

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4828829号
(P4828829)

(45) 発行日 平成23年11月30日 (2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日 (2011.9.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/14 (2006.01)

C O 7 D 207/14 C S P

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/08 (2006.01)

C O 7 D 401/08

C O 7 D 405/08 (2006.01)

C O 7 D 405/08

C O 7 D 403/08 (2006.01)

C O 7 D 403/08

請求項の数 9 (全 165 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-570963 (P2004-570963)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月26日 (2003.11.26)
 (65) 公表番号 特表2006-516145 (P2006-516145A)
 (43) 公表日 平成18年6月22日 (2006.6.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/037946
 (87) 国際公開番号 W02004/050024
 (87) 国際公開日 平成16年6月17日 (2004.6.17)
 審査請求日 平成18年11月22日 (2006.11.22)
 (31) 優先権主張番号 60/429,605
 (32) 優先日 平成14年11月27日 (2002.11.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/463,976
 (32) 優先日 平成15年4月18日 (2003.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505193450
 インサイト・コーポレイション
 INCYTE CORPORATION
 アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ
 イルミントン、ルート141・アンド・ヘ
 ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・
 イー336、イクスペリメンタル・ステー
 ション
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

前置審査

最終頁に続く

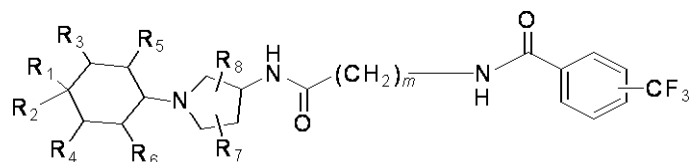
(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体のモジュレーターとしての3-アミノピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、結晶体、非結
 晶体、その溶媒和化合物または医薬上許容される塩：

【化1】



III

10

[式中:]

R₁ は以下からなる群から独立に選択され：炭素環、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロ-アリールアルキニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールカルボキサミド、ヘテロアリール-カルボキサミド、アリールウレイド、ヘテロアリールウレイド、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノ、ここで該炭素環、複素環、アリール、アリールアルキル、ヘテロ

20

アリーールまたはヘテロアリーールアルキル基は 0 ~ 3 個の R_{1a} 置換基で置換されていてもよく、ここで R_{1a} は以下からなる群から独立に選択され：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、モノ -、ジ - またはトリ - ハロアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノアルキル、アミノカルボニル、モノ - またはジ - 置換アミノカルボニル、環状アミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ - またはジ - 置換アミノスルホニル、アルキルカルボニル、環状アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロ - アリーールカルボニル、アルキルスルホニル、環状アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、カルボン酸、エステル化カルボン酸、アルキルカルボニルアミノ、環状アルキルカルボニルアミノ、アリーール - カルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、シアノ、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アリーールオキシアルキル、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールチオアルキル、ヘテロアリーールチオアルキル、カルバメート、モノ - またはジ - 置換カルバメート、 R_{1b} - アリーールおよび R_{1b} - ヘテロアリーール、ここで R_{1b} は H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ -、ジ - またはトリ - ハロアルキル、アルコキシ、モノ -、ジ - またはトリ - ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ - またはジ - 置換アミノアルキル、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ；

10

R_2 は以下からなる群から独立に選択され：H、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、OH、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、N - モノ置換カルボキサミド、N, N - ジ置換カルボキサミド、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、チオアルキル、モノ、ジ - またはトリハロアルキル、ハロゲン、アリーールおよびヘテロアリーール；または

20

R_1 および R_2 は互いに結合してスピロ環を形成し；

R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は独立に以下からなる群から選択され：H、アミノ、OH、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、アルコキシおよびチオアルキル；または

R_1 および R_3 は閉環して 0 ~ 3 個の R_a 置換基を有する炭素環または複素環を形成し、ここで R_a は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミド、シアノ、モノ、ジ置換、またはポリ置換アリーールおよび複素環、これらは 0 ~ 3 個の R_b を含んでおり、ここで R_b は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミドおよびシアノ；または

30

R_3 および R_4 または R_5 および R_6 は閉環してエチレン架橋を有する架橋された二環式系を形成し；または、

40

R_3 および R_6 は閉環してメチレン基またはエチレン基または N、O および S からなる群から選択されるヘテロ原子を有する架橋された二環式系を形成し；

R_7 および R_8 は独立に以下からなる群から選択され：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、アルコキシ、モノ -、ジ - またはトリハロアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アリーールアルコキシ、ヘテロアリーールアルコキシ、アリーールオキシアルキル、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールアルコキシアルキルおよびヘテロアリーールアルコキシアルキル；ここで該 $C_1 - C_8$ アルキルは酸素または硫黄によって分断されていてもよく；

R_7 および R_8 は閉環してスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成していてもよく；そして、

50

$m = 1 - 5$]。

【請求項 2】

以下からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩：

N - (2 - { [(9 S) - 7 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 - オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナ - 9 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 4 - エトキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキシドピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソ

10

20

30

40

50

- エチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチ
 ルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソ
 エチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メト
 キシピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキ
 ソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキ
 シドピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキ
 ソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキ
 シドピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキ
 ソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (キノリン
 - 4 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] -
 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (3 - シアノフェニル) - 4
 - ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] -
 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メチ
 ルアミノカルボニルフェニル)シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2
 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イルシクロヘ
 キシル)ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメ
 チル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘ
 キシル)ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメ
 チル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イルシクロヘ
 キシル)ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメ
 チル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 4
 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 -
 (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 3
 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 -
 (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 2
 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 -
 (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 3
 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 -
 (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - { 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イ
 ルカルボニル)フェニル]シクロヘキシル} - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オ
 キソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - { 4 - [5 - (モルホリン - 4 - イ
 ルカルボニル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル} - ピロリジン - 3 - イル) アミノ
] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - { 4 - [6 - (モルホリン - 4 - イ

10

20

30

40

50

50

- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシ - ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - プロポキシ - 1 - (4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - プロポキシ - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - プロポキシ - 1 - (3 H - スピロ [2 - ベンゾフラン - 1 , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - プロポキシ - 1 - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - インデン] - 4 - イルピロリジン - 3 - イル] アミノ } エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イルカルバモイル } - メチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ,
- N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 2 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { トランス - 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 5 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピリジン - 2 - イル } - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オ

キソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 4 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキシドピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - オキシドピリジン - 4 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (キノリン - 4 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - (3 - シアノフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - {4 - [(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - {4 - [(エチルアミノ)カルボニル]フェニル} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - {4 - [(イソプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - {4 - [tert - ブチルアミノ)カルボニル]フェニル} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキシエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - {4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル

10

20

30

40

50

} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - { 4 - [(アゼチジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [(ピロリジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] フェニル } シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N, N, 2 - トリメチルベンズアミド,
 N - { 2 - [((3R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [3 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 2 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] - ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N, N - ジメチルベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] カルボニル } フェニル) - シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 2 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) - アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N - メチルベンズアミド,
 N - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) - アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ベンズアミド,
 3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N - メチルベンズアミド,
 3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N, N - ジメチルベンズアミド,
 3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド,
 3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - 4 - メトキシ - N - メチルベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } フェニル) シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3R) - 1 - { 4 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

10

20

30

40

50

N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [6 - (シクロプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [6 - (2 - フルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [6 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヨードフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 6 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N , N - ジメチルニコチンアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(メチルアミノ) カルボニル] アミノ } フェニル) シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキ

10

20

30

40

50

- ソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (メトキシメチル)フェニル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)フェニル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - フルオロフェニル} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N, N - ジメチル - 4 - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ] - ピロリジン - 1 - イル}シクロヘキシル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(ピペリジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)フェニル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - オキソ - 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ]エチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N, N - ジメチル - 6 - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ] - ピロリジン - 1 - イル}シクロヘキシル)ニコチンアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ}エチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ}エチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,

- N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ピリジン - 4 - イルシクロヘキシル)
ピロリジン - 3 - イル } アミノ } エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル]
ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル]
ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル]
ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル]
ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル]
ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
ベンズアミド ,
N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } シ
クロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル } アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフル
オロメチル) ベンズアミド ,
N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 5 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピリジン - 2
- イル } シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル } アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 -
(トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピリジン
- 2 - イル } シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル } アミノ } - 2 - オキソエチル) -
3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N , N - ジメチル - 5 - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベ
ンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] - ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピ
リジン - 2 - カルボキサミド ,
N - (2 - オキソ - 2 - { [(3 R) - 1 - (4 - フェノキシシクロヘキシル) ピロリジ
ン - 3 - イル } アミノ } エチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) シクロヘキシル] ピロリジン -
3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 , 4 - ジフェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 -
イル } アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)
シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリ
フルオロメチル) ベンズアミド ,
N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (5 - エチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) -
4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル]
- 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベ
ンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N - メ
チル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ,
3 - (トリフルオロメチル) - N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (1 , 3 -
チアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2
- オキソエチル] ベンズアミド ,
メチル [5 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメ
チル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] - ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキ
シル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] カルバメート ,

- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ,
- 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - N , N - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (5 - アリル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - プロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - エチル - 2 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] - ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メトキシメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル

) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (2 - エトキシ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)
 - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル
] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (2 - エチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) -
 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル]
 - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (メトキシメチル) - 1 ,
 3 - チアゾール - 5 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オ
 キソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - イソブチル - 1 , 3 - チア
 ザール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチ
 ル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - エチル - 5 - (1 - ヒドロキシ - 4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロ
 メチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] - ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキ
 シル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イルカル
 ボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル)
 アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イルカル
 ボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル)
 アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ピリジン - 3 - イル - 1 ,
 3 - チアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オ
 キソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 1 ,
 3 - チアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オ
 キソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾー
 ル - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル]
 - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - ヒ
 ドロキシシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 -
 (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - オキソ - 2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) シ
 クロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) エチル] - 3 - (トリフルオロメチル)
 ベンズアミド ,
 N - { 2 - オキソ - 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボ
 ニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) ア
 ミノ] エチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 N - [2 - オキソ - 2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (2 - チエニル) シクロヘキシル] ピ
 ロリジン - 3 - イル } アミノ) エチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
 3 - (トリフルオロメチル) - N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (メトキシメ
 チル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) ア
 ミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ,
 3 - (トリフルオロメチル) - N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (モルホリン
 - 4 - イルカルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン
 - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } ベンズアミド ,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - フルオロ - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)
 シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - [(1 - { 4 - フルオロ - 4 - [6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - フルオロ - 4 - { 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル } シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジン - 5 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - { [(R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イルカルバモイル] - メチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - ピリダジン - 3 - イルシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピラジン - 2 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - フルオロエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジン - 4 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ピリミジン - 5 - イルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - オキサゾール - 2 - イルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - 1 H - イミダゾール - 1 - イルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] シクロヘキシル } - ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [4 ' - (ジメチルアミノ)ピフェニル - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ピリジン - 3 - イルフェニル)シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (3 , 3 ' - ビピリジン - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (3 , 4 ' - ビピリジン - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 2 - イル}シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (3 - メトキシフェニル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 5 - [3 - (アミノカルボニル)フェニル]ピリジン - 2 - イル} - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [5 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシシシクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,
 N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル]シクロヘキシル}ピロリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエチル} - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド,

10

20

30

40

50

- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) フェニル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ピリミジン - 5 - イルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ピリミジン - 2 - イルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 5 - [3 - (アミノカルボニル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - { 5 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル } シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - ヒドロキシ - 4 - [2 ' - (ヒドロキシメチル) ピフェニル - 4 - イル] シクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (5 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } ピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - { 2 ' - [(ジメチルアミノ) メチル] ピフェニル - 4 - イル } - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - (ベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ,
- N - (4 - { (3 R) - 3 - [(2 - { [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 2 - カルボキサミド ,
- N - (4 - { (3 R) - 3 - [(2 - { [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 3 - カルボ

キサミド，

N - (4 - { (3 R) - 3 - [(2 - { [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 4 - カルボキサミド，

6 - メチル - N - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 2 - カルボキサミド，

5 - メチル - N - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 2 - カルボキサミド，

4 - メチル - N - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 2 - カルボキサミド，

6 - メトキシ - N - (4 - { (3 R) - 3 - [({ [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) ピリジン - 2 - カルボキサミド，

N - (4 - { (3 R) - 3 - [(2 - { [3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ } アセチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } シクロヘキシル) キノリン - 4 - カルボキサミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - ピリジン - 2 - イルビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - ピリジン - 3 - イルビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - フェニルビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (5 - ヒドロキシ - 5 - フェニルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 2 - イルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 3 - イルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [5 - ヒドロキシ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 4 - イルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド，

N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル)

10

20

30

40

50

- 5 - メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R , 5 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルフェニル) シクロヘキシル] - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 2 - イルシクロヘキシル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 3 - イルシクロヘキシル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R , 5 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 4 - イルシクロヘキシル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R , 5 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R , 5 S) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [3 - (フルオロメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (5 - ヒドロキシ - 5 - ピリジン - 3 - イルピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - { 2 - [((3 R) - 1 - { 4 - [3 - (フルオロメチル) イソチアゾール - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル } ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - イソチアゾール - 5 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ピリミジン - 2 - イルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリダジン - 4 - イルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - (2 - { [(3 S , 4 S) - 4 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェニル } シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イル] アミノ } - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

N - [2 - ({ (3 S , 4 S) - 1 - [4 - (1 - オキシドピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル] - 4 - プロポキシピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド,

(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (3 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) アセトアミド) ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N , 3 - トリメチルベンズアミド,

10

20

30

40

50

(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (3 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)アセトアミド)ピロリジン - 1 - イル)シクロヘキシル) - N, 3 - ジメチルベンズアミド,

(R) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 4 - (3 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)アセトアミド)ピロリジン - 1 - イル)シクロヘキシル) - N, 2 - ジメチルベンズアミド, そして

N - [2 - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル)シクロヘキシル]ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド。

【請求項 3】

鏡像異性的に濃縮された混合物またはラセミ混合物の形態である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項 4】

N - (2 - {[(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジン - 4 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

N - ({(3R) - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イルカルバモイル} - メチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

N - {[(R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリミジン - 2 - イル - シクロヘキシル) - ピロリジン - 3 - イルカルバモイル] - メチル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

N - [2 - ({(3S, 4S) - 4 - エトキシ - 1 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)シクロヘキシル] - ピロリジン - 3 - イル}アミノ) - 2 - オキソエチル] - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 8】

N - (2 - {[(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

N - (2 - {[(3R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - ピリジン - 2 - イルシクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル]アミノ} - 2 - オキソエチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミドまたはその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は本発明者らのそれぞれ2002年11月27日; 2003年4月18日出願の米国仮出願第60/429,605および60/463,976号の優先権の利益の享受を主張し、それら出願の内容全体がそれぞれ記載されているかのようにあらゆる目的で本明細書に引用により含まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ケモカイン受容体モジュレーター、例えばアンタゴニスト、およびその医薬としての使用に関する。本発明はさらに、炎症、そして特にリンパ球または単球蓄積に関連するその他の障害、例えば、関節リウマチ、狼瘡、移植片対宿主病および/または移植拒絶の治療用の新規化合物および医療方法に関する。より具体的には、本発明は、3-アミノピロリジン誘導体およびそのケモカイン受容体モジュレーターとしての使用に関する。

10

20

30

40

50

【0003】

より具体的には、本発明は、CCR2受容体(MCP-1受容体としても知られる)の拮抗作用を介して作用し、それゆえ単球走化性因子-1(MCP-1)の阻害を導く新規な抗炎症性および免疫調節性生理活性化合物およびその医薬組成物に関する。この新規化合物は3-アミノピロリジン誘導体である。本発明はさらに組成物中での使用における新規化合物、その調製方法、その調製に有用な中間体およびその治療薬としての使用に関する。

【0004】

本発明のケモカイン受容体モジュレーター/アンタゴニストは以下のような疾患の治療薬および/または予防薬として有用である：アテローム性動脈硬化症、喘息、肺線維症、心筋炎、潰瘍性大腸炎、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎(腎障害)、多発性硬化症、狼瘡、全身性エリテマトーデス、肝炎、膵炎、サルコイドーシス、臓器移植、クローン病、子宮内膜症、うっ血性心不全、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、神経障害、川崎病、そして血液白血球、例えば、単球およびリンパ球の組織浸潤が疾患の開始、進行または維持に重要な役割を果たす疾患。

10

【0005】

本発明はまた、CCR5受容体の拮抗作用を介して作用する免疫調節性生理活性化合物およびその医薬組成物も提供する。

【背景技術】

【0006】

発明の背景

20

血管から疾患組織への白血球の遊走および輸送は、正常な疾患と戦う炎症反応の開始の重要な成分であるようである。白血球動員としても知られるこの過程は、重篤な炎症性そして消耗性の自己免疫疾患の発症と進行にも関係している。これら疾患の結果である症状は、正常組織に対する体の免疫系防御の攻撃に起因する。したがって、炎症性かつ自己免疫性の疾患における標的組織への白血球動員の防止および阻害は、治療処置に対する非常に有効なアプローチである。

【0007】

様々なクラスの白血球細胞が細胞の免疫応答に関与しており、例えば、単球、リンパ球、好中球、好酸球および好塩基球が挙げられる。ほとんどの場合、リンパ球が慢性炎症反応を開始させ、協調し、維持する白血球であり、したがって一般に炎症性部位への侵入を阻害するもっとも重要なクラスの細胞である。リンパ球は単球を組織部位へ導き、単球は、リンパ球と協同して、炎症性疾患において起こる実際の組織損傷のほとんどの原因である。リンパ球および/または単球の浸潤は、広範な慢性の自己免疫疾患、そして臓器移植拒絶を導くことが知られている。これら疾患には限定されないが以下が含まれる；関節リウマチ、慢性接触性皮膚炎、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、サルコイドーシス、特発性肺線維症、皮膚筋炎、皮膚類天疱瘡および関連する疾患(例えば、尋常性天疱瘡、葉状天疱瘡(p. foliaceous)、紅斑性天疱瘡(p. erythematosus))、糸球体腎炎(glomerulonephritides)、血管炎(vasculitides)、肝炎、糖尿病、同種移植片拒絶、および移植片対宿主病。

30

【0008】

白血球が血流を離れ炎症性部位に蓄積し、疾患を開始させるプロセスは、(1)移動(rolling)、(2)活性化/堅い接着および(3)経皮内遊走として記載される少なくとも3工程を有する[Springer, T. A., Nature 346:425-433 (1990); Lawrence and Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E. C., Cell 67:1033-1036 (1991)]。第二工程は、分子レベルで化学誘引物質受容体により媒介される。白血球表面の化学誘引物質受容体は次いで損傷または感染部位の細胞によって分泌される化学誘引物質サイトカインに結合する。受容体結合は白血球を活性化し、経皮内遊走を媒介する接着分子の接着性を増加させ、化学誘引物質サイトカインの源への細胞の方向性遊走を促進する。

40

【0009】

ケモカインとしても知られる走化性サイトカイン(白血球化学誘引物質/活性化因子)は

50

インタークリンとしても知られ、SISサイトカインは分子量 6-15 kDaの炎症性/免疫調節性ポリペプチド因子の一群であり、様々な細胞、例えば、マクロファージ、単球、好酸球、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、および肥満細胞から炎症性部位において放出される(Luster、New Eng. J Med.、338、436-445 (1998) and Rollins、Blood、90、909-928 (1997)に概説)。また、ケモカインは以下においても記載されている: Oppenheim、J. J. et al.、Annu. Rev. Immunol.、9:617-648 (1991); Schall and Bacon、Curr. Opin. Immunol.、6:865-873 (1994); Baggiolini、M.、et al.、およびAdv. Immunol.、55:97-179 (1994)。ケモカインは走化性として知られる工程である方向性細胞遊走を刺激する能力がある。それぞれのケモカインは4つのシステイン残基(C)および2つの内部ジスルフィド結合を有する。ケモカインは2つのアミノ末端システイン残基が直近であるか(CCファミリー)または1アミノ酸によって隔てられているか(CXCファミリー)に基づいて2つのサブファミリーに分けることが出来る。これらの相違は、これら2つのサブファミリーが別々の遺伝子クラスターに位置していることと関係する。各遺伝子クラスター内では、ケモカインは典型的には25~60%の配列類似性を示す。CXC ケモカイン、例えばインターロイキン-8 (IL-8)、好中球-活性化タンパク質-2 (NAP-2)およびメラノーマ増殖刺激活性タンパク質(MGSA)は主に好中球およびTリンパ球に対して走化性であるが、CCケモカイン、例えば、RANTES、MIP-1、MIP-1、単球走化性タンパク質(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、およびMCP-5)およびエオタキシン (eotaxin) (-1および-2)は細胞型の中でも特に、マクロファージ、Tリンパ球、好酸球、樹状細胞および好塩基球に対して走化性である。ケモカインとしては、リンホタクチン-1、リンホタクチン-2 (ともにCケモカイン)、およびフラクタルカイン(CXXXXC ケモカイン)があり、これらは主なケモカインサブファミリーのいずれにも属さない。

【 0 0 1 0 】

MCP-1(MCAF (マクロファージ走化性および活性化因子の略)またはJEとも称される)は単球/マクロファージ、平滑筋細胞、線維芽細胞、および血管内皮細胞によって産生されるCケモカインであり、単球 (例えば、Valente、A. J.、et al.、Biochemistry、1988、27、4162; Matsushima、K.、et al.、J. Exp. Med.、1989、169、1485; Yoshimura、T.、et al.、J. Immunol.、1989、142、1956; Rollins、B. J.、et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1988、85、3738; Rollins、B. J.、et al.、Blood、1991、78、1112; Jiang、Y.、et al.、J. Immunol.、1992、148、2423; Vaddi、K.、et al.、J. Immunol.、1994、153、4721を参照されたい)、記憶Tリンパ球(例えば、Carr、M. W.、et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1994、91、3652を参照されたい)、Tリンパ球(例えば、Loetscher、P.、et al.、FASEB J.、1994、8、1055を参照されたい)およびナチュラルキラー細胞(例えば、Loetscher、P.、et al.、J. Immunol.、1996、156、322; Allavena、P.、et al.、Eur. J. Immunol.、1994、24、3233を参照されたい)の細胞遊走および細胞接着を引き起こし、好塩基球によるヒスタミン放出も媒介する(例えば、Alam、R.、et al.、J. Clin. Invest.、1992、89、723; Bischoff、S. C.、et al.、J. Exp. Med.、1992、175、1271; Kuna、P.、et al.、J. Exp. Med.、1992、175、489を参照されたい)。さらに、MCP-1の高発現は、単球/マクロファージおよび/またはT細胞の蓄積が疾患の開始または進行に重要であると考えられている例えば以下のような疾患において報告されている: アテローム性動脈硬化症 (例えば、Hayes、I. M.、et al.、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.、1998、18、397; Takeya、M.、et al.、Hum. Pathol.、1993、24、534; Yla-Herttuala、S.、et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1991、88、5252; Nelken、N. A.、J. Clin. Invest.、1991、88、1121を参照されたい)、関節リウマチ (例えば、Koch、A. E.、et al.、J. Clin. Invest.、1992、90、772; Akahoshi、T.、et al.、Arthritis Rheum.、1993、36、762; Robinson、E.、et al.、Clin. Exp. Immunol.、101、398を参照されたい)、腎炎 (例えば、Noris、M.、et al.、Lab. Invest.、1995、73、804; Wada、T.、et al.、Kidney Int.、1996、49、761; Gesualdo、L.、et al.、Kidney Int.、1997、51、155を参照されたい)、腎障害 (例えば、Saitoh、A.、et al.、J. Clin. Lab. Anal.、1998、12、1; Yokoyama、H.、et al.、J. Leukoc. Biol.、1998、63、493を参照されたい)、肺線維症、肺サル

コイドーシス (例えば、Sugiyama、Y.、et al.、Internal Medicine、1997、36、856を参照されたい)、喘息 (例えば、Karina、M.、et al.、J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.、1997、7、254; Stephene、T. H.、Am. J. Respir. Crit. Care Med.、1997、156、1377; Sousa、A. R.、et al.、Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.、1994、10、142を参照されたい)、多発性硬化症 (例えば、McManus、C.、et al.、J. Neuroimmunol.、1998、86、20を参照されたい)、乾癬 (例えば、Gillitzer、R.、et al.、J. Invest. Dermatol.、1993、101、127を参照されたい)、炎症性腸疾患 (例えば、Grimm、M. C.、et al.、J. Leukoc. Biol.、1996、59、804; Reinecker、H. C.、et al.、Gastroenterology、1995、106、40を参照されたい)、心筋炎 (例えば、Seino、Y.、et al.、Cytokine、1995、7、301を参照されたい)、子宮内膜症 (例えば、Jolicoeur、C.、et al.、Am. J. Pathol.、1998、152、125を参照されたい)、腹腔内癒着 (例えば、Zeyneloglu、H. B.、et al.、Human Reproduction、1998、13、1194を参照されたい)、うっ血性心不全 (例えば、Aurust、P.、et al.、Circulation、1998、97、1136を参照されたい)、慢性肝疾患 (例えば、Marra、F.、et al.、Am. J. Pathol.、1998、152、423を参照されたい)、ウイルス性髄膜炎 (例えば、Lahrtz、F.、et al.、Eur. J. Immunol.、1997、27、2484を参照されたい)、川崎病 (例えば、Wong、M.、et al.、J. Rheumatol.、1997、24、1179を参照されたい)および敗血症 (例えば、Salkowski、C. A.、et al.、Infect. Immun.、1998、66、3569を参照されたい)。さらに、抗-MCP-1抗体は関節リウマチ (例えば、Schimmer、R. C.、et al.、J. Immunol.、1998、160、1466; Schrier、D. J.、J. Leukoc. Biol.、1998、63、359; Ogata、H.、et al.、J. Pathol.、1997、182、106を参照されたい)、多発性硬化症 (例えば、Karpus、W. J.、et al.、J. Leukoc. Biol.、1997、62、681を参照されたい)、腎炎 (例えば、Lloyd、C. M.、et al.、J. Exp. Med.、1997、185、1371; Wada、T.、et al.、FASEB J.、1996、10、1418を参照されたい)、喘息 (例えば、Gonzalo、J.-A.、et al.、J. Exp. Med.、1998、188、157; Lukacs、N. W.、J. Immunol.、1997、158、4398を参照されたい)、アテローム性動脈硬化症 (例えば、Guzman、L. A.、et al.、Circulation、1993、88 (suppl.)、I-371を参照されたい)、遅延型過敏症 (例えば、Rand、M. L.、et al.、Am. J. Pathol.、1996、148、855を参照されたい)、肺高血圧 (例えば、Kimura、H.、et al.、Lab. Invest.、1998、78、571を参照されたい)、および腹腔内癒着 (例えば、Zeyneloglu、H. B.、et al.、Am. J. Obstet. Gynecol.、1998、179、438を参照されたい)の動物モデルにおいて阻害効果または治療効果を示すことが報告されている。MCP-1、MCP-1(9-76)のペプチドアンタゴニストもまた、マウスモデルにおいて関節炎を阻害すると報告されており (Gong、J.-H.、J. Exp. Med.、4ed.、1997、186、131を参照されたい)、また、MCP-1-欠損マウスでの研究により、MCP-1がインビボでの単球動員に必須であることが示されている (Lu、B.、et al.、J. Exp. Med.、1998、187、601; Gu、L.、et al.、Mol. Cell、1998、2、275を参照されたい)。

【0011】

公表されている文献には、ケモカイン、例えば、MCP-1およびMIP-1 が単球およびリンパ球を疾患部位に引きつけ、その活性化を媒介することが示され、それによって本質的に単球およびリンパ球が深く関係する疾患の開始、進行および維持にかかわっていると考えられている。かかる疾患としては、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、関節リウマチ、乾癬、喘息、潰瘍性大腸炎、腎炎(腎障害)、多発性硬化症、肺線維症、心筋炎、肝炎、膵炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、うっ血性心不全、ウイルス性髄膜炎、脳梗塞、神経障害、川崎病、および敗血症が挙げられる (例えば、Rovin、B. H.、et al.、Am. J. Kidney. Dis.、1998、31、1065; Lloyd、C.、et al.、Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.、1998、7、281; Conti、P.、et al.、Allergy and Asthma Proc.、1998、19、121; Ransohoff、R. M.、et al.、Trends Neurosci.、1998、21、154; MacDermott、R. P.、et al.、Inflammatory Bowel Diseases、1998、4、54を参照されたい)。

【0012】

ケモカインはGタンパク質共役7回膜貫通型タンパク質のファミリーに属する特定の「ケモカイン受容体」と称される細胞表面受容体に結合する (Horuk、Trends Pharm. Sci.、

10

20

30

40

50

15、159-165 (1994)に概説されている)。同属リガンドに結合すると、ケモカイン受容体はそれと結合する三量体Gタンパク質を介して細胞内シグナルを伝達し、その結果、応答の中でもとりわけ、細胞内カルシウム濃度の迅速な上昇、細胞形態の変化、細胞接着分子の発現上昇、脱顆粒、細胞遊走の促進が起こる。

【0013】

特定のケモカインの受容体をコードする遺伝子がクローニングされており、これら受容体は様々な白血球集団に存在するGタンパク質共役7回膜貫通型受容体であることが今では知られている。今日まで、少なくとも5つのCXCケモカイン受容体(CXCR1-CXCR5)と8つのCCケモカイン受容体(CCR1-CCR8)が同定されている。例えば、IL-8はCXCR1およびCXCR2のリガンドであり、MIP-1はCCR1およびCCR5のリガンドであり、MCP-1はCCR2AおよびCCR2Bのリガンドである(参考として例えば、Holmes、W. E.、et al.、Science 1991、253、1278-1280; Murphy P. M.、et al.、Science、253、1280-1283; Neote、K. et al、Cell、1993、72、415-425; Charo、I. F.、et al.、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1994、91、2752-2756; Yamagami、S.、et al.、Biochem. Biophys. Res. Commun.、1994、202、1156-1162; Combadier、C.、et al.、The Journal of Biological Chemistry、1995、270、16491-16494、Power、C. A.、et al.、J. Biol. Chem.、1995、270、19495-19500; Samson、M.、et al.、Biochemistry、1996、35、3362-3367; Murphy、P. M.、Annual Review of Immunology、1994、12、592-633を参照されたい)。肺炎症および肉芽腫の形成は、CCR1-欠損マウスにおいて抑制されていることが報告されており(Gao、J.-L.、et al.、J. Exp. Med.、1997、185、1959; Gerard、C.、et al.、J. Clin. Invest.、1997、100、2022)を参照、マクロファージの補充およびアテローム硬化型病変の形成はCCR2-欠損マウスにおいて減少していることが報告されている(Boring、L.、et al.、Nature、1998、394、894; Kuziel、W. A.、et al.、Proc. Natl. Acad. Sci.、USA、1997、94、12053; Kurihara、T.、et al.、J. Exp. Med.、1997、186、1757; Boring、L.、et al.、J. Clin. Invest.、1997、100、2552を参照されたい)。

【0014】

したがって、ケモカイン、例えば、MCP-1および/またはMIP-1のこれら受容体への結合を阻害する薬剤、例えば、ケモカイン受容体アンタゴニストは、ケモカイン、例えば、MCP-1および/またはMIP-1の標的細胞への作用を阻害する医薬として有用であり得るが、従来技術では、3-アミノピロリジン誘導体がかかる薬理効果を有することは知られていない。CCR2および/またはCCR5の機能を調節する化合物の同定はCCR2および/またはCCR5活性化と関係する関節リウマチ、狼瘡およびその他の炎症性疾患などの炎症性症状および疾患の治療のための医薬の開発の優秀な薬物設計アプローチである。本発明は、ケモカイン受容体モジュレーターおよびアンタゴニストの分野において長く要求されていたものを提供する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

発明の目的

上記を考慮すると、関節リウマチの治療のためのケモカイン受容体アンタゴニストおよびケモカイン受容体モジュレーターを提供することは本発明の重要な目的である。

【0016】

本発明の別の主な目的は、ケモカイン受容体アンタゴニストおよびその医薬としての使用を提供することである。

【0017】

本発明のさらなる目的は、ケモカイン受容体モジュレーターおよびその医薬としての使用を提供することである。

【0018】

本発明のさらなる目的は、3-アミノピロリジン誘導体を提供することである。

【0019】

本発明の別の目的は、新規化合物および炎症の治療の医療方法に関する。

【0020】

本発明のさらに別の目的は、CCR2受容体の拮抗作用を介して作用する新規な抗炎症性および免疫調節性生理活性化合物ならびにその医薬組成物を提供することである。

【0021】

本発明のさらなる目的は、3-アミノピロリジン誘導体およびそのケモカイン受容体のモジュレーターとしての使用を提供することである。

【0022】

本発明のさらに別の目的は、3-アミノピロリジン誘導体ならびにアテローム性動脈硬化症および再狭窄の治療および予防におけるその使用を提供することである。

10

【0023】

本発明のさらなる目的は、3-アミノピロリジン誘導体およびそのCCR5受容体のモジュレーターとしての使用を提供することである。

【0024】

本発明の別の主な目的は、CCR5受容体の拮抗作用を介して作用する3-アミノピロリジン生理活性化合物およびその医薬組成物を提供することである。

【0025】

本発明のその他の目的と態様を以下に詳細に説明する。しかし、本明細書に記載されない本発明の多くのさらなる態様が、本発明および/または特許請求の範囲の精神と枠内にあることに注目することが重要である。

20

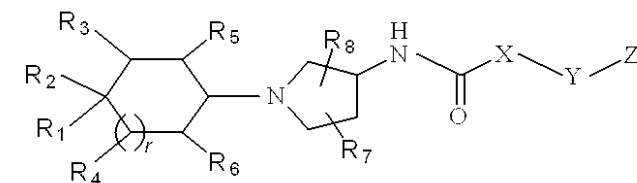
【課題を解決するための手段】

【0026】

発明の概要

本発明はその最も広い態様において、式Iを有する化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、その鏡像異性的に濃縮された混合物、ラセミ混合物、そのプロドラッグ、結晶形態、非結晶形態、非晶質形態、その溶媒和化合物、その代謝産物および医薬上許容される塩を提供する：

【化1】



I

30

[式中:]

Xは、以下からなる群から選択され：アリール、モノまたはポリ置換アリール、複素環ヘテロアリール、モノまたはポリ置換ヘテロアリール、炭素環、モノまたはポリ置換炭素環(CR₉R₁₀)_n、ここでn = 0 - 5；

40

Yは、結合または、以下からなる群から選択され：酸素、硫黄、窒素、アミド結合、チオアミド結合、スルホンアミド、ケトン、-CHOH-、CHO-アルキル-、オキシム、またはウレア；

Zは、以下からなる群から選択され：0 - 3のR₁₁置換基を有する炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリール、ここで、R₁₁は以下からなる群から独立に選択され：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、チオアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ- またはジ-置換アミノ、モノ- またはジ-置換アミノアルキル、カルボキシル、エステル化(esterified)カルボキシル、カルボキサミド、モノ- またはジ-置換・置換スルホンアミド、アルキルカルボニル、環状アルキ

50

ルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルカルボニル、環状アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、チオカルボキサミド、シアノ、および R_{11a} -アリールまたは R_{11a} -ヘテロアリール、ここで R_{11a} は、H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ- またはジ-置換アミノ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロアルキル、アルコキシ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロアルコキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ；

R_1 は以下からなる群から独立に選択され：炭素環、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロ-アリールアルキニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールカルボキサミド、ヘテロアリール-カルボキサミド、アリールウレイド、ヘテロアリールウレイド、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノ、ここで該炭素環、複素環、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基は 0 - 3 の R_{1a} 置換基によって置換されていてもよく、ここで、 R_{1a} は以下からなる群から独立に選択され：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、モノ-、ジ-またはトリ-ハロアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロ-アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ- またはジ-置換アミノ、モノ- またはジ-置換アミノアルキル、アミノカルボニル、モノ- またはジ-置換アミノカルボニル、環状アミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ- またはジ-置換アミノスルホニル、アルキルカルボニル、環状アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロ-アリールカルボニル、アルキルスルホニル、環状アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、カルボン酸、エステル化カルボン酸、アルキルカルボニルアミノ、環状アルキルカルボニルアミノ、アリール-カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シアノ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、カルバメート、モノ- またはジ-置換カルバメート、 R_{1b} -アリールまたは R_{1b} -ヘテロアリール、ここで R_{1b} は、H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ- またはジ-置換アミノ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロアルキル、アルコキシ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ- またはジ-置換アミノアルキル、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ；

【 0 0 2 7 】

R_2 は以下からなる群から独立に選択され：H、アミノ、モノ- またはジ-置換アミノ、OH、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、N-モノ置換カルボキサミド、および N, N-ジ置換カルボキサミド、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、チオアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルキル、ハロゲン、アリールまたはヘテロアリール；

所望により、 R_1 および R_2 は互いに結合してスピロ環を形成してもよい；

R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は独立に以下からなる群から選択され：H、アミノ、OH、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシおよびチオアルキル、

所望により、 R_1 および R_3 は閉環して 0 - 3 の R_a 置換基を有する炭素環または複素環を形成してもよく、ここで R_a は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミド、シアノ、モノ、ジ置換、またはポリ置換アリールおよび複素環、これは所望により 0 - 3 の R_b を含んでいてもよく、 R_b は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エス

10

20

30

40

50

テル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミドおよびシアノ；

【 0 0 2 8 】

所望により R_3 および R_4 または R_5 および R_6 は閉環して、エチレン架橋を有する架橋された二環式系を形成してもよく；

所望により、 R_3 および R_6 は閉環して、メチレン基またはエチレン基または N、O および S からなる群から選択されるヘテロ原子を有する架橋された二環式系を形成してもよく；

R_7 および R_8 は独立に以下からなる群から選択され：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、所望により $C_1 - C_8$ アルキルは酸素または硫黄で分断されていてもよい；アルコキシ、モノ-、ジ-またはトリハロアルキル、モノ-、ジ-またはトリハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、アリアルアルコキシ、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、ヘテロアリアルオキシアルキル、アリアルアルコキシアルキルまたはヘテロアリアルアルコキシアルキル；

所望により、 R_7 および R_8 は閉環して、スピロ炭素環またはスピロ複素環を形成してもよい；

R_9 および R_{10} は独立に以下からなる群から選択され：H、OH、アミノ、アルコキシ、モノ- またはジ-置換アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、炭素環、または複素環；

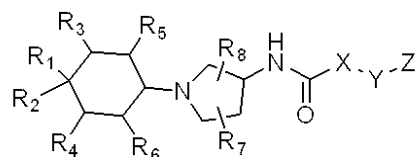
所望により R_9 および R_{10} は閉環して炭素環または複素環を形成してもよい；そして、

$r = 0 - 3$]。

【 0 0 2 9 】

本発明はまた式IIの化合物を提供する：

【化2】



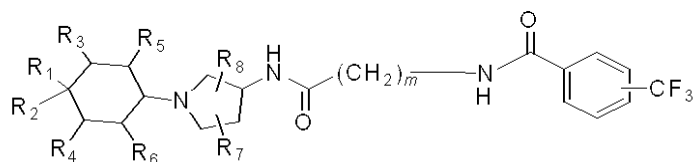
II

[式中、X、Y、Z、および R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 は好適な態様の説明について以下に詳細に記載する；要約の目的で、各置換基は式Iの化合物について定義された対応する置換基のより好ましいサブセットとして定義されると言えは十分であろう]。

【 0 0 3 0 】

本発明はまた式IIIの化合物に関する：

【化3】



III

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_8 および m は好適な態様の説明について以下に詳細に記載する；要約の目的で、各置換基は式Iの化合物について定義された対応する置換基のより好ましいサブセットとして定義されると言えは十分であろう]。

【 0 0 3 1 】

本発明はまた、CCR2受容体(MCP-1 受容体とも称される)の拮抗作用を介して作用し、それゆえ単球走化性因子-1 (MCP-1)を阻害する、上記式I、IIおよびIIIの抗炎症性および/または免疫調節性化合物を含む医薬組成物にも関する。

【0032】

本発明はまた、CCR5受容体 (MCP-1 受容体とも称される)の拮抗作用を介して作用し、それゆえ単球走化性因子-1 (MCP-1)を阻害する上記式I、IIおよびIII の抗炎症性および/または免疫調節性化合物を含む医薬組成物にも関する。

【0033】

本発明はまた、CCR2ケモカイン受容体機能のモジュレーターであり、炎症性の症状および疾患、例えば、関節リウマチ、アレルギー性疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、狼瘡および喘息の予防または治療に有用な式I、IIおよびIIIの化合物にも関する。

10

【0034】

本発明はまた、CCR5ケモカイン受容体機能のモジュレーターであり、炎症性の症状および疾患、例えば、関節リウマチ、アレルギー性疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、狼瘡および喘息の予防または治療に有用な式I、IIおよびIIIの化合物にも関する。

【0035】

本発明はさらに、有効量の式IまたはIIまたはIIIの化合物を投与することを含む哺乳類におけるケモカイン受容体活性の調節方法に関する。

【0036】

本発明はまた式I、IIおよびIIIの群から選択される化合物を含む医薬組成物ならびに、CCR2 ケモカイン受容体が関与する疾患の予防または治療におけるこれら化合物および組成物の使用を提供する。

20

【0037】

本発明はさらに式I、IIおよびIIIの群から選択される化合物を含む医薬組成物ならびにCCR5 ケモカイン受容体が関与する疾患の予防または治療におけるこれら化合物および組成物の使用も提供する。

【0038】

本発明はさらに、炎症、関節リウマチ、狼瘡、全身性エリテマトーデス、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、免疫不全および移植拒絶の、かかる治療を必要とする哺乳類における治療方法を提供し、該方法はかかる哺乳類に、式I、IIおよびIIIによる化合物を医薬上許容される賦形剤、希釈剤または担体と混合して含む医薬組成物を治療上有効量投与することを含む。

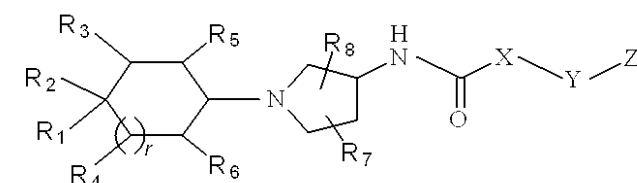
30

【0039】

好適な態様の説明

本発明は、下記化学構造IおよびIIを有する化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、鏡像異性的に濃縮された混合物、ラセミ混合物、そのプロドラッグ、結晶形態、非結晶形態、非晶質形態、その溶媒和化合物、その代謝産物および医薬上許容される塩に関する：

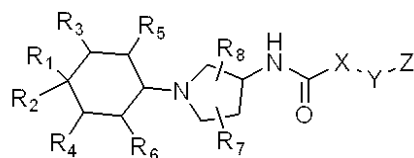
【化4】



I

40

【化 5】



II

[式中:

Xは、以下からなる群から選択され：アリール、モノまたはポリ置換アリール、複素環
ヘテロアリール、モノまたはポリ置換ヘテロアリール、炭素環、モノまたはポリ置換炭素
環 ($C R_9 R_{10}$)_n、ここで $n = 0 - 5$;

Yは結合、または以下からなる群から選択され：酸素、硫黄、窒素、アミド結合、チオ
アミド結合、スルホンアミド、ケトン、 $-CHOH-$ 、 $-CHO-$ アルキル、 $-$ 、オキシム
、またはウレア ;

Zは、以下からなる群から選択され：0 - 3の R_{11} 置換基を有する、炭素環、アリー
ル、複素環またはヘテロアリール、ここで R_{11} は以下からなる群から独立に選択され：
ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アル
キルチオアルキル、チオアルキル、モノ -、ジ - またはトリハロアルキル、モノ -、ジ -
またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - また
はジ - 置換アミノアルキル、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、
モノ - またはジ - 置換カルボキサミド、カルバメート、モノ - またはジ - 置換カルバメー
ト、スルホンアミド、モノ - またはジ - 置換スルホンアミド、アルキルカルボニル、環状
アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルカルボ
ニル、環状アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、チオ
カルボキサミド、シアノ、および R_{11a} - アリールまたは R_{11a} - ヘテロアリール、
ここで R_{11a} は、H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ -
、ジ - またはトリ - ハロアルキル、アルコキシ、モノ -、ジ - またはトリ - ハロアルコキ
シ、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ ;

R_1 は以下からなる群から独立に選択され：炭素環、複素環、アリール、ヘテロアリール
、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール
アルケニル、アリールアルキニル、ヘテロ - アリールアルキニル、アリールアミノカルボ
ニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールカルボキサミド、ヘテロアリール - カ
ルボキサミド、アリールウレイド、ヘテロアリールウレイド、アリールオキシ、ヘテロア
リールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアミノまたは
ヘテロアリールアミノ、そしてここで該炭素環、複素環、アリール、アリールアルキル、
ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基は0 - 3の R_{1a} 置換基で置換されてい
てもよく、ここで、 R_{1a} は以下からなる群から独立に選択され：ハロゲン、アルキル、
アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルチオアルキル、ヒ
ドロキシアルキル、モノ -、ジ - またはトリ - ハロアルキル、モノ -、ジ - またはトリハ
ロ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - またはジ - 置換
アミノアルキル、アミノカルボニル、モノ - またはジ - 置換アミノカルボニル、環状アミ
ノカルボニル、アミノスルホニル、モノ - またはジ - 置換アミノスルホニル、アルキルカ
ルボニル、環状アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロ - アリールカルボニル
、アルキルスルホニル、環状アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリール
スルホニル、カルボン酸、エステル化カルボン酸、アルキルカルボニルアミノ、環状アル
キルカルボニルアミノ、アリール - カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ
、シアノ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテ
ロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、カル
バメート、モノ - またはジ - 置換カルバメート、 R_{1b} - アリールまたは R_{1b} - ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール、ここで R_{1b} は、H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロアルキル、アルコキシ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アミノアルキル、モノ - またはジ - 置換アミノアルキル、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ；

R_2 は以下からなる群から独立に選択され：H、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、OH、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、N - モノ置換カルボキサミド、およびN、N - ジ置換カルボキサミド、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、ハロゲン、アリールまたはヘテロアリール；

所望により R_1 および R_2 は互いに結合してスピロ環を形成してもよい；

R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は独立に以下からなる群から選択され：H、アミノ、OH、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、およびチオアルキル；

所望により R_1 および R_3 は閉環して0 - 3の R_a 置換基を有する炭素環または複素環を形成してもよい、ここで R_a は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミド、シアノ、モノ、ジ置換、またはポリ置換アリールおよび複素環、これらは所望により0 - 3の R_b を含んでいてもよく、ここで R_b は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミドおよびシアノ；

所望により R_3 および R_4 または R_5 および R_6 は閉環して、エチレン架橋を有する架橋された二環式系を形成してもよい；

所望により R_3 および R_6 は閉環してメチレン基またはエチレン基またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を有する架橋された二環式系を形成してもよい；

R_7 および R_8 は独立に以下からなる群から選択され：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、所望により $C_1 - C_8$ アルキルは酸素または硫黄によって分断されていてもよい；アルコキシ、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、アルコシアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルコキシアルキルまたはヘテロアリールアルコキシアルキル；

所望により R_7 および R_8 は閉環してスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成してもよい；

R_9 および R_{10} は独立に以下からなる群から選択され：H、OH、アミノ、アルコキシ、モノ - またはジ - 置換アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、炭素環、または複素環；

所望により R_9 および R_{10} は閉環して炭素環または複素環を形成してもよい；そして、

$r = 0 - 3$]。

【0040】

本発明は式IIIの化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、鏡像異性的に濃縮された混合物、ラセミ混合物、そのプロドラッグ、結晶形態、非結晶形態、非晶質形態、その溶媒和化合物、その代謝産物、および医薬上許容される塩にも関する：

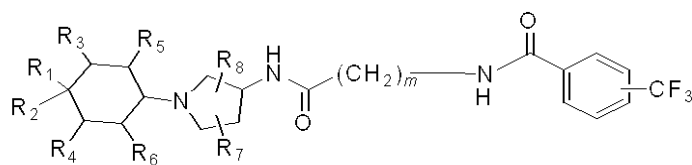
10

20

30

40

【化 6】



III

[式中：

R_1 は以下からなる群から独立に選択され：炭素環、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロ - アリールアルキニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールカルボキサミド、ヘテロアリール - カルボキサミド、アリールウレイド、ヘテロアリールウレイド、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールアミノまたはヘテロアリールアミノ、そしてここで該炭素環、複素環、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル、基は 0 - 3 の R_{1a} 置換基で置換されていてもよく、ここで R_{1a} は以下からなる群から独立に選択され：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノアルキル、アミノカルボニル、モノ - またはジ - 置換アミノカルボニル、環状アミノカルボニル、アミノスルホニル、モノ - またはジ - 置換アミノスルホニル、アルキルカルボニル、環状アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロ - アリールカルボニル、アルキルスルホニル、環状アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、カルボン酸、エステル化カルボン酸、アルキルカルボニルアミノ、環状アルキルカルボニルアミノ、アリール - カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、シアノ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、カルバメート、モノ - またはジ - 置換カルバメート、 R_{1b} - アリールまたは R_{1b} - ヘテロアリール、ここで R_{1b} は、H、ハロゲン、OH、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロアルキル、アルコキシ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、モノ - またはジ - 置換アミノアルキル、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアまたはシアノ；

R_2 は以下からなる群から独立に選択され：H、アミノ、モノ - またはジ - 置換アミノ、OH、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、N - モノ置換カルボキサミド、および N、N - ジ置換カルボキサミド、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、ハロゲン、アリールまたはヘテロアリール；

所望により R_1 および R_2 は互いに結合してスピロ環を形成してもよい；

R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は独立に以下からなる群から選択され：H、アミノ、OH、アルキル、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシおよびチオアルキル、

所望により R_1 および R_3 は閉環して 0 - 3 の R_a 置換基を有する炭素環またはヘテロアリールを形成してもよく、ここで R_a は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミド、シアノ、モノ、ジ置換、またはポリ置換アリー

10

20

30

40

50

ルおよび複素環、これらは所望により 0 - 3 の R_b を含んでいてもよく、ここで R_b は、以下からなる群から選択され：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、チオアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミドおよびシアノ；

所望により R_3 および R_4 または R_5 および R_6 は閉環してエチレン架橋を有する架橋された二環式系を形成してもよく；

所望により R_3 および R_6 は閉環してメチレン基またはエチレン基または N、O および S からなる群から選択されるヘテロ原子を有する架橋された二環式系を形成してもよく；

R_7 および R_8 は独立に以下からなる群から選択され：水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、所望により $C_1 - C_8$ アルキルは酸素または硫黄によって分断されていてもよい；アルコキシ、モノ - 、ジ - またはトリハロアルキル、モノ - 、ジ - またはトリハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルコキシアルキルまたはヘテロアリールアルコキシアルキル；

所望により R_7 および R_8 は閉環してスピロ炭素環またはスピロ複素環を形成してもよく；

そして $m = 0 - 5$]。

【0041】

上記のように、式 I および II の化合物に関して、X は、以下からなる群から選択される：アリール、モノ - またはポリ置換アリール、複素環、ヘテロアリール、モノ - またはポリ置換ヘテロアリール、炭素環、モノ - またはポリ置換炭素環 ($CR_9R_{10})_n$ 、ここで $n = 0 - 5$ 。アリール基という語は、芳香族炭素環基を含む意味であり、例えば、フェニル、ピフェニル、インデニル、ナフチルおよび縮合芳香族からヘテロ環、例えば、2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル、2 - インドリル、3 - インドリル、2 - キノリニル、3 - キノリニル、2 - ベンゾチアゾール、2 - ベンゾオキサゾール、2 - ベンズイミダゾール、1 - イソキノリニル、4 - キノリニル、1 - イソインドリル、3 - イソインドリル、およびアクリジニルが挙げられる。ヘテロ環という語は、芳香族および非芳香族環を含む意味であり、例えば、3 - 20、好ましくは 4 - 10 の環原子を含み、その少なくとも 1 つは酸素、硫黄、リンまたは窒素などのヘテロ原子である。かかる基の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニルまたはベンゾフリルが挙げられる。その他の例には、環において 1 または複数のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含む非芳香族炭素環である非芳香族ヘテロ環も含まれる。環は 5、6、7 または 8 員環であってよい。例としては、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリノ、3 - モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオ - モルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニルおよび 4 - チアゾリジニルが挙げられる。X および Z が同じ意味を有する場合、同じ定義をその定義に適用する。さらに、ヘテロアリールまたはヘテロ環基が窒素含有複素環である場合、窒素は修飾されて N^+ (N オキシド) の形態で存在してもよく、かかるオキシドは本発明の範囲に含まれる。硫黄含有複素環の場合、硫黄オキシドも本発明の範囲に含まれる。

【0042】

本発明のアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基およびヘテロ環基における置換基は、以下からなる群から選択される：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシ、トリハロアルコキシ、チ

オアルキルおよびモノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ニトロ、アミノ、カルボキシル、エステル化カルボキシル、カルボキサミド、チオカルボキサミドおよびシアノ。より具体的には置換基は以下からなる群から選択してもよい：トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 C_{1-5} アルコキシ、 C_{1-5} アルカノイル、 C_{1-5} アルカノイルオキシ、 C_{1-5} アルキルアミノ、ジ(C_{1-5} アルキル)-アミノ、 C_{1-5} アルカノイルアミノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-5} アルコキシカルボニル、チオール、 C_{1-5} スルホン-アミド、カルバモイル C_{1-5} アルキル、 $N-(C_{1-5}$ アルキル)カルバモイル C_{1-5} アルキル、 $N-(C_{1-5}$ アルキル)₂カルバモイル- C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシ C_{1-4} アルキル。

10

【0043】

ハロまたはハロゲンの語は、それ自体またはその他の置換基の一部として、特に断りのない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。同様に、ハロアルキルなどの語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含む意味である。例えば、ハロ(C_1-C_4)アルキルの語は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピル等を含む意味である。

【0044】

アルキルの語は、単独でまたは接尾語として用いられた場合、直鎖状および分枝状構造、例えば、一級アルキル基、二級アルキル基および三級アルキル基を含む。これら基は15まで、好ましくは8まで、より好ましくは4までの炭素原子を含んでもよい。同様に、アルケニルおよびアルキニルの語は、例えば、2~12、好ましくは2~6の炭素原子を含む不飽和直鎖状または分枝状構造をいう。環部分、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルは同様の性質であるが少なくとも3の炭素原子を含む。飽和炭化水素ラジカルの例としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等の同族体および異性体等の基が挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2, 4-ペンタジエニル、3-(1, 4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、および高級同族体および異性体が挙げられる。本出願において、シクロアルキルにはまた、アダマンチル基およびその他の架橋化合物も含まれる。アルコキシ、アルキルアミノおよびアルキルチオ(またはチオアルコキシ)の語は、通常の意味で用いられ、酸素原子、アミノ基、または硫黄原子をそれぞれ介して分子の残りに結合しているアルキル基をいう。それゆえ、アルコキシおよびチオアルキル等の語は、適当な官能基に結合した上記のアルキル部分を含む。

20

30

【0045】

本発明の多くの炭素環、例えば、脂環式、芳香族、非芳香族ヘテロ環またはベンジル基に用いることが出来るその他の好適な置換基としては、例えば、以下が含まれる：-OH、ハロゲン(-Br、-Cl、-Iおよび-F)-O(脂肪族、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)、-CN、-NO₂、-COOH、-NH₂、-NH(脂肪族基、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)、-N(脂肪族基、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)₂、-COO(脂肪族基、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)、-CONH₂、-CONH(脂肪族、置換脂肪族基、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)、-SH、-S(脂肪族、置換脂肪族、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、芳香族または置換芳香族基)および-NHC(=NH)-NH₂。置換非芳香族ヘテロ環、ベンジル基または芳香族基は置換基として脂肪族または置換脂肪族基を有していてもよい。置換アルキルまたは脂肪族基は非芳香族ヘテロ環、ベンジル、置換ベンジル、芳香族または置

40

50

換芳香族基を置換基として有していてもよい。置換非芳香族ヘテロ環はまた、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ または $=N$ （脂肪族、芳香族または置換芳香族基）を置換基として有していてもよい。置換脂肪族、置換芳香族、置換非芳香族ヘテロ環または置換ベンジル基は2以上の置換基を有していてもよい。

【0046】

R_1 によって定義される炭素環置換基は以下を含む：3-10炭素原子のシクロアルキルおよび二環式および多環式架橋系、例えば、ノルボルナニル、アダマンチルおよびビシクロ[2.2.2]オクチル。 R_1 において定義される炭素環置換基はさらに以下によって置換されていてもよい：複素環またはヘテロアリール環、例えば、ピリジル、ピロリジニル、および上記Xの下で定義されたすべてのもの。

【0047】

R_1 置換基の具体例としては以下が挙げられる：フェニル、ピリジン-2-イル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-プロモフェニル、3-プロモフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-メトキシ-5-ピリジル、2-エトキシ-5-ピリジル、3,4-メチレンジオキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル、3-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、5-メチルピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-2-イル、キノリン-4-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、4-シアノフェニル、4-(メチルアミノカルボニル)フェニル、1-オキシドピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、4-メチルピリジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-2-イル、6-メトキシピリジン-2-イル、6-メトキシピリジン-3-イル、6-メチルピリジン-3-イル、6-エチルピリジン-3-イル、6-イソプロピルピリジン-3-イル、6-シクロプロピルピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-2-イル、3-シアノフェニル、3-(メチルアミノカルボニル)フェニル、4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル、5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリジン-2-イル、6-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリジン-3-イル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、6-(アゼチン-1-イル)ピリジン-3-イル、5-シアノピリジン-2-イル、6-シアノピリジン-3-イル、5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル、5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル、5-ジメチルアミノメチル、4-エチルアミノカルボニルフェニル、4-イソプロピルアミノカルボニルフェニル、4-tert-ブチルアミノカルボニルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニルフェニル、4-(アゼチン-1-イル)カルボニルフェニル、4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルフェニル、4-(モルホリン-4-イル)カルボニルフェニル、4-(ジメチルアミノカルボニル)-2-メチルフェニル、2-メチル4-(メチルアミノカルボニル)フェニル、3-メチル-4-(メチルアミノカルボニル)フェニル、4-(ジメチルアミノカルボニル)-3-メチルフェニル、3-メチル-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ジメチルアミノカルボニル)-3-フルオロフェニル、4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノカルボニル]フェニル、3-フルオロ-4-メチルアミノカルボニルフェニル、4-エチルアミノカルボニル-3-フルオロフェニル、3-メチルアミノカルボニルフェニル、3-ジメチルアミノカルボニルフェニル、5-ジメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-メチルアミノカルボニルフェニル、3-(メチルアミノカルボニルアミノ)フェニル、6-(モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル、6-ジメチルアミノピリジン-3-イル、6-イソプロピルアミノピリド-3-イル、6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル、6 - シクロプロピルアミノピリジン - 3 - イル、6 - エトキシピリジン - 3 - イル、
 6 - (2 - フルオロエトキシ)ピリジン - 3 - イル、6 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)ピリジン - 3 - イル、
 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ピリジン - 3 - イル、4 - ヨードフェニル、5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - ピリジル、
 5 - (モルホリン - 4 - イル - カルボニル) - 2 - ピリジル、5 - ジメチルアミノカルボニル - 2 - ピリジル、
 4 - メチルアミノカルボニル - アミノフェニル、6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)ピリジン - 3 - イル、
 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - フェニル、4 - (メトキシメチル)フェニル、3 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)フェニル、
 4 - (ジメチルアミノ)フェニル、4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロフェニル、1 H - インダゾール - 5 - イル、
 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、2 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - エチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - (メチルアミノカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、5 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - アミノカルボニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - ジメチルアミノカルボニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - アリル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - プロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - エチルアミノカルボニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - メトキシメチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 5 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル、
 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル、2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - エトキシ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - エチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - メトキシメチル 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - イソブチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - エチルアミノカルボニル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、
 2 - (3 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (2 - ピリジル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、4 - メチル 1, 3 - チアゾール - 2 - イル、
 1, 3 - ベンゾ - チアゾール - 2 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリダジン - 4 - イル、
 ピリダジン - 3 - イル、ピラジン - 2 - イル、2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、2 - エトキシピリミジン - 5 - イル、
 2 - (2 - フルオロエトキシ)ピリミジン - 5 - イル、2 - メチルピリミジン - 5 - イル、2 - エチルピリミジン - 5 - イル、
 2 - イソプロピルピリミジン - 5 - イル、2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 4 - イル、
 4 - (ピリミジン - 5 - イル)フェニル、4 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル、4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル、
 4 - (モルホリン - 4 - イル)フェニル、5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル、4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル、
 4 - (4, 6 - ジメチルピリミジン - 5 - イル)フェニル、6 - プロモピリジン - 3 - イル、5 - プロモピリジン - 2 - イル、
 4' - (メチルスルホニル)ピフェニル - 4 - イル、3' - (メチルスルホニル)ピフェニル - 4 - イル、3' - (メトキシ - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イル、
 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル)フェニル、4' - (ジメチルアミノ) - ピフェニル - 4 - イル、
 4 - (ピリジン - 3 - イル)フェニル、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル、4 - (3

10

20

30

40

50

, 3' - ピリジン - 6 - イル、4 - (3 , 4' - ピリジン - 6 - イル、5 - (3 - アセチルフェニル) ピリジン - 2 - イル、5 - [3 - (ジメチル - アミノ) フェニル] ピリジン - 2 - イル、5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル、5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - イル、5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - イル、5 - (3 - メトキシフェニル) - ピリジン - 2 - イル、5 - [3 - (アミノカルボニル) - フェニル] ピリジン - 2 - イル、5 - (4 - フルオロ - フェニル) ピリジン - 2 - イル、5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル、5 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (2 - ホルミル - フェニル) ピリジン - 2 - イル、4 - (2' - ホルミルピフェニル - 4 - イル、5 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル、6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル、4 - (1 , 3 - チゾール - 2 - イル) フェニル、5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル、6 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル、6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル]、5 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル、6 - フェニルピリジン - 3 - イル、5 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル、5 - (3 - アミノカルボニルフェニル) ピリジン - 2 - イル、4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル、4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル]、5 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル、2' - (ヒドロキシメチル) ピフェニル - 4 - イル、5 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } ピリジン - 2 - イル、2' - [(ジメチルアミノ) メチル] ピフェニル - 4 - イル、5 - フルオロメチルピラジン - 2 - イル、5 - ジフルオロ - メチルピラジン - 2 - イル、5 - メチルピラジン - 2 - イル、2 - メチルピリミジン - 5 - イル、2 - フルオロメチルピリミジン - 5 - イル、2 - ジフルオロメチルピリミジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリミジン - 5 - イル、2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル、3 - フルオロメチルイソチアゾール - 5 - イル、4 - (ジメチルアミノ - カルボニル) フェニル、4 - (メチルアミノカルボニル) フェニル、4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル、4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、5 - (ピロリジン - 1 - イル - カルボニル) ピリジン - 2 - イル、5 - (ジメチルアミノカルボニル) ピリジン - 2 - イル、5 - (モルホリン - 4 - イル - カルボニル) - ピリジン - 2 - イル、キノリン - 4 - イル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル、4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル、5 - (ジメチルアミノメチル) ピリジン - 2 - イル、5 - (ジメチルアミノカルボニル) - ピリジン - 2 - イル、4 - [ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチル] フェニル、6 - [(ヒドロキシ - (ピリジン - 3 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イル、6 - (ジメチルアミノカルボニル) ピリジン - 3 - イル、4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、5 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イルカルボニル) - ピリジン - 2 - イル、6 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イルカルボニル) ピリジン - 3 - イル、フェノキシ、ベンジルオキシ、2 - チエニル、5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、5 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、2 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、2 - (メトキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、5 - (メトキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、4 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル、4 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル、および 5 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル。

【 0 0 4 8 】

R₃ および R₄ または R₅ および R₆ は閉環してエチレン架橋を有する架橋された二環

10

20

30

40

50

式系を形成するとの語は、所望により、以下によって置換されていてもよいビスクロ[2, 2]オクチル系およびそのすべての異性体形態、アダマンチルおよびそのすべての異性体形態を含む意味である：複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンならびにC₁ - C₅ - アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル等の安定な分子を提供する置換基およびすべての上記の置換基。

【0049】

R₃ および R₆ は閉環してメチレン基またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を有する架橋された二環式系を形成するという語は、ノルボルナニルおよびすべての上記ヘテロ原子をまた含む安定な架橋系を含む意味である。これらは所望により以下によって置換されていてもよい：複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンおよびC₁ - C₅ - アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキルなどの安定な分子を提供する置換基およびすべての上記の置換基。

10

【0050】

R₇ および R₈ が独立にアルコキシ基、例えば、ORから選択される場合、Rは以下からなる基の群から選択すればよい：H、ブト-2-イン-1-イル、ベンジル、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、プロポキシおよびエトキシ。

【0051】

特に断りのない限り、上記式によって提供される化合物には、その医薬上許容される塩、プロドラッグ、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ混合物、その結晶形態、非結晶形態、非晶質形態およびその溶媒和化合物が含まれる。

20

【0052】

医薬上許容される塩との語は、本明細書に記載する化合物にみられる特定の置換基に応じて、比較的毒性の酸または塩基によって調製される活性な化合物の塩を含む意味である。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、水を入れず、または好適な不活性溶媒中で、塩基付加塩はかかる化合物の中性形態と十分な量の所望の塩基とを接触させることにより得られる。医薬上許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩、あるいは類似の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩は、水を入れず、または好適な不活性溶媒中で、かかる化合物の中性形態と十分な量の所望の酸を接触させることにより得られる。医薬上許容される酸付加塩の例としては、以下が挙げられる：無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、リン酸、特に中性のリン酸、硫酸、特に中性の硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸など由来の塩、比較的毒性の有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルイルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸など由来の塩。アミノ酸、例えば、アルギニン酸などの塩および有機酸、例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸などの塩も含まれる。本発明の特定の具体的な化合物は、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含んでいてもよく、それによって化合物は塩基付加塩にも酸付加塩にも変換できる。

30

【0053】

本発明の化合物の中性形態は、塩と塩基または酸とを接触させ、常套方法で親化合物を単離することにより再生できる。化合物の親形態は、特定の物理特性、例えば、極性溶媒中での溶解度などにおいて様々な塩形態と異なるが、塩は本発明の目的のためにはその他の点では、化合物の親形態と同等である。

40

【0054】

上記のように、本発明の化合物のなかには、キラル即ち不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有するものもある；ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の光学異性体はすべて本発明の範囲に含まれる。

【0055】

式I、IIまたはIIIの化合物のなかには非溶媒和化合物形態および、水和形態などの溶媒和化合物形態で存在しうるものもある。一般に、溶媒和化合物形態は非溶媒和化合物形態

50

と同様であり、本発明の範囲に含まれる。本発明の特定の化合物は多数の結晶形態または非晶質形態で存在しうる。一般に、すべての物理形態は本発明による使用について同等であり、本発明の範囲に含まれる。

【0056】

塩形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態であり得る化合物を提供する。本明細書に記載する化合物のプロドラッグは生理条件下で化学変化を容易に受けて本発明の化合物を生じるような化合物である。さらに、プロドラッグは生体外の環境で化学または生化学方法により本発明の化合物へと変換できる。例えば、プロドラッグは、経皮パッチ貯蔵物中に入れた場合好適な酵素または化学的試薬により本発明の化合物へとゆっくりと変換できる。

10

【0057】

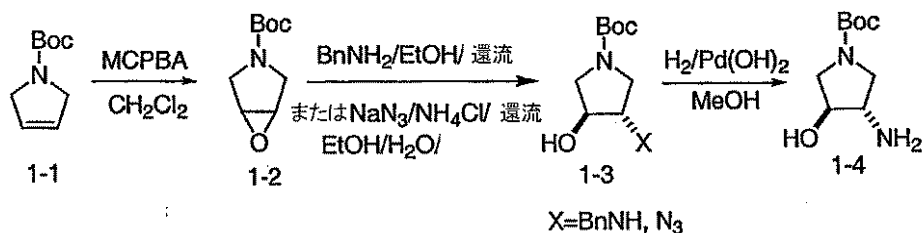
本発明の化合物は、有機合成の当業者に周知の様々な方法で調製することができる。様々な3-アミノピロリジン中間体は市販源から得られるかまたはスキーム1-6に記載の方法で合成することができる。tert-ブチルトランス-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート1-4は、tert-ブチル 2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート 1-1 (スキーム 1) から出発して合成できる。酸化剤、例えば、m-クロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA) を用いた1-1のエポキシ化、次いで、ベンジルアミンまたはアジ化ナトリウムによる開環により、tert-ブチルトランス-3-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートまたはtert-ブチル トランス-3-アジド-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 1-3が得られる。触媒、例えば、炭素上のパラジウムまたは水酸化パラジウムを用いた水素化により化合物 1-4が生じる。

20

【0058】

【化7】

スキーム 1



30

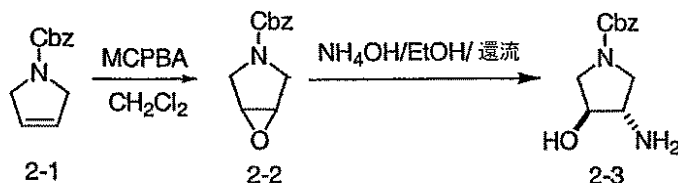
【0059】

ベンジルトランス-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート 2-3は、スキーム 2に示すプロトコルを用いて合成できる。ベンジル 3-ピロリン-1-カルボキシレート 2-1の酸化剤、例えば、mCPBA を用いたエポキシ化、次いで水酸化アンモニウムによる開環により化合物 2-3が得られる。

【0060】

【化8】

スキーム 2



40

【0061】

ピロリジンの4-ヒドロキシへのアルキルの導入は、スキーム 3に示す順序を用いて達成できる。中間体 1-3 の、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (CbzOSu)

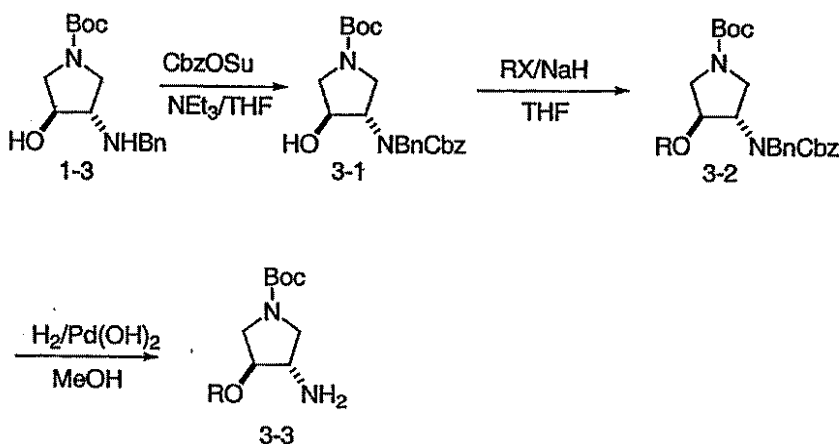
50

による還元によって、3-1が得られる。水素化ナトリウムを用いたハロゲン化アルキルによるヒドロキシル基のアルキル化の後、ベンジルおよびCbz 基をパラジウム触媒、例えば水酸化パラジウムを用いた水素化によって除去し、式3-3の3-アルコキシピロリジン誘導体を得る。

【 0 0 6 2 】

【 化 9 】

スキーム 3



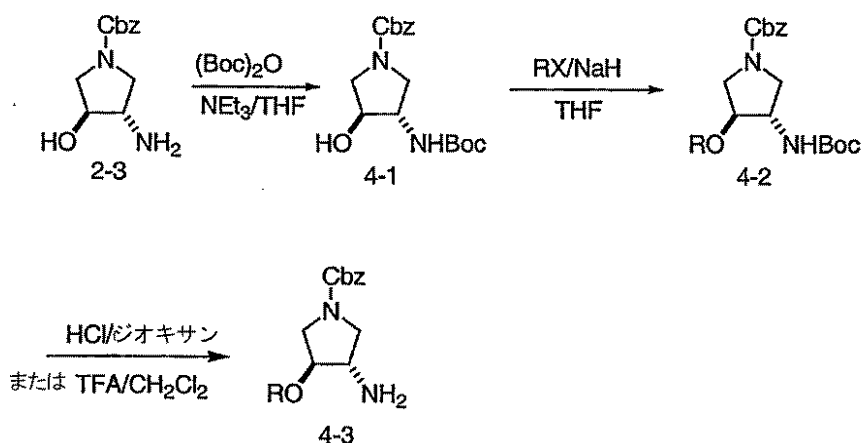
【 0 0 6 3 】

あるいは、ピロリジンの4-ヒドロキシのアルキル化はスキーム 4に記載の方法を用いて達成できる。中間体 2-3 のBoc 保護、次いで塩基として水素化ナトリウムを用いたハロゲン化アルキルによるアルキル化によって中間体 4-2が生じる。酸、例えば、ジオキサン中のHClまたはTFAによる4-2の処理により式4-3の化合物が得られる。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 0 】

スキーム 4



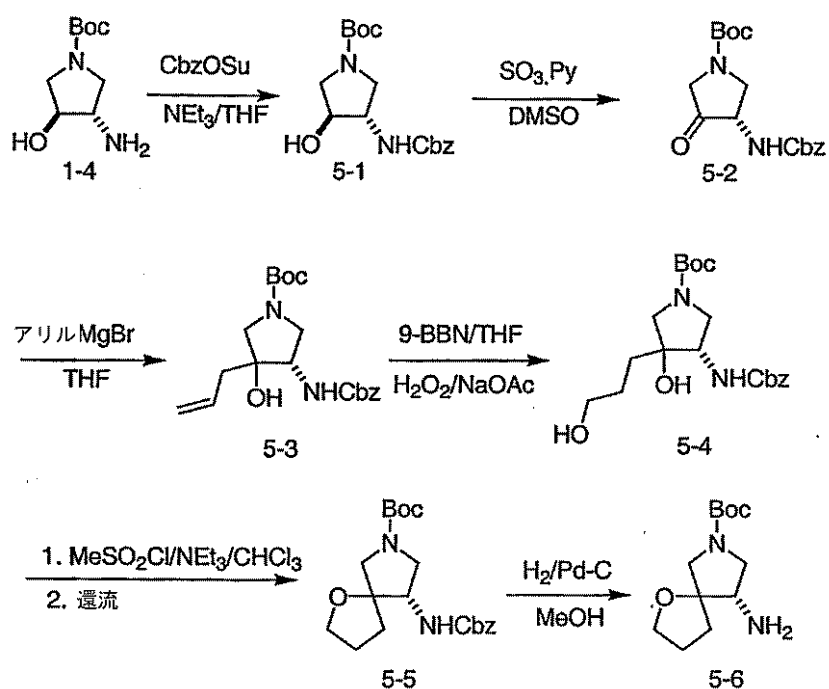
【 0 0 6 5 】

スピロピロリジン誘導体、例えば、式 5-6の化合物はスキーム 5に示す順序を用いて合成できる。中間体 1-4のCbz 保護、次いで酸化剤例えば、三酸化硫黄ピリジン複合体を用いた酸化によりケトン 5-2が生じる。臭化アリルマグネシウムのケトン 5-2への添加により、三級アルコール 5-3が得られる。5-3におけるオレフィンを9-BBN/H₂O₂による処理によってアルコールへと変換する。その結果得られたアルコールのメタンスルホニルクロリドによる処理の後、反応混合物を還流に供し、閉環生成物 5-5を得る。Cbzの水素化による除去により、化合物 5-6を得る。

【 0 0 6 6 】

【 化 1 1 】

スキーム 5



10

20

【 0 0 6 7 】

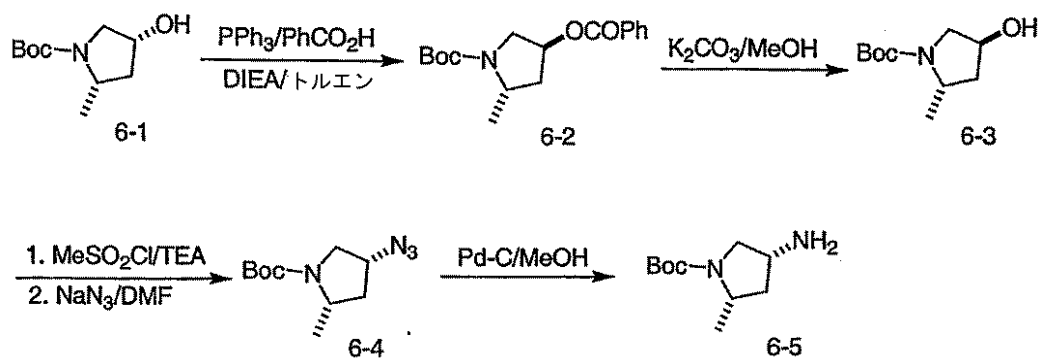
5-アルキル置換3-アミノピロリジン誘導体、例えば式 6-5の化合物はスキーム 6に示す順序を用いて調製することが出来る。文献(T. Rosen、et al. J. Med. Chem. 1988、31、1598-1611)に記載の手順に従って合成される化合物 6-1を安息香酸とのMitsunobuカップリングに供し、エステル6-2を得る。K₂CO₃/MeOHを用いたエステルの加水分解により、アルコール 6-3を得る。メタンスルホニルクロリドとのアルコールの反応、次いで、その結果得られるメシレートのアジ化ナトリウムでの処理により、アジド化合物 6-4を得る。6-4におけるアジドの、触媒、例えば、Pd-Cを用いた水素化によるアミノ基への変換により式 6-5の化合物が生じる。

30

【 0 0 6 8 】

【 化 1 2 】

スキーム 6



40

【 0 0 6 9 】

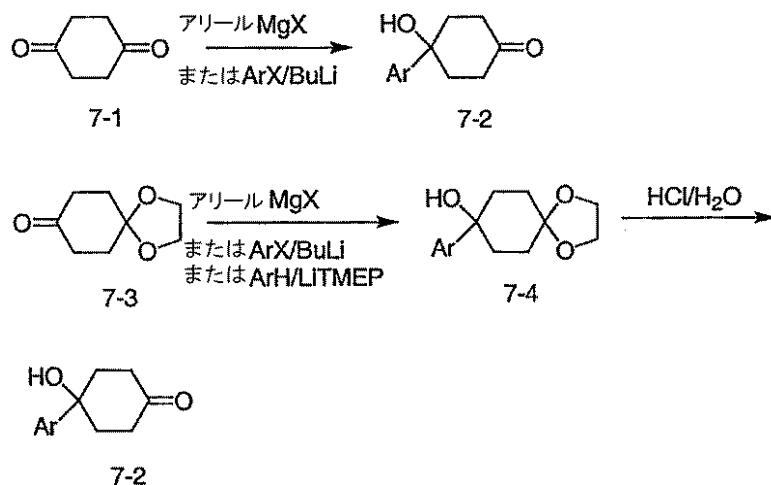
50

様々なシクロヘキサノン誘導体がスキーム7-19に記載のプロトコルを用いて合成できる。式 7-2の化合物はアリールマグネシウムハライドまたはアリールハライド/BuLiの 1,4-シクロヘキサンジオン 7-1への添加により調製出来る。あるいは、7-2は、アリールマグネシウムハライド、アリールハライド/BuLiまたはヘテロアリールH/リチウムテトラメチルピペリジンの、1,4-シクロヘキサンジオンモノ-エチレンケタール 7-3への添加、次いでその結果得られるケタール 7-4の酸処理によって合成できる。

【 0 0 7 0 】

【 化 1 3 】

スキーム 7



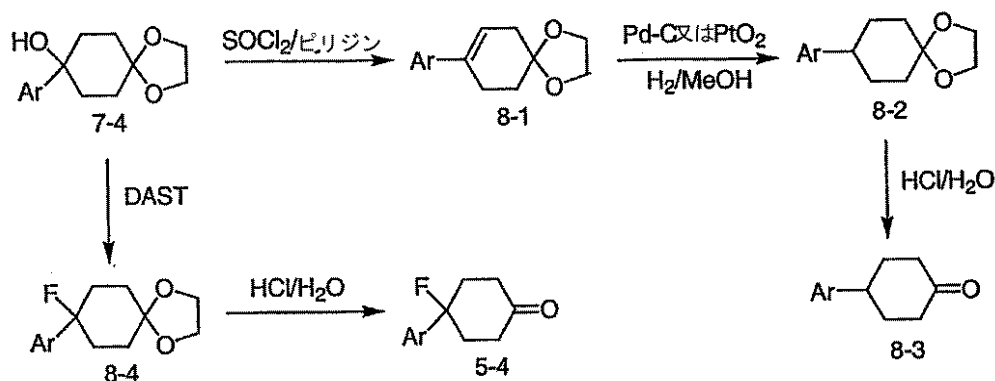
【 0 0 7 1 】

式 8-3および8-5の4-アリールシクロヘキサノン誘導体はスキーム 8に示す手順にしたがって合成できる。中間体 7-4を脱水剤、例えば塩化チオニル/ピリジンによる処理に供し、次いでその結果得られるオレフィンを触媒、例えばPd-CまたはPtO₂を用いる水素化により還元する。中間体 7-4のDASTによる処理により、ヒドロキシ基がフルオロ基に変換される。8-2 および8-4における酸処理によるケタールの除去により式 8-3 および 8-5のケトンが得られる。

【 0 0 7 2 】

【 化 1 4 】

スキーム 8



【 0 0 7 3 】

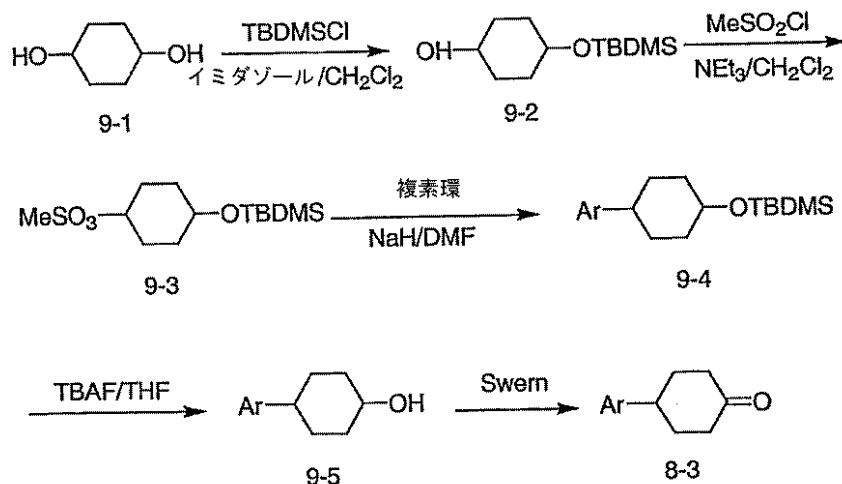
あるいは、式 8-3の化合物はスキーム 9に記載の手順を用いて調製できる。シクロヘキササン-1,4-ジオール 9-1のtert-ブチルジメチルシリル (TBDMS)によるモノ-保護、次いで

メシル化によりメシレート 9-3が生じる。メシレートのヘテロアリアル、例えば、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾールによる置換により中間体 9-4が得られる。TBAFを用いるTBDMS基の除去、次いでSwern 酸化により式 8-3の化合物が得られる。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 5 】

スキーム 9



10

20

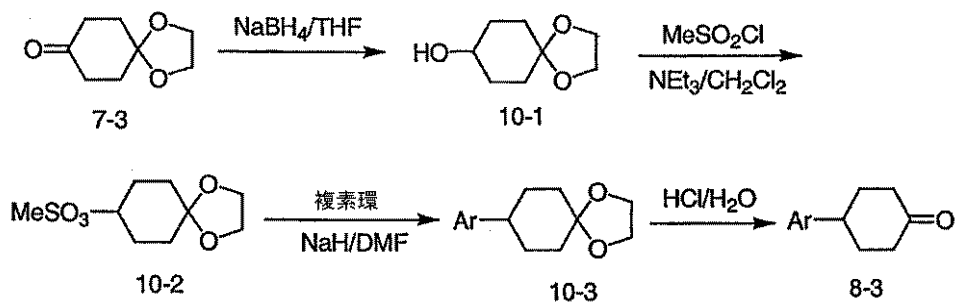
【 0 0 7 5 】

あるいは、式 8-3の化合物はスキーム 10にしたがって合成できる。ケトン 7-3の還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウムによる還元によりアルコール 10-1が生じ、これはメタンスルホニルクロリドによる処理によってメシレート 10-2へと変換される。メシレート 10-2の複素環、例えば、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾールによる置換によって中間体 10-3が得られ、これは酸、例えばHClでの処理により式 8-3の化合物に変換される。

【 0 0 7 6 】

【 化 1 6 】

スキーム 10



40

【 0 0 7 7 】

4-ヒドロキシ-4-(ピリミジン-2-イル)シクロヘキサノン11-4はスキーム 11に示す方法を用いて合成できる。2-クロロピリミジン 11-1をLDA/(Bu)₃SnHによる処理に供してスタンニルピリミジン誘導体 11-2を得る。11-2のn-ブチルリチウムによる処理、次いで1,4-

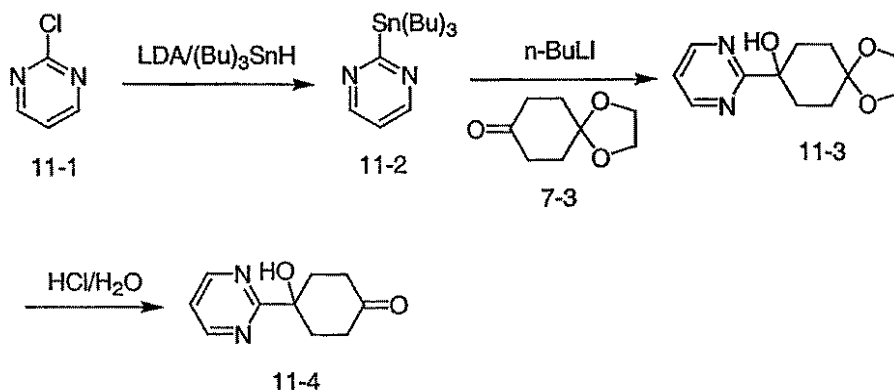
50

シクロヘキサンジオンモノ-エチレンケタール 7-3 によるクエンチングにより、ケタール中間体 11-3を得る。酸、例えばHClを用いたケタールの脱保護によりケトン 11-4が得られる。

【 0 0 7 8 】

【 化 1 7 】

スキーム 11



10

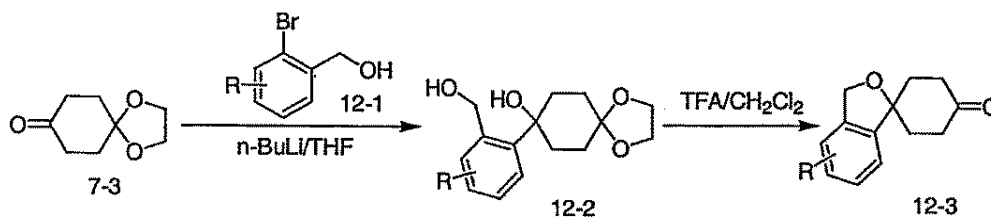
【 0 0 7 9 】

式 12-3のスピロシクロヘキサノン誘導体はスキーム 12に示す手順を用いて合成できる。R-置換2-ブロモベンジルアルコール 12-1のn-ブチルリチウムによる処理およびその結果得られる溶液の1,4-シクロヘキサンジオンモノ-エチレンケタール 7-3への添加により付加体12-2が得られる。12-2のTFA/CH₂Cl₂による処理により、閉環し、ケタールの同時除去によりスピロケトン 12-3が得られる。

【 0 0 8 0 】

【 化 1 8 】

スキーム 12



30

【 0 0 8 1 】

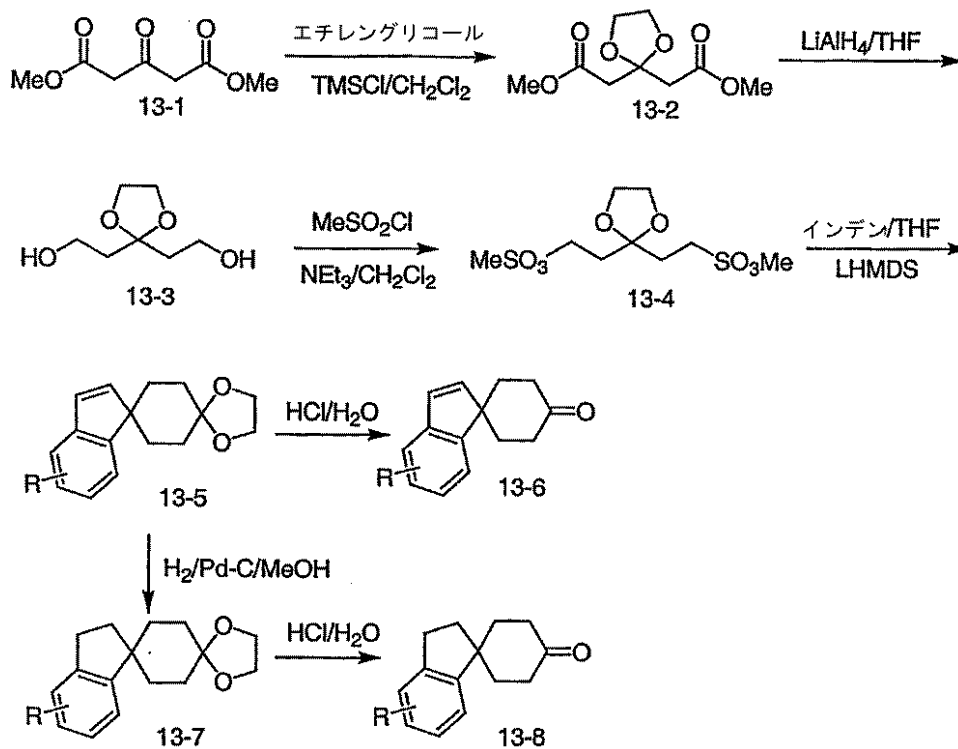
式13-6および13-8のスピロケトンはスキーム 13に記載の手順を用いて得られる。13-1におけるケトンのエチレングリコール/TMSClを用いた保護の後、ジエステル13-2を還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いてジオール 13-3に還元する。その結果得られるジオールをジメシレート 13-4に変換し、これをLHMDSを用いてインデン誘導体と反応させてスピロインデン中間体13-5を得る。13-5の水素化によりスピロインダン誘導体 13-7が得られる。13-5および13-7におけるケタールの酸、例えば、HCl を用いた脱保護により対応するケトン13-6および 13-8が得られる。

【 0 0 8 2 】

40

【化 19】

スキーム 13



10

20

【0083】

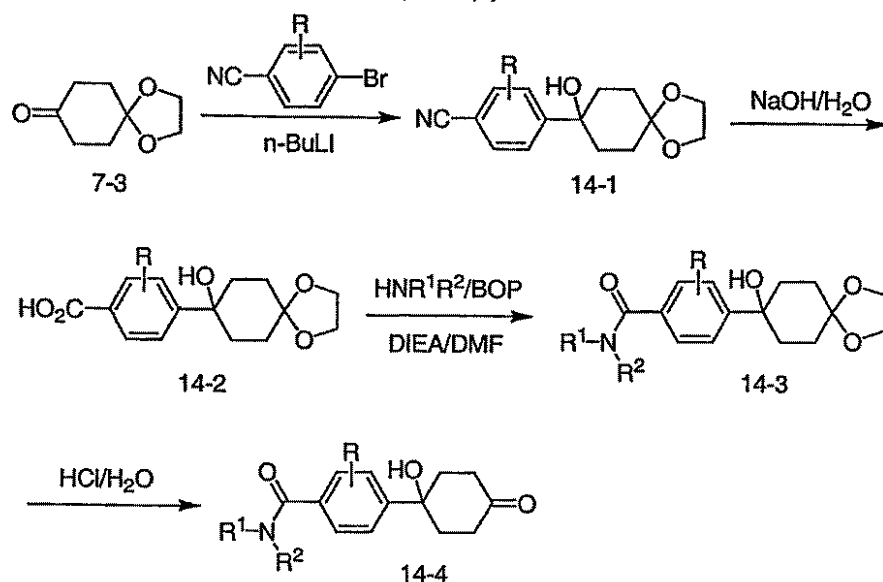
スキーム 14は式 14-4の化合物の合成を記載する。R-置換4-シアノフェニルプロミドのn-ブチルリチウムによる処理、次いで1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール7-3によるクエンチにより中間体 14-1が生じる。シアノ基の塩基による加水分解の後、その結果得られるカルボン酸をカップリング剤、例えばBOPを用いてアミンとカップリングさせるとアミド14-3が生じる。ケタール 14-3の酸による処理によって式 14-4のケトンが得られる。

30

【0084】

【化20】

スキーム 14



10

【0085】

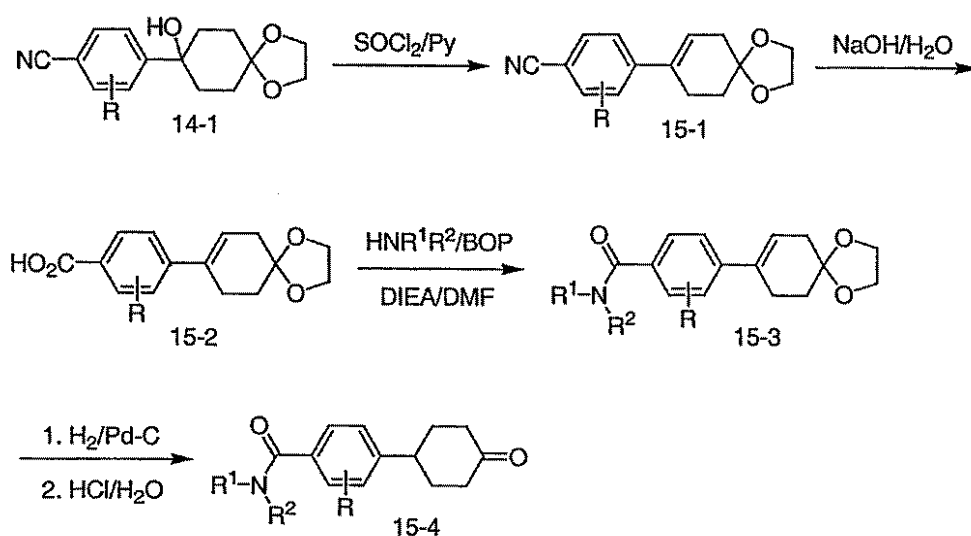
20

式 15-4の化合物はスキーム 15に示すように調製できる。ヒドロキシ中間体 14-1の塩化チオニル/ピリジンでの処理による脱水により、オレフィン中間体 15-1が得られる。15-1におけるシアノの塩基を用いた加水分解、次いでその結果得られるカルボン酸のアミンとのカップリングにより、アミド中間体 15-3が得られる。式 15-4の化合物は次いで15-3の触媒、例えば Pd-Cを用いる水素化、次いで酸処理により得られる。

【0086】

【化21】

スキーム 15



30

40

【0087】

シクロヘキサノンの4-位におけるアリールまたはヘテロアリール上の置換基の導入はケタール 中間体 16-1から達成でき、ここでX はブromoまたはヨードである。ブチルリチウムによる16-1の処理、次いで求電子試薬、例えば、ハロゲン化アルキル、アルデヒド、ケトン、イソシアナート、クロロホルムまたはカーボネートによるクエンチ、16-1 の

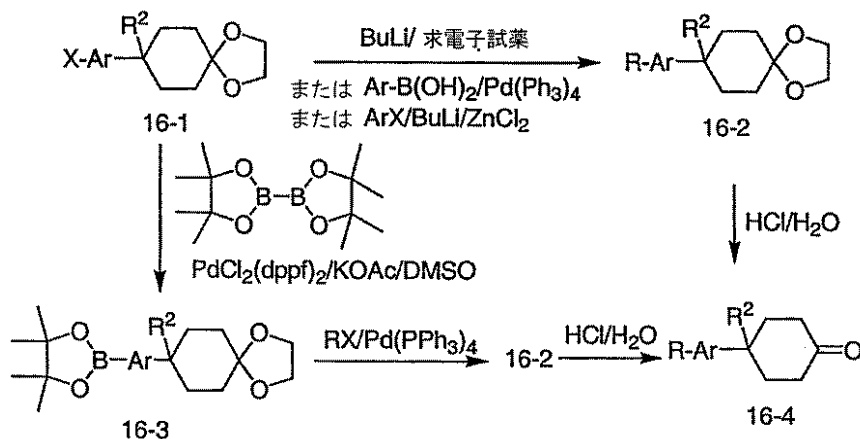
50

ボロン酸とのSuzukiカップリングまたは16-1とアリールZnX (X=ハライド) の反応によりR-置換アリール誘導体 16-2が生じる。あるいは、式 16-2の化合物は16-1のボロン酸 (boronic) エステルへの変換、次いで、その結果得られるボロン酸エステルのRX (X=Br、I) とのSuzuki カップリングにより得られる。ケタール 16-2の酸処理によりケトン 16-4が得られる。

【 0 0 8 8 】

【 化 2 2 】

スキーム 16



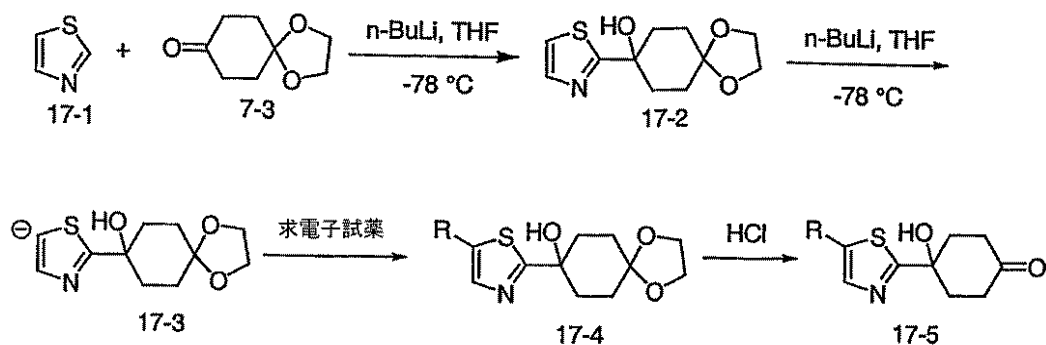
【 0 0 8 9 】

16-4におけるArがチアゾール残基である場合、R 置換基の導入は、スキーム17-19に記載の以下の手順により達成できる。式 17-5 の5-R-置換1,3-チアゾール-2-イル誘導体はスキーム 17に示す順序を用いて得ることが出来る。1,3-チアゾールのn-ブチルリチウムによる処理、次いで1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール 7-3でのクエンチングにより、中間体 17-2が生じる。チアゾールの5-位におけるリチウム化 (Lithiation)、次いで求電子試薬、例えば、ハロゲン化アルキル、イソシアナート、二酸化炭素、アルデヒドまたはケトンによるクエンチングによって、中間体 17-4が得られる。ケタールのケトン 17-5への変換は酸処理によって達成される。

【 0 0 9 0 】

【 化 2 3 】

スキーム 17



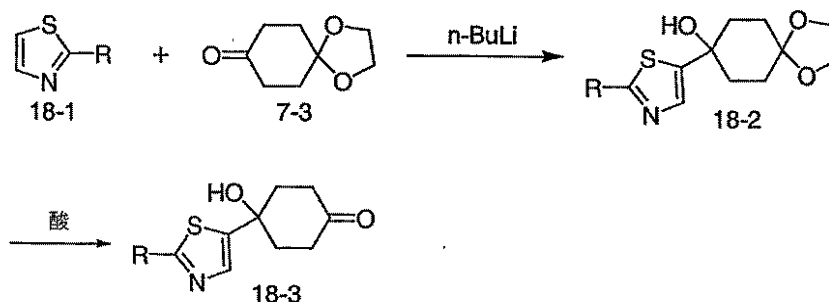
【 0 0 9 1 】

式 18-3 の2-R-置換1,3-チアゾール-5-イル誘導体の合成には、18-1のリチウム化次いで1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタールによるクエンチングそしてその結果得られるケタールのケトンへの変換が伴う。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 4 】

スキーム 18



10

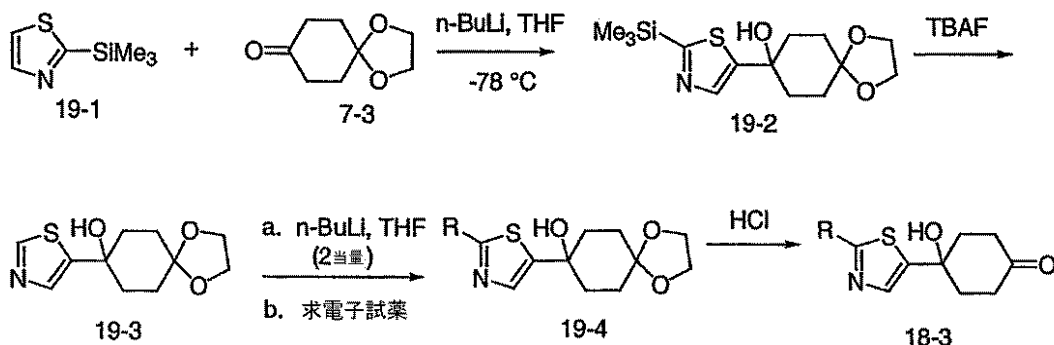
【 0 0 9 3 】

あるいは、式 18-3の化合物はスキーム 19に示す順序に従って得られる。2-トリメチルシリル保護チアゾール19-1のリチウム化、次いで7-3によるクエンチングによって、中間体 19-2が生じる。TBAFを用いるトリメチルシリル基の除去の後、19-3のリチウム化次いで求電子試薬、例えば、ハロゲン化アルキル、アルデヒド、ケトン、イソシアナート、クロロホーメートまたはカーボネートによるクエンチングにより、5-R-置換チアゾール誘導体 19-4が得られる。19-4の酸処理によりケトン 18-3が得られる。

20

【 化 2 5 】

スキーム 19



30

【 0 0 9 4 】

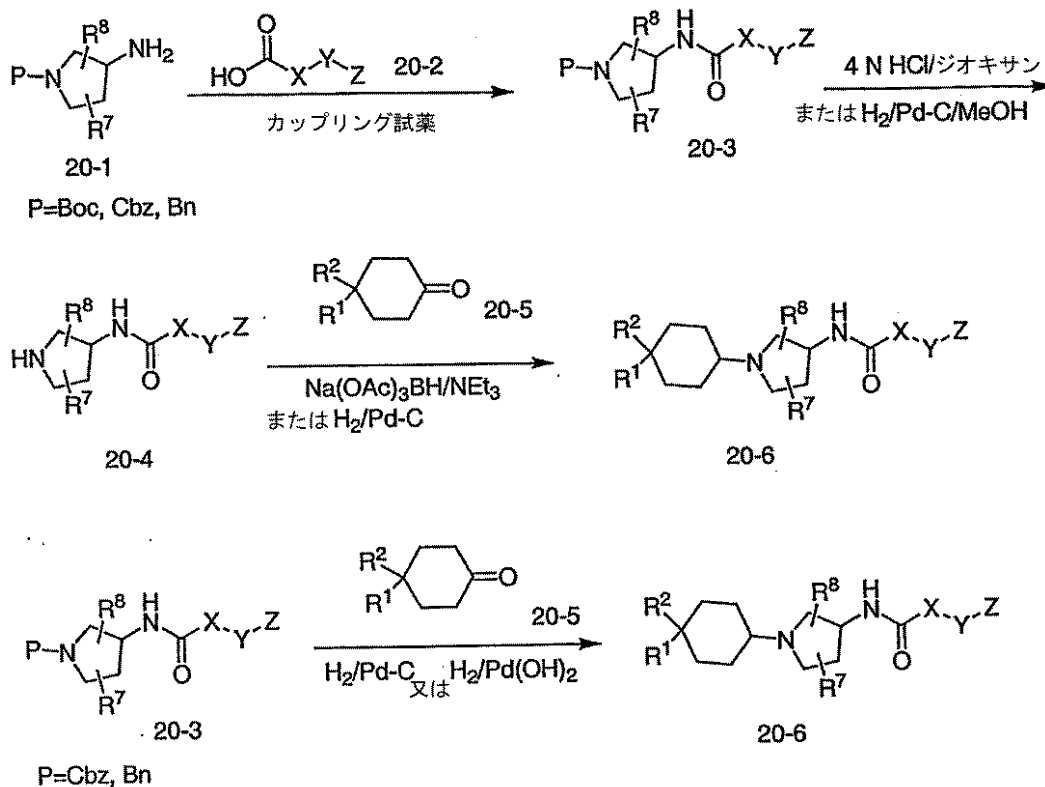
式Iの最終化合物は 3-アミノピロリジン 中間体とシクロヘキサノン 中間体をスキーム 20に示すように会合させることにより得られる。3-アミノピロリジン誘導体20-1と式 20-2のカルボン酸とのカップリング剤、例えば、BOP、クロロホーメート またはEDCを用いるカップリングにより、アミド 20-3が生じる。ピロリジン窒素上の保護基 (P) の 酸または水素化を用いた除去の後、その結果得られるピロリジン 20-4の式 20-5のケトンによる還元剤、例えば、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリドまたは触媒的水素化を用いた還元的アミノ化により式 20-6の標的化合物が得られる。あるいは、式 20-6の化合物は、20-3 (P=Cbz、Bn) の式 20-5のケトンを用いた触媒、例えばPd-CまたはPd(OH)₂による水素化を介した還元的アミノ化によっても得られる。

40

【 0 0 9 5 】

【化 2 6】

スキーム 20



10

20

【0096】

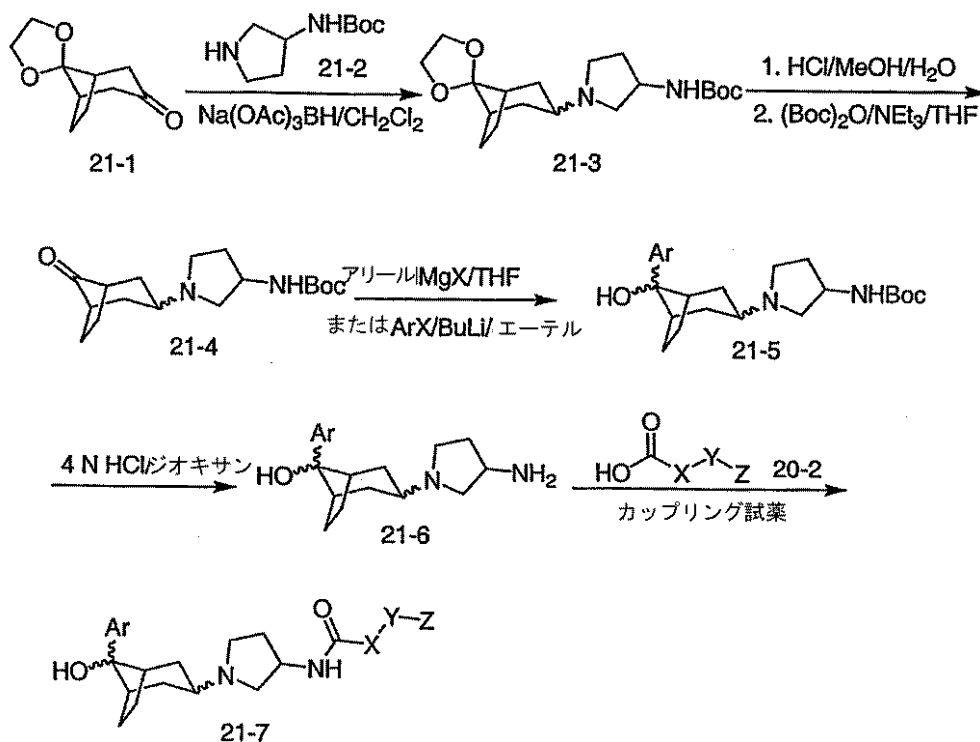
あるいは、様々な式Iの最終化合物はスキーム 21に示す手順を用いて合成することが出来る。3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン 21-2 のケトン 21-1 (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1311-1312) による還元剤、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを用いた還元的アミノ化により中間体 21-3が得られる。水溶液中の酸による21-3の処理により、ケタールからケトンへと変換され、同時にBoc基が除去される。その結果得られるアミンはジ-tert-ブチルジカーボネートと反応してBoc-保護アミノケトン中間体 21-4が生じる。アリールMgXまたは ArX/BuLiのケトン 21-4への付加によりアルコール 21-5が生じる。酸、例えばジオキサン中の4 N HClを用いたBocの除去、ついでその結果得られるアミン 21-6と式 20-2のカルボン酸のカップリング剤、例えば、BOPを用いたカップリングにより式 21-7の標的化合物が得られる。

30

【0097】

【化 27】

スキーム 21



10

20

【0098】

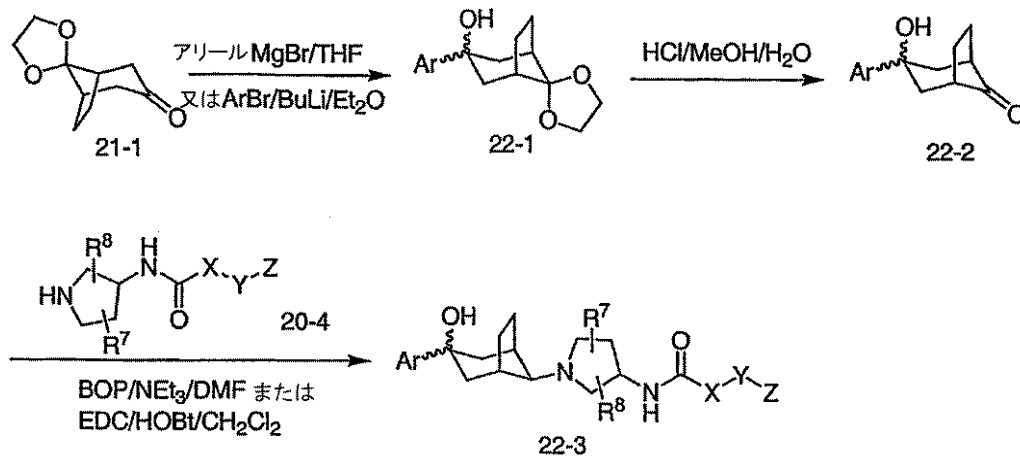
あるいは、様々な式Iの最終化合物はスキーム 22に示す方法を用いて調製できる。アリールMgXまたはArX/BuLiのケトン 21-1(M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984、25、1311-1312)への添加によりアルコール 22-1が生じる。22-1におけるケタールは酸、例えば水溶液中のHCl による処理によってケトンへと変換される。その結果得られるケトン 22-2 はピロリジン中間体 20-4による還元剤、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒド

30

【0099】

【化 28】

スキーム 22



40

【0100】

50

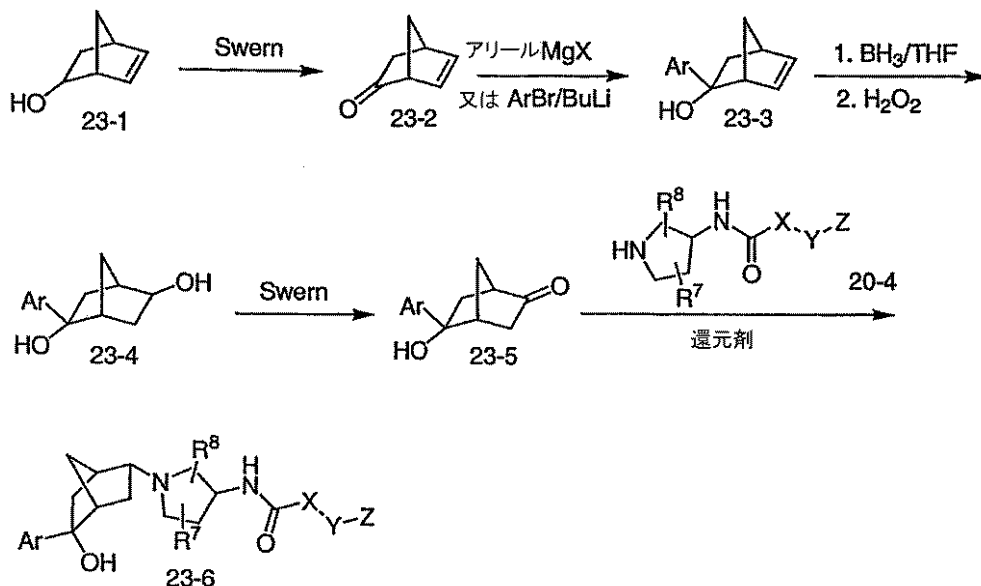
あるいは、様々な式Iの化合物はスキーム 23にしたがって合成できる。5-ノルボルネン-2-オール(23-1)のSwern 酸化(G. T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001、66、2052-2056)、次いでアリールMgXまたはArX/BuLiのその結果得られるケトン 23-2への添加により三級アルコール 23-3が生じる(C. J. Collins、B. M. Benjamin、J. Am. Chem. Soc. 1967、89、1652-1661)。23-3におけるオレフィンをボラン/過酸化水素による処理によってアルコール 23-4へと変換する(C. J. Collins、B. M. Benjamin、J. Org. Chem. 1972、37、4358-4366)。アルコールのSwern 酸化によりケトン 23-5が得られ、これを還元剤、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いたピロリジン誘導体 20-4 による還元的アミノ化に供すると式 23-6の標的化合物が得られる。

【 0 1 0 1 】

10

【 化 2 9 】

スキーム 23



20

【 0 1 0 2 】

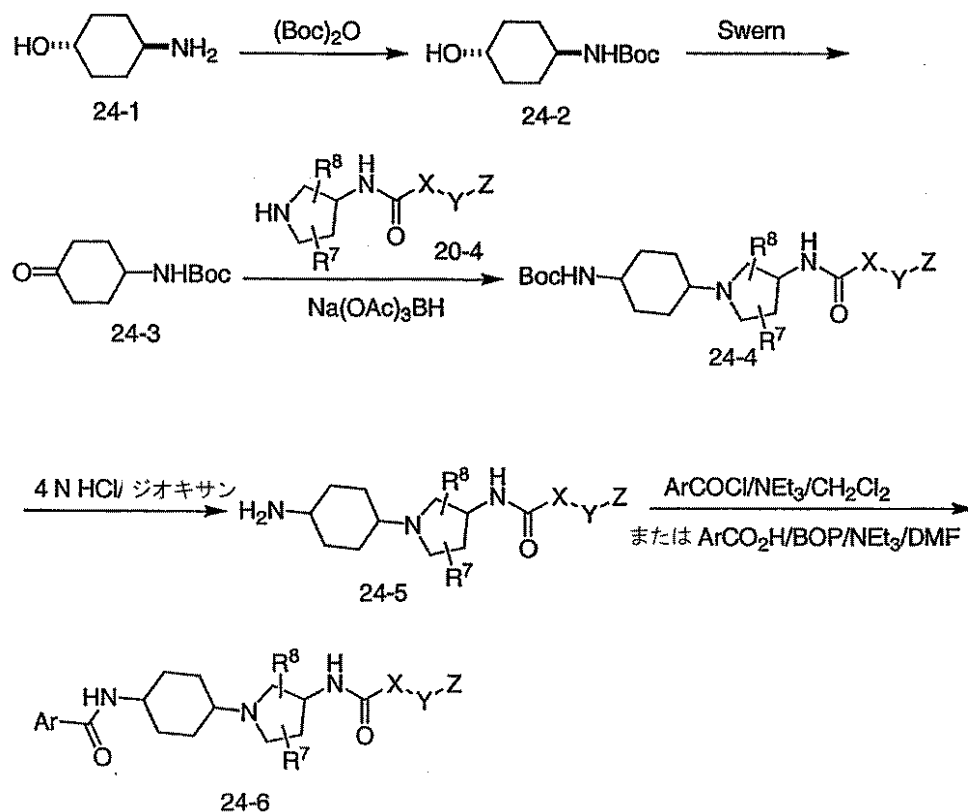
あるいは、様々な式Iの化合物はスキーム 24に示すプロトコールを用いて合成できる。トランス-4-アミノシクロヘキサノール 24-1のジ-tert-ブチルジカーボネートによる還元により、トランス-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール24-2が生じ、これをSwern 酸化に供するとケトン 24-3が得られる。ケトン 24-3のピロリジン誘導体 20-4による、還元剤、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いた還元的アミノ化により、中間体 24-4が得られる。24-4におけるBocの酸、例えばジオキサン中の4 N HClを用いた除去の後、その結果得られるアミン 24-5をアリールカルボン酸クロリドまたはアリールカルボン酸により、カップリング剤、例えば、BOPを用いてアシル化すると式 24-6の標的化合物が得られる。

【 0 1 0 3 】

40

【化 3 0】

スキーム 24



10

20

【 0 1 0 4】

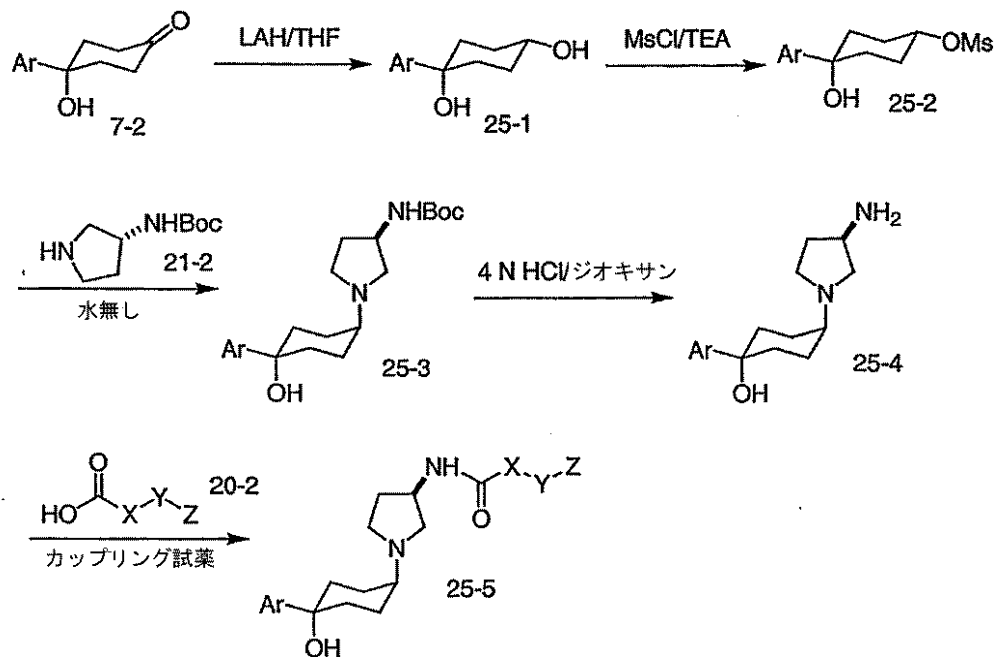
あるいは、式Iの化合物はスキーム 25に示す順序により生成できる。ケトン中間体 7-2の還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元により、シスジオール 25-1が生じる。選択的メシル化は1当量のメタンスルホニルクロリドによる25-1の処理により達成され、モノ-メシレート 25-2が生じる。メシレートの3-アミノピロリジン誘導体、例えば21-2による置換により、トランス-1,4-ジ置換シクロヘキサン誘導体 25-3が生じる。酸を用いたBoc 基の除去、次いでその結果得られるアミンと式 20-2のカルボン酸のカップリングにより式 25-5の最終化合物が得られる。

30

【 0 1 0 5】

【化 3 1】

スキーム 25



10

20

【0106】

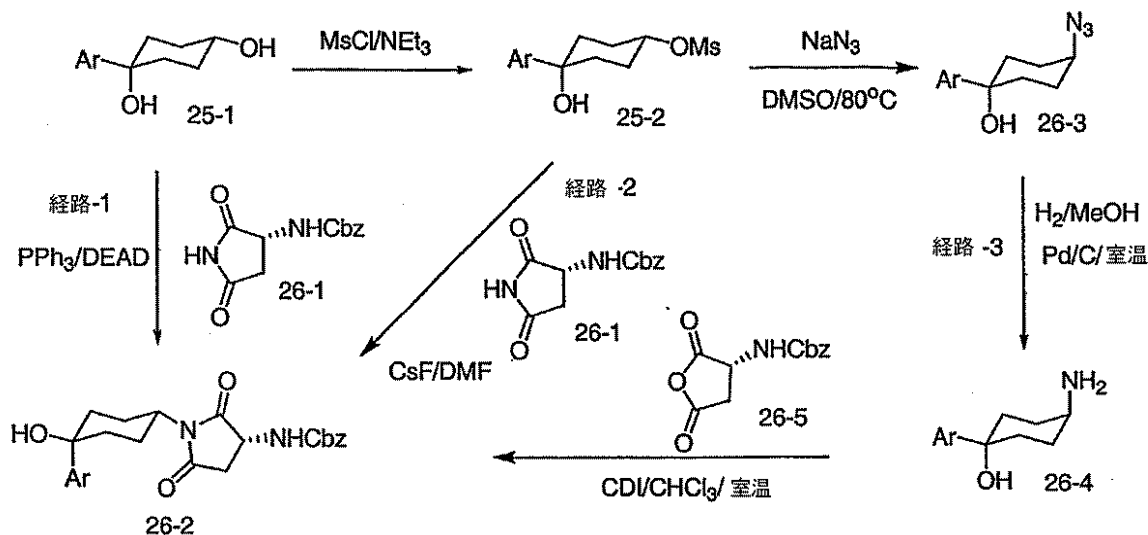
あるいは、式Iの化合物は、スキーム26-27に記載のようにして合成できる。中間体 26-2 は3つの経路により得られる(スキーム 26)。経路-1はアルコール 25-1とスクシンイミド 26-1との Mitsunobu カップリングを含み、(スクシンイミド 26-1は、D-アスパラギンの塩化チオニル/メタノールによる処理により調製される(エステル化))、次いで塩基、例えばNaOHを用いて閉環する。経路-2はメシレート 中間体 25-2 のスクシンイミド 26-1による、塩基、例えばCsFの存在下での置換を含む。経路-3において、メシレート 25-2 をアジ化ナトリウムで置換し、その結果得られるアジド中間体 26-3を水素化によりアミン (26-4)へと還元する。D-アスパラギン酸無水物 26-5の26-4による開環、次いでカルボニルジイミダゾールによる閉環により中間体 26-2が生じる。

30

【0107】

【化 3 2】

スキーム 26



10

【0108】

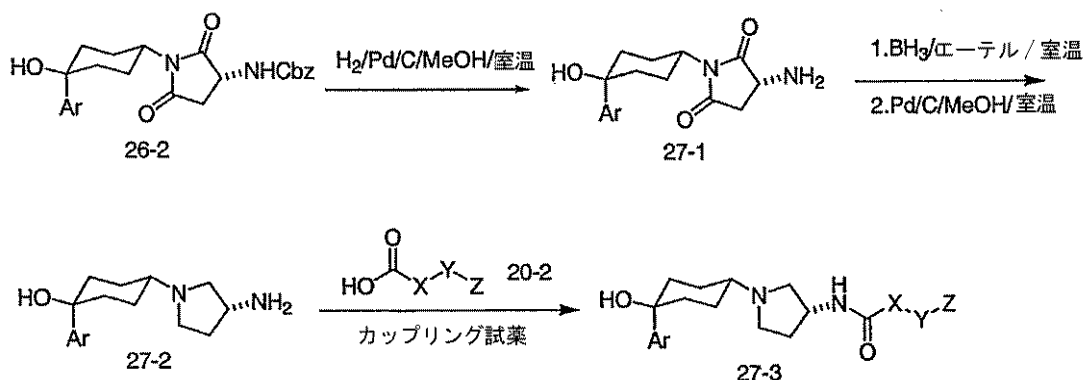
20

中間体 26-2の最終生成物27-3への変換はスキーム 27に示す方法を用いて達成できる。26-2におけるCbz基の水素化による除去の後、スクシンイミド 27-1をボランでの処理によりピロリジンへと還元し、次いで水素化により脱錯化する。その結果得られるアミン 27-2と式 20-2のカルボン酸とのカップリング剤、例えば、BOP、クロロホーマートまたはEDCを用いたカップリングにより式 27-3の最終化合物が得られる。

【0109】

【化 3 3】

スキーム 27



30

【0110】

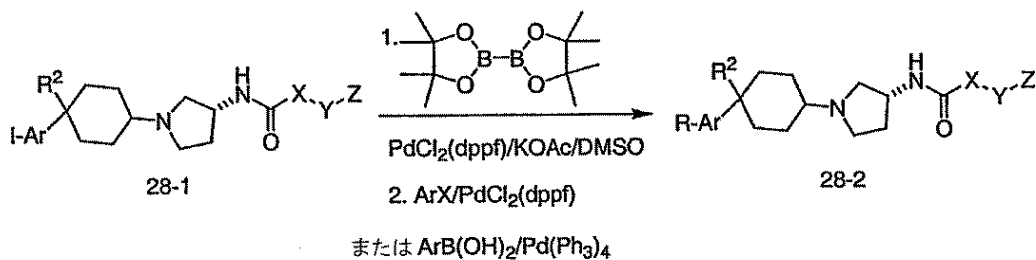
40

あるいは、式Iの最終化合物はスキーム 28に示すプロトコルを用いて調製できる。28-1におけるシクロヘキシル上のAr残基がヨード基を有する場合、ヨードをボロン酸エステルへと変換できる。その結果得られるボロン酸エステルとArX (X=Br, I)とのPdCl₂(dppf)の存在下でのカップリングにより、式 28-2のR-置換化合物が得られる。あるいは、式 28-2の化合物はボロン酸と28-1のSuzuki カップリングによっても得られる。

【0111】

【化 3 4】

スキーム 28



10

【0 1 1 2】

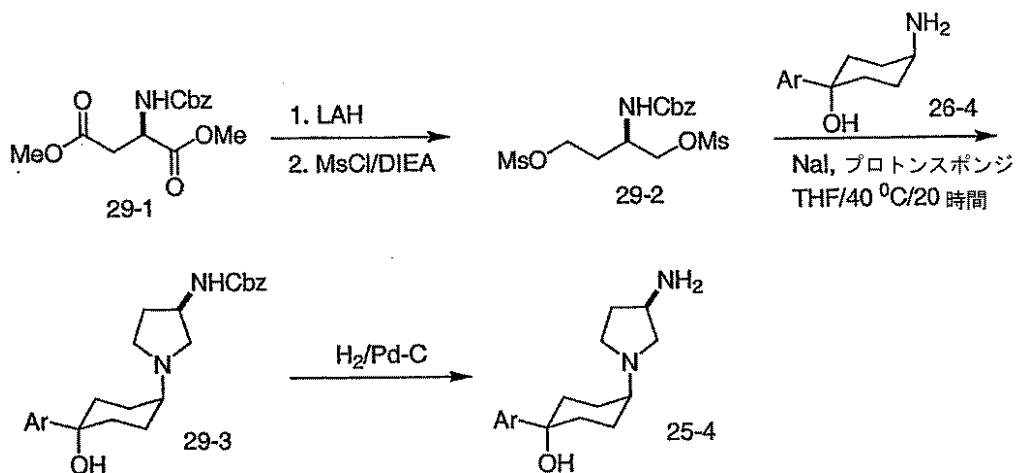
あるいは、式 25-4 の中間体はスキーム 29 にしたがって得ることが出来る。N-Cbz 保護 D-アスパラギン酸ジメチル エステル 29-1 の還元剤、例えば、LAH を用いた還元、次いでその結果得られるジオールのメタンスルホニルクロリドによる処理により、ジメシレート 29-2 が得られる。アミン中間体 26-4 のジメシレート 29-2 による、NaI およびプロトンスポンジ (Proton Sponge) の存在下での処理により、ピロリジン誘導体 29-3 が得られる。29-3 における Cbz 基の触媒、例えば、Pd-C を用いた水素化による除去により式 25-4 の中間体を得られる。

20

【0 1 1 3】

【化 3 5】

スキーム 29



30

【0 1 1 4】

あるいは、式 I の化合物はスキーム 30 に示すプロトコールを用いて調製できる。式 30-1 のピロリジン誘導体の、式 30-2 のケトン誘導体による還元剤、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いた還元的アミノ化により中間体 30-3 が得られる。保護基 P (P=Boc または Cbz) の脱保護、次いでその結果得られるアミンと式 20-2 のカルボン酸とのカップリングにより式 30-5 の化合物を得られる。

40

【0 1 1 5】

本発明の化合物は MCP-1 受容体モジュレーター、例えば、アンタゴニストであり得、MCP-1 のその受容体への結合を阻害することが可能であり得る。驚くべきことに、化合物は T 細胞遊走をインビトロでブロックし、炎症性疾患の複数のモデルにおいて炎症性細胞の動員に対して劇的な効果を有している。それゆえ、式 I の化合物は炎症性疾患、特にリンパ球および/または単球蓄積と関連のあるもの、例えば、関節炎、関節リウマチ、多発性硬化症、神経因性疼痛、アテローム性動脈硬化症および移植拒絶の治療用薬剤として有用で

50

ある。さらに、これら化合物は好塩基球活性化および好酸球動員によって特徴づけられるアレルギー性過敏症障害、例えば、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療、そして再狭窄および慢性または急性免疫不全の治療に利用できる。

【0116】

本発明において用いる場合、ケモカイン受容体活性の調節とは、特定のケモカイン受容体、好ましくはCCR2受容体の活性の拮抗作用、アゴニズム、部分的拮抗作用および/または部分的アゴニズムを含む意味である。組成物の語は、本明細書においては、特定の成分を特定の量にて含む生成物、ならびに特定の成分の特定の量の組み合わせから直接的または間接的に得られる生成物を含む。医薬上許容されるとは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤のその他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害でないことをいう。

10

【0117】

本発明の式Iの化合物およびその組成物は、ケモカイン受容体活性、特にCCR2の調節に有用である。したがって本発明の化合物は哺乳類のCCR2タンパク質、例えば、ヒトCCR2タンパク質の少なくとも1つの機能または特性を阻害するものである。化合物のかかる機能を阻害する能力は、結合アッセイ（例えば、リガンド結合またはプロモーター結合）、シグナル伝達アッセイ（例えば、哺乳類Gタンパク質の活性化、迅速かつ一過性の細胞質遊離カルシウム濃度の上昇の誘導）、および/または細胞応答機能（例えば、走化性、エキソサイトーシスまたは白血球による炎症性メディエーター放出の刺激）において確かめることが出来る。

【0118】

20

本発明を以下の実施例によって説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0119】

以下に用いた試薬および溶媒は市販源、例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA) から得ることが出来る。質量分析結果は電荷に対する質量の比、ついで各イオンの相対量として報告する(括弧内)。表において、単一の m/e 値をもっとも一般的な原子同位体を含む $M+H$ (または特記する場合、 $M-H$) イオンについて報告する。同位体パターンはすべての場合に予測式に対応する。

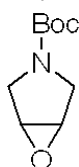
【0120】

実施例 1

30

工程 A

【化36】



【0121】

tert-ブチル 6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

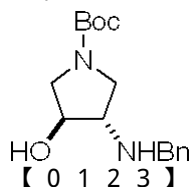
氷浴で冷却した CH_2Cl_2 (50 mL) 中の3-クロロペルオキシ安息香酸 (13.0 g、75.3 mmol) の溶液に CH_2Cl_2 (50 mL) 中のtert-ブチル 2,5-ジヒドロピロールカルボキシレート (5 g、29.5 mmol) の溶液を滴下した。混合物を氷浴中で30分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。固体をろ別した。ろ液をそれぞれ2回、 $Na_2S_2O_3$ 溶液、 $NaHCO_3$ 溶液および塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ濃縮した。ヘキサン中の20% EtOAcで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより4.75 gの所望の化合物を油として得た。MS 計算値 $(M+H)^+$ 186、実測値 186。

40

【0122】

工程 B

【化 3 7】



tert-ブチル (3S,4S)-3-(ベンジルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

エタノール 中の工程 Aのエポキシド (4.6 g、24.9 mmol)およびベンジルアミン (5.2 g、48.6 mmol)の溶液を85 で一晩撹拌した。溶媒を減圧下での濃縮により除去して固体

10

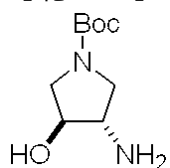
を得た。固体を50% EtOAc/ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、6.2 g の所望の化合物を得た。

MS 計算値 (M+H)⁺ 293、実測値 293

【 0 1 2 4 】

工程 C

【化 3 8】



20

【 0 1 2 5 】

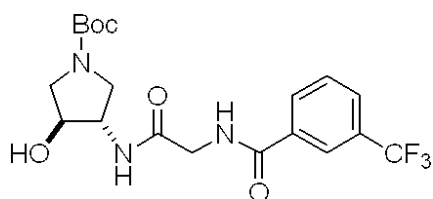
tert-ブチル (3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

MeOH (200 mL)中の工程 Bの中間体 (5.4 g、18.5 mmol)、Pd(OH)₂/C (0.3 g)の溶液を水素下で55 psiで一晩撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮して3.7 gの所望の生成物を固体として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 203、実測値 203

【 0 1 2 6 】

工程 D

【化 3 9】



30

【 0 1 2 7 】

tert-ブチル (3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]アセチル)-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

氷浴で冷却したトルエン (400 mL)中の3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (21 g、98.7 mmol)の溶液に水 (210 mL)およびTHF (65 mL)中のグリシンメチルエステルヒドロクロリド (11.5 g、94 mmol)およびトリエチルアミン (100 mL)の溶液を添加した。室温で8時間撹拌した後、二相を分離した。水層をEtOAcで抽出した。混合有機相をNaHCO₃ および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し濃縮した。残渣をMeOH (150 mL)およびTHF (300 mL)中に取り出した。それに2 N NaOH (300 mL) 溶液を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、濃HCl (pH=2)で酸性にし、EtOAcで2回抽出した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。EtOAc/ヘキサンからの結晶化により、18 gの所望の生成物 (3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)酢酸を固体として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 248、実測値 248

40

【 0 1 2 8 】

氷浴で冷却したDMF (15 mL)中の上記で得られたカルボン酸 (3.2 g、13 mmol)および工程 Cで得られたアミノアルコール (2.02 g、10 mmol)の溶液に、NEt₃ (4.2 mL、30 mmol) 次いでBOP (5.8 g、13 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。塩水 (100 mL)

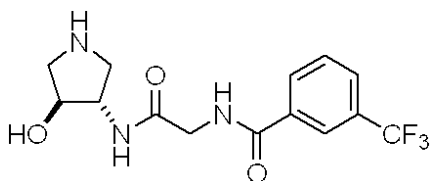
50

を混合物に添加した。溶液をEtOAcで2回抽出した。有機相をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。まず70% EtOAc/ヘキサン、次いで20% MeOH/EtOAcで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより3.7 gの所望の生成物を固体として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 432、実測値 332 (M+H-Boc)⁺

【0129】

工程 E

【化40】



10

【0130】

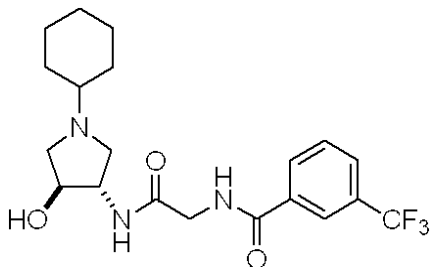
N-(2-((3S,4S)-4-hydroxypyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

工程 Dからの生成物 (3.7 g、8.6 mmol)をCH₂Cl₂ (10 mL)およびTFA (10 mL)に溶解した。室温で40分間攪拌した後、揮発物を減圧下での濃縮によって除き、所望の生成物を油として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 332、実測値 446 (M+H+TFA)⁺

【0131】

工程 F

【化41】



20

【0132】

N-(2-((3S,4S)-1-cyclohexyl-4-hydroxypyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

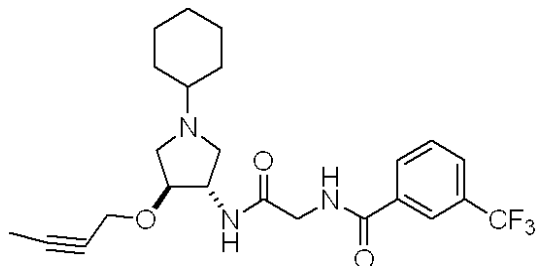
30

THF (5 mL)中の工程 Eの中間体 (444 mg、1 mmol)およびシクロヘキサノン (196 mg、2 mmol)の溶液に、NEt₃ (0.42 mL、3 mmol)次いでNa(OAc)₃BH (424 mg、2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、NaCl溶液に注いだ。その結果得られた溶液をEtOAcで2回抽出した。混合EtOAc層をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。シリカゲルでの精製により324 mgの所望の生成物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 414、実測値 414

【0133】

実施例 2

【化42】



40

【0134】

N-(2-((3S,4S)-4-(2-ethynylethoxy)-1-cyclohexylpyrrolidin-3-yl)amino)-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

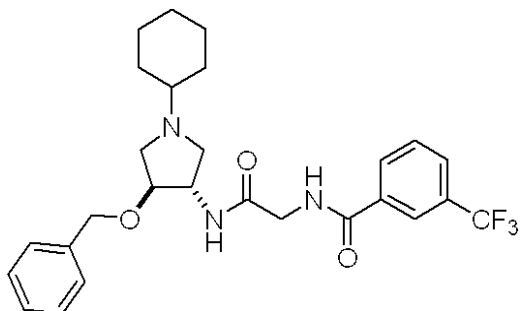
50

氷浴で冷却したTHF (3 mL)中の実施例 1の化合物(41 mg、0.1 mmol)の溶液に、NaH (16 mg、0.4 mmol)、次いで2-ブチニルブロミド (9.6 μ L、0.11 mmol)を添加した。氷浴中で3時間撹拌した後、飽和NH₄Cl、次いでEtOAcを添加した。EtOAc 層を分離し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。逆相 HPLCによる精製により、標題化合物を粉末として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 466、実測値 466

【0135】

実施例 3

【化43】



10

【0136】

N-(2-[[(3S,4S)-4-(ベンジルオキシ)-1-シクロヘキシルピロリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

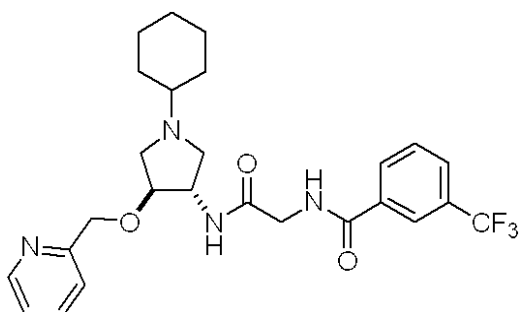
標題化合物を実施例 2に記載の手順に従って実施例1の化合物のベンジルブロミドによるアルキル化によって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 504、実測値 504

20

【0137】

実施例 4

【化44】



30

【0138】

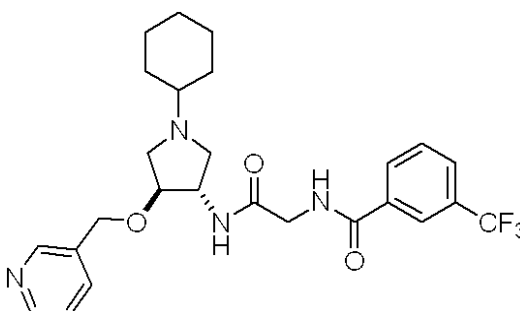
N-(2-[[(3S,4S)-1-シクロヘキシル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピロリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例3と同様に調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 505、実測値 505.

【0139】

実施例 5

【化45】



40

【0140】

N-(2-[[(3S,4S)-1-シクロヘキシル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピロリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

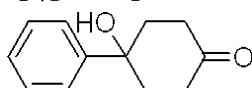
標題化合物を実施例3と同様に調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 505、実測値 505.

【0141】

実施例 6

工程 A

【化46】



【0142】

4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキサノン

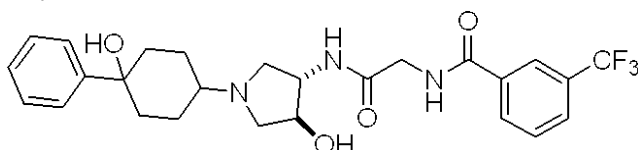
10

氷浴で冷却したTHF (100 mL)中の1,4-シクロヘキサンジオン (6.72 g、60 mmol)の溶液にTHF (20 mL、20 mmol)中のフェニルマグネシウムブロミドの1 M 溶液を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、NH₄Cl 溶液でクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。1:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により0.83 g (22%)の標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 190、実測値 173 (M+H-H₂O)⁺

【0143】

工程 B

【化47】



20

【0144】

N-(2-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

THF中の工程 Aのケトン(198 mg、1.1 mmol)および実施例 1 における工程 E のピロリジン中間体(331 mg、1 mmol)の溶液に、Na(OAc)₃BH (424 mg、2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、NaCl 溶液に注いだ。その結果得られた溶液をEtOAcで2回抽出した。混合EtOAc 層を NaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。シリカゲルでの精製により、150 mgの速く移動する異性体(トランス異性体、MS 計算値 (M+H)⁺ 506、実測値 506.)および130 mgのゆっくりと移動する異性体 (シス異性体、MS 計算値 (M+H)⁺ 506、実測値 506.)を得た。

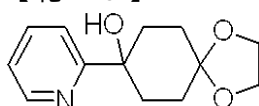
30

【0145】

実施例 7

工程 A

【化48】



40

【0146】

8-ピリジン-2-イル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

-78 に冷却した無水エーテル (300 mL)中の2-ブロモピリジン(14 g、88.6 mmol)の溶液にゆっくりと2.5 M ブチルリチウム (36 mL)溶液を添加した。添加後、攪拌を-78 で1時間続けた。それに無水エーテル (300 mL)中の1,4-シクロヘキサンジオンモノ-エチレンケタール (15 g、96 mmol)の溶液をゆっくりと添加した。添加が完了すると、混合物を0まで昇温させ、攪拌を1時間続けた。反応を塩化アンモニウム (4.5 g)水溶液 (100 mL)の添加によりクエンチした。有機相を分離し、水相をメチレンクロリドで4回抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させ濃縮した。EtOAcからの結晶化により7 gの所望の生成物を得た。母液を10% MeOH/EtOAcで溶出するシリカゲルで精製し、3 gの所望の生成物を得た

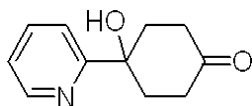
50

。MS 計算値 $(M+H)^+$ 236、実測値 236.0

【0147】

工程 B

【化49】



【0148】

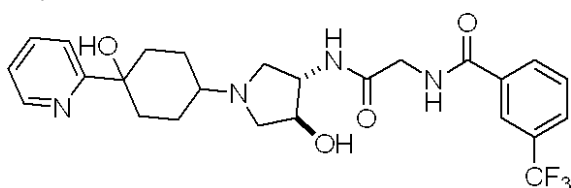
4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキサノン

上記生成物を THF (30 mL) および水 (30 mL) 中 HCl の 3 N 溶液に溶解した。混合物を 50 10
で 3 時間攪拌した。室温まで冷却した後、 NaHCO_3 を溶液に添加し、攪拌を泡立ちが起こ
らなくなるまで続けた。有機相を分離し、水層を THF で 3 回抽出した。混合有機相を MgSO_4
で乾燥させ濃縮した。残渣を EtOAc で粉碎し、5.5 g の標題化合物を得た。MS 計算値 $(M+H)^+$ 192、実測値 192

【0149】

工程 C

【化50】



【0150】

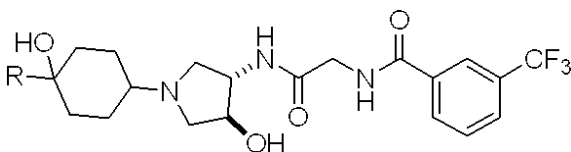
N-(2-((3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピ
ロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

工程 B からのケトンの実施例 1 における工程 E からのピロリジン誘導体による、実施例
6 記載と類似の方法を用いた還元的アミノ化により標題化合物を得た。MS 計算値 $(M+H)^+$
507; 実測値 507

【0151】

以下の化合物を実施例 6 および 7 に記載の手順に従って調製した。

【化51】



【0152】

20

30

【表 1】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
8	4-メチルフェニル	520
9	3-メチルフェニル	520
10	2-メチルフェニル	520
11	4-ブロモフェニル	584
12	3-ブロモフェニル	584
13	4-クロロフェニル	539
14	3-クロロフェニル	539
15	4-トリフルオロメチルフェニル	574
16	3-トリフルオロメチルフェニル	574
17	2-トリフルオロメチルフェニル	574
18	4-メトキシフェニル	536
19	3-メトキシフェニル	536
20	2-メトキシフェニル	536
21	ピリジン-3-イル	507
22	ピリジン-4-イル	507
23	6-メトキシピリジン-3-イル	537
24	6-エトキシピリジン-3-イル	551
25	3,4-メチレンジオキシフェニル	550

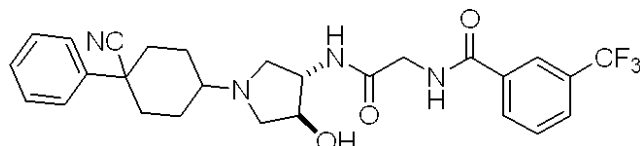
10

20

【0153】

実施例 26

【化 5 2】



【0154】

30

N-(2-((3S,4S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

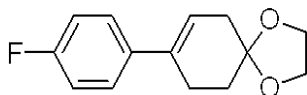
標題化合物を、4-シアノ-4-フェニルシクロヘキサノンの実施例 1における工程 Eから
の中間体による実施例6記載と同様の方法を用いた還元的アミノ化により調製した。MS 計
算値 (M+H)⁺ 515、実測値 515.

【0155】

実施例 27

工程 A

【化 5 3】



40

【0156】

8-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン

10 のTHF (20 mL)中の1,4-シクロヘキサンジオンモノ-エチレンケタール (8.1 g、50
mmol)の溶液にTHF (65 mL、65 mmol)中の4-フルオロフェニル マグネシウム ブロミドの1
M 溶液を添加した。その結果得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl 溶
液でクエンチした。溶液をEtOAcで3回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾
燥させ濃縮した。残渣をトルエン (80 mL)中に取り出した。それにp-トルエンスルホン酸
一水和物 (80 mg)を添加した。混合物を還流下で攪拌し、Dean-Starkトラップを2時間用

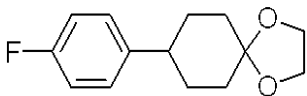
50

いて水を除いた。その結果得られた溶液を飽和 NaHCO_3 および塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ濃縮した。ヘキサン中の5%、10%そして15% EtOAcで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (8.8 g、75%)を固体として得た。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 235、実測値 235

【0157】

工程 B

【化54】



【0158】

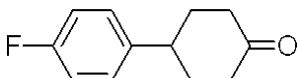
8-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

工程 Aからの中間体(8.8 g、37.6 mmol)をトルエンに溶解し、それに PtO_2 (0.5 g)を添加した。その結果得られた混合物水素下でを大気圧下で一晩撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下で除去した。ヘキサン中の5%次いで10% EtOAcで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物 (8.6 g、98%)を油として得た。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 237、実測値 237

【0159】

工程 C

【化55】



【0160】

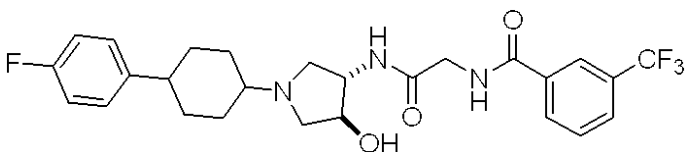
4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサノン

トルエン (40 mL)、THF (20 mL)および水中10% H_2SO_4 (25 mL)中の工程 Bからの中間体 (8.6 g、36.5 mmol)の溶液を還流しながら一晩撹拌した。室温まで冷却した後、有機層を分離し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ濃縮した。ヘキサン中の5%次いで10% EtOAcで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物(6.0 g、86%)を油として得た。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 193、実測値 193.

【0161】

工程 D

【化56】



【0162】

N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

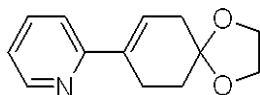
標題化合物を工程 Cからのケトンの実施例 1における工程 Eからの中間体による還元的アミノ化により、実施例 6に記載と類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 508、実測値 508

【0163】

実施例 28

工程 A

【化57】



【0164】

2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)ピリジン

10

20

30

40

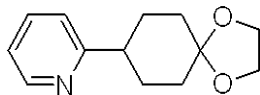
50

工程 A、実施例 7 から得たケタール (2 g、8.5 mmol) をピリジン (40 mL) に溶解し、溶液を氷浴で冷却した。それに SOCl_2 (3.1 mL、42.5 mmol) を添加した。溶液を室温まで昇温させ、攪拌を一晩続けた。反応を氷、次いで水の添加によりクエンチした。その結果得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。混合 EtOAc 層を MgSO_4 で乾燥させ濃縮した。0 ~ 55% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより 1.54 g の標題化合物を得た。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 218、実測値 218.

【0165】

工程 B

【化58】



10

【0166】

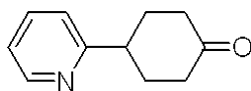
2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ピリジン

上記で得たオレフィン (1.54 g、7.1 mmol) を MeOH (40 mL) に溶解し、Pd/C (160 mg) を添加した。系を 53 psi で 3 時間水素化した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮して標題化合物を得た。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 220、実測値 220

【0167】

工程 C

【化59】



20

【0168】

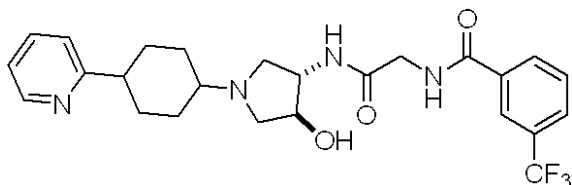
4-ピリジン-3-イルシクロヘキサノン

上記ケタールを水性 HCl での処理により、工程 B、実施例 7 に記載の手順にしたがってケトンに変換した。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 176、実測値 176

【0169】

工程 D

【化60】



30

【0170】

N-(2-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を上記で得られたケトンの工程 E、実施例 1 で得られたピロリジン中間体による実施例 6 に記載と同様の手順を用いる還元的アミノ化によって調製した。MS 計算値 $(\text{M}+\text{H})^+$ 490、実測値 490.

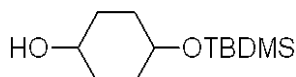
40

【0171】

実施例 29

工程 A

【化61】



【0172】

4-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]シクロヘキサノール

氷浴で冷却した CH_2Cl_2 (100 mL) 中の 1,4-シクロヘキサンジオール (5 g、43 mmol)、イ

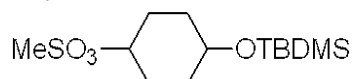
50

ミダゾール(2.92 g、43 mmol)およびNEt₃ (7 mL)の溶液にtert-ブチルジメチルシリルクロリド (6.47 g、43 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、有機相を分離した。水層をEtOAcで抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させ濃縮した。3:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより標題化合物 (4.2 g、42%)を油として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 231、実測値 231

【0173】

工程 B

【化62】



10

【0174】

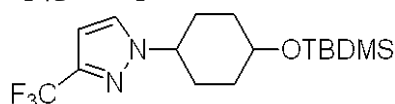
4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシルメタンスルホナート

氷浴で冷却したCH₂Cl₂ (40 mL)中の工程 Aで得たシリル中間体の溶液に、NEt₃ (6 mL)、次いでメタンスルホニルクロリド (1.8 mL)を添加した。室温で2時間撹拌した後、溶液を水で希釈した。有機相を分離し、水層をEtOAcで抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させ濃縮した。2:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物(4.6 g、82%)を油として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 309、実測値 309

【0175】

工程 C

【化63】



20

【0176】

1-(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

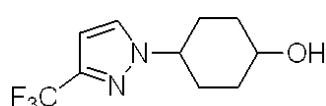
氷浴で冷却したDMF (10 mL)中の3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール(1.0 g、7.35 mmol)の溶液にNaH (0.3 g、ミネラルオイル中60%)を添加した。混合物を10分間撹拌した後、DMF (5 mL)中の工程 Bのメシレート (1.13 g、3.68 mmol)を添加した。撹拌を室温で1時間次いで100 °Cで一晩続けた。室温まで冷却した後、溶液を氷水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。5:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (0.56 g、44%)を油として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 349、実測値 349

30

【0177】

工程 D

【化64】



40

【0178】

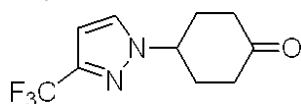
4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロヘキサノール

工程 Cからの中間体 (0.56 g、1.6 mmol)をCH₂Cl₂ (10 mL)に溶解し、それにCH₂Cl₂ (5 mL)中のTBAFの1 M 溶液を添加した。室温で2時間撹拌した後、溶液をCH₂Cl₂で希釈した。その結果得られた溶液を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。2:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (0.27 g、71%)を油として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 235、実測値 235

【0179】

工程 E

【化 6 5】



【0180】

4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロヘキサノン

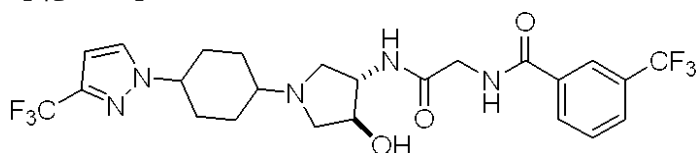
-78 に冷却したTHF (10 mL)中のオキサリクロリド (0.25 mL、2.88 mmol)の溶液に、DMSO (0.3 mL、4.23 mmol)を添加した。混合物を20分間攪拌し、それにTHF (2 mL)中のアルコール 工程 D (0.27 g、1.15 mmol)の溶液、次いでNEt₃ (1 mL、7.1 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、溶液をEtOAcで希釈した。その結果得られた溶液を塩水で洗

10

【0181】

工程 F

【化 6 6】



【0182】

20

N-{2-[(3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-{4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を工程 Eからのケトンの工程 E、実施例 1からのピロリジン中間体による、実施例6に記載と同様の手順を用いた還元的アミノ化により調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 548、実測値 548

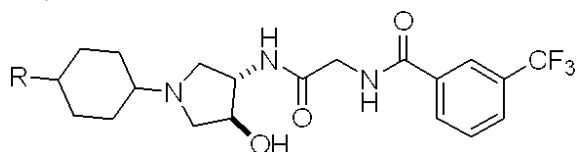
【0183】

以下の化合物を実施例27-29に記載と同様の手順を用いて調製した。

【0184】

【化 6 7】

30



【0185】

【表 2】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
30	3-フルオロフェニル	508
31	4-クロロフェニル	523
32	3-クロロフェニル	523
33	4-ブロモフェニル	568
34	3-ブロモフェニル	568
35	4-メチルフェニル	504
36	3-メチルフェニル	504
37	2-メチルフェニル	504
38	4-メトキシフェニル	520
39	3-メトキシフェニル	520
40	ピリジン-4-イル	490
41	ピリジン-3-イル	490
42	5-メチルピリジン-2-イル	504
43	6-メチルピリジン-2-イル	504
44	キノリン-4-イル	540
45	3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル	494
46	3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル	508
47	4-トリフルオロメチルフェニル	558
48	3-トリフルオロメチルフェニル	558
49	3,4-メチレンジオキシフェニル	534

10

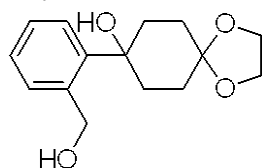
20

【0186】

実施例 50

工程 A

【化 68】



30

【0187】

8-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

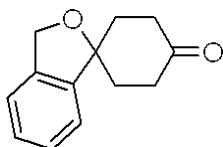
-78 に冷却したTHF (40 mL)中の2-プロモベンジル アルコール (3.0 g、16 mmol)の溶液にヘキサン (14.1 mL)中のn-BuLiの 2.5 M 溶液を添加した。混合物を-4 で1時間攪拌し、-78 に冷却した。それにTHF (10 mL)中の1,4-シクロヘキサンジオン モノ-エチレンケタール (2.5 g、16 mmol)の溶液を15分かけて添加した。攪拌を-78 で30分間、そして-4 で1時間続けた。反応をNH₄Cl水溶液の添加によりクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 265、実測値 287 (M+Na)⁺

40

【0188】

工程 B

【化 6 9】



【0189】

3H,4'-H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-オン

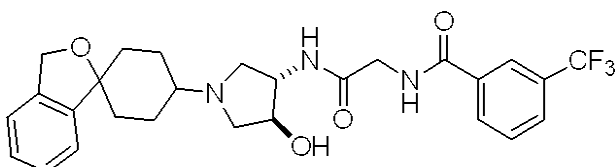
ケタールを80% TFA/CH₂Cl₂に溶解した。室温で3.5時間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をEtOAcに取り出した。その結果得られた溶液を1 N NaOHおよび塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。

10

【0190】

工程 C

【化 7 0】



【0191】

N-(2-([(3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

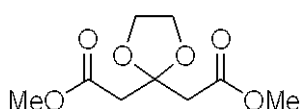
標題化合物を、工程 Bのケトンの実施例 1、工程 E からの中間体による、実施例6に記載と類似の手順を用いた還元的アミノ化により得た。MS (M+H)⁺ 518、実測値 518。

【0192】

実施例 51

工程 A

【化 7 1】



30

【0193】

ジメチル2,2'-(1,3-ジオキソラン-2,2'-ジイル)ジアセテート

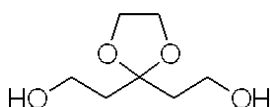
50 mLのメチレンクロリド中の4.2 g (24 mmol)のジメチル 3-オキソペンタンジオエートおよび2.7 mL (48 mmol)のエチレングリコールの溶液に12 mL (96 mmol)のTMSClを室温で添加した。反応混合物を50℃で3日間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。水層をエーテルで抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより 所望の生成物、ジメチル 2,2'-(1,3-ジオキソラン-2,2'-ジイル)ジアセテート (2.6 g、12 mmol、収率:50%)を得た：MS (m/e): 219 (M+1)⁺。

40

【0194】

工程 B

【化 7 2】



【0195】

2,2'-(1,3-ジオキソラン-2,2'-ジイル)ジエタノール

100 mLの乾燥THF中の2.6 g (12 mmol) のジメチル 2,2'-(1,3-ジオキソラン-2,2'-ジイル)ジアセテートの溶液に1.4 g (36 mmol) のLAHを0℃で添加した。反応混合物を次いで1

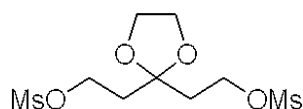
50

時間還流し、15% NaOH 水溶液 (3 mL) および水 (3 mL) でクエンチした。混合物を一晩攪拌し、セライトでろ過した。残渣をTHF (100 mLX2) で2回洗浄した。混合有機相を蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより1.3 g (8.0 mmol、収率: 66%) の2,2'-(1,3-ジオキサラン-2,2-ジイル)ジエタノールを得た: MS (m/e): 163 (M+1)⁺.

【0196】

工程 C

【化73】



【0197】

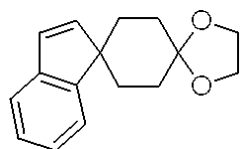
1,3-ジオキサラン-2,2-ジイルジエタン-2,1-ジイルジメタンスルホナート

メチレンクロリド (100 mL) 中の2,2'-(1,3-ジオキサラン-2,2-ジイル)ジエタノール (1.3 g、8.0 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.4 mL、24 mmol) を室温で添加した。溶液を-40 に冷却し、次いでメシルクロリド (1.65 mL、20 mmol) を滴下した。反応混合物を-40 で30分間攪拌し、徐々に0 まで昇温させた。反応を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。水層をメチレンクロリドで抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物、1,3-ジオキサラン-2,2-ジイルジエタン-2,1-ジイルジメタンスルホナートを得た: MS (m/e): 319 (M+1)⁺

【0198】

工程 D

【化74】



【0199】

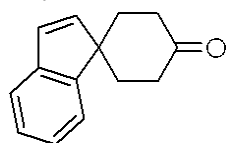
ジスピロ[1,3-ジオキサラン-2,1'-シクロヘキサン-4',1''-インデン]

氷浴で冷却したTHF (10 mL) 中のインデン (0.5 g、4.3 mmol) の溶液にTHF (8.6 mL、8.6 mmol) 中のLHMDS の1 M 溶液を添加した。30分間攪拌した後、THF (5 mL) 中の上記粗ジメシレート溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、冷水の添加によりクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで2回抽出した。混合抽出物をMgSO₄ で乾燥させ濃縮した。1:5 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により250 mg (26%) の標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 243、実測値 243

【0200】

工程 E

【化75】



【0201】

4H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-オン

THF (3 mL) 中の工程 D のケタール (0.24 g、1 mmol) の溶液に1N HCl (3 mL) 溶液を添加した。室温で一晩攪拌後、溶液をEtOAcおよび飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈した。有機相を分離し水層をEtOAcで2回抽出した。混合有機相を MgSO₄ で乾燥させ濃縮した。1:5 EtOAc/ヘキサンで抽出するシリカゲルでの精製により170 mg (86%) の標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 199、実測値 199

【0202】

工程 F

10

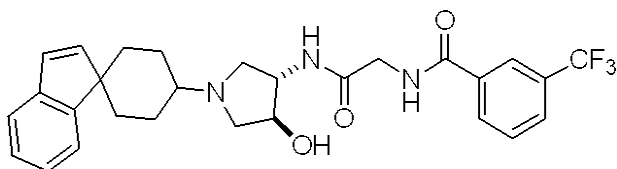
20

30

40

50

【化 7 6】



【 0 2 0 3】

N-(2-([(3S,4S)-4-ヒドロキシ-1-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-イル]ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

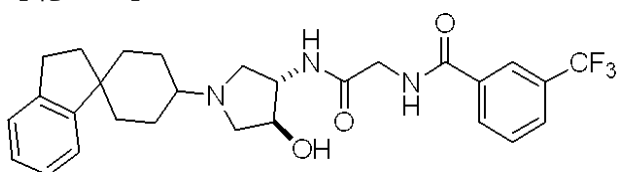
工程 E、実施例 1からのピロリジン 中間体の工程 Eのケトンによる、実施例6に記載と類似の手順を用いた還元的アミノ化により標題化合物を得た。MS 計算値 $(M+H)^+$ 514、実測値 514

10

【 0 2 0 4】

実施例 52

【化 7 7】



20

【 0 2 0 5】

N-(2-([(3S,4S)-1-(2',3'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

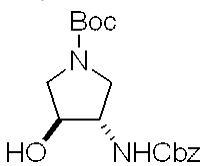
実施例 52の化合物の触媒としてPd/Cを用いた水素化により標題化合物を得た。MS 計算値 $(M+H)^+$ 516; 実測値 516

【 0 2 0 6】

実施例 53

工程 A

【化 7 8】



【 0 2 0 7】

tert-ブチル (3S,4S)-3-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

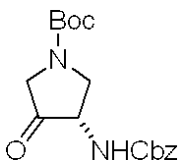
THF (40 mL) 中の1.4 gの実施例 1 の工程 C からのアミン(6.9 mmol)の溶液に、2.1 gのCbzSu (8.4 mmol)次いで Et_3N (1.1 mL、7.6 mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAc/水に取り出した。二相を分離し、水相をEtOAcで2回抽出した。混合有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ減圧下で濃縮した。2:1 ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより1.6 g (68%)の標題化合物を得た。MS 実測値: 237.2 $(M-Boc+1)^+$ 、336.9 $(M+1)^+$ 、359.2 $(M+Na)^+$ 。

40

【 0 2 0 8】

工程 B

【化 7 9】



50

【 0 2 0 9 】

tert-ブチル (3S)-3-{{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

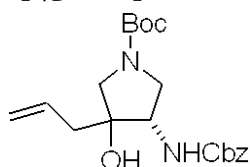
-78 に冷却したTHF (10 mL)中の0.7 mLのオキサリルクロリドの溶液に、1.5 mLの無水DMSOを添加した。5分間の攪拌後、20 mLの無水THF中の1.6 g の工程 Aのアルコール 中間体の溶液を添加し、さらに2.3 mLのトリエチルアミンを添加した。冷浴を除いた。反応を室温で0.5時間を攪拌した。反応混合物を 50/50 mLのEtOAc/水でクエンチした。水相をEtOAcで2回抽出した。混合有機相をNa₂SO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。2:1 ヘキサン/EtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより1.44 gの標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 335

10

【 0 2 1 0 】

工程 C

【 化 8 0 】



【 0 2 1 1 】

tert-ブチル (4S)-3-アリル-4-{{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

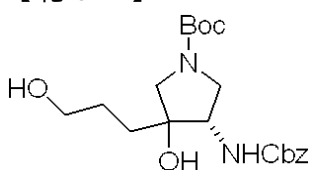
20

0 に冷却した20 mLの無水THF中の1.44 gの工程 Bのケトンの溶液に、6.2 mLの1 M 臭化アリルマグネシウム溶液を添加した。すぐに色が暗色になった。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を50/50 mLのEtOAc/水でクエンチした。水相をEtOAcで2回抽出した。混合有機相をNa₂SO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。3:1 ~ 2:1 ヘキサン/EtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより0.85 gの標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 377.

【 0 2 1 2 】

工程 D

【 化 8 1 】



30

【 0 2 1 3 】

tert-ブチル (4S)-4-{{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-1-カルボキシレート

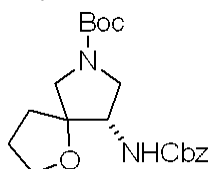
20 mLの無水THF中の0.85 gの工程 Cのアリルアルコールの溶液に、15 mLの0.5 N 9-BBN溶液を添加した。反応を2日間攪拌した。水 (0.5 mL)を添加し、次いで1 mLの30% H₂O₂ および1 mL のNaOAc/水を添加した。1時間攪拌した後、有機相を分離した。水溶液をHClで中和しEtOAcで2回抽出した。混合有機相をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。溶出液として純粋なEtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより 0.80 gの標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 395

40

【 0 2 1 4 】

工程 E

【化 8 2】



【0 2 1 5】

tert-ブチル (9S)-9-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート

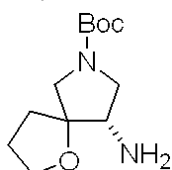
0 の15 mLのジクロロメタン中の0.80 gの工程 D のジオールの溶液に、0.2 mLのメタン
 スルホニルクロリドおよび0.8 mLのトリエチルアミンを添加した。1時間撹拌した後、
 混合物を60 で一晩還流した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をtOAc/水に取り出し、二
 相を分離した。水相をEtOAcで2回抽出した。混合有機物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を
 減圧下で除去した。溶出液として15% EtOAc/ヘキサン～100% EtOAcを用いるシリカゲルで
 のカラムクロマトグラフィーにより 0.32 gの標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 377.

10

【0 2 1 6】

工程 F

【化 8 3】



20

【0 2 1 7】

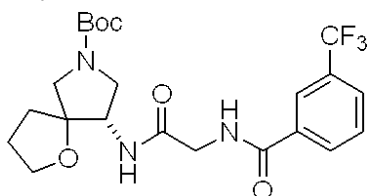
tert-ブチル (9S)-9-アミノ-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート

上記で得たサンプル(0.3 g)を10 mLのメタノールに溶解した。それに 0.2 gのPd/Cを添
 加した。混合物を1気圧のH₂バルーン下で一晩撹拌し、ろ過した。溶媒を減圧下で除き、
 0.22 gの粗生成物を得た。2:1 EtOAc/MeOHで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラ
 フィーにより0.13 g (64%)の標題化合物を得た。MS 実測値: 143.1 (M-Boc+1).

【0 2 1 8】

工程 G

【化 8 4】



【0 2 1 9】

tert-ブチル (9S)-9-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ
]-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート

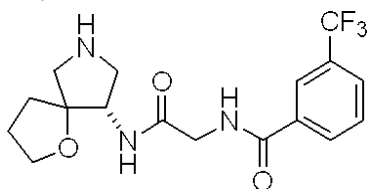
40

氷浴中のDMF (7 mL)中の工程 Fのアミン(0.13 g、0.54 mmol)および(3-トリフルオロメ
 チルベンゾイルアミノ)酢酸 (0.133 g、0.54 mmol)の溶液に、BOP 試薬 (0.238 g、0.54
 mmol)、次いでトリエチルアミン (0.5 mL、3.5 mmol)を添加した。反応を室温で一晩撹拌
 した。溶媒を60 で完全真空下で除去した。残渣をEtOAc/ NaHCO₃ 水溶液に取り出した。
 二相を分離し水相をEtOAcで2回抽出した。混合有機相をNa₂SO₄で乾燥させ減圧下で濃縮
 した。EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより0.18 g (70%)の
 標題化合物を2つのジアステレオマーの混合物として得た。MS (M+H)⁺ 472

【0 2 2 0】

工程 H

【化 8 5】



【 0 2 2 1】

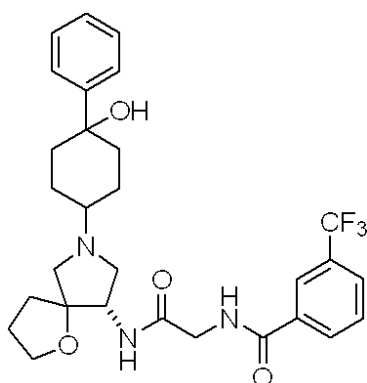
N-{2-[(9S)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-9-イルアミノ]-2-オキソエチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

工程 G の中間体 (0.18 g) を 5 mL の 4 N HCl / ジオキサン と混合した。溶液を 2 時間攪拌し 10
減圧下で濃縮した。MS (M+H)⁺ 372.

【 0 2 2 2】

工程 I

【化 8 6】



【 0 2 2 3】

N-(2-{[(9S)-7-(4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-9-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

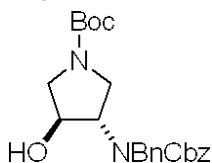
THF (5 mL) 中の工程 H のアミン (90 mg、0.243 mmol) および 4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキサノン (43 mg、0.226 mmol) の溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (129 mg、0.61 mmol)、次いで Et₃N (0.29 mL、2 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩 30
攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc / NaHCO₃ 水溶液に取り出した。二相を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。混合有機相を乾燥させ (Na₂SO₄) 濃縮した。分取 HPLC による精製により 2 つの異性体を得た。MS: 546.4 (M+1)⁺.

【 0 2 2 4】

実施例 54

工程 A

【化 8 7】



【 0 2 2 5】

tert-ブチル (3S,4S)-3-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

DMF (20 mL) 中の 実施例 1 の工程 B から の中間体 (3.2 g、11 mmol) および N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (4.23 g、11 mmol) の溶液に NEt₃ (4.6 mL、33 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、水で希釈した。その結果得られた溶液を EtOAc で 3 回抽出した。混合抽出物を塩水で 3 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ濃縮した。30% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (2.5 g、53%) を油として 50
得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 427、実測値 449 (M+Na)⁺.

10

20

30

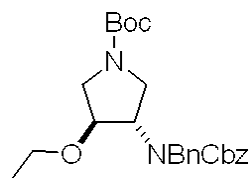
40

50

【 0 2 2 6 】

工程 B

【 化 8 8 】



【 0 2 2 7 】

tert-ブチル (3S,4S)-3-{ベンジル[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-エトキシ
ピロリジン-1-カルボキシレート

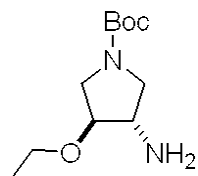
10

氷浴で冷却したTHF (6 mL)中の上記中間体 (1 g、2.3 mmol)の溶液にNaH (184 mg、4.6 mmol)を添加した。30分間混合物を撹拌した後、ヨードエタン (0.96 mL、12 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、NH₄Cl水溶液でクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。ヘキサン中10% EtOAcで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (0.9 g、90%)を油として得た。MS (M+H)⁺ 455、実測値 478 (M+Na)⁺。

【 0 2 2 8 】

工程 C

【 化 8 9 】



20

【 0 2 2 9 】

tert-ブチル (3S,4S)-3-アミノ-4-エトキシピロリジン-1-カルボキシレート

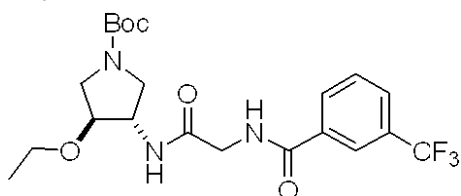
上記中間体 (2.0 g、4.5 mmol)をMeOHに溶解した。それに炭素上のPd(OH)₂ (0.2 g)を添加した。混合物を55psiで一晩撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。MS 計算値 (M+H)⁺ 231、実測値 231。

30

【 0 2 3 0 】

工程 D

【 化 9 0 】



【 0 2 3 1 】

tert-ブチル (3S,4S)-3-エトキシ4-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート

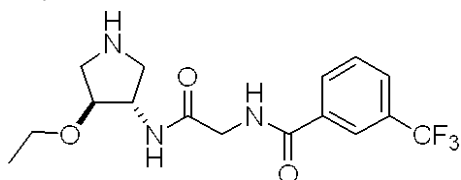
40

氷浴で冷却したDMF (20 mL)中のアミン (1.0 g、4.43 mmol)および(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)酢酸 (1.09 g、4.43 mmol)の溶液にBOP (1.96 g、4.43 mmol)、次いでNEt₃ (5 mL)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcに取り出した。その結果得られた溶液をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。2:1 EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでの精製により標題化合物 (1.8 g、88%)を固体として得た。MS (M+H)⁺ 460、実測値 460。

【 0 2 3 2 】

工程 E

【化 9 1】



【 0 2 3 3】

N-(2-((3S,4S)-4-エトキシピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

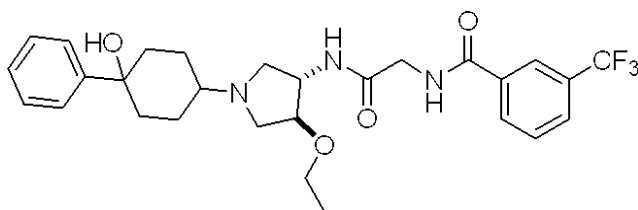
上記中間体をジオキサン (20 mL)中の4 N HClに溶解した。室温で2時間撹拌した後、溶媒を除き固体を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 360、実測値 360.

10

【 0 2 3 4】

工程 F

【化 9 2】



20

【 0 2 3 5】

N-(2-((3S,4S)-4-エトキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

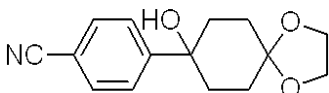
上記アミンの実施例 6、工程 Aのケトンによる、実施例6に記載と類似の手順を用いた還元的アミノ化により標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 534、実測値 534.

【 0 2 3 6】

実施例 55

工程 A

【化 9 3】



30

【 0 2 3 7】

4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ベンゾニトリル

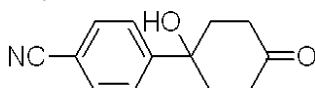
アルゴン下の260 mL の乾燥THFおよび 70 mL の乾燥ヘキサン中の4-プロモベンゾニトリル (10 g、0.055 mol)の溶液を、液体窒素-Et₂O浴中で-100 に冷却した。n-ブチルリチウム (34.3 mL、0.055 mol、ヘキサン中1.6 M 溶液)を内部温度が-95 を超えないように滴下した。橙色溶液をさらに10分間-100 ~ -95 で撹拌し、10分間かけて55 mLの乾燥THF中の1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール (8.75 g、0.055 mol)の溶液で少しずつ処理し、再び注意深く温度を-95 未満に維持した。反応混合物を10分間 -100 ~ -95 で撹拌し、20 に昇温させ氷水 (400 mL)に注いだ。有機層を分離し、水層をEt₂O (200 mL)で2回抽出した。混合有機抽出物を MgSO₄で乾燥させ、蒸発させ、14.1 g の白色結晶固体を得た。Et₂Oでの粉碎により9.9 g (70% 収率)の白色結晶を得た：¹HNMR (CDCl₃) 1.6-2.2 (8H、m、シクロヘキサン)、3.97 (4H、s、ケタール)、7.63 (4H、s、Ar)；MS: 260 (M+1)⁺

40

【 0 2 3 8】

工程B

【化 9 4】



【 0 2 3 9】

4-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)ベンゾニトリル

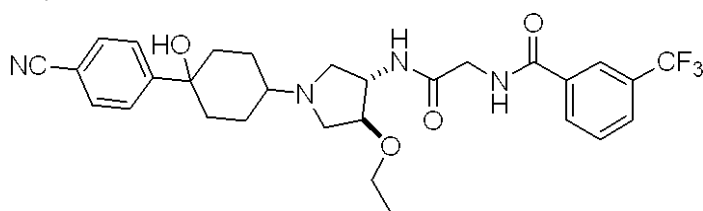
4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ベンゾニトリル (520 mg、2.0 mmol)を10 mLのTHFと10 mLの1 N HCl 水溶液の混合溶媒に室温で溶解した。反応混合物を次いで60 °Cで1時間撹拌した。溶液を室温まで冷却し飽和 NaHCO₃ 水溶液でpH 7-8に調整した。有機層を分離し、水層をEtOAc (20 mL X 2)で2回抽出した。混合有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させて油残渣を得た。40% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー等級)により410 mg (95%)の所望の生成物を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 7.7 (2H、d、J=11.0 Hz)、7.42 (2H、d、J=10.7 Hz)、4.10 (H、s)、2.79-2.74 (2H、m)、2.63-2.49 (2H、m)、1.95-1.89 (2H、m)、1.67-1.59 (2H、m); MS: 216 (M+1)⁺

10

【 0 2 4 0】

工程 C

【化 9 5】



20

【 0 2 4 1】

N-[2-((3S,4S)-1-[4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]-4-エトキシピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

上記ケトンの実施例 54工程 Eからの中間体による、還元剤としてナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いた還元的アミノ化により標題化合物をクロマトグラフィー後に得た。MS: 559 (M+1)⁺

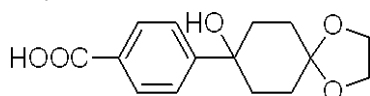
30

【 0 2 4 2】

実施例 56

工程 A

【化 9 6】



【 0 2 4 3】

4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)安息香酸

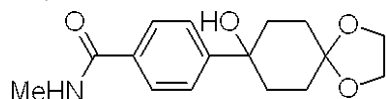
190 mLの2-メトキシエタノールおよび190 mLの2.5 N NaOH中の4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ベンゾニトリル (7.5 g、0.029 mol)の混合物をスチームバスで15時間加熱した。溶液を氷浴で冷却し、濃HCl でpH 7-8に調整し、蒸発させて乾燥させた。水 (375 mL)を添加し、pHをHCl で2に調整した。黄褐色固体をろ別し、水で洗浄して、7.6 g (94% 収率)の4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)安息香酸を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 1.6-2.3 (8 H、m、シクロヘキサン)、4.00 (4 H、s、ケタール)、7.60 (2 H、s、Ar)、8.00 (2 H、Ar); MS: 279 (M+1)⁺

40

【 0 2 4 4】

工程 B

【化 9 7】



【 0 2 4 5】

4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N-メチルベンズアミド

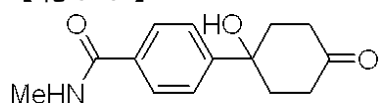
4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)安息香酸 (560 mg、2 mmol)、メチルアミン (1.2 mL、2.0 M THF 溶液)、BOP 試薬 (1.07 g、2.4 mmol) および 0.8 mL (6 mmol) のトリエチルアミンを 15 mL の DMF に室温で溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。50% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでの直接クロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー等級) により 410 mg (70%) の所望の生成物を得た: ^1H NMR (CDCl_3) 7.76 (2 H, d, $J=11.2$ Hz)、7.56 (2 H, d, $J=10.9$ Hz)、5.01 (H, s)、3.90 (4 H, s)、3.37 (3 H, s)、2.80-2.75 (2 H, m)、2.60-2.45 (2 H, m)、1.95-1.90 (2 H, m)、1.63-1.52 (2 H, m); MS: 292 ($M+1$) $^+$

10

【 0 2 4 6】

工程 C

【化 9 8】



20

【 0 2 4 7】

4-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)-N-メチルベンズアミド

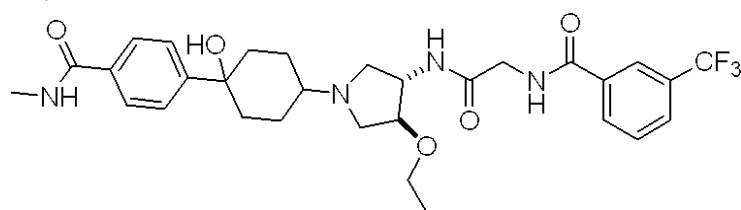
4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N-メチルベンズアミド (410 mg、1.4 mmol) を 7 mL の THF と 7 mL の 1 N HCl 水溶液の混合溶媒に室温で溶解した。反応混合物を次いで 60 で 1 時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 7-8 に調整した。有機層を分離し、水層を EA (20 mL \times 2) で 2 回抽出した。混合有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させ油残渣を得た。40% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー等級) により 410 mg (90%) の所望の生成物を得た: ^1H NMR (CDCl_3) 7.78 (2 H, d, $J=11.2$ Hz)、7.51 (2 H, d, $J=10.9$ Hz)、4.10 (H, s)、3.37 (3 H, s)、2.79-2.74 (2 H, m)、2.63-2.49 (2 H, m)、1.95-1.89 (2 H, m)、1.67-1.59 (2 H, m); MS: 248 ($M+1$) $^+$.

30

【 0 2 4 8】

工程 D

【化 9 9】



40

【 0 2 4 9】

N-(2-[(3S,4S)-4-エトキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-{4-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を、上記ケトンの実施例 54 工程 E からの中間体による、還元剤としてナトリウム トリアセトキシボロヒドリドを用いた還元的アミノ化、次いでクロマトグラフィーにより調製した。MS ($M+H$) $^+$ 591

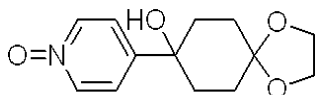
【 0 2 5 0】

実施例 57

工程 A

50

【化 1 0 0】



【 0 2 5 1】

8-(1-オキシドピリジン-4-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

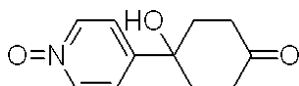
20 mLのメチレンクロリド中の2.35 g (10 mmol)の8-ピリジン-4-イル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(実施例 7に記載の手順にしたがって調製)の溶液に2.6 g (15 mmol)の mCPBAを添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより標題化合物(2.45 g、98%)を得た。

10

【 0 2 5 2】

工程 B

【化 1 0 1】



【 0 2 5 3】

4-ヒドロキシ-4-(1-オキシドピリジン-4-イル)シクロヘキサノン

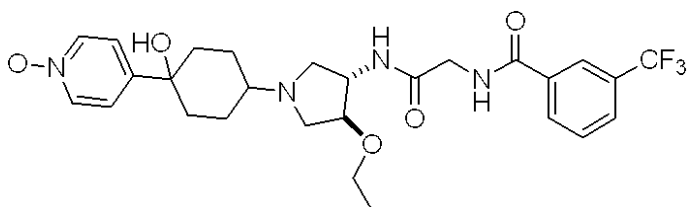
標題化合物を同じ典型的脱保護手順を用いて8-(1-オキシドピリジン-4-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オールから合成した。

20

【 0 2 5 4】

工程 C

【化 1 0 2】



【 0 2 5 5】

30

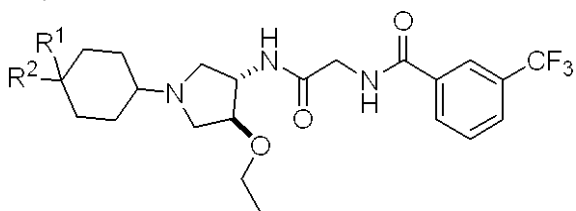
N-[2-((3S,4S)-4-エトキシ1-[4-ヒドロキシ-4-(1-オキシドピリジン-4-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を典型的還元的アミノ化手順を用いて調製した。MS (M+H)⁺ 551

【 0 2 5 6】

以下の化合物を実施例 54-57と同様の手順にしたがって調製した。

【化 1 0 3】



40

【 0 2 5 7】

【表 3 - 1】

実施例 #	R ₁	R ₂	MS (M+H) ⁺
58	OH	4-メチルフェニル	548
59	OH	4-メトキシフェニル	564
60	OH	3-メトキシフェニル	564
61	OH	4-フルオロフェニル	552
62	OH	3-フルオロフェニル	552
63	OH	4-クロロフェニル	568
64	OH	3,4-メチレンジオキシ フェニル	578
65	OH	ピリジン-2-イル	535
66	OH	ピリジン-3-イル	535
67	OH	ピリジン-4-イル	535
68	OH	4-メチルピリジン-2-イル	549
69	OH	5-メチルピリジン-2-イル	549
70	OH	6-メチルピリジン-2-イル	549
71	OH	6-メトキシピリジン-3-イル	565
72	OH	1-オキシドピリジン-3-イル	551
73	OH	1-オキシドピリジン-2-イル	551
74	OH	キノリン-4-イル	585
75	OH	3-シアノフェニル	559
76	OH	3-(メチルアミノカルボニル)フェニル	591

10

20

【表 3 - 2】

実施例 #	R ₁	R ₂	MS (M+H) ⁺
77	H	ピリジン-3-イル	519
78	H	ピリジン-4-イル	519
79	H	ピリジン-2-イル	519
80	H	1-オキシドピリジン-2-イル	535
81	H	1-オキシドピリジン-3-イル	535
82	H	1-オキシドピリジン-4-イル	535
83	H	6-メトキシピリジン-3-イル	549
84	H	4-(モルホリン-4-イル カルボニル)フェニル	631
85	H	5-(モルホリン-4-イルカルボニル) ピリジン-2-イル	632
86	H	6-(モルホリン-4-イルカルボニル) ピリジン-3-イル	632
87	H	4-(4-メチルピペラジン-1-イル カルボニル)フェニル	644
88	H	3-メチル1H-ピラゾール-1-イル	522
89	H	3-トリフルオロメチル-1H- ピラゾール-1-イル	576

30

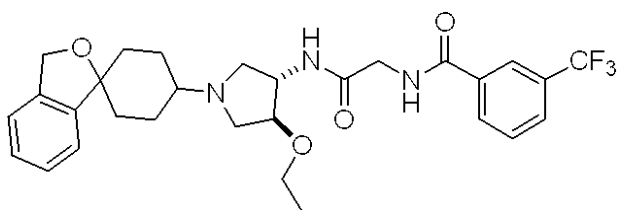
40

50

【 0 2 5 8 】

実施例 90

【 化 1 0 4 】



【 0 2 5 9 】

10

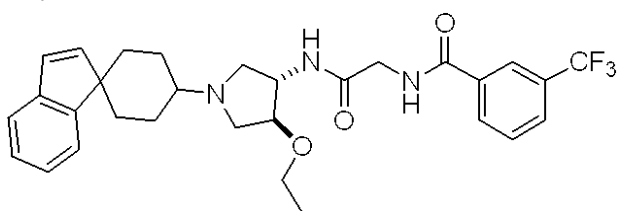
N-(2-{[(3S,4S)-4-エトキシ1-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例 54に記載のものと類似の順序を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 546、実測値 546.

【 0 2 6 0 】

実施例 91

【 化 1 0 5 】



20

【 0 2 6 1 】

N-(2-{[(3S,4S)-4-エトキシ1-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-イル]ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

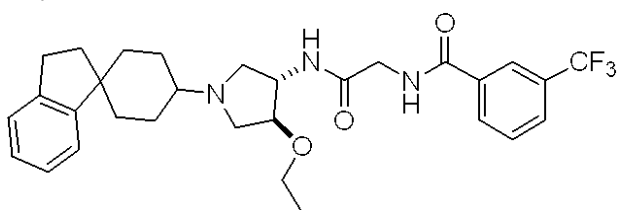
標題化合物を実施例52に記載のものと類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 542、実測値 542.

【 0 2 6 2 】

30

実施例 92

【 化 1 0 6 】



【 0 2 6 3 】

N-(2-{[(3S,4S)-1-(2',3'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-イル)-4-エトキシピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

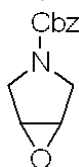
標題化合物を実施例54に記載のものと類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 544、実測値 544

【 0 2 6 4 】

実施例 93

工程 A

【化 1 0 7】



【 0 2 6 5】

ベンジル 6-オキサ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート

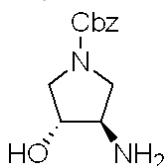
700 mLのメチレンクロリド中の 30 g (133 mmol)のベンジル 3-ピロリン-1-カルボキシラートの溶液に57.2 g (200 mmol)のmCPBAを添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、250 mLの20% NaHSO₃ 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、水層をメチレンクロリドで2回(100 mLX2)抽出した。混合抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で2回(250 mLX2)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。40% EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより標題化合物 (24 g、83%)を得た。MS (M+H)⁺ 220.

10

【 0 2 6 6】

工程 B

【化 1 0 8】



20

【 0 2 6 7】

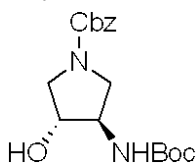
ベンジル (3S,4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

80 mLのメタノール中の20.7 g (94.4 mmol)のベンジル 6-オキサ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートの溶液に、80 mLの水酸化アンモニウムを添加した。反応混合物を60 °で一晩攪拌した。反応混合物の減圧下での濃縮により油残渣(22.3 g、94.4 mmol)を得、これを次のN-Boc-保護反応に直接用いた。MS (M+H)⁺ 237.

【 0 2 6 8】

工程 C

【化 1 0 9】



ベンジル (3S,4S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート

200 mL のTHF中の22.3 g (94.4 mmol)の上記アミノアルコールの溶液に、26.8 g (123 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートおよび17.1 mL (123 mmol)のトリエチルアミンを0 °で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を100 mL の酢酸エチルと100 mL の水でクエンチした。有機相を分離し、水層を酢酸エチルで2回(100 mLX2)抽出した。混合抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で2回(250 mLX2)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。70% EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより標題化合物(27.3 g、86%)を得た。MS (M+H)⁺ 337

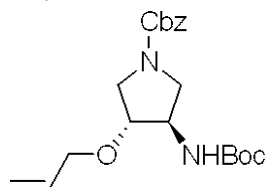
30

40

【 0 2 6 9】

工程 D

【化 1 1 0】



【 0 2 7 0】

ベンジル (3S,4S)-3-(アリルオキシ)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

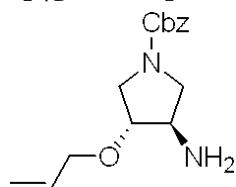
120 mLのTHF中の26 g (77 mmol)のベンジル 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、5 g (211 mmol)の水素化ナトリウムを0 で添加した。反応混合物を0 で1時間攪拌し、次いで10 mL (115 mmol)のアリルプロミドを添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で一晩連続して攪拌した。水 (50 mL)を添加して反応をクエンチした。有機相を分離し、水層を酢酸エチルで2回(100 mLX2)抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。2 5% EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより標題化合物 (21.3 g、73%)を得た。MS (M+H)⁺ 377

10

【 0 2 7 1】

工程 E

【化 1 1 1】



20

【 0 2 7 2】

ベンジル (3S,4S)-3-(アリルオキシ)-4-アミノピロリジン-1-カルボキシラート

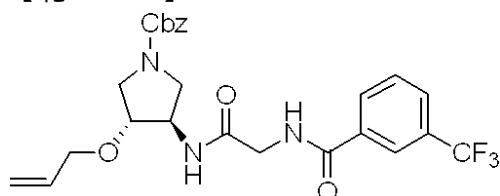
125 mLのTHF中の21.3 g (56.6 mmol)のベンジル 3-(アリルオキシ)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、250 mLのジオキサン中の4 N HCl溶液を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して油残渣を得た。この残渣を200 mLの飽和 NaHCO₃ 水溶液に再溶解した。混合物をpH 7-8に調整し、酢酸エチルで2回(100 mLX2)抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて油残渣を得た。5% MeOH-EtOAcを用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより標題化合物(10.5g、68%)を得た。MS (M+H)⁺ 277

30

【 0 2 7 3】

工程 F

【化 1 1 2】



40

【 0 2 7 4】

ベンジル (3S,4S)-3-(アリルオキシ)-4-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

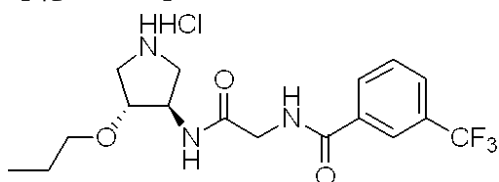
150 mLのDMF中の10 g (36 mmol)のベンジル 3-(アリルオキシ)-4-アミノピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、12 g (105 mmol)のN-メチル モルホリン、19 g (44 mmol)のBOP 試薬および10 g (39 mmol)のグリシン酸誘導体を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。50% EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでの直接クロマトグラフィーにより標題化合物 (14.5 g、79.8%)を得た。MS (M+H)⁺ 506.

50

【 0 2 7 5 】

工程 G

【 化 1 1 3 】



【 0 2 7 6 】

N-(2-オキソ-2-{{(3S,4S)-4-プロポキシピロリジン-3-イル}アミノ}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ヒドロクロリド

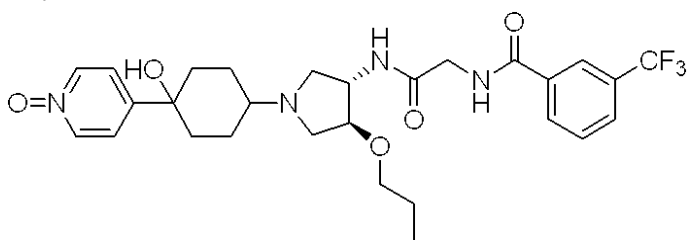
10

35 mLのメタノール中の3.7 gのベンジル 3-(アリルオキシ)-4-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]アセチル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、3.6 mLの6 N HCl 水溶液および171 mgの Pd/C (炭素上10%)を添加した。反応混合物を水素 (40 psi)下で一晩室温で撹拌した。混合物をセライトでろ過し減圧下で濃縮して標題化合物 (1.73g、58%)を得た。MS (M+H)⁺ 374.

【 0 2 7 7 】

工程 H

【 化 1 1 4 】



20

【 0 2 7 8 】

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-ヒドロキシ-4-(1-オキシドピリジン-4-イル)シクロヘキシル]-4-プロポキシピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

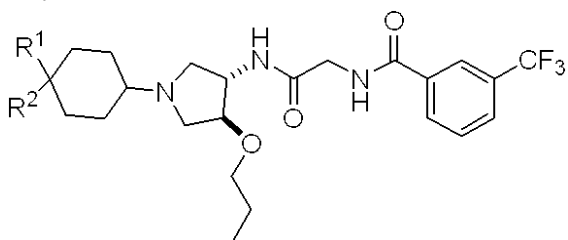
30

この化合物をN-(2-オキソ-2-{{[4-プロポキシピロリジン-3-イル]アミノ}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ヒドロクロリドおよび4-ヒドロキシ-4-(1-オキシドピリジン-4-イル)シクロヘキサノンから典型的還元的アミノ化手順にしたがって合成した。MS (m/e): 565 (M+1)⁺

【 0 2 7 9 】

以下の化合物を実施例93に記載の手順にしたがって調製した。

【 化 1 1 5 】



40

【 0 2 8 0 】

【表 4】

実施例 #	R ₁	R ₂	MS (M+H) ⁺
94	OH	フェニル	548
95	OH	4-メトキシフェニル	578
96	OH	3,4-メチレンジオキシフェニル	592
97	OH	ピリジン-2-イル	549
98	OH	ピリジン-3-イル	549
99	OH	ピリジン-4-イル	549
100	OH	キノリン-4-イル	599
101	OH	6-メトキシピリジン-3-イル	579
102	OH	4-メチルピリジン-2-イル	563
103	OH	5-メチルピリジン-2-イル	563
104	OH	6-メチルピリジン-2-イル	563
105	OH	6-メトキシピリジン-2-イル	579
106	OH	1-オキシドピリジン-3-イル	565
107	H	ピリジン-3-イル	533
108	H	ピリジン-4-イル	533
109	H	3,5-ジメチル1H-ピラゾール-1-イル	550
110	H	3-メチル1H-ピラゾール-1-イル	536
111	H	1-オキシドピリジン-3-イル	549

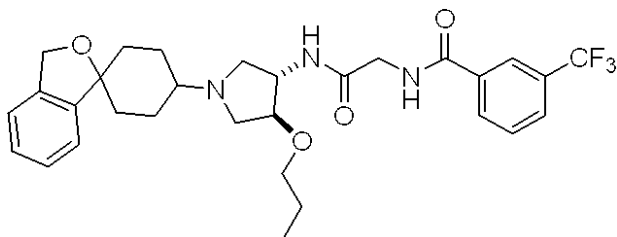
10

20

【0281】

実施例 112

【化 116】



30

【0282】

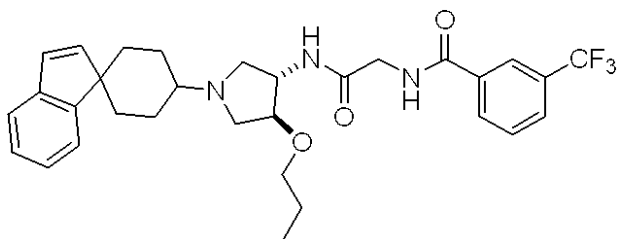
N-(2-オキソ-2-{[(3S,4S)-4-プロポキシ1-(3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例93に記載のものと類似の順序を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 560、実測値 560

【0283】

実施例 113

【化 117】



40

【0284】

N-(2-オキソ-2-{[(3S,4S)-4-プロポキシ1-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-4-

50

イルピロリジン-3-イル]アミノ}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

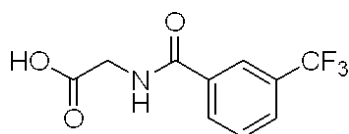
標題化合物を実施例93に記載のものと類似の順序を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)
+ 556、実測値 556

【0285】

実施例 114

工程 A

【化118】



10

【0286】

(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)酢酸

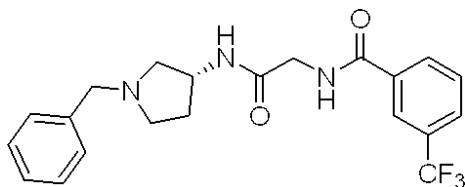
MeCN (400 mL)および 2 M NaOH (250 mL)中の0 のグリシン (15.014 g、0.20 mol)の迅速攪拌溶液に0 でゆっくりと30分間かけて75 mLのMeCN中の3-(トリフルオロメチル)-ベンゾイル クロリド (41.714 g、0.20 mol)の溶液を添加した。濁った黄色の溶液を0 で30分間攪拌した。反応混合物を3 M HClでpH = 3へと酸性にし、ロータリー・エバポレータでMeCNを除いた。その結果得られた混合物をEtOAc (400 mL x 3)で抽出した。混合有機層を乾燥させ、ろ過濃縮し、明黄色固体 (48.53 g)を得、これをトルエン (500 mL)で粉砕した。ろ過後、固体生成物を冷トルエンでろ液が無色となるまで洗浄した。非常に減圧下で週末にかけて乾燥した後、白色粉末生成物: 44.60 g (90%)を得た。MS (M+H⁺) = 248.1. ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.70 (br s, 1 H)、9.17 (m, 1H)、8.20 (dd, 2H)、7.94 (d, 1H)、7.78 (m, 1H)、3.97 (d, 2H).

20

【0287】

工程 B

【化119】



30

【0288】

N-(2-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

N₂下の-10~-15 の乾燥THF (30 mL)中の (3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)酢酸 (4.2 g、17 mmol) およびNMM (2.8 mL、25.5 mmol)の溶液に、ゆっくりとイソブチルクロロホーメート (2.4 mL、17.85 mmol)をシリンジを介して添加した。反応混合物は徐々に桃色になった。15分後、THF (15 mL)中の (3R)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン (3.0 g、17 mmol)の溶液を上記混合無水物に20分間かけて添加し、反応温度を < -10 に維持した。反応混合物は暗赤色になり、1時間後反応混合物を室温まで昇温させ、水 (25 mL)でクエンチし、EtOAc x 3で抽出し、乾燥させ、ろ過濃縮して橙色固体を得た。MeCNを添加し、濃縮して EtOAcを除いた。次いで MeCN (15-20 mL)を添加してスラリーを得、これを氷浴で冷却し、30分間攪拌した。ろ過後、固体生成物を冷MeCN (10-15 mL)でろ液が無色となるまですすいだ。非常に減圧下で一晩乾燥させた後、淡黄色固体生成物: 5.0 g (73%)を得た。MS (M+H⁺) = 406.2; ¹H NMR (CDCl₃) 8.16 (s, 1 H)、8.00 (dd, 1H)、7.78 (dd, 1H)、7.57 (m, 1H)、7.25 (m, 6H)、7.06 (m, 1H)、6.39 (m, 1H)、4.48 (m, 1H)、4.04 (d, 2H)、3.62 (d, 2H)、2.86 (m, 1H)、2.63 (m, 1H)、2.57 (m, 1H)、2.36 (m, 2H)

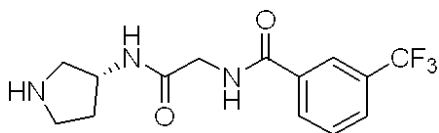
40

【0289】

工程 C

50

【化 1 2 0】



【0 2 9 0】

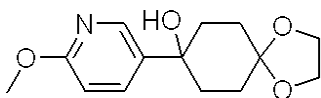
N-((R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
MeOH (50 mL)に溶解した工程 Bの化合物(14.0 g、34.5 mmol)を含むParr 振盪フラスコに、水酸化パラジウム (2.8 g、20 wt%)を添加した。懸濁液を室温で水素 (55 psi)下で一晩振盪した。混合物をセライトでろ過し、濃縮して標題化合物を白色固体として得た；
収率 10.5 g、97%；¹H NMR (CDCl₃) 9.06 (t, 1H)、8.20 (m, 3H)、7.94 (d, 1H)、7.75 (t, 1H)、4.23 (m, 1H)、3.89 (d, 2H)、3.00 - 3.22 (m, 4H)、2.82 (m, 1H)、2.05 (m, 1H)、1.73 (m, 1H)；MS m/z = 316.3 (M+H)⁺

10

【0 2 9 1】

工程 D

【化 1 2 1】



【0 2 9 2】

8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール

乾燥3-首フラスコにおいて、5-ブロモ-2-メトキシピリジン(12.6 g、67.2 mmol)を乾燥 THF (130 mL)に溶解し、78 °CにN₂下で冷却した。ヘキサン中の2.5M n-BuLi (28.2 mL、70.4 mmol)を滴下し、混合物を-78 °Cで50分間撹拌した。ピリジン混合物に乾燥THF (25 mL)中の1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケタール (10.0 g、64.0 mmol)の溶液をゆっくりと添加した。その結果得られた混合物を-78 °Cで80分間撹拌した。反応を飽和 NH₄Clでクエンチし、CH₂Cl₂(3x)で抽出した。混合抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して黄色油を得た。10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を黄色固体として得た；収率 16.5 g、62.2 mmol、97%；¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (s, 1H)、7.72 (d, 1H)、6.69 (d, 1H)、3.96 (t, 4H)、3.91 (s, 3H)、2.21 (s, 1H)、2.08 (m, 4H)、1.82 (m, 2H)、1.66 (m, 2H)；MS m/z = 266.1 (M+H)⁺

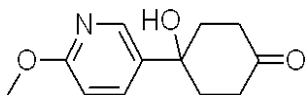
20

30

【0 2 9 3】

工程 E

【化 1 2 2】



【0 2 9 4】

4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-シクロヘキサノン

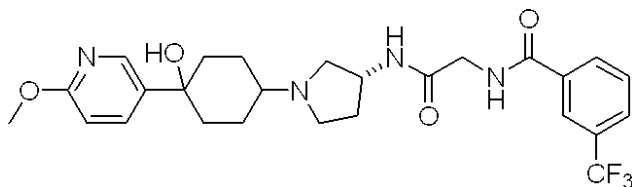
THF (100 mL)中の工程 Dのケタール(11.5 g、43.3 mmol)の溶液に、3N HCl (75 mL)を添加し、溶液を室温で一晩撹拌した。溶液のpHを3N NaOH 溶液の添加により~11に調整した。ほとんどのTHFのロータリーエバポレーションによる除去後、水相をCH₂Cl₂(3x)で抽出した。混合抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た；収率 8.2 g、37.1 mmol、86%；¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、6.73 (d, 1H)、3.91 (s, 3H)、2.91 (m, 2H)、2.78 (s, 1H)、2.32 (m, 2H)、2.21(m, 4H)；MS m/z = 222.1.

40

【0 2 9 5】

工程 F

【化 1 2 3】



【 0 2 9 6】

N-((3R)-1-[4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-シクロヘキシル]-ピロリジン-3-イルカルバモイル)-メチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

乾燥 CH_2Cl_2 (1.0 L) 中のN-((3R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (5.0 g、15.9 mmol) 溶液を含む乾燥フラスコに、工程 E のケトン (4.56 g、20.6 mmol)、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.72 g、31.7 mmol) を添加した。その結果得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応を1N NaOH (250 mL) で中和し、 CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。混合抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、粘着性固体を得た。1% NH_4OH /15% MeOH/EtOAc で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより所望の異性体を白色固体として得た；収率 (極性の低い異性体のみ) 3.68 g、7.1 mmol、45%； ^1H NMR (CDCl_3) 8.28 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.75 (dd, 2H)、7.55 (m, 2H)、6.90 (d, 1H)、6.72 (d, 1H)、4.44 (m, 1H)、4.12 (s, 2H)、3.92 (s, 3H)、2.87 (m, 1H)、2.65 (m, 2H)、2.27 (m, 4H)、2.11 (bs, 1H)、1.93 (m, 2H)、1.64 (m, 5H)；MS m/z = 521.2 (M+H)

10

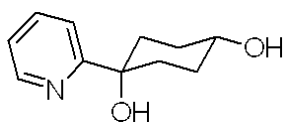
20

【 0 2 9 7】

実施例 115

工程 A

【化 1 2 4】



【 0 2 9 8】

シス-1-ピリジン-2-イルシクロヘキサン-1,4-ジオール

1L 4-首フラスコ中の LAH (50 mL、THF 中 1.0 M) の溶液に、THF (150 mL) を添加し、次いで THF (100 mL) 中の 4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イル-シクロヘキサノン (10.0 g、52.3 mmol) の溶液を 1.5 時間かけて滴下した。反応温度は約 30 のままであった。反応は HPLC 分析で判断して完了し、HPLC はまた、トランス対シスジオールの 1:9 の比を示していた。反応をゆっくりと水 (8 mL) および 15% NaOH (2 mL) を添加することによりクエンチし、混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して油 (10.1g) を得、これを 1% TEA/5% iIPA/ヘキサン (400 mL)、次いで 1% TEA/15% iIPA/10% tBME/ヘキサン (6 L) で溶出するシリカゲル (350g) のクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合し、減圧下で濃縮しシス-1-ピリジン-2-イルシクロヘキサン-1,4-ジオール (6.3 g、63%) を白色固体として得た。LC MS: 194.3 (M+H, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.54 (dd, 1H)、7.72 (dd, 1H)、7.68 (dd, 1H)、7.39 (d, 1H)、5.09 (bs, 1H)、3.82-3.76 (m, 1H)、2.56-2.49 (m, 1H)、2.01-1.98 (m, 2H)、1.96-1.84 (m, 2H)、1.80-1.75 (m, 2H)、1.64-1.58 (m, 2H)。

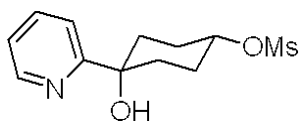
30

40

【 0 2 9 9】

工程 B

【化 1 2 5】



【 0 3 0 0】

シス-4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシルメタンスルホナート

THF (100 mL) 中の工程 A のアルコール (6.3 g、32.6 mmol) および TEA (13.6 mL、97.8 mmol)

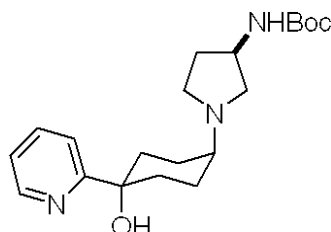
50

mol)の溶液に0 でメシルクロリド (3.78 mL, 48.9 mmol)を添加した。1.5時間攪拌した後、反応をLCMSで判断して完了した。反応を20% KHCO_3 (40 mL)の添加によりクエンチし、EtOAc (300 mL)で抽出した。有機層を10% KHCO_3 、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (100 mL)中70 で再結晶させ、固体を風乾させ、結晶性固体 (5.25g, 59.4%)を得た。LCMS: 272.3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%); ^1H NMR (CDCl_3) 8.54 (d, 1H)、7.76 (dd, 1H)、7.35 (dd, 1H)、7.26 (dd, 1H)、5.20 (bs, 1H)、4.86-4.77 (m, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.30-2.10 (m, 4H)、1.96-1.88 (m, 2H)、1.80-1.78 (m, 2H)。

【0301】

工程 C

【化126】



【0302】

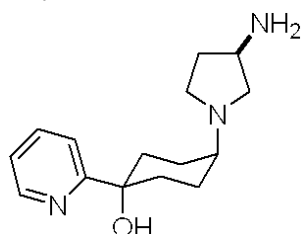
tert-ブチル [(3R)-1-(トランス-4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル メタンスルホナート (0.245 g, 0.9 mmol)およびtert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート (1.6 g, 8.59 mmol)をマイクロ波オープンチューブに入れた。無含水の (neat) 反応混合物をマイクロ波オープンに15分間71 で入れた。混合物を酢酸エチル / メタノール (100/0 ~ 10/90)中の1% NH_4OH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、tert-ブチル [(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。LC/MS: 362.2 ($\text{M}+\text{H}$, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.52 (m, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.19 (m, 1H)、4.86 (bs, 2H)、4.20 (bs, 1H)、2.82 (m, 1H)、2.68 (s, 1H)、2.56 (m, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.31 (s, 1H)、2.27-2.17 (m, 3H)、2.04-1.98 (m, 2H)、1.78-1.74 (m, 3H)、1.61 (m, 2H)、1.46 (s, 9H)。

【0303】

工程 D

【化127】



【0304】

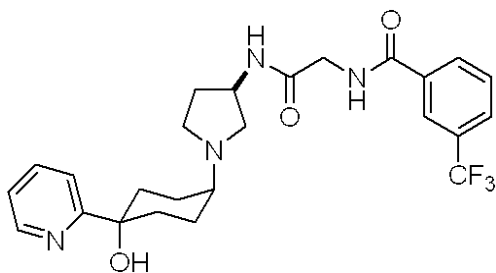
トランス-4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-ピリジン-2-イルシクロヘキサノール

tert-ブチル [(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート (50 mg, 0.14 mmol)に、1,4-ジオキサン (3 mL)中の4.0 M HClを室温で添加した。5分間攪拌後、生成物が沈殿した。混合物にメタノール (0.6 mL)を添加し、溶液はほとんど透明となり、粘着性物質がいくらか存在していた。反応はHPLCとLCMSにより判定して2時間半後に完了していた。結果として得られた混合物を濃縮して4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-ピリジン-2-イルシクロヘキサノール HCl 塩 (72 mg, 9%)を得た。LC/MS: 262.1 ($\text{M}+\text{H}$, 100%)

【0305】

工程 E

【化 1 2 8】



【0306】

10

N-(2-((3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

無水THF (5 mL)中の4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-ピリジン-2-イルシクロヘキサノール (69 mg、0.26 mmol)の溶液にTEA (0.10 mL)およびTHF (5.0 mL)中の(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-アセティック(60 mg、0.24 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (50 mg、0.26 mmol)の別の溶液を室温で添加し、ついでDMF (0.07 mL)およびさらなるTEA (0.05 mL)を溶液に完全に添加した。反応を室温で一晩攪拌し、水 (25 mL)でクエンチし、酢酸エチル (4 X 35 mL)で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除いた。残渣を酢酸エチル / メタノール (100/0 ~ 10/90)中の1% NH₄OH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、次いでCH₃AcCN/水中の0.05% TFAで溶出するHPLCで精製し、N-(2-((3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドビス(トリフルオロアセテート)のTFA塩(68 mg、57%)を得た。LRMS: 491 (M+H, 100%). ¹H NMR: (CD₃OD) 8.20 (s, 1H)、8.12 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.67 (t, 1H)、6.96 (s, 2H)、4.37 (m, 1H)、4.01 (s、2HH)、2.88 (m, 1H)、2.77 (m, 1H)、2.61 (m, 1H)、2.52 (m, 2H)、2.44 (q, 1H)、2.21 (m, 2H)、1.96 (m, 2H)、1.65 (m, 3H)、1.40 (m, 2H).

20

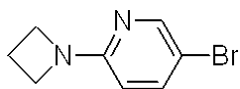
【0307】

実施例 116

工程 A

30

【化 1 2 9】



【0308】

2-アゼチジン-1-イル-5-プロモピリジン

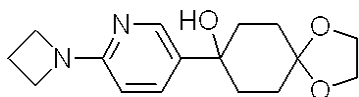
アゼチジンHCl塩 (590 mg、6.3 mmol)、5-プロモ-2-フルオロピリジン(1.11 g、6.3 mmol)、Cs₂CO₃ (4.1 g、12.6 mmol)および乾燥DMSO (7 mL)の混合物を攪拌し、95℃に20時間加熱した。反応混合物を冷却してろ過した。固体をH₂Oで処理し、CH₂Cl₂ x3で抽出した。混合有機層を乾燥させ、ろ過し、1.15 グラム (86%)の所望の生成物を明黄色固体として得た。MS (M+H⁺) = 213.0/215.0. ¹H NMR (CDCl₃) 8.18 (d, 1H)、7.50 (dd, 1H)、6.18 (d, 1H)、4.03 (t, 4H)、2.40 (q, 2H).

40

【0309】

工程 B

【化 1 3 0】



【0310】

8-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

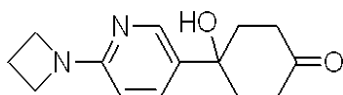
50

2-アゼチジン-1-イル-5-ブロモピリジン(64 mg、0.30 mmol)を乾燥THF (1.5 mL)に溶解し、-78 に冷却し、n-BuLi(0.196 mL、ヘキサン中1.6 M)を添加した。30分後、乾燥THF (0.2 mL)中の1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケタール (44.6 mg、0.286 mmol)の溶液を常に攪拌しながら-78 で滴下した。1時間後、反応をNH₄Cl (水溶液)によりクエンチし、ゆっくりと室温まで昇温させた。水層をCH₂Cl₂ x 3で抽出し、乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc)によって精製して35 mg (43%)の白色固体生成物を得た。MS (M+H⁺) = 291.1.

【0311】

工程 C

【化131】



【0312】

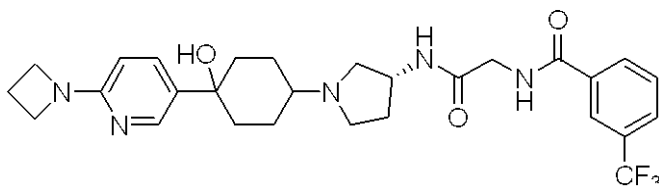
4-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサノン

8-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(35 mg)をTHF (1.2 mL)に溶解し、次いで3 M HCl (0.8 mL)を室温で添加した。その結果得られた溶液を室温で2時間攪拌し、氷浴中で6 N NaOHで塩基性にしてPH = 10とした。水層をCH₂Cl₂ x 3で抽出した。混合有機層を乾燥させ、ろ過し、ロータリー・エバポレーションさせ、28 mg (97%)の白色固体生成物を得、さらに精製しなかった。MS (M+H⁺) = 247.0

【0313】

工程 D

【化132】



【0314】

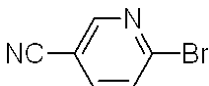
N-[2-((3R)-1-[4-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
乾燥CH₂Cl₂(19mL)中の4-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサノン (115 mg、0.467 mmol)およびN-((R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (140.4 mg、0.445 mmol)の溶液に、一部ずつNa(OAc)₃BH (198 mg、0.934 mmol)をN₂下で室温で添加した。反応混合物をN₂下で一晩(16時間)攪拌し、Na₂CO₃ (水溶液)で処理し、CH₂Cl₂ x 3で抽出し、乾燥させ、ろ過して濃縮し、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (20:80:0.5 MeOH/EtOAc/ NH₄OH)で精製して60 mg (25%)の所望の異性体生成物 (TLC上トップスポット)を白色固体として得た。MS (M+H⁺) = 546.1. ¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (m, 2H)、8.17 (m, 2H)、7.88 (m, 2H)、7.74 (m, 2H)、6.56 (d, 1H)、4.36 (m, 2H)、4.27 (m, 3H)、4.06 (m, 3H)、3.86 (m, 1H)、3.48 (m, 2H)、3.20 (m, 1H)、2.69 (m, 1H)、2.60 (m, 2H)、2.35-2.30 (m, 4H)、2.20-1.97 (m, 4H)、1.73 (m, 2H)

【0315】

実施例 117

工程 A

【化133】



【0316】

10

20

30

40

50

6-ブロモニコチノニトリル

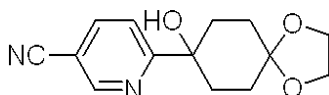
6-クロロニコチノニトリル (13.8 g、100 mmol) を三臭化リン (150 mL) 中32時間145 に加熱した。冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に三臭化リン (150 mL) を添加し、混合物を145 にさらに32時間加熱した。冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、氷-水混合物 (500 mL) を添加した。炭酸水素ナトリウムを添加して混合物を中性にし、生成物を酢酸エチル (3×250mL) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除き、残渣をクロマトグラフィーにかけ (ヘキサン-酢酸エチル)、14.9 g (81%) の6-ブロモニコチノニトリルを白色固体として得た: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (d, $J = 11.0$ Hz、1H)、7.80 (dd, $J = 3.1$ 、11.0 Hz、1H)、8.67 (d, $J = 3.1$ Hz、1H); MS m/z 183.0、185.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) .

10

【0317】

工程 B

【化134】



【0318】

6-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ニコチノニトリル

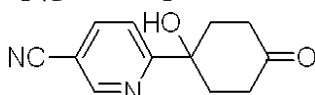
アルゴン下の50 mLの乾燥THFおよび15 mLの乾燥ヘキサン中の6-ブロモニコチノニトリル (2 g、0.011 mol) の溶液を液体窒素- Et_2O 浴中で-100 に冷却した。 n -ブチルリチウム (7.5 mL、0.011 mol、ヘキサン中1.6 M 溶液) を内部温度が-95 を超えないように迅速に滴下した。橙色溶液をさらに10分間 -100 ~ -95 で攪拌し、10分間かけて少しずつ55 mLの乾燥THF 中の1,4-シクロヘキサジオン モノエチレン ケタール (1.8 g、0.011 mol) の溶液で処理し、再び注意深く温度を-95未満に維持した。反応混合物を10分間-100 ~ -95 で攪拌し、20 に昇温させ、氷水 (400 mL) に注いだ。有機層を分離し、水層を2回 Et_2O (200 mL) で抽出した。混合有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて2.8 gの白色結晶固体を得た。 Et_2O による粉砕により1.9 g (67% 収率)の白色結晶を得た: MS: 261 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

【0319】

工程 C

【化135】



【0320】

6-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)ニコチノニトリル

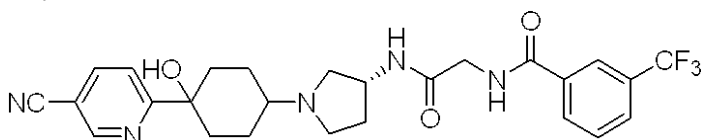
標題化合物を4-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)ベンゾニトリルについての正しい脱保護手順を用いて6-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ニコチノニトリルから合成した。

【0321】

40

工程 D

【化136】



【0322】

N-[2-((3R)-1-[4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例114と類似の還元的アミノ化手順を用いて合成した。 MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 5

50

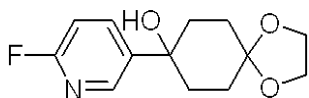
16.

【0323】

実施例 118

工程 A

【化137】



【0324】

8-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

10

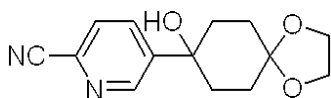
窒素下の50 mLの乾燥エーテル中の5-ブロモ-2-フルオロピリジン(2 g、0.011 mol)の溶液を-78 に冷却した。n-ブチルリチウム(7.5 mL、0.011 mol、ヘキサン中1.6 M 溶液)およびTMEDA(2.5 g、0.022 mol)を滴下した。橙色溶液をさらに1時間-78 で攪拌し、次いで10分間かけて20 mLの乾燥THF中の1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール(1.8 g、0.011 mol)の溶液で少しずつ処理した。反応混合物を1時間攪拌し、20 まで昇温させ、氷水(400 mL)に注いだ。有機層を分離し、水層をEtOAc(20 mL×2)で2回抽出した。混合有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させて2 gの白色固体を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより1.7 g(67% 収率)の白色結晶を得た：MS：254 (M+1)⁺。

【0325】

工程 B

20

【化138】



【0326】

5-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ピリジン-2-カルボニトリル

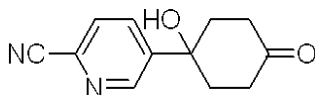
20 mLのDMF中の1.7 g(6.6 mmol)の8-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オールの溶液に、KCN(430 g、6.6 mmol)および18-クラウン-6エーテル(1.8 g、6.6 mmol)を添加した。反応混合物を2日間還流した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより5-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ピリジン-2-カルボニトリル(620 mg、36%)を得た：MS (m/e)：261 (M+1)⁺。

30

【0327】

工程 C

【化139】



【0328】

5-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)ピリジン-2-カルボニトリル

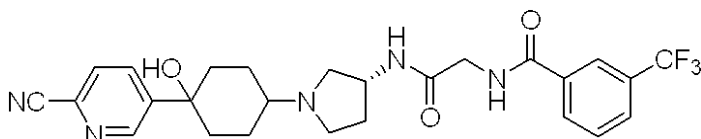
標題化合物を4-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)ベンゾニトリルについてと同一の典型的脱保護手順を用いて5-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ピリジン-2-カルボニトリルから合成した。

40

【0329】

工程 D

【化140】



【0330】

50

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

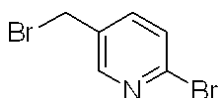
標題化合物を実施例114と類似の還元的アミノ化を用いて合成した。MS 516 (M+H)⁺

【0331】

実施例 119

工程 A

【化141】



【0332】

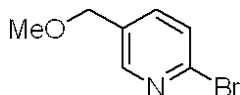
2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン

2-ブロモ-5-メチルピリジン (5.00 g, 29.1 mmol) および N-ブロモスクシンイミド (5.22 g, 29.3 mmol) を四塩化炭素 (40 mL) に窒素下で溶解した。ベンゾイルペルオキシド (0.35 g, 1.4 mmol) を添加し、混合物を還流しながら4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ろ過し、NaHCO₃/H₂Oで洗浄した。混合物をシリカゲルに吸着させ、ヘキサン～10% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントで溶出するクロマトグラフィーにかけた。純粋画分を混合し、濃縮し、所望のモノ-ブロム化生成物を淡黄色固体、3.60 g (49%) として得た。LC/MS (陽イオン) m/z = 249.8、251.8、253.8、(M+H)⁺。

【0333】

工程 B

【化142】



【0334】

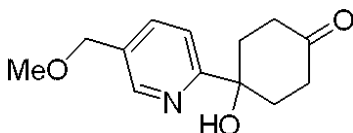
2-ブロモ-5-(メトキシメチル)ピリジン

2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン、4 (3.58 g, 14.3 mmol) をメタノール (20 mL) に窒素下で溶解した。ナトリウムメトキシド (0.89 g, 15.7 mmol, 95%) を添加し、混合物を室温で撹拌した。3時間後、メタノールを回転蒸発させ (rotovapped off)、残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。有機抽出物をシリカゲルに吸着させ、クロマトグラフィーにかけた。カラムはヘキサン～20% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントで溶出した。純粋画分を混合し、濃縮し、標題化合物を無色油、2.62 g (90%) として得た。LC/MS (陽イオン) m/z = 202.0、204.0 (M+H)⁺。

【0335】

工程 C

【化143】



【0336】

4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキサノン

2-ブロモ-5-(メトキシメチル)ピリジン (2.61 g, 12.9 mmol) の溶液を窒素下で乾燥 THF (40 mL) に溶解し、-78℃ に冷却した。n-ブチルリチウム (6.20 mL, 15.5 mmol, ヘキサン中 2.5 M) を10分間かけて滴下して黒色溶液を形成した。15分後、THF中の1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン (2.21 g, 14.1 mmol) の溶液を2分間かけて滴下し、混合物を徐々に3時間かけて室温まで昇温させた。TLC (50% 酢酸エチル/ヘキサン) および LC/MSは完全な転換を示した。HCl水溶液 (14 mL, 6.0 M) を添加し、混合物を室温で3時間撹拌し、次いで NaHCO₃/H₂O で中性にした。混合物を酢酸エチルで3回抽出し、混合抽出物をシ

10

20

30

40

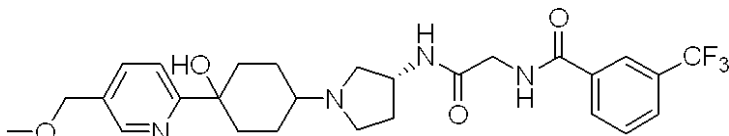
50

リカゲルに吸着させ、クロマトグラフィーにかけた。カラムをヘキサン～40% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントで溶出した。純粋画分を混合し、濃縮して標題化合物を淡黄色固体、1.00 g (33%)として得た。LC/MS (陽イオン) $m/z = 236.1$ ($M+H$)⁺

【0337】

工程 D

【化144】



10

【0338】

N-{2-[(3R)-1-{トランス-4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

N-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ヒドロクロリド (100 mg、0.284 mmoles)および4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキサノン (67.0 mg、0.284 mmoles)を2-プロパノール (15 mL)に溶解した。トリエチルアミン (80 μ L、0.57 mmoles)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (120 mg、0.57 mmoles)を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン～10% メタノール/ジクロロメタン/0.5% 水酸化アンモニウムで溶出するクロマトグラフィーにかけた。画分を混合して純粋なより高いRfの異性体を白色固体 (90 mg、59%)として得、そして純粋なより低いRfの異性体を白色固体 (39 mg、26%)として得た。より高い Rfの生成物: LC/MS (陽イオン) $m/z = 535.2$ ($M+H$)⁺; より低いRfの生成物: LC/MS (陽イオン) $m/z = 535.2$ ($M+H$)⁺

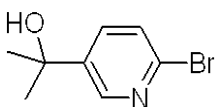
20

【0339】

実施例 120

工程 A

【化145】



30

【0340】

2-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

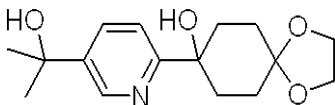
2,5-ジブロモピリジン3.05 g (12.5 mmol)を20 mLのTHFおよび120 mLの無水エーテルに溶解し、-78 に冷却した。5.0 mLのn-ブチルリチウム (2.5 M、12.5 mmol)をゆっくりとシリンジを介して30分間滴下した。-78 で30分間の撹拌の後、アセトン(2 mL、20 mmol)を添加した。反応混合物を2時間室温まで昇温させ、10 mLの水でクエンチした。混合物をEtOAcを用いて2回抽出した。混合抽出物を乾燥させて濃縮した。ヘキサン中の20% EtOAcを用いた結晶化の後、1.30 gの白色結晶(48% 収率)を得た。MS: 215.0、217.0 ($M+1$)

【0341】

40

工程 B

【化146】



【0342】

8-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール

2-(6-ブロモピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(1.08g、5 mmol)を10 mLのTHFおよび50 mLの無水エーテルに溶解した。溶液を-78 に冷却した後、4.20 mLの n-ブチルリチウ

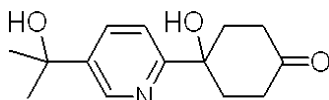
50

ム (2.5 M、11 mmol) をゆっくりとシリンジを介して10分間滴下した。-78 で30分間撹拌した後、1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタル(0.80 g、5 mmol)を添加した。反応混合物を室温まで2時間昇温させ、5 mLの水の添加によってクエンチした。混合物をEtOAcを用いて2回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮した。ヘキサン中の40-70% EtOAcを用いるフラッシュカラムの後、0.48 gの白色結晶を得た(42% 収率)。MS: 294.1 ($M^+ + 1$)。

【0343】

工程 C

【化147】



10

【0344】

4-ヒドロキシ-4-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)メチル]ピリジン-2-イル}-シクロヘキサノン

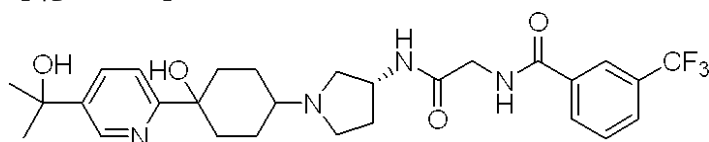
8-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール (0.18 g、2.9 mmol) を10 mLのTHFに溶解し、10 mLの2 N HCl 溶液を添加した。2時間の撹拌後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液によって中性にしてpH8-9とし、EtOAcを用いて2回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮して0.15 gの白色固体 (98% 収率) を得た。MS: 250.2 ($M^+ + 1$)。

20

【0345】

工程 D

【化148】



【0346】

N-{2-[(3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

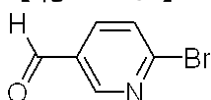
標題化合物を実施例114に記載の手順にしたがって工程 Cのケトンから調製した。MS 549 ($M+H$)⁺

【0347】

実施例 121

工程 A

【化149】



40

【0348】

6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド

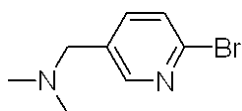
2,5-ジブロモピリジン9.48 g (40 mmol) を60 mLのTHFおよび150 mLの無水エーテルに溶解した。溶液を-78 に冷却した後、16 mLのn-ブチルリチウム (2.5 M、40 mmol) をゆっくりとシリンジを介して30分間滴下した。-78 で30分間の撹拌後、N,N-ジメチルホルムアミド (3.5 g、48 mmol) を添加した。反応混合物を2時間室温まで昇温させ、10 mLの水の添加によりクエンチした。混合物をEtOAcを用いて2回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮した。ヘキサン中の30-40% EtOAcを用いたフラッシュカラムの後、2.80 gの白色固体を得た (28% 収率)。MS: 186.0、188.0 ($M^+ + 1$)。

【0349】

50

工程 B

【化 1 5 0】



【0 3 5 0】

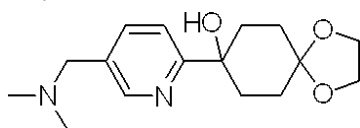
1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

メタノール (22 mL、44 mmol) 中のチタンテトライソプロポキシド (6.4 g、22 mmol) および 2.0 M のジメチルアミンの溶液に、20 mL のメタノール中の 6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド (2.10 g、11 mmol) を添加した。室温で 5 時間撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.43 g、11 mmol) を添加し、混合物を一晩撹拌した。反応を 10 mL の水の添加によりクエンチし、EtOAc を用いて 2 回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮した。EtOAc 中の 20-40% メタノールおよび 0.5% NH_4OH を用いたフラッシュカラムの後、1.15 g の油を得た (47% 収率)。MS: 214.0、216.0 ($\text{M}^+ + 1$)。 10

【0 3 5 1】

工程 C

【化 1 5 1】



【0 3 5 2】

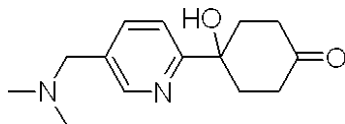
8-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリジン-2-イル}-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール

1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン (1.15 g、5.4 mmol) を 30 mL の THF および 80 mL の無水エーテルに溶解した。溶液を -78 °C に冷却した後、2.60 mL の n-ブチルリチウム (2.5 M、6.40 mmol) をゆっくりとシリンジを介して 10 分かけて滴下した。-78 °C で 30 分間撹拌した後、1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール (1.01 g、6.4 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間室温まで昇温させ、10 mL の水の添加によりクエンチした。混合物を EtOAc を用いて 2 回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮した。EtOAc 中の 20-40% メタノールおよび 0.5% NH_4OH を用いるフラッシュカラムの後、0.85 g の油 (54% 収率) を得た。MS: 293.2.0 ($\text{M}^+ + 1$)。 30

【0 3 5 3】

工程 D

【化 1 5 2】



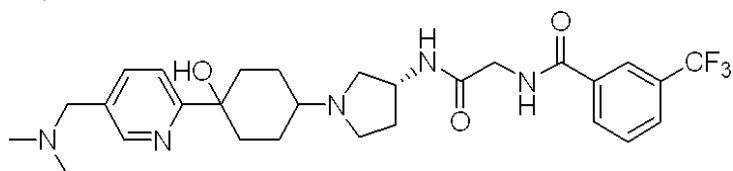
4-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリジン-2-イル}-4-ヒドロキシシクロヘキサノン 40

8-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリジン-2-イル}-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール (0.85 g、2.9 mmol) を 10 mL の THF に溶解し、10 mL の 2 N HCl 溶液を添加した。2 時間撹拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加により中性にし、pH ~ 8-9 とし、EtOAc を用いて 2 回抽出した。混合抽出物を乾燥させ濃縮して 0.37 g の白色固体 (51% 収率) を得た。MS: 249.2 ($\text{M}^+ + 1$)。 40

【0 3 5 4】

工程 E

【化 1 5 3】



【 0 3 5 5】

N-(2-((3R)-1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

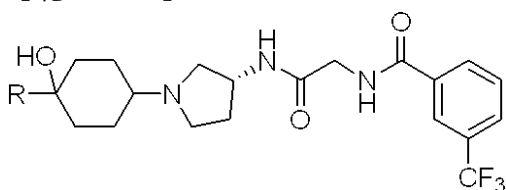
標題化合物を実施例114に記載の手順に従って工程 Dのケトンから調製した。MS 548 (M+H)⁺

【 0 3 5 6】

以下の実施例は実施例114-121に記載のものと類似の手順にしたがって調製した。

【 0 3 5 7】

【化 1 5 4】



【 0 3 5 8】

【表 5 - 1】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
122	ピリジン-3-イル	491
123	ピリジン-4-イル	491
124	6-メチルピリジン-2-イル	505
125	5-メチルピリジン-2-イル	505
126	4-メチルピリジン-2-イル	505
127	1-オキシドピリジン-3-イル	507
128	1-オキシドピリジン-4-イル	507
129	1-オキシドピリジン-2-イル	507
130	6-メトキシピリジン-2-イル	521
131	キノリン-4-イル	541
132	4-シアノフェニル	515
133	3-シアノフェニル	515
134	4-(メチルアミノカルボニル)フェニル	547
135	4-(エチルアミノカルボニル)フェニル	561
136	4-(イソプロピルアミノカルボニル)フェニル	575
137	4-(tert-ブチルアミノカルボニル)フェニル	589
138	4-(ジメチルアミノカルボニル)フェニル	561
139	4-[(アゼチジン-1-イル)カルボニル]フェニル	573
140	4-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]フェニル	587
141	4-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル	603
142	4-(ジメチルアミノカルボニル)-2-メチルフェニル	575
143	2-メチル-4-(メチルアミノカルボニル)フェニル	561
144	3-メチル-4-(メチルアミノカルボニル)フェニル	561

【表 5 - 2】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
145	4-(ジメチルアミノカルボニル)-3-メチルフェニル	575
146	3-メチル-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル	601
147	4-(ジメチルアミノカルボニル)-3-フルオロフェニル	579
148	4-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノカルボニル]フェニル	615
149	3-フルオロ-4-(メチルアミノカルボニル)フェニル	565
150	4-(エチルアミノカルボニル)-3-フルオロフェニル	579
151	3-(メチルアミノカルボニル)フェニル	547
152	3-(ジメチルアミノカルボニル)フェニル	561
153	5-(ジメチルアミノカルボニル)-2-メトキシフェニル	591
154	2-メトキシ-5-(メチルアミノカルボニル)フェニル	577
155	3-(メチルアミノカルボニルアミノ)フェニル	562
156	6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル	576
157	6-ジメチルアミノピリジン-3-イル	534
158	6-イソプロピルアミノピリド-3-イル	549
159	6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル	560
160	6-シクロプロピルアミノピリジン-3-イル	546
161	6-エトキシピリジン-3-イル	535
162	6-(2-フルオロエトキシ)ピリジン-3-イル	553
163	6-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル	571
164	6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル	589
165	フェニル	490
166	4-メチルフェニル	504
167	4-フルオロフェニル	508
168	3-フルオロフェニル	508
169	4-ブromoフェニル	568

10

20

30

【表 5 - 3】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
170	4-ヨードフェニル	616
171	5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-ピリジル	588
172	5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-2-ピリジル	604
173	5-ジメチルアミノカルボニル-2-ピリジル	562
174	4-メチルアミノカルボニルアミノフェニル	562
175	6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-3-イル	549
176	4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル	548
177	4-(メトキシメチル)フェニル	534
178	3-フルオロ-4-(メトキシメチル)フェニル	552
179	4-(ジメチルアミノメチル)フェニル	547
180	4-(ジメチルアミノメチル)-3-フルオロフェニル	565
181	1H-インダゾール-5-イル	530
182	1-メチル-1H-インダゾール-5-イル	544
183	2-メチル-1H-インダゾール-5-イル	544

40

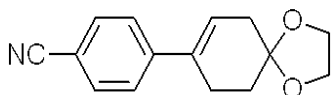
【 0 3 5 9 】

実施例 184

工程 A

50

【化 1 5 5】



【 0 3 6 0】

4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)ベンゾニトリル

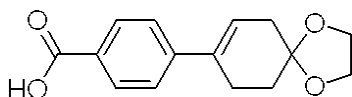
メチレンクロリド (100 mL)中の4-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)ベンゾニトリル (7.8 g)の溶液にトリエチルアミン (21 mL)を室温で添加した。溶液を-40 に冷却し、メシルクロリド (4.7 mL)を滴下した。反応混合物を-40 で30分間攪拌し、室温まで徐々に昇温させ、攪拌を一晩続けた。反応を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。水層をメチレンクロリドで抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をカラム (Hex/EtOAcA = 5/1)で精製し生成物 5.2 g を白色固体として得た(収率: 71%): ¹H NMR (CDCl₃) 7.62-7.55 (2H, m)、7.50-7.45 (2H, m)、6.17-6.13 (1H, m)、4.02 (4H, s)、2.68-2.62 (2H, m)、2.53-2.47 (2H, m)、1.96-1.92 (2H, m); MS: 242 (M+1)⁺.

10

【 0 3 6 1】

工程 B

【化 1 5 6】



20

【 0 3 6 2】

4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)安息香酸

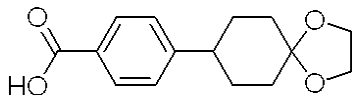
190 mLの2-メトキシエタノールおよび190 mLの2.5 N NaOH中の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)ベンゾニトリル (5.2 g, 0.021 mol)の混合物をスチームバスで15時間加熱した。溶液を氷浴で冷却し、濃HClでpH 7-8に調整し、蒸発させて乾燥させた。水 (375 mL)を添加し、pHをHClで2に調整した。黄褐色固体をろ別し、水で洗浄して5.3 g (94% 収率)の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)安息香酸を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.06-8.01 (2H, m)、7.53-7.46 (2H, m)、6.18-6.14 (1H, m)、4.03 (4H, s)、2.73-2.67 (2H, m)、2.52-2.49 (2H, m)、2.00-1.93 (2H, m); MS: 260 (M+1)⁺.

30

【 0 3 6 3】

工程 C

【化 1 5 7】



【 0 3 6 4】

4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)安息香酸

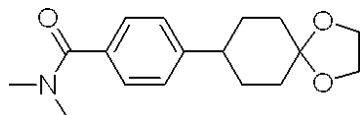
30 mLのメタノール中の5.3 gの4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)安息香酸の溶液に、2.3 gのPd/C (10% wt)を添加した。懸濁液をH₂ (バルーン)下で1時間攪拌し、セライトパッドでろ過し、濃縮して乾燥させ所望の生成物 (5.2 g、収率: 97%)を白色固体として得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.06-8.01 (2H, m)、7.58-7.53 (2H, m)、4.02 (4H, s)、2.73-2.67 (2H, m)、2.70-2.61 (1H, m)、1.93-1.64 (8H, m); MS: 262 (M+1)⁺.

40

【 0 3 6 5】

工程 D

【化 1 5 8】



50

【 0 3 6 6 】

4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

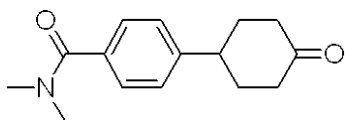
564 mg (2 mmol)の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)安息香酸、N,N-ジメチルアミン (1.2 mL、2.0 M THF 溶液)、BOP 試薬 (1.07 g、2.4 mmol)および0.8 mL (6 mmol)のトリエチルアミンを15 mLのDMFに室温で溶解した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。50% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでの直接クロマトグラフィー(フラッシュクロマトグラフィー等級)により466 mg (80%)の所望の生成物、4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドを得た: ^1H NMR (CDCl_3) 7.39 (2H, d, $J=11.6$ Hz)、7.29 (2H, d, $J=10.6$ Hz)、3.93 (4H, s)、3.17-2.99 (7H, m)、2.55-2.49 (4H, m)、2.13-2.10 (2H, m)、2.00-1.90 (2H, m); MS: 289 ($\text{M}+1$) $^+$.

10

【 0 3 6 7 】

工程 E

【 化 1 5 9 】



【 0 3 6 8 】

N,N-ジメチル4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンズアミド

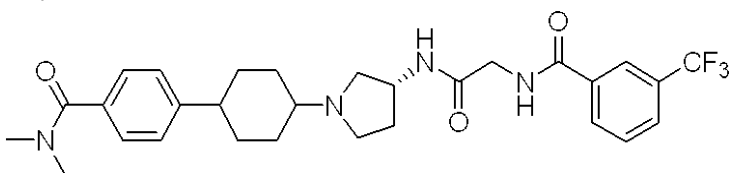
466 mg (1.6 mmol)の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N,N-ジメチルベンズアミドを8 mLのTHFと8 mLの1N HCl 水溶液の混合溶媒に室温で溶解した。反応混合物を60分で1時間撹拌した。溶液を室温まで冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液でpH 7-8に調整した。有機層を分離し、水層をEtOAcA (20 mL X 2)で2回抽出した。混合有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて油残渣を得た。40% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー等級)により360 mg (90%)の所望の生成物、N,N-ジメチル4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンズアミドを得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.39 (2H, d, $J=11.6$ Hz)、7.29 (2H, d, $J=10.6$ Hz)、3.15-2.99 (7H, m)、2.56-2.49 (4H, m)、2.15-2.10 (2H, m)、2.01-1.94 (2H, m); MS: 245 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

【 0 3 6 9 】

工程 F

【 化 1 6 0 】



30

【 0 3 7 0 】

N,N-ジメチル4-(4-((3R)-3-((3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)アセチル)アミノ]ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)ベンズアミド

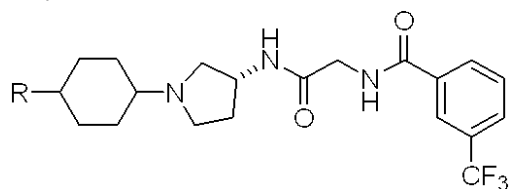
100 mg (0.4 mmol)のN,N-ジメチル4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンズアミドおよび126 mg (0.4 mmol)のN-{2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを10 mLのメチレンクロリドに溶解した。溶液に170 mg (0.8 mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより所望の最終生成物 45 mg (TLC上トップスポットおよびHPLCで第一ピーク)、収率: 22%を得た。 MS: 545 ($\text{M}+1$) $^+$.

40

【 0 3 7 1 】

以下の実施例を同様に調製した。

【化 1 6 1】



【表 6】

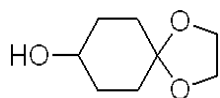
実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
185	4-(メチルアミノカルボニル)フェニル	531
186	4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル	587
187	4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル	585
188	3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル	589
189	5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピリジン-2-イル	572
190	5-(ジメチルアミノカルボニル)ピリジン-2-イル	546
191	5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピリジン-2-イル	588
192	ピリジン-2-イル	475
193	ピリジン-3-イル	475
194	ピリジン-4-イル	475
195	1-オキシドピリジン-2-イル	491
196	1-オキシドピリジン-3-イル	491
197	1-オキシドピリジン-4-イル	491
198	キノリン-4-イル	525
199	6-メトキシピリジン-3-イル	505
200	6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル	560
201	4-(ジメチルアミノメチル)フェニル	531
202	5-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル	532
203	5-(ジメチルアミノカルボニル)ピリジン-2-イル	546
204	4-[ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル]フェニル	581
205	6-[(ヒドロキシ(ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-3-イル]	582
206	6-(ジメチルアミノカルボニル)ピリジン-3-イル	546
207	4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル	601
208	4-(4-メトキシピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル	615
209	5-(4-メトキシピペリジン-1-イルカルボニル)ピリジン-2-イル	616
210	6-(4-メトキシピペリジン-1-イルカルボニル)ピリジン-3-イル	616

【0 3 7 2】

実施例 211

工程 A

【化 1 6 2】



【0 3 7 3】

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

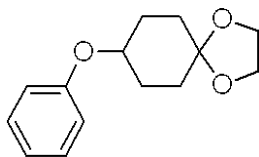
20 mLのMeOH/水 (1:1)中の1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール (5.0 g、32 mmol)にNaBH₄ (1.21 g、32 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。MeOHをロータリー・エバポレーションで除いた。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して油を得、これを高度真空ラインで一晩保存し、5.12 gの1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オールを油として得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 159.

1; 実測値: 159.2.

【0374】

工程 B

【化163】



【0375】

8-フェノキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

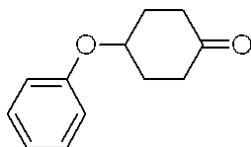
10

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (1.05 g、6.63 mmol)、フェノール (0.75 g、7.95 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.91 g、7.29 mmol) の溶液にジソプロピルアゾジカルボキシラート (1.57 mL、7.95 mmol) を添加した。N₂ 下で室温で一晩撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣を10:90 ヘキサン-EtOAcを用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけ、1.09 gの8-フェノキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンを得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 235.1; 実測値: 235.0.

【0376】

工程 C

【化164】



20

【0377】

4-フェノキシシクロヘキサノン

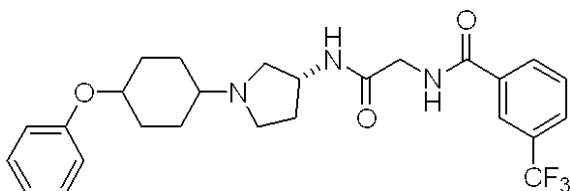
20 mL のTHF/ 3N HCl (1:1) 中の8-フェノキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (1.05 g、4.48 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。水相をEtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して4-フェノキシシクロヘキサノンを油として得た。MS (EI) 計算値: M+H = 191.1; 実測値: 191.0

【0378】

30

工程 D

【化165】



【0379】

N-(2-オキソ-2-{(3R)-1-(4-フェノキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル}アミノ}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

2% AcOH/CH₂Cl₂ (10 mL) 中の4-フェノキシシクロヘキサノン (0.091 g、0.475 mmol) および N-[2-オキソ-2-((2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル)アミノ)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの混合物に、NaB(OAc)₃H (0.134 g、0.634 mmol) を添加した。N₂ 下で室温で一晩撹拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na₂CO₃ で洗浄した。水相をEtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0.1)、0.12 g の標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 490.2; 実測値 490.0.

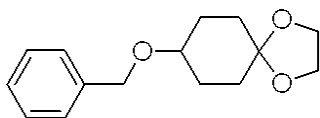
【0380】

実施例 212

工程 A

50

【化 1 6 6】



【 0 3 8 1】

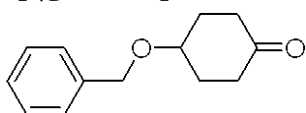
8-(ベンジルオキシ)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

0 のDMF (5 mL)中の1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(1.18 g、7.46 mmol)およびNaH (0.358 g、8.96 mmol)の混合物に、ベンジルブロミド (1.06 mL、8.95 mmol)を添加した。N₂下で一晩撹拌した後、水およびEtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、10% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュ
10
シクロマトグラフィーにかけ、1.524 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: (M+1)⁺ = 249.1; 実測値: 249.2. ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) (ppm) 7.35 (5H、m)、4.52 (2H、s)、3.95 (4H、m)、3.5 (1H、m)、1.95-1.50 (8H、m)

【 0 3 8 2】

工程 B

【化 1 6 7】



【 0 3 8 3】

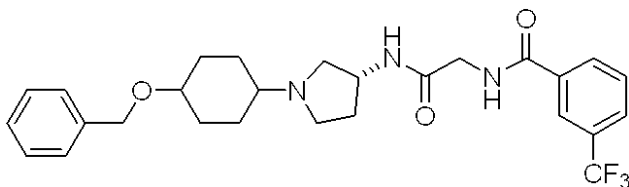
4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサノン

標題化合物を実施例 211の工程 C に記載の手順に従って工程 Aから調製した。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 205.1; 実測値: 205.0.

【 0 3 8 4】

工程 C

【化 1 6 8】



【 0 3 8 5】

N-[2-({(3R)-1-[4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

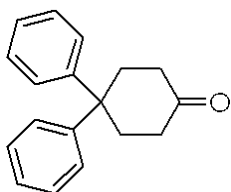
標題化合物を実施例 211の工程 Dに記載の手順に従って工程 Bから調製した。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 504.2; 実測値: 504.4.

【 0 3 8 6】

実施例 213

工程 A

【化 1 6 9】



【 0 3 8 7】

4,4-ジフェニル-シクロヘキサノン

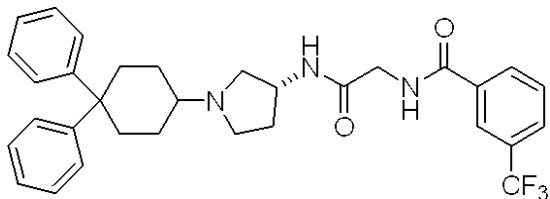
Parr 水素化ボトルに4,4-ジフェニル-2-シクロヘキセン-1-オン(0.91 g、3.66)を添加し、メタノール (20 mL)に溶解し、次いで10% Pd/C (0.2 g)を添加した。この混合物を50 psiで一晩水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し
50

て0.90 gの4,4-ジフェニル-シクロヘキサノンを得た。MS (EI) 計算値: $M+H = 251.1$; 実測値: 251.1.

【0388】

工程 B

【化170】



10

【0389】

N-(2-((3R)-1-(4,4-ジフェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

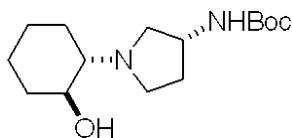
標題化合物を実施例 211の工程 Dに記載の手順に従って工程 Aから調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 550.3$; 実測値: 550.5.

【0390】

実施例 214

工程 A

【化171】



20

【0391】

tert-ブチル [(3R)-1-(トランス-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

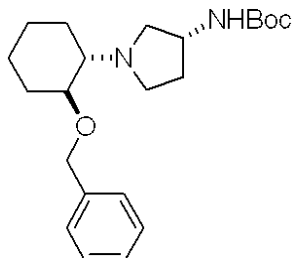
シールチューブに、シクロヘキセンオキシド (2.34 mL、23.2)、tert-ブチル-(3R)-ピロリジン-3-イル カルバメート (2.16 mmol)およびMeOH (2 mL)を添加した。この混合物を密封し、60 に加熱し一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して 3.29 gのtert-ブチル [(3R)-1-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 285.2$; 実測値: 285.1.

30

【0392】

工程 B

【化172】



40

【0393】

tert-ブチル {(3R)-1-[トランス-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

0 のDMF (5 mL)中のtert-ブチル [(3R)-1-(トランス-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート (0.70 g、2.46 mmol) および60% NaH (0.108 g、2.71 mmol)の混合物に、ベンジルプロミド (0.79 mL、2.71 mmol)を添加した。N₂下で一晩撹拌した後、水および EtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 10% MeOH/EtOAc)、

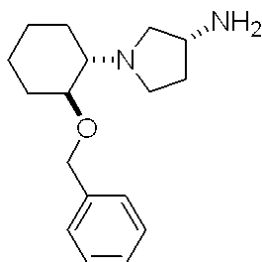
50

0.60 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 375.3$; 実測値: 375.4.

【0394】

工程 C

【化173】



10

【0395】

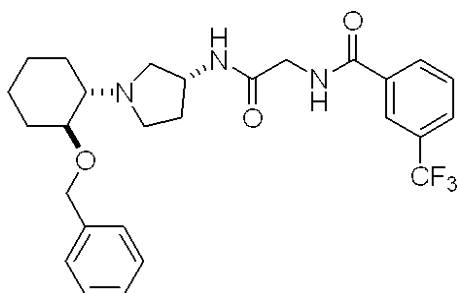
(3R)-1-[トランス-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-アミン

4 N HCl/ジオキサン (10 mL)中のtert-ブチル {(3R)-1-[2-(トランス-ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート (0.60 g、1.602 mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮して0.55 gの 標題化合物を2 HCl塩として得た。MS (EI) 計算値: $(M+1)^+ = 275.2$; 実測値: 275.3.

【0396】

工程 D

【化174】



20

【0397】

N-[2-((3R)-1-[トランス-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

CH_2Cl_2 (5 mL)中の (3R)-1-[トランス-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-アミン 2 HCl塩 (0.14 g、0.45 mmol)および(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-酢酸 (0.111 g、0.45 mmol)の攪拌溶液に Et_3N (0.188 mL、1.35 mmol)、次いでEDC (0.0863 g、0.45 mmol)およびHOBt (0.069 g、0.45 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na_2CO_3 および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 10% MeOH/EtOAc)、0.186 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: $M+1 = 504.2$; 実測値: 504.4.

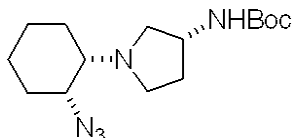
【0398】

実施例 215

40

工程 A

【化175】



【0399】

tert-ブチル [(3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

CH_2Cl_2 (20 mL)中のtert-ブチル [(3R)-1-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロリジン-3-

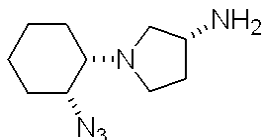
50

イル]カルバメート (3.29 g、11.60 mmol)、およびEt₃N (3.23 mL、23.17)の混合物にMsCl (1.08 mL、12.86 mmol)を0 で添加した。N₂下で一晩撹拌した後、水およびEtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣を20 mL DMF 中のNaN₃と混合し、N₂下で80 で一晩撹拌した。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、水 (3×)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して2.87 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 310.2; 実測値: 310.1.

【0400】

工程 B

【化176】



10

【0401】

(3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)ピロリジン-3-アミン

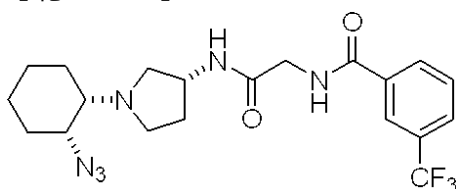
4 N HCl/ジオキサン (10 mL)中のtert-ブチル [(3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート (0.57 g、1.842 mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。溶液を濃縮して0.48 gの標題化合物をHCl塩として得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 210.2; 実測値: 210.2

【0402】

20

工程 C

【化177】



【0403】

N-(2-((3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

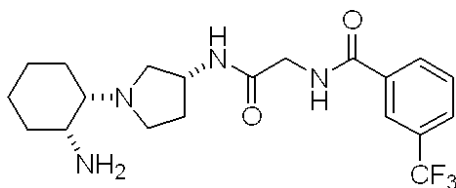
CH₂Cl₂ (15 mL)中の (3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)-ピロリジン-3-アミン (0.453 g、1.842 mmol)および(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-酢酸 (0.478 g、1.934 mmol)の撹拌溶液に、Et₃N (0.57 mL、4.06 mmol)次いでEDC (0.389 g、2.03 mmol)およびHOBt (0.287 g、2.13 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na₂CO₃および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 10% MeOH/EtOAc)、0.745 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 439.3; 実測値: 439.4.

【0404】

工程 D

【化178】

40



【0405】

N-(2-((3R)-1-(シス-2-アミノシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

Parr 水素化ボトルに N-(2-((3R)-1-(シス-2-アジドシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.745 g、1.70 mmol)

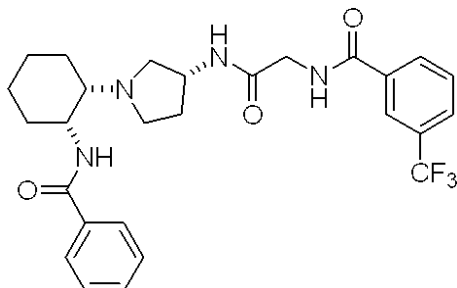
50

1)を添加し、メタノール (20 mL)に溶解した後、10% Pd/C (0.15 g)を添加した。この混合物を50 psiで3時間水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮して0.70 gのN-(2-{[(3R)-1-(シス-2-アミノシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 413.2$; 実測値: 413.3.

【0406】

工程 E

【化179】



10

【0407】

N-[2-({(3R)-1-[シス-2-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

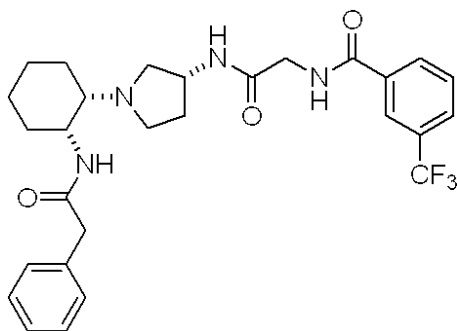
CH_2Cl_2 (5 mL)中のN-(2-{[(3R)-1-(シス-2-アミノシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.48 g、0.6 mmol) および安息香酸 (0.088 g、0.72 mmol)の攪拌溶液に、 Et_3N (0.25 mL、1.8 mmol)、次いでEDC (0.138 g、0.72 mmol)およびHOBt (0.097 g、0.72 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na_2CO_3 および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 10% MeOH/EtOAc)、0.13 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 517.2$; 実測値: 517.3.

20

【0408】

実施例 216

【化180】



30

【0409】

N-[2-オキソ-2-[(3R)-1-{シス-2-[(フェニルアセチル)アミノ]-シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

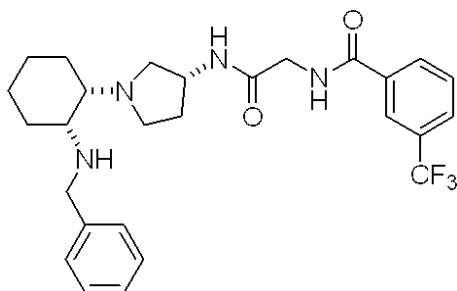
40

標題化合物を実施例215に記載の手順にしたがって調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 531.3$; 実測値: 531.3.

【0410】

実施例 217

【化 1 8 1】



【 0 4 1 1】

10

N-[2-((3R)-1-[シス-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

CH₂Cl₂ (10 mL) 中のベンズアルデヒド (0.061 mL、0.6 mmol) および N-(2-[(3R)-1-(シス-2-アミノシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.278 g、0.60 mmol) の混合物に NaB(OAc)₃H (0.128 g、0.60 mmol) を添加した。N₂ 下で室温で一晩撹拌した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂CO₃ で洗浄した。水層を EtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ EtOAc:MeOH:Et₃N = 9:1:0.5)、0.21 g の標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 503.3; 実測値: 503.4.

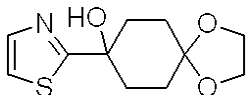
【 0 4 1 2】

20

実施例 218

工程 A

【化 1 8 2】



【 0 4 1 3】

8-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

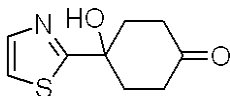
n-ブチリチウム (8.1 mL のヘキサン中 1.6 M 溶液、12.92 mmol) の溶液を THF (10 mL) 中のチアゾール (1.0 g、11.75 mmol) に -78 °C で N₂ 下で撹拌しながら添加した。-78 °C で 1 時間撹拌した後、THF (10 mL) 中の 1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケタール (1.84 g、11.75 mmol) の溶液をシリンジを介してリチウム化 (lithiated) 化合物溶液に添加し、-78 °C で 3 時間撹拌した。水 (5 mL) を添加し、反応混合物を室温まで昇温させ、EtOAc (3 ×) を用いて抽出した。混合有機層を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーにかけて 2.531 g の 8-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール を 89% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 242.1; 実測値: 242.2.

30

【 0 4 1 4】

工程 B

【化 1 8 3】



40

【 0 4 1 5】

4-ヒドロキシ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキサノン

20 mL の THF / 3 N HCl (1:1) 中の 8-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (1.0 g、4.14 mmol) の溶液を 1 時間 50 °C で撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を Na₂CO₃ で処理して pH 8 とし、EtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して 0.82 g の 4-ヒドロキシ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキサノンを 99% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 198.1; 実

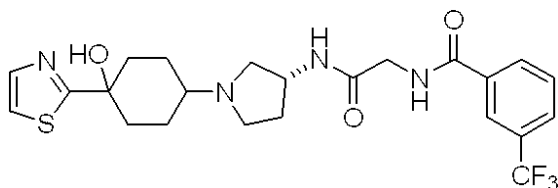
50

測値: 198.2.

【0416】

工程 C

【化184】



【0417】

10

N-[2-((3R)-1-[4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-4-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexyl]benzamide

2% AcOH/CH₂Cl₂ (10 mL)中の4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethyl (0.075 g, 0.38 mmol)およびN-[2-((3R)-1-[4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-4-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexyl]benzamide (0.10 g, 0.317 mmol)の混合物に、NaB(OAc)₃H (0.134 g, 0.634 mmol)を添加した。N₂下で室温で一晩撹拌した後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na₂CO₃で洗浄した。水相をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ[EtOAc ~ MeOH/EtOAc (1:9) 次いで ~ 5% MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9:0.5)]、0.141 gの標題化合物を90% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 497.2; 実測値: 497.3.

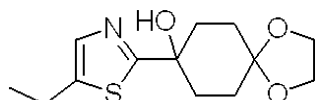
20

【0418】

実施例 219

工程 A

【化185】



【0419】

8-(5-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

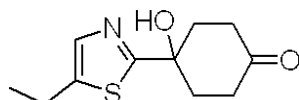
n-ブチルリチウム (5.70 mL のヘキサン中1.6 M 溶液、9.12 mmol)の溶液をTHF (10 mL)中の8-(5-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.00 g, 4.14 mmol)に-78 °Cで撹拌しながらN₂下で添加した。-78 °Cで1時間撹拌した後、ヨウ化エチル (0.736 mL, 9.12 mmol)をリチウム化 (lithiated) 化合物溶液にシリンジを介して-78 °Cで添加した。反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、一晩撹拌した。水およびEtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を飽和 NaClで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、20% EtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけ、0.79 gの標題化合物を71% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 270.1; 実測値: 270.1.

30

【0420】

工程 B

【化186】



【0421】

4-(5-ethyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-hydroxycyclohexanone

標題化合物を工程 Aのケタールから実施例 218.の工程 Bに記載のものと類似の手順を用いて調製した。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 226.1; 実測値: 226.2.

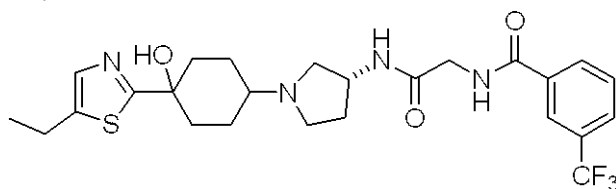
【0422】

工程 C

40

50

【化 1 8 7】



【 0 4 2 3 】

N-[2-((3R)-1-[4-(5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル} アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

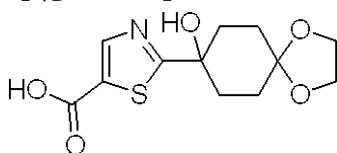
標題化合物を工程 B のケトンから、実施例218に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 525.2$; 実測値: 525.2. 10

【 0 4 2 4 】

実施例 220

工程 A

【化 1 8 8】



【 0 4 2 5 】

2-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 20

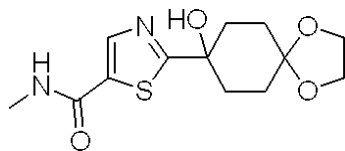
n-ブチルリチウム (17.1 mL のヘキサン中 6 M 溶液、27.35 mmol) の溶液を THF (50 mL) 中の 8-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (3.00 g, 12.43 mmol) に -78 で撹拌しながら N_2 下で添加した。 -78 で 1 時間撹拌した後、ドライアイス (10 g, 227 mmol) をリチウム化 (lithiated) 化合物溶液に添加し、2 時間 -78 で撹拌した。水を添加し、溶液を室温まで昇温させた。混合物を次いで 1N HCl で処理して pH 3 ~ 4 とし、EtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 1% AcOH/EtOAc)、3.23 g の 2-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸を得た。 30

MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 286.1$; 実測値: 286.0.

【 0 4 2 6 】

工程 B

【化 1 8 9】



【 0 4 2 7 】

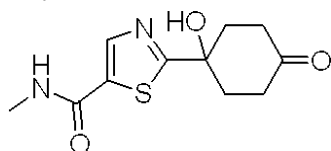
2-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-N-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド 40

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 2-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.30 g, 1.05 mmol) およびメチルアミン (2M in THF, 2 mL, 4 mmol) の撹拌溶液に、 Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol) 次いで EDC (0.242 g, 1.262 mmol) および HOBt (0.193 g, 1.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (50% EtOAc EtOAc)、0.16 g の標題化合物を 50 % 収率にて得た。 MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 299.1$; 実測値: 299.0.

【 0 4 2 8 】

工程 C

【化 1 9 0】



【 0 4 2 9】

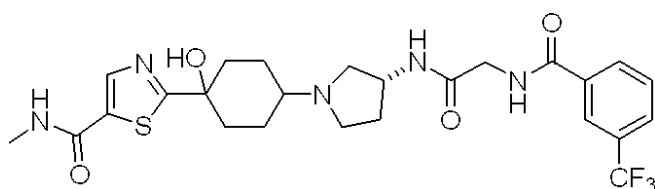
2-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)-N-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

標題化合物を実施例 218の工程 Bに記載のものと類似の手順を用いて、工程 Bのケタールをケトンへ変換することによって調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 255.1; 実測値: 255.0.

【 0 4 3 0】

工程 D

【化 1 9 1】



【 0 4 3 1】

2-(1-ヒドロキシ-4-((3R)-3-((3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)-N-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

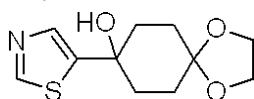
標題化合物を実施例218に記載と類似の手順を用いて工程 Cのケトンから調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 554.2; 実測値: 554.1.

【 0 4 3 2】

実施例 221

工程 A

【化 1 9 2】



【 0 4 3 3】

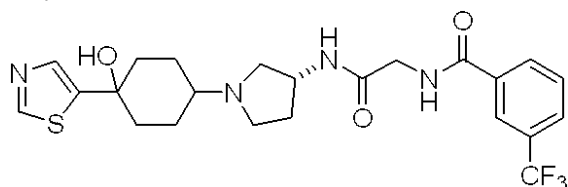
8-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール

2-TMS-チアゾール (2.5 g、15.89 mmol)をTHF (20 mL)中のn-ブチルリチウム (11.9 mL のヘキサン中1.6 M 溶液、19.07 mmol)の溶液に-78 で攪拌しながらN₂下で添加した。-78 で0.5時間攪拌した後、THF (20 mL)中の1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケタール (2.48 g、15.89 mmol)の溶液をリチウム化 (lithiated) 化合物溶液にシリンジを介して添加し、-78 で1時間攪拌した。水 (5 mL)およびEtOAcを添加し、反応混合物を室温まで昇温させ、EtOAc (3 X)を用いて抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、EtOAcから結晶化させて3.4 gの 8-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オールを90% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 242.1; 実測値: 242.1.

【 0 4 3 4】

工程 B

【化 1 9 3】



【 0 4 3 5】

3-((トリフルオロメチル)-N-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]ベンズアミド

標題化合物を8-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オールから実施例218に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (EI): 計算値: $(M+H)^+$ 497.1、実測値: 497.1

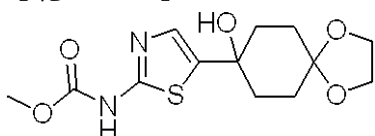
10

【 0 4 3 6】

実施例 222

工程 A

【化 1 9 4】



20

【 0 4 3 7】

メチル [5-(8-ヒドロキシ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート

n-ブチルリチウム (10.0 mL のヘキサン中1.6 M 溶液、15.93 mmol)の溶液をTHF (10 mL)中のメチル 1,3-チアゾール-2-イルカルバメート (1.05 g、6.64 mmol)に-78 で撹拌しながらN₂下で添加した。 -78 で1時間撹拌した後、THF (10 mL)中の1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケタール (1.84 g、11.75 mmol)の溶液をシリンジを介して-78

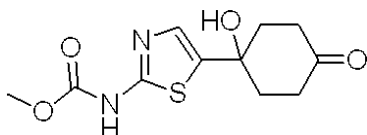
でリチウム化 (lithiated) 化合物溶液に添加した。反応混合物を室温までゆっくりと昇温させ、一晩撹拌した。水およびEtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を飽和 NaClで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc/ヘキサン ~ 75% EtOAc/ヘキサン)、0.744 gの 標題化合物を51% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 315.1; 実測値: 315.0.

30

【 0 4 3 8】

工程 B

【化 1 9 5】



【 0 4 3 9】

メチル [5-(1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキシル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート

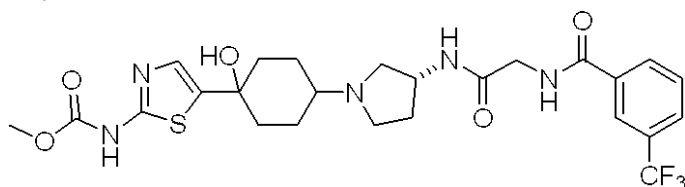
標題化合物を工程 Aのケタールから実施例 218の工程 Bに記載のものと類似の手順を用いて調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 270.1; 実測値: 270.0.

40

【 0 4 4 0】

工程 C

【化 1 9 6】



【 0 4 4 1】

メチル [5-(1-ヒドロキシ-4-((3R)-3-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)アセチル)アミノ]ピロリジン-1-イル}シクロヘキシル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート

10

標題化合物を工程 B のケトンから、実施例 218 に記載と類似の手順を用いて調製した。

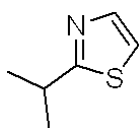
MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 569.2$; 実測値: 569.1.

【 0 4 4 2】

実施例 223

工程 A

【化 1 9 7】



20

【 0 4 4 3】

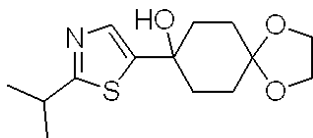
2-イソプロピル-1,3-チアゾール

Parr 水素化ボトルに、メタノール (25 mL) に溶解した 2-イソプロピル-1,3-チアゾール (1.8 g, 14.38) を添加し、次いで $Pd(OH)_2$ (0.6 g) を添加した。この混合物を 50 psi で 48 時間水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮して 1.65 g の 2-イソプロピル-1,3-チアゾールを 92% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 128.1$; 実測値: 128.0.

【 0 4 4 4】

工程 B

【化 1 9 8】



30

【 0 4 4 5】

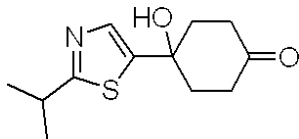
8-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

標題化合物を工程 A の中間体から実施例 221 の工程 A に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 284.1$; 実測値: 284.2.

【 0 4 4 6】

工程 C

【化 1 9 9】



40

【 0 4 4 7】

4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノン

15 mL の THF/1N HCl (1:1) 中の 8-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (0.714 g, 2.52 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。混

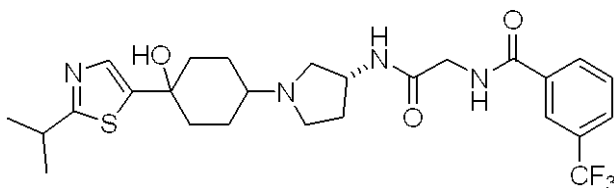
50

化合物を Na_2CO_3 で処理してpH 8とし、 EtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して0.65 gの 4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノンを得た。MS (EI) 計算値: $(\text{M}+\text{H})^+ = 240.1$; 実測値: 240.0.

【0448】

工程 D

【化200】



10

【0449】

N-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサニル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

Parr 水素化ボトルに CH_2Cl_2 (20 mL)に溶解した4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノン (0.363 g、1.52 mmol)および N-[2-オキソ-2-((3R)-ピロリジン-3-イルアミノ)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.435 g、1.38 mmol)を添加し、次いで10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.8 g)を添加した。この混合物を50 psiで24時間水素化した。触媒をろ過しメタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、0.345 gの標題化合物を62% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(\text{M}+1)^+ = 539.2$; 実測値: 539.1.

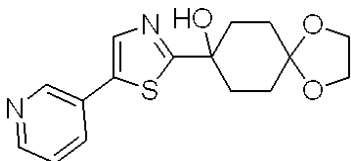
20

【0450】

実施例 224

工程 A

【化201】



30

【0451】

8-(5-ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

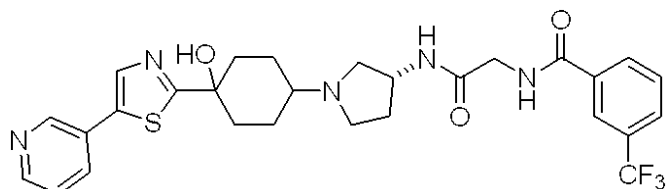
n-ブチルリチウム (7.8 mLのヘキサン中1.6 M 溶液、12.45 mmol)の溶液をTHF (20 mL)中の8-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(1.0 g、4.15 mmol)に-78 で攪拌しながら N_2 下で添加した。-78 で0.5時間攪拌した後、12.5 mLのTHF中0.5 M 溶液の ZnCl_2 (6.23 mmol)を添加した。その結果得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、5 mLのTHF中の 3-プロモピリジン(0.40 mL、4.15 mmol)および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.11 g、0.16 mmol)の混合物をシリンジを介して添加した。一晩の還流後、反応を10 mLの飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水層を EtOAc (3 X)を用いて抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、0.68 gの標題化合物を52% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(\text{M}+\text{H})^+ = 319.1$; 実測値: 319.1.

40

【0452】

工程 B

【化 2 0 2】



【 0 4 5 3】

N-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(5-ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

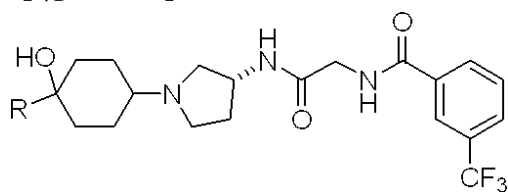
標題化合物を工程 A のケタールから実施例218に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (EI): 計算値. (M+H)⁺ 574.2、実測値: 574.1

【 0 4 5 4】

以下の実施例を実施例218-224に記載と同様の手順を用いて調製した。

【 0 4 5 5】

【化 2 0 3】



20

【表 7】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
225	5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル	610
226	5-アミノカルボニル-1,3-チアゾール-2-イル	540
227	5-ジメチルアミノカルボニル-1,3-チアゾール-2-イル	568
228	5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル	594
229	5-アリル-1,3-チアゾール-2-イル	536
230	5-プロピル-1,3-チアゾール-2-イル	538
231	5-エチルアミノカルボニル-1,3-チアゾール-2-イル	568
232	5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル	573
233	5-メチル1,3-チアゾール-2-イル	511
234	5-ヒドロキシメチル1,3-チアゾール-2-イル	527
235	5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル	555
236	5-メトキシメチル1,3-チアゾール-2-イル	541
237	5-(2-ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-2-イル	574
238	2-(ピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル	566
239	2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル	(M-H ₂ O+H) ⁺ =564
240	2-メチル1,3-チアゾール-5-イル	511
241	2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-5-イル	555
242	2-(ピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-5-イル	566
243	2-エトキシ1,3-チアゾール-5-イル	541
244	2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル	525
245	2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-5-イル	580
246	2-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル	582
247	2-メトキシメチル1,3-チアゾール-5-イル	541
248	2-イソブチル-1,3-チアゾール-5-イル	553
249	2-エチルアミノカルボニル-1,3-チアゾール-5-イル	568
250	2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-5-イル	594
251	2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-5-イル	610
252	2-(3-ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-5-イル	574
253	2-(2-ピリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル	574
254	4-メチル1,3-チアゾール-2-イル	511
255	1,3-ベンゾチアゾール-2-イル	547

10

20

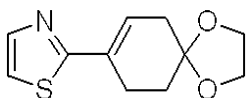
30

【0456】

実施例 256

工程 A

【化204】



40

【0457】

2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)-1,3-チアゾール

ピリジン (10 mL) 中の 8-(1,3-チアゾール-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (0.8 g、3.32 mmol) の混合物に 0 で塩化チオニル (2.5 mL、34.3 mmol) を N₂ 下で添加した。2時間 0 で N₂ 下で撹拌した後、水および EtOAc を添加した。水層を EtOAc (3 ×) で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、10% EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにかけ、0.27 g の標題化合物を 36% 収

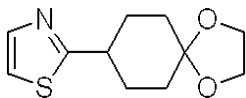
50

率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+1)^+ = 224.1$; 実測値: 224.2.

【0458】

工程 B

【化205】



【0459】

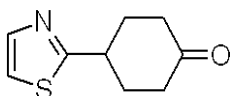
2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール

Parr 水素化ボトルに2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-7-エン-8-イル)-1,3-チアゾール (0.22 g, 0.99 mmol) を添加し、メタノール (15 mL) に溶解し、次いで10% Pd/C (0.08 g) を添加した。この混合物を50 psiで一晩水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、0.21 gの2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾールを95% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+1)^+ = 226.1$; 実測値: 225.9.

【0460】

工程 C

【化206】



【0461】

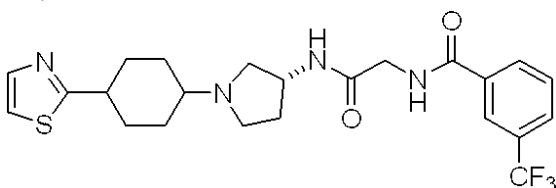
4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキサノン

10 mL の THF/ 3NHCl (1:1) 中の2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-1,3-チアゾール (0.21 g, 0.93 mmol) の溶液を2時間 50 で攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を Na_2CO_3 で処理して pH 8 にし、EtOAc (3×) で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して 0.16 g の4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキサノンを95% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 182.1$; 実測値: 181.9.

【0462】

工程 D

【化207】



【0463】

N-[2-オキソ-2-({(3R)-1-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

2% AcOH/ CH_2Cl_2 (10 mL) 中の4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキサノン (0.069 g, 0.38 mmol) および N-[2-オキソ-2-({(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ}エチル)アミノ]エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.10 g, 0.32 mmol) の混合物に $\text{NAB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0.134 g, 0.634 mmol) を添加した。室温で N_2 下で一晩攪拌した後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 Na_2CO_3 で洗浄した。水層を EtOAc (3×) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ [EtOAc ~ MeOH/EtOAc (1:9) 次いで 5% MeOH/EtOAc/ Et_3N (1:9:0.5)]、0.129 g の標題化合物を85% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 480.2$; 実測値: 480.3.

【0464】

実施例 257

工程 A

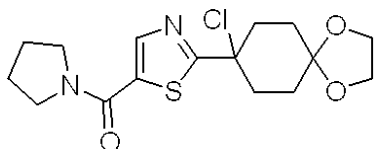
10

20

30

40

【化 2 0 8】



【0 4 6 5】

2-(8-クロロ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール

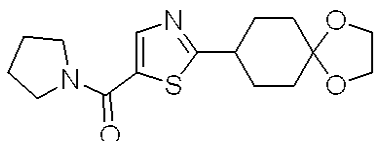
ピリジン (3 mL) 中の 8-[5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (0.2 g, 3.32 mmol) の混合物に 0 で塩化チオニル (0.5 mL, 6.86 mmol) を N_2 下で添加した。混合物を室温まで昇温し、一晩攪拌した。反応溶液を濃縮した後、水および EtOAc を添加した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (50% EtOAc/ヘキサン ~ EtOAc)、0.10 g の標題化合物を 53% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+1)^+ = 356.1$; 実測値: 357.0.

10

【0 4 6 6】

工程 B

【化 2 0 9】



20

【0 4 6 7】

2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール

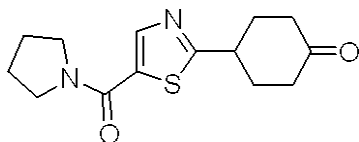
Parr 水素化ボトルに 2-(8-クロロ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール (0.095 g, 0.266 mmol) を添加し、メタノール (10 mL) に溶解し、次いで 10% Pd/C (0.02) を添加した。この混合物を 50 psi で一晩水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、0.083 g の 2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾールを 97% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 322.1$; 実測値: 322.0.

30

【0 4 6 8】

工程 C

【化 2 1 0】



【0 4 6 9】

4-[5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキサノン

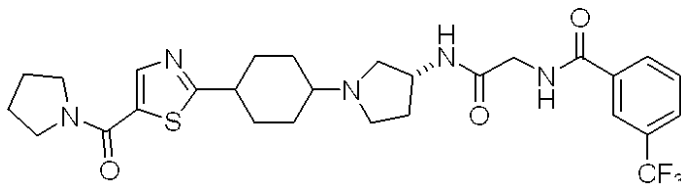
40

標題化合物を実施例 256 の工程 C に記載と類似の手順を用いて工程 B のケタールから調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+ = 279.1$; 実測値: 279.0.

【0 4 7 0】

工程 D

【化 2 1 1】



50

【 0 4 7 1 】

N-{2-オキソ-2-[(3R)-1-{4-[5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例256に記載と類似の手順を用いて工程 Cのケトンから調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 578.2; 実測値: 578.1.

【 0 4 7 2 】

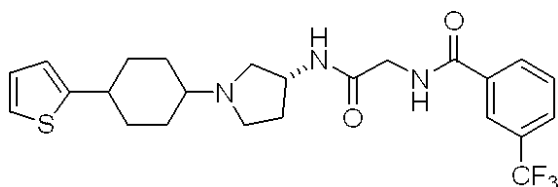
以下の実施例を同様に調製した。

【 0 4 7 3 】

実施例 258

10

【 化 2 1 2 】



【 0 4 7 4 】

N-[2-オキソ-2-((3R)-1-[4-(2-チエニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

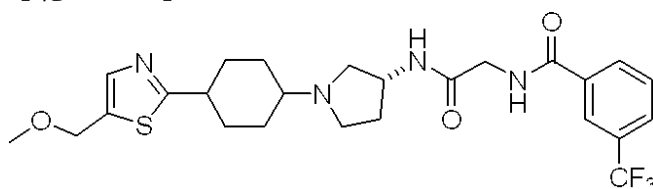
MS (EI): 計算値. $(M+H)^+$ 479.2、実測値: 479.3

20

【 0 4 7 5 】

実施例 259

【 化 2 1 3 】



【 0 4 7 6 】

3-(トリフルオロメチル)-N-{2-[(3R)-1-{4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}ベンズアミド

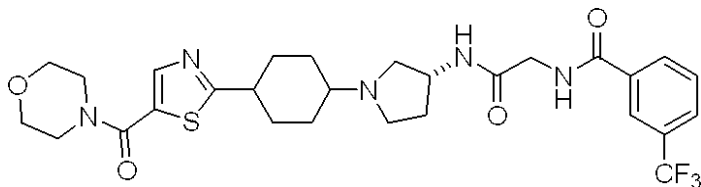
30

MS (EI): 計算値.: $(M+H)^+$ 525.2、実測値: 525.2

【 0 4 7 7 】

実施例 260

【 化 2 1 4 】



40

【 0 4 7 8 】

3-(トリフルオロメチル)-N-{2-[(3R)-1-{4-[5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}ベンズアミド

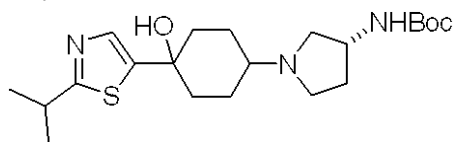
MS (EI): 計算値.: $(M+H)^+$ 594.2、実測値: 594.2

【 0 4 7 9 】

実施例 261

工程 A

【化 2 1 5】



【0 4 8 0】

tert-ブチル {(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート

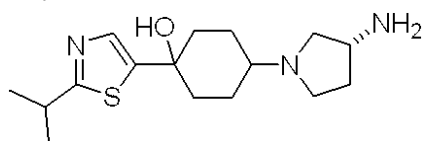
Parr 水素化ボトルに、4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノン (0.50 g、2.09 mmol) およびtert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート (0.373 g、2.0 mmol)を添加し、CH₂Cl₂ (20 mL)に溶解し、次いで10% Pd/C (0.12 g)を添加した。混合物を35 psiで24時間水素化した。触媒をろ過し、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、MeOH/EtOAc/Et₃N (1:9:0.1)を用いるクロマトグラフィーにかけ、0.62 gの標題化合物を76% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+1)⁺ = 409.2; 実測値: 410.2.

10

【0 4 8 1】

工程 B

【化 2 1 6】



20

【0 4 8 2】

4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノール

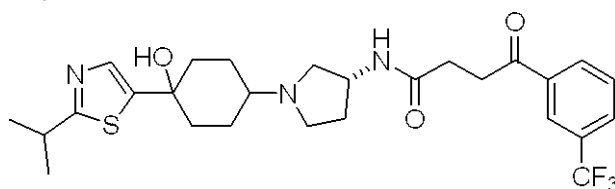
4 N HCl/ジオキサン (10 mL)中のtert-ブチル {(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート (0.50 g、1.22 mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。溶液を濃縮して 0.397 gの標題化合物を2 HCl塩として得た。MS (EI) 計算値: (M+1)⁺ = 309.2; 実測値: 310.2.

【0 4 8 3】

30

工程 C

【化 2 1 7】



【0 4 8 4】

N-[(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンアミド

40

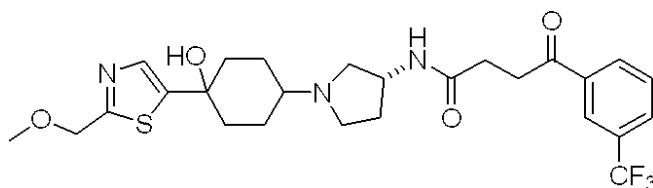
DMF (5 mL)中の4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-(2-イソプロピル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロヘキサノール 3HCl塩 (0.233 g、0.557 mmol)および4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸 (0.15 g、0.61 mmol)の撹拌溶液に、Et₃N (0.34 mL、2.44 mmol)、次いでBOP (0.296 g、0.67 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 Na₂CO₃および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc ~ 10% MeOH/EtOAc)、0.075 gの標題化合物を得た。MS (EI) 計算値: MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 538.2; 実測値: 538.1

【0 4 8 5】

以下の実施例を同様に調製した。

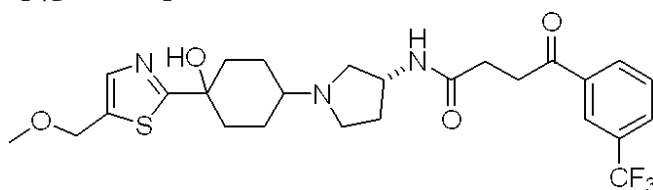
50

【化 2 1 8】



10

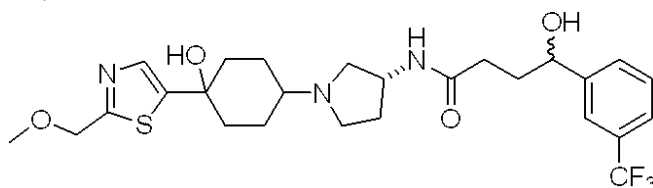
【化 2 1 9】



20

【 0 4 9 0 】

【化 2 2 0】



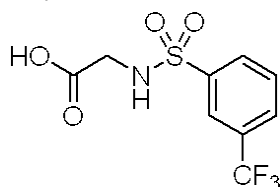
30

メタノール (1.0 mL) 中の N-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンアミド (19.2 mg、0.036 mol) の溶液に、ナトリウムテトラヒドロボレート (2.7 mg、0.071 mol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を H₂O/CH₃CN/0.05% TFA で溶出する分取 HPLC により精製し、所望の化合物を 2 つのジアステレオマーの混合物 (10 mg、99.7% 純粋) として得た。LCMS: 542.2 (M+H⁺、100%); ¹H NMR: (CD₃OD) 7.70 (s, 1H)、7.63-7.53 (m, 4H)、4.80-4.77 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、4.4 (m, 1H)、3.96-3.93 (m, 1H)、3.84-3.72 (m, 1H)、3.57-3.49 (m, 1H)、3.38 (s, 3H)、3.24-3.12 (m, 0.5H)、3.10-3.06 (m, 0.5H)、2.53-2.51 (m, 0.5H)、2.36-2.31 (m, 4.5H)、2.19 (s, 2H)、2.09-1.99 (m, 6H)、1.92-1.86 (m, 2H)

40

工程 A

【化 2 2 1】



【0 4 9 3】

(3-トリフルオロフェニル)スルホニル]アミノ酢酸

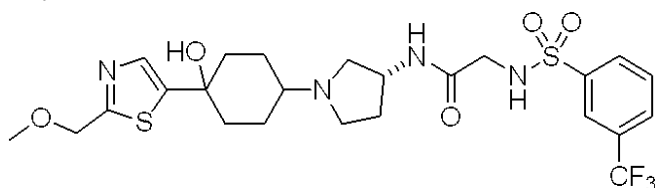
水 (30 mL) および THF (30 mL) 中の 0 のグリシン (0.75 g、10 mmol) の溶液に、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (2.44 g、10 mmol) を 5 分間かけてを一部ずつ添加した。添加が完了した後、反応混合物をさらに 0.5 時間室温で撹拌し、次いで氷浴で冷却した。反応混合物を濃 HCl で pH 1 へと酸性にし、粗生成物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、濃い沈殿として形成した白色固体を得た。生成物を水性エタノールから再結晶させて所望の化合物 ([3-(トリフルオロフェニル)スルホニル]アミノ酢酸、58%) を以下の特性を有する白色結晶固体として得た：LCMC: 282.2 (M-H)⁻

10

【0 4 9 4】

工程 B

【化 2 2 2】



20

【0 4 9 5】

N-((3R)-1-{4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-ヒドロキシシクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-2-([3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]アミノ)アセトアミド

DMF (5 mL) 中の 0 の ([3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]アミノ)酢酸 (64 mg、0.22 mmol) および 4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキサノール ジヒドロクロリド (72 mg、0.19 mmol) の溶液に、TEA (38 mg、0.38 mmol) および BOP (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (99 mg、0.22 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間撹拌し、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / メタノール (100/0 ~ 90/10) 中の 1% 水酸化アンモニウムで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合して、以下の特徴を有する所望の化合物の 2 つの異性体を 1 対 1 の比で得た。MS: 577.4 (M+H⁺、100%)

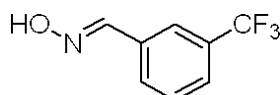
30

【0 4 9 6】

実施例 266

工程 A

【化 2 2 3】



40

【0 4 9 7】

3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドオキシム

メタノール (25 mL) 中の 3-トリフルオロベンズアルデヒド (1.74 g、10 mmol) およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド (0.76 g、11 mmol) を含むフラスコに TEA (0.65 g、11

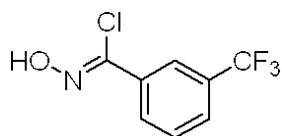
50

mmol)を添加した。反応混合物を還流して3時間加熱し、pH 6.0へと中性にし、酢酸エチル (3 X 20 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドオキシム (1.9 g)を無色油として得た。LCMS: 190.2 (M+H⁺, 100%)。

【0498】

工程 B

【化224】



10

【0499】

N-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドイルクロリド

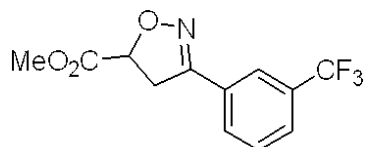
メチレンクロリド (100 mL)中の3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドオキシム (1.89 g, 10 mmol)を含む乾燥フラスコに、N-クロロスクシンイミド (1.40 g, 10.5 mmol)をゆっくりと0 で添加した。反応混合物を45 に2時間昇温させ、氷に注ぎ、H₂O (20 mL)で希釈し、EtOAc (100 mL)で抽出した。有機相をH₂O (2X 25 mL)および食塩水 (25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、N-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドイルクロリド (2 g, 90%)を得た。LCMS: 224.4 (M+H)⁺

【0500】

20

工程 C

【化225】



【0501】

メチル 3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキシレート

メチレンクロリド (100 mL)中の0 のN-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドイルクロリド (2.0 g, 8.9 mmol)およびメチルアクリレート (0.7 g, 8 mmol)を含むフラスコに不活性雰囲気下で、TEA (0.90 g, 8.8 mmol)を添加した。反応混合物をゆっくりと周囲温度に昇温させ、20時間攪拌し、水 (30 mL)でクエンチし、メチレンクロリド (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、メチレンクロリド/メタノール (100/1~95/5)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合し、減圧下で濃縮してメチル 3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキシレート (2.3 g, 100%)を得た: LCMS: 274.2 (M+H⁺, 100%); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H)。

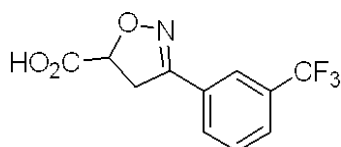
30

40

【0502】

工程 D

【化226】



【0503】

3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボン酸

THF (10 mL)中のメチル 3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサ

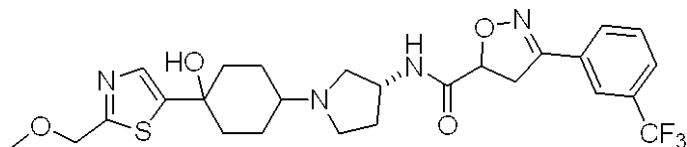
50

ゾール-5-カルボキシラート (2.3 g、8.4 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中の2 Mの水酸化ナトリウムを0 で添加した。反応混合物をゆっくりと周囲温度に昇温させ、2時間攪拌し、2 N HClで中性にしてpH 7とし、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をメチレンクロリド/メタノール (95/5 ~ 80/20) で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合し、減圧下で濃縮して3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボン酸 (2.18 g, 100%) を白色結晶固体として得た。LCMS: 258.2 (M-H⁻、100%)。

【0504】

工程 E

【化227】



【0505】

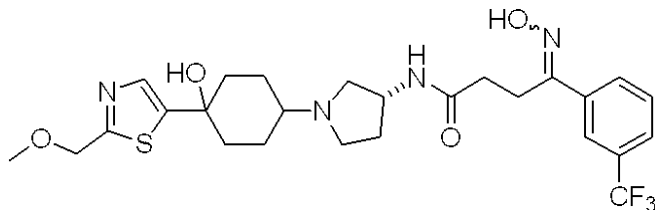
N-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[2-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキサミド

DMF (5 mL) 中の4-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-1-[2-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]シクロヘキサノール ジヒドロクロリド (90.0 mg、0.234 mmol) の溶液に、3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボン酸 (60.7 mg、0.234 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド ヒドロクロリド (49.4 mg、0.258 mmol) およびTEA (28.4 mg、0.281 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル /メタノール (100/0 ~ 90/10) 中の1% 水酸化アンモニウムで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合し、シスおよびトランス 異性体を1対1の比で得た。各異性体をさらにH₂O/CH₃CN/TFA (10/90/0.05 ~ 100/0/0.05) で溶出するHPLCで精製し、N-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[2-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-カルボキサミド (全40 mg、31%) のTFA 塩を白色固体として得た。LCMS: 553 (M+H⁺、100%) 各画分は、分析HPLCで2つのピーク(1対1)を示し、純度は95%を超えた。

【0506】

実施例 267

【化228】



【0507】

(4Z) および (4E)-4-(ヒドロキシイミノ)-N-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンアミド

メタノール (1.0 mL) 中のN-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンアミド (19.2 mg、0.036 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミンヒドロ

10

20

30

40

50

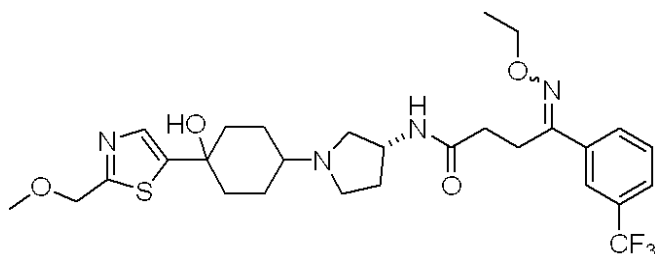
クロリド (9.9 mg、0.14 mmol)およびTEA (14 mg、0.14 mmol)を添加した。4時間の還流後、混合物を濃縮し、残渣をH₂O/CH₃CN/0.05% TFAで溶出する分取HPLCによって精製し、所望の化合物をTFA塩(15 mg、97%純度)として得た。LCMS: 555.2 (M+H)⁺; ¹H NMR: (CD₃OD) 7.98 (s, 1H)、7.92 (m, 1H)、7.67-7.55 (m, 3H)、4.64 (s, 2H)、4.31 (m, 1H)、3.86-3.66 (m, 2H)、3.50-3.45 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、3.20 (m, 0.5H)、3.11 (m, 2H)、2.98 (m, 0.5H)、2.51 (m, 3H)、2.33 (m, 2H)、2.16 (s, 2H)、1.97 (m, 4H)、1.84 (m, 2H)。

【0508】

実施例 268

【化229】

10



【0509】

(4Z)および(4E)-4-(エトキシイミノ)-N-((3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-[5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタンアミド

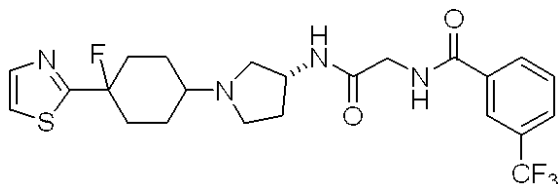
20

標題化合物を実施例 267と類似のように調製した。MS (M+H)⁺ 583.2.

【0510】

実施例 269

【化230】



30

【0511】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

DAST (0.2 mL、1.5 mmol)をCH₂Cl₂ (5 mL)中のN-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.06 g、0.12 mmol)に-78℃で撹拌しながらN₂下で添加した。溶液をゆっくりと0℃に昇温させ、1時間撹拌した。水およびEtOAcを添加した。水層をEtOAc (3×)で抽出した。混合有機層を飽和 NaClで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーおよび逆相HPLCで精製して、0.020 gの標題化合物を31%収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 499.2; 実測値: 499.1.

40

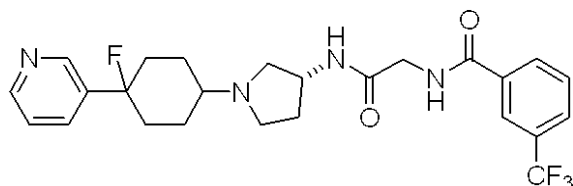
【0512】

以下の実施例を同様にして調製した。

【0513】

実施例 270

【化231】



50

【 0 5 1 4 】

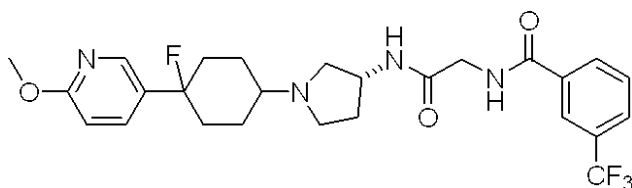
N-(2-({(3R)-1-(4-フルオロ-4-ピリジン-3-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

MS (M+H)⁺ 493.2.

【 0 5 1 5 】

実施例 271

【 化 2 3 2 】



10

【 0 5 1 6 】

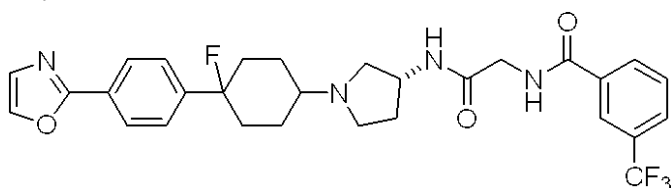
N-[2-({(3R)-1-[4-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

MS (M+H)⁺ 523.2

【 0 5 1 7 】

実施例 272

【 化 2 3 3 】



20

【 0 5 1 8 】

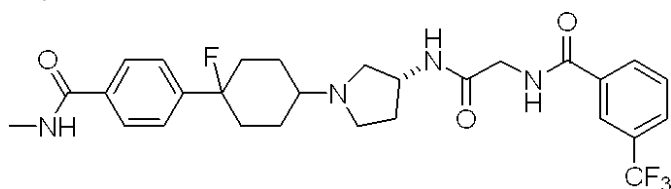
N-[2-({(3R)-[1-(4-フルオロ-4-[6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

MS (M+H)⁺ 560.

【 0 5 1 9 】

実施例 273

【 化 2 3 4 】



30

【 0 5 2 0 】

N-(2-({(3R)-1-(4-フルオロ-4-{4-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

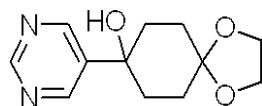
MS 計算値 (M+H)⁺ 549、実測値 549.

【 0 5 2 1 】

実施例 274

工程 A

【 化 2 3 5 】



【 0 5 2 2 】

8-ピリミジン-5-イル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール

50

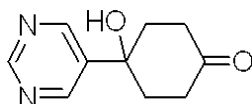
n-ブチルリチウム (4.32 mLのヘキサン中1.6 M 溶液、6.92 mmol)の溶液をTHF (10 mL) 中の5-プロモピリミジン(1.0 g、6.29 mmol)に-78 で撹拌しながらN₂下で添加した。-78 で1時間撹拌した後、THF (10 mL)中の1,4-シクロヘキサジオン モノ-エチレン ケターール (0.982 g、6.29 mmol)の溶液をシリンジを介してリチウム化 (lithiated) 化合物溶液に添加し、4時間-78 で撹拌した。水 (5 mL)を添加し、反応混合物を室温に昇温させ、EtOAc (3 X)を用いて抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、0.18 gの8-ピリミジン-5-イル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オールを12% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 237.1; 実測値: 237.2.

【0523】

10

工程 B

【化236】



【0524】

4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-5-イルシクロヘキサノン

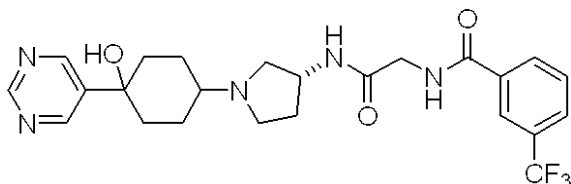
10 mLのTHF/ 1 N HCl (1:1)中の8-ピリミジン-5-イル-1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オール(0.14 g、0.59 mmol)の溶液を室温で24時間撹拌した。混合物をNa₂CO₃ で処理してpH 8とし、EtOAc (3 x)で抽出した。混合有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して 0.11 gの4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-5-イルシクロヘキサノンを79% 収率にて得た。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 192.1; 実測値: 192.1.

20

【0525】

工程 C

【化237】



30

【0526】

N-(2-((3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-5-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

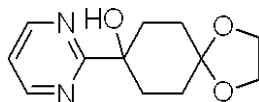
標題化合物を実施例218に記載と類似の手順を用いて工程 Bのケトンから調製した。MS (EI) 計算値: (M+H)⁺ = 492.2; 実測値: 492.2.

【0527】

実施例 275

工程 A

【化238】



40

【0528】

8-ピリミジン-2-イル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

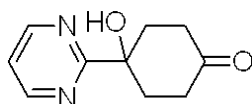
THF (1 L)中の文献(Tetrahedron、1994、50、275-284)に以前に記載されているように調製した2-スタンニルピリミジン(200 mmol、80 g)の溶液に、n-ブチルリチウム (240 mmol、150 mL)を-78 で添加した。反応を30分間-78 で撹拌し、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(200 mmol、30 g)を添加した。反応を一晩撹拌しつつ、周囲温度に昇温させた。反応をNH₄Clを用いてクエンチし、EtOAc (3 x 400 mL)を用いて抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を次の工程に用いた。

50

【 0 5 2 9 】

工程 B

【 化 2 3 9 】



【 0 5 3 0 】

4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-2-イルシクロヘキサノン

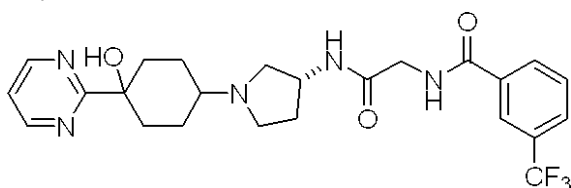
THF (200 mL)中の工程 A (190 mmol、44 g)からの生成物に、HCl 溶液 (300 mmol、100 mL)を添加した。反応を2日間攪拌し、その後、反応をジエチルエーテルを用いて洗浄し
 た。水層を次いでNaOH (50%)を用いてクエンチし、pHを11にした。水層をEtOAc (6 x 300 mL)を用いて抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を
 フラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のケトン (18 g、49%)を得た。MS [M+H]⁺
 193.1

10

【 0 5 3 1 】

工程 C

【 化 2 4 0 】



20

【 0 5 3 2 】

N-{[(R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-2-イル-シクロヘキシル)-ピロリジン-3-イル
 カルバモイル]-メチル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

CH₂Cl₂ (500 mL)中の工程 Cからの生成物(62 mmol、12 g)に、N-((3R)-ピロリジン-3-イル
 カルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (60 mmol、20 g)、次いでナ
 トリウムトリアセトキシボロヒドリド (100 mmol、30 g)を添加した。反応を2時間攪拌し
 、次いでNaOH (2 M)を用いてクエンチし、pHを11とした。反応混合物をCH₂Cl₂ (3 x 300 mL)
 を用いて抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。残
 渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して2つのジアステレオマーを分割し、次いで
 HPLCにより所望のアミンジアステレオマーを得た。MS [M+H]⁺ 492.1.

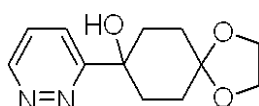
30

【 0 5 3 3 】

実施例 276

工程 A

【 化 2 4 1 】



【 0 5 3 4 】

8-ピリダジン-3-イル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

THF (60 mL)中のピリダジン(17.7 mmol、1.28 mL)の溶液に、2,2,6,6,リチウム テトラ
 メチルピペリジン(71 mmol、10 g)を-78 で添加した。反応を6分間攪拌し、1,4-ジオキ
 サ-スピロ[4.5]デカン-8-オン (71 mmol、11 g)を添加した。反応を5時間-78 で攪拌し
 、そこで反応をエタノール、塩酸およびTHF (30 mL、1:1:1)の溶液を用いてクエンチした
 。反応を周囲温度まで昇温させ、反応混合物をEtOAcを用いて抽出した。有機層を混合し
 、MgSO₄で乾燥させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して所望のア
 ルコール(44%、1.84 g)を得た。MS [M+H]⁺ 237.1.

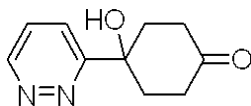
40

【 0 5 3 5 】

工程 B

50

【化 2 4 2】



【0 5 3 6】

4-ヒドロキシ-4-ピリダジン-3-イルシクロヘキサノン

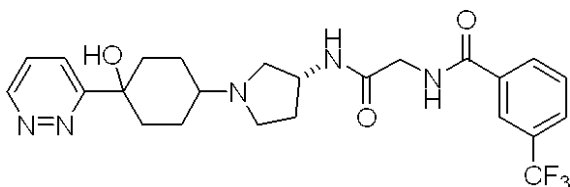
THF (15 mL)中の工程 Aからの生成物(7.79 mmol、1.84 g)にHCl (45 mmol、15 mL)を添加した。反応を一晩攪拌し、次いでNa₂CO₃を用いてクエンチした。反応を次いでEtOAc (3 x 100 mL)を用いて抽出した。有機層を混合し、減圧下で乾燥、濃縮し、所望のケトン(780 mg、52%)を得た。MS [M+H]⁺ 193.1.

10

【0 5 3 7】

工程 C

【化 2 4 3】



【0 5 3 8】

N-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-ピリダジン-3-イルシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20

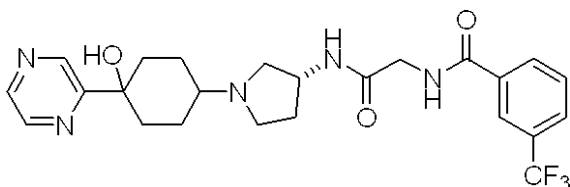
CH₂Cl₂(10 mL)中の工程 Bからの生成物 (1.19 mmol、215 mg)に、N-((3R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (1.19 mmol、375 mg)を添加した。次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.38 mmol、504 mg)を添加し、反応を4時間攪拌し、次いでNaOH (1M)を用いてクエンチした。水層をCH₂Cl₂を用いて抽出し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮して所望のアミンジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィー およびHPLC後に得た(17%、10 mg)。[M+H]⁺ 492.1.

【0 5 3 9】

実施例 277

30

【化 2 4 4】



【0 5 4 0】

N-(2-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピラジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例 276の記載と同様にして調製した。MS [M+H]⁺ 492.1.

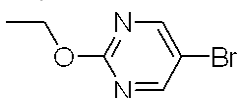
40

【0 5 4 1】

実施例 278

工程 A

【化 2 4 5】



【0 5 4 2】

5-ブromo-2-エトキシピリジン

EtOH (15 mL)に水素化ナトリウム (14 mmol、330 mg)を0 で非常にゆっくりと添加し

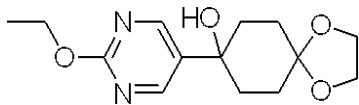
50

た。反応を30分間攪拌し、5-ブロモ-2-クロロピリミジン(3.2 mmol、620 mg)を添加した。反応を周囲温度まで一晩昇温させ、水を用いてクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を混合し、減圧下で濃縮して所望のブロミド(470 mg、72%)を得た。MS $[M+2]^+$ 203.4

【0543】

工程 B

【化246】



【0544】

10

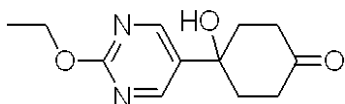
8-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

THF (20 mL)中の工程 Aからの生成物(2.3 mmol、471 mg)を-78 °Cに冷却し、n-ブチルリチウム (2.8 mmol、1.7 mL)を溶液に滴下した。反応を10分間-78 °Cで攪拌し、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン(3.5 mmol、540 mg)を添加した。反応を12時間かけて室温まで昇温させ、その後反応をNH₄Clを用いてクエンチし、次いでEtOAc (3 x 30 mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し所望の粗ケタール (22%、184 mg)を得、これを次の工程に用いた。

【0545】

工程 C

【化247】



20

【0546】

4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサノン

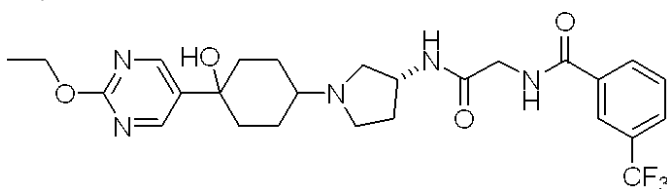
工程 Bからの生成物(0.3 mmol、184 mg)に水中のHCl溶液(30 mmol、10 mL)を添加した。反応を一晩攪拌した。次いで、反応をNaOH (1N)を用いてクエンチし、pH 11とした。反応を次いでEtOAc (2 x 30 mL)を用いて抽出した。有機層を乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をHPLCを介して精製して所望のケトン (70%、100 mg)を得た。MS $[M+H]^+$ 237.1.

【0547】

30

工程 D

【化248】



【0548】

N-(2-((3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)シクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

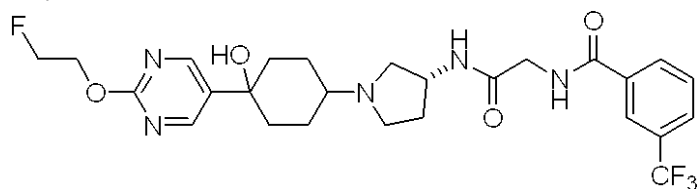
40

CH₂Cl₂(10 mL)中の工程 Cからのケトン(0.4 mmol、100 mg)に、N-((3R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (0.4 mmol、100 mg)、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.8 mmol、200 mg)を添加した。反応を一晩攪拌し、NaOH (1N)を用いてクエンチした。反応をEtOAc (3 x 10 mL)を用いて抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。残渣をHPLCで精製して所望のアミンジエステレオマー (18%、40 mg)を得た。MS $[M+H]^+$ 536.1.

【0549】

実施例 279

【化 2 4 9】



【 0 5 5 0】

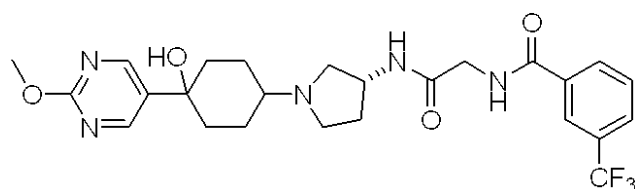
N-{2-[(3R)-1-{4-[2-(2-フルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]-4-ヒドロキシシクロヘキシル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例278に記載と同様にして調製した。MS $[M+H]^+$ 554.2.

【 0 5 5 1】

実施例 280

【化 2 5 0】



【 0 5 5 2】

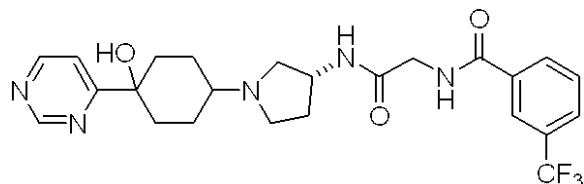
N-{2-[(3R)-1-{4-ヒドロキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)シクロヘキシル}ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例278に記載と同様にして調製した。MS $(M+H)^+$ 522.

【 0 5 5 3】

実施例 281

【化 2 5 1】



【 0 5 5 4】

N-{2-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリミジン-4-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

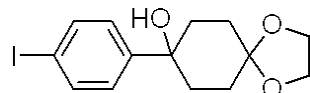
標題化合物を実施例276に記載と同様にして調製した。MS $[M+H]^+$ 492.2.

【 0 5 5 5】

実施例 282

工程 A

【化 2 5 2】



【 0 5 5 6】

8-(4-ヨード-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール

THF (350 mL)中の-78 の1,4-ジヨードベンゼン (16.5 g、50 mmol)の溶液に、n-BuLi (2.5 M、24 mL)を1時間かけて添加した。さらに30分間攪拌した後、THF (30 mL)中の1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(7.8 g、50 mmol)の溶液を添加し、その結果得られた混合物を3時間攪拌した。混合物にTMSCl (5.4 g、50 mmol)を添加し、その結果得られた混合物を室温まで昇温させ、18時間室温で攪拌した。反応混合物を中性にしてpH 6.0とし、酢酸エチル (3X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄

10

20

30

40

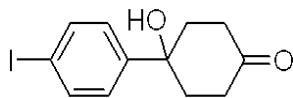
50

し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (95/5~100/0)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を混合してLCMS: 361.2 (M+H⁺, 100%)の8-(4-ヨード-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール(12 g, 66.6%)および LCMS: 433.1 (M+H⁺, 100%)の{[8-(4-ヨードフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デス-8-イル]オキシ}(トリメチル)シラン (6 g, 27%)を得た。

【0557】

工程 B

【化253】



10

【0558】

4-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)シクロヘキサノン

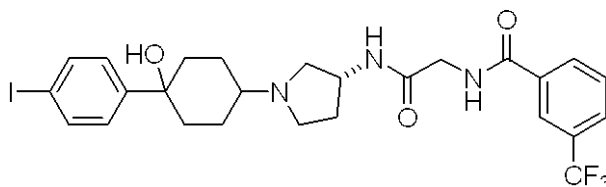
アセトン (10 mL)中の8-(4-ヨード-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール (2 g)の溶液に5% HCl (20 mL)を添加し、混合物を室温で14時間撹拌した。混合物を1N NaOHで中性にしてpH 7とし、ロータリーエバポレーター (rotvap)で濃縮し、酢酸エチル (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、4-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)シクロヘキサノン (1.7 g, 98%)を得た。LCMS: 317.3 (M+H⁺, 100%)。

【0559】

20

工程 C

【化254】



【0560】

N-[2-({(3R)-1-[4-(4-ヨードフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

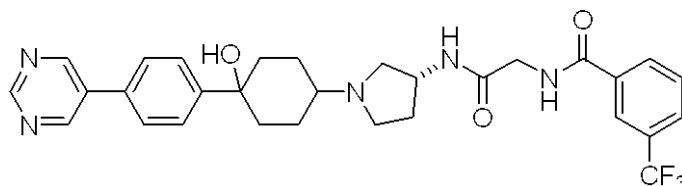
CH₂Cl₂ (10 mL)中の4-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)シクロヘキサノン (624 mg, 2 mmol)の溶液に、N-((3R)-ピロリジン-3-イルカルバモイルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (730 mg, 2 mmol)次いで NaBH(OAc)₃ (666 mg, 3 mmol)を添加した。1時間撹拌した後、反応を10% NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / メタノール (100/0~10/90)中の1% NH₄OHで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけメジャーな異性体 (544 mg, 44.2%)およびマイナーな異性体 (446 mg, 36.3% 収率)を得た。メジャーな異性体について、LCMS: 615.2 (M+H⁺, 100%); ¹H NMR: (CDCl₃) 8.09, (s, 1H); 7.98, (d, 1H); 7.77, (d, 1H); 7.67, (d, 2H); 7.57, (t, 1H); 7.28, (d, 2H); 7.22, (t, 1H, NH); 6.44, (d, 1H, NH); 4.49, (m, 1H); 4.12, (m, 2H); 2.87, (m, 1H); 2.64, (m, 2H); 2.38, (m, 1H); 2.25, (m, 4H); 1.93, (m, 2H); 1.54-1.70, (m, 6H)。

40

【0561】

工程 D

【化255】



50

【 0 5 6 2 】

N-[2-({(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

THF (5 mL)中のN-[2-({(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (61 mg, 0.1 mmol)およびピリミジン-5-イルボロン酸 (26 mg, 0.2 mmol)の溶液に、2 M NaHCO₃ (5 mL)を添加し、混合物をN₂で3回脱気した。それに Pd(0)(PPh₃)₄ (5.7 mg, 5%)を添加し、その結果得られた混合物をN₂下で4時間加熱還流した。混合物を酢酸エチル (50 mL)で希釈し、有機層を食塩水 (2X 10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / メタノール (100/0 ~ 90/10)中の1% NH₄OHで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、AcCN/水中の0.05% TFAで溶出するHPLCで精製し、N-[2-({(3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドのTFA塩 (28.5 m, 41%)を得た。LCMS: 568.4 (M+H⁺, 100%). 中性分子について、¹H NMR: (CD₃OD)

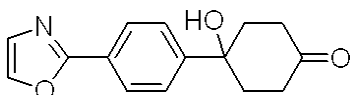
9.15 (s, 1H)、9.08 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.76-7.67 (m, 5H)、4.45-4.40 (m, 1H)、4.05 (s, 2H)、2.86 (t, 2H)、2.60-2.53 (m, 2H)、2.42-2.38 (m, 2H)、2.32-2.68 (m, 2H)、2.05-2.01 (m, 2H)、1.75-1.72 (m, 2H)、1.67-1.63 (m, 3H); ¹⁹F NMR: (CDCl₃) -64.58.

【 0 5 6 3 】

実施例 283

工程 A

【 化 2 5 6 】



【 0 5 6 4 】

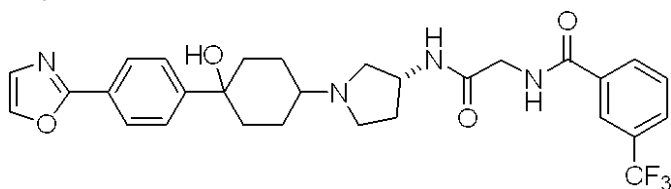
4-ヒドロキシ-4-[4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]シクロヘキサノン

THF (5 mL)中の-78 のオキサゾール(240 mg, 3.5 mmol)の溶液にn-BuLi (1.6 M, 2.6 mL)を添加した。混合物を1時間攪拌した後、THF中の塩化亜鉛溶液(0.5 M, 8.2 mL)を添加し、その結果得られた混合物を0 に1時間かけて昇温させた。混合物に8-(4-ヨード-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール (1.35 g, 3.5 mmol)を添加し、その結果得られた混合物をN₂で3回脱気した。THF (2 mL)中のPdCl₂(PPh₃)₂ (122 mg, 5%)の懸濁液にnBuLi (1.6 M, 0.26 mL)を添加し、混合物を上記混合物に添加した。その結果得られた混合物を還流しながらN₂下で4時間加熱した。その結果得られた混合物を酢酸エチル (50 mL)で希釈した。有機層をセライトでろ過し、ろ液を食塩水 (2X 10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。残渣をTHF (2.5 mL)に溶解し、5% HCl (22.5 mL)で室温で24時間処理した。混合物を1 N NaOHで中性にしてpH 7とし、ロータリーエバポレーターで濃縮し、EtOAc (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣をヘキサン / 酢酸エチル (100/0 ~ 100/0)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、所望の化合物(0.56 g, 2工程について62%)を得た。LCMS: 258.2 (M+H⁺, 100%). ¹H NMR: (CDCl₃) 8.06 (d, 2H)、7.73 (s, 1H)、7.63 (d, 2H)、2.99-2.91 (m, 2H)、2.42-2.30 (m 4H)、2.22-2.05 (m, 2H).

【 0 5 6 5 】

工程 B

【化 2 5 7】



【 0 5 6 6】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-hydroxy-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-imidazolyl)cyclohexyl]pyrrolidin-3-yl)-2-oxoethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

標題化合物を実施例 282に記載と類似の手順を用いて工程 Aのケトンから調製した。MS (M+H)⁺ 557.3.

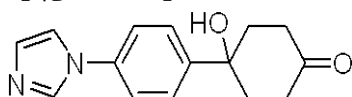
10

【 0 5 6 7】

実施例 284

工程 A

【化 2 5 8】



【 0 5 6 8】

4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-imidazolyl)cyclohexyl)-4-hydroxy-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

20

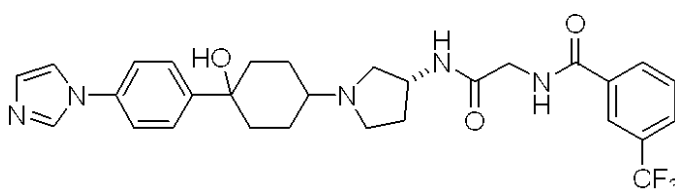
DMF (1 mL)中のイミダゾール(102 mg、1.5 mmol)および8-(4-ヨード-フェニル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール (316 mg、1 mmol)の溶液に、CuI (19 mg、0.1 mmol)およびCs₂CO₃ (488 mg、1.5 mmol)を添加し、混合物を190 °Cでマイクロ波の下で10分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 mL)および水 (10 mL)で希釈した。有機層をセライトでろ過し、ろ液を食塩水 (2X 10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をTHF (1 mL)に溶解し、5% HCl (9 mL)で室温で14時間処理した。混合物を 1N NaOHで中性にしてpH 7とし、ロータリーエバポレーターで濃縮し、EtOAc (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (100/0 ~ 100/100)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、所望の化合物 (180 mg、2 工程について70%)を得た。LCMS: 257.2 (M+H⁺, 100%); ¹H NMR: (CDCl₃) 7.82 (s, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、2.99-2.91 (m, 2H)、2.43-2.28 (m 4 H)、2.23-2.18 (m, 2H).

30

【 0 5 6 9】

工程 B

【化 2 5 9】



40

【 0 5 7 0】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-imidazolyl)cyclohexyl]pyrrolidin-3-yl)-2-oxoethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

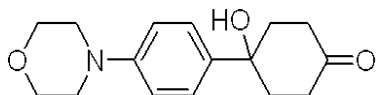
標題化合物を実施例282と同様の手順を用いて工程 Aのケトンから調製した。MS (M+H)⁺ 556.3.

【 0 5 7 1】

実施例 285

工程 A

【化 2 6 0】



【 0 5 7 2】

4-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)シクロヘキサノン

オープンで乾燥させたフラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.6 mg、0.005 mmol)、(o-ビフェニル) $\text{P}(\text{t-Bu})_2$ (6.0 mg、0.02 mmol、2 mol %)、および NaOt-Bu (135 mg、1.4 mmol)を入れた。フラスコから出し、窒素で戻し、ゴム膜でキャップした。トルエン (0.5 mL)、ヨウ化アリール (360 mg、1.0 mmol)、モルホリン (102 mg、1.2 mmol)、およびさらなるトルエン (0.5 mL)を添加した。TLC分析によって判断して出発ヨウ化アリールが完全に消費されるまで混合物を室温で撹拌した。混合物をエーテル (20 mL)で希釈し、セライトでろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をTHF (1 mL)に溶解し、5% HCl (9 mL)で室温で14時間処理した。混合物を1 N NaOHで中性にしてpH 7とし、ロータリーエバポレーターで濃縮し、次いでEtOAc (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣をヘキサン / 酢酸エチル (100/0 ~ 0/100)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、所望の化合物 (100 mg、2工程について36%)を得た。LCMS: 276.2 ($\text{M}+\text{H}^+$ 、100%)。 ^1H NMR: (CDCl_3) 7.42 (d, 2H)、6.88 (d, 2H)、3.99-3.94 (m, 4H)、3.86-3.84 (m, 4H)、3.16-3.13 (m, 4H)。

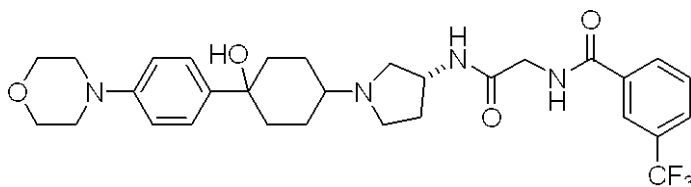
10

20

【 0 5 7 3】

工程 B

【化 2 6 1】



【 0 5 7 4】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-morpholinyl)-4-phenyl)cyclohexyl]pyrrolidin-3-yl)-2-oxoethyl]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30

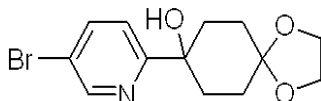
標題化合物を実施例 282に記載と類似の手順を用いて工程 Aのケトンから調製した。MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 575.3。

【 0 5 7 5】

実施例 286

工程 A

【化 2 6 2】



40

【 0 5 7 6】

8-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

無水トルエン (250 mL)中の2,5-ジブロモピリジン (4.10 g、17 mmol)の溶液に-78 で n-BuLi (1.6 M、12 mL)を滴下した。-78 で2.5時間撹拌した後、メチレンクロリド (25 mL)中の1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(2.73 g、17 mmol)の溶液を反応混合物に添加し、その結果得られた混合物をさらに1時間撹拌し、室温までゆっくりと昇温させた。反応混合物を NaHCO_3 水溶液(200 mL)に注ぎ、EtOAc (2X 50 mL)で抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、減圧下で濃縮した。その結果得られた固体をエーテルで粉砕(titrate)し、ろ液を集めた。エーテルを除き、固体をヘキサン/酢酸エチル (2~1)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、8-(5-ブ

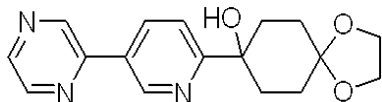
50

ロモピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(4.27 g)を淡黄色固体として得た。LCMS: 316.10/314.10 ($M+H^+$, 100%)。 1H NMR: 8.6 (s, 1 H)、7.82 (d, 1 H)、7.38 (d, 1 H)、4.6 (s, 1 H)、4.0 (m, 4 H)、2.2 (m, 4 H)、1.7 (m, 4 H)。

【0577】

工程 B

【化263】



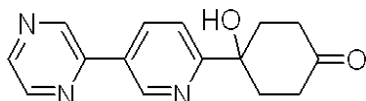
【0578】

8-(5-ピラジン-2-イルピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール THF (7.5 mL)中の 8-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(0.50 g、1.59 mmol)の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド(THF 中2 M、1.8 mL)を室温で滴下した。1時間撹拌した後、溶液を N_2 で3回脱気した。THF (2.5 mL)の別の脱気溶液に室温で、ニッケル アセチルアセトネート(20 mg、0.080 mmol) および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-エタン (32 mg、0.080 mmol)を N_2 流下で添加した。10分間撹拌した後、2-クロロピラジン(0.155 mL、1.59 mmol)を添加し、その結果得られた混合物を30分間撹拌した。混合物を先に調製したグリニヤール試薬の新たに調製した溶液に移した。混合物を室温で18時間撹拌し、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水溶液を酢酸エチルで抽出し、混合有機相を食塩水 (2X 50 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1対1)で溶出する SiO_2 のクロマトグラフィーにかけ、適当な画分を回収して8-(5-ピラジン-2-イルピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール(95 mg、19%)を油として得た。LCMS: 314.2 ($M+H^+$, 100%)。

【0579】

工程 C

【化264】



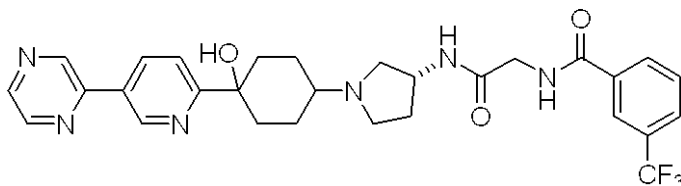
【0580】

4-ヒドロキシ-4-(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)シクロヘキサノン THF (2.0 mL)中の8-(5-ピラジン-2-イルピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (95 mg、0.30 mol)の溶液に、10% HCl (2 mL)を添加した。反応混合物を40 °Cで60分間加熱し、室温まで冷却した。混合物を固体 $NaHCO_3$ で中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を混合し、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1:1)で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、所望の生成物を白色固体 (32 mg、40%)として得た。LCMS: 270.2 ($M+H^+$, 100%); 1H NMR: 9.22 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、8.72 (d, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.40 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、5.36 (s, 1H)、3.04 (m, 2H)、2.44 (dd, 2H)、2.36 (m, 2H)、2.10 (m, 2H)。

【0581】

工程 D

【化265】



【0582】

N-[2-((3R)-1-[4-ヒドロキシ-4-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

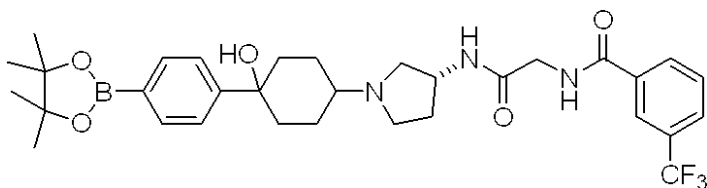
標題化合物を実施例282に記載と同様の手順を用いて工程 Cのケトンから調製した。 MS
(M+H)⁺ 569.3.

【 0 5 8 3 】

実施例 287

工程 A

【 化 2 6 6 】



10

【 0 5 8 4 】

N-{2-[(3R)-1-{4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl]cyclohexyl}pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

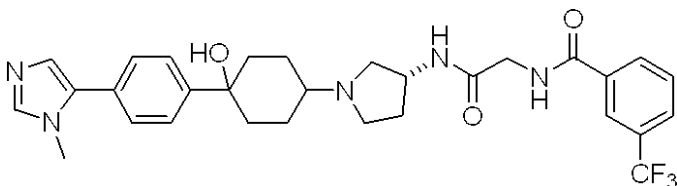
フラスコにビス(ピナコレート)ジボロン (538 mg、2.1 mmol)、KOAc (589 mg、6 mmol)、および PdCl₂(dppf) (49 mg、0.06 mmol) をN₂下で入れた。さらなる漏斗 (funnel) 中のDMSO (12 mL)中のN-{2-[(3R)-1-[4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl]cyclohexyl]pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (1.23 g、2 mmol)の溶液を、泡立つ N₂を通して脱気した；次いでフラスコに添加し、混合物を70 に加熱した。1時間後、反応を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、濃縮して所望の化合物(190 mg、15%)を得た。 LCMS: 616.2 (M+H⁺、100%)。

20

【 0 5 8 5 】

工程 B

【 化 2 6 7 】



30

【 0 5 8 6 】

N-{2-[(3R)-1-{4-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]cyclohexyl}pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

DMF (0.5 mL)中のN-{2-[(3R)-1-{トランス-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl]cyclohexyl}pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (60 mg、0.1 mmol)、5-プロモ-1-メチルイミダゾール (63 mg、0.39 mmol)、およびNa₂CO₃ 水溶液(0.5 mL)の混合物の脱気した溶液に、PdCl₂(dppf) (4 mg、0.005 mmol)を添加した。80 で18時間攪拌した後、LCMSによって判断して反応は66%完了した。粗生成物を分取LCMSで精製し、適当な画分を混合し、凍結乾燥器で乾燥させ、N-{2-[(3R)-1-{4-[4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]cyclohexyl}pyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドのジ-TFA塩(8 mg、14%)を白色粉末として得た。 LCMS: 570.2 (M+H⁺、100%); ¹⁹F NMR (CD₃OD) -64.6 (アリアル-CF₃); -77.50 (TFA); ¹H NMR (CD₃OD) 9.02、(s、1H); 8.18、(s、1H); 8.12、(d、1H); 7.81、(d、2H); 7.78、(d、1H); 7.63、(t、1H); 7.55、(s、1H); 7.32、(d、2H); 4.40、(m、1H); 4.11、(s、2H); 3.90、(m、1H) 3.83、(s、3H); 3.48、(m、2H); 3.20、(m、1H); 2.70、(m、1H); 2.37、(m、3H); 2.24、(m、2H); 2.01、(m、2H); 1.82、(m、3H)。

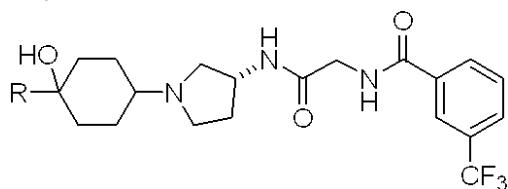
40

【 0 5 8 7 】

以下の化合物を実施例282-287に記載と同様の手順を用いて調製した。

50

【化 2 6 8】



【 0 5 8 8】

【表 8 - 1】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
288	4-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)フェニル	596.4
289	6-ブロモピリジン-3-イル	569.3
290	5-ブロモピリジン-2-イル	569.3
291	4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル	644.4
292	3'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル	644.4
293	3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル	624.3
294	4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)フェニル	624.3
295	4'-(ジメチルアミノ)ビフェニル-4-イル	609.4
296	4-(ピリジン-3-イル)フェニル	567.3
297	4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル	556.3
298	3,3'-ビピリジン-6-イル	568.2
299	3,4'-ビピリジン-6-イル	568.2
300	5-(3-アセチルフェニル)ピリジン-2-イル	609.3
301	5-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-イル	610.4
302	5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-2-イル	634.3
303	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-イル	645.2
304	5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル	597.3
305	5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル	597.3
306	5-[3-(アミノカルボニル)フェニル]ピリジン-2-イル	610.3
307	5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル	585.4
308	5-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル	603.3
309	5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル	585.4
310	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル	571.4

10

20

30

【表 8 - 2】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
311	5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル	557.3
312	5-(1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-2-イル	607.2
313	5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピリジン-2-イル	611.3
314	5-(2-ホルミルフェニル)ピリジン-2-イル	595.3
315	4-(2'-ホルミルビフェニル-4-イル)	594.3
316	5-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル	558.4
317	6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル	558.4
318	4-(1,3-チゾール-2-イル)フェニル	573.2
319	5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル	574.2
320	6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル	574.2
321	6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]	557.4
322	5-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル	557.4
323	6-フェニルピリジン-3-イル	567.3
324	5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル	569.3
325	5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル	569.3
326	5-(3-アミノカルボニルフェニル)ピリジン-2-イル	620.3
327	4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル	570.3
328	4-(1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]	556.4
329	5-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-2-イル	597.4
330	2'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-4-イル	596.2
331	5-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}ピリジン-2-イル	624.3
332	2'-[(ジメチルアミノ)メチル]ビフェニル-4-イル	623.3

10

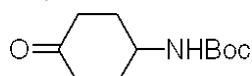
20

【0589】

実施例 333

工程 A

【化269】



30

【0590】

tert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル)カルバメート

氷浴中のアセトニトリル (35 mL)および水 (30 mL)中のトランス-4-アミノシクロヘキサノール HCl塩 (5 g、33 mmol)および1-メチルモルホリン (9 mL、82 mmol)の溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (7.2 g、33 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcを添加した。有機相を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。

【0591】

-60 に冷却したメチレンクロリド (50 mL)中のオキサリルクロリド (2.33 mL、26.7 mmol)の溶液に、メチレンクロリド (5 mL)中のDMSO (4 mL、56 mmol)の溶液、次いでメチレンクロリド (20 mL)中の上記で得たトランス-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサノール (5 g、23 mmol)の溶液を添加した。-60 で20分間攪拌した後、トリエチルアミン (16.1 mL、116 mmol)を添加した。混合物を室温まで昇温させ、攪拌を30分間続けた。水を添加した。有機相を分離し、水層をメチレンクロリドで2回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。3% ~ 5% ~ 10% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより、4.5 g (90%)の標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 214、実測値 236 (M+Na)⁺。

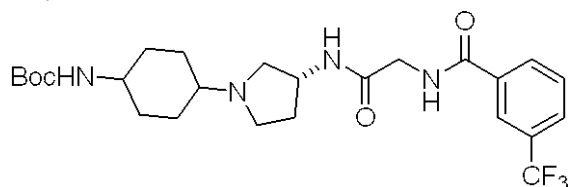
40

【0592】

工程 B

50

【化 2 7 0】



【 0 5 9 3】

tert-ブチル (4-((3R)-3-((3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)アセチル)アミノ)ピロリジン-1-イル}シクロヘキシル)カルバメート

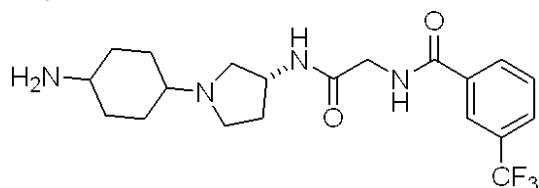
THF (15 mL)中の工程 Aのケトン (0.4 g、1.9 mmol)および実施例 114の工程 Cで得たピロリジン中間体 (0.4 g、1.3 mmol)の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.4 g、1.9 mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌し、NaHCO₃水溶液の添加によってクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合有機相をNaHCO₃および塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。0-20% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより300 mgの標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 513、実測値 513.

10

【 0 5 9 4】

工程 C

【化 2 7 1】



20

【 0 5 9 5】

N-(2-((1-((3R)-4-アミノシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

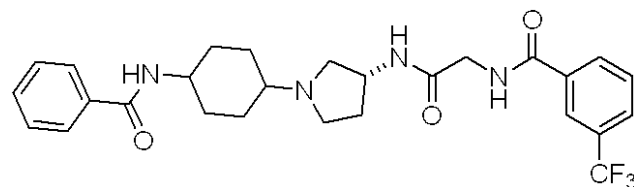
工程 Bの中間体(256 mg、0.5 mmol)をジオキサン (10 mL)中の4 N HCl溶液に溶解した。室温で1時間攪拌した後、溶液を濃縮して固体を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 413、実測値 413.1.

30

【 0 5 9 6】

工程 D

【化 2 7 2】



【 0 5 9 7】

N-[2-((3R)-1-[4-(ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40

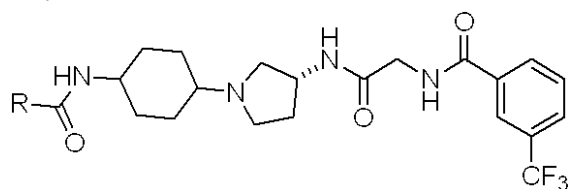
メチレンクロリド (2 mL)中の工程 Cのアミン (80 mg、0.18 mmol)の溶液に、ベンゾイルクロリド (25 μL、0.21 mmol)、次いでトリエチルアミン (62 μL、0.45 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、溶液を濃縮した。0-20% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 517、実測値 517.1.

【 0 5 9 8】

以下の実施例を実施例 333に記載と類似の手順を用いて調製した。

【 0 5 9 9】

【化 2 7 3】



【 0 6 0 0】

【表 9】

実施例 #	R	MS (M+H) ⁺
334	ピリジン-2-イル	518
335	ピリジン-3-イル	518
336	ピリジン-4-イル	518
337	6-メチルピリジン-2-イル	532
338	5-メチルピリジン-2-イル	532
339	4-メチルピリジン-2-イル	532
340	6-メトキシピリジン-2-イル	548
341	キノリン-4-イル	568

10

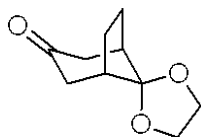
【 0 6 0 1】

実施例 342

20

工程 A

【化 2 7 4】



【 0 6 0 2】

3H-スピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-8,2'-[1,3]ジオキソラン]-3-オン

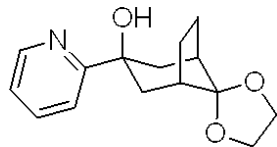
標題化合物を文献 (M. Povarny et al. Tetrahedron Lett. 1984、25、1311-1312 and references cited therein)に記載の手順にしたがって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 183、実測値 183.0.

30

【 0 6 0 3】

工程 B

【化 2 7 5】



【 0 6 0 4】

3-ピリジン-2-イルスピロ[ピシクロ[3.2.1]オクタン-8,2'-[1,3]ジオキソラン]-3-オール

40

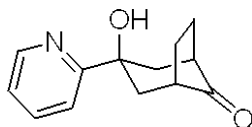
-78 に冷却したエーテル (2 mL) 中の2-ブロモピリジン(0.04 mL、0.422 mmol)の溶液にヘキサン(0.17 mL、0.425 mmol)中のブチルリチウムの2.5 M 溶液を添加した。 -78 で1時間攪拌した後、エーテル (2 mL)中の工程 Aで得たケトン (70 mg、0.384 mmol)の溶液を添加した。攪拌を-78 で2時間続け、反応を0 まで昇温させた後、塩化アンモニウム溶液でクエンチした。その結果得られた溶液をエーテルで3回抽出した。混合エーテル層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより58 mg (60%)の標題化合物を得た。 MS 計算値 (M+H)⁺ 262、実測値 262.1.

【 0 6 0 5】

50

工程 C

【化 2 7 6】



【0 6 0 6】

3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルビスクロ[3.2.1]オクタン-8-オン

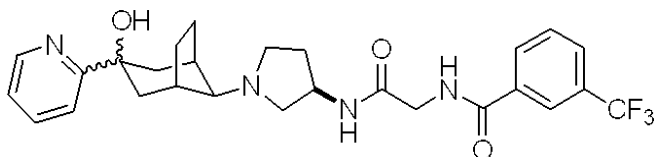
工程 Bで得たケタール (58 mg、0.22 mmol)をMeOH (2 mL)および10% HCl (1 mL)に溶解した。室温で一晩撹拌した後、溶液を10分間還流し、室温まで冷却した後NaOH 溶液の添加により中性にした。その結果得られた溶液をロータリーエバポレーターで減圧下で濃縮し、粗生成物を得、これを精製せずに次の反応に用いた。MS 計算値 (M+H)⁺ 218、実測値 218.0.

10

【0 6 0 7】

工程 D

【化 2 7 7】



20

【0 6 0 8】

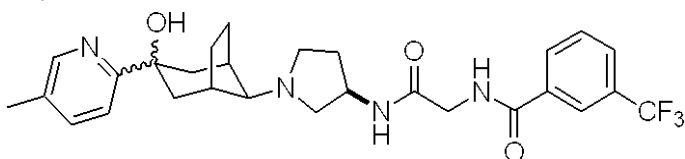
N-(2-((3R)-1-(3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルビスクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例 1工程 Dに記載と類似の手順を用いる、上記で得られたケトンの実施例 1工程 Bで得られたピロリジン誘導体による還元的アミノ化により標題化合物を2つの異性体の混合物 (2:3)として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 517、実測値 517.1.

【0 6 0 9】

実施例 343

【化 2 7 8】



30

【0 6 1 0】

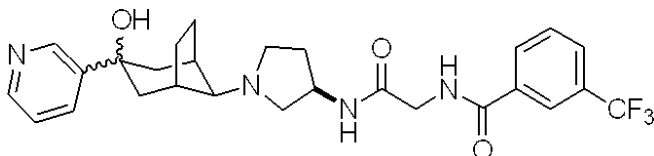
N-[2-((3R)-1-[3-ヒドロキシ-3-(5-メチルピリジン-2-イル)ビスクロ[3.2.1]オクト-8-イル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例342に記載と類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 531、実測値 531.2.

【0 6 1 1】

実施例 344

【化 2 7 9】



40

【0 6 1 2】

N-(2-((3R)-1-(3-ヒドロキシ-3-ピリジン-3-イルビスクロ[3.2.1]オクト-8-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例342に記載と類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 517

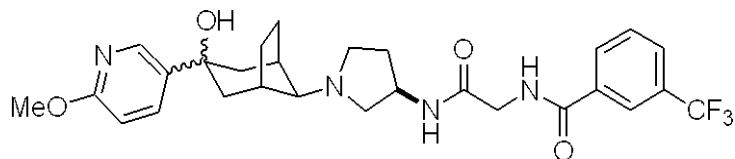
50

、実測値 517.1.

【 0 6 1 3 】

実施例 345

【 化 2 8 0 】



【 0 6 1 4 】

N-[2-((3R)-1-[3-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-hydroxy-3-(6-methoxypyridin-3-yl)octan-8-yl]pyrrolidin-3-yl)amino]-2-oxoethyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

10

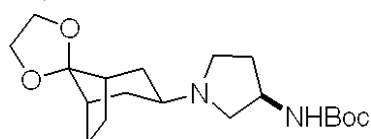
標題化合物を実施例342に記載と類似の手順を用いて調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 547、実測値 547.2.

【 0 6 1 5 】

実施例 346

工程 A

【 化 2 8 1 】



20

【 0 6 1 6 】

tert-ブチル [(3R)-1-(3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-3-yl)octan-8,2'-[1,3]dioxolane]-3-yl carbamate

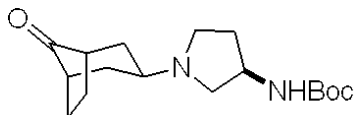
メチレンクロリド (4 mL)中のe実施例 342工程 Aで得たケトン (0.1 g、0.55 mmol) および(3R)-(+)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン (0.1 g、0.55 mmol)の溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.13 g、0.60 mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌し炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合EtOAc層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。30% EtOAc/ヘキサン、EtOAc次いで10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物の2つの異性体を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 353、実測値 353.1.

30

【 0 6 1 7 】

工程 B

【 化 2 8 2 】



【 0 6 1 8 】

tert-ブチル [(3R)-1-(8-oxobicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamate

40

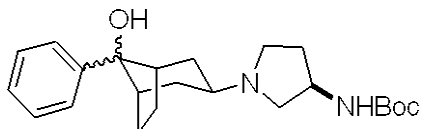
上記で得た異性体 1 (30 mg、0.085 mmol)を MeOH (1 mL)および2 N HCl 溶液 (0.5 mL)に溶解した。溶液を室温で一晩攪拌し、110 °Cで2時間還流した。室温まで冷却した後、溶液をNaOH 溶液で中性にした。これにTHF (2 mL)中のジ-tert-ブチルジカーボネート (50 mg)の溶液、次いでトリエチルアミン (0.05 mL)を添加した。室温で一晩攪拌した後、溶液をEtOAcで希釈した。有機相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。混合有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。CH₂Cl₂、5%、10% および20% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより10 mgの標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 309、実測値 309.0.

【 0 6 1 9 】

50

工程 C

【化 2 8 3】



【0 6 2 0】

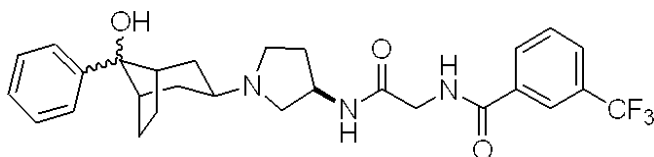
tert-ブチル [(3R)-1-(8-ヒドロキシ-8-フェニルビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

氷浴で冷却したTHF (2 mL)中の工程 Bで得たケトン (65 mg、0.21 mmol)の溶液にTHF (0.25 mL)中のフェニルマグネシウムブロミドの1 M 溶液 を添加した。 -78 で3時間撹拌した後、反応を塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。その結果得られた溶液をEtOAcで3回抽出した。混合EtOAc 層を MgSO₄で乾燥させ濃縮した。5%、10% および50% MeOH/C H₂Cl₂で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより27 mgの標題化合物を2つの異性体の混合物 (7:3)として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 387、実測値 387.1.

【0 6 2 1】

工程 D

【化 2 8 4】



【0 6 2 2】

N-(2-([(3R)-1-(8-ヒドロキシ-8-フェニルビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)ピロリジン-3-イル]アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

工程 Cで得たアルコール(27 mg、0.07 mmol)をジオキサン中の2 mL 4 N HClに溶解した。室温で1時間撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣をDMF (1 mL)中に取り出した。それに実施例 1工程 Aで得たカルボン酸 (25 mg、0.1 mmol)、次いでBOP (45 mg、0.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.05 mL、0.36 mmol)を添加した。混合物を室温で 5時間撹拌し、EtOAcで希釈した。その結果得られた溶液を炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。逆相HPLC 精製により22 mgの標題化合物を2つの異性体の混合物 (7:3)として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 516、実測値 516.1.

【0 6 2 3】

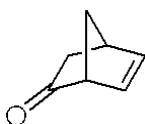
上記の手順にしたがって工程 Aからの異性体 2 を単一異性体としての標題化合物に変換した。MS 計算値 (M+H)⁺ 516、実測値 516.0.

【0 6 2 4】

実施例 347

工程 A

【化 2 8 5】



【0 6 2 5】

ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エン-5-オン

標題化合物を文献 (G. T. Wang et al. J. Org. Chem. 2001、66、2052-2056)に記載の手順にしたがって調製した。

【0 6 2 6】

工程 B

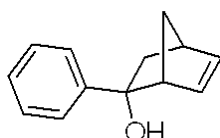
10

20

30

40

【化 2 8 6】



【0 6 2 7】

2-フェニルビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-オール

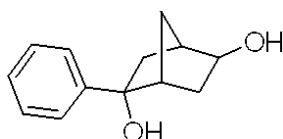
標題化合物を文献(C. J. Collins、B. M. Benjamin、J. Am. Chem. Soc. 1967、89、1652-1661) に記載の手順にしたがって調製した。

【0 6 2 8】

10

工程 C

【化 2 8 7】



【0 6 2 9】

2-フェニルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,5-ジオール

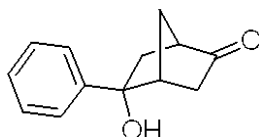
標題化合物を文献(C. J. Collins、B. M. Benjamin、J. Org. Chem. 1972、37、4358-4366) に記載の手順にしたがって調製した。

20

【0 6 3 0】

工程 D

【化 2 8 8】



【0 6 3 1】

5-ヒドロキシ-5-フェニルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン

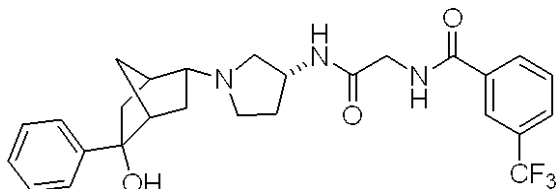
標題化合物を上記で得たアルコールのSwern 酸化により調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 203、実測値 203 & 225 (M+Na)⁺

30

【0 6 3 2】

工程 E

【化 2 8 9】



【0 6 3 3】

40

N-(2-((3R)-1-(5-ヒドロキシ-5-フェニルビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

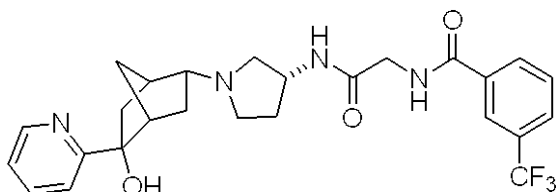
THF (15 mL)中の実施例 45工程 Dで得たケトン (0.28 g、1.38 mmol)および実施例 1工程 Bで得たピロリジン 中間体 (0.43 g、1.38 mmol)の溶液に酢酸 (0.1 mL)を添加した。50 で30分間攪拌した後、溶液を濃縮した。残渣をTHF (5 mL)に取り出した。それにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (300 mg、1.42 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応をNaHCO₃水溶液でクエンチした。溶液をEtOAcで3回抽出した。混合有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。逆相 HPLCによる精製により標題化合物 をTFA 塩として得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 502、実測値 502。

【0 6 3 4】

50

実施例 348

【化 2 9 0】



【 0 6 3 5】

N-(2-({(3R)-1-(5-ヒドロキシ-5-ピリジン-2-イルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

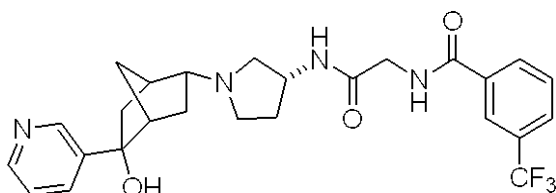
10

標題化合物を実施例347に記載の手順にしたがって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 503、実測値 503.

【 0 6 3 6】

実施例 349

【化 2 9 1】



【 0 6 3 7】

N-(2-({(3R)-1-(5-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

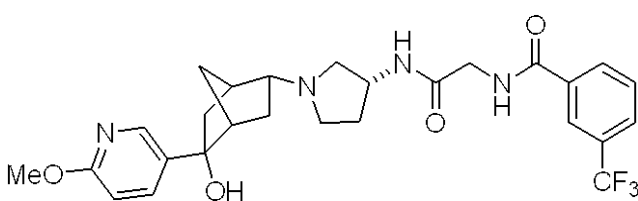
20

標題化合物を実施例 347に記載の手順にしたがって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 503、実測値 503.

【 0 6 3 8】

実施例 350

【化 2 9 2】



【 0 6 3 9】

N-[2-({(3R)-1-[5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

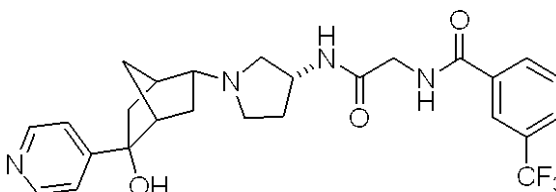
30

標題化合物を実施例 347に記載の手順にしたがって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 533、実測値 533.

【 0 6 4 0】

実施例 351

【化 2 9 3】



【 0 6 4 1】

N-(2-({(3R)-1-(5-ヒドロキシ-5-ピリジン-4-イルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

50

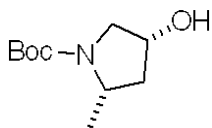
標題化合物を実施例347に記載の手順にしたがって調製した。MS 計算値 (M+H)⁺ 503、実測値 503.

【 0 6 4 2 】

実施例 352

工程 A

【 化 2 9 4 】



10

【 0 6 4 3 】

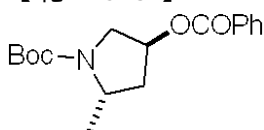
tert-ブチル (2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

標題化合物を文献(T. Rosen、et al. J. Med. Chem. 1988、31、1598-1611)に記載の手順にしたがって調製した。

【 0 6 4 4 】

工程 B

【 化 2 9 5 】



20

【 0 6 4 5 】

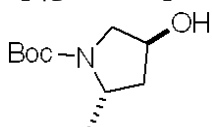
tert-ブチル (2S,4S)-4-(ベンゾイルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

トルエン (20 mL)中の工程 Aのアルコール(0.81 g、4.0 mmol)、安息香酸 (0.74 g、6.0 mmol)およびトリフェニルホスフィン (2.11 g、8.0 mmol)の溶液にDIAD (1.67 mL、8.0 mmol)を添加した。室温で4時間撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣を0%、5%および20% EtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して1.0 g の標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 308、実測値 308.1.

【 0 6 4 6 】

工程 C

【 化 2 9 6 】



30

【 0 6 4 7 】

tert-ブチル (2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

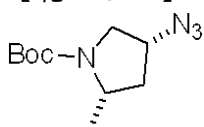
MeOH (30 mL)中の工程 Bのエステル(1.0 g、3.48 mmol)の溶液にK₂CO₃ (1.2 g、8.7 mmol)を添加した。室温で4時間撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣をエーテル中に取り出した。その結果得られた溶液を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。0%~20%~40% EtOAc/ヘキサンのグラジエントで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより0.56 g の標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 202、実測値 202.1.

40

【 0 6 4 8 】

工程 D

【 化 2 9 7 】



【 0 6 4 9 】

50

tert-ブチル (2S,4R)-4-アジド-2-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

氷浴で冷却したメチレンクロリド (30 mL)中の工程 Cのアルコール(0.55 g、2.73 mmol)の溶液にトリエチルアミン (0.51 mL、3.69 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.29 mL、3.69 mmol)を添加した。氷浴中で30分間撹拌した後、反応を室温で40分間の撹拌によって続けた。溶液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。

【0650】

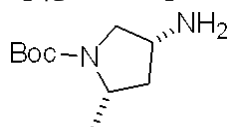
上記で得られた残渣をDMF (15 mL)に溶解し、NaN₃ (1.06 g、16.3 mmol)を添加した。混合物を50 で一晩撹拌し、tert-ブチルメチルエーテルで希釈した。その結果得られた溶液を塩水、5% クエン酸および飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮して0.58 gの標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 227、実測値 227.2.

10

【0651】

工程 E

【化298】



【0652】

tert-ブチル (2S,4R)-4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

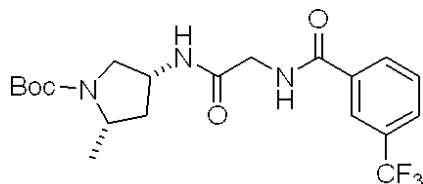
MeOH (30 mL)中の上記で得たアジド化合物の溶液 (0.58 g、2.56 mmol)に5% Pd/C (100 mg)を添加した。混合物を水素下(バルーン)で3時間撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮して0.5 gの標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 201、実測値 201.1.

20

【0653】

工程 F

【化299】



30

【0654】

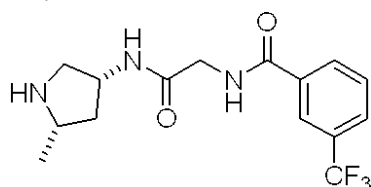
tert-ブチル (2S,4R)-2-メチル4-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]アセチルアミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

氷浴で冷却したメチレンクロリド (25 mL)中の工程 Dのアミン(0.5 g、2.5 mmol)、実施例 114工程 Aで得たカルボン酸およびトリエチルアミン (0.7 mL、5.0 mmol)の溶液にEDC (0.53 g、2.75 mmol)を添加した。室温で一晩撹拌した後、溶液を濃縮した。残渣を0-4% MeOH/CH₂Cl₂のグラジエントで溶出するシリカゲルで精製し、0.6 gの標題化合物を得た。MS 計算値 (M+H)⁺ 430、実測値 430.1.

【0655】

工程 G

【化300】



40

【0656】

N-(2-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

工程 Fの中間体(0.6 g、1.4 mmol)を、MeOH (3 mL) およびジオキサン (3 mL)中の4 N

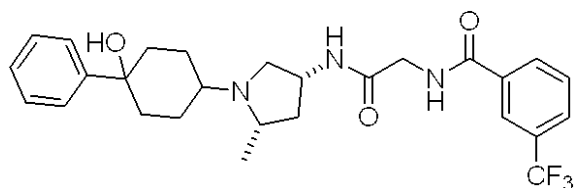
50

HCl 溶液に溶解した。室温で4時間攪拌後、溶液を濃縮して0.56 gの標題化合物を得た。MS 計算値 $(M+H)^+$ 330、実測値 330.2.

【0657】

工程 H

【化301】



10

【0658】

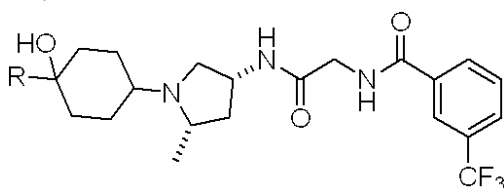
N-(2-((3R,5S)-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)-5-メチルピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例114に記載と同様の手順を用いる工程 Gのアミンの4-ヒドロキシ-4-フェニルケトンによる還元的アミノ化によって調製した。MS 計算値 $(M+H)^+$ 504、実測値 504.1.

【0659】

以下の実施例を実施例352に記載と同様の手順を用いて調製した。

【化302】



20

【0660】

【表10】

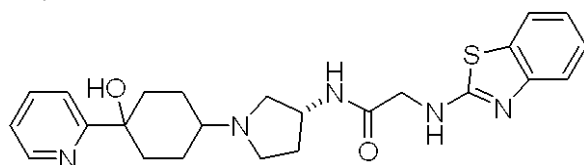
実施例 #	R	MS $(M+H)^+$
353	4-メチルフェニル	518
354	ピリジン-2-イル	505
355	5-メチルピリジン-2-イル	519
356	ピリジン-3-イル	505
357	6-メトキシピリジン-3-イル	535
358	ピリジン-4-イル	505

30

【0661】

実施例 359

【化303】



40

【0662】

2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-N-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド

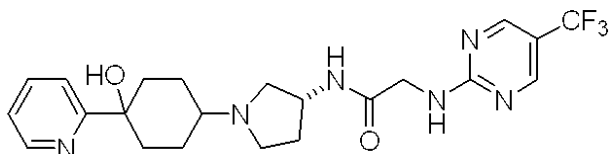
イソプロパノール中の2-アミノ-N-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド (0.080 g, 0.25 mmol)、 Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol)および2-クロロ-ベンゾチアゾール (0.424 g, 2.5 mmol)の混合物を一晩90 で攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、55 mgの標題化合物を49% 収率で得た。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 452.2; 実測値: 452.2.

50

【 0 6 6 3 】

実施例 360

【 化 3 0 4 】



【 0 6 6 4 】

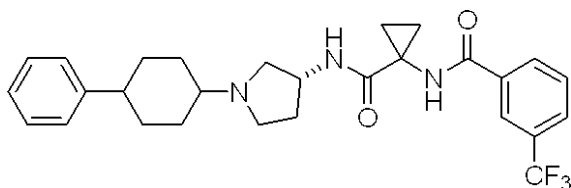
N-[(3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}アセトアミド

標題化合物を実施例359と類似の方法で調製した。MS (EI) 計算値: $(M+H)^+$ = 465.2; 実測値: 465.1.

【 0 6 6 5 】

実施例 361

【 化 3 0 5 】



【 0 6 6 6 】

N-[1-({[(3R)-1-(4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)シクロプロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

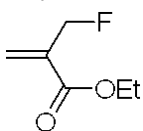
標題化合物を実施例114と類似の手順を用いて調製した。MS (EI): 計算値. $(M+H)^+$ 500.2、実測値: 500.4. ^1H NMR (CDCl_3) = 8.61 (1H, d)、8.21 (1H, s)、8.15 (1H, d)、7.78 (1H, s)、7.75 (1H, d)、7.58 (1H, dd)、7.22 (5H, m)、4.81 (1H, m)、3.8 (1H, m)、3.62 (1H, dd)、3.17 (1H, m)、2.92 (2H, m)、2.8 (1H, m)、2.48 (1H, m)、2.18 (2H, m)、2.1 (2H, m)、1.75 (3H, m)、1.55 (4H, m)、1.18 (2H, m).

【 0 6 6 7 】

実施例 362

工程 A

【 化 3 0 6 】



【 0 6 6 8 】

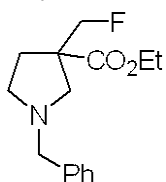
エチル 2-(フルオロメチル)アクリレート

50 mLのメチレンクロリド中のエチル 2-(ヒドロキシメチル)アクリレート (5g、38mmol)の溶液にDAST (6.0 mL、46.1 mmol)を-78 で添加した。反応混合物を-78 で1時間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、一晩攪拌を続けた。20 mLの飽和 NaHCO_3 水溶液および20 mLの酢酸エチルを添加して反応をクエンチした。有機層を分離し、水層を2回 EtOAc (20 mL X 2)で抽出した。混合有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて油残渣 (2.8g、収率: 56%)を得た。MS (m/z): 131 ($M+1$) $^+$.

【 0 6 6 9 】

工程 B

【化 3 0 7】



【 0 6 7 0】

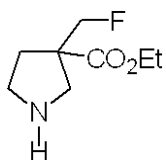
エチル 1-ベンジル-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキシラート

メチレンクロリド (30 mL) 中の N-ベンジル-1-メトキシ-N-[(トリメチルシリル)メチル]メタンアミン (2.5 g、21 mmol) およびエチル 2-(フルオロメチル)アクリレート (5.0 g、21 mmol) の溶液に TFA (0.15 mL、2.1 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で一晩撹拌した。20 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液および 20 mL の酢酸エチルを添加して反応をクエンチした。有機層を分離し、水層を 2 回 EtOAc (20 mL X 2) で抽出した。混合有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させて油残渣を得た。10% EtOAc-ヘキサンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより 1.27 g (4.8 mmol、収率: 23%) のエチル 1-ベンジル-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキシラートを得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.39-7.20 (5H、m)、4.62-4.44 (2H、m)、4.18-4.21 (2H、m)、3.62 (2H、s)、2.81-2.72 (2H、m)、2.60-2.50 (2H、m)、2.22 (2H、s)、1.25 (3H、t、J=6.7 Hz); MS (m/e): 266 (M+1)⁺.

【 0 6 7 1】

工程 C

【化 3 0 8】



【 0 6 7 2】

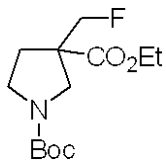
エチル 3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキシラート

20 mL のメタノール中の 1.27 g (4.8 mmol) のエチル 1-ベンジル-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキシラートの溶液に、500 mg の Pd/C (炭素上 10%) および 1.5 g (24 mmol) の HCOONH₄ を添加した。反応混合物を 1 時間還流し、セライトパッドでろ過し、蒸発させて残渣を得た。残渣を酢酸エチルに溶解し、その結果得られた溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて最終粗生成物 (426 mg、2.4 mmol、収率: 50%) を得た: MS (m/e): 176 (M+H)⁺.

【 0 6 7 3】

工程 D

【化 3 0 9】



【 0 6 7 4】

1-tert-ブチル 3-エチル 3-(フルオロメチル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシラート

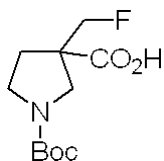
20 mL のメチレンクロリド中のエチル 3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキシラート (2.4 mmol) の溶液に 786 mg の (Boc)₂O (3.6 mmol) および 0.67 mL (4.8 mmol) のトリエチルアミンを室温で添加した。反応混合物を一晩撹拌した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより 562 mg (2.0 mmol、収率: 85%) の所望の生成物、1-tert-ブチル 3-エチル 3-(フルオロメチル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシラートを得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.65-4.42 (2H、m)、4.28-4.19 (2H、m)、3.80-3.72 (1H、m)、3.56-3.40 (3H、m)、2.40-2.20 (1H、m)、2.08-1.93 (1H、m)、1.45 (9H、s)、1.1.32-1.25 (3H、m);

MS (m/e): 276 (M+1)⁺.

【 0 6 7 5 】

工程 E

【 化 3 1 0 】



【 0 6 7 6 】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボン酸

10

10 mLのTHF および5 mLの水中の562 mgの1-tert-ブチル 3-エチル 3-(フルオロメチル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシラート (2.0 mmol)の溶液に420 mgのLiOH·H₂O (10 mmol)を室温で添加した。反応混合物を5時間撹拌した。反応混合物を1N HCl 水溶液でクエンチし、pH 3-4に調整し、酢酸エチルで2回(20 mLX2)抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて最終生成物 (530 mg、2.0mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボン酸を得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

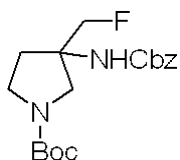
4.70-4.22 (2H、m)、3.81-3.75 (1H、m)、3.60-3.41 (3H、m)、2.41-2.30 (1H、m)、2.10-1.99 (1H、m)、1.47 (9H、s); MS (m/e): 248 (M+1)⁺.

【 0 6 7 7 】

工程 F

20

【 化 3 1 1 】



【 0 6 7 8 】

tert-ブチル 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

トルエン (30 mL)中の530 mg (2.0 mmol)の1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-カルボン酸の溶液に、0.69 mL (3.2 mmol) のDPPA および0.36 mL (2.6 mmol)のトリエチルアミンを添加した。反応混合物を110 °Cで4時間撹拌した。次いで0.33 mL (3.2 mmol)のベンジルアルコールを添加し、反応を一晚110 °Cで撹拌した。混合物を冷却し、蒸発させて残渣を得た。残渣をメチレンクロリドに溶解し、5% クエン酸水溶液、飽和 K₂CO₃ 水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより540 mg (1.53 mmol、収率: 73%)の所望の生成物、tert-ブチル 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを得た: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.40-7.35 (5H、m)、5.10 (2H、s)、4.94 (1H、s)、4.70-4.50 (2H、m)、3.60-3.40 (4H、m)、2.40-2.00 (2H、m)、1.45 (9H、s); MS (m/e): 353 (M+1)⁺.

30

【 0 6 7 9 】

40

工程 G

【 化 3 1 2 】



【 0 6 8 0 】

tert-ブチル 3-アミノ-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

10 mLのメタノール中の540 mg (1.53 mmol)のtert-ブチル 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、330 mg (

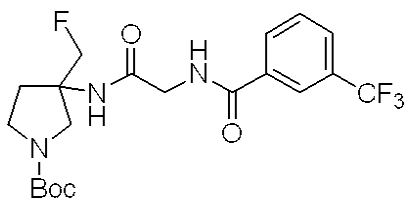
50

炭素上10%)のPd/Cを添加した。懸濁液を室温でH₂ (バルーン)下で2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、蒸発させて337 mg (1.52 mmol、収率: 99%) の粗生成物、tert-ブチル 3-アミノ-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートを得た: MS (m/e): 219 (M+1)⁺.

【0681】

工程 H

【化313】



【0682】

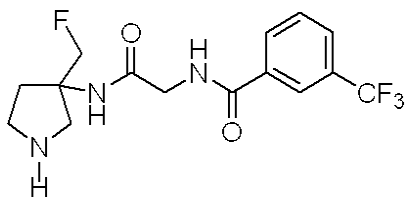
tert-ブチル 3-(フルオロメチル)-3-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート

337 mg (1.52 mmol)のtert-ブチル 3-アミノ-3-(フルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート、457 mg (1.85 mmol)の{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}酢酸、BOP 試薬 (817 mg、1.85 mmol)および0.64 mL (4.6 mmol)のトリエチルアミンを15 mLのDMFに室温で溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。50% 酢酸エチル-ヘキサンを用いるシリカゲルでの直接クロマトグラフィー(フラッシュクロマトグラフィー等級)により578 mg (1.29 mmol、84%)のtert-ブチル 3-(フルオロメチル)-3-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートを得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.15-8.12 (1H, m)、8.05-7.98 (1H, m)、7.81-7.77 (1H, m)、7.63-7.58 (1H, m)、6.64-6.62 (1H, m)、4.20-4.16 (2H, m)、3.61-3.57 (2H, m)、3.55-3.42 (1H, m)、2.98-2.94 (2H, m)、2.90-2.86 (2H, m)、1.62-1.60 (2H, m)、1.45 (9H, s); MS (m/e): 448 (M+1)⁺.

【0683】

工程 I

【化314】



【0684】

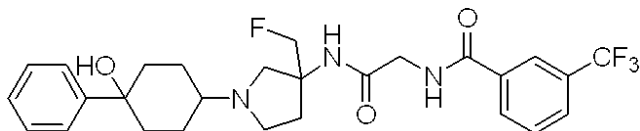
N-(2-((3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

5 mLのTHF中の578 mg (1.29 mmol)のtert-ブチル 3-(フルオロメチル)-3-[(3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}アセチル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの溶液に、2 mLの4 N HCl ジオキサン溶液を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発させて黄色固体、N-(2-((3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド HCl塩を得た: MS (m/e): 347 (M+1)⁺

【0685】

工程 J

【化315】



【0686】

10

20

30

40

50

N-(2-{[3-(フルオロメチル)-1-(4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

100 mg (0.53 mmol)の4-ヒドロキシ-4-フェニルシクロヘキサノンおよび184 mg (0.53 mmol)の N-(2-{[3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを10 mLのメチレンクロリドに溶解した。溶液に221 mg (1.06 mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより所望の最終生成物 41 mg (TLC上トップスポットおよびHPLCで第一ピーク、収率: 16.7%、MS: 522 (M+1)⁺)および別の異性体51 mg (HPLCで第二ピーク、収率: 20%、MS: 522 (M+1)⁺)を得た。

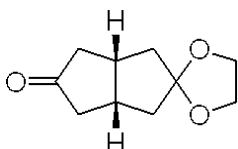
【0687】

10

実施例 363

工程 A

【化316】



【0688】

(3a'R,6a'S)-テトラヒドロ-1'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-ペンタレン]-5'(3'H)-オン

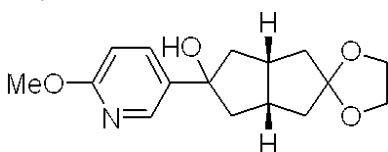
20

シス-テトラヒドロペンタレン-2,5(1H,3H)-ジオン(5 g、36 mmol)およびエチレングリコール(2.3 g、36 mmol)をトルエンに溶解した。その結果得られた溶液にPTSA(684 mg、3.6 mmol)を添加した。反応混合物を12時間還流し、その結果得られた水を除去した。シリカゲルでの直接クロマトグラフィーにより 2.0 g(11 mmol、収率: 31%)の所望の生成物、(3a'R,6a'S)-テトラヒドロ-1'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-ペンタレン]-5'(3'H)-オンを得た: MS (m/e): 183 (M+1)⁺。

【0689】

工程 B

【化317】



30

【0690】

(3a'R,6a'S)-5'-(6-メトキシピリジン-3-イル)ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-ペンタレン]-5'-オール

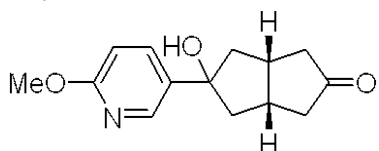
窒素下の50 mLの乾燥THF中の5-ブロモ-2-メトキシピリジン(1 g、5.3 mmol)の溶液を-78 に冷却した。n-ブチルリチウム(3.5 mL、5.6 mmol、ヘキサン中1.6 M 溶液)を滴下した。橙色溶液をさらに1時間-78 で攪拌し、次いで10分間かけて20 mLの乾燥THF中の1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール(960 mg、5.3 mmol)の溶液で少しずつ処理した。反応混合物を1時間攪拌し、20 まで昇温させ、氷水(400 mL)に注いだ。有機層を分離し、水層をEtOAc(20 mLX2)で2回抽出した。混合有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより1.08 g(3.7 mmol、収率: 70%)の白色結晶、(3a'R,6a'S)-5'-(6-メトキシピリジン-3-イル)ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[1,3-ジオキソラン-2,2'-ペンタレン]-5'-オールを得た: MS: 292 (M+1)⁺。

40

【0691】

工程 C

【化 3 1 8】



【 0 6 9 2】

(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ヘキサヒドロペンタレン-2(1H)-オン

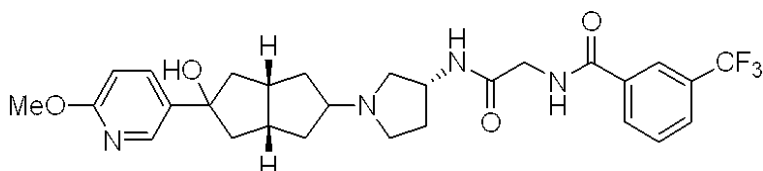
標題化合物を(3a'R,6a'S)-5'-(6-メトキシピリジン-3-イル)ヘキサヒドロ-1'H-スピロ[1,3-ジオキサラン-2,2'-ペンタレン]-5'-オールから典型的脱保護手順を用いて合成した。

10

【 0 6 9 3】

工程 D

【化 3 1 9】



【 0 6 9 4】

N-[2-((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)オクタヒドロペンタレン-2-イル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

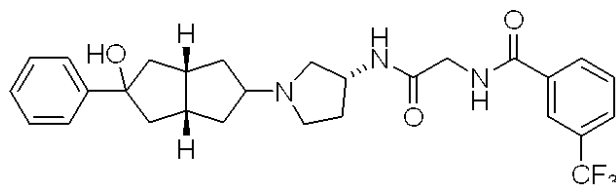
20

標題化合物を、実施例114に記載と同じ還元的アミノ化手順にしたがって合成した。MS (M+H)⁺ 547.

【 0 6 9 5】

実施例 364

【化 3 2 0】



30

【 0 6 9 6】

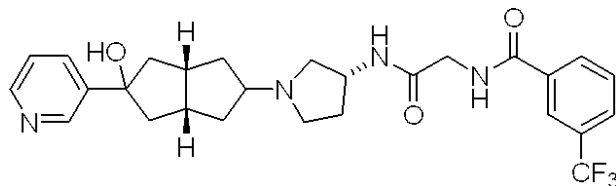
N-[2-((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-5-フェニルオクタヒドロペンタレン-2-イル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例 363に記載と同様の方法で調製した。MS (M+H)⁺ 516.

【 0 6 9 7】

実施例 365

【化 3 2 1】



40

【 0 6 9 8】

N-[2-((3R)-1-[(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イルオクタヒドロペンタレン-2-イル]ピロリジン-3-イル}アミノ)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

標題化合物を実施例363に記載と同様にして調製した。MS (M+H)⁺ 517

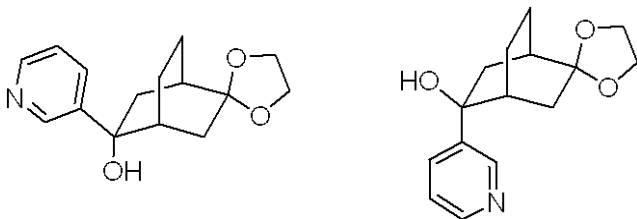
50

【 0 6 9 9 】

実施例 366

工程 A

【 化 3 2 2 】



10

【 0 7 0 0 】

5-ピリジン-3-イルスピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]-5-オール

3-ブromoピリジン(1.13 g、7.13 mmoles)の溶液を窒素下で乾燥エーテルに溶解し、-78 に冷却し、n-ブチルリチウム (4.50 mL、7.13 mmoles、ヘキサン中1.6 M)を滴下した。

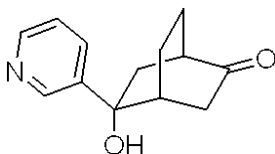
30分後、エーテル中の5H-スピロ[ビスクロ[2.2.2]オクタン-2,2'-[1,3]ジオキソラン]-5-オン(0.65 g、3.56 mmoles、J.Org.Chem. 1991、56、1052-1058)の溶液を滴下し、混合物を2時間-78 で攪拌した。混合物を0 に昇温させ、酢酸エチルで希釈した。有機抽出物をNaHCO₃/H₂Oおよび塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、ろ過し濃縮した。残渣を酢酸エチルを溶出液として用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ 2つの異性体生成物を白色固体として得た：より高いR_fの生成物、0.294 g (32%)；より低いR_fの生成物、0.220 g (24%)。より高いR_fの生成物：¹H NMR (CDCl₃) 8.87 (s、1H)、8.49 (d、1H)、7.91 (dt、1H)、7.27 (m、1H)、3.92 (m、4H)、2.69 (dt、1H)、2.20 (m、1H)、1.85-2.15 (m、3H)、1.60-1.83 (m、4H)、1.50 (m、1H)。より低いR_fの生成物：¹H NMR (CDCl₃) 8.80 (s、1H)、8.50 (d、1H)、7.86 (dt、1H)、7.29 (m、1H)、3.90-4.10 (m、4H)、2.44 (dt、1H)、2.33 (dd、1H)、2.15-2.27 (m、2H)、2.00 (m、1H)、1.75-1.88 (m、2H)、1.70 (m、1H)、1.51 (m、2H)、1.34 (m、1H)。

20

【 0 7 0 1 】

工程 B

【 化 3 2 3 】



30

【 0 7 0 2 】

5-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イルビスクロ[2.2.2]オクタン-2-オン

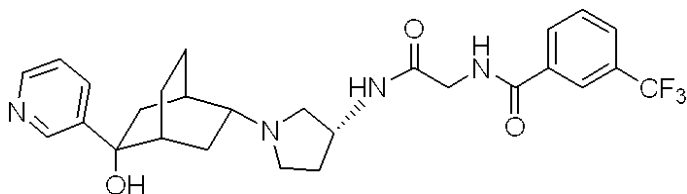
工程 Aのアルコール(より高いR_fの異性体、0.290 g、1.11 mmol)をTHF (10 mL)に窒素下で溶解した。塩酸 (2.0 mL、4.0 M 水溶液、8.0 mmol)を添加し、混合物を4時間室温で攪拌した。混合物をNaHCO₃/H₂Oで希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し濃縮して明黄色固体、0.204 g (85%)を得た。粗生成物 2を次の工程にさらに精製せずに直接用いた。¹H NMR (CDCl₃) 8.74 (s、1H)、8.52 (d、1H)、7.72 (dt、1H)、7.30 (dd、1H)、2.66 (dt、1H)、2.53 (m、2H)、2.41 (t、1H)、2.18 (t、1H)、2.13 (d、1H)、2.09 (m、1H)、1.99 (m、1H)、1.89 (m、1H)、1.62 (m、2H)

40

【 0 7 0 3 】

工程 C

【化 3 2 4】



【0704】

N-(2-((3R)-1-(5-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イルビシクロ[2.2.2]オクト-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ}-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

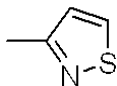
N-(2-オキソ-2-[(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ]エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ヒドロクロリド (100 mg、0.284 mmol)および5-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イルビシクロ[2.2.2]オクタン-2-オン(62.0 mg、0.284 mmol)を乾燥THF (10 mL)に溶解した。トリエチルアミン (80 μ L、0.57 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (120 mg、0.57 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは約1:1異性体比における所望の生成物への変換を示した。反応混合物をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン~10% メタノール/ジクロロメタン/0.5% 水酸化アンモニウムで溶出するクロマトグラフィーにかけた。画分を混合し、純粋なより高いR_fの異性体と純粋なより低いR_fの異性体を得た:より高いR_fの生成物: LC/MS (陽イオン) m/z = 517.1 (M+H)⁺;より低いR_fの生成物: LC/MS (陽イオン) m/z = 517.2 (M+H)⁺

【0705】

実施例 367

工程 A

【化 3 2 5】



【0706】

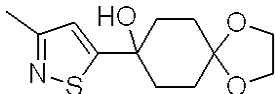
3-メチルイソチアゾール

標題化合物を文献(Lucchesini, F.; Picci, N.; Pocci, M., Heterocycles, 1989, 29, 97)に記載の手順にしたがって調製した。0 で、3-ブチン-2-オン(2.5 mL、0.032 mol) およびヒドロキシルアミン-0-スルホン酸 (3.67 g、0.0324 mol)を水 (15 mL、0.83 mol)中に混合した。30分間攪拌した後、固体炭酸水素ナトリウム (3.0 g、0.036 mol)をゆっくりと一部ずつ添加した(30分間)。水 (25 mL、1.4 mol)中のナトリウム水素スルフィド二水和物 (3.3 g、0.036 mol)の溶液を上記反応混合物に滴下した。次いで氷浴を除いた。攪拌をさらに4時間室温で続けた。混合物をエーテルで抽出した。抽出物を乾燥させ、濃縮した。エーテル/ヘキサン (1/3)で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより1.37g (48.2%)の標題化合物を得た。

【0707】

工程 B

【化 3 2 6】



【0708】

8-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール

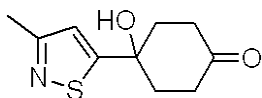
-78 で、ヘキサン (6.7 mL)中の1.5 Mのn-ブチルリチウムをゆっくりとテトラヒドロフラン (15 mL)中の3-メチルイソチアゾール(1.0 g、0.010 mol)の溶液に20分かけて添加した。さらに30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン(1.56 g、0.00999 mol)を10分以内に添加した。反応混合物をさらに2時間-78 で攪拌し、一晩室温まで昇温させ、塩水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出し

た。有機層を乾燥させ濃縮した。ヘキサン/EtOAc (1:5 ~ 1:1)で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより1.8g (70.6%)の標題化合物を得た。MS (M+H)⁺ 256.

【0709】

工程 C

【化327】



【0710】

4-ヒドロキシ-4-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-シクロヘキサノン

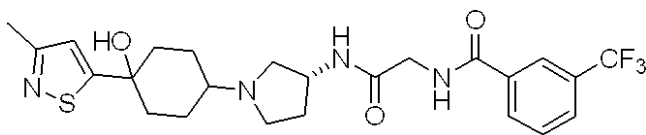
10

8-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール(0.76 g, 0.0030 mol)をテトラヒドロフラン (10 mL)に溶解し、水 (5.0 mL)中の3.0 Mの塩化水素溶液を添加した。混合物を一晩攪拌した。固体炭酸カリウムを添加して酸を中和し、EtOAcを添加して生成物を抽出した。抽出物を乾燥させ濃縮して粗生成物を得、これを直接次の工程に用いた。

【0711】

工程 D

【化328】



20

【0712】

N-[2-((3R)-1-[4-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

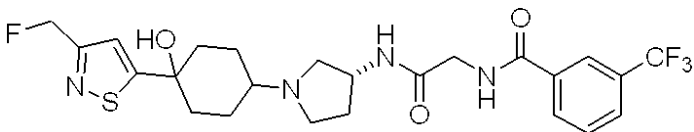
標題化合物を工程 Dのケトンから実施例114と類似の手順を用いて調製した。MS (M+H)⁺ 511.

【0713】

実施例 368

【化329】

30



【0714】

N-[2-((3R)-1-[4-[3-(フルオロメチル)イソチアゾール-5-イル]-4-ヒドロキシシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

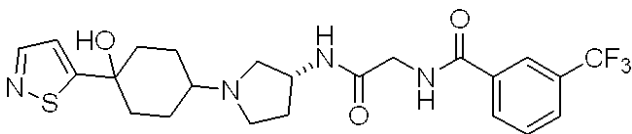
標題化合物を実施例367に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (M+H)⁺ 529

【0715】

40

実施例 369

【化330】



【0716】

N-[2-((3R)-1-(4-ヒドロキシ-4-イソチアゾール-5-イルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

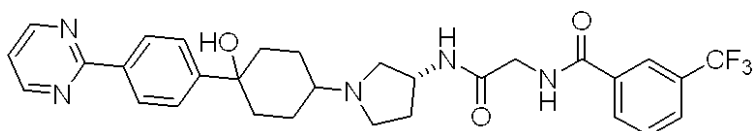
標題化合物を実施例367に記載と類似の手順を用いて調製した。MS (M+H)⁺ 497.

50

【 0 7 1 7 】

実施例 370

【 化 3 3 1 】



【 0 7 1 8 】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-hydroxy-4-(4-pyrimidin-2-ylphenyl)cyclohexyl)pyrrolidin-3-yl]-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

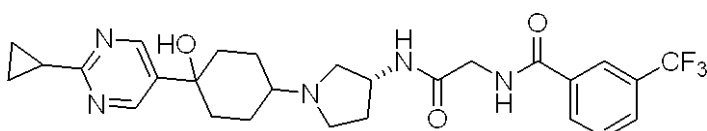
10

標題化合物を実施例282と類似の方法で調製した。MS 568 (M+H)⁺ .

【 0 7 1 9 】

実施例 371

【 化 3 3 2 】



【 0 7 2 0 】

N-[2-((3R)-1-[4-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-4-hydroxycyclohexyl)pyrrolidin-3-yl]-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

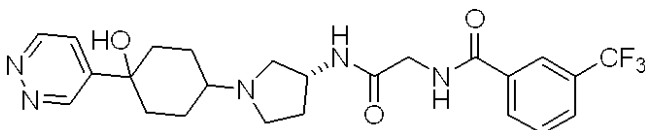
20

標題化合物を実施例276と類似の方法で調製した。MS 532 (M+H)⁺ .

【 0 7 2 1 】

実施例 372

【 化 3 3 3 】



【 0 7 2 2 】

N-[2-((3R)-1-[4-(4-hydroxy-4-(4-pyridazin-4-yl)cyclohexyl)pyrrolidin-3-yl]-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

30

標題化合物を実施例276と類似の方法で調製した。MS 492 (M+H)⁺ .

【 0 7 2 3 】

本発明の化合物の医薬への応用

本発明の新規化合物のCCR2機能に拮抗する能力は好適なスクリーニング(例えば、ハイスループットアッセイ)を用いて測定できる。例えば、薬剤は細胞外酸性化アッセイ、カルシウムフラックスアッセイ、リガンド結合アッセイまたは走化性アッセイにおいて試験できる(例えば、Hesselgesser et al., J Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998); WO 00/05265およびWO 98/02151を参照)。

40

【 0 7 2 4 】

実践的なアッセイにおいて、哺乳類CCR2タンパク質の少なくとも1つの特性、活性または機能特性を有する、単離または組換え由来のCCR2タンパク質が使用される。具体的な特性は、結合特性(例えば、リガンドまたは阻害剤に対する)、シグナル伝達活性(例えば、哺乳類Gタンパク質の活性化、細胞質遊離カルシウム濃度[Ca⁺⁺]_iの迅速かつ一過性な上昇の誘導)、細胞応答機能(例えば、白血球によって放出される走化性または炎症性メディエーターの刺激)、などでありうる。

【 0 7 2 5 】

一つの態様において、CCR2タンパク質またはその変異体を含む組成物は結合に好適な条件下で維持する。CCR2受容体と被験化合物とを接触し、結合を検出または測定する。

50

【0726】

別の態様において、アッセイは細胞に基づくアッセイであり、CCR2受容体をコードする核酸配列を有するベクターまたは発現カセットで安定にまたは一過性にトランスフェクトされた細胞が用いられる。細胞は受容体の発現に適当な条件下で維持され、結合が起こるのに適当な条件下で薬剤と接触される。結合は標準技術を用いて検出できる。例えば、結合の程度は、好適なコントロールと比較して測定できる。また細胞機能、例えば受容体を含む膜画分は全細胞のかわりに用いられる。

【0727】

結合または複合体形成の検出は直接的または間接的に検出できる。例えば、薬剤を好適な標識で標識し(例えば、蛍光標識、標識、同位体標識、酵素標識など)、結合を標識の検出によって測定することが出来る。特異的および/または競合的結合をコンペティターとしての非標識薬物またはリガンドを用いて競合または置換研究によって評価することが出来る。

10

【0728】

被検薬剤(例えば、本発明の式I、IIまたはIIIの3,4ジ置換ピロリジン化合物)のCCR2アンタゴニスト活性は受容体結合アッセイにおける特異的結合の50%阻害に必要とされる阻害剤濃度(IC50 values)として報告できる。受容体結合アッセイには¹²⁵I-標識MCP-1、をリガンドとして用い、密度勾配遠心分離を介して正常ヒト全血から調製した末梢血単核細胞(PBMC)を用いる。特異的結合は好ましくは「全結合(例えば、フィルター上の全cpm)-非特異的結合」として定義される。非特異的結合は過剰の非標識コンペティター(例えば、MCP-1)の存在下においても検出される総cpmとして定義される。

20

【0729】

上記ヒトPBMCは好適な結合アッセイに利用できる。例えば、200,000~500,000細胞を0.1~0.2 nM ¹²⁵I-標識MCP-1とともに、非標識コンペティター(10nM MCP-1)または様々な濃度の被験化合物の存在下または非存在下でインキュベートするとよい。¹²⁵I-標識MCP-1は好適な方法で調製でき、あるいは市販されている(Perkin Elmer, Boston MA)。結合反応は50~250 μlの結合バッファー(1M HEPES pH 7.2および0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)からなる)中、30分間室温で行うことが出来る。結合反応は0.3% ポリエチレンイミンまたはリン酸緩衝食塩水(PBS)中にあらかじめ浸しておいてもよいガラス繊維フィルター(Perkin Elmer)による迅速なる過によって膜を回収することにより終結させうる。フィルターは、およそ600 μlの結合バッファー(0.5 M NaCl含有)またはPBSですすぎ、乾燥させ、結合比活性の量はガンマカウンター(Perkin Elmer)上でカウントすることにより測定できる。

30

【0730】

CCR2機能を拮抗する化合物の能力はまた、好適な細胞を用いる白血球走化性アッセイにおいても測定できる。好適な細胞としては、例えば、CCR2を発現し、CCR2 リガンド誘導性(例えば、MCP-1)走化性を示しうる細胞株、組換え細胞または単離細胞が挙げられる。用いられるアッセイは、改変Boyden Chamber (Neuro Probe)中のヒト末梢血単核細胞を使用する。無血清DMEM培地(In Vitrogen)中の500,000細胞を阻害剤とともにまたは阻害剤無しでインキュベートし、37℃に昇温させる。走化性チャンバ(Neuro Probe)もあらかじめ暖めておく。400 μlの昇温10nM MCP-1をすべてのウェルのチャンバの底に添加し、ただし、ネガティブコントロールにはDMEMを添加する。8 ミクロンのメンブレンフィルター(Neuro Probe)を上に乗せ、チャンバのフタを閉じる。次いで細胞をチャンバのフタの孔に添加し、それはフィルターメンブレンの下のチャンバウェルにつながっている。全チャンバを37℃、5% CO₂で30分間インキュベートする。細胞を次いで吸引し、チャンバのフタを開け、フィルタをおだやかに除く。フィルタの上を3回PBSで洗浄し、底をそのままにする。フィルタを風乾させ Wright Geimsa stain (Sigma)で染色する。フィルタを顕微鏡でカウントする。ネガティブコントロールウェルをバックグラウンドとし、すべての値から差し引く。アンタゴニスト作用強度は、アンタゴニストを含むウェルにおけるチャンバの底に移動した細胞の数を、MCP-コントロールウェルのチャンバの底に移動した細胞の数と比

40

50

較することによって測定できる。

【0731】

結合アッセイプロトコルを用いる場合、本発明の化合物は約 0.01 ~ 約 500 (nM) の範囲のIC50を有する。走化性アッセイにおいて、本発明の化合物は約 1 ~ 約 3000 (nM) の範囲のIC50を有する。

【0732】

本発明の化合物は哺乳類、例えばヒトに投与されるがその他の哺乳類にも投与される。例えば、獣医治療を必要とする動物、例えば、ペット(例えばイヌ、ネコなど)、家畜(例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど)および実験動物(例えば、ラット、マウス、モルモットなど)。本発明の方法で治療される哺乳類はケモカイン受容体活性の調節が望まれる雄または雌の哺乳類である。調節という語は、拮抗作用、アゴニズム、部分的拮抗作用および/または部分的アゴニズムを含む意味である。

10

【0733】

本明細書において、治療上有効な量の語は、研究者、獣医師、臨床医またはその他の医師によって求められる、組織、系、動物またはヒトの生物または医療応答を引き起こす対象化合物の量を意味する。

【0734】

本発明の化合物は疾患、例えば関節リウマチの治療のための治療上有効量を投与される。化合物の治療上有効量は、異常な白血球動員 および/または 活性化に関連する疾患を患う対象においてケモカインの受容体、例えばCCR2への結合によって媒介される 1 以上のプロセスの阻害を引き起こす量である。かかるプロセスの典型例としては、白血球遊走、インテグリン活性化、細胞内遊離カルシウム濃度 $[Ca^{2+}]_i$ の一過性の上昇および炎症誘発性メディエーターの顆粒放出である。あるいは化合物の治療上有効量は所望の治療および/または予防効果の達成に必要とされる量であり、例えば異常な白血球動員および/または活性化に関する疾患に関する症状の予防または減少をもたらす量である。

20

【0735】

本発明のケモカイン受容体機能の阻害剤またはモジュレーターによって治療されうるさらなるヒトまたはその他の種の疾患または障害としてはこれらに限定されないが以下が挙げられる：炎症性またはアレルギー性疾患および症状、例えば、呼吸性アレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺臓炎、好酸球性蜂窩織炎(例えば、Weil症候群)、好酸球性肺炎(例えば、Loeffler症候群、慢性好酸球性肺炎)、好酸球性筋膜炎(例えば、Shulman症候群)、遅延型過敏症、間質性肺疾患(ILD)(例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチを伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、Sjogren症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎)；全身性アナフィラキシーまたは過敏症応答、薬物アレルギー(例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対するアレルギー)、汚染されたトリプトファンの摂取による好酸球増加・筋痛症候群、虫さされアレルギー；自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、若年型糖尿病；糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、Behcet病；移植拒絶(例えば、移植術における)、例えば、同種移植片拒絶または移植片対宿主病；炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；乾癬(例えばT-細胞媒介乾癬)および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹；血管炎(例えば、壊死性、皮膚性、および過敏症血管炎)；好酸球性筋肉炎、好酸球性筋膜炎；皮膚または臓器の白血球浸潤を伴う癌。阻止すべき望ましくない炎症反応が治療できるその他の疾患または症状としてはこれらに限定されないが以下が挙げられる：再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、特定の血液学的悪性、サイトカイン誘導性毒性(例えば、敗血症ショック、内毒素性ショック)、多発性筋炎、皮膚筋炎。

30

40

【0736】

本発明の式I、IIまたはIIIで表される化合物は以下のような経口用量形態で投与できる：錠剤、カプセル剤(それぞれ徐放性または持効性製剤を含む)、丸薬、散剤、顆粒剤、エ

50

リキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤、および乳濁液。それらは以下のようにも投与できる： 静脈内(ボラスまたは注入)、腹腔内、皮下、または筋肉内形態、これらはすべて薬学の当業者に周知の用量形態を用いる。それらは単独で投与してもよいが、通常医薬上許容される担体とともに投与され、担体は投与経路および標準的薬学慣行に基づいて選択される。

【0737】

本発明の化合物の投与計画はもちろん、様々な公知の因子に依存し、例えば、特定の薬剤の薬力学特性およびその投与形態および経路;代謝安定性、排出速度、薬剤組み合わせ、化合物の作用時間、レシピエントの種、年齢、性別、健康、医療状態および体重;症状の性質および程度;併用療法の種類;治療頻度;投与の特定の経路、患者の腎臓および肝臓機能、ならびに所望の効果などに依存する。医師または獣医師は治療が必要な特定の傷害の予防、退行または進行の停止に必要な薬剤の有効量を決定し処方することが出来よう。

10

【0738】

一般に、示された効果に用いる場合の各有効成分の一日経口用量は約 0.0001 ~ 1000 mg/kg体重の範囲、好ましくは約 0.001 ~ 100 mg/kg 体重/日、そしてもっとも好ましくは約 0.1 ~ 20 mg/kg/日である。静脈内使用する場合、もっとも好ましい用量は、定速度注入の間、約 0.1 ~ 約 10 mg/kg/分の範囲である。経口投与については、組成物は好ましくは以下の量を含む錠剤の形態で提供する： 1.0 ~ 1000mgの活性成分、特に、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0 mgの活性成分を治療する患者について用量を症状によって調整する。化合物は1 ~ 4回/日、好ましくは1 ~ 2回/日の投与計画で投与してもよい。

20

【0739】

本発明の化合物はまた、好適な鼻腔内媒体の局所使用により鼻腔内形態で投与してもよいし、経皮皮膚パッチを用いて経皮経路で投与してもよい。経皮送達システムの形態で投与する場合、用量投与は投与計画を通じて断続性よりも連続性の方がもちろんよい。

【0740】

本発明の化合物は典型的には好適な医薬上の希釈剤、賦形剤、または担体(医薬上の担体と総称する)と混合して投与される。これらは投与形態に応じて好適に選択される。即ち経口用錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などであり、薬学の慣行にしたがう。

30

【0741】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与には、活性薬剤成分は経口、非毒性の医薬上許容される、不活性担体と混合するとよい。かかる担体としては、以下が挙げられる。ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ジカルシウムホスフェート、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなど。液体形態の経口投与には、経口薬剤成分はあらゆる経口、非毒性、医薬上許容される不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと混合するとよい。さらに、必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を混合物に含めてもよい。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコースまたは -ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ゴム、例えば、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウなどが挙げられる。剤形に用いられる滑沢剤としてはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としてはこれらに限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

【0742】

本発明の化合物はリポソーム送達系の形態において患者に提供されることもあり、例えば小単層リポソーム (small unilamellar vesicles)、大単層リポソーム (large unilamellar vesicles)、および多層リポソーム (multilamellar vesicles) が挙げられる。リ

50

ポソームは様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンから形成できる。

【0743】

本発明の化合物は標的化可能薬物担体として可溶性ポリマーと結合してもよい。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアルパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリ-エチレンオキシド-ポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は薬物の徐放の達成に有用な生分解性ポリマーと結合させてもよく、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセター

10

【0744】

投与に好適な本発明の化合物の剤形は、単位用量あたり活性成分を約 0.1 mg ~ 約 100 mg含むのがよい。これら医薬組成物において、活性成分は組成物の総重量に対して約 0.5 -95重量%の量で存在するのが通常である。

【0745】

ゼラチンカプセル剤も剤形として利用でき、活性成分と粉末状担体を含んでいてもよく、担体としては、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などが挙げられる。同様の希釈剤を圧縮錠の製造に用いてもよい。錠剤とカプセル剤はともに徐放生成物として製造して、何時間も医薬を連続して放出させてもよい。圧縮錠は糖衣またはフィルムコートしてまずい味を保護したり、大気から錠剤を保護してもよく、腸溶性にして胃腸管で選択的に崩壊するようにしてもよい。

20

【0746】

経口投与用に液体剤形を用いる場合、患者に好まれるように着色料や香料を含めてもよい。

【0747】

一般に、水、好適な油、食塩水、水性デキストロース(グルコース)、および関連する糖溶液およびグリコール類、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが非経口溶液に好適な担体である。非経口投与用溶液は好ましくは活性成分の水溶性塩、好適な安定剤、そして所望により緩衝物質を含む。抗酸化剤、例えば、亜硫酸ナトリウム、硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸は単独でまたは組み合わせて、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩およびナトリウム EDTAも用いられる。さらに、非経口溶液は保存料、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルまたはプロピル-パラベンおよびクロロブタノールを含んでいてもよい。好適な医薬上の担体はRemington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Companyに記載されており、これは薬学分野の標準的テキストである。

30

【0748】

本発明の医薬組成物は水中油乳剤の形態でもよい。油相は植物油、例えばオリーブ油またはラッカセイ油、またはミネラル油、例えば流動パラフィンまたはそれらの混合物であってよい。好適な乳化剤としては天然ゴム、例えばアカシアゴムまたはトラガカントゴム、天然リン脂質、例えばダイズ、レシチン、および脂肪酸とヘキシトール無水物とから得られるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレアート、および該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートが挙げられる。乳濁液は甘味料および香料を含んでいてもよい。

40

【0749】

本発明の化合物は薬剤の直腸投与のための坐薬の形態で投与してもよい。かかる組成物は薬剤を好適な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製できる。賦形剤は常温では固体であるが、直腸温度では液体となり、それゆえ直腸で融解して薬剤が放出される。かかる材料はカカオ脂およびポリエチレングリコールである。

50

【0750】

局所使用のための、クリーム剤、軟膏、ゼリー剤、溶液または懸濁液等であって、本発明の化合物を含むものも使用される。本明細書で使用する場合、局所投与は洗口剤およびうがい薬の使用も含む意味である。

【0751】

本発明の医薬組成物および方法は、上記病状の治療に通常使用されるさらなる別の治療上活性の化合物を含んでいてもよい。

【0752】

本発明の化合物の投与用の代表的で有用な医薬剤形を以下に示す：

【0753】

カプセル剤

多数のユニットカプセル剤は、標準的2ピースハードゼラチンカプセル剤にそれぞれ50 mgの粉末活性成分、100 mgのラクトース、25 mgのセルロース、および3 mgのステアリン酸マグネシウムを詰めることにより調製できる。

【0754】

ソフトゼラチンカプセル剤

消化可能油、例えばダイズ油、ワタ実油またはオリーブ油中の活性成分の混合物を調製し、陽性置換ポンプでゼラチンに注入して75 mgの活性成分を含むソフトゼラチンカプセル剤を形成する。カプセル剤は洗浄、乾燥させる。

【0755】

錠剤

錠剤は常套方法で調製でき、用量単位が以下となるようにする：75 mgの活性成分、0.15 mgのコロイド状二酸化ケイ素、4 mgのステアリン酸マグネシウム、250 mgの微晶質セルロース、9 mgのデンプンおよび75 mgのラクトース。当業者に周知の適当な被覆を施して味をよくし、吸収を遅らせてもよい。

【0756】

注射可能剤

注射による投与に好適な非経口組成物は8体積%のプロピレングリコールと水中で1.0重量%の活性成分を撹拌することによって調製される。溶液は塩化ナトリウムで等張にして滅菌する。

【0757】

懸濁液

経口投与用の水性懸濁液は各5 mLが75 mgの微細活性成分、150 mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、3.75 mgの安息香酸ナトリウム、0.75 gのソルビトール溶液、U.S.P.、および0.015 mLのパニリンを含むようにして調製できる。

【0758】

実施例 373

この実施例は、関節リウマチの治療のためのCCR2アンタゴニストの効力を評価する手順を記載する。

【0759】

関節リウマチの動物モデルはげっ歯類に、II型コラーゲンを選択されたアジュバント中で注入することによって誘導できる。3系統のげっ歯類の群は、群当たり15匹の遺伝的に感受性の強いマウスまたはラットからなるものであり、それらに皮下注射または皮内注射によって0日目と21日目に完全フロイントアジュバントに乳化したII型コラーゲンを与える。1系統のげっ歯類にはさらにリン酸緩衝食塩水(PBS)およびTween 0.5% i.p.を最初の感作において与え、その後は異なる投与スケジュールを用いる。第2系統は様々な量のCCR2アンタゴニストを腹腔内、静脈内、皮下、筋肉内、経口またはその他の投与経路で最初の感作において与えたげっ歯類の群からなり、その後は異なる投与スケジュールを用いる。第3系統のげっ歯類はポジティブコントロールであり、マウスIL-10 i.p.、または抗-TNF抗体 i.p.で最初の感作において処理した群からなり、その後は異なる投与スケジュー

10

20

30

40

50

ールを用いる。

【0760】

動物を関節または肢の腫脹の出現について3週目～8週目までモニターし、標準疾患重篤度スケールで級分けする。疾患重篤度は関節の組織学分析によって確認する。

【0761】

本明細書で引用した従来技術および書誌文献を含むすべての刊行物、特許および特許出願は引用によりあらゆる目的でその全体を本出願に含める。

【0762】

ここに開示した本発明の多くの形態が現在好適な態様を構成するがその他の形態も可能であり、好適な態様およびその他の可能な態様のさらなる詳細は限定を構成するものではない。ここで用いられる用語は単に記載の目的であり、限定の目的ではなく、様々な変更および様々な均等物が本発明の精神と枠内を逸脱することなく可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/08	(2006.01)	C 0 7 D 417/08	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 409/08	(2006.01)	C 0 7 D 409/08	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	

A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
			A 6 1 P	31/04	

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 チュ - ビャオ・シュエ

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、リベンデル・コート 1 1 番

(72)発明者 ブライアン・メトカーフ

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、レイクフィールド・ブレイス 2 9 7 番

(72)発明者 フェン・ハオ

アメリカ合衆国 1 9 0 1 4 ペンシルベニア州アストン、クリストファー・レイン 6 0 0 番

(72)発明者 ガンフェン・カオ

アメリカ合衆国 1 9 7 1 3 デラウェア州ニューアーク、チェスナット・クロッシング・ドライブ 1 2 9 - イー番

(72)発明者 タイシン・フアン

アメリカ合衆国 1 9 8 1 0 デラウェア州ウィルミントン、アパートメント・ビー、レクター・コート 8 番

(72)発明者 チャンシェン・ジェン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、チャッターリー・レイン 4 番

(72)発明者 ダリアス・ジェイ・ロビンソン

アメリカ合衆国 1 9 8 0 4 デラウェア州ウィルミントン、ウエスト・リーマー・アベニュー 2 0 7 番

(72)発明者 エイミー・キ・ハン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、トンブソン・ドライブ 1 7 7 番

審査官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 2 8 9 8 7 (WO , A 1)

国際公開第 0 0 / 0 2 6 1 8 6 (WO , A 1)

特表 2 0 0 2 - 5 0 5 6 8 4 (J P , A)

特開平 1 0 - 2 9 8 1 8 0 (J P , A)

国際公開第 9 5 / 0 0 8 5 3 3 (WO , A 1)

特表 2 0 0 6 - 5 0 5 5 3 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)