置において有用であることが知られる少なくとも1種類の他の有効薬剤と併用投与され得る。

【0172】

好適には、式(III)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、心血管疾患の処置において有用であることが知られる少なくとも1種類の他の有効薬剤と併用投与され得る。

【0173】

好適には、式(III)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、眼疾患の処置において有用であることが知られる少なくとも1種類の他の有効薬剤と併用投与され得る。

【0174】

本明細書に記載の化合物は、互いに組み合わせて、癌（例えば、膵臓癌、乳癌、多発性骨髄腫、または分泌細胞の癌）、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および/または知的障害症候群（例えば、EIF2、もしくはEIF2を含むシグナル伝達経路の成分の機能障害に関連する）の処置において有用であることが知られる他の有効薬剤と組み合わせて、または単独では有効でなくてよいが有効薬剤の有効性に寄与し得る補助薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0175】

実施形態では、本明細書に示される化合物は、化合物と薬学上許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物として提供される。この方法の実施形態では、化合物またはその薬学上許容可能な塩は、第2の薬剤（例えば、治療薬）と併用投与される。この方法の実施形態では、化合物またはその薬学上許容可能な塩は、治療上有効な量で投与される第2の薬剤（例えば、治療薬）と併用投与される。この方法の実施形態では、第2の薬剤は、癌（例えば、膵臓癌、乳癌、多発性骨髄腫、または分泌細胞の癌）、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および/または知的障害症候群（例えば、EIF2、もしくはEIF2を含むシグナル伝達経路の成分の機能障害に関連する）、または炎症性疾患（例えば、POCDまたはTBI）を処置するための薬剤である。実施形

10

20

30

40

50

態では、第2の薬剤は、抗癌剤である。実施形態では、第2の薬剤は、化学療法薬である。実施形態では、第2の薬剤は、記憶を向上させるための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、神経変性疾患を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、白質消失病を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、知的障害症候群を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、膵臓癌を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、乳癌を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、多発性骨髄腫を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、骨髄腫を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、分泌細胞の癌を処置するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、eIF2αのリン酸化を低減するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、eIF2のリン酸化により活性化される経路を阻害するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、統合的ストレス応答を阻害するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、抗炎症剤である。

10

20

30

40

50

【0176】

用語「eIF2」または「eIF2」は、タンパク質「真核生物翻訳開始因子2A」を指す。実施形態では、「eIF2」または「eIF2」は、ヒトタンパク質を指す。用語「eIF2」または「eIF2」には、野生型および変異型のタンパク質が含まれる。実施形態では、「eIF2」または「eIF2」は、Entrez遺伝子83939、OMIM 609234、UniProt Q9BY44、および/またはRefSeq(タンパク質)NP 114414に関連するタンパク質を指す。

【0177】

好適には、本発明は、処置を必要とする患者において統合的ストレス応答関連疾患を処置するための方法であって、治療上有効な量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【0178】

好適には、統合的ストレス応答関連疾患は、癌である。好適には、統合的ストレス応答関連疾患は、神経変性疾患である。好適には、統合的ストレス応答関連疾患は、白質消失病である。好適には、統合的ストレス応答関連疾患は、CNSミエリン形成不全を伴い小児運動失調症である。好適には、統合的ストレス応答関連疾患は、知的障害症候群である。

【0179】

好適には、本発明は、処置を必要とする患者においてeIF2のリン酸化に関連する疾患を処置するための方法であって、治療上有効な量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【0180】

好適には、eIF2のリン酸化に関連する疾患は、癌であり。好適には、eIF2のリン酸化に関連する疾患は、神経変性疾患である。好適には、eIF2のリン酸化に関連する疾患は、白質消失病である。好適には、eIF2のリン酸化に関連する疾患は、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症である。好適には、eIF2のリン酸化に関連する疾患は、知的障害症候群である。

【0181】

好適には、本発明は、癌、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全に伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される疾患を処置するための方法に関する。

【0182】

好適には、本発明は、処置を必要とする患者において炎症性疾患を処置するための方法であって、治療上有効な量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を患者に投与することを含む方法に関する。

【0183】

好適には、炎症性疾患は、神経系の炎症に関連する。好適には、炎症性疾患は、術後認知機能障害である。好適には、炎症性疾患は、外傷性脳損傷または慢性外傷性脳症（CTE）である。

【0184】

疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は、癌、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は癌である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は神経変性疾患である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は白質消失病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はCNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は知的障害症候群である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はeIF2

10

のリン酸化に関連する。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はeIF2シグナル伝達経路に関連する。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は分泌細胞種の癌である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は膵臓癌である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は乳癌である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は多発性骨髄腫である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はリンパ腫である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は白血病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は造血細胞癌である。

【0185】

疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はアルツハイマー病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は筋萎縮性側索硬化症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はクロイツフェルト・ヤコブ病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は前頭側頭型認知症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はハンチントン病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はHIV関連認知症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はクールー病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はレビー小体型認知症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は多発性硬化症である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はパーキンソン病である。疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患はプリオン病である。

20

30

【0186】

疾患を処置する方法の実施形態では、その疾患は炎症性疾患である。実施形態では、炎症性疾患は術後認知機能障害である。実施形態では、炎症性疾患は外傷性脳損傷である。実施形態では、炎症性疾患は関節炎である。実施形態では、炎症性疾患は関節リウマチである。実施形態では、炎症性疾患は乾癬性関節炎である。実施形態では、炎症性疾患は若年性特発性関節炎である。実施形態では、炎症性疾患は多発性硬化症である。実施形態では、炎症性疾患は全身性紅斑性狼瘡（SLE）である。実施形態では、炎症性疾患は重症筋無力症である。実施形態では、炎症性疾患は若年発症型糖尿病である。実施形態では、炎症性疾患は1型糖尿病である。実施形態では、炎症性疾患はギラン・バレー症候群である。実施形態では、炎症性疾患は、橋本脳炎である。実施形態では、炎症性疾患は橋本甲状腺炎である。実施形態では、炎症性疾患は強直性脊椎炎である。実施形態では、炎症性疾患は乾癬である。実施形態では、炎症性疾患はシェーグレン症候群である。実施形態では、炎症性疾患は血管炎である。実施形態では、炎症性疾患は糸球体腎炎である。実施形態では、炎症性疾患は自己免疫性甲状腺炎である。実施形態では、炎症性疾患はベーチェット病である。実施形態では、炎症性疾患はクローン病である。実施形態では、炎症性疾患は潰瘍性大腸炎である。実施形態では、炎症性疾患は水疱性類天疱瘡である。実施形態では、炎症性疾患は類肉腫である。実施形態では、炎症性疾患は魚鱗癬である。実施形態では、炎症性疾患はグレーブス眼症である。実施形態では、炎症性疾患は炎症性腸疾患である。実施形態では、炎症性疾患はアジソン病である。実施形態では、炎症性疾患は白斑である。実施形態では、炎症性疾患は喘息である。実施形態では、炎症性疾患はアレル

40

50

ギー性喘息である。実施形態では、炎症性疾患は尋常性座瘡である。実施形態では、炎症性疾患はセリアック病である。実施形態では、炎症性疾患は慢性前立腺炎である。実施形態では、炎症性疾患は炎症性腸疾患である。実施形態では、炎症性疾患は骨盤炎症性疾患である。実施形態では、炎症性疾患は再灌注傷害である。実施形態では、炎症性疾患は類肉腫症である。実施形態では、炎症性疾患は移植拒絶である。実施形態では、炎症性疾患は間質性膀胱炎である。実施形態では、炎症性疾患はアテローム性動脈硬化症である。実施形態では、炎症性疾患はアトピー性皮膚炎である。

【0187】

実施形態では、処置の方法は、予防の方法である。例えば、術後認知機能障害を処置する方法は、術前に本明細書に記載の化合物を投与することにより、術後認知機能障害もしくは術後認知機能障害の症状を予防すること、または術後認知機能障害の症状の重篤度を軽減することを含み得る。

【0188】

ある実施形態では、本発明は、癌、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される疾患の処置において使用するための式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0189】

ある実施形態では、本発明は、統合的ストレス応答関連疾患の処置において使用するための式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0190】

ある実施形態では、本発明は、eIF2のリン酸化に関連する疾患の処置において使用するための式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0191】

ある実施形態では、本発明は、癌、神経変性疾患、白質消失病、CNSミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、および知的障害症候群からなる群から選択される疾患の処置のための薬剤の製造における、式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0192】

ある実施形態では、本発明は、統合的ストレス応答関連疾患の処置のための薬剤の製造における、式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0193】

ある実施形態では、本発明は、eIF2のリン酸化に関連する疾患の処置のための薬剤の製造における、式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0194】

組成物

本発明の範囲内の薬学上有効な化合物は、それを必要とする哺乳動物、特にヒトにおいてATF4経路阻害剤として有用である。

【0195】

よって、本発明は、ATF4経路の阻害を必要とする癌、神経変性およびその他の病態を処置する方法であって、有効量の式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。式(III)の化合物はまた、それらの実証されたATF4経路阻害剤として働く能力のために上記で示された病態を処置する方法を提供する。この薬物は、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、経口、局所、皮下、皮内、眼内および非経口を含む従来のいずれの投与経路によって、それを必要とする患者に投与されてもよい。好適には、ATF4経路阻害剤は、くも膜下腔内もしくは脳室内経路によって脳に直接送達してもよく、またはATF4経路を阻害する薬物を持続的に放出するデバイスもしくはポンプ内で、適当な解剖学的部位に移植してもよい。

【0196】

本発明の薬学上有効な化合物は、カプセル剤、錠剤、または注射用製剤などの好都合な

10

20

30

40

50

投与形に組み込まれる。固体または液体医薬担体が使用される。固体担体としては、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が含まれる。液体担体としては、シロップ、落花生油、オリーブ油、生理食塩水、および水が含まれる。同様に、担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどのいずれの持続的放出材料を単独でまたはワックスとともに含んでもよい。固体担体の量は広く異なるが、好ましくは、投与単位当たり約 25 mg ~ 約 1 g であろう。液体担体が使用される場合には、その製剤は、シロップ、エリキシル、エマルション、ゼラチン軟カプセル、アンプルなどの無菌注射用液、または水性もしくは非水性液体懸濁剤の形態であろう。

10

【0197】

医薬組成物は、錠剤形態に関しては、要すれば、混合、造粒、および打錠すること、所望の経口または非経口製品を得るためには、必要に応じて、成分を混合、充填および溶解することを含む、薬剤師の従来技術に従って製造される。

【0198】

上記のような医薬投与単位中の本発明の薬学上有効な化合物の用量は、好ましくは、有効化合物 0.001 ~ 100 mg / kg、好ましくは 0.001 ~ 50 mg / kg の範囲から選択される、効能のある非毒性量となろう。ATF4 経路阻害剤を必要とするヒト患者を処置する場合、選択された用量は、好ましくは 1 日 1 ~ 6 回、経口または非経口投与される。好ましい非経口投与の形態としては、局所、直腸、経皮、注射および持続的注入が含まれる。ヒト投与のための経口投与単位は好ましくは、0.05 ~ 3500 mg の有効化合物を含有する。より低用量を使用する経口投与が好ましい。しかしながら、高用量での非経口投与も、患者に安全かつ好都合であれば使用可能である。

20

【0199】

投与される最適用量は、当業者により容易に決定でき、使用、製剤強度、投与様式、および病態の進行において特定の ATF4 経路阻害剤によって異なる。患者の年齢、体重、食餌、および投与時間を含む、処置される特定の患者に応じたさらなる因子も、用量を調整する必要を生じるであろう。

【0200】

移植用臓器の輸送中の臓器傷害を防ぐために投与される場合には、式 (III) の化合物は、輸送中に臓器を収容する溶液、好適には緩衝溶液に加える。

30

【0201】

ヒトを含む哺乳動物において ATF4 経路阻害活性を誘導する本発明の方法は、そのような活性を必要とする対象に、有効な ATF4 経路阻害量の本発明の薬学的に活性な化合物を投与することを含んでなる。

【0202】

本発明はまた、ATF4 経路阻害剤として使用するための薬剤の製造における、式 (III) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0203】

本発明はまた、療法において使用するための薬剤の製造における式 (III) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

40

【0204】

本発明はまた、癌、前癌症候群、アルツハイマー病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病および関連プリオン病、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症 (CTE)、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈の処置において、臓器移植において、および移植用臓器の輸送において使用するための薬剤の製造における式 (III) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

50

【0205】

本発明はまた、移植用臓器の輸送中の臓器傷害の防止において使用するための薬剤の製造における式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0206】

本発明はまた、式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなるATF4経路阻害剤として使用するための医薬組成物を提供する。

【0207】

本発明はまた、式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなる、癌の処置において使用するための医薬組成物を提供する。

【0208】

加えて、本発明の薬学上有効な化合物は、癌を治療することが知られている他の化合物、またはATF4経路阻害剤と併用した場合に有用性を有することが知られている化合物などのさらなる有効成分と併用投与することができる。

【0209】

本発明はまた、本発明の化合物を製造する上で有用な新規な工程および新規な中間体を提供する。

【0210】

本発明はまた、0.5~1,000mgの式(III)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と0.5~1,000mgの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0211】

詳述されなくても、当業者は、以上の記載を用いて、本発明を最大限に利用することができると考えられる。従って、以下の本発明は単に例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではないと解釈されるべきである。

【実施例】

【0212】

以下の実施例は本発明を説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えるものである。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者は、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変が行えることを認識するであろう。

【0213】

実施例1

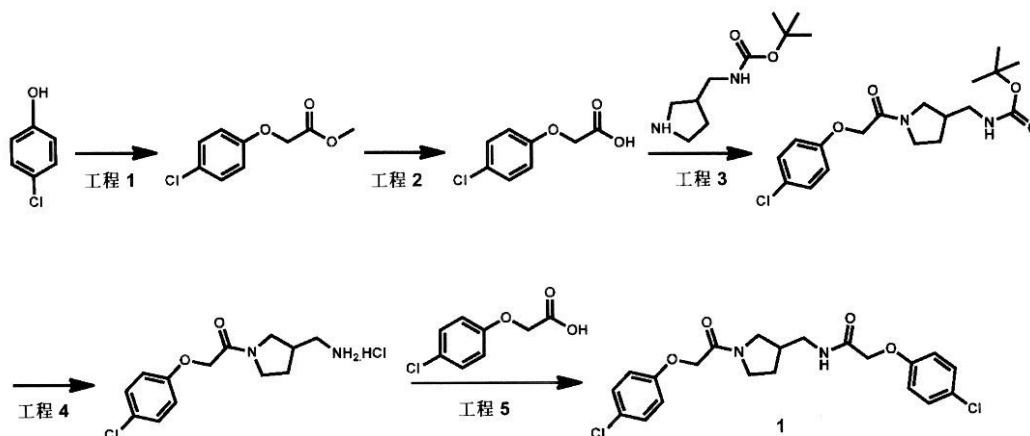
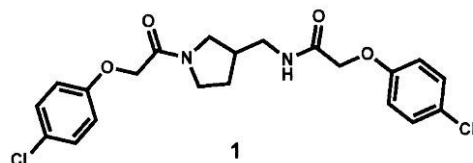
2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド

10

20

30

【化 6】



【0214】

工程 1：室温で、DMF (100 mL) 中、4 - クロロフェノール (15 g、116.6 mmol、1 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (24.15 g、175.01 mmol、1.5 当量) を少量ずつ加えた。2 分間撹拌した後、メチル - 2 - ブロモアセテート (13.3 mL、140.01 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。出発材料の消費の後 (TLC、ヘキサン中 5% EtOAc)、反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (Combiflash) により精製し、生成物はヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出された。生成物を含有する画分を濃縮し、2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸メチル (22.5 g、収率 96.5%) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm 3.67 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H)。

【0215】

工程 2：0 で、エタノール (100 mL) 中、2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸メチル (22.5 g、112.15 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中、水酸化ナトリウム (5.38 g、134.58 mmol) の溶液を加えた。0 で 5 分間撹拌した後、反応混合物を室温まで温め、次に、2.5 時間還流し、この間に出発材料は完全に消費されていた。加熱を除去し、反応混合物を室温まで冷却した。エタノールを真空下で除去し、反応混合物を水 (50 mL) で希釈した後、Et₂O (50 mL) で抽出した。水層を 1 N HCl で pH 3 に酸性化し、沈澱生成物を焼結漏斗で濾過し、氷冷水 (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (20 g、収率 95.6%) を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 186.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.65 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 12.98 (bs, 1 H)。

【0216】

工程 3：0 で、DCM (20 mL) 中、(ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバミン酸

tert - ブチル (1 g、5 mmol、1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (2 mL、15 mmol、3 当量) および 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (1.3 g、7.5 mmol、1.5 当量) を加えた。0 で 5 分間撹拌した後、T₃P (酢酸エチル中 50 重量 %) (4.4 mL、15 mmol、3 当量) を加え、反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固して粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、この生成物はヘキサン中、50 % 酢酸エチルで溶出された。生成物を含有する画分を濃縮し、((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (1.2 g、収率 65.21 %) をガム状の固体として得た。LCMS (ES) m/z = 369.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (s, 9 H), 1.54 - 1.57 (m, 1 H), 1.59 - 1.62 (m, 0.5 H), 1.64 - 1.79 (m, 0.5 H), 1.83 - 1.96 (m, 0.5 H), 2.17 - 2.20 (m, 0.5 H), 2.91 - 2.93 (m, 3 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 3.40 - 3.41 (m, 1 H), 4.67 - 4.69 (m, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 3 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)。

10

【 0 2 1 7 】

工程 4 : 0 で、DCM (15 mL) 中、((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (1.2 g、3.25 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (8 mL) を滴下し、反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。出発材料の消費の後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固体を Et₂O (10 mL) で摩砕した。エーテル層をデカントし、固体を高真空下で乾燥させ、1 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン塩酸塩 (0.950 g、収率 95.6 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 269.1 [M+H]⁺。

20

【 0 2 1 8 】

工程 5 : 0 で、DCM (25 mL) 中、1 - (3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) エタノン塩酸塩 (0.125 g、0.4 mmol、1 当量) に、トリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol、2.5 当量) および 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (0.091 g、0.49 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 0 で 5 分間撹拌した後、T₃P (酢酸エチル中 50 重量 %) (0.60 mL、1.0 mmol、2.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。次に、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (100 mL) で抽出した。有機抽出液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムおよび溶出剤としてヘキサン中 EtOAc を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物はヘキサン中 50 % EtOAc で溶出された。生成物を含有する画分を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させ、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (0.04 g、収率 23 %) を灰白色の粘着性固体として得た。LCMS (ES) m/z = 437.1, 439.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 - 1.59 (m, 0.5 H), 1.62 - 1.66 (m, 0.5 H), 1.78 - 1.86 (m, 0.5 H), 1.88 - 1.96 (m, 0.5 H), 2.25 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.47 (m, 0.5 H), 2.97 - 3.27 (m, 3 H), 3.39 - 3.55 (m, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 4.67 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1 H)。

30

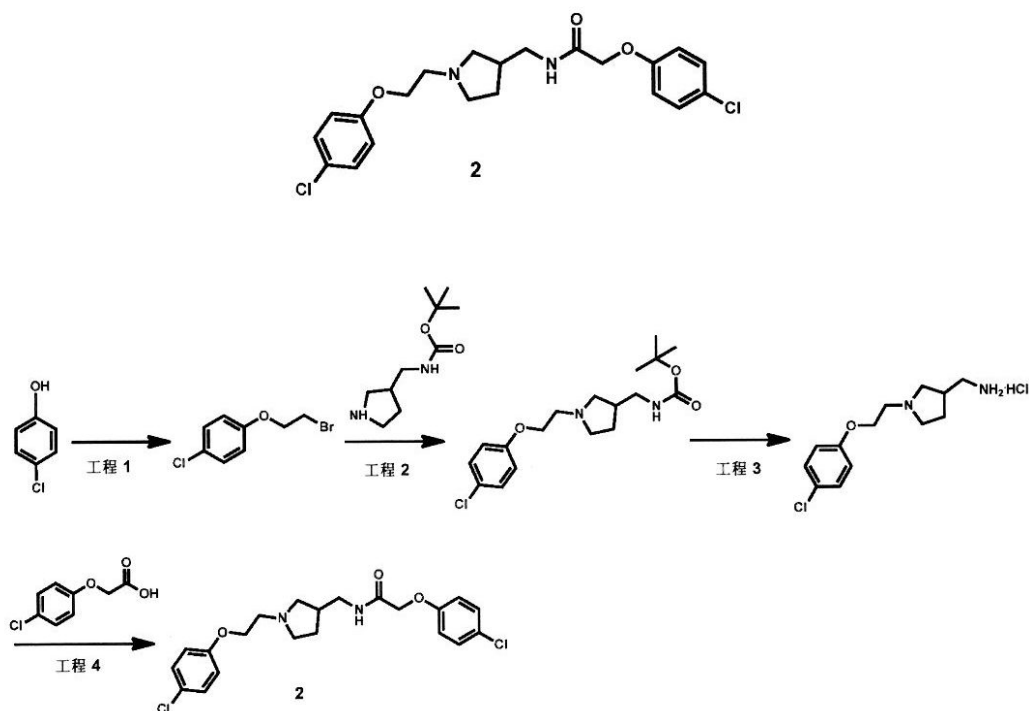
40

【 0 2 1 9 】

実施例 2

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

【化 7】



10

20

【0220】

工程 1：0 で、エタノール（30 mL）中、4-クロロフェノール（5 g、38.89 mmol、1 当量）の溶液に、臭化テトラ-ブチルアンモニウム（1.25 g、3.88 mmol、0.1 当量）および NaOH（1.55 g、38.89 mmol、1 当量）を加えた。反応混合物を還流温度で 1 時間撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物に 1, 2-ジプロモエタン（10.05 mL、116.67 mmol、3 当量）を加え、還流温度で 16 時間撹拌した。出発材料の消費の後、反応混合物を室温に冷却した。エタノールを減圧下で蒸発させた。粗混合物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（2 × 40 mL）で抽出した。合わせた EtOAc 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムおよび溶出剤として DCM 中 MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物は溶出剤としての DCM 中 5% MeOH で溶出された。生成物を含有する画分を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させ、1-（2-プロモエトキシ）-4-クロロベンゼン（3 g、収率 32.96%）を無色の液体として得た。LCMS (ES) m/z = 234 $[M+H]^+$, 236 $[M^++2]$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H)。

30

【0221】

工程 2：DMF（20 mL）中、（ピロリジン-3-イルメチル）カルバミン酸 tert-ブチル（0.5 g、2.4 mmol、1 当量）の溶液に、炭酸セシウム（2.0 g、6.0 mmol、2.5 当量）および 1-（2-プロモエトキシ）-4-クロロベンゼン（0.7 g、2.9 mmol、1.2 当量）を加えた。反応混合物を 80 で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（100 mL）で希釈し、EtOAc（2 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出液を冷水（2 × 50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、シリカゲルカラムおよび溶出剤としてヘキサン中 EtOAc を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物はヘキサン中 50% EtOAc で溶出された。生成物を含有する画分を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させ、（（1-（2-（4-クロロフェノキシ）エチル）ピロリジン-3-イル）メチル）カルバミン酸 tert-ブチル（0.25 g、収率 29.37%）を淡褐色シロップとして得た。LCMS (ES) m/z = 355.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (

40

50

400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.21 (s, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.72 - 1.77 (m, 1 H), 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 2.47 - 2.56 (m, 2 H), 2.70 - 2.72 (m, 2 H), 2.83 - 2.86 (m, 2 H), 3.99 - 4.01 (m, 2 H), 6.83 (bs, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H)。

【0222】

工程3：0 で、ジオキサン (5 mL) 中、((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.25 g、0.7 mmol、1 当量) の溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (5 mL) を加え、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。出発材料の消費の後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固体を Et₂O (2 × 10 mL) で摩砕した。エーテル層をデカントし、固体を高真空下で乾燥させ、(1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩 (0.150 g、収率 73.5%) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 255.1$ [M+H]⁺。

10

【0223】

工程4：0 で DCM (45 mL) に溶解した (1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩 (0.15 g、0.5 mmol、1 当量) に、トリエチルアミン (0.178 mL、1.27 mmol、2.5 当量)、2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (0.115 g、0.61 mmol、1.2 当量) および T₃P 溶液 (酢酸エチル中 50 重量%) (0.76 mL、1.27 mmol、2.5 当量) を加えた。次に、反応混合物を室温で 18 時間撹拌し、DCM (100 mL) で希釈し、水 (50 mL)、次いで、10% NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した粗生成物を得た。粗混合物を、勾配移動相 (水中 0.1% アンモニア : CH₃CN) を用いる分取 HPLC により精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (0.06 g、収率 27.90%) を淡黄色の粘稠な液体として得た。LCMS (ES) $m/z = 423.1$ [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.32 - 1.38 (m, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 3 H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.91 - 6.95 (m, 4 H), 7.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 4 H), 8.10 (bs, 1 H)。

20

30

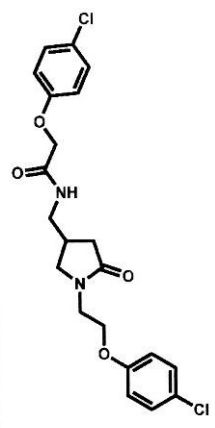
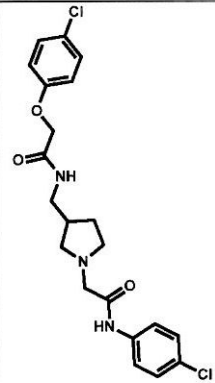
【0224】

実施例 3 ~ 28

実施例 3 ~ 28 の化合物は、一般に、実施例 1 および 2 に関して上記された手順に従って製造した。

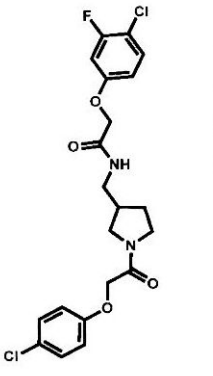
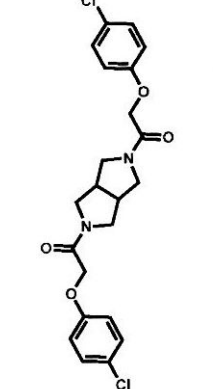
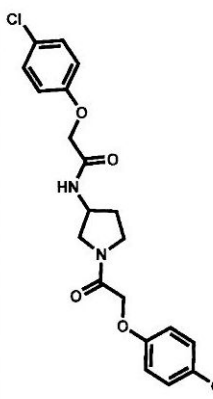
【0225】

【表 1】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] +	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
3		2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.1	1.97 – 2.02 (m, 1H), 2.25 – 2.31 (m, 1H), 3.08 – 3.91 (m, 4H), 3.42 – 3.51 (m, 3H), 4.01 – 4.02 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.93 – 6.95 (m, 4H), 7.30 (t, J = 9.6 Hz, 4H), 8.19 – 8.28 (m, 1H).
4		2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -((1-(2-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	436.1	1.40 – 1.42 (m, 1H), 1.82 – 1.83 (m, 1H), 2.32 – 2.33 (m, 2H), 2.55 – 2.64 (m, 3H), 3.10 – 3.15 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (bs, 1H), 9.75 (s, 1H).

10

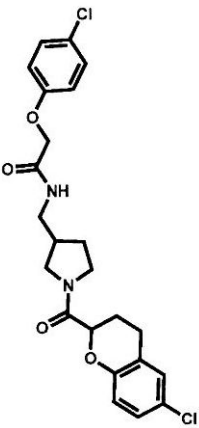
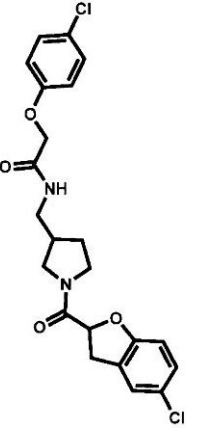
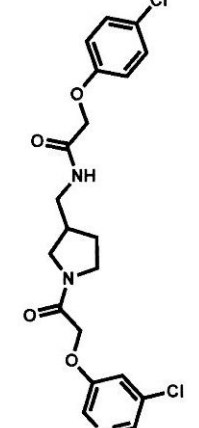
20

5		2-(4-クロロ-3-フルオ ロフェノキ シ)-N-((1-(2-(4-クロ ロフェノキシ)アセチ ル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)アセトア ミド	455.2	1.49 – 1.56 (m, 0.5H), 1.59 – 1.64 (m, 0.5H), 1.81 – 1.86 (m, 0.5H), 1.91 – 1.96 (m, 0.5H), 2.27 – 2.30 (m, 0.5H), 2.39 – 2.42 (m, 0.5H), 2.98 – 3.20 (m, 3.4H), 3.42 – 3.51 (m, 2.6H), 4.48 – 4.53 (m, 2H), 4.60 – 4.69 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.03 – 7.06 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 – 8.24 (m, 1H).
6		1,1'-(テトラヒドロピ ロロ[3,4-c]ピロール -2,5(1H,3H)-ジイル) ビス(2-(4-クロロフェ ノキシ)エタノン)	449.3	2.80 (bs, 0.5H), 2.92 (bs, 1H), 3.02 (bs, 0.5H), 3.20 – 3.22 (m, 2H), 3.38 – 3.40 (m, 2H), 3.53 – 3.58 (m, 2H), 3.65 – 3.75 (m, 2H), 4.72 (s, 4H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H).
7		2-(4-クロロフェノキ シ)-N-((1-(2-(4-クロ ロフェノキシ)アセチ ル)ピロリジン-3-イ ル)アセトアミド	423.1	1.77 – 1.82 (m, 0.5H), 1.87 – 1.92 (m, 0.5H), 1.95 – 2.02 (m, 0.5H), 2.08 – 2.13 (m, 0.5H), 3.21 – 3.24 (m, 0.5H), 3.46 – 3.48 (m, 1.5H), 3.50 – 3.55 (m, 1.5H), 3.68 – 3.73 (m, 0.5H), 4.25 – 4.29 (m, 0.5H), 4.34 – 4.39 (m, 0.5H), 4.42 – 4.48 (m, 2H), 4.67 – 4.71 (m, 2H), 6.91 – 6.96 (m, 4H), 7.28 – 7.33 (m, 4H), 8.26 – 8.31 (m, 1H).

10

20

30

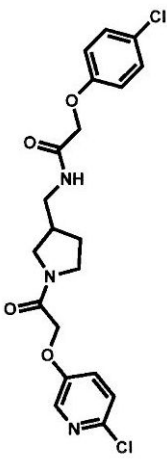
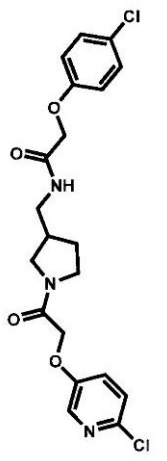
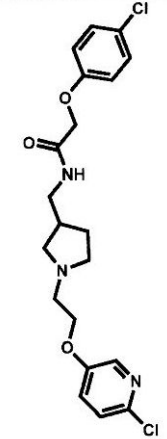
8		<p>N-((1-(6-クロロクロマン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド</p>	463.3	<p>1.51 – 1.58 (m, 0.5H), 1.61 – 1.65 (m, 0.5H), 1.82 – 1.86 (m, 0.5H), 1.91 – 1.99 (m, 2.5H), 2.30 – 2.37 (m, 0.5H), 2.40 – 2.48 (m, 0.5H), 2.73 (s, 2H), 2.99 – 3.09 (m, 0.5H), 3.13 – 3.23 (m, 2.5H), 3.39 – 3.48 (m, 2H), 3.51 – 3.67 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.79 – 4.85 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 – 6.97 (m, 2H), 7.06 – 7.11 (m, 2H), 7.28 – 7.33 (m, 2H), 8.22 – 8.23 (m, 1H).</p>
9		<p>N-((1-(5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド</p>	449.2	<p>1.51 – 1.54 (m, 0.5 H), 1.64 – 1.66 (m, 0.5H), 1.85 (s, 0.5H), 1.94 (s, 0.5 H), 2.30 – 2.48 (m, 1H), 3.01 – 3.10 (m, 0.5H), 3.20 – 3.27 (m, 2.5H), 3.33 – 3.49 (m, 3H), 3.51 – 3.68 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.37 – 5.49 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 – 6.97 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.22 – 8.23 (m, 1H).</p>
10		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド</p>	438.1	<p>1.49 – 1.54 (m, 0.5H), 1.62 – 1.65 (m, 0.5H), 1.82 – 1.84 (m, 0.5H), 1.87 – 1.93 (m, 0.5H), 2.29 (s, 0.5H), 2.41 – 2.47 (m, 0.5H), 2.98 – 3.02 (m, 0.5H), 3.13 – 3.22 (m, 2.5H), 3.41 – 3.49 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.75 – 4.89 (m, 2H), 6.94 – 6.96 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.18 – 8.23 (m, 3H).</p>

10

20

30

40

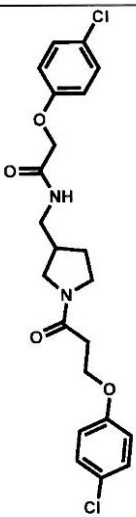
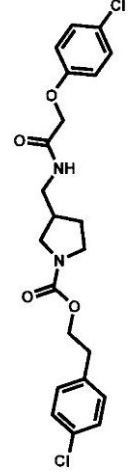
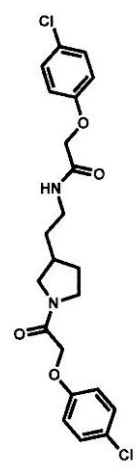
11	 <p>鏡像異性体-1</p>	2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	438.1	1.56 – 1.59 (m, 0.5H), 1.62 – 1.66 (m, 0.5H), 1.82 – 1.87 (m, 0.5H), 1.92 – 1.94 (m, 0.5H), 2.29 – 2.32 (m, 0.5H), 2.42 – 2.47 (m, 0.5H), 2.97 – 3.00 (m, 0.5H), 3.12 – 3.18 (m, 2H), 3.20 – 3.22 (m, 0.5H), 3.42 – 3.50 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.72 – 4.86 (m, 2H), 6.94 – 6.97 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.42 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 – 8.23 (m, 1H).
12	 <p>鏡像異性体-2</p>	2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	438.1	1.49 – 1.54 (m, 0.5H), 1.62 – 1.66 (m, 0.5H), 1.80 – 1.85 (m, 0.5H), 1.91 – 1.94 (m, 0.5H), 2.29 – 2.30 (m, 0.5H), 2.41 – 2.42 (m, 0.5H), 2.97 – 3.00 (m, 0.5H), 3.12 – 3.18 (m, 2H), 3.20 – 3.22 (m, 0.5H), 3.39 – 3.50 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.72 – 4.86 (m, 2H), 6.95 – 6.97 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.42 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 – 8.23 (m, 1H).
13		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	424.2	1.32 – 1.38 (m, 1H), 1.75 – 1.79 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.48 – 2.56 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.92 – 6.96 (m, 2H), 7.29 – 7.32 (m, 2H), 7.38 – 7.40 (m, 1H), 7.45 – 7.47 (m, 1H), 8.09 – 8.12 (m, 2H).

10

20

30

40

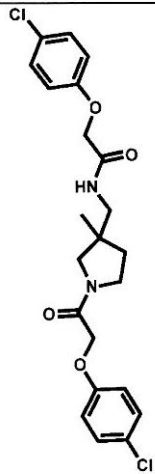
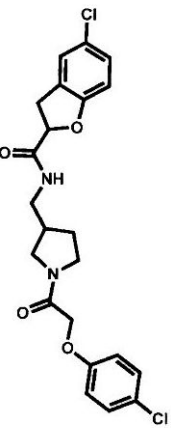
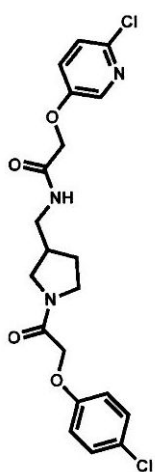
14		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロパノイル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	451.1	1.48 – 1.55 (m, 0.5H), 1.57 – 1.64 (m, 0.5H), 1.81 – 1.86 (m, 0.5H), 1.90 – 1.91 (m, 0.5H), 2.27 – 2.35 (m, 0.5H), 2.38 – 2.40 (m, 0.5H), 2.63 – 2.69 (m, 2H), 2.95 – 3.00 (m, 0.5H), 3.11 – 3.27 (m, 2.5H), 3.37 – 3.50 (m, 3H), 4.14 – 4.17 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.91 – 6.97 (m, 4H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 8.21 (s, 1H).
15		3-((2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸 4-クロロフェネチル	451.0	1.49 – 1.51 (m, 1H), 1.81 (bs, 1H), 2.28 – 2.29 (m, 1H), 2.82 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.94 (m, 1H), 3.11 – 3.27 (m, 5H), 4.10 – 4.13 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.25 (m, 2H), 7.31 (s, 4H), 8.18 (s, 1H).
16		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((2-(1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)エチル)アセトアミド	451.1	1.35 – 1.37 (m, 0.5H), 1.42 – 1.50 (m, 2.5H), 1.95 – 2.00 (m, 1.5H), 2.09 – 2.11 (m, 0.5H), 2.64 – 2.79 (m, 0.5H), 2.98 – 3.02 (m, 0.5H), 3.13 – 3.16 (m, 2.5H), 3.35 – 3.41 (m, 0.5H), 3.44 – 3.46 (m, 0.5H), 3.54 – 3.56 (m, 1H), 3.61 – 3.63 (m, 0.5H), 4.45 (s, 2H), 4.63 – 4.73 (m, 2H), 6.89 – 6.97 (m, 4H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 8.09 (s, 1H).

10

20

30

40

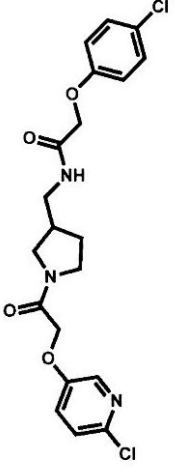
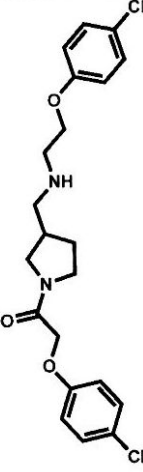
17		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	451.0	0.93 – 0.95 (m, 3H), 1.44 – 1.56 (m, 1H), 1.65– 1.75 (m, 0.5H), 1.76 – 1.81 (m, 0.5H), 3.00 – 3.11 (m, 2H), 3.13 – 3.18 (m, 2H), 3.33 – 3.39 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 4.53 – 4.58 (m, 2H), 4.61 – 4.73 (m, 2H), 6.89 – 6.96 (m, 4H), 7.26 – 7.32 (m, 4H), 8.15 – 8.18 (m, 1H).
18		5-クロロ-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド	449.2	1.48 – 1.55 (m, 0.5 H), 1.58 – 1.65 (m, 0.5H), 1.79 – 1.84 (m, 0.5H), 1.91 – 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 – 2.32 (m, 0.5H), 2.41 – 2.48 (m, 0.5H), 2.97 – 3.27 (m, 4H), 3.38 – 3.49 (m, 4H), 4.61 – 4.68 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.29 (m, 3H), 8.31 (s, 1H).
19		N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド	438.3	1.52 – 1.62 (m, 0.5H), 1.64 – 1.82 (m, 0.5H), 1.84 – 1.87 (m, 0.5H), 1.93 – 1.97 (m, 0.5H), 2.25 – 2.32 (m, 0.5H), 2.40 – 2.42 (m, 0.5H), 2.98 – 3.18 (m, 3H), 3.32 – 3.42 (m, 2H), 3.47 – 3.53 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.59 – 4.65 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 8.11 – 8.12 (m, 1H), 8.26 – 8.28 (m, 1H).

10

20

30

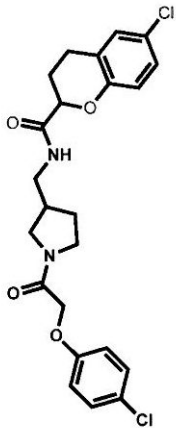
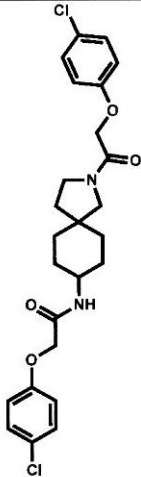
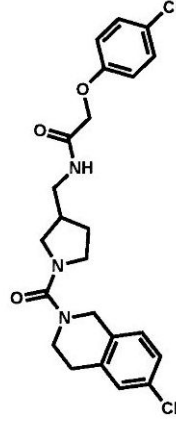
40

20		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	438.3	<p>1.47 – 1.52 (m, 0.5H), 1.54 – 1.67 (m, 0.5H), 1.79 – 1.82 (m, 0.5H), 1.87 – 1.98 (m, 0.5H), 2.26 – 2.29 (m, 0.5H), 2.33 – 2.43 (m, 0.5H), 2.98 – 3.03 (m, 0.5H), 3.08 – 3.22 (m, 2.5H), 3.27 – 3.37 (m, 0.5H), 3.41 – 3.54 (m, 2.5H), 4.76 (s, 2H), 4.78 – 4.82 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.94 – 6.97 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 – 7.42 (m, 2H), 8.07 (br. s, 1H), 8.22 – 8.23 (m, 1H).</p>
21		2-(4-クロロフェノキシ)-1-(3-(((2-(4-クロロフェノキシ)エチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	423.1	<p>1.49 – 1.60 (m, 0.5H), 1.65 – 1.88 (m, 0.5H), 1.99 – 2.0 (m, 1H), 2.17 – 2.20 (m, 1H), 2.21 – 2.30 (m, 1H), 2.35 – 3.37 (m, 1H), 2.55 – 2.58 (m, 1H), 2.84 (br. s, 2H), 2.98 – 3.03 (m, 0.5H), 3.12 – 3.16 (m, 0.5H), 3.47 – 3.58 (m, 2.5H), 3.60 – 3.62 (m, 0.5H), 3.98 (s, 2H), 4.63 – 4.72 (m, 2H), 6.89 – 6.95 (m, 4H), 7.27 – 7.29 (m, 4H).</p>

10

20

30

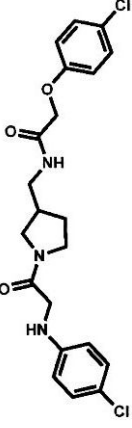
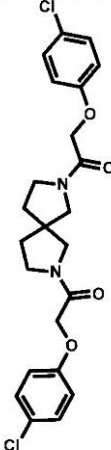
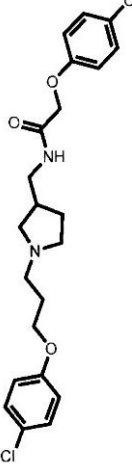
22		6-クロロ-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)クロマン-2-カルボキサミド	463.1	1.58 – 1.63 (m, 1H), 1.81 – 1.88 (m, 2H), 2.10 (br. s, 1H), 2.28 – 2.48 (m, 1H), 2.63 – 2.75 (m, 1H), 2.77 – 2.97 (m, 1H), 3.0 – 3.02 (m, 0.5H), 3.13 – 3.16 (m, 2H), 3.18 – 3.20 (m, 0.5H), 3.39 – 3.49 (m, 3H), 4.54 – 4.55 (m, 1H), 4.64 – 4.67 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.85 – 6.87 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.11 – 7.12 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.14 – 8.15 (m, 1H).
23		2-(4-クロロフェノキシ)-N-(2-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アセトアミド	491.1	1.39 – 1.42 (m, 4H), 1.45 – 1.60 (m, 4H), 1.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 7.86 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H)
24		N-((1-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド	462.1	1.21 – 1.30 (m, 1H), 1.45 – 1.50 (m, 1H), 1.78 – 1.96 (m, 1H), 2.24 – 2.30 (m, 1H), 2.77 – 2.83 (m, 2H), 3.01 – 3.14 (m, 1H), 3.16 – 3.19 (m, 2H), 3.21 – 3.33 (m, 3H), 3.40 – 3.43 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)

10

20

30

40

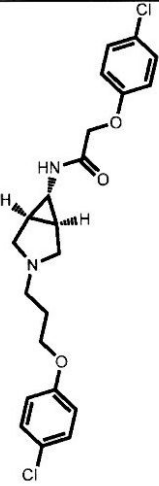
25		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェニル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド)	436.1	1.53 – 1.57 (m, 0.5H), 1.62 – 1.64 (m, 0.5H), 1.82 – 1.84 (m, 0.5H), 1.92 – 1.94 (m, 0.5 H), 2.30 – 2.40 (m, 0.5H), 2.98 – 3.03 (m, 0.5H), 3.14 (br. s., 3H), 3.42 – 3.51 (m, 3H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
26		1,1'-(2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2,7-ジイル)ビス(2-(4-クロロフェノキシ)エタノン)	463.0	1.78 – 1.81 (m, 2H), 1.90 – 1.92 (m, 2H), 3.22 – 3.35 (m, 2H), 3.38 – 3.46 (m, 4H), 3.56 – 3.58 (m, 2H), 4.68 – 4.77 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 4H).
27		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.3	1.33 – 1.34 (m, 1H), 1.78 – 1.83 (m, 3H), 2.21 – 2.41 (m, 7H), 3.06 – 3.07 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (t, J = 9.6 Hz, 4H), 7.27 – 7.33 (m, 4H), 8.10 (bs, 1H).

10

20

30

40

28		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1R,5S,6S)-3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アセトアミド	435.34	1.51 (s, 2H), 1.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 3.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.90 – 6.94 (m, 4H), 7.26 – 7.32 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).
----	---	--	--------	---

10

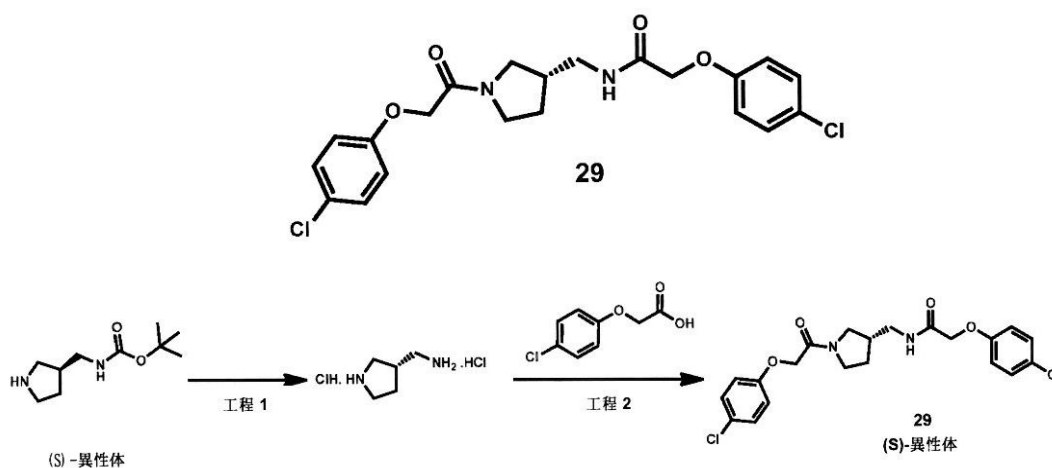
【0226】

実施例 29

(S)-2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド

【化8】

20



30

【0227】

工程 1 : 0 で、ジクロロメタン (10 mL) 中、化合物 (ピロリジン - 3 - イルメチル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.2 g、0.99 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (10 mL) を滴下した。0 で 5 分間攪拌した後、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物から溶媒を蒸発させ、得られた固体をジエチルエーテル (10 mL) で洗浄した。固体を濾過し、乾燥させ、(R) - N - クロロ - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン化合物と二水素の (1 : 2) 塩酸塩 (0.17 g、粗) を得、次の工程のために取得した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 2.48 - 2.58 (m, 1 H), 2.86 - 2.95 (m, 3 H), 3.09 - 3.12 (m, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 3.27 - 3.29 (m, 1 H), 8.21 (bs, 3 H), 9.39 - 9.46 (m, 2 H)。

40

【0228】

工程 2 : 0 で、DCM (15 mL) 中、2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (0.46 g、2.5 mmol、2.5 当量) に、トリエチルアミン (0.72 mL、5 mmol、5 当量) を加え、0 で 5 分間攪拌し、T3P (酢酸エチル中 50 重量%) (3 mL、5 mmol、5 当量) を加え、反応混合物を 0 で 10 分間攪拌した。その後、反応混合物に (R) - N - クロロ - 1 - (ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン化合物と二水素の (

50

1 : 2) 塩酸塩 (0 . 1 7 g 、 1 m m o l 、 1 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。次に、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、得られた粗生成物を、D C M 中 M e O H を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物は、溶出剤としてのジクロロメタン中 5 % M e O H で単離され、標題化合物 (S) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (0 . 0 8 g 、 収率 1 8 . 3 4 %) をガム状の固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 437.1$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.48 - 1.53 (m, 0.5 H) , 1.59 - 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.84 (m, 0.5 H), 1.90 - 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 - 2.42 (m, 0.5 H), 2.98 - 3.02 (m, 0.5 H), 3.18 - 3.25 (m, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 2 H), 6.89 - 6.97 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.21 - 8.23 (m, 1 H)。

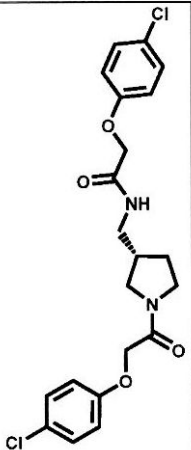
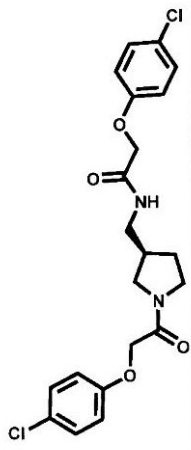
10

【 0 2 2 9 】

化合物 3 0 は、一般に、実施例 2 9 に関して上記された手順に従って製造した。

【 0 2 3 0 】

【表 2】

化合物 #	構造	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
29		(S)-2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.1	1.48 – 1.53 (m, 0.5 H), 1.59 – 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 – 1.84 (m, 0.5 H), 1.90 – 1.93 (m, 0.5 H), 2.27 – 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 – 2.42 (m, 0.5 H), 2.98 – 3.02 (m, 0.5 H), 3.18 – 3.25 (m, 3 H), 3.40 – 3.51 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 – 4.69 (m, 2 H), 6.89 – 6.97 (m, 4 H), 7.27 – 7.33 (m, 4 H), 8.21 – 8.23 (m, 1 H).
30		((R)-2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.1	1.48 – 1.53 (m, 0.5H), 1.59 – 1.64 (m, 0.5 H), 1.80 – 1.85 (m, 0.5 H), 1.90 – 1.95 (m, 0.5H), 2.25 – 2.30 (m, 0.5 H), 2.38 – 2.42 (m, 0.5 H), 3.01 – 3.09 (m, 0.5 H), 3.12 – 3.20 (m, 3 H), 3.40 – 3.55 (m, 2.5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60 – 4.69 (m, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 7.27 – 7.33 (m, 4 H), 8.21 – 8.23 (m, 1 H).

10

20

30

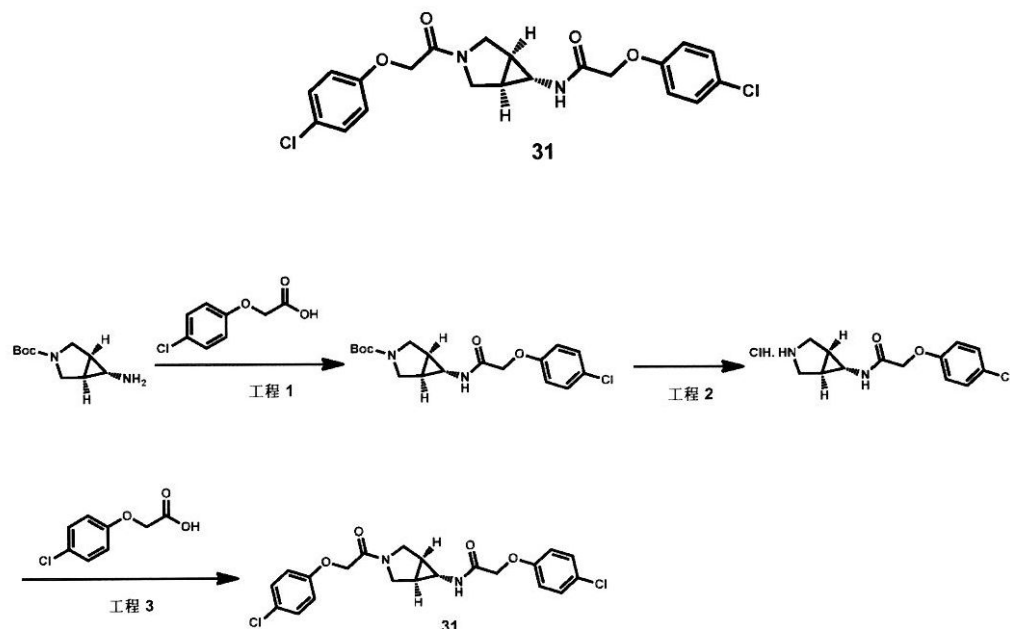
40

【0231】

実施例 31

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド

【化 9】



10

【 0 2 3 2】

20

工程 1 : DCM (50 mL) 中、6 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (1 R , 5 S , 6 s) - t e r t - ブチル (0 . 2 5 g 、 1 . 2 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、0 でトリエチルアミン (0 . 8 9 mL 、 6 . 3 0 m m o l 、 5 . 0 当量) を滴下した。2 分間攪拌した後、化合物 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (0 . 2 8 g 、 1 . 5 1 m m o l 、 1 . 2 当量) および T₃P (酢酸エチル中 50 重量 %) (1 . 8 9 mL 、 3 . 1 5 m m o l 、 2 . 5 当量) を加えた。次に、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (T L C 、 D C M 中 5 % M e O H) 、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、(2 × 70 mL) D C M で抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 2 ~ 4 % メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (1 R , 5 S , 6 s) - t e r t - ブチル (0 . 3 8 g 、収率 8 2 . 2 %) を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 366.8 [M+H]⁺ (t - ブチル基開裂質量) ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 1.36 (s , 9 H) , 1.68 (s , 2 H) , 2.31 (s , 1 H) , 3.28 (s , 2 H) , 3.45 (d , J = 10 . 4 Hz , 2 H) , 4.43 (s , 2 H) , 6.94 (d , J = 9.2 Hz , 2 H) , 7.32 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 8.22 (d , J = 4.0 Hz , 1 H) 。

30

【 0 2 3 3】

40

工程 2 : DCM (10 mL) 中、6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (1 R , 5 S , 6 s) - t e r t - ブチル (0 . 3 8 g 、 1 . 0 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、0 で、ジオキサン中 4 M H C l (3 . 8 mL) を滴下した。次に、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (T L C 、 D C M 中 10 % M e O H) 、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (2 × 10 mL) および n - ペンタン (2 × 10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド塩酸塩 (0 . 2 8 g 、粗) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 267.0 [M+H]⁺ (遊離アミン質量) 。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 1.89 (s , 2 H) , 2.83 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 3.31 - 3.37 (m , 2 H) , 3.81 (s , 2 H) , 4.45 (s , 2 H) , 6.94 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 7.32 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 8.32 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 8.98 (s , 1 H) ,

50

9.56 (s, 1 H)。

【 0 2 3 4 】

工程 3 : D C M (2 5 m L) 中、N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド塩酸塩 (0 . 1 g、0 . 3 2 m m o l、1 . 0 当量) の攪拌溶液に、0 で、トリエチルアミン (0 . 2 3 m L、1 . 6 4 m m o l、5 . 0 当量) を滴下した。2 分間攪拌した後、化合物 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) 酢酸 (0 . 0 7 4 g、0 . 3 9 m m o l、1 . 2 当量) および T₃ P (酢酸エチル中 5 0 重量 %) (0 . 4 9 m L、0 . 8 2 m m o l、2 . 5 当量) を加えた。次に、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (T L C、D C M 中 5 % M e O H)、反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、(2 × 5 0 m L) D C M で抽出した。合わせた有機層を重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ジクロロメタン中 2 ~ 4 % メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド (0 . 0 8 g、収率 5 5 . 9 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 435.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.72 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1 H) 4.72 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 4 H), 7.26 - 7.33 (m, 4 H), 8.24 (d, J = 3.6 Hz, 1 H)。

10

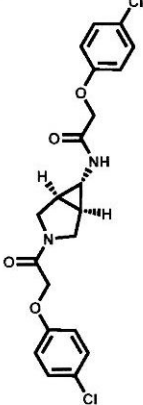
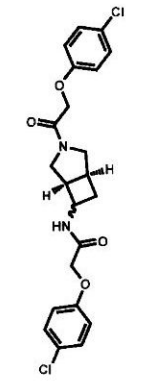
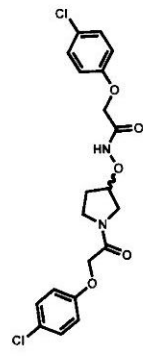
20

【 0 2 3 5 】

化合物 3 2 ~ 4 0 は、一般に、実施例 3 1 に関して上記された手順に従って製造した。

【 0 2 3 6 】

【表 3】

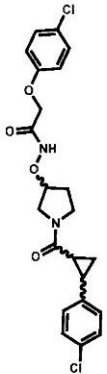
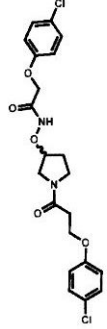
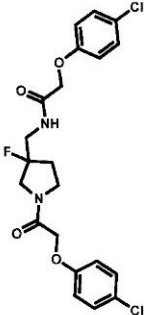
化合物 #	構造	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
31		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1R,5S,6s)- 3-(2-(4-クロロフェ ノキシ)アセチ ル)-3-アザビスク ロ[3.1.0]ヘキサ ン-6-イル)アセトア	435.0	1.72 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 3.32 – 3.36 (m, 1 H), 3.56 – 3.58 (m, 1 H), 3.59 – 3.69 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.62 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H) 4.72 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1 H), 6.89 – 6.96 (m, 4 H), 7.26 – 7.33 (m, 4 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H).
32		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1S,5R)-3-(2-(4-クロロフェノ キシ)アセチル)-3- アザビスクロ [3.2.0]ヘプタン-6- イル)アセトアミド	449.1	1.89 – 1.91 (m, 2H), 2.07 (bs, 1 H), 2.48 – 2.53 (m, 2 H), 2.65 (bs, 1 H), 2.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.04 – 4.07 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 6.94 – 6.97 (m, 4 H), 7.28 – 7.33 (m, 4 H), 8.29 – 8.30 (m, 1 H).
33		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(2-(4- クロロフェノキシ) アセチル)ピロリジ ン-3-イル)オキシ) アセトアミド	439.1	1.86 – 2.13 (m, 2 H), 3.31 – 3.41 (m, 1 H), 3.45 – 3.56 (m, 2 H), 3.60 – 3.67 (m, 1 H), 4.51 – 4.59 (m, 3 H), 4.68 – 4.78 (m, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 4 H), 7.27 – 7.33 (m, 4 H), 11.39 (s, 1 H).

10

20

30

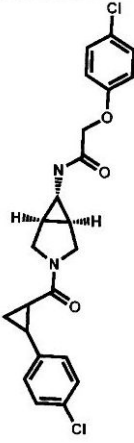
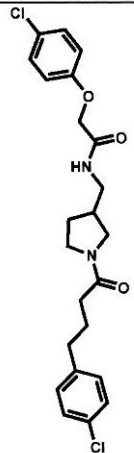
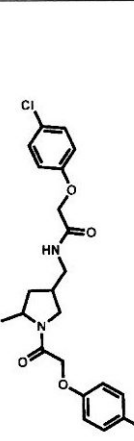
40

34		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド	449.0	1.20 – 1.25 (m, 1 H), 1.37 – 1.38 (m, 1 H), 1.88 – 1.98 (m, 0.5 H), 2.01 – 2.04 (m, 1.3 H), 2.06 – 2.09 (m, 1.2 H), 2.30 (bs, 1 H), 3.32 – 3.37 (m, 0.5 H), 3.49 – 3.68 (m, 3 H), 3.79 – 3.82 (m, 0.5 H), 4.50 – 4.57 (m, 3 H), 6.90 – 6.97 (m, 2 H), 7.18 – 7.21 (m, 2 H), 7.28 – 7.33 (m, 4 H), 11.36 – 11.41 (m, 1 H).
35		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロパノイル)ピロリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド	453.0	1.90 – 2.10 (m, 2 H), 2.65 – 2.77 (m, 2 H), 3.36 – 3.45 (m, 1 H), 3.48 – 3.67 (m, 3 H), 4.17 (s, 2 H), 4.50 – 4.74 (m, 3 H), 6.92 – 6.97 (m, 4 H), 7.28 – 7.34 (m, 4 H), 11.40 (s, 1 H).
36		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	455.1	1.93 – 2.16 (m, 2 H), 3.32 – 3.72 (m, 6 H), 4.55 (s, 2 H), 4.59 – 4.76 (m, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 4 H), 7.31 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.39 (bs, 1 H).

10

20

30

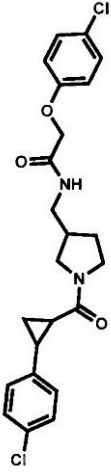
37		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1R,5S,6s)-3-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アセトア</p>	445.1	<p>1.13 – 1.22 (m, 1 H), 1.31 – 1.39 (m, 1 H), 1.73 – 1.79 (m, 2 H), 2.00 – 2.06 (m, 1 H), 2.23 – 2.31 (m, 1 H), 2.36 (bs, 1 H), 3.31 – 3.35 (m, 1 H), 3.58 – 3.91 (m, 3 H), 4.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.92 – 6.96 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.28 – 7.33 (m, 4 H), 8.22 – 8.25 (m, 1 H).</p>
38		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(4-(4-クロロフェニル)ブタノイル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド</p>	449.2	<p>1.45 – 1.61 (m, 1 H), 1.72 – 1.87 (m, 3 H), 2.05 – 2.23 (m, 2 H), 2.25 – 2.39 (m, 1 H), 2.48 – 2.56 (m, 2 H), 2.93 – 3.02 (m, 1 H), 3.05 – 3.21 (m, 2.5 H), 3.30 – 3.42 (m, 2.5 H), 4.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.29 – 7.33 (m, 4 H), 8.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H).</p>
39		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド</p>	451.4	<p>1.05 – 1.07 (m, 1.5 H), 1.12 – 1.14 (m, 1.5 H), 1.21 (bs, 0.5 H), 1.49 – 1.52 (m, 0.5 H), 1.65 – 1.68 (m, 1 H), 2.08 – 2.13 (m, 0.5 H), 2.25 (bs, 0.5 H), 3.02 – 3.04 (m, 0.5 H), 3.10 – 3.17 (m, 2.5 H), 3.47 – 3.50 (m, 0.5 H), 3.58 – 3.62 (m, 0.5 H), 3.84 – 3.86 (m, 0.4 H), 3.88 – 4.01 (m, 0.4 H), 4.15 – 4.22 (m, 0.2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.57 – 4.82 (m, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.27 –</p>

10

20

30

40

				7.33 (m, 4 H), 8.18 – 8.21 (m, 1H).
40		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	447.1	1.18 – 1.21 (m, 1 H), 1.35 – 1.38 (m, 1 H), 1.43 – 1.50 (m, 0.5 H), 1.51 – 1.59 (m, 0.5 H), 1.81 – 1.82 (m, 0.5 H), 1.90 – 1.94 (m, 1 H), 2.03 (s, 0.5 H), 2.30 – 2.38 (m, 1.5 H), 2.40 – 2.48 (m, 0.5 H), 2.96 – 3.03 (m, 0.5 H), 3.10 – 3.14 (m, 2 H), 3.19 – 3.27 (m, 0.5 H), 3.39 – 3.44 (m, 1.5 H), 3.53 – 3.57 (m, 1 H), 3.62 – 3.67 (m, 0.5 H), 4.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 2 H), 6.91 – 6.95 (m, 2 H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.28 – 7.32 (m, 4 H), 8.18 (s, 1 H).

10

20

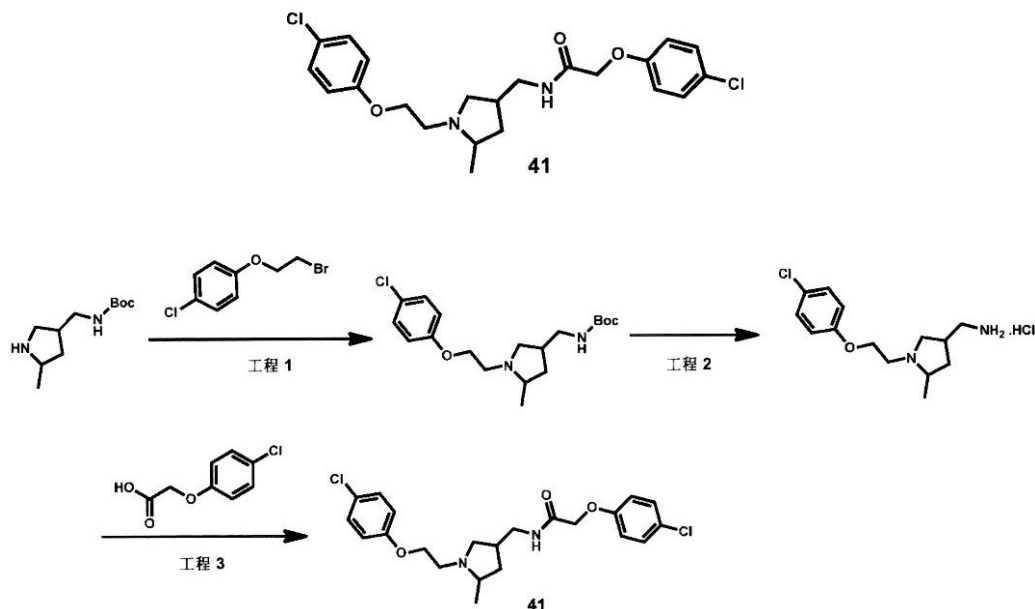
30

【 0 2 3 7 】

実施例 4 1

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル)
 - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

【化 10】



10

【0238】

工程 1：ACN (10.0 mL) 中、((5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.2 g、0.93 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (0.193 g、1.39 mmol、1.5 当量)、ヨウ化ナトリウム (0.028 g、0.18 mmol、0.2 当量) を加えた後、1-(2-ブロモエトキシ)-4-クロロベンゼン (0.26 g、1.12 mmol、1.2 当量) を滴下した。次に、反応物を 80 で 16 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (TLC、ヘキサン中 50 % EtOAc)、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で濃縮し、残渣に DCM (100 mL) を加え、水 (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、(0.3 g、粗) を淡黄色の液体として得た。LCMS (ES) $m/z = 369.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm - 粗。

20

【0239】

工程 2：DCM (8.0 mL) 中、(1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.3 g、0.81 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、0 でジオキサン中 4 M HCl (3.0 mL) を滴下した。次に、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (TLC、DCM 中 5 % MeOH)、反応混合物を減圧下で濃縮し、(1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンアミン塩酸塩 (0.27 g、粗) を粘着性固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 269.1$ $[M+H]^+$ (遊離アミン質量)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm - 粗。

30

【0240】

工程 3：DCM (20.0 mL) 中、(1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンアミン塩酸塩 (0.27 g、0.88 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.37 mL、2.64 mmol、3.0 当量) および化合物 2-(4-クロロフェノキシ)酢酸 (0.19 g、1.06 mmol、1.2 当量) を加え、0 で、T₃P (酢酸エチル 50 重量%) (1.32 mL、2.20 mmol、2.5 当量) を滴下した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 20 mL) および水 (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗物質を得た。粗物質を、ジクロロメタン中 2 ~ 3 % メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド (0.24 g、収率 62.2 %) をガム状の液体として得た。LC

40

50

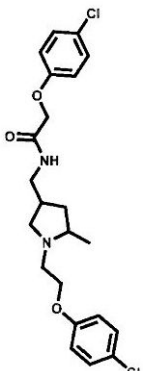
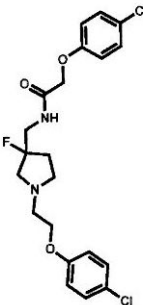
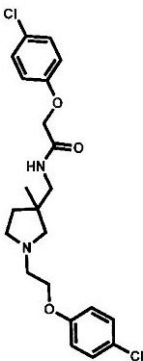
MS (ES) $m/z = 437.3$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.00 - 0.96 (m, 3H), 1.37 - 1.29 (m, 0.6H), 1.52 - 1.58 (m, 0.6 H), 1.86 - 1.91 (m, 0.6 H), 1.94 - 1.99 (m, 0.4 H), 2.21 - 2.25 (m, 2 H), 2.30 - 2.41 (m, 1.3 H), 2.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5 H), 2.99 - 3.12 (m, 4 H), 3.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 4 H), 7.29 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.04 - 8.14 (m, 1 H).

【 0 2 4 1 】

化合物 4 2 および 4 3 は、一般に、実施例 4 1 に関して上記された手順に従って製造した。

【 0 2 4 2 】

【表 4】

化合物 #	構造	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
41		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.3	1.00 – 0.96 (m, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 0.6H), 1.52 – 1.58 (m, 0.6 H), 1.86 – 1.91 (m, 0.6 H), 1.94 – 1.99 (m, 0.4 H), 2.21 – 2.25 (m, 2 H), 2.30– 2.41 (m, 1.3 H), 2.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.5 H), 2.99 – 3.12 (m, 4 H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 6.89 – 6.95 (m, 4 H), 7.29 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4 H), 8.04 – 8.14 (m, 1 H).
42		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	441.0	1.81 – 2.01 (m, 2 H), 2.48 – 2.78 (m, 6 H), 3.42 – 3.49 (m, 2 H), 4.01 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 3.2, 8.8 Hz, 4 H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4 H), 8.27 (bs, 1 H).
43		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.0	0.95 (s, 3 H), 1.33 (s, 1 H), 1.59 (s, 1 H), 2.10 – 2.12 (m, 1 H), 2.48 – 2.65 (m, 5 H), 3.06 – 3.07 (m, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.90 – 6.94 (m, 4 H), 7.27 – 7.30 (m, 4 H), 8.08 (s, 1 H).

10

20

30

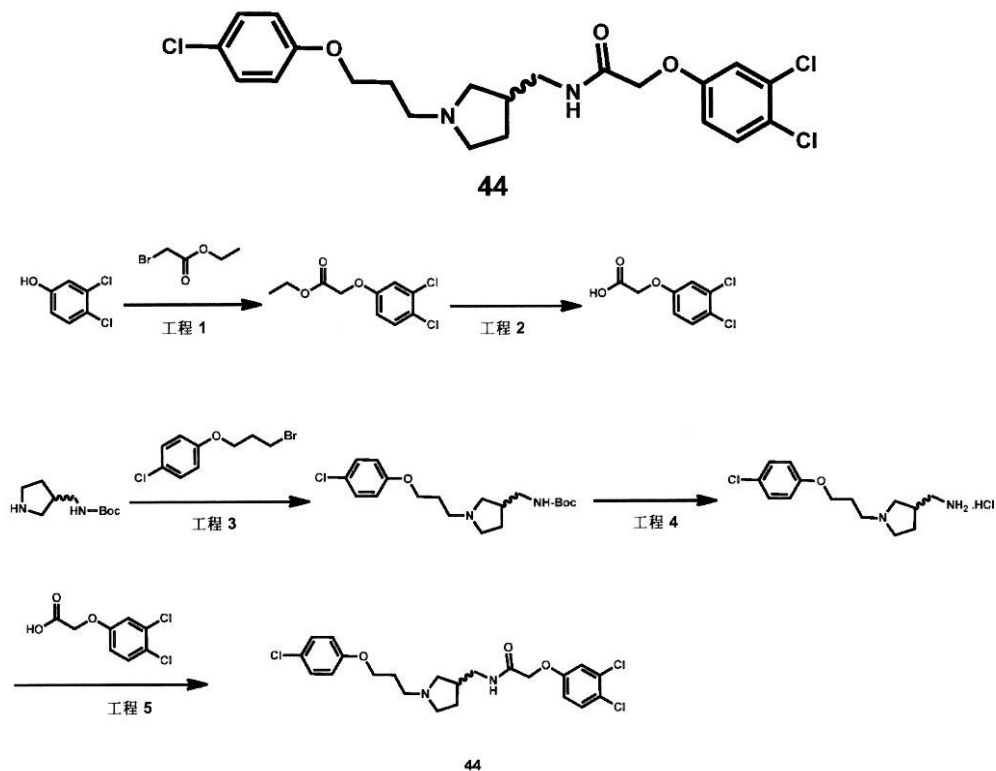
40

【0243】

実施例 44

N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド

【化 1 1】



10

20

【0 2 4 4】

工程 1：室温で、DMF (15 mL) 中、3,4-ジクロロフェノール (1.0 g、6.13 mmol、1 当量) の溶液に、無水炭酸カリウム (1.26 g、9.2 mmol、1.5 当量) を滴下した。2 分間攪拌した後、ブロモ酢酸エチル (0.81 mL、7.35 mmol、1.2 当量) を加えた。反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。出発材料の消費の後 (TLC、ヘキサン中 5% EtOAc)、反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (Combiflash) により精製し、生成物はヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出された。生成物を含有する画分を濃縮し、2-(3,4-ジクロロフェノキシ)酢酸エチル (1.5 g、収率 65%) を淡黄色の液体として得た。LCMS (ES) m/z = 248.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.28 - 1.31 (m, 3 H), 4.24 - 4.29 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 6.75 - 6.78 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H)。

30

【0 2 4 5】

工程 2：0 で、THF (15 mL)、水 (5 mL) 中、2-(3,4-ジクロロフェノキシ)酢酸エチル (1.5 g 6.04 mmol、1 当量) の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (0.62 g、15.1 mmol 2.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。出発材料の消費の後 (TLC、DCM 中 5% メタノール)、THF を真空下で除去し、反応混合物を水 (10 mL) で希釈した後、Et₂O (20 mL) で抽出した。水層を 1 N HCl で pH 3 に酸性化し、沈澱生成物を焼結漏斗で濾過し、氷冷水 (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、2-(3,4-ジクロロフェノキシ)酢酸 (1 g、収率 75%) を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 220.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.72 (s, 2 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 13.05 (bs, 1 H)。

40

【0 2 4 6】

工程 1：室温で、DMF (25 mL) 中、(ピロリジン-3-イルメチル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.0 g、14.9 mmol 1 当量) の攪拌溶液に、無水炭酸カリ

50

ウム (4 . 4 1 g、2 9 . 8 m m o l、2 当量)、ヨウ化カリウム (0 . 2 4 g、1 . 4 9 m m o l、0 . 1 当量) および 1 - (3 - プロモプロボキシ) - 4 - クロロベンゼン (5 . 5 4 g、2 2 . 3 m m o l、1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を 8 0 ° で 3 時間加熱した。出発材料の消費の後 (T L C、ヘキサン中 5 0 % E t O A c)、反応混合物を室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層ブライン溶液 (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、生成物 (1 . 5 g、収率 6 5 %) を淡黄色の液体として得た。LCMS (ES) $m/z = 369.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.35 (m, 9 H), 1.84 - 1.87 (m, 3 H), 2.22 (bs, 1 H), 2.30 - 2.35 (m, 1 H) 2.48 - 2.60 (m, 3 H), 2.86 - 2.89 (m, 2 H), 3.96 - 3.99 (m, 2 H), 6.85 (bs, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H)。

10

【 0 2 4 7 】

工程 2 : 1 - 4 ジオキサン (1 5 m L) 中、((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (2 . 5 g、6 . 7 7 m m o l、1 当量) の溶液に、4 . 0 M ジオキサン・H C l (1 0 m L) を加え、室温で 1 2 時間撹拌した。出発材料の消費の後 (T L C、D C M 中 5 % メタノール)、1 , 4 - ジオキサンを減圧下で蒸発させた。得られた固体を *n* - ペンタン (5 0 m L) で摩砕し、高真空下で乾燥させ、(1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩 (2 . 0 1 g、収率 9 7 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 269.1$ $[M+H]^+$ 。

20

【 0 2 4 8 】

工程 3 : 0 ° で、D C M (1 0 m L) に溶解した (1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メタンアミン塩酸塩 (0 . 2 0 g、0 . 6 5 m m o l、1 当量) に、トリエチルアミン (0 . 3 6 m L、2 . 6 8 m m o l、4 当量) および 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) 酢酸 (0 . 1 7 g、0 . 7 8 m m o l、1 . 2 当量) を加えた。0 ° で 5 分間撹拌した後、 T_3P (酢酸エチル中 5 0 重量%) (0 . 5 8 m L、0 . 9 7 m m o l、1 . 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。出発材料の消費の後 (T L C、D C M 中 5 % メタノール)、反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (8 m L) および水 (1 0 m L) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗材料を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物は D C M 中 4 ~ 5 % メタノールで溶出された。生成物を含有する画分を減圧下で濃縮し、N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド (0 . 0 5 7 g、収率 1 8 %) を褐色がかった粘着性固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 473.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.34 (bs, 1 H), 1.79 - 1.83 (m, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.05 - 3.08 (m, 2 H), 3.95 - 3.98 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 6.96 (m, 1 H), 7.20 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 8.13 (bs, 1 H)。

30

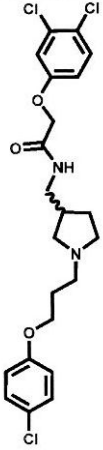
40

【 0 2 4 9 】

実施例 4 5 ~ 7 4 の化合物は一般に、実施例 4 4 に関して上記された手順に従って製造した。

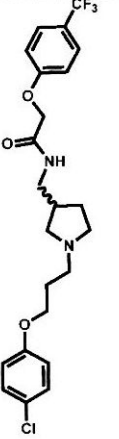


【 0 2 5 0 】

【表 5】

化合物 #	構造	名称	LCMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
44		N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド	473.1	1.34 (bs, 1 H), 1.79 – 1.83 (m, 3 H), 2.22 – 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.05 – 3.08 (m, 2 H), 3.95 – 3.98 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.90 – 6.93 (m, 1 H), 6.94 – 6.96 (m, 1 H), 7.20 – 7.21 (m, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1 H), 8.13 (bs, 1 H).

10

20



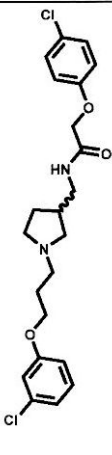
45		N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセトアミド	471.1	1.34 (m, 1 H), 1.79 – 1.82 (m, 3 H), 2.22 – 2.30 (m, 2 H), 2.48 (m, 5 H), 3.06 – 3.07 (m, 2 H), 3.95 – 3.98 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.16 (bs, 1 H).
46		2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	455.1	1.32 – 1.34 (m, 1 H), 1.79 – 1.82 (m, 3 H), 2.30 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.05 – 3.08 (m, 2 H), 3.94 – 3.98 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.09 (bs, 1 H).
47		2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	452.1	1.31 – 1.35 (m, 1 H), 1.74 – 1.84 (m, 3 H), 2.30 (bs, 5 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.05 – 3.08 (m, 2 H), 3.95 – 3.98 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 6.76 – 6.79 (m, 1 H), 6.90 – 6.93 (m, 3 H), 7.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 3 H), 8.09 (bs, 1 H).

10

20

30

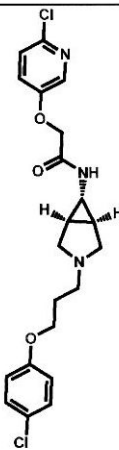
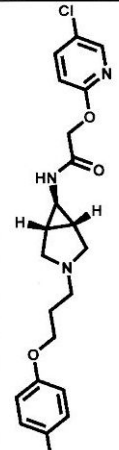
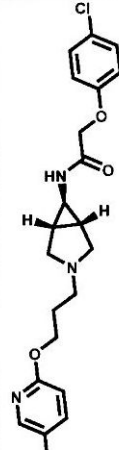
40

48		2-(4-クロロ-3-フル オロフェノキ シ)-N-((1-(3-(4-クロ ロ-3-フルオロフェ ノキシ)プロピル)ピ ロリジン-3-イル)メ チル)アセトアミド	473.0	1.35 (bs, 1 H), 1.80 – 1.81 (m, 3 H), 2.23 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.98 – 4.01 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.78 – 6.82 (m, 2 H), 6.99 – 7.03 (m, 2 H), 7.39 – 7.48 (m, 2 H), 8.13 (bs, 1 H).
49		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(4-フ ルオロフェノキシ) プロピル)ピロリジ ン-3-イル)メチル)ア セトアミド	421.1	1.35 (bs, 1 H), 1.80 – 1.81 (m, 3 H), 2.25 – 2.30 (m, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.93 – 3.96 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.88 – 6.95 (m, 4 H), 7.05 – 7.09 (m, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.11 (bs, 1 H).
50		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(3-ク ロロフェノキシ)プ ロピル)ピロリジン -3-イル)メチル)アセ トアミド	439.1	1.32 – 1.34 (m, 1 H), 1.80 – 1.89 (m, 3 H), 2.24 – 2.30 (m, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 3.98 – 4.01 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.86 – 6.89 (m, 1 H), 6.95 – 6.97 (m, 4 H), 7.24 – 7.28 (m, 2 H), 7.30 – 7.32 (m, 2 H), 8.11 (bs, 1 H).

10

20

30

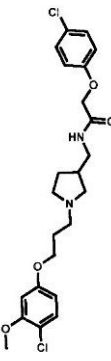
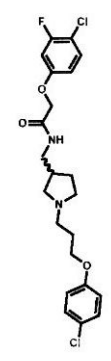
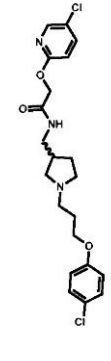
51		N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド	436.1	1.50 (s, 2 H), 1.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.38 – 2.48 (m, 2 H), 2.83 (s, 1 H), 3.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 8.09 (s, 2 H).
52		N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-2-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)アセトアミド	436.1	1.46 – 1.59 (m, 2 H), 1.76 – 1.81 (m, 2 H), 2.23 – 2.30 (m, 2 H), 2.43 – 2.48 (m, 2 H), 2.79 – 2.90 (m, 1 H), 2.97 – 2.99 (m, 2 H), 3.91 – 3.94 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.90 – 6.93 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.79 – 7.82 (m, 1 H), 7.96 – 7.97 (m, 1 H), 8.14 – 8.15 (m, 1 H).
53		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1R,5S,6s)-3-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)プロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アセトアミド	436.0	1.51 – 1.52 (m, 2 H), 1.77 – 1.80 (m, 2 H), 2.23 – 2.30 (m, 2 H), 2.43 – 2.48 (m, 2 H), 2.82 – 2.86 (m, 1 H), 2.98 – 3.01 (m, 2 H), 4.19 – 4.22 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.73 – 7.76 (m, 1 H), 8.02 – 8.03 (m, 1 H), 8.16 – 8.17 (m, 1 H).

10

20

30

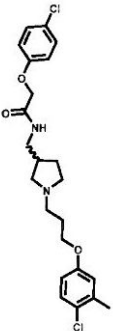
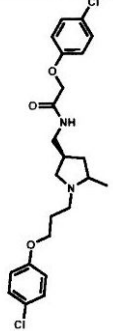
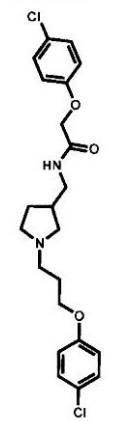
40

54		N-((1-(3-(4-クロロ -3-メトキシフェノ キシ)プロピル)ピロ リジン-3-イル)メチ ル)-2-(4-クロロフェ ノキシ)アセトアミ ド	467.1	1.37 – 1.48 (m, 1 H), 1.49 – 1.69 (m, 3 H), 1.70 – 1.84 (m, 3 H), 2.18 – 2.30 (m, 2 H), 2.47 – 2.48 (m, 4 H), 2.60 – 2.65 (m, 1 H), 3.08 – 3.23 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.99 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.48 – 6.51 (m, 1 H), 6.55 – 6.64 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.12 (bs, 1 H).
55		2-(4-クロロ-3-フル オロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロ ロフェノキシ)プロ ピル)ピロリジン-3- イル)メチル)アセト アミド	455.1	1.32 – 1.35 (m, 1 H), 1.79 – 1.82 (m, 3 H), 2.23 – 2.20 (m, 2 H), 2.34 – 2.46 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.12 (bs, 1 H).
56		N-((1-(3-(4-クロロ フェノキシ)プロピ ル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)-2-(5-ク ロロピリジン-2-イ ル)オキシ)アセトア ミド	438.1	1.31 (bs, 1 H), 1.81 – 1.88 (m, 3 H), 2.21 – 2.30 (m, 2 H), 2.40 – 2.47 (m, 5 H), 3.04 (bs, 2 H), 3.97 (t, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 6.91 – 6.94 (m, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 8.01 (bs, 1 H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H).

10

20

30

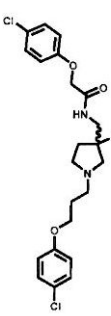
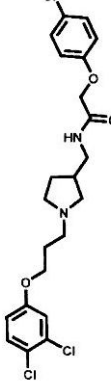
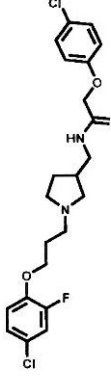
57		N-((1-(3-(4-クロロ -3-メチルフェノキシ) プロピル)ピロリ ジン-3-イル)メチ ル)-2-(4-クロロフェ ノキシ)アセトアミ ド	451.1	1.31 – 1.34 (m, 1 H), 1.80 – 1.82 (m, 3 H), 2.22 – 2.25 (m, 5 H), 2.30 – 2.36 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 6.90 – 6.94 (m, 3 H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.10 (bs, 1 H).
58	 Isomer pair 2	2-(4-クロロフェノ キシ)-N-(((3R)-1-(3-(4- クロロフェノキシ) プロピル)-5-メチル ピロリジン-3-イル) メチル)アセトアミ ド	451.2	0.95 (s, 3 H), 1.79 (bs, 2 H), 1.91 – 2.10 (m, 3 H), 2.19 (bs, 3 H), 2.80 – 2.90 (m, 2 H), 3.04 – 3.08 (m, 2 H), 3.94 – 4.00 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.89 – 6.95 (m, 4 H), 7.26 – 7.32 (m, 4 H), 8.12 (bs, 1 H).
59		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(4-ク ロロフェノキシ)プ ロピル)ピロリジン -3-イル)メチル)アセ トアミド	437.3	1.33 – 1.34 (m, 1 H), 1.78 – 1.83 (m, 3 H), 2.21 – 2.41 (m, 7 H), 3.06 – 3.07 (m, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 4 H), 7.27 – 7.33 (m, 4 H), 8.10 (bs, 1 H).

10

20

30

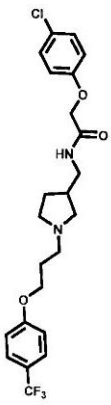
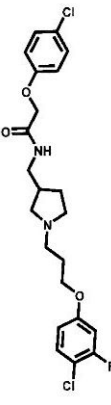
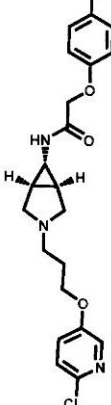
40

60		<p>2-(4- 2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(4-ク ロロフェノキシ)プ ロピル)-3-フルオロ ピロリジン-3-イル) メチル)アセトアミ ド</p>	455.1	<p>1.78 – 2.00 (m, 5 H), 2.30 – 2.37 (m, 1 H), 2.48 – 2.69 (m, 4 H), 3.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 4 H), 7.30 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 4 H), 8.25 (bs, 1 H).</p>
61		<p>2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(3,4- ジクロロフェノキシ) プロピル)ピロリ ジン-3-イル)メチル) アセトアミド</p>	471.0	<p>1.32 – 1.35 (m, 1 H), 1.80 – 1.83 (m, 3 H), 2.24 (s, 2 H), 2.45 (bs, 5 H), 3.07 (bs, 2 H), 4.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.92 – 6.95 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H).</p>
62		<p>N-((1-(3-(4-クロロ -2-フルオロフェノ キシ)プロピル)ピロ リジン-3-イル)メチ ル)-2-(4-クロロフェ ノキシ)アセトアミ ド</p>	455.0	<p>1.32 – 1.34 (m, 1 H), 1.78 – 1.85 (m, 3 H), 2.24 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.17 (s, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 8.10 (bs, 1 H).</p>

10

20

30

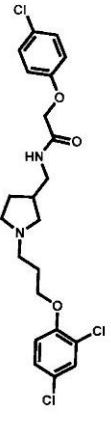
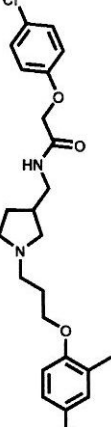
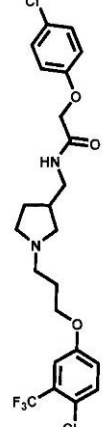
63		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド</p>	471.0	<p>1.32 – 1.36 (m, 1 H), 1.79 (bs, 1 H), 1.86 (bs, 2 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.12 (bs, 1 H).</p>
64		<p>N-((1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド</p>	455.1	<p>1.32 – 1.35 (m, 1 H), 1.78 – 1.83 (m, 3 H), 2.23 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.79 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.42 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H).</p>
65		<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1R,5S,6s)-3-((3-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)プロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アセトアミド</p>	436.1	<p>1.51 (s, 2 H), 1.79 – 1.82 (m, 2 H), 2.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.48 (bs, 2 H), 2.83 (bs, 1 H), 3.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.37 – 7.46 (m, 2 H), 8.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H).</p>

10

20

30

40

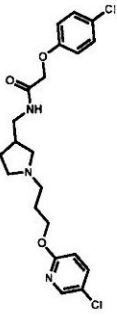
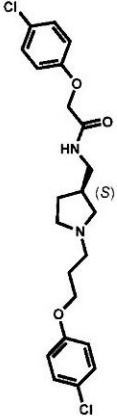
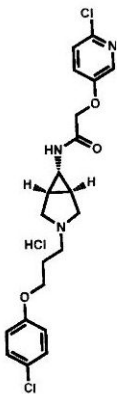
66		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	471.0	1.32 – 1.35 (m, 1 H), 1.77 – 1.88 (m, 3 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.30 (bs, 3 H), 2.48 (bs, 2 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.30 – 7.34 (m, 3 H), 7.52 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H).
67		N-((1-(3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド	451.1	1.37 (bs, 1 H), 1.85 (bs, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.28 – 2.31 (m, 2 H), 2.40 – 2.65 (m, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.13 – 7.17 (m, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.13 (bs, 1 H).
68		N-((1-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド	505.1	1.37 (bs, 1 H), 1.84 (bs, 3 H), 2.26 (bs, 2 H), 2.48 (bs, 5 H), 3.08 (bs, 2 H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.30 – 7.32 (m, 3 H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.11 (bs, 1 H).

10

20

30

40

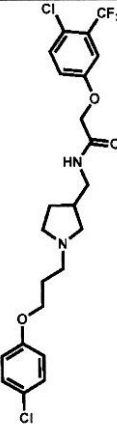
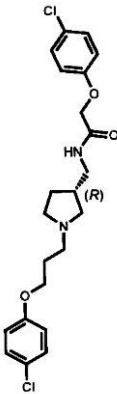
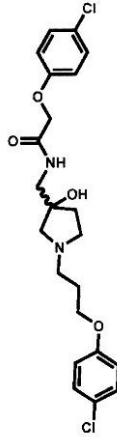
69		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	438.1	1.40 (bs, 1 H), 1.86 (bs, 3 H), 2.31 (bs, 2 H), 2.40 (bs, 3 H), 2.60 (bs, 2 H), 3.10 (bs, 2 H), 4.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.77 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (bs, 2 H).
70		(S)-2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.1	1.31 – 1.36 (m, 1 H), 1.74 – 1.84 (m, 3 H), 2.20 – 2.25 (m, 2 H), 2.31 – 2.48 (m, 5 H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.93 (t, $J = 10.0$ Hz, 4 H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 14.4$ Hz, 4 H), 8.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H).
71		N-((1R,5S,6s)-3-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド塩酸塩	436.1	1.94 – 2.08 (m, 4 H), 2.81 – 2.86 (m, 0.5 H), 3.11 – 3.36 (m, 5 H), 3.68 – 3.72 (m, 1.5 H), 4.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.8 H), 8.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.24 H), 10.07 (bs, 0.8 H), 10.62 (bs, 0.23 H).

10

20

30

40

72		(R)-2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	505.0	1.33 – 1.34 (m, 1 H), 1.79 – 1.82 (m, 3 H), 2.24 (s, 2 H), 2.30 – 2.48 (m, 5 H), 3.07 (s, 2 H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.23 – 7.28 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H).
73		2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	437.1	1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 – 1.33 (m, 1 H), 2.00 (bs, 3 H), 2.49 – 2.80 (m, 7 H), 3.33 – 3.41 (m, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.20 – 7.34 (m, 5 H).
74		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	454.31	1.65 – 1.97 (m, 4 H), 2.38 – 2.4 (m, 2 H), 2.6 – 2.65 (m, 3 H), 2.91 – 2.96 (m, 2 H), 3.43 – 3.59 (m, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 6.8 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.04 (bs, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

10

20

30

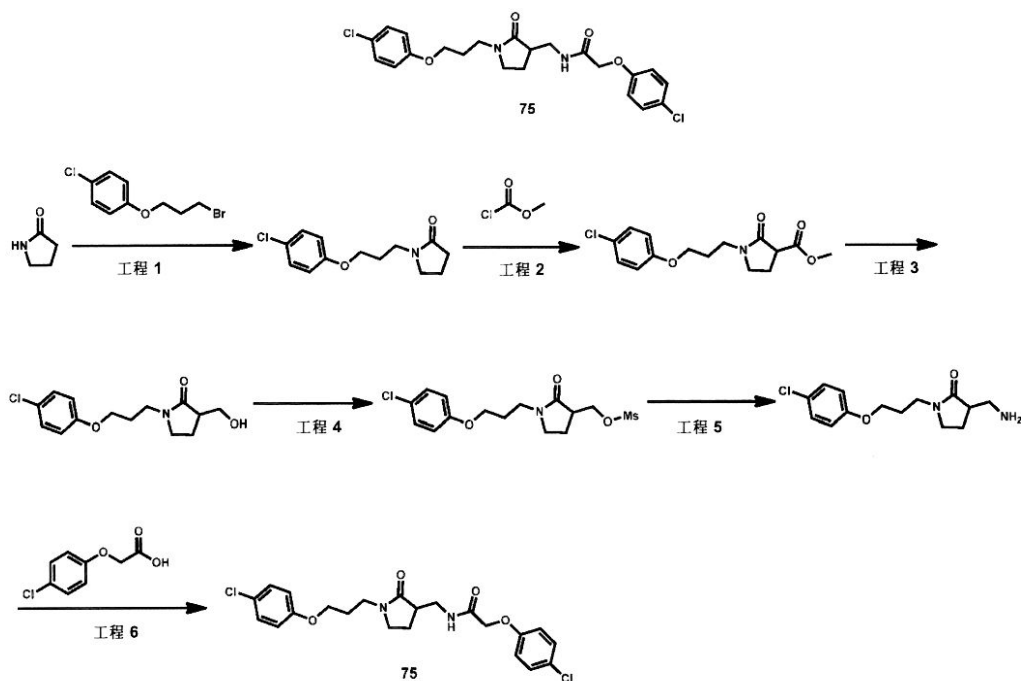
40

【 0 2 5 1 】

実施例 7 5

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

【化 1 2】



10

【 0 2 5 2】

20

工程 1 : DMF (5 mL) 中、ピロリジン - 2 - オン (1 . 0 g 、 11 . 76 mmol 、 1 当量) の溶液に、水素化ナトリウム 鉱油中 60 % 分散物 (0 . 51 g 、 12 . 93 mmol 、 1 . 1 当量) を 0 で少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、反応混合物に 1 - (3 - プロモプロポキシ) - 4 - クロロベンゼン (3 . 22 g 、 12 . 93 mmol 、 1 . 1 当量) を DMF (2 mL) とともに加えた。最後に、この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、この時、出発物質は完全に消費されていた。反応混合物を氷冷水 (5 mL) で急冷し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (4 × 10 mL) 、ブライン (5 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物はジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出された。生成物を含む画分を濃縮し、1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン (1 . 0 g 、 収率 33 . 67 %) を無色の油状物として得た。LCMS (ES) m/z = 254.0 $[M+H]^+$ 。

30

【 0 2 5 3】

40

工程 2 : THF (10 mL) 中、1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 7 g 、 2 . 76 mmol 、 1 当量) の溶液に、- 78 で、LiHMDS 1 . 0 M THF (6 . 07 mL 、 6 . 07 mmol 、 2 . 2 当量) を加えた。この反応混合物を - 78 で 5 分間攪拌し、その後、カルボノクロリジン酸メチル (0 . 26 g 、 2 . 76 mmol 、 1 . 0 当量) を加えた。- 78 で 10 分後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (2 mL) で急冷し、その後、生成物を EtOAc (15 mL) で抽出した。有機層をブライン (5 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物はジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出された。生成物を含む画分を濃縮し、1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 15 g 、 収率 17 . 44 %) を無色の油状物として得た。LCMS (ES) m/z = 312.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 2.24 - 2.28 (m, 1 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 3.36 - 3.57 (m, 5 H), 3.75 (s, 3 H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)。

【 0 2 5 4】

50

工程 3 : メタノール (5 . 0 m L) 中、 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 1 5 g、 0 . 4 8 m m o l、 1 当量) の溶液に、 0 で、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 1 g、 2 . 8 9 m m o l、 6 . 0 当量) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 4 8 時間攪拌し、この時、出発材料は完全に消費されていた。その後、揮発性部分を真空下で蒸発させ、得られた粗物質を水 (3 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 1 4 g、収率 1 0 0 %) を得た。LCMS (ES) $m/z = 284.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.85 - 1.92 (m, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 3.28 - 3.31 (m, 2 H), 3.5 2 (bs, 2H), 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H)。

10

【 0 2 5 5 】

工程 4 : D C M (7 . 0 m L) 中、 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 1 4 g、 0 . 4 9 m m o l、 1 当量) の溶液に、 0 で、トリエチルアミン (0 . 0 7 g、 0 . 7 3 m m o l、 1 . 5 当量) および塩化メシル (0 . 0 7 g、 0 . 5 8 m m o l、 1 . 2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 7 時間攪拌し、この時、出発材料は完全に消費されていた。その後、揮発性部分を真空下で蒸発させ、得られた粗物質を水 (7 m L) で希釈し、生成物を E t O A c (2 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (2 × 1 0 m L)、ブライン (5 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、メタンスルホン酸 (1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル (0 . 1 8 g、収率 1 0 0 %) を得た。LCMS (ES) $m/z = 362.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.03 - 2.09 (m, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.77 - 2.82 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.38 - 3.56 (m, 5 H), 3.94 - 3.95 (m, 2 H), 4.40 - 4.4 7 (m, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H)。

20

【 0 2 5 6 】

工程 5 : メタノール (5 . 0 m L) 中、 (メタンスルホン酸 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル (0 . 1 8 g、 0 . 4 9 m m o l、 1 当量) の溶液に、メタノール中アンモニアの飽和溶液 (1 0 m L) を加えた。反応混合物を 6 5 で 9 時間攪拌し、この時、出発材料は完全に消費されていた。その後、揮発性部分を真空下で蒸発させ、3 - (アミノメチル) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 1 1 g、粗生成物) を得た。この粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程に送った。LCMS (ES) $m/z = 283.1$ $[M+H]^+$ 。

30

【 0 2 5 7 】

工程 6 : 0 で、D C M (7 . 0 m L) 中、 2 - (シクロヘキシルオキシ) 酢酸 (0 . 0 5 g、 0 . 2 8 m m o l、 0 . 8 当量) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 g、 1 . 0 5 m m o l、 3 当量) および酢酸エチル中 5 0 重量 % T_3P (0 . 1 6 g、 0 . 5 2 m m o l、 1 . 5 当量) を加えた。0 で 5 分間攪拌した後、3 - (アミノメチル) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 1 g、 0 . 3 5 m m o l、 1 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、この時、出発材料は完全に消費されていた。反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (6 . 0 m L)、水 (5 . 0 m L)、ブライン (5 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物はジクロロメタン中 3 % メタノールで溶出された。生成物を含有する画分を濃縮し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (1 5 m g、収率 1 2 . 5 %) を白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 451.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.65 - 1.67 (m, 1 H), 1.85 - 1.

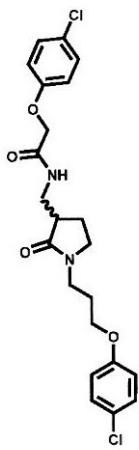
40

50

88 (m, 2 H), 2.00 (bs, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 3.29 - 3.38 (m, 4 H), 3.90 - 3.93 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.09 (bs, 1 H)。

【 0 2 5 8 】

【 表 6 】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆)
75		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-2-オキサゾピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	451.1	1.65 - 1.67 (m, 1 H), 1.85 - 1.88 (m, 2 H), 2.00 (bs, 1 H), 2.50 - 2.60 (m, 1 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 3.29 - 3.38 (m, 4 H), 3.90 - 3.93 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.27 - 7.33 (m, 4 H), 8.09 (bs, 1 H).

10

20

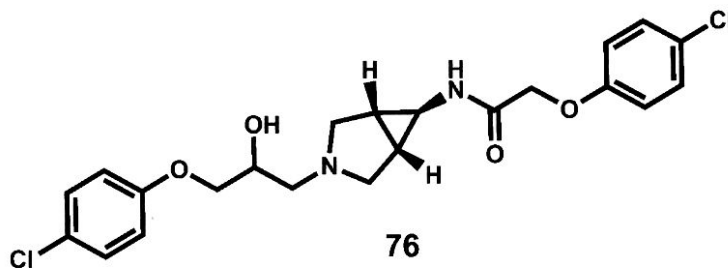
【 0 2 5 9 】

実施例 7 6

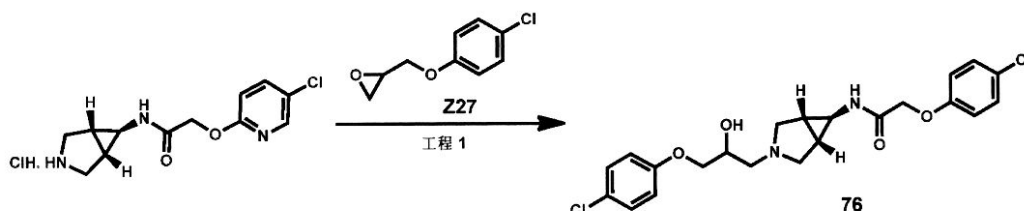
2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド

30

【 化 1 3 】



40



【 0 2 6 0 】

50

工程 1 : エタノール (2 0 m L) 中、N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド塩酸塩 (0 . 5 g 、 1 . 6 5 m m o l 、 1 当量) の攪拌溶液に、冷却条件下で (0 . 7 m L 、 4 . 9 5 m m o l 、 3 当量) 、 2 - ((4 - クロロフェノキシ) メチル) オキシラン (0 . 3 6 g 、 1 . 9 8 m m o l 、 1 . 2 当量) を滴下し、それを室温で 1 6 時間攪拌し、反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、残渣を酢酸エチル (1 0 m L) 、水 (5 m L) で希釈し、有機層を分離し、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を、ジクロロメタン中メタノールを用いるシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物はジクロロメタン中 2 ~ 3 % メタノールで単離され、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド (0 . 1 8 g 、 2 4 . 5 9 %) を灰白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 451.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.49 (s, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 3 H), 2.48 - 2.52 (m, 1 H), 2.80 - 2.84 (m, 1 H), 3.01 - 3.05 (m, 2 H), 3.77 - 3.80 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.81 - 4.82 (m, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 4 H), 8.02 - 8.03 (m, 1 H)。

10

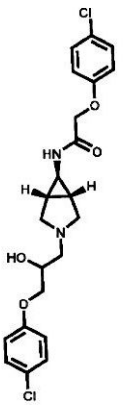
【 0 2 6 1 】

化合物 7 7 は、一般に、実施例 7 6 に関して上記された手順に従って製造した。

20

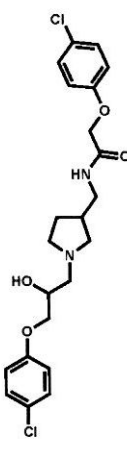
【 0 2 6 2 】

【表 7】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
76		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1R,5S,6s)- 3-(3-(4-クロロフェ ノキシ)-2-ヒドロキ シプロピル)-3-アザ ビスクロ[3.1.0]ヘ キササン-6-イル)アセ トアミド	451.1	1.49 (s, 2 H), 2.31 – 2.40 (m, 3 H), 2.48 – 2.52 (m, 1 H), 2.80 – 2.84 (m, 1 H), 3.01 – 3.05 (m, 2 H), 3.77 – 3.80 (m, 2 H), 3.88 – 3.91 (m, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.81 – 4.82 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 7.32 (t, J = 9.2 Hz, 4 H), 8.02 – 8.03 (m, 1 H).

10

20

77		2-(4-クロロフェノ キシ)-N-((1-(3-(4-ク ロロフェノキシ)-2- ヒドロキシプロピ ル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)アセトア ミド	453.1	1.29 – 1.37 (m, 1 H), 1.77 – 1.89 (m, 1 H), 2.20 – 2.30 (m, 2 H), 2.50 – 2.65 (m, 5 H), 3.08 – 3.20 (m, 2 H), 3.83 – 3.85 (m, 2 H), 3.93 – 3.95 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.90 – 4.70 (m, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 4 H), 7.27 – 7.32 (m, 4 H), 8.11 – 8.2 (m, 1 H).
----	--	--	-------	---

30

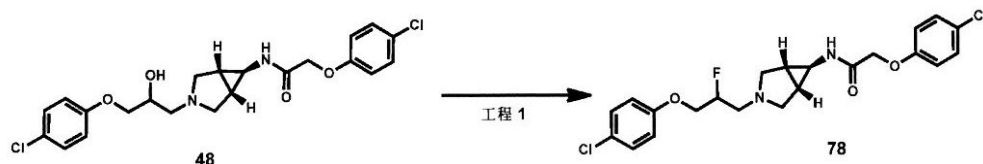
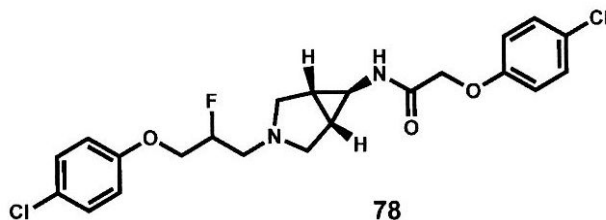
【 0 2 6 3 】

実施例 7 8

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - アザビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキササン - 6 - イル) アセトアミド

40

【化 1 4】



10

【0 2 6 4】

工程 1 : D C M 中、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド (0 . 1 2 g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 当量) の攪拌溶液に、D A S T (0 . 0 7 m L 、 0 . 5 3 m m o l 、 2 当量) を 0 で加えた後、エタノール 0 . 1 m L を加え、攪拌反応混合物を室温 (2 9 °) で 1 6 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を D C M 5 m L で急冷し、水 5 0 m L で希釈し、D C M 5 0 m L × 2 で抽出し、合わせた有機層を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を、溶出剤として 3 0 % 酢酸エチル : ヘキサンを用いることによる分取 T L C により精製し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - フルオロプロピル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) アセトアミド 0 . 0 0 7 g (5 . 8 %) を白色固体として得た。LCMS (ES) m / z = 453.1 [M + H] ⁺。1H NMR (400 M H z , DMSO - d ₆) : 1.52 (s , 2 H) , 2.39 - 2.48 (m , 2 H) , 2.69 - 2.70 (m , 1 H) , 2.74 - 2.76 (m , 1 H) , 2.80 - 2.82 (m , 1 H) , 3.03 - 3.06 (m , 2 H) , 4.03 - 4.19 (m , 2 H) , 4.40 (s , 2 H) , 4.80 - 4.81 (m , 0.5 H) , 4.92 - 4.93 (m , 0.5 H) , 6.92 - 6.97 (m , 4 H) , 7.32 (d , J = 8.4 H z , 4 H) , 8.04 - 8.05 (m , 1 H) 。

20

30

【0 2 6 5】

【表 8】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- d ₆)
78		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1R,5S,6S)-3-(4-クロロフェノキシ)-2-フルオロプロピル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアセトアミド	453.1	1.52 (s, 2 H), 2.39 – 2.48 (m, 2 H), 2.69 – 2.70 (m, 1 H), 2.74 – 2.76 (m, 1 H), 2.80 – 2.82 (m, 1 H), 3.03 – 3.06 (m, 2 H), 4.03 – 4.19 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.80 – 4.81 (m, 0.5 H), 4.92 – 4.93 (m, 0.5 H), 6.92 – 6.97 (m, 4 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 8.04 – 8.05 (m, 1 H).

10

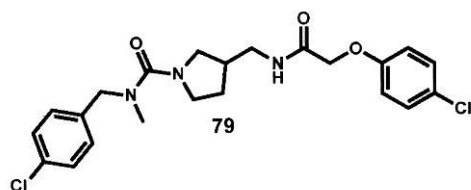
20

【0266】

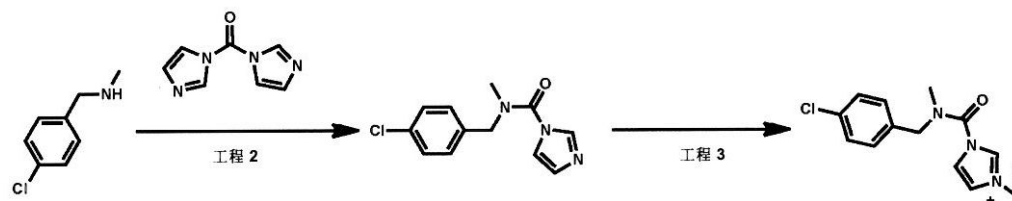
実施例 79

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - N - メチルピロリジン - 1 - カルボキサミド

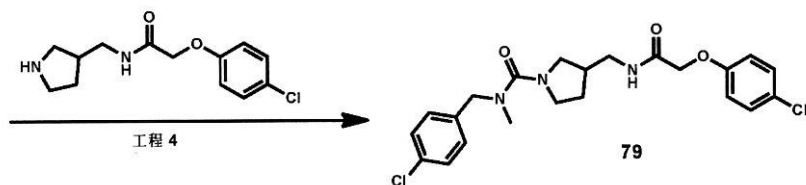
【化 15】



30



40



50

【0267】

工程1：DCM (50 mL) 中、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド塩酸塩 (1 g、3.28 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加え、それを室温で2時間攪拌し、反応塊をDCM 中 5% MeOH (2 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド (0.7 g、粗) を淡褐色の粘着性固体として得た。LCMS (ES) m/z = 250.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm - 粗。

【0268】

工程2：THF 中、1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチルメタンアミン (0.5 g、3.2 mmol、1 当量) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.573 g、3.5 mmol、1.1 当量) を室温に加えた。反応混合物を70 °C で18時間維持し、室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、N - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (0.75 g、粗、収率 94.93%) を黄色液体として得た。LCMS (ES) m/z = 250.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm - 粗。

10

【0269】

工程3：アセトニトリル (10 mL) 中、N - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (0.75 g、3.0 mmol、1 当量) の溶液に、0 °C でヨードメタン (0.747 mL、12 mmol、4 当量) を加えた。反応混合物を18時間室温で維持し、反応混合物を濃縮して粗生成物を得、ペンタン (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ、N - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (1.1 g、粗、収率 94.01%) を黄色の粘稠な液体として得た。LCMS (ES) m/z = 264.1 [M+H]⁺. (遊離アミン質量を観測した)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm - 粗。

20

【0270】

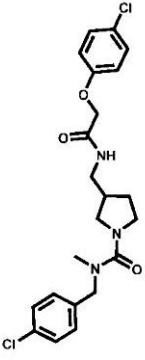
工程4：DCM (30.0 mL) 中、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) アセトアミド (0.1 g、3.7 mmol、1 当量) の溶液に、0 °C で、トリエチルアミン (0.103 mL、0.74 mmol、2 当量)、N - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (0.291 g、0.74 mmol、2 当量) を加えた。反応混合物を室温で36時間攪拌し、出発材料の消費の後(after completion of the starting material)、反応混合物をDCM (100 mL) で希釈し、冷水 (2 × 50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得、それを、溶出剤としてDCM 中 0.5% ~ 5% メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (4 - クロロベンジル) - 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - N - メチルピロリジン - 1 - カルボキサミド (0.05 g、収率 29.94%) を灰白色の粘着性固体として得た。LCMS (ES) m/z = 450.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 - 1.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.23 - 3.25 (m, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.17 (bs, 1 H)。

30

40

【0271】

【表 9】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
79		N-(4-クロロベンジル)-3-((2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド)メチル)-N-メチルピロリジン-1-カルボキサミド	450.1	1.45 – 1.50 (m, 1 H), 1.77 – 1.82 (m, 1 H), 2.22 – 2.29 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 – 3.03 (m, 1 H), 3.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.23 – 3.25 (m, 1 H), 3.27 – 3.31 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.17 (bs, 1 H).

10

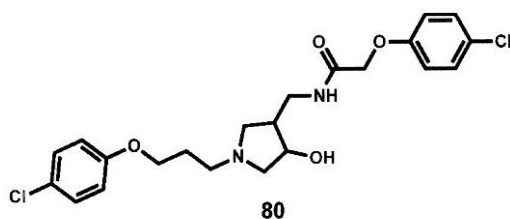
20

【0272】

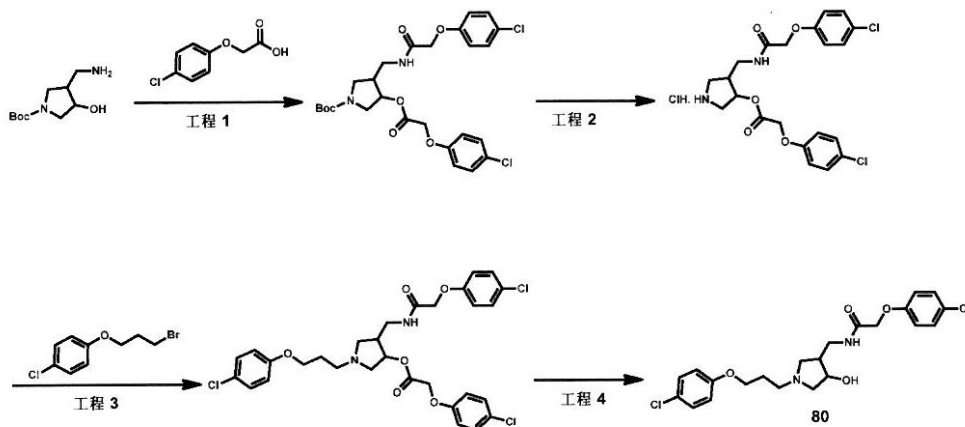
実施例 80

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

【化 16】



30



40

【0273】

50

工程 1 : D C M (5 0 . 0 m L) 中、 3 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 5 g 、 1 . 1 m m o l 、 1 当量) の溶液に、 0 で、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 7 6 m L 、 4 . 4 m m o l 、 4 当量) 、 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 (0 . 4 7 4 g 、 2 . 5 m m o l 、 2 . 2 当量) 、 E D C · H C l (0 . 4 7 9 g 、 2 . 5 m m o l 、 2 . 2 当量) および H O B T (0 . 3 3 g 、 2 . 5 m m o l 、 2 . 2 当量) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、出発材料の消費の後(after completion of the starting material)、反応混合物を D C M (1 5 0 m L) で希釈し、冷水 (5 0 m L) で洗浄し、 1 0 % N a H C O ₃ 水溶液 (2 × 5 0 m L) 、水 (5 0 m L) および無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、ロータベーパ(rotavapor)で濃縮して粗生成物を得た。それを、溶出剤としてヘキサン中 5 % ~ 5 0 % 酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - 4 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトキシ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 3 4 g 、 収率 5 3 . 2 0 %) を粘稠な液体として得た。LCMS (ES) m/z = 497.1 [M+H]⁺。(t-ブチル質量の損失)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.42 (s, 9 H), 2.30 - 2.48 (m, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.57 - 3.60 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 5.03 (bs, 1 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 4 H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 4 H), 8.30 (bs, 1 H)。

10

【 0 2 7 4 】

工程 2 : D C M (7 . 0 m L) 中、 3 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - 4 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトキシ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 3 5 g 、 0 . 6 3 m m o l 、 1 当量) の溶液に、 0 で、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M H C l (3 . 5 m L) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。出発材料の消費の後(after completion of the starting material)、反応混合物を濃縮し、 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 4 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル塩酸塩 (0 . 2 5 g 、 粗、 収率 8 0 . 9 0 %) を粘着性固体として得た。LCMS (ES) m/z = 453.1 [M+H]⁺ (遊離アミン質量を観測した)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm - 粗。

20

【 0 2 7 5 】

工程 3 : D M F (4 . 4 m L) 中、 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 4 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) ピロリジン - 3 - イル塩酸塩 (0 . 2 2 g 、 0 . 4 4 m m o l 、 1 当量) の溶液に、 0 で、 トリエチルアミン (2 . 2 0 m L) を加え、 3 0 分間同じ温度で維持した。その後、 1 - (3 - プロモプロボキシ) - 4 - クロロベンゼン (0 . 1 3 4 g 、 0 . 5 3 m m o l 、 1 . 2 当量) を加え、 1 6 時間室温で維持した。出発材料の消費の後(after completion of the starting material)、反応混合物を砕氷で希釈し、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出液を冷水 (2 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、ロータベーパで濃縮して粗生成物を得、それを、溶出剤としてヘキサン中 5 % ~ 7 0 % 酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 4 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル (0 . 1 0 g 、 収率 3 9 . 5 2 %) を灰白色粘着性固体として得た。LCMS (ES) m/z = 621.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.86 - 0.99 (m, 4 H), 1.40 - 1.44 (m, 1 H), 2.31 - 2.95 (m, 4 H), 3.45 - 3.59 (m, 2 H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 5.06 (bs, 1 H), 6.79 - 6.81 (m, 4 H), 6.82 - 6.86 (m, 2 H), 7.21 - 7.25 (m, 6 H), 7.51 - 7.53 (m, 0.5 H), 7.69 - 7.71 (m, 0.5 H)。

30

40

【 0 2 7 6 】

工程 4 : メタノール (5 m L) 中、 2 - (4 - クロロフェノキシ) 酢酸 4 - ((2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) メチル) - 1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) ピロリジン - 3 - イル (0 . 1 0 g 、 0 . 1 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶

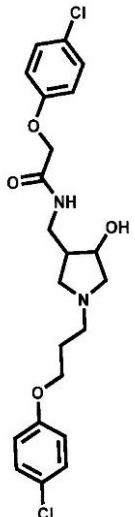
50

液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 5 m L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、水 (2 0 m L) で希釈し、D C M (2 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出液を冷水 (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過し、ロータペーパで濃縮して粗生成物を得、それを、溶出剤として D C M 中 1 % ~ 5 % メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (0 . 0 6 g 、収率 8 3 . 3 3 %) を白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 453.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.75 - 1.81 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 1 H), 2.26 - 2.29 (m, 1 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 - 3.79 (m, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.26 - 7.32 (m, 4 H), 8.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H)。

10

【 0 2 7 7 】

【表 1 0】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
80		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	453.1	1.75 - 1.81 (m, 2 H), 2.03 - 2.19 (m, 1 H), 2.26 - 2.29 (m, 1 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.48 - 2.56 (m, 2 H), 2.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 - 3.79 (m, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 4 H), 7.26 - 7.32 (m, 4 H), 8.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H).

20

30

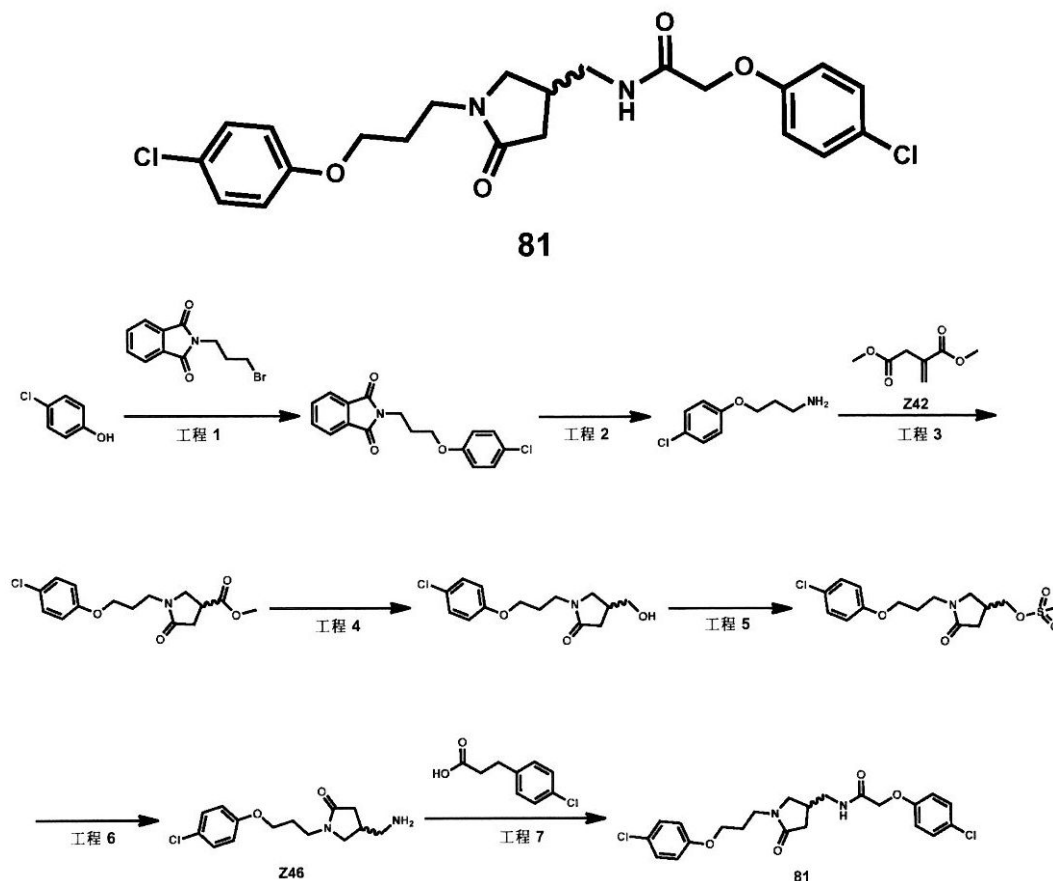
【 0 2 7 8 】

実施例 8 1

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド

40

【化 17】



【0279】

工程 1 : THF (50 mL) 中、4 - クロロフェノール (2.0 g、15.55 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、2 - (3 - ブロモプロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4.59 g、17.112 mmol、1.1 当量)、および TBAI (1.15 g、3.11 mmol、0.2 当量) を加えた。最後に、炭酸セシウム (9.1 g、28.0 mmol、1.8 当量) を室温 (29) で加え、反応物を 50 で 16 時間加熱した。反応の完了後、反応混合物を水で急冷し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程に送った。重量 : 4.9 g 粗 (灰白色固体)。LC-MS: 316.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : ppm-2.0 -2.06 (m, 2 H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.79 -7.85 (m, 4 H)。

30

【0280】

工程 2 : エタノール (20 mL) 中、2 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.0 g、3.17 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、ヒドラジーン水和物 (5 mL) を加え、反応物を 60 で 16 時間加熱した。反応の完了後、反応混合物を室温 (29) に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、10 分間攪拌した。生じた沈澱を焼結漏斗で濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程に送った。重量 = 0.58 g 粗、淡黄色の液体として。LC-MS: 186.1 [M+H]⁺。

40

【0281】

工程 3 : メタノール中、化合物 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロパン - 1 - アミン (0.38 g、2.05 mmol) の攪拌溶液に、2 - メチレンコハク酸ジメチル (0.43 mL g、3.08 mmol) を加え、密閉試験管にて 65 で 16 時間反応混合物を加熱し、反応の完了後、反応混合物を真空濃縮し、得られた粗生成物を、3 % MeOH : DC

50

Mの使用によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用することにより精製した。収率：0.65 g (100%)。LC-MS: 312.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm -1.84 -1.9 (m, 2 H), 2.38 -2.54 (m, 2 H), 3.23 - 3.35 (m, 3 H), 3.46 -3.6 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0282】

工程4: MeOH中、1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル(0.65 g、2.08 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.63 g、16.68 mmol)を0 で少量ずつ加え、この反応混合物を室温で5時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物をメタノールで急冷し、真空濃縮し、得られた粗物質を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を50 mLのブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗重量: 0.65 g。LC-MS: 284.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm -1.83 -1.89 (m, 2 H), 1.95 - 2.01(m, 1 H), 2.24 - 2.4 (m, 2 H), 3.09 - 3.41 (m, 6 H), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)。

10

【0283】

工程5: DCM(20 mL)中、1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン(0.61 g、2.15 mmol)の撹拌溶液に、トリエチルアミン(0.45 mL、3.23 mmol)、次いで、塩化メタンスルホニル(0.2 mL、2.58 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌し、反応の完了後、反応混合物を氷水30 mLで希釈し、DCM 50×2 mLで抽出し、合わせた有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させて粗生成物を得、この粗生成物を精製せずに(without nay purification)次の工程に送った。粗重量: 0.77 g。LC-MS: 362 [M+H]⁺。

20

【0284】

工程6: MeOH中、メタンスルホン酸(1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチル(0.7 g、2.13 mmol)の溶液に、室温でメタノール性アンモニア(10 mL)を加え、反応混合物をオートクレーブにて65 で16時間加熱した。反応の完了後、反応混合物を真空濃縮して粗生成物を得、粗生成物を精製せずに次の工程に送った。

30

収量: 0.77 g (粗)。LC-MS: 283.1 [M+H]⁺

【0285】

工程7: DCM(10 mL)中、4-(アミノメチル)-1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)ピロリジン-2-オン(0.3 g、1.06 mmol、1.0当量)の撹拌溶液に、トリエチルアミン(0.44 mL、3.18 mmol、3.0当量)および2-(4-クロロフェノキシ)酢酸(0.12 g、1.06 mmol、1.0当量)を加えた。最後に、T3P(酢酸エチル中50重量%)(0.95 mL、1.59 mmol、1.5当量)を加えた。次に、反応混合物を室温(29)で16時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、DCM(2×50 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、DCM中4% MeOHを使用することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

40

収量: 0.047 g (9.8%) ガム状の液体として。LC-MS (ES) m/z: 451.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm- 1.96 - 2.02 (m, 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 4 H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.65 (bs, 1 H), 6.79 -6.85 (m, 4 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)。

【0286】

50

【表 1 1】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
81		2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド	421.1	1.96 – 2.02 (m, 2 H), 2.11 – 2.16 (m, 1 H), 2.48 – 2.55 (m, 1 H), 2.59 – 2.66 (m, 1 H), 3.13 – 3.17 (m, 1 H), 3.28 – 3.35 (m, 1 H), 3.42 – 3.53 (m, 4 H), 3.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 6.65 (bs, 1 H), 6.79 – 6.85 (m, 4 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

10

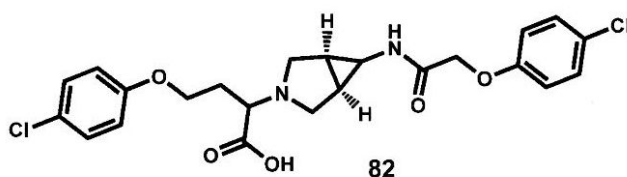
20

【0287】

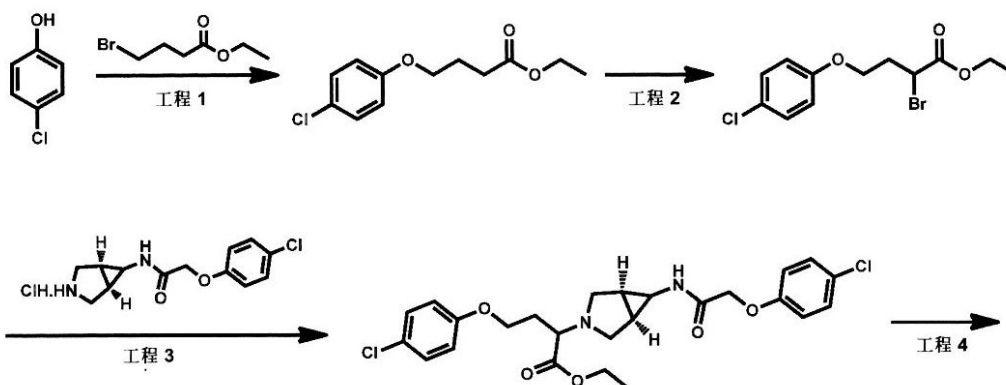
実施例 8 2

4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ((1 R , 5 S) - 6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタン 酸塩酸塩

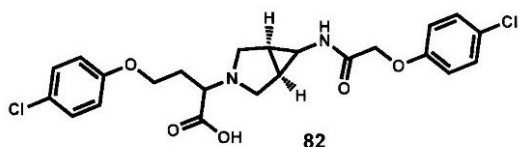
【化 1 8】



30



40



50

【0288】

工程1：N，N - ジメチルホルムアミド（100 mL）中、4 - クロロフェノール（10 g、77.784 mmol、1当量）の溶液に、無水炭酸カリウム（21.5 g、116.6 mmol、2当量）および4 - ブロモブタンエチル酸（16.7 mL、116.67 mmol、1.5当量）を加えた。反応混合物を140 に加熱し、4時間撹拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を27 に冷却し、固体を濾過し、酢酸エチル（700 mL）で洗浄した。濾液を水（2 × 200 mL）、ブライン溶液（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出剤としてヘキサン中、10%酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - （4 - クロロフェノキシ）ブタン酸エチル（17.0 g、収率89%）を白色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 243.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H), 2.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 2 H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

10

【0289】

工程2：乾燥テトラヒドロフラン（30 mL）中、4 - （4 - クロロフェノキシ）ブタン酸エチル（2.0 g、8.240 mmol、1.0当量）の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド溶液（THF / ヘプタン / エチルベンゼン中2.0 M）（6.2 mL、12.36 mmol、1.5当量）を-78 でゆっくり加えた。反応混合物を-78 でさらに1時間撹拌した。1時間後、-78 で乾燥テトラヒドロフラン（30 mL）中、四臭化炭疽の溶液（4.0 g、12.36 mmol、1.5当量）を加え、この混合物を徐々に27 に温めた後、2時間撹拌した。この混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）で急冷し、酢酸エチル（3 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、溶出剤としてヘキサン中10%酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - ブロモ - 4 - （4 - クロロフェノキシ）ブタン酸エチル（0.45 g、収率17%）を無色の液体として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.36 - 2.43 (m, 1 H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 4.06 - 4.10 (m, 2 H), 4.22 - 4.27 (m, 2 H), 4.52 - 4.55 (m, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

20

30

【0290】

工程3：N，N - ジメチルホルムアミド（2 mL）中、N - （（1R，5S） - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イル） - 2 - （4 - クロロフェノキシ）アセトアミド塩酸塩（0.2 g、0.659 mmol、1当量）の溶液に、2 - ブロモ - 4 - （4 - クロロフェノキシ）ブタン酸エチル（0.42 g、1.319 mmol、2当量）およびトリエチルアミン（0.28 mL、1.979 mmol、3.0当量）を加えた。得られた混合物を27 で16時間撹拌した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水（50 mL）で急冷し、酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機液を水（30 mL）、ブライン溶液（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、溶出剤としてヘキサン中60%酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - （4 - クロロフェノキシ） - 2 - （（1R，5S） - 6 - （2 - （4 - クロロフェノキシ）アセトアミド） - 3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル）ブタン酸エチル（0.16 g、収率47%）を淡褐色固体として得た。LCMS (ES) $m/z = 507.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 5 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 3 H), 3.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 2 H), 3.97 - 4.18 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.44 (bs, 1 H), 6.78 - 6.83 (m, 4 H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).

40

【0291】

50

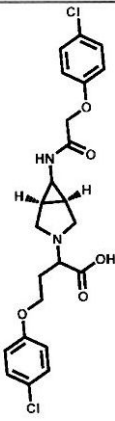
工程 4 : テトラヒドロフラン (5 m L) と水 (2 m L) の混合物中、 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ((1 R , 5 S) - 6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタン酸エチル (0 . 1 3 g 、 0 . 2 5 6 m m o l 、 1 当量) の溶液に、水酸化リチウム－水和物 (0 . 1 g 、 2 . 5 6 2 m m o l 、 1 0 当量) を加えた。この混合物を 5 0 に加熱し、 1 6 時間撹拌した。反応の進行を T L C によりモニタリングした。反応の完了後、この混合物を冷水 (1 0 m L) で希釈し、 0 にて、 1 . 5 M 塩酸で p H 約 2 ~ 3 に酸性化した。水層を酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 0 m L) 、ブライン溶液 (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、ジクロロメタンを使用することにより再結晶化させ、 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - ((1 R , 5 S) - 6 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) ブタン酸 (0 . 0 7 5 g 、 収率 6 2 %) を白色固体として得た。LCMS (ES) m/z = 479.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 1.52 - 1.54 (m , 2 H) , 1.92 - 1.96 (m , 1 H) , 2.00 - 2.05 (m , 1 H) , 2.76 (s , 2 H) , 2.85 - 2.93 (m , 3 H) , 3.38 - 3.42 (m , 1 H) , 3.94 - 3.95 (m , 2 H) , 4.40 (s , 2 H) , 6.91 - 6.94 (m , 4 H) , 7.27 - 7.32 (m , 4 H) , 8.05 (d , J = 3.2 Hz , 1 H) . ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : ppm 22.88 - 23.05 , 29.95 , 30.28 , 47.61 , 52.18 , 59.07 , 65.46 , 67.62 , 116.70 , 116.95 , 124.65 , 125.27 , 129.63 , 129.67 , 157.11 , 157.82 , 168.47 , 173.35 .

10

【 0 2 9 2 】

20

【 表 1 2 】

化合物 #	構造	名称	LCMS m/z $[M+H]^+$	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
82		4-(4-クロロフェノキシ)-2-((1R,5S)-6-(2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ブタン酸	479	1.52 – 1.54 (m , 2 H) , 1.92 – 1.96 (m , 1 H) , 2.00 – 2.05 (m , 1 H) , 2.76 (s , 2 H) , 2.85 – 2.93 (m , 3 H) , 3.38 – 3.42 (m , 1 H) , 3.94 – 3.95 (m , 2 H) , 4.40 (s , 2 H) , 6.91 – 6.94 (m , 4 H) , 7.27 – 7.32 (m , 4 H) , 8.05 (d , J = 3.2 Hz , 1 H) .

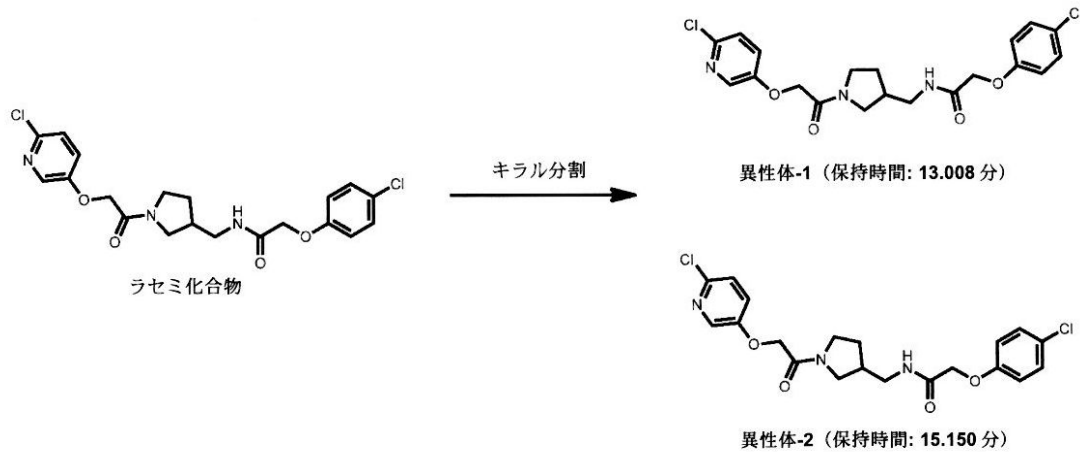
30

【 0 2 9 3 】

40

実施例 1 1 および 1 2 の鏡像異性体分割：

【化 19】



10

【0294】

2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミドのキラル分割:

ラセミ化合物 2 - (4 - クロロフェノキシ) - N - ((1 - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) アセトアミド (0.320 g、0.729 mmol) を、以下の HPLC 条件を用いるキラル分取精製により、2つの鏡像異性体に分割した。

カラム: Chiralpak IA (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)

移動相: 0.1% DEA を含む、MTBE: MeOH (85:15)

流速: 1.0 mL / 分

【0295】

13.008 分に溶出するピークを異性体 - 1 とし、15.150 分に溶出するピークを異性体 - 2 とした。両方の精製画分を真空下で蒸発させ、0.102 g の異性体 - 1 (キラル純度 99.86%) と 0.112 g の異性体 - 2 (キラル純度 95.59%、ee 91.18%) を白色固体として得た。

【0296】

注: 異性体 - 1 について、20.235 分の微量不純物 (0.14%) のために ee は算出されなかった。しかしながら、個々の異性体のキラル HPLC からの証拠として、異性体 - 1 画分中の異性体 - 2 の混入はない。

【0297】

実施例 83: ATF4 細胞系アッセイ

ATF4 リポーターアッセイは、ATF4 発現に対するタブシガーギンにより誘発される細胞ストレスの影響を測定する。このリポーターアッセイのために、CMV プロモーターの制御下に ATF4 の 5' - UTR と融合させた NanoLuc (登録商標) ルシフェラーゼ遺伝子を含むプラスミドで SH-SY5Y 細胞をトランスフェクトすることによって安定な細胞株を作出した。ATF4 5' - UTR は、リポーター遺伝子の細胞ストレス依存性翻訳を仲介する 2つのオープンリーディングフレームを含む。リポーター構築物を安定発現するクローンを単離し、タブシガーギンに対する発光応答および試験化合物によるこのシグナルの阻害に基づいて選択した。簡単に述べれば、SH-SY5Y - ATF4 - NanoLuc 細胞をタブシガーギンで 14 ~ 18 時間刺激して、試験化合物を含む場合と含まない場合のストレス効果を決定した。

【0298】

細胞を、90% DMEM F12 (Invitrogen # 11320 - 033)、10% ウシ胎仔血清 (Gibco # 10438 - 026)、5 mM グルタマックス (Gibco # 35050 - 061)、5 mM Hepes、(Gibco # 15630 - 080)、および 0.5 mg / mL ジエネティシン (Gibco # 10131 - 027) からな

40

50

る増殖培地で増殖させた。細胞は、細胞から総ての培地を除去し、播種された細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、10%トリプル・エクスプレッション・ソリューション (Invitrogen 12604-021) および90%酵素不含細胞解離バッファー HANKS 塩基 (Gibco 13150-016) からなる溶液を加えて解離させることによってアッセイ用に調製した。トリプシンは、90%フェノールレッド不含 DMEM F12 (Invitrogen、11039)、10%ウシ胎児血清 (Gibco #10438-026)、(5mM グルタマックス (Gibco #35050-061)、5mM HEPES (Gibco #15630-080)、および0.5mg/ml ジェネティシン (Gibco #10131-027) からなるアッセイ培地を加えることにより不活性化した。懸濁細胞を300gで5分間回転沈降させ、上清を除去し、細胞ペレットを、上記の通りに含んでなる加温培地 (30~37) に (1e6細胞/ml) で懸濁した。

10

【0299】

アッセイプレートは、各ウェルに100%DMSO中250nLの化合物保存溶液を加えた後に20マイクロリットル/ウェルの細胞懸濁液を分注して15~20k細胞/ウェルとすることにより作製した。細胞を37で1時間インキュベートした。次に、5μLの1.5μMまたは1μMのタブシガーギン (終濃度: 200~300nM) を各ウェルの細胞に加えた。細胞を含有するアッセイプレートを37で14~18時間インキュベートした。

【0300】

ATF4構築物により生産されたルシフェラーゼの測定は次のように行った。Nano-Glo試薬 (Nano-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイ基質、Promega、N113、Nano-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイバッファー、Promega、N112 (Nano-Glo (登録商標) ルシフェラーゼアッセイシステムの一部、N1150) のアリコート室温とし、基質およびバッファーを製造者の説明書に従って混合した。細胞プレートを室温に平衡化した。25マイクロリットル/ウェルの混合 Nano-Glo 試薬をアッセイウェルに分注し、パルス回転させて内容物を沈降させ、プレートをフィルムで封止した。これらのプレートを室温で1時間インキュベートした後、Envisionプレートリーダーにて発光を検出した。

20

【0301】

実施例84 - カプセル組成物

30

本発明を投与するための経口投与形は、標準的なツーピースゼラチン硬カプセルに下表2に示される割合の成分を充填することにより作製する。

【0302】

【表 1 3】

表 1 3

<u>成分</u>	<u>量</u>
2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)アセチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド (実施例 1 の化合物)	7 mg
ラクトース	53 mg
タルク	16 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

10

【 0 3 0 3 】

20

実施例 8 5 - 注射用非経口組成物

本発明を投与するための注射形態は、1.7重量%の2-(4-クロロフェノキシ)-N-((1-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)メチル)アセトアミド(実施例 2 の化合物)を水中10容量%のプロピレングリコール中で撹拌することにより作製する。

【 0 3 0 4 】

実施例 8 6 錠剤組成物

下表 3 に示されるように、スクロース、硫酸カルシウム二水和物および A T F 4 経路阻害化合物を混合し、10%ゼラチン溶液を用い、示される割合で造粒する。湿潤顆粒を篩にかけ、乾燥させ、デンプン、タルクおよびステアリン酸と混合し、篩にかけ、打錠する。

30

【 0 3 0 5 】

【表 1 4】

表 1 4

成分	量
2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> ((1-(2-(4-クロロフェ ノキシ)エチル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチ ル)アセトアミド (実施例 3 の化合物)	12 mg
脱水硫酸カルシウム	30 mg
スクロース	4 mg
デンプン	2 mg
タルク	1 mg
ステアリン酸	0.5 mg

10

20

【0306】

生物活性

本発明の化合物は、上記のアッセイで A T F 4 翻訳に対する活性に関して試験される。

【0307】

実施例 2、3、4、8、14、15、22、23、27、28、32、35、37、38、40、43、44、45、47、48、51、52、55、57、59、61、62、68、69、72、73、74、76、77、78、79、80、および 82 の化合物は一般に、上記 A T F 4 に従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) < 100 n M を示した。

30

【0308】

実施例 1、9、16、18、21、24、25、29、30、31、33、34、36、39、41、42、46、49、50、53、54、56、58、60、63、64、65、66、67、70、71、75、および 81 の化合物は一般に、上記 A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、101 ~ 1,000 n M の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【0309】

実施例 6、7、10、11、12、13、17、19、20 および 26 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、1,001 ~ 10,000 n M の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

40

【0310】

実施例 25 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、480.77 n M の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【0311】

実施例 30 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、252.4 n M の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

50

【 0 3 1 2 】

実施例 37 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、69.5 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 1 3 】

実施例 41 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、772.2 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 1 4 】

実施例 48 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、17 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

10

【 0 3 1 5 】

実施例 54 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、309.3 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 1 6 】

実施例 59 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、19 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

20

【 0 3 1 7 】

実施例 64 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、127 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 1 8 】

実施例 68 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、14.3 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 1 9 】

実施例 71 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、136.5 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

30

【 0 3 2 0 】

実施例 77 の化合物は一般に、上記の A T F 4 細胞系アッセイに従い、2 回以上の試験実施セットで試験したところ、65 nM の平均 A T F 4 経路阻害活性 (I C ₅₀) を示した。

【 0 3 2 1 】

参考文献

1. Wek RC, Jiang H-Y, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem. Soc. Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.
2. Hinnebusch AG, Lorsch JR. The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(10).
3. Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol.* 2001 Aug;21(15):5018-30.
4. Hinnebusch AG. Translational regulation of GCN4 and the general amino acid control of yeast. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005;59:407-50.
5. Jackson RJ, Hellen CUT, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb 1;11

40

50

1(2):113-27.

6. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, et al. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol. Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
7. Palam LR, Baird TD, Wek RC. Phosphorylation of eIF2 facilitates ribosomal bypass of an inhibitory upstream ORF to enhance CHOP translation. *Journal of Biological Chemistry.* 2011 Apr 1;286(13):10939-49.
8. Vattem KM, Wek RC. Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Aug 3;101(31):11269-74. 10
9. Ma Y, Brewer JW, Diehl JA, Hendershot LM. Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J. Mol. Biol.* 2002 May 17;318(5):1351-65.
10. Pavitt GD, Ron D. New insights into translational regulation in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Jun;4(6).
11. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Jul;8(7):519-29.
12. Gardner BM, Walter P. Unfolded proteins are Irel-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science.* 2011 Sep 30;333(6051):1891-4. 20
13. Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell.* 2000 May;5(5):897-904.
14. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science.* 2011 Nov 25;334(6059):1081-6.
15. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol.* 2011 Mar 1;13(3):184-90.
16. Shore GCG, Papa FRF, Oakes SAS. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response. *Current Opinion in Cell Biology.* 2011 Apr 1;23(2):143-9. 30
17. Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, 174 WO 2014/144952 PC T/US2014/029568 Blais J, Hu N, Harking H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. 2005. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J.* 24:3470-3481.
18. Bobrovnikova-Marjon E, Pytel D, Vaites LP, Singh N, Koretzky GA, Diehl JA. 2010. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage. *Oncogene* 29: 3881-3895.
19. Avivar-Valderas A, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl A, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Guiso JA 2011. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment. *Mol Cell Biol* 31:3616-3629. 40
20. Axten JM., Medina J. R., Feng Y., Shu A., Romeril S. P. et al. 2012. Discovery of 7-methy-5(1-([3-10 (trifluoromethyl)phenyl]acetyl)-2, 3-dihydro-1H-indol-5-yl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-4 amine (GSK2606414), a potent and selective first-in class inhibitor of protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase (PERK). *J. Med. Chem.* 55(16):7193-7207
21. Ye J, Kumanova M., Hart L. S., Sloane K., Zhang H. et al. 2010. The GCN2- ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to 50

o nutrient deprivation. EMBO J. 29: 2082-2096.

22. Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Williams AE, Bushell M, Mallucci GR. 2012. Sustained translational repression by eIF2n-P mediates prion neurodegeneration. Nature 485:507-511.

23. Pavitt GD and Proud CG. 2009. Protein synthesis and its control in neuronal cells with a focus on vanishing white matter disease. Biochem Soc Trans 37:1298-20 1310.

24. Costa-Mattioli M, Gobert D., Harding H., Herdy B, Azzi M., Bruno M. et al, 2005. Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2n kinase GCN2. Nature 436:1166-1173. 10

25. Costa-Mattioli M., Gobert D., Stern E., Garnache K., Colina RI, Cuello C., Sossin W., Kaufman R., Pelletier J., Rosenblum et al. 2007. eIF2n phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short to long term synaptic plasticity and memory. Cell 25 129: 195-206.

26. Zhu P. J, Huan W., Kalikulov D., Yoo J. W., Placzek A. N. , Stoica L, Zhou H. , Bell J. C., Frielander M. J., Krnjevic K., Noebels J. L., Costa-Mattioli M. 2011. Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon-7-mediated disinhibition. Cell 147: 1384-1396.

27. Borck G., Shin B.S., Stiller B., et al 2012. eIF2y mutation that disrupts eIF2 complex integrity links intellectual disability to impaired translation 30 initiation. Mol Cell 48:1-6.

28. Zeenko V. V., Wang C, Majumder M, Komar A. A., Snider M. D., Merrick W. C., Kaufman R. J. and Hatzoglou M. (2008). An efficient in vitro translation system from mammalian cell lacking translational inhibition caused by eIF2 phosphorylation. RNA 14: 593-602.

29. Mikami S., Masutani M., Sonenber N., Yokoyama S. And Imataka H. 175 WO 2014 /144952 PC T/US2014/029568 2006. An efficient mammalian cell-free translation system supplemented with translation factors. Protein Expr. Purif. 46:348-357.

【 0 3 2 2 】

本発明の好ましい実施形態が上記により示されるが、本発明は本明細書に開示される厳密な説明に限定されず、以下の特許請求の範囲に入るあらゆる改変に対して権利が保有されると理解されるべきである。 30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/053370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/09 C07D207/26 C07D401/06 C07D405/06 C07D405/12
 C07D487/04 C07D487/10 A61K31/4025 A61P35/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 1 179 341 A1 (TEIJIN LTD [JP]) 13 February 2002 (2002-02-13)</p> <p>Abstract; claims; paragraphs 1, 447; pages 12-216. - & DATABASE REAXYS [Online] REED ELSEVIER PROPERTIES SA; 13 February 2002 (2002-02-13), XP002772480, Database accession no. 9870712 (XRN) Further database accession numbers (XRN's) 9872094 to 25894170 as of pages 3-38.</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	<p>1,4-8, 11-13, 17,21, 28-35</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2017

Date of mailing of the international search report

14/08/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/053370

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ROTSTEIN ET AL.: "Novel hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole CCR5 antagonists", BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 20, no. 10, 15 May 2010 (2010-05-15), pages 3116-3119, XP027036800, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-04-30] Page 3116, figure 1: compounds 1, 4; page 3117, table 1: compounds 4-12, table 2: compounds 4, 14-17, 19, 23; page 3118, scheme 1: compounds 34, 38, 39, 4.</p> <p>-----</p>	1
X	<p>US 2006/019985 A1 (MA ZHENKUN [US] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) Page 20, paragraphs 90-91; page 25, paragraphs 107-108; page 26, paragraph 114: 2,7-dibenzyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonane.</p> <p>-----</p>	1
X	<p>US 2005/234034 A1 (PENNEL ANDREW M [US] ET AL) 20 October 2005 (2005-10-20) Page 24, compound 44a; page 38, paragraph 195.</p> <p>-----</p>	1
X	<p>US 2008/207648 A1 (FAIRHURST ROBIN ALEC [GB] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) Page 23, right column, Intermediate EC, step a) 1,3-Bis-((R)-1-benzyl-pyrrolidin-3-yl)-ure a.</p> <p>-----</p>	1
X	<p>WO 2013/065712 A1 (TORAY INDUSTRIES [JP]) 10 May 2013 (2013-05-10) Abstract and claims: formula (I); pages 61-77, examples, e.g. page 61, compounds 1, 5-9, or page 77, compounds 22, 23.</p> <p>-----</p>	1,2,4-8, 12,13, 28-35
X	<p>DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 29 September 2015 (2015-09-29), XP002772525, Database accession no. 1808577-76-5 abstract</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/053370

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRITZ ET AL.: "Efficient Synthesis of Cyclopropane-Fused Heterocycles with Bromoethylsulfonium Salt", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 19, no. 33, 12 August 2013 (2013-08-12), pages 10827-10831, XP055393650, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201302081 Page 10829, scheme 6: compound 15. -& DATABASE REAXYS [Online] REED ELSEVIER PROPERTIES SA; 12 August 2013 (2013-08-12), XP002772481, Database accession no. 23916324 (XRN) abstract	1,2
A	US 2016/096800 A1 (WALTER PETER [US] ET AL) 7 April 2016 (2016-04-07) cited in the application Abstract; paragraphs 10, 225; pages 75-93; claims.	1-35
A	HEARN ET AL.: "Structure-Activity Studies of Bis- O -Arylglycolamides: Inhibitors of the Integrated Stress Response", CHEMMEDCHEM, vol. 11, no. 8, 19 April 2016 (2016-04-19), pages 870-880, XP055383675, DE ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.201500483 Page 872, left column paragraph 2 to right column paragraph 1.	1-35
A	WO 2008/150231 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; HOSSAIN NAFIZAL [SE]; IVANOVA SVETLANA [SE]; JOSE) 11 December 2008 (2008-12-11) Abstract; claims; examples.	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/053370

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 4-35(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2017/053370

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1, 4-35(all partially)

Claims 1 and 4-35 relate to an extremely large number of possible compounds of formula (III). They contain a plethora of options, variables, open-ended values and possible permutations, whereas support and disclosure within the meaning of Articles 6 and 5 PCT is to be found for only a small proportion of such compounds. In addition, the initial phase of the search revealed already a very large number of documents relevant to the issue of novelty of claim 1 (for an incomplete selection see the first five documents cited in the search report). So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1 and 4-35 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). The non-compliance of claims 1 and 4-35 with the substantive provisions is to such an extent, that the search was restricted insofar as these claims relate to the compounds of the claims 2-3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/053370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1179341	A1	13-02-2002	AT 308985 T 15-11-2005
		AU 779954 B2 24-02-2005	
		CA 2373942 A1 23-11-2000	
		CN 1384743 A 11-12-2002	
		DE 60023878 D1 15-12-2005	
		DE 60023878 T2 20-07-2006	
		DK 1179341 T3 27-03-2006	
		EP 1179341 A1 13-02-2002	
		ES 2250132 T3 16-04-2006	
		NO 20015599 A 16-11-2001	
		NZ 515374 A 24-09-2004	
		US 7390830 B1 24-06-2008	
		WO 0069432 A1 23-11-2000	

US 2006019985	A1	26-01-2006	AT 427311 T 15-04-2009
		AU 2005267054 A1 02-02-2006	
		CA 2574301 A1 02-02-2006	
		CA 2574307 A1 02-02-2006	
		CN 101031572 A 05-09-2007	
		CN 101065385 A 31-10-2007	
		EP 1768987 A1 04-04-2007	
		EP 1781670 A1 09-05-2007	
		HK 1102808 A1 04-12-2009	
		JP 5153329 B2 27-02-2013	
		JP 5236944 B2 17-07-2013	
		JP 2008507548 A 13-03-2008	
		JP 2008507549 A 13-03-2008	
		NZ 565002 A 28-08-2009	
		US 2006019985 A1 26-01-2006	
		US 2006019986 A1 26-01-2006	
		WO 2006012443 A1 02-02-2006	
		WO 2006012470 A1 02-02-2006	

US 2005234034	A1	20-10-2005	AU 2005219438 A1 15-09-2005
		CA 2558211 A1 15-09-2005	
		CN 1950082 A 18-04-2007	
		EP 1720545 A1 15-11-2006	
		JP 4845873 B2 28-12-2011	
		JP 2007526333 A 13-09-2007	
		US 2005234034 A1 20-10-2005	
		WO 2005084667 A1 15-09-2005	

US 2008207648	A1	28-08-2008	AR 052659 A1 28-03-2007
		AT 414085 T 15-11-2008	
		AU 2006205878 A1 20-07-2006	
		BR PI0606324 A2 16-06-2009	
		CA 2593398 A1 20-07-2006	
		CN 101107249 A 16-01-2008	
		CY 1108752 T1 09-04-2014	
		DK 1841768 T3 02-03-2009	
		EP 1841768 A1 10-10-2007	
		ES 2317483 T3 16-04-2009	
		GT 200600013 A 02-08-2006	
		HK 1112458 A1 26-06-2009	
		HR P20090061 T3 31-03-2009	
		JP 2008526911 A 24-07-2008	
		KR 20070093424 A 18-09-2007	
		MA 29170 B1 02-01-2008	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/053370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		MY 141727 A	15-06-2010
		PE 08332006 A1	13-10-2006
		PT 1841768 E	05-02-2009
		SI 1841768 T1	30-04-2009
		TW 200637863 A	01-11-2006
		US 2008207648 A1	28-08-2008
		WO 2006074925 A1	20-07-2006
		ZA 200704743 B	27-08-2008

WO 2013065712 A1	10-05-2013	JP WO2013065712 A1	02-04-2015
		WO 2013065712 A1	10-05-2013

US 2016096800 A1	07-04-2016	AU 2014233520 A1	08-10-2015
		CA 2904794 A1	18-09-2014
		EP 2968347 A2	20-01-2016
		JP 2016517442 A	16-06-2016
		US 2016096800 A1	07-04-2016
		WO 2014144952 A2	18-09-2014

WO 2008150231 A1	11-12-2008	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 209/52 (2006.01)
C 0 7 D 207/12 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 487/10 (2006.01)
C 0 7 D 405/06 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/06 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/10 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/403 (2006.01)

C 0 7 D 209/52
C 0 7 D 207/12
C 0 7 D 487/04
C 0 7 D 487/10
C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 401/06
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/10
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/403

1 3 7

1 0 1

1 0 5

1 1 1

1 2 1

4 C 2 0 4

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY

,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. C o m b i F l a s h

- (74)代理人 100082991
弁理士 佐藤 泰和
- (74)代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟
- (74)代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行
- (74)代理人 100172557
弁理士 鈴木 啓靖
- (72)発明者 ジェフリー、アクステン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ムイ、チュン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 アンソニー、ダブリュ・ディーン
イギリス国ハートフォードシャー、ステイブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード
- (72)発明者 マイケル、ピー・デマーティノ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ヒラリー、シェンク、アイダム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ラガバ、レディ、ケティリ
インド国カリッシュマ、ヒルズ、サブラマンヤブラ、バンガロール、シュリ、ニラヤ、エイチ・ナンバー227
- (72)発明者 ビスワジト、カリタ
インド国バンガロール、ヨシュワンスプール、セカンド、ステージ、インダストリアル、サバール、96
- (72)発明者 ラジェンドラ、クリスタム
インド国カルナータカ、バンガロール

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 BB04 CC04 EE02 FF00 GG00 HH00
4C063 AA01 BB04 BB07 BB08 BB09 CC12 CC15 CC76 CC79 DD03
DD08 EE01
4C069 AA07 AA12 AA13 AB15 BB02 BB15 BB22 BB38 BC01 BC09
BC12 BC28
4C084 AA19 NA05 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA161
ZA162 ZA221 ZA222 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA381 ZA382 ZA451
ZA452 ZA551 ZA552 ZA591 ZA592 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA941
ZA942 ZB081 ZB082 ZB092 ZB111 ZB112 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262
ZB271 ZB272 ZC202 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC08 BC10 BC17 BC30 BC42 CB03
GA02 GA07 GA08 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14
ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36 ZA38 ZA45 ZA55
ZA59 ZA75 ZA81 ZA94 ZB08 ZB11 ZB21 ZB26 ZB27 ZC35
ZC41 ZC75
4C204 BB01 BB09 CB01 CB08 CB09 DB01 EB01 FB17 FB20 FB23
GB32

【要約の続き】

縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈の処置において、臓器移植において、および移植用臓器の輸送において有用であり得る。よって、本発明はさらに、本発明の化合物を含んでなる医薬組成物を対象とする。本発明はなおさらに、本発明の化合物または本発明の化合物を含んでなる医薬組成物を用いたA T F 4経路の阻害およびそれに関連する障害の処置の方法を対象とする。