

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6562926号
(P6562926)

(45) 発行日 令和1年8月21日 (2019.8.21)

(24) 登録日 令和1年8月2日 (2019.8.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14 C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

C O 7 D 451/04 (2006.01)

C O 7 D 451/04

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/46

請求項の数 40 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-543718 (P2016-543718)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月29日 (2014.12.29)
 (65) 公表番号 特表2017-501192 (P2017-501192A)
 (43) 公表日 平成29年1月12日 (2017.1.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/095421
 (87) 国際公開番号 W02015/101265
 (87) 国際公開日 平成27年7月9日 (2015.7.9)
 審査請求日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 (31) 優先権主張番号 201310746752.8
 (32) 優先日 平成25年12月30日 (2013.12.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 513299225
 上海 インスティテュート オブ マテリ
 ア メディカ、チャイニーズ アカデミー
 オブ サイエンス
 SHANGHAI INSTITUTE
 OF MATERIA MEDICA,
 CHINESE ACADEMY OF
 SCIENCES
 中華人民共和国 上海 201203、プ
 ードン、ツァンジャン、ツーチョンジー
 ロード 555
 555 Zuchongzhi Road
 , Zhangjiang, Pudon
 g, Shanghai 201203
 China

最終頁に続く

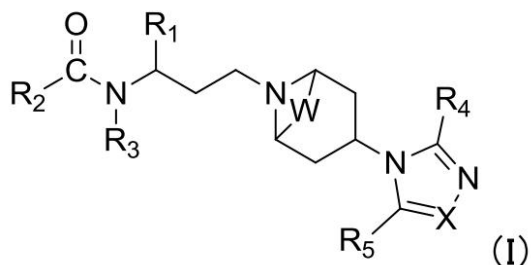
(54) 【発明の名称】 1 - (3-アミノプロピル) 置換環状アミン系化合物、その製造方法、薬物組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体：

【化 1】



式中、

Wは、存在しないか、または-CH₂CH₂-であり；Xは、NまたはCR₆であり；

R₁は、非置換または1~3個の置換基で置換された5~7員のヘテロアリール基から選ばれ、前記ヘテロアリール基は酸素、硫黄および窒素から選ばれるヘテロ原子を1~3個含み、前記置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1~C4直鎖ま

たは分岐鎖ハロアルコキシ基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、C1～C4直鎖または分岐鎖アルカノイルオキシ基、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員環を構成し；

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる；

R_{12} は、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれる；

R_{13} は、H及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる；

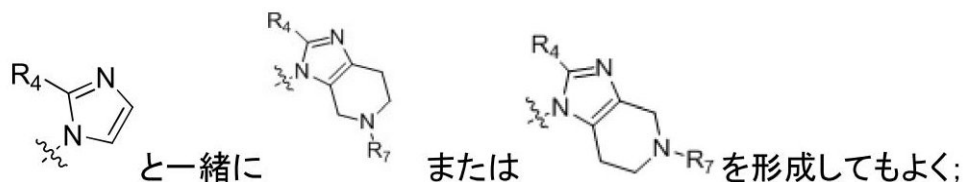
R_2 は、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、C6～C12アリール基または5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、フェニル基およびフェノキシ基から選ばれ；

R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれ；

R^6 は、水素及びC1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ；

あるいは、 R_5 と R_6 は、連結して

【化2】



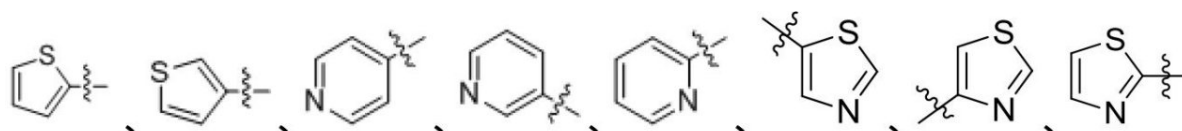
R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ 、 $C(=O)NR_8R_9$ 、 SO_2R_8 および1～3個の置換基で置換された、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、C6～C12アリール基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれ；

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、C6～C12アリール基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれる。

【請求項2】

R_1 が、非置換または1～3個の置換基で置換された

【化3】



から選ばれ、前記置換基の定義は請求項1の記載と同様であり、

R_{10} および R_{11} が、それぞれ独立して、H、C1～C2アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれ、

10

20

30

40

50

R_{12} が、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基 (NH_2) およびC1～C2アルキルアミノ基から選ばれ、

R_{13} が、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

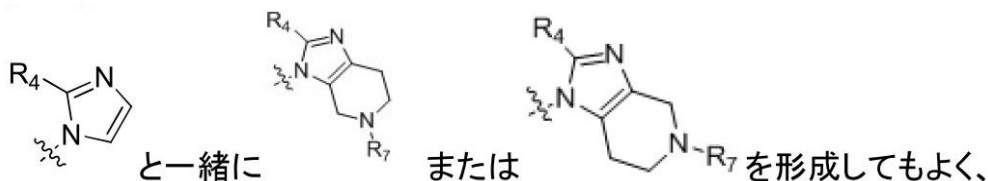
R_2 が、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基およびフェニル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、フェノキシ基およびハロフェノキシ基から選ばれ、

R_3 、 R_4 および R_5 が、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれ、

R^6 が、水素及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

あるいは、 R_5 と R_6 が、連結して

【化4】



R_7 が、水素、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 SO_2R_8 および1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基およびフェニル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれ、

R_8 と R_9 が、それぞれ独立して、水素および非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、フェニル基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基およびカルボキシ基から選ばれる、

請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項3】

R_1 の前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルコキシ基、 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ 、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する、

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項4】

前記置換基はハロゲン、メチル基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、メトキシカルボニル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基およびトリフルオロメトキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒にベンゼ

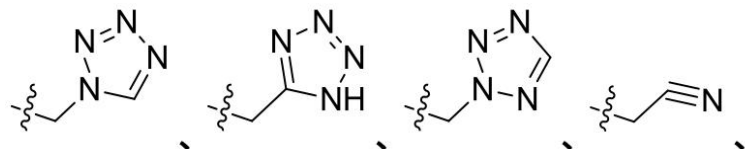
ン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する、

請求項3に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項5】

R_2 は、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化5】



10

4-フルオロベンジル基、フェニル基、ジフルオロシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基およびフェノキシメチル基から選ばれる、

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項6】

R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基から選ばれる、

20

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項7】

R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基およびシクロプロピル基から選ばれる、

請求項6に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項8】

R_6 は、水素、メチル基およびエチル基から選ばれる、

30

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項9】

R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、および SO_2R_8 から選ばれる、

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項10】

R_8 と R_9 の各々の置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基およびカルボキシ基からなる群から選ばれる、

40

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項11】

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基、ベンジル基およびフェニル基から選ばれる、

請求項2に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項12】

50

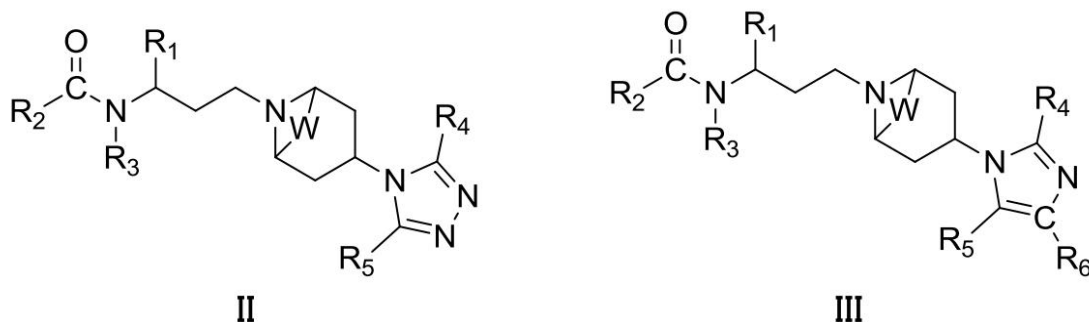
R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる、

請求項11に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項13】

一般式(I)の化合物が以下の化合物から選ばれる、

【化6】



10

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 およびWの定義は、請求項1における記載と同様である、請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

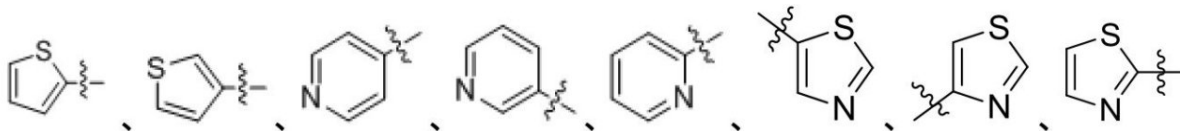
【請求項14】

20

一般式(II)において、

R_1 が、非置換または1~3個の置換基で置換された

【化7】



から選ばれ、前記置換基の定義は請求項1の記載と同様で、

R_{10} および R_{11} が、それぞれ独立して、H、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基および-C(=O) R_{13} から選ばれ、

30

R_{12} が、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1~C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれ、

R_{13} が、H及びC1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

R_2 が、非置換または1~3個の置換基で置換された、フェニル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3~C7シクロアルキル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルカルスルホニル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルカルバモイル基、テトラゾリル基、アミノ基、フェニル基、ハロフェニル基、フェノキシ基およびハロフェノキシ基から選ばれ、

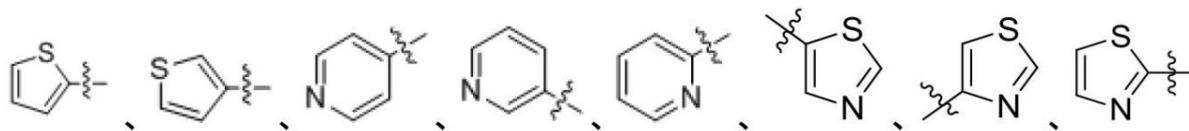
40

R_3 、 R_4 および R_5 が、それぞれ独立して、水素、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

一般式(III)において、

R_1 が、非置換または1~3個の置換基で置換された

【化 8】



から選ばれ、前記置換基の定義は請求項1の記載と同様で、

R_{10} および R_{11} が、それぞれ独立して、H、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基および-C(=O) R_{13} から選ばれ、

R_{12} が、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれ、

10

R_{13} が、H及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

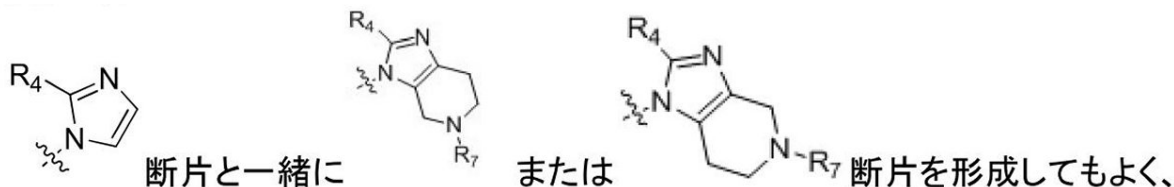
R_2 が、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基およびアミノ基から選ばれ、

R_3 および R_4 が、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、

20

R_5 と R_6 が、連結して

【化 9】



R_7 が、水素、C(=O) R_8 、C(=O)OR $_8$ 、C(=O)NR $_8R_9$ およびSO $_2R_8$ から選ばれ、

R_8 と R_9 が、それぞれ独立して、水素および非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基およびベンジル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基およびアミノ基から選ばれる、

30

請求項13に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 1 5】

一般式 (II) において、

R_1 の前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2アルコキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、NR $_{10}$ R $_{11}$ 、-C(=O) R_{12} 、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する、

40

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 1 6】

前記置換基がハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイ

50

ル基、アセチルオキシ基、ホルミルオキシ基およびメトキシカルボニル基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒にベンゼン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する、

請求項15に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 17】

一般式 (II) において、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、H、C1～C2アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

10

【請求項 18】

一般式 (II) において、

R_{12} は、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基 (NH_2) および C1～C2アルキルアミノ基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 19】

一般式 (II) において、

R_{13} は、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる、

20

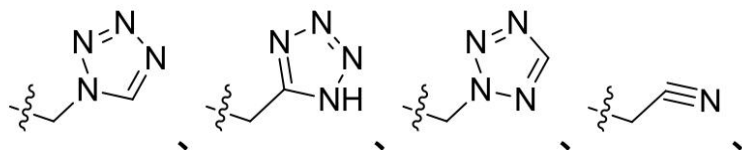
請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 20】

一般式 (II) において、

R_2 は、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化 10】



30

フェニル基、4-フルオロベンジル基、エチルシクロヘキシル基およびジフルオロシクロヘキシル基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 21】

一般式 (II) において、

R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる、

40

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 22】

R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびイソプロピル基から選ばれる、

請求項21に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 23】

一般式 (III) において、

50

R_1 の前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルコキシ基、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基が置換基と連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項24】

前記置換基はハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基およびメトキシカルボニル基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基が置換基と連結する炭素原子と一緒にベンゼン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する、

10

請求項23に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項25】

一般式(III)において、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、H、C1～C2アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる、

20

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項26】

一般式(III)において、

R_{12} は、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C2アルキルアミノ基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項27】

一般式(III)において、

R_{13} は、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる、

30

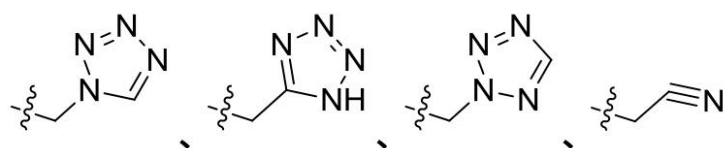
請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項28】

一般式(III)において、

R_2 は、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化11】



40

およびジフルオロシクロヘキシル基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項29】

一般式(III)において、

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる、

50

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項30】

R_3 および R_4 が、それぞれ独立して、水素、メチル基およびエチル基から選ばれる、

請求項29に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項31】

一般式(III)において、

R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、および SO_2R_8 から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

10

【請求項32】

一般式(III)において、

R_8 と R_9 の前置置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基およびアミノ基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項33】

一般式(III)において、

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素、 $C1\sim C4$ 直鎖または分岐鎖アルキル基、 $C1\sim C4$ 直鎖または分岐鎖ハロアルキル基および $C3\sim C7$ シクロアルキル基から選ばれる、

請求項14に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

20

【請求項34】

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基および*t*-ブチル基から選ばれる、

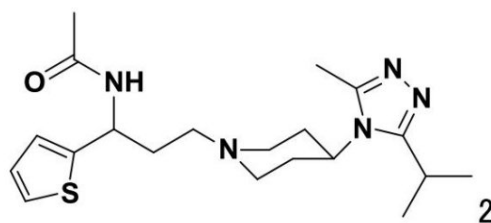
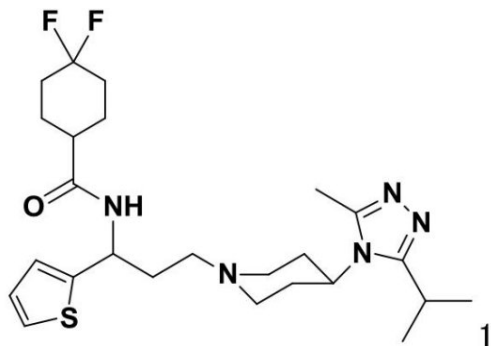
請求項33に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項35】

一般式(I)の化合物が以下の化合物から選ばれる、請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

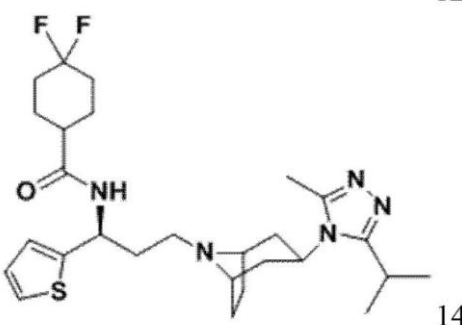
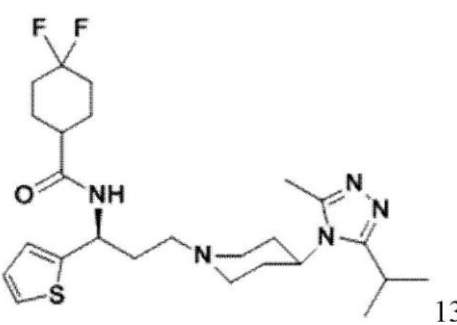
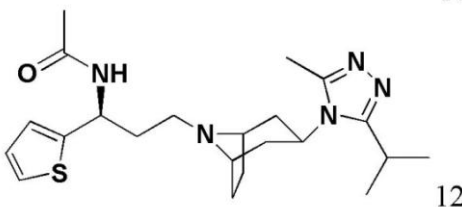
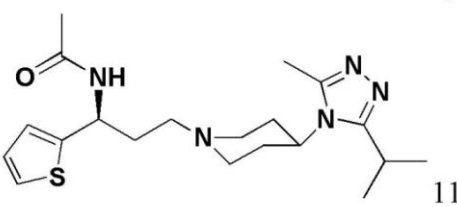
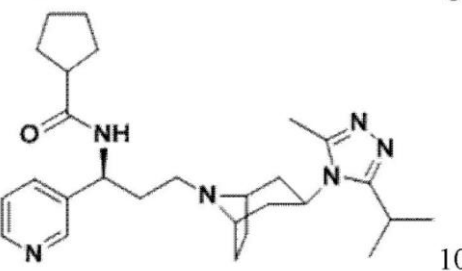
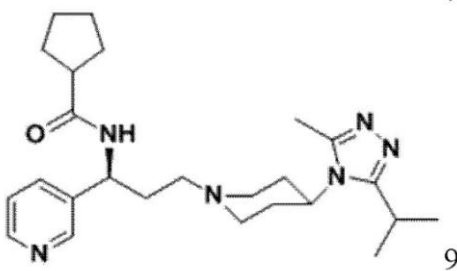
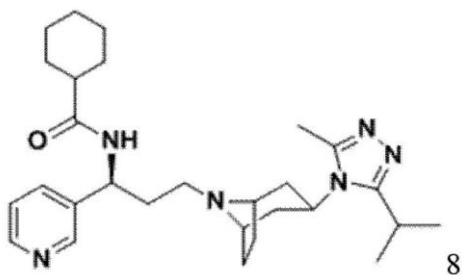
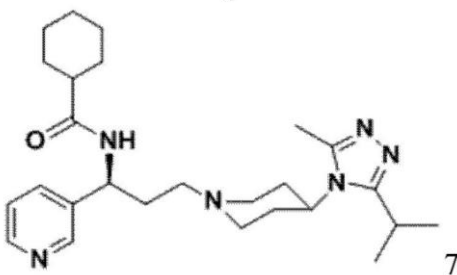
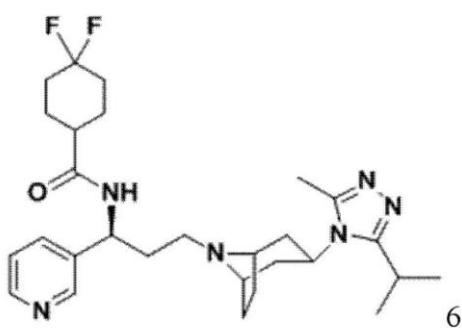
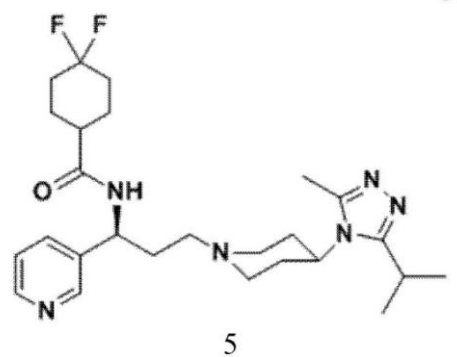
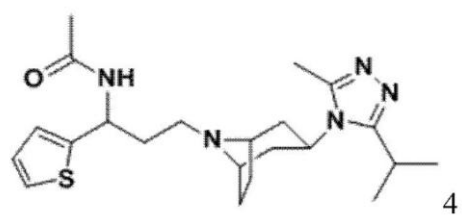
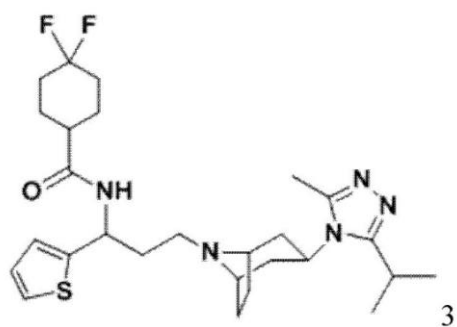
30

【化12-1】



40

【化 1 2 - 2】



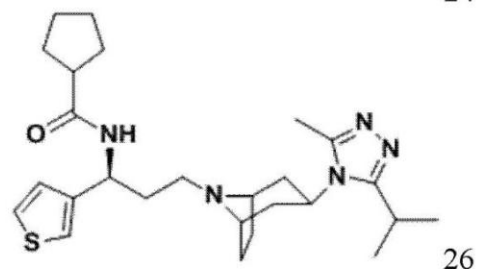
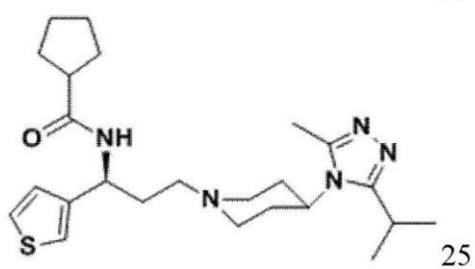
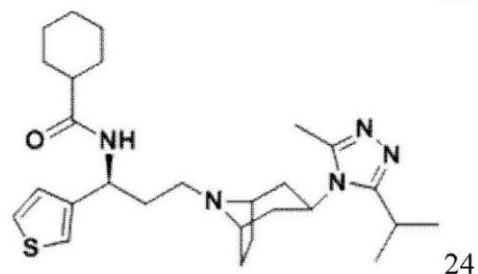
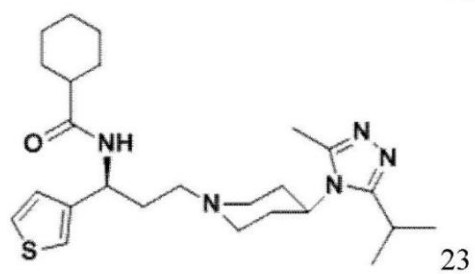
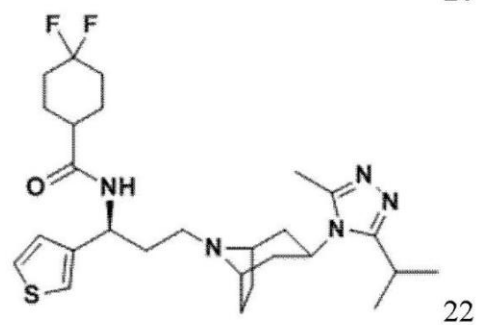
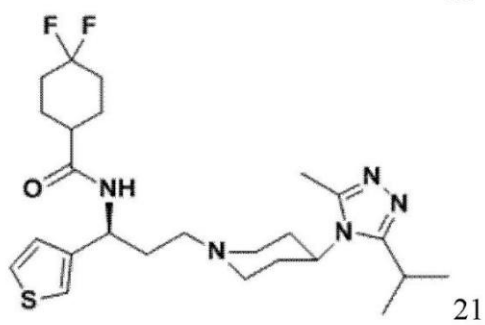
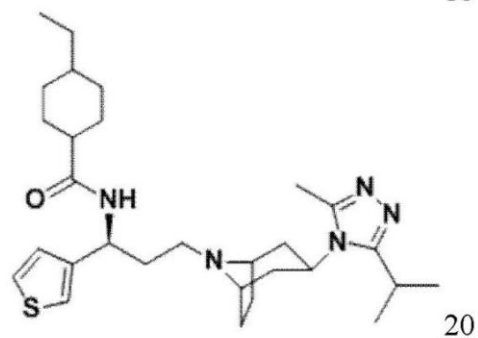
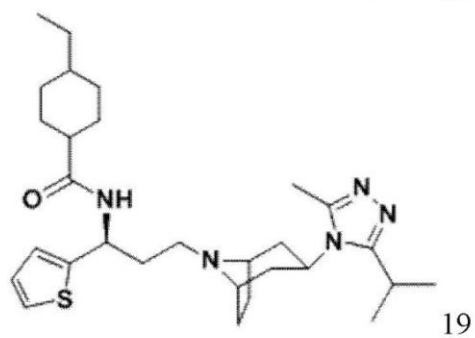
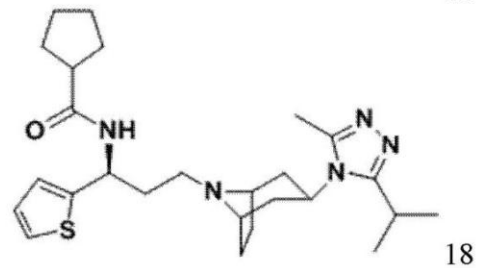
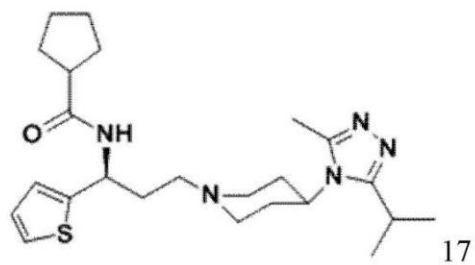
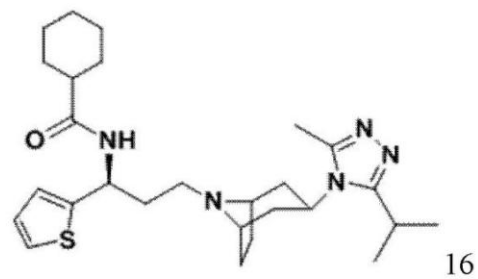
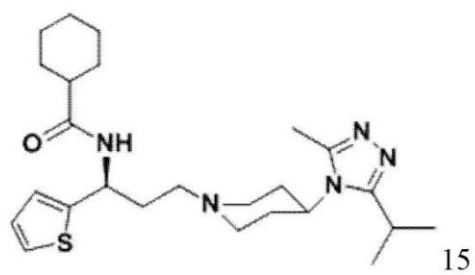
10

20

30

40

【化 1 2 - 3】



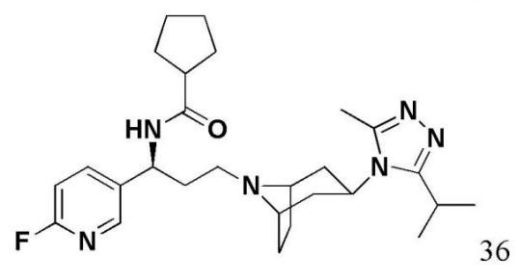
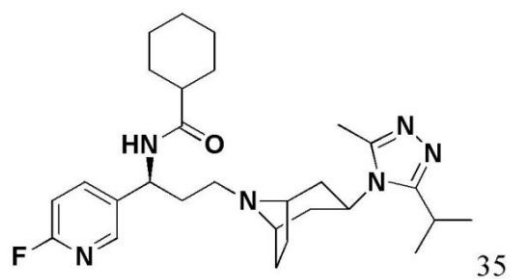
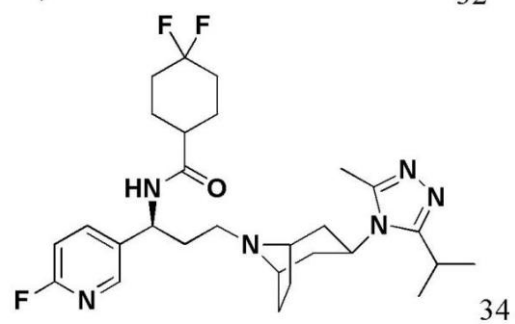
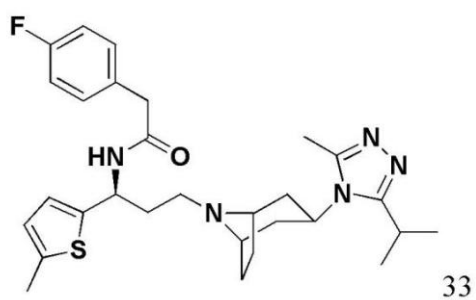
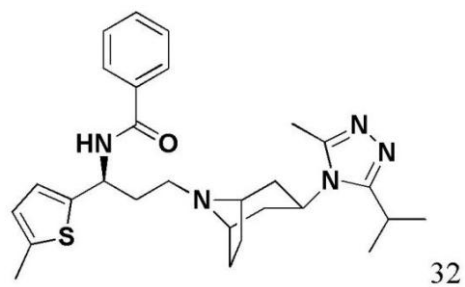
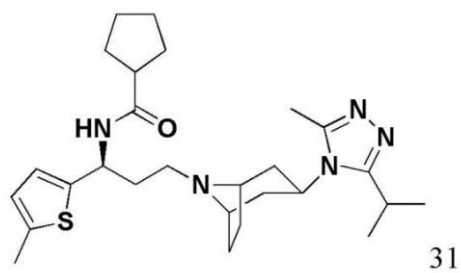
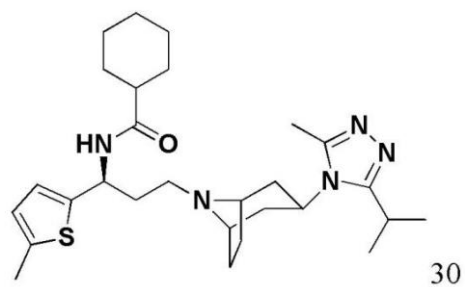
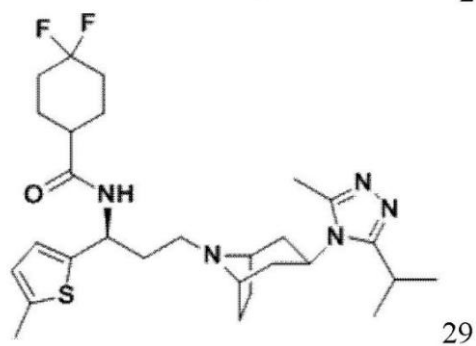
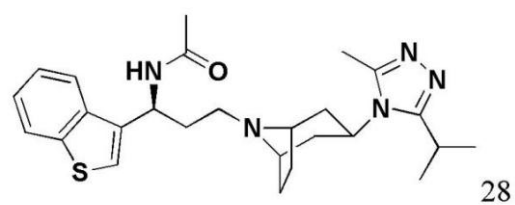
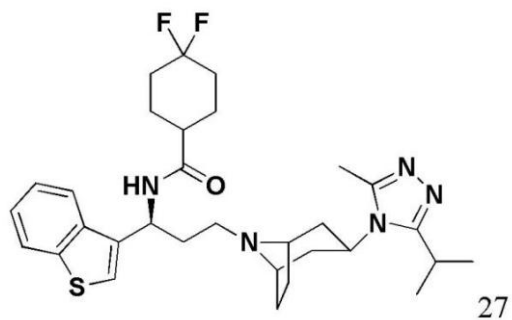
10

20

30

40

【化 1 2 - 4】



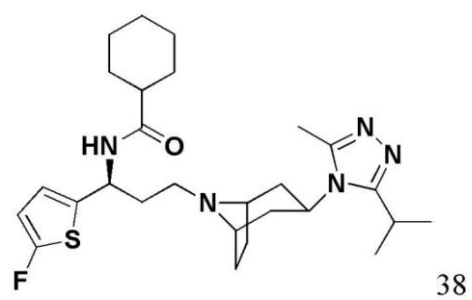
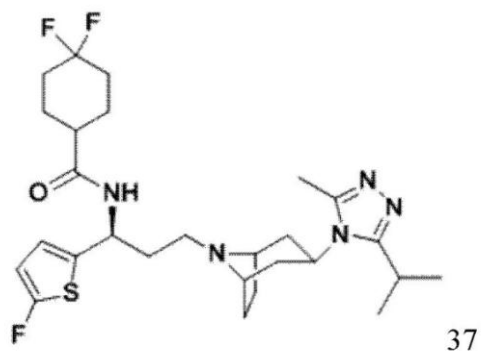
10

20

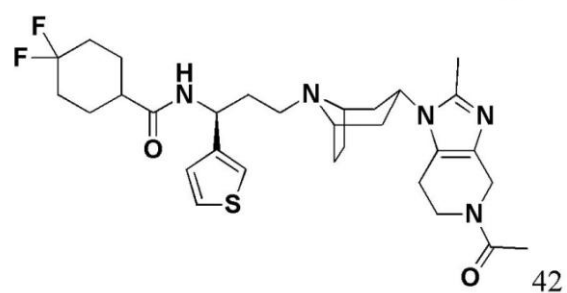
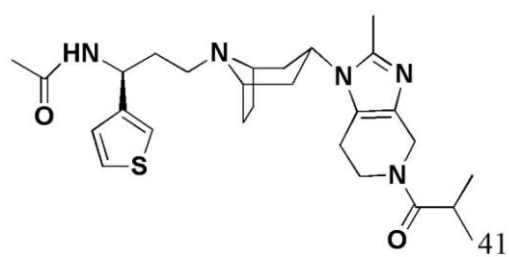
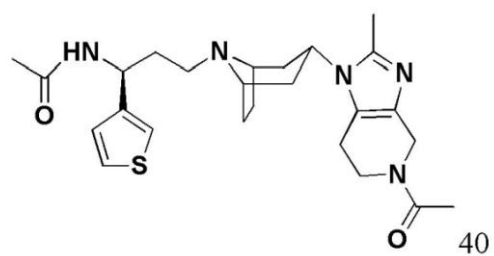
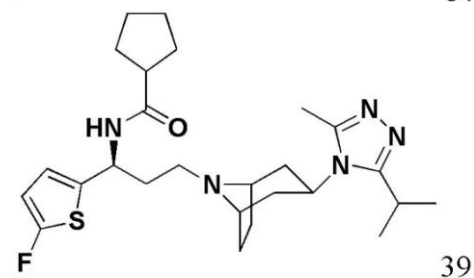
30

40

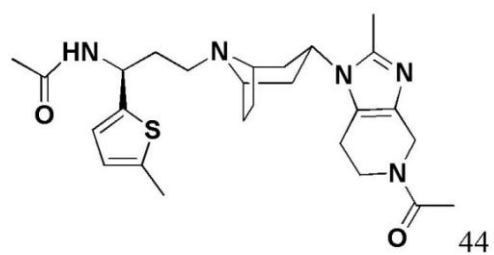
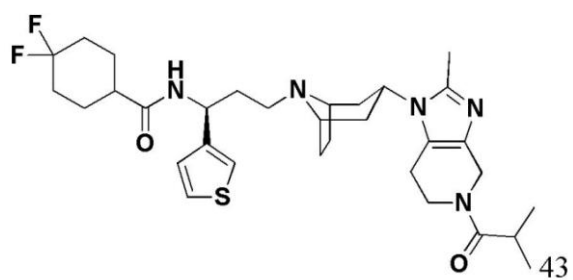
【化 1 2 - 5】



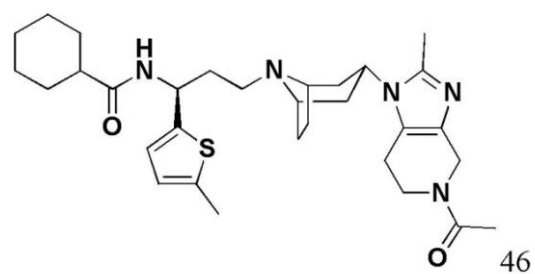
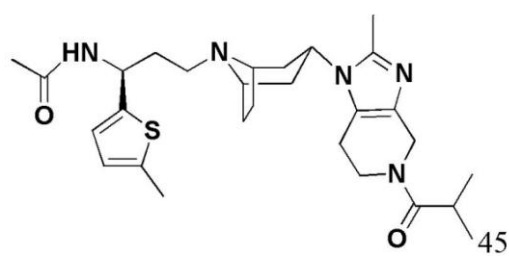
10



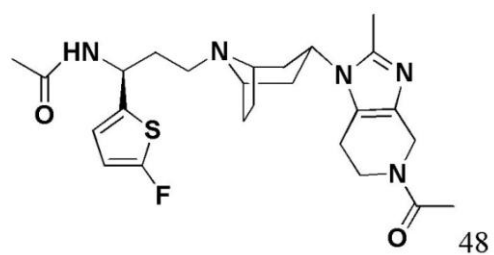
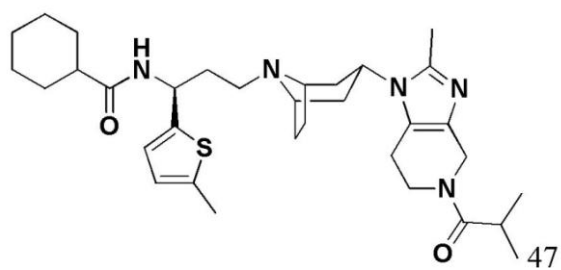
20



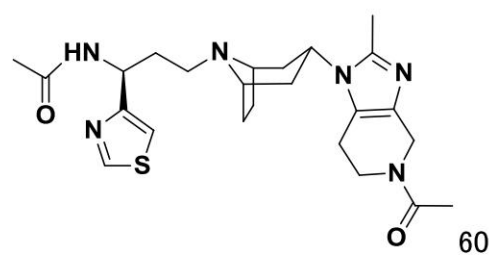
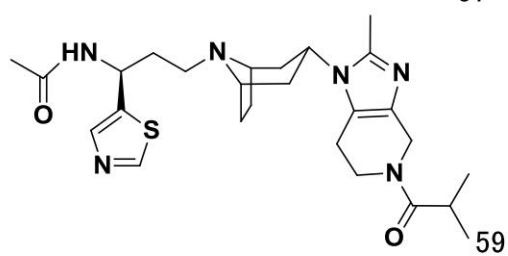
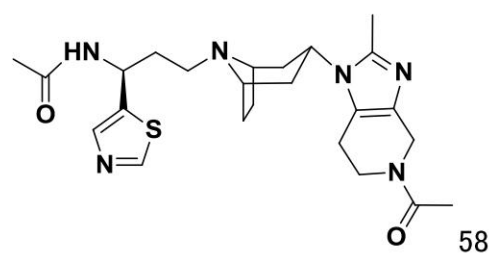
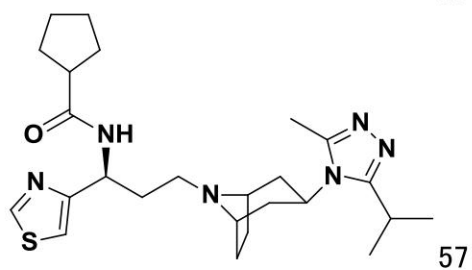
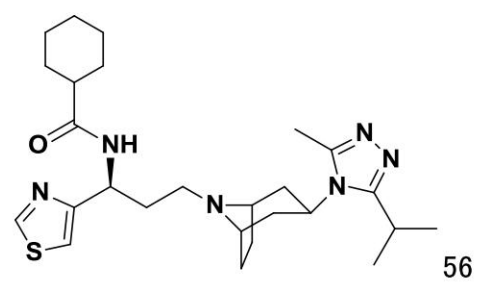
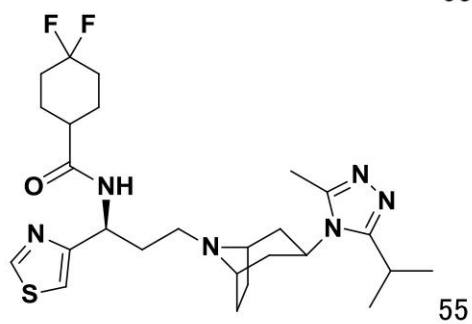
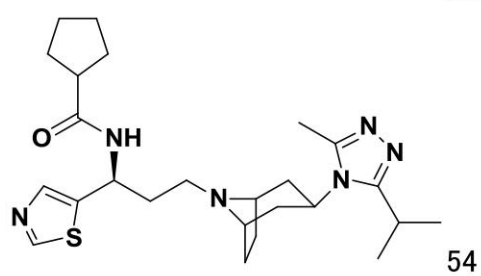
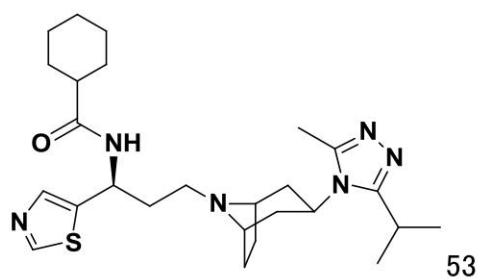
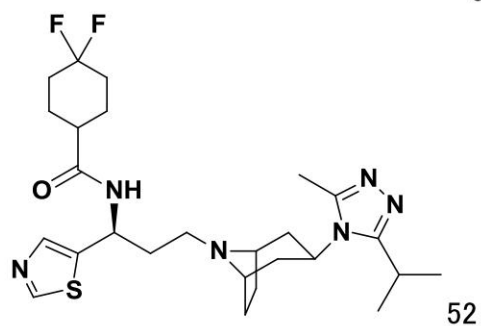
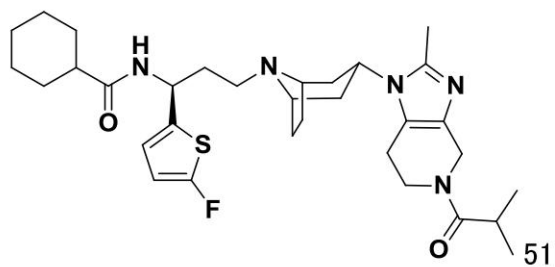
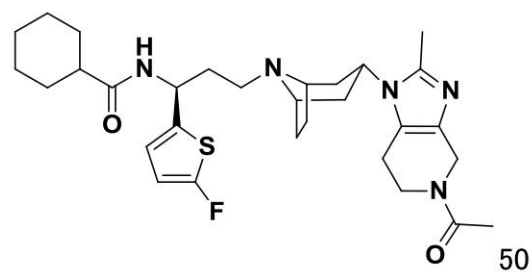
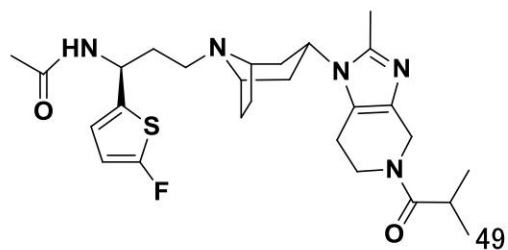
30



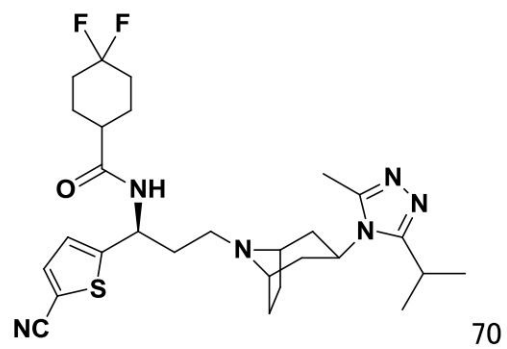
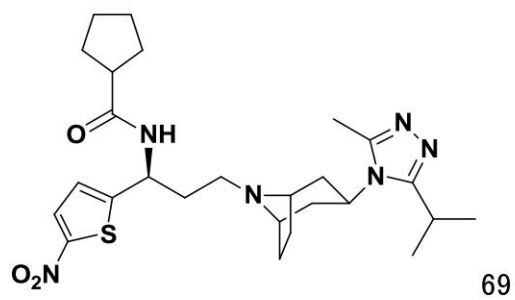
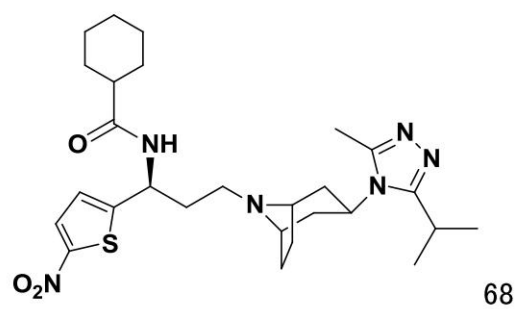
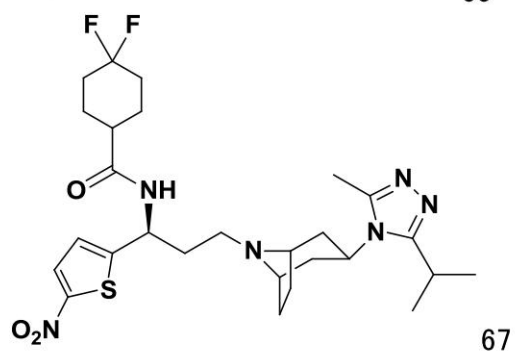
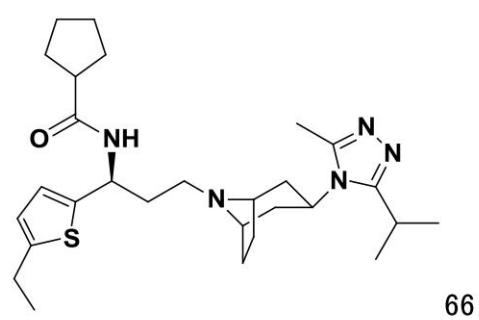
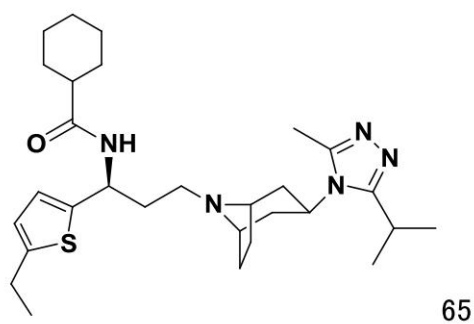
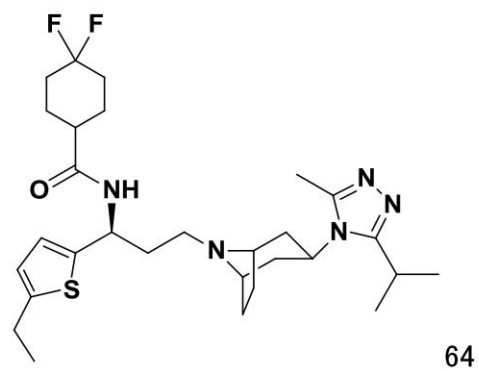
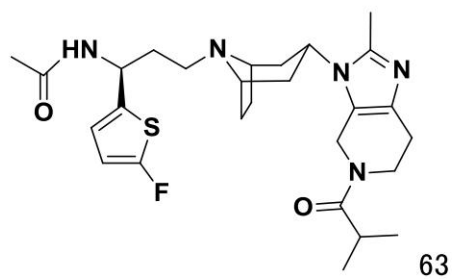
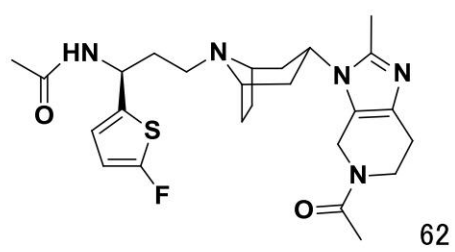
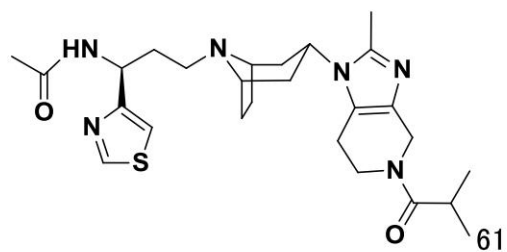
40



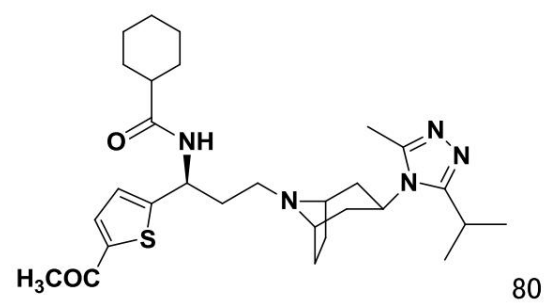
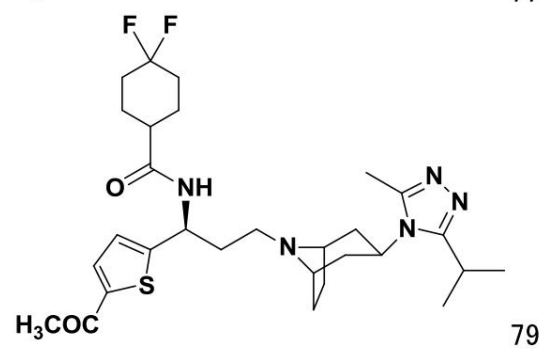
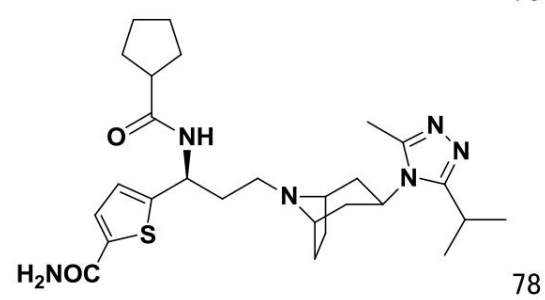
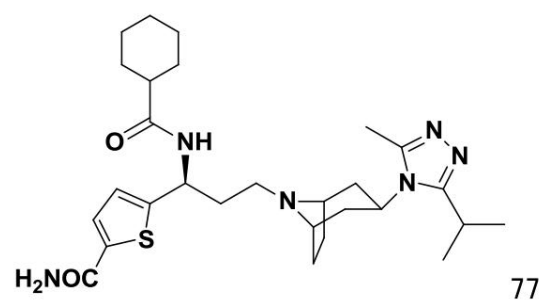
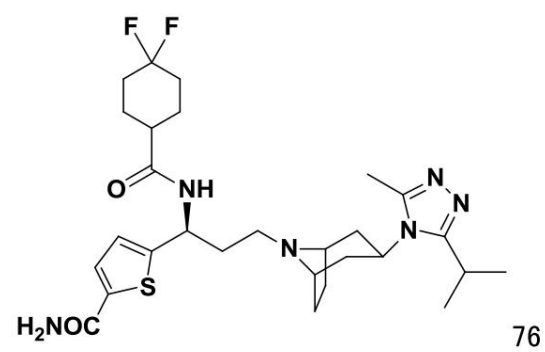
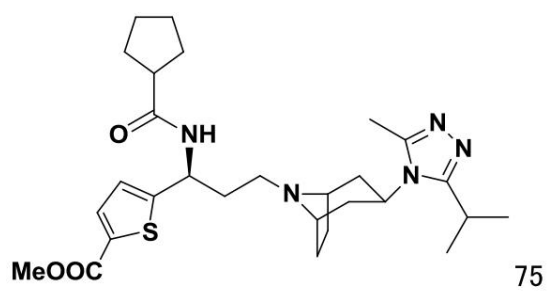
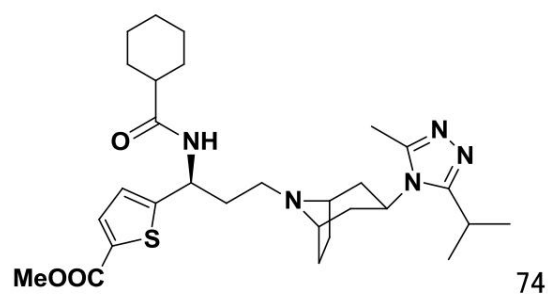
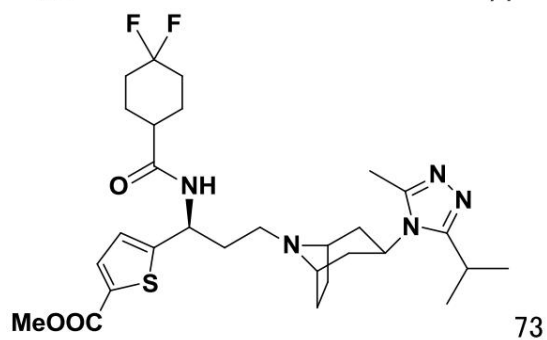
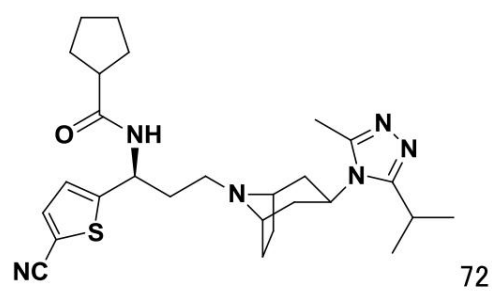
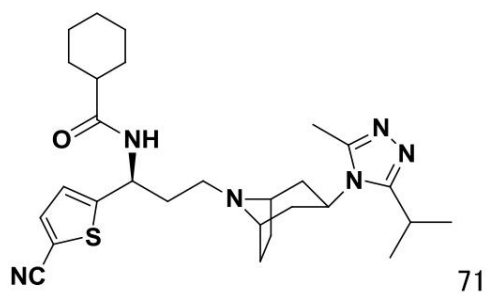
【化 1 2 - 6】



【化 1 2 - 7】



【化 1 2 - 8】



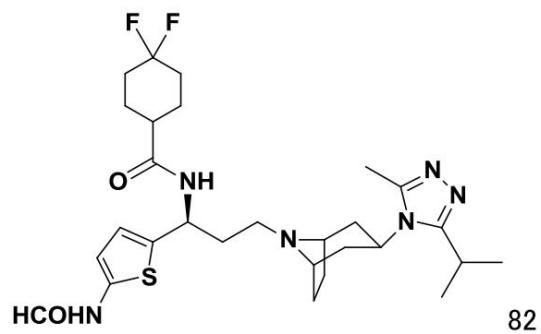
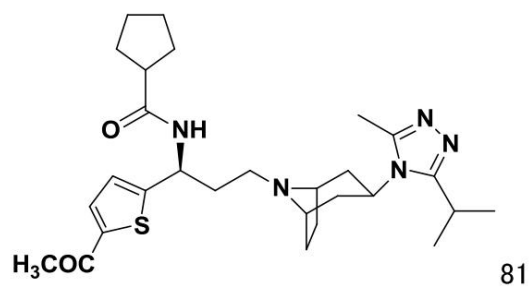
10

20

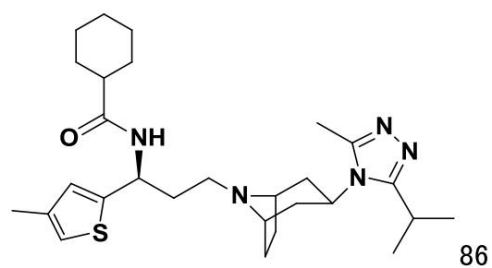
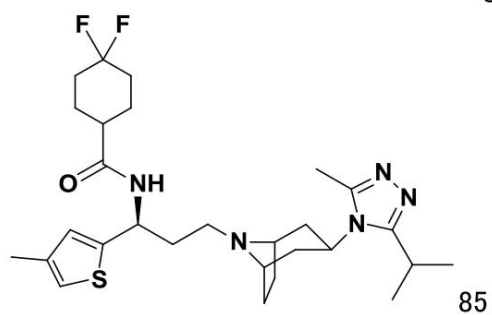
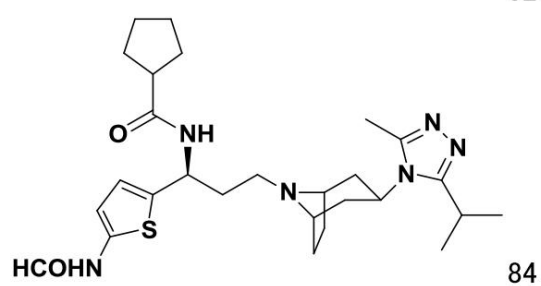
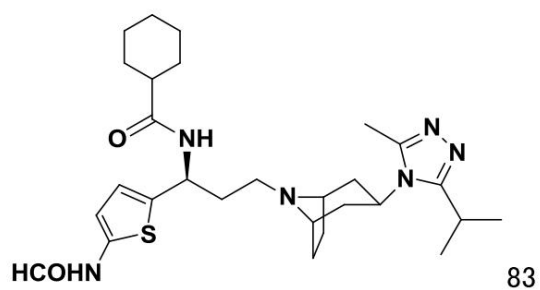
30

40

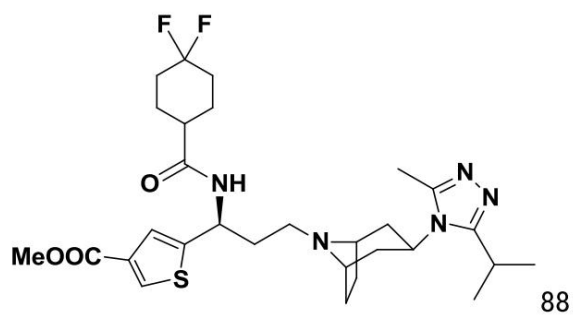
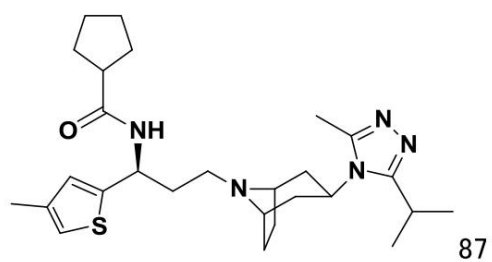
【化 1 2 - 9】



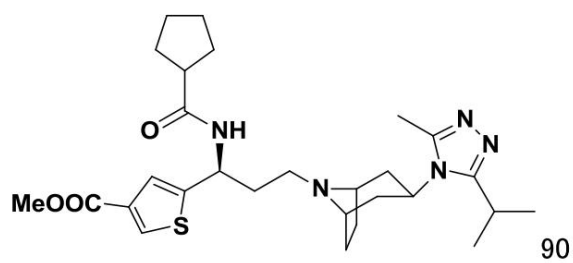
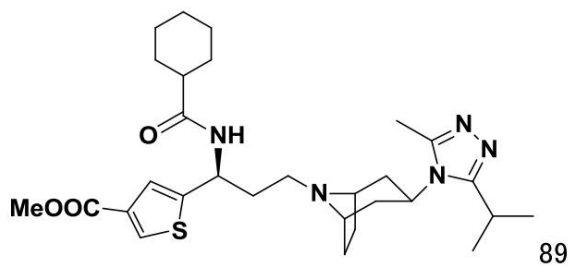
10



20

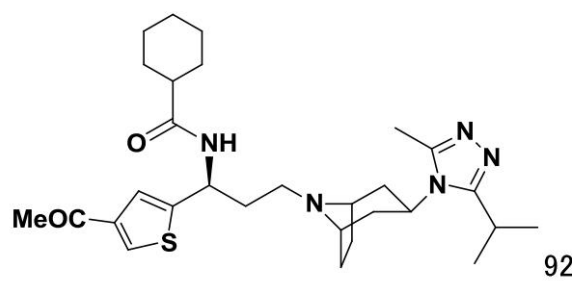
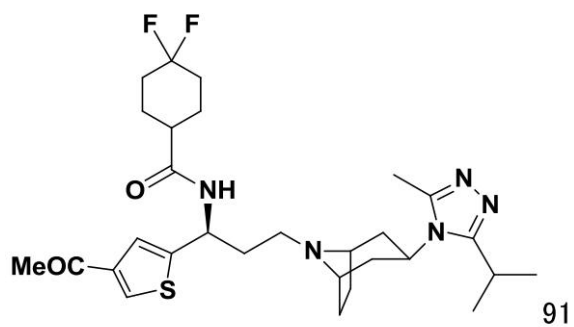


30

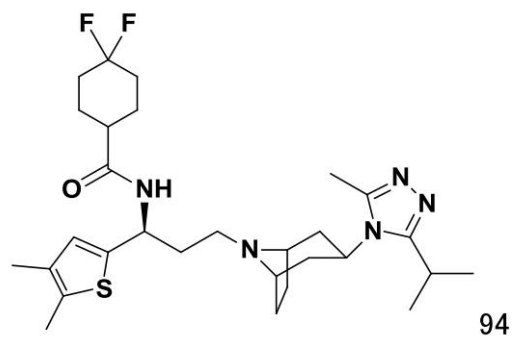
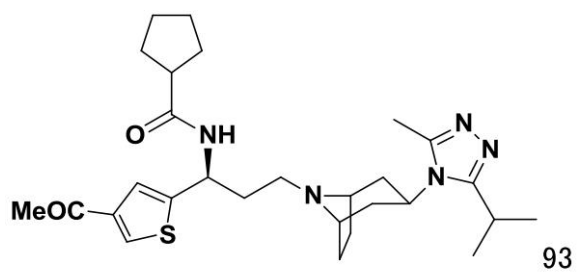


40

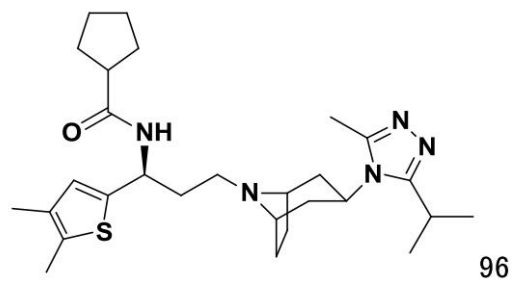
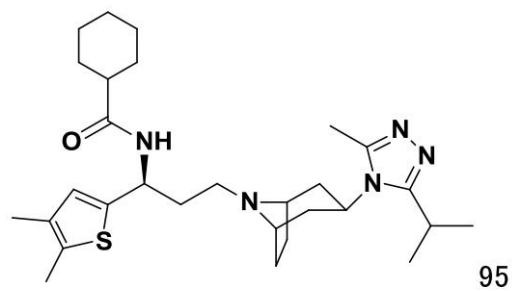
【化 1 2 - 1 0】



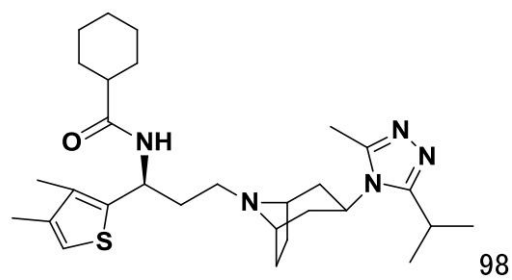
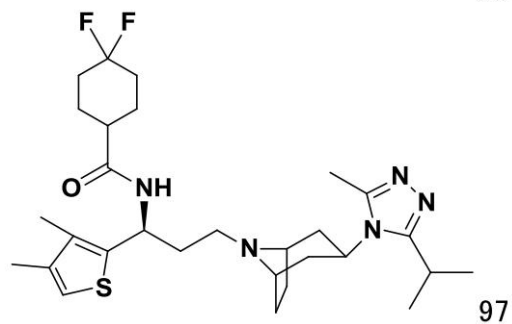
10



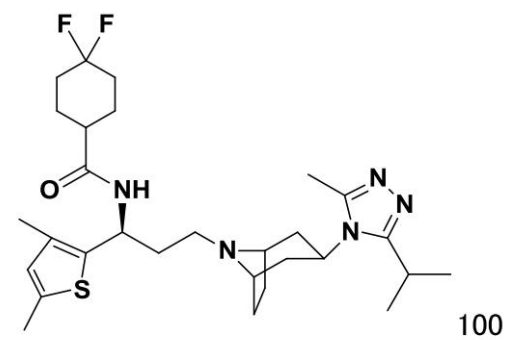
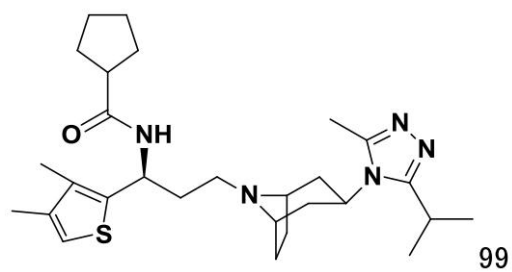
20



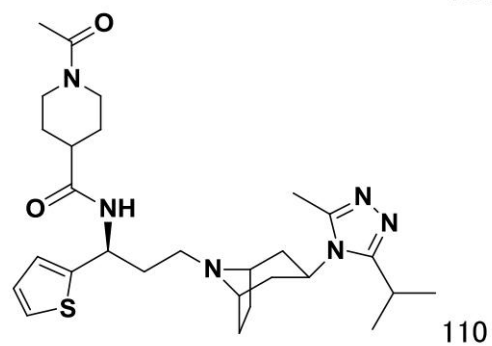
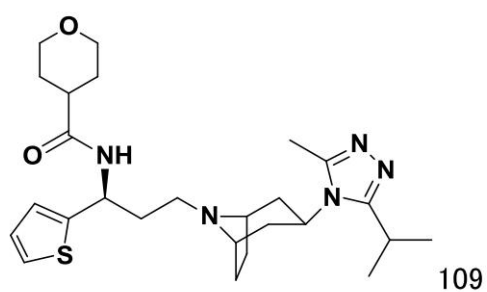
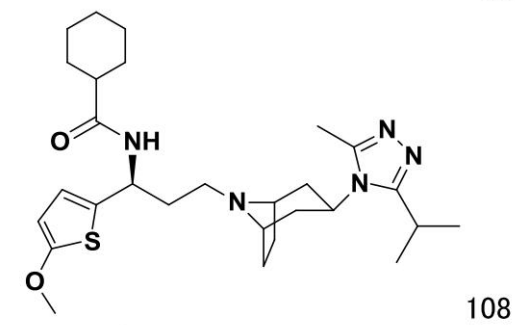
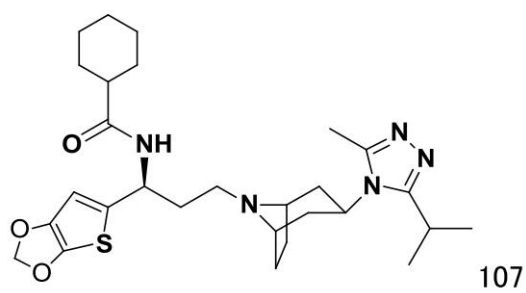
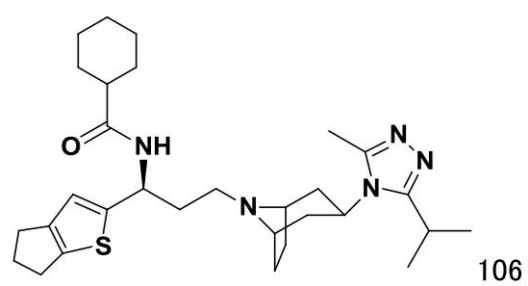
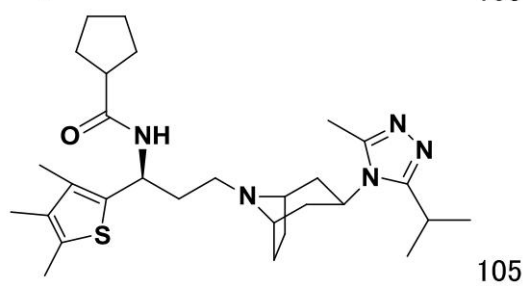
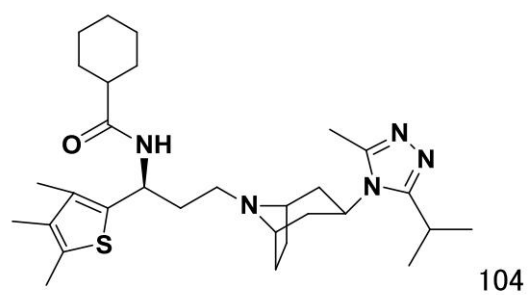
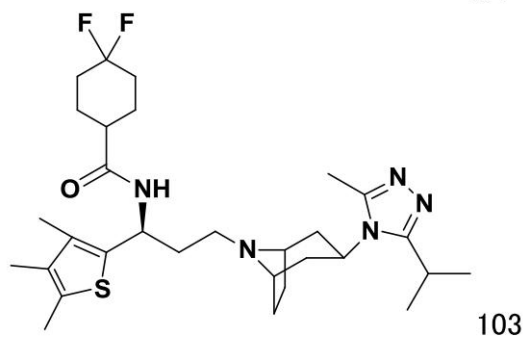
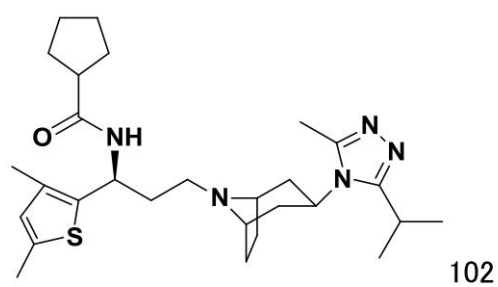
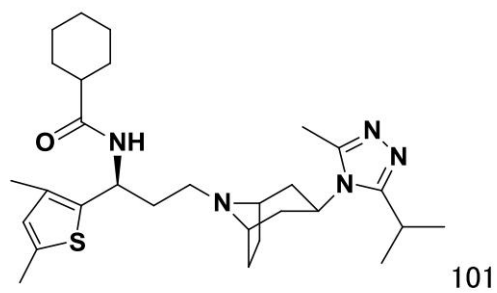
30



40



【化 1 2 - 1 1】



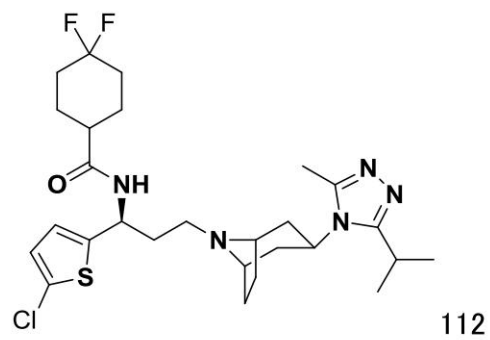
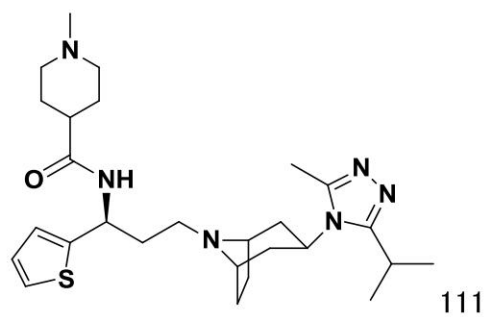
10

20

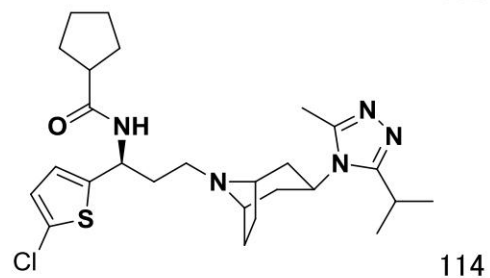
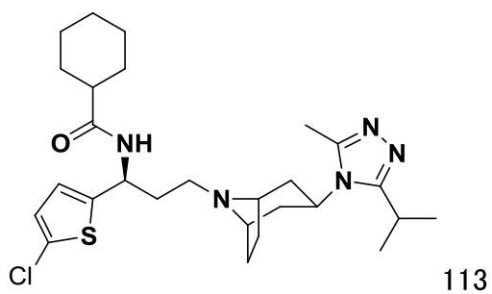
30

40

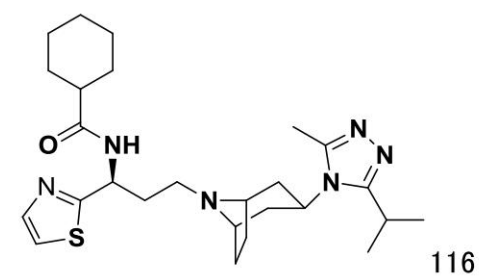
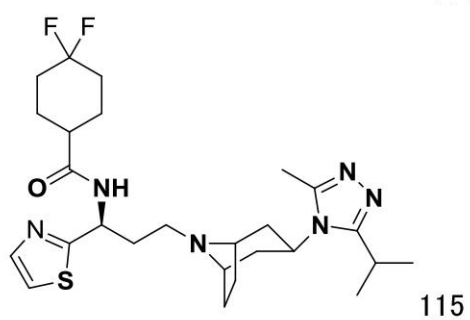
【化 1 2 - 1 2】



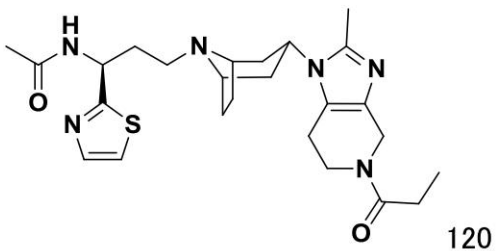
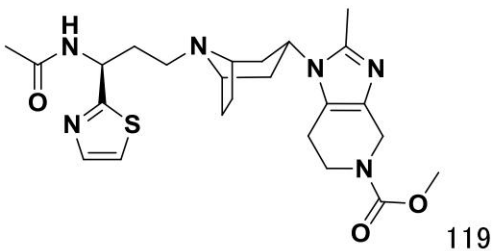
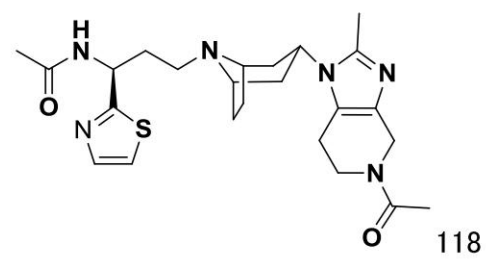
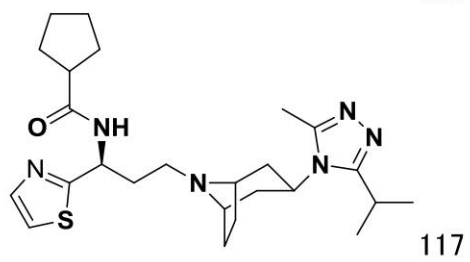
10



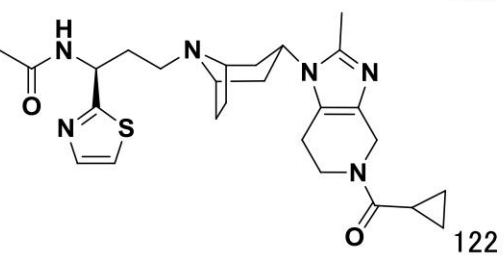
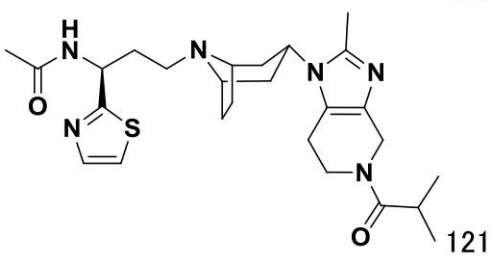
20



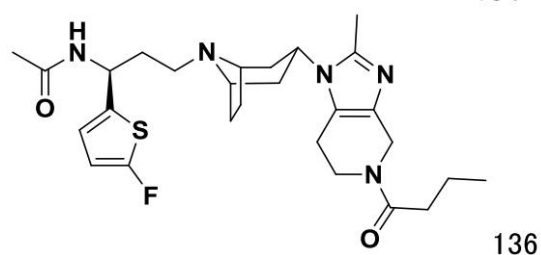
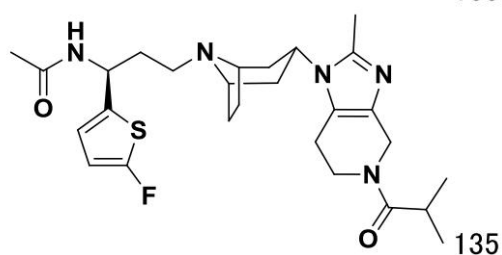
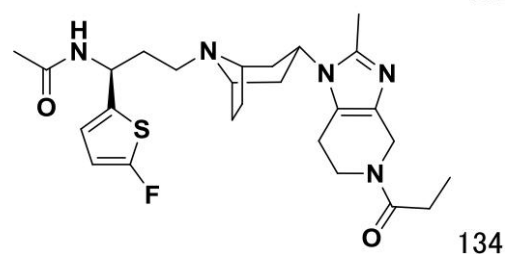
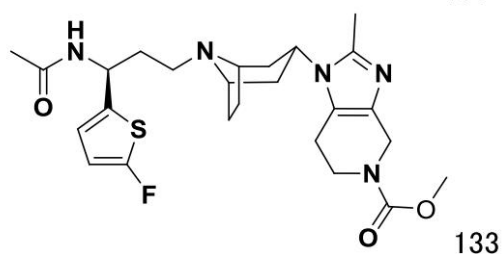
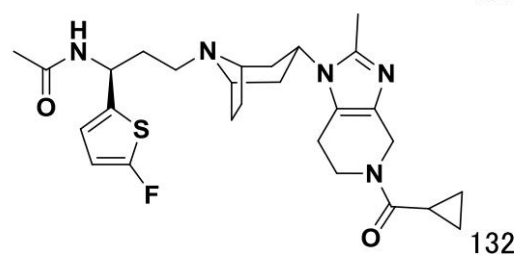
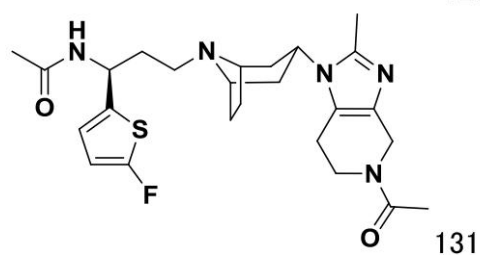
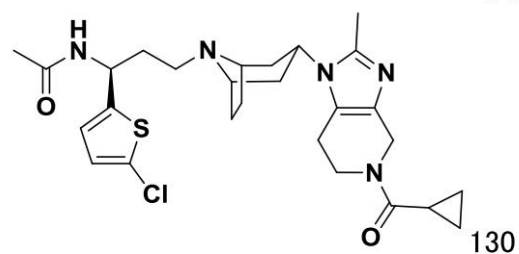
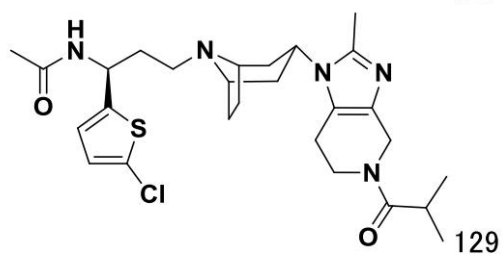
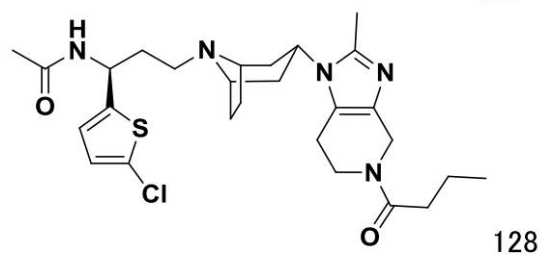
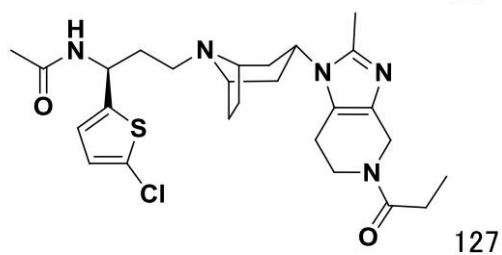
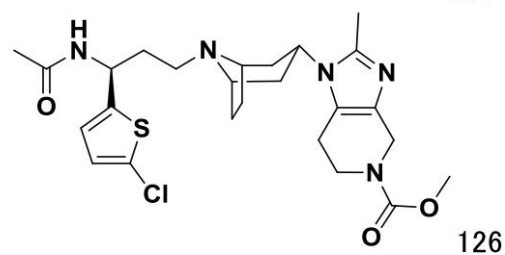
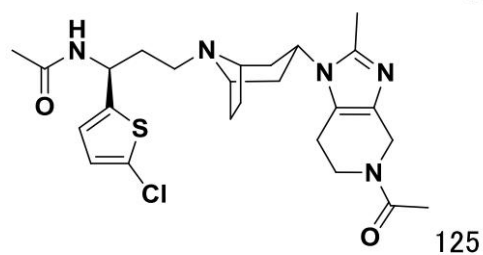
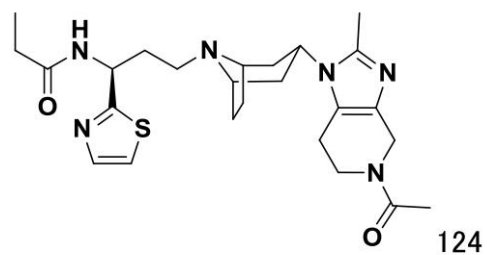
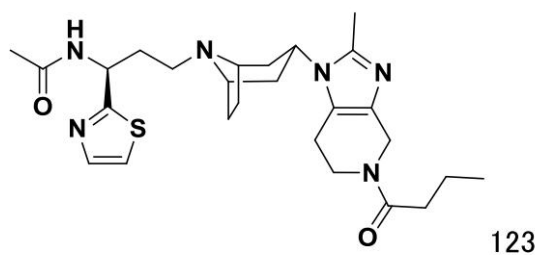
30



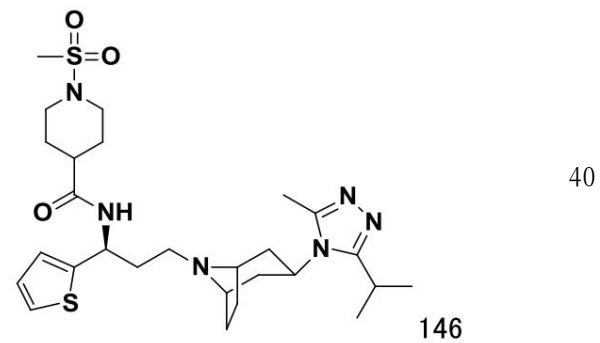
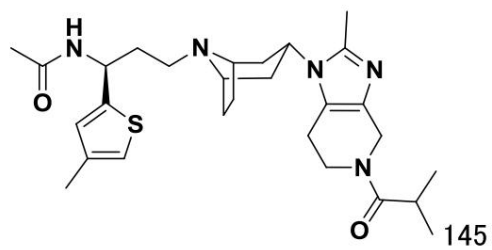
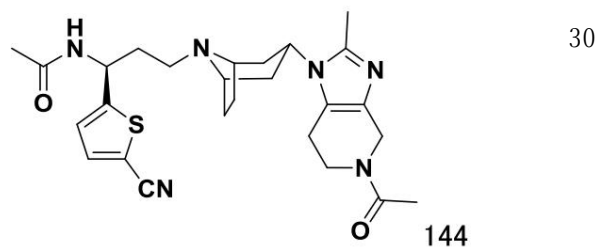
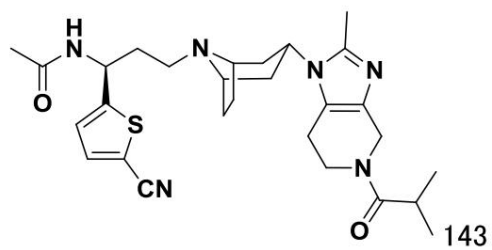
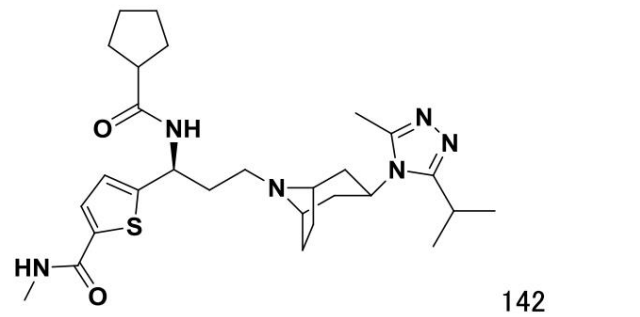
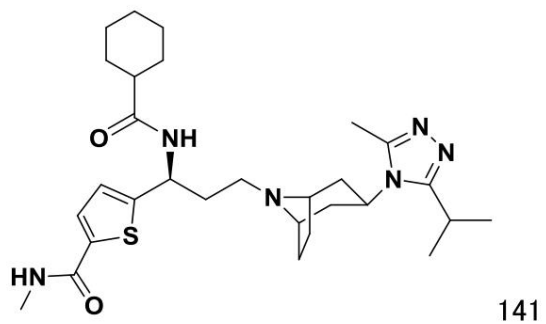
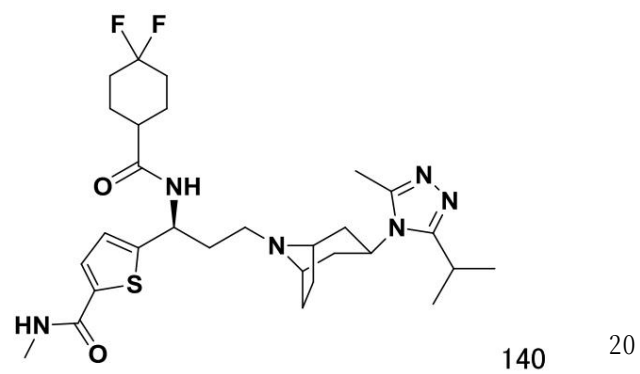
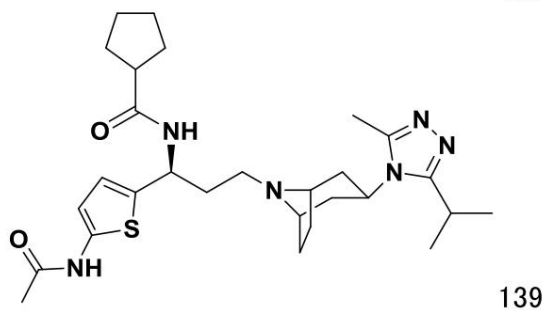
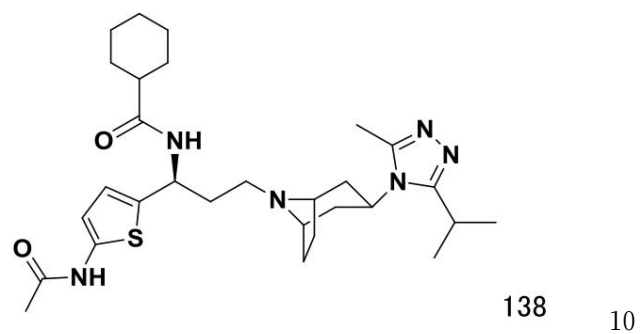
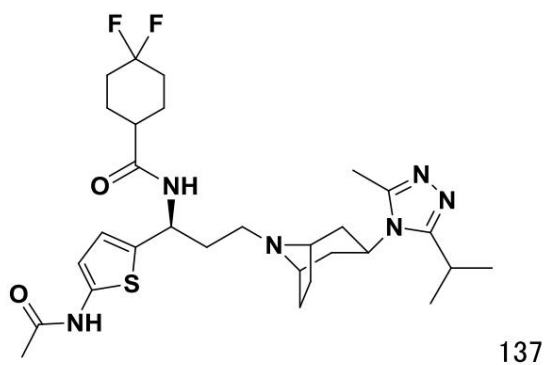
40



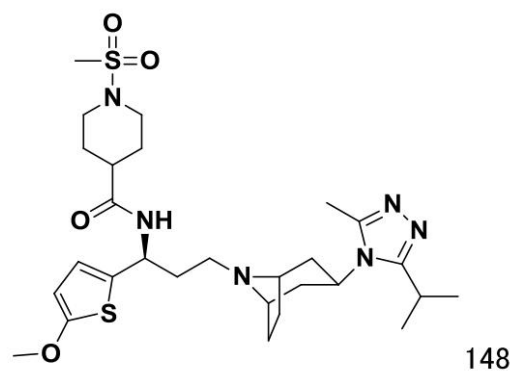
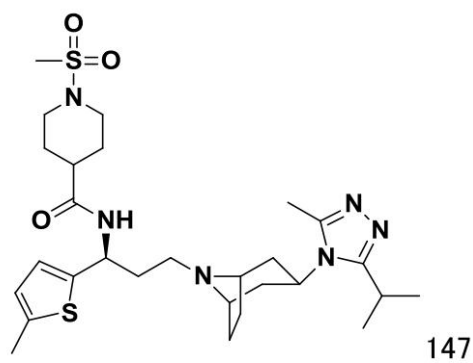
【化 1 2 - 1 3】



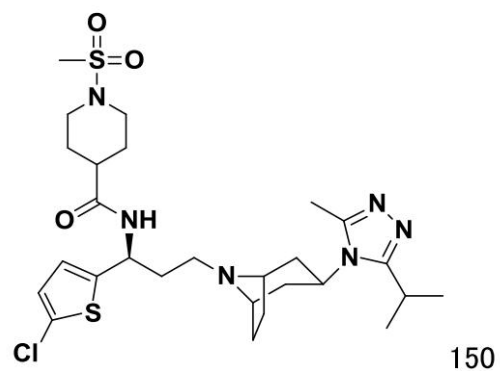
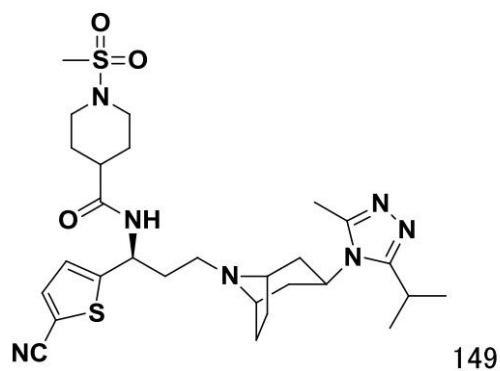
【化 1 2 - 1 4】



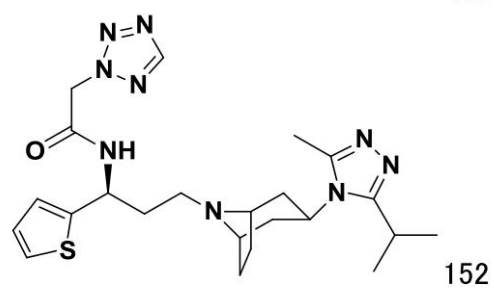
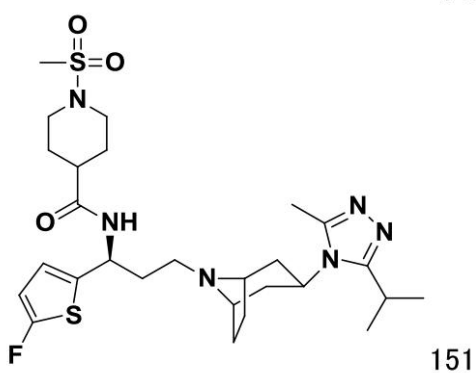
【化 1 2 - 1 5】



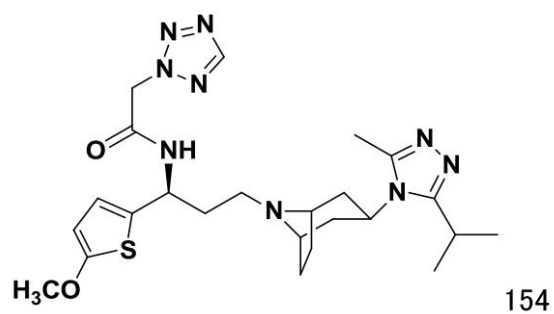
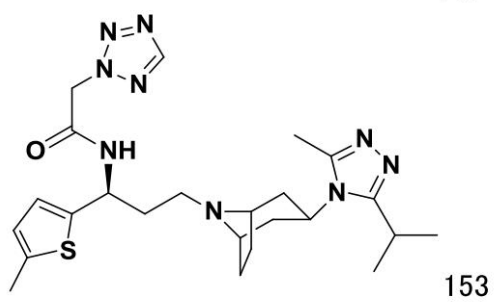
10



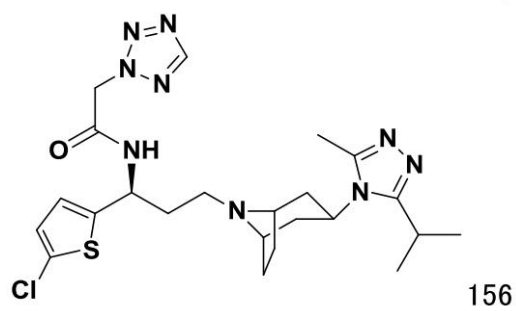
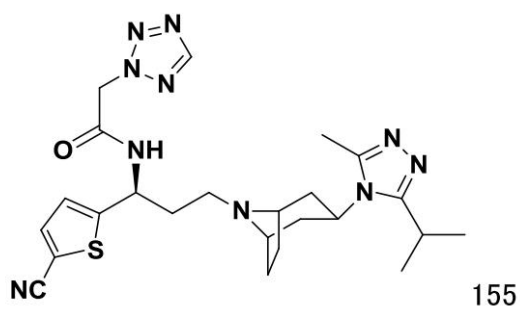
20



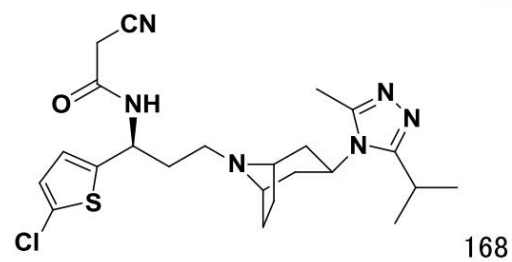
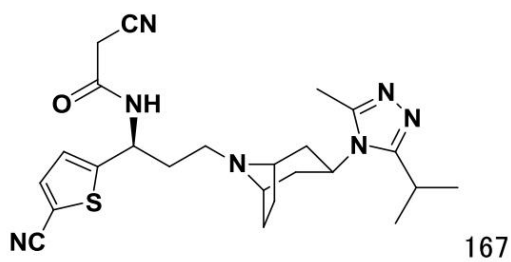
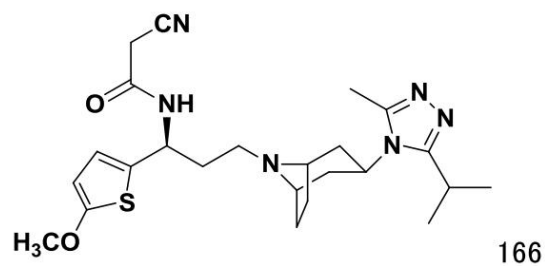
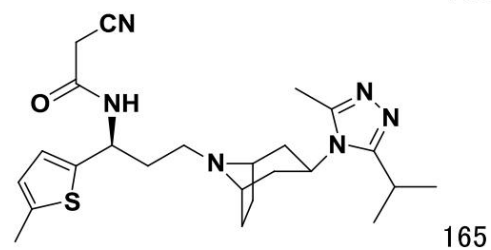
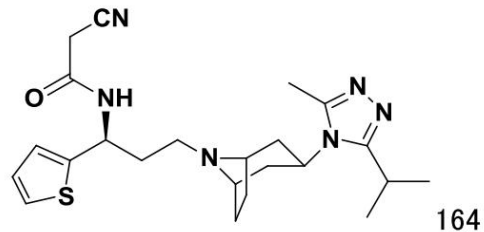
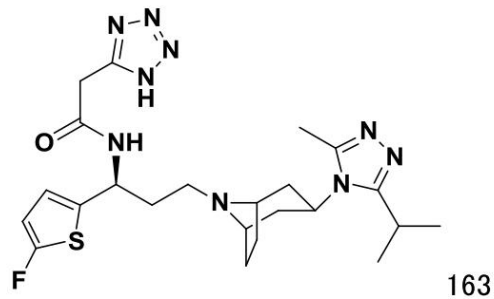
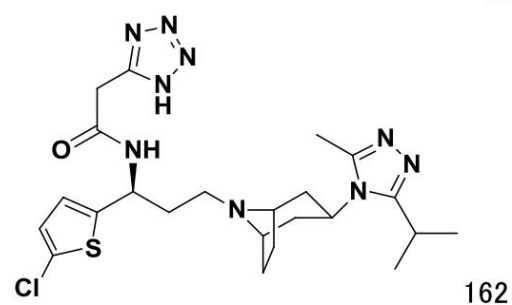
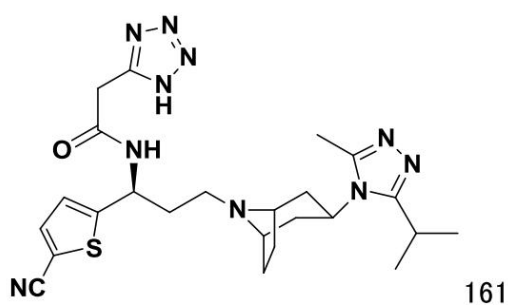
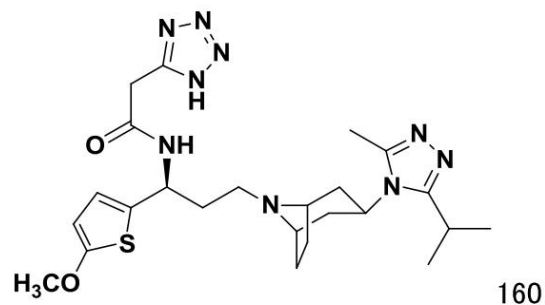
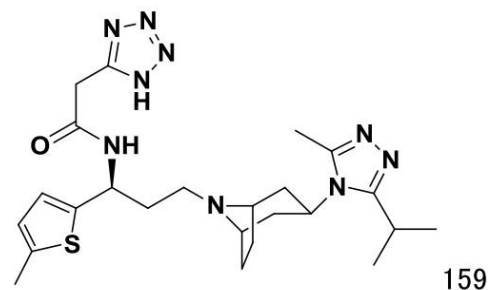
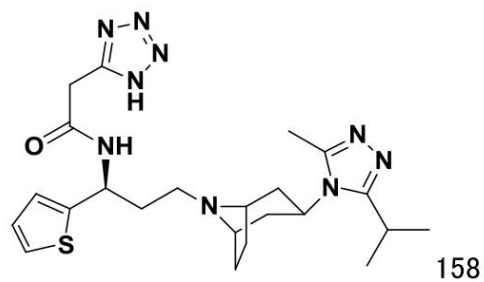
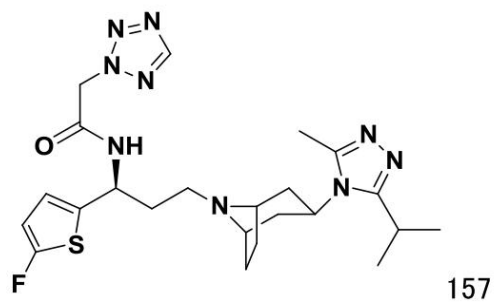
30



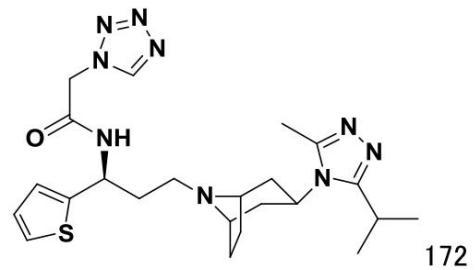
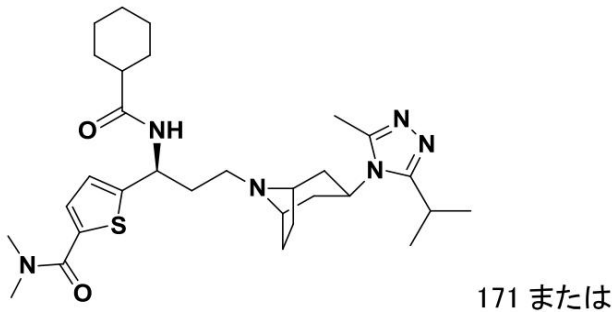
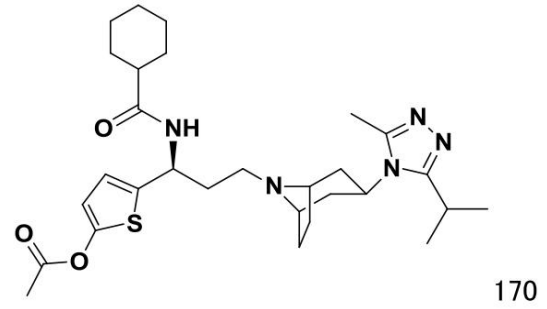
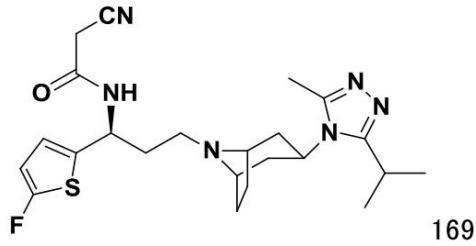
40



【化 1 2 - 1 6】



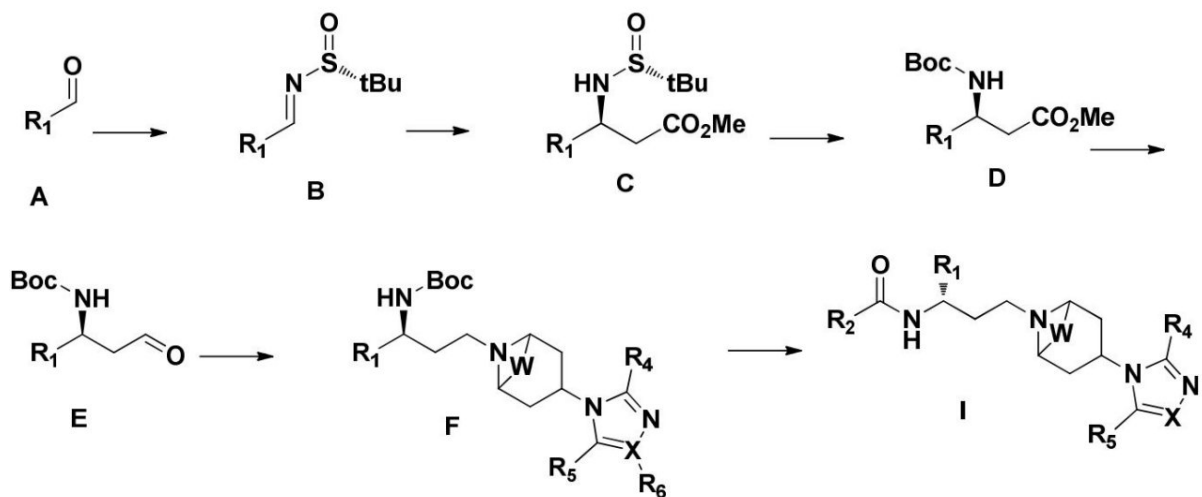
【化 1 2 - 1 7】



【請求項 3 6】

一般式Iで表される化合物の製造方法であって、

【化 1 3】

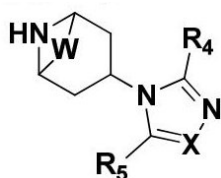


- 1) 化合物Aからイミン化反応を経てスルフィニイミド化合物Bを得る工程と、
- 2) スルフィニイミド化合物Bからマンニッヒ反応を経て化合物Cを得る工程と、
- 3) 化合物Cからスルフィニル基を脱去させ、t-ブチルオキシカルボニル基（BOC）の保護を行い、化合物Dを得る工程と、

- 4) 化合物Dからエステル基を還元させる反応を行い、酸化して化合物Eを得る工程と

- 5) 化合物Eと化合物

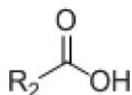
【化 1 4】



を還元的アミノ化反応させ、化合物Fを得る工程と、

- 6) 化合物Fの保護基を脱去させ、

【化 1 5】



と縮合反応させて化合物Iを得る工程と、

各式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X 、 W の定義は、請求項1における記載と同様である、を含むことを特徴とする、前記方法。

【請求項 3 7】

請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体から選ばれる一つと、任意に選択される薬学的に許容される担体とを含む薬物組成物。

10

【請求項 3 8】

CCR5拮抗剤の製造のための請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 3 9】

CCR5が仲介する疾患を治療する薬物の製造のための請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

【請求項 4 0】

HIV感染を治療する薬物の製造のための請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、薬物化学および薬物治療学の分野に関し、具体的に、1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その製造方法、その化合物を含む薬物組成物および使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

エイズ、すなわち、後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome、AIDS) は、ヒトがヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus、HIV) の感染によって免疫不全が生じ、そして一連の日和見感染および腫瘍が引き起こされ、重症の場合、死に至る症候群である。世界保健機関(WHO)の報告によれば、2011年に全世界で生存するHIV感染者およびエイズ患者は合計3,400万人で、新規感染者は270万人で、一年で死亡者は180万人であった。中国疾病制御予防センターの推算によれば、2011年末まで、我が国では生存のHIV感染者およびエイズ患者は約78万人で、一年で新規感染者は4.8万人で、死亡者は2.8万人であった。現在、我が国は、エイズの発病と死亡のピークに直面している。

30

【0 0 0 3】

いま臨床でエイズを治療する薬物は、主に、核酸系逆転写酵素阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤を含む逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤および侵入阻害剤に分かれる。これらの中で、侵入阻害剤は、作用するHIVの宿主細胞への侵入過程における標的によって、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤、接着阻害剤および融合阻害剤に分かれる。現在、エイズを治療する主な治療法は、高活性抗レトロウイルス療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy、HAART) であり、HIVの複製過程における異なる段階に作用するいくつかの薬物を併用することによって、高活性抗HIV作用を実現することを提唱する。過去の十数年で高活性抗レトロウイルス療法はすでにHIV感染者の死亡率をだいぶ低下させてきた。しかしながら、この療法は、投与プランが複雑で、構成薬物が長期間で重い副作用を起こす。そのため、新しい作用機序を持つ抗HIV薬物の開発は重大な意義がある。

40

50

【0004】

ケモカインは、リンパ球を特定の部位に遊走させるサイトカインの一種類で、炎症反応、組織修復、免疫監視、白血球溢出、腫瘍発生、胚胎発育で重要な作用を果たす。ケモカインは、低分子サイトカインファミリーのタンパク質の一つで、現在、このファミリーには約45のメンバーが存在する。これらの共通の特徴は、分子量が低く（約8～10 kD）、位置が保存的なシステイン（Cys）残基を4つ含むことによってその三次構造を保証することである。そのN末端の近くにある2つのCysの間にほかのアミノ酸が含まれるかどうかによって、このファミリーは、CC、CXC、CX3CおよびCケモカインに分かれる。中でも、CCケモカインとCXCケモカインは最も重要な2種類である。

【0005】

10

体内において、ケモカインの機能は、ケモカイン受容体によって仲介される。現在、ケモカイン受容体の標準の命名は、それと特異的に結合するケモカインの特徴によって決まる（例えば、そのリガンドがCCケモカインサブファミリーであれば、CCRと命名される）。ケモカイン受容体は、7回膜貫通型のG蛋白質共役型受容体ファミリー（GPCR）に属し、選択的に標的細胞の表面に発現され、そのN末端は細胞外で、C末端は細胞内で、7つの非常に保存的な α ヘリックスで構成される膜貫通領域を含む。現在、CCR1-11、CXCR1-6、XCR1、CX3CR1といった19種類のケモカイン受容体が発見された。ケモカイン受容体の調節剤は、たとえば炎症やアレルギー性疾患などの多くの疾患に使用することができる。

【0006】

20

研究によって、Th細胞にあるCD4分子は、HIVの侵入には不可欠であるが、CD4だけでは、HIVと細胞の融合の仲介には不十分であることが明らかになった。さらなる研究では、ケモカイン受容体は、HIVの侵入過程に関与し、補助受容体と呼ばれる。補助受容体は、マクロファージの表面に分布する、マクロファージ向性（M-向性）HIVの宿主細胞への侵入に関与する補助受容体CCR5と、T細胞の表面に分布する、T細胞向性（T-向性）HIVの宿主細胞への侵入に関与する補助受容体CXCR4とに分かれる。感染初期では、ほとんどのHIV-1亜型はCCR5を補助受容体とする。そのため、CCR5は、HIVの感染で非常に重要な作用を果たす。

【0007】

30

体外の実験では、CCR5と結合できるケモカインであるRANTES、MIP-1 α 及びMIP-1 β は、いずれもM-向性HIV-1の細胞への侵入を抑制することによってHIV感染を抑制することが見出された。実験でマウスのCCR5を発現する遺伝子をノックアウトした場合、良性の結果が得られたが、一部の研究では、一部のモデルにおいてマウスに免疫機能の変化があったことが指摘された。1996年に、このような天然のCCR5遺伝子欠失のホモ接合体の個体が存在し、かつこのような個体がHIVの感染から自身を守ると同時に、どんな健康問題もないという報告があった。その後、CCR5対立遺伝子が一つだけのヘテロ接合体の個体は、CCR5対立遺伝子欠失のないHIV感染者に比べ、AIDSの病状の進展を顕著に遅延させることが見出された。そのため、CCR5は、抗HIVの好適な標的とすることができる。

【0008】

40

大分子CCR5拮抗剤は、特異的にCCR5の特定の細胞外部分と結合して抑制作用を果たし、大きな毒性作用が生じないが、不安定、消化・分解されやすい、高価、経口投与ができない、ひいては生体に抗体を発生させて免疫反応を誘導するなどの欠点がある。そのため、各会社および研究機関は、非ペプチド系小分子CCR5拮抗剤に対して大量の有効な研究を行い、たとえばTAK-220、TBR652、Vicrivirocおよび2007年にFDAによって市販が許可された薬物であるMaraviroc（商品名Selzentry）など、高活性の小分子CCR5拮抗剤を多く開発してきた。

以上のように、本分野では、潜在的な薬物用途を持つCCR5拮抗剤としての化合物の開発が切望されている。

【発明の概要】

【0009】

50

本発明の目的は、CCR5拮抗活性を有する、一般式（I）で表される1-（3-アミノプロピル

)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物、および芳香族複素環カルボキシアリドと原料として前記1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物を合成する方法を提供することである。

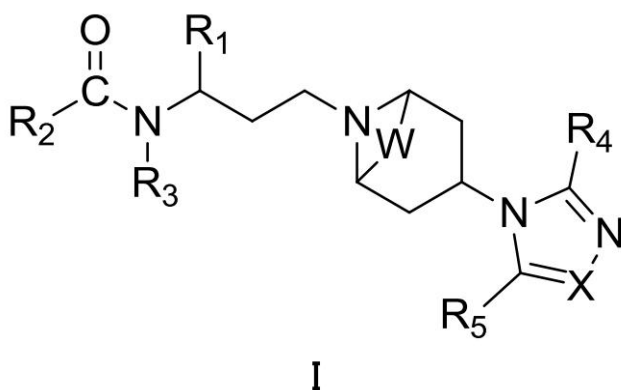
本発明のもう一つの目的は、上記化合物を含む薬物組成物を提供することである。

本発明のまたもう一つの目的は、HIV感染を治療する薬物の製造における上記化合物の使用を提供することである。

【0010】

本発明の一つは、一般式(I)で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物を提供する。

【化1】



【0011】

式中、

Wは、存在しないか、または-CH₂CH₂-である。Xは、NまたはCR₆である。

R₁は、無置換または1~3個の置換基で置換された5~7員のヘテロアリール基から選ばれ、前記ヘテロアリール基は酸素、硫黄および窒素から選ばれるヘテロ原子を1~3個含み、前記置換基はそれぞれ独立にハロゲン、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、-NR₁₀R₁₁、-C(=O)R₁₂、C1~C4直鎖または分岐鎖アルカノイルオキシ基、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5~7員環を構成する；

【0012】

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立にH、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基および-C(=O)R₁₃から選ばれる。

R₁₂は、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH₂)およびC1~C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれる。

R₁₃は、H及びC1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

R₂は、非置換または1~3個の置換基で置換された、C1~C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3~C7シクロアルキル基、4~7員複素環基、C6~C12アリール基または5~7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1~C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1~C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、フェニル基およびフェノキシ基から選ばれる。

R₃、R₄およびR₅は、それぞれ独立に水素、C1~C6直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3

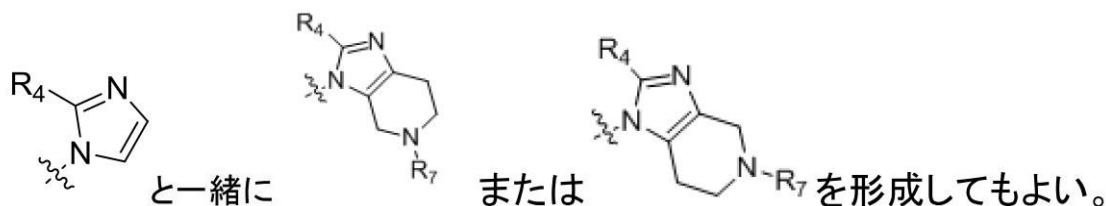
～C7シクロアルキル基から選ばれる。

R^6 は、水素及びC1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

【0013】

あるいは、 R_5 と R_6 は、連結して

【化2】



10

【0014】

R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ 、 $C(=O)NR_8R_9$ 、 SO_2R_8 および1～3個の置換基で置換された、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、C6～C12アリール基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれる。

【0015】

R_8 と R_9 は、それぞれ独立に水素、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C6直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、C6～C12アリール基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれる。

20

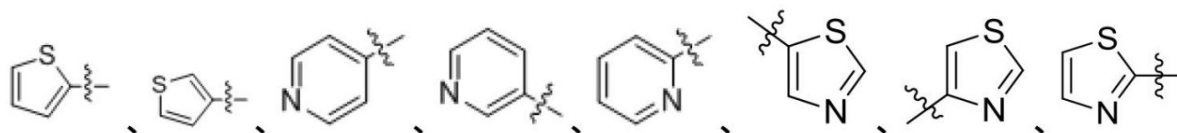
もう一つの好適な例において、一般式(I)で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物は、S配置またはR配置で、好ましくはS配置である。

【0016】

好ましくは、 R_1 は、非置換または1～3個の置換基で置換された

30

【化3】



から選ばれ、前記置換基はハロゲン、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_1$ 、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニルオキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員環を構成する。好ましくは、前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する。最も好ましくは、前記置換基はハロゲン、メチル基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、メトキシカルボニル基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒にベンゼン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する。

40

50

【0017】

好ましくは、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立にH、C1～C2アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる。

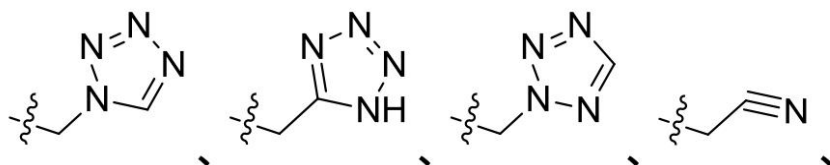
好ましくは、 R_{12} は、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C2アルキルアミノ基から選ばれる。

好ましくは、 R_{13} は、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

【0018】

好ましくは、 R_2 は、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基およびフェニル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、フェニル基、ハロフェニル基、フェノキシ基およびハロフェノキシ基から選ばれる。より好ましくは、 R_2 は、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化4】



4-フルオロベンジル基、フェニル基、ジフルオロシクロヘキシル基（好ましくは4,4-ジフルオロヘキシル基）（以下、同様）、エチルシクロヘキシル基およびフェノキシメチル基から選ばれる。

【0019】

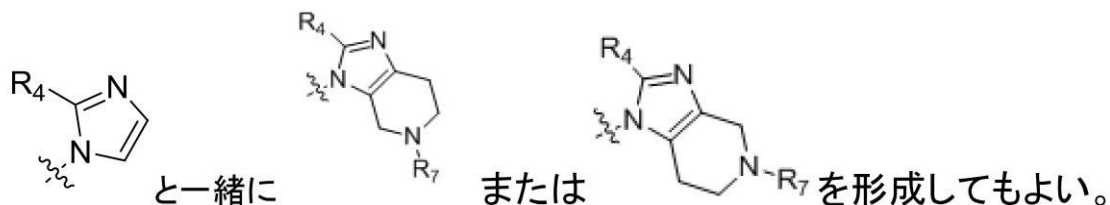
好ましくは、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれる。より好ましくは、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基から選ばれる。最も好ましくは、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基およびシクロプロピル基から選ばれる。

好ましくは、 R^6 は、水素及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれ、より好ましくは水素、メチル基およびエチル基から選ばれる。

【0020】

あるいは、 R_5 と R_6 は、連結して

【化5】



【0021】

好ましくは、 R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ 、 $C(=O)NR_8R_9$ 、 SO_2R_8 および1～3個の置換

10

20

30

40

50

基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基およびフェニル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基から選ばれる。より好ましくは、 R_7 は、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ および SO_2R_8 から選ばれる。

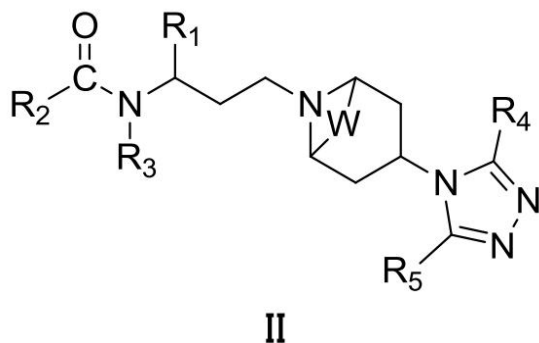
【0022】

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素および非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基、4～7員複素環基、ベンジル基、フェニル基および5～7員のヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基およびカルボキシ基から選ばれ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基およびカルボキシ基から選ばれる。好ましくは、 R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基、ベンジル基およびフェニル基から選ばれる。より好ましくは、 R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる。

【0023】

一つの好適な実施形態において、一般式(II)で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物を提供する。

【化6】

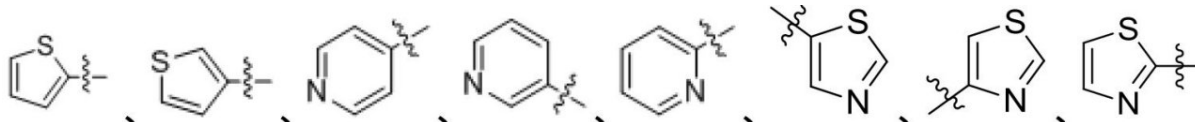


式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 W の定義は、一般式Iにおける記載と同様である。

【0024】

一般式IIにおいて、好ましくは、 R_1 は、非置換または1～3個の置換基で置換された

【化7】



から選ばれ、前記置換基はハロゲン、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニルオキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員環を構成する。好ましくは、前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2アルコキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、シアノ

基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する。最も好ましくは、前記置換基はハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、アセチルオキシ基、ホルミルオキシ基およびメトキシカルボニル基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基がそれと連結する炭素原子と一緒にベンゼン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する。

【0025】

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、H、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基および-C(=O)R₁₃から選ばれる。好ましくは、R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立して、H、C1～C2アルキル基および-C(=O)R₁₃から選ばれる。

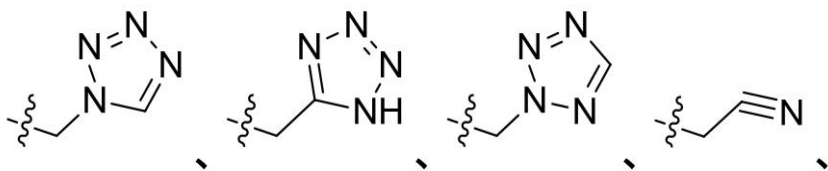
R₁₂は、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH₂)およびC1～C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれる。好ましくは、R₁₂は、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH₂)およびC1～C2アルキルアミノ基から選ばれる。

R₁₃は、H及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。好ましくは、R₁₃は、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

【0026】

R₂は、非置換または1～3個の置換基で置換された、フェニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、アミノ基、フェニル基、ハロフェニル基、フェノキシ基およびハロフェノキシ基から選ばれる。より好ましくは、R₂は、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化8】



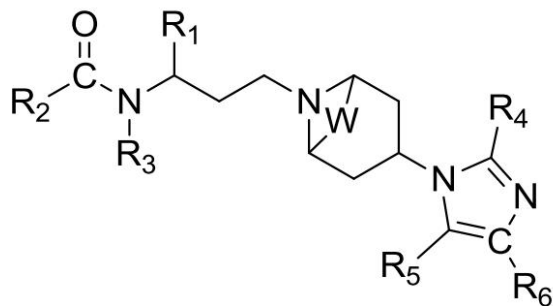
4-フルオロベンジル基、フェニル基、エチルシクロヘキシル基およびジフルオロシクロヘキシル基から選ばれる。

【0027】

R₃、R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。より好ましくは、R₃、R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる。最も好ましくは、R₃、R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびイソプロピル基から選ばれる。

もう一つの好適な実施形態において、一般式(III)で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物を提供する。

【化 9】



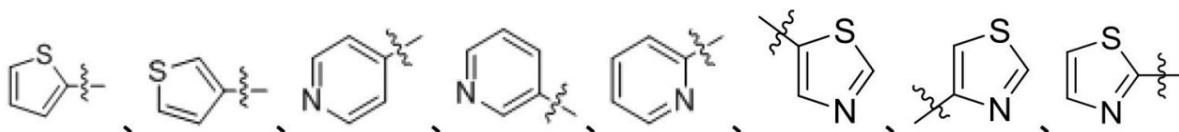
III

(ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W の定義は、一般式Iにおける記載と同様である。)

【0028】

一般式IIIにおいて、好ましくは、 R_1 は、非置換または1～3個の置換基で置換された

【化 10】



から選ばれ、前記置換基はハロゲン、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニルオキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基が置換基と連結する炭素原子と一緒に5～7員環を構成する。好ましくは、前記置換基はハロゲン、C1～C2アルキル基、C1～C2ハロアルキル基、C1～C2アルコキシ基、C1～C2アルキルカルボニルオキシ基、C1～C2ハロアルコキシ基、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{12}$ 、シアノ基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基が置換基と連結する炭素原子と一緒に5～7員炭素環、5～7員ヘテロ芳香族環または5～7員複素環を構成する。最も好ましくは、前記置換基はハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、エチル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、ホルムアミド基、アセチルアミド基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基およびメトキシルカルボニル基から選ばれるか、あるいは2つの隣接の置換基が置換基と連結する炭素原子と一緒にベンゼン環、シクロペンテン環またはジオキソール環を構成する。

【0029】

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、H、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる。好ましくは、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、H、C1～C2アルキル基および $-C(=O)R_{13}$ から選ばれる。

R_{12} は、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基から選ばれる。好ましくは、 R_{12} は、C1～C2アルキル基、C1～C2アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基(NH_2)およびC1～C2アルキルアミノ基から選ばれる。

R_{13} は、H及びC1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。好ましくは、 R_{13} は、H及びC1～C2直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

【0030】

R_2 は、非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルカルボニル基、C1

10

20

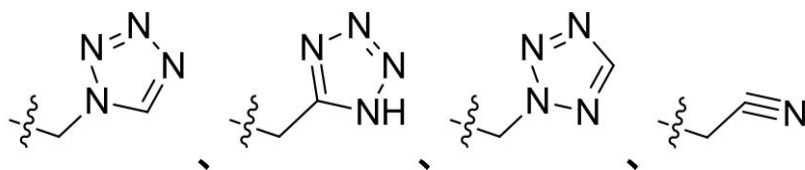
30

40

50

～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニル基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基、シアノ基およびアミノ基から選ばれる。より好ましくは、 R_2 は、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル基、

【化11】



10

およびジフルオロシクロヘキシル基から選ばれる。

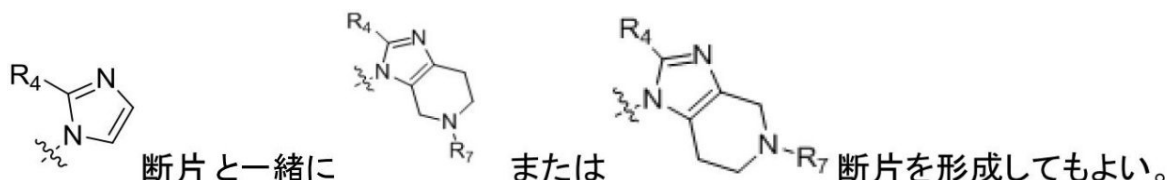
【0031】

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。より好ましくは、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる。最も好ましくは、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、水素、メチル基およびエチル基から選ばれる。

20

R_5 と R_6 は、連結して

【化12】



【0032】

R_7 は、水素、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ 、 $C(=O)NR_8R_9$ および SO_2R_8 から選ばれる。より好ましくは、 R_7 は、 $C(=O)R_8$ 、 $C(=O)OR_8$ および SO_2R_8 から選ばれる。

30

R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素および非置換または1～3個の置換基で置換された、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C3～C7シクロアルキル基およびベンジル基から選ばれ、ここで、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルコキシ基、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルコキシ基およびアミノ基から選ばれ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基およびアミノ基から選ばれる。好ましくは、 R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、水素、C1～C4直鎖または分岐鎖アルキル基、C1～C4直鎖または分岐鎖ハロアルキル基およびC3～C7シクロアルキル基から選ばれる。より好ましくは、 R_8 と R_9 は、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基およびt-ブチル基から選ばれる。

40

【0033】

もう一つの好適な例において、本発明の式I化合物における R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、W、Xなどの基は、それぞれ独立して、実施例で製造された化合物1～172における相応の基であることが好ましい。

本発明において、以下のように定義する。前記のハロゲンは、F、Cl、BrおよびIを含む。前記C3～C7シクロアルキル基とは、環に3～7個の炭素原子を含むシクロアルキル基で、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基を含むが、これらに限定されない。前記のC6～C12アリール基とは、環に6～12

50

個の炭素原子を含み、かつヘテロ原子を含まない芳香族環基で、フェニル基およびナフチル基を含むが、これらに限定されない。前記の4～7員複素環基とは、環に4～7個の原子を含み、かつO、N、Sから選ばれるヘテロ原子を少なくとも一つ含む非芳香族環基で、アゼチジル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジル基、モルホルル基およびピペリジル基を含むが、これらに限定されない。前記の5～7員のヘテロアリール基とは、環に5～7個の原子を含み、かつO、N、Sから選ばれるヘテロ原子を少なくとも一つ含む芳香族環基で、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基およびトリアジル基を含むが、これらに限定されない。前記5～7員環とは、環に5～7個の原子を含み、かつO、N、Sから選ばれるヘテロ原子を含むか、または含まない環で、5～7員炭素環（環に炭素原子だけを含む飽和または不飽和環）、5～7員ヘテロ芳香族環（環に5～7個の原子を含み、かつO、N、Sから選ばれるヘテロ原子を少なくとも一つ含む芳香族環）および5～7員複素環（環に5～7個の原子を含み、かつO、N、Sから選ばれるヘテロ原子を少なくとも一つ含む非芳香族環）を含み、ベンゼン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、ジオキソール環などを含むが、これらに限定されない。

10

【0034】

ここで用いられるように、用語「アリール基」、「フェニル基」、「フェノキシ基」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロ芳香族環」、「複素環」は、置換または非置換の様態を含み、ここで、置換の様態は、たとえば1～5個の同じか異なる水素以外の置換基を含み、代表的な置換基は、C1～C4アルキル基、C3～C4シクロアルキル基、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、C1～C4ハロアルキル基またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

20

ここで用いられるように、用語「C1～C4直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基」は、一置換または二置換のアミノ基を含み、かつ二置換のアミノ基について、前記のアルキル置換基は同じでもよく、異なってもよい。代表的な例は、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$ を含むが、これらに限定されない。

【0035】

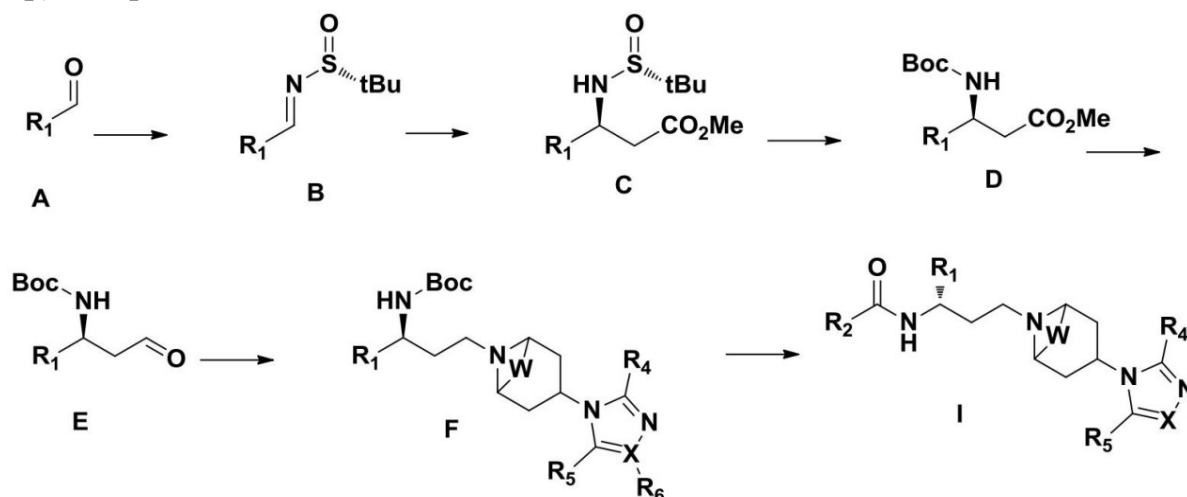
特に、本発明に係る1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物は、実施例で製造された化合物1～化合物172のうちのいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩であることが好ましい。

30

本発明のもう一つは、一般式Iで表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物を製造する方法であって、置換ピリジンカルボキシアルデヒドまたは置換チエンカルボキシアルデヒドを原料とし、段階的マンニッヒ反応、脱スルフィニル基、BOC基の保護、エステル基の還元、酸化、還元的アミノ化、脱保護基、縮合反応を経て製造し、以下に示される過程で行われ、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、X、Wの定義は前記と同様である方法を提供する。

【0036】

【化 1 3】



10

【0037】

1) 化合物Aからイミン化反応を経てスルフィニイミド化合物Bを得る。

実例として、化合物Aをテトラヒドロフラン、置換テトラヒドロフラン、塩化メチレンまたはエチルエーテルに溶解させ、室温で攪拌し、その中に順に(R)-*t*-ブチルスルフィニアミドおよびチタン酸テトラエチルを入れ、窒素ガスの保護下で3～6時間反応させ、水を入れ、ろ過してろ液を得、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離してスルフィニイミド化合物Bを得る。

20

2) スルフィニイミド化合物Bからマンニッヒ反応を経て化合物Cを得る。

実例として、-20～0℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンをテトラヒドロフラン、置換テトラヒドロフラン、塩化メチレンまたはエチルエーテルに溶解させ、窒素ガスの保護下でゆっくり*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液を滴下し、30～120分間反応させ、-78℃に降温させ、酢酸メチルを入れ、30～120分間反応させ、塩化チタントリイソプロポキシド溶液を入れ、30～60分間反応させ、化合物Bを入れ、3～6時間反応させる。反応終了後、飽和塩化アンモニウム溶液を入れてクエンチングし、ろ過してろ液を得、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物Cを得る。

30

【0038】

3) 化合物Cからスルフィニル基を脱去させ、BOC基の保護を行い、化合物Dを得る。

実例として、化合物Cをメタノールまたはエタノールに溶解させ、酸溶液を入れ、室温で2～5時間攪拌し、濃縮後塩化メチレンまたは酢酸エチルに溶解させ、塩基および二炭酸ジ-*t*-ブチルを入れ、室温で2～5時間攪拌する。体系を濃縮させ、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物Dを得る。

4) 化合物Dからエステル基を還元させる反応を行い、酸化して化合物Eを得る。

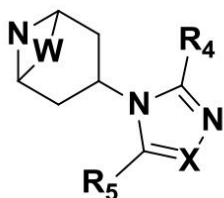
実例として、0～20℃で、化合物をテトラヒドロフラン、置換テトラヒドロフラン、塩化メチレンまたはエチルエーテルに溶解させ、ゆっくり水素化リチウムアルミニウム溶液を滴下し、室温で2～4時間攪拌する。水で反応をクエンチングし、塩基溶液で洗浄し、ろ過する。有機相を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、濃縮液を塩化メチレンに溶解させ、デス・マーチン・ペルヨージナン (DMP) を入れ、0.5～6時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物Eを得る。

40

【0039】

5) 化合物Eと化合物

【化 1 4】



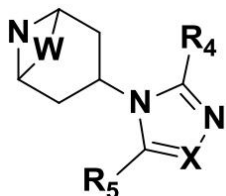
を還元的アミノ化反応させ、化合物Fを得る。

【0040】

実例として、化合物Eをテトラヒドロフラン、塩化メチレンまたは1,2-ジクロロエタンに溶解させ、

10

【化 1 5】



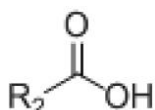
およびトリアセチルオキシ水素化ホウ素ナトリウムを入れ、室温で8～16時間撹拌する。水を入れ、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物Fを得る。

20

【0041】

6) 化合物Fの保護基を脱去させ、

【化 1 6】



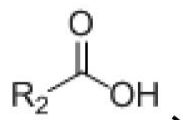
と縮合反応させて化合物Iを得る。

【0042】

実例として、化合物Fをメタノールまたはエタノールに溶解させ、酸溶液を入れ、室温で2～5時間撹拌し、反応液を濃縮させた後N,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、順に塩基、

30

【化 1 7】



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リン酸塩 (BOP) または1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) などの縮合剤を入れ、室温で8～16時間撹拌する。水を入れ、有機溶媒で抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物Iを得る。

40

【0043】

上記の製造方法において、各工程で使用される酸は有機酸でもよく無機酸でもよく、前記有機酸は酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸でもよく、前記無機酸は塩化水素、硫酸またはリン酸でもよい。塩基は有機塩基でもよく無機塩基でもよく、前記無機塩基は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムから選ばれ、前記有機塩基はトリエチルアミン、ピリジン、ジアザビスクロウンデセン (DBU) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンから選ばれてもよい。有機溶媒は、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、アセトン、1,4-ジオキサン、アルコール類、エチルエーテル、N,N

50

-ジメチルホルムアミド、エチレングリコールジメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）およびジメチルスルホキシド（DMSO）から選ばれてもよい。工程6）における前記縮合剤は、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（EDCI）、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リン酸塩（BOP）、2-(7-アザベンゾトリアゾリル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）またはジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）などでもよい。

【0044】

本発明のまたもう一つは、本発明による一般式（I）で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物から選ばれる一つと、任意に選択される薬学的に許容される担体とを含む薬物組成物を提供する。前記薬物組成物は、体内の治療に用いられ、且つ生物的適合性を有する。前述医薬品組成物は、異なる投与経路によって、色々な様態に製造することができる。本発明の薬物組成物は、CCR5拮抗剤として、HIV感染の治療に使用することができる。

10

【0045】

本発明によって提供される医薬品組成物は、例えば、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液状、懸濁液やエアゾール剤などの色々な様態とすることができ、且つ適当な固体または液体の担体または希釈液や適当な注射または点滴用の消毒器具に存在することもできる。前記薬物組成物は、付臭剤、芳香剤などを含んでもよいが、その理想の比率は、式（I）の化合物が活性成分として全重量に対して65%以上を占め、残部が全重量に対して0.5~40%、好ましくは1~20%、最も好ましくは1~10%を占める薬学的に許容される担体、希釈液または溶液または塩溶液である。

20

【0046】

前記のような本発明による化合物は、哺乳動物に臨床で使用可能で、ヒトと動物を含み、口、鼻、皮膚、肺や胃腸管などの投与経路で投与することができるが、経口投与が好ましい。一日あたりの投与量は、0.01~200 mg/kg体重で、一度で投与するか、または0.01~100 mg/kg体重で、数回に分けて投与することが好ましい。いずれの投与方法を使用しても、個人の最適な投与量は、具体的な治療で決められる。通常の場合、少ない投与量から、最適な投与量が見つかるまで少しずつ投与量を増やす。

30

【0047】

本発明のもう一つは、CCR5拮抗剤の製造における本発明の1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物の使用を提供する。

本発明のさらにもう一つは、CCR5が仲介する疾患を治療する薬物の製造における本発明の1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物の使用を提供する。

本発明のさらにもう一つは、HIV感染を治療する薬物の製造における本発明の1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物の使用を提供する。

40

【0048】

本発明のさらにもう一つは、CCR5が仲介する疾患を治療する方法であって、前記治療が必要な患者に本発明の1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物あるいは本発明による一般式（I）で表される1-(3-アミノプロピル)置換環状アミン系化合物、その薬学的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物から選ばれる一つを含む薬物組成物を投与することを含む方法を提供する。一つの具体的な実施形態において、前記CCR5が仲介する疾患はHIV感染である。

【0049】

具体的な実施形態

50

以下の実施例では、例を挙げて本発明をさらに説明する。これらの実施例は本発明を説明するためのものだけで、何らかに本発明を制限することがない。実施例における全てのパラメーターおよび他の説明は、別途に説明しない限り、いずれも質量に基づいたものである。

下述実施例で具体的な条件が示されていない実験方法は、通常、例えばSambrookら、「モレキュラー・クローニング：研究室マニュアル」（ニューヨーク、コールド・スプリング・ハーバー研究所出版社、1989）に記載の条件などの通常の条件に、或いは、メーカーのお薦めの条件に従う。

【0050】

サンプルの分析データは以下の装置によって測定された。核磁気共鳴は、GEMINI-300型、Bruker AMX-400型およびINVOA-600型の核磁気共鳴装置で測定され、内部標準をTMS（テトラメチルシラン）と、化学シフトの単位をppmと、結合定数の単位をHzとした。質量分析は、Finnigan MAT-711型、MAT-95および LCQ-DECA型の質量分析装置とIonSpec 4.7 Tesla質量分析装置で測定された。

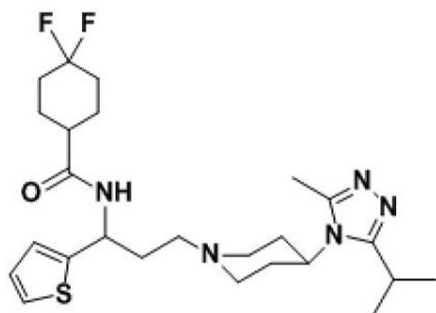
カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル200-300メッシュ（青島海洋化工社製）を使用する。TLCシリカゲル板は、煙台化工社製のHSGF-254型の薄層クロマトグラフィーの既製板である。石油エーテルの沸点範囲は60-90℃である。紫外線ランプを使用し、ヨウ素で呈色する。特に説明しない限り、以下の実施例で使用される常用の試薬、薬品は、いずれも国薬グループから購入される。実験で使用される試薬および溶媒は、いずれも反応の具体的な様子によって扱う。

【0051】

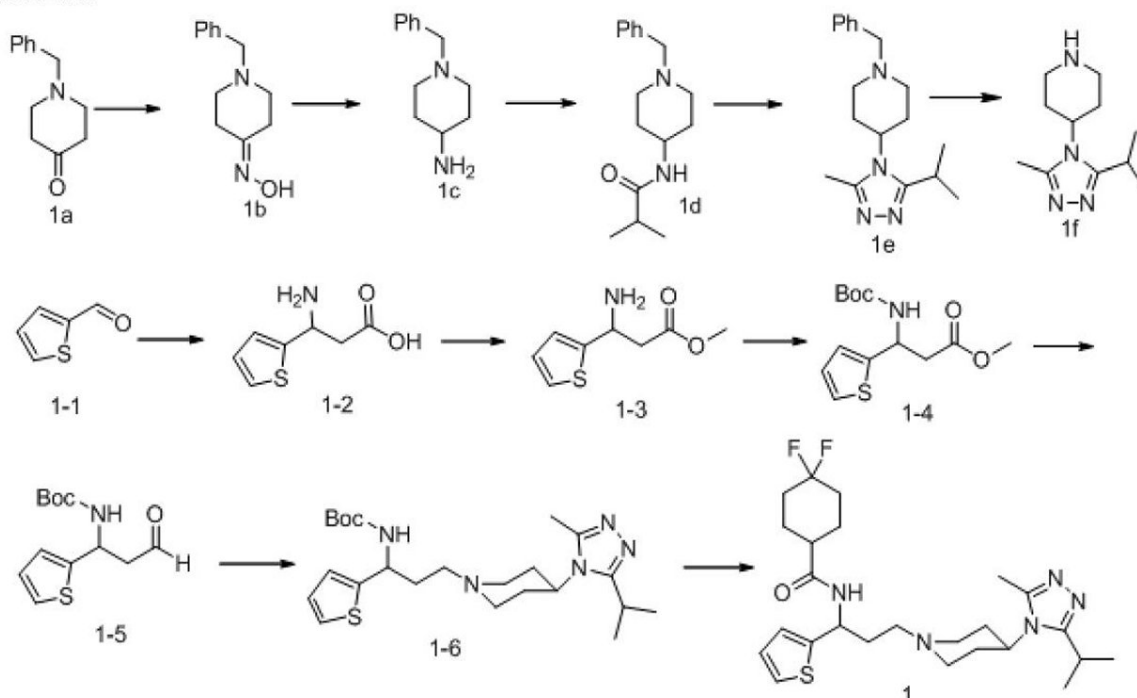
実施例1： 化合物1の合成

4,4-ジフルオロ-N-[3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 1 8】



合成経路:



【0052】

合成化合物1b:

化合物1a (1.89g, 10mmol) を50mL無水エタノールに溶解させ、さらに順に炭酸カリウム (2.76g, 20mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (1.04g, 15mmol) を入れ、室温で6時間攪拌して反応させ、濃縮し、水を入れ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体1b (2.04g, 収率100%) を得た。MS: 205.0[M+H]⁺。

合成化合物1c:

化合物1b (2.04g, 10mmol) を50mLの無水n-ペンタノールに溶解させ、攪拌して還流させ、それに分けてナトリウム (2.76g, 120mmol) を入れ、2.5時間維持して反応させ、冷却し、1M塩酸でpHを12とし、水で抽出し、水相を合併し、1M水酸化ナトリウムでpHを8とし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して無色液体1c (1.71g, 収率90%) を得た。MS: 191.0[M+H]⁺。

【0053】

合成化合物1d:

化合物1c (1.90g, 10mmol) を30mLの塩化メチレンに溶解させ、炭酸ナトリウム (1.59g, 15mmol) を入れ、室温で攪拌し、ゆっくり塩化イソブチリル (1.6g, 15mmol) を滴下し、2時間維持して反応させ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体1d (2.60g, 収率100%) を得た。MS: 191.0[M+H]⁺。

合成化合物1e:

化合物1d (1.30g, 5mmol) を20mLの塩化メチレンに溶解させ、氷浴において、ゆっくり五塩化リン (1.248g, 5mmol) を入れ、室温で2時間攪拌し、それに5mLのt-ペンタノールおよびアセトヒドラジド (0.74g, 10mmol) を入れ、室温で16時間攪拌し、濃縮し、さらに10mLのトルエンと10mLのジオキサンに溶解させ、32mgのp-トルエンスルホン酸を入れ、5時間還流して反応させ、水を入れ、pHを8とし、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって分離して白色固体1e (0.99g, 収率67%) を得た。MS: 299.0[M+H]⁺。

【0054】

合成化合物1f:

化合物1e (0.507g, 1.7mmol) を10mLのメタノールに溶解させ、20%水酸化パラジウム (0.14g, 0.7mmol) およびギ酸アンモニウム (0.535g, 8.5mmol) を入れ、2.5時間還流させて攪拌して反応させ、ろ過し、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して白色固体1f (0.336g, 収率95%) を得た。MS: 209.0[M+H]⁺。

10

合成化合物1-2:

化合物1-1 (2.00 g, 17.83 mmol) を5.5mLのエタノールに溶解させ、順にそれに酢酸アンモニウム (2.74 g, 35.58 mmol) およびマロン酸 (1.85 g, 17.78 mmol) を入れ、反応を維持して攪拌し、7時間還流して反応させた。反応液を清澄させて白濁が現れ、ろ過して加熱したエタノール (3 x 10mL) で洗浄し、白色固体物1-2 (2.20 g, 収率72%) を得た。MS: 172.0 [M+H]⁺。

【0055】

20

合成化合物1-3:

室温において、塩化チオニル (4.0mL) をゆっくり1-1 (8.55 g, 50.0 mmol) の無水メタノール (30.0mL) 溶液に滴下し、維持して攪拌し、16時間反応させて攪拌して還流させた。反応が完成したのが検出されたら、濃縮し、残留物に飽和炭酸カリウムを入れてpHを8とし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色固体1-3 (8.78g, 収率95%) を得た。MS: 185.9[M+H]⁺。

合成化合物1-4:

1-3 (6.72g, 36.4mmol) を50mLのメタノールに溶解させ、順にトリエチルアミン (7.6mL, 54.6mmol) および二炭酸ジ-t-ブチル (11.9g, 54.6mmol) を入れ、室温で3時間攪拌して反応させた。体系を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して無色油状産物1-4 (10.16g, 収率98%) を得た。MS: 286.1[M+H]⁺。

30

【0056】

合成化合物1-5:

氷浴において、化合物1-4 (285mg, 1mmol) を5mLの乾燥したテトラヒドロフランに溶解させ、ゆっくり1.0M水素化リチウムアルミニウム溶液 (1.1mL, 1.1mmol) を滴下し、室温に昇温させ、2時間攪拌した。水で反応をクエンチングし、15%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、ろ過した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無色油状液体を得た。無色油状液体を塩化メチレン (5mL) 溶液に溶解させ、デス・マーチン・ペルヨージナン (466.4mg, 1.1mmol) を入れ、2時間攪拌した。

40

飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して無色油状液体1-5 (156mg, 収率61%) を得た。MS: 256.1[M+H]⁺。

【0057】

合成化合物1-6:

化合物1-5 (512mg, 2mmol) を5mLの塩化メチレンに溶解させ、順に化合物1f (468 mg, 2mmol) およびトリアセチルオキシ水素化ホウ素ナトリウム (466mg, 2.2mmol) を入れ、室温で12時間攪拌した。水を入れ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して淡黄色油状液

50

体1-6 (664mg, 収率70%) を得た。MS: 474.3[M+H]⁺。

【0058】

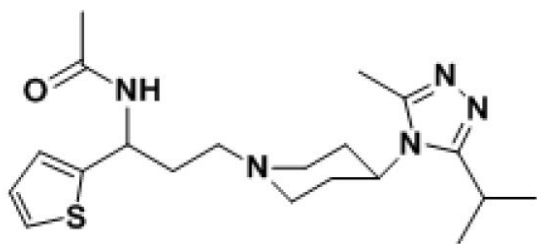
合成化合物1:

化合物1-6 (47.4 mg, 0.1mmol) を1mLのメタノールに溶解させ、1mLの4M塩酸ジオキサ
ン溶液を入れ、室温で2時間攪拌し、濃縮し、1 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、順にト
リエチルアミン (28 μ L, 0.2 mmol)、4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸(18mg,
0.11mmol)、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
キサフルオロリン酸塩(BOP) (46.4mg, 0.11mmol)を入れ、室温で12時間攪拌した。水を入
れ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、
カラムクロマトグラフィーによって分離して白色固体1 (25.6mg, 収率52%) を得た。MS
: 494.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (d, 1H)
, 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.99
(m, 10H), 1.99-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0059】

実施例2: 化合物2の合成

【化19】



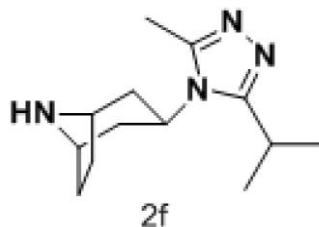
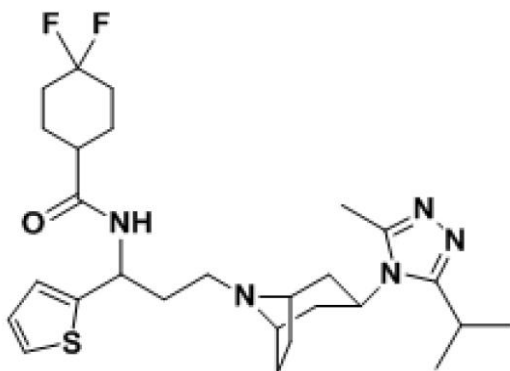
N-[3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イ
ル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]アセトアミド

実施例1における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに酢酸を使用し、
合成方法は実施例1を参照し、合成して化合物2を得た。MS: 390.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz
, CDCl₃): δ 7.26 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H)
, 3.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.20-1.69 (m, 14H), 1.35 (d, 6H)。

【0060】

実施例3: 化合物3の合成

【化20】



4,4-ジフルオロ-N-[3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イ
ル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサ
ン-1-カルボアミド

【0061】

化合物2fの合成

実施例1における1aの代わりにN-ベンジルトロピノンを使用し、合成方法は実施例1にお
ける化合物1fの合成を参照し、化合物2fを得た。

化合物3の合成

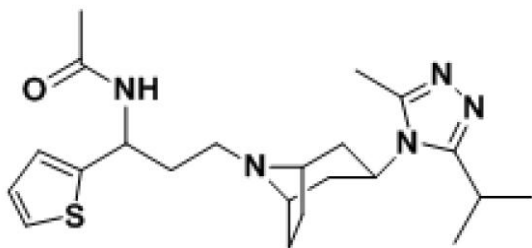
実施例1における化合物1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例1を参照し、合成して化合物3を得た。MS: 520.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.27 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 12H), 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (d, 6H)。

【0062】

実施例4: 化合物4の合成

N-[3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]アセトアミド

【化21】



10

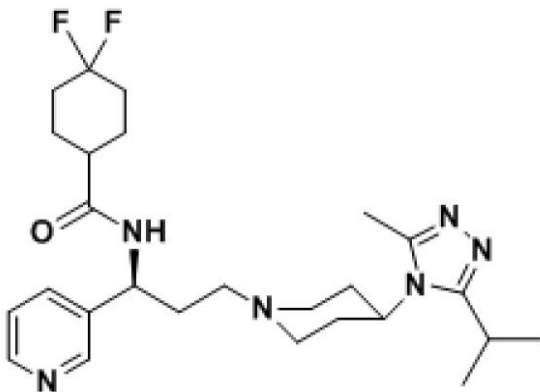
実施例1における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに酢酸を、実施例1における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例1を参照し、合成して化合物4を得た。MS: 416.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【0063】

実施例5: 化合物5の合成

【化22】



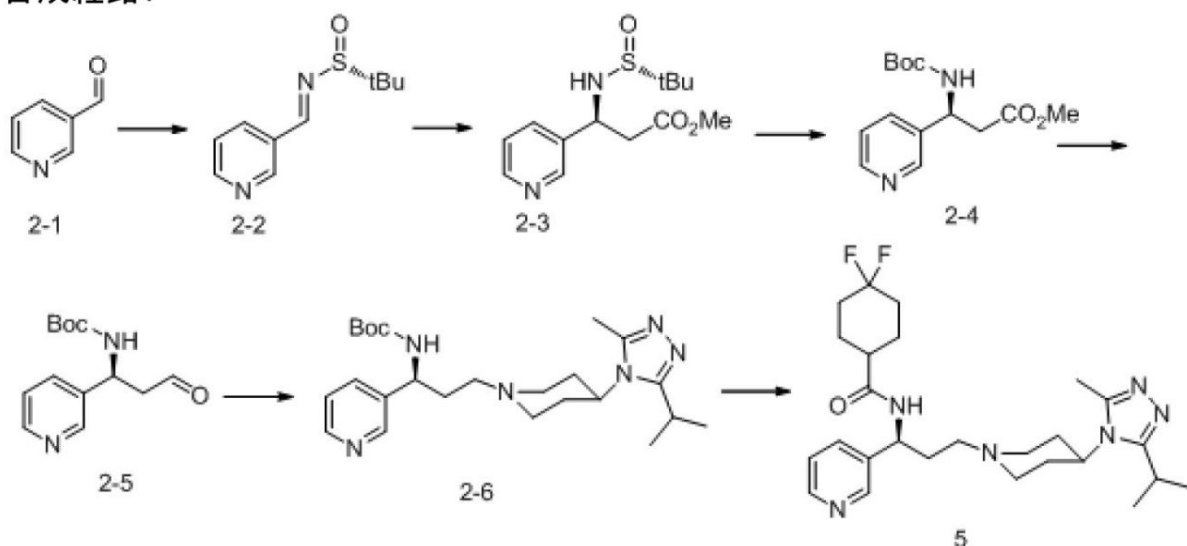
30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(ピリジン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【0064】

【化 2 3】

合成経路:



10

【0065】

合成化合物2-2:

化合物2-1 (1.07g, 10mmol) を20mLのテトラヒドロフランに溶解させ、室温で攪拌し、順にそれに(R)-t-ブチルスルフィニアミド (1.33g, 11mmol) およびチタン酸テトラエチル (4.56g, 20mmol) を入れ、窒素ガスの保護下で、3時間反応させた。水を入れ、ろ過してろ液を得、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して無色液体2-2 (1.94g, 収率92%) を得た。MS: 211.2[M+H]⁺。

20

【0066】

合成化合物2-3:

0℃で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.13mL, 8mmol) を10mLのテトラヒドロフランに溶解させ、窒素ガスの保護下でゆっくり2.4M n-ブチルリチウム溶液 (3.3 mL, 8mmol) を滴下し、30分間反応させ、-78℃に降温させ、酢酸メチル (0.58g, 8mmol) を入れ、45分間反応させ、2M塩化チタントリイソプロポキシド溶液 (8 mL, 16mmol) を入れ、30分間反応させ、化合物2-2 (0.84g, 4mmol) を入れ、3時間反応させた。反応系に飽和塩化アンモニウム溶液を入れクエンチングし、ろ過してろ液を得、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して無色液体2-3 (0.87g, 収率74%) を得た。MS: 286.2[M+H]⁺。

30

【0067】

合成化合物2-4:

化合物2-3 (2.85g, 10mmol) を20mLのメタノールに溶解させ、10mLの4M塩酸のジオキサン溶液を入れ、室温で2時間攪拌し、濃縮し、順にトリエチルアミン (2.8mL, 20mmol) および二炭酸ジ-t-ブチル (3.26g, 15mmol) を入れ、室温で攪拌して3時間反応させた。体系を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して無色油状産物2-4 (2.43g, 収率87%) を得た。MS: 281.1[M+H]⁺。

40

【0068】

合成化合物2-5:

氷浴において、化合物2-4 (280mg, 1mmol) を5mLの乾燥したテトラヒドロフランに溶解させ、ゆっくり1.0M水素化リチウムアルミニウム溶液 (1.1mL, 1.1mmol) を滴下し、室温に昇温させ、2時間攪拌した。水で反応をクエンチングし、15%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、ろ過した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無色油状液体を得た。無色油状液体を塩化メチレン (5mL) 溶液に溶解させ、デス・マーチン・ペ

50

ルヨージナン (466.4mg, 1.1mmol) を入れ、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を入れ、塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して無色油状液体2-5 (158mg, 収率63%) を得た。MS: 251.1[M+H]⁺。

【0069】

合成化合物2-6:

化合物2-5 (502mg, 2mmol) を5mLの塩化メチレンに溶解させ、順に化合物1f(468 mg, 2mmol)およびトリアセチルオキシ水素化ホウ素ナトリウム (466mg, 2.2mmol) を入れ、室温で12時間攪拌した。水を入れ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して淡黄色油状液体2-6 (686mg, 収率71%) を得た。MS: 469.3[M+H]⁺。

【0070】

合成化合物5:

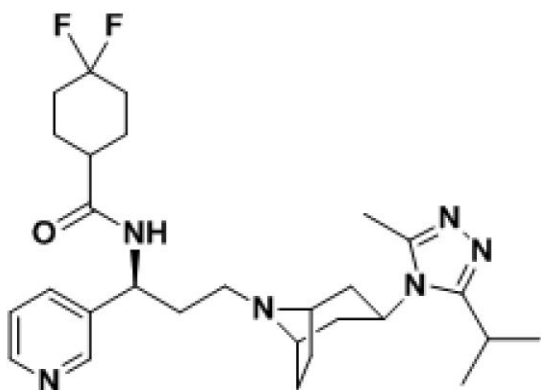
化合物2-6 (46.8 mg, 0.1mmol) を1mLのメタノールに溶解させ、1mLの4M塩酸ジオキサン溶液を入れ、室温で2時間攪拌し、濃縮し、1 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、順にトリエチルアミン (28 μ L, 0.2 mmol)、4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸 (18mg, 0.11mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP) (46.4mg, 0.11mmol) を入れ、室温で12時間攪拌した。水を入れ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM:CH₃OH=8:1) によって分離して白色固体5 (27.7mg, 収率57%) を得た。MS: 489.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.99 (m, 10H), 1.99-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0071】

実施例6: 化合物6の合成

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(ピリジン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化24】

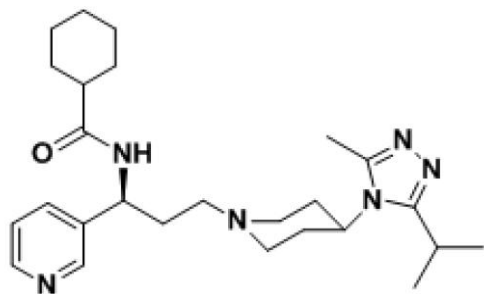


実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物6を得た。MS: 514.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.60 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0072】

実施例7: 化合物7の合成

【化 2 5】



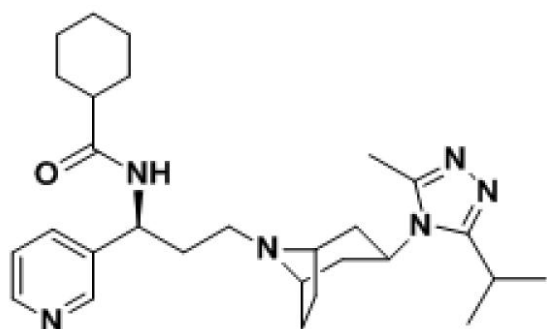
N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(ピリジン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド 10

実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物7を得た。MS: 453.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.99 (m, 11H), 1.99-1.61 (m, 10H), 1.34 (d, 6H)。

【0073】

実施例8: 化合物8の合成

【化 2 6】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(ピリジン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド 30

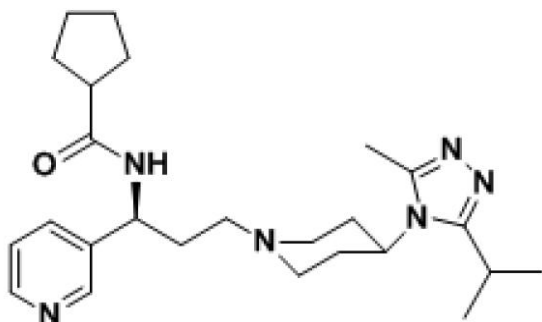
実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物8を得た。MS: 479.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.60 (m, 11H), 1.34 (d, 6H)。

【0074】

実施例9: 化合物9の合成

N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(ピリジン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド 40

【化 2 7】



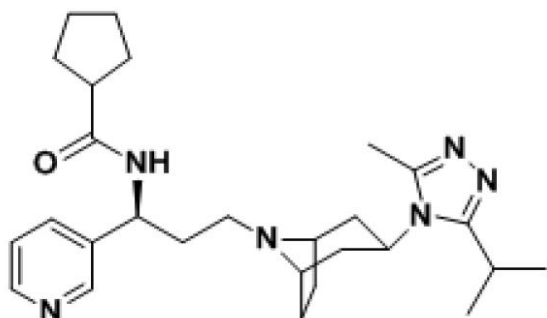
10

実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物9を得た。MS: 439.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.97 (m, 10H), 1.97-1.60 (m, 9H), 1.33 (d, 6H)。

【0075】

実施例10： 化合物10の合成

【化 2 8】



20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl]-1-(pyridin-3-yl)propan-1-yl]cyclopentanecarboxamide

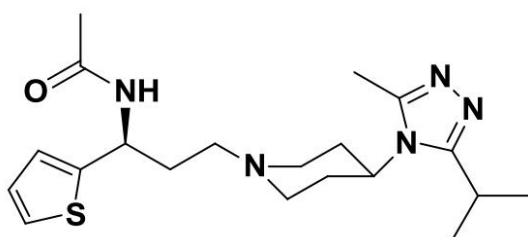
30

実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物10を得た。MS: 464.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.61 (m, 9H), 1.35 (d, 6H)。

【0076】

実施例11： 化合物11の合成

【化 2 9】



40

N-[(1S)-3-[4-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-(thiophen-2-yl)propan-1-yl]acetamide

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合

50

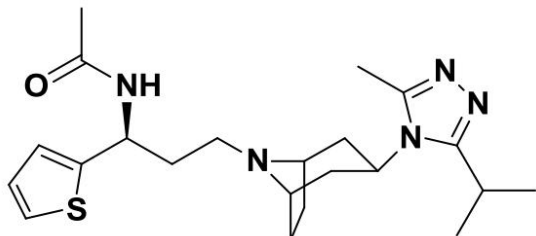
物11を得た。MS：390.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.26 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.20-1.69 (m, 14H), 1.35 (d, 6H)。

【0077】

実施例12： 化合物12の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]アセトアミド

【化30】



10

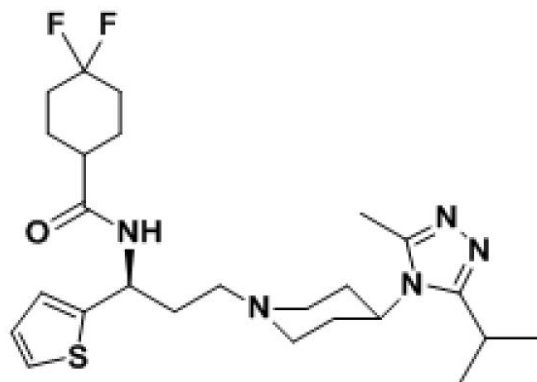
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物12を得た。MS：416.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【0078】

実施例13： 化合物13の合成

【化31】



30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

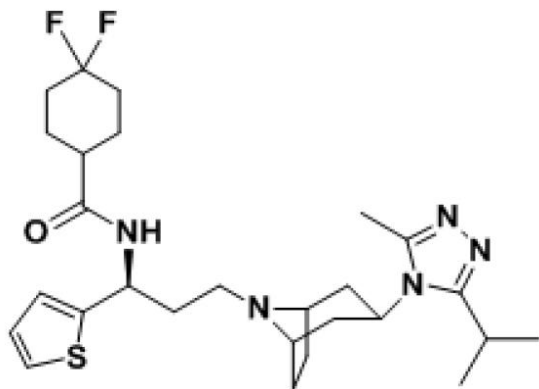
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物1-1を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物13を得た。MS：493.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0079】

実施例14： 化合物14の合成

40

【化 3 2】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物14を得た。MS：520.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 12H), 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (d, 6H)。

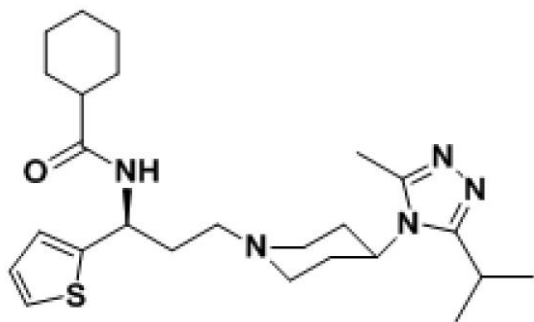
20

【0080】

実施例15： 化合物15の合成

N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 3 3】



30

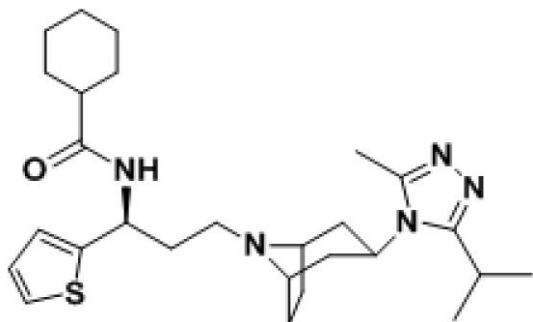
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物15を得た。MS：457.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 12H), 1.93-1.61 (m, 9H), 1.36 (d, 6H)。

【0081】

実施例16： 化合物16の合成

40

【化 3 4】



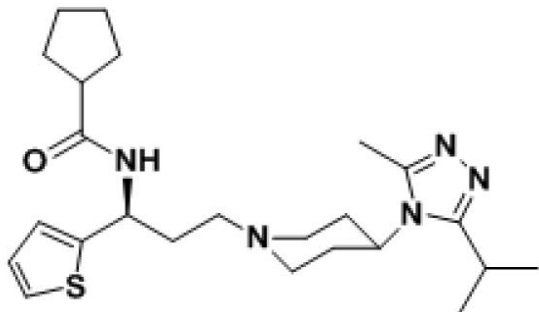
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサ-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-カルボン酸の代わりにシクロヘキサ-1-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物16を得た。MS: 483.9 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0082】

実施例17: 化合物17の合成

【化 3 5】



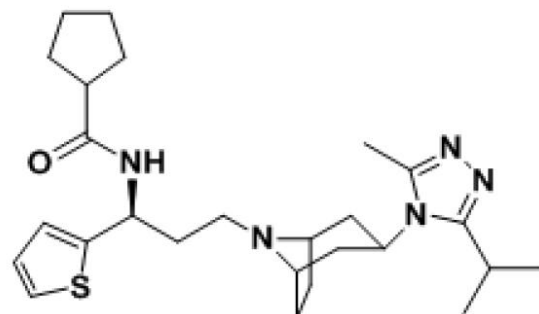
N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(シクロペンテン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-カルボン酸の代わりにシクロペンタン-1-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物17を得た。MS: 443.9 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.27 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.33 (d, 6H)。

【0083】

実施例18: 化合物18の合成

【化 3 6】



10

20

30

40

50

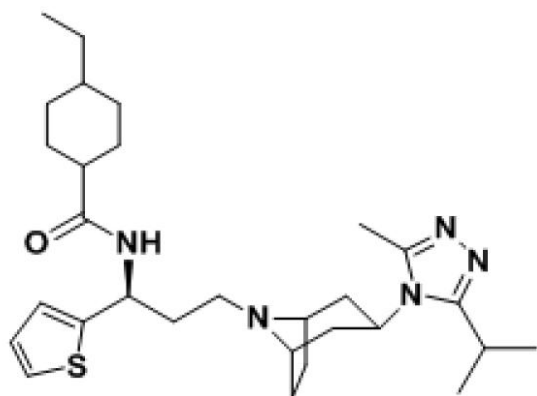
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物18を得た。MS: 469.9 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0084】

実施例19: 化合物19の合成

【化37】



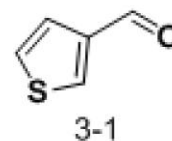
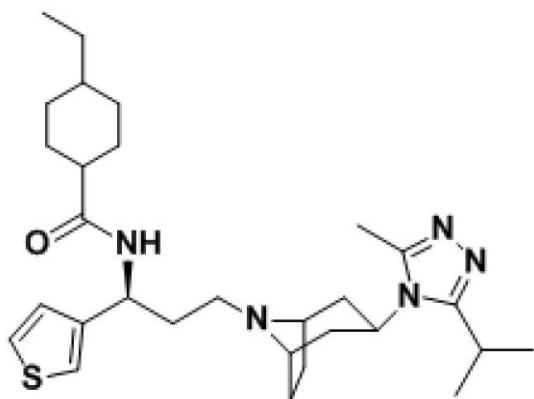
4-エチル-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに4-メチルシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物19を得た。MS: 511.9 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.25 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29-1.93 (m, 15H), 1.93-1.61 (m, 12H), 1.33 (d, 6H)。

【0085】

実施例20: 化合物20の合成

【化38】



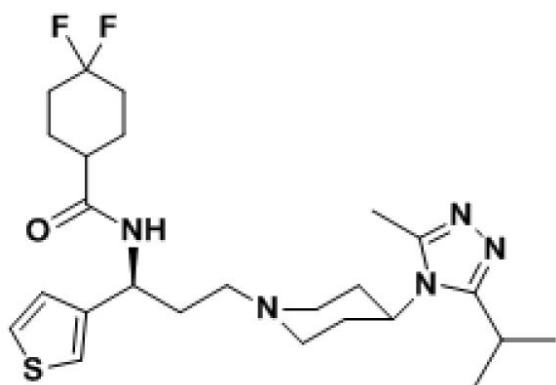
4-エチル-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに4-メチルシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物20を得た。MS: 511.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.25 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29-1.93 (m, 15H), 1.93-1.61 (m, 12H), 1.33 (d, 6H)。

【0086】

実施例21： 化合物21の合成

【化39】

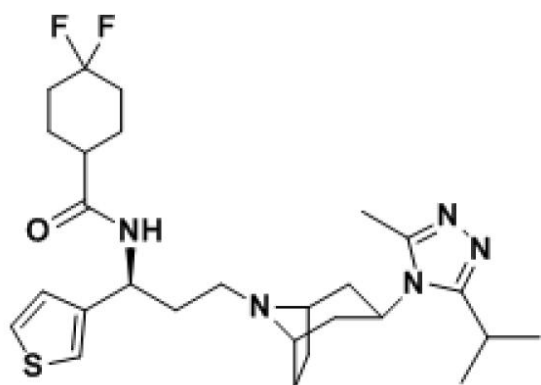


4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物3-1を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物21を得た。MS: 493.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.26 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0087】

実施例22： 化合物22の合成

【化40】



4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物22を得た。MS: 520.0[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.26 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.28-1.93 (m, 12H), 1.93-1.65 (m, 9H), 1.35 (d, 6H)。

【0088】

実施例23： 化合物23の合成

10

20

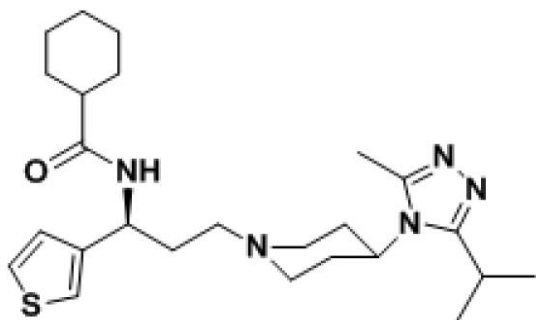
30

40

50

N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 4 1】



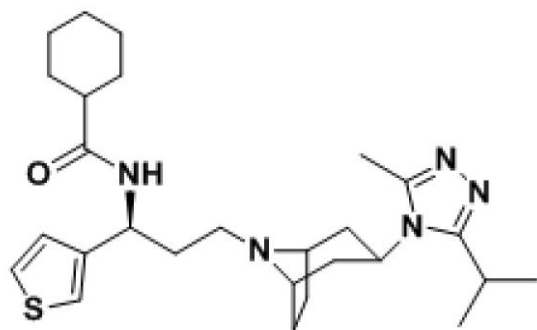
10

実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物23を得た。MS：457.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25-1.93 (m, 12H), 1.93-1.61 (m, 9H), 1.35 (d, 6H)。

【0089】

実施例24： 化合物24の合成

【化 4 2】



20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

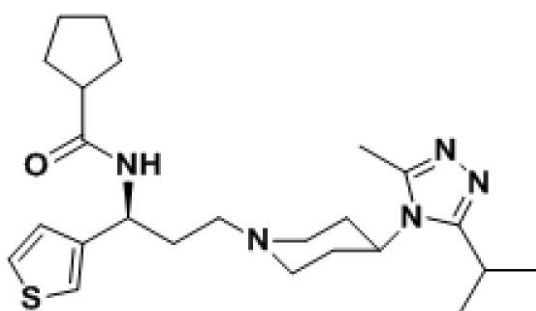
30

実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物24を得た。MS：483.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.34 (d, 6H)。

【0090】

実施例25： 化合物25の合成

【化 4 3】



40

50

N-[(1S)-3-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

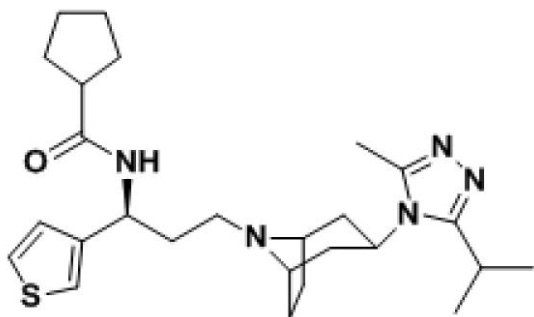
実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物25を得た。MS：443.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.33 (d, 6H)。

【0091】

実施例26： 化合物26の合成

【化44】

10



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-3-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

20

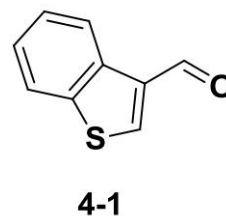
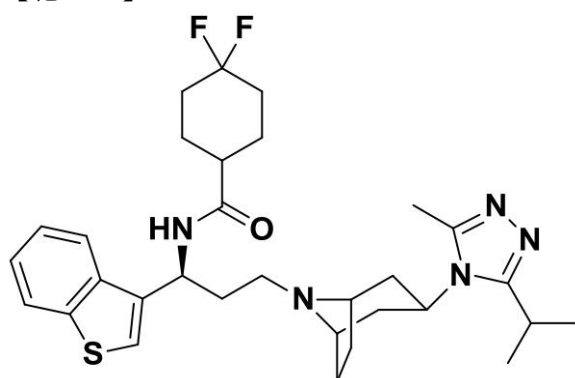
実施例5における2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物26を得た。MS：469.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0092】

実施例27： 化合物27の合成

30

【化45】



4-1

40

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(ベンゾチエン-3-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

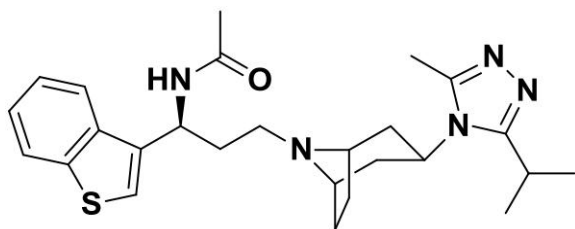
実施例5における2-1の代わりに化合物4-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物27を得た。MS：570.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.36 (d, 1H), δ 7.26 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.28-1.93 (m, 12H), 1.93-1.65 (m, 9H), 1.35 (d, 6H)。

【0093】

50

実施例28： 化合物28の合成

【化 4 6】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザ

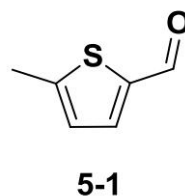
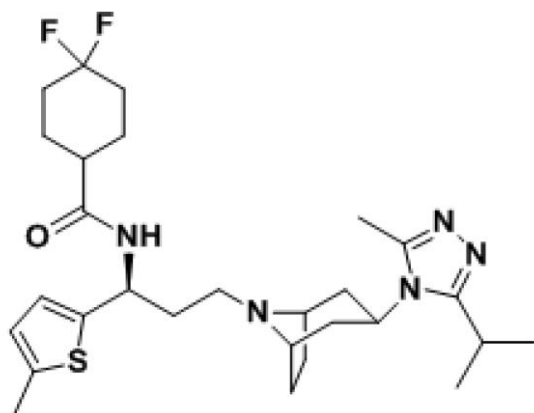
10

ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(ベンゾチエン-3-イル)プロピル]アセトアミド
 実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、
 実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに酢酸を使用し、
 合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物28を得た。MS：520.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz
 , CDCl₃)：δ 7.35 (d, 1H), δ 7.23 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H
), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.3
 2 (d, 6H)。

【0094】

実施例29： 化合物29の合成

【化 4 7】



20

30

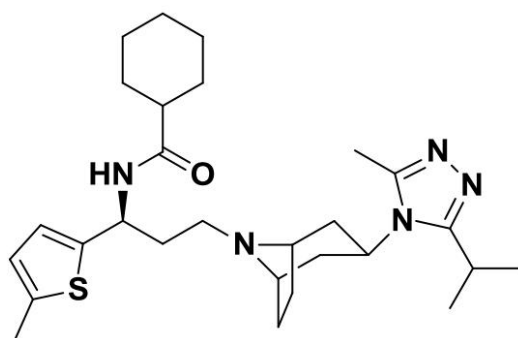
4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール
 -4-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル
]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを
 使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物29を得た。MS：534.2[M+H]⁺。δ 7.
 27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H)
 , 2.40 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 12H) , 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (d, 6H)。

【0095】

実施例30： 化合物30の合成

【化 4 8】



40

50

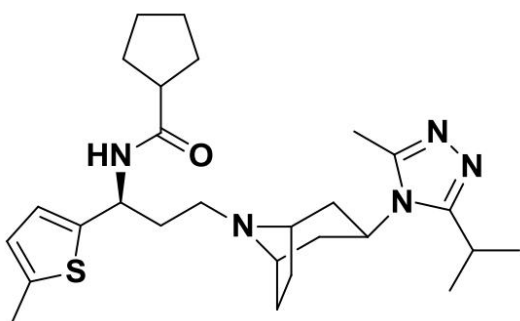
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物30を得た。MS：498.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.28 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0096】

実施例31： 化合物31の合成

【化49】



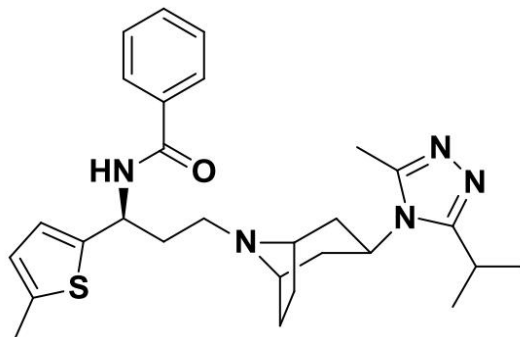
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物31を得た。MS：484.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.25 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0097】

実施例32： 化合物32の合成

【化50】



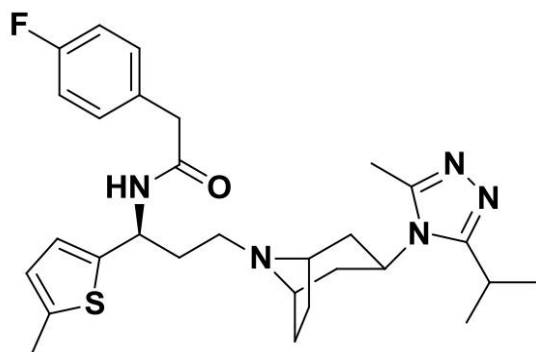
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]ベンズアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに安息香酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物32を得た。MS：492.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 5H), 2.25-1.67 (m, 11H), 1.32 (d, 6H)。

【0098】

実施例33： 化合物33の合成

【化51】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]ベンゼンアセトアミド

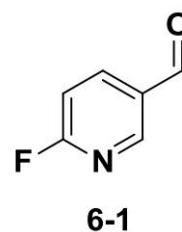
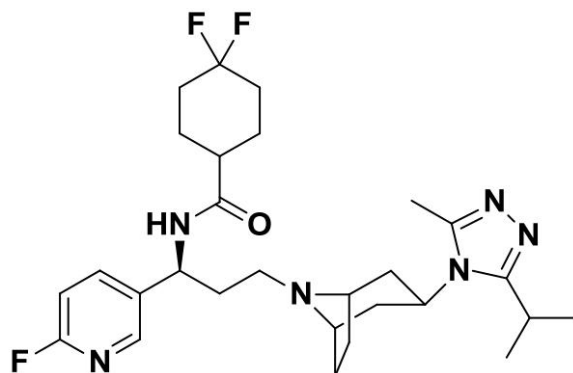
実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにp-フルオロフェニル酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物33を得た。MS：524.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.50 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (m, 5H), 2.25-1.67 (m, 11H), 1.32 (d, 6H)。

20

【0099】

実施例34： 化合物34の合成

【化52】



30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

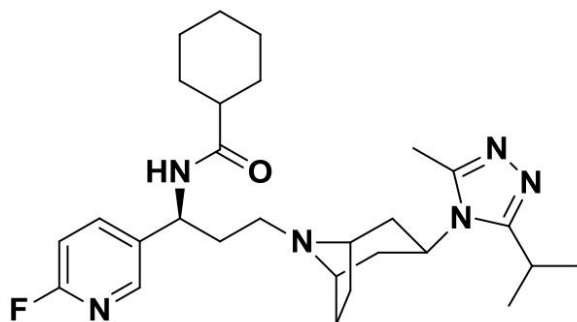
実施例5における2-1の代わりに化合物6-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物34を得た。MS：533.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.19 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.60 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

40

【0100】

実施例35： 化合物35の合成

【化 5 3】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

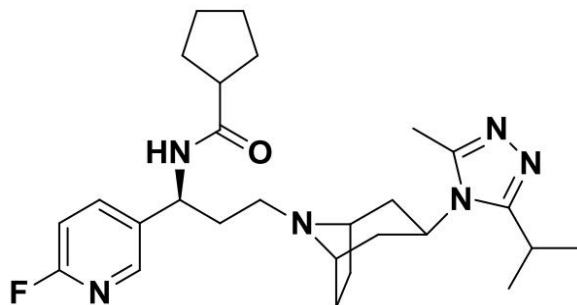
実施例5における2-1の代わりに化合物6-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物35を得た。MS：497.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.08 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.60 (m, 11H), 1.34 (d, 6H)。

20

【0101】

実施例36： 化合物36の合成

【化 5 4】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物6-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物36を得た。MS：483.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.29 (s, 1H), δ 7.86 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.27-1.96 (m, 12H), 1.96-1.61 (m, 9H), 1.35 (d, 6H)。

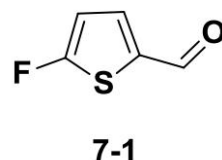
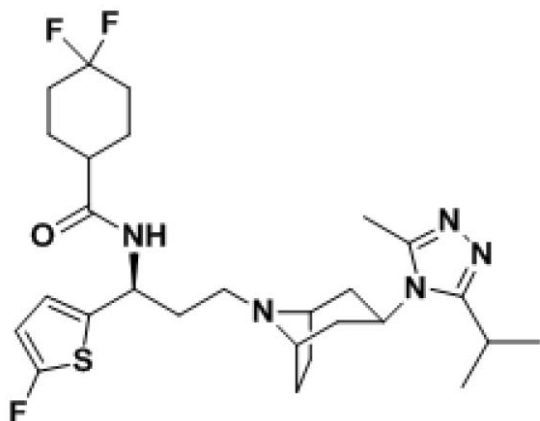
40

【0102】

実施例37： 化合物37の合成

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 5 5】



10

実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物37を得た。MS：538.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.07 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

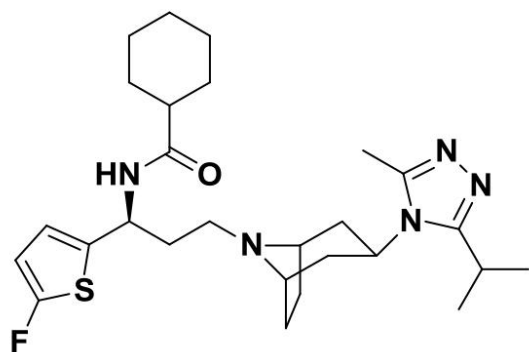
【0103】

実施例38： 化合物38の合成

20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサ-ン-1-カルボアミド

【化 5 6】



30

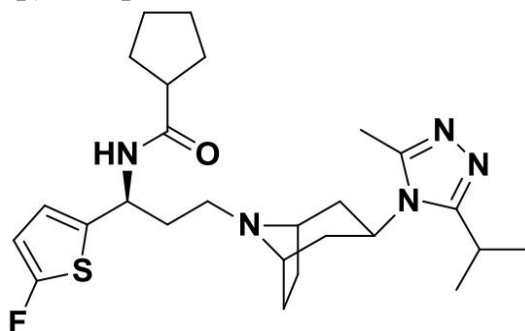
実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサ-ンカルボン酸の代わりにシクロヘキサ-ンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物38を得た。MS：502.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

40

【0104】

実施例39： 化合物39の合成

【化 5 7】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

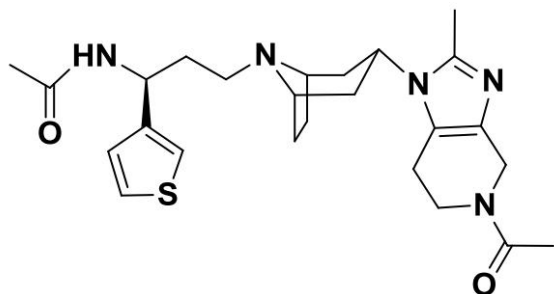
実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物39を得た。MS：488.2 [M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.10 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【 0 1 0 5】

20

実施例40： 化合物40の合成

【化 5 8】



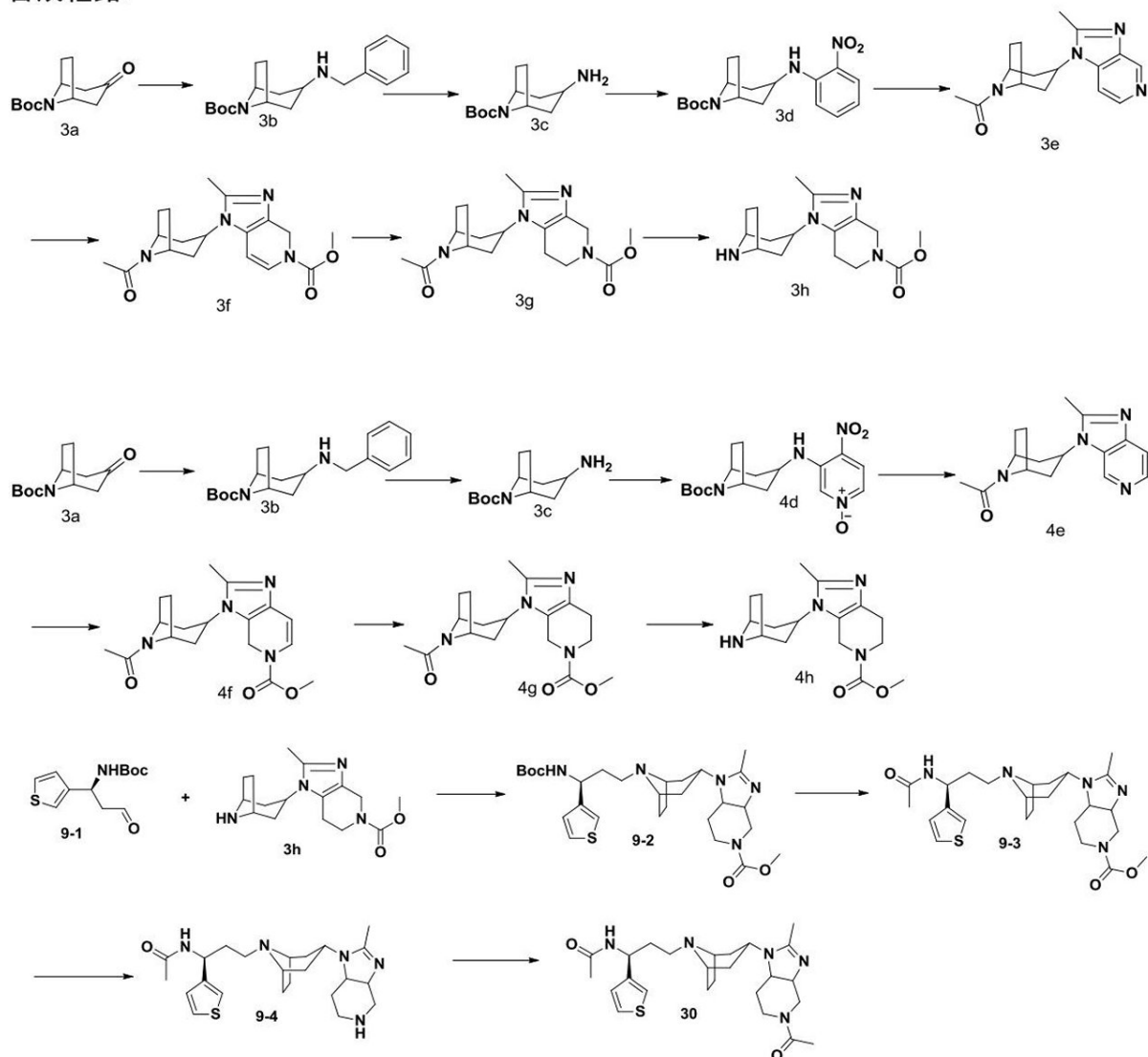
30

N-{(1S)-1-(チエン-3-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

【 0 1 0 6】

【化59】

合成経路:



【0107】

合成化合物3b:

化合物3a (10.0g, 44.4 mmol)、ベンジルアミン(4.85ml, 49.7 mmol)、トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム(14.11g, 66.6 mmol)を、酢酸と塩化メチレンの混合溶媒(1:9v/v, 290 ml)に溶解させ、室温で16時間攪拌し、溶媒を回転乾燥させた後酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物3b(7.0g, 50%)を得た。MS: 317.2[M+H]⁺。

合成化合物3c:

化合物3b(7.0g, 22.2mmol)、ギ酸アンモニウム(7.0g, 111mmol)、20%水酸化パラジウム/炭素(0.7g)をエタノール(200ml)に分散させ、50℃で2時間反応させ、反応液を冷却した後吸引ろ過し、ろ液を回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物3c(4.7g, 94%)を得た。

【0108】

合成化合物3d:

化合物3c(3.0g, 13.2 mmol)、4-エトキシ-3-ニトロピリジン(2.7g, 13.2mmol)およびDIPEA (1.89g, 14.6mmol)をN-メチルピロリドン(5ml)に容化させ、120℃に加熱して18時間反応させた。反応液を冷却した後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後エチルエーテルを入れて固体を析出させ、吸引ろ過し、化合物3d(1.5g

, 33%)を得た。MS: 347.2[M+H]⁺。

合成化合物3e:

化合物3d(4.4g, 12.6mmol)、鉄粉(2.11g, 37.8mmol)を、酢酸(50ml)に溶解させ、60℃に加熱して2時間反応させ、さらに酢酸無水物(8ml)を入れ、140℃に加熱して18時間反応させた。冷却後、吸引ろ過し、ろ液を回転乾燥させ、塩化メチレン(200ml)と水(200ml)に分散させ、2N水酸化ナトリウムでpHを9とし、吸引ろ過し、ろ液を塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、回転乾燥して化合物3e(3.27g, 91%)を得た。MS: 285.1[M+H]⁺。

【0109】

合成化合物3f:

化合物3e(10g, 35.2mmol)をエタノール(95ml)と水(5ml)に溶解させ、窒素ガスの保護下で-70℃でゆっくりクロロギ酸メチル(3.3ml, 42.2mmol)を滴下し、滴下終了後攪拌を45分間続けた後、水素化ホウ素ナトリウム(4.0g, 105.7mmol)を分けて入れ、添加終了後ゆっくり室温に戻し、砕けた氷を入れて攪拌を10分間続け、エタノールを回転させて除去し、残留水溶液に2M塩酸(100ml)を入れ、酢酸エチルで洗浄し、水層を水酸化カリウム固体でpHを9とし、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物3f(9g, 74%)を得た。MS: 345.1[M+H]⁺。

【0110】

合成化合物3g:

化合物3f(6.75g, 19.6mmol)をエタノール(60ml)に溶解させ、10%Pd/C (500mg)を入れ、50℃で5h水素化反応させ、吸引ろ過し、ろ液を回転乾燥させ、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物3g(6.2g, 91%)を得た。MS: 346.2[M+H]⁺。

合成化合物3h:

化合物3g(10.58g, 30mmol)を2M硫酸に溶解させ、100℃に加熱して18時間反応させ、水酸化カリウムでpHを11~12とし、塩化メチレンで抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物3h(7.4g, 80%)を得た。MS: 304.1[M+H]⁺。

化合物4hの合成:

実施例30の3hの合成における4-エトキシ-3-ニトロピリジンの代わりに3-フルオロ-4-ニトロピリジン窒素酸化物を使用し、合成方法は化合物3hの合成を参照した。

【0111】

化合物9-2の合成:

実施例5における化合物2-1の代わりに化合物3-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物3hを使用し、合成方法は化合物2-6の合成を参照し、合成して化合物9-2を得た。MS: 545.3[M+H]⁺。

化合物9-3の合成:

化合物9-2 (109 mg, 0.2mmol) を1mLのメタノールに溶解させ、1mLの4M塩酸ジオキサン溶液を入れ、室温で2時間攪拌し、濃縮し、1 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、順にトリエチルアミン (30.3mg, 0.3mmol)、酢酸(49mg, 0.3mmol)、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リン酸塩(BOP)(126.5mg, 0.3mmol)を入れ、室温で12時間攪拌した。水を入れ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離して白色固体9-3 (56.7mg, 収率58%)を得た。MS: 487.2[M+H]⁺。

【0112】

化合物9-4の合成:

化合物9-3(85mg, 0.17mmol)をイソプロパノール(2ml)と2M水酸化ナトリウム溶液(3ml)に溶解させ、加熱して還流させて48時間反応させ、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物9-4(55mg, 73%)を得た。MS: 429.1[M+H]⁺。

化合物40の合成:

化合物9-4(55mg, 0.13mmol)をテトラヒドロフラン4mlに溶解させ、トリエチルアミン(17mg, 0.17mmol)を入れ、さらに塩化アセチル(18mg, 0.17mmol)を滴下し、室温で2時間攪

10

20

30

40

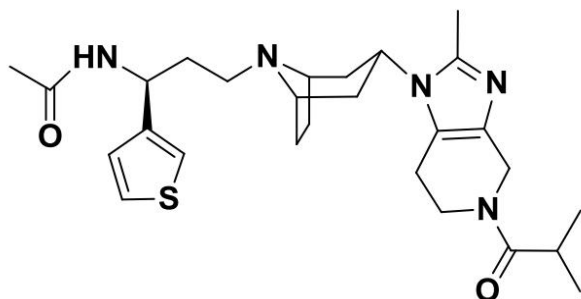
50

拌し、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーによって分離して化合物40(50mg, 91%)を得た。MS: 500.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H)。

【0113】

実施例41: 化合物41の合成

【化60】



10

N-{(1S)-1-(チエン-3-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

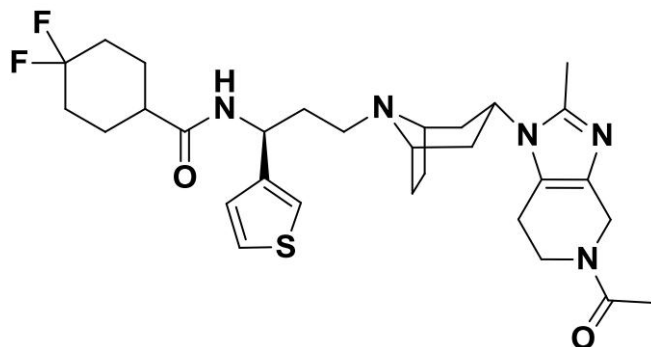
実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物41を得た。MS: 498.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

20

【0114】

実施例42: 化合物42の合成

【化61】



30

4,4-ジフルオロ-N-{(1S)-1-(チエン-3-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例40における酢酸の代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物42を得た。MS: 574.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 9H), 1.69-1.53 (m, 9H)。

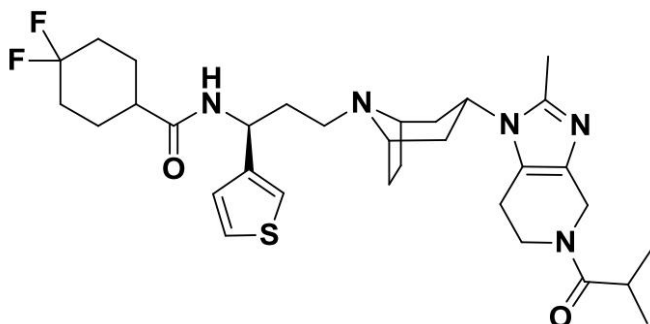
40

【0115】

実施例43: 化合物43の合成

4,4-ジフルオロ-N-{(1S)-1-(チエン-3-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 6 2】



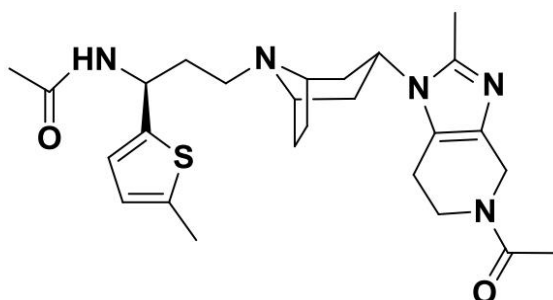
10

実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを、実施例40における酢酸の代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物43を得た。MS：602.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 8H), 1.69-1.53 (m, 10H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0 1 1 6】

実施例44： 化合物44の合成

【化 6 3】



20

N-{(1S)-1-(5-メチルチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

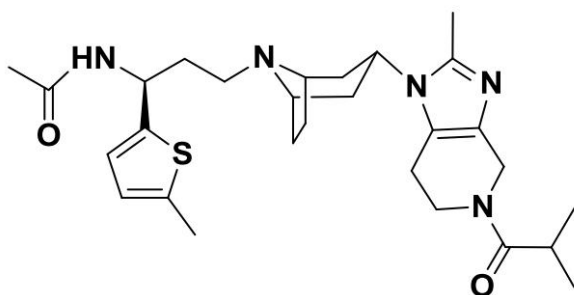
30

実施例40における3-1の代わりに化合物5-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物44を得た。MS：470.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 5H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.59-1.30 (m, 4H)。

【0 1 1 7】

実施例45： 化合物45の合成

【化 6 4】



40

N-{(1S)-1-(5-メチルチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

実施例40における3-1の代わりに化合物5-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物45を得た。

50

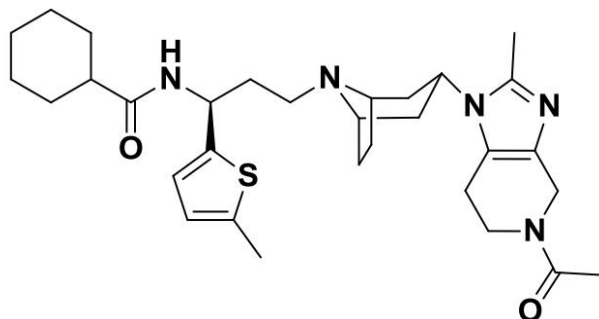
MS : 498.3[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 5H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0118】

実施例46： 化合物46の合成

N-{(1S)-1-(5-メチルチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化65】



10

実施例40における3-1の代わりに化合物5-1を、実施例40における酢酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物46を得た。

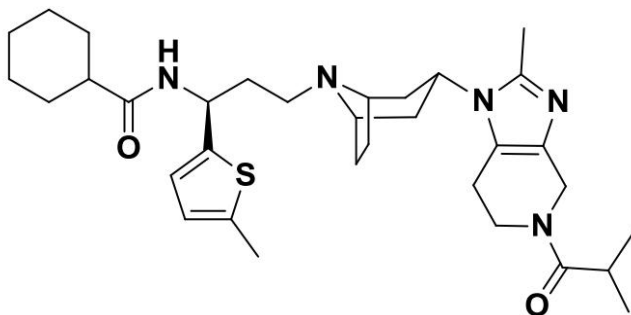
20

MS : 538.3[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 5H), 2.36-1.84 (m, 9H), 1.69-1.53 (m, 11H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0119】

実施例47： 化合物47の合成

【化66】



30

N-{(1S)-1-(5-メチルチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

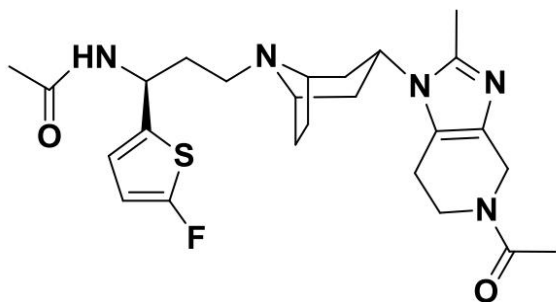
実施例40における3-1の代わりに化合物5-1を、実施例40における酢酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物47を得た。MS : 566.3[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 8H), 1.69-1.53 (m, 12H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

40

【0120】

実施例48： 化合物48の合成

【化 6 7】



N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

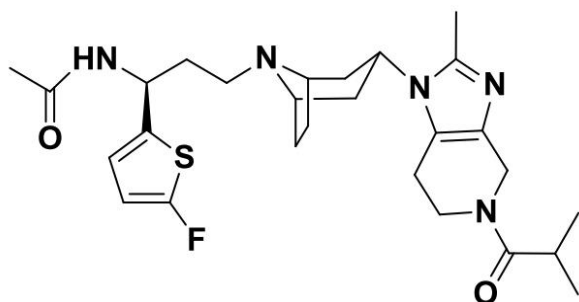
10

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物48を得た。MS: 488.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.10 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.59-1.30 (m, 4H)。

【0 1 2 1】

実施例49: 化合物49の合成

【化 6 8】



20

N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

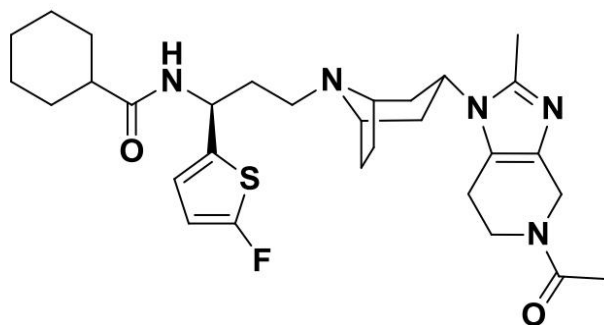
30

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物49を得た。MS: 516.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0 1 2 2】

実施例50: 化合物50の合成

【化 6 9】



40

N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

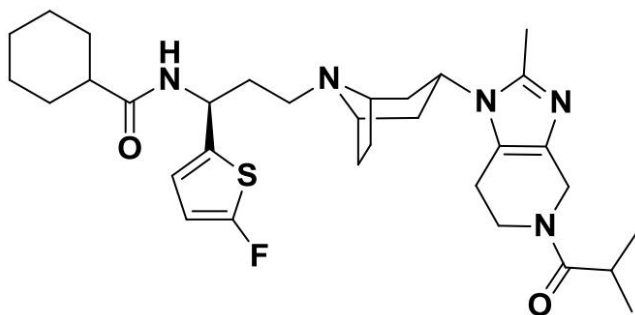
50

実施例30における1-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における酢酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物50を得た。MS：556.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 9H), 1.69-1.53 (m, 11H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0123】

実施例51： 化合物51の合成

【化70】



10

N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}シクロヘキサン-1-カルボアミド

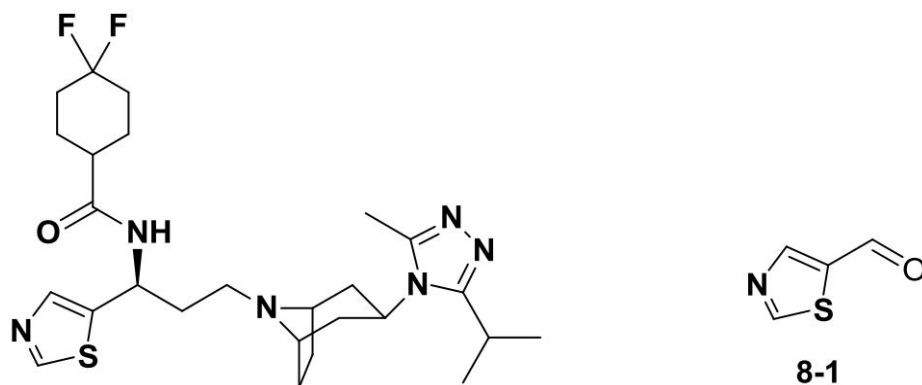
20

実施例30における化合物1-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における酢酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物51を得た。MS：584.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 8H), 1.69-1.53 (m, 12H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0124】

実施例52： 化合物52の合成

【化71】



30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-5-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

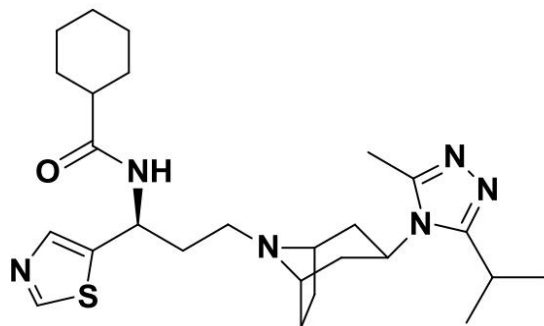
40

実施例5における化合物2-1の代わりに化合物8-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物52を得た。MS：520.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 12H), 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (d, 6H)。

【0125】

実施例53： 化合物53の合成

【化 7 2】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-5-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

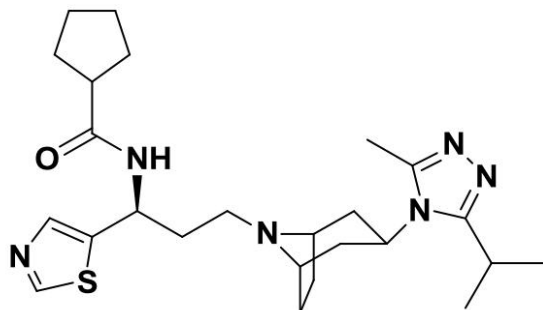
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物8-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物53を得た。MS: 484.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【 0 1 2 6 】

20

実施例54： 化合物54の合成

【化 7 3】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-5-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

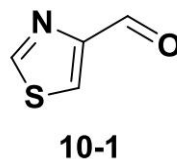
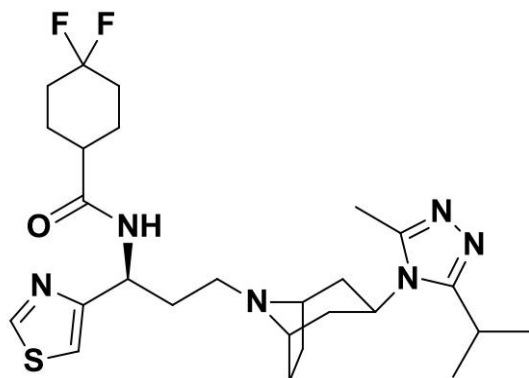
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物8-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物54を得た。MS: 470.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【 0 1 2 7 】

実施例55： 化合物55の合成

【化 7 4】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-4-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

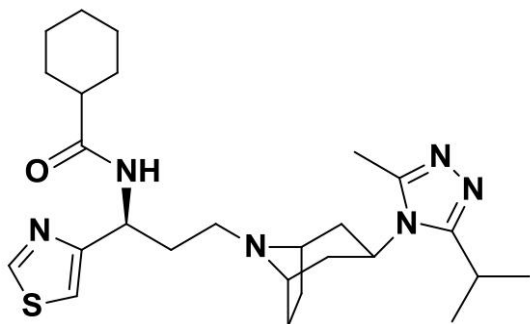
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物10-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物55を得た。MS：520.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.20 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 12H), 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (d, 6H)。

【0 1 2 8】

20

実施例56： 化合物56の合成

【化 7 5】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-5-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

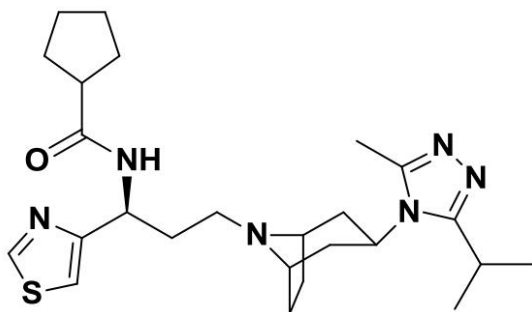
実施例5における化合物2-1の代わりに化合物10-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物56を得た。MS：484.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.18 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

40

【0 1 2 9】

実施例57： 化合物57の合成

【化 7 6】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-5-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

10

実施例5における化合物2-1の代わりに化合物10-1を、実施例5における化合物1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物57を得た。MS：470.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.20 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

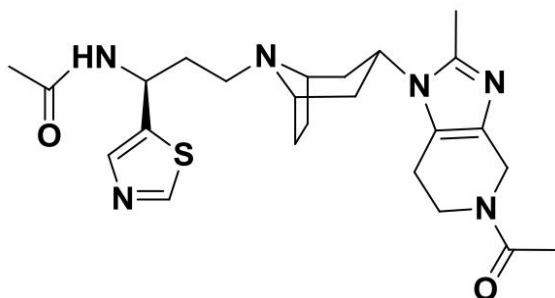
【0 1 3 0】

実施例58： 化合物58の合成

20

N-{(1S)-1-(チアゾール-5-イル)-3-[(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

【化 7 7】



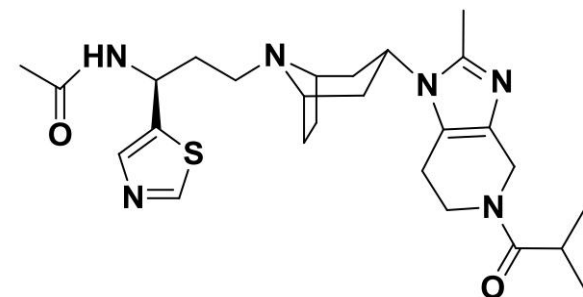
30

実施例40における3-1の代わりに化合物8-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物58を得た。MS：471.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.10 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.59-1.30 (m, 4H)。

【0 1 3 1】

実施例59： 化合物59の合成

【化 7 8】



40

N-{(1S)-1-(チアゾール-5-イル)-3-[(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

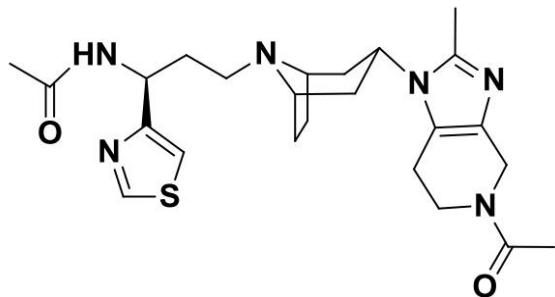
50

実施例40における3-1の代わりに化合物8-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物59を得た。
MS: 499.3[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

【0132】

実施例60: 化合物60の合成

【化79】



10

N-{(1S)-1-(チアゾール-4-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

実施例40における3-1の代わりに化合物10-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物60を得た。MS: 471.3[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.59-1.30 (m, 4H)。

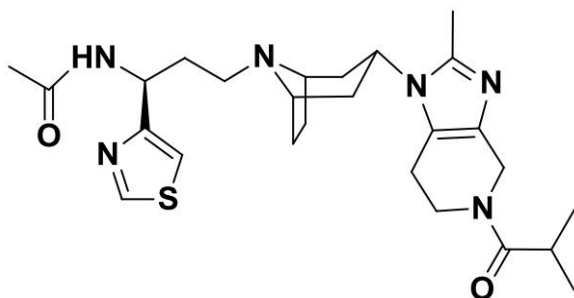
20

【0133】

実施例61: 化合物61の合成

N-{(1S)-1-(チアゾール-4-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

【化80】



30

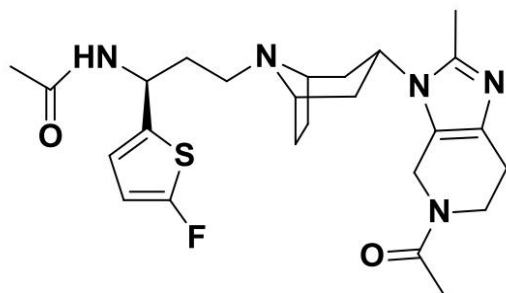
実施例40における3-1の代わりに化合物10-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物61を得た。MS: 499.3[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

40

【0134】

実施例62: 化合物62の合成

【化 8 1】



N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

10

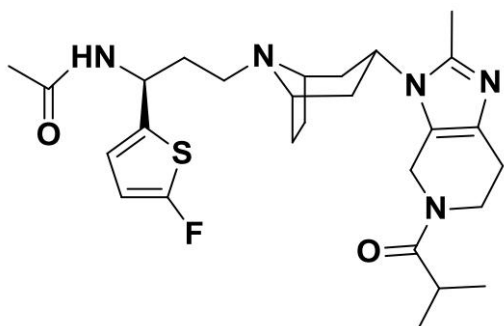
実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における3hの代わりに化合物4hを、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物62を得た。MS：488.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.13 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 5H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.59-1.30 (m, 4H)。

【0 1 3 5】

実施例63： 化合物63の合成

20

【化 8 2】



N-{(1S)-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]プロピル}アセトアミド

30

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における3hの代わりに化合物4hを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物63を得た。MS：516.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.37 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 6H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.13- 1.06 (m, 6H)。

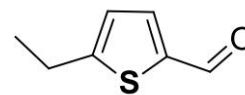
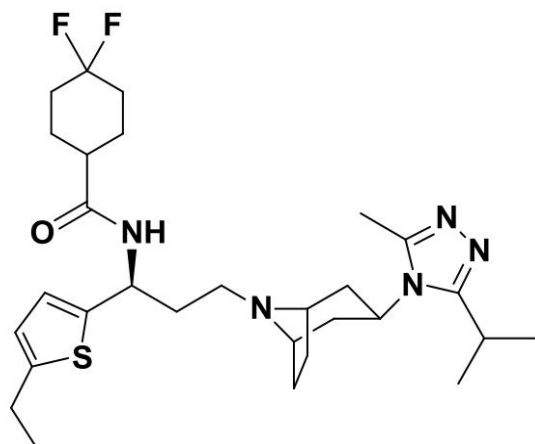
【0 1 3 6】

実施例64： 化合物64の合成

40

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-エチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 8 3】

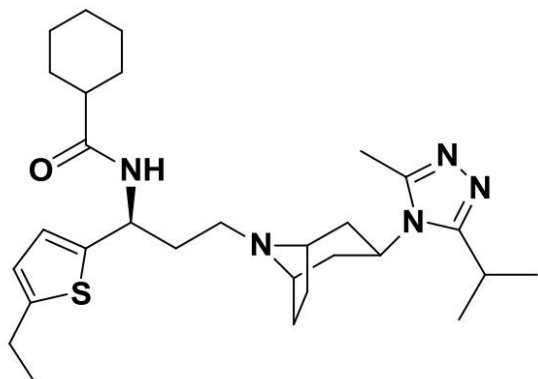
**11-1**

実施例5における2-1の代わりに化合物11-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物64を得た。MS：548.2[M+H]⁺。δ 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.52 (q, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 12H), 1.93-1.62 (m, 9H), 1.32 (m, 9H)。

【0 1 3 7】

実施例65： 化合物65の合成

【化 8 4】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-エチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物11-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物65を得た。MS：512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.28 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (q, 2H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (m, 9H)。

【0 1 3 8】

実施例66： 化合物66の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

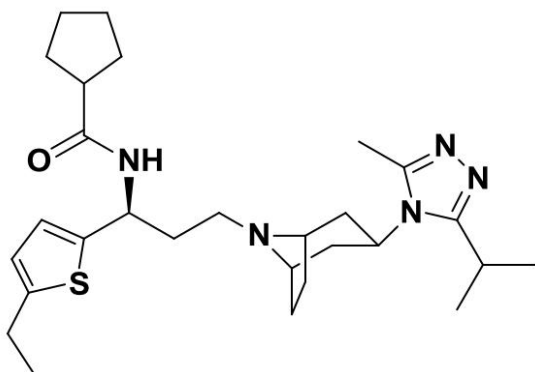
10

20

30

40

【化 8 5】



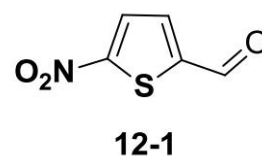
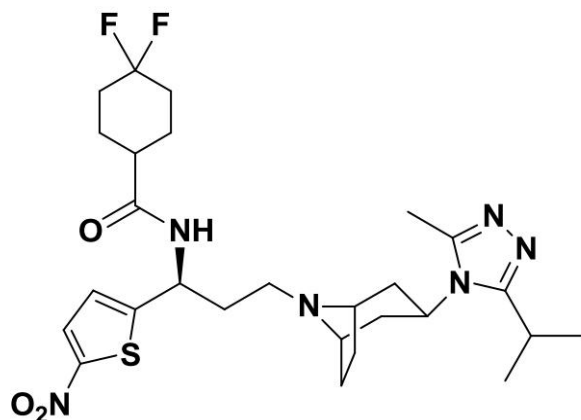
10

実施例5における2-1の代わりに化合物11-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物66を得た。MS：498.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.25 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(q, 2H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (m, 9H)。

【 0 1 3 9 】

実施例67： 化合物67の合成

【化 8 6】



20

30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ニトロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

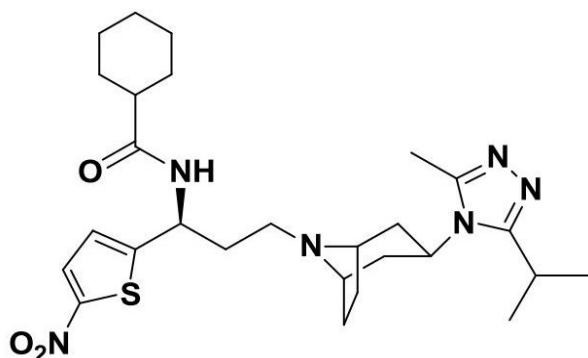
実施例5における2-1の代わりに化合物12-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物67を得た。MS：565.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.97 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【 0 1 4 0 】

実施例68： 化合物68の合成

40

【化 8 7】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ニトロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

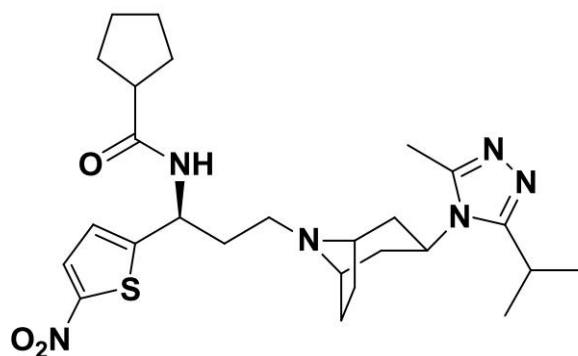
実施例5における2-1の代わりに化合物12-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物68を得た。MS：529.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.93 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

20

【 0 1 4 1】

実施例69： 化合物69の合成

【化 8 8】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ニトロチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

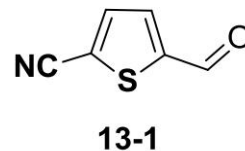
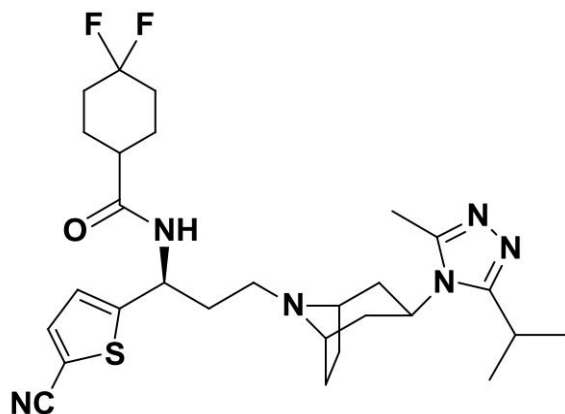
実施例5における2-1の代わりに化合物12-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物69を得た。MS：515.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.90 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【 0 1 4 2】

実施例70： 化合物70の合成

【化 8 9】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

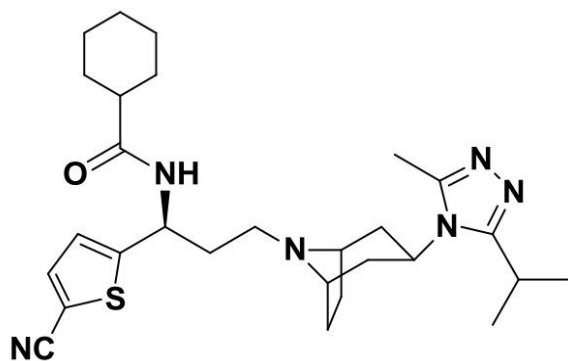
実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物70を得た。MS：545.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

20

【0143】

実施例71： 化合物71の合成

【化 9 0】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物71を得た。MS：509.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.33 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

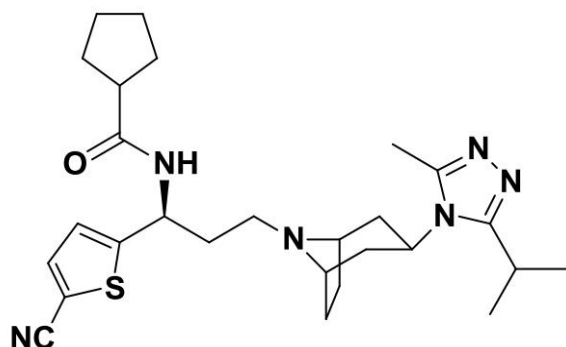
40

【0144】

実施例72： 化合物72の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

【化 9 1】



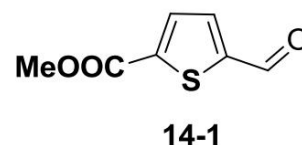
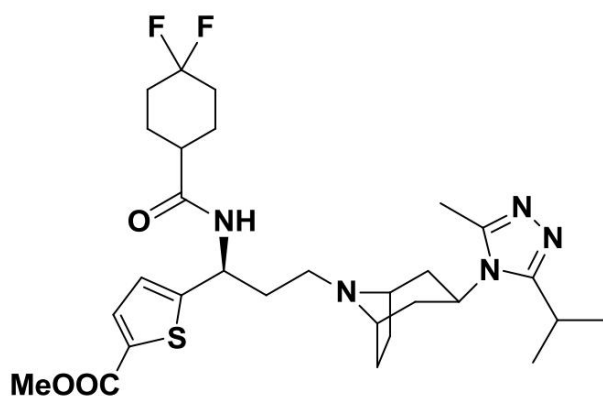
10

実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物72を得た。MS：495.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.30 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【 0 1 4 5】

実施例73： 化合物73の合成

【化 9 2】



20

30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物14-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物73を得た。MS：578.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.77 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【 0 1 4 6】

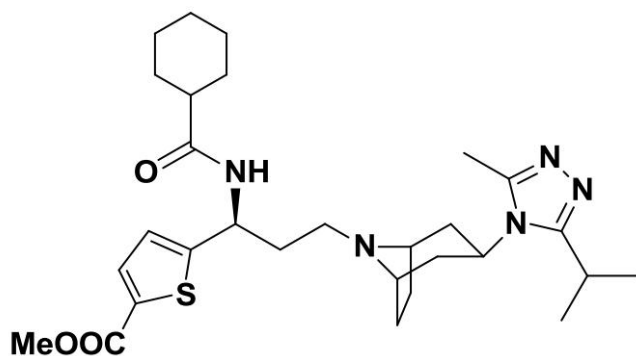
実施例74： 化合物74の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物14-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物74を得た。

40

【化 9 3】



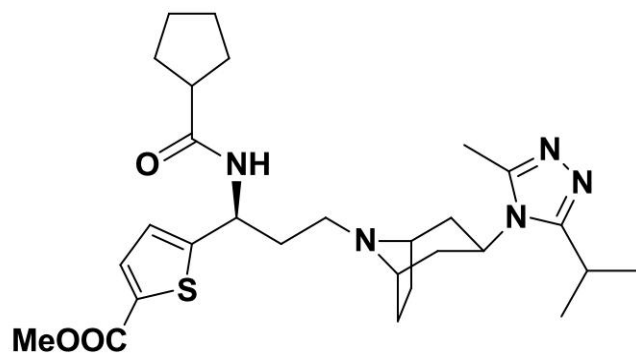
10

MS : 542.2[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.83 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【 0 1 4 7 】

実施例75： 化合物75の合成

【化 9 4】



20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

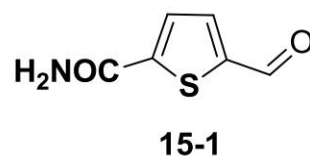
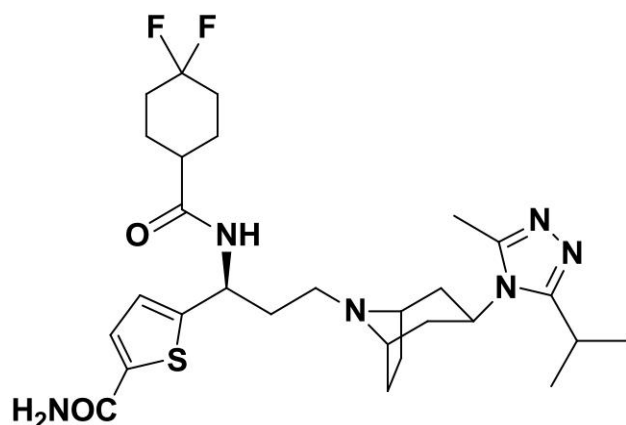
実施例5における2-1の代わりに化合物14-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物75を得た。MS : 528.2[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

30

【 0 1 4 8 】

実施例76： 化合物76の合成

【化 9 5】



40

50

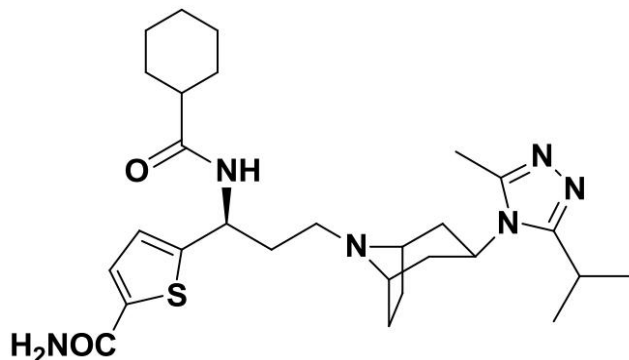
4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-カルバモイルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物15-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物76を得た。MS：563.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.87 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0149】

実施例77： 化合物77の合成

【化96】



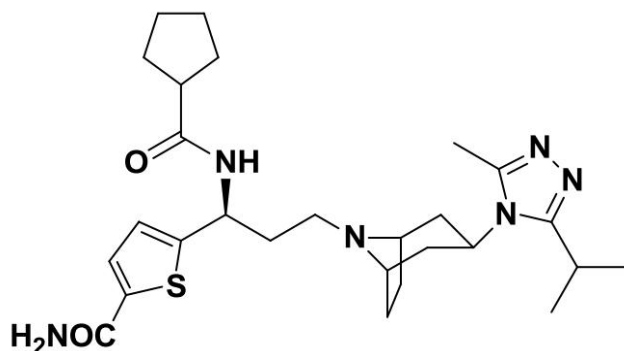
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-カルバモイルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物15-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物77を得た。MS：528.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.87 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0150】

実施例78： 化合物78の合成

【化97】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-カルバモイルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

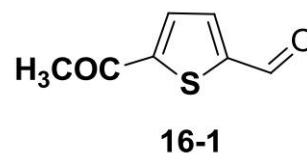
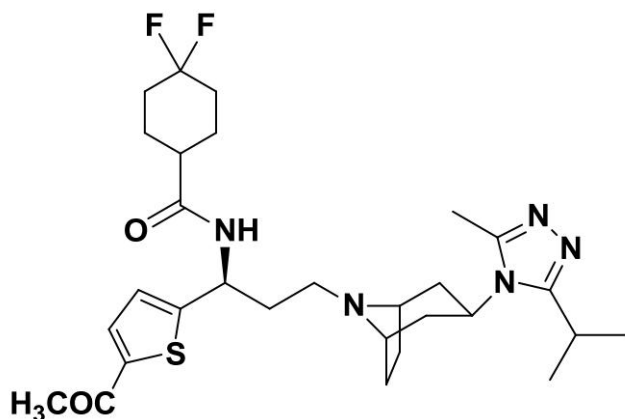
実施例5における2-1の代わりに化合物15-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物78を得た。MS：513.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.87 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19

(m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0151】

実施例79： 化合物79の合成

【化98】



4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

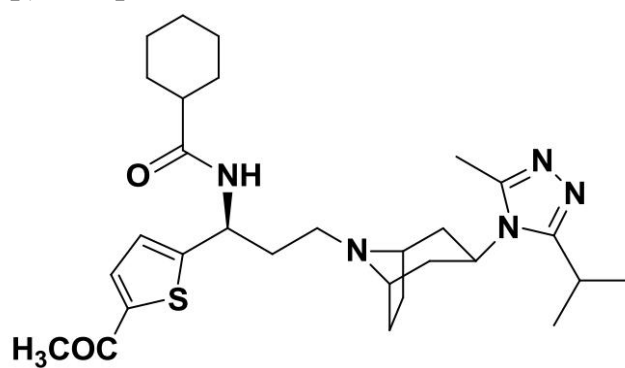
実施例5における2-1の代わりに化合物16-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物79を得た。MS：562.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.27 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0152】

実施例80： 化合物80の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化99】

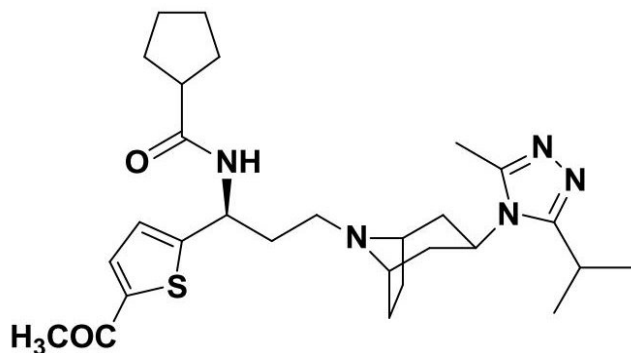


実施例5における2-1の代わりに化合物16-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物80を得た。MS：526.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0153】

実施例81： 化合物81の合成

【化 1 0 0】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物16-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物81を得た。MS: 512.2[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.20 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

20

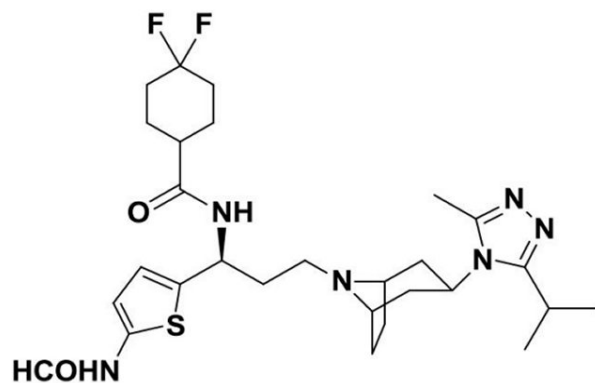
【 0 1 5 4】

実施例82: 化合物82の合成

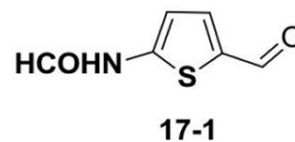
4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ホルミルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物17-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物82を得た。

【化 1 0 1】



30



17-1

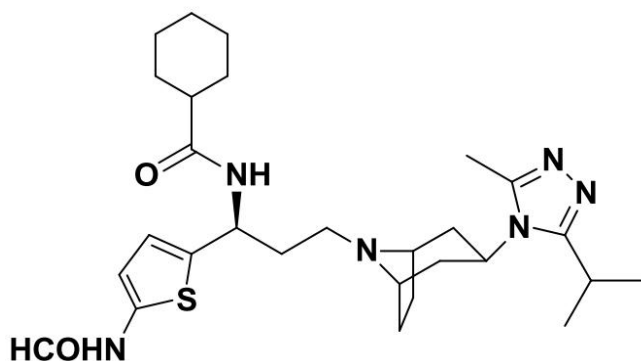
MS: 562.2[M+H]⁺. ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

40

【 0 1 5 5】

実施例83: 化合物83の合成

【化 1 0 2】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ホルミルアミノチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

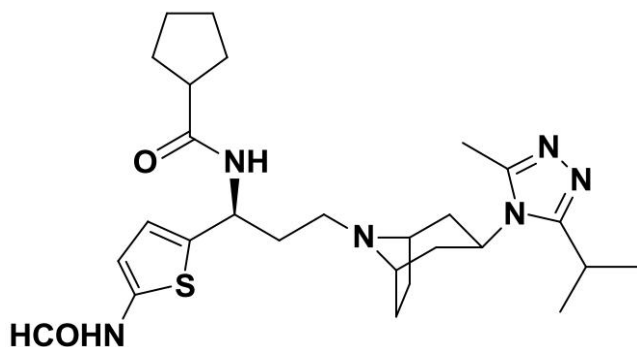
実施例5における2-1の代わりに化合物17-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物83を得た。MS：527.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.10 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

20

【 0 1 5 6】

実施例84： 化合物84の合成

【化 1 0 3】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-ホルミルアミノチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

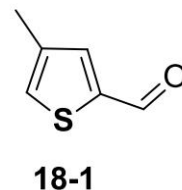
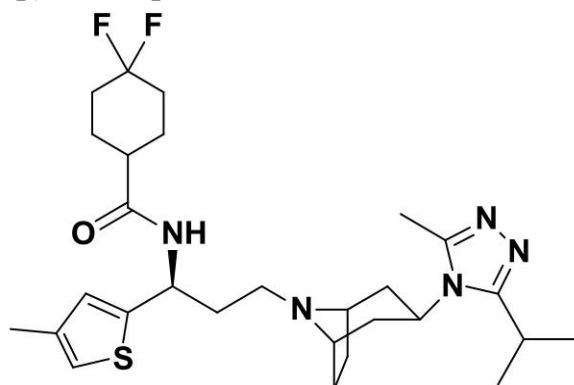
実施例5における2-1の代わりに化合物17-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物84を得た。MS：513.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.10 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【 0 1 5 7】

実施例85： 化合物85の合成

【化 1 0 4】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

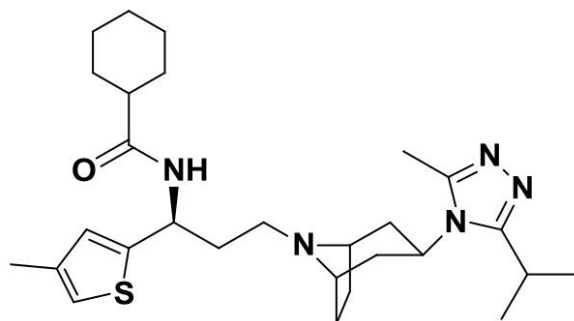
実施例5における2-1の代わりに化合物18-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物85を得た。MS：533.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【 0 1 5 8】

20

実施例86： 化合物86の合成

【化 1 0 5】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

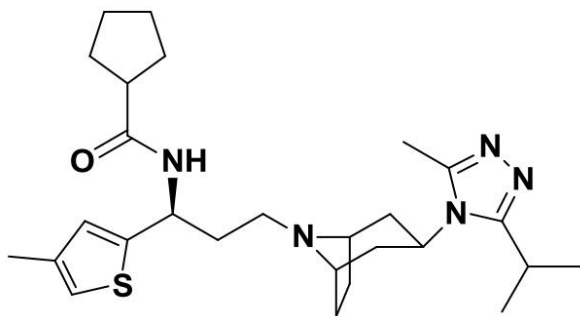
実施例5における2-1の代わりに化合物18-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物86を得た。MS：498.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

40

【 0 1 5 9】

実施例87： 化合物87の合成

【化 1 0 6】



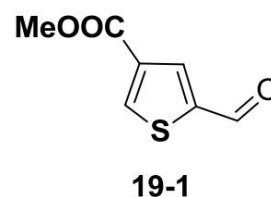
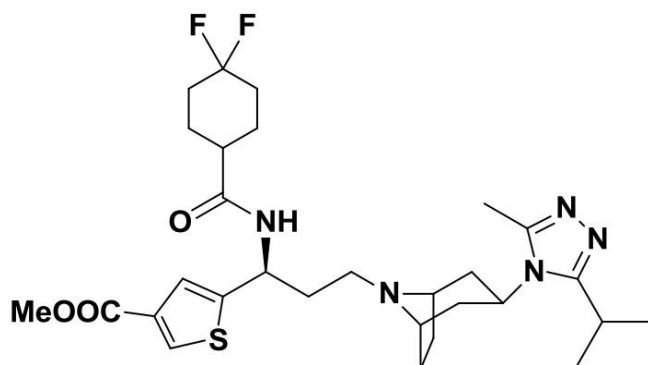
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-メチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物18-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物87を得た。MS: 484.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【 0 1 6 0】

実施例88: 化合物88の合成

【化 1 0 7】



4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物19-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物88を得た。MS: 578.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【 0 1 6 1】

実施例89: 化合物89の合成

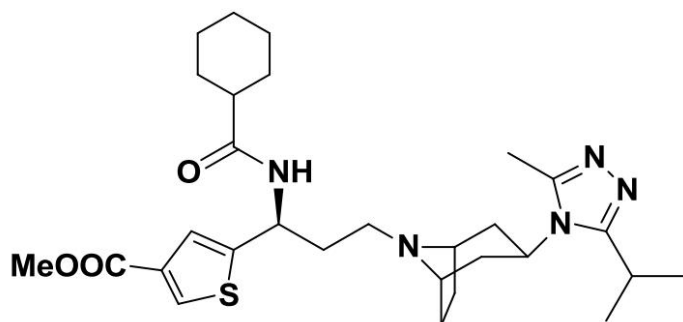
10

20

30

40

【化 1 0 8】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

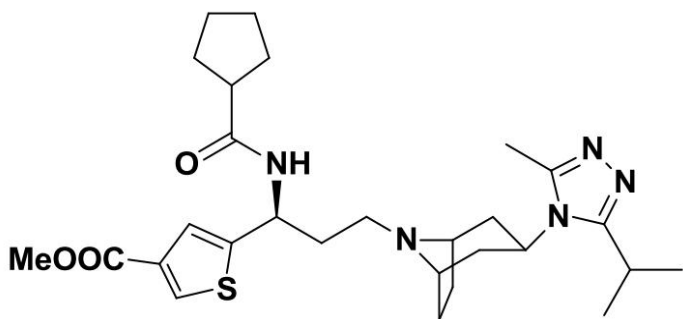
実施例5における2-1の代わりに化合物19-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例89を参照し、合成して化合物89を得た。MS：542.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.13 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【 0 1 6 2】

20

実施例90： 化合物90の合成

【化 1 0 9】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシカルボニルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

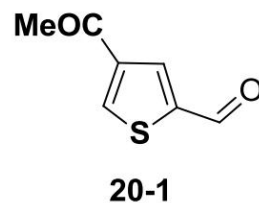
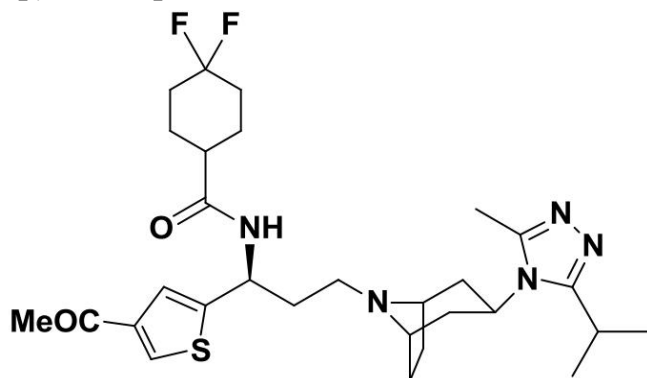
実施例5における2-1の代わりに化合物19-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物90を得た。MS：528.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【 0 1 6 3】

実施例91： 化合物91の合成

【化 1 1 0】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

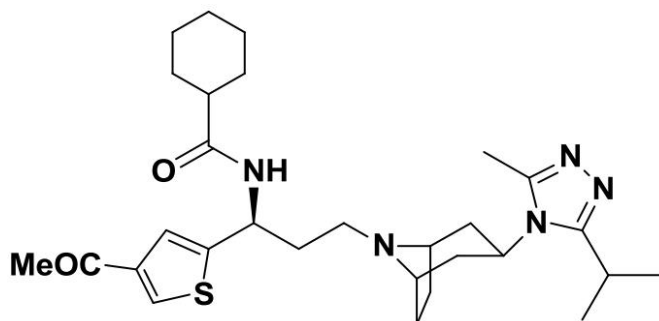
実施例5における2-1の代わりに化合物20-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物91を得た。MS：562.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【 0 1 6 4】

20

実施例92： 化合物92の合成

【化 1 1 1】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

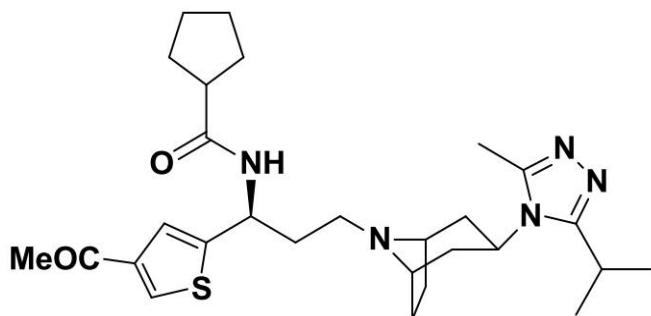
実施例5における2-1の代わりに化合物20-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物92を得た。MS：526.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.13 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

40

【 0 1 6 5】

実施例93： 化合物93の合成

【化 1 1 2】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-アセチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物20-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物93を得た。MS: 512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.27-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

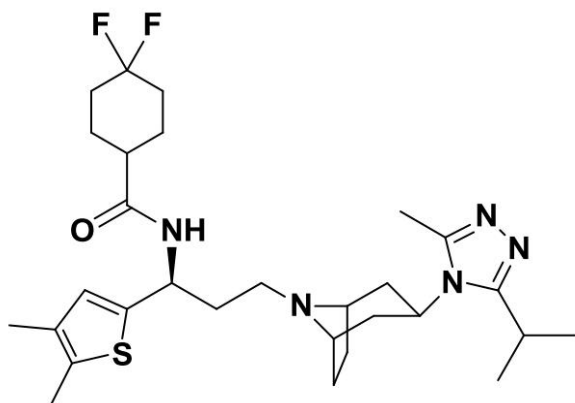
20

【0 1 6 6】

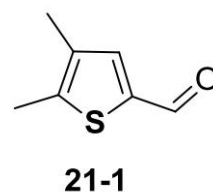
実施例94: 化合物94の合成

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

【化 1 1 3】



30



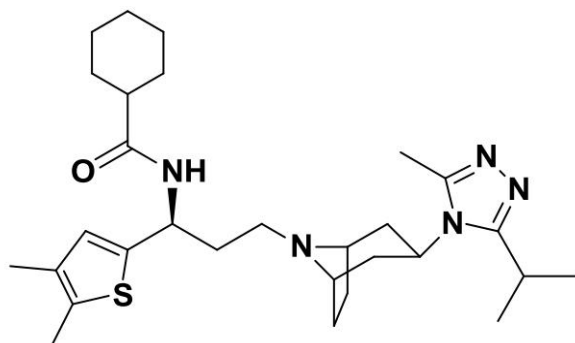
実施例5における2-1の代わりに化合物21-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物94を得た。MS: 548.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.05 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.17-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

40

【0 1 6 7】

実施例95: 化合物95の合成

【化 1 1 4】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

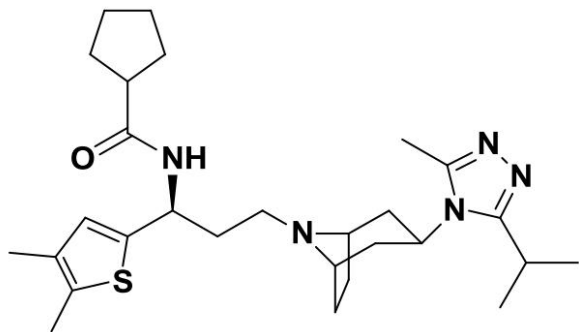
実施例5における2-1の代わりに化合物21-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物95を得た。MS：512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.04 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0 1 6 8】

20

実施例96： 化合物96の合成

【化 1 1 5】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

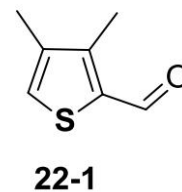
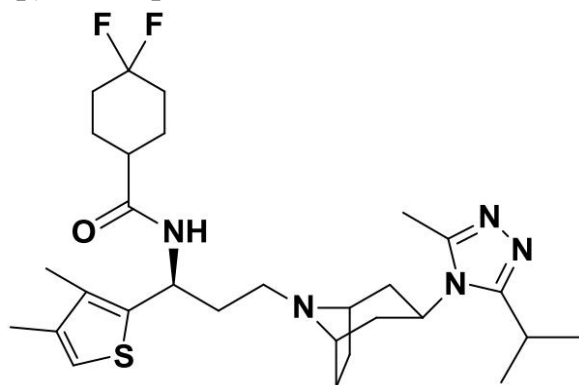
実施例5における2-1の代わりに化合物21-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物96を得た。MS：498.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.07 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.17-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【0 1 6 9】

実施例97： 化合物97の合成

【化 1 1 6】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

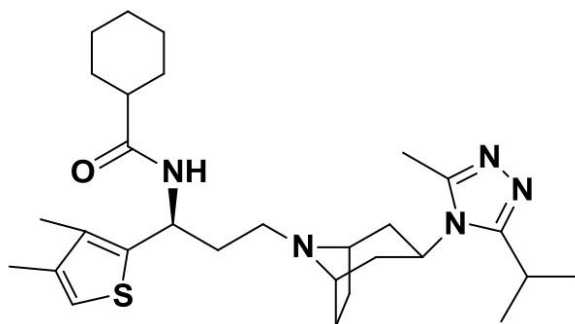
実施例5における2-1の代わりに化合物22-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物97を得た。MS：548.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.05 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.17-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0 1 7 0】

20

実施例98： 化合物98の合成

【化 1 1 7】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物22-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物98を得た。MS：512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.04 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

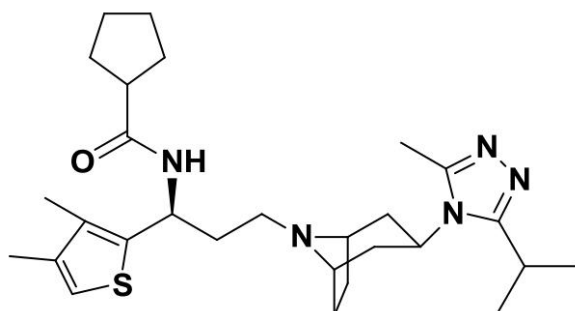
40

【0 1 7 1】

実施例99： 化合物99の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

【化 1 1 8】



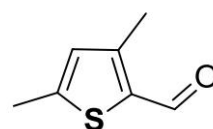
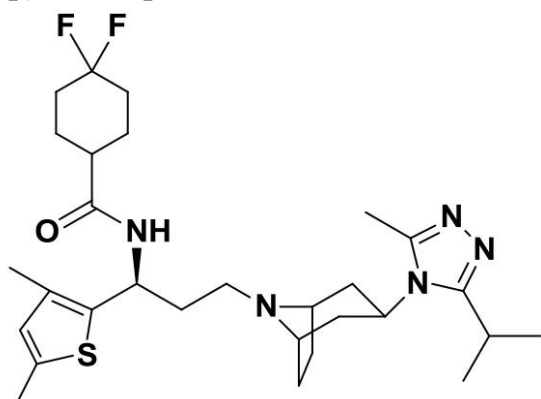
10

実施例5における2-1の代わりに化合物22-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物99を得た。MS：498.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.07 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.17-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0 1 7 2】

実施例100： 化合物100の合成

【化 1 1 9】



23-1

20

30

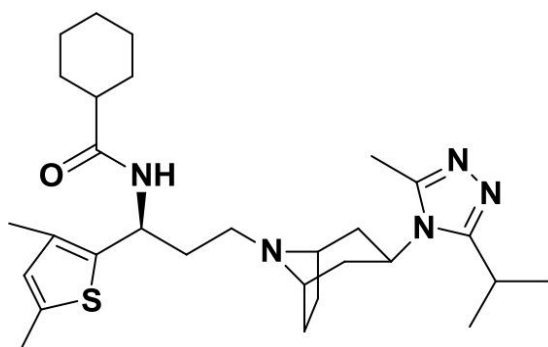
4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物23-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物100を得た。MS：548.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.15 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.17-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0 1 7 3】

実施例101： 化合物101の合成

【化 1 2 0】



40

50

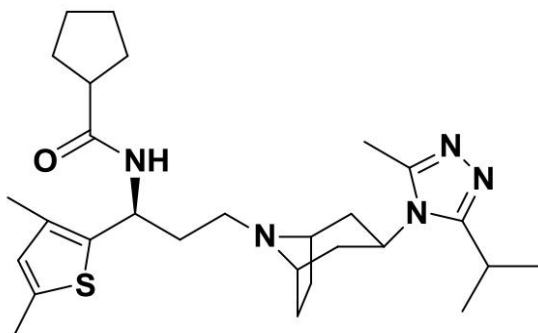
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物23-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物101を得た。MS: 512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.14 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0174】

実施例102: 化合物102の合成

【化121】



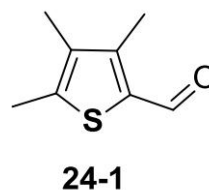
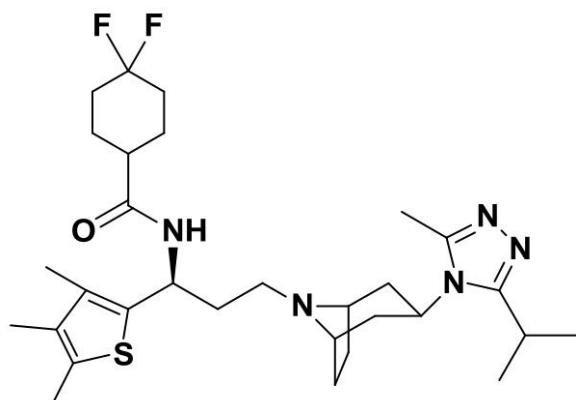
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,5-ジメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物23-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物102を得た。MS: 498.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.17 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29(s, 6H), 2.17-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

【0175】

実施例103: 化合物103の合成

【化122】



4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4,5-トリメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物24-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物103を得た。MS: 562.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.4

10

20

30

40

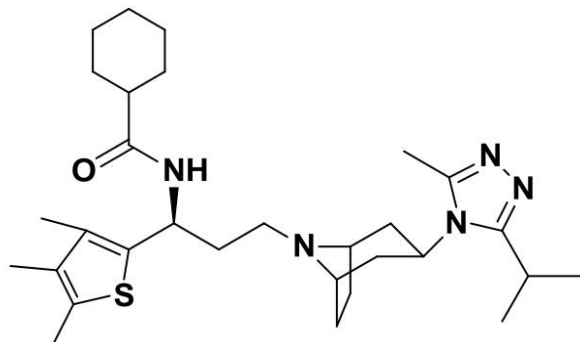
50

3 (m, 2H), 2.26(s, 9H), 2.17-1.95 (m, 10H), 1.95-1.61 (m, 9H), 1.34 (d, 6H)。

【0176】

実施例104： 化合物104の合成

【化123】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4,5-トリメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物24-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物104を得た。MS: 526.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27(s, 9H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

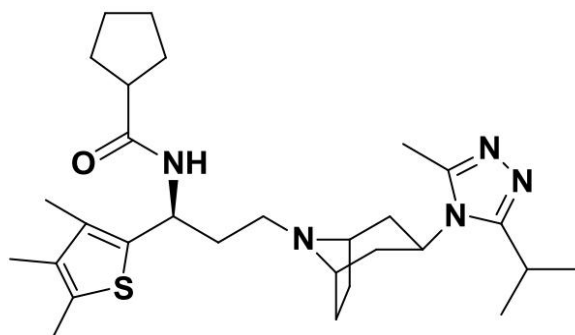
20

【0177】

実施例105： 化合物105の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(3,4,5-トリメチルチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

【化124】



30

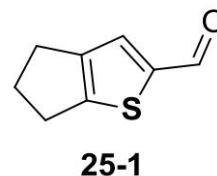
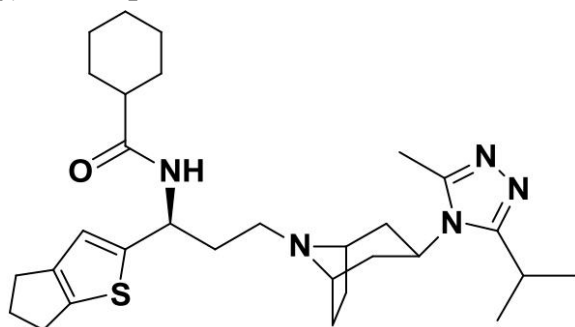
実施例5における2-1の代わりに化合物24-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物105を得た。MS: 512.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29(s, 9H), 2.17-1.93 (m, 11H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.35 (d, 6H)。

40

【0178】

実施例106： 化合物106の合成

【化 1 2 5】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5,6-ジヒドロ-シクロペンタノチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

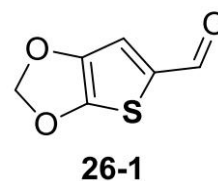
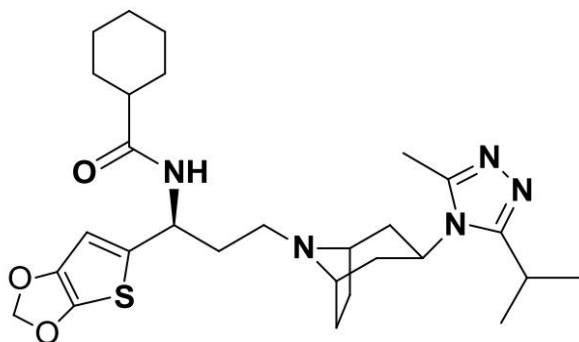
実施例5における2-1の代わりに化合物25-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物106を得た。MS: 524.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.83(s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 5H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【 0 1 7 9】

20

実施例107: 化合物107の合成

【化 1 2 6】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエノ[2,3-d][1,3]ジオキソール-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物26-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物107を得た。MS: 528.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.03(s, 2H), 5.79 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

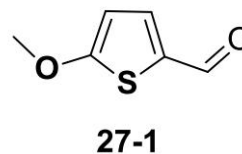
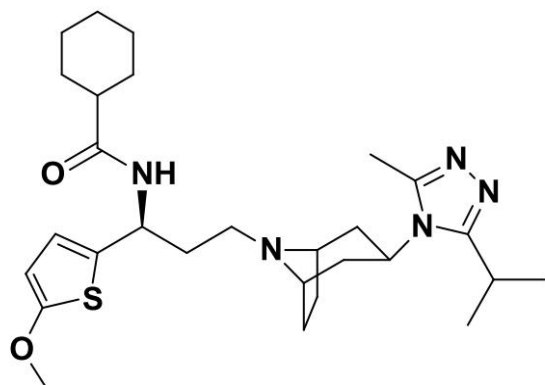
40

【 0 1 8 0】

実施例108: 化合物108の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

【化 1 2 7】



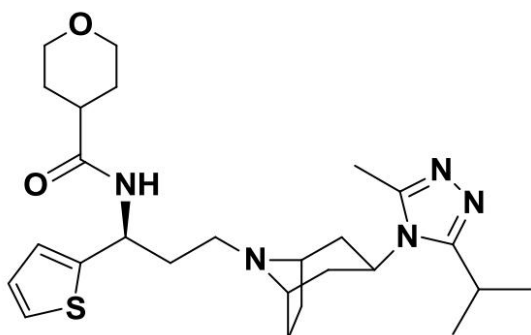
10

実施例5における2-1の代わりに化合物27-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物108を得た。MS: 514.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.43(m, 2H), 5.79 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0 1 8 1】

実施例109： 化合物109の合成

【化 1 2 8】



20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]テトラヒドロフラン-4-カルボアミド

30

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにテトラヒドロフラン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物109を得た。MS: 485.9[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

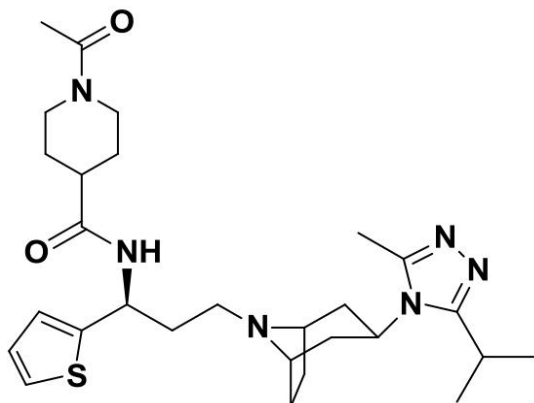
【0 1 8 2】

実施例110： 化合物110の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-1-アセチルピペリジン-4-カルボアミド

40

【化 1 2 9】



10

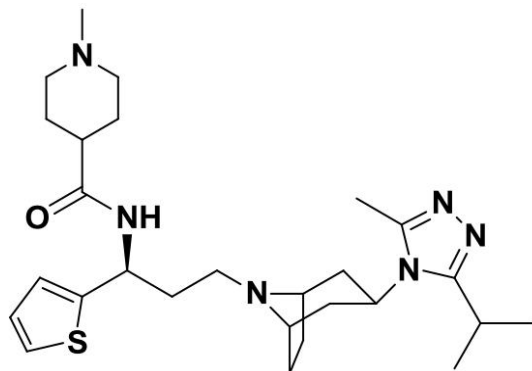
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物110を得た。MS: 527.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

【0 1 8 3】

実施例111: 化合物111の合成

20

【化 1 3 0】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-1-メチルピペリジン-4-カルボアミド

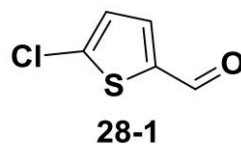
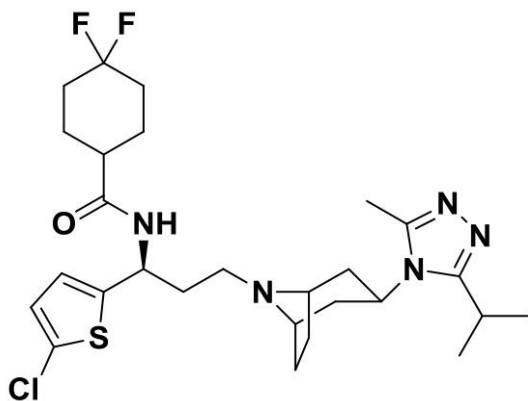
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メチルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物111を得た。MS: 499.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.51(m, 7H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

40

【0 1 8 4】

実施例112: 化合物112の合成

【化 1 3 1】



10

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

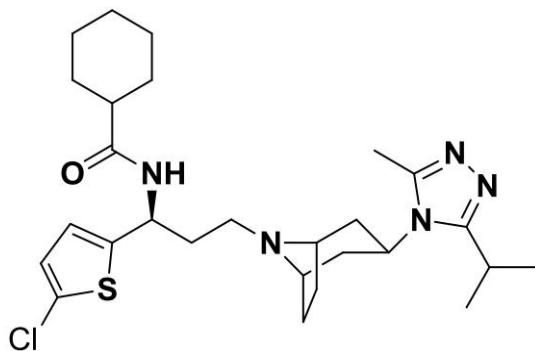
実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物112を得た。MS: 554.25[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.67 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.38-2.43(m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40-1.82 (m, 20H), 1.26 (d, 6H)。

20

【0 1 8 5】

実施例113： 化合物113の合成

【化 1 3 2】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

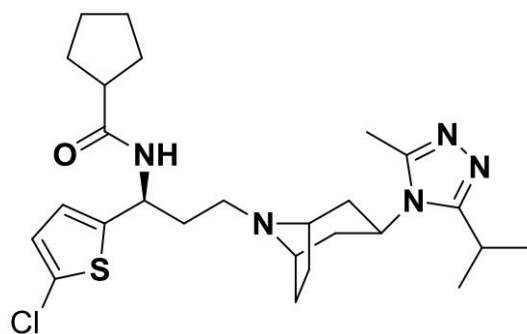
実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物113を得た。MS: 518.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.65-6.80 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.44-1.82 (m, 22H), 1.36 (d, 6H)。

40

【0 1 8 6】

実施例114： 化合物114の合成

【化 1 3 3】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

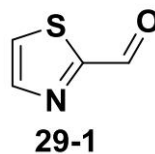
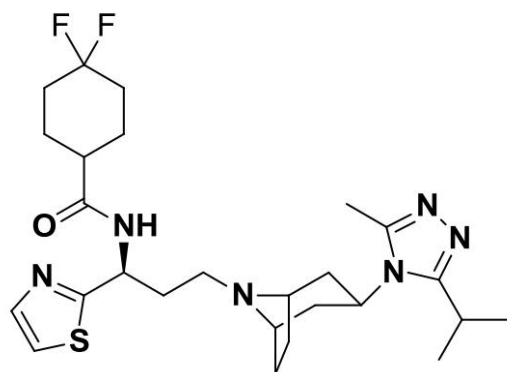
実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物114を得た。MS: 504.25[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.65-6.80 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.44-1.82 (m, 20H), 1.36 (d, 6H)。

【0 1 8 7】

20

実施例115: 化合物115の合成

【化 1 3 4】



30

4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

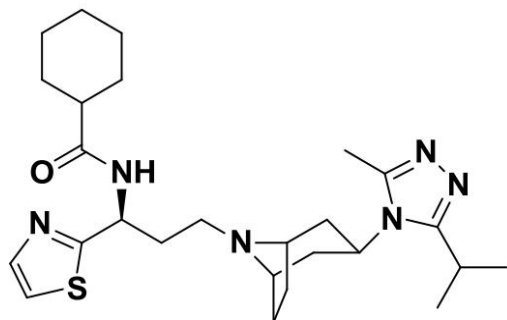
実施例5における2-1の代わりに化合物29-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物115を得た。MS: 521.28[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.67 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.44-1.82 (m, 20H), 1.36 (d, 6H)。

40

【0 1 8 8】

実施例116: 化合物116の合成

【化 1 3 5】



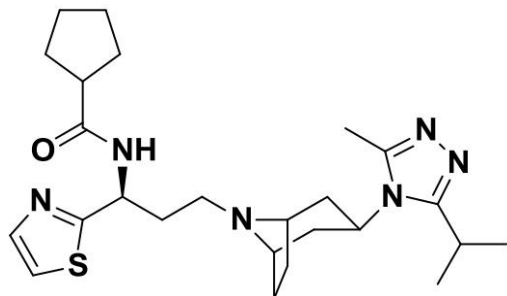
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物29-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物116を得た。MS: 485.30[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.65 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 22H), 1.26 (d, 6H)。

【0 1 8 9】

実施例117: 化合物117の合成

【化 1 3 6】



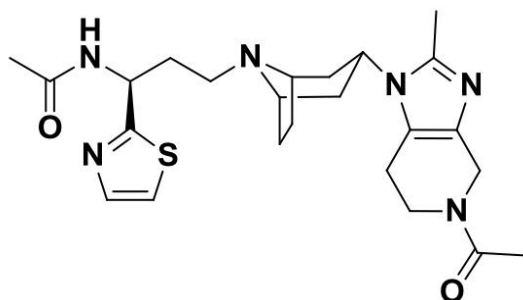
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物29-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物117を得た。MS: 471.28[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.62 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.44-1.82 (m, 20H), 1.33 (d, 6H)。

【0 1 9 0】

実施例118: 化合物118の合成

【化 1 3 7】



10

20

30

40

50

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}アセトアミド

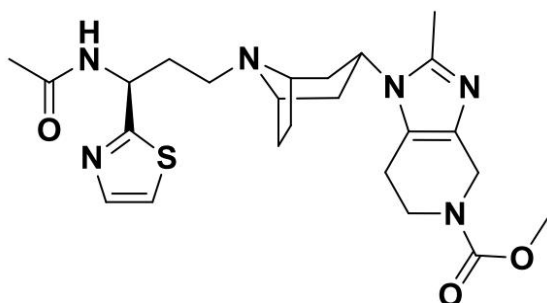
実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物118を得た。MS：471.25[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【0191】

実施例119： 化合物119の合成

【化138】

10



1-{(endo)-8-[(S)-3-アセチルアミノ-3-(チアゾール-2-イル)-プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-カルボン酸メチル

20

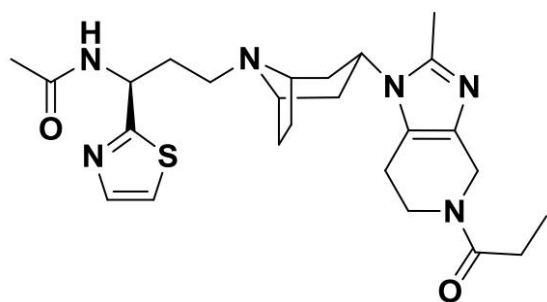
実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物119を得た。MS：487.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.733 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【0192】

実施例120： 化合物120の合成

【化139】

30



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-プロピオニル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}アセトアミド

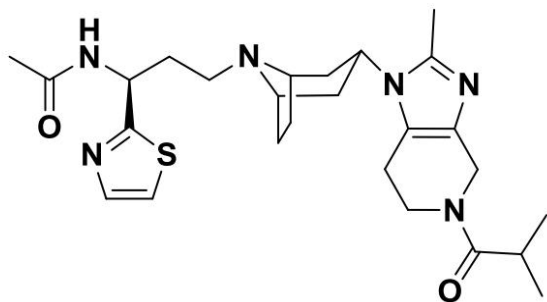
40

実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における塩化プロピオニルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物120を得た。MS：485.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27(q, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.21(t, 3H)。

【0193】

実施例121： 化合物121の合成

【化 1 4 0】



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}アセトアミド

10

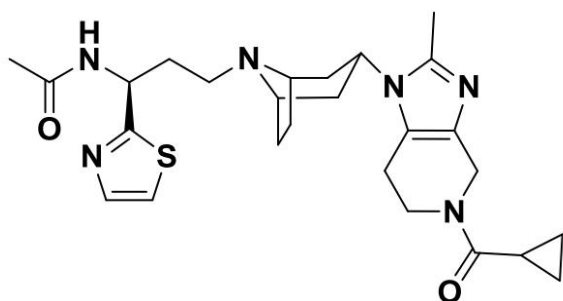
実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物121を得た。MS：499.28[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.10(d, 6H)。

【0 1 9 4】

実施例122： 化合物122の合成

【化 1 4 1】

20



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-シクロプロピオニル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}アセトアミド

30

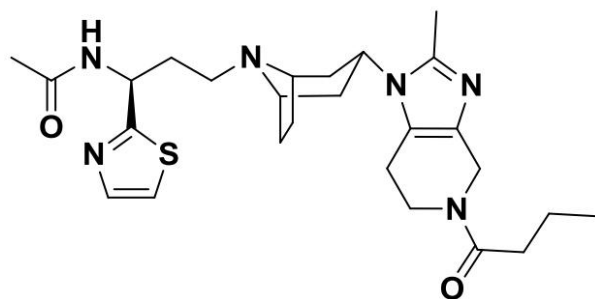
実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化シクロプロピオニルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物122を得た。MS：497.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 16H), 0.53-0.78(m, 4H)。

【0 1 9 5】

実施例123： 化合物123の合成

【化 1 4 2】

40



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-n-ブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}アセトアミド

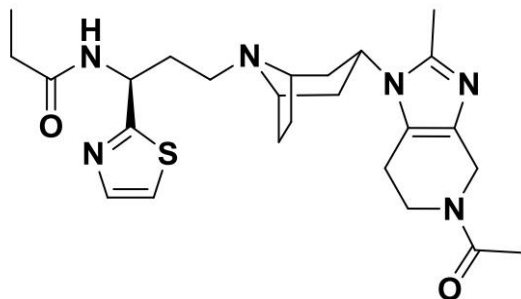
50

実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化-n-ブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物123を得た。MS：499.28[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.34(m, 2H), 1.44-2.12 (m, 17H), 0.96(t, 3H)。

【0196】

実施例124： 化合物124の合成

【化143】



10

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チアゾール-2-イル)-プロピル}プロピオンアミド

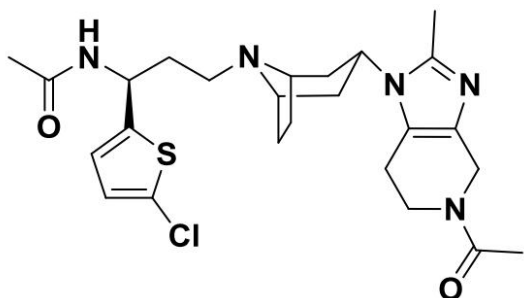
実施例40における3-1の代わりに化合物29-1を、実施例40における酢酸の代わりにプロピオン酸を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化-n-ブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物124を得た。MS：485.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.65 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.23(q, 2H), 1.44-1.96 (m, 12H), 1.11(t, 3H)。

20

【0197】

実施例125： 化合物125の合成

【化144】



30

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

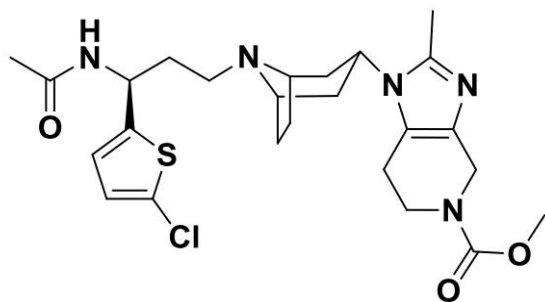
実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物125を得た。MS：504.21[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.65 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

40

【0198】

実施例126： 化合物126の合成

【化 1 4 5】



1-{(endo)-8-[(S)-3-acetylaminopropyl-3-(5-chlorothiophen-2-yl)]-8-azabicyclo[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-カルボン酸メチル

10

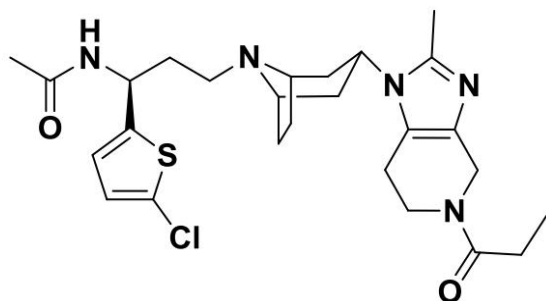
実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物126を得た。MS: 520.21[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.45 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.733 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【0 1 9 9】

実施例127: 化合物127の合成

【化 1 4 6】

20



N-{(1S)-3-[(3-endo)-3-(5-propionylnyl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

30

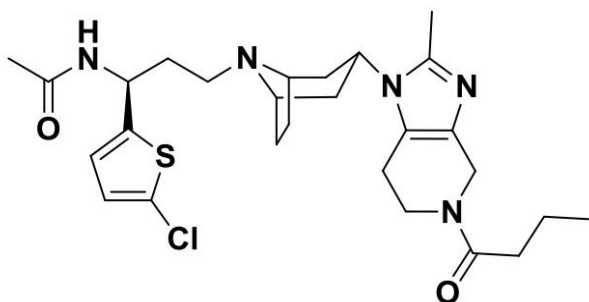
実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を、実施例40における塩化プロピオニルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物127を得た。MS: 518.23[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.45 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27(q, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.21(t, 3H)。

【0 2 0 0】

実施例128: 化合物128の合成

【化 1 4 7】

40



N-{(1S)-3-[(3-endo)-3-(5-n-ブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

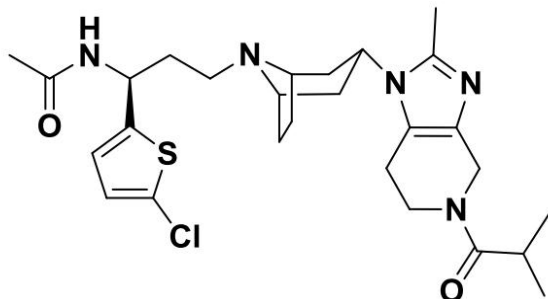
50

実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化-n-ブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物128を得た。MS: 532.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.48 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 17H), 0.96 (t, 3H)。

【0201】

実施例129: 化合物129の合成

【化148】



10

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

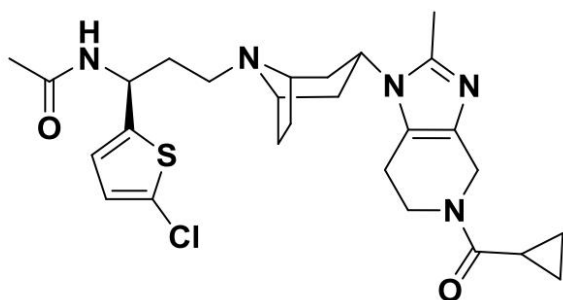
実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物129を得た。MS: 532.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.48 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.10 (d, 6H)。

20

【0202】

実施例130: 化合物130の合成

【化149】



30

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-シクロプロピオニル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

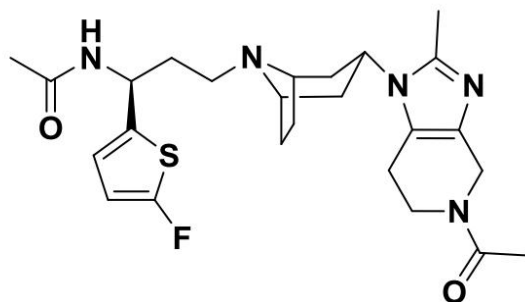
実施例40における3-1の代わりに化合物28-1を、実施例40における塩化シクロプロピオニルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物130を得た。MS: 530.23[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 16H), 0.53-0.78 (m, 4H)。

40

【0203】

実施例131: 化合物131の合成

【化 1 5 0】



10

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

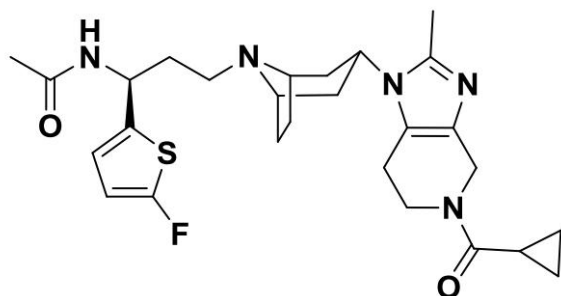
実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物131を得た。MS：488.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.46 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【 0 2 0 4】

実施例132： 化合物132の合成

【化 1 5 1】

20



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-シクロプロピオニル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フル

30

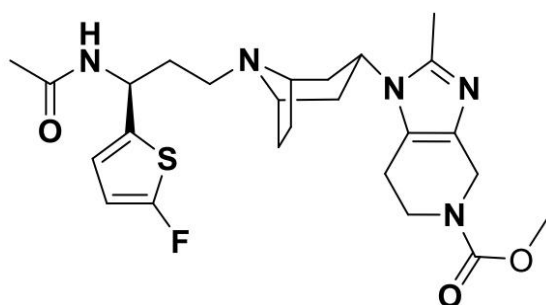
オロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド
実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化シクロプロピオニルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物132を得た。MS：514.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 6.36 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 16H), 0.53-0.78(m, 4H)。

【 0 2 0 5】

実施例133： 化合物133の合成

【化 1 5 2】

40



1-{(endo)-8-[(S)-3-アセチルアミノ-3-(5-フルオロチエン-2-イル)-プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-2-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-カルボン酸メチル

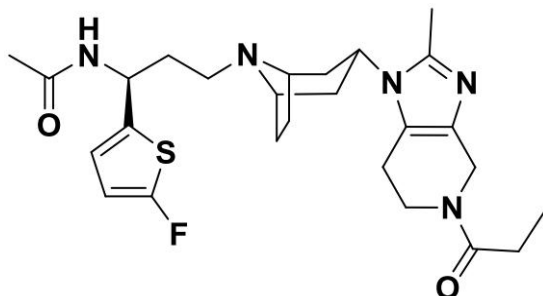
50

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりにクロロギ酸メチルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物133を得た。MS: 504.24[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.47 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.733 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【0206】

実施例134: 化合物134の合成

【化153】



10

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-プロピオニル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化プロピオニルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物134を得た。MS: 502.26[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.48 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.27(q, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.21(t, 3H)。

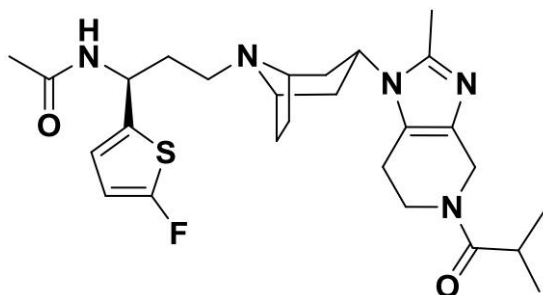
20

【0207】

実施例135: 化合物135の合成

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

【化154】



30

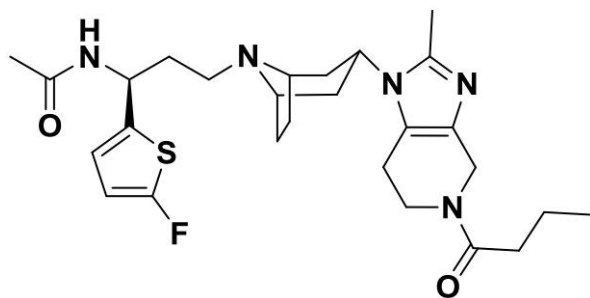
実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物135を得た。MS: 516.27[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.42 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.10(d, 6H)。

40

【0208】

実施例136: 化合物136の合成

【化 1 5 5】



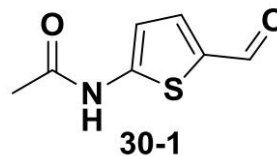
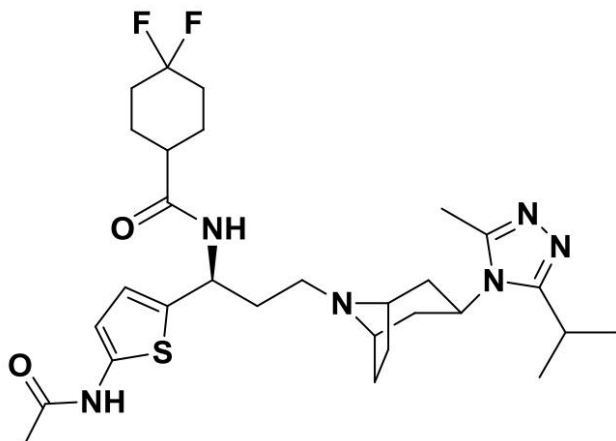
N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-n-ブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ
[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエ
ン-2-イル)-プロピル}アセトアミド 10

実施例40における3-1の代わりに化合物7-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化-n-ブチリルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物136を得た。MS: 516.27[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.41 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.34(m, 2H), 1.44-2.12 (m, 17H), 0.96(t, 3H)。

【 0 2 0 9】

実施例137： 化合物137の合成

【化 1 5 6】



4,4-ジフルオロ-N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール
-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルアミノチエン-2-イル)
プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物30-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物137を得た。MS: 577.31[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.32 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.31-2.45(m, 6H), 2.33(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 20H), 1.26 (d, 6H)。

【 0 2 1 0】

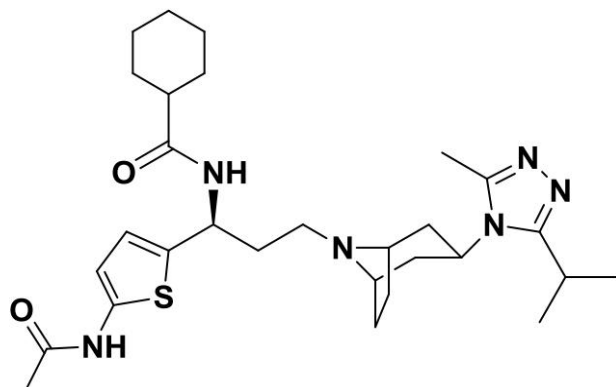
実施例138： 化合物138の合成

20

30

40

【化 1 5 7】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルアミノチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

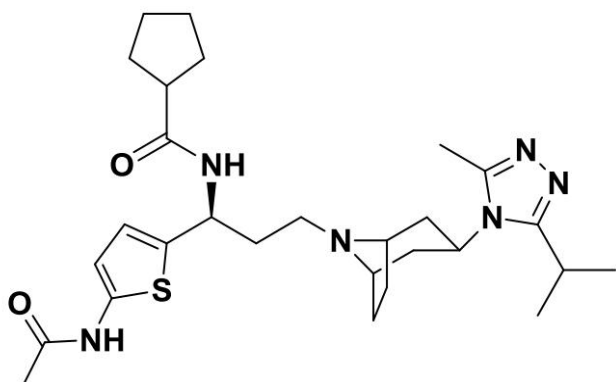
実施例5における2-1の代わりに化合物30-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物138を得た。MS: 541.32[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.31 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.36-2.43(m, 6H), 2.30(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 22H), 1.26 (d, 6H)。

20

【 0 2 1 1】

実施例139： 化合物139の合成

【化 1 5 8】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルアミノチエン-2-イル)プロピル]シクロペンタン-1-カルボアミド

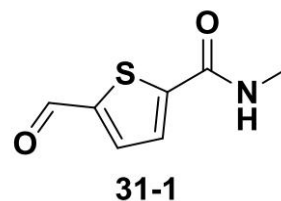
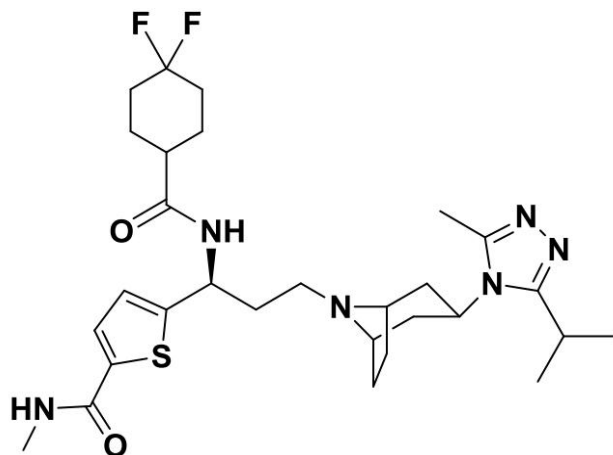
実施例5における2-1の代わりに化合物30-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物139を得た。MS: 527.31[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.31 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.36-2.43(m, 6H), 2.26(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 20H), 1.26 (d, 6H)。

40

【 0 2 1 2】

実施例140： 化合物140の合成

【化 1 5 9】



10

5-[(1S)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル-1-ホルミルアミノ)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-プロピル]-N-メチルチエン-2-カルボアミド

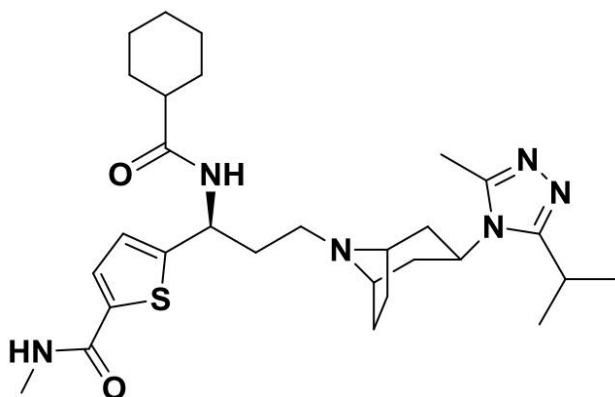
実施例5における2-1の代わりに化合物31-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物140を得た。MS: 577.31[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.26(d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.39-2.45(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 20H), 1.26 (d, 6H)。

20

【0 2 1 3】

実施例141： 化合物141の合成

【化 1 6 0】



30

5-[(1S)-1-(シクロヘキシルホルミルアミノ)-3-[(exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-プロピル]-N-メチルチエン-2-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物31-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物141を得た。MS: 541.32[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.14(d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.39-2.45(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 22H), 1.26 (d, 6H)。

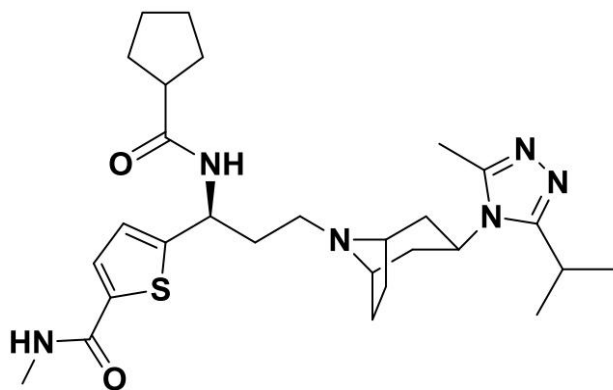
40

【0 2 1 4】

実施例142： 化合物142の合成

5-[(1S)-1-(シクロペンチルホルミルアミノ)-3-[(exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-プロピル]-N-メチルチエン-2-カルボアミド

【化 1 6 1】



10

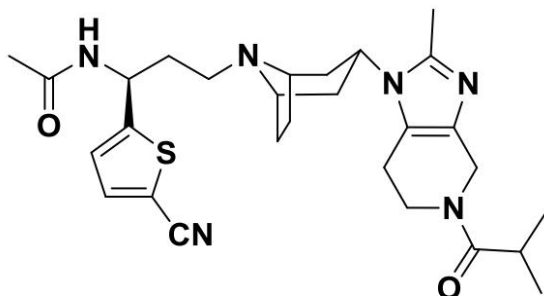
実施例5における2-1の代わりに化合物31-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物142を得た。MS: 527.31[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.36(d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.39-2.45(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.34-1.83 (m, 20H), 1.26 (d, 6H)。

【 0 2 1 5】

実施例143： 化合物143の合成

20

【化 1 6 2】



30

N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

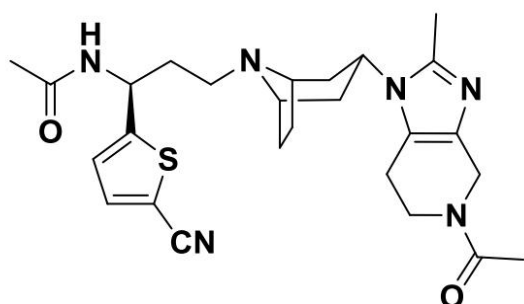
実施例40における3-1の代わりに化合物13-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソプロピオニルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物143を得た。MS: 523.28[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.44 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.10(d, 6H)。

【 0 2 1 6】

実施例144： 化合物144の合成

40

【化 1 6 3】



N-{(1S)-3- [(3-endo)-3-(5-アセチル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4

50

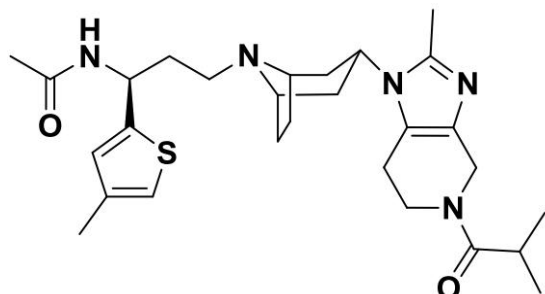
,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

実施例40における3-1の代わりに化合物13-1を使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物144を得た。MS: 495.25[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.56 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44-2.12 (m, 15H)。

【0217】

実施例145: 化合物145の合成

【化164】



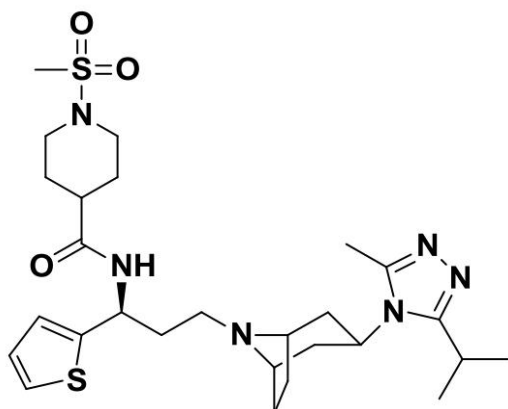
N-{(1S)-3-[(3-endo)-3-(5-イソブチリル-2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(4-メチルチエン-2-イル)-プロピル}アセトアミド

実施例40における3-1の代わりに化合物18-1を、実施例40における塩化アセチルの代わりに塩化イソプロピオニルを使用し、合成方法は化合物40を参照し、合成して化合物145を得た。MS: 512.30[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.59 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.44-2.12 (m, 15H), 1.10(d, 6H)。

【0218】

実施例146: 化合物146の合成

【化165】



N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-1-メタンシルホニルペリジン-4-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンシルホニルペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物146を得た。MS: 563.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

【0219】

実施例147: 化合物147の合成

10

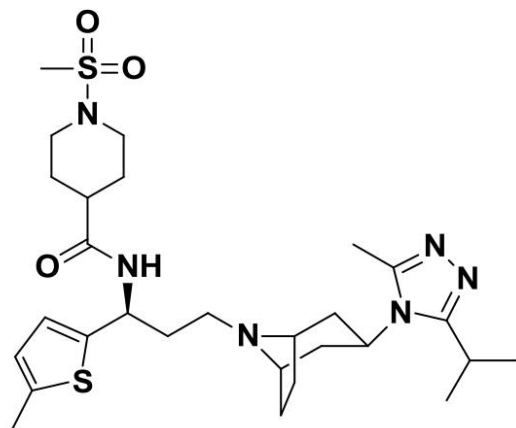
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボアミド

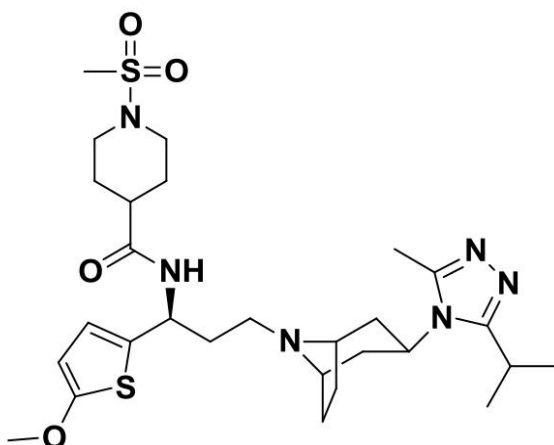
実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物147を得た。MS：577.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

20

【 0 2 2 0】

実施例148： 化合物148の合成

【化 1 6 7】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシチエン-2-イル)プロピル]-1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボアミド

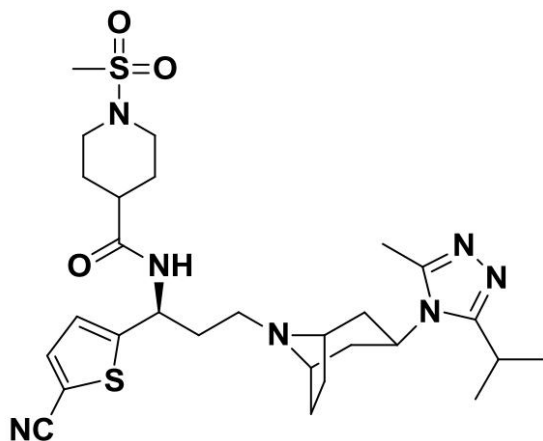
実施例5における2-1の代わりに化合物27-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物148を得た。MS：593.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.28 (t, 1H), 7.13 (d, 1H) 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

40

【 0 2 2 1】

実施例149： 化合物149の合成

【化 1 6 8】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]-1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物149を得た。MS：588.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.38 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

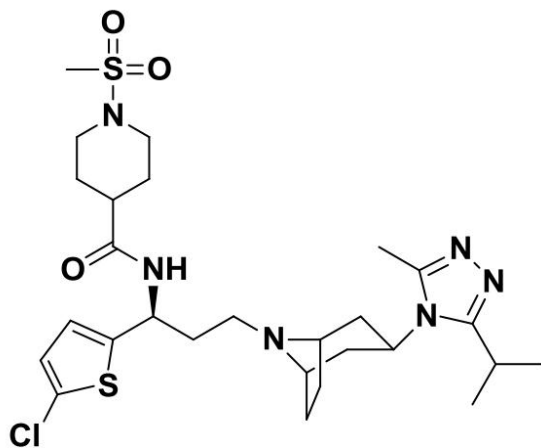
20

【0 2 2 2】

実施例150： 化合物150の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]-1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボアミド

【化 1 6 9】



30

40

実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物150を得た。MS：597.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.38 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

【0 2 2 3】

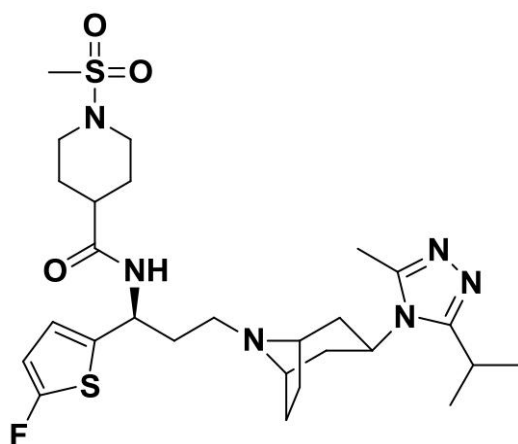
実施例151： 化合物151の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]-1-メタンス

50

ルホニルピペリジン-4-カルボアミド

【化 1 7 0】



10

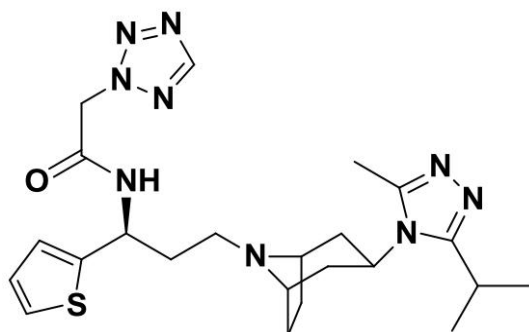
実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-メタンスルホニルピペリジン-4-カルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物151を得た。MS：581.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.48 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.26-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。

20

【 0 2 2 4】

実施例152： 化合物152の合成

【化 1 7 1】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

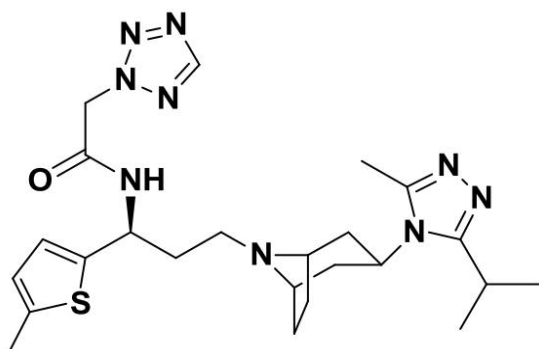
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物152を得た。MS：484.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.53 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

40

【 0 2 2 5】

実施例153： 化合物153の合成

【化 1 7 2】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

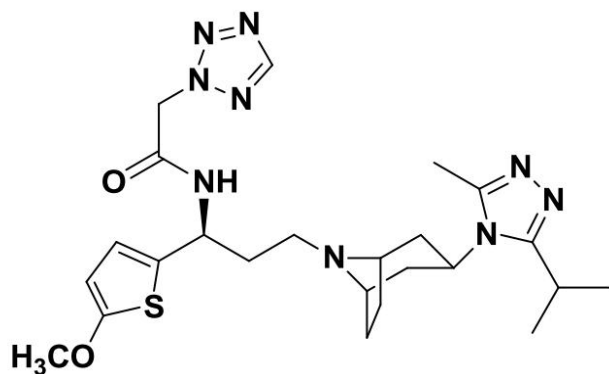
実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物153を得た。MS : 498.3[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 8.53 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【0 2 2 6】

実施例154： 化合物154の合成

【化 1 7 3】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物27-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物154を得た。MS : 514.3[M+H]⁺。 ¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.53 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

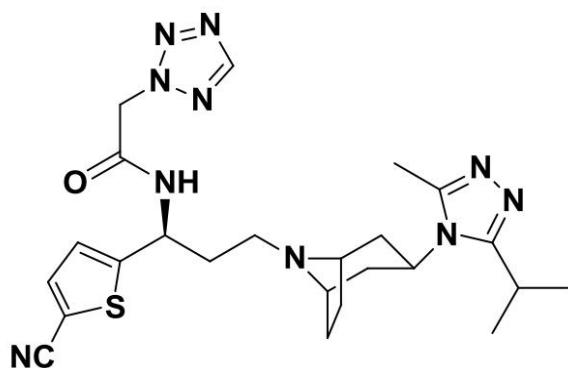
40

【0 2 2 7】

実施例155： 化合物155の合成

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【化 1 7 4】



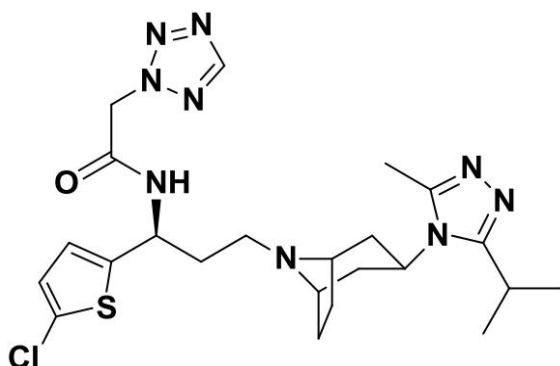
10

実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物155を得た。MS：509.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.53 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【 0 2 2 8】

実施例156： 化合物156の合成

【化 1 7 5】



20

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物156を得た。MS：518.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 8.03 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

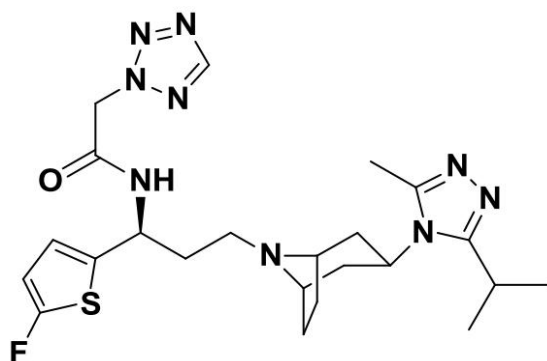
【 0 2 2 9】

実施例157： 化合物157の合成

30

40

【化 1 7 6】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

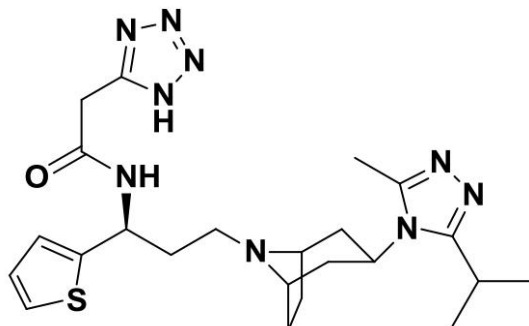
実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(2H-テトラゾール-2-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物157を得た。MS : 502.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 8.13 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【 0 2 3 0】

実施例158： 化合物158の合成

【化 1 7 7】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

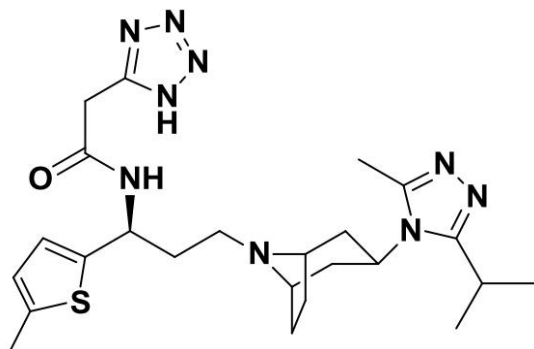
実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物158を得た。MS : 484.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

40

【 0 2 3 1】

実施例159： 化合物159の合成

【化 1 7 8】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

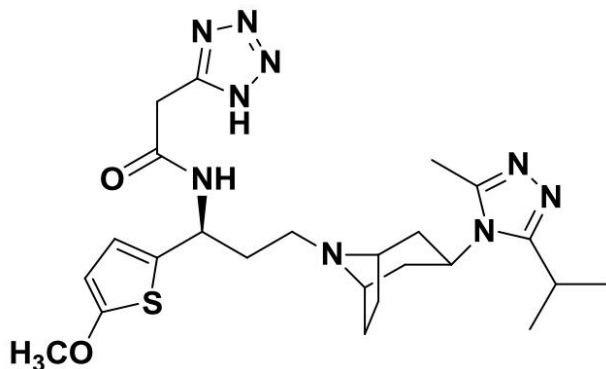
実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物159を得た。MS : 498.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【 0 2 3 2】

実施例160： 化合物160の合成

【化 1 7 9】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシチエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

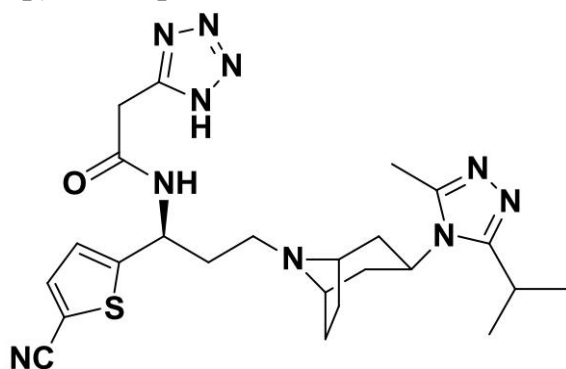
実施例5における2-1の代わりに化合物27-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物160を得た。MS : 514.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

40

【 0 2 3 3】

実施例161： 化合物161の合成

【化 1 8 0】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

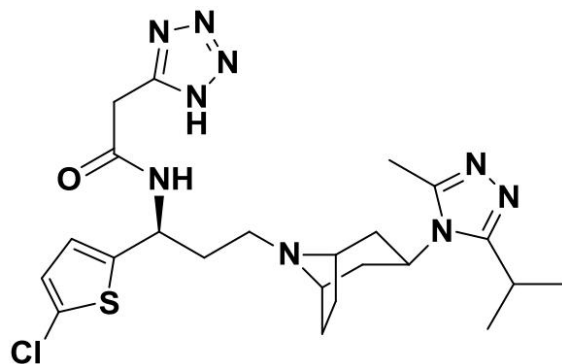
実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物161を得た。MS: 509.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【0 2 3 4】

実施例162: 化合物162の合成

【化 1 8 1】



30

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-クロロチエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

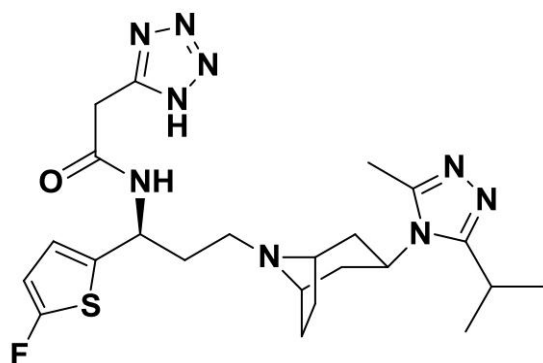
実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物162を得た。MS: 518.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 7.53 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

40

【0 2 3 5】

実施例163: 化合物163の合成

【化 1 8 2】



10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-フルオロチエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド

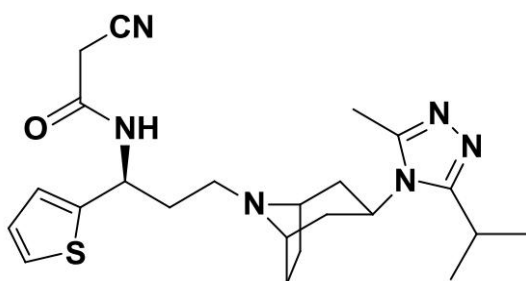
実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに1-(2H-テトラゾール-5-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物163を得た。MS : 502.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.63 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

20

【 0 2 3 6】

実施例164： 化合物164の合成

【化 1 8 3】



30

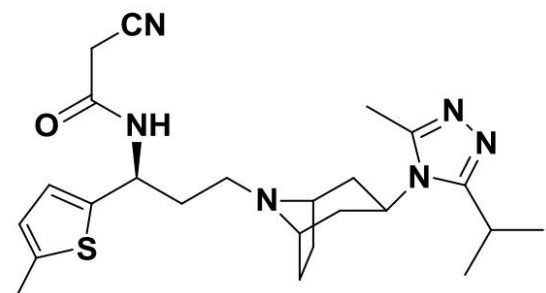
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物164を得た。MS : 441.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃) : δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【 0 2 3 7】

実施例165： 化合物165の合成

【化 1 8 4】



50

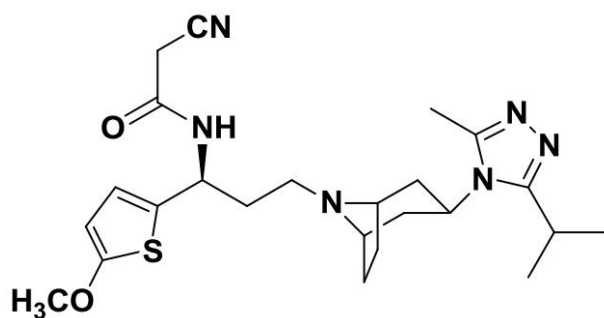
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メチルチエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物5-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物165を得た。MS：454.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【0238】

実施例166： 化合物166の合成

【化185】



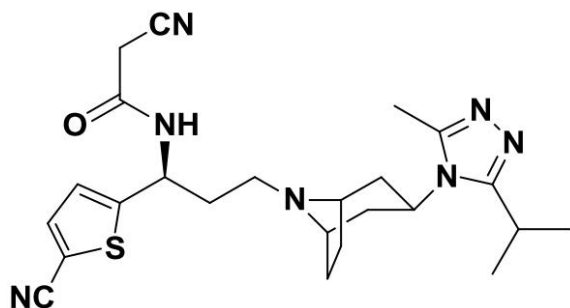
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-メトキシチエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物27-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物166を得た。MS：471.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【0239】

実施例167： 化合物167の合成

【化186】



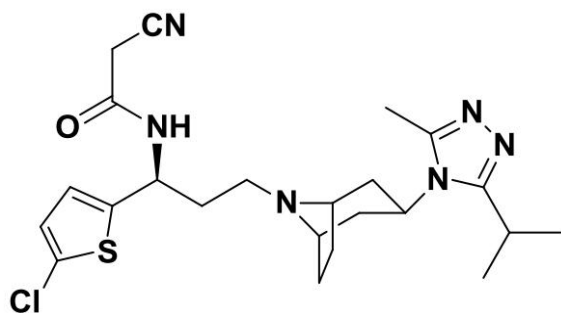
N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-シアノチエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物13-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物167を得た。MS：465.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【0240】

実施例168： 化合物168の合成

【化 1 8 7】



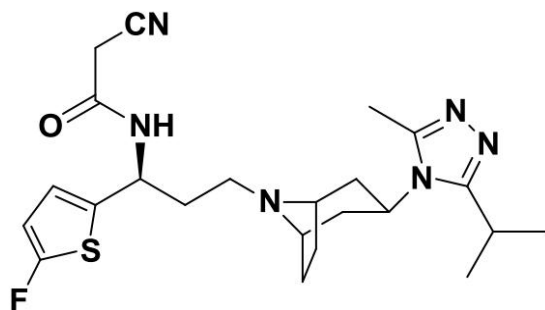
10

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド
 実施例5における2-1の代わりに化合物28-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物167を得た。MS：465.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【 0 2 4 1】

実施例169： 化合物169の合成

【化 1 8 8】

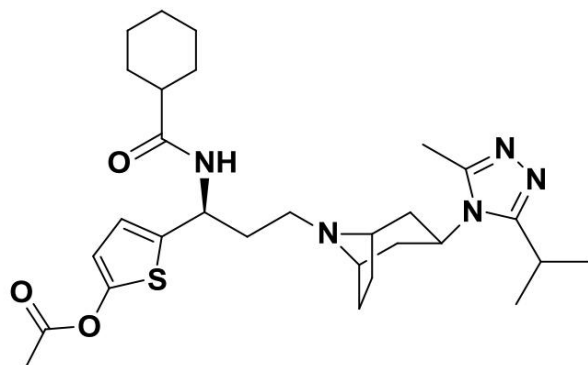


N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド
 実施例5における2-1の代わりに化合物7-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-シアノ酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物169を得た。MS：458.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃)：δ 7.48 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

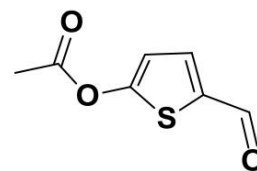
【 0 2 4 2】

実施例170： 化合物170の合成

【化 1 8 9】



40



32-1

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザ

50

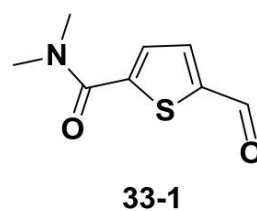
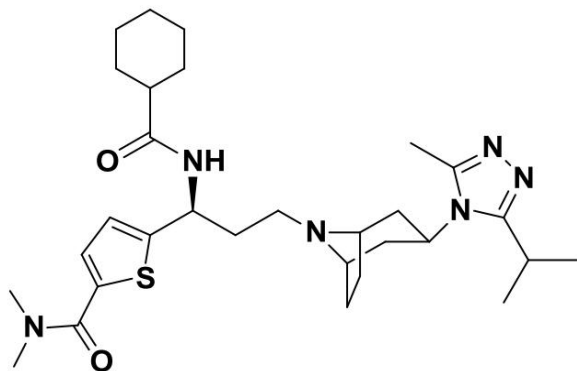
ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(5-アセチルオキシチエン-2-イル)プロピル]シクロヘキサン-1-カルボアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物32-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物170を得た。MS: 542.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.43(m, 2H), 5.79 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.43 (m, 5H), 2.28(s, 3H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

【0243】

実施例171: 化合物171の合成

【化190】



10

20

5-[(1S)-1-(シクロヘキシルホルミルアミノ)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-プロピル]-N,N-ジメチルチエン-2-カルボアミド

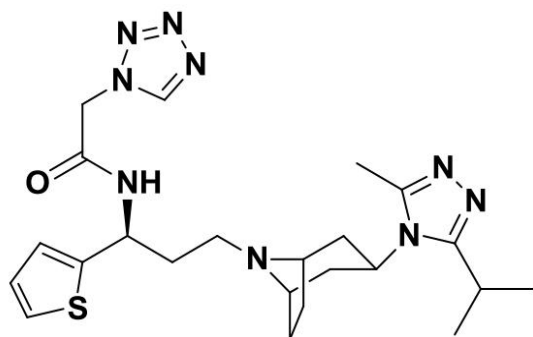
実施例5における2-1の代わりに化合物32-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりにシクロヘキサンカルボン酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物171を得た。MS: 555.2[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 6.43(m, 2H), 5.79 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93(s, 6H), 2.85(s, 6H), 2.43 (m, 5H), 2.16-1.93 (m, 13H), 1.93-1.61 (m, 10H), 1.36 (d, 6H)。

30

【0244】

実施例172: 化合物172の合成

【化191】



40

N-[(1S)-3-[exo-3-(3-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-1-(チエン-2-イル)プロピル]-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アセトアミド

実施例5における2-1の代わりに化合物1-1を、実施例5における1fの代わりに化合物2fを、実施例5における4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸の代わりに2-(1H-テトラゾール-1-イル)酢酸を使用し、合成方法は実施例5を参照し、合成して化合物172を得た。MS: 484.3[M+H]⁺。¹H-NMR(400Hz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.40 (m,

50

2H), 2.25-1.67 (m, 14H), 1.32 (d, 6H)。

【0245】

実験実施例

実施例1：カルシウム流阻害試験

実験装置：FlexStation II

実験材料：HEK293/CCR5-Gα16細胞系、Fluo-4calcium dye(蛍光-4カルシウムイオン色素)およびFlexStation装置。

実験原理：CCR5とGα16をコトランスフェクトした細胞系を構築することによって、受容体を活性化させると、Gα16タンパク質が活性化され、そしてホスホリパーゼC (PLC) が活性化されてIP3とDAGが生成され、IP3は細胞内の小胞体とミトコンドリアにおけるIP3受容体と結合することで、細胞内のカルシウムが放出される。そのため、細胞内のカルシウムの変化の測定は、CCR5活性化状態を検出する方法として使用することができる。Fluo-4/AMは、カルシウムイオンを測定するための蛍光カルシウムインジケータであり、非極性脂溶性化合物として、細胞に入った後、脂肪分解酵素の作用下で、AM基が解離し、Fluo-4を放出する。Fluo-4は極性分子なので、脂質二重膜を通過しにくく、Fluo-4を長時間に細胞内に残すことができる。最終的に、励起された蛍光強度を測定することによって、Gαタンパク質が活性化されたレベルを反映する。選別された化合物がCCR5を活性化させることができる場合、カルシウム流が大幅に増加する。それに対し、選別された化合物がCCR5を拮抗することができる場合、カルシウム流が大幅に減少する。

【0246】

実験手順：

1. 安定してCCR5を発現する前記HEK293細胞を96ウェルプレートに接種し、一晚培養した。
2. 細胞を接種したウェルの中の培養液を吸い取り、新しく調製した色素を40 μl/ウェルで入れ、37℃のインキュベーターで恒温で40分間インキュベートした。
3. カルシウム緩衝液で測定される薬物を、 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ の8段の濃度勾配に希釈し、均一に混合した。
4. 色素を吸い取って捨て、新しく調製したカルシウム緩衝液で1回洗浄した後、カルシウム緩衝液50 μlに替えた。
5. FlexStation II装置で検出し、第15秒から装置によって自動的に測定される薬物を溶解させたカルシウム緩衝液を25 μl入れ、最終的に525 nmにおける蛍光値を読み取った。

【0247】

実験結果：

【表 1】

表 1. 化合物のカルシウム流阻害試験の結果

化合物	CCR5 IC ₅₀ (nM)	化合物	CCR5 IC ₅₀ (nM)	化合物	CCR5 IC ₅₀ (nM)
1	36.56	39	1.412	139	12.32
2	32.57	42	15.90	140	13.73
3	1.953	43	8.340	141	8.36
4	15.04	64	4.628	142	9.55
5	29.68	65	1.625	143	13.89
6	6.904	66	2.015	144	8.53
7	35.23	70	9.45	145	13.32
8	21.92	73	8.23	146	1.75
9	79.34	88	9.26	147	2.48
10	36.56	112	10.37	148	3.42
13	3.397	113	8.14	149	7.89
14	2.334	114	9.27	150	2.22
15	9.222	115	10.32	151	3.45
16	2.234	116	15.57	152	7.98
17	2.547	117	16.13	153	13.45
18	3.733	118	16.87	154	23.14
19	21.52	119	4.77	155	8.23
20	5.145	120	27.72	156	9.85
21	11.89	121	32.32	157	1.23
22	1.051	122	24.52	158	14.86
23	27.26	123	12.13	159	8.76
24	44.61	124	11.25	160	1.34
25	37.85	125	12.19	161	8.36
26	5.063	126	21.97	162	1.85
27	11.42	127	22.94	163	13.32
28	68.02	128	17.52	164	7.38
29	7.282	129	14.2	165	8.29
30	24.04	130	18.51	166	6.54
31	9.763	131	6.57	167	7.98
32	8.354	132	22.2	168	1.54
33	25.01	133	1.785	169	6.32
34	143.4	134	22.13	170	1.38
35	270.4	135	8.279	171	1.64
36	31.78	136	22.13	172	9.385
37	9.334	137	8.23	Maraviroc	7.385
38	9.331	138	9.75	PF-232798	8.290

注：PF-232798とMaravirocは、いずれも陽性対照化合物（以下、同様）で、その構造は以下の通りである。

【0 2 4 8】

10

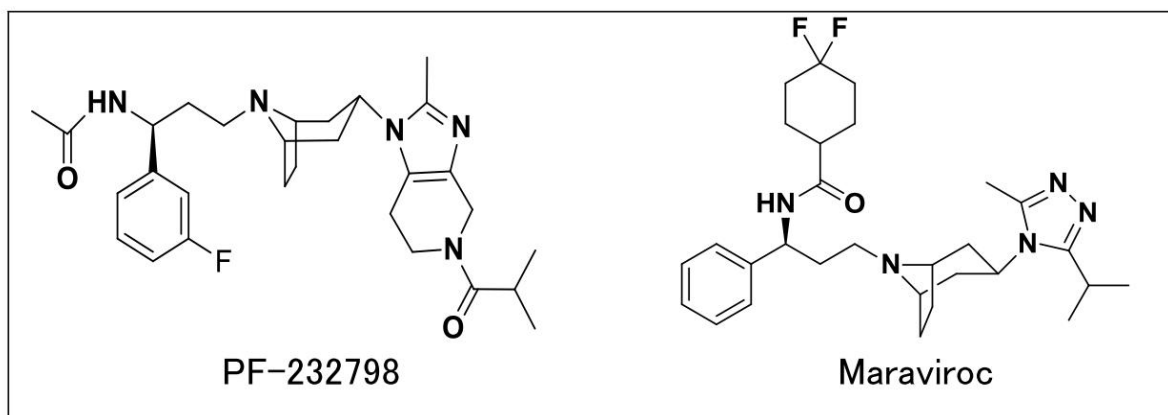
20

30

40

50

【化 1 9 2】



10

実験結論：上記表のデータから、化合物はいずれも優れたカルシウム流阻害作用を有し、それらの内、化合物3、6、13、14、16、17、18、20、22、26、29、39、64、65、66、119、123、124、131、133、146、147、148、150、151、157、160、162、164、166、168、169、170、171および172は陽性対照化合物よりも優れ、化合物15、21、27、31、32、37、38、135、137、138、141、142、149、152、155、156、159、161、165および167は陽性対照化合物と同等であることがわかった。

【0 2 4 9】

実施例2：タンパク質の熱的安定性アッセイ試験（CPM-assay）

20

実験原理：CCR5のタンパク質配列にシステインが多く存在し、ループ領域にあるシステインがジスルフィド結合を形成してタンパク質の三次構造を安定させると同時に、膜貫通領域にもすこし還元状態にある遊離のシステインが存在する。遊離のメルカプト基は蛍光色素CPMと結合し、波長387nmの入射光で励起されると波長436nmの励起光を放出するため、人為的に温度を上げていくと、膜タンパク質の三次構造が温度の上昇につれてゆるくなり、元々膜貫通領域にあった遊離のメルカプト基が露出し、蛍光色素と結合させた後、信号が強くなる変化が検出器によって検出される。これによって、信号強度の変化の midpoint の温度（ T_m ）の高さによって膜タンパク質の熱的安定性の高さを判断することができる。

【0 2 5 0】

実験手順：初歩的に精製したタンパク質の溶液を小濃縮管（100kd, 500ul）に移して濃縮し（1000rcf, 12min, 4°C）、毎回遠心終了後濃縮管を取り出して軽く振とうし、局部のタンパク質濃度の上昇による凝集沈殿を防止した。濃縮の最終体積は50 μ l程度とした。2mlEP管を取り、117 μ lの精製溶液（体積は好ましくは全体積で120 μ lとする）、1 μ lの蛍光色素cpm（自分で調製したもの）、2 μ lの濃縮されたタンパク質溶液（算出されたタンパク質溶液の濃度および濃縮後の体積から入れるタンパク質の量を3-5 μ gとした）を入れて室温で20minインキュベートした。キュベット（Qwan）に入れた後、不透明ガラスの面を外に向けて検出装置Caryにセットし、設定は、4~90°Cで1°C/分で上昇させ、プログラムを実行した。グラフィックソフトウェアでデータと図形を処理して T_m 値を得ると、異なる条件におけるタンパク質の熱的安定性の差異を比較することができる。

30

【0 2 5 1】

40

【表 2】

表 2. 化合物のタンパク質の熱的安定性実験の結果

化合物	T _m (°C)	化合物	T _m (°C)	化合物	T _m (°C)
1	60.59	10	63.21	21	64.68
2	65.23	13	65.32	22	68.21
3	67.71	14	68.10	23	63.90
4	65.64	15	64.30	24	62.31
5	57.31	16	71.32	25	62.31
6	58.56	17	66.97	26	71.02
7	57.21	18	71.73	Maraviroc	72.17
8	60.61	19	69.20		
9	61.32	20	70.27		

上記表2のデータから、化合物はいずれも優れたタンパク質安定化作用を有し、それらの内、化合物16、18、20および26は陽性対照化合物と同等であることがわかった。

【0252】

実施例3：体外抗HIV-1活性の初期選別試験

1. 実験材料：

リン酸塩緩衝液（PBS）、ストレプトマイシン硫酸塩（Streptomycin sulfate）、HEPES（N-2 (2-Hydroxyethyl) piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid)、MTT (3, (4,5-Dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tetrazolium bromide)、ペニシリン（Penicillin）、グルタミン（Glutamine）、2-メルカプトエタノール（2-Mercaptoethanol）、RPMI-1640、RPMI-1640完全培地およびウシ胎児血清（FBS）。

【0253】

2. HIV-1感染性滴定：

ウイルスはJohnson & Byingtonの方法で改良して滴定し、簡単に説明すると以下の通りである。HIV-1貯蔵液を96ウェルプレートで4倍希釈し、10段の勾配とし、各濃度に6つの重複ウェルを設け、同時に対照ウェルを6つ設けた。各ウェルにPHAで刺激したPBMC細胞100 μ l (5×10^6 /ml)を入れ、各ウェルの最終体積を200 μ lとした。37°C、5%CO₂で培養した。3日目に新鮮なRPMI-1640完全培地100 μ lを追加し、7日目に感染上清を収集し、0.5% Triton X100で上清を分解させ、ELISAでp24抗原を検出し、Reed & Muench方法でウイルスのTCID₅₀ (50% Tissue culture infection dose) を計算した。

【0254】

3. 化合物のHOS-CD4-CCR5、PM1およびPBMC細胞に対する毒性試験：

測定される化合物に対して96ウェルマイクロプレートにおいてRPMI-1640またはDMEM完全培地（10%FBS含有）で5倍の勾配希釈を行い、合計6つの希釈濃度で、各希釈濃度に3ウェルずつ、各ウェルに100 μ lずつとした。同時に薬物を含まない対照ウェルを設けた。各ウェルに 4×10^5 /mlのPM1、HOS-CD4-CCR5細胞または 5×10^6 /ml PHAで刺激したPBMC 100 μ lを入れた。37°C、5%CO₂で3日培養し（PBMCで7日培養し、培養の3日目に新鮮なRPMI-1640完全培地100 μ lを追加した）、MTT比色法で細胞毒性を検出した。ELx800マイクロプレートリーダーでOD値を測定し、測定波長は570nmで、参照波長は630nmであった。CC₅₀値（50% Cytotoxic concentration）を算出した。

【0255】

4. 化合物のHIV-1_{SF162}またはHIV-1_{Ba-L}に感染したHOS-CD4-CCR5細胞におけるウイルスの複製の抑制試験：

実験の前日に、 1×10^5 /mlのHOS-CD4-CCR5細胞を96ウェルプレートに各ウェル100 μ lずつ接種した。測定される化合物に対して96ウェルマイクロプレートにおいてDMEM完全培地

(10%FBS含有)で5倍の勾配希釈を行い(初期濃度は1 μ Mで、合計6つの希釈濃度)、各希釈濃度に3つの重複ウェルを設け、各ウェルに100 μ lずつとした。同時に薬物を含まない対照ウェルを設けた。細胞培養上清を捨て、100 μ lの薬物を入れて2hインキュベートした後、100 μ lのHIV-1_{SF162}およびHIV-1_{Ba-L}を入れて上清を希釈した。感染の1h後、遊離ウイルスを流し、さらに最終濃度が同様の薬物を入れた。マラビロク(MVC)を陽性薬物対照とした。37℃、5%CO₂で3日培養し、培養上清を収集し、最終濃度0.5%のTriton X-100で分解させて不活性化した。p24抗原を捕獲するELISA方法で薬物のHIV-1の複製に対する抑制作用を検出した。

【0256】

5. 化合物のHIV-1_{SF162}、HIV-1_{Ba-L}またはHIV-1_{KM018}に感染したPBMCにおけるウイルスの複製に対する抑制実験:

10

測定される化合物に対して48ウェル細胞培養プレートにおいてRPMI-1640完全培地(10%FBS含有)で5倍の勾配希釈を行い(初期濃度は1 μ Mで、合計6つの希釈濃度)、各ウェルに200 μ lずつとした。同時に薬物を含まない対照ウェルを設けた。濃度が 5×10^6 /mlのPHAで72h刺激したPBMCにウイルスを入れ(MOI=0.01)、均一に混合した後、希釈薬物を含む48ウェル細胞培養プレートに、各ウェル200 μ lずつ入れた。マラビロク(MVC)を陽性薬物対照とした。37℃、5%CO₂で7日培養し(3日目に同様の濃度の薬物を追加した)、培養上清を収集し、最終濃度0.5%のTriton X-100で分解させて不活性化した。p24抗原を捕獲するELISA方法で薬物のHIV-1の複製に対する抑制作用を検出した。

【0257】

20

6. 実験結果:

【表 3 - 1】

表 3. 化合物の HIV-1_{SF162} ウイルス株に感染した TZM-bl 細胞に対する抑制活性

化合物	CC ₅₀ (μg/mL)	EC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
1	>100	0.29	>340.14
2	>100	0.326	>306.75
3	>100	0.0024	>41666.67
4	42.761	1.46	29.29
6	>100	1.51	66.23
7	>100	2.34	50.31
8	>100	2.69	>37.17
9	>100	1.81	55.42
10	>100	1.42	>70.42
13	>100	0.18296	>1093.14
14	>200	0.00359	>55710.31
15	>200	0.31602	>632.87
16	>200	0.01179	>16963.53
17	>200	0.01295	>15444.02
18	>200	0.00123	>162601.63
19	85.74	0.00959	8940.56
20	69.68	0.00487	14308.01
21	>200	0.14993	>1333.96
22	>200	0.00153	>130718.95
23	>200	0.06001	>3332.78
25	>200	0.16801	>1190.41
26	>200	0.00558	>35842.29
27	96.141	0.511	188.14
28	>200	>40	—
29	>200	0.012	>16666.67
30	>200	0.060	>2150.54
31	>200	0.033	>5714.29
32	>200	>40	—
33	>200	0.147	>328.95
34	>200	>40	—
35	>200	>40	—
36	>200	>40	—
37	>200	0.647	>309.12
38	>200	2.610	>73.64
39	>200	1.020	>196.08
118	>200	0.669	>168.03
119	>200	0.738	>270.84
120	>200	0.831	>240.76
121	>200	0.328	>386.37
122	>200	0.690	>290.06
125	>200	0.286	>699.27

【表 3 - 2】

126	>200	0.091	>2207.68
127	>200	0.145	>1379.94
128	>200	0.174	>1150.82
129	>200	0.072	>1526.72
130	>200	0.053	>2562.98
131	>200	0.098	>1302.27
132	>200	0.097	>2063.25
133	>200	0.152	>1313.56
134	>200	0.113	>1772.41
135	>200	0.155	>1222.11
136	>200	0.011	>4834.51
Maraviroc	>200	0.00814	24570

10

【0259】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物はHIV-1_{SF162}ウイルス株に感染したTZM-bl細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物3、14、18、22および26は陽性対照化合物よりも優れ、化合物16、17、20および29は陽性対照化合物と同等であることがわかった。

20

【0260】

【表 4】

表 4、化合物の HIV-1_{SF162} ウイルス株に感染した PBMC 細胞に対する抑制活性

化合物	EC ₅₀ (ng/mL)	CC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
3	145.81	273.30	1874
14	1.58	267.79	169487
16	455.15	266.85	586.3
17	41.29	438.58	10621
18	92.74	345.12	3721
22	2.65	634.56	239456
29	5.05	>200	>39604

30

【0261】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物はHIV-1_{SF162}ウイルス株に感染したPBMC細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物14、22および29は高い治療指数を有し、化合物22の治療指数が239456と高かったことがわかった。

40

【0262】

【表 5】

表 5、化合物の HIV-1_{KM018} ウイルス株に感染した PBMC 細胞に対する抑制活性

化合物	EC ₅₀ (ng/mL)	CC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
3	15.66	273.30	17452.1
14	3.77	267.79	71031.8
16	554.66	266.85	481.1
17	>1000	438.58	<438.6
18	69.93	345.12	4935.2
22	5.33	634.56	119054.4
29	103.24	>200	1937.2

10

【0 2 6 3】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物は HIV-1_{KM018} ウイルス株に感染した PBMC 細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物 3、14 および 22 は高い治療指数を有し、化合物 22 の治療指数が 119054.4 と高かったことがわかった。

20

【0 2 6 4】

【表 6】

表 6、化合物の HIV-1_{Ba-L} ウイルス株に感染した PBMC 細胞に対する抑制活性

化合物	EC ₅₀ (ng/mL)	CC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
3	91.25	273.30	3328.9
14	19.72	267.79	13579.6
16	364.55	266.85	1301.1
17	847.67	438.58	438.6
18	289.12	345.12	2266.5
22	5.13	634.56	123695.9
29	235.84	>200	818.3

30

40

【0 2 6 5】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物は HIV-1_{Ba-L} ウイルス株に感染した PBMC 細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物 14 および 22 は高い治療指数を有し、化合物 22 の治療指数が 123695.9 と高かったことがわかった。

【0 2 6 6】

【表 7】

表 7、化合物の HIV-1_{Ba-L} ウイルス株に感染した HOS-CD4⁺-CCR5 細胞に対する抑制活性

化合物	EC ₅₀ (ng/mL)	CC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
3	17.15	334.35	19495
14	0.74	369.63	499500
16	10.46	343.09	32800
17	15.52	439.04	28288
18	3.40	506.78	149052
22	4.83	>800	>165631
29	21.87	>200	>9144

10

【0267】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物はHIV-1_{Ba-L} ウイルス株に感染したHOS-CD4⁺-CCR5細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物14、1617、18および22は高い治療指数を有し、化合物14の治療指数が499500と高かったことがわかった。

20

【0268】

【表 8】

表 8、化合物の HIV-1_{SF162} ウイルス株に感染した HOS-CD4⁺-CCR5 細胞に対する抑制活性

化合物	EC ₅₀ (ng/mL)	CC ₅₀ (μg/mL)	治療指数 (TI)
3	24.45	334.35	13674
14	13.06	369.63	28302
16	42.66	343.09	8042
17	50.86	439.04	8632
18	20.31	506.78	24952
22	9.15	>800	>87431
29	18.59	>200	>10758

30

【0269】

実験結論：上記表のデータから、本発明の化合物はHIV-1_{Ba-L} ウイルス株に感染したPBM C細胞試験では、いずれも低い体外細胞毒性と高い治療指数を有し、それらの内、化合物3、1418、22および29は高い治療指数を有し、化合物14の治療指数が28302と高かったことがわかった。

40

【0270】

実施例4：hERG抑制活性実験

1. 実験材料：

ウシ胎児血清(Gibco, Cat# 10099)、ハイグロマイシンB(Invitrogen, Cat# B13871010)、FluxORTM検出キット(Invitrogen, Cat #F0017)、96ウェルプレート(Corning, Cat#3894)、陽性対照のDofetilide、CisaprideおよびMaraviroc。

【0271】

2. 実験手順：

50

1. 一晚インキュベートしたCHO-hERG細胞にローディングバッファーを入れ、光を避けて常温で90分間インキュベートした。
2. ローディングバッファーを除去し、テスト緩衝液を入れた。
3. 化合物を細胞プレートに入れ、光を避けて20分間インキュベートした。
4. 細胞プレートをFDSSにセットし、毎秒1回で蛍光信号を計10秒記録し、10秒目に細胞に活性化緩衝液、毎秒1回で蛍光信号を計180秒記録した。
5. データを処理した。

【0 2 7 2】

3. 実験結果：

【表 9】

表 9. 化合物の hERG 抑制活性実験の結果

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
8	>40	22	10.58	103	3.47
12	9.45	26	3.51	107	>40
14	3.1	29	8.44	Dofetilide	0.09
16	3.02	43	1.36	Cisapride	0.19
18	1.89	65	0.84	Maraviroc	7.75
20	14.42	101	0.81		

実験結論：上記表のデータから、発明化合物のhERG抑制活性が弱く、それらの内、化合物8、12、20、22、29および107の抑制活性は陽性対照化合物よりも優れたことがわかった。

【0 2 7 3】

実施例5：ラットの薬物動態学試験

1. 実験手順：

体重150～220gの健康な雄ラット6匹を無作為に2群に3匹ずつ分けた。本発明の化合物14、16、17、18、22および29をそれぞれ胃内投与と静脈内注射で投与し、投与体積は10 mL/kgで、薬物をDMSO/ツイン80/生理食塩水（5：5：90，v/v/v）で調製した。試験前、12h断食し、水を自由に飲ませた。薬物を投与してから2h後、一緒に食事をさせた。

【0 2 7 4】

2. 採血の時点およびサンプルの処理：

胃内投与：投与後0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0および24h。

静脈内投与：投与後5min、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0および24h。

以上の所定の時点でラットの眼球後静脈叢から静脈血0.3mLを取り、EDTA-2K抗凝集管に置き、11000rpmで5 min遠心し、血漿を分離し、-20℃の冷蔵庫で冷凍した。

3. サンプルのテストおよびデータの分析

LC/MS/MS法でラットの血漿における各化合物の濃度を測定した。

ソフトWinNonlin 5.3(米国Pharsight社)の非コンパートメントモデルを使用して投与後の薬物動態学のパラメーターを算出した。

【0 2 7 5】

4. 実験結果：

【表 10】

表 10. 化合物のラットの体内における薬物動態学実験の結果

化合物	投与 様態	投与量 mg/kg	T _{max} h	C _{max} ng/mL	AUC _{0-t} ng/mL*h	AUC _{0-∞} ng/mL*h	MRT h	t _{1/2} h	CLz L/h/kg	F %
14	胃内 投与	20	4	266.2	1108	1190	3.33	2.12	/	7.85%
	静脈	10	0.25	6841	7053	7055	0.71	0.77	1.42	/
16	胃内 投与	20	0.25	631.3	1512.3	1512.3	2.11	1.16	/	14.8%
	静脈	10	0.25	4316.7	5114.9	5114.9	0.79	0.31	1.96	/
17	胃内 投与	20	0.5	121.8	347.9	364.5	2.31	1.78	/	46.6%
	静脈	10	0.25	245.9	373.5	394.5	1.42	2.22	25.4	/
18	胃内 投与	20	2	690.4	2801.1	3067.8	2.94	2.05	/	90.5%
	静脈	10	0.25	771.1	1547.0	1602.5	1.98	1.81	6.24	/
22	胃内 投与	20	2	306.4	1206	1259	2.55	1.55	/	14.5%
	静脈	10	0.25	3778	4154	4162	0.84	1.00	2.40	/
29	胃内 投与	20	2	580.2	1870.7	2790.3	4.79	32.84	/	40.1%
	静脈	10	0.25	1692.5	2330.2	2330.2	2.29	1.60	4.29	/

【0276】

化合物14：化合物14を20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間T_{max}は4hで、ピークに達した時の濃度C_{max}は266.2 ng/mlで、薬物-時間曲線下面積AUC_{0-t}は1108 ng・h/mLで、末端消失半減期t_{1/2}は2.12 hであった。化合物14を10 mg/kg静脈注射後、AUC_{0-t}は7053 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットの化合物14を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が7.85%であった。

化合物16：化合物16を20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間T_{max}は0.25 hで、ピークに達した時の濃度C_{max}は631.3 ng/mlで、薬物-時間曲線下面積AUC_{0-t}は1512.3 ng・h/mLで、末端消失半減期t_{1/2}は1.16 hであった。化合物16を10 mg/kg静脈注射後、AUC_{0-t}は5114.9 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットの化合物16を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が14.8%であった。

【0277】

化合物17：化合物17を20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間T_{max}は0.5hで、ピークに達した時の濃度C_{max}は121.8 ng/mlで、薬物-時間曲線下面積AUC_{0-t}は347.9 ng・h/mLで、末端消失半減期t_{1/2}は1.78 hであった。化合物17を10 mg/kg静脈注射後、AUC_{0-t}は373.5 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットの化合物17を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が46.6%であった。

化合物18：化合物18を20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間T_{max}は2hで、ピークに達した時の濃度C_{max}は690.4 ng/mlで、薬物-時間曲線下面積AUC_{0-t}は2801.1 ng・h/mLで、末端消失半減期t_{1/2}は2.05 hであった。化合物18を10 mg/kg静脈注射後、AUC_{0-t}は1547.0 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットの化合物18を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が90.5%であった。

【0278】

化合物22：化合物22を20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間T_{max}は2hで、ピークに達した時の濃度C_{max}は306.4 ng/mlで、薬物-時間曲線下面積AUC_{0-t}は1206 ng・h/mLで、末端消失半減期t_{1/2}は1.55 hであった。化合物22を10 mg/kg静脈注射後、AUC_{0-t}

$t_{1/2}$ は4154 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットの化合物22を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が14.5%であった。

化合物29：20 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間 T_{max} は2hで、ピークに達した時の濃度 C_{max} は580.2 ng/mLで、薬物-時間曲線下面積 AUC_{0-t} は1870.7 ng・h/mLで、末端消失半減期 $t_{1/2}$ は32.84 hであった。A29を10 mg/kg静脈注射後、 AUC_{0-t} は2330.2 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ラットのA29を20 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が40.1%であった。

【0279】

実験結論：以上の実験結果から、ラットの薬物動態学実験において、化合物18は90.5%と優れた絶対生物学的利用能を表し、化合物17および29も46.6%および40.1%と好適な絶対生物学的利用能を示し、市販薬のマラビロクMVC（その絶対生物学的利用能は5%と報告されている）を遥かに超えたことがわかる。

【0280】

実施例6：ビーグル犬の薬物動態学試験

1. 実験手順：

体重9～11kgの健康な雄ビーグル犬6匹を無作為に2群に3匹ずつ分けた。本発明の化合物22をそれぞれ胃内投与と静脈注射で投与し、投与体積はそれぞれ2 mL/kgと1 mL/kgで、胃内投与はDMSO:20%PEG400（4：96）で調製（懸濁）し、静脈投与はDMSO：ツイン80/生理食塩水（5:1:94）で調製した。試験前、12h断食し、水を自由に飲ませた。薬物を投与してから2h後、一緒に食事をさせた。

【0281】

2. 採血の時点およびサンプルの処理：

胃内投与：投与後0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0および24h。

静脈内投与：投与後5min、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0および24h。

以上の所定の時点で四肢静脈から静脈血0.6mLを取り、EDTA-2K抗凝集管に置き、11000rpmで5 min遠心し、血漿を分離し、-20℃の冷蔵庫で冷凍した。

3. サンプルのテストおよびデータの分析

LC/MS/MS法でビーグル犬の血漿における化合物22の濃度を測定した。

ソフトWinNonlin 5.3(米国Pharsight社)の非コンパートメントモデルを使用して投与後の薬物動態学のパラメーターを算出した。

【0282】

4. 実験結果：

【表11】

表 11. 化合物のビーグル犬の体内における薬物動態学実験の結果

化合物	投与 様態	投与量 mg/kg	T_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{0-t} ng/mL*h	$AUC_{0-\infty}$ ng/mL*h	MRT h	$t_{1/2}$ h	CLz L/h/kg	F %
22	胃内 投与	15	0.833	4613	5426	5520	2.11	3.89	/	9.98%
	静脈	3	/	/	10877	10889	1.65	1.73	0.278	/

化合物22：ビーグル犬に化合物22を15 mg/kg胃内投与後、血漿濃度がピークに達した時間 T_{max} は0.8333hで、ピークに達した時の濃度 C_{max} は4613 ng/mLで、薬物-時間曲線下面積 AUC_{0-t} は5426 ng・h/mLで、末端消失半減期 $t_{1/2}$ は3.89 hであった。化合物22を3 mg/kg静脈注射後、 AUC_{0-t} は10877 ng・h/mLで、投与量の正規化後、ビーグル犬に化合物22を15 mg/kg胃内投与後の絶対生物学的利用能が9.98%であった。

実験結論：以上の実験結果から、ビーグル犬の薬物動態学実験において、化合物22は優れた絶対生物学的利用能を表したことがわかる。

【0283】

実施例7：細菌復帰突然変異実験

1. 実験設計：

本発明化合物18および22が非代謝活性化（-S9）の条件でネズミチフス菌TA98およびTA100菌株に対して突然変異を誘発する作用があるかどうか検出した。TA98およびTA100の2種類の菌株を選んで化合物18および22に対して細菌復帰突然変異実験を行った。実験は、1、3、10、30、100、300、1000、3000および5000 $\mu\text{g}/\text{シャーレ}$ の9つの投与量および陰性対照と陽性対照を設け、-S9条件で実験を行い、各投与量はシャーレを3つずつとした。

2. 実験結果：

化合物18および22は、各投与量ではTA98およびTA100菌株に対して復帰突然変異の集落数の増加が見られず、各投与量では顕著な細菌毒性が見られなかった。本実験の条件では、化合物18および22はネズミチフス菌TA98およびTA100菌株に対して突然変異を誘発する作用がないと判断した。

【0284】

【表12】

表 12. 化合物 18 および 22 をネズミチフス菌 TA98 および TA100 菌株に作用させた場合の復帰突然変異の集落数(-S₉)

群および投与量 ($\mu\text{g}/\text{シャーレ}$)	復帰突然変異の集落数(Mean $\pm$ SD)			
	TA98		TA100	
	18	22	18	22
陰性対照	24 $\pm$ 2.5	24 $\pm$ 2.5	105 $\pm$ 5.5	105 $\pm$ 5.5
1	24 $\pm$ 5.0	23 $\pm$ 3.2	116 $\pm$ 9.0	107 $\pm$ 16.7
3	23 $\pm$ 2.6	24 $\pm$ 3.6	96 $\pm$ 10.0	109 $\pm$ 9.3
10	20 $\pm$ 2.3	23 $\pm$ 2.6	95 $\pm$ 13.1	112 $\pm$ 10.7
30	19 $\pm$ 1.5	21 $\pm$ 5.2	100 $\pm$ 8.3	90 $\pm$ 11.0
100	15 $\pm$ 4.6	23 $\pm$ 6.7	88 $\pm$ 0.6	97 $\pm$ 4.6
300	20 $\pm$ 4.2	23 $\pm$ 6.5	91 $\pm$ 18.2	102 $\pm$ 2.9
1000	18 $\pm$ 1.5	19 $\pm$ 6.4	106 $\pm$ 17.6	90 $\pm$ 6.5
3000	21 $\pm$ 1.5	22 $\pm$ 5.0	108 $\pm$ 6.9	86 $\pm$ 13.1
5000	20 $\pm$ 4.9	25 $\pm$ 7.2	95 $\pm$ 7.2	109 $\pm$ 17.5
陽性対照 *	999 $\pm$ 145.2	999 $\pm$ 145.2	1231 $\pm$ 146.1	1231 $\pm$ 146.1

* TA98:2-Nitrofluorene (20 $\mu\text{g}/\text{シャーレ}$);TA100:Methyl methanesulfonate (1300 $\mu\text{g}/\text{シャーレ}$)

* TA98:2-Nitrofluorene (20 $\mu\text{g}/\text{シャーレ}$);TA100:Methyl methanesulfonate (1300 $\mu\text{g}/\text{シャーレ}$)

実験結論：以上の実験結果から、本実験の条件では、化合物18および22はネズミチフス菌TA98およびTA100菌株に対して突然変異を誘発する作用がないことがわかる。

【0285】

実施例8：異なるサブファミリーのCYP450酵素の抑制活性実験

1. 実験材料：

VividR CYP450 Screening KitsやEnvision 2101マルチラベルプレートリーダー等。

2. 実験原理：

VividR CYP450 Screening KitsはCYP450のサブタイプ(CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4-TおよびCYP3A4-M)に対する作用を評価することができ、当該キットに提供される基質のVividRは水溶液で特異的にCYP450酵素によって強い蛍光を放出する産物に代謝される。

【0286】

3. 実験手順：

1. 相応のウェルにテスト化合物および陽性化合物を、対照ウェルにDMSOを入れた。
2. CYP450酵素をテスト化合物、陽性化合物、DMSO対照ウェルに入れ、酵素の代わりに酵素の希釈液を使用し、DMSOウェルに入れてテストの背景とした。さらに1分間振とうして均一に混合し、室温で20分間インキュベートした。
3. NADP^+ 再生系および基質を入れて反応を開始させ、室温で60分間インキュベートした。
4. Envision 2101マルチラベルプレートリーダーでプレートを読み取り、480 nmで励起し、530 nmで放出し、蛍光信号を記録した。

【0287】

4. 実験結果：

10

【表13】

表 13. 化合物の異なるサブファミリーの CYP450 酵素の抑制活性実験の結果

化合物 \ CYP450 酵素のサブタイプ (μM)	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
16	>25	>25	>25	15.1	12.3	21.7
17	>25	>25	>25	>25	>25	>25
18	>25	>25	>25	16.8	>25	>25
22	>25	>25	>25	>25	>25	>25
29	>25	>25	>25	>25	10.9	23.4
Maraviroc	>25	14.4	>25	>25	3.1	14.9

20

$\text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$ の場合は高抑制で、 $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10\mu\text{M}$ の場合は中度抑制で、 $\text{IC}_{50} > 10\mu\text{M}$ の場合は低抑制である。

$\text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$ の場合は高抑制で、 $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10\mu\text{M}$ の場合は中度抑制で、 $\text{IC}_{50} > 10\mu\text{M}$ の場合は低抑制である。

実験結論：化合物16、17、18、22、29のCYP450酵素の6つのサブタイプの抑制活性の IC_{50} 値はいずれも $10\mu\text{M}$ 超と弱く、市販薬のMaravirocよりも優れる。

【0288】

実施例9：ラットの4日間亜急性毒性試験

1. 実験目的：

30

初歩的にSDラットに4日間連続で本発明化合物18または22を胃内投与後の生体の毒性反応を評価し、毒性反応の潜在の標的器官を確認した。

2. 試験設計：

実験は、化合物18 (100と1000 mg/kg)、化合物22 (100と1000 mg/kg)の4つの投与量群を設け、同時に1つの溶媒対照群を設け、各群はラット4匹組ずつ、雄と雌を半々とした。全実験段階で毎日動物の臨床観察を行い、定期的に動物の体重を測定し、そして5日目にすべての動物に対して臨床病理検出および簡単な解剖を行った。

【0289】

3. 実験結果：

溶媒対照群の動物と比べ、化合物18 (100と1000 mg/kg) および化合物22 (100と1000 mg/kg) の投与量群では、一部の雄・雌の動物に体重増加の遅延または負増長が見られた。臨床観察、臨床病理検出 (血液学と血漿生物化学) および肉眼形態学観察ではいずれも薬物に関連する顕著な変化が見られなかった。

40

試験結論：以上のように、本実験条件では、SDラットに化合物18を4日間経口胃内投与する場合、無毒性反応投与量 (NOAEL) は1000 mg/kgである。SDラットに化合物22を4日間経口胃内投与する場合、無毒性反応投与量 (NOAEL) は1000 mg/kgである。このように、化合物は優れた安全性を有する。

【0290】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、この分野の技術者が本発

50

明を各種の変動や修正をすることができ、それらの等価の様態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるはずである。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01) A 6 1 P 31/18
- (74)代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
- (72)発明者 リウ, ホン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ウー, バイリー
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ツェン, ヨンタン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 シェ, シン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ジャン, ファーリャン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ペン, パンフェン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ルオ, ロンファ
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 リー, ジン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 リー, ジャン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ツー, ヤー
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 チェン, イン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ツァン, ハオナン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ヤン, リウメン
 中華人民共和国 上海 2 0 1 2 0 3、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
 5 5 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 ツォウ, ユー

- 中華人民共和国 上海 201203、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
55 オブ ツーチョンジー ロード
- (72)発明者 チェン, カイシャン
- 中華人民共和国 上海 201203、プードン ニュー エリア、ツァンジャン、ナンバー 5
55 オブ ツーチョンジー ロード

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 国際公開第2006/136917 (WO, A1)
国際公開第2012/177660 (WO, A1)
米国特許出願公開第2002/0193407 (US, A1)
国際公開第2005/007656 (WO, A1)
特表2008-501743 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)