

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-31053

(P2010-31053A)

(43) 公開日 平成22年2月12日 (2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 207/14 (2006.01)	C O 7 D 207/14 C S P	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C O 5 4
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	4 C O 6 3
C O 7 D 207/273 (2006.01)	C O 7 D 207/273	4 C O 6 5
C O 7 D 207/27 (2006.01)	C O 7 D 207/27	4 C O 6 9
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 131 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-257558 (P2009-257558)	(71) 出願人	596129215
(22) 出願日	平成21年11月10日 (2009.11.10)		シェーリング コーポレイション
(62) 分割の表示	特願2003-552727 (P2003-552727) の分割		Schering Corporation
原出願日	平成14年12月17日 (2002.12.17)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(31) 優先権主張番号	60/341, 452		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(32) 優先日	平成13年12月18日 (2001.12.18)		ッピング ヒル ロード 2000
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

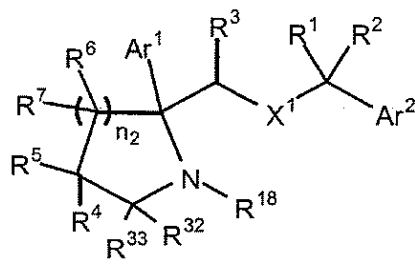
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NK 1 アンタゴニストとしてのピロリジンおよびピペリジンの誘導体

(57) 【要約】

【課題】 NK 1 アンタゴニストとしてのピロリジンおよびピペリジンの誘導体を提供すること。

【解決手段】 多くの障害（嘔吐、うつ病、不安および咳を含む）を処置するのに有用な、式 (I)：



(I)

を有する NK ¹ アンタゴニストであって、ここで、A r ¹ および A r ² は、必要に応じて置換されたフェニルまたはヘテロアリールであり、X ¹ は、エーテル、チオまたはイミノ結合であり、R ⁴ および R ⁵ は、両方が H またはアルキルではなく、そして残りの変数は、明細書中に規定の通りである。薬学的組成物。処置方法および他の因子との組み合わせもまた開示される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書中に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(1. 発明の分野)

本発明は、神経ペプチドニューロキニン 1 (NK₁ または NK-1) レセプターのアンタゴニストに関連する。

10

【背景技術】

【0002】

(2. 関連技術の説明)

タキキニンは、ニューロキニンレセプターについてのペプチドリガンドである。ニューロキニンレセプター (例えば、NK₁、NK₂、および NK₃) は、種々の生物学的プロセスに参与する。これらは、哺乳動物の神経系および循環系、ならびに末梢組織において見出され得る。結果的に、これらの型のレセプターの調節は、種々の哺乳動物の疾患状態を潜在的に処置または予防するために研究されている。例えば、NK₁ レセプターは、微細血管漏出および粘液分泌に参与することが報告されている。代表的な型のニューロキニンレセプターアンタゴニストおよびその使用は、特許文献 1 (1998) (疼痛、炎症、片頭痛、および嘔吐)、特許文献 2 (1997) (疼痛、痛覚、および炎症)、特許文献 3 (1995) (同上)、特許文献 4 (1994) (同上)、ならびに特許文献 5 (1994) (同上) に見出され得る。さらなる型の NK₁ レセプターアンタゴニストが、非特許文献 1 ; 非特許文献 2 ; および非特許文献 3 に見出され得る。

20

【0003】

強力で、選択的であり、かつ有益な治療特性および薬理学的特性、ならびに良好な代謝安定性を保有する、NK₁ アンタゴニストを提供することは、有益である。種々の生理的障害、症状、および疾患を、副作用を最小限に抑えつつ処置するために有効な NK₁ アンタゴニストを提供することは、さらに有益である。本発明は、これらの利益および他の利益を提供する努力をする。これらの利益および他の利益は、説明が進むにつれて明らかになる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】米国特許第 5, 760, 018 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5, 620, 989 号明細書

【特許文献 3】国際公開第 95/19344 号パンフレット

【特許文献 4】WO 94/13639 号パンフレット

【特許文献 5】WO 94/10165 号パンフレット

【非特許文献】

40

【0005】

【非特許文献 1】Wu ら、Tetrahedron (2000) 56、3043~3051

【非特許文献 2】Rombouts ら、Tetrahedron Letters (2001) 42、7397~7399

【非特許文献 3】Rogiers ら、Tetrahedron (2001) 57、8971~8981

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

50

(発明の要旨)

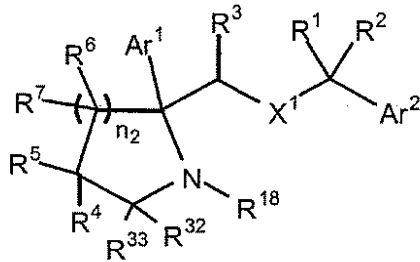
本発明は、以下を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

【0007】

【化 1】



(I)

10

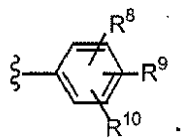
【0008】

もしくはそれらのジアステレオマー、鏡像異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体、互変異性体またはプロドラッグを有する化合物、またはその薬学的受容可能な塩であって、

Ar¹ および Ar² は、それぞれ独立して、R¹⁷ - ヘテロアリールおよび

【0009】

【化 2】



【0010】

からなる群より選択され、

X¹ は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR³⁴-、-N(COR¹²)-
-もしくは-N(SO₂R¹⁵)-であり；

X¹ が、-SO-、-SO₂-、-N(COR¹²)-もしくは-N(SO₂R¹⁵)-
-である場合；

R¹ および R² は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₃ アルキル)、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ からなる群より選択されるか；または R¹ および R² は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって C₃ ~ C₆ アルキレン環を形成するか；あるいは

X¹ が、-O-、-S-もしくは-NR³⁴-である場合；

R¹ および R² は、それぞれ独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₃ アルキル)、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ からなる群より選択されるか；または R¹ および R² は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって C₃ ~ C₆ アルキレン環を形成するか；あるいは R¹ および R² は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって C=O 基を形成する；

R³ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₃ アルキル)、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ からなる群より選択される；

各 R⁶ は、独立して H、C₁ ~ C₆ アルキルおよび -OH からなる群より選択される；

各 R⁷ は、独立して H および C₁ ~ C₆ アルキル からなる群より選択される；

n₂ は 1 ~ 4 である；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ独立して、-(CR²⁸R²⁹)_{n1}-G からなる群より選択される、

ここで、

n₁ は、0 ~ 5 である；そして

20

30

40

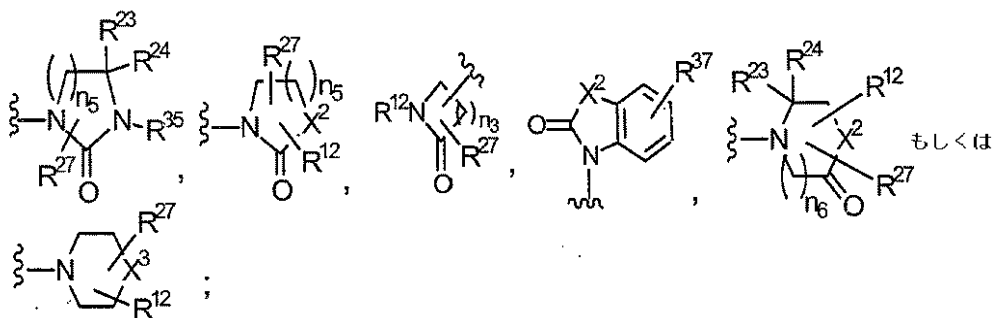
50

Gは、H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル)、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル)、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{R}^{19})_r$ -アリーール、 $(\text{R}^{19})_r$ -ヘテロアリーール、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{12})(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} からなる群より独立して選択される 1～4つの置換基によって置換されるヘテロシクロアルケニル、

10

【0011】

【化3】



20

【0012】

である；あるいは

R^4 および R^5 は、共に $=\text{O}$ 、 $=\text{NOR}^{12}$ である；または
 R^4 および R^5 は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって、 X^2 から独立して選択される 1～3つの基を有する 4員環～8員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロシクロアルケニル環を形成し、但し、少なくとも1つの X^2 は、 $-\text{NR}^{35}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ でり、該環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} からなる群より独立して選択される 1～6つの置換基によって置換されている；但し、 R^4 および R^5 は、両方が H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択されるわけではない；さらに、但し、 R^4 および R^5 のうちの1つが、 $-\text{OH}$ である場合、 R^4 および R^5 のうちの他方は、アルキルもしくは $(\text{R}^{19})_r$ -アリーールではない；

30

R^8 、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{OR}^{12}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{n6}\text{R}^{15}$ 、 $(\text{R}^{19})_r$ -アリーールおよび $(\text{R}^{19})_r$ -ヘテロアリーールからなる群より選択される；

40

R^{12} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルもしくは $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルである；

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択される；または

R^{13} および R^{14} は、それらが共に結合される窒素原子と一緒にあって、必要に応じて、 $-\text{OR}^{12}$ で置換される 4員環～7員環の飽和もしくは不飽和の環を形成し、ここで、環中の炭素原子のうちの1つは、必要に応じて、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{NR}^{34}-$ からなる群より選択されるヘテロ原子によって置換される；

n_6 は、0、1 もしくは 2 である；

R^{15} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $-\text{CF}_3$ もしくは $-\text{CH}$

50

$_2\text{CF}_3$ である；

R^{18} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、ヒドロキシ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$)アルキルもしくは $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である；

各 R^{19} は、それらが結合されるアリール環もしくはヘテロアリール環上の置換基であり、そして、独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル)、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{15}$ からなる群より選択される；

R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルおよびベンジルからなる群より選択される；あるいは

R^{21} および R^{22} は、それらが共に結合される窒素原子と一緒にあって、飽和もしくは不飽和の4員環～7員環を形成し、該環中の炭素原子のうちの1つは、必要に応じて、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{NR}^{34}-$ からなる群より選択されるヘテロ原子によって置換される； R^{23} および R^{24} は、それぞれ、必要に応じて、Hおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される；あるいは

R^{23} および R^{24} は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}=\text{O}$ もしくはシクロプロピル基を形成する； R^{27} は、H、 $-\text{OH}$ もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである；

R^{28} および R^{29} は、それぞれ独立して、Hおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルからなる群より選択される；

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ からなる群より選択される；あるいは

R^{30} および R^{31} は、それらが共に結合される炭素原子と一緒にあって、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、シクロプロピル基もしくは $=\text{NR}^{36}$ を形成する；

R^{32} および R^{33} は、それぞれ独立して、Hおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される；

R^{34} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキルもしくはヒドロキシ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$)アルキルである；

R^{35} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、アリル、ヒドロキシ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ もしくは $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{SO}_2-\text{R}^{15}$ である；

R^{36} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ もしくは OR^{12} である；

R^{37} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3つの置換基である；

r は、1～3である；

X^2 は、 $-\text{NR}^{35}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ もしくは $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ である；

X^3 は、 $-\text{NR}^{34}-$ 、 $-\text{N}(\text{CONR}^{13}\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{15})-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^{12})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{NHR}^{13})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ もしくは $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ である；

n_3 は、1～5である；そして

n_5 は、1～3である、

10

20

30

40

50

化合物またはその塩。

(項目 2)

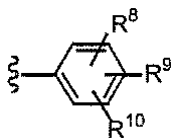
X^1 が、 $-O-$ である、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 3)

Ar^1 および Ar^2 が、それぞれ

【0013】

【化 4】



【0014】

である、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 4)

Ar^2 について、少なくとも 2 つの R^8 、 R^9 および R^{10} が、それぞれ $-CF_3$ である、項目 3 に記載の化合物またはその塩。

(項目 5)

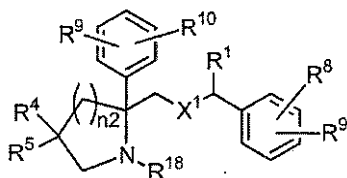
Ar^1 について、 R^8 、 R^9 および R^{10} が、それぞれ独立して、 H 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より選択される、項目 3 に記載の化合物またはその塩。

(項目 6)

式

【0015】

【化 5】



【0016】

によって示される、項目 1 に記載の化合物またはその塩であって、

ここで、 X^1 は、 $-O-$ または $-NR^{34}-$ であり； Ar^2 について、 R^8 および R^9 は、独立して、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OCF_3$ および $-OR^{12}$ からなる群より選択される； Ar^1 について、 R^9 および R^{10} は、独立して、 H 、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より選択される；そして n_2 は、1 もしくは 2 である、化合物またはその塩。

(項目 7)

R^4 および R^5 のうちの 1 つが H であり、そして他が、 $-C(R^{28}R^{29})_{n1}-G$ であり、 n_1 は、0、1 もしくは 2 である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R^4 および R^5 のうちの 1 つが H であり、そして他が、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 R^{19} -ヘテロアリー

ル、

【0017】

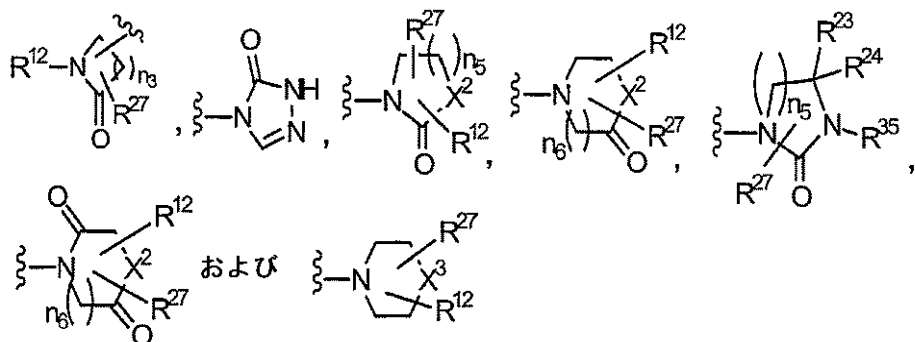
10

20

30

40

【化 6】



10

【0018】

からなる群より選択される、項目 7 に記載の化合物。

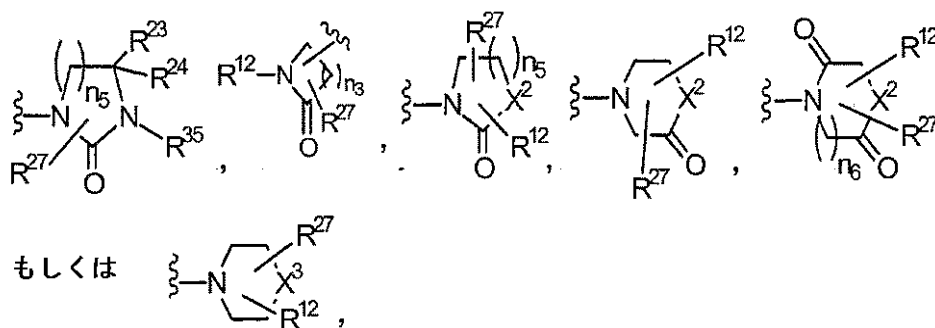
(項目 9)

項目 6 に記載の化合物であって、ここで、 R^4 は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-R^{12}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 R^{19} -ヘテロアリール、

20

【0019】

【化 7】



30

【0020】

であり、 X^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ もしくは $-NR^{35}-$ であり；そして R^5 は、 $-C(O)OR^{13}$ もしくは $-C(O)NR^{13}R^{14}$ である、化合物。

(項目 10)

R^{12} および R^{27} が、独立して H および $-CH_3$ からなる群より選択され； n_3 が、2 または 3 であり；そして n_5 が、1 または 2 である、項目 8 に記載の化合物またはその塩。

(項目 11)

R^{12} および R^{27} が、H であり； n_3 が、2 または 3 であり；そして n_5 が、1 または 2 である、項目 9 に記載の化合物またはその塩。

40

(項目 12)

項目 6 に記載の化合物またはその塩であって、ここで、 R^4 および R^5 は、それらが共に結合される炭素原子と一緒に、 X^2 から独立して選択される 1～3 つの基を含む、4 員環～8 員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロシクロアルケニル環を形成し、但し、少なくとも 1 つの X^2 は、 $-NR^{35}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ であり、該環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} からなる群より独立して選択される 1～6 つの置換基によって置換されている、化合物またはその塩。

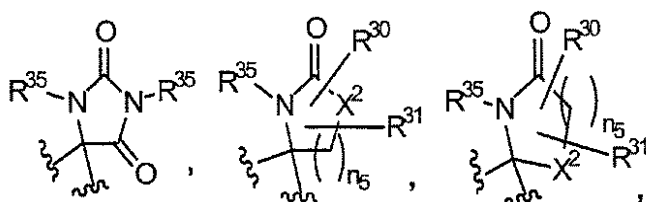
(項目 13)

項目 12 に記載の化合物またはその塩であって、前記 4 員環～8 員環が、

50

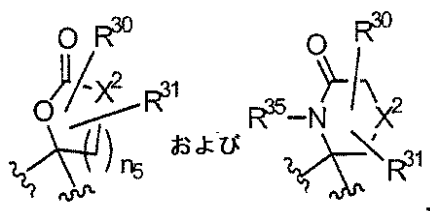
【0021】

【化8】



【0022】

10



【0023】

からなる群より選択され、

ここで、 R^{35} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたはヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり； n_5 は、1、2または3であり； X^2 は、 $-NR^{35}-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり； R^{30} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；そして R^{31} は、 H 、 $-OH$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、化合物またはその塩

20

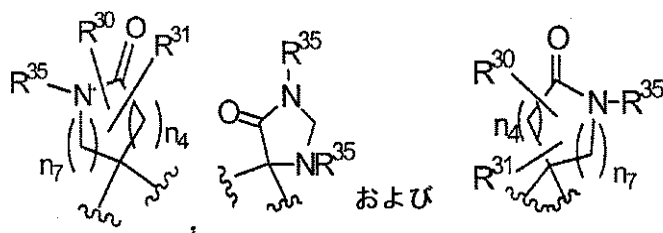
（項目14）

項目12に記載の化合物またはその塩であって、
前記4員環～8員環が、

【0024】

【化9】

30



【0025】

からなる群より選択され、

ここで、 R^{30} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり； R^{31} は、 H 、 $-OH$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 R^{35} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよびヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群より選択され； n_4 および n_7 は、独立して、0～5であり、但し、 n_4 および n_7 の合計は1～5である、化合物またはその塩。

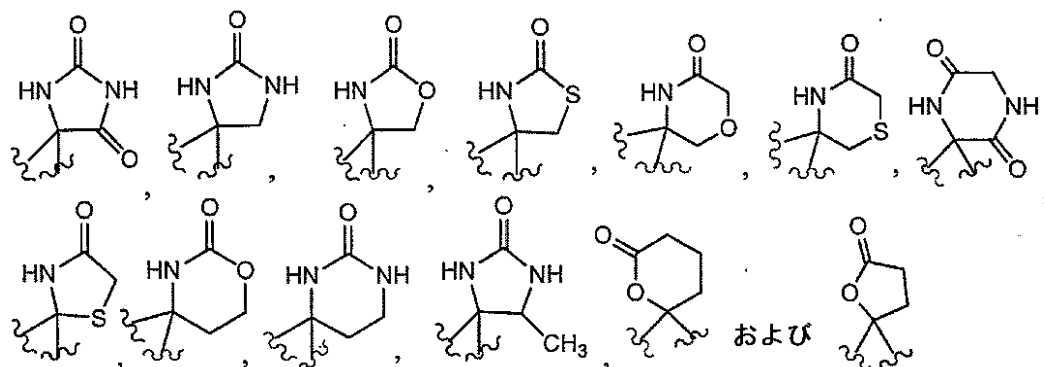
40

（項目15）

前記4員環～8員環が、

【0026】

【化 10】



10

【0027】

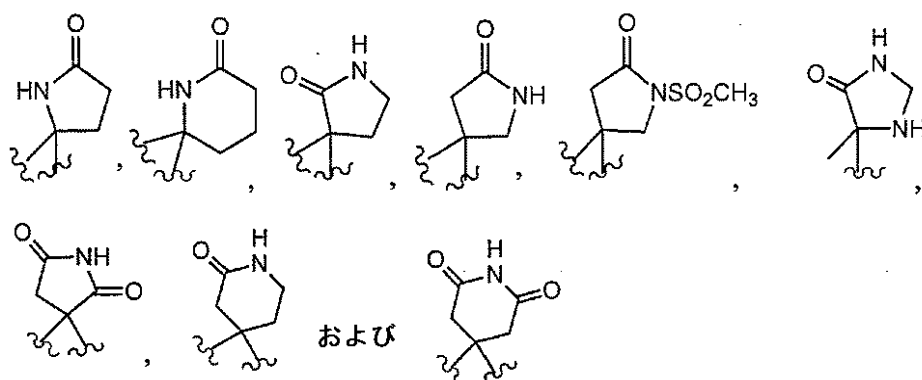
からなる群より選択される、項目 13 に記載の化合物またはその塩。

(項目 16)

前記 4 員環～8 員環が、

【0028】

【化 11】



20

【0029】

からなる群より選択される、項目 14 に記載の化合物。

30

(項目 17)

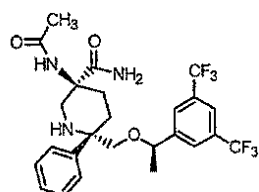
項目 1 に記載の化合物またはその塩であって、前記化合物が、実施例 3、9、12 a、13、14、15、20、23、29、36、40、43 b、44 b、45、50、53、56 b、57、60 a、61、62、63、72 a、73 b、74 a、75 b、76 a、82 a、82 b、90、96、105、106 b、109、110 a、111 a、112 および 113、ならびにそれらの立体異性体からなる群より選択される、化合物またはその塩。

(項目 18)

前記化合物が、

【0030】

【化 12】



40

【0031】

である、項目 17 に記載の化合物またはその塩。

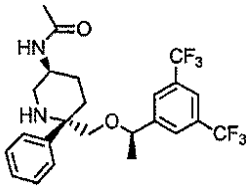
(項目 19)

50

前記化合物が、

【 0 0 3 2 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 3 】

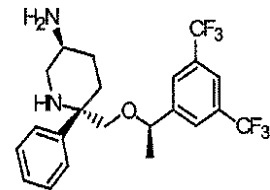
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 0)

前記化合物が、

【 0 0 3 4 】

【 化 1 4 】



【 0 0 3 5 】

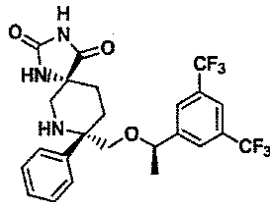
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 1)

前記化合物が、

【 0 0 3 6 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 7 】

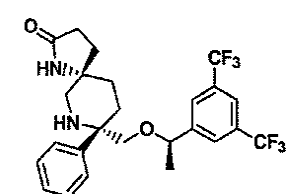
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 2)

前記化合物が、

【 0 0 3 8 】

【 化 1 6 】



【 0 0 3 9 】

である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 3)

前記化合物が、

【 0 0 4 0 】

10

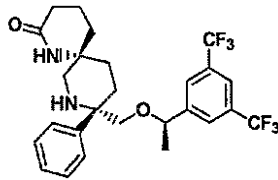
20

30

40

50

【化 1 7】



【0 0 4 1】

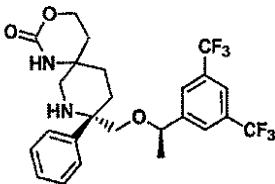
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 4)

前記化合物が、

【0 0 4 2】

【化 1 8】



【0 0 4 3】

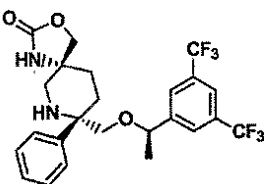
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 5)

前記化合物が、

【0 0 4 4】

【化 1 9】



【0 0 4 5】

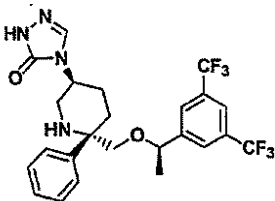
である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 6)

前記化合物が、

【0 0 4 6】

【化 2 0】



【0 0 4 7】

である、項目 1 7 に記載の化合物またはその塩。

(項目 2 7)

薬学的に受容可能なキャリア中に、少なくとも 1 つの項目 1 に記載の化合物の治療有効量を含む、薬学的組成物。

(項目 2 8)

少なくとも 1 つの選択的セロトニン再取り込みインヒビターをさらに含む、項目 2 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 9)

少なくとも 1 つのセロトニン 5-H T₃ レセプターアンタゴニスト、または少なくとも 1

10

20

30

40

50

つのコルチコステロイドまたは少なくとも 1 つの置換ベンズアミドをさらに含む、項目 27 に記載の薬学的組成物。

(項目 30)

少なくとも 1 つのセロトニン 5-H T₃ レセプターアンタゴニストおよび少なくとも 1 つのコルチコステロイドをさらに含む、項目 27 に記載の薬学的組成物。

(項目 31)

少なくとも 1 つの置換ベンズアミドおよび少なくとも 1 つのコルチコステロイドをさらに含む、項目 27 に記載の薬学的組成物。

(項目 32)

患者における生理学的障害、症状または疾患を処置するための医薬の調製のための項目 1 に記載の化合物の使用であって、該生理学的障害、症状または疾患は、呼吸器疾患、咳、炎症性疾患、皮膚障害、眼科障害、うつ病、不安、恐怖症、双極性障害、アルコール依存症、精神活性物質の濫用、癲癇、痛覚、精神疾患、精神分裂病、アルツハイマー病、A l D 関連痴呆、タウン疾患、ストレス関連障害、強迫障害、多食症 (b u l e m i a)、拒食症、過食症、躁病、月経前症候群、胃腸障害、アテローム性動脈硬化症、繊維化障害、肥満、I I 型糖尿病、頭痛、神経痛、手術後疼痛、慢性疼痛症候群、膀胱障害、泌尿生殖障害、嘔吐または悪心である、使用。

10

(項目 33)

喘息、嘔吐、悪心、うつ病、不安、咳または片頭痛を処置するための項目 32 に記載の使用。

20

(項目 34)

少なくとも 1 つの選択的セロトニン再取り込みインヒビターをさらに含む、うつ病または不安を処置するための項目 33 に記載の使用。

(項目 35)

少なくとも 1 つのセロトニン 5-H T₃ レセプターアンタゴニスト、または少なくとも 1 つのコルチコステロイドまたは少なくとも 1 つの置換ベンズアミドをさらに含む、嘔吐を処置するための項目 33 に記載の使用。

(項目 36)

少なくとも 1 つのセロトニン 5-H T₃ レセプターアンタゴニストおよび少なくとも 1 つのコルチコステロイドをさらに含む、嘔吐を処置するための項目 33 に記載の使用。

30

(項目 37)

少なくとも 1 つの置換ベンズアミドおよび少なくとも 1 つのコルチコステロイドをさらに含む、嘔吐を処置するための項目 33 に記載の使用。

(項目 38)

ニューロキニン-1 レセプター部位でのサブスタンス P の効果をアンタゴナイズするための医薬または少なくとも 1 つのニューロキニン-1 レセプターをブロックするための医薬の調製のための項目 1 に記載の化合物の使用。

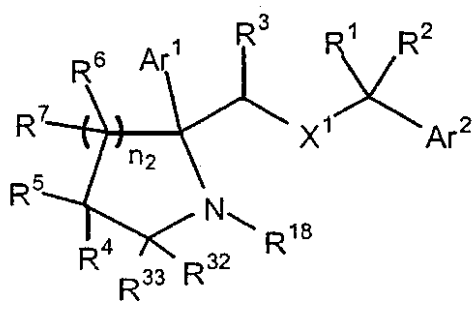
【0048】

本発明の 1 つの局面において、式 (I) :

【0049】

40

【化 21】



(I)

50

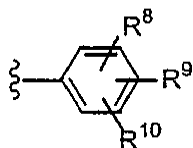
【0050】

を有する化合物、またはその薬学的受容可能な塩が提供され、この式において、

$A r^1$ および $A r^2$ は、それぞれ独立して、 R^{1-7} -ヘテロアリールおよび

【0051】

【化22】



10

【0052】

からなる群より選択され、

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{3-4}-$ 、 $-N(COR^{1-2})-$ 、
 もしくは $-N(SO_2R^{1-5})-$ であり；

X^1 が、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(COR^{1-2})-$ もしくは $-N(SO_2R^{1-5})-$ である場合：

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択されるか；または R^1 および R^2 は、それらが共に結合された炭素原子と一緒に化学的に実現可能な $C_3 \sim C_6$ アルキレン環を形成するか；あるいは

20

X^1 が、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-NR^{3-4}-$ である場合：

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択されるか；または R^1 および R^2 は、それらが共に結合された炭素原子と一緒に化学的に実現可能な $C_3 \sim C_6$ アルキレン環を形成するか；あるいは R^1 および R^2 は、それらが共に結合された炭素原子と一緒に $C=O$ 基を形成する；

R^3 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ からなる群より選択される；

各 R^6 は、独立して H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-OH$ からなる群より選択される；

各 R^7 は、独立して H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される；

30

n_2 は 1～4 である；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $-(CR^{2-8}R^{2-9})_{n_1}-G$ からなる群より選択される、

ここで、

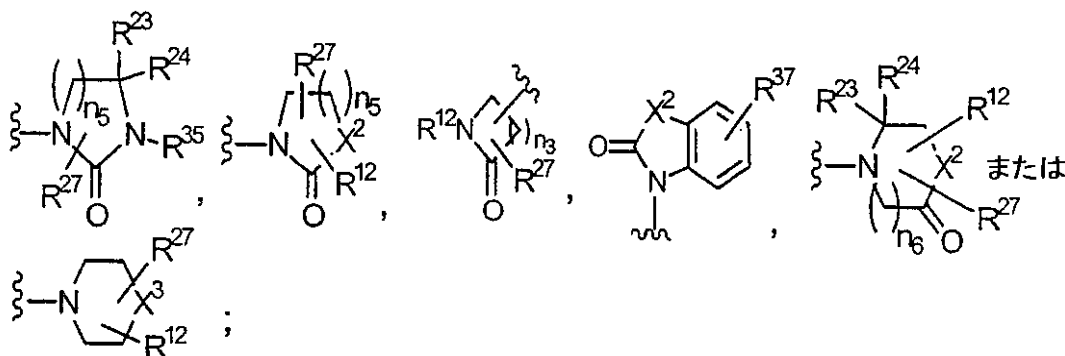
n_1 は、0～5 である；そして

G は、 H 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-O-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-SO_2NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-NR^{1-2}SO_2R^{1-3}$ 、 $-NR^{1-2}C(O)R^{1-4}$ 、 $-NR^{1-2}C(O)OR^{1-3}$ 、 $-NR^{1-2}(C(O)NR^{1-3}R^{1-4})$ 、 $-C(O)NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(O)OR^{1-3}$ 、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(R^{1-9})_r$ -アリール、 $(R^{1-9})_r$ -ヘテロアリール、 $-OC(O)R^{1-4}$ 、 $-OC(O)NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=NOR^{1-4})(R^{1-3})$ 、 $-C(O)R^{1-3}$ 、 $-C(OR^{1-2})(R^{1-3})(R^{1-4})$ 、必要に応じて、 R^{3-0} および R^{3-1} 、

40

【0053】

【化 2 3】



10

【0054】

からなる群より独立して選択される 1～4 つの置換基によって置換されたヘテロシクロアルケニルである；あるいは

R^4 および R^5 は、共に $=O$ 、 $=NOR^{12}$ である；または

R^4 および R^5 は、それらが共に結合された炭素原子と一緒にあって、 X^2 から独立して選択される 1～3 つの基を有する化学的に実現可能な 4 員環～8 員環のヘテロシクロアルキル環もしくはヘテロシクロアルケニル環を形成し、但し、少なくとも 1 つの X^2 は、 $-NR^{35}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ もしくは $-SO_2-$ であり、この化学的に実現可能な環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} からなる群より独立して選択される 1～6 つの置換基によって置換されている；

20

但し、 R^4 および R^5 は、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群より共には選択されない；

さらに、但し、 R^4 および R^5 のうちの一方が、 $-OH$ である場合、 R^4 および R^5 のもう一方は、アルキルでも $(R^{19})_r$ -アリールでもない；

R^8 、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-OR^{12}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-COOR^{12}$ 、 $-CONR^{21}R^{22}$ 、 $-OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NR^{21}COR^{12}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $-S(O)_nR^{15}$ 、 $(R^{19})_r$ -アリールおよび $(R^{19})_r$ -ヘテロアリールからなる群より選択される；

30

R^{12} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである；

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CH_2CF_3$ 、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される；または

R^{13} および R^{14} は、それらが共に結合された窒素原子と一緒にあって、必要に応じて $-OR^{12}$ で置換される化学的に実現可能な 4 員環～7 員環の飽和もしくは不飽和の環を形成し、ここで、その環中の炭素原子のうちの 1 つは、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^3$ からなる群より選択されるヘテロ原子によって必要に応じて置換される；

40

n_6 は、0、1 もしくは 2 である；

R^{15} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-CF_3$ もしくは $-CH_2CF_3$ である；

R^{18} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_2 \sim C_6)$ アルキルもしくは $-P(O)(OH)_2$ である；

各 R^{19} は、それらが結合されたアリール環もしくはヘテロアリール環上の置換基であり、そして、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2$

50

F、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル)、 $-\text{COOR}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ および $-\text{S}(\text{O})_{n6}\text{R}^{15}$ からなる群より選択される；

R^{21} および R^{22} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルおよびベンジルからなる群より選択される；あるいは

R^{21} および R^{22} は、それらが共に結合された窒素原子と一緒にあって、化学的に実現可能な飽和もしくは不飽和の4員環～7員環を形成し、その環中の炭素原子のうちの1つは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{NR}^{34}-$ からなる群より選択されるヘテロ原子によって必要に応じて置換される；

10

R^{23} および R^{24} は、それぞれ、独立して、H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される；あるいは

R^{23} および R^{24} は、それらが共に結合された炭素原子と一緒にあって、 $\text{C}=\text{O}$ もしくはシクロプロピル基を形成する；

R^{27} は、H、 $-\text{OH}$ もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである；

R^{28} および R^{29} は、それぞれ独立して、H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルからなる群より選択される；

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立して、H、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ からなる群より選択される；あるいは

20

R^{30} および R^{31} は、それらが共に結合された炭素原子と一緒にあって、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、シクロプロピル環もしくは $=\text{NR}^{36}$ を形成する；

R^{32} および R^{33} は、それぞれ独立して、H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択される；

R^{34} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルもしくはヒドロキシ ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキルである；

R^{35} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、アリル、ヒドロキシ ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ もしくは $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{SO}_2-\text{R}^{15}$ である；

30

R^{36} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_8$) シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ もしくは OR^{12} である；

R^{37} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される1～3つの置換基である；

r は、1～3である；

X^2 は、 $-\text{NR}^{35}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ もしくは $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ である；

X^3 は、 $-\text{NR}^{34}-$ 、 $-\text{N}(\text{CONR}^{13}\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{15})-$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^{12})-$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{NHR}^{13})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ もしくは $-\text{CR}^{12}\text{F}-$ である；

40

n_3 は、1～5である；そして

n_5 は、1～3である。

【0055】

本発明は、式(I)を有する少なくとも1つの化合物を包含し、この化合物とは、式(I)を有する化合物の任意かつすべてのジアステレオマー、鏡像異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体、互変異性体またはプロドラッグ、ならびにその対応する塩、溶媒和物(例えば、水和物)、エステルなどを包含する。式(I)を有する化合物は、種々の疾患、症状、および生理的障害(例えば、嘔吐、抑鬱、不安、および咳)を処置するため

50

に有用であり得る。

【0056】

本発明の別の局面は、式（I）の化合物を単独でかまたは別の活性因子とともに含み、かつその薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含む、薬学的組成物を包含する。本発明の化合物および組成物は、単独でか、もしくは他の活性因子、および／または種々の疾患、症状、および生理的障害（例えば、本明細書中に開示されるもの）を処置するための方法と組み合わせて使用され得る。

【0057】

（詳細な説明）

以下の定義および用語は、本明細書中で使用されるか、さもなければ、当業者に公知である。他のように述べられない限り、以下の定義は、本明細書および特許請求の範囲全体にわたって適用される。これらの定義は、他のように示されない限り、用語が単独で使用されるかまたは他の用語と組み合わせて使用されるかに関わらず、適用される。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」に対して適用され、ならびに、「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」、「アルコキシ」などの「アルキル」部分に対して適用される。

10

【0058】

用語「置換（された）」とは、本明細書中で使用される場合、特定の基から選択される原子またはラジカルを含む所定の構造における、1つ以上の原子（通常は水素原子）の置換を意味する。1つより多くの原子が、同じ特定の基から選択される置換基で置換される状況において、その置換基は、他のように特定されない限りは、すべての位置において、同じであっても異なってもいづれであってもよい。

20

【0059】

用語「ヘテロ原子」とは、本明細書中で使用される場合、窒素原子、イオウ原子、または酸素原子を意味する。同じ基における複数のヘテロ原子は、同じであっても異なってもよい。

【0060】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、指定された数の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖である。炭素原子の数が指定されていない場合、その炭素鎖は、1個から24個までの炭素原子であり、より好ましくは、1個から12個までの炭素原子であり、最も好ましくは、1個から6個までの炭素原子である。

30

【0061】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、3個から8個までの炭素原子を有する、飽和の安定な非芳香族炭素環式環を意味する。好ましい炭素環式環は、3個から6個までの炭素原子を有する。このシクロアルキルは、安定な構造を生じる任意の環内炭素原子にて結合され得る。シクロアルキルラジカルの例としては、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、シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0062】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、1個から2個の芳香環を有する、芳香族の、単環または二環の、炭素環式環を意味する。そのアリール部分は、一般的には、6個から14個までの炭素原子を有し、可能な結合点として意図されるそのアリール部分の利用可能な全ての置換可能な炭素原子を含む。代表的な例としては、フェニル、クメニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。

40

【0063】

用語「ヘテロアリール」とは、本明細書中で使用される場合、1個または2個の芳香環と、その芳香環中の1個から4個までの窒素原子、酸素原子、もしくはイオウ原子とを含む、単環または二環の、化学的に実現可能な環系を意味する。代表的には、ヘテロアリール基は、5個もしくは6個の原子の環式基、または9個もしくは10個の原子の二環式基を示し、その原子のうちの少なくとも1つは、炭素であり、芳香族特徴を提供するために十分な数のパイ（ π ）電子を有する炭素環式環に割り込んでいる少なくとも1つの酸素原

50

子、イオウ原子もしくは窒素原子を有する。代表的なヘテロアリール（ヘテロ芳香族）基は、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、フラニル基、ベンゾフラニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、オキサゾリル基、ピロリル基、イソキサゾリル基、1, 3, 5-トリアジニル基、およびインドリル基である。このヘテロアリール基は、置換可能な任意の炭素または窒素にて、結合を介してその分子の残り部分に結合され得る。

【0064】

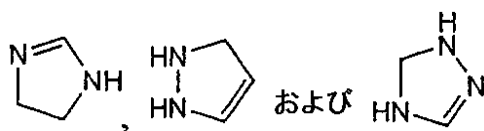
用語「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、3員から8員まで、好ましくは5員または6員を有し、かつ2～7個の炭素原子と、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、および $NR^{35}-$ からなる群より独立して選択される1個から3個のヘテロ原子とを含む、飽和環式環を意味する。代表的なヘテロシクロアルキル環は、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどである。このヘテロシクロアルキル環は、置換可能な環炭素または置換可能な環窒素のいずれかを介して、その構造の残り部分に結合され得る。

【0065】

用語「ヘテロシクロアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、3員から8員まで、好ましくは5員または6員を有し、かつ2～7個の炭素原子と、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、および $NR^{35}-$ からなる群より独立して選択される1個から3個のヘテロ原子とを含み、かつ環中に少なくとも1つの二重結合を有するが芳香族特徴は有さない、環式環を意味する。そのような環の例は、

【0066】

【化24】



【0067】

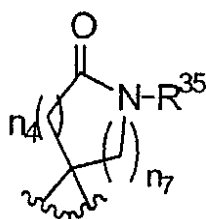
であり、ここで、その環は、置換可能な環炭素または置換可能な環窒素のいずれかを介して、その構造の残り部分に結合され得る（例えば、 R^4 において、Gがヘテロシクロアルケニルである場合、置換可能な環炭素または置換可能な環窒素のいずれかを介して、 $(CR^{28}R^{29})_{n_1}$ 基に結合され得る）。

【0068】

R^4 および R^5 が X^2 から独立して選択される1個、2個、または3個の基を含む環を形成し、かつ X^2 のうちの1つまたは2つが炭素である場合、その環の可変のサイズは、 n_4 および n_7 により規定され得、 n_4 および n_7 は、0～5から独立して選択され、但し、 n_4 と n_7 との和は、1～5である。ヘテロ原子が NR^{35} であり、 X^2 が $-CH_2-$ であり、 R^{30} と R^{31} とが一緒になってカルボニル基を形成する代表的な構造は、

【0069】

【化25】



10

20

30

40

50

【0070】

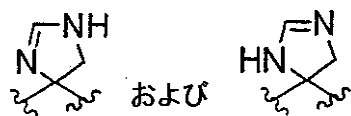
により示される。

【0071】

R^4 と R^5 とが、それらが結合する炭素と一緒にあって、ヘテロシクロアルケニル環を形成する場合、そのような環の例は、

【0072】

【化26】



10

【0073】

である。

【0074】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用される場合、炭化水素鎖（例えば、アルキル基またはアルケニル基）に結合した酸素原子（例えば、 $-O-$ アルキルまたは $-O-$ アルケニル）を意味する。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、およびイソプロポキシ基が挙げられる。

【0075】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、置換炭化水素鎖、好ましくは、少なくとも1つのヒドロキシ置換基（すなわち、 $-OH$ ）を有するアルキル基を意味する。代表的なヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基およびヒドロキシプロピル基が挙げられる。

20

【0076】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨードの原子ラジカルを意味する。

【0077】

反対であると他で知られ、記述されまたは示されない限り、対象の構造に対する複数の用語置換基（単一の部分を同定するために合わされる複数の用語）についての結合点は、複数の用語の最後に名付けられた用語を介する。例えば、「アリーリアルキル」置換基は、置換基の「アルキル」部分を介して、標的構造に結合する。逆に、置換基が、「アルキルアリール」である場合、その置換基は、置換基のアリール部分を介して、標的構造に結合する。同様に、シクロアルキルアルキル置換基は、置換基の后者の「アルキル」部分を介して、標的構造に結合する（例えば、構造 $-アルキル-シクロアルキル$ ）。

30

【0078】

変数が、構造式に一度より多く現れる場合、例えば、 R^8 は、各出現におけるその定義は、全ての他の出現でのその定義とは独立している。

【0079】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合、患者への投与後に、化学的プロセスまたは生理学的プロセスを介してインビボで薬物を放出する薬物前駆体（例えば、生理学的pHにもたらされるかまたは酵素作用を介してもたらされる際に、プロドラッグは、所望の薬物形態に変換される）である化合物を意味する。プロドラッグの議論は、T. HiguchiおよびV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14巻、A. C. S. シンポジウムシリーズ（1987）、およびBoireversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press（1987）（各々は、その全体が本明細書で参考として援用される）に提供される。

40

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物な

50

らびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に生じる生成物を包含することが意図される。

【0081】

実施例を行う際に示される以外に、または他に示される場合に、成分の量、反応条件などを表す本明細書および特許請求の範囲で使用される全ての数字は、用語「約」により全ての例において改変されるものとして理解される。

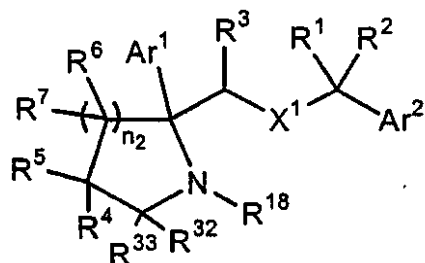
【0082】

式(I)を有する化合物：

【0083】

【化27】

10



【0084】

または、薬学的に受容可能なその塩を参照して、以下の化合物が好ましい。

20

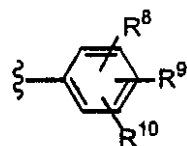
【0085】

ここで、

Ar¹およびAr²は、各々、好ましくは、

【0086】

【化28】



30

【0087】

であり、ここで、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、各々独立して、本発明の要旨において上記のように定義される。より好ましくは、Ar²について、R¹⁰はH、そしてR⁸およびR⁹は、独立して、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、-OCF₃および-OR¹²からなる群より選択され；Ar¹について、R⁹およびR¹⁰は、独立して、H、-OHおよびハロゲンからなる群より選択される。変数n₂は、好ましくは1または2である。

【0088】

X¹は、好ましくは、-O-または-NR³⁴である。より好ましくは、X¹は、-O-である。

40

【0089】

R¹およびR²は、各々好ましくは独立して、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される。より好ましくは、R¹およびR²は、各々独立して、HおよびCH₃からなる群より選択される。

【0090】

R³は、好ましくは、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される。より好ましくは、R³は、Hである。

【0091】

各R⁶は、好ましくは独立して、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される。なおより好ましくは、各R⁶は、Hである。

50

【0092】

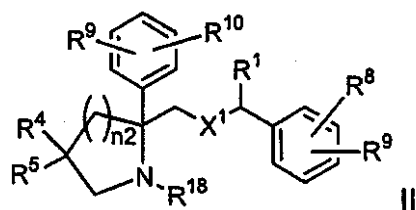
各 R^7 は、好ましくは独立して、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択される。なおより好ましくは、各 R^7 は、Hである。

【0093】

式I Iの化合物：

【0094】

【化29】



10

【0095】

がより好ましく、

ここで、 X^1 は、 $-O-$ または $-NR^{34}$ であり； R^8 および R^9 は、独立して、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OCF_3$ および $-OR^{12}$ からなる群より選択され； R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $-OH$ およびハロゲンからなる群より選択され；変数 n_2 は、1または2である。

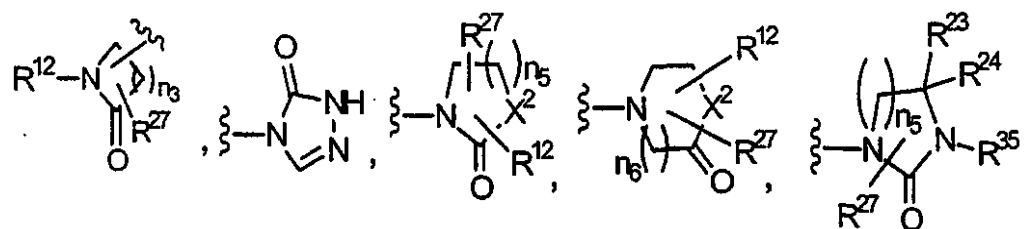
20

【0096】

式Iおよび式I Iの好ましい化合物は、 R^4 および R^5 のうちの1つが、Hであり、それ以外は、 $-C(R^{28}R^{29})_{n_1}-G$ であり、 n_1 が、0、1または2の化合物である。より好ましい化合物としては、 R^4 および R^5 のうちの1つが、Hであり、それ以外が、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 R^{19} -ヘテロアリール、

【0097】

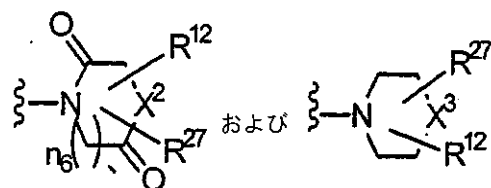
【化30-1】



30

【0098】

【化30-2】



40

【0099】

からなる群より選択される化合物である。さらにより好ましい化合物は、 R^{12} および R^{27} は、独立して、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され、特に、Hおよび $-CH_3$ 、そしてより特に、両方ともHであり； n_3 が、2または3であり；そして n_5 が、1または2である化合物である。

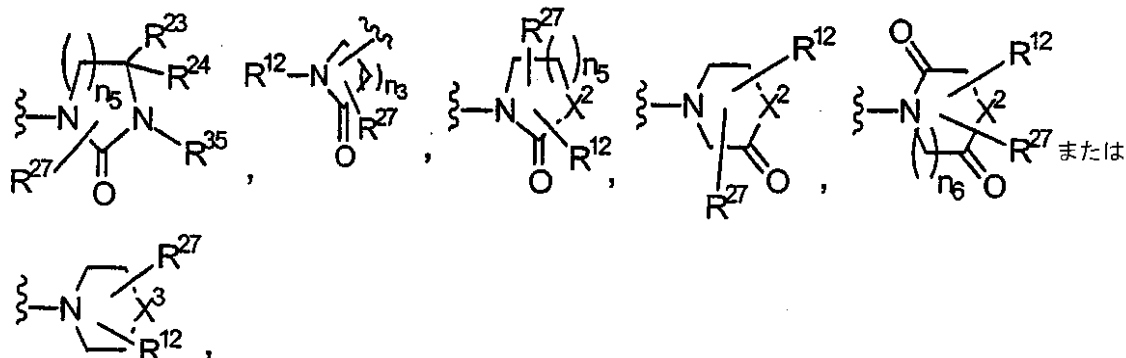
50

【0100】

別の実施形態において、式 I および式 I I の好ましい化合物は、 R^4 が、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 R^{19} -ヘテロアリール、

【0101】

【化31】



10

【0102】

であり、ここで、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ または $-NR^{35}$ であり；そして R^5 は、 $-C(O)OR^{13}$ または $-C(O)NR^{13}R^{14}$ である化合物である。より好ましい化合物は、 R^{12} は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_8 シクロアルキルからなる群より選択され； R^{27} は、 H であり； n_3 は、2 または 3 であり；そして n_5 が、1 または 2 である化合物である。

20

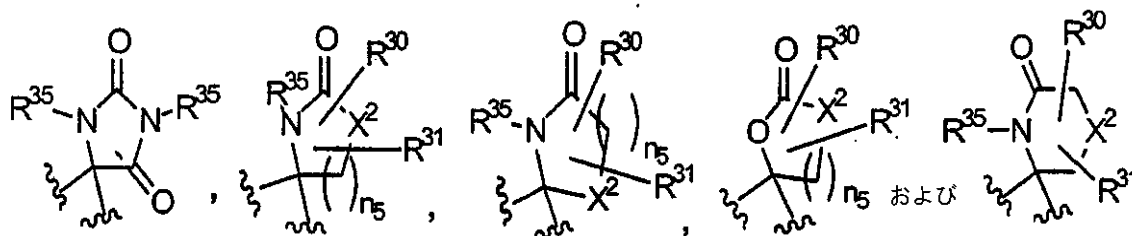
【0103】

式 I および式 I I の化合物のなお別の好ましい実施形態は、 R^4 および R^5 が、それらがともに結合する炭素原子と一緒にあって、4～8 員環のヘテロシクロアルキル環またはヘテロシクロアルケニル環を形成し、この環は、 X^2 から独立して選択される 1～3 個の基を含み、但し、少なくとも 1 つの X^2 は、 $-NR^{35}$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ であり、この環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} からなる群より独立して選択される 1～6 個の置換基で置換される化合物である。より好ましい化合物は、4～8 員環が、以下：

30

【0104】

【化32】



40

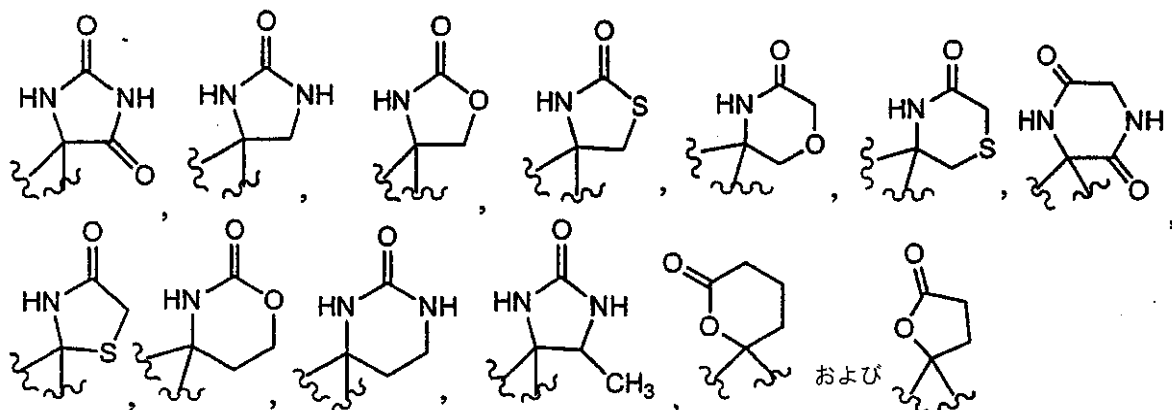
【0105】

からなる群より選択され、ここで、 R^{35} は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル (C_1-C_6) アルキル、またはヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルであり； n_5 が、1、2 または 3 であり； X^2 は、 $-NR^{35}$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；そして R^{30} は、 H 、 C_1-C_6 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルであり；そして R^{31} は、 H 、 $-OH$ または C_1-C_6 アルキルである化合物である。特に好ましくは、4～8 員環が、以下：

【0106】

50

【化 3 3】



10

【0107】

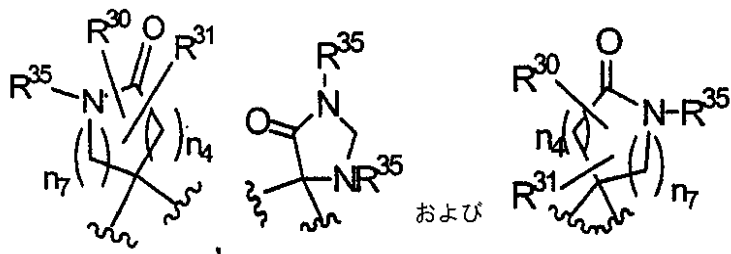
からなる群より選択される化合物である。これらの環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} で置換される。

【0108】

R^4 および R^5 が環を形成する好ましい化合物のなお別の群は、この環が、以下：

【0109】

【化 3 4】



20

【0110】

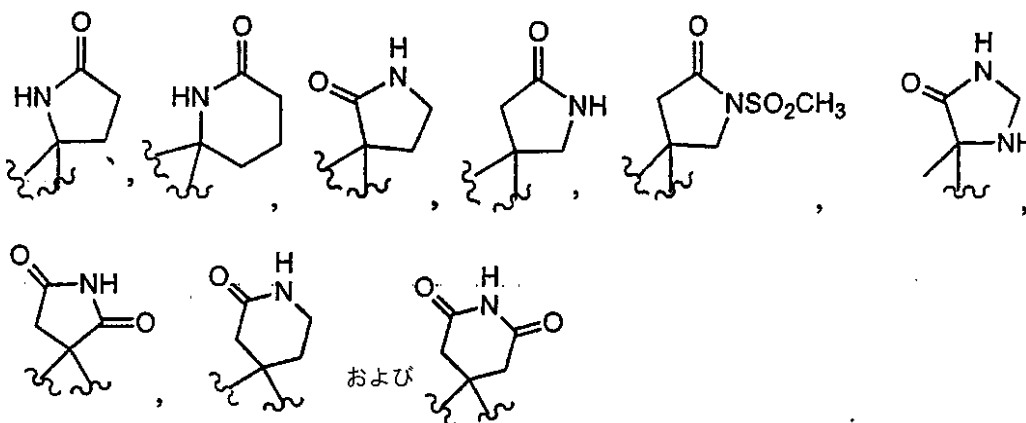
からなる群より選択され、

ここで、 R^{30} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルであり； R^{31} は、H、 $-OH$ または C_1-C_6 であり；各 R^{35} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル (C_1-C_6) アルキルおよびヒドロキシ (C_1-C_6) アルキルからなる群より選択され； n_4 および n_7 が、独立して、0~5であり、但し、 n_4 および n_7 の合計は、1~5である群である。特に好ましくは、4~8員環が、以下：

30

【0111】

【化 3 5-1】



40

50

【0112】

からなる群より選択される化合物である。これらの環は、必要に応じて、 R^{30} および R^{31} で置換される。

【0113】

本発明のなお別の実施形態において、 R^4 および R^5 の少なくとも1つが、 Ar^1 置換基に対して *cis* 配向であることが好ましい。

【0114】

R^{15} は、好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-CF_3$ である。より好ましくは、 R^{15} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0115】

R^{18} は、好ましくは、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。より好ましくは、 R^{18} は、Hまたは CH_3 である。さらにより好ましくは、 R^{18} は、Hである。

10

【0116】

各 R^{19} は、それが結合するアリール環またはヘテロアリール環上の置換基であり、好ましくは、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-OCH_2F$ からなる群より独立して選択される。より好ましくは、各 R^{19} は、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択される。

【0117】

好ましくは、 r は、1または2である。より好ましくは、 r は、1である。

【0118】

R^{21} および R^{22} は、各々好ましくは、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より独立して選択される。より好ましくは、 R^{21} および R^{22} は、各々、Hおよび CH_3 からなる群より独立して選択される。

20

【0119】

R^{23} および R^{24} は、各々好ましくは、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または、 R^{23} および R^{24} は、一緒に $=O$ である。より好ましくは、 R^{23} および R^{24} は、各々、Hおよび CH_3 からなる群より独立して選択される。

【0120】

R^{28} および R^{29} は、好ましくは、Hおよび CH_3 からなる群より独立して選択される。

30

【0121】

R^{30} および R^{31} は、好ましくは、Hおよび $C_1 - C_2$ アルキルからなる群より独立して選択されるか、または、 R^{30} および R^{31} は、一緒に $=O$ である。より好ましくは、 R^{30} および R^{31} は、各々、Hおよび CH_3 からなる群より独立して選択される。

【0122】

R^{32} および R^{33} は、好ましくは、Hおよび CH_3 からなる群より独立して選択される。さらにより好ましくは、 R^{32} および R^{33} は、各々Hである。

【0123】

R^{36} は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。より好ましくは、 R^{36} は、Hまたは CH_3 である。

40

【0124】

R^{37} は、好ましくは、H、 $-CH_3$ およびハロゲンからなる群より選択される1または2の置換基である。

【0125】

本発明の好ましい化合物は、実施例3、9、12a、13、14、15、20、23、29、36、40、43b、44b、45、50、53、56b、57、60a、61、62、63、72a、73b、74a、75b、76a、82a、82b、90、96、105、106b、109、110a、111a、112および113において以下に示される化合物である。実施例12a、43b、72a、73b、109、110aおよび

50

111aの化合物が、より好ましい。

【0126】

式(I)を有する化合物は、NK₁レセプターの有効なアンタゴニストであり得、そしてNK₁レセプター部位において、その内因性アゴニストであるサブスタンスPの効果のアンタゴニストであり得、そして従って、このレセプターの活性によって引き起こされるか、または悪化される状態を処置する際に有用であり得る。式(I)を有する化合物のインビトロおよびインビボでのNK₁活性、NK₂活性およびNK₃活性は、当該分野で公知の種々の手順(例えば、NK₁アゴニストであるサブスタンスPの活性を阻害する能力についての試験)によって決定され得る。ニューロキニンアゴニスト活性の%阻害は、最大特異的結合(「MSB」)の%と100%との間の差である。MSBの%は、以下の式

10

【0127】

【化35-2】

$$\% \text{MSB} = \frac{(\text{未知のdpm}) - (\text{非特異的結合のdpm})}{(\text{全結合のdpm}) - (\text{非特異的結合のdpm})} \times 100$$

【0128】

により定義され、ここで、「dpm」は、「1分あたりの壊変」を表す。次いで、化合物が結合の50%阻害を生成する濃度を使用して、Chang-Prusoff式を用いて阻害定数(「Ki」)を決定する。

20

【0129】

インビボでの活性は、Science, 281, 1640-1695 (1998) (これは、その全体が本明細書で参考として援用される)に記載されるように、アレチネズミにおけるアゴニスト誘導性足タップの阻害によって測定され得る。式(I)を有する化合物は、種々の程度のNK₁アンタゴニスト活性を提示し得ることが認識される。例えば、特定の化合物は、他のものと比較して、より強いNK₁アンタゴニスト活性を提示し得る。

【0130】

本発明の化合物は、Ki値(nM)によって測定されるように、NK₁レセプターに対しての強力な親和性を提示する。本発明の化合物についてのこれらの活性(有効性)は、それらのKi値を測定することによって決定される。Ki値が小さいほど、NK₁レセプターのアンタゴナイズについての化合物は、より活性がある。本発明の化合物は、広い範囲の活性を提示する。式(I)を有する化合物についてのNK₁平均Ki値は、一般的に、0.01nM~約1000nMの範囲であり、好ましくは、約0.01nM~約500nMであり、そして約0.01nM~約100nMの値が、より好ましい。NK₁レセプターに対して0.01nM~約10nMの平均Ki値を有する化合物が、さらにより好ましい。最も好ましい化合物は、0.01nM~約3nMのNK₁平均Ki値を有する。上記の好ましい化合物は、以下のKi値を有する。実施例43b: 0.77nM; 72a: 0.66nM; 73b: 0.2nM; 109: 0.1nM; 110a: 0.41nM; および111a: 0.38nM。

30

40

【0131】

本発明の化合物はまた、(i)NK₂レセプターおよび/または(ii)NK₃レセプターをアンタゴナイズするのとは反対に、NK₁レセプターのアンタゴナイズについては高度に選択的である。化合物の選択比が、NK₂レセプターのKiに対するNK₁レセプターのKi、そして/または独立してNK₃レセプターのKiに対するNK₁レセプターのKiについて約100より大きい場合、化合物は、本明細書において、それぞれNK₂レセプターおよび/またはNK₃レセプターとは反対に、NK₁レセプターを選択的なアンタゴニストであるとして定義される。

【0132】

50

式 (I) を有する化合物は、少なくとも 1 つの不斉炭素原子を有し得る。全ての異性体 (立体異性体、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、レジオステレオマー (regioisomer)、互変異性体および回転異性体が挙げられる) は、本発明の一部であることが意図される。式 (I) を有する化合物またはそれらの前駆体に由来する、プロドラッグ、塩、溶媒和物、エステルなどもまた、本発明の範囲内にある。本発明は、純粋な形態および混合形態 (ラセミ混合物が挙げられる) の d 異性体および l 異性体を包含する。異性体は、光学的に純粋もしくは光学的に富化された出発物質を反応させる、または式 (I) を有する化合物の異性体を分離することのいずれかにより、従来の技術を用いて調製され得る。当業者は、式 (I) を有するいくつかの化合物に関して、特定の異性体が、他の異性体よりも高い薬理学的活性を示し得ることを認識する。

10

【0133】

式 (I) を有する化合物に関しては、多くの用途が存在する。例えば、式 (I) を有する化合物は、哺乳動物 (例えば、ヒト) におけるニューロキニンレセプター (特に、NK₁レセプター) のアンタゴニストとして有用であり得る。それゆえ、これらは、哺乳動物 (ヒトおよび動物) の、例えば、以下の種々の疾患状態 (生理学的な障害、症状および疾患) のうちの 1 以上を処置および予防する際に有用であり得る：呼吸器疾患 (例えば、慢性肺疾患、気管支炎、肺炎、喘息、アレルギー、咳および気管支痙攣)、炎症性疾患 (例えば、関節炎および乾癬)、皮膚障害 (例えば、アトピー性皮膚炎および接触皮膚炎)、眼科障害 (例えば、網膜炎、眼の高血圧 (ocular hypertension) および白内障)、中枢神経系状態 (例えば、鬱病 (例えば、神経症鬱病)、不安 (例えば、一般的不安、社会的不安およびパニック不安障害)、恐怖症 (例えば、社会恐怖)、ならびに双極性障害)、嗜癮 (例えば、アルコール依存症および精神活性物質の濫用)、癲癇、痛覚、精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、AID 関連痴呆、タウン病 (Towne's disease)、ストレス関連障害 (例えば、心的外傷後ストレス障害)、強迫 (obsessive/compulsive) 障害、摂食障害 (例えば、多食症 (bulimia)、神経性食欲および過食症)、躁病、月経前症候群、胃腸障害 (例えば、過敏性腸症候群、クローン病、大腸炎および嘔吐)、アテローム性動脈硬化症、線維化障害 (例えば、肺線維症)、肥満、II 型糖尿病、疼痛関連障害 (例えば、頭痛 (例えば、片頭痛、神経障害疼痛、手術後疼痛、および慢性疼痛症候群))、膀胱および尿生殖器の障害 (例えば、間質性膀胱炎および尿失禁)、ならびに悪心。特に、式 (I) を有する化合物は、微小血管漏出および粘液分泌に関連した疾患状態を処置するために有用である。その結果、本発明の化合物は、喘息、嘔吐、悪心、鬱病、不安、咳および疼痛関連障害の処置および予防において特に有用である。

20

30

【0134】

本発明のなお別の局面では、このような処置が必要である哺乳動物における、ニューロキニン-1レセプター部位にてサブスタンス P の作用を拮抗するための方法または 1 以上のニューロキニン-1レセプターを遮断するための方法が提供され、これらの方法は、有効量の、式 (I) を有する少なくとも 1 つの化合物をこの哺乳動物に投与する工程を包含する。

【0135】

本発明の別の局面では、有効量の、1 以上の本発明の NK₁レセプターアンタゴニストを、有効量の、1 以上の選択的セロトニン再取り込みインヒビター (「SSRI」) と組み合わせ、鬱病または不安を処置し得る。SSRI は、ニューロンから放出されたセロトニンのシナプス前再蓄積のそれらの阻害によって、セロトニンのシナプス利用可能性を変更する。その全体が本明細書中に参考として援用される、U. S. 6, 162, 805 は、NK₁レセプターアンタゴニストおよび SSRI の組み合わせ治療を用いて肥満を処置するための方法を開示する。式 (I) を有する本発明の化合物は、単一の薬学的組成物中で、SSRI と一緒に組み合わせられてもよく、または、式 (I) を有する本発明の化合物は、SSRI と同時に、共に、もしくは引き続いて投与されてもよい。

40

【0136】

50

多数の化学物質は、ニューロンから放出されたセロトニンのシナプス前再蓄積の阻害によってセロトニンのシナプス利用可能性を変更することが公知である。代表的SSRIとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン（sertaline）およびそれらの薬学的に受容可能な塩。他の化合物は、セロトニン再取り込みを選択的に阻害する能力を決定するために容易に評価され得る。従って、本発明は、式（I）を有する少なくとも1つのNK₁レセプターアンタゴニストおよび少なくとも1つのSSRIを含む薬学的組成物、ならびに上記で指定された哺乳動物疾患状態を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要がある患者に、少なくとも1つのSSRI（例えば、上記に記載したうちの1つ）と組み合わせた式（I）の少なくとも1つのNK₁レセプターアンタゴニストを含む、有効量の薬学的組成物を投与する工程を包含する

10

別の局面では、本発明は、嘔吐を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要である患者に、式（I）を有する有効量の少なくとも1つのNK₁レセプターアンタゴニストを投与する工程を包含する。本発明の化合物は、遅延発症型嘔吐（例えば、化学療法を施した24時間後～数日後に経験する嘔吐）を処置する際に特に有用である。Gonzalesら、Oncology Special Edition, 第5版（2002）, 53-58頁を参照のこと。少なくとも1つのNK₁レセプターアンタゴニストおよび少なくとも1つの他の制吐剤（例えば、セロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニスト、コルチコステロイドまたは置換されたベンズアミド）の組み合わせを用いて、他の形態の嘔吐（例えば、化学療法、放射線、運動およびアルコール（例えば、エタノール）によって誘発される急性嘔吐、ならびに手術後の悪心および嘔吐）を処置し得る。セロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニストの例は、パロンセトロン（palonosetron）、ドラセトロン（dolasetron）、オndanセトロンおよびグラニセトロン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩である。適切なコルチコステロイドの例は、デキサメタゾンである。置換されたベンズアミドの例は、メトクロプラミドである。

20

【0137】

嘔吐の処置のための好ましい組み合わせとしては、以下が挙げられる：式Iの化合物およびセロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニスト；式Iの化合物およびコルチコステロイド；式Iの化合物および置換されたベンズアミド；式Iの化合物、セロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニストおよびコルチコステロイド；ならびに式Iの化合物、置換されたベンズアミドおよびコルチコステロイド。

30

【0138】

不活性なNK₁レセプターアンタゴニストが、このような処置の必要がある患者へと投与するための、SSRI、セロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニスト、コルチコステロイドまたは置換されたベンズアミドと組合される場合、2以上の活性成分は、同時に、共に（比較的短い時間内に次々に）、または引き続いて（経時的に、最初に1つが、次いで他方が）投与され得る。

【0139】

従って、本発明の化合物は、単独で、または他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。上記のNK₁レセプターアンタゴニスト／SSRIまたはセロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニスト組み合わせ治療に加えて、式（I）を有する化合物は、例えば、以下の他の活性薬剤と組み合わされ得る：他の型のNK₁レセプターアンタゴニスト、プロスタノイド、H₁レセプターアンタゴニスト、 α -アドレナリン作用性レセプターアゴニスト、ドパミンレセプターアゴニスト、メラノコルチンレセプターアゴニスト、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、エンドセリン変換酵素インヒビター、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、中性メタロエンドペプチダーゼインヒビター、ET_Aアンタゴニスト、レニンインヒビター、セロトニン5-HT_{2c}レセプターアゴニスト、ノシセプチン（nociceptin）レセプターアゴニスト、ローキナーゼインヒビター、多剤耐性タンパク質5のカリウムチャネルモジュレーターおよび／またはインヒビター。本発明の化合物を用いた組み合わせ治療に好ましい

40

50

治療薬剤は、以下である：プロスタノイド（例えば、プロスタグランジンE₁）；α-アドレナリン作用性アゴニスト（例えば、フェントールアミンメシレート）；ドパミンレセプターアゴニスト（例えば、アポモルフィン）；アンギオテンシンIIアンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン（irbesartan）、バルサルタン（valsartan）およびカンデサルタン（candesartan））；ならびにET_Aアンタゴニスト（例えば、ボセンタン（bosentan）およびABT-627）。他の薬剤についての投薬量範囲は、文献から決定され得る。

【0140】

本発明によって記載される化合物から薬学的組成物を調製することに関して、不活性な薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれでもよい。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約5パーセント～約95パーセントの活性成分から構成され得る。適切な固体キャリア（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖またはラクトース）は、当該分野で公知である。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適切な固体投薬形態として用いられ得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro（編），Remington：The Science and Practice of Pharmacy，第20版，（2000），Lippincott Williams & Wilkins，Baltimore，MDに見出され得る。

【0141】

液体形態調製物としては、液剤、懸濁剤および乳濁剤が挙げられる。一例は、非経口注射のための、言及した水溶液もしくは水-プロピレングリコール溶液、または経口用の液剤、懸濁剤および乳濁剤のための甘味料および乳白剤の添加であり得る。液体形態調製物としてはまた、鼻腔内投与用溶液が挙げられ得る。

【0142】

吸入に適切なエアロゾル調製物としては、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮ガス（例えば、窒素））と組み合わせられ得る、溶液および散剤形態の固体が挙げられ得る。

【0143】

また挙げられるのは、使用の少し前に、経口投与用または非経口投与用のいずれかの液体形態調製物へと転換されることが意図される、固体形態の調製物である。このような液体形態としては、液剤、懸濁剤および乳濁剤が挙げられる。

【0144】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。経皮組成物は、この目的で当該分野で従来行われるように、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤および／または乳濁剤の形態を採り得、そしてマトリクス型またはレザバ型の経皮パッチ中に含まれ得る。

【0145】

好ましくは、この化合物は、経口投与される。

【0146】

好ましくは、この薬学的調製物は、単位投薬量形態にある。このような形態では、この調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含む適切なサイズの単位用量に細分される。

【0147】

単位用量調製物中の活性化合物の量は、特定の適用によって、約0.01mg～約4,000mg、好ましくは約0.02mg～約1000mg、より好ましくは約0.03mg～約500mg、そして最も好ましくは約0.04mg～約250mgに変動し得るかまたは調整され得る。

【0148】

用いられる実際の投薬量は、患者の必要要件および処置されるべき状態の重篤度に依存して変動し得る。特定の状況での適切な投薬量レジメンの決定は、当該分野の技術範囲内

10

20

30

40

50

である。便宜上、総日投薬量は、必要に応じて分割され得、そして1日の間に少しずつ投与され得る。

【0149】

本発明の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩の投与量および投与頻度は、患者の年齢、状態およびサイズ、ならびに処置されるべき症状の重篤度のような要因を考慮して、担当医の判断に従って調節される。経口投与に関する代表的推奨一日投薬量レジメンは、2～4回に分割された用量において、約0.02mg/日～約2000mg/日の範囲にわたり得る。

【0150】

単位用量の調製物中のSSRIまたはセロトニン5-HT₃レセプターアンタゴニスト(5-HT₃)と組み合わせたNK₁レセプターアンタゴニストの量は、約10mg～約100mgのSSRIまたは5-HT₃と組み合わされて、約10mg～約300mgのNK₁レセプターアンタゴニストで変化し得るかまたは調整され得る。単位用量の調製物中の、SSRIまたは5-HT₃と組み合わされたNK₁レセプターアンタゴニストのさらなる量は、約10mg～約100mgのSSRIまたは5-HT₃と組み合わされて、約50mg～約300mgのNK₁レセプターアンタゴニストで変化し得るかまたは調整され得る。単位用量の調製物中の、SSRIまたは5-HT₃と組み合わされたNK₁レセプターアンタゴニストのなおさらなる量は、特定の適用に依存して、約20mg～約50mgのSSRIまたは5-HT₃と組み合わされて、約50mg～約300mgのNK₁レセプターアンタゴニストで変化し得るかまたは調整され得る。コルチコステロイドおよび置換されたベンズアミドに関する投薬量レベルは、文献から決定され得る。

【0151】

あるいは、別個の投薬量形態の式Iの化合物および他の薬剤は、単一のパッケージ中に、患者の便宜のために、キットとして提供され得る。別個の成分が、異なる投薬量形態(例えば、錠剤およびカプセル剤)で、または異なる投薬量スケジュールで投与されねばならない場合、これは特に有用である。

【0152】

患者の状態が改善された際には、維持用量の本発明の化合物、組成物または組み合わせが、必要に応じて投与され得る。続いて、投薬量もしくは投与頻度またはその両方が、症状の関数として、改善された状態が保持されるレベルまで低減され得る。症状が所望のレベルまで改善された場合、処置は、中止されるべきである。しかし、患者は、疾患症状の何らかの再発の際には、長期にわたって間欠的処置を必要とし得る。

【0153】

本発明の化合物は、非溶媒化合物形態でならびに溶媒化合物形態(水和形態を含む)で存在し得る。一般に、薬学的に受容可能な溶媒(例えば、水、エタノールなど)を有する溶媒化合物形態は、本発明の目的のために、非溶媒化合物形態と等価である。

【0154】

本発明の化合物は、有機酸および無機酸とともに、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩形成に適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸である。これらの塩は、遊離塩基形態を、充分量の所望の酸と接触させて、従来の様式で塩を生成することによって調製される。これらの遊離塩基形態は、これらの塩を適切な希塩基水溶液(例えば、希水酸化ナトリウム水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液または希重炭酸ナトリウム水溶液)で処理することによって再生され得る。これらの遊離塩基形態は、特定の物理的特性(例えば、極性溶媒中での溶解度)がそれらのそれぞれの塩形態といくらか異なり得るが、これらの塩はさもないければ、本発明の目的に関しては、それらのそれぞれの遊離塩基形態に等価である。

【0155】

本発明の酸性化合物(例えば、カルボキシル基を保有する化合物)は、無機塩基および

有機塩基と薬学的に受容可能な塩を形成する。このような型の塩の代表例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩である。また含まれるのは、薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなど）を用いて形成される塩である。

【0156】

以下は、式（I）を有する化合物を調製する一般的方法および具体的方法である。本明細書中で用いられる場合、以下の略号は、以下のとおりに定義される：

- R B F は、丸底フラスコである；
- R T は、室温である；
- M e は、メチルである； 10
- B u は、ブチルである；
- A c は、アセチルである；
- E t は、エチルである；
- P h は、フェニルである；
- T H F は、テトラヒドロフランである；
- O A c は、アセテートである；
- (B o c)₂O は、ジ-*t* e r t -ブチルジカーボネートである；
- (B o c) は、*t* e r t -ブトキシカルボニルである；
- T L C は、薄層クロマトグラフィーである；
- L A H は、水素化アルミニウムリチウムである； 20
- L D A は、リチウムジイソプロピルアミンである；
- C D I は、1, 1-カルボニルジイミダゾールである；
- H O B T は、ヒドロキシベンゾトリアゾールである；
- D E C は、1 [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリドである；
- T F A は、トリフルオロ酢酸である；
- M T B E は、*t* -ブチルメチルエーテルである；
- D I E A または *i* -P r₂ E t N は、ジイソプロピルエチルアミンである；
- P r e p プレートは、分取薄層クロマトグラフィーである；
- D M F は、ジメチルホルムアミドである； 30
- D M P U は、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1 H) -ピリミジノンである；
- T E M P O は、2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシのフリーラジカルである；
- B u L i は、ブチルリチウムである；
- K H M D S は、カリウムビス (トリメチロシリル) アミド (p o t a s i u m b i s (t r i m e t h y l o s i l y l) a m i d e) である；そして
- D B U は、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデクー-7-エンである。

【0157】

式（I）を有する化合物を、当業者に公知の方法を使用して調製し得る。代表的な手順を以下に記載するが、当業者は、その他の手順が適用可能であり、そしてその手順が、式（I）の範囲内の他の化合物を調製するために適切に改変され得ることを認識する。 40

【0158】

（一般的調製方法）

式（I）を有する化合物は、一般的に、以下の条件下で、示されるような対応する保護されたオキサゾリジノン誘導体 A 1 から調製され得、ここで A r¹ および A r² は、それぞれ発明の要旨において定義したとおりであり；X¹ は-O-であり；R¹ ~ R³ は、互いに独立して、それぞれ発明の要旨において定義したとおりであり；そしてn₂ は1である。

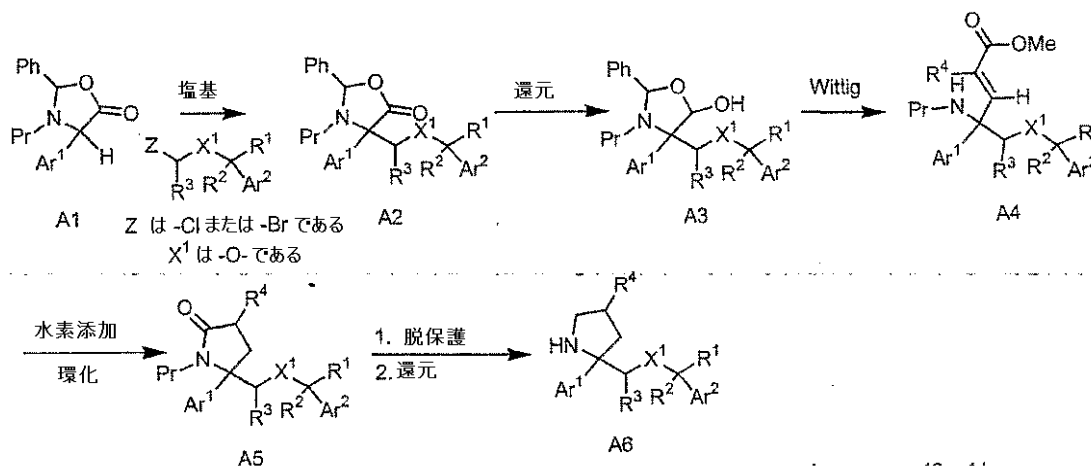
【0159】

保護されたオキサゾリジノン A 1 の立体選択的アルキル化は、保護されたオキサゾリジノン A 2 を与える。還元剤（たとえば、L A H）を用いた部分的還元は、ラクツール A 3 を与える。Wittig 反応は、対応するオレフィン A 4 を与える。このオレフィン A 4 の水素添加および環化は、ラクタム A 5 を与える。窒素上の保護基（P r）が C b z である場合、これは、水素添加条件下で切断し得る。ラクタム A 5 の窒素の脱保護、次いで、必要な場合、還元剤（例えば、L A H または L A H / A l C l₃、好ましくは、L A H / A l C l₃）を用いたラクタムの還元は、置換されたピロリジン A 6 を与える。

【0160】

【化36】

10



20

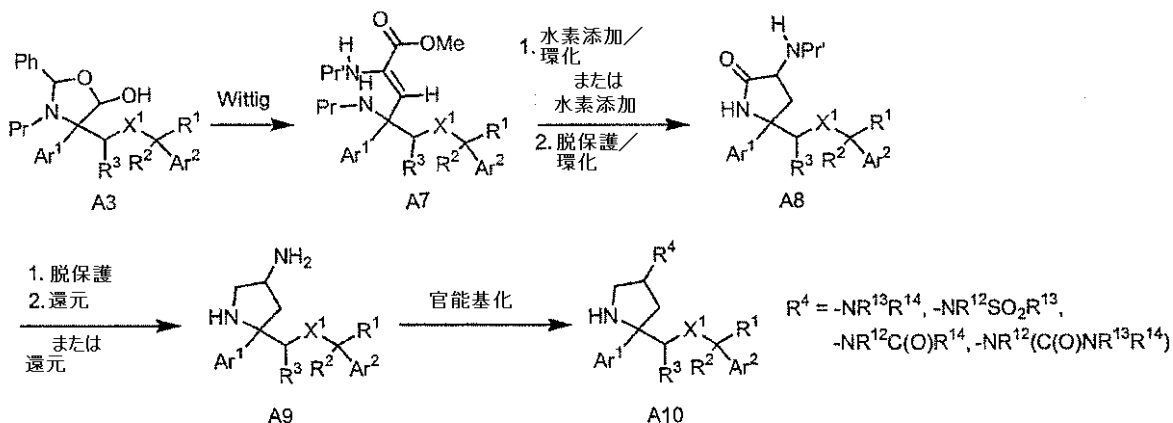
【0161】

式 (I) を有する化合物（ここで、n₂ は、1 であり、そして R⁴ は、-N R^{1 3} R^{1 4}、-N R^{1 2} S O₂ R^{1 3}、-N R^{1 2} C (O) R^{1 4}、または -N R^{1 2} (C (O) N R^{1 3} R^{1 4}) である）はまた、窒素を保護した (N P r') グリシンエステル Wittig 試薬（ここで P r' は、B o c 保護基または C b z 保護基であり得、そして P r は、好ましくは C b z 保護基である）を使用する Wittig 反応を介して、ラクツール A 3 をオレフィン A 7 に変換することにより調製され得る。オレフィン A 7 のパラジウム触媒水素添加および脱保護（P r が C b z 基である場合）、続く自発的環化は、ラクタム A 8 を与える。P r が、C b z ではないか、または保護基が標準的水素添加条件下で容易に切断される場合、オレフィン A 7 の水素添加の後に、-N H P r を脱保護し、続く環化によりラクタム A 8 が生じる。N - P r' 基の脱保護、次いで、必要な場合、L A H または L A H / A l C l₃ のような還元剤（好ましくは、L A H / A l C l₃）を用いたラクタムの還元は、アミノピロリジン A 9 を与え、これは、標準的条件を使用してさらに官能基化されて、N - 置換ピロリジン A 10 を生じ得る。

【0162】

30

【化 3 7】



10

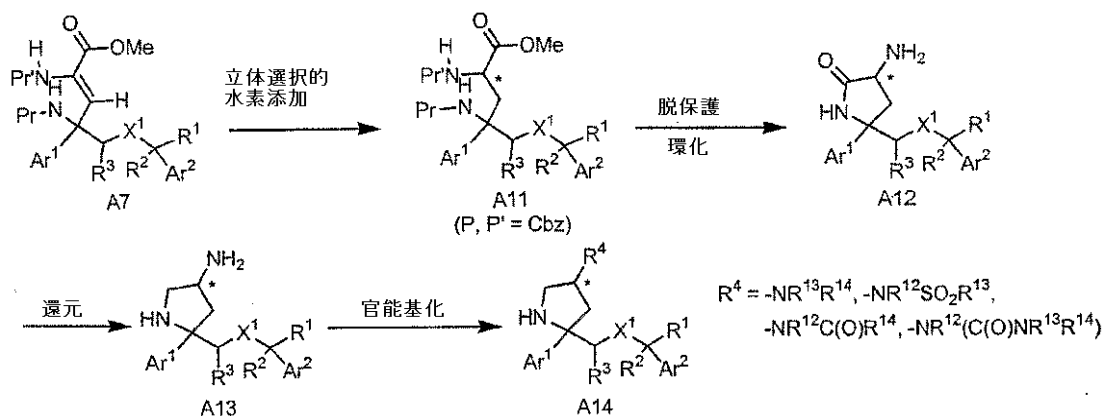
【0163】

当業者は、オレフィン A 7 の二重結合の立体選択的水素添加がまた、キラルエステル A 1 1 を生じ得るキラル水素添加触媒（例えば、キラルロジウム触媒）を使用して行われ得ることを理解する。標準的水素添加条件下での保護基（Pr、Pr' が Cbz 基である場合）の脱保護、続く自発的環化は、キラルアミノラクタム A 1 2 を与える。LAH または LAH/A 1 C 1 3 のような還元剤（好ましくは、LAH/A 1 C 1 3）を用いたこのキラルアミノラクタム A 1 2 の還元は、キラルアミノピロリジン A 1 3 を与え、これは、標準的条件を使用してさらに官能基化されて、N-置換ピロリジン A 1 4 を生じ得る。

20

【0164】

【化 3 8】



30

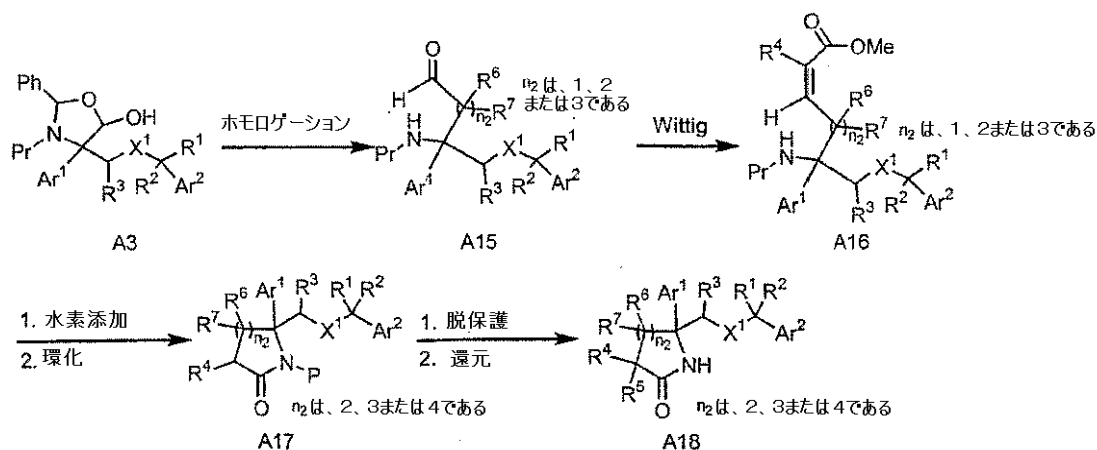
【0165】

式 I を有する化合物（ここで、 n_2 は、2、3 または 4 である）は、当業者に公知の慣用的な化学を使用して、ラクツール A 3 を、炭素ホモロゲーション（carbon homologated）誘導体 A 1 5（ n は、1、2 または 3 である）に変換することにより調製され得る。この炭素鎖ホモロゲーションに特に有用な試薬としては、以下が挙げられる：メトキシメチルトリフェニルホスホニウムブロミドまたは類似の試薬であるシアノメチルトリフェニルホスホニウムブロミドおよび Horner-Emmons プロトコルを使用する Wittig 化学、ならびにアルドール化学。水素添加およびそれぞれ 6 員、7 員および 8 員のラクタム A 1 7 への環化、ならびに脱保護および 6 員、7 員および 8 員の還元された置換ラクタム A 1 8 への還元は、以前に記載した手順と類似である。

50

【0166】

【化39】



10

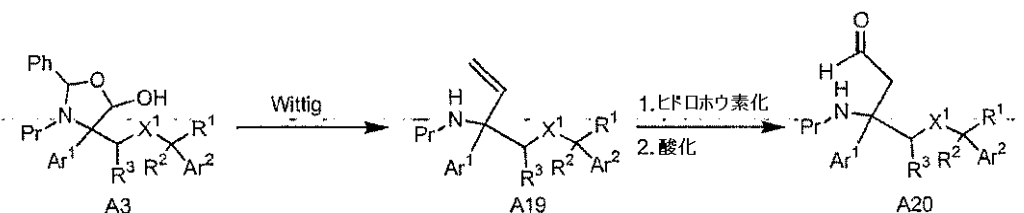
【0167】

R⁶, R⁷ = HであるアルデヒドA15を調製するための別の方法は、エチレン誘導体A19へのラクトールA3のWittigホモロゲーションを包含し、このエチレン誘導体A19は、ヒドロホウ素化（好ましくは9-BBNを用いる）および続く酸化の際にアルデヒドA20を与える。

20

【0168】

【化40】



30

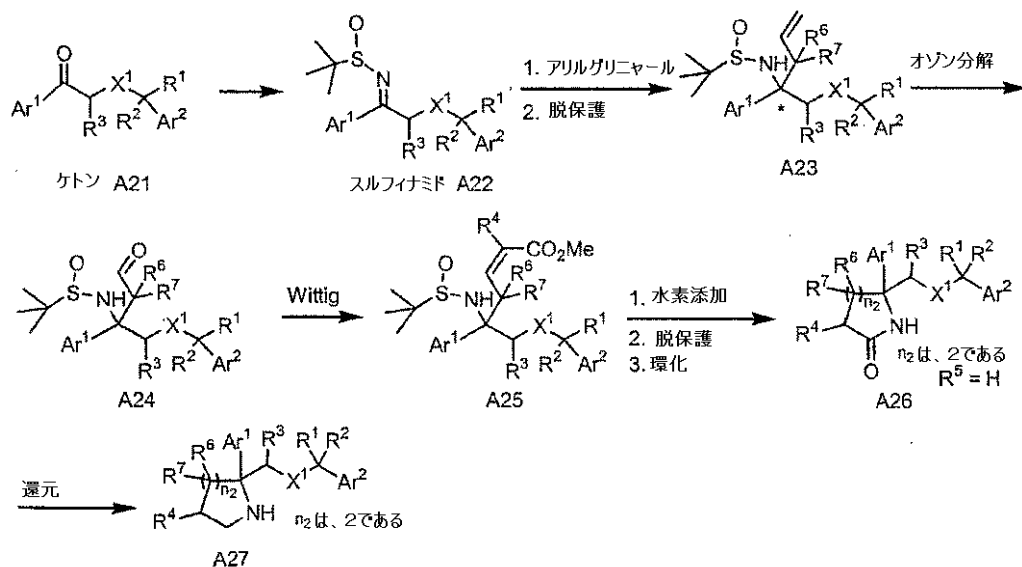
【0169】

あるいは、n₂が2であり、そしてX¹が-O-である式Iを有する化合物は、Cog anら、Tetrahedron, 55, 8883 (1999)に記載されるプロトコルに従って、適切なスルフィナミド（ラセミ体またはキラル）およびチタンイソプロポキシドを使用して、ケトンA21をスルフィナミドに転換することにより調製され得る。次いで、このスルフィナミドA22を、適切なアリルグリニャール試薬で処理し、次いでオゾン分解して、アルデヒドA24を生じる。当業者は、アリルグリニャールの付加によりR⁶, R⁷ = HであるA23を生じ、これをアリル位置においてさらに改変して、アルキル化およびヒドロキシル化のような慣用の化学を使用してR⁶およびR⁷の定義からの官能基を組み込み得ることを認識する。アルデヒドA24に対するWittig化学、次いで水素添加、脱保護および環化は、ラクタムA26を与える。ラクタムA26の標準的還元は、置換ピペリジンA27（ここで、n₂は2である）を与える。

40

【0170】

【化 4 1】



10

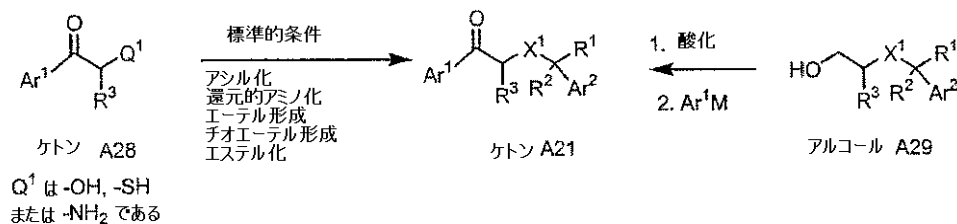
【0171】

X¹ が、発明の要旨において定義されたとおりである場合、ケトン A21 (X¹ は、エーテル、チオまたはイミノ基である) は、市販の材料を使用するいくつかの異なる方法を使用して調製され得る。ケトン A28 は、アシル化 (Q¹ は、-NH₂、-OH または -SH である)、還元的アミノ化 (Q¹ は、-NH₂ である)、標準的アルキル化によるエーテル形成 (Q¹ は、-OH である)、標準的アルキル化によるチオエーテル形成 (Q¹ は、-SH である)、またはエステル化 (Q¹ は、-OH または -SH である) に供され得る。あるいは、対応するアルコール A29 を酸化してアルデヒドにし、そしてアリール有機金属試薬またはヘテロアリール有機金属試薬で処理し、次いで酸化して、ケトン A21 を得ることができる。

20

【0172】

【化 4 2】



30

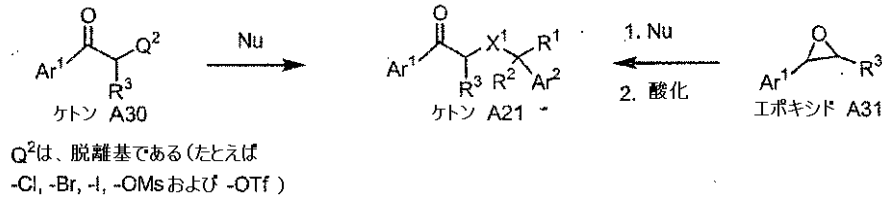
【0173】

ケトン A21 を調製するための別の方法は、アリールケトンまたはヘテロアリールケトンに隣接する脱離基 (例えば、-Cl、-Br、-I、-OMs および -OTf) の求核置換を包含する (例えば、WO 01/44200 (2001) (本明細書中でその全体が参考として援用される) を参照のこと)。従って、適切な置換スチレンまたはヘテロアリールエポキシドを、所望の X¹ を得るために適切な求核試薬を用いて開環させ得る。

40

【0174】

【化 4 3】

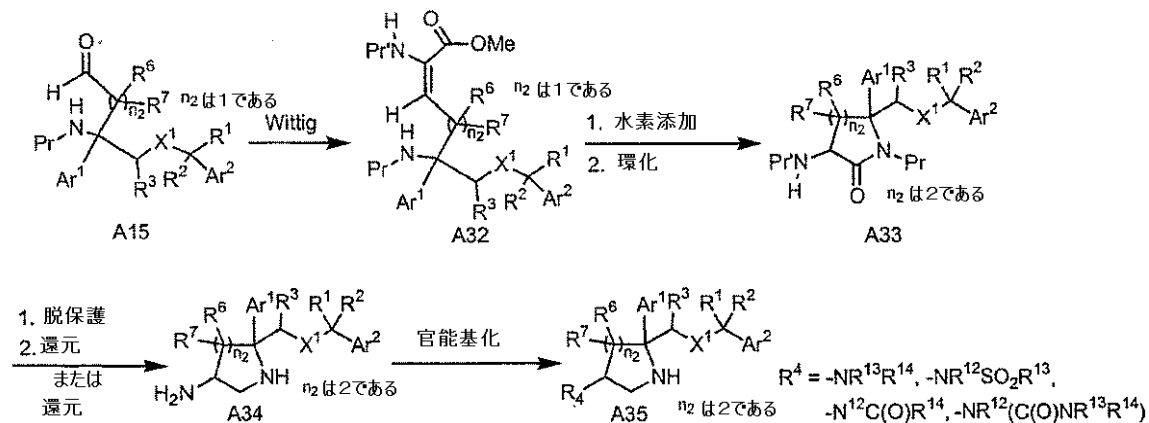


【0175】

n_2 が 2 であり、そして R^4 または R^5 が、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{14}$ 、または $-NR^{12}(C(O)NR^{13}R^{14})$ である式 I を有する化合物はまた、ピロリジン化合物 ($n_2 = 1$) について上記したような化学を使用してアルデヒド A15 から調製され得る。

【0176】

【化 4 4】

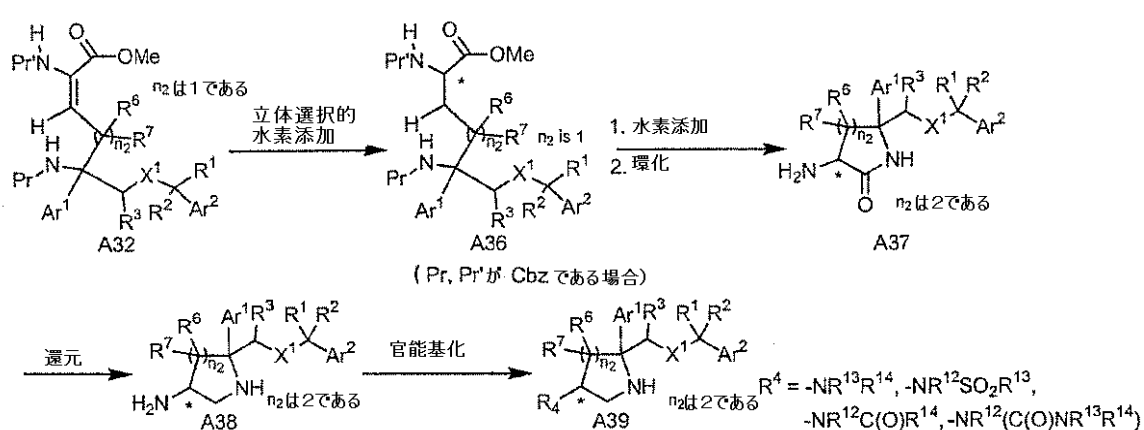


【0177】

当業者は、オレフィン A32 の二重結合の立体選択的水素添加が、キラルエステル A36 を与え得る、キラル水素添加触媒 (例えば、キラルロジウム触媒) を使用して行われ得ることを理解する。このキラルエステル A36 は、キラル官能基化アミノピロリジン化合物 ($n_2 = 1$) について上記されたような化学を使用して、キラル官能基化アミノペリジン化合物 A39 に変換され得る。

【0178】

【化 4 5】



【0179】

当業者は、アルデヒド A15 のホモロゲーション、続いて上記のようなその後の合成操作が、環状還元ラクタム (n_2 は 3 または 4 である) を生じることを理解する。

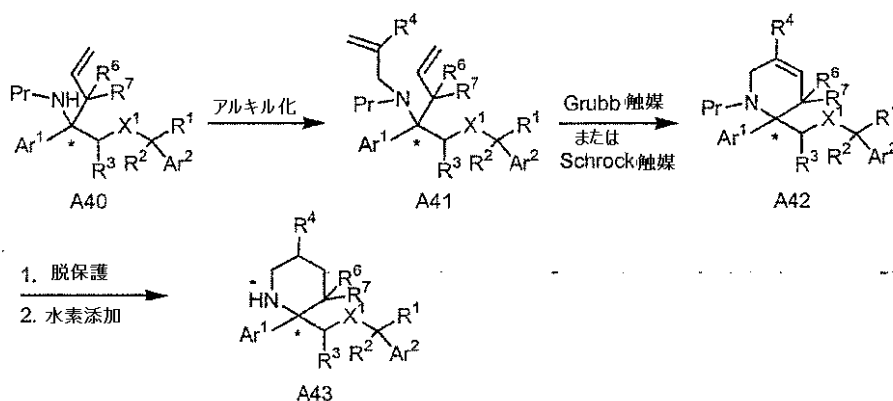
【0180】

n_2 が2であり、そして X^1 が $-O-$ である式 I を有する化合物を調製する別の方法は、適切なハロゲン化置換アリル（好ましくは、臭化2-置換アリル）を用いたアミン誘導体 A40 をアルキル化して、ビスオレフィン A41 にすることを包含する。このビスオレフィン A41 を、標準的なオレフィンメタセシス条件を使用して Grubbs 触媒または Schrock 触媒で処理することにより、不飽和ピペリジン誘導体 A42 を得る。窒素上の保護基（Pr）が Cbz である場合、これは、水素添加条件下で切断し得る。当業者は、末端オレフィンを含む4~5炭素原子長の適切なハロゲン化置換アルキルを用いたアミン A40 のアルキル化、次いで上記のようなその後の合成操作が、置換環状還元ラクタム（ n_2 は3または4である）を生じることを理解する。

10

【0181】

【化46】



20

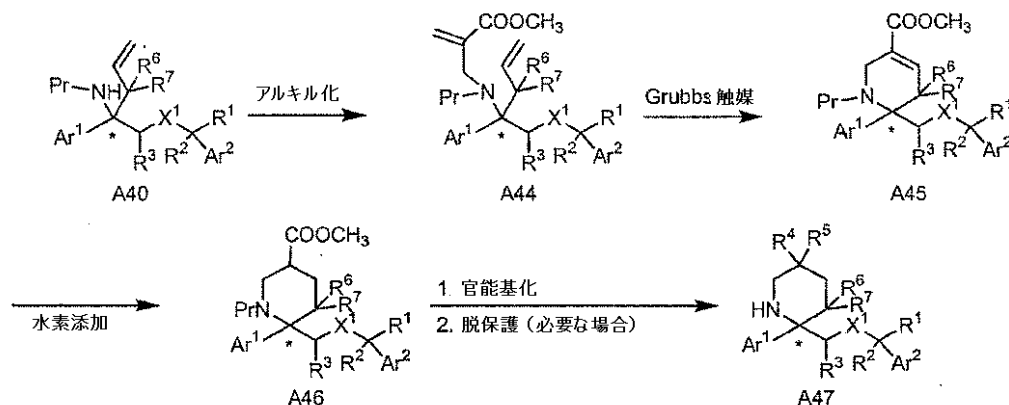
【0182】

$R^4 = COOCH_3$ である場合、上記のような化学により A46 が得られ、この場合、エステル基は、標準的な化学を使用して、他の官能基（例えば、アミド（ $R^4 = CONR^{13}R^{14}$ ）およびアルコール（ $R^4 = CH_2OH$ ））にさらに変換され得る。さらに、ピペリジン A46 は、アルキル化、必要な場合、次いで窒素の脱保護のような化学を使用してさらに官能基化されて置換ピペリジン A47 を与え得る。

30

【0183】

【化47】



40

【0184】

n_2 が1であり、 X^1 が $-O-$ であり、そして R^4 が $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、または $-OCONR^{13}R^{14}$ である式 (I) を有する化合物を、ラクツール A3 から調製する別の方法は、対応するオレフィンエステル A48 を与えるための Wittig 化学を包含する。オレフィンエステル A48 の水素添加、次いで金属水素化物還元剤（好ましくは、 $LiBH_4$ ）を使用するアルコー

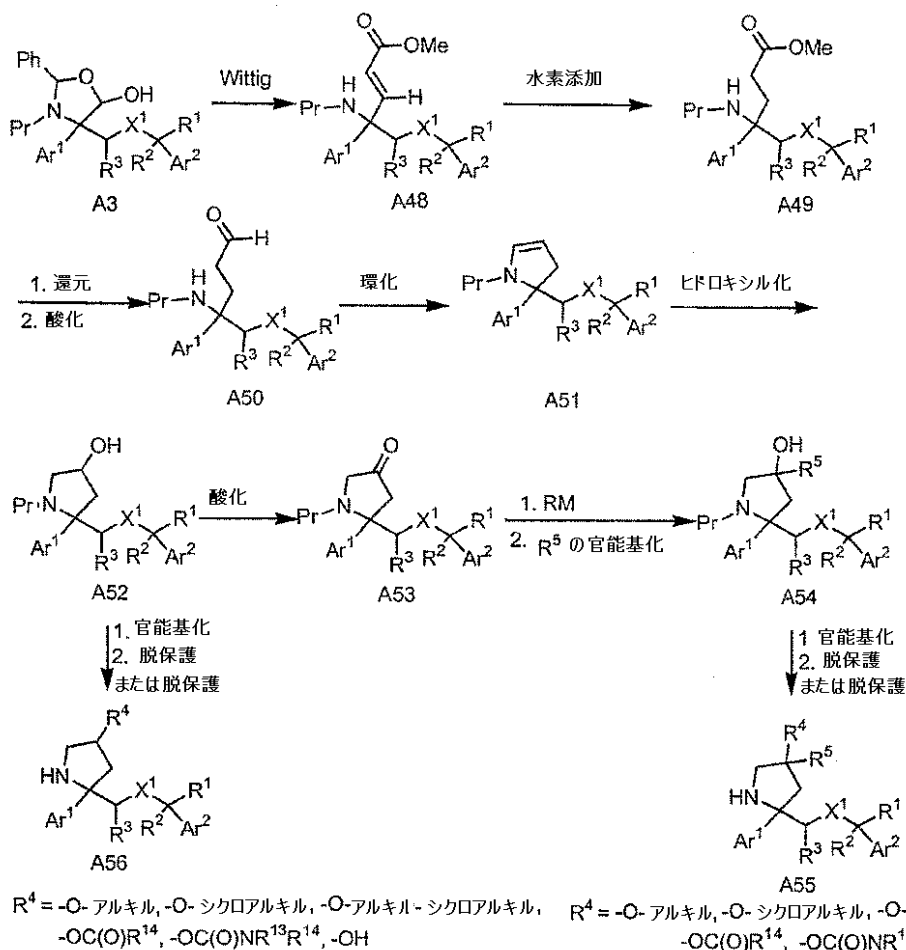
50

ルへの還元、およびその後の酸化（例えば、Swernまたは漂白（bleach））によりアルデヒドA50を生じる。アルデヒドA50の環化は、エナミドA51を与え、これは、好ましくはボランを使用するヒドロキシル化の際にアルコールA52を生じる。このアルコールA52は、標準的酸化条件下（例えば、Swern酸化）で酸化されて、ケトンA53を生じ得る。このケトンA53を、適切な有機金属試薬で処理すると、3級アルコールA54を与える。例えば、所望のR⁵置換基を、有機金属試薬を用いて直接組み込むことができない場合、R⁵位置におけるさらなる官能基化が必要であり得る。アルコールA54のヒドロキシル基は、標準的な化学を使用してさらに官能基化され、次いで脱保護されて、二置換ピロリジンA55を生じ得る。あるいは、標準的条件下での2級アルコールA52のさらなる修飾および窒素の脱保護は、一置換ピロリジンA56を与える。

10

【0185】

【化48】



20

30

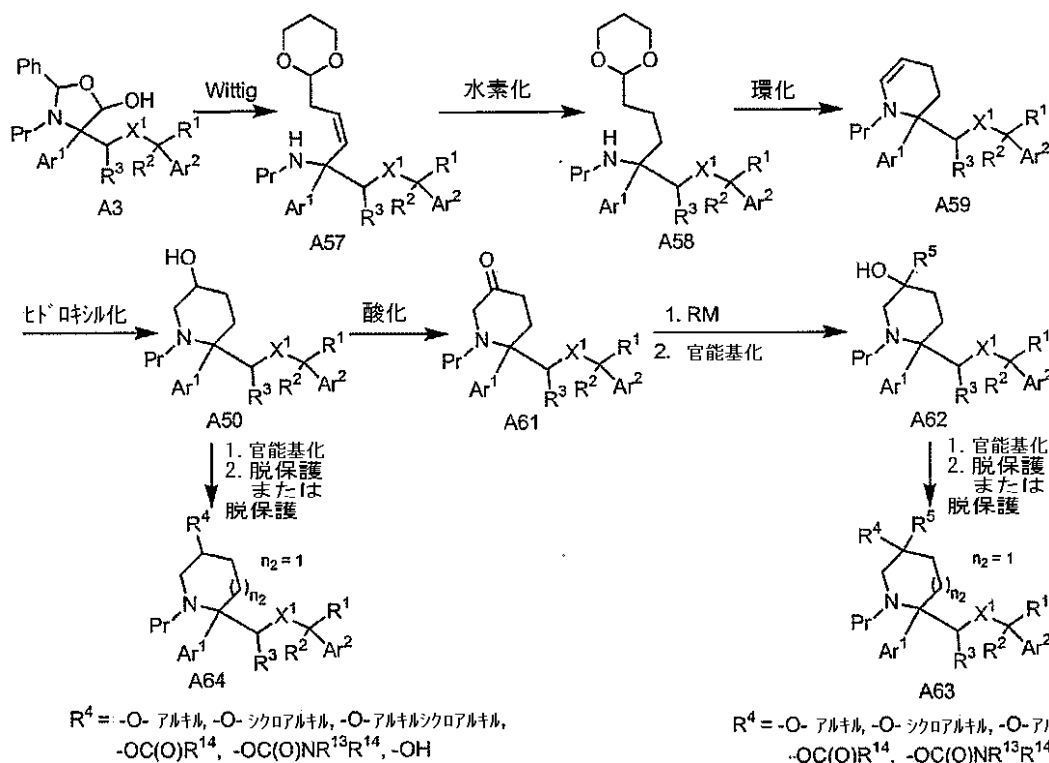
40

【0186】

式Iを有する化合物（ここで、n₂は、2であり、X¹は、-O-であり、そしてR⁴は、-OH、-O-（C₁～C₆アルキル）、-O-（C₃～C₈シクロアルキル）、-O-（C₁～C₆アルキル）-（C₃～C₈シクロアルキル）、-OC（O）R¹⁴または-OC（O）NR¹³R¹⁴である）を、ラクトールA3から調製し得る。Wittig化学、続く水素化、および弱酸性条件（例えば、p-トルエンスルホン酸）中での環化によって、エナミンA59を得る。エナミドA51からの、上記のような合成操作を使用して、エナミドA59は、二置換ピペリジンA63および一置換ピペリジンA64を生じる。

【0187】

【化 49】



10

20

【0188】

当業者は、ラクトール A 3 のアルデヒド A 1 5（ここで、n₂ は、2 または 3 である）への同族体化、続く上記のような合成手順が、一置換環状アミン A 6 4 または二置換環状アミン A 6 3（ここで、n₂ は、2 または 3 である）を生じることを理解する。

【0189】

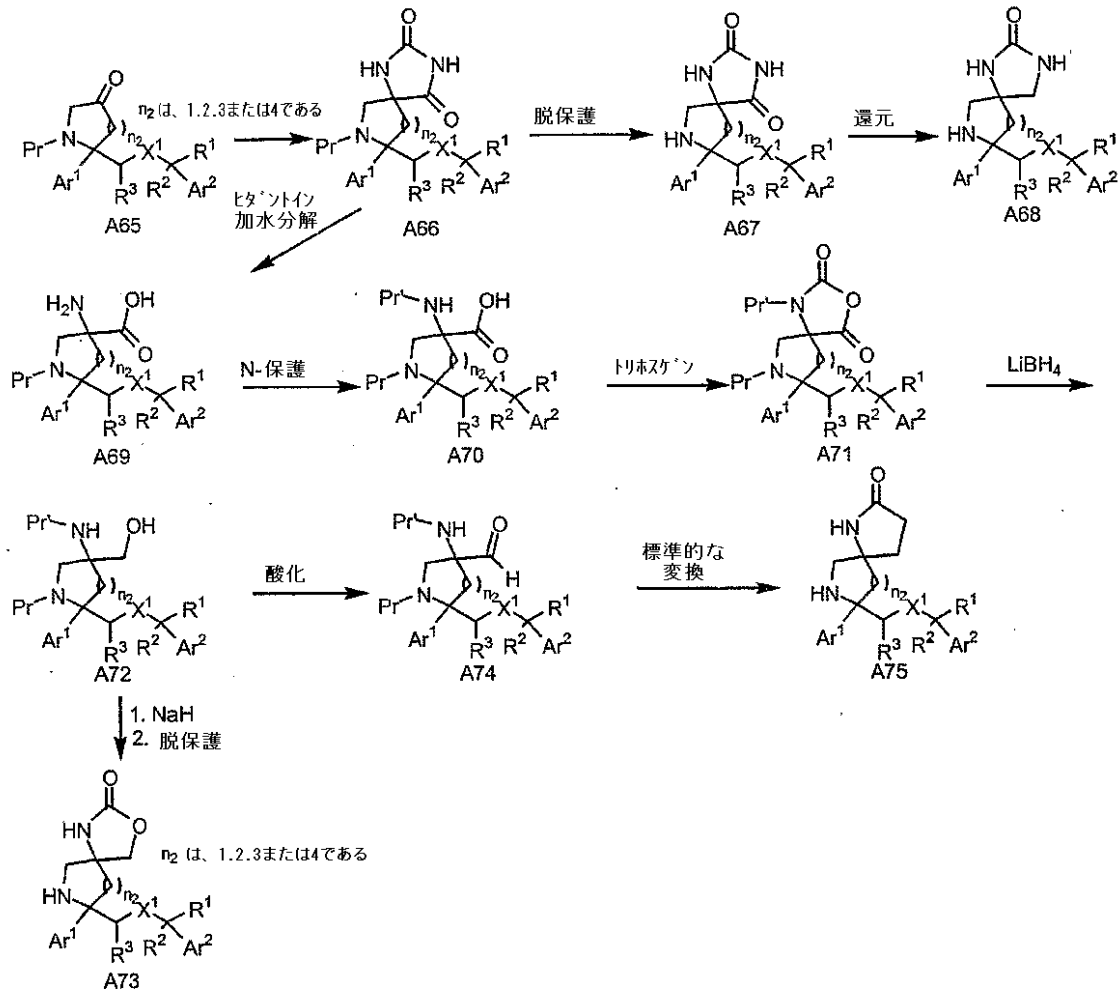
式 I を有する化合物（ここで、n₂ は、1、2、3 または 4 であり、X¹ は、-O- であり、そして R⁴ および R⁵ は、それらの両方が結合している炭素と一緒に、化学的に可能な 5 員環を形成する）を、対応するケトンから調製し得る。ケトン A 6 5 を、エタノール／水混合物中で KCN／アンモニウムカーボネートと共に加熱することによって、または当業者に公知の代替の標準的な条件を使用することによって、対応するヒダントイン A 6 6 に変換する。このアミンを脱保護して、ヒダントイン A 6 7 を得、このヒダントイン A 6 7 を、好ましくは LAH／AlCl₃ を用いて還元することによって、対応する尿素アナログ A 6 8 に変換し得る。あるいは、Kubik, S.; Meissner, R. S.; Rebek, J. *Tetrahedron Lett.* 35, 6635 (1994) に記載されるプロトコルを使用して、ヒダントイン A 6 6 を開列させて、アミノ酸 A 6 9 にし得る。カルバメート誘導体 (Pr') としてのアミノ酸 A 6 9 の標準的な保護の後、カルボン酸の活性化が続く。ホスゲンまたはホスゲン等価物、好ましくは、トリホスゲンでの処理は、酸活性化のためのこのような方法の 1 つである。還元剤（好ましくは、水素化ホウ素リチウム）を用いる NBoc-UNCA A 7 1 の還元により、アルコール A 7 2 を得、このアルコール A 7 2 を、塩基（好ましくは、NaH）を使用する分子内環化（Pr' がカルバメート保護基（例えば、Boc）である場合）によって、5 員環環状化合物（例えば、カルバメート A 7 3）に変換し得る。あるいは、標準的な酸化条件（例えば、Swern 酸化）により、当業者に公知の慣用的な化学を使用して、アルコール A 7 2 を酸化して NBoc アルデヒド A 7 4 に、その後脱保護し得る。NBoc アルデヒド A 7 4 を、γ-ラクタム A 7 5 のような環状アナログに変換し得る。

30

40

【0190】

【化50】



10

20

【0191】

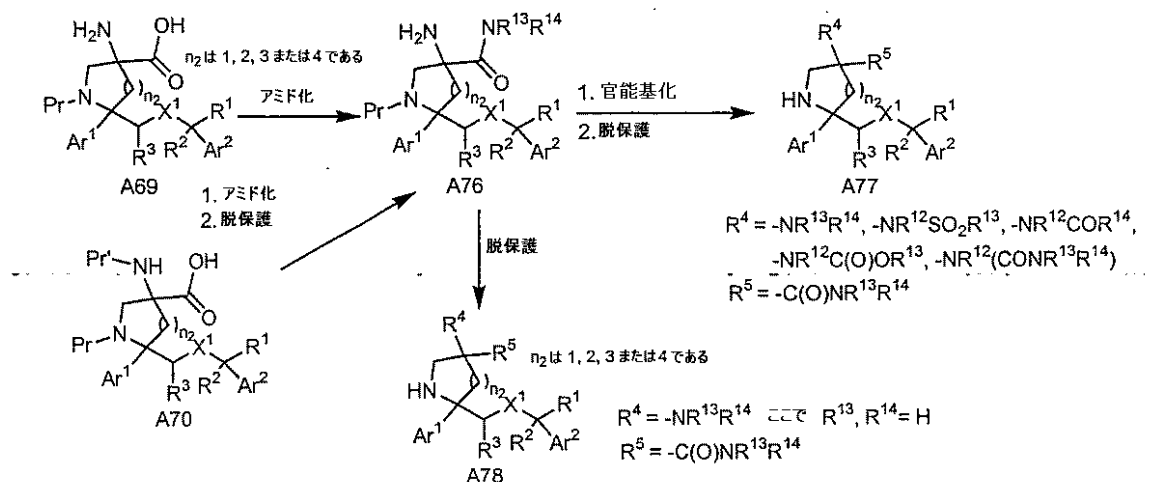
式 I を有する化合物（ここで、 n_2 は、1、2、3 または 4 であり、 X^1 は、 $-O-$ であり、そして R^4 は、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}COR^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ 、または $-NR^{12}(CONR^{13}R^{14})$ であり、そして R^5 は、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ である）を、アミノ酸 A69 のアミド化によりアミノアミド A76 を得、続いてアミノ基の官能基化および脱保護によって二置換アナログ A77 を得ることによって調製し得る。あるいは、NBoc-アミノ酸 A70 を、アミドと反応させ、続いて N-Pr' 基を脱保護して、アミノアミド A76 を得得る。このアミノアミド A76 をまた、脱保護して、アナログ A78（ここで、 R^4 は、 $-NR^{13}R^{14}$ であり、 R^{13} 、 $R^{14} = H$ である）を得得る。

30

【0192】

40

【化 5 1】



10

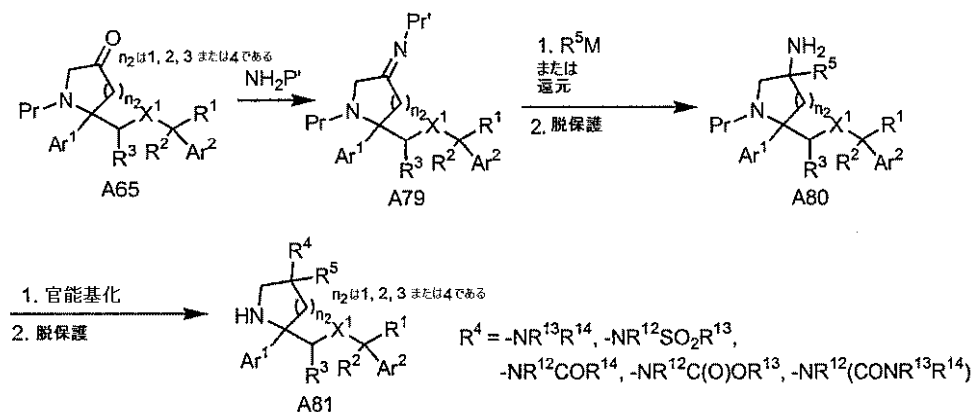
【0193】

n_2 が、1、2、3または4の化合物であり、 X^1 が、 $-O-$ であり、そして R^4 が、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}COR^{14}$ 、 $-NR^{12}C(O)OR^{13}$ または $-NR^{12}(CONR^{13}R^{14})$ である、式Iを有する化合物を調製する別の方法は、適切な条件下で保護されたアミンによりケトンA65を処理し、イミンA79を提供することを含む。適合する有機金属試薬（例えば、グリニヤ）の求核試薬の添加またはイミンA79の還元（ $R^5 = H$ の場合）に続く、窒素（ $N-Pr'$ ）の脱保護は、アミンA80を提供する。標準条件下でのアミンA80の官能基化および窒素の脱保護は、置換ピロリジンA81を提供する。

20

【0194】

【化 5 2】



30

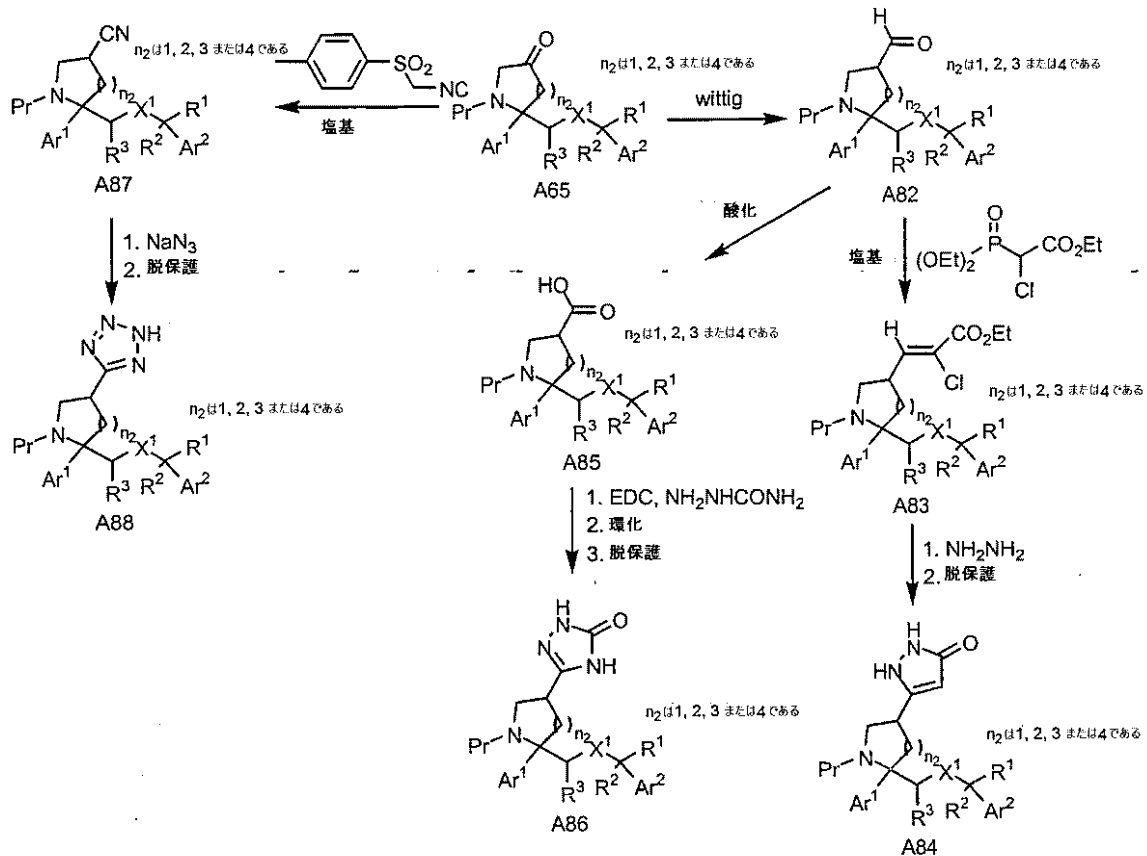
【0195】

n_2 が、1、2、3または4であり、 X^1 が、 $-O-$ であり、そして R^5 が、Hであり、そして R^4 が、複素環またはヘテロアリアル基である、式Iを有する化合物は、標準的な酸化条件を使用する、ケトンA65の、ニトリルA87、アルデヒドA82およびアルデヒドA82を介するカルボン酸A85への変換によって調製され得る。当業者は、シアノ化合物、アルデヒド化合物およびカルボン酸化合物が、標準的な化学物質を使用することで、適切な複素環またはヘテロアリアル官能基を提供し得ることを理解する。

40

【0196】

【化53】



10

20

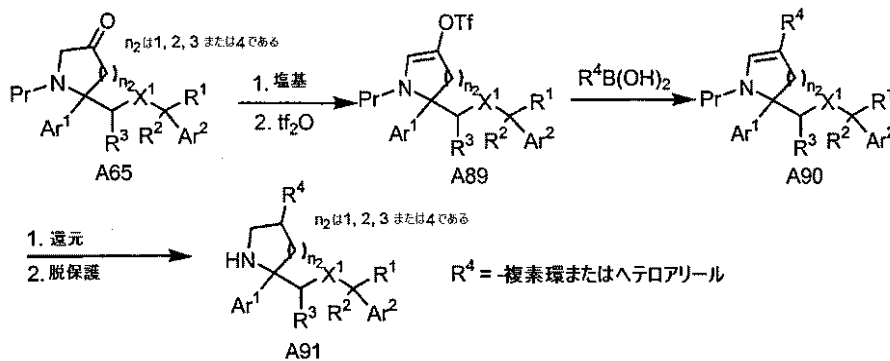
【0197】

n_2 が、1、2、3または4であり、 X^1 が、 $-\text{O}-$ であり、そして R^5 が、Hであり、そして R^4 が、複素環またはヘテロアリール基である、式Iを有する化合物を調製する別の方法は、塩基（例えば、LDAおよび求電子試薬としてのトリフルリックアンヒドリド（triflic anhydride））を使用することによる、ケトンA65のビニルトリフレートA89への変換を含む。トリフレートA89は、適切な有機金属試薬、好ましくは、ボロン酸を用いて結合され、複素環またはヘテロアリール不飽和化合物A90が得られ得る。二重結合の還元、それに続くアミンの脱保護（必要であれば）は、複素環またはヘテロアリール置換環式のアミンA91を提供する。

30

【0198】

【化54】



40

【0199】

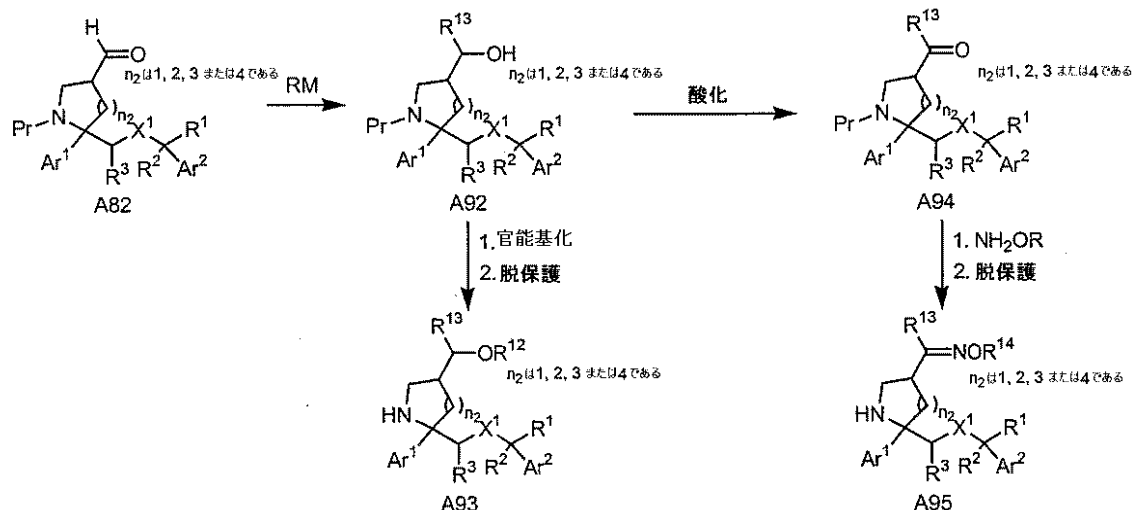
n_2 が、1、2、3または4であり、 X^1 が、 $-\text{O}-$ であり、そして R^4 が、 $-\text{C}(\text{OR}^{12})(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ であり、ここで、 R^{14} が、Hまたは $-\text{C}(=\text{NOR}^{14})(\text{R}^{13})$ である、式Iを有する化合物は、有機金属試薬の添加による、アルデヒドA82のアルコールA92への変換によって調製され得る。アルコールA92は、A93の

50

ようなアナログに変換され得るか、またはアルコール A 9 2 は、ケトン A 9 4 に酸化され得、これは、標準的な条件を使用して、オキシム A 9 5 のようなアナログを提供し得る。

【0200】

【化55】



10

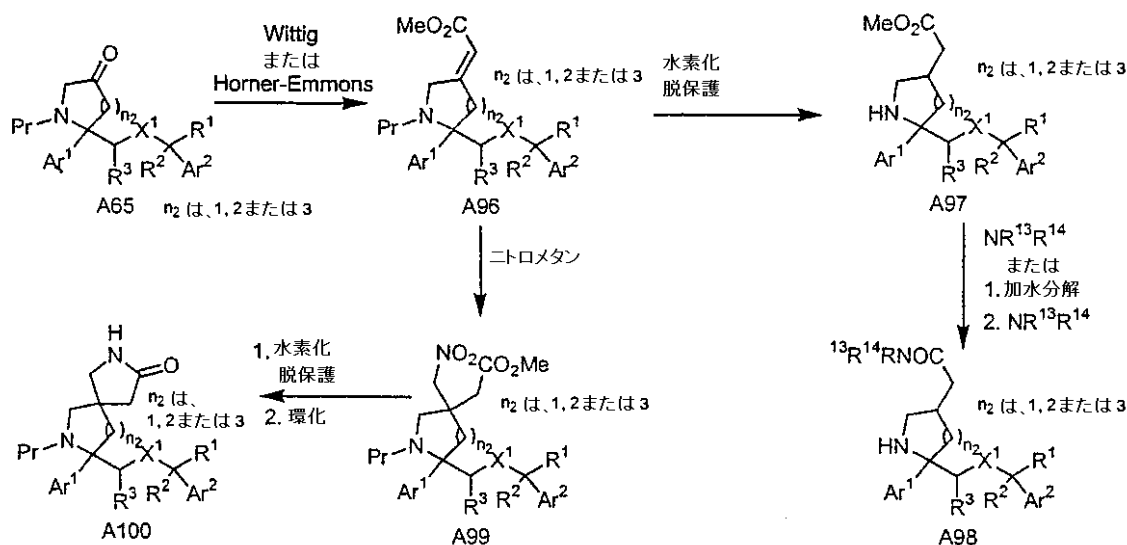
【0201】

n_2 が、1、2、3または4であり、 X^1 が、 $-O-$ であり、そして R^5 が、Hであり、そして R^4 が、 $-C(R^{28}R^{29})CONR^{13}R^{14}$ であり、ここで、 R^{28} 、 R^{29} が、Hまたはメチルである、式 I を有する化合物は、Wittig 化学を使用して、ケトン A 6 5 の不飽和エステル A 9 6 への変換によって調製され得る。二重結合の水素化および保護基の脱保護（必要であれば）は、エステル A 9 7 を提供する。エステルのアミド A 9 8 への変換は、アミンを用いる処理、または酸の変換とそれに続く標準方法を用いるアミンとの結合を介して実現され得る。さらに、不飽和エステル A 9 6 はまた、 R^4 および R^5 が、それらが結合する炭素と一緒にあって、5員環（例えば、ラクタム A 1 0 0）を形成する化合物を提供し得る。

20

【0202】

【化56】



30

40

【0203】

当業者は、 R^4 および R^5 が一緒である場合の R^4 および R^5 と、これらが結合してヒダントイン A 6 7、尿素 A 6 8 およびラクタム A 1 0 0 のような環式環を形成する炭素とによって形成される環式環の窒素の官能基化は、適切な塩基での脱保護および必要な求電子試薬の反応による合成の適切な点で実施され、 R^{35} について定義される置換基を提供

50

し得ることを理解する。当業者は、置換されたアルキルハライドが、対応する置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を提供し、そしてテトラベンジルピロホスフェートでの処理、その後の水素化は、 $R^{3\ 5} = -P(O)(OH)_2$ を提供するように作用することを理解する。

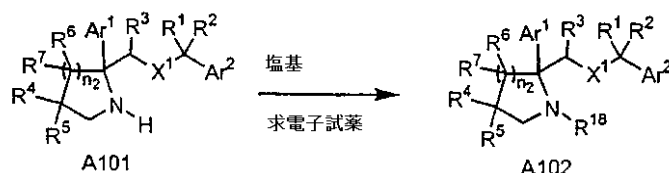
【0204】

還元されたラクタム窒素の官能基化は、適切な塩基との脱保護および必要な求電子試薬の反応による合成において適切な点で実施され、 $R^{1\ 8}$ について定義される置換基を提供し得る。当業者は、置換されたアルキルハライドが、対応する置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基を提供し、そしてテトラベンジルピロホスフェートでの処理、その後の水素化は、 $R^{1\ 8} = -P(O)(OH)_2$ を提供するように作用することを理解する。

10

【0205】

【化57】



【0206】

当業者は、特定のさらなる保護工程および脱保護工程が、異なる官能基を適合するために必要とされ得ることを理解する。従って、合成操作の順は、合成における操作工程と適合性である官能基を維持するように異なり得る。

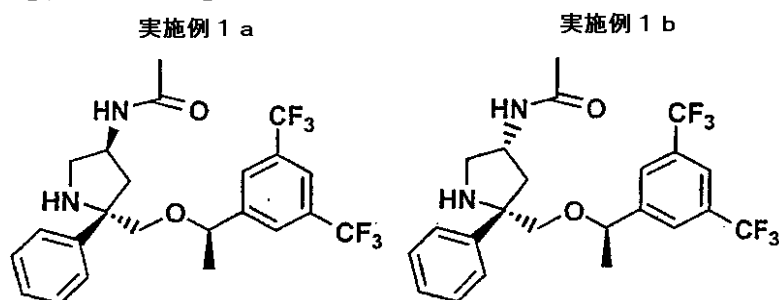
20

【0207】

(調製の方法－実施例)

【0208】

【化58-1】



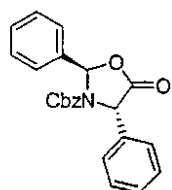
30

【0209】

(工程1)

【0210】

【化58-2】



化合物 1

40

【0211】

化合物1を、M. J. O'Donnell, Z. Fang, X. MaおよびJ. C. Huffman, J. Am. Chem. Soc., 1997, 46, 617によって報告される合成手順を使用して調製した。

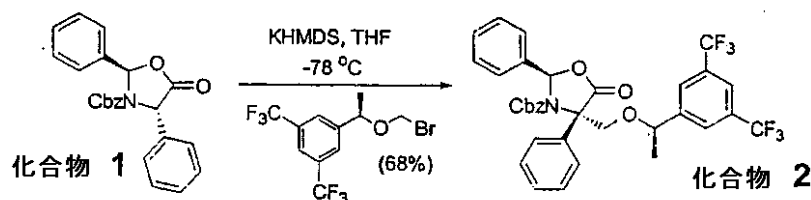
【0212】

(工程2)

50

【0213】

【化59】



【0214】

THF (500 ml) 中のオキサゾリジノン化合物 1 (10.0 g、0.027 mol、1 当量) の窒素でパージされた溶液に、-78 °C にて KHMDS (トルエン中 0.5 M、64 ml、0.032 mol、1.18 当量) の溶液を加えた。-78 °C で 30 分間の攪拌後、THF (100 ml) 中のブロモメチルエーテル (11.3 g、0.032 mol、1.18 当量) の溶液を、-78 °C で反応混合物中にカニューレ処置した。この溶液を -78 °C で 1 時間攪拌し、その後、-78 °C で飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。この反応混合物を室温まで加熱し、そして水および EtOAc を加えた。水層を EtOAc (200 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そして濾液中の溶媒を減圧によって除去した。カラムクロマトグラフィーを使用する精製 [ヘキサン-トルエン、1:1 (v/v)] によって、化合物 2 (11.7 g、69%) を無色のオイルとして得た。

10

20

【0215】

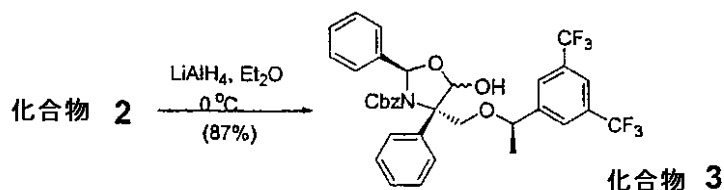
エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 644.1$ 。

【0216】

(工程 3)

【0217】

【化60】



30

【0218】

0 °C の Et_2O 中のラクトン化合物 2 (35.2 g、0.055 mol、1 当量) の溶液に、 Et_2O 中の LAH の 1 M 溶液 (17.8 ml、0.018 mol、0.32 当量) を添加した。この反応混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチする前に、0 °C で 30 分間攪拌した。水を添加し、得られた層を、分離した。分離した水層を、EtOAc (300 ml $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4)、濾過した。濾液中の溶媒を、減圧下で除去して、無色のオイルを得た。このオイルを、室温で HOAc (240 ml) 中に溶解し、水 (60 ml) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、白色の固体を濾過し、水で洗浄し、高減圧下で乾燥した。再結晶化 [ヘキサン-トルエン] により、化合物 3 (23 g) を白色粉末として得た。全ての濾液を合わせ、溶媒を減圧下で除去して、黄色オイルを得た。上記の手順 [HOAc- H_2O 、続いて再結晶化] を繰り返して、ラクトール (lactol) 化合物 3 (3 g) の別のバッチを得た。濾液中の溶媒を減圧下で除去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー供して [ヘキサン-EtOAc、6:1 (v/v)]、第 3 のバッチを得た (4 g)。化合物 3 についての合わせた収量は、30 g、87% であった。

40

【0219】

エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 646.2$ 。

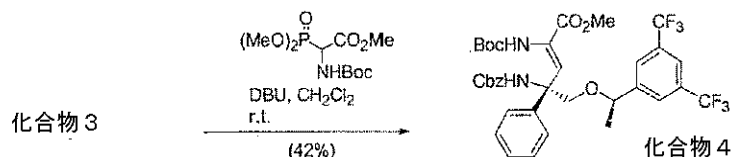
【0220】

50

(工程4:)

【0221】

【化61】



【0222】

23℃のCH₂Cl₂ (5 ml) 中の化合物3 (0.98 g、1.52 mmol、1当量) およびNBoc-O-ホスホグリシントリメチルエステル (1.26 g、3.80 mmol、2.5当量) の溶液に、DBU (0.57 ml、3.80 mmol、2.5当量) を滴下した。この混合物を、23℃で4時間攪拌し、その後、これを飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。Et₂Oを添加し、層を分離した。分離した水層を、Et₂O (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過した。減圧下での溶媒の除去、続いてクロマトグラフィー精製 [ヘキサン: エーテル、3:1 (v/v)] により、化合物4 (587 mg、52%) を白色泡沫物質として得た。

10

【0223】

エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 745.1。

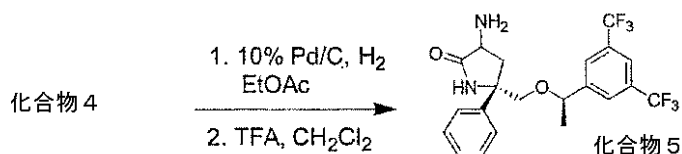
【0224】

20

(工程5:)

【0225】

【化62】



【0226】

EtOAc (30 ml) 中の化合物4 (1.4 g、1.88 mmol、1.0当量) の溶液を、N₂ でフラッシュした。炭素担持パラジウム (10%、2 g) の添加後に、H₂ バルーンを、反応フラスコに取り付けた。この反応混合物を、23℃で18時間、H₂ 雰囲気下で攪拌し、次いで、濾過し、濃縮した。その残渣を、無水CH₂Cl₂ (45 ml) 中で溶解し、0℃に冷却し、次いで、TFA溶液 (4.5 ml、0.059 mmol、30.0当量) で処理した。この反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、次いで、23℃でさらに4時間攪拌した。反応混合物を、CH₂Cl₂ (300 ml) で希釈し、飽和NaHCO₃ 溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、化合物5 (0.8 g、95%) を得た。

30

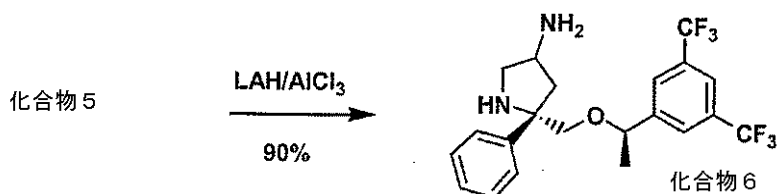
【0227】

(工程6:)

40

【0228】

【化63】



【0229】

フレイム乾燥した25 mlのRBF中に、AlCl₃ (0.089 g、0.67 mmol、1.0当量) を添加した。化合物5 (0.8 g、1.88 mmol、1.0当量) を添加し、室温で攪拌した。反応混合物を、23℃で4時間攪拌し、その後、これを飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。Et₂Oを添加し、層を分離した。分離した水層を、Et₂O (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過した。減圧下での溶媒の除去、続いてクロマトグラフィー精製 [ヘキサン: エーテル、3:1 (v/v)] により、化合物6 (587 mg、52%) を白色泡沫物質として得た。

50

1、1.5当量)を入れた。この反応フラスコを0℃に冷却し、Et₂O中のLAHの1M溶液(2ml、1.98mmol、4.5当量)を、注意深く添加した。この反応混合物を-78℃に冷却し、乾燥THF(4ml)中の化合物5(0.2g、0.44mmol、1.0当量)の溶液を、ゆっくりと添加した。この反応混合物を、-78℃で2時間攪拌し、次いで、23℃にゆっくりと加温し、18時間攪拌した。次いで、この反応系を0℃に冷却し、飽和水性酒石酸カリウムナトリウム溶液で注意深くクエンチした。反応混合物を、EtOAc(200ml)中にとり、飽和水性NaHCO₃(100ml)で抽出した。水層を、EtOAc(150ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物6(180mg、95%)を得た。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 433.1。

10

【0230】

(工程7:)

0℃のMeOH(3ml)中の化合物6(0.21g、0.486mmol、1.0当量)の溶液に、2-トリフルオロメチル-N,N-ジアセチルアニリン(0.131g、0.535mmol、1.1当量)を添加した。この混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、23℃に加温し、18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、水/CH₃CNを用いるGilsonを使用して精製し、2つの化合物の混合物を得た(0.16g)。Chiral Pakカラムを使用するHPLC(98:2、ヘキサン:IPA)により混合物を精製して、より極性の少ないアイソマー実施例1a(0.050g、22%)、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 475.1およびより極性の高いアイソマー実施例1b(0.015g、7%)、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 475.1を得た。

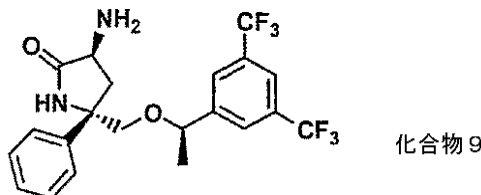
20

【0231】

(化合物9の調製:)

【0232】

【化64a】



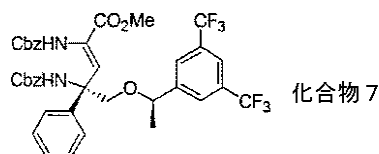
30

【0233】

(工程1:)

【0234】

【化64b】



40

【0235】

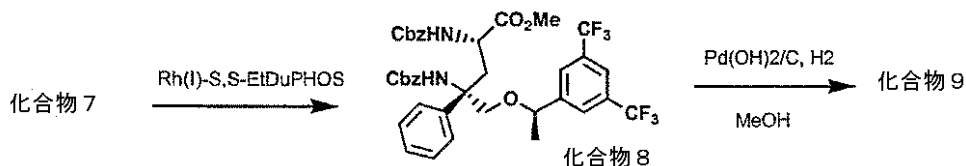
化合物7を、PO(OMe)₂CH(NHBoc)CO₂Meの代わりに、化合物3およびPO(OEt)₂CH(NHCbz)CO₂Meを使用して、化合物4についての手順と類似の手順を使用して調製した。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 745.1。

【0236】

(工程2:)

【0237】

【化 6 5】



【0 2 3 8】

化合物 7 (3.0 g、4.03 mmol、1.0 当量) を、parr 反応ボトル中の MeOH (30 ml) 中にとった。この反応ボトルを、15 分間、N₂ を使用して脱気した。(+) - 1, 2-ビス-((2S, 5S) - 2, 5-ジエチルホスホノ) ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート (0.12 g、0.16 mmol、0.04 当量) を、グローブボックス中で、この反応混合物に添加し、H₂ 下で、60 psi で 96 時間振盪した。この反応混合物を、200 ml の RBF に移した。20% の Pd(OH)₂/C (1 g) を、この反応混合物に添加し、これを、H₂ 下で、23 °C で 18 時間攪拌した。この反応系を、TLC 9/1 EtOAc/CH₃OH によりモニターした。一旦この反応が完了すると、この反応物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。シリカプラグ 9:1 EtOAc/MeOH (NH₃) を使用して精製を行って、化合物 9 を得た (1.3 g、72%)。

10

【0 2 3 9】

エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 447.1。

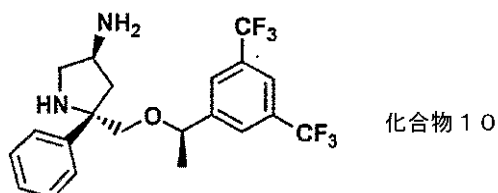
20

【0 2 4 0】

(化合物 10 の調製：)

【0 2 4 1】

【化 6 6】



30

【0 2 4 2】

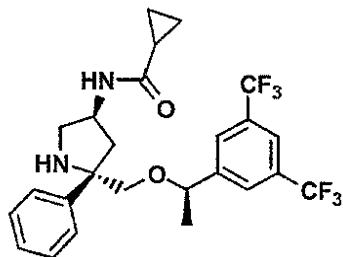
化合物 10 を、化合物 5 の代わりに、化合物 9 を使用して、化合物 6 についての手順と類似の手順を使用して調製した。

【0 2 4 3】

(実施例 2)

【0 2 4 4】

【化 6 7】



40

【0 2 4 5】

-78 °C の MeOH (2 ml) 中の化合物 10 (0.05 g、0.116 mmol、1.0 当量) の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド (12 ml、0.127 mol、1.1 当量) を添加した。

【0 2 4 6】

50

この混合物を -78°C で5分間攪拌し、次いで、 23°C に加温し、18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、EtOAc (200 ml) 中にとり、飽和水性 NaHCO_3 (1×100 ml) で洗浄した。この有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。5% MeOH/EtOAcを用いるBiota g eでの得られた混合物の精製により、実施例2 (0.04 g、69%) を得た。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ 501$ 。

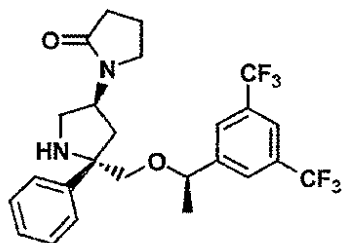
【0247】

(実施例3)

【0248】

【化68a】

10



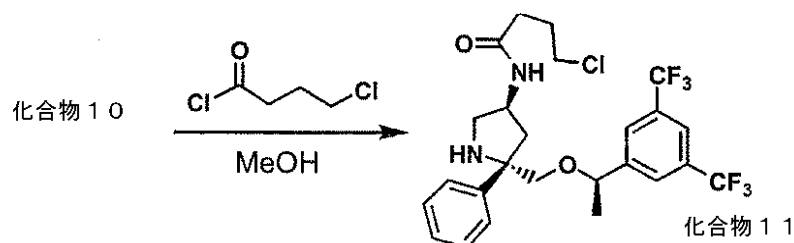
【0249】

(工程1:)

【0250】

【化68b】

20



【0251】

-78°C のMeOH (2 ml) 中の化合物10 (0.05 g、0.116 mmol、1.0当量) の溶液に、4-クロロブチルクロリド (14 μl 、0.127 mmol、1.1当量) を添加した。この混合物を、 -78°C で5分間攪拌し、次いで、 23°C に加温し、18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、EtOAc (200 ml) 中にとり、飽和水性 NaHCO_3 (1×100 ml) で洗浄した。この有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製化合物11を得、これを、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

30

【0252】

(工程2:)

乾燥THF (2 ml) 中の粗製化合物11の溶液に、NaH (鉱油中に60%分散、0.014 g、0.347 mmol、3当量) を 0°C で添加し、5分間攪拌し、次いで、 60°C で2時間加熱した。この反応混合物を 0°C に冷却し、水 (3 ml) で注意深くクエンチした。この混合物をEtOAc (100 ml) に注ぎ、飽和水性 NaHCO_3 (100 ml) で洗浄した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた混合物の、5% MeOH/EtOAcを用いるBiota g eでの精製により、実施例3 (0.20 g、34%) を得た。

40

【0253】

エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ 501.1$ 。

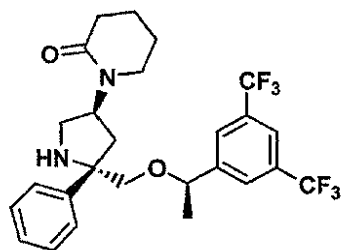
【0254】

(実施例4)

【0255】

50

【化 6 9】



【0 2 5 6】

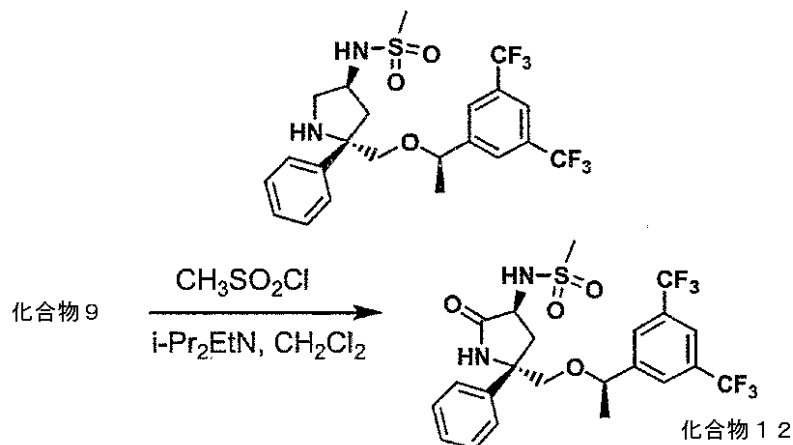
実施例 4 (53% 全収量) を、4-クロロブチリルクロリドの代わりに、5-クロロ
 バレリルクロリドを使用した以外は、実施例 3 を調製するために使用した様式と類似の様
 式にて、化合物 10 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 515.1$ 。

【0 2 5 7】

(実施例 5)

【0 2 5 8】

【化 7 0】



【0 2 5 9】

0℃の CH_2Cl_2 (3 ml) 中の化合物 9 (0.13 g、0.29 mmol、1.0
 当量) の溶液に、DIEA (0.11 ml、0.61 mmol、2.1 当量) および $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (34 μl 、0.435 mmol、1.5 当量) を添加した。この混合物を
 0℃で30分間攪拌し、次いで、EtOAc (150 ml) に注ぎ、飽和水性 NaHCO_3 (100 ml) で洗浄した。この有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮
 して、粗製化合物 12 を得、これを、さらに精製することなく、次の工程において使用し
 た。

【0 2 6 0】

粗製化合物 12 を、化合物 5 からの化合物 6 の調製に類似の方法を使用して、実施例 5
 (80 mg、収率 54%、化合物 9 から 2 つの工程) に変換した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 511.1$ 。

【0 2 6 1】

(実施例 6 a および実施例 6 b)

【0 2 6 2】

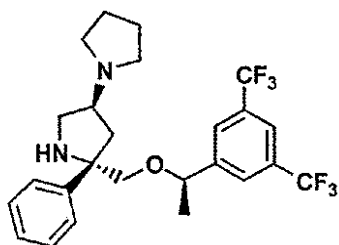
10

20

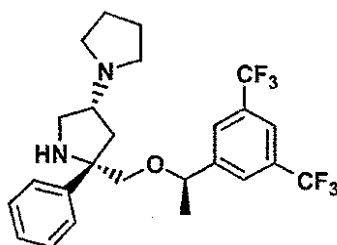
30

40

【化 7 1 a】



実施例 6 a



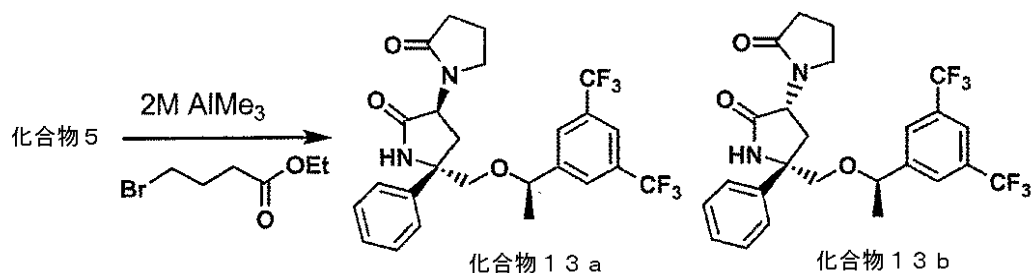
実施例 6 b

【0 2 6 3】

(工程 1 :)

【0 2 6 4】

【化 7 1 b】



化合物 1 3 a

化合物 1 3 b

【0 2 6 5】

0℃のトルエン(7ml)中のアミノラクタム化合物5(0.100g、0.224mmol、1当量)の溶液に、トルエン中の2M AlMe₃(0.14ml、0.28mmol、1.25当量)の溶液を添加した。この反応混合物を、室温に加熱し、15分間攪拌した。エチル4-ブロモブチレートを追加し、得られた混合物を100℃に18時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(20ml)に注ぎ、飽和水性NaHCO₃(100ml)および飽和水性NaCl(100ml)で、連続して洗浄した。この有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。(90/10)ヘキサン/IPA混合物を使用するChiraiCel ODカラムでのHPLC分離により、化合物13a(40mg、35%)および化合物13b(20mg、18%)を得た。

【0 2 6 6】

化合物13aについては、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 515.1。

【0 2 6 7】

化合物13bについては、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 515.1。

【0 2 6 8】

実施例6aおよび実施例6bを、化合物5の代わりに、化合物13aおよび13bを使用して、化合物6に類似の手順を使用して調製した。

【0 2 6 9】

実施例6aについては、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 487.11。

【0 2 7 0】

実施例6bについては、エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 487.11。

【0 2 7 1】

(実施例7)

【0 2 7 2】

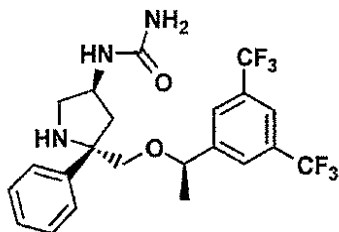
10

20

30

40

【化 7 2】



【0 2 7 3】

実施例 7 (74% 全収率) を、実施例 13 から実施例 29 を調製するために使用した様式と類似の様式において化合物 10 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 476.1。

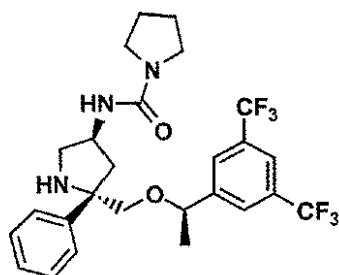
10

【0 2 7 4】

(実施例 8)

【0 2 7 5】

【化 7 3】



20

【0 2 7 6】

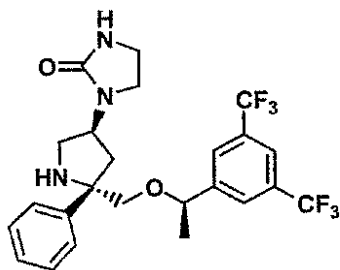
実施例 8 (94% 全収率) を、実施例 13 から実施例 33 を調製するために使用した様式と類似の様式において、化合物 10 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 430.1。

【0 2 7 7】

(実施例 9)

【0 2 7 8】

【化 7 4】



40

【0 2 7 9】

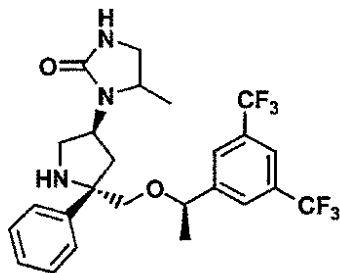
実施例 9 (50% 全収量) を、実施例 13 から実施例 36 を調製するために使用した様式と類似の様式において、化合物 10 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 502.1。

【0 2 8 0】

(実施例 10)

【0 2 8 1】

【化 7 5】



【0282】

10

CH₂Cl₂ (2 ml) 中の化合物 10 (0.15 g、0.3 mmol、1 当量) の溶液に、メチルレブリン酸 (methyl levulinate) (0.041 ml、0.33 mmol、1.1 当量) を添加し、続いて、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (0.127 g、0.6 mmol、2 当量) を添加し、この反応混合物を、23 °C で 72 時間攪拌した。この反応を、飽和水性 NaHCO₃ (100 ml) でクエンチし、EtOAc (200 ml) で抽出した。この有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。この混合物を、Gilson (1:9、水:CH₃CN) に対するクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.070 g、47%)。 (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 515.1。

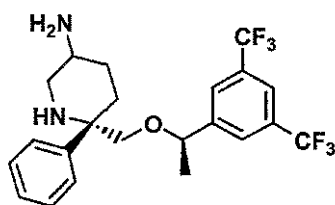
【0283】

20

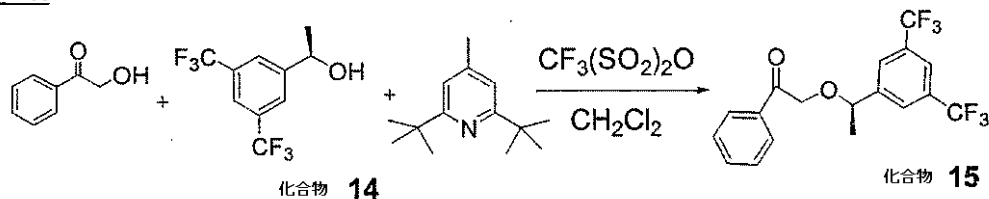
(実施例 11)

【0284】

【化 7 6】



工程 1:



30

【0285】

化合物 14 および化合物 15 を調製するための手順は、WO 01/44200 に示される。

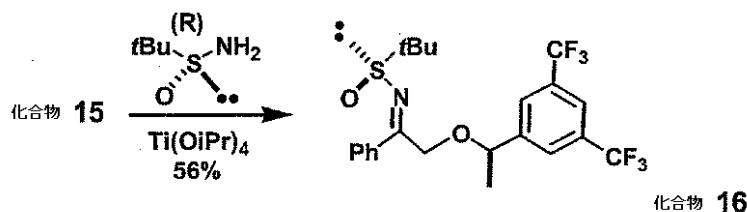
【0286】

40

(工程 2)

【0287】

【化 7 7】



化合物 16

50

【0288】

ケトン化合物15 (1.05 g、2.8 mmol、1当量) および (R)-tertブチルスルフィンアミド (0.4 g、3.3 mmol、1.8当量) を含むフラスコに、5分間真空を適用した。次いで、フラスコを、N₂ で充填した。Ti(OiPr)₄ (1 ml) を、シリンジによって反応混合物に滴下した。反応混合物を、23℃で36時間攪拌した。次いで、反応混合物を、ブライン (10 ml) および EtOAc (20 ml) に注ぎ、激しく10分間攪拌した。得られた懸濁物を、セライト545のパッドを通過させた。このセライトパッドを、EtOAcで数回洗浄した。合わせた有機溶液を、乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物16を生じた (0.75 g、56%)。

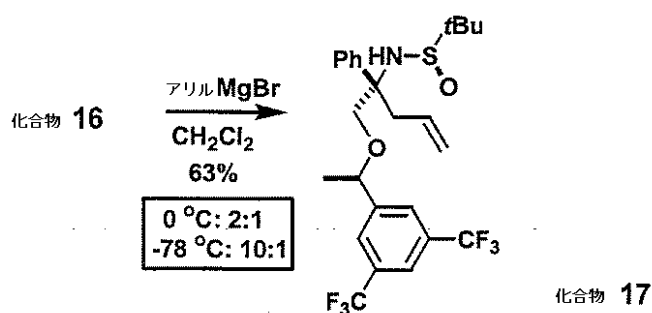
10

【0289】

(工程3)

【0290】

【化78】



20

【0291】

-78℃のCH₂Cl₂中のスルフィニミン化合物16 (2.44 g、5.1 mmol、1当量) の溶液に、アリルマグネシウムブロミド (Et₂O中、6.1 ml、6.1 mmol、1.2当量、1M) をシリンジによって滴下した。-78℃で3時間の攪拌後、反応混合物を、飽和水性NH₄Clでクエンチし、23℃まで暖めた。層を分離し、水層を、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、化合物17を生じた (1.672 g、63%)。

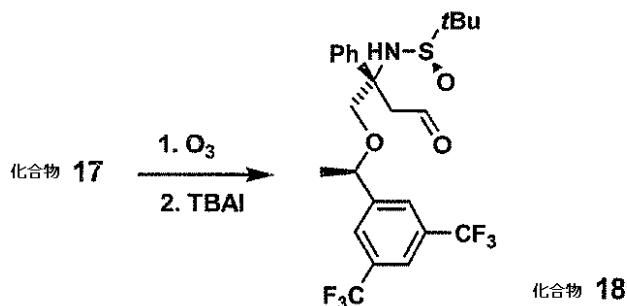
30

【0292】

(工程4)

【0293】

【化79】



40

【0294】

15 mlのRBFに、化合物17 (245 mg、0.47 mmol、1.0当量) およびCH₂Cl₂ (2 ml) を添加した。この淡オレンジ色溶液を、-78℃まで冷却し、次いで、O₃を、1.0 ml/分でバブルした。溶液が、淡青色に変化した後、反応溶液を-78℃で10分間攪拌した。次いで、N₂でフラッシュして、O₃を除去した。テトラブチルアンモニウムヨード (177 mg、0.47 mmol、1.0当量) を、添加し、複合体を破壊した。次いで、飽和Na₂S₂O₃でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出

50

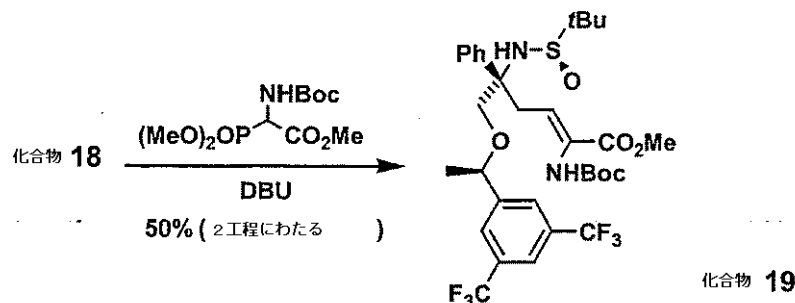
した。合わせた有機層を、乾燥し、濾過し、そして濃縮し、次いで、Et₂Oで再び取り、そして濾過した。フィルター上の残渣を、水中に溶解し、Et₂Oで抽出した。合わせたEt₂O層を、乾燥し、濾過し、そして濃縮し、化合物18を得た(243.5mg、99%)。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 524.1。

【0295】

(工程5)

【0296】

【化80】



10

【0297】

DMF (20ml) 中の化合物18 (1.2g、2.29mmol、1.0当量) Boc-Phosphonate (818mg、2.75mmol、1.2当量) の溶液に、Cs₂CO₃ (2.24g、6.87mmol、3.0当量) を添加した。RTで3時間の攪拌後、混合物を、Et₂Oで希釈し、水(100ml、2回)で洗浄し、ブラインで洗浄した。合わせた水層をさらに、Et₂Oで抽出した。合わせた有機層を、乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗茶色油状物を生じた。これを、カラムによって精製し、化合物19を得た(830mg、55%)。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 695.2。

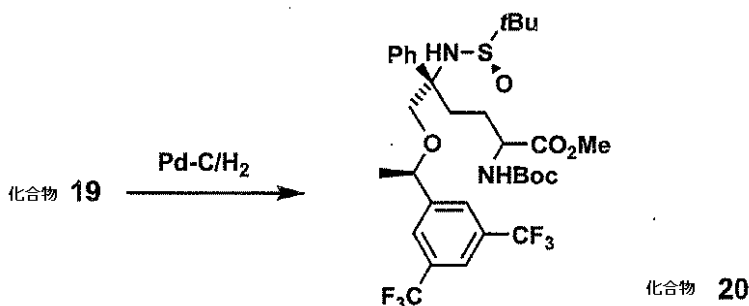
20

【0298】

(工程6)

【0299】

【化81】



30

【0300】

EtOH (20ml) 中の、化合物19 (830mg、1.19mmol、1.0当量) の溶液を、N₂でフラッシュした。炭素担持パラジウム(10%、1.27g、1.19mmol、1.0当量) の添加後、H₂バルーンを、反応フラスコに取り付けた。反応混合物を、TLCが反応の完了を示すまで、ほぼ24時間攪拌した。混合物を、濾過し、そして濃縮し、白色固体として化合物20を得た(790mg、95%)。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 697.2。

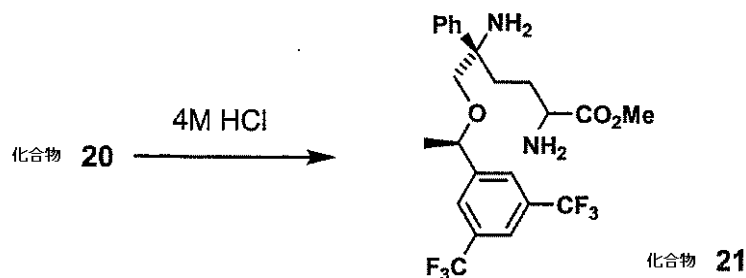
40

【0301】

(工程7)

【0302】

【化 8 2】



10

【0303】

無水MeOH（4ml）中の化合物20（400mg、0.57mmol、1.0当量）の溶液を0℃まで冷却し、次いで、1,4-ジオキサン中の4M HCl溶液（16ml）で処理した。0℃で30分後、これを、RTでさらに3時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートし、淡茶色固体として化合物21を生じた。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 493.1。

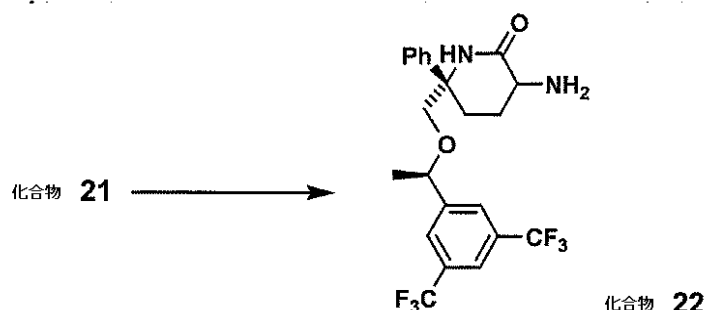
【0304】

(工程8)

【0305】

【化 8 3】

20



【0306】

30

MeOH（50ml）中の化合物21の溶液中に、K₂CO₃（4.5g）を添加した。混合物を、30分間攪拌し、次いで、濾過し、そして濃縮し、化合物22を得た（199mg、76%）。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 461.1。

【0307】

(工程9)

火炎乾燥された500mlのRBFに、ALCl₃（37.4mg、0.28mmol、1.5当量）を添加した。反応フラスコを、0℃まで冷却し、無水THF（1ml）をシリンジで注入した。5分間攪拌後、Et₂O中のLAHの1M溶液（0.84ml、0.84mmol、4.5当量）をカニューレで入れた。氷浴を除去し、溶液を、RTで30分間攪拌した。次いで、反応混合物を、-78℃まで冷却し、乾燥THF（1ml）中の化合物22（50mg、0.187mmol、1.0当量）の溶液を、ゆっくりと添加した。反応混合物を-78℃で攪拌し、一晚RTまで暖めた。示されたTLC（MeOH/CH₂Cl₂ = 1/9）の後、反応を完了し、次いで、反応物を0℃まで冷却し、EtOAcで希釈し、飽和水性酒石酸ナトリウムカリウム溶液で注意深くクエンチした。これを、RTで30分以上攪拌し、2つの層を分離した。水層を、さらに、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、実施例11を生じた（34mg、41%）。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 447.1。

40

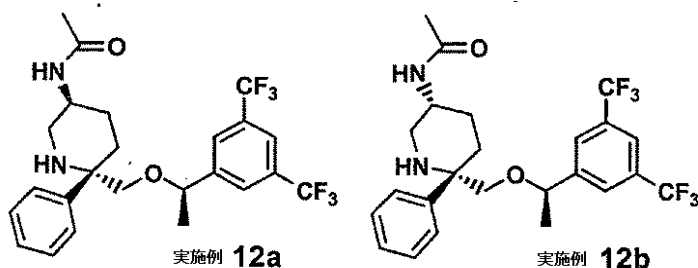
【0308】

(実施例12aおよび実施例12b)

【0309】

50

【化 8 4】



【0310】

10

(工程 1)

CH₂Cl₂ (10 ml) 中の実施例 11 (30 mg、0.067 mmol、1.0 当量) の溶液に、0℃で、DIEA (17.5 μl、0.10 mmol、1.5 当量) および Ac₂O (6.3 μl、0.067 mmol、1.0 当量) を添加した。混合物を、0℃で 30 分間攪拌した。これを、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4 ml) でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗生成物 (39 mg) を得た。Chiral Pak AD カラムを使用する HPLC (2:98、IPA:ヘキサン) によって混合物を精製し、より極性の異性体実施例 12a (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 489.1) を生じ、より極性でない異性体実施例 12b (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 489.1) を生じた。

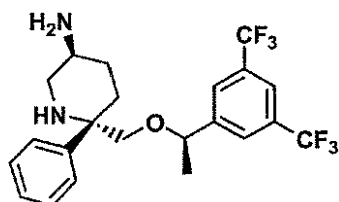
20

【0311】

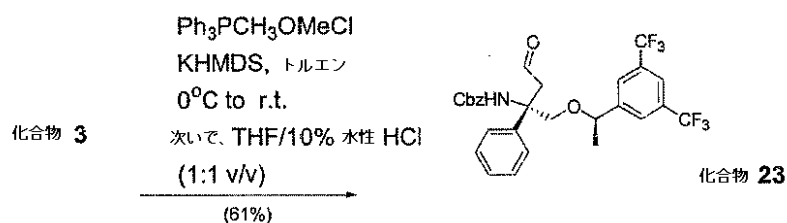
(実施例 13)

【0312】

【化 8 5】



30

工程 1:

【0313】

40

トルエン (300 ml) 中の (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (21.3 g、0.062 mmol、2.95 当量) の懸濁液に、0℃窒素下で、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (125 ml、0.062 mmol、2.95 当量) を添加した。0℃で 1 時間攪拌した後、トルエン (100 ml) 中の化合物 3 (13.4 g、0.021 mmol、1 当量) の溶液を添加した。混合物を、0℃～23℃まで 1 時間攪拌させ、次いで、飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチした。Et₂O を添加し、層を分離した。分離された水層を、Et₂O (400 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥 (MgSO₄) し、濾過した。溶媒を、減圧下で除去し、黄色油状物として粗エノールエーテルを生じた。

【0314】

粗エノールエーテルを、23℃で THF (100 ml) 中に溶解し、HCl 水 (100

50

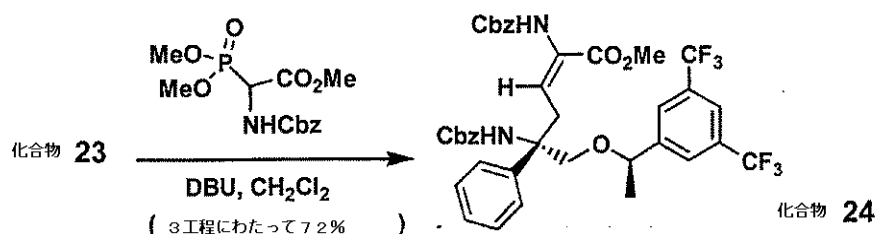
ml、水中10%)を添加した。混合物を、一晚攪拌し、飽和 KHCO_3 溶液でクエンチした。 Et_2O を添加し、層を分離した。分離された水層を、 Et_2O で抽出した(300ml $\times$ 2)。合わせた有機層を乾燥(MgSO_4)し、濾過した。減圧下での溶媒の除去後、クロマトグラフィー[ヘキサン： EtOAc 、4：1(v/v)]で精製し、黄色油状物として化合物23(6.97g、61%)を生じた。

【0315】

(工程2)

【0316】

【化86】



【0317】

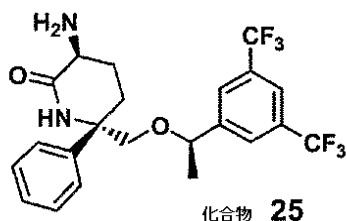
化合物24を、化合物3からの化合物4の調製と類似する手順を使用して、 $\text{PO}(\text{OMe})_2\text{CH}(\text{NHBOc})\text{CO}_2\text{Me}$ の代わりに $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{CH}(\text{NHCbz})\text{CO}_2\text{Me}$ を使用して、化合物23から調製した。

【0318】

(工程3)

【0319】

【化87】



【0320】

化合物25を、化合物9の方法に類似する方法を使用して、化合物7の代わりに化合物24を使用して、調製した。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ 461.1$ 。

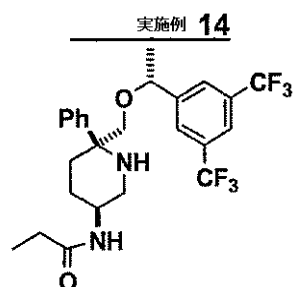
【0321】

(工程4)

実施例13(6.84g、73%)を、化合物6の手順に類似の手順を使用して、化合物5の代わりに化合物25を使用して、調製した。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ 447.1$ 。

【0322】

【化88】



10

20

30

40

50

【0323】

無水 CH_2Cl_2 (10 ml) 中の実施例 13 (275 mg、0.60 mmol、1.0 当量) の溶液に、 -78°C でプロピルクロリド ($52\ \mu\text{l}$ 、0.60 mmol、1.0 当量) を添加した。反応を 30 分以内に完了した。反応混合物を、 MeOH (0.5 ml) 中の 7 N のアンモニアでクエンチし、次いで、シリカカラム上に直接ロードし、精製し、実施例 14 (241.3 mg、80%) を生じた。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 503.1$ 。

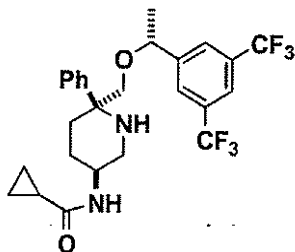
【0324】

(実施例 15)

【0325】

10

【化 89】



【0326】

20

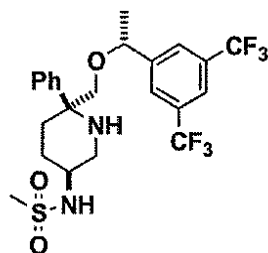
実施例 15 (収率 89%) を、実施例 14 についての類似の手順を使用して、プロピオニルクロリドの代わりにクロロプロパンカルボニルクロリドを使用して調製した。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 515.1$ 。

【0327】

(実施例 16)

【0328】

【化 90】



30

【0329】

実施例 16 (収率 89%) を、実施例 14 についての類似の手順を使用して、プロピオニルクロリドの代わりに実施例 13 および $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ を使用して調製した。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 52.1$ 。

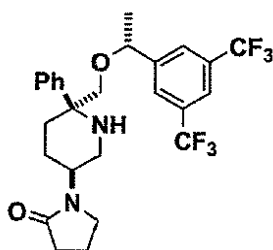
【0330】

40

(実施例 17)

【0331】

【化 91】



50

【0332】

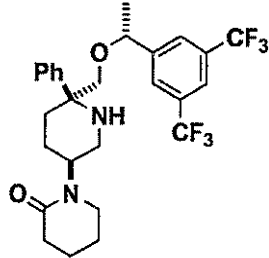
実施例 17（全収率 23%）を、実施例 3 についての類似の手順を使用して、化合物 10 の代わりに実施例 13 を使用して調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 515.1$ 。

【0333】

（実施例 18）

【0334】

【化 9 2】



10

【0335】

実施例 18（全収率 42%）を、実施例 4 についての類似の手順を使用して、化合物 10 の代わりに実施例 13 を使用して調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 529.1$ 。

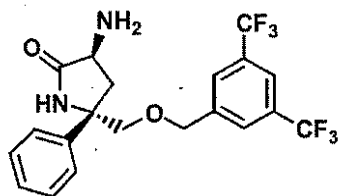
20

【0336】

（化合物 26、27、28、および 29 の調製）

【0337】

【化 9 3】



化合物 26

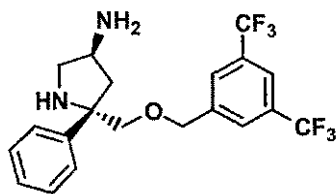
30

【0338】

化合物 26 を、化合物 9 についての類似する手順を使用して化合物 1 から調製した。

【0339】

【化 9 4】



化合物 27

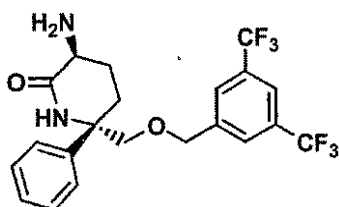
40

【0340】

化合物 27 を、化合物 10 についての類似する手順を使用して調製した。

【0341】

【化 9 5】



化合物 28

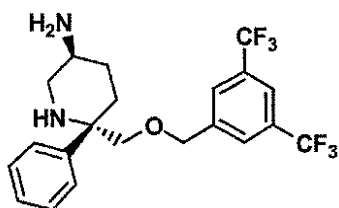
50

【0342】

化合物28（収率90％）を、化合物25についての類似する手順を使用して調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 447.1$ 。

【0343】

【化96】



化合物 29

10

【0344】

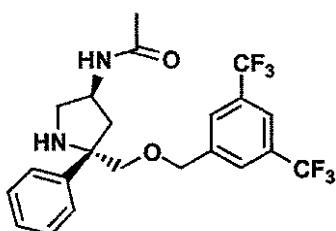
化合物29を、化合物13についての類似する手順を使用して調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 433.1$ 。

【0345】

(実施例19)

【0346】

【化97】



20

【0347】

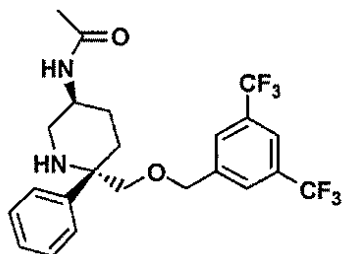
実施例19（40mg、収率70％）を、実施例1aについての類似の手順を使用して、化合物6の代わりに化合物27を使用して調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 461.1$ 。

【0348】

(実施例20)

【0349】

【化98】



40

【0350】

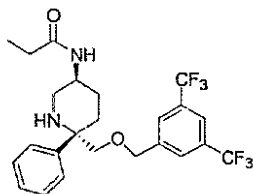
実施例20（99mg、72％）を、実施例1aについての類似の手順を使用して、化合物6の代わりに化合物29を使用して調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 475.1$ 。

【0351】

(実施例21)

【0352】

【化 9 9】



【0 3 5 3】

実施例 2 1 (74 mg、66%) を、化合物 10 からの実施例 2 についての類似の手順を使用して、シクロプロパンカルボニルクロリドの代わりに無水プロピオン酸を使用して、化合物 29 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 489.1$ 。

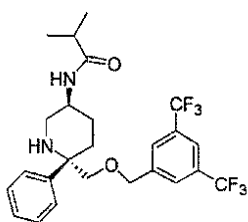
10

【0 3 5 4】

(実施例 2 2)

【0 3 5 5】

【化 1 0 0】



20

【0 3 5 6】

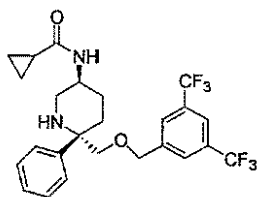
実施例 2 2 (75 mg、78%) を、化合物 10 からの実施例 2 についての類似の手順を使用して、シクロプロパンカルボニルクロリドの代わりにイソブチリルクロリドを使用して、化合物 29 から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 503.1$ 。

【0 3 5 7】

(実施例 2 3)

【0 3 5 8】

【化 1 0 1】



30

【0 3 5 9】

実施例 2 3 (9 mg、35%) を、化合物 29 から、化合物 10 からの実施例 2 についての手順と類似の手順を使用して調製した。電子スプレー MS $[M+1]^+ 501.1$ 。

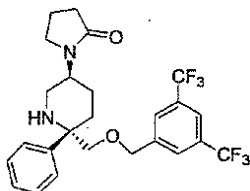
40

【0 3 6 0】

(実施例 2 4)

【0 3 6 1】

【化 1 0 2】



50

【0362】

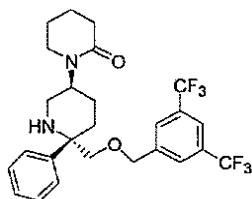
実施例24 (31 mg、71%) を、化合物29から、化合物10からの実施例3についての手順と類似の手順を使用して調製した。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 501.1。

【0363】

(実施例25)

【0364】

【化103】



10

【0365】

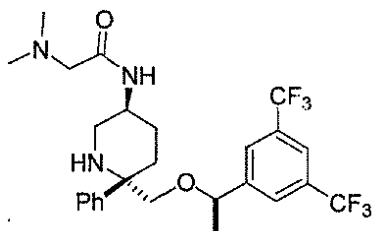
実施例25 (68 mg、68%) を、化合物29から、化合物10からの実施例4についての手順と類似の手順を使用して調製した。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 515.1。

【0366】

(実施例26)

【0367】

【化104】



20

【0368】

実施例13 (0.14 g、0.314 mmol、1当量) の、無水DMF (1.6 ml) 中の溶液に、23℃で、N,N-ジメチルグリシン (33.95 mg、0.329 mmol、1.05当量) を添加し、次いで、EDC·HCl (66.13 mg、0.345 mmol、1.1当量) を添加し、そしてこの反応混合物を23℃で18時間攪拌した。この反応混合物を、DMF (2.4 ml) で希釈し、そしてGilsonを使用して精製して、実施例26 (66 mg、40%) を得た。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 532.1。

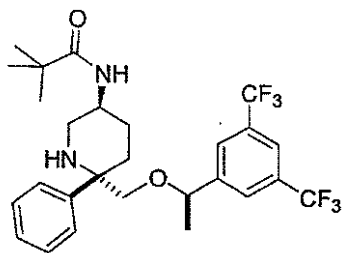
30

【0369】

(実施例27)

【0370】

【化105】



40

【0371】

実施例27 (収率62%) を、実施例14についての手順と類似の手順を使用して、塩

50

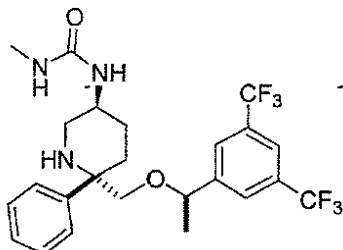
化プロピオニルの代わりにトリメチルアセチルクロリドを使用して調製した。電子スプレー-MS $[M+1]^+$ 531.1。

【0372】

(実施例28)

【0373】

【化106】



10

【0374】

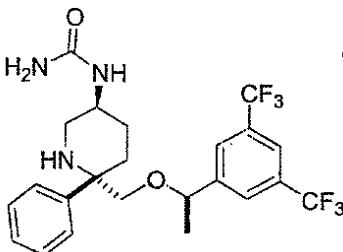
実施例28 (105 mg、74%) を、実施例14についての手順と類似の手順を使用して、塩化プロピオニルの代わりにメチルイソシアネートを使用して調製した。電子スプレー-MS $[M+1]^+$ 504.1。

【0375】

(実施例29)

【0376】

【化107】



20

【0377】

実施例29 (146 mg、75.4%) を、実施例14についての手順と類似の手順を使用して、塩化プロピオニルの代わりにトリメチルイソシアネートを使用して調製した。電子スプレー-MS $[M+1]^+$ 490.1。

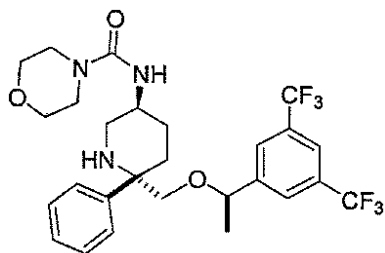
30

【0378】

(実施例30)

【0379】

【化108】



40

【0380】

実施例13 (100 mg、0.224 mmol、1当量) の、無水 CH_2Cl_2 (2 ml) 中の溶液に、4-モルホリニルカルボニルクロリド (28.7 μl 、0.246 mmol、1.1当量) および DIEA (39 μl 、0.223 mmol、1当量) を添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。水での後処理およびシリカカラムを使用することによる精製により、実施例30 (53 mg、42%) を得た。電子スプレー-MS $[M+1]^+$ 560.1。

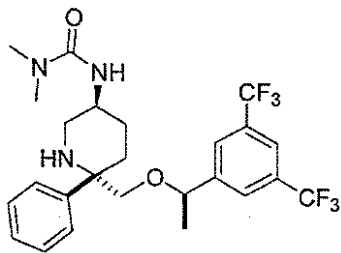
50

【0381】

(実施例31)

【0382】

【化109】



10

【0383】

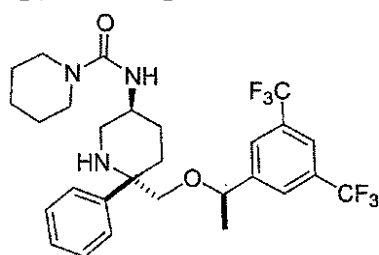
実施例31（収率40％）を、実施例30についての手順と類似の手順を使用して、4-モルホリニルカルボニルクロリドの代わりにジメチルカルバモイルクロリドを使用して調製した。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 518.1。

【0384】

(実施例32)

【0385】

【化110】



20

【0386】

実施例32（収率42％）を、実施例30についての手順と類似の手順を使用して、4-モルホリニルカルボニルクロリドの代わりに1-ピペリジンカルボニルクロリドを使用して調製した。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 558.1。

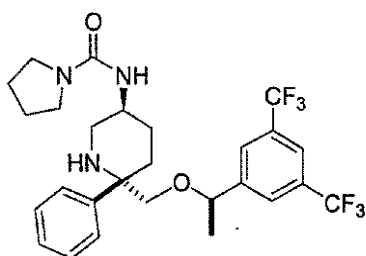
30

【0387】

(実施例33)

【0388】

【化111】



40

【0389】

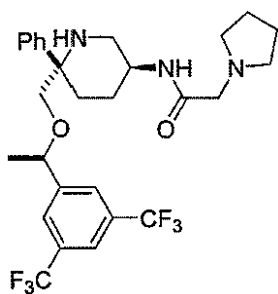
実施例33（収率40％）を、実施例30についての手順と類似の手順を使用して、4-モルホリニルカルボニルクロリドの代わりに1-ピロリジンカルボニルクロリドを使用して調製した。電子スプレーMS $[M+1]^+$ 544.1。

【0390】

(実施例34)

【0391】

【化 1 1 2】



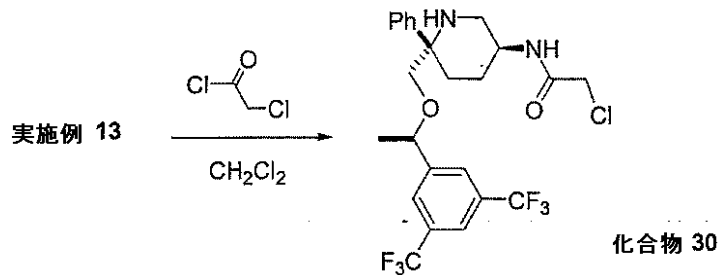
【0 3 9 2】

(工程 1 :)

【0 3 9 3】

【化 1 1 3】

10



20

【0 3 9 4】

化合物 30 (収率 43%) を、実施例 10 についての手順と類似の手順を使用して、プロピオニルクロリドの代わりにクロロアセチルクロリドを使用して調製した。

【0 3 9 5】

(工程 2 :)

化合物 30 (90 mg、0.17 mmol、1 当量) の、無水 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 中の溶液に、ピロリジン (17.2 μl 、0.206 mmol、1.2 当量) および DIEA (30 μl 、0.17 mmol、1 当量) を添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。水での後処理およびシリカカラムを使用することによる精製によって、実施例 34 (45 mg、47%) を得た。電子スプレー MS $[\text{M}+1]^+$ 588.1。

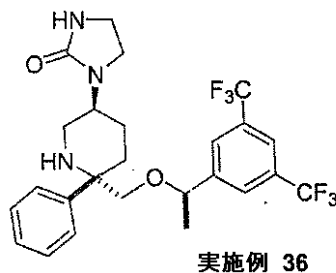
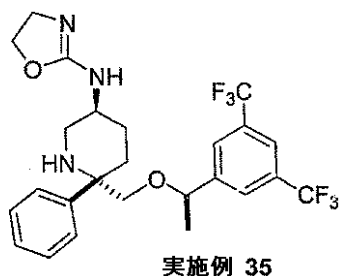
30

【0 3 9 6】

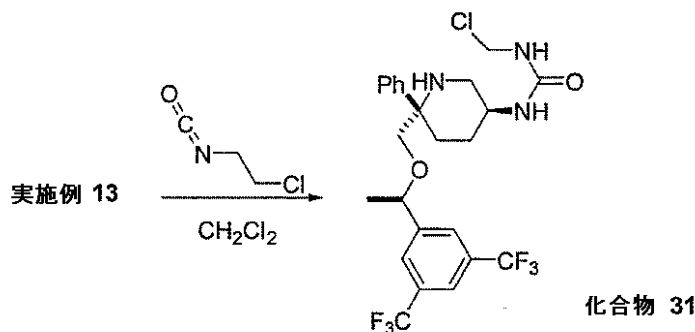
(実施例 35) (実施例 36)

【0 3 9 7】

【化 1 1 4】



工程 1:



【0 3 9 8】

化合物 3 1 を、実施例 1 4 についての手順と類似の手順を使用して、プロピオニルクロリドの代わりに 2-クロロエチルイソシアネートを使用して調製した。

【0 3 9 9】

(工程 2 :)

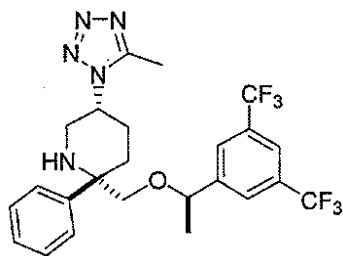
化合物 3 1 の、無水 THF (7 m l) 中の溶液に、NaH (2 5 m g 、 0 . 6 2 5 m m o l 、 1 . 7 当量、鉱油中 6 0 % 懸濁物) を 0 ° C で添加した。得られた曇った溶液を、6 0 ° C で 2 時間加熱した。水での後処理によって、組成生成物を得、これを、シリカゲルカラムによって精製して、極性の低い表題化合物である実施例 3 5 (1 0 m g 、 5 . 4 %) (電子スプレー MS [M + 1] ⁺ 5 1 6 . 1) ; およびより極性の表題化合物 3 6 (1 2 2 m g 、 6 6 %) (電子スプレー MS [M + 1] ⁺ 5 1 6 . 1) を得た。

【0 4 0 0】

(実施例 3 7)

【0 4 0 1】

【化 1 1 5】



【0 4 0 2】

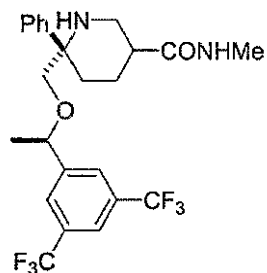
実施例 1 2 b (2 0 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l 、 1 当量) の、無水 CH₂Cl₂ (1 m l) の溶液に、0 ° C で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6 9 μ l 、 0 . 4 1 m m o l 、 1 当量) を添加した。この反応混合物を 4 0 分間攪拌し、その後、NaN₃ (2 6 . 6 m g 、 0 . 4 1 m m o l 、 1 当量) を添加した。この混合物を 2 時間にわたって室温まで暖めた。溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、分取 TLC (シリカ) で精製して、実施例 3 7 (4 . 5 m g 、 2 %) を得た。電子スプレー MS [M + 1] ⁺ 5 1 4 . 1 。

【0 4 0 3】

(実施例 3 8)

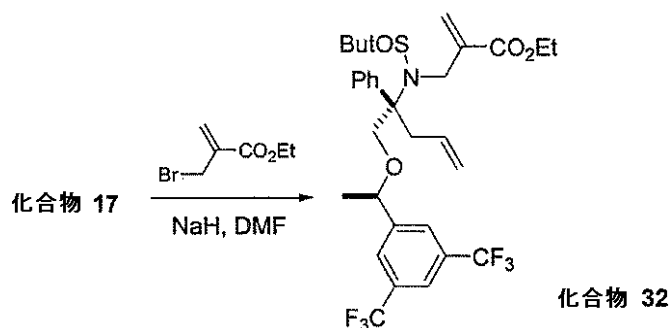
【0404】

【化116】



10

工程 1 :



化合物 32

【0405】

20

化合物 17 (0.3 g、0.575 mmol、1 当量) に、N₂ 下で、無水 DMF (3 ml) および NaH (27.6 mg、0.69 mmol、1.2 当量、鉱油中 60%) を 0℃ で添加し、そしてこの反応混合物を 1 時間攪拌した。得られた懸濁物を激しく攪拌しながら、この懸濁物に、エチル 2-ブロモメチルアクリレート (0.088 ml、0.629 mmol、1.1 当量) を滴下した。この反応混合物を 23℃ まで暖め、そして 18 時間攪拌した。この反応を、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、そして Et₂O で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。粗製生成物を、フラッシュシリカゲルカラムを使用して精製して、化合物 32 (0.199 g、55%) を得た。

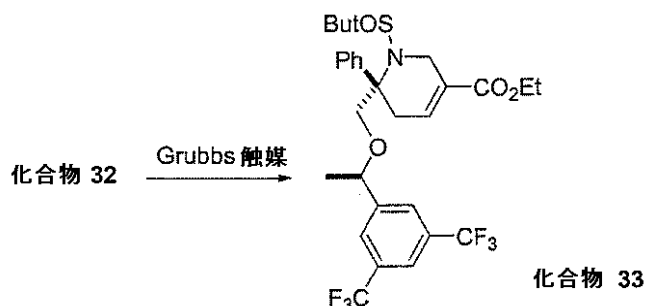
【0406】

30

(工程 2 :)

【0407】

【化117】



化合物 33

40

【0408】

化合物 32 (50 mg、0.078 mmol、1 当量) の、無水 CH₂Cl₂ (0.8 ml) 中の溶液に、N₂ 下で、Grubbs 触媒であるトリシクロヘキシルホスフィン [1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -4, 5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン] [ベンジリデン] ルテニウム (IV) ジクロリド (6.7 mg、0.0079 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた褐色溶液を 2 時間にわたって 40~45℃ で加熱した。次いで、溶媒を除去し、そしてその残渣をシリカゲルカラムで精製して、表題の化合物 33 (60 mg、63%) を得た。電子スプレー MS [M+1]⁺ 5

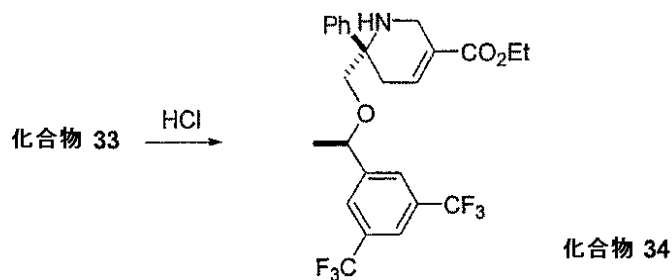
50

02.1

(工程3:)

【0409】

【化118】



10

【0410】

化合物 33 (30 mg、0.05 mmol、1 当量) の、無水 MeOH (0.5 ml) 中の溶液に、0℃で、ジオキサン (0.5 ml) 中 4 N HCl を添加した。得られた溶液を 0℃で 4 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、そしてその残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、そして K₂CO₃ のショートカラムに通した。化合物 34 の残渣を、さらに精製せずに次の工程に直接用いた。

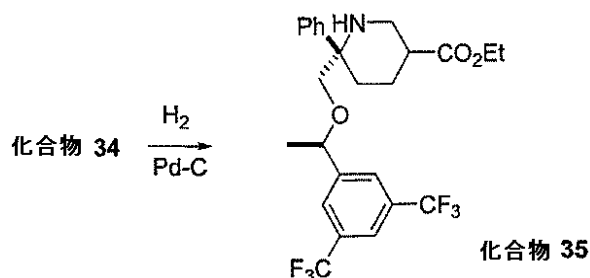
【0411】

(工程4:)

【0412】

【化119】

20



30

【0413】

化合物 34 (30 mg、0.06 mmol) の、EtOH (5 ml) 中の溶液を、10% Pd-C (32 mg、0.03 mmol) で処理し、そして 60 psig で 18 時間水素化した。この触媒を濾過し、そして EtOAc で洗浄した。その濾液を濃縮し、そして得られた残渣の化合物 35 を、さらに精製せずに次の工程に直接用いた。

【0414】

(工程5:)

メチルアミン HCl 塩 (52 mg、0.77 mmol、12.8 当量) の、トルエン (0.2 mmol) 中の混合物に、Me₃Al (トルエン中 2 M、0.36 ml、0.72 mmol) を添加し、そして得られた混合物を、30 分間攪拌した。化合物 35 (30 mg、0.06 mmol) の、トルエン (0.5 ml) 中の溶液を、この反応混合物に、シリンジを介して添加した。得られた溶液を 100℃で 18 時間加熱した。次いで、この反応混合物を、Na/K 酒石酸ナトリウム飽和水溶液 (10 ml) に注ぎ、10 分間攪拌し、そして EtOAc で抽出した (4 × 10 ml)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして濃縮した。その残渣を分種 TLC に供して、極性の低い異性体である実施例 38a (電子スプレー MS [M+1]⁺ 489.1) およびより極性の異性体である実施例 38b (電子スプレー MS [M+1]⁺ 489.1) を得た。

40

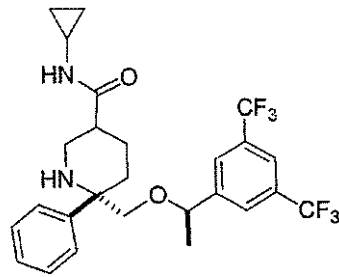
【0415】

(実施例39)

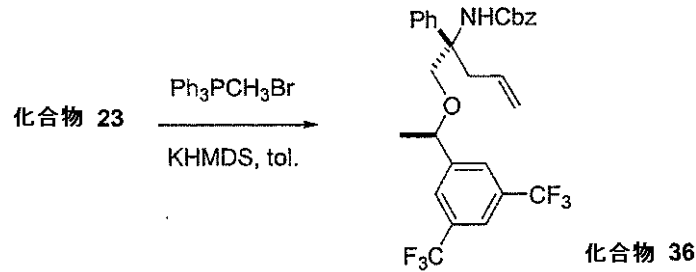
50

【0416】

【化120】

工程 1:

10



【0417】

化合物 36 (収率 63%) を、化合物 23 から、化合物 3 からの化合物 23 の調製のための手順と類似の手順を使用し、そして (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリドの代わりにメチルトリフェニルホスホニウムブロミドを使用して、調製した。

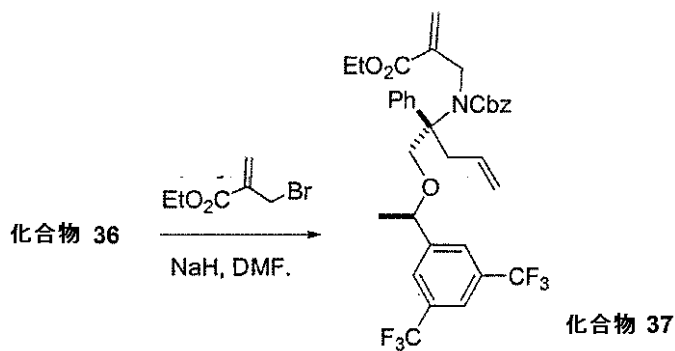
20

【0418】

(工程 2:)

【0419】

【化121】



30

【0420】

化合物 37 (収率 50%) を、化合物 23 についての手順と類似の手順を使用し、化合物 17 の代わりに化合物 36 を使用して、調製した。

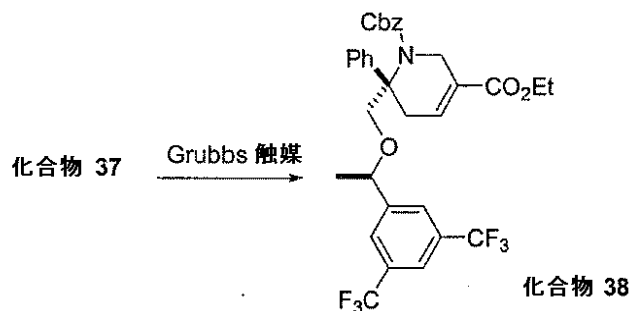
【0421】

40

(工程 3:)

【0422】

【化 1 2 2】



10

【0 4 2 3】

化合物 37 (2.46 g、3.71 mmol、1 当量) の、無水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中の溶液に、 N_2 下で、Grubbs の触媒 (327 mg、0.385 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた褐色の溶液を、40～45℃で一晩加熱した。次いで、溶媒を除去し、そしてその残渣を、シリカゲルカラムで精製して、化合物 38 (2.1 g、89%) を得た。

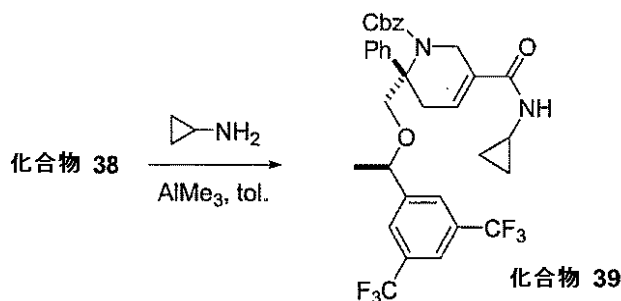
【0 4 2 4】

(工程 4 :)

【0 4 2 5】

【化 1 2 3】

20



【0 4 2 6】

シクロプロピルアミン (0.24 ml、3.45 mmol、4.2 当量) の、トルエン (1.0 ml) 中の混合物に、 Me_3Al (トルエン中 2 M、1.71 ml、3.41 mmol、4.2 当量) を添加し、そして得られた混合物を、30 分間攪拌した。化合物 38 (516 mg、0.82 mmol、1 当量) の、トルエン (2.5 ml) 中の溶液を、この反応混合物に、シリンジを介して添加した。得られた溶液を、60℃で 18 時間加熱した。次いで、この反応混合物を、飽和酒石酸 NaK 水溶液に注ぎ、10 分間攪拌し、そして EtOAc (10 ml $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして濃縮した。その残渣を、シリカカラムで精製して、化合物 39 (360 mg、68%) を得た。

30

【0 4 2 7】

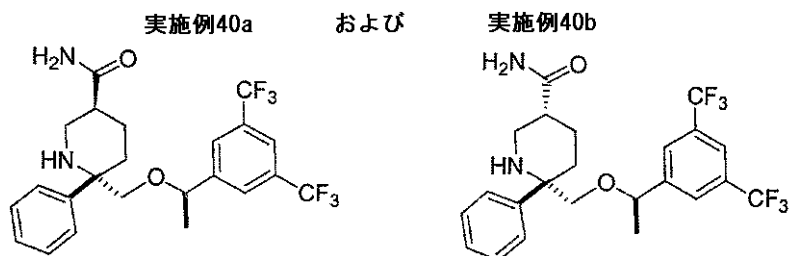
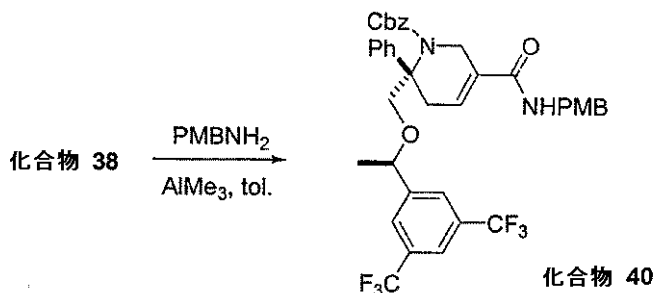
(工程 5 :)

40

化合物 39 (360 mg、0.556 mmol、1 当量) の、 EtOH (25 ml) 中の溶液を、10% Pd-C (641 mg、0.613 mmol、1.1 当量) で処理し、そして 50 psi で 6 時間水素化した。この触媒を濾過し、そして EtOAc で洗浄した。その残渣をシリカゲルカラムで精製して、極性の低い異性体である実施例 39a (54 mg、19%) (電子スプレー $\text{MS} [\text{M}+1]^+$ 515.1)、およびより極性の異性体である実施例 39b (22 mg、8%) (電子スプレー $\text{MS} [\text{M}+1]^+$ 515.1) を得た。

【0 4 2 8】

【化 1 2 4】

工程 1:

10

【0 4 2 9】

化合物 40（収率 55%）を、化合物 39 についてと類似の手順を使用して、シクロプロピルアミンの代わりにパラメトキシベンジルアミンを使用して調製した。

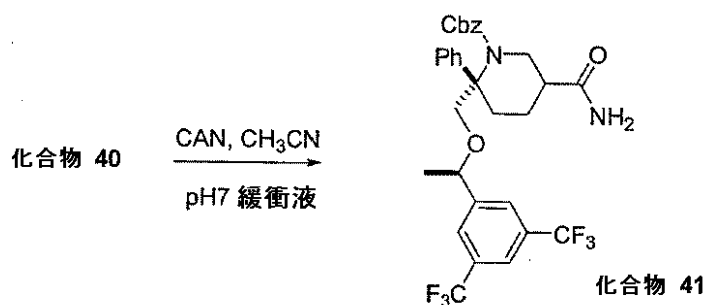
20

【0 4 3 0】

（工程 2：）

【0 4 3 1】

【化 1 2 5】



30

【0 4 3 2】

化合物 40（1 g、1.38 mmol、1 当量）の CH₃CN（10 mol）溶液および pH 7 の緩衝液（3 ml）を、室温にて 2 時間、硝酸アンモニウムセリウム（IV）（2.17 g、3.96 mmol、2.9 当量）で処理した。水溶性のワークアップは、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムによって精製し、化合物 41（760 mg、91%）を得た。

【0 4 3 3】

（工程 3：）

実施例 40 a および 実施例 40 b を、化合物 39 に代わって化合物 41 を使用して、実施例 39 a および 実施例 39 b についての手順と類似の手順を使用して調製した。

実施例 40 a についてエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 475.1（極性の小さい異性体）；

実施例 40 b についてエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 475.1（極性の大きな異性体）。

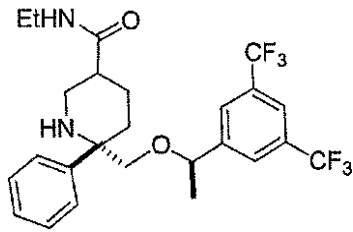
【0 4 3 4】

（実施例 41）

【0 4 3 5】

50

【化 1 2 6】



【0 4 3 6】

実施例 4 1 a および実施例 4 1 b を、メチルアミンに代わってエチルアミンを使用して、実施例 3 8 a および実施例 3 8 b についての手順と類似の手順を使用して調製した。 10

実施例 4 1 a についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 503.1$ (極性の小さい異性体) ;

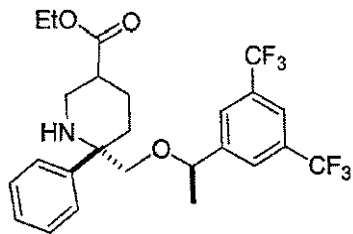
実施例 4 1 b についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 503.1$ (極性の大きな異性体)。

【0 4 3 7】

(実施例 4 2)

【0 4 3 8】

【化 1 2 7】



【0 4 3 9】

化合物 3 5 の 2 つの異性体の混合物を、カラムクロマトグラフィーによって分離し、純粋な実施例 4 2 a および実施例 4 2 b を得た。

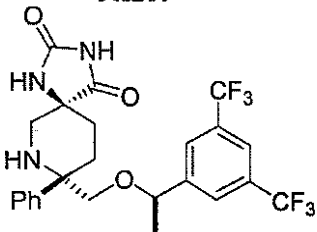
実施例 4 2 a についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 504.1$ (極性の小さい異性体) ; 30

実施例 4 2 b についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 504.1$ (極性の大きな異性体)。

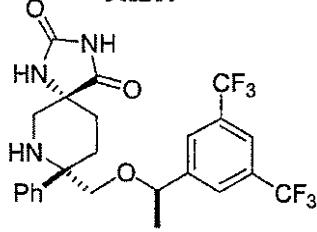
【0 4 4 0】

【化 1 2 8 - 1】

実施例 43a



実施例 43b

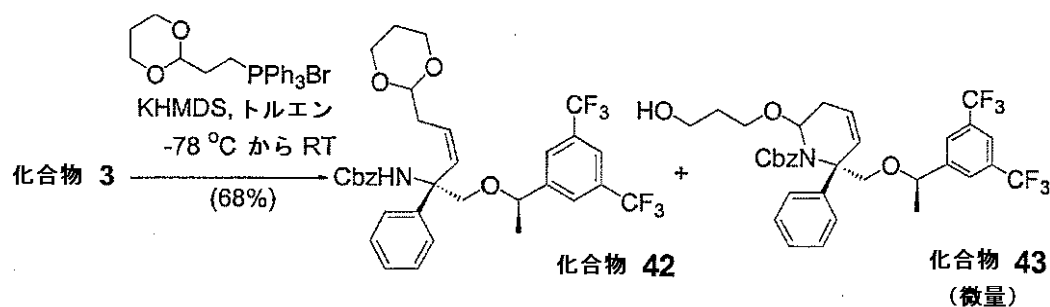


【0 4 4 1】

(工程 1 :)

【0 4 4 2】

【化 1 2 8 - 2】



10

【0 4 4 3】

N_2 下 -78°C にて、ラクトール化合物 3 (60 g、93.0 mmol、1 当量) および Wittig 試薬 (93.5 g、200.0 mmol、2.15 当量) の攪拌したトルエン懸濁液 (800 ml) に、KHMDS (トルエン中 0.5 M、558 ml、280.0 mmol、3 当量) の溶液を、 -78°C にて滴下した。冷却浴を取り除き、そしてこの黄色の混合物を、室温まで温め、赤色の溶液を形成した。この混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチする前に 23°C にてさらに 1 時間攪拌した。EtOAc を添加し、そして層分離した。分離した水層を、EtOAc ($2 \times 500 \text{ ml}$) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、そして濾過した。真空中で溶媒を除去し、次いで Biota

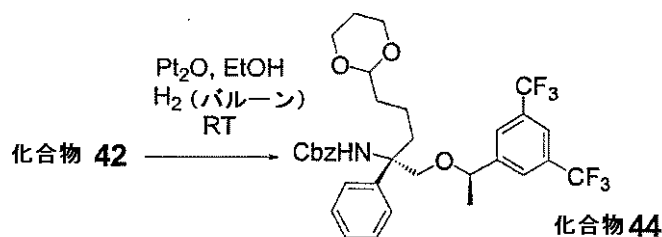
20

【0 4 4 4】

(工程 2 :)

【0 4 4 5】

【化 1 2 9】



30

【0 4 4 6】

アルケン化合物 42 (40.5 g、64 mmol、1 当量) および PtO_2 (1.44 g、6.4 mmol、0.1 当量) の EtOH (400 ml) 懸濁液を、 H_2 バルーン下で 23°C にて 24 時間攪拌した。別のバッチの PtO_2 (1.44 g、6.4 mmol、0.1 当量) を添加し、そしてこの混合物を、さらに 24 時間 23°C にて攪拌した。触媒をセライトのパッドを通して濾過した。アルケン化合物 44 のこの溶液をさらに精製することなく次の工程に使用した。

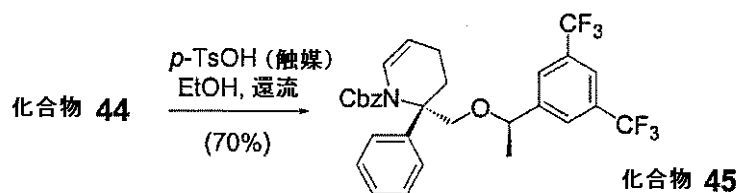
40

【0 4 4 7】

(工程 3 :)

【0 4 4 8】

【化 1 3 0】



【0 4 4 9】

10

p-TsOH, H₂O (2.42 g, 13.0 mmol) を、上記からのアルカン化合物 44 のエタノール溶液に添加し、そしてこの溶液を、4 時間還流して加熱した。この溶液を室温まで冷却し、Et₃N で中和した。溶媒を真空中で除去し、そして EtOAc を添加した。飽和 NaHCO₃ 溶液を添加し、そして層分離した。この分離した水層を、EtOAc (300 ml × 2) で抽出した。この合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濾過した。真空中での溶媒の除去の後、Biota g e カラムクロマトグラフィー [10% エーテル-ヘキサン] によって、黄色の油状物としてエナミド化合物 45 (最初のバッチ) を得た。いくつかの中間体および出発物質を、連続した溶出 [50% EtOAc-ヘキサン] によって黄色の油状物として回収した。この黄色の油状物を、トルエンに溶解し、そして 10 mol% p-TsOH を添加した。この混合物を、2 時間還流して加熱し、室温まで冷却した。上記のようにワークアップし、そしてこの合わせたエナミド化合物 45 (25 g, 70%) を、黄色の油状物として得た。エレクトロスプレー MS [M + 1] + 564. 1。

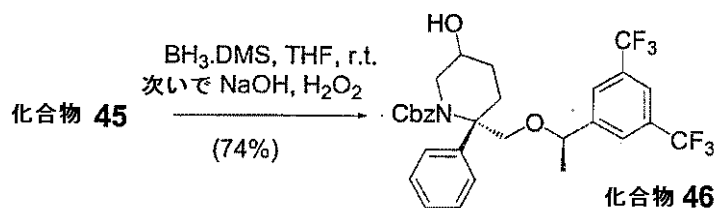
20

【0 4 5 0】

(工程 4 :)

【0 4 5 1】

【化 1 3 1】



30

【0 4 5 2】

BH₃·Me₂S (13.6 ml, 133 mmol, 3.02 当量) を、エナミド化合物 45 (25 g, 44.0 mmol, 1 当量) の THF 溶液に、23 °C にて N₂ 下で、添加した。この混合物を、23 °C にて 18 時間攪拌し、次いで氷水浴で冷却した。NaOH 溶液 (500 ml, 2 N)、次いで H₂O₂ (500 ml, 30% 水溶液) をゆっくりと添加した。この混合物を、0 °C から 23 °C まで 18 時間攪拌した。層分離し、そしてこの分離した水層を、Et₂O (500 ml × 2) で抽出した。この合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濾過した。真空中での溶媒の除去の後、Biota g e カラムクロマトグラフィー [ヘキサン-EtOAc, 3 : 1 (v/v)] によって、無色の油状物としてアルコール化合物 46 (19 g, 74%) を得た。エレクトロスプレー MS [M + 1] + 582. 1。

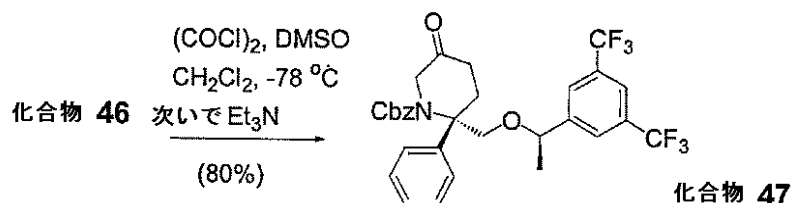
40

【0 4 5 3】

(工程 5 :)

【0 4 5 4】

【化 1 3 2】



【0 4 5 5】

塩基オキサリル (5.7 ml、65.3 mmol、2 当量) を、 -78°C にて N_2 下で DMSO (9.3 ml、131.0 mmol、4 当量) の CH_2Cl_2 (300 ml) 溶液に添加した。アルコール化合物 46 (19 g、32.7 mmol、1 当量) の CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液を添加する前に、この混合物を、 -78°C にて 15 分間攪拌した。この混合物を、 -78°C でさらに 1 時間攪拌し、そして Et_3N (32 ml、228.9 mmol、7 当量) を添加した。飽和 NaHCO_3 でクエンチする前に、冷却浴を取り除き、そしてこの混合物を室温まで温めた。層分離し、そしてこの水層を CH_2Cl_2 (300 ml $\times$ 2) で抽出した。この合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、そして濾過した。真空中での溶媒の除去後、次いで Biota ゲカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-エーテル、4 : 1 (v/v)] によって、無色の油状物としてケトン化合物 47 (15 g、80%) を得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 580.1$ 。

10

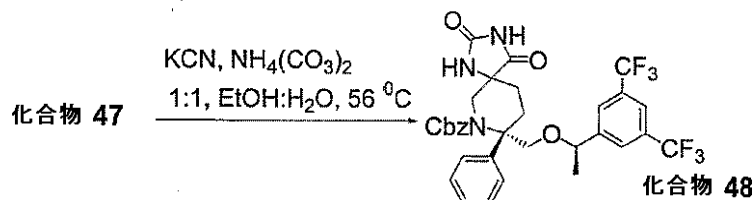
20

【0 4 5 6】

(工程 6 :)

【0 4 5 7】

【化 1 3 3】



30

【0 4 5 8】

EtOH (150 ml) を、 Cbz -ケトン化合物 47 (15 g、25.88 mmol、1 当量)、次いで $\text{NH}_4(\text{CO}_3)_2$ (9.95 g、103.5 mmol、4 当量) および KCN (3.4 g、51.77 mmol、2 当量) の溶液を添加した。この得られた混合物を、 58°C にて、 N_2 下で 72 時間加熱した。TLC (1 : 1 EtOAc : ヘキサン) は、出発物質の完全な消費を示した。この反応混合物を、室温まで冷却し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 ml) に注ぎ、そして EtOAc (3 $\times$ 200 ml) で抽出した。この合わせた有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮し、粗 Cbz -ヒダントイン化合物 48 (16.5 g、98%) を得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 650.1$ 。この粗物質を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0 4 5 9】

(工程 7 :)

粗 Cbz -ヒダントイン化合物 48 (16.5 g、25.4 mmol、1 当量) を MeOH (220 ml) に溶解し、そして 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2-\text{C}$ (3.6 g) を添加した。この反応混合物を、 parr 振盪器中で、 H_2 雰囲気下 40 psi で 18 時間振盪した。TLC (1 : 1 EtOAc : ヘキサン) は、出発物質の完全な消費を示した。この反応混合物を、セライトのパッドに通して濾過し、そしてこのセライトを、 MeOH で洗浄した。この得られた溶液を、真空中で濃縮した。この粗生成物を、 Biota ゲカラムクロマトグラフィー (3 : 2、 EtOAc : hex) によって精製した。2つの主要な

50

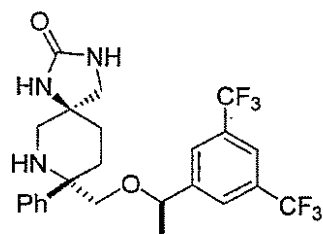
スポットを回収した。この極性の低いスポットは、異性体実施例 43a (3 g、2 工程にわたって全体で 20%) に対応する。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 516.1$ 。より極性の高いスポットは、異性体実施例 43b (4.5 g、2 工程にわたって全体で 30%)、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 516.1$ に対応する。

【0460】

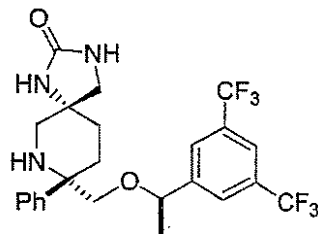
(実施例 44a および実施例 44b)

【0461】

【化 134】



実施例 44a



実施例 44b

【0462】

火炎乾燥した 25 ml RBF を、 $AlCl_3$ (0.01 g、0.776 mmol、4 当量) で充填した。この反応フラスコを 0℃ まで冷却し、そして 1 M の LAH の Et_2O (0.58 ml、0.58 mmol、3 当量) 溶液を添加した。この混合物を、0℃ にて 10 分間攪拌し、次いで実施例 43b (0.1 g、0.194 mmol、1 当量) の乾燥 THF (3 ml) 溶液を、カニューレを介してゆっくりと添加した。この反応混合物を、0℃ にて 1 時間攪拌し、次いで室温まで温め、18 時間攪拌した。次いで、この反応を 0℃ まで冷却し、そして飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で慎重にクエンチした。次いで、これを 0℃ にて 30 分間攪拌した。この混合物を、 $EtOAc$ (2 × 200 ml) で抽出した。この合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を Biotage カラムクロマトグラフィー (1:9、 $MeOH:EtOAc$) によって精製し、実施例 44b (0.066 g、68%) を得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 502.1$ 。

【0463】

実施例 44a を、実施例 43b からの実施例 44b の調製のための上記の手順を使用し、実施例 43a から調製した。

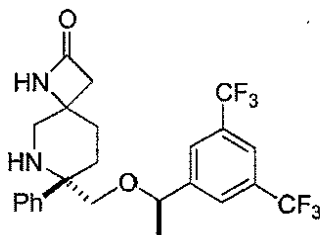
実施例 44a についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 502.1$ 。

【0464】

(実施例 45)

【0465】

【化 135-1】



【0466】

(工程 1:)

【0467】

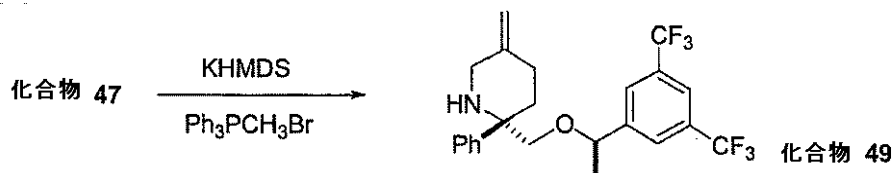
10

20

30

40

【化 1 3 5 - 2】



【0 4 6 8】

臭化（メチル）トリフェニルホスホニウム（0.37 g、1.04 mmol、3 当量）のトルエン懸濁液（5 ml）に、0℃にて、N₂ 下で、KHMDS（1.73 ml、0.863 mmol、2.5 当量）の溶液を添加した。0℃にて1時間の攪拌の後、化合物 47（0.2 g、0.35 mmol、1 当量）のトルエン溶液（7 ml）を添加した。この混合物を0℃にて1.5時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃（150 ml）でクエンチした。この混合物を、EtOAc（100 ml × 3）で抽出した。この合わせた有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、Biotage カラムクロマトグラフィー（4：1、ヘキサン：EtOAc）によって精製し、化合物 49（0.196 g、98%）を得た。

【0 4 6 9】

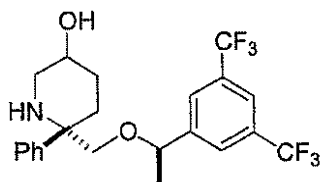
（工程 2：）

化合物 49（0.196 g、0.34 mmol、1 当量）の乾燥 Et₂O（3 ml）溶液に、0℃にて、クロロスルホニルイソシアネート（0.045 ml、0.51 mmol、1.5 当量）を添加した。この反応混合物を、0℃にて1時間攪拌し、次いで23℃まで温めた。別の当量のクロロスルホニルイソシアネートを添加し、そしてこの混合物を、23℃にて18時間攪拌した。この反応混合物を、Et₂O（12 ml）で希釈し、10% Na₂SO₃ 水溶液を添加し、そして反応混合物の pH を 2 M KOH 水溶液を使用して 8 に調節した。この混合物を、1.5時間攪拌し、次いでブラインで洗浄した。この有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、Biotage カラムクロマトグラフィー（2：1、ヘキサン：EtOAc）によって精製し、粗 NCbz-ラクタム生成物（20 mg）を得、この生成物を、化合物 48 からの実施例 43 a および実施例 43 b の調製物と類似の手順を使用して、所望の生成物の実施例 45 a および 45 b の混合物に変換した。この 2 つの生成物の混合物を、調製プレート（5：95、MeOH；EtOAc）上で分離し、極性の小さい異性体の実施例 45 a（0.006 g、4 工程にわたって 3.5%）、エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 487.1 および極性の大きな異性体の実施例 45 b（0.003 g、4 工程にわたって 1.79%）、エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 487.1 を得た。

（実施例 46）

【0 4 7 0】

【化 1 3 6】



【0 4 7 1】

実施例 46 a および実施例 46 b を、化合物 48 からの実施例 43 a および実施例 43 b の調製と類似の手順を使用して、化合物 46 から調製した。

実施例 46 a についてエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 448.1（極性の小さい異性体）；

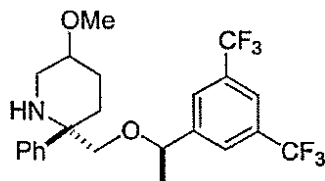
実施例 46 b についてエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 448.1（極性の大きな異性体）。

【0472】

(実施例47)

【0473】

【化137】



10

【0474】

NCbz-アルコール化合物46 (0.125 g、0.215 mmol、1当量)の乾燥DMF溶液(3 ml)に、0℃にてNaH(鉱油中60%、0.017 g、0.43 mmol、2当量)を添加した。この反応混合物を、0℃にて20分間攪拌し、次いでCH₃I (0.04 ml、0.645 mmol、3当量)を添加し、そしてこの混合物を23℃にて18時間攪拌した。この粗生成物を、CH₂Cl₂ (100 ml)に注ぎ、そしてブライン(100 ml×2)で洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を、Biotageカラムクロマトグラフィー(4:1、ヘキサン:EtOAc)によって精製し、粗NCbz-メチルエーテル生成物(69 mg)を得、この生成物を、化合物48からの実施例43aおよび実施例43bの調製と類似の手順を使用して、所望の生成物実施例47aおよび47bの混合物へと水素化した。この2つの生成物の混合物を、Biotageカラムクロマトグラフィー(1:4、ヘキサン:EtOAc)によって精製し、極性の小さい異性体の実施例47a(エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 462.1)および極性の大きな異性体の実施例47b(エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 462.1)を得た。

20

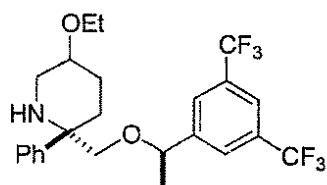
【0475】

(実施例48)

【0476】

【化138】

30



【0477】

実施例48aおよび実施例48bを、実施例47aおよび実施例47bの調製と類似する手順を使用して、そしてヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを使用して、化合物46から調製した。

40

実施例48aについてエレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 476.1 (極性の小さい異性体)；

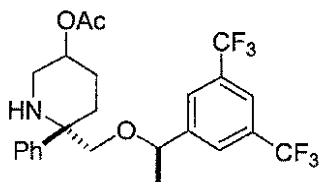
実施例48bについてエレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 476.1 (極性の大きな異性体)。

【0478】

(実施例49)

【0479】

【化 1 3 9】



【0 4 8 0】

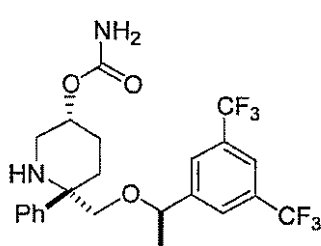
NCbz-アルコール化合物 46 (0.118 g、0.20 mmol、1 当量) の乾燥 CH_2Cl_2 溶液 (3 ml) に、 0°C にて、乾燥ピリジン (0.026 ml、0.325 mmol、1.6 当量)、次いで塩化アセチル (0.023 ml、0.325 mmol、1.6 当量) を添加した。この反応混合物を、 23°C まで温め、そして 18 時間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、Biotage カラムクロマトグラフィー (4:1、ヘキサン: EtOAc) によって精製し、粗 NCbz-アセテート生成物 (108 mg) を得、この生成物を、化合物 48 からの実施例 23a および実施例 23b の調製と類似の手順を使用して所望の粗生成物へと水素化した。この粗生成物を、Biotage カラムクロマトグラフィー (5:95 MeOH: EtOAc) によって精製し、実施例 49 (0.079 g、2 工程にわたって 79%) を得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 490.1$ 。

【0 4 8 1】

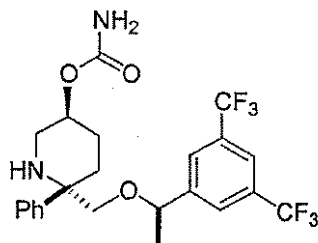
(実施例 50a および 50b)

【0 4 8 2】

【化 1 4 0】



実施例 50a



実施例 50b

【0 4 8 3】

NCbz-アルコール化合物 46 (0.223 g、0.385 mmol、1 当量) の CH_2Cl_2 (8 ml) 溶液に、 0°C にて、トリクロロアセチルイソシアネート (0.055 ml、0.46 mmol、1.2 当量) を添加した。この反応混合物を、 0°C にて 15 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。この残渣を、 CH_3OH (7 ml) に溶解し、そして水 (5 ml) を添加した。この混合物を 0°C まで冷却し、そして K_2CO_3 (0.16 g、1.16 mmol、3 当量) を添加した。この反応混合物を、 0°C にて 1 時間攪拌し、次いで 23°C まで温め、そして 18 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を真空中で濃縮し、そして水 (100 ml) をこの残渣に添加し、そしてこの混合物を、 CH_2Cl_2 (100 ml $\times$ 2) で抽出した。この合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過しそして濃縮し、粗 NCbz-カルバメート生成物 (232 mg) を得、この生成物を、化合物 48 からの実施例 43a および実施例 43b の調製と類似の手順を使用して、所望の生成物の実施例 50a および 50b の混合物へと水素化した。この 2 つの生成物の混合物を、Biotage カラムクロマトグラフィー (1:4、ヘキサン: EtOAc) によって精製し、純粋な実施例 50a および純粋な実施例 50b を得た。

実施例 50a についてエレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 491.1$ (極性の小さい異性体)；

10

20

30

40

50

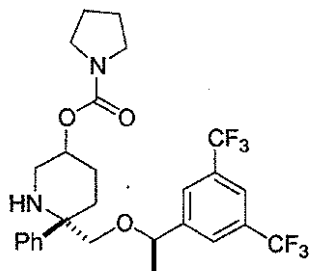
実施例 50b についてエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 491.1$ (極性の大きな異性体)。

【0484】

(実施例 51)

【0485】

【化141】



10

【0486】

NCbz-アルコール化合物 46 (0.2 g, 0.344 mmol, 1 当量)、1,4-ジオキサン (3 ml)、1-ピロリジンカルボニルクロライド (0.076 ml, 0.69 mmol, 2 当量) および乾燥ピリジン (0.084 ml, 1.03 mmol, 3 当量) の混合物を、密封管中で 100℃ で 18 時間加熱した。この反応混合物を、23℃ まで冷却し、そして EtOAc (150 ml) で希釈した。この混合物を、水 (100 ml) で洗浄し、そして有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して、粗製 NCbz-カルバメート生成物 (232 mg) を得、これを、化合物 48 からの実施例 43a および 43b の調製と類似の手順を使用して、所望の生成物である実施例 51a および 51b の混合物へと水素化した。2つの生成物の混合物を、Biota (2:3, ヘキサン: EtOAc) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、極性の低い異性体である実施例 51a および極性の高い異性体である実施例 51b を得た。

20

【0487】

エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 545.1$ (実施例 51a について) ;

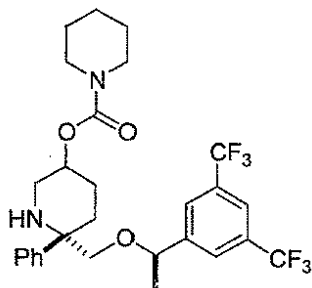
エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 545.1$ (実施例 51b について)。

【0488】

(実施例 52)

【0489】

【化142】



40

【0490】

実施例 52a および実施例 52b を、実施例 51a および実施例 51b の調製に使用したのと類似の手順を使用し、そして 1-ピロリジンカルボニルクロライドの代わりに 1-ピペリジンカルボニルクロライドを使用して、化合物 46 から調製した。

【0491】

エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 559.1$ (実施例 52a (極性の低い異性体) について) ;

エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 559.1$ (実施例 52b (極性の高い異性体) について)。

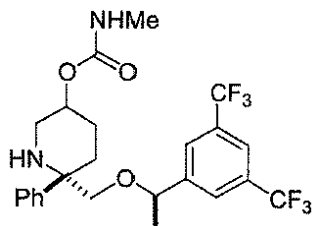
50

【0492】

(実施例53)

【0493】

【化143】



【0494】

実施例53aおよび実施例53bを、実施例51aおよび実施例51bの調製に使用したのと類似の手順を使用し、そして1-ピロリジンカルボニルクロライドの代わりにメチルイソシアネートを使用して、化合物46から調製した。

【0495】

エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 505.1$ (実施例53a (極性の低い異性体) について) ;

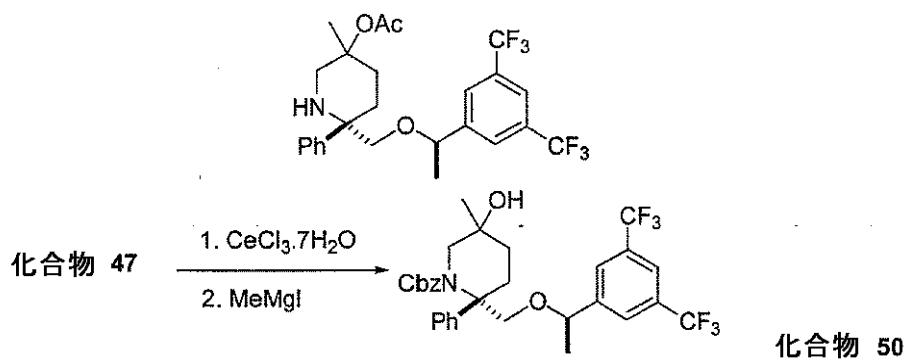
エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 505.1$ (実施例53b (極性の高い異性体) について) 。

【0496】

(実施例54)

【0497】

【化144】



【0498】

$CeCl_3$ (0.186 g, 0.5 mmol, 2.1 当量) を、25 ml RBF に添加し、そして減圧下で、140℃にて2時間加熱した。このフラスコを、 N_2 下で23℃まで冷却し、乾燥THF (2 ml) を添加し、そして得られた懸濁物を、23℃で18時間攪拌した。この混合物を、140℃まで冷却し、そして CH_3MgI (0.159 ml, 0.476 mmol, 2 当量) を添加し、そして0℃で1時間攪拌した。乾燥THF (2.5 ml) 中化合物47 (0.138 g, 0.238 mmol, 1 当量) の溶液を滴下し、そしてこの反応混合物を、 N_2 下で0℃にて、0.5時間攪拌した。この混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 ml) でクエンチし、そしてEtOAc (100 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして濃縮した。この混合物を、Biotage (4:1, ヘキサン:Et₂O) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、NCbz-アルコール化合物50 (0.115 g, 80%) を得た。

【0499】

NCbz-アルコール化合物50を、化合物46からの実施例49の調製と類似の手順を使用して、所望の生成物である実施例54 (2工程で収率63%) に転換した。

【0500】

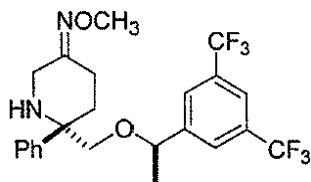
エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 504.1$ (実施例54について) 。

【0501】

(実施例55)

【0502】

【化145】



【0503】

10

乾燥ピリジン (1 ml) 中の化合物 47 (0.1 g, 0.173 mmol, 1 当量) の溶液に、塩酸メトキシルアミン (0.058 g, 0.69 mmol, 4 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。この混合物を、水 (50 ml) でクエンチし、そして CH_2Cl_2 (100 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮して、Ncbz-オキシム (0.102 g, 97%) を得、これを、化合物 48 からの実施例 43a および実施例 43b の調製と類似の手順を使用して (但し、この反応を、40 psi の parrr シューカーの代わりに、RT にて H_2 バルーン雰囲気中で実施した)、水素化して、粗生成物 実施例 55 を得た。この粗生成物を、Biota ge (4:1, EtOAc:ヘキサン) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、実施例 55 (0.063 g, 79%) を得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 475.1$ 。

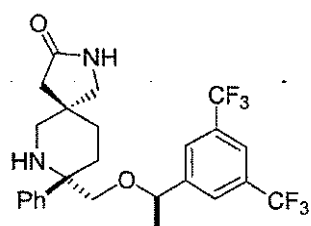
20

【0504】

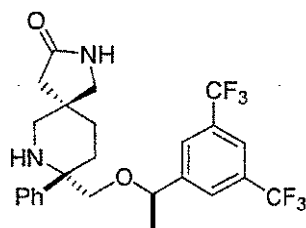
(実施例56aおよび実施例56b)

【0505】

【化146】



実施例 56a



実施例 56b

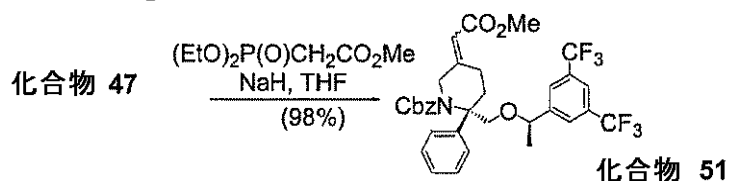
30

【0506】

(工程1:)

【0507】

【化146A】



化合物 51

40

【0508】

THF (200 ml) 中の NaH (1.8 g, 44.5 mmol, 油中 60%) の懸濁物に、 N_2 下で、0℃にて、メチルジエチルホスホノアセテート (8.2 ml, 44.5 mmol) を添加した。この混合物を 0℃で15分間攪拌し、そして THF (50 ml) 中ケトン化合物 47 (8.6 g, 14.8 mmol) の溶液を添加した。この混合物を、RT まで温め、そして1時間攪拌し、その後、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水および EtOAc を、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を、EtOAc (200 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、そして濾過した。溶

50

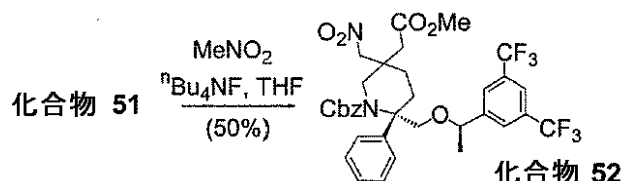
媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-EtOAc, 4:1 (v/v)〕によって精製して、不飽和エステル化合物51 (9.2 g, 98%)を、無色油状物として得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 636.1$ 。

【0509】

(工程2:)

【0510】

【化147】



10

【0511】

CH₃NO₂中の不飽和エステル化合物51 (9.2 g, 14.5 mmol)およびトラブチルアンモニウムフルオリド (145 ml, THF中1.0 M)の混合物を、2時間加熱して還流した。この混合物を、RTまで冷却し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。水およびEtOAcを、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を、EtOAc (×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO₄)、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-アセトン, 9:1 (v/v)〕によって精製して、無色油状物として、極性の低いアルケン (4.1 g, 45%)を得た。同じ溶媒系での連続溶出により、極性の高いニトロエステル化合物52 (5.1 g, 50%)を、無色油状物として得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 670.1$ 。

20

【0512】

(工程3:)

化合物52 (5.1 g, 7.32 mmol)、触媒量のPd(OH)₂ (20%炭素担持)および触媒量のRaney Ni (水中50%スラリー)を、50 psiにて一晩、Parr hydrogenator中で振とうした。この混合物を、セライトのパッドを介して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して、無色油状物として、実施例56aおよび56bの混合物 (3.5 g, 95%)を得た。Chiralcel OD〔ヘキサン-イソプロパノール, 9:1 (v/v)〕を使用するHPLCによって分離して、白色泡状物として、極性の低い異性体である実施例56aを得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 501.1$ 。同じ溶媒系での連続溶出により、極性の高い異性体である実施例56bを、無色油状物として得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 501.1$ 。

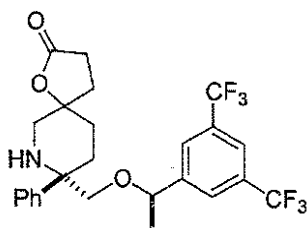
30

【0513】

(実施例57)

【0514】

【化148】



40

【0515】

THF (10 ml)中エチルプロピオネート (0.27 mmol, 2.69 mmol)の溶液に、-78℃にて、N₂下で、t-ブチルリチウム (1.6 ml, 2.69 mmol, ペンタン中1.7 M)を添加した。この混合物を、-78℃で10分間攪拌し、そしてTHF (5 ml)中化合物47 (519 mg, 0.90 mmol)の溶液を添加した。こ

50

の混合物を、 -78°C で1時間攪拌し、次いで、 -78°C にてH O A cでクエンチした。水およびE t O A cを、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を、E t O A c ($200\text{ ml} \times 2$)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(M g S O₄)、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-E t O A c, 4 : 1 (v / v)〕によって精製して、無色油状物を得た。この油状物を、E t O H中に溶解し、触媒量のパラジウム(10%炭素担持)を添加した。この混合物を、45 p s iにて一晩、P a r r水素化器中で振とうした。この混合物を、セライトのパッドを介して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して、無色油状物を得た。この油状物を、トルエン中に溶解し、そして触媒量のp-T s O Hを添加した。この混合物を、一晩加熱して還流した。R Tまで冷却した後、この混合物を、飽和N a H C O₃溶液でクエンチした。水およびE t O A cを、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を、E t O A c ($250\text{ ml} \times 2$)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(M g S O₄)、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、実施例57aおよび57bの混合物を、無色油状物として得た。カラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-エーテル, 1 : 2 (v / v)〕によって分離して、極性の低い微量異性体である実施例57a (67 mg, 15%)を、白色泡状物として得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 502. 1。同じ溶媒系での連続溶出により、極性の高い主要な異性体である実施例57b (134 mg, 30%)を、白色固体として得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 502. 1。

10

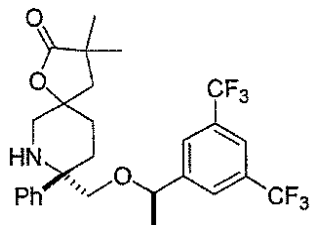
【0516】

(実施例58)

20

【0517】

【化149】



【0518】

30

T H F (5 ml) 中の実施例57a (112 mg, 0.22 mmol) の溶液に、 -78°C にて、N₂下で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.1 ml, 1.12 mmol, T H F中1.0 M) を添加した。この混合物を、 -78°C で1時間攪拌し、そしてC H₃ I (70 μ l, 1.12 mmol) を添加した。この混合物を、 -78°C で1時間攪拌し、その後、飽和N H₄ C l溶液でクエンチした。水およびE t O A cを、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を、E t O A c ($100\text{ ml} \times 2$)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(M g S O₄)、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-エーテル, 3 : 1 (v / v)〕によって精製して、無色油状物として、実施例58 (92 mg, 78%)を得た。エレクトロスプレー M S [M+1]⁺ = 530. 1。

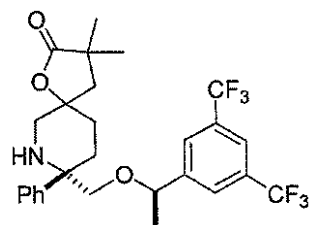
40

【0519】

(実施例59)

【0520】

【化150】



50

【0521】

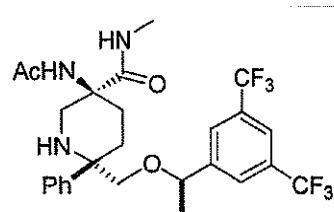
実施例 59 (75%) を、実施例 57a から実施例 58 を調製するために使用したのと類似の様式で、実施例 57b から調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 530.1$ 。

【0522】

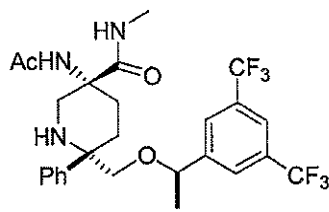
(実施例 60a および 60b)

【0523】

【化151】



実施例 60a



実施例 60b

10

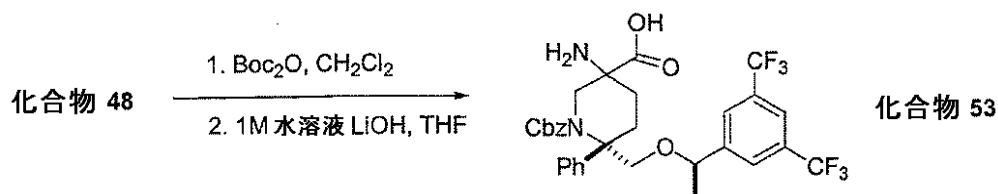
【0524】

(工程 1:)

【0525】

【化151A】

20



【0526】

CH_2Cl_2 (30 ml) 中の化合物 48 (0.5 g, 0.77 mmol, 1 当量) の溶液に、ジtert-ブチルジカルボネート (0.37 g, 1.69 mmol, 2.2 当量) を添加し、その後、DMAP (0.035 g, 0.286 mmol, 0.37 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、(1:1 ヘキサン:EtOAc) を使用して、シリカの短いパッドを介して濾過し、そして減圧下で濃縮して、ジBoc-ヒダントイン (0.59 g, 90%) を得た。ジBoc-ヒダントイン (0.59 g, 0.7 mmol, 1 当量) を、THF (30 ml) 中に溶解し、そして1M LiOH水溶液 (5.56 ml, 5.56 mmol, 8 当量) を添加した。この反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を、この反応混合物に添加し、そしてEtOAc (100 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して、粗化合物 53 (0.52 g) を得、これを、さらに精製せずに、次の反応において使用した。

30

【0527】

(工程 2:)

ピリジン (3 ml) および THF (2 ml) 中粗化合物 53 (0.52 g) の混合物に、0℃にて、塩化アセチル (0.072 ml, 1 mmol, 1.2 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を23℃まで温め、そして18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そしてBiotage (5:95, MeOH:EtOAc) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-アセチル化生成物の黄色油状物 (0.31 g, 0.456 mmol, 1 当量) を得、これを、THF (10 ml) 中に溶解した。THF中CH₃NH₂の2M溶液 (2.3 ml, 4.6 mmol, 10 当量) を添加し、そしてこの反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。この混合物をEtOAc (100 ml) で希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液 (100 ml) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥し

40

50

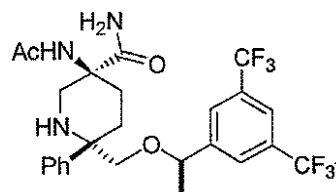
(Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮して、粗N C b z-アミドを得、これを、化合物 48 からの実施例 43 a および実施例 43 b の調製と類似の手順を使用して水素化して、2 つの異性体である実施例 60 a および 60 b の混合物を得た。この 2 つの生成物の混合物を、(1 : 9, IPA : ヘキサン)を使用してHPLC「Chiral Pak AD カラム」で分離して、極性の高い異性体である純粋な実施例 60 a (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 546.1$)、および極性の低い異性体である純粋な実施例 60 b (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 546.1$)を得た。

【0528】

(実施例 61)

【0529】

【化152】



【0530】

実施例 61 を、化合物 48 からの実施例 60 a および 60 b の調製と類似の手順を使用して、実施例 43 a から調製した。但し、 CH_3NH_2 溶液 (THF 中 2 M) の代わりに、アンモニア溶液 (1, 4-ジオキサン中 0.5 M) を使用した。

【0531】

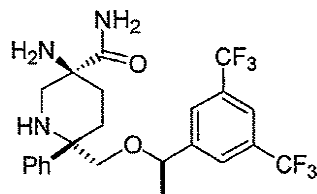
エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 532.1$ 。

【0532】

(実施例 62)

【0533】

【化153】

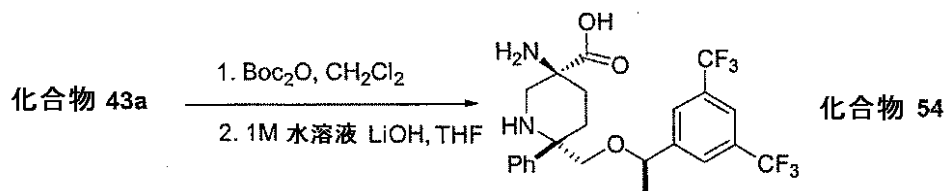


【0534】

(工程 1 :)

【0535】

【化153A】



【0536】

化合物 54 を、化合物 48 からの化合物 53 の調製と類似の手順を使用して、実施例 43 a から調製した。化合物 54 を、さらに精製せずに、次の反応において使用した。

【0537】

(工程 2 :)

【0538】

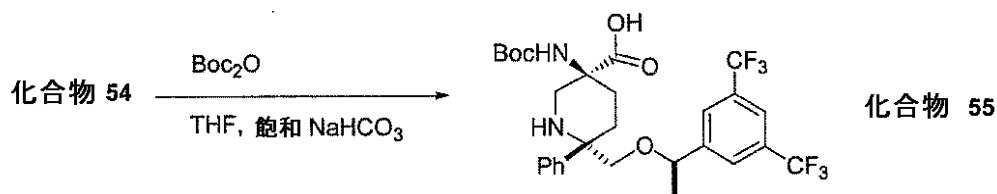
10

20

30

40

【化 1 5 4】



【0 5 3 9】

THF (30 ml) 中化合物 54 (0.5 g, 1.02 mmol, 1 当量) の混合物に、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加し、その後、ジ tert-ブチルジカルボネート (0.58 g, 2.65 mmol, 2.6 当量) を添加した。この反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして10%クエン酸水溶液 (20 ml) を添加し、そして得られた混合物を、EtOAc (100 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して、粗化合物 55 (0.93 g) を得、これを、さらに精製せずに、次の反応において使用した。

【0 5 4 0】

(工程 3 :)

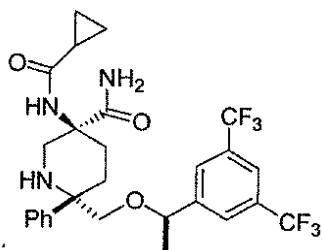
CH₂Cl₂ (15 ml) 中の化合物 55 (0.93 g, 1.57 mmol, 1 当量) の溶液に、DIEA (0.83 ml, 4.72 mmol, 3 当量) を添加し、その後、PyBOP (1.23 g, 2.4 mmol, 1.3 当量) を添加した。15分後、1, 4-ジオキサン中アンモニアの0.5 M 溶液 (31.5 ml, 15.75 mmol, 10 当量) を、この反応混合物に添加し、そして23℃で18時間攪拌した。この反応混合物を、水 (100 ml) でクエンチし、そしてEtOAc (100 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、Biotage (1 : 10 : 89, Et₃N : MeOH : EtOAc) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、NBoc-アミドを得、これを、CH₂Cl₂ (10 ml) 中に溶解し、そして0℃まで冷却した。TFA (6 ml) を添加し、そしてこの反応混合物を23℃まで温め、そして2時間攪拌した。この反応を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 ml) で注意深くクエンチし、そしてCH₂Cl₂ (100 ml) で希釈した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、Biotage (10 : 90, MeOH : EtOAc) でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である実施例 62 (0.18 g, 3 工程にわたって35%) を得た、エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 490.1。

【0 5 4 1】

(実施例 63)

【0 5 4 2】

【化 1 5 5】



【0 5 4 3】

実施例 63 を、実施例 13 からの実施例 14 の調製と類似の手順を使用し、そして塩化プロピニルの代わりにシクロプロピル酸塩化物を使用し、そしてDIEA (1.3 当量) もまた使用して、実施例 62 から調製した。

【0 5 4 4】

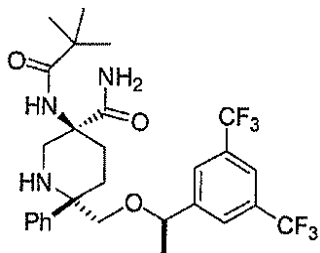
エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 558.1。

【0545】

(実施例64)

【0546】

【化156】



10

【0547】

実施例64を、実施例13からの実施例14の調製と類似の手順を使用し、そして塩化プロピニルの代わりにトープチルクロライドを使用して、実施例62から調製した。

【0548】

エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 574.1$ 。

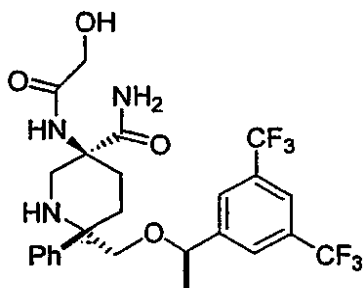
【0549】

(実施例65)

【0550】

【化157-1】

20



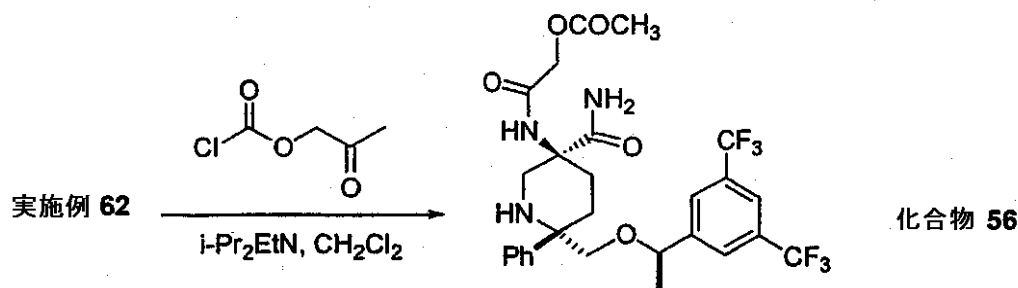
【0551】

(工程1)

30

【0552】

【化157-2】



40

【0553】

実施例13からの実施例14の調製と類似の手順を使用するが、塩化プロピオニルの代わりに塩化アセトキシアセチルを使用して、実施例62から化合物56を調製した。この粗化合物56を、さらに精製せずに、次の反応に使用した。

【0554】

(工程2)

粗化合物56をMeOH(5ml)中に溶解し、KHCO₃(3等量)を加え、そしてこの反応混合物を23℃で18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてBiota ageでのカラムクロマトグラフィー(10:90、MeOH:EtOAc)によって精

50

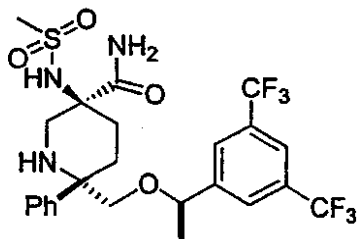
製し、所望の生成物実施例 6 5 を得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 548$. 1。

【0555】

(実施例 6 6)

【0556】

【化158】



10

【0557】

実施例 1 3 からの実施例 1 4 の調製と類似の手順を使用し、かつ塩化プロピオニルの代わりに $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ を使用して、実施例 6 2 から実施例 6 6 を調製した。

【0558】

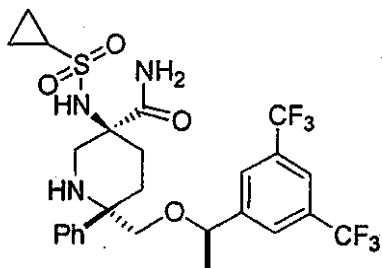
実施例 6 6 についてのエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 568$. 1。

【0559】

(実施例 6 7)

【0560】

【化159】



30

【0561】

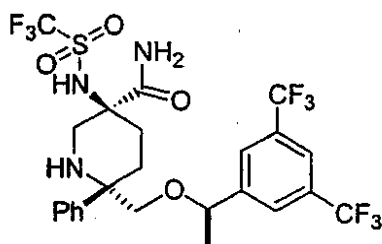
実施例 1 3 からの実施例 1 4 の調製と類似の手順を使用するが、塩化プロピオニルの代わりに塩化シクロプロピルスルホニルを使用して、実施例 6 2 から実施例 6 7 を調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 594$. 1。

【0562】

(実施例 6 8)

【0563】

【化160】



40

【0564】

実施例 1 3 からの実施例 1 4 の調製と類似の手順を使用するが、塩化プロピオニルの代わりに無水トリフルオロメタンスルホン酸を使用して、実施例 6 2 から実施例 6 8 を調製した。

50

【0565】

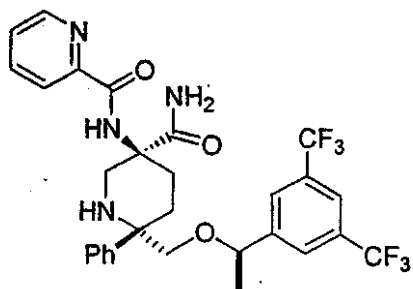
実施例 68 についてのエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 622.1$ 。

【0566】

(実施例 69)

【0567】

【化161】



10

【0568】

実施例 13 からの実施例 14 の調製と類似の手順を使用し、塩化プロピオニルの代わりに塩化ニコチノイルを使用して、実施例 62 から実施例 69 を調製した。

【0569】

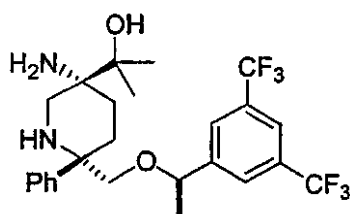
実施例 69 についてのエレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 595.1$ 。

【0570】

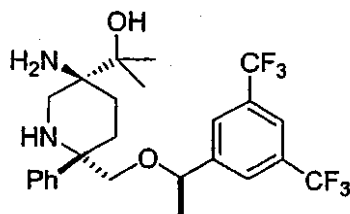
(実施例 70a および 70b)

【0571】

【化162-1】



実施例 70a



実施例 70b

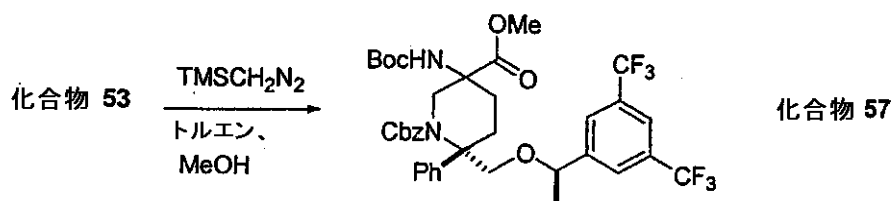
30

【0572】

(工程 1)

【0573】

【化162-2】



40

【0574】

化合物 53 (4 g、5.52 mmol、1 等量)、トルエン (46 ml) および MeOH (18 ml) の混合物に、0℃で、 TMSCH_2N_2 (ヘキサン中 2 M の溶液、13.8 ml、27.6 mmol、5 等量) を加え、得られた溶液を、0℃で 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、Biotage でカラムクロマトグラフィー (2:1、ヘキサン: EtOAc) によって精製し、化合物 57 (1.8 g、44%) を得た。

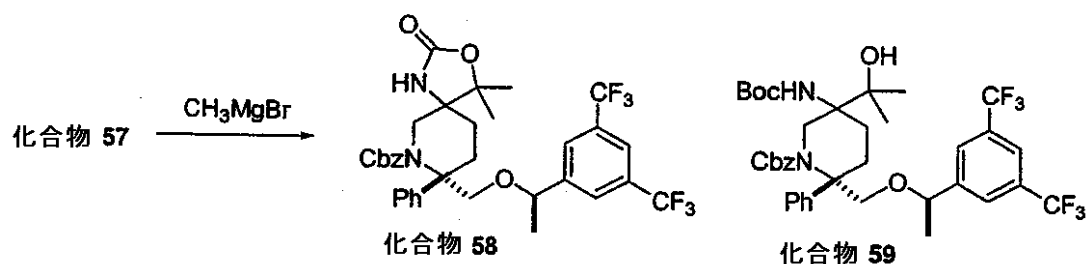
【0575】

(工程 2)

50

【0576】

【化163】



10

【0577】

乾燥 THF (18 ml) 中の化合物 57 (1 g、1.35 mmol、1 等量) の混合物に、0℃で CH_3MgBr (n-ブチルエーテル中の 1 M 溶液、3.24 ml、3.24 mmol、2.4 等量) を加え、得られた溶液を、0℃で 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を 23℃まで加熱し、そして 18 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 (100 ml) でクエンチし、そして EtOAc (200 ml) で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過して、濃縮した。この混合物を、Biotage でカラムクロマトグラフィー (2:1、ヘキサン:EtOAc) によって精製し、極性の高い化合物 58 (0.52 g、56%) および極性の低い化合物 59 (0.31 g、34%) を得た。

20

【0578】

(工程 3)

実施例 62 の調製に記載される手順を使用して、化合物 59 を TFA で脱保護した。得られた NCbz-アミノアルコール化合物を水素化して、化合物 48 からの実施例 43a および 43b の調製と類似の手順を使用して、2つの異性体実施例 70a および 70b の混合物を得た。2つの生成物の混合物を、(1:9、IPA:ヘキサン) を使用して、HPLC 「ChiralCel OD カラム」で分離し、極性の低い異性体実施例 70a (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 505.1$) およびより極性の高い異性体 70b (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 505.1$) を得た。

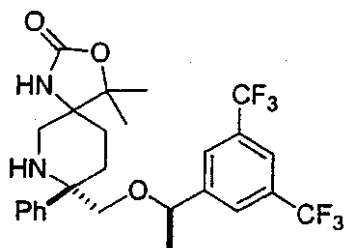
30

【0579】

(実施例 71)

【0580】

【化164】



40

【0581】

化合物 58 を、化合物 48 からの実施例 43a および 43b の調製と類似の手順を使用して、所望の生成物実施例 71a および 71b の混合物に水素化した。2つの生成物の混合物を、Biotage のカラムクロマトグラフィー (1:1、ヘキサン:EtOAc) によって精製し、極性の低い純粋な異性体実施例 71a (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 531.1$) およびより極性の高い純粋な異性体 71b (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 531.1$) を得た。

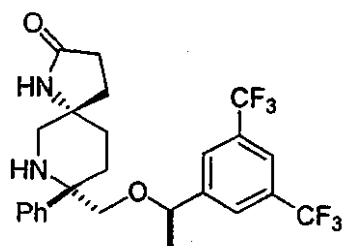
【0582】

(実施例 72a および 72b)

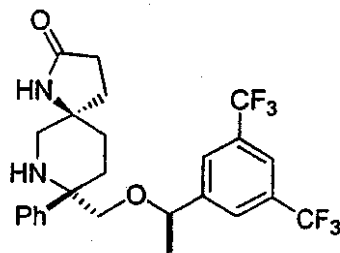
【0583】

50

【化 1 6 5 - 1】



実施例 72a



実施例 72b

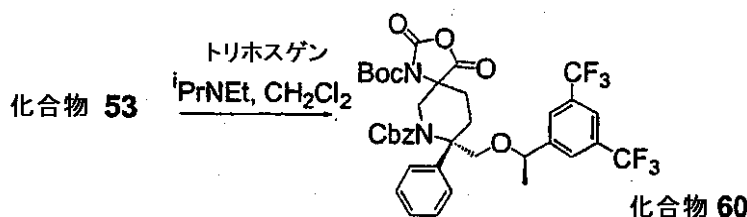
10

【0 5 8 4】

(工程 1)

【0 5 8 5】

【化 1 6 5 - 2】



20

【0 5 8 6】

CH_2Cl_2 (300 ml) 中の粗化合物 53 (19 g) の溶液に、室温で、DIEA (15 ml、0.087 mol) を加え、その後トリホスゲン (4.34 g、0.015 mol) を加えた。この混合物を、室温で 18 時間攪拌し、そしてシリカのパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗化合物 60 を黄色のオイルとして得、この粗化合物 60 を、さらなる精製なしに、次の反応に使用した。

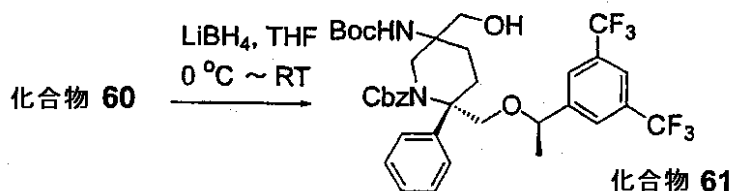
【0 5 8 7】

(工程 2)

【0 5 8 8】

【化 1 6 6】

30



【0 5 8 9】

THF (200 ml) 中の粗化合物 60 に、 0°C で、 LiBH_4 (1.26 g、0.058 mol) を少しの部分ずつ加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌し、その後飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水および EtOAc をこの混合物に加えた。層を分離し、そして水層を EtOAc (100 × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-EtOAc、4 : 1 (v/v)] で精製して、化合物 61 (12.9 g、62% 全体) を、白色の発泡体として得た。

40

【0 5 9 0】

(工程 3)

塩化オキサリル (4.2 ml、0.048 mol) を CH_2Cl_2 (300 ml) 中の DMSO (6.8 ml、0.096) の溶液に -78°C 、 N_2 下で加えた。この混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、その後 CH_2Cl_2 (10 ml) 中の化合物 61 (8.5 g

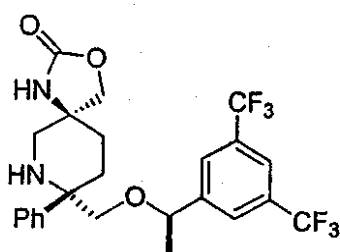
50

、0.012 mol) の溶液を加えた。この混合物を -78°C でさらに1時間攪拌し、そして Et_3N (23.5 ml) を加えた。冷却浴を除去し、そしてこの混合物を室温まで加熱し、その後それを飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチした。層を分離し、そして水層を CH_2Cl_2 (150 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、そして濾過した。減圧下で溶媒を除去し、アルデヒドを黄色のオイルとして得た。THF 中の NaH (1.44 g、0.036 mol) の混合物に、 0°C でメチルジエチルホスホンアセテート (6.6 ml、0.036 mol) を加えた。この混合物を 0°C で15分間攪拌し、そしてTHF (100 ml) 中のアルデヒドの溶液を加えた。冷却浴を取り除き、そして混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水および EtOAc をこの混合物に加えた。層を分離し、そして水層を EtOAc (200 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー [ヘキサン- EtOAc 、4:1 (v/v)] によって精製して、白色の発泡体としてエステルを得た。このエステルを EtOH (100 ml) 中に溶解し、そして触媒量のパラジウム (1.28 g、炭素上で10%) を加えた。この混合物を H_2 (50 psi) 下で2日間振盪した。次いで、触媒量の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (炭素上20%) をこの混合物に加え、そしてこの混合物を再び H_2 (50 psi) 下で5時間振盪した。この混合物をセライトのパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して、白色の発泡体を得た。次いで、この発泡体を CH_2Cl_2 (200 ml) 中に溶解し、そして TFA (8.9 ml、0.12 mol) を加えた。この混合物を室温で18時間攪拌し、そして 0°C まで冷却し、その後それを飽和 NaHCO_3 溶液で中性化した。水および EtOAc を、この混合物に加えた。層を分離し、そして水層を EtOAc (200 ml $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そして黄色のオイルを得た。このオイルを CH_3OH (50 ml) 中に溶解し、そして触媒量の K_2CO_3 (166 mg、0.0012 mol) を加えた。この混合物を 60°C で2時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をシリカのパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc) による精製によって、2つの異性体実施例72aおよび72b (2.3 g、38%全体) の混合物を、白色の発泡体として得た。 Chiralcel OD [ヘキサン-イソプロパノール、95:5 (v/v)] を使用するHPLCによる分離によって、極性の低い主要な異性体、実施例72aを白色の発泡体として得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 501.1$ 。同じ溶媒系による連続溶出によって、より極性の高い微量の異性体72bを無色油状物として得た。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 501.1$ 。

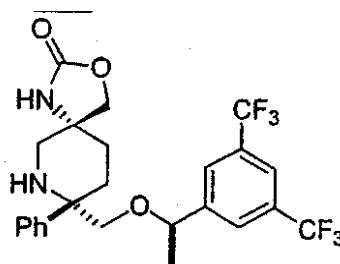
(実施例73aおよび73b)

【0591】

【化167】



実施例 73a



実施例 73b

【0592】

DMF (60 ml) 中の化合物61 (3 g、4.22 mmol、1等量) の溶液に、 0°C で NaH (鉱油中60%、0.122 g、5.07 mmol、1.2等量) を加え、その混合物を 23°C まで温め、そして45分間攪拌した。反応物を水 (100 ml) でクエンチし、そして EtOAc (100 ml $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Mg

SO₄)し、濾過し、そして濃縮した。粗精製物をBiotageでのカラムクロマトグラフィー(2:1、ヘキサン:EtOAc)によって精製し、所望の生成物を得た。この生成物を水素化して、化合物48からの実施例43aおよび43bの調製と類似の手順を使用して、2つの異性体、実施例73aおよび73bの混合物を得た。この2つの生成物の混合物を、(5:95、IPA:ヘキサン)を使用して、HPLC「Chiral Pak ADカラム」で分離し、極性の低い異性体、実施例73aおよびより極性のある異性体、実施例73bを得た。

【0593】

実施例73aについてのエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 503.1。

【0594】

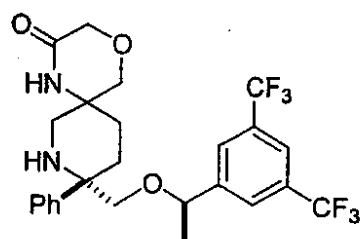
実施例73bについてのエレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 503.1。

【0595】

(実施例74)

【0596】

【化168】



【0597】

化合物61(1.68g、2.36mmol、1等量)をCH₂Cl₂(50ml)中に溶解し、TFA(5.46ml、70.9mmol、30等量)を加え、そしてこの反応混合物を23℃で2.5時間攪拌した。この反応物を飽和NaHCO₃水溶液(150ml)で注意深くクエンチし、そしてCH₂Cl₂(100ml)で希釈した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮して、粗アミノアルコール生成物(1.4g、97%)を得た。この生成物(0.32g、0.524mmol、1等量)を乾燥THF(10ml)中に溶解し、そしてNaH(鉱油中60%、0.025g、0.63mmol、1.2等量を加えた。反応混合物を23℃で5分間攪拌し、次いでエチルクロロアセテート(0.062ml、0.576mmol、1.1等量)を加え、その反応混合物を2.5時間攪拌した。この反応物を飽和NaHCO₃(100ml)で注意深くクエンチし、そしてEtOAc(200ml)で希釈した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、そして濃縮した。粗精製物をBiotageでのカラムクロマトグラフィー(2:3、ヘキサン:EtOAc)によって精製し、生成物(0.1g、32%)を得た。この生成物を水素化して、化合物48からの実施例43aおよび43bの調製と類似の手順を使用して、2つの異性体、実施例74aおよび74bの混合物を得た。2つの生成物の混合物を、(1:9、IPA:ヘキサン)を使用して、HPLC「Chiral Cell ODカラム」で分離し、純粋な実施例74a(エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 517.1)および純粋な実施例74b(エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 517.1)を得た。

【0598】

(実施例75)

【0599】

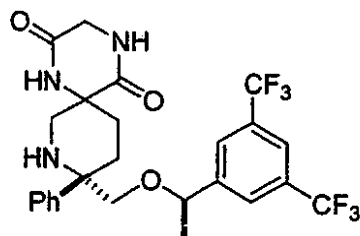
10

20

30

40

【化 1 6 9 - 1】

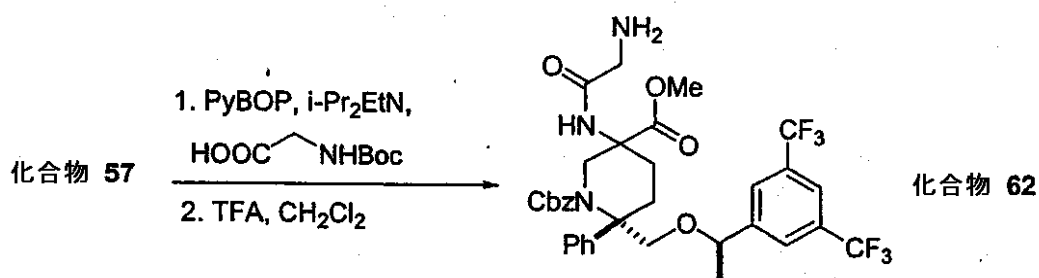


【 0 6 0 0】

(工程 1)

【 0 6 0 1】

【化 1 6 9 - 2】



【 0 6 0 2】

PyBOPカップリング、その後、化合物 55 からの実施例 62 の調製に記載されるとおりの TFA 脱保護手順であるが、アンモニアのかわりに化合物 57 (1 当量) および化合物 55 のかわりに NH-Boc-グリシン (2 等量) を使用して、化合物 57 を化合物 62 (2 つの工程にわたって 72 % の収量) に転換した。

【 0 6 0 3】

(工程 2)

化合物 62 (0.5 g、0.72 mmol、1 等量) を、MeOH (10 ml) 中に溶解しそして Et₃N (1 ml、7.2 mmol、10 等量) を加えた、得られた混合物を 23 °C で 18 時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、Biotage (EtOAc) でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、NCbz-ジケトピペラジン (0.33 g) を得た。この NCbz-ジケトピペラジンを水素化して、化合物 48 からの実施例 43a および 43b の調製と類似の手順を使用して、2 つの異性体、実施例 75a および 75b の混合物を得た。2 つの生成物の混合物を、HPLC (5 : 95、IPA : ヘキサン) を使用して、HPLC 「Chiral Pak AD カラム」で分離し、ほとんど極性のない異性体実施例 75a (0.03 g、2 工程にわたり 8 %) (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 530.1) およびより極性の高い異性体 75b (0.04 g、2 工程にわたり 11 %) (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 530.1) を得た。

【 0 6 0 4】

(実施例 76a および 76b)

【 0 6 0 5】

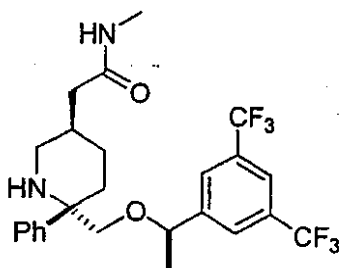
10

20

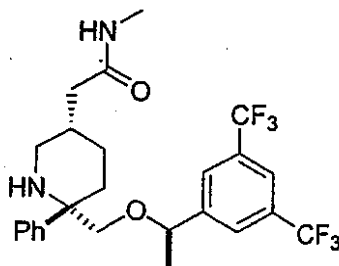
30

40

【化170】



実施例 76a



実施例 76b

10

【0606】

化合物51 (3.66 g、5.76 mmol、1等量)を、化合物48からの実施例43aおよび実施例43bの調製と類似の手順を使用して水素化し、そしてこの水素化生成物 (2.85 g)を CH_3NH_2 (CH_3OH 中2M溶液、200 ml)で処理し、23℃で18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そしてBiotageでのカラムクロマトグラフィー (1:9、 $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$)によって精製し、2つの異性体、76aおよび76bを得た。この2つの異性体の混合物を、(5:95 IPA:ヘキサン) HPLC「Chiral Pak ADカラム」で分離し、極性の低い異性体実施例76b (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 503.1$) およびより極性の高い異性体76a (エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ = 503.1$)を得た。

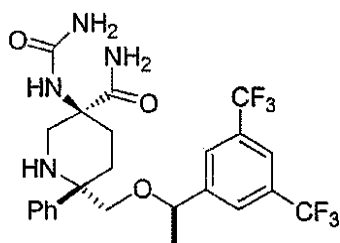
20

【0607】

(実施例77)

【0608】

【化171】



30

【0609】

実施例62 (0.07 g、0.133 mmol、1当量)を、 CH_2Cl_2 (3 ml)に溶解し、そしてDIEA (0.03 ml、0.147 mmol、1.1当量)を添加し、続いて4-メトキシフェニル (pmb) -イソシアネート (0.021 ml、0.147 mmol、1.1当量)を添加し、そしてこの反応混合物を、23℃で18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そして CH_3CN (3 ml)および水 (1 ml)で処理し、そしてこの混合物を、0℃まで冷却した。硝酸アンモニウムセリウム (0.24 g、0.44 mmol、4当量)を添加し、そしてこの反応混合物を、0℃で45分間攪拌した。この反応を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 ml)でクエンチし、そして EtOAc (200 ml)で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして濃縮した。この混合物を、Biotage (15:85、 $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$)のカラムクロマトグラフィーで精製して、実施例77 (0.03 g、42%)を得た。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ 533.1$ 。

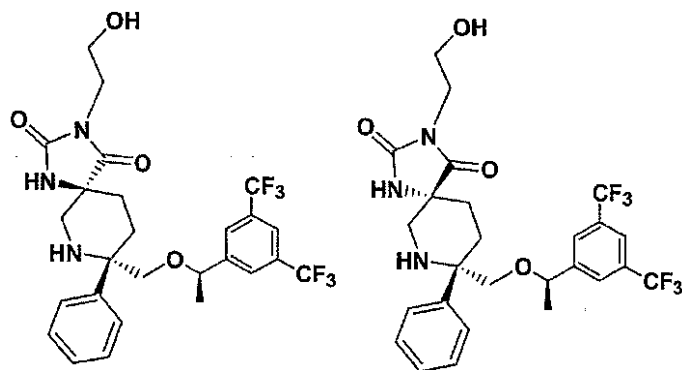
40

【0610】

(実施例78aおよび76b)

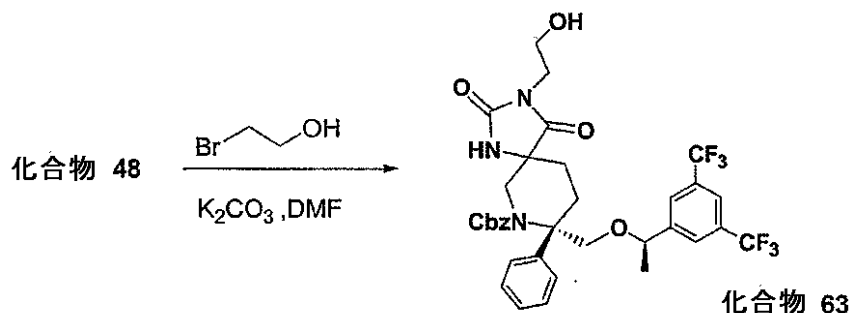
【0611】

【化 1 7 2】



実施例 78a

実施例 78b

工程 1:

化合物 63

【0 6 1 2】

フレーン乾燥した 15 ml の R B F 中で、DMF (1 ml) 中の化合物 48 (0.25 g、0.385 mmol、1 当量) を、 K_2CO_3 (0.106 g、0.77 mmol、2 当量) に加え、続いて 2-ブロモエタノール (0.033 ml、0.46 mmol、1.2 当量) を添加し、そしてこの混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 50 °C で 6 時間加熱した。この反応を、TLC (60/40 の EtOAc/ヘキサン) によってモニタリングした。この反応混合物を、0 °C まで冷却し、 H_2O でクエンチし、EtOAc で希釈し、そしてブラインで洗浄した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この反応混合物を、2:3 の EtOAc/ヘキサン ~ 3:2 の EtOAc/ヘキサンを使用する Biotage を使用して精製し、化合物 63 を 2 つの異性体の混合物 (0.258 g、97%) として溶出した。エレクトロスプレー $[M+1]^+ 694.1$ (工程 2)

無水 MeOH (5.5 ml) 中の化合物 63 (0.25 g、0.36 mmol、1 当量) の溶液に、20% の $Pd(OH)_2/C$ (0.08 g) を添加した。この反応混合物を、 N_2 でバージし、続いて H_2 でバージし、そして H_2 下で 18 時間攪拌した。この反応を、PLC (60/40 の EtOAc/ヘキサン) でモニタリングした。触媒を、セライトのプラグを通して濾過し、そしてこの溶液を濃縮して、粗生成物を得た。この物質を、Biotage (80:20 の EtOAc/ヘキサン) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけた。異性体を分離して、実施例 78a および実施例 78b (0.13 g、63%) を得た。

【0 6 1 3】

実施例 78a について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 560.1$ (極性が小さい方の異性体) ;

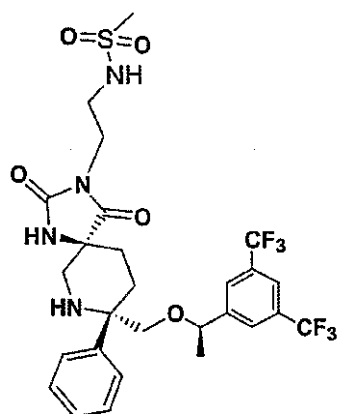
実施例 78b について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 560.1$ (極性が大きい方の異性体) 。

【0 6 1 4】

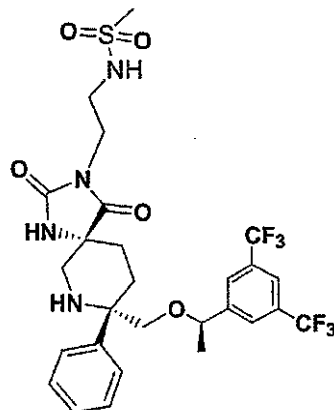
(実施例 79a および 79b)

【0615】

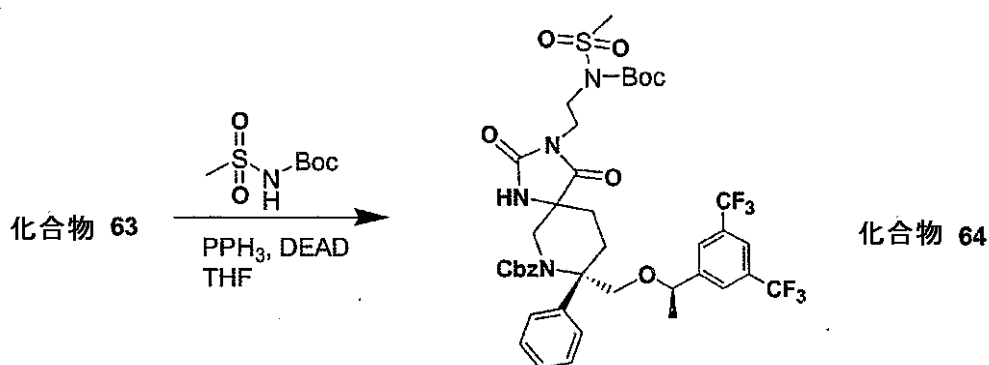
【化173】



実施例 79a



実施例 79b

工程 1:

【0616】

N-(Boc)-メタンスルホンアミド (0.041 g、0.43 mmol、1.5 当量) を、乾燥 THF (1 ml) に溶解し、そしてトリフェニルホスフィン (0.228 g、0.43 mmol、3 当量) を添加した。この得られた溶液を、N₂ 下で攪拌し、そして THF 中の化合物 63 (0.2 g、0.29 mmol、1 当量) の溶液を添加し、続いてジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (0.12 ml、0.26 mmol、2.5 当量) を添加した。この反応を、TLC (60/40 の EtOAc/ヘキサン) によってモニタリングした。完了後、この反応混合物を濃縮して、黄色の油状物を得、この油状物を、Biotage (1:1 の EtOAc/ヘキサン) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて、生成物である化合物 64 を、2つの異性体の混合物 (0.24 g、95%) として溶出した。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 871.1。

【0617】

(工程: 2)

【0618】

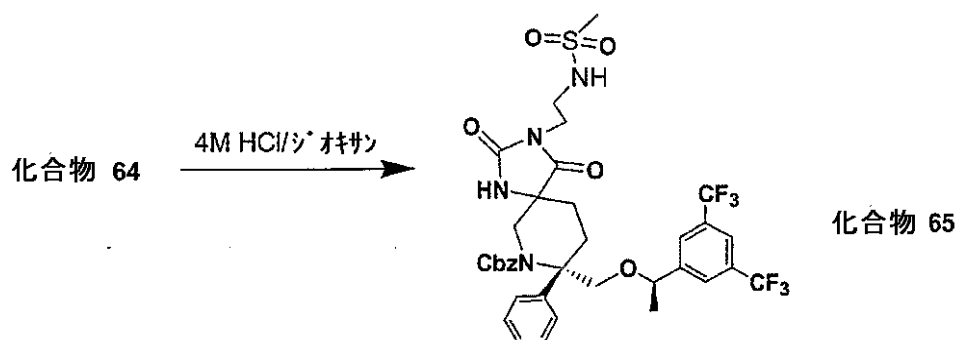
10

20

30

40

【化 1 7 4】



10

【0 6 1 9】

乾燥 CH_2Cl_2 (10 ml) 中の化合物 64 (0.25 g、0.29 mmol、1 当量) の溶液に、0℃で、ジオキサン中 4 M の HCl (0.755 ml、2.9 mmol、10 当量) を添加した。この反応物を、室温まで加温し、そして $TL C$ (60/40 の $EtOAc$ /ヘキサン) でモニタリングした。完了後、この反応を、水でクエンチし、 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥して、粗化合物 65 を 2 つの異性体の混合物 (0.2 g、86%) として得た。この粗物質を、全く精製することなく次に進めた。

20

化合物 65 について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 771.1$ 。

【0 6 2 0】

(工程 3)

$MeOH$ (5 ml) 中の化合物 65 (0.2 g 0.26 mmol、1 当量) の溶液に、10% Pd/C を添加し、続いてギ酸アンモニウム (0.082 g、1.3 mmol、5 当量) を添加した。この反応物を、 N_2 下で 3 時間還流し、次いで室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、そして濃縮した。この残渣を、 $EtOAc$ に溶解し、 $NaHCO_3$ で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。この粗物質を、分取用プレートクロマトグラフィーにかけた。異性体の両方を単離して、純粋な実施例 79a および実施例 79b (両方の異性体について、0.06 g、36%) を得た。

30

【0 6 2 1】

実施例 79a について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 637.1$ (極性が小さい方の異性体)；

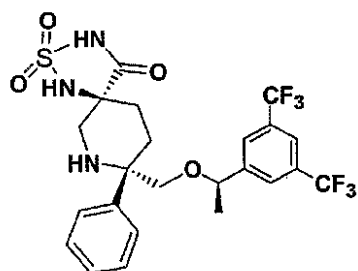
実施例 79b について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 637.1$ (極性が大きい方の異性体)。

【0 6 2 2】

(実施例 80)

【0 6 2 3】

【化 1 7 5】



40

【0 6 2 4】

乾燥 CH_2Cl_2 (1 ml) 中の実施例 62 (0.079 g、0.127 mmol、1 当量) の溶液に、 Et_3N (0.108 ml、0.76 mmol、6 当量) を添加した。

50

この反応混合物を、0℃まで冷却し、そして15分間攪拌した。SO₂Cl₂ (0.011 ml、0.133 mmol、1.05当量)を、この反応物に5分間かけてゆっくりと添加した。この反応物を10時間攪拌し、そしてTLC (9:1のEtOAc/CH₃OH)でモニタリングした。この反応混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。粗生成物を、分取用プレートクロマトグラフィーにかけて、実施例80 (0.015 g、20%)を単離した。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ 552.1。

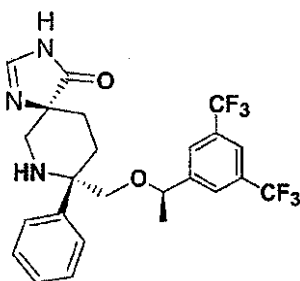
【0625】

(実施例81)

【0626】

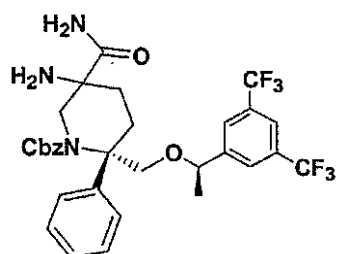
【化176】

10



工程1:

20



化合物 66a および 66b

【0627】

化合物66aおよび66bを、実施例62～実施例43aの調整と類似の手順を使用して、化合物48から調整した。

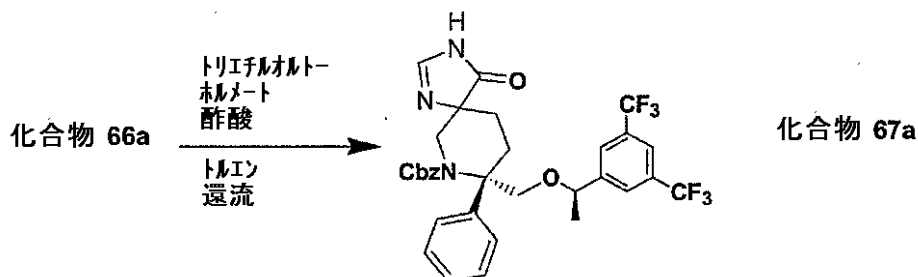
30

【0628】

(工程2)

【0629】

【化177】



40

【0630】

乾燥トルエン (14 ml) 中の化合物66a (0.34 g、0.545 mmol、1当量)の溶液に、HOAc (0.17 ml)を添加し、続いてトリエチルオルトホルメート (0.363 ml、2.18 mmol、4当量)を添加した。この溶液を12時間還流し、そしてTLC (9:1のEtOAc/CH₃OH)でモニタリングした。この反応物を、0℃まで冷却し、H₂Oでクエンチし、EtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。この粗物質を、Biotage (60:40のEtOAc/ヘキサン)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて、化合物67a (0.

50

272 g、79%)を溶出した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 634.1$ 。

【0631】

(工程3)

実施例81を、化合物65から実施例79aおよび79bを調製するための手順と類似の手順を使用して、化合物67aから調製した。

【0632】

実施例81について、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 500.1$ 。

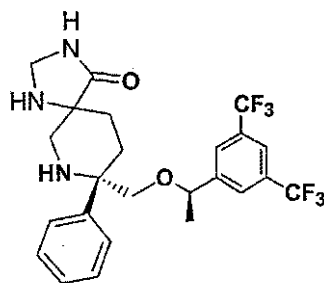
【0633】

(実施例82)

【0634】

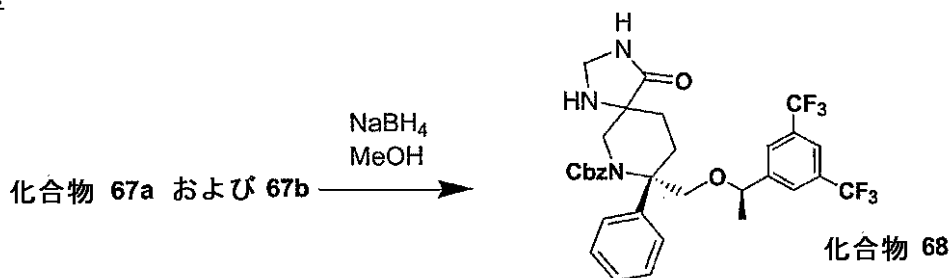
【化178】

10



工程1:

20



【0635】

30

乾燥CH₃OH (3 ml)中の化合物67の2つの異性体の混合物 (0.27 g、0.426 mmol、1当量)の溶液に、NaBH₄ (0.048 g、1.28 mmol、3当量)を添加した。この反応混合物を、試薬の添加の際にバブリングし、そしてN₂下で5時間攪拌した。この反応を、TLC (60/40のEtOAc/ヘキサン)でモニタリングし、完了すると、HOAcでクエンチし、濃縮し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。この粗生成物は、2つの異性体の混合物 (化合物68 (0.25 g、92%))であり、これを全く精製することなく次に進めた。

【0636】

化合物68について、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 636.1$ 。

【0637】

(工程2)

40

実施例82a (極性が小さい方の異性体) および実施例82b (極性が大きい方の異性体) (0.12 g、61%)を、化合物65から実施例79aおよび79bを調製するための手順と類似の手順を使用して、化合物68から調製した。

【0638】

実施例82aについて、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 502.1$ ；

実施例82bについて、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 502.1$ 。

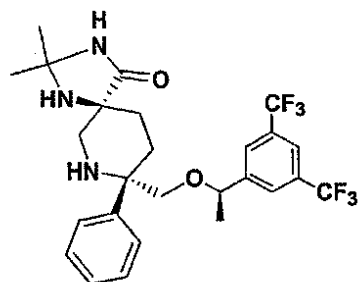
【0639】

(実施例83)

【0640】

50

【化 1 7 9 - 1】

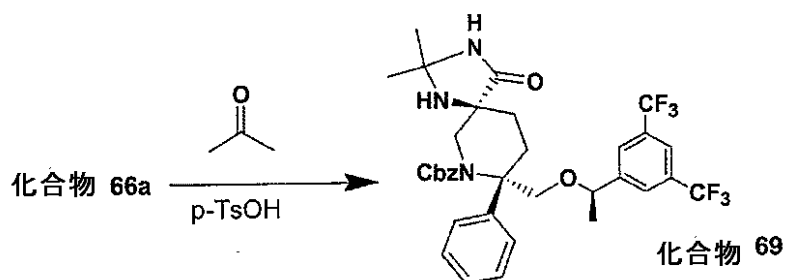


【0 6 4 1】

(工程 1)

【0 6 4 2】

【化 1 7 9 - 2】



【0 6 4 3】

25 ml の R B F 中、MeOH (0.5 ml) 中の化合物 66a (0.1 g、0.16 mmol、1 当量) の溶液に、アセトン (0.352 ml、0.48 mmol、3 当量) および p-TsOH (0.06 g、0.32 mmol、2 当量) を添加した。この反応混合物を、12 時間還流し、そして質量スペクトル分析によってモニタリングした。完了した反応物を濃縮し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥して、化合物 69 (0.1 g、94%) を得た。この粗生成物を、全く精製することなく次に進めた。

【0 6 4 4】

(工程 2)

実施例 83 (0.026 g、33%) を、化合物 65 から実施例 79a および 79b を調製するための手順と類似の手順を使用して、化合物 69 から調製した。

【0 6 4 5】

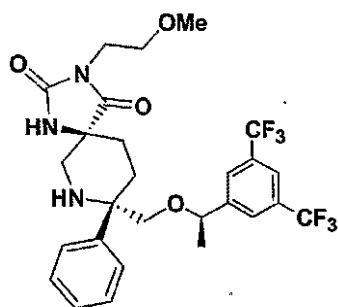
実施例 83 について、エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 530.1。

【0 6 4 6】

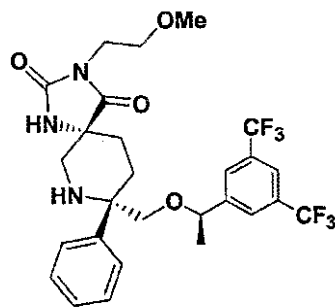
(実施例 84a および実施例 84b)

【0 6 4 7】

【化 1 8 0】



実施例 84a



実施例 84b

【0 6 4 8】

2-ブロモエタノールの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを使用する以外は、実施例78aおよび78bの手順と類似の手順を使用して、実施例84aおよび実施例84bを調製した。

【0649】

実施例84aについて、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 574.1$;

実施例84bについて、エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 574.1$ 。

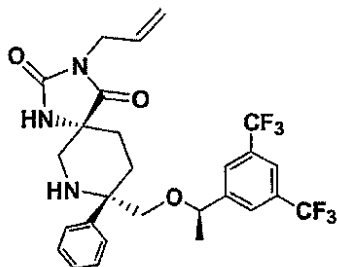
【0650】

(実施例85)

【0651】

【化181】

10



【0652】

2-ブロモエタノールの代わりにアリルブロミドを使用する以外は、実施例63と類似の手順を使用して、実施例85 (46 mg、88%) を実施例43bから調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 556.1$ 。

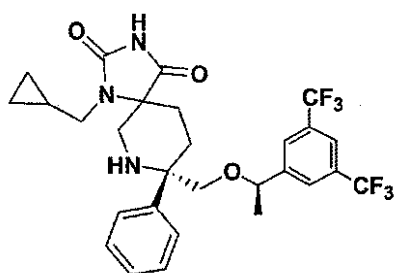
20

【0653】

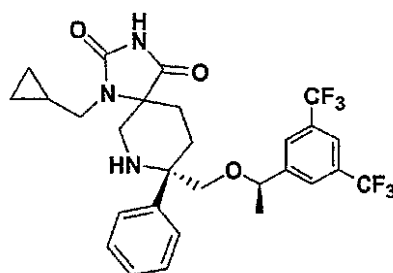
(実施例86aおよび実施例86b)

【0654】

【化182】



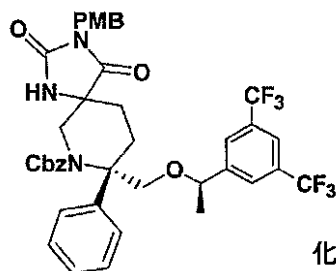
実施例 86a



実施例 86b

30

工程 1:



化合物 70

40

【0655】

2-ブロモエタノールの代わりにパラ-メトキシベンジルクロリドを使用する以外は、化合物63と類似の手順を使用して、化合物70 (1.14、99%) を化合物48から調製した。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ 770.2$ 。

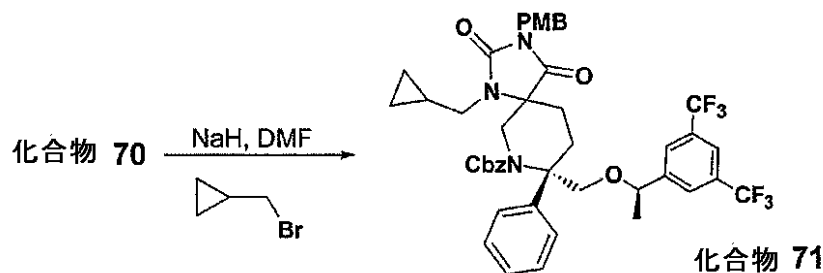
【0656】

(工程2)

50

【0657】

【化183】



10

【0658】

1. 0 ml の無水 DMF 中の化合物 70 (0.19 g、0.25 mmol、1 当量) の溶液に、0 °C で、NaH (鉱油中 60% 分散、0.012 g、0.30 mmol、1.2 当量) を添加した。5 分後、氷浴を外し、そしてこの反応混合物を、30 分間攪拌し、その後、プロモメチルクロロプロパン (0.029 ml、0.30 mmol、1.2 当量) を添加した。20 時間後、この反応混合物を、飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、そして EtOAc で希釈した。この層を分離し、そしてこの有機層を、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 71 (0.11 g、99%) を得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 824.2。

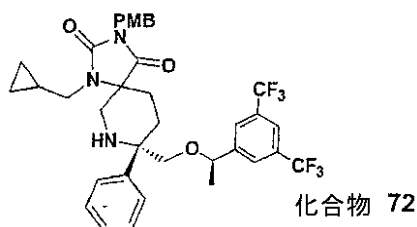
20

【0659】

(工程 3)

【0660】

【化184】



30

【0661】

化合物 72 (0.24 g、90%) を、化合物 63 に由来する実施例 78 a および 78 b に関して類似の手順を使用して化合物 71 から調製した。

(エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 690.1)。

【0662】

(工程 4)

0 °C にて 5.0 ml の CH₃CN および 1.7 ml の水中の化合物 72 (0.24 g、0.34 mmol、1 当量) の溶液に、アンモニウムセリウムニトレート (0.79 g、1.4 mmol、4 当量) を添加した。5 分後に、その氷浴を取り除き、そしてその反応混合物を、室温にて 17 時間攪拌したままにした。この反応混合物を、水でクエンチして、EtOAc を用いて希釈した。それらの層を分離し、その有機層を水 (100 ml × 2) で洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥して、濾過し、そして、濃縮して黄色油状物を得た。BioTag のクロマトグラフィーによって精製し、20% EtOAc / ヘキサンから 30% EtOAc / ヘキサンへ、そして、50% EtOAc / ヘキサンとする溶媒勾配を用いて溶出することで、実施例 86 a および 86 b のジアステレオマー混合物 (15 ml、8%)、異性体的に不純粋な極性の実施例 86 a (14 mg、7%) (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 570.1)、ならびに異性体的に純粋な極性の実施例 86 b (16 mg、9%) (エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 570.1) を得た。

40

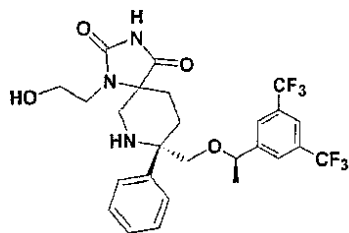
【0663】

50

(実施例 87)

【0664】

【化185-1】



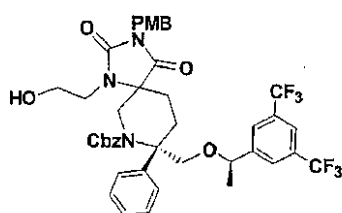
10

【0665】

(工程 1)

【0666】

【化185-2】



化合物 73

20

【0667】

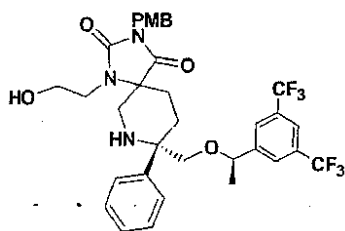
化合物 73 (0.20, 64%) を、化合物 63 に関するのと類似の手順を使用して化合物 48 から調製した。(エレクトロスプレイ MS $[M+1]^+ 814.19$)。

【0668】

(工程 2)

【0669】

【化186】



化合物 74

30

【0670】

化合物 74 (0.16 g, 96%) を、化合物 63 に由来する実施例 78 a および 78 b に関する類似の手順を使用して化合物 74 から調製した。(エレクトロスプレイ MS $[M+1]^+ 680.1$)。

【0671】

(工程 3)

実施例 87 a および 87 b を、化合物 72 に由来する実施例 86 a および 86 b に関する類似の手順を使用して調製したが、水/CH₃CN を用いた Gilson を使用する調製を、Biotage のクロマトグラフィーの代わりに使用して、実施例 87 a および 87 b のジアステレオマー混合物 (92 mg, 71%) を単離した。(90/10) ヘキサン/IPA を溶離剤として使用して Chiral Cel OD カラムで 50 mg の混合物の HPLC 分離することで、実施例 87 a および 87 b のジアステレオマー混合物 (11 mg)、異性体的に純粋な第 1 の溶離された生成物である実施例 87 a (10 mg) (エレクトロスプレイ MS $[M+1]^+ 560.1$)、および異性体的に純粋な第 2 の溶離された生成物である実施例 87 b (11 mg) (エレクトロスプレイ MS $[M+1]^+ 57$)

40

50

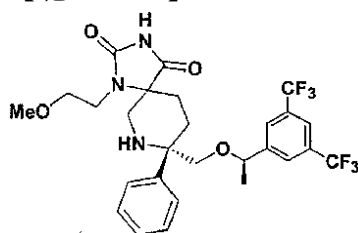
0. 1) を与える。

【0672】

(実施例88)

【0673】

【化187】



10

【0674】

実施例88aおよび88bのジアステレオマー混合物（化合物70から3工程で22%総収量）を、実施例86aおよび86bに関して類似の手順を使用して調製したが、ここで、ブロモメチルシクロプロパンの代わりに2-ブロモエチルメチルエステルを使用した。（90/10）ヘキサン/IPAを溶離剤として使用してChiralCel ODカラムで50mgのジアステレオマー混合物のHPLC分離することで、異性体的に純粋な第1の溶離された生成物である実施例88a（16mg）（エレクトロスプレイMS [M+1]⁺ 574.3）、および異性体的に純粋な第2の溶離された生成物である実施例88b（29mg）（エレクトロスプレイMS [M+1]⁺ 574.3）を与える。

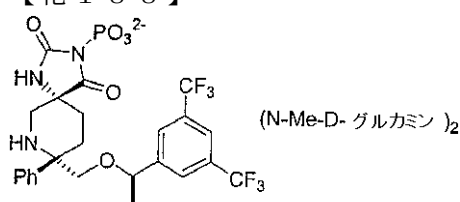
20

【0675】

(実施例89)

【0676】

【化188】



30

【0677】

0℃にてDMF（7ml）中の実施例43b（0.68g, 1.32mmol、1当量）の溶液に、NaH（鉱油中で60%, 0.105g, 2.64mmol、2当量）を添加し、そして、その混合物を0℃にて15分間攪拌した。テトラベンジルピロホスフェート（1.42g, 2.64mmol、2当量）を添加し、そして、その反応混合物を0℃にて15分間攪拌して、次いで、23℃まで温め、そして1時間攪拌した。その反応混合物を飽和NaHCO₃（100ml）水溶液でクエンチし、そして、EtOAc（100ml×3）で溶出した。この組み合わせた有機層を乾燥して（Na₂SO₄）、濾過し、そして、濃縮した。その粗生成物をBiotage（2:1、ヘキサン:EtOAc）のカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-ホスホン酸化ヒダントイン（N-phosphorated hydantoin）生成（0.24g）を与え、ここで、この生成物は、MeOH（10ml）中に溶解し；N-Me-D-グルカミン（0.119, 0.619mmol、2当量）を添加し、その後10%のPd-C（0.021g）を添加した。この得られた混合物を、18時間に亘って40psiでH₂雰囲気中にてパール（parr）シェイカー中で振とうさせた。この反応混合物をセライトのパッドを通して濾過して、そのセライトを、MeOHで洗浄した。得られた溶液を、減圧下で濃縮した。この残渣を、EtOAc（100ml）中に溶解し、そして水（100ml）で抽出し、その水層を、凍結乾燥して、所望の生成物である実施例89をN-Me-D-グルカミン塩（0.22g, 21%, 2工程にわたる）として得た。

40

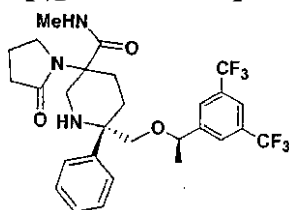
【0678】

50

(実施例 90)

【0679】

【化189-1】

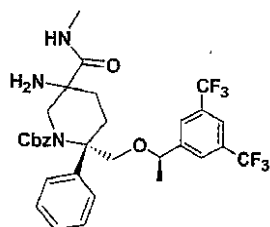


【0680】

(工程 1)

【0681】

【化189-2】



化合物 75

10

20

【0682】

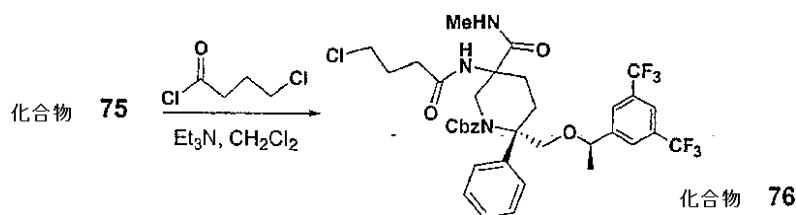
化合物 75 を、化合物 48 から化合物 66 を調製したのと類似の手順を使用して、化合物 48 から調製した。

【0683】

(工程 2)

【0684】

【化190】



化合物 76

30

【0685】

0℃にて、2.0 ml の無水 CH_2Cl_2 中のジエステロマー化合物 75 の溶液 (0.10 g, 0.16 mmol, 1 当量) の溶液に、Et₃N (0.033 ml, 0.24 mmol, 1.5 当量) および 4-クロロブチルクロリド (0.017 ml, 0.17 mmol, 1.1 当量) を添加した。6 時間後に、その反応混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチして、EtOAc で希釈した。その層を分離して、その有機層を、ブラインで 1 回洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過し、そして濃縮して、ジエステロマー混合物 (0.12 g, 100%) (エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 742.2$) として化合物 76 を得た。

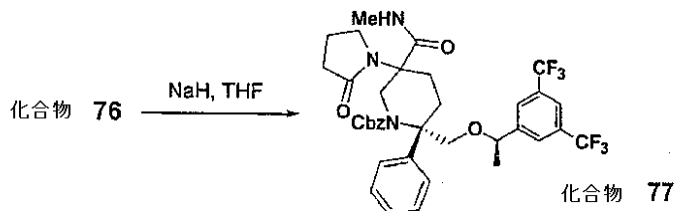
40

【0686】

(工程 3)

【0687】

【化 1 9 1】



【0 6 8 8】

室温にて 1.0 ml 無水 THF 中の化合物 76 (0.12 g, 0.16 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (鉱油中に 60% の分散, 0.010 g, 0.24 mmol、1.5 当量) を添加した。3 時間後に、その反応混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチして、そして、EtOAc で希釈した。これらの層を分離して、有機層をブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物 77 (0.10 g, 88%) (エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 706.2$) を得た。

【0 6 8 9】

(工程 4)

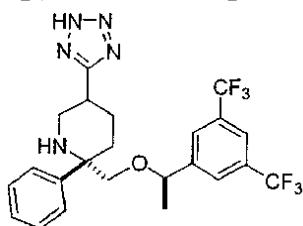
実施例 90a および 90b を、化合物 69 から実施例 83 を調製することに関して類似の手順を使用して、化合物 77 から調製したが、精製では、Prep プレートの代わりに Biotage のクロマトグラフィーを使用した。実施例 90a および 90b (26 mg, 32%) のジアステレオマー混合物を取得した：極性がより低い生成物である実施例 90a (20 mg, 25%) (エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 572.1$) として化合物 90a、より極性の生成物である実施例 90b (14 mg, 17%) (エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 572.1$)。

【0 6 9 0】

(実施例 91)

【0 6 9 1】

【化 1 9 2-1】

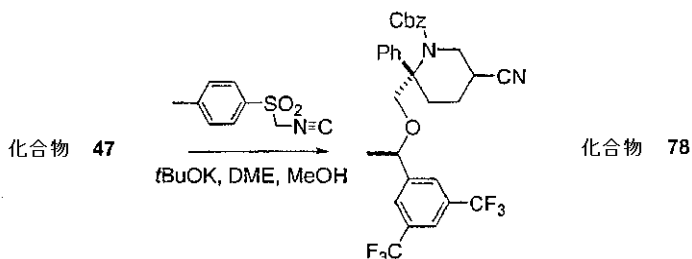


【0 6 9 2】

(工程 1)

【0 6 9 3】

【化 1 9 2-2】



【0 6 9 4】

-30°C にて無水エチレングリコールジメチルエーテル (11 ml) 中の化合物 47 (1 g, 1.73 mmol、1 当量) およびトシルメチルイソシアニド (374 mg, 1.9 mmol, 1.1 当量) の溶液に、無水 MeOH (0.15 ml) を添加し、その後、tert-ブトキシドカリウム (426 mg, 3.8 mmol, 2.2 当量) を添加した

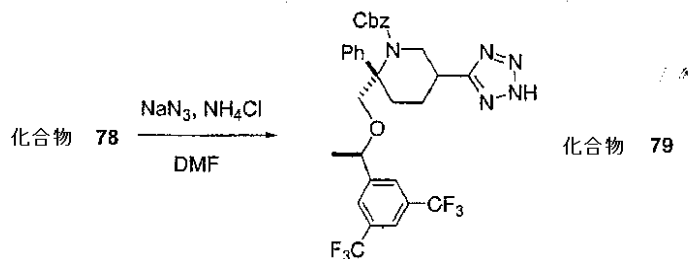
。−30℃〜−10℃で7時間攪拌した後に、その反応混合物をセライトに通した。そのセライトパッドを、Et₂Oで徹底的に洗浄した。その濾液を濃縮して、そして、その残渣をシリカゲルカラムで精製して、表題の化合物78（470mg，46％）を得た。

【0695】

（工程2）

【0696】

【化193】



10

【0697】

N₂下で無水DMF（1.2ml）中の化合物78（125.7mg，0.21mmol，1当量）およびNH₄Cl（68.3mg，1/28mmol，6当量）およびNaN₃（69.2mg，1.06mmol，5当量）の溶液を115℃で一晩加熱した。その混合物を濃縮して、次いで、HCl（6N，10ml）を用いて酸性し、EtOAc（15ml×3）で抽出した。その合わせた有機溶媒を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして、減圧下でエバポレートした。その残渣を、シリカゲルカラムで精製して、化合物79（67mg，50％）を得た。

20

【0698】

（工程3）

EtOH（1.5ml）中の化合物79（65mg，0.103mmol，1当量）の溶液を、10％Pd-C（107mg，0.1mmol，1当量）で処理し、そして、1，4-シクロヘキサジン（0.5ml，5.29mmol，50当量）で処理した。この混合物を、10分間に亘って85℃で加熱して、次いで、セライトに通過させた。そのセライトパッドを、MeOHで洗浄した。その濾過液を、減圧下で濾過し、そして、その残渣をシリカゲルによって精製し、実施例91（11mg，21％）（エレクトロスプレーイ MS [M+1]⁺ 500.1）を得た。

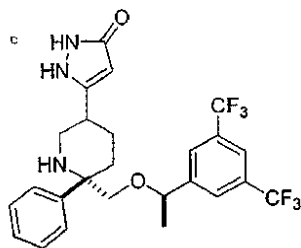
30

【0699】

（実施例92）

【0700】

【化194-1】



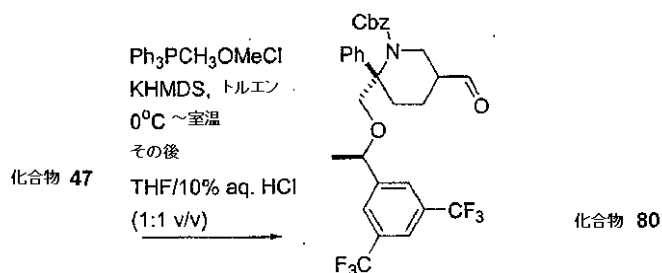
40

【0701】

（工程1）

【0702】

【化 1 9 4 - 2】



【0 7 0 3】

10

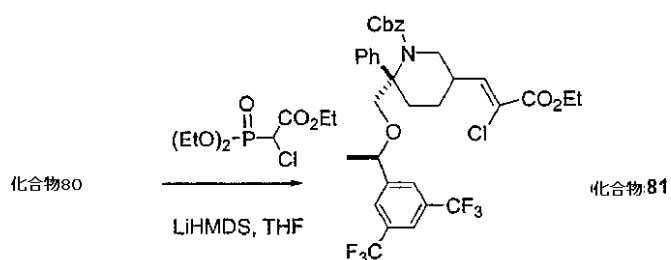
化合物 80 (72% 収率) を、化合物 3 の代わりに化合物 47 を使用して化合物 23 に関して類似の手順によって調製した。

【0 7 0 4】

(工程 2)

【0 7 0 5】

【化 1 9 5】



20

【0 7 0 6】

-78°C にて無水 THF (1.5 ml) 中のトリエチル 2-クロロ-2-ホスホノアセテート ($73 \mu\text{l}$, 0.34 mmol , 1.05 当量) の溶液に、 LiHMDS (0.35 ml , 0.35 mmol , 1.1 当量, THF 中の 1 N 溶液) の滴下した。その溶液を、20 分間攪拌した後に、乾燥 THF (1 ml) 中の化合物 80 (192 mg , 0.32 mmol , 1 当量) をカニューレで入れた。それを、 -78°C で 2 時間攪拌した後に、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチして、 Et_2O で抽出した。その有機層を、 Mg_2SO_4 で乾燥して、濾過し、そして、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で精製して、化合物 81 (127 mg , 57%) を得た。

30

【0 7 0 7】

(工程 3)

EtOH (1 ml) 中の化合物 81 (127 mg , 0.18 mmol , 1.0 当量) の溶液に、 H_2NH_2 ($35 \mu\text{l}$, 1.1 mmol , 6 当量) を添加した。これを、3 時間攪拌して、次いで、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、 EtOH (3 ml) に再び取り入れ、 $10\% \text{ Pd/C}$ (40 mg , 0.036 mmol , 0.2 当量) で処理して、そして一晩水素化した。この触媒を濾過して、 MeOH で洗浄した。その濾液を、濃縮して、粗残渣を得た。その粗残渣をシリカゲルカラムで精製して、より極性の低い異性体である実施例 92a (14.2 mg , 15%) (エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 514.1$) ; ならびにより極性の高い異性体である実施例 92b (28.1 mg , 30%)、(エレクトロスプレイ MS $[\text{M}+1]^+ 514.1$) を得た。

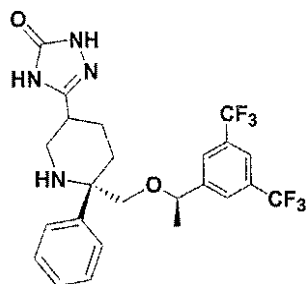
40

【0 7 0 8】

(実施例 93)

【0 7 0 9】

【化196-1】

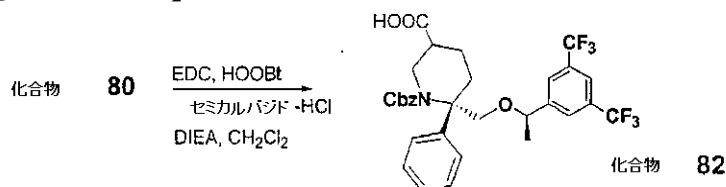


【0710】

(工程1)

【0711】

【化196-2】



【0712】

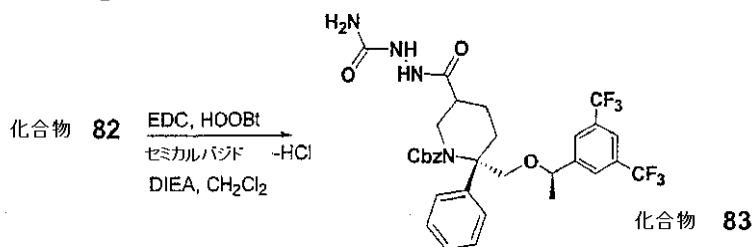
化合物 80 (0.74 g, 1.25 mmol, 1 当量) を、*t*-BuOH (20 ml) および、2-メチル-2-ブタジエン (7 ml) 中に溶解した。この溶液に、20% (v/w) NaH₂PO₄ 水溶液中の NaClO₂ (1.13 g, 12.5 mmol, 10 当量) の新たな溶液を加えた。この反応混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、EtOAc (200 ml) で希釈して、そして、その有機層を分離して、乾燥し、濾過し (Na₂SO₄)、そして、濃縮して、粗化合物 82 を得た。その粗生成物 82 を、さらなる精製をすることなしに次の反応で使用した。

【0713】

(工程2)

【0714】

【化197】



【0715】

室温にて2 ml の無水CH₂Cl₂ 中のジアステレオマー化合物 82 (0.33 g, 0.54 mmol, 1 当量) の溶液に、DIEA (0.11 ml, 0.65 mmol, 1.2 当量)、DEC (0.21 g, 1.1 mmol, 2 当量)、3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4 (3H)-オン (0.18 g, 1.1 mmol, 2 当量)、ならびにセミカルバジドヒドロクロリド (0.072 g, 0.65 mmol, 1.2 当量) を連続して添加した。3時間後に、この出発カルボン酸は、TLC [ヘキサン-EtOAc 1:1 (v/v)] によって存在して、そして追加量のDIEA (0.11 mL, 0.65 mmol, 1.2 当量) を、添加した。2日後に、その反応混合物を飽和NaHCO₃ 溶液でクエンチして、EtOAcで希釈した。それらの層を分離して、その有機層を、水およびブラインで1回洗浄して、Na₂SO₄で乾燥して、濾過し、そして、濃縮して橙色油を得た。Biotageのクロマトグラフィーで精製して、溶媒勾配 (50% EtOAc/ヘキサン~80% EtOAc/ヘキサン~EtOAc~5% MeOH/Et

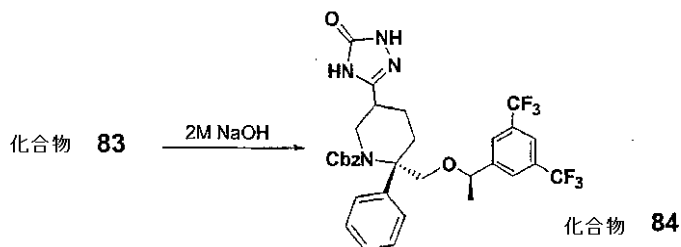
OA c) により溶出して、ジアステレオマー混合物 (0.19 g, 54%) (エレクトロスプレイMS $[M+1]^+ 667.07$) として化合物 83 を得た。

【0716】

(工程 3)

【0717】

【化198】



10

【0718】

8 ml の 2.0 M NaOH 溶液中の化合物 83 (0.17 g, 0.26 mmol, 1 当量) の溶液を、加熱して還流させた。15 時間後に、その混合物を、室温まで冷却して、1.0 M HCl で中和して pH 6 とした。この水溶液を、EtOAc で希釈して、そして、その層を、分離した。その有機層を、ブラインで 1 回洗浄して、Na₂SO₄ 上で乾燥して、濾過し、そして、濃縮して、黄色油状物 (0.16 g) を得た。Biota g e のにおけるクロマトグラフィーによって精製して、3% MeOH/EtOAc で溶出して、ジアステレオマー混合物 (0.12 g, 71%) (エレクトロスプレイMS $[M+1]^+ 649.2$) として化合物 84 を得た。

20

【0719】

(工程 4)

極性の低い生成物 (実施例 93 a) および極性の高い生成物 (実施例 93 b) (両方の異性体について、32 mg および 44 mg、総量 88%) を、化合物 65 から実施例 79 a および 79 b を調製するための手順と類似の手順を使用するが、精製に分取用プレート の代わりに Biota g e によるクロマトグラフィーを使用して、化合物 84 から調製した。

30

【0720】

実施例 93 a について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 515.3$ 。

【0721】

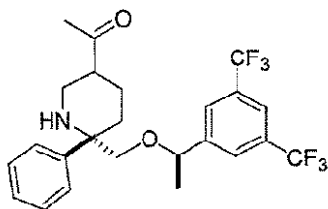
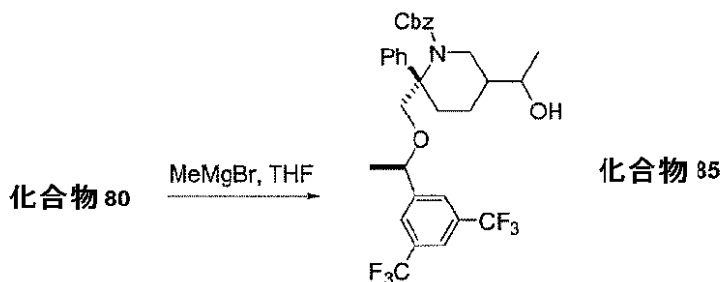
実施例 93 b について、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 515.3$ 。

【0722】

(実施例 94)

【0723】

【化 1 9 9】

工程1:

10

【0 7 2 4】

化合物 8 0 (5 5 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l 、 1 当量) の無水 T H F (6 m l) 溶液に、 CH_3MgBr (Et_2O 中、1 . 2 4 m l 、 3 . 7 m m o l 、 4 当量、3 . 0 M 溶液) を滴下した。この溶液を、 -10°C ~ 10°C にて 3 0 分間攪拌した。水性ワークアップにより粗製生成物を得た。これを、シリカゲルカラムによって精製して、

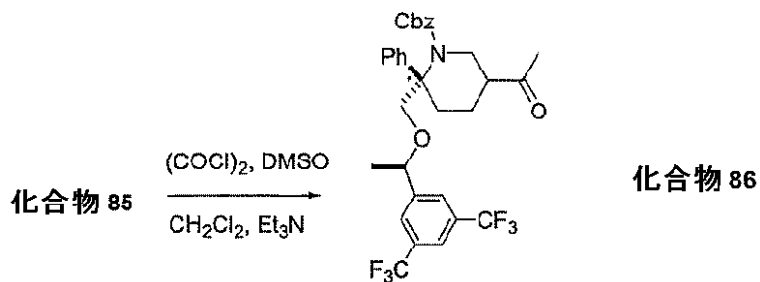
20

【0 7 2 5】

(工程 2)

【0 7 2 6】

【化 2 0 0】



30

【0 7 2 7】

DMSO (0 . 1 1 m l 、 1 . 5 5 m m o l 、 4 当量) の無水 CH_2Cl_2 (5 m l) 溶液に、 -78°C にて、塩化オキサリル (0 . 0 6 7 m o l 、 0 . 7 8 m m o l 、 2 当量) を滴下した。この溶液を、1 5 分間攪拌し、その後、化合物 8 5 (2 3 6 m g 、 0 . 3 8 7 m m o l 、 1 当量) の乾燥 CH_2Cl_2 (1 m l) 溶液を、カニューレ挿入した。これを、 -78°C にて 1 時間攪拌し、次いで、 Et_3N (0 . 3 7 m l 、 2 . 7 1 m m o l 、 7 当量) を滴下した。 -78°C にて 3 0 分間攪拌した後、冷却浴を取り除き、そしてこの反応物を、室温まで温めた。これを、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。この有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物を得た。これを、シリカゲルカラムによって精製して、化合物 8 6 (1 4 0 m g 、 6 0 %) を得た。

40

【0 7 2 8】

(工程 3)

化合物 8 6 (1 . 0 当量) の EtOH (3 m l) 溶液に、1 0 % Pd/C (0 . 4 当量) を加え、そしてこの混合物を、 H_2 バルーン雰囲気下で一晩水素化した。触媒を濾過して取り除き、 MeOH で洗浄した。この濾液を濃縮して、粗製残渣を得た。これを、シリカゲルカラムにより精製して、極性の低い異性体 (実施例 9 4 a) (2 4 m g 、 2 2 %

50

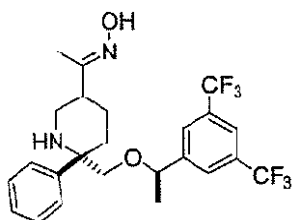
) (エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 474.1) ; および、極性の高い異性体 (実施例 94b) (32 mg、29%) (エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 474.1) を得た。

【0729】

(実施例 95)

【0730】

【化201】



10

【0731】

実施例 94a (16 mg、0.033 mmol、1 当量) の無水 EtOH (1 ml) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (18 mg、0.26 mmol、7.7 当量)、および NaOAc (5 mg、0.061 mmol、1.8 当量) を加えた。この反応混合物を、室温にて一晩攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮した。この残渣を、Et₂O で再度溶解させ、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄した。この有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製生成物を、シリカゲルカラムによって精製して、実施例 95 (12 mg、74%) を得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 489.1。

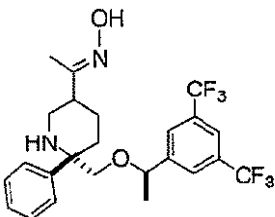
20

【0732】

(実施例 96)

【0733】

【化202】



30

【0734】

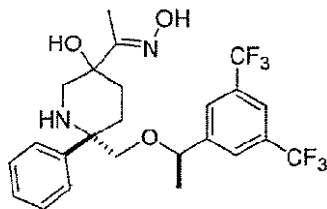
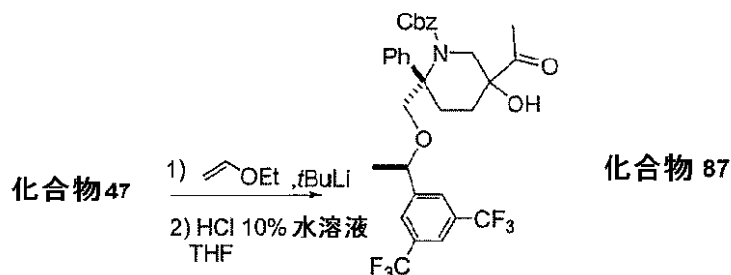
実施例 96 (13 mg、50%) を、実施例 95 についての手順と類似の手順であるが、実施例 94a の代わりに実施例 94b を使用することによって、調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 489.1。

【0735】

(実施例 97)

【0736】

【化 2 0 3】

工程 1:

10

【0 7 3 7】

エチルビニルエーテル (0.5 ml、4.83 mmol、1.2 当量) の無水 THF (6 ml) 溶液に、 -78°C にて、 $t\text{BuLi}$ (ペンタン中、0.73 ml、1.24 mmol、3 当量、1.7 N 溶液) を滴下した。この溶液を、その橙色が消えるまで、 -10°C の浴槽にて攪拌した。これを、再度 -78°C まで冷却し、そして化合物 47 (240 mg、0.41 mmol、1 当量) の乾燥 THF (1 ml) 溶液を、カニューレ挿入した。これを、 -78°C にて 1.5 時間攪拌し、次いで、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、そして Et_2O で抽出した。この有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物を得た。これを、THF (6 ml) 中に再溶解し、そして 10% HCl 水溶液 (0.8 ml) で処理した。これを、室温にて一晩攪拌した。アルカリ性の水性ワークアップによって、粗製生成物を得た。これを、シリカゲルカラムによって精製して、化合物 87 (100 mg、39%) を得た。

20

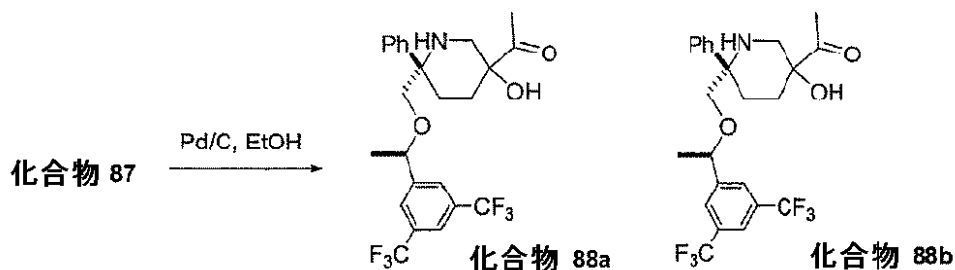
【0 7 3 8】

(工程 2)

30

【0 7 3 9】

【化 2 0 4】



40

【0 7 4 0】

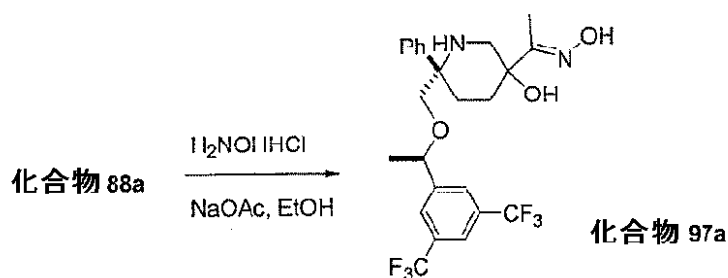
化合物 88a および化合物 88b を、化合物 86 の代わりに化合物 87 を使用して、実施例 94a および 94b についての手順と類似の手順を使用して、調製した。キラル HPLC カラムによって分離して、化合物 88a (13 mg、18%)、および化合物 88b (10 mg、14%) を得た。

【0 7 4 1】

(工程 3)

【0 7 4 2】

【化 2 0 5】



10

【0 7 4 3】

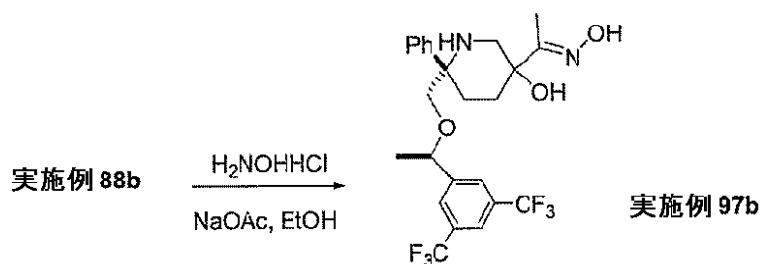
実施例 97a (9.7 mg、71%) を、実施例 94a の代わりに化合物 88a を使用して、実施例 95 についての手順と類似の手順を使用して、調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 505.1$ 。

【0 7 4 4】

(工程 4)

【0 7 4 5】

【化 2 0 6】



20

【0 7 4 6】

実施例 97b (10.7 mg、100%) を、実施例 94a の代わりに化合物 88b を使用して、実施例 95 についての手順と類似の手順を使用して、調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ 505.1$ 。

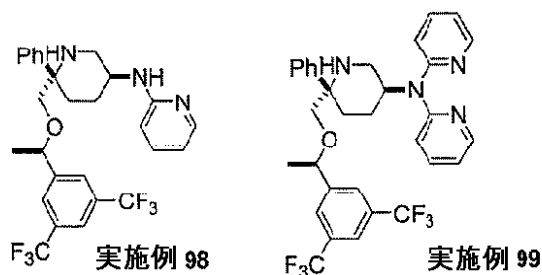
30

【0 7 4 7】

(実施例 98 および実施例 99)

【0 7 4 8】

【化 2 0 7】



40

【0 7 4 9】

実施例 13 (340 mg、0.76 mmol) のトルエン溶液 (1 ml) に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.8 mg、0.03 mol)、BINAP (37.8 mg、0.06 mol)、2-ブロモピリジン (73 μl 、0.76 mmol) および NaOtBu (102 mg、1.065 mol) を加えた。この混合物を、減圧下で濃縮し、そしてフラスコを、 N_2 で充填した。このプロセスを、1 回繰り返した。この暗褐色溶液を、90℃にて 16 時間加熱した。これを、23℃まで冷却し、そして、2 ml の緩衝液 (pH 7) でクエンチした。この溶液を、EtOAc (10 ml $\times$ 2) で抽出した。その有機層を、Na

50

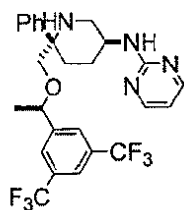
2 SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。HPLCでの分離によって、実施例 98（エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 524.1）；および、実施例 99（エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 601.1）を得た。

【0750】

（実施例 100）

【0751】

【化208】



10

【0752】

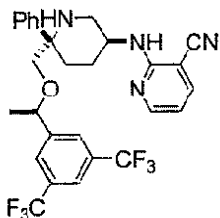
実施例 100を、2-ブロモピリジンの代わりに2-ブロモピリミジンを使用して、実施例 98と類似の手順を使用して調製した。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 525.1。

【0753】

（実施例 101）

【0754】

【化209】



20

【0755】

実施例 101を、2-ブロモピリジンの代わりに2-クロロ-3-シアノピリジンを使用して、実施例 98と類似の手順を使用して調製した。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 549.1。

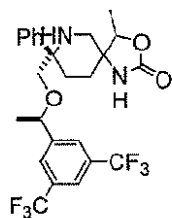
30

【0756】

（実施例 102）

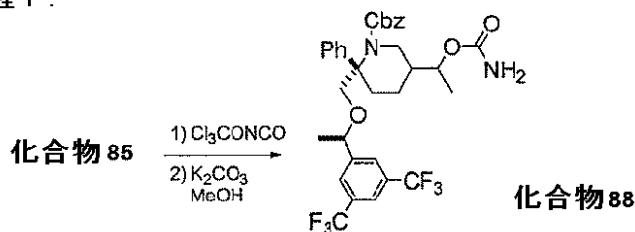
【0757】

【化210】



40

工程 1 :



【0758】

化合物 85（429 mg、0.704 mmol）の CH₂Cl₂（3.5 ml）溶液に

50

、0℃にて、 Cl_3CONCO (100 ml、0.844 mmol) を滴下した。この溶液を、0℃にて2時間攪拌した。次いで、その溶媒を取り除き、そして残渣を、 MeOH (4 ml) および H_2O (1 ml) 中に溶解した。 K_2CO_3 (1.0 g) を加え、そしてこの懸濁液を、14時間攪拌した。次いで、この混合物を、3 ml の水で希釈し、濃縮して、 MeOH を取り除いた。残渣を、 EtOAc (10 ml $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、そして短いシリカゲルカラムを通して、生成物 (化合物88 (420 mg、91%)) を得た。

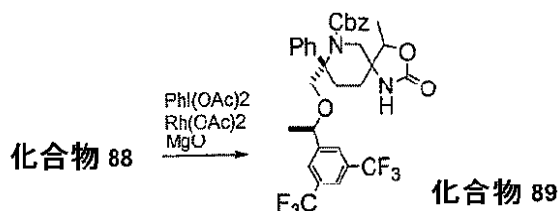
【0759】

(工程2)

【0760】

【化211】

10



【0761】

化合物88 (290 mg、0.446 mmol) の CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に、 PhI(OAc)_2 (131 mg、0.625 mmol)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (12.9 mg、0.022 mmol) および MgO (26.4 mg、1.0 mmol) を加えた。この懸濁液を、40℃にて16時間加熱し、次いで、23℃まで冷却した。セライト (0.5 g) を加え、そして懸濁液を、5分間攪拌した。この混合物を濾過し、そして EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、そしてシリカゲルによるクロマトグラフィーによって精製して、化合物89 (60 mg、31%) を得た。

20

【0762】

(工程3)

化合物89を、5 ml EtOH を使用する Parr 振盪機に移した。10% Pd-C (10%、60 mg) を加え、そしてこの懸濁液を、40 psi にて一晩水素化した。この反応混合物を、濾過しそして濃縮した。残渣を、1:9 IPA / ヘキサンで溶出する OD カラムによる HPLC を使用して分離し、2つの異性体 (極性の低い異性体 (実施例102a、エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+$ 517.1) および極性の高い異性体 (実施例102b、エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+$ 517.1) を得た。

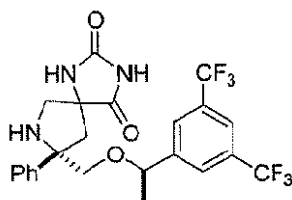
30

【0763】

(実施例103)

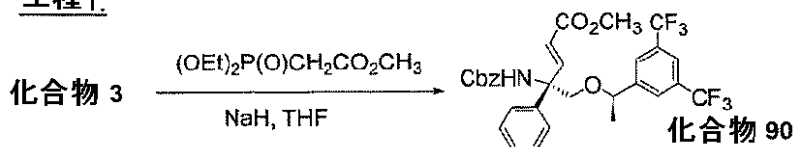
【0764】

【化212】



40

工程1:



【0765】

50

メチルジエチルホスホノアセテート（9.5 ml、51.77 mmol、3当量）の乾燥THF（100 ml）混合物に、0℃にてN₂下で、NaH（鉱油中60%、1.24 g、51.77 ml、3当量）を加えた。0℃にて15分間攪拌した後、化合物3（10 g、17.26 mmol、1当量）のTHF（250 ml）溶液を、加えた。この混合物を、23℃まで温め、そして1時間攪拌し、そしてNaHCO₃飽和水溶液（100 ml）でクエンチした。この混合物を、EtOAc（100 ml×3）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（MgSO₄）、そして濾過した。この粗製生成物を、Biota（4：1、ヘキサン：EtOAc、その後1：1、ヘキサン：EtOAc）によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物90（8.88 g、86%）を得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 596.1。

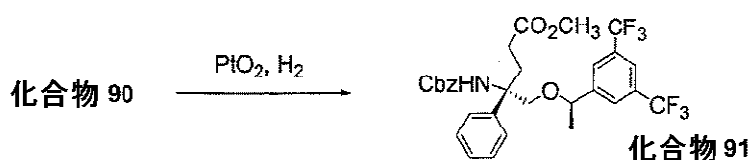
10

【0766】

（工程2）

【0767】

【化213】



20

【0768】

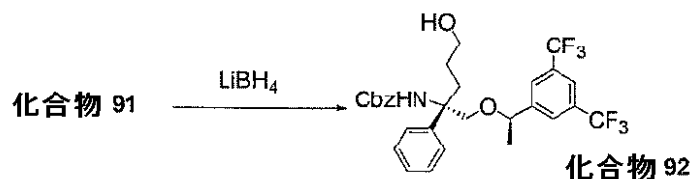
化合物91を、化合物42からの化合物44の調製と類似の手順を使用して、化合物90から調製した。この粗製化合物91を、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

【0769】

（工程3）

【0770】

【化214】



30

【0771】

化合物91（8.8 g、14.73 mmol、1当量）の乾燥THF（150 ml）溶液に、LiBH₄（0.58 g、26.51 mmol、1.8当量）を添加し、そしてその反応混合物を、0℃にて2時間攪拌した。この反応混合物を、氷浴中で0℃まで冷却し、そして飽和NaHCO₃（50 ml）でクエンチした。この反応混合物を、EtOAc（3×100 ml）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして濃縮して、粗製化合物92（8.2 g）（エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 570.1）を得た。これを、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

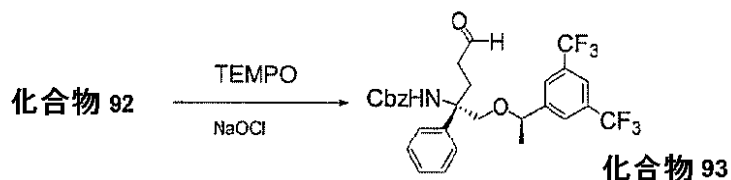
40

【0772】

（工程4）

【0773】

【化 2 1 5】



【0 7 7 4】

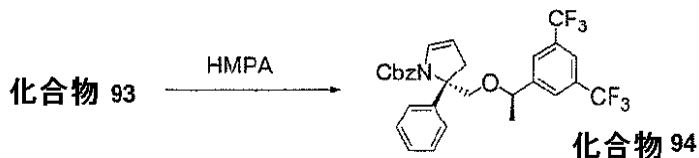
化合物 9 2 (8.2 g、14.4 mmol、1.0 当量) の EtOAc (150 ml) 溶液に、0℃にて、NaHCO₃ 飽和水溶液 (150 ml) を加え、そしてこの反応混合物を、0℃にて10分間攪拌した。NaBr (1.5 g、14.4 mmol、0.01 当量) を、この反応混合物に加え、続いてTEMPO (0.0225 g、0.144 mmol、0.1 当量)、および漂白剤 (H₂O中5.25%、20.4 ml、14.4 mmol、1.0 当量) を加えた。この反応混合物を、0℃にて15分間攪拌した。この反応物を、出発物質の存在を示す1:2 EtOAc/ヘキサン中のTLCによってモニタリングした。追加のNaOCl (2 ml) を、この反応混合物に加え、そしてこれを、0℃にて15分間攪拌し、次いで、飽和Na₂S₂O₃ (20 ml) でクエンチした。この反応混合物を、EtOAc (150 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、化合物 9 3 (8 g) を得た。これを、さらに精製することなく、次の反応において使用した。

【0 7 7 5】

(工程 4)

【0 7 7 6】

【化 2 1 6】



【0 7 7 7】

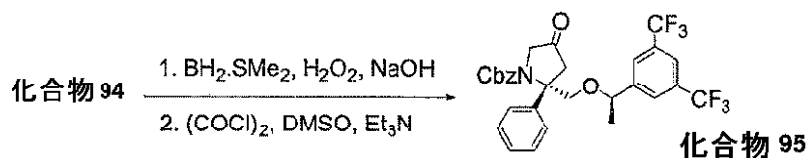
化合物 9 3 (8 g、14.1 mmol、1.0 当量) と HMPA (50 ml) との混合物を、170℃にて2時間加熱した。この反応混合物を、23℃まで冷却し、そして水 (50 ml) でクエンチした。この反応混合物を、Et₂O (150 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。粗製生成物を、Biota (7:3、ヘキサン:EtOAc) によるカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 9 4 (3 工程にわたって、3.8 g、40%) を得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 550.1。

【0 7 7 8】

(工程 5)

【0 7 7 9】

【化 2 1 7】



【0 7 8 0】

化合物 9 5 を、化合物 4 5 からの化合物 4 7 の調製と類似の手順を使用して、化合物 9 4 から調製した。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ 566.1。

【0781】

(工程6)

化合物95を、化合物47からの実施例43aおよび実施例44bの調製と類似の手順を使用して、極性の低い異性体（実施例103a、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 502.1）、および極性の高い異性体（実施例103b、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 502.1）に転換した。

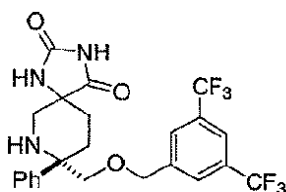
【0782】

(実施例104)

【0783】

【化218-1】

10



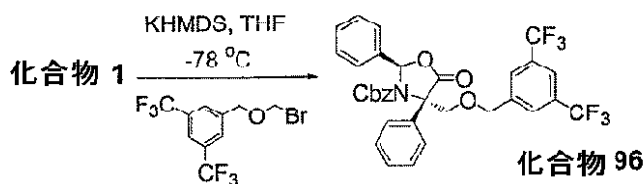
【0784】

(工程1)

【0785】

【化218-2】

20



【0786】

化合物96を、化合物1からの化合物3の調製と類似の手順を使用して、化合物1から調製した。化合物106についてのエレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 566.1。

30

【0787】

(工程2)

化合物96を、化合物2からの実施例43aおよび44bの調製と類似の手順を使用して、実施例104aと実施例104bとの混合物に転換した。2つの異性体の混合物を、（5：95、IPA：ヘキサン）を使用するHPLC「Chiral Pak ADカラム」によって分離して、純粋な、極性の低い異性体（実施例104a、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 502.1）および極性の高い異性体（実施例104b、エレクトロスプレー MS $[M+1]^+$ 502.1）を得た。

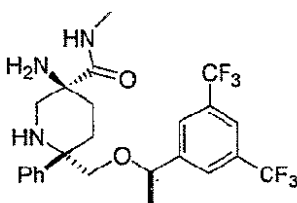
【0788】

(実施例105)

40

【0789】

【化219】



【0790】

実施例105を、化合物54からの化合物62の調製と類似の手順を使用するが、アン

50

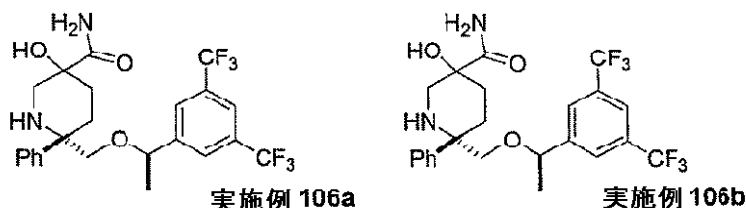
モニア（1，4－ジオキサン中0．5M）の代わりに CH_3NH_2 （THF中2M）を使用して、化合物54から調製した。エレクトロスプレー MS $[\text{M}+1]^+ 504.1$ 。

【0791】

（実施例106aおよび実施例106b）

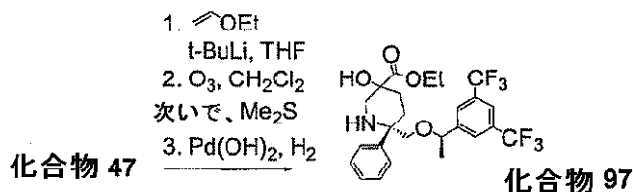
【0792】

【化220】



10

工程 1:



【0793】

20

N_2 下、 -78°C において、エチルビニルエーテル（2．51ml、26．1mmol）のTHF（50ml）溶液に、 $t\text{-BuLi}$ （6．6ml、11．2mmol、ペンタン中1．7M）を添加した。この混合物を 0°C に温め、そして溶液の色が淡黄色に変わるまで、攪拌した。次いで、この混合物を -78°C に再冷却し、そして化合物47（2．16g、3．73mmol）のTHF（20ml）溶液を添加した。この混合物を -78°C で1時間攪拌し、その後、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチした。水および Et_2O を、この混合物に添加した。層を分離し、そして水層を Et_2O （200ml $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（ K_2CO_3 、 Na_2SO_4 ）させ、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、黄色油状物としてアルコールを得た。このアルコールを CH_2Cl_2 （20ml）中に溶解させ、そしてオゾン、溶液を介して -78°C で、淡い青色が持続するまでバブリングした。（ CH_3 ） $_2\text{S}$ （2．7ml、37．3mmol）を添加し、そしてこの混合物をRTに温めた。溶媒を減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィー〔 CH_2Cl_2 〕による精製によって、エステルを無色油状物として得た。エステルを EtOH （20ml）中に溶解させ、そして触媒量の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ （炭素上20%）を添加した。この混合物を45psiで一晩、Parr水素化器（hydrogenator）において振盪させた。この混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して無色の油状物を得た。カラムクロマトグラフィー〔ヘキサン－ EtOAc 、4：1（v/v）〕による分離によって、無色の油状物として化合物97を得た。

30

【0794】

（工程2）：

40

化合物97を、 CH_3OH （10ml）中に溶解させ、アンモニアを、30分間、この溶液を通してバブリングした。この混合物をRTで一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去して、黄色油状物を得た。Chiralcel OD〔ヘキサン－イソプロパノール、9：1（v/v）〕を使用するHPLCによる分離によって、あまり極性でない多い方の異性体実施例106a（全体で15%）を白色泡状物として得た。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ = 491.1$ 。同じ溶媒系を用いる連続溶出によって、より極性の、少ない方の異性体実施例106b（全体で10%）を白色泡状物として得た。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ = 491.1$ 。

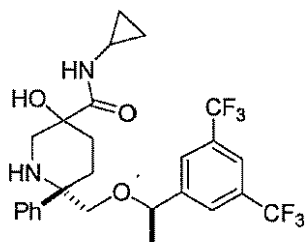
【0795】

（実施例107）

50

【0796】

【化221】



【0797】

10

N_2 下、RTにおいて、シクロプロピルアミン（ $17\ \mu\text{l}$ 、 $0.20\ \text{mmol}$ ）のトルエン（ $1\ \text{ml}$ ）溶液に、 $Al(CH_3)_3$ （ $0.1\ \text{ml}$ 、 $0.20\ \text{mmol}$ 、トルエン中 $2.0\ \text{M}$ ）を添加した。この混合物を20分間RTで攪拌し、化合物97（ $20\ \text{mg}$ 、 $0.040\ \text{mmol}$ ）のトルエン（ $1\ \text{ml}$ ）溶液を添加した。この混合物を 60°C で一晩加熱し、そしてRTに冷却した。EtOAcを添加し、そして混合物を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液でクエンチした。層を分離し、そして水層をEtOAc（ $100\ \text{ml} \times 2$ ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（ $MgSO_4$ ）し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-EtOAc、 $2:1\ (v/v)$ 〕による精製によって、実施例107（ $11\ \text{mg}$ 、 56% ）を無色油状物として得た。エレクトロスプレーMS $[M+1]^+ = 531$ 。

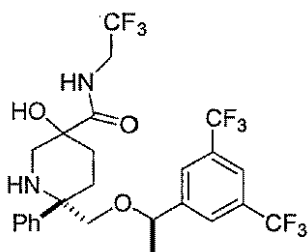
20

【0798】

（実施例108）

【0799】

【化222】



30

【0800】

実施例108aおよび実施例108bを、シクロプロピルアミンの代わりに、2,2,2-トリフルオロエチルアミンを使用して、化合物97からの実施例107の調製と類似の手順を使用して、化合物97から調製した。あまり極性でない異性体実施例108aについてのエレクトロスプレーMS $[M+1]^+ = 573.1$ 、およびより極性の異性体実施例108bについてのエレクトロスプレーMS $[M+1]^+ = 573.1$ 。

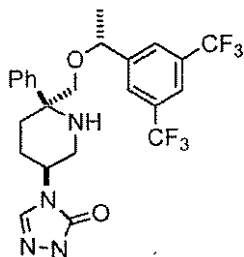
【0801】

（実施例109）

【0802】

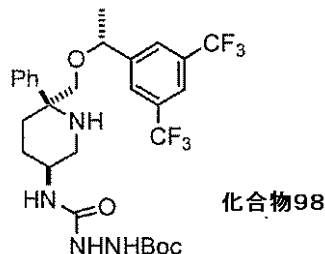
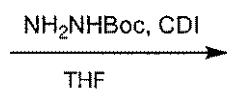
40

【化 2 2 3】



工程 1 :

実施例 13



10

【0803】

ジアミン実施例 13 (150 mg、0.336 mmol、1 当量) の無水 THF (5 ml) 溶液に、0 °C で、tert-ブチルカルバジン (44.4 mg、0.336 mmol、1 当量)、続いて、CDI (65.4 mg、0.404 mmol、1.2 当量) を添加した。反応混合物を RT に温め、そして 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、そしてビオテージ (biotage) (5 : 95 MeOH / EtOAc) で精製して、化合物 98 (170 mg、84 %) を得た。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 605.3$ 。

20

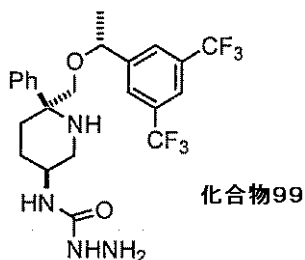
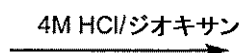
【0804】

(工程 2) :

【0805】

【化 2 2 4】

化合物 98



30

【0806】

化合物 98 (170 mg、0.281 mmol、1 当量) の無水 CH_2Cl_2 (15 ml) の溶液に、0 °C で、1,4-ジオキサン中の 4 M HCl 溶液 (0.7 ml、2.81 mmol、10 当量) を添加した。反応混合物を RT に温め、そして 18 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性 NaHCO_3 (100 ml) でクエンチし、そして EtOAc (2 × 150 ml) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物化合物 99 を、さらなる精製をしないで、次の反応に使用した。

40

【0807】

(工程 3) :

化合物 99 (160 mg、0.317 mmol、1 当量) の無水 DMF (5 ml) 溶液に、ホルムアミジンアセテート (165 mg、1.6 mmol、5 当量) を添加し、そして反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。HOAc (0.091 ml、1.6 mmol、5 当量) を添加し、そして反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。次いで、反応混合物を RT に冷却し、EtOAc (200 ml) 中に注ぎ、そして水 (3 × 100 ml) で洗浄

50

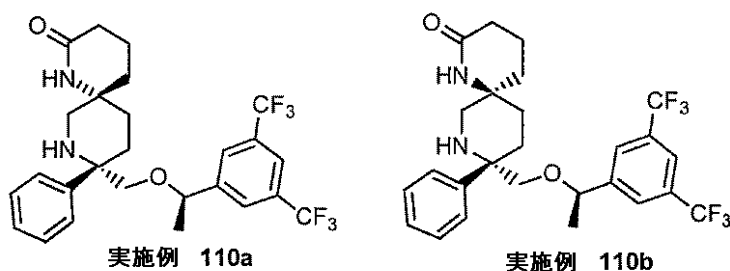
した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物を、G i l s o n (1 : 9 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) で精製して、実施例 109 (50 mg、35%) を得た。エレクトロスプレーMS $[\text{M}+1]^+ = 515.3$ 。

【0808】

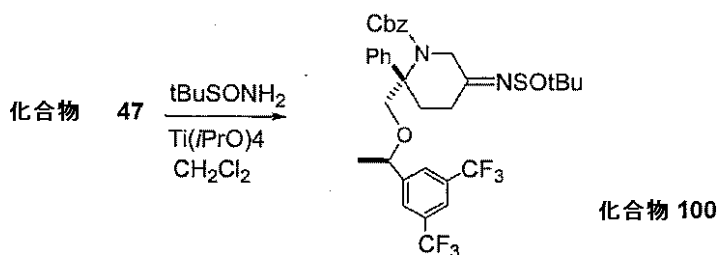
(実施例 110a および実施例 110b)

【0809】

【化225】



工程1:



【0810】

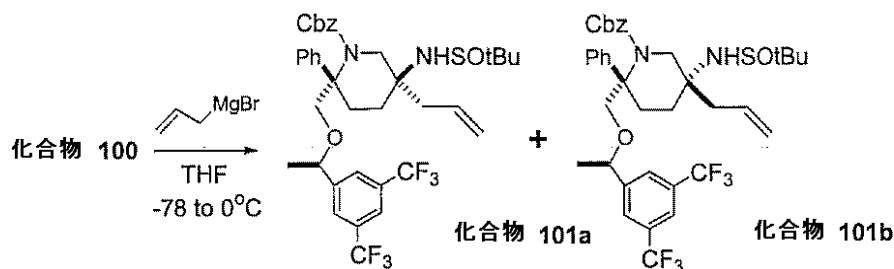
実施例 11、工程 2 に類似の手順を使用して、化合物 47 を、対応するスルフィニミン、化合物 110 に変換した。

【0811】

(工程 2) :

【0812】

【化226】



【0813】

実施例 11、工程 3 に類似の手順を使用して、化合物 100 を、スルフィニアミド、化合物 101a および 101b に変換した。

【0814】

(工程 3) :

【0815】

10

20

30

40

化合物 101b $\xrightarrow[\text{Grubbs 触媒}]{\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}}$ 化合物 102

10

【 0 8 1 7 】

20

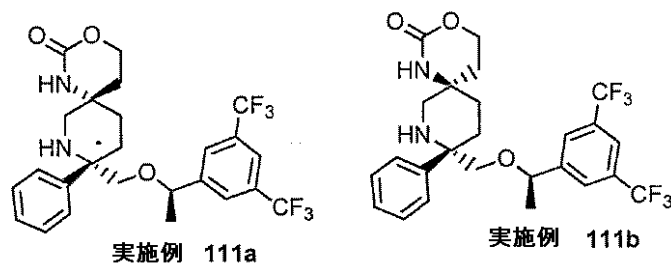
30

実施例 110b (49%) を、化合物 101a を使用して、類似の手順によって調製した。エレクトロスプレー MS $[M+1]^+ = 515.1$ 。

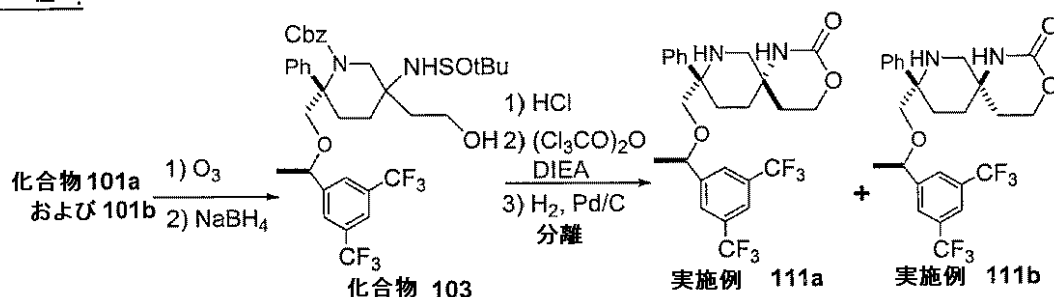
(実施例 1 1 1 a および実施例 1 1 1 b)

【 0 8 2 0 】

【化 2 2 8】



工程 1:



【0 8 2 1】

RBFに、化合物101aおよび101b（180mg、0.248mmol、1.0当量）および CH_2Cl_2 （2ml）の混合物を充填した。この淡橙色溶液を -78°C に冷却し、次いで、 O_3 をバブリングした。溶液が淡青色に変わった後に、反応溶液を -78°C で10分間攪拌し、次いで、 N_2 でフラッシュして、 O_3 を除いた。次いで、溶媒を注意深く除去した。残渣をEtOH中に溶解し、続いて、 NaBH_4 （120mg）を添加した。溶液をRTで12時間攪拌した。これを、 NH_4Cl 溶液でクエンチした。反応物をEtOAc（ $3 \times 10\text{ml}$ ）で抽出した。有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、化合物103を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0 8 2 2】

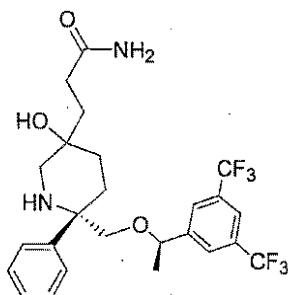
粗製化合物103を、MeOH（2ml）中に溶解させ、そして 0°C に冷却し、続いて、HCl（6ml、ジオキサン中4N）を添加した。3時間攪拌した後、溶媒を除去し、そして残渣を3ml CH_2Cl_2 に再溶解させ、続いて、DIEA（178 μl ）を添加した。溶液を 0°C に冷却し、トリホスゲン（36mg）を添加し、そして反応物をRTに温め、そして3時間攪拌した。これを次いでEtOAcで希釈し、5% HCl、 NaHCO_3 （水性）およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を水素化して、実施例111aおよび111bの混合物を得た。この混合物を、分取用TLC（ CH_2Cl_2 中、5% MeOH）を使用して分離して、実施例11a（あまり極性でない）および実施例111b（より極性）を得た。エレクトロスプレーMS実施例111a $[\text{M}+1]^+ = 517.1$ ；実施例111b $[\text{M}+1]^+ = 517.1$ 。

【0 8 2 3】

（実施例112）

【0 8 2 4】

【化 2 2 9】



【0825】

N₂下、-78℃で、プロピオン酸エチル（83μl、0.82mmol）のTHF（2ml）溶液に、*t*-ブチルリチウム（0.48ml、0.82mmol、ペンタン中1.7M）を添加した。この混合物を、-78℃で10分間攪拌し、化合物47（158mg、0.27mmol）のTHF（1ml）溶液を添加した。この混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後、-78℃でHOAcでクエンチした。水およびEtOAcを混合物に添加した。層を分離し、水層をEtOAc（200ml×2）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（MgSO₄）し、そして濾過した。溶媒を減圧で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-EtOAc、4：1（v/v）〕によって精製して、無色油状物（112mg、61%）を得た。この油状物をEtOAc中に溶解させ、そして触媒量のパラジウム（チャコールに10%）を添加した。この混合物をPar水素化器において45psiで一晩振盪させた。この混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去してエステルを無色の油状物として得た。この油状物をCH₃OH（10ml）中に溶解し、そしてアンモニアを、この溶液を通して30分間バブリングした。この混合物をRTで一晩攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー〔CH₃OH-EtOAc、1：9（v/v）〕による精製によって、実施例112を無色油状物（54mg、61%）として得た。エレクトロスプレーMS [M+1]⁺ = 519.1。

10

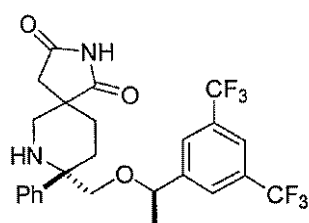
【0826】

（実施例113aおよび113b）

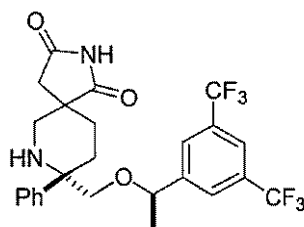
20

【0827】

【化230】



実施例 113a



実施例 113b

30

【0828】

化合物51（1.97g、3.10mmol）のCH₂Cl₂（50ml）溶液に、-78℃で、DIBAL-H（9.3ml、9.3mmol、トルエン中1.0M）を添加した。この混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液でクエンチした。この混合物をRTに温め、そして水およびEtOAcを添加した。層を分離し、そして水層をEtOAc（200ml×2）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（MgSO₄）し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-EtOAc、3：1（v/v）〕によって、アリルアルコール（1.6g、85%）を無色油状物として得た。

【0829】

40

アリルアルコール（1.6g、2.63mmol）を、トリエチルオルトアセテート（30ml）中に溶解し、そして触媒量のプロパン酸を添加した。この混合物を封管中で、130℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-Et₂O、5：1（v/v）〕によって、アルケン（891mg、50%）を無色油状物として得た。

【0830】

アルケン（891mg、1.31mmol）を、CH₂Cl₂（20ml）中に溶解し、そして-78℃に冷却した。O₃を、この溶液を通して、淡青色が溶液中で続くまで、バブリングした。この混合物を、無色の溶液が得られるまで、N₂でパージした。硫化メチル（1ml）を添加し、そして混合物をRTに温めた。溶媒を減圧下で除去し、そして

50

カラムクロマトグラフィー [ヘキサン-EtOAc、5:1 (v/v)] によって、アルデヒド (800 mg、90%) を無色油状物として得た。

【0831】

アルデヒド (280 mg、0.41 mmol) を、イソブレン (2.4 ml) および t-ブチルアルコール (7 ml) 中に、RT で溶解させた。リン酸二水素ナトリウム (4 ml、水中20重量%) 中の亜塩素酸ナトリウム (414 mg、4.12 mmol) の溶液を添加した。この混合物を RT で2時間激しく攪拌した。水および EtOAc を添加した。層を分離し、そして水層を EtOAc (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の酸を黄色油状物として得た。

10

【0832】

この粗製の酸を、CH₂Cl₂ (10 ml) 中に RT で溶解し、そしてジイソプロピルアミン (0.22 ml、1.24 mmol)、続いて、PyBOP (322 mg、0.62 mmol) を添加した。この混合物を RT で20分間攪拌し、その後、アンモニアのジオキサン溶液 (8 ml、4.12 mmol) を添加した。この混合物を RT で一晩攪拌し、その後、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチした。水および EtOAc を添加した。層を分離し、そして水層を EtOAc (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去して、粗製のアミドを黄色油状物として得た。

20

【0833】

粗製のアミドを CH₃OH (10 ml) 中に溶解し、そして Pd(OH)₂ (炭素に20%) を添加した。この混合物を H₂ (バルーン) 下で4時間攪拌した。固体をセライトのパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して、粗製のアミノアミドを黄色油状物として得た。

【0834】

粗製のアミノアミドを CH₃OH 中に溶解し、そして過剰の NaOCH₃ を添加した。この混合物を 60 °C で1時間加熱し、その後、飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチした。水および EtOAc を添加した。層を分離し、そして水層を EtOAc (250 ml × 2) で抽出した。合わせた有機相を乾燥 (MgSO₄) し、そして濾過した。溶媒を減圧下で除去し、そしてカラムクロマトグラフィー [ヘキサン-EtOAc、2:1 (v/v)] によってあまり極性でない異性体実施例 113a (20 mg、9%、4工程全体) を白色泡状物として得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 515.1。同じ溶媒系での連続溶出によって、より極性の異性体実施例 113b (25 mg、12%、4工程全体) を無色油状物として得た。エレクトロスプレー MS [M+1]⁺ = 515.1。

30

【0835】

上記の記載は、本発明の全ての改変およびバリエーションを詳細に記載することを意図しない。本発明の概念から逸脱することなく、変更が上記実施形態に対してなされ得ることが、当業者によって理解される。従って、本発明が、上記の特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲の言葉によって規定されるような、本発明の精神および範囲内にある改変を網羅することが意図されることが理解される。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 C 0 7 D 211/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 C 0 7 D 211/76 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 211/60 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 C 0 7 D 211/42 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 498/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 31/499 (2006.01)
 C 0 7 D 513/10 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/08 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/40 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/14 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 403/04
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4178
 C 0 7 D 211/56
 A 6 1 K 31/451
 A 6 1 K 31/4545
 C 0 7 D 211/76
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 211/60
 C 0 7 D 471/10 1 0 3
 A 6 1 K 31/438
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 211/42
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 498/10 J
 C 0 7 D 498/10 S
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/499
 C 0 7 D 513/10
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 487/04 1 3 8
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 5/40
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/14
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 25/02 1 0 3
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22

テーマコード (参考)

4 C 0 7 2
 4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6

A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 43/00 1 1 4
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 1/00

- (72)発明者 スニル パリウォル
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07076, スコッチ プレインズ, スプラス ミル
レーン 245
- (72)発明者 グレゴリー エー. レイチャード
アメリカ合衆国 ミシガン 48108, アン アーバー, イースト グリーンフィールド
コート 1356
- (72)発明者 チェン ワン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07901, サミット, ルイス アベニュー 11
- (72)発明者 ドン シャオ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォレン, キング ジョージ ロード 1
99
- (72)発明者 ホンーチュン ツイ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08816, イースト ブランズウィック, コートラン
ド ドライブ 41
- (72)発明者 ネンーヤン シー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07006, ノース カルドウェル, メープル ドライ
ブ 1
- (72)発明者 ジュアン ディー. アレドンド
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07042, モントクレア, エルム ストリート 63
, アpartment ビー5
- (72)発明者 ミシェル ラシー ロブレスキー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08889, ホワイトハウス ステーション, サウス
ブランチ ドライブ 1507
- (72)発明者 アナンダン パラニ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807, ブリッジウォーター, レインハート ウェ
イ 25

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB05 BB07 CC04 CC16 EE01 EE03 FF02 FF05 GG03
HH01
4C054 AA02 BB01 CC01 DD05 DD08 DD12 DD23 EE01 EE24 EE25
EE26 EE28 EE30 EE33 EE38 FF01
4C063 AA01 BB02 BB09 CC10 CC12 CC22 CC23 CC29 CC41 CC47
CC52 DD03 DD10 EE01
4C065 AA14 BB01 BB04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH04 JJ01 KK01
LL04 PP03
4C069 AA11 AB12 AB15 BA08 BB16 BC12 BC23 BC28
4C072 AA04 BB02 CC02 CC03 CC11 CC16 EE03 EE12 FF07 GG01
GG07 HH02 UU01
4C084 AA19 AA23 MA02 NA05 ZA031 ZA051 ZA061 ZA081 ZA121 ZA161
ZA181 ZA241 ZA331 ZA451 ZA591 ZA621 ZA661 ZA701 ZA711 ZA811
ZA891 ZB111 ZC082 ZC142 ZC412 ZC422
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC08 BC21 BC38 BC42 BC62 BC69

BC73	CB02	CB05	CB22	GA07	GA08	MA01	MA02	MA03	MA04
MA07	NA14	ZA03	ZA05	ZA06	ZA08	ZA12	ZA16	ZA18	ZA24
ZA33	ZA45	ZA59	ZA62	ZA66	ZA70	ZA71	ZA81	ZA89	ZB11
ZC08	ZC14	ZC35	ZC39	ZC42					