(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-537062
(P2023-537062A)
(43)公表日　令和5年8月30日(2023.8.30)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*495/04*	*(2006.01)*	C07D	495/04	105A	4C050
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C063
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00		4C065
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00		4C071
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02		4C072

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全239頁）　最終頁に続く

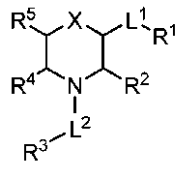
(21)出願番号　特願2023-508504(P2023-508504)
(86)(22)出願日　令和3年8月6日(2021.8.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(86)国際出願番号　PCT/CN2021/111236
(87)国際公開番号　WO2022/028586
(87)国際公開日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2020/107800
(32)優先日　令和2年8月7日(2020.8.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523041322
キラ ファーマシューティカルズ （スージョウ） リミテッド
中華人民共和国 ２１５０００ ジアンスー， スージョウ， スージョウ インダストリアル パーク， シンフー ストリート ２１８ エー４ ５０７
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｃ５ａＲ阻害剤としての化合物

(57)【要約】
本開示は、概して、Ｃ５ａ受容体阻害剤、その組成物、その使用方法およびその調製方法に関する。別の態様では、Ｃ５ａ媒介性障害を処置することを必要とする個体における、Ｃ５ａ媒介性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、または薬学的に許容されるその塩を個体に投与するステップを含む、方法が提供される。同様に、Ｃ５ａ媒介性疾患の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化２１４】



(I)

［式中、
Ｘは、－Ｏ－または－ＣＨＲ^{6}－であり、
ただし、Ｘが－Ｏ－である場合には、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であることを条件とし、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3\sim12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6\sim14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されており、
各Ｒ^{11}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＳＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、Ｃ$_{6\sim14}$アリール、－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン）Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン）Ｃ$_{6\sim14}$アリールであり、これらはそれぞれ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6\sim14}$アリールであるか、あるいは
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{3\sim12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリルまたはＣ$_{6\sim14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより独立して必要に応じて置換されており、
Ｑは、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン、－（Ｎ－Ｌ^{3}－Ｒ^{Q}）－または－Ｏ－であり、
Ｒ^{Q}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6\sim14}$アリールであり、
Ｌ^{3}は、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ$_{2}$－＊＊または結合であり、＊は、Ｎへの結合点を示し、＊＊は、Ｒ^{Q}への結合点を示し、Ｗは、Ｈ、Ｃ$_{3\sim12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6\sim14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されており、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{3\sim12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘ

テロアリールまたはC6～14アリールであり、前記C3～12シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリールおよびC6～14アリールは、1つまたは複数のR31によりそれぞれ独立して、必要に応じて置換されており、

各R31は、独立して、オキソ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、－CN、－OR3a、－SR3a、－NR3aR3b、－NO2、－C（O）R3a、－OC（O）R3a、－C（O）OR3a、－C（O）NR3aR3b、－OC（O）NR3aR3b、－NR3aC（O）R3b、－NR3aC（O）OR3b、－S（O）R3a、－S（O）2R3a、－NR3aS（O）R3b、－C（O）NR3aS（O）R3b、－NR3aS（O）2R3b、－C（O）NR3aS（O）2R3b、－S（O）NR3aR3b、－S（O）2NR3aR3b、－P（O）R3aR3b、C3～6シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、C6～14アリール、－（C1～6アルキレン）NR3aR3b、－（C1～6アルキレン）C3～6シクロアルキル、－（C1～6アルキレン）3～12員のヘテロシクリル、－（C1～6アルキレン）5～12員のヘテロアリールまたは－（C1～6アルキレン）C6～14アリールであり、これらはそれぞれ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、C1～6アルコキシおよび－CNからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、

R3aおよびR3bは、それぞれ独立して、H、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C3～12シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリールまたはC6～14アリールであるか、あるいは

R3aおよびR3bは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、3～12員のヘテロシクリルを形成し、これは、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、C1～6アルコキシおよび－CNからなる群から選択される1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、

R4、R5およびR6は、それぞれ独立して、H、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、－CN、ヒドロキシル、C1～6アルコキシ、C3～6シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリールまたはC6～14アリールであり、前記C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシ、C3～6シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリールおよびC6～14アリールは、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、C1～6アルコキシおよび－CNからなる群から選択される1つまたは複数の置換基によりそれぞれ独立して、必要に応じて置換されており、

R4とR5またはR5とR6は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環Bを形成してもよく、これは、1つまたは複数のR8により独立して必要に応じて置換されており、環Bは、C3～12シクロアルキルまたは3～12員のヘテロシクリルであり、

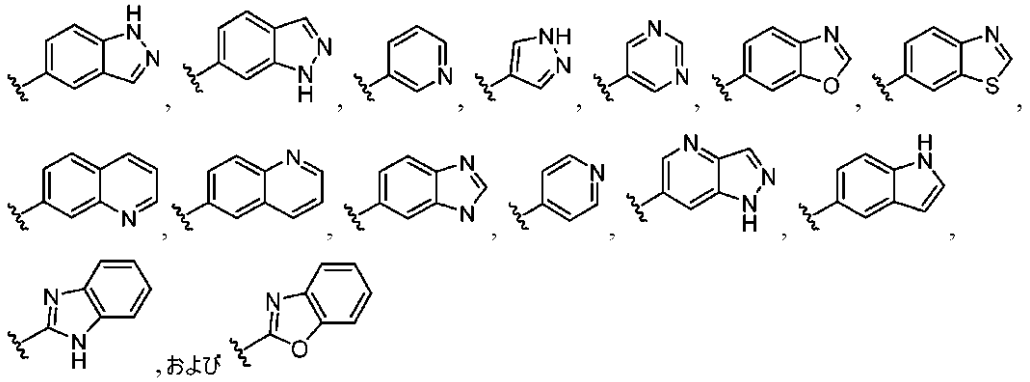
R4は、それが結合している炭素原子、前記炭素原子に隣接する窒素原子、L2、およびR3の部分と一緒になって、6～8員のヘテロシクリルを形成してもよく、

各R7は、独立して、オキソ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン、－CN、－OR7a、－SR7a、－NR7aR7b、－NO2、－C（O）R7a、－OC（O）R7a、－C（O）OR7a、－C（O）NR7aR7b、－OC（O）NR7aR7b、－NR7aC（O）R7b、－NR7aC（O）OR7b、－S（O）R7a、－S（O）2R7a、－NR7aS（O）R7b、－C（O）NR7aS（O）R7b、－NR7aS（O）2R7b、－C（O）NR7aS（O）2R7b、－S（O）NR7aR7b、－S（O）2NR7aR7b、－P（O）R7aR7b、C3～6シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、C6～14アリール、－（C1～6アルキレン）NR7aR7b、－（C1～6アルキレン）C3～6シクロアルキル、－（C1～6アルキレン）3～12員のヘテロシクリル、－（C1～6アルキレン）5～12員のヘテロアリールまたは－（C1～6アルキレン）C6～14アリールであり、これらはそれぞれ、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニ

ル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、
R^{7a}およびR^{7b}は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたは$C_{6～14}$アリールであるか、あるいは
R^{7a}およびR^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
各R^{8}は、独立して、オキソ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、－OR^{8a}、－SR^{8a}、－$NR^{8a}R^{8b}$、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）R^{8a}、－ＯＣ（Ｏ）R^{8a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{8a}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{8a}R^{8b}$、－ＯＣ（Ｏ）$NR^{8a}R^{8b}$、－NR^{8a}Ｃ（Ｏ）R^{8b}、－NR^{8a}Ｃ（Ｏ）OR^{8b}、－Ｓ（Ｏ）R^{8a}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{8a}$、－NR^{8a}Ｓ（Ｏ）R^{8b}、－Ｃ（Ｏ）NR^{8a}Ｓ（Ｏ）R^{8b}、－NR^{8a}Ｓ（Ｏ）$_2R^{8b}$、－Ｃ（Ｏ）NR^{8a}Ｓ（Ｏ）$_2R^{8b}$、－Ｓ（Ｏ）$NR^{8a}R^{8b}$、－Ｓ（Ｏ）$_2NR^{8a}R^{8b}$、－Ｐ（Ｏ）$R^{8a}R^{8b}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、$C_{6～14}$アリール、－（$C_{1～6}$アルキレン）$NR^{8a}R^{8b}$、－（$C_{1～6}$アルキレン）$C_{3～6}$シクロアルキル、－（$C_{1～6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（$C_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（$C_{1～6}$アルキレン）$C_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、
R^{8a}およびR^{8b}は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたは$C_{6～14}$アリールであるか、あるいは
R^{8a}およびR^{8b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
L^1は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合、－Ｃ（Ｏ）－、＊－CH_2－ＮＨ－＊＊または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－CH_2－＊＊であり、＊は、ピペリジンの炭素原子への結合点を示し、＊＊は、R^1への結合点を示し、
L^2は、－Ｃ（Ｏ）－、結合、－CH_2－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_2$－CH_2－＃＃であり、＃は、窒素原子への結合点を示し、＃＃は、R^3への結合点を示し、
ただし、Ｘが、－CHR^6－であり、R^4、R^5およびR^6が、すべてＨである場合には、以下の条件：
（１）L^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、＊－CH_2－ＮＨ－＊＊または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－CH_2－＊＊であること、
（２）L^2は、結合、－CH_2－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_2$－CH_2－＃＃であること、および
（３）R^2は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより置換されているフェニルであり、Ｑは、－（Ｎ－L^3－R^Q）－であり、R^Qは、５～１２員のヘテロアリールまたは$C_{6～14}$アリールであること
のうちの少なくとも１つが適用されることを条件とする］
の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項２】
R^4およびR^5が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環Ｂを形成し、この環が、１つまたは複数のR^8によって必要に応じて置換されている、請求項１に記載の

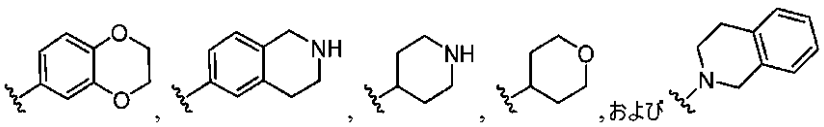
化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキルである、請求項１または２に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項４】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、シクロペンチルである、請求項３に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項５】
環Ｂが、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである、請求項１または２に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項６】
前記環Ｂが、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、テトラヒドロフラニルである、請求項５に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｂが、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、ピロリジニルである、請求項５に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項８】
各Ｒ^{8}が、独立して、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8a}であり、これらがそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンにより独立して必要に応じて置換されている、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｒ^{4}が、Ｈである、請求項１に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ｒ^{5}が、ＨまたはヒドロキシルでＨである、請求項１または９に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
Ｘが、－ＣＨＲ^{6}－であり、Ｒ^{6}が、Ｈである、請求項１～１０に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
Ｒ^{4}が、それが結合している炭素原子、前記炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^{2}、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、６～８員のヘテロシクリルを形成する、請求項１に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ^{1}が、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6}$～$_{14}$アリールである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ^{1}が、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、フェニルである、請求項１３に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項１５】
Ｒ^{1}が、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、５～１２員のヘテロアリールである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
Ｒ^{1}が、
【化２１５】



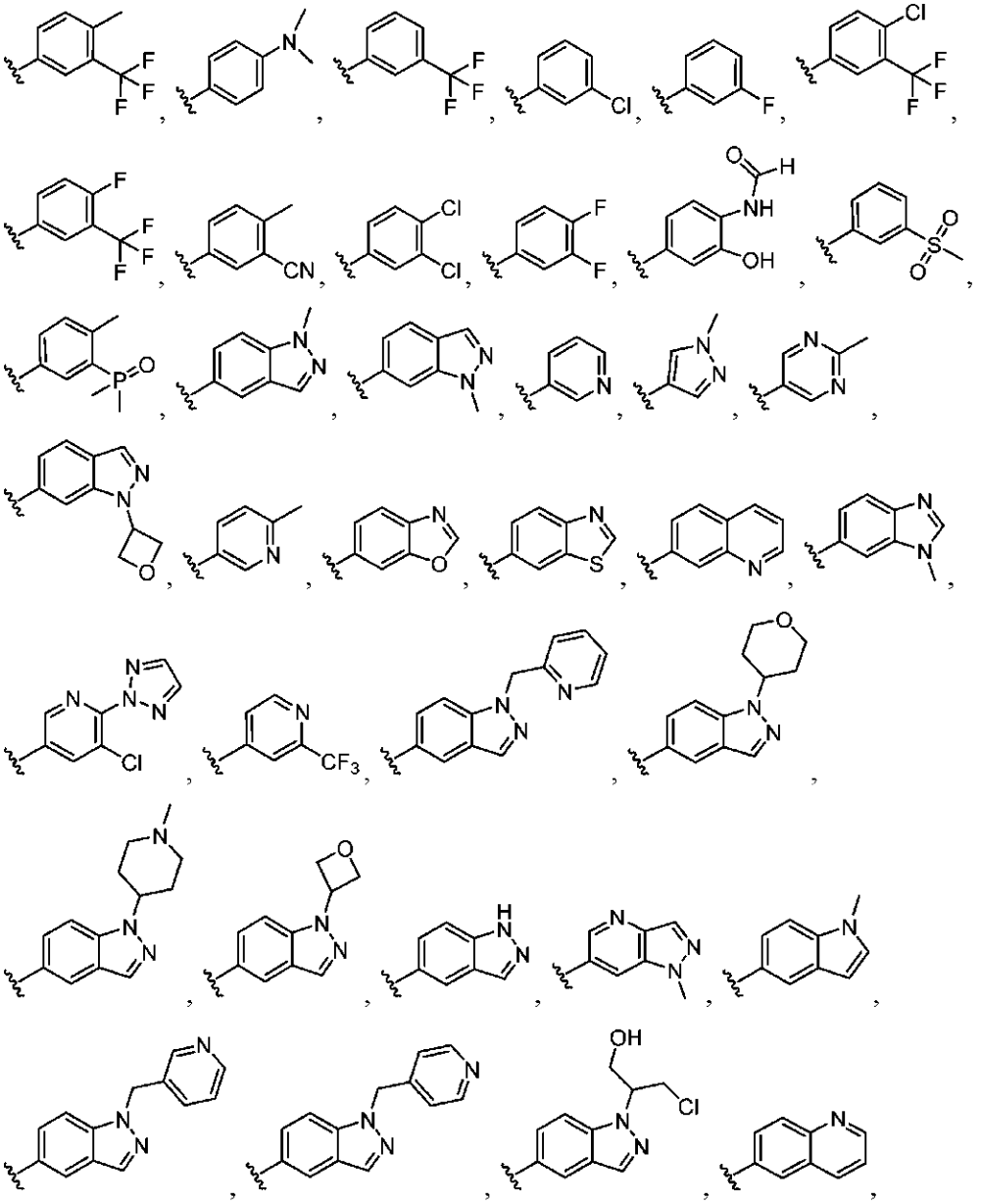
,および

からなる群から選択され、これらがそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されている、請求項１５に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｒ^{1}が、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ^{1}が、
【化２１６】

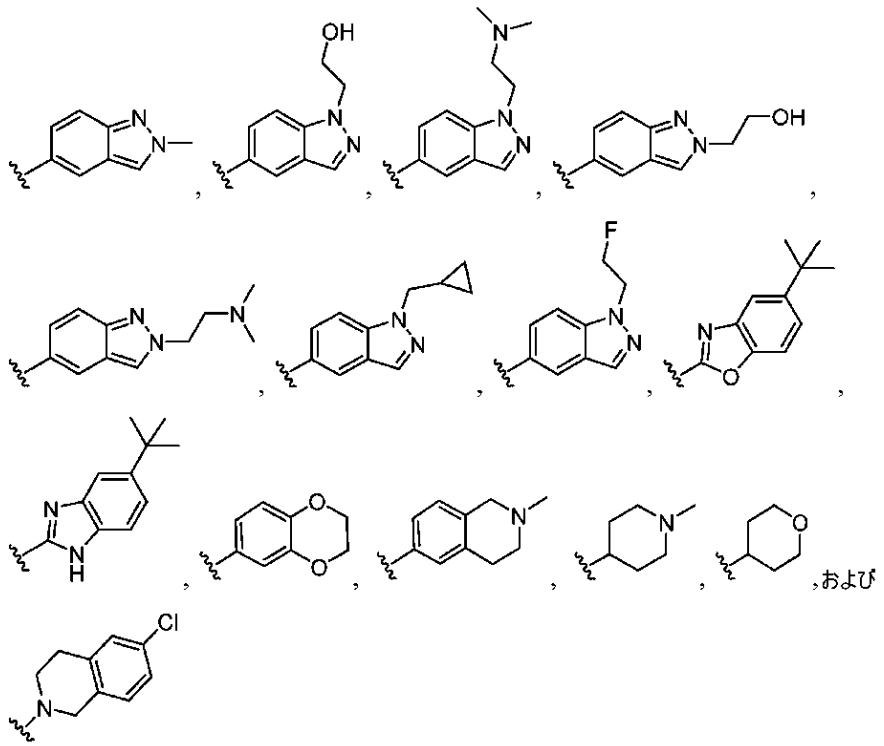


からなる群から選択され、これらがそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されている、請求項１７に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
各Ｒ^{11}が、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}または－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルであり、これらがそれぞれ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
Ｒ^{1}が、

【化２１７】



【化２１８】



からなる群から選択される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

R^2が、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されている、$C_{6\sim14}$アリールである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

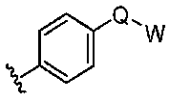
【請求項２２】

R^2が、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されているフェニルである、請求項２１に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

R^2が、

【化２１９】



である、請求項２２に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

Ｑが、$C_{1\sim6}$アルキレンである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

Ｑが、－CH_2－である、請求項２４に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

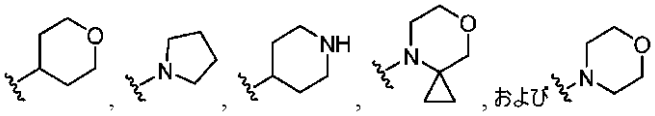
【請求項２６】

Ｑが、－Ｏ－である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項２７】
Ｑが、－（Ｎ－Ｌ^{3}－Ｒ^{Q}）－である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
Ｒ^{Q}が、Ｈである、請求項２７に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
Ｒ^{Q}が、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールである、請求項２７に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
Ｗが、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキルである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
Ｗが、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、
【化２２０】

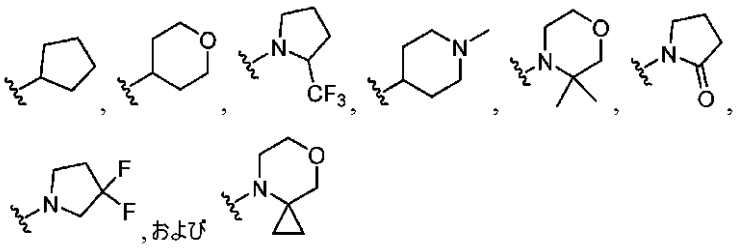


である、請求項３０に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
Ｗが、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
Ｗが、
【化２２１】



からなる群から選択され、これらがそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されている、請求項３２に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
各Ｒ^{7}が、独立して、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはハロゲンであり、前記Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１つまたは複数のハロゲンにより必要に応じて置換されている、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
Ｗが、

【化２２２】



からなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項３６】

Ｒ^{3}が、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6}$～$_{14}$アリールである、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項３７】

Ｒ^{3}が、１つまたは複数のＲ^{31}により必要に応じて置換されている、フェニルである、請求項３６に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

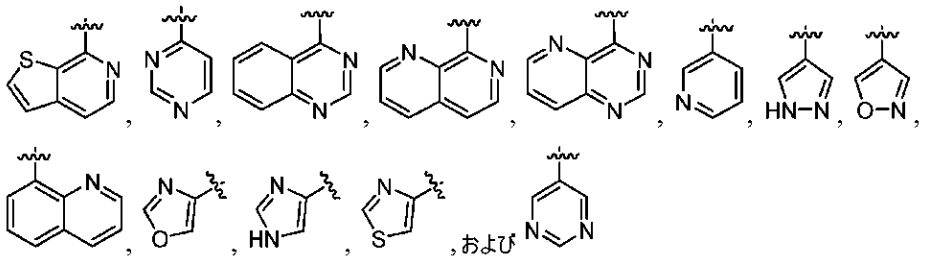
【請求項３８】

Ｒ^{3}が、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている、５～１２員のヘテロアリールである、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

Ｒ^{3}が、

【化２２３】



からなる群から選択され、これらがそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている、請求項３８に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

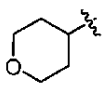
【請求項４０】

Ｒ^{3}が、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

Ｒ^{3}が、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている、

【化２２４】



である、請求項４０に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

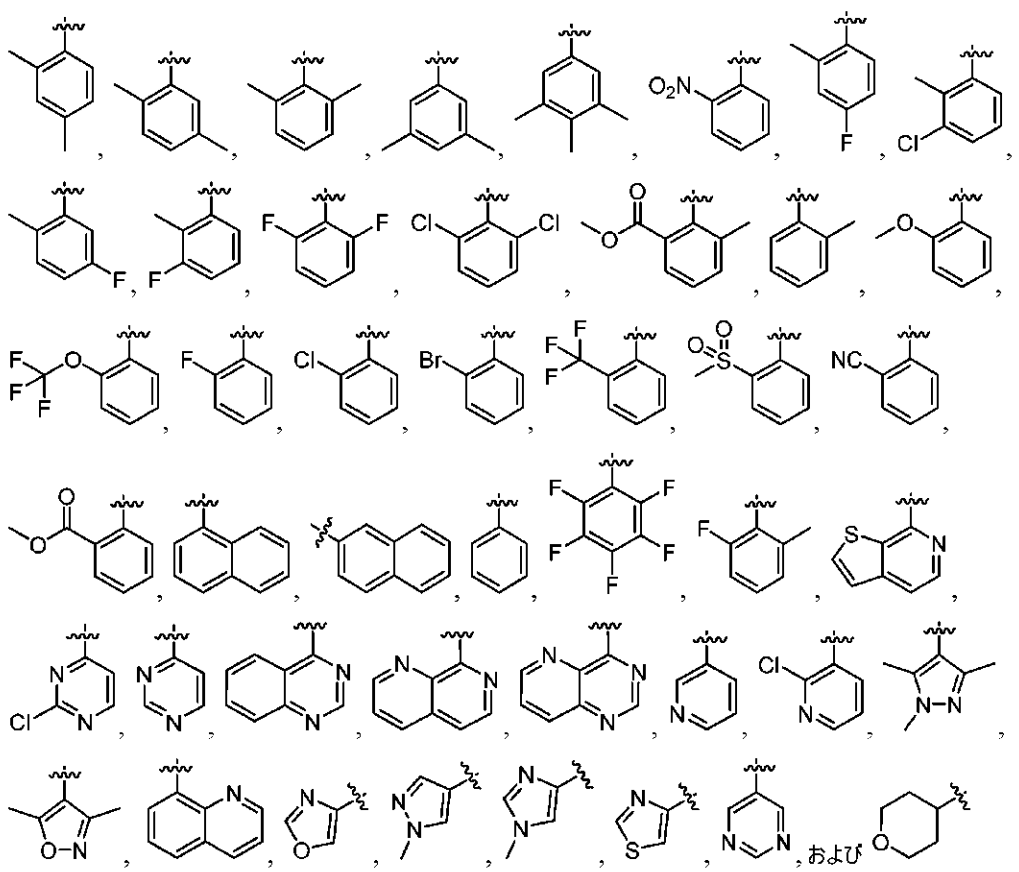
【請求項４２】

各R^{31}が、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－OR^{3a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{3a}または－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$であり、これらがそれぞれ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている、請求項１～４１のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４３】

R^3が、

【化２２５】



からなる群から選択される、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４４】

L^1が、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４５】

L^1が、結合である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４６】

L^1が、－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４７】

L^1が、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－CH_2－＊＊である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４８】

Ｌ^{1}が、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－＊＊である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項４９】

Ｌ^{2}が、－Ｃ（Ｏ）－である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項５０】

Ｌ^{2}が、結合である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項５１】

Ｌ^{2}が、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

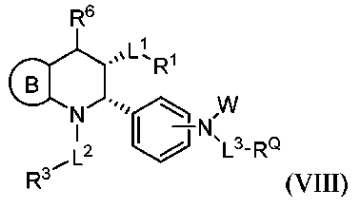
【請求項５２】

Ｌ^{2}が、＃－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＃＃である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項５３】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩ）

【化２２６】



(VIII)

のものである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５４】

表１中の化合物からなる群から選択される化合物、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項５５】

請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項５６】

請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩を含む、キット。

【請求項５７】

Ｃ５ａ受容体を請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、Ｃ５ａ受容体を阻害する方法。

【請求項５８】

対象における補体経路によって媒介される障害を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～５４のいずれか一項に記載の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法。

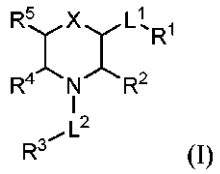
【請求項５９】

前記障害が、炎症性疾患、心血管もしくは脳血管疾患、または自己免疫疾患である、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

前記障害が、自己免疫疾患である、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記疾患または障害が、黄斑変性（ＭＤ）、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、虚血再灌流損傷、関節炎、関節リウマチ、ループス、潰瘍性大腸炎、脳卒中、術後全身性炎症症候群、喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、発作性夜間血色素尿症（ＰＮＨ）症候群、自己免疫溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ゴーシェ病、重症筋無力症、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、多発性硬化症、移植片遅延機能、抗体媒介性拒絶、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）、網膜中心動脈閉塞症（ＣＲＡＯ）、表皮水疱症、敗血症、敗血症性ショック、臓器移植、炎症（以下に限定されないが、心肺バイパス手術および腎臓透析に関連する炎症を含む）、Ｃ３糸球体症、膜性腎症、ＩｇＡ腎症、糸球体腎炎（以下に限定されないが、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）媒介性糸球体腎炎、ループス腎炎およびそれらの組合せを含む）、ＡＮＣＡ媒介性脈管炎、志賀毒素誘発性ＨＵＳおよび抗リン脂質抗体誘発性妊娠喪失、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、水疱性類天疱瘡、化膿性汗腺炎、疱疹状皮膚炎、スウィート症候群、壊疽性膿皮症、掌蹠膿疱症および膿疱性乾癬、リウマチ性好中球性皮膚症、角層下膿疱症、腸関連皮膚症－関節炎症候群、好中球性エクリン汗腺炎、線状ＩｇＡ疾患またはそれらの任意の組合せからなる群から少なくとも選択される、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０２０年８月７日出願のＰＣＴ国際出願番号ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１０７８００号の優先権の利益を主張し、その開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
分野
本開示は、Ｃ５ａ受容体阻害剤、その組成物、その使用方法およびその調製方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
Ｃ５ａは、補体タンパク質Ｃ５のタンパク質分解によって生成する７４アミノ酸ペプチドである。Ｃ５ａレベルの向上は、自己免疫性障害および炎症性障害などの障害に関連する。Ｃ５ａの効果は、Ｃ５ａ受容体（Ｃ５ａＲ）へのその結合によって媒介されると考えられている。したがって、Ｃ５ａＲの活性を阻害し、したがってＣ５ａのＣ５ａＲへの結合を阻害する治療薬が必要とされている。本開示は、Ｃ５ａＲ阻害剤である化合物を提供する。
【図面の簡単な説明】
【０００４】
【図１Ａ】図１Ａは、Ｃ５ａＲ化合物が、カニクイザルにおけるＣ５ａ誘発性好中球減少に及ぼす効果の実験設計を示す。
【０００５】
【図１Ｂ】図１Ｂは、カニクイザルにおけるヒトＣ５ａ誘発性好中球減少モデルにおける、化合物番号４７および４９のｉｎ　ｖｉｖｏでのレスキュー効果を示す。
【０００６】
【図２Ａ】図２Ａは、Ｃ５ａＲ化合物が、ヒトＣ５ａＲノックインマウスにおける、Ｃ５ａ誘発性好中球減少に及ぼす効果の実験設計を示す。
【０００７】
【図２Ｂ】図２Ｂは、ヒトＣ５ａＲノックインマウスにおけるヒトＣ５ａ誘発性好中球減少モデルにおける、化合物番号４９のｉｎ　ｖｉｖｏでのレスキュー効果を示す。

【０００８】
【図３】図３は、カニクイザルの全血液における顆粒球に対するＣ５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節が、１０ｍｇ／ｋｇの化合物番号４７および４９を事前経口投薬することによって遮断されたことを示す。
【０００９】
【図４】図４は、マウスの全血液中の好中球に関して、好中球に対するＣ５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節が、事前経口投薬することによる化合物番号４９によって遮断されたことを示す。
【００１０】
【図５】図５は、ヒトＣ５ａＲノックインマウスの全血液中の好中球に関して、好中球に対するＣ５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節が、事前経口投薬することによる化合物番号４７および８９によって遮断されたことを示す。
【００１１】
【図６】図６は、ヒトＣ５ａＲノックインマウスの全血液中の好中球に関して、好中球に対するＣ５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節が、事前経口投薬することによる化合物番号４７および４９によって遮断されたことを示す。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１２】
概要
一態様では、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｘ、L^1およびL^2は、本明細書において開示された通りである）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩が提供される。
【００１３】
別の態様では、本明細書に記載されている化合物、および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物が提供される。同様に、本明細書に記載されている化合物を含むキットが提供される。
【００１４】
別の態様では、Ｃ５ａ媒介性障害を処置することを必要とする個体における、Ｃ５ａ媒介性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載されている化合物、または薬学的に許容されるその塩を個体に投与するステップを含む、方法が提供される。同様に、Ｃ５ａ媒介性疾患の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載されている化合物または薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
詳細な説明
以下の説明は、本開示の例示的な実施形態を記載する。しかし、このような説明は、本開示の範囲に対する限定として意図されているのではなく、代わりに、例示的な実施形態の説明として提供されていることを認識すべきである。
定義
【００１６】
本明細書において使用する場合、以下の語、言い回しおよび記号は、一般に、それらが

使用される文脈が他を示す場合を除いて、以下に記載される通りの意味を有することが意図されている。

【００１７】

用語「約」とは、指定されている値の±１％、±３％、±５％または±１０％のばらつきを指す。例えば、「約５０」は、一部の実施形態では、４５～５５の範囲を含むことができる。本明細書における「約」の値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（および記載する）。例えば、「約Ｘ」と述べている記載は、「Ｘ」の記載を含む。

【００１８】

単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈が特に明確にそうでないと指示しない限り、複数の参照物を含む。したがって、例えば、「本化合物」への言及は、このような化合物の複数を含み、１つまたは複数の化合物、および当業者に公知のその等価物への言及を含む。

【００１９】

「アルキル」とは、非分岐状または分岐状の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書において使用する場合、アルキルは、１～１０個の炭素原子（すなわち、$C_{1～10}$アルキルまたは$C_{1}～C_{10}$アルキル）、１～８個の炭素原子（すなわち、$C_{1～8}$アルキルまたは$C_{1}～C_{8}$アルキル）、１～６個の炭素原子（すなわち、$C_{1～6}$アルキルまたは$C_{1}～C_{6}$アルキル）、または１～４個の炭素原子（すなわち、$C_{1～4}$アルキルまたは$C_{1}～C_{4}$アルキル）を有する。アルキル基の例には、以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシルおよび３－メチルペンチルが含まれる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が、化学名によって命名されるか、または分子式によって特定される場合、その数の炭素を有するすべての位置異性体が包含され得る。したがって、例えば、「ブチル」は、ｎ－ブチル（すなわち、－（CH_2）$_3CH_3$）、ｓｅｃ－ブチル（すなわち、－ＣＨ（CH_3）CH_2CH_3）、イソブチル（すなわち、－$CH_2CH(CH_3)_2$）およびｔｅｒｔ－ブチル（すなわち、－Ｃ（CH_3）$_3$）を含み、「プロピル」は、ｎ－プロピル（すなわち、－（CH_2）$_2CH_3$）およびイソプロピル（すなわち、－ＣＨ（CH_3）$_2$）を含む。

【００２０】

「アルキレン」とは、本明細書で定義されている二価アルキル基を指す。

【００２１】

「ハロアルキル」とは、上で定義した非分岐状または分岐状アルキル基であって、１個または複数の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、アルキル基を指す。例えば、ある残基が、１個より多いハロゲンで置換されている場合、この残基は、結合したハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって呼ばれ得る。ジハロアルキルおよびトリハロアルキルとは、２個の（「ジ」）または３個の（「トリ」）ハロ基により置換されているアルキルを指し、そのハロ基は、同じハロゲンであってもよいが必ずしも同じでなくてもよい。ハロアルキルの例としては、ジフルオロメチル（－CHF_2）およびトリフルオロメチル（－CF_3）が挙げられる。

【００２２】

「ヘテロアルキル」とは、炭素原子のうちの１個または複数（および任意の関連する水素原子）が、同じまたは異なるヘテロ原子基によりそれぞれ独立して置き換えられているアルキル基を指す。用語「ヘテロアルキル」は、炭素およびヘテロ原子を有する非分枝状または分枝状の飽和鎖を含む。例として、１個、２個または３個の炭素原子は、同じまたは異なるヘテロ原子基により、独立して置き換えられていてもよい。ヘテロ原子基には、以下に限定されないが、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－などが含まれる。本明細書において使用する場合、ヘテロアルキルは、１～８個の炭素原子または１～４個の炭素原子；および１～３個のヘテロ原子基、１～２個のヘテロ原子基また

は１個のヘテロ原子基を含む。
【００２３】
「ヘテロアルキレン」とは、本明細書で定義されている二価ヘテロアルキル基を指す。
【００２４】
「アルコキシ」とは、基「－Ｏ－アルキル」を指す。アルコキシ基の例には、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシおよび１，２－ジメチルブトキシが含まれる。
【００２５】
「アルケニル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有し、２～２０個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim20}$アルケニルまたはC_2～C_{20}アルケニル）、２～８個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim8}$アルケニルまたはC_2～C_8アルケニル）、２～６個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim6}$アルケニルまたはC_2～C_6アルケニル）または２～４個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim4}$アルケニルまたはC_2～C_4アルケニル）を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、以下に限定されないが、エテニル、プロペニルおよびブタジエニル（例えば、１，２－ブタジエニルおよび１，３－ブタジエニル）が含まれる。
【００２６】
「アルキニル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有し、２～２０個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim20}$アルキニルまたはC_2～C_{20}アルキニル）、２～８個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim8}$アルキニルまたはC_2～C_8アルキニル）、２～６個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim6}$アルキニルまたはC_2～C_6アルキニル）または２～４個の炭素原子（すなわち、$C_{2\sim4}$アルキニルまたはC_2～C_4アルキニル）を有するアルキル基を指す。用語「アルキニル」は、１つの三重結合および１つの二重結合を有する基も含む。
【００２７】
「アリール」とは、単環（例えば、単環式）または多環（例えば、二環式または三環式）（縮合系を含む）を有する、芳香族炭素環式基を指す。本明細書において使用する場合、アリールは、６～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{6\sim20}$アリールまたはC_6～C_{20}アリール）、６～１２個の炭素環原子（すなわち、$C_{6\sim12}$アリールまたはC_6～C_{12}アリール）または６～１０個の炭素環原子（すなわち、$C_{6\sim10}$アリールまたはC_6～C_{10}アリール）を有する。アリール基の例には、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、フルオレニルおよびアントリルが含まれる。しかし、アリールは、決して、下記に定義されるヘテロアリールを包含も、それと重複もしない。１つまたは複数のアリール基が、ヘテロアリールと縮合する場合、生じる環系は、ヘテロアリールである。１つまたは複数のアリール基が、ヘテロシクリルと縮合する場合、生じる環系は、ヘテロシクリルである。
【００２８】
「シクロアルキル」とは、単環、または縮合、架橋およびスピロ環系を含めた多環を有する、飽和または部分不飽和な環式アルキル基を指す。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも１つの二重結合を有する環式基）および少なくとも１つのsp^3炭素原子を有する炭素環式縮合環系（すなわち、少なくとも１つの非芳香環）を含む。本明細書において使用する場合、シクロアルキルは、３～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim20}$シクロアルキルまたはC_3～C_{20}シクロアルキル）、３～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim12}$シクロアルキルまたはC_3～C_{12}シクロアルキル）、３～１０個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim10}$シクロアルキルまたはC_3～C_{10}シクロアルキル）、３～８個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim8}$シクロアルキルまたはC_3～C_8シクロアルキル）または３～６個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたはC_3～C_6シクロアルキル）を有する。単環式基には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチ

ルおよびシクロオクチルが含まれる。さらに、シクロアルキルという用語は、任意の非芳香環を包含することが意図されており、シクロアルキルは、分子の残部への結合に関わりなく、アリール環に縮合していてもよい。またさらに、シクロアルキルは、同じ炭素原子上での置換のための２つの位置が存在する場合、「スピロシクロアルキル」も含む。

【００２９】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個または複数の環ヘテロ原子を有する、単環、多環または縮合多環を有する芳香族基を指す。本明細書において使用する場合、ヘテロアリールは、１～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{1\sim20}$ヘテロアリール）、３～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim12}$ヘテロアリール）または３～８個の炭素環原子（すなわち、$C_{3\sim8}$ヘテロアリール）、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、１～５個の環ヘテロ原子、１～４個の環ヘテロ原子、１～３個の環ヘテロ原子、１～２個の環ヘテロ原子または１個の環ヘテロ原子を含む。ある特定の例では、ヘテロアリールは、それぞれが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子、１～３個の環ヘテロ原子、１～２個の環ヘテロ原子または１個の環ヘテロ原子を独立して有する、５～１４員の環系、５～１２員の環系、５～１０員の環系、５～７員の環系または５～６員の環系を含む。少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環または縮合多環を有する、任意の芳香環は、分子の残部への結合に関わりなく（すなわち、縮合環のいずれの１つを介しても）、ヘテロアリールとみなされる。ヘテロアリールは、上で定義されているアリールを包含も、それと重複もしない。

【００３０】

「ヘテロシクリル」とは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、１個または複数の環ヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和な環式アルキル基を指す。用語「ヘテロシクリル」には、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも１つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基およびスピロヘテロシクリル基が含まれる。ヘテロシクリルは、単環または多環とすることができ、この場合、多環は、縮合、架橋またはスピロであってもよく、１つまたは複数（例えば、１～３つ）のオキソ（＝Ｏ）またはＮ－オキシド（$N^{+}-O^{-}$）部分を含んでもよい。少なくとも１個のヘテロ原子を含有する任意の非芳香環は、結合に関わりなく（すなわち、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合することができる）、ヘテロシクリルとみなされる。さらに、ヘテロシクリルという用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を含有する任意の非芳香環を包含することが意図されており、非芳香環は、分子の残部への結合に関わりなく、アリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよい。本明細書において使用する場合、ヘテロシクリルは、２～２０個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim20}$または$C_{2}\sim C_{20}$ヘテロシクリル）、２～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim12}$または$C_{2}\sim C_{12}$ヘテロシクリル）、２～１０個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim10}$または$C_{2}\sim C_{10}$ヘテロシクリル）、２～８個の環炭素原子（すなわち、$C_{2\sim8}$または$C_{2}\sim C_{8}$ヘテロシクリル）、３～１２個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim12}$または$C_{3}\sim C_{12}$ヘテロシクリル）、３～８個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim8}$または$C_{3}\sim C_{8}$ヘテロシクリル）または３～６個の環炭素原子（すなわち、$C_{3\sim6}$または$C_{3}\sim C_{6}$ヘテロシクリル）を有し、窒素、硫黄または酸素から独立して選択される、１～５個の環ヘテロ原子、１～４個の環ヘテロ原子、１～３個の環ヘテロ原子、１～２個の環ヘテロ原子または１個の環ヘテロ原子を有する。ある特定の例では、ヘテロシクリルは、それぞれが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子、１～３個の環ヘテロ原子、１～２個の環ヘテロ原子または１個の環ヘテロ原子を独立して有する、３～１４員の環系、３～１２員の環系、５～１０員の環系、５～７員の環系または５～６員の環系を含む。

【００３１】

「オキソ」とは、＝Ｏを指す。

【００３２】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【００３３】

用語「必要に応じた」または「必要に応じて」は、後に記載されている事象または状況が、行われても行われなくてもよいことを意味する。用語「必要に応じて置換されている」とは、指定した原子または基のいずれか１個または複数（例えば、１～５、１～４、１～３、１～２、２～５、２～４、２～３、３～５または３～４個）の水素原子が、医薬品化学において一般に使用される置換基原子または基によって置き換えられていてもいなくてもよいことを指す。各置換基は、同じであっても、異なっていてもよい。

【００３４】

「個体」は、本明細書において使用する場合、ヒトを含む哺乳動物である。一部の実施形態では、個体は、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、霊長類、げっ歯類またはヒトを含む。一部の実施形態では、個体は、ヒトである。

【００３５】

本明細書において使用する場合、「処置」または「処置すること」は、臨床結果を含めた、有益な、または所望の結果を得るための手法である。本開示の目的で、有益なまたは所望の結果には、以下に限定されないが、以下のうちの１つまたは複数が含まれる：疾患もしくは障害に起因する１つまたは複数の症状を低下させること、疾患もしくは障害の程度を軽減すること、疾患もしくは障害を安定化させる（例えば、疾患もしくは障害の悪化を予防する、もしくは遅延させる）こと、疾患もしくは障害の発生もしくは再発を遅延させること、疾患もしくは障害の進行を遅延もしくは減速させること、疾患もしくは障害状態を改善すること、疾患もしくは障害の寛解を実現する（部分的であるか、完全であるかに関わらない）こと、疾患もしくは障害を処置するために必要な１種もしくは複数種の他の薬物治療の用量を減らすこと、疾患もしくは障害を処置するために使用される別の薬物治療の効果を増強すること、疾患もしくは障害の進行を遅延させること、クオリティオブライフを増大すること、および／または患者の生存を延ばすこと。同様に、疾患または障害の病理学的帰結の低減は、「処置」によって包含される。本開示の方法は、処置のこれらの態様のうちのいずれか１つまたは複数を企図する。

【００３６】

本明細書において使用される用語「治療有効量」とは、指定された障害、状態または疾患の症状の１つまたは複数を改善する、緩和する、減少させるおよび／または遅延させるなどの、指定された障害、状態または疾患を処置するのに十分な、化合物または組成物の量を指す。がんまたは他の望ましくない細胞増殖に関しては、治療有効量は、腫瘍を縮小するおよび／もしくは腫瘍の成長速度を低下させる（腫瘍成長を抑制するなど）のに、または他の望ましくない細胞増殖を予防もしくは遅延させるのに、十分な量を含む。一部の実施形態では、治療有効量は、発症を遅延させるのに十分な量である。一部の実施形態では、治療有効量は、発生および／または再発を予防または遅延させるのに十分な量である。治療有効量は、１回または複数回の投与で投与され得る。

【００３７】

用語「担体」とは、本明細書において使用する場合、細胞または組織への化合物の取り込みを容易にする、比較的非毒性の化学化合物または作用剤を指す。

【００３８】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」とは、生物学的にも他の点でも望ましくないものではない材料を意味し、例えば、材料が、顕著な望ましくない生物学的効果をいずれも引き起こすことも、それが含有される組成物の他の構成成分のいずれかと有害に相互作用することもなく、患者に投与される医薬組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される担体または添加物は、毒性学的および製造試験の必要な標準を好ましくは満足する、ならびに／または米国食品医薬品局によって作成された不活性成分ガイドに含まれている。

【００３９】

「薬学的に許容される塩」は、生物学的にも他の点でも望ましくないことがなく、かつ

個体に薬物または医薬品として投与することができる、遊離（非塩）化合物の生物活性の少なくとも一部を保持する塩である。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩であってもよい。薬学的に許容される酸付加塩の例には、以下に限定されないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩　スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩（tartrate）、メタンスルホン酸塩などが含まれる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩およびガラクツロン酸塩などの、アミノ酸の塩が企図される。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される塩基付加塩であってもよい。無機塩基に由来する薬学的に許容される塩基付加塩には、以下に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが含まれる。有機塩基に由来する薬学的に許容される塩基付加塩には、以下に限定されないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジンおよびＮ－エチルピペリジンが含まれる。

【００４０】

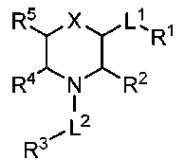
本明細書において使用する場合、用語「添加物」は、活性成分として本開示の化合物を含有する錠剤などの、薬物または医薬品の生成に使用することができる、不活性または非活性物質を意味する。結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮／カプセル封入助剤、クリーム剤またはローション剤、滑沢剤、非経口投与用の溶液剤、チュアブル錠剤用の材料、甘味剤または着香料、懸濁化剤／ゲル化剤または湿式造粒剤として使用される任意の物質を非限定的に含む、添加物という用語によって様々な物質が包含されてもよい。結合剤には、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが含まれる；コーティング剤には、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ゲランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティング剤などが含まれる；圧縮／カプセル封入助剤には、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースｄｃ（ｄｃ＝「直接圧縮可能」）、はちみつｄｃ、ラクトース（無水物または一水和物；必要に応じてアスパルテーム、セルロースまたは微結晶セルロースと組み合わされる）、デンプンｄｃ、スクロースなどが含まれる；崩壊剤には、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ゲランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが含まれる；クリーム剤またはローション剤には、例えば、マルトデキストリン、カラゲナンなどが含まれる；滑沢剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが含まれる；チュアブル錠剤用の材料には、例えば、デキストロース、フルクトースｄｃ、ラクトース（一水和物、必要に応じてアスパルテームまたはセルロースと組み合わされる）などが含まれる；懸濁化剤／ゲル化剤には、例えば、カラゲナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが含まれる；甘味剤には、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースｄｃ、ソルビトール、スクロースｄｃなどが含まれる；および湿式造粒剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶セルロースなどが含まれる。

化合物

【００４１】

一態様では、式（Ｉ）：

【化２】



(I)

（式中、
Ｘは、－Ｏ－または－ＣＨＲ^{6}－であり、
ただし、Ｘが－Ｏ－である場合には、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－であることを条件とし、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されており、
各Ｒ^{11}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＳＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、Ｃ$_{6～14}$アリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであるか、あるいは
Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリルまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより独立して必要に応じて置換されており、
Ｑは、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、－（Ｎ－Ｌ^{3}－Ｒ^{Q}）－または－Ｏ－であり、
Ｒ^{Q}は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、Ｌ^{3}は、－Ｃ（Ｏ）－、＊－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＣＨ$_{2}$－＊＊または結合であり、＊は、Ｎへの結合点を示し、＊＊は、Ｒ^{Q}への結合点を示し、
Ｗは、Ｈ、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されており、
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールおよびＣ$_{6～14}$アリールは、１つまたは複数のＲ^{31}によりそれぞれ独立して、必要に応じて置換されており、
各Ｒ^{31}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アル

キニル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{3a}、－ＳＲ^{3a}、－ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－ＮＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{3b}、－ＮＲ^{3a}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{3b}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{3a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3a}、－ＮＲ^{3a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{3b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{3b}、－ＮＲ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{3a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{3b}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{3a}Ｒ^{3b}、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、Ｃ$_{6～14}$アリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{3a}Ｒ^{3b}、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであるか、あるいは

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、

Ｒ^4、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6～14}$アリールであり、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールおよびＣ$_{6～14}$アリールは、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基によりそれぞれ独立して、必要に応じて置換されており、

Ｒ^{4}とＲ^{5}またはＲ^{5}とＲ^{6}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環Ｂを形成してもよく、これは、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されており、環Ｂは、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキルまたは３～１２員のヘテロシクリルであり、

Ｒ^{4}は、それが結合している炭素原子、この炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^2、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、６～８員のヘテロシクリルを形成してもよく、

各Ｒ^{7}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{7a}、－ＳＲ^{7a}、－ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{7a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－ＮＲ^{7a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7b}、－ＮＲ^{7a}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7b}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{7a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{7a}、－ＮＲ^{7a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{7b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7a}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{7b}、－ＮＲ^{7a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{7b}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{7b}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7a}Ｒ^{7b}、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、Ｃ$_{6～14}$アリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{6～14}$アリールであり、これらはそれぞれ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、

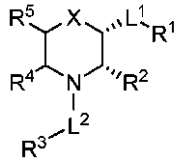
Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～

１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールであるか、あるいは
Ｒ７ａおよびＲ７ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１～６アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
各Ｒ８は、独立して、オキソ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ８ａ、－ＳＲ８ａ、－ＮＲ８ａＲ８ｂ、－ＮＯ２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８ａ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ８ａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８ａ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ８ａＲ８ｂ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ８ａＲ８ｂ、－ＮＲ８ａＣ（Ｏ）Ｒ８ｂ、－ＮＲ８ａＣ（Ｏ）ＯＲ８ｂ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ８ａ、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ８ａ、－ＮＲ８ａＳ（Ｏ）Ｒ８ｂ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ８ａＳ（Ｏ）Ｒ８ｂ、－ＮＲ８ａＳ（Ｏ）２Ｒ８ｂ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ８ａＳ（Ｏ）２Ｒ８ｂ、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ８ａＲ８ｂ、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ８ａＲ８ｂ、－Ｐ（Ｏ）Ｒ８ａＲ８ｂ、Ｃ３～６シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、Ｃ６～１４アリール、－（Ｃ１～６アルキレン）ＮＲ８ａＲ８ｂ、－（Ｃ１～６アルキレン）Ｃ３～６シクロアルキル、－（Ｃ１～６アルキレン）３～１２員のヘテロシクリル、－（Ｃ１～６アルキレン）５～１２員のヘテロアリールまたは－（Ｃ１～６アルキレン）Ｃ６～１４アリールであり、これらはそれぞれ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１～６アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されており、
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ３～１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールであるか、あるいは
Ｒ８ａおよびＲ８ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、３～１２員のヘテロシクリルを形成し、これは、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１～６アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されており、
Ｌ１は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合、－Ｃ（Ｏ）－、＊－ＣＨ２－ＮＨ－＊＊または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ２－＊＊であり、＊は、ピペリジンの炭素原子への結合点を示し、＊＊は、Ｒ１への結合点を示し、
Ｌ２は、－Ｃ（Ｏ）－、結合、－ＣＨ２－、－Ｓ（Ｏ）２－または＃－Ｓ（Ｏ）２－ＣＨ２－＃＃であり、＃は、窒素原子への結合点を示し、＃＃は、Ｒ３への結合点を示し、
ただし、Ｘが、－ＣＨＲ６－であり、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が、すべてＨである場合には、以下の条件：
（１）Ｌ１は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、＊－ＣＨ２－ＮＨ－＊＊または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ２－＊＊であること、
（２）Ｌ２は、結合、－ＣＨ２－、－Ｓ（Ｏ）２－または＃－Ｓ（Ｏ）２－ＣＨ２－＃＃であること、および
（３）Ｒ２は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより置換されているフェニルであり、Ｑは、－（Ｎ－Ｌ３－ＲＱ）－であり、ＲＱは、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールであること
のうちの少なくとも１つが適用されることを条件とする）
の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

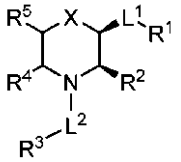
【００４２】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（Ｉ－ａ）または式（Ｉ－ｂ）のものであり、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｘ、Ｌ１およびＬ２は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されている。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｉ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｉ－ｂ）のものである。

【化３】



(I-a)



(I-b)

【００４３】

本明細書に記載されている特定の値は、式（Ｉ）の化合物、または該当する場合、式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（Ｖ）、（Ｖ－ａ）～（Ｖ－ｋ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩ－ｂ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ－ａ）および（ＶＩＩ－ｂ）のいずれか１つなどの、その任意の変化形に関する値である。２つまたはそれより多くの値が組み合わされてもよいことが、理解されるべきである。したがって、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形体に関するいずれの変数も、あたかも変数のありとあらゆる組合せが、具体的かつ個々に列挙されている場合と同じように、式（Ｉ）の化合物またはその任意の変形体に関する任意の他の変数と組み合わされてもよいことを理解すべきである。

【００４４】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｘは－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｘは、－ＣＨＲ^{6}－である。

【００４５】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、結合である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－＊＊である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合、－Ｃ（Ｏ）－または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－＊＊である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－＊＊である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合、－Ｃ（Ｏ）－または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－＊＊である。

【００４６】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、結合である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、－ＣＨ$_{2}$である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、＃－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＃＃である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＃＃である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－または＊－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＊＊である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＃＃である。

【００４７】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合または＊－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－、結合、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－＃＃である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊、結合、－Ｃ（Ｏ）－または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－、結合、－Ｓ（Ｏ

）$_2$－または＃－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＣＨ$_2$－＃＃である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、結合である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、＃－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＣＨ$_2$－＃＃である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、結合であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、＊－ＣＨ$_2$－ＮＨ－＊＊であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｌ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。

【００４８】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{2～6}$アルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1～6}$アルコキシである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{6～14}$アリールである。

【００４９】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{2～6}$アルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1～6}$アルコキシである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｃ$_{6～14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、ＨまたはヒドロキシルＨである。

【００５０】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{2～6}$アルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、ハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1～6}$アルコキシである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{6～14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｘは、－ＣＨＲ^6－であり、Ｒ^{6}は、Ｈである。

【００５１】

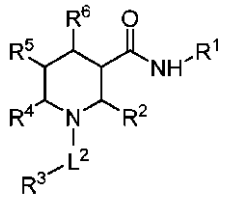
式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈであり、Ｒ^{5}は、Ｈまたはヒドロキシルであり、Ｘは、－ＣＨＲ^6－であり、Ｒ^{6}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈであり、Ｒ^{5}は、Ｈであり、Ｘは、－ＣＨＲ^6－であり、Ｒ^{6}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈであり、Ｒ^{5}は、Ｈであり、Ｘは、－ＣＨＲ^6－であり、Ｒ^{6}は、Ｈであり、Ｌ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、＊－ＣＨ$_2$－ＮＨ－＊＊または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－＊＊である。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈであり、Ｒ^{5}は、Ｈであり、Ｘは、－ＣＨＲ^6－であり、Ｒ^{6}は、Ｈであり、Ｌ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－または＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$－＊＊であ

る。一部の実施形態では、R^4は、Hであり、R^5は、Hであり、Xは、－CHR^6－であり、R^6は、Hであり、L^2は、結合、－CH_2－、－S（O）$_2$－または＃－S（O）$_2$－CH_2－＃＃である。一部の実施形態では、R^4は、Hであり、R^5は、Hであり、Xは、－CHR^6－であり、R^6は、Hであり、L^2は、結合、－S（O）$_2$－または＃－S（O）$_2$－CH_2－＃＃である。一部の実施形態では、R^4は、Hであり、R^5は、Hであり、Xは、－CHR^6－であり、R^6は、Hであり、R^2は、１つまたは複数の－Q－Wにより置換されているフェニルであり、Qは、－（N－L^3－R^Q）－であり、R^Qは、５～１２員のヘテロアリールまたは$C_{6\sim14}$アリールである。

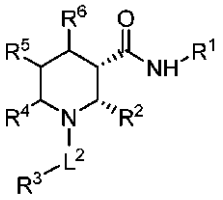
【００５２】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）または（ＩＩ－ｂ）のものであり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されており、L^2は、結合、－CH_2－、－S（O）$_2$－または＃－S（O）$_2$－CH_2－＃＃である。一部の実施形態では、L^2は、結合、－S（O）$_2$－または＃－S（O）$_2$－CH_2－＃＃である。一部の実施形態では、L^2は、結合である。一部の実施形態では、L^2は、－CH_2である。一部の実施形態では、L^2は、－S（O）$_2$－である。一部の実施形態では、L^2は、＃－S（O）$_2$－CH_2－＃＃である。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩ－ｂ）のものである。

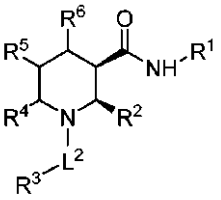
【化４】



(II)



(II-a)

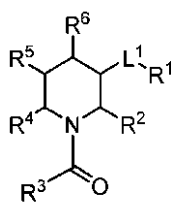


(II-b)

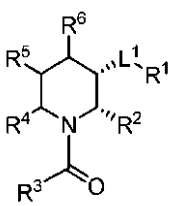
【００５３】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ）、（ＩＩＩ－ａ）または（ＩＩＩ－ｂ）のものであり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されており、L^1は、結合、－C（O）－、＊－CH_2－NH－＊＊または＊－C（O）NH－CH_2－＊＊である。一部の実施形態では、L^1は、結合、－C（O）－または＊－C（O）NH－CH_2－＊＊である。一部の実施形態では、L^1は、結合である。一部の実施形態では、L^1は、－C（O）－である。一部の実施形態では、L^1は、＊－CH_2－NH－＊＊である。一部の実施形態では、L^1は、＊－C（O）NH－CH_2－＊＊である。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ－ｂ）のものである。

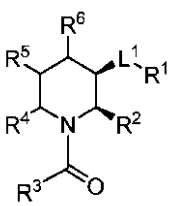
【化５】



(III)



(III-a)

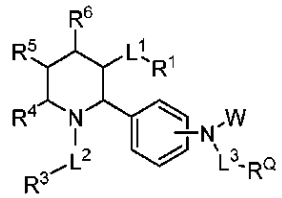


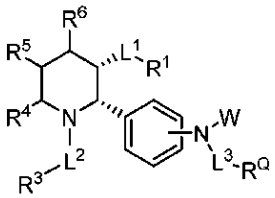
(III-b)

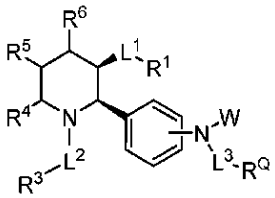
【００５４】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）または（ＩＶ－ｂ）のものであり、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、Ｗ、L^1およびL^2は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されており、R^Qは、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＶ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＶ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＩＶ－ｂ）のものである。

【化６】


(IV)


(IV-a)


(IV-b)

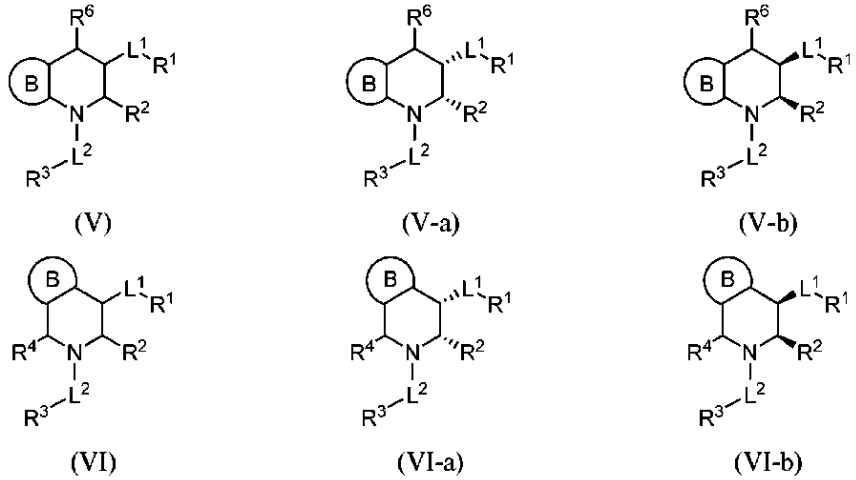
【００５５】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、R^4およびR^5は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環Ｂを形成し、この環は、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されており、環Ｂは、Ｃ３～１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールである。一部の実施形態では、R^5およびR^6は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、環Ｂを形成し、この環は、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されており、環Ｂは、Ｃ３～１２シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ６～１４アリールである。

【００５６】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、（Ｖ－ｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）または（ＶＩ－ｂ）のものであり、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、L^1およびL^2は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されている。一部の実施形態では、L^1は、＊－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－＊＊であり、L^2は、－Ｃ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｂ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩ－ｂ）のものである。

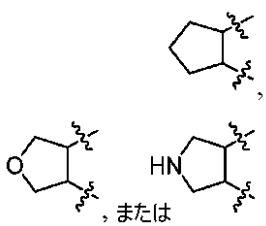
【化７】



【００５７】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、環Ｂは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、シクロペンチルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、３～６員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニルまたはピロリジニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキルまたは３～１２員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、シクロペンチル、テトラヒドロフラニルまたはピロリジニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、テトラヒドロフラニルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のＲ^{8}により必要に応じて置換されている、ピロリジニルである。一部の実施形態では、環Ｂは、

【化８】

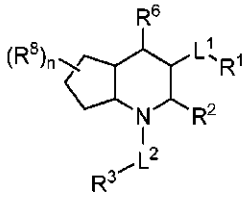


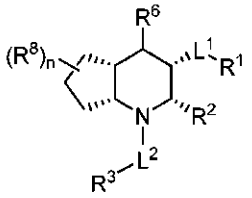
であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{8}により独立して必要に応じて置換されている。

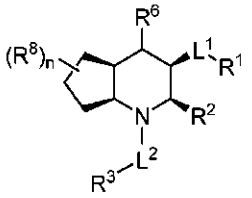
【００５８】

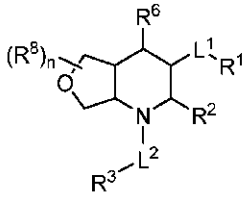
式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｃ）、（Ｖ－ｄ）、（Ｖ－ｅ）、（Ｖ－ｆ）、（Ｖ－ｇ）、（Ｖ－ｈ）、（Ｖ－ｉ）、（Ｖ－ｊ）または（Ｖ－ｋ）のものであり、R^1、R^2、R^3、R^6、R^8、L^1およびL^2は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されており、ｎは、０、１、２または３である。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｃ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｄ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｅ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｆ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｇ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｈ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｉ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－ｊ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｖ－Ｋ）のものである。

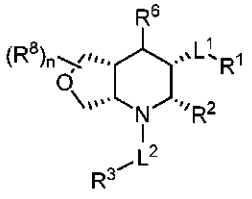
【化９】

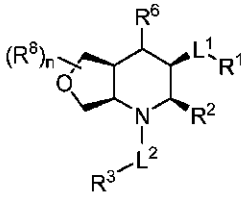

(V-c)


(V-d)

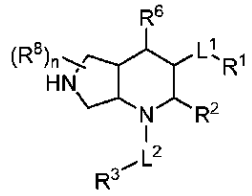

(V-e)

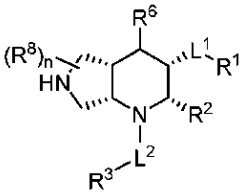

(V-f)

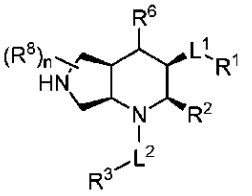

(V-g)


(V-h)

【化１０】


(V-i)

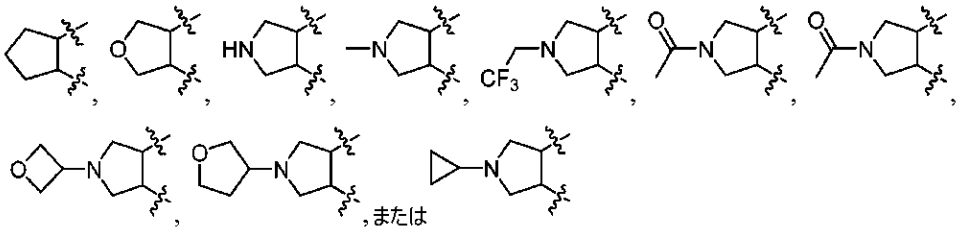

(V-j)


(V-k)

【００５９】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、各R^8は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）R^{8a}であり、これらはそれぞれ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各R^8は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～１２員のヘテロシクリルまたは－Ｃ（Ｏ）R^{8a}であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンにより独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、

【化１１】

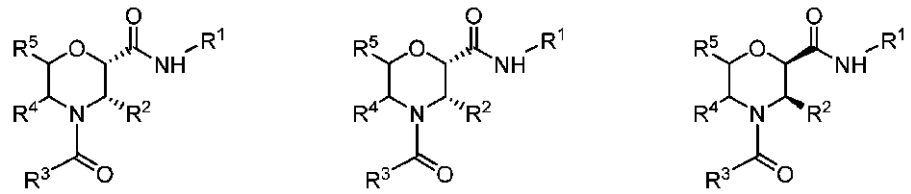


である。

【００６０】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ－ａ）または（ＶＩＩ－ｂ）のものであり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されている。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩ－ａ）のものである。一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩ－ｂ）のものである。

【化１２】



(VII)　(VII-a)　(VII-b)

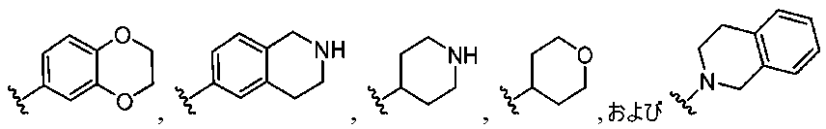
【００６１】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、それが結合している炭素原子、この炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^{2}、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、６～８員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、それが結合している炭素原子、この炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^{2}、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、６員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、それが結合している炭素原子、この炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^{2}、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、７員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、それが結合している炭素原子、この炭素原子に隣接する窒素原子、Ｌ^{2}、およびＲ^{3}の部分と一緒になって、８員のヘテロシクリルを形成する。

【００６２】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

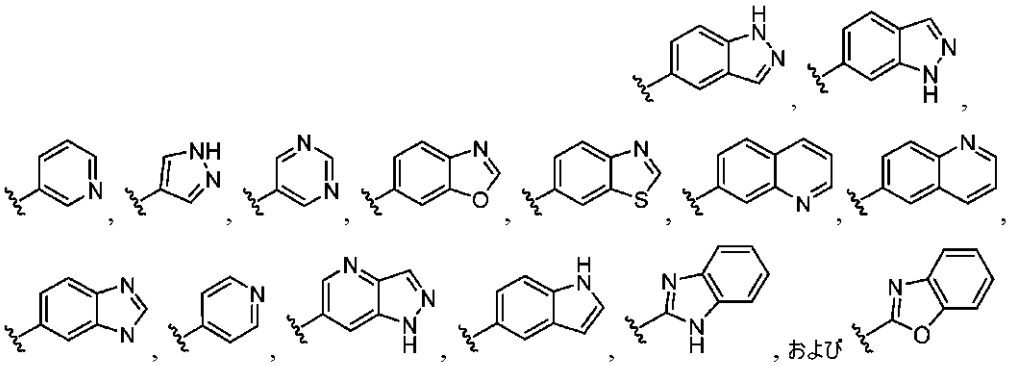
【化１３】



からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}によ

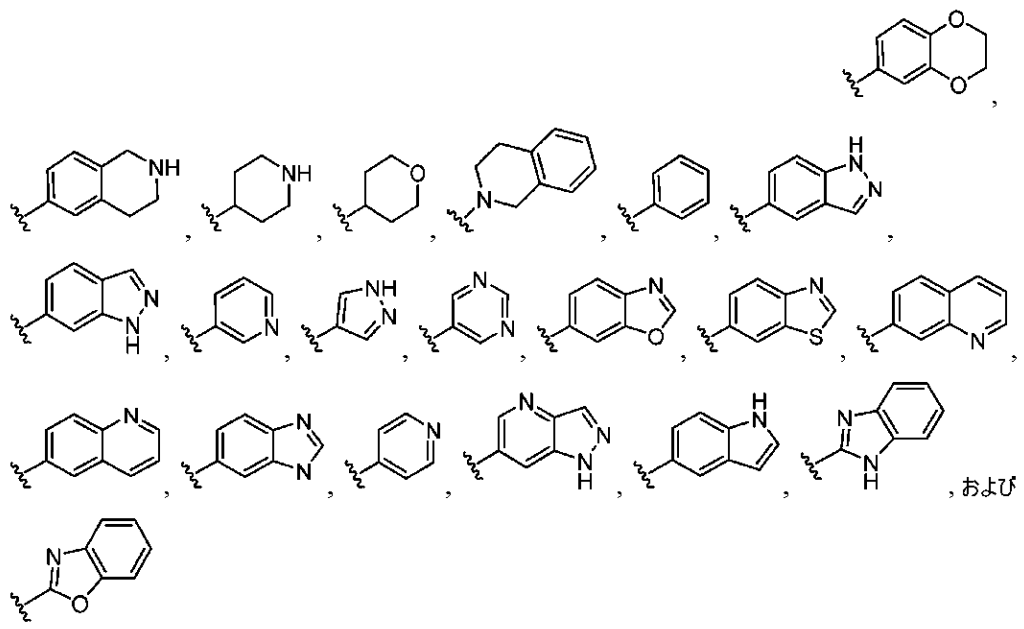
り必要に応じて置換されている、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１４】



からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6～14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、フェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{6～14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、３～１２員のヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリールまたは５～１２員のヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１５】

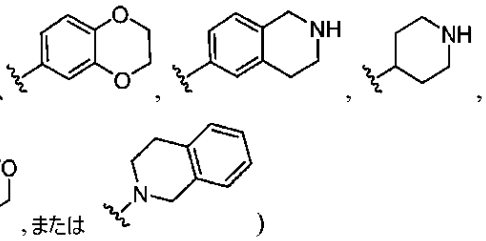


からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている。

【００６３】

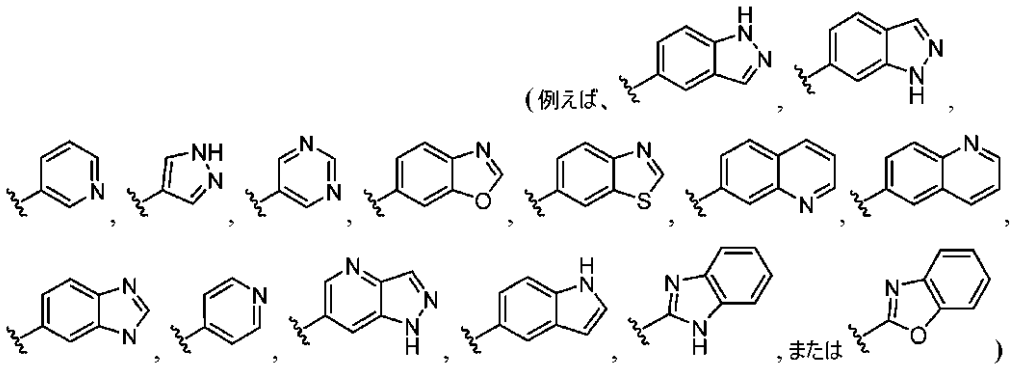
式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{1a}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}または－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルであり、これらはそれぞれ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{1a}または－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンにより独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、３～１２員のヘテロシクリル、ハロゲン、５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$アルキルおよびヒドロキシルからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリル

【化１６】

（例えば、）

であり、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されているＣ$_{6～14}$アリール（例えば、フェニル）であり、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{1a}、－ＮＲ^{1a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{1a}または－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}Ｒ^{1b}であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンにより独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、１つまたは複数のＲ^{11}により必要に応じて置換されている５～１２員のヘテロアリール

【化１７】

（例えば、）

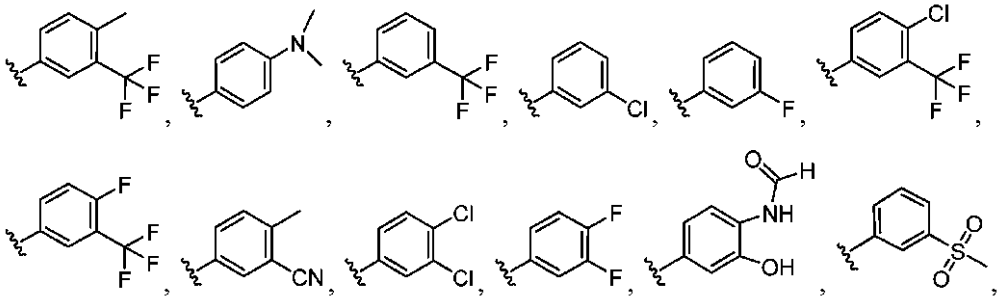
であり、各Ｒ^{11}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキル、３～１２員のヘテロシクリル、ハロ

ゲン、５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）５～１２員のヘテロアリール、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）ＮＲ^{1a}Ｒ^{1b}、－（Ｃ$_{1～6}$アルキレン）Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルであり、これらはそれぞれ、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$アルキルおよびヒドロキシルからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている。

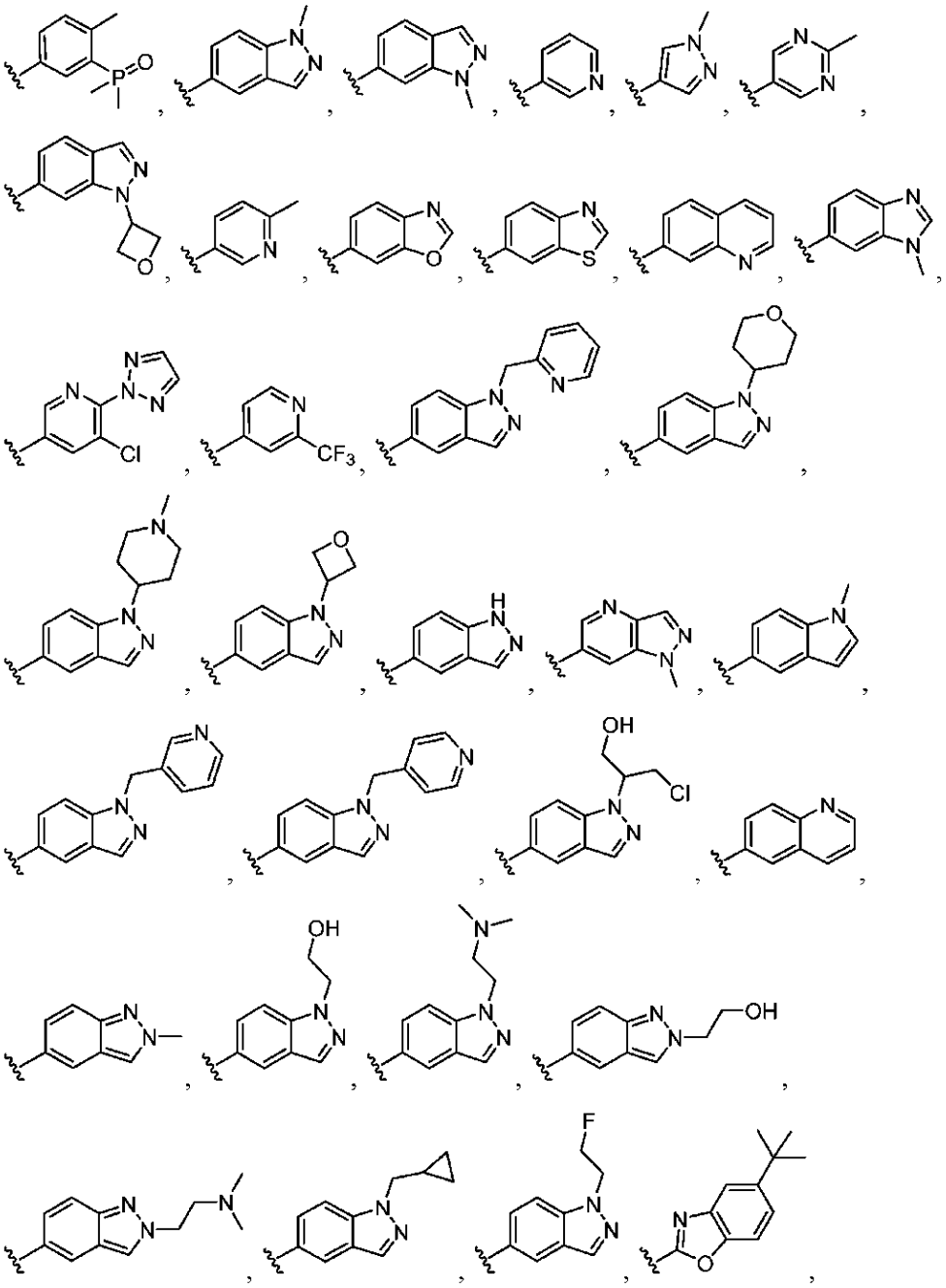
【００６４】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、

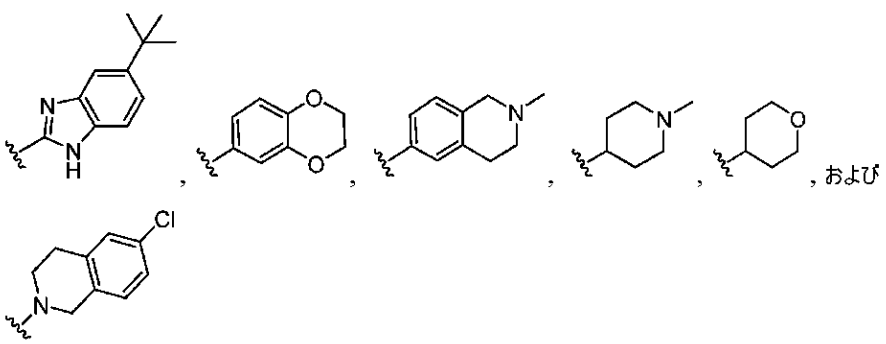
【化１８】



【化１９】



【化２０】

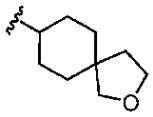


からなる群から選択される。

【００６５】

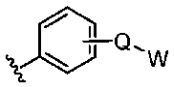
式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより独立して必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されている、

【化２１】



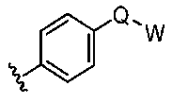
である。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6}$～$_{14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、１つまたは複数の－Ｑ－Ｗにより必要に応じて置換されている、フェニルである。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化２２】



である。一部の実施形態では、Ｒ^{2}は、

【化２３】



である。

【００６６】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｑは、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキレンである。一部の実施形態では、Ｑは、－ＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｑは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｑは、－（Ｎ－Ｌ^{3}－Ｒ^{Q}）－である。一部の実施形態では、Ｑは、－ＮＲ^{Q}－であり、Ｒ^{Q}は、ＨまたはＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｑは、－ＮＲ^{Q}－である。一部の実施形態では、Ｑは、－ＮＲ^{Q}－であり、Ｒ^{Q}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｑは、－（Ｎ－Ｌ^{3}－Ｒ^{Q}）－であり、Ｒ^{Q}は、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6}$～$_{14}$アリールである。

【００６７】

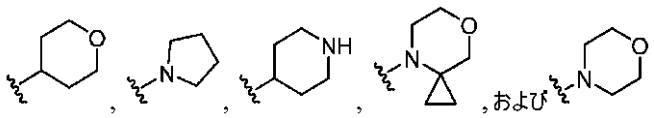
式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、

【化２４】



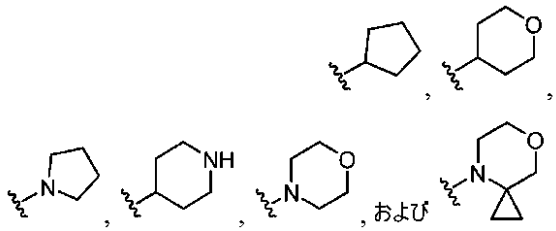
である。一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Ｗは、

【化２５】



からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｗは、１つまたは複数のＲ^{7}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6}$～$_{14}$アリールである。一部の実施形態では、Ｗは、

【化２６】



からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{7}により独立して必要に応じて置換されている。

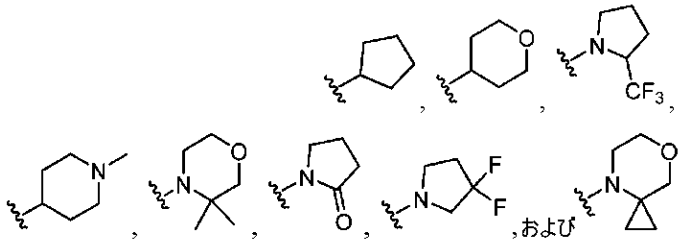
【００６８】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルまたはハロゲンであり、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルは、Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各Ｒ^{7}は、独立して、オキソ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルまたはハロゲンであり、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルは、１つまたは複数のハロゲンにより必要に応じて置換されている。

【００６９】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｗは、

【化２７】



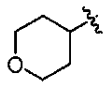
からなる群から選択される。

【００７０】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、３～１２員のヘテロシクリル、５～１２員のヘテロアリールまたはＣ$_{6}$～$_{14}$アリールであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のＲ^{31}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、１つまたは複数のＲ^{31}により必要に応じて置換されている、Ｃ$_{6}$～$_{14}$アリールで

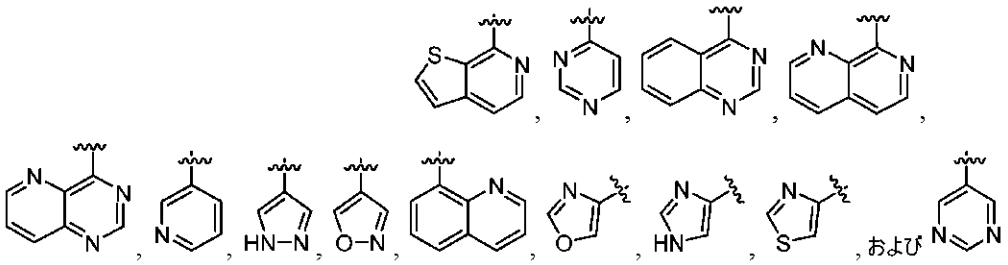
ある。一部の実施形態では、R^3は、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている、フェニルである。一部の実施形態では、R^3は、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、R^3は、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている、

【化２８】



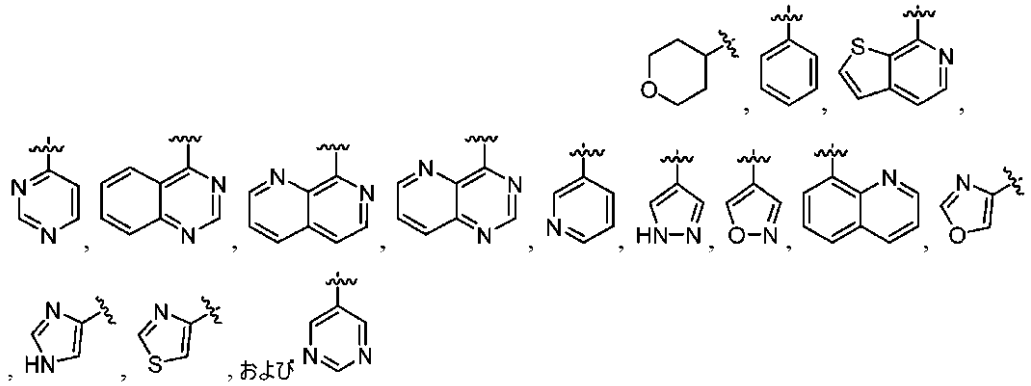
である。一部の実施形態では、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている、５～１２員のヘテロアリールである。一部の実施形態では、R^3は、

【化２９】



からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^{31}により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、R^3は、

【化３０】



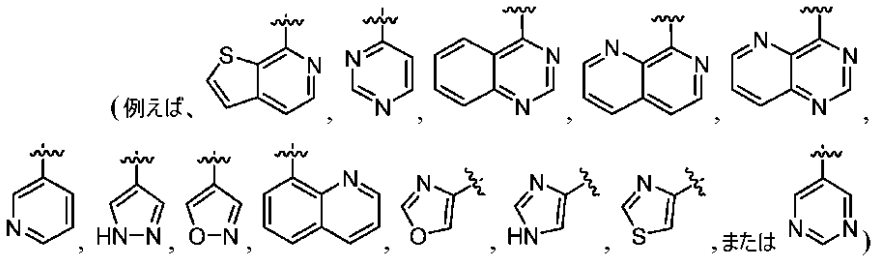
からなる群から選択され、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^{31}により独立して必要に応じて置換されている。

【００７１】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、各R^{31}は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－OR^{3a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{3a}または－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$であり、これらはそれぞれ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシおよび－ＣＮからなる群から選択される１つまたは複数の置換基により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各R^{31}は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－OR^{3a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{3a}または－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンにより独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、各R^{31}は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R^3は、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている$C_{6\sim14}$アリール（例えば、フェニル）であり、各R^{31}は、独立して、$C_{1\sim6}$アルキル、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－OR^{3a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{3a}または－Ｓ（Ｏ）$_2R^{3a}$であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のハロゲンに

より独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、R^3は、１つまたは複数のR^{31}により必要に応じて置換されている５～１２員のヘテロアリール

【化３１】

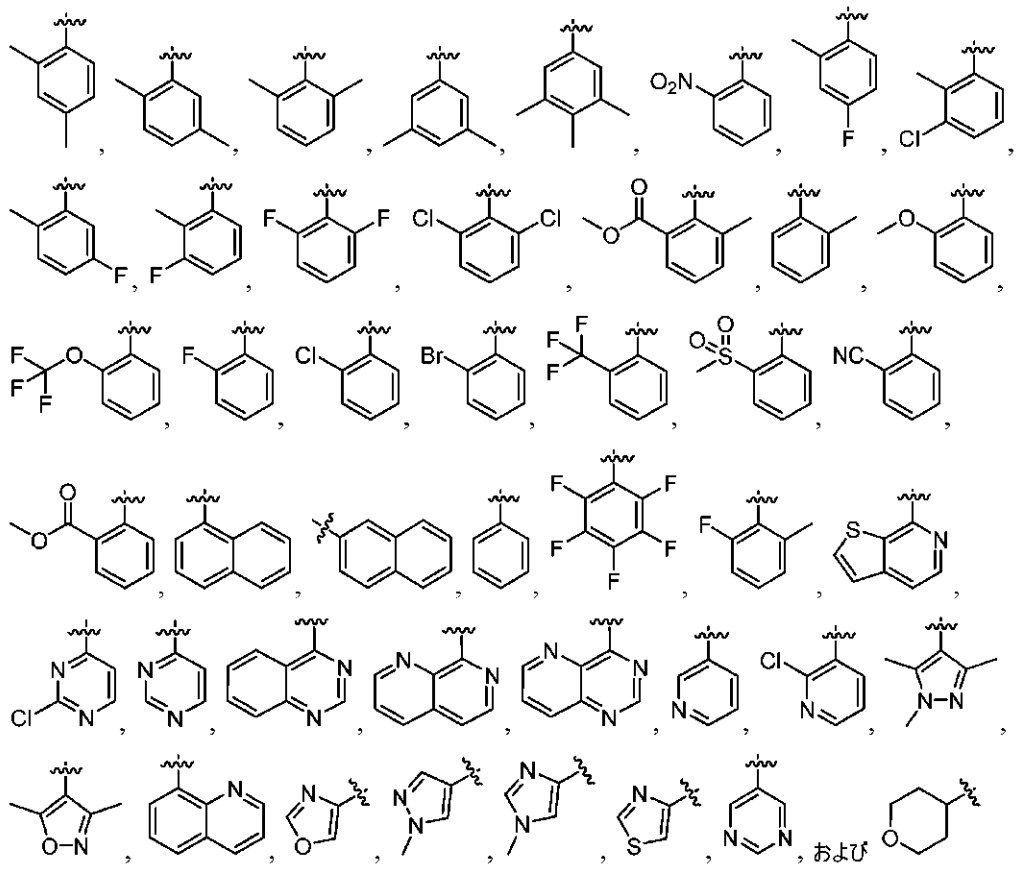


であり、各R^{31}は、独立して、$C_{1～6}$アルキルまたはハロゲンである。

【００７２】

式（Ｉ）の化合物もしくは該当する場合にはその任意の変形体、または立体異性体、互変異性体、あるいは上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、R^3は、

【化３２】

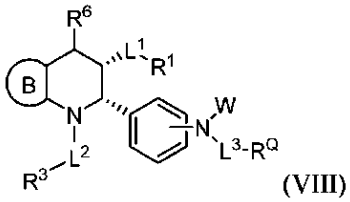


からなる群から選択される。

【００７３】

式（Ｉ）の化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、化合物は、式（ＶＩＩＩ）

【化３３】

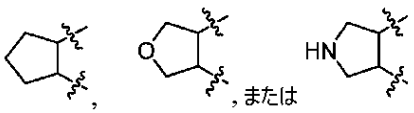


(VIII)

のものであり、

R^1、R^3、R^6、B、W、L^1、L^2、L^2およびR^Qは、式（Ｉ）に関して本明細書において詳述されている。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、$C_{3\sim12}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、$C_{3\sim6}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、環Ｂは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、シクロペンチルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、３～１２員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、３～６員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、テトラヒドロフラニルまたはピロリジニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、$C_{3\sim12}$シクロアルキルまたは３～１２員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、シクロペンチル、テトラヒドロフラニルまたはピロリジニルであり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により独立して必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、テトラヒドロフラニルである。一部の実施形態では、環Ｂは、１つまたは複数のR^8により必要に応じて置換されている、ピロリジニルである。一部の実施形態では、環Ｂは、

【化３４】



であり、これらはそれぞれ、１つまたは複数のR^8により独立して必要に応じて置換されている。

【００７４】

ある部分のどの記載、変形形態、実施形態または態様も、記載のありとあらゆる組合せが具体的かつ個々に列挙されていると同じように、他の部分のどの記載、変形形態、実施形態または態様と組み合わされてもよいことが理解される。例えば、式（Ｉ）のR^1に関して、本明細書において提供される、どの記載、変形形態、実施形態または態様も、ありとあらゆる組合せが具体的かつ個々に列挙されていると同じように、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、L^1およびL^2のどの記載、変形形態、実施形態または態様と組み合わされてもよい。式（Ｉ）のすべての記載、変形形態、実施形態または態様は、該当する場合、ありとあらゆる記載、変形形態、実施形態または態様が、すべての式に関して、個別かつ個々に列挙されていると同じように、本明細書において詳述されている他の式（例えば、式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）～（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ）、（Ｉ

ＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（Ｖ）、（Ｖ－ａ）～（Ｖ－ｋ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩ－ｂ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ－ａ）、（ＶＩＩ－ｂ）のうちのいずれか１つ）および（ＶＩＩＩ）に、等しく適用され、等しく記載されていることがやはり理解される。

【００７５】

本開示によって提供される例示的な化合物は、表１に示されている。一部の実施形態では、表１における化合物から選択される化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩が、提供される。一部の実施形態では、表１における化合物から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【表１－１】

表1

化合物番号	名称	化合物番号	名称
1	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	2	(2R,3S)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
3	(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	4	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド
5	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	6	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(1,7-ナフチリジン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド
7	(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	8	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

【表１－２】

9	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	10	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,5-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
11	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	12	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((3,5-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
13	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(メシチルスルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	14	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
15	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	16	(2R,3S)-1-((3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
17	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((5-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	18	(2R,3S)-1-((3-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
19	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	20	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジクロロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
21	メチル=2-(((2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)-3-メチルベンゾエート	22	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(o-トリルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
23	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2-メトキシフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	24	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
25	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	26	(2R,3S)-1-((2-クロロフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
27	(2R,3S)-1-((2-ブロモフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	28	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

【表１－３】

29	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	30	(2R,3S)-1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
31	メチル=2-(((2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)ベンゾエート	32	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
33	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	34	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
35	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	36	(2R,3S)-1-((2-クロロピリジン-3-イル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
37	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((ペルフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	38	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
39	(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	40	(2R,3S)-1-(ベンジルスルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
41	cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-7-フルオロ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	42	2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
43	cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1,2-b]イソキノリン-3-カルボキサミド	44	(3S,4R)-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド
45	(3R,4S)-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	46	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－４】

47	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	48	(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
49	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	50	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
51	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	52	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
53	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	54	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
55	cis-N-(3-クロロフェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	56	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-フルオロフェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
57	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	58	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
59	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	60	cis-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
61	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	62	cis-N-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
63	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	64	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
65	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	66	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
67	cis-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	68	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-ホルムアミド-3-ヒドロキシフェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－５】

69	cis-N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	70	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
71	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	72	(cis-3-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン
73	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	74	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
75	cis-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	76	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)-4-メチルフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
77	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	78	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
79	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	80	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
81	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	82	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
83	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	84	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
85	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	86	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
87	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	88	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－６】

89	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	90	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
91	(2S,3R,4aS,7aS)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	92	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
93	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(1-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	94	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
95	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-6-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	96	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
97	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	98	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
99	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	100	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
101	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	102	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
103	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	104	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
105	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-インダゾール-5-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	106	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－７】

107	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	108	(2R,3S,4aR,7aR)-N-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
109	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(2-フルオロエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	110	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(オキサゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
111	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	112	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
113	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	114	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(チアゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
115	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-5-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	116	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(((R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
117	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	118	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
119	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	120	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
121	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	122	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
123	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	124	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－８】

125	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	126	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
127	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	128	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
129	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-フェニル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	130	cis-N-(3-(ジメチルホスホリル)-4-メチルフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
131	cis-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	132	cis-N-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
133	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	134	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
135	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	136	cis-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
137	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	138	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
139	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	140	(2S,3R,4aS,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
141	cis-2-(4-((3,3-ジメチルモルホリノ)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	142	(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-((3,3-ジメチルモルホリノ)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
143	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-6-メチル-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	144	cis-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-6-メチル-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【表１－９】

145	(2R,3S,4aS,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	146	(2R,3S,4aS,7aS)-6-アセチル-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
147	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	148	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
149	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	150	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((3,3-ジメチルモルホリノ)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
151	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-((7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	152	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(オキセタン-3-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
153	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-6-シクロプロピル-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	154	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
155	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	156	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
157	(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	158	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
159	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンジル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	160	((2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-(((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン
161	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	162	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

【表１－１０】

163	ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	164	ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(1,7-ナフチリジン-8-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート
165	ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	166	ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート
167	ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	168	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(1,7-ナフチリジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
169	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	170	(2S,3S)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド
171	(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチル(1,7-ナフチリジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	172	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
173	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	174	(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
175	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(イソキノリン-1-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	176	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
177	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(キナゾリン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	178	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
179	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(フタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	180	((2R,3S)-3-(6-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン
181	((2R,3S)-3-(5-(tert-ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	182	((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル)(6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン

【表１－１１】

183	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	184	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
185	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	186	tert-ブチル=6-((2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート
187	cis-3-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-4-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-2-カルボキサミド	188	(2R,3S)-2-(4-(N-シクロペンチル-2-フルオロ-6-メチルベンズアミド)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
188	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キノリン-8-カルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	189	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド
190	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	200	(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
201	cis-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	202	tert-ブチル=6-cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート
203	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	204	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
205	cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(((R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	206	cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド

【００７６】

同様に、薬学的に許容される塩などの本明細書に開示されている化合物の塩が提供される。本開示はまた、記載されている化合物の任意の鏡像異性形態またはジアステレオマー形態および任意の互変異性体または他の形態を含めた、立体化学形態のいずれかまたはすべてを含む。したがって、具体的な鏡像異性形態またはジアステレオマー形態などの特定の立体化学形態が、所与の化合物に関して図示されている場合には、同じ化合物のいずれかの任意の鏡像異性形態またはジアステレオマー形態、および任意の互変異性体または他の形態を含めた、いずれかまたはすべての立体化学形態が本明細書において記載されていることが理解される。互変異性形態が、本明細書において記載されている化合物のいずれかに関して存在し得る場合、互変異性形態のたった１つまたは一部が、明示的に図示され得る場合でさえも、あらゆる互変異性形態が意図されている。具体的に図示されている互変異性形態は、溶液中では、または本明細書に記載されている方法に従って使用される場合、主要な形態にあってもなくてもよい。

【００７７】

本開示はまた、本明細書に記載されている化合物の同位体標識されている、および／または同位体に富む形態を意図する。本明細書における化合物は、このような化合物を構成する原子の１個または複数において、非天然の比率の原子同位体を含有していてもよい。一部の実施形態では、化合物は、式（Ｉ）または本明細書に記載されているその変形体の同位体標識化合物など、同位体標識されており、１個または複数の原子のうちのある割合が、同じ元素の同位体によって置き換えられている。本明細書に記載されている化合物に組み込まれ得る例示的な同位体には、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体が含まれる。ある特定の同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃ）は、化合物または基質の組織分布検討に有用である。重水素（^{2}Ｈ）などのより重い同位体の組み込みは、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利点、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増大または投薬必要量の低減をもたらすことができ、したがって、一部の状況では好ましいことがある。本明細書に記載されている同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の標準的な方法および技法により、または対応する非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬に置き換えた、添付の実施例に記載されているものと同様の手順によって調製することができる。

【００７８】

本明細書において提供される化合物またはその塩の溶媒和物も企図される。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒のどちらか一方を含有し、結晶化のプロセスの間に形成されることが多い。溶媒が水である場合、水和物が形成されるか、または溶媒がアルコールである場合、アルコレートが形成される。

【００７９】

本明細書において詳述される化合物は、一態様では、精製形態にあってもよく、精製形態にある化合物を含む組成物が、本明細書において詳述されている。実質的に純粋な化合物の組成物などの、本明細書において詳述される化合物またはその塩を含む組成物が、提供される。一部の実施形態では、本明細書において詳述される化合物またはその塩を含有する組成物は、実質的に純粋な形態にある。特に明記しない限り、「実質的に純粋な」とは、３５％以下の不純物しか含有しない組成物を意図し、この場合、不純物は、組成物の大部分を構成する化合物またはその塩以外の化合物を意味する。一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、組成物は、２５％、２０％、１５％、１０％または５％以下の不純物しか含有しない。一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、組成物は、３％、２％、１％または０．５％の不純物を含有するか、またはこれら以下の不純物しか含有しない。

組成物

【００８０】

別の態様では、本明細書において開示されている化合物、もしくは立体異性体、互変異性体、または上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む医薬組成物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、医薬組成物は、任意の好適な形態で、および経腸投与（例えば、経口投与、舌下投与または直腸投与）または非経口投与（例えば、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注入または吸入／送気）などによる任意の好適な経路によって投与される。

【００８１】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物への活性化合物の加工を容易にする、添加物および／または補助剤を含む、１種または複数種の生理学的に許容される担体を使用することを含む、いずれかの様式で製剤化される。一部の実施形態では、適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。様々な実施形態では、任意の技法、担体および添加物が、好適なものとして使用される。

【００８２】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物または組成物は、経腸投与によって投与される。経腸投与の例示的な経路には、非限定的に、経口投与、舌下投与

および直腸投与（例えば、直腸から）が含まれる。一部の実施形態では、経腸投与は、経口投与を含む。一部の実施形態では、経腸投与は、舌下投与を含む。一部の実施形態では、経腸投与は、直腸投与を含む。

【００８３】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物または組成物は、非経口投与によって投与される。非経口投与の例示的な経路には、非限定的に、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注入および吸入／送気が含まれる。一部の実施形態では、非経口投与は、静脈内注射を含む。一部の実施形態では、非経口投与は、筋肉内注射を含む。一部の実施形態では、非経口投与は、皮下注射を含む。一部の実施形態では、非経口投与は、静脈内注入を含む。一部の実施形態では、非経口投与は、吸入／送気を含む。

【００８４】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物または組成物は、吸入または送気によって投与される。吸入および／または送気用の例示的なタイプの調製物には、非限定的に、スプレー剤、エアロゾル剤、ミスト剤、カプセル剤、散剤、または吸入器もしくは送気器における使用のためのカートリッジ、および噴霧用の溶液剤／懸濁液剤が含まれる。

使用方法

【００８５】

別の態様では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏにおけるＣ５ａ受容体リガンド（例えば、Ｃ５ａ）のＣ５ａ受容体への結合を阻害する方法であって、Ｃ５ａ受容体を有効量の本明細書において開示されている化合物または組成物と接触させるステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、Ｃ５ａ受容体リガンド（例えば、Ｃ５ａ）のＣ５ａ受容体への結合は、少なくとも約９９％、少なくとも約９８％、少なくとも約９７％、少なくとも約９６％、少なくとも約９５％、少なくとも約９０％、少なくとも約８０％、少なくとも約７０％、少なくとも約６０％、少なくとも約５０％、少なくとも約４０％、少なくとも約３０％または少なくとも約２０％、阻害される。一部の実施形態では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏにおける結合する受容体を阻害する方法であって、Ｃ５ａ受容体を有効量の本明細書において開示されている化合物または組成物と接触させるステップを含む、方法が提供される。

【００８６】

本明細書に記載されている化合物またはその塩は、抗炎症治療法などの他の処置モダリティと組み合わせて使用することができる。本発明の方法と組み合わせて使用することができる抗炎症治療法の例には、例えば、ステロイド系薬物を用いる治療法、および非ステロイド系薬物を用いる治療法が含まれる。

【００８７】

別の態様では、Ｃ５ａによって媒介される障害を処置することを必要とする対象における、Ｃ５ａによって媒介される障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において開示されている化合物または組成物を対象に投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、障害は、炎症性疾患、心血管もしくは脳血管疾患、または自己免疫疾患である。

【００８８】

一部の実施形態では、障害は、自己免疫障害である。自己免疫性障害の例には、以下に限定されないが、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ギラン－バレー症候群、すい臓炎、ループス腎炎、ループス糸球体腎炎、乾癬、クローン病、脈管炎、過敏性腸症候群、皮膚筋炎、多発性硬化症、気管支喘息、天疱瘡、類天疱瘡、強皮症、重症筋無力症、自己免疫性溶血および血小板減少状態、グッドパスチャー症候群（および関連する糸球体腎炎および肺出血）、免疫脈管炎（immunovasculitis）、組織移植片拒絶および移植臓器の超急性拒絶が含まれる。

【００８９】

一部の実施形態では、障害は、炎症性障害または関連状態である。炎症性障害および関

連状態の例には、以下に限定されないが、好中球減少、敗血症、敗血症性ショック、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、重度火傷に伴う炎症、肺損傷および虚血－再灌流損傷、骨関節炎、ならびに急性（成人）呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、慢性肺閉塞性障害（ＣＯＰＤ）、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、アトピー性皮膚炎、乾癬、慢性じんましんおよび多臓器不全症候群（ＭＯＤＳ）が含まれる。同様に、インスリン依存性糖尿病（糖尿病性網膜症を含む）、ループス腎症、ヘイマン腎炎、膜性腎炎および他の形態の糸球体腎炎、接触過敏反応、ならびに例えば、血液の体外循環中（例えば、血液透析中または人工心肺を介する、例えば、冠動脈バイパス移植または心臓弁置換術などの血管手術に関連して）、または他の人工血管もしくは容器表面（例えば、心室補助装置、人工心臓機械、輸血チューブ、血液保存バッグ、プラズマフェレシス、血小板交換など）との接触に伴って起こる、補体活性化を引き起こす恐れがある血液の人工表面との接触に起因する炎症に関連する病理学的後遺症が含まれる。

【００９０】

一部の実施形態では、障害は、虚血／再灌流損傷に関連する障害である。虚血／再灌流損傷に関連する障害の例には、以下に限定されないが、中実臓器移植を含めた移植、および虚血再灌流損傷、虚血性大腸炎および心虚血などの症候群に起因するものが含まれる。

【００９１】

一部の実施形態では、障害は、加齢黄斑変性である。

【００９２】

一部の実施形態では、障害は、心血管または脳血管障害である。心血管または脳血管障害の例には、以下に限定されないが、心筋梗塞、冠動脈血栓症、血管閉塞、術後血管再閉塞、アテローム性動脈硬化、外傷性中枢神経系損傷および虚血性心疾患が含まれる。一実施形態では、有効量の本発明の化合物は、心筋梗塞または血栓症のリスクを低減するために、心筋梗塞または血栓症のリスクのある患者（すなわち、以下に限定されないが、肥満、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、心筋梗塞または血栓症の過去歴または遺伝歴などの心筋梗塞または血栓症に関する１つまたは複数の認識されているリスク因子を有する患者）に投与され得る。

【００９３】

一部の実施形態では、障害は、血管炎性疾患である。血管炎性疾患の例には、以下に限定されないが、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、チャーグ－ストラウス症候群、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、結節性多発動脈炎（polyateritis nodosa）、急速進行性糸球体腎炎（ＲＰＧＮ）、クリオグロブリン血症、巨細胞性心筋炎（ＧＣＡ）、ベーチェット病および高安動脈炎（ＴＡＫ）が含まれる。

【００９４】

一部の実施形態では、障害は、黄斑変性（ＭＤ）、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、虚血再灌流損傷、関節炎、関節リウマチ、ループス、潰瘍性大腸炎、脳卒中、術後全身性炎症症候群、喘息、アレルギー性喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、発作性夜間血色素尿症（ＰＮＨ）症候群、自己免疫溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、ゴーシェ病、重症筋無力症、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、多発性硬化症、移植片遅延機能、抗体媒介性拒絶、非定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）、網膜中心動脈閉塞症（ＣＲＡＯ）、表皮水疱症、敗血症、敗血症性ショック、臓器移植、炎症（以下に限定されないが、心肺バイパス手術および腎臓透析に関連する炎症を含む）、Ｃ３糸球体症、膜性腎症、ＩｇＡ腎症、糸球体腎炎（以下に限定されないが、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）媒介性糸球体腎炎、ループス腎炎およびそれらの組合せを含む）、ＡＮＣＡ媒介性脈管炎、志賀毒素誘発性ＨＵＳおよび抗リン脂質抗体誘発性妊娠喪失、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、水疱性類天疱瘡、化膿性汗腺炎、疱疹状皮膚炎、スウィート症候群、壊疽性膿皮症、掌蹠膿疱症および膿疱性乾癬、リウマチ性好中球性皮膚症、角層下膿疱症、腸関連皮膚症－関節炎症候群、好中球性エクリン汗腺炎、線状ＩｇＡ疾患またはそれらの任意の組合せから選択される。

【００９５】

一部の実施形態では、障害は、ＨＩＶ感染またはＡＩＤＳである。

【００９６】

一部の実施形態では、化合物またはその塩は、対象におけるヒトＣ５ａによって誘発される好中球減少を低減する。一部の実施形態では、化合物またはその塩は、好中球細胞数の少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％を低下させることによって、対象におけるヒトＣ５ａによって誘発される好中球減少を低減する。一部の実施形態では、対象は、ヒトＣ５ａＲノックインマウスである。一部の実施形態では、対象は、カニクイザルである。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、ヒトＣ５ａ誘発性好中球減少は、ヒトＣ５ａの硝子体内注射によって誘発される。一部の実施形態では、ヒトＣ５ａ誘発性好中球減少は、ヒトＣ５ａの経口投与によって誘発される。

【００９７】

一部の実施形態では、化合物またはその塩は、免疫細胞に対して、ヒト５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節を遮断する。一部の実施形態では、免疫細胞は、顆粒球である。一部の実施形態では、免疫細胞は、好中球である。一部の実施形態では、化合物またはその塩は、顆粒球によって発現されるＣＤ１１ｂの少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％を低下させることによって、対象におけるヒトＣ５ａによって誘発されるＣＤ１１ｂ上方調節を低下させる。一部の実施形態では、化合物またはその塩は、好中球によって発現されるＣＤ１１ｂの少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％を低下させることによって、対象におけるヒトＣ５ａによって誘発されるＣＤ１１ｂ上方調節を低下させる。一部の実施形態では、対象はヒトＣ５ａＲノックインマウスである。一部の実施形態では、対象は、カニクイザルである。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、ヒトＣ５ａ誘発性のＣＤ１１ｂ上方調節は、ヒトＣ５ａの硝子体内注射によって誘発される。一部の実施形態では、ヒトＣ５ａが誘発するＣＤ１１ｂ上方調節は、ヒトＣ５ａの経口投与によって誘発される。

投薬

【００９８】

本出願の医薬組成物の投薬量および所望の薬物濃度は、想定される特定の使用に応じて、様々であってもよい。適切な投薬量または投与経路の決定は、十分に当業者の技量の範囲内である。動物実験により、ヒト治療法にとって有効な用量の決定に信頼性の高いガイダンスが提供される。有効用量の種間スケーリングは、Mordenti, J. and Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics," In Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp. 42-46によって定められている原理に従って行うことができる。

【００９９】

通常、本発明の方法において対象に、一部の実施形態ではヒトに、投与され得る投薬量は、対象の体重１キログラムあたり、０．５ｎｇ～約５０ｍｇの量の範囲にある。投与される正確な投薬量は、以下に限定されないが、対象のタイプ、および処置される疾患状態のタイプ、対象の年齢および投与経路を含めた、任意の数の因子に応じて変動する。一部の実施形態では、化合物の投薬量は、対象の体重１キログラムあたり約１μｇから約１０ｍｇまで変動する。他の実施形態では、投薬量は、対象の体重１キログラムあたり約３μｇから約１ｍｇまで変動する。

【０１００】

本明細書において開示されている化合物または組成物は、所望の期間または持続期間、例えば、少なくとも約１か月間、少なくとも約２か月間、少なくとも約３か月間、少なくとも約６か月間または少なくとも約１２か月間またはそれより長く、有効な投薬レジメンに従って、個体に投与することができ、これは、一部の変形形態では、個体の生涯の持続期間にわたることがある。一変形形態では、化合物は、毎日または断続的なスケジュールで投与される。化合物は、ある期間にわたって個体に連続的（例えば、少なくとも１日１

回）に投与され得る。投薬頻度は、１日１回未満、例えば、およそ週１回の投薬とすることもできる。投薬頻度は、１日１回より多く、例えば、１日２回または３回とすることができる。投薬頻度は、「休薬期間」を含めた断続的なもの（例えば、７日間、１日１回の投薬し、次いで、７日間、投薬せず、約２か月間、約４か月間、約６か月間またはそれより長くなど、任意の１４日の期間、繰り返す）とすることもできる。本明細書に開示されている方法の一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物または組成物は、１日４回、１日３回、１日２回または１日１回投与される。

製品およびキット

【０１０１】

別の態様では、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている組成物を好適なパッケージ中に含む製品が提供される。一部の実施形態では、製品は、本明細書に記載されている方法のいずれかにおける使用のためのものである。好適なパッケージは、当技術分野で公知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、広口瓶、可撓性パッケージなどを含む。製品は、さらに、滅菌および／または密封されていてもよい。

【０１０２】

別の態様では、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている組成物を含むキットが提供される。キットは、本明細書に記載されている使用のいずれか１つまたは複数のために使用されてよく、したがって、本明細書において開示されている任意の障害の処置のための使用説明書を含んでもよい。各構成成分（１種よりも多い構成成分が存在する場合）は、個別の容器に包装されることができるか、または一部の構成成分は、交差反応性および保存可能期間が許容する場合には、１つの容器に一緒にされ得る。

【実施例】

【０１０３】

本開示は、単に例としてなされていること、ならびに本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、部分の組合せおよび構成の多数の変更が、当業者によって採用されてもよいことが理解される。

【０１０４】

本明細書に記載されている式（Ｉ）の化合物または任意の部分式は、当業者に公知の標準的な合成技法を使用して合成することができる。例えば、本開示による非例示化合物の合成は、当業者に明白な修正によって、例えば、妨害基を適切に保護することによって、記載されているもの以外の当技術分野で公知の他の好適な試薬を利用することによって、または反応条件、試薬および出発材料の慣用的な修正を行うことによって首尾よく行うことができる。代替的に、本明細書において開示されている、または当技術分野で公知の他の反応が、本開示の他の化合物を調製するための適用性を有するものとして認識されよう。

【０１０５】

化合物の特定の鏡像異性体を得ることが望ましい場合、これは、鏡像異性体を分離または分割するための任意の好適な従来の手順を使用して、対応する鏡像異性体の混合物から達成することができる。したがって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、鏡像異性体、例えばラセミ体の混合物と適切なキラル化合物との反応によって生成することができる。次に、ジアステレオマーを、例えば、結晶化によって任意の好都合な手段によって分離して、所望の鏡像異性体を回収することができる。別の分割プロセスでは、ラセミ体は、キラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離することができる。代替的に、所望の場合、特定の鏡像異性体は、記載したプロセスの１つにおいて、適切なキラル中間体を使用することによって得ることができる。

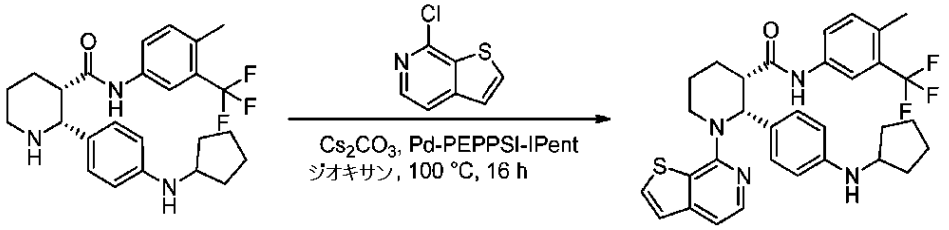
合成例

（実施例Ｓ１）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イ

ル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１）の合成

【化３５】



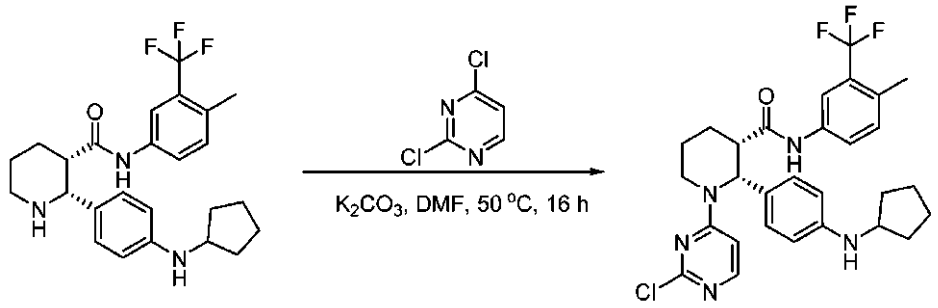
【０１０６】

ジオキサン（１ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、９５．３９μｍｏｌ）、７－クロロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン（３２．３６ｍｇ、１９０．７９μｍｏｌ）およびCs_2CO_3（９３．２４ｍｇ、２８６．１８μｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔ（７．５７ｍｇ、９．５４μｍｏｌ）を加えた。混合物にN_2を充填し、次に、１００℃で１６時間、撹拌した。前の回分と合わせた混合物（３８．１６μｍｏｌおよび９５．３９μｍｏｌ）をセライトのパッドに通してろ過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）ですすいだ。ろ液を濃縮すると、粗生成物（２５０ｍｇ）が褐色油状物として得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のジクロロメタン：メタノールのグラジエントの溶離液、２５ｍＬ／分）によって精製すると、粗生成物（７０ｍｇ）が得られ、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～１００％、８分間）によってさらに精製すると、粗製物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって再度、精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル－ピペリジン－３－カルボキサミド（５ｍｇ、７．９５μｍｏｌ、８．３３％収率、９２％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 - 1.48 (m, 6 H), 1.66 - 1.77 (m, 6 H), 1.87 - 2.04 (m, 4 H), 2.30 - 2.47 (m, 6 H), 3.27 (br d, J=4.0 Hz, 1 H), 3.58 - 3.76 (m, 3 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 6.49 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.66 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 7.80 (br d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.14 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ２）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２）の合成

【化３６】



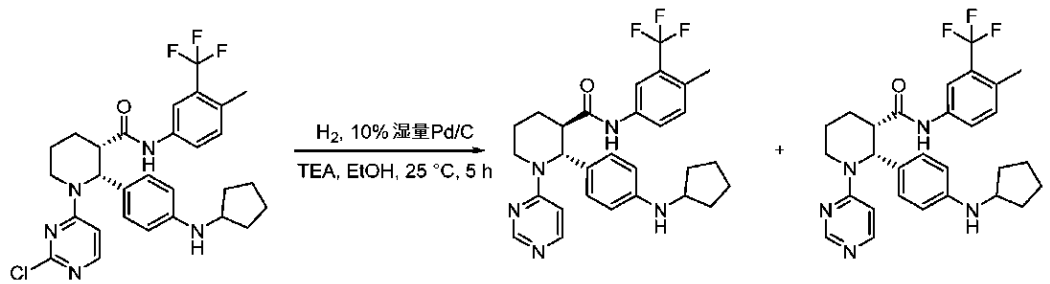
【０１０７】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（３００ｍｇ、５７２．３７μｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリミジン（１７０．５４ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２３７．３２ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１６時間、撹拌した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮すると、粗生成物（４５０ｍｇ）が褐色ガム状物として得られた。粗生成物をＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）で希釈し、ろ過し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～１００％、８分間）によって精製するために送り込んだ。化合物（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２５５．３６μｍｏｌ、４４．６１％収率、９５％純度）が、オフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.53 - 1.75 (m, 8 H), 1.91 - 2.34 (m, 6 H), 2.42 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.97 - 3.08 (m, 1 H), 3.21 - 3.34 (m, 1 H), 3.71 (quin, J=6.1 Hz, 1 H), 4.08 (br s, 1 H), 6.08 (br s, 1 H), 6.39 - 6.53 (m, 3 H), 7.09 - 7.23 (m, 3 H), 7.51 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.88 (br s, 1 H), 8.03 (d, J=6.0 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５８．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ３）

（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリミジン－４－イル）ピペリジン－３－カルボキサミドおよび（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリミジン－４－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３および４）の合成

【化３７】



【０１０８】

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフル

オロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２６８．８０μｍｏｌ）およびＴＥＡ（２７．２０ｍｇ、２６８．８０μｍｏｌ、３７．４１μＬ）の混合物に、Ａｒ雰囲気下、Ｐｄ／Ｃ（１０％湿量基準）（６０ｍｇ、１０％純度）を加えた。懸濁液を脱気してH_2でパージすることを３回行った。混合物をセライトのパッドに通してろ過し、ろ液を濃縮すると、粗生成物（１５０ｍｇ）が、灰色ガム状物として得られた。前の回分（５０ｍｇ、８９．６μｍｏｌ）と合わせた粗生成物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）で希釈し、ろ過し、分取ＨＰＬＣによって精製するために送った。生成物（１００ｍｇ）は白色固体として、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６５％～９５％、８分間）の精製から得られた。次に、この固体をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によってさらに精製すると、２つの化合物が得られた。

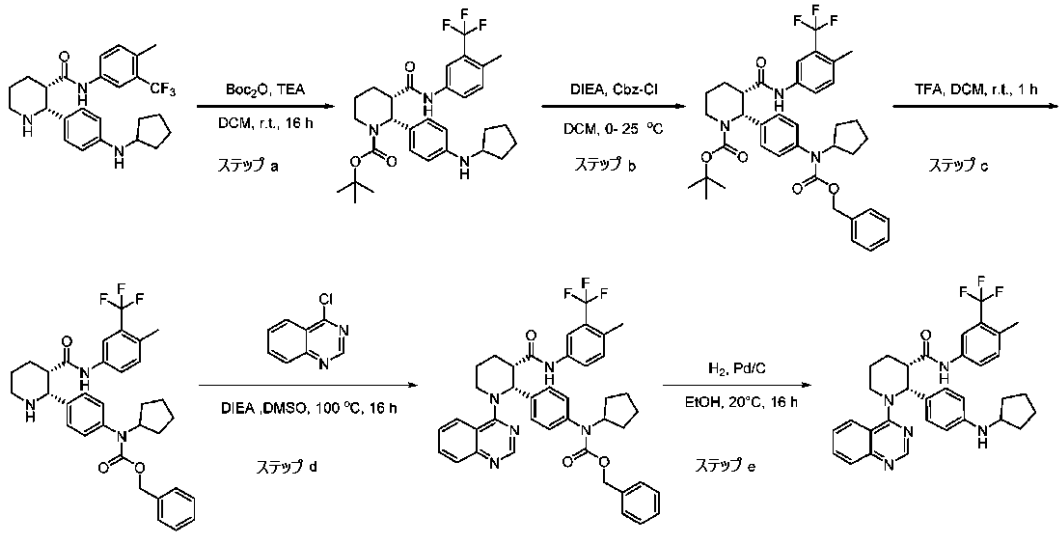
（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－ピリミジン－４－イル－ピペリジン－３－カルボキサミド（５ｍｇ、９．５５μｍｏｌ、３．５５％収率、１００％純度）が灰色固体として単離された。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.79 - 1.06 (m, 1 H), 0.79 - 1.06 (m, 1 H), 0.79 - 1.06 (m, 2 H), 1.18 - 1.35 (m, 3 H), 1.39 - 1.50 (m, 2 H), 1.64 - 1.82 (m, 6 H), 1.94 - 2.08 (m, 3 H), 2.32 (br dd, J=13.8, 4.3 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.21 (td, J=12.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.33 (br d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 4.05 (br d, J=9.8 Hz, 1 H), 6.35 (br s, 1 H), 6.53 - 6.63 (m, 3 H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.26 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 8.66 - 8.77 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２４．３（Ｍ＋H^+）。

（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－ピリミジン－４－イル－ピペリジン－３－カルボキサミド（４０ｍｇ、７６．４０μｍｏｌ、２８．４２％収率、１００％純度）が、白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (br d, J=4.8 Hz, 2 H), 1.54 - 1.73 (m, 6 H), 1.92 - 2.02 (m, 3 H), 2.11 (br d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.26 (qd, J=13.0, 4.5 Hz, 1 H), 2.42 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 3.00 (dt, J=12.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.22 (td, J=13.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.71 (quin, J=6.1 Hz, 1 H), 4.01 (br d, J=13.6 Hz, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 6.44 - 6.57 (m, 3 H), 7.10 - 7.24 (m, 3 H), 7.51 - 7.66 (m, 2 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.19 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２４．３（Ｍ＋H^+）。

（実施例Ｓ４）

ベンジル=シクロペンチル（４－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）カルバモイル）－１－（キナゾリン－４－イル）ピペリジン－２－イル）フェニル）カルバメート（化合物番号５）の合成

【化３８】



【０１０９】

ステップａ）ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（５ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（２．０８ｇ、９．５４ｍｍｏｌ、２．１９ｍＬ）の混合物に、ＴＥＡ（１．９３ｇ、１９．０８ｍｍｏｌ、２．６６ｍＬ）を加えた。溶液を２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３：１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、７．７０ｍｍｏｌ、８０．６９％収率）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 - 1.52 (14 H, m) 1.53 - 1.66 (2 H, m) 1.67 - 1.87 (4 H, m) 1.89 - 2.02 (1 H, m) 2.32 (3 H, br d, J=1.22 Hz) 2.77 - 3.00 (2 H, m) 3.56 (1 H, t, J=6.16 Hz) 3.83 (1 H, br d, J=11.00 Hz) 5.28 - 5.76 (2 H, m) 6.35 (2 H, d, J=8.80 Hz) 6.96 (2 H, br d, J=8.31 Hz) 7.28 (1 H, d, J=8.31 Hz) 7.54 (1 H, br s) 7.81 (1 H, br s) 10.17 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１０】

ステップｂ）ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．２８ｇ、９．９０ｍｍｏｌ、１．７２ｍＬ）の混合物に、０℃でＣｂｚＣｌ（１．１３ｇ、６．６０ｍｍｏｌ、９３７．９５μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。前の反応混合物（１００ｍｇ回分）をこの回分と合わせた。合わせた混合物をH_2O（２０ｍＬ）の添加によりクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。分離した有機相を真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、４０ｍＬ／分）によって精製した。所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［ベンジルオキシカルボニル（シクロペンチル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイ

ル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．９ｇ、１００％純度）が、白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.27 - 1.55 (m, 15 H), 1.56 - 1.72 (m, 1 H), 1.75 - 2.01 (m, 4 H), 2.05 - 2.21 (m, 1 H), 2.38 (d, J=1.51 Hz, 3 H), 3.06 (ddd, J=12.99, 6.21, 3.89 Hz, 1 H), 3.18 (br s, 1 H), 4.04 (br dd, J=13.68, 3.39 Hz, 1 H), 4.40 - 4.54 (m, 1 H), 4.99 - 5.06 (m, 2 H), 5.70 (br s, 1 H), 7.05 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.14 (br s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 4 H), 7.39 (br d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.46 (br d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.51 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６８０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１１】

ステップｃ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［ベンジルオキシカルボニル（シクロペンチル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、４４１．３３μｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和Na_2CO_3溶液の添加によってｐＨ＝９～１０にして、クエンチした。分離した有機相を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の生成物ベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（０．２４ｇ、４０１．６２μｍｏｌ、９１．００％収率、９７％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.19 - 1.43 (m, 7 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.99 - 2.20 (m, 3 H), 2.36 (d, J=1.22 Hz, 3 H), 2.79 - 2.95 (m, 2 H), 3.36 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 4.08 (d, J=3.42 Hz, 1 H), 4.45 (quin, J=8.07 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 7.07 (br d, J=8.31 Hz, 4 H), 7.15 - 7.26 (m, 4 H), 7.39 (d, J=8.31 Hz, 3 H), 7.72 (d, J=1.96 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１２】

ステップｄ）ＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）中のベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（１５０ｍｇ、２５８．７８μｍｏｌ）、４－クロロキナゾリン（６０ｍｇ、３６４．５４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１００．３３ｍｇ、７７６．３３μｍｏｌ、１３５．２２μＬ）の混合物を１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、粗製ベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１－キナゾリン－４－イル－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（９４ｍｇ、９９．６１μｍｏｌ、３８．４９％収率、７５％純度）が薄黄色固体として得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件）カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８０％～１００％、８分間）によってさらに精製すると、化合物ベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１－キナゾリン－４－イル－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（７７ｍｇ、１０５．５３μｍｏｌ、７９．４６％収率、９７％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.49 (br s, 4 H), 1.82 - 1.96 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.44 (d, J=1.25 Hz, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 4.08 (br d, J=13.05 Hz, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.30 (br d, J=4.02

Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.16 (br s, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 4 H), 7.46 - 7.58 (m, 3 H), 7.64 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 2 H), 7.94 (dd, J=8.28, 5.02 Hz, 2 H), 8.41 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０８．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

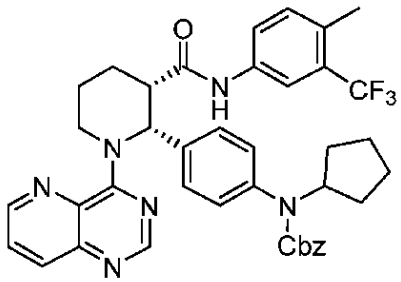
【０１１３】

ステップｅ）ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１－キナゾリン－４－イル－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（５０ｍｇ、７０．６４μｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（湿量）（２０ｍｇ、１０％純度）の混合物を脱気してH_2（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行った。次に、H_2雰囲気下、混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3．H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～１００％、８分間）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－キナゾリン－４－イル－ピペリジン－３－カルボキサミド（７ｍｇ、１１．８４μｍｏｌ、１６．７６％収率、９７％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 2 H), 1.87 (br d, J=13.21 Hz, 1 H), 1.96 - 2.01 (m, 2 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 3.32 (dt, J=12.04, 4.00 Hz, 1 H), 3.47 - 3.60 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 4.09 (br d, J=13.21 Hz, 1 H), 6.23 (br d, J=4.16 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.43 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.63 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.73 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.87 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 8.70 (s, 1 H), 8.78 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ５）

ベンジル=シクロペンチル（４－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－カルバモイル）－１－（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－２－イル）フェニル）カルバメート（化合物番号１６６）の合成

【化３９】



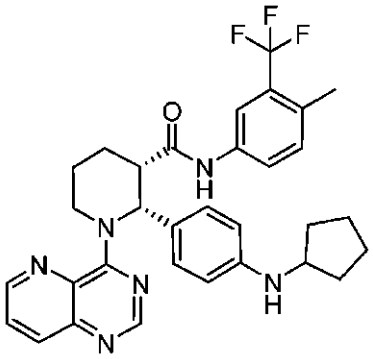
【０１１４】

表題化合物は、実施例Ｓ４と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 - 1.43 (m, 2 H), 1.50 (br d, J=4.02 Hz, 4 H), 1.77 - 2.02 (m, 6 H), 2.21 (br d, J=13.30 Hz, 1 H), 2.36 - 2.54 (m, 4 H), 3.11 (br s, 1 H), 3.34 (br s, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 5.03 - 5.13 (m, 2 H), 7.07 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.13 (br s, 2 H), 7.18 - 7.26 (m, 4 H), 7.50 (br d, J=7.78 Hz, 2 H), 7.61 - 7.75 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.19 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.80 (br d, J=2.51 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６１）の合成

【化４０】



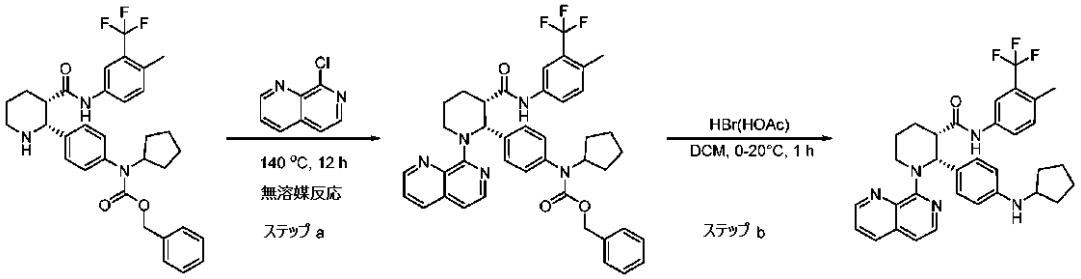
【０１１５】

表題化合物は、Ｓ４における化合物と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (dt, J=12.30, 6.15 Hz, 2 H), 1.47 - 1.57 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.78 - 1.92 (m, 3 H), 1.92 - 2.10 (m, 2 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.33 (br t, J=12.67 Hz, 1 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 5.12 (br d, J=6.53 Hz, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 6.45 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.22 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.32 (br d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.66 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.53, 4.02 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.80 (dd, J=4.14, 1.63 Hz, 1 H), 9.74 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（１，７－ナフチリジン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６）の合成

【化４１】



【０１１６】

ステップａ）ベンジル＝Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（０．２ｇ、３４５．０４μｍｏｌ）および８－クロロ－１，７－ナフチリジン（０．１ｇ、６０７．５６μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を１４０℃で１２時間、撹拌した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、１８ｍＬ／分）によって精製すると、ベンジル＝Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１－（１，７－ナフチリジン－８－イル）－２－ピペリジル

]フェニル]カルバメート（６５ｍｇ、９１．８４μｍｏｌ、２６．６２％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.40 (br d, J=4.40 Hz, 5 H), 1.75 (br d, J=5.14 Hz, 2 H), 1.90 (br dd, J=8.44, 4.28 Hz, 1 H), 2.09 - 2.27 (m, 2 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.61 - 3.74 (m, 1 H), 3.87 (br s, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 6.09 (br s, 1 H), 6.85 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.05 (br s, 2 H), 7.20 (br d, J=3.18 Hz, 3 H), 7.25 - 7.36 (m, 4 H), 7.66 - 7.77 (m, 2 H), 7.94 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 9.02 (dd, J=4.16, 1.71 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

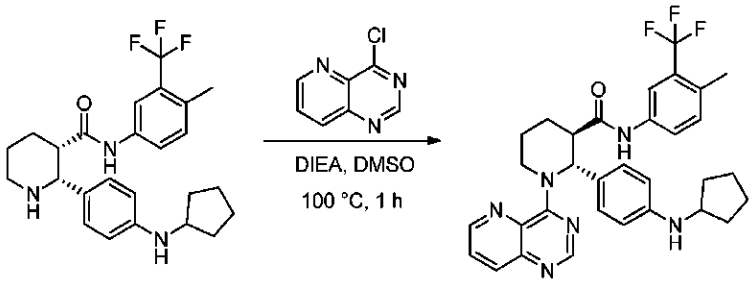
【０１１７】

ステップｂ）ベンジル=Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－［４－［（２Ｒ，３Ｓ）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１－（１，７－ナフチリジン－８－イル）－２－ピペリジル］フェニル］カルバメート（３０ｍｇ、４２．３９μｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＢｒ（ＨＯＡｃ中）（８９．４０ｍｇ、３６４．６２μｍｏｌ、６０．００ｕＬ、３３％純度）を加えた。次に、混合物を２０℃で１時間、撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（４ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液によってｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（２×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／２）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（１，７－ナフチリジン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（８ｍｇ、１２．８３ｕｍｏｌ、３０．２７％収率、９２％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 3 H), 2.34 - 2.50 (m, 5 H), 3.34 (br s, 1 H), 3.68 (quin, J=6.15 Hz, 1 H), 3.79 - 3.91 (m, 1 H), 4.26 (br d, J=12.80 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.05 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.21 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.28, 4.27 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.87 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J=8.28, 1.51 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J=4.02, 1.51 Hz, 1 H), 11.50 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８）

（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７）

【化４２】



【０１１８】

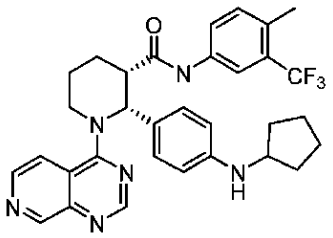
４－クロロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン（７４．４２ｍｇ、４４９．４８μｍｏｌ）および（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１５

０ｍｇ、２９９．６５μｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１１６．１８ｍｇ、８９８．９５ｕｍｏｌ、１５６．５８μＬ）を加えた。溶液を１００℃で１時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０：１）（プレート、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製した。得られた生成物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって再度、精製すると、化合物（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル－ピペリジン－３－カルボキサミド（１８ｍｇ、２８．８２μｍｏｌ、９．６２％収率、９２％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.60 - 0.93 (2 H, m), 1.06 - 1.43 (6 H, m), 1.44 - 1.78 (13 H, m), 1.80 - 2.05 (3 H, m), 2.26 - 2.52 (5 H, m), 3.37 -3.55 (2 H, m), 3.58 - 3.71 (1 H, m), 5.02 (1 H, br s), 6.44 (2 H, br d, J=7.58 Hz), 6.89 (2 H, br s), 7.10 (1 H, br d, J=8.31 Hz), 7.23 - 7.47 (1 H, m), 7.51 - 7.70 (3 H, m), 8.15 (1 H, br d, J=8.31 Hz), 8.70 (2 H, br s), 10.42 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ９）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６２）

【化４３】



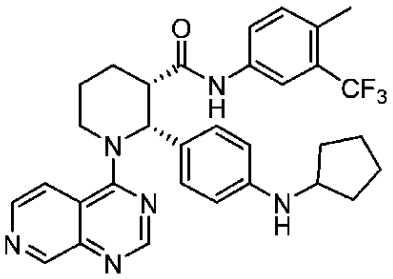
【０１１９】

表題化合物は、実施例Ｓ８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (br dd, J=12.55, 6.53 Hz, 2 H), 1.61 - 1.66 (m, 2 H), 1.71 - 1.77 (m, 3 H), 1.86 (br s, 1 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.07 - 2.15 (m, 1 H), 2.31 (br s, 1 H), 2.43 (d, J=1.00 Hz, 3 H), 3.35 (br s, 1 H), 3.64 - 3.83 (m, 2 H), 4.06 - 4.30 (m, 1 H), 6.34 (br s, 1 H), 6.59 (br d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.12 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.67 (br d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.76 (br d, J=5.77 Hz, 1 H), 8.54 - 8.60 (m, 1 H), 8.82 - 8.87 (m, 1 H), 9.34 - 9.38 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１０）

ベンジル=シクロペンチル（４－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）カルバモイル）－１－（ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－２－イル）フェニル）カルバメート（化合物１６７）の合成

【化４４】



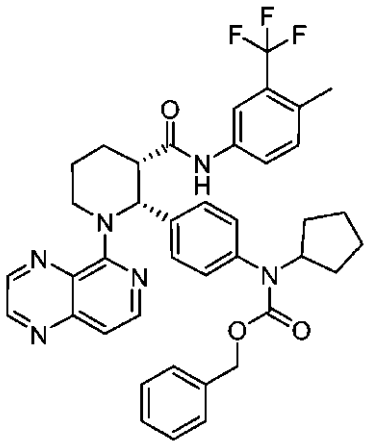
【０１２０】

表題化合物は、実施例Ｓ８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 - 1.46 (m, 2 H), 1.50 (br s, 4 H), 1.74 - 1.80 (m, 1 H), 1.88 (br s, 2 H), 1.96 (br d, J=13.45 Hz, 1 H), 2.22 (br d, J=13.21 Hz, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.35 (dt, J=12.23, 4.16 Hz, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 4.24 (br d, J=13.21 Hz, 1 H), 4.45 - 4.57 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 6.52 (br d, J=4.16 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.17 (br s, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 4 H), 7.52 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.62 (br d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.59 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１１）

ベンジル=シクロペンチル（４－（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）カルバモイル）－１－（ピリド［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）ピペリジン－２－イル）フェニル）カルバメート（化合物番号１６５）の合成

【化４５】



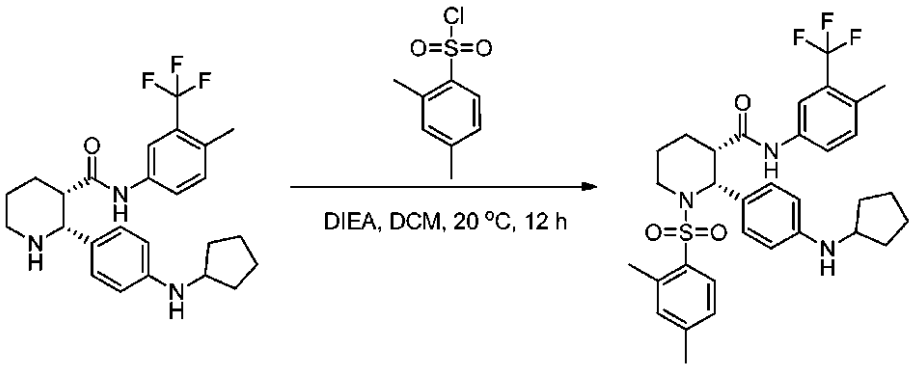
【０１２１】

表題化合物は、上記の実施例と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.30 - 1.36 (m, 2 H), 1.39 - 1.43 (m, 3 H), 1.79 (br s, 2 H), 1.87 - 2.16 (m, 4 H), 2.26 - 2.47 (m, 5 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 4.41 (quin, J=8.38 Hz, 1 H), 4.50 - 4.62 (m, 1 H), 4.93 - 5.02 (m, 2 H), 6.76 (br d, J=4.65 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.06 (br s, 2 H), 7.17 (br d, J=2.93 Hz, 3 H), 7.23 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.57 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=1.71 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１２）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２，４－ジメチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９）の合成

【化４６】



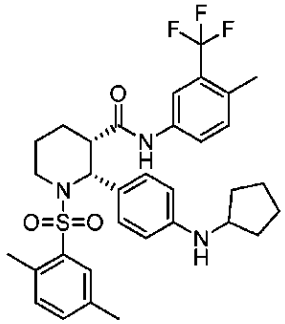
【０１２２】

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、１１２．２３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２１．７６ｍｇ、１６８．３５μｍｏｌ、２９．３２μＬ）の混合物に、２０℃で、２，４－ジメチルベンゼンスルホニルクロリド（２０．６７ｍｇ、１０１．０１μｍｏｌ、１３．６８μＬ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液を滴下添加した。次に、混合物を２０℃で１２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、８分間）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２，４－ジメチルフェニル）スルホニル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１５ｍｇ、２４．４４μｍｏｌ、２１．７８％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 - 1.63 (m, 3 H), 1.65 - 1.83 (m, 4 H), 1.84 - 1.98 (m, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 2.36(s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.00 - 3.12 (m, 1 H), 3.18 (dt, J=12.74, 4.67 Hz, 1 H), 3.67 (quin, J=6.15 Hz, 1 H), 3.77 (br d, J=11.29 Hz, 1 H), 5.38 (br, d, J=5.27 Hz, 1 H), 6.66 (br d, J=6.27 Hz, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 4 H), 7.14 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.42 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.79- 7.88 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２，５－ジメチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０）の合成

【化４７】

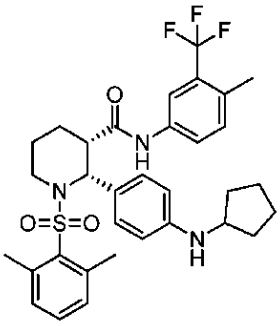


【０１２３】
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (2 H, br s), 1.79 (11 H, br s), 1.95 - 2.12 (2 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.39 (6 H, br d, J=19.32 Hz), 2.89 (1 H, br t, J=13.45 Hz), 3.13 (1 H, br s), 3.58 (1 H, br s), 3.76 (1 H, br d, J=14.18 Hz), 5.56 (1 H, br s), 7.11 (2 H, br d, J=7.83 Hz), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 7.28 (2 H, br s), 7.43 (1 H, br d, J=8.07 Hz), 7.63 (1 H, br s), 7.79 (1 H, br s), 8.00 (1 H, br s), 10.99 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１４）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２，６－ジメチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１）の合成

【化４８】

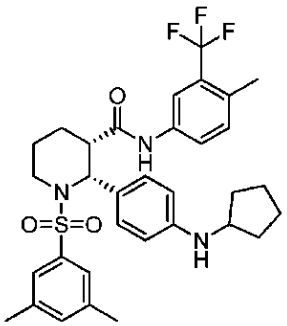


【０１２４】
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 - 1.57 (m, 5 H), 1.66 (br s, 2 H), 1.74 - 1.91 (m, 4 H), 2.16 (br d, J=10.3 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.56 (s, 6 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.18 - 3.32 (m, 2 H), 3.65 (br s, 1 H), 5.36 (br s, 1 H), 6.20 - 6.74 (m, 1 H), 6.77 - 7.20 (m, 2 H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.54 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 10.10 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１４．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１５）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（３，５－ジメチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２）の合成

【化４９】



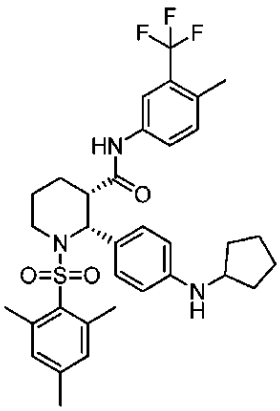
【０１２５】
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (br d, J=6.39 Hz, 5 H), 1.73 - 1.84 (m, 3 H), 1.86 - 2.04 (m, 4 H), 2.22 (s, 6 H), 2.39 (s, 3 H), 2.87 - 3.02 (m, 2 H), 3.65 (br t, J=5.73 Hz,

1 H), 3.82 (br d, J=10.14 Hz, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 6.61 (br s, 2 H), 7.00 - 7.18 (m, 4 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.43 (br d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.53 (br s, 1 H), 7.96 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（メシチルスルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３）の合成

【化５０】



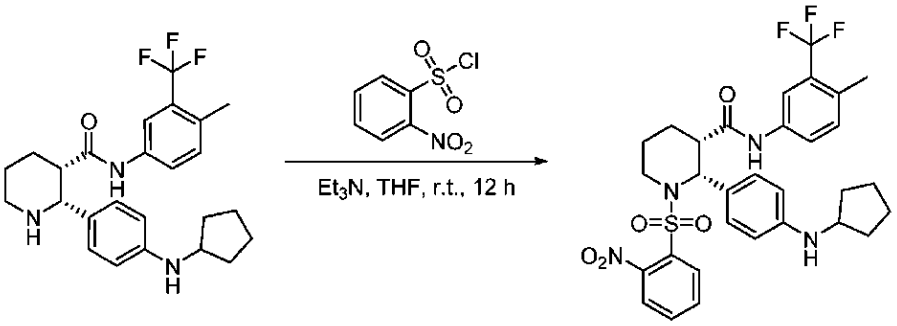
【０１２６】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H ＮＭＲ（400 MHz, メタノール-d4）δ 1.62 - 1.74 (m, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.95 (br d, J=6.75 Hz, 4 H), 2.24 (br d, J=12.51 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.59 (s, 6 H), 3.20 - 3.28 (m, 1 H), 3.42 (br d, J=8.38 Hz, 2 H), 3.89 (br t, J=6.63 Hz, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 5.48 (br d, J=6.25 Hz, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 3 H), 7.41 (br d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.53 (br d, J=7.88 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１７）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（２－ニトロフェニル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４）の合成

【化５１】



【０１２７】

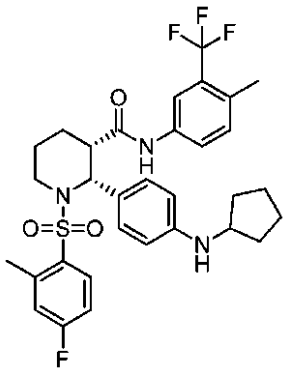
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H ＮＭＲ（400 MHz, $CDCl_3$）δ 1.49 (br s, 2 H), 1.71 (br s, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 6 H), 1.94 - 2.09 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.00 - 3.15 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 3.88 (br d, J=11.74 Hz, 1 H), 5.71 (br d, J=4.65 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.45 (br s, 3 H), 7.50 (br d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.60 - 7.75 (m, 4 H), 7.98

(br d, J=7.34 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 11.06 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１８）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１５）の合成

【化５２】



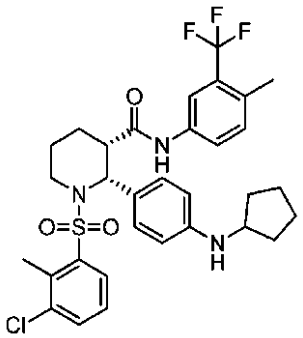
【０１２８】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (br s, 2 H), 1.82 (br s, 8 H), 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.91 - 3.05 (m, 1 H), 3.18 (br d, J=4.52 Hz, 1 H), 3.61 (br s, 1 H), 3.78 (br d, J=11.29 Hz, 1 H), 5.54 (br d, J=4.52 Hz, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.18 (br d, J=8.03 Hz, 3 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.42 (br d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.81 (br s, 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 1 H), 10.85 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１９）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（３－クロロ－２－メチルフェニル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６）の合成

【化５３】



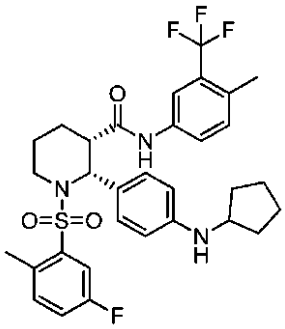
【０１２９】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.51 (br s, 2 H), 1.74 (br d, J=10.80 Hz, 5 H), 1.83 - 1.95 (m, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 2 H), 2.40 (br s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 3.02 - 3.22 (m, 2 H), 3.64 (br t, J=6.50 Hz, 1 H), 3.80 (br d, J=12.35 Hz, 1 H), 5.45 (br d, J=3.97 Hz, 1 H), 7.09 (br s, 4 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.38 (br d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.87 (br d, J=7.72 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ２０）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７）の合成

【化５４】



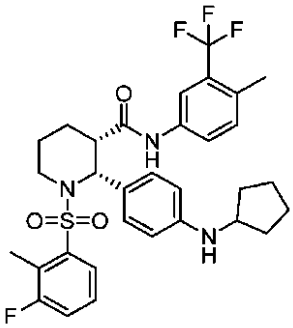
【０１３０】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.59 - 1.75 (m, 5 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.89 - 2.08 (m, 4 H), 2.23 (qd, J=13.53, 3.91 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 3.22 (ddd, J=12.90, 6.30, 4.03 Hz, 1 H), 3.45 (td, J=13.14, 2.57 Hz, 1 H), 3.76 (br d, J=11.98 Hz, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 5.58 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 4 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.71 (d, J=1.96 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１８．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２１）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（３－フルオロ－２－メチルフェニル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１８）の合成

【化５５】



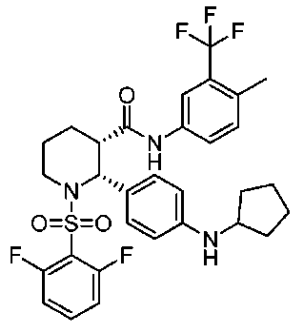
【０１３１】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 - 2.02 (m, 10 H), 2.12 (br s, 2 H), 2.44 (br s, 6 H), 3.18 (br s, 2 H), 3.57 - 4.02 (m, 2 H), 5.54 (br s, 1 H), 7.27 (br s, 7 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.70 - 8.13 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２２）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２，６－ジフルオロフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１９）の合成

【化５６】



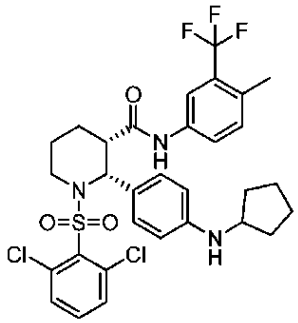
【０１３２】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.51 - 1.67 (m, 2 H), 1.73 - 1.94 (m, 8 H), 1.96 - 2.11 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.03 (br s, 1 H), 3.16 (br t, J=12.96 Hz, 1 H), 3.63 (br s, 1 H), 4.04 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 5.71 (br d, J=4.40 Hz, 1 H), 6.84 (br t, J=8.80 Hz, 2 H), 7.15 (br d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 (br t, J=7.58 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 10.12 - 11.64 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２３）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２，６－ジクロロフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２０）の合成

【化５７】



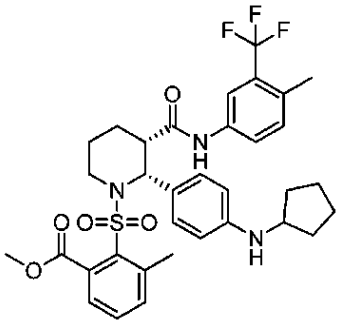
【０１３３】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.50 (br s, 2 H), 1.65 (br s, 2 H), 1.77 - 1.94 (m, 6 H), 2.04 (br d, J=16.54 Hz, 2 H), 2.40 (br s, 3 H), 3.09 - 3.27 (m, 2 H), 3.62 (br s, 1 H), 4.03 (br d, J=13.67 Hz, 1 H), 5.57 (br d, J=4.85 Hz, 1 H), 7.18 (br d, J=7.94 Hz, 3 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 9.53 - 11.11 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６５４．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２４）

メチル＝２－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）－３－メチルベンゾエート（化合物番号２１）の合成

【化５８】



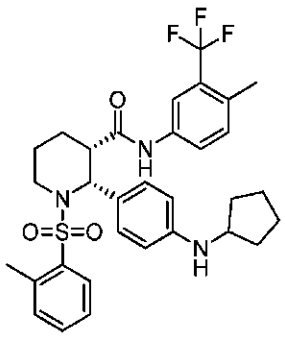
【０１３４】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.59 - 1.73 (m, 5 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 1.89 - 2.03 (m, 4 H), 2.26 (qd, J=13.55, 4.02 Hz, 1 H), 2.39 (d, J=1.51 Hz, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.24 (ddd, J=13.05, 6.02, 3.76 Hz, 1 H), 3.32 - 3.37 (m, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.95 (s, 4 H), 5.57 (d, J=6.27 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.34 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 4 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 9.82 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６８０．１（Ｍ＋Ｎａ）。

（実施例Ｓ２５）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ｏ－トリルスルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２２）の合成

【化５９】



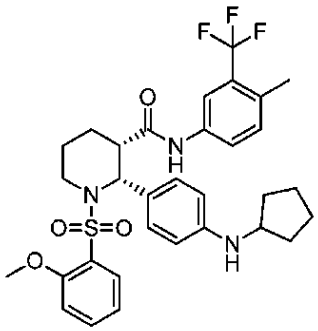
【０１３５】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.56 - 1.89 (11 H, m) 2.03 (2 H, br s) 2.37 (3 H, s) 2.46 (3 H, s) 2.91 (1 H, br t, J=12.96 Hz) 3.15 (1 H, br s) 3.57 (1 H, br s) 3.79 (1 H, br d, J=12.23 Hz) 5.53 (1 H, br d, J=4.16 Hz) 7.15 (3 H, br d, J=6.36 Hz) 7.22 (1 H, s) 7.34 (2 H, br d, J=7.34 Hz) 7.41 (2 H, br t, J=7.09 Hz) 7.63 (1 H, s) 7.93 (1 H, br d, J=7.83 Hz) 8.06 (1 H, br s) 11.12 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．３（Ｍ＋Ｎａ）。

（実施例Ｓ２６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２－メトキシフェニル）－スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２３）の合成

【化６０】



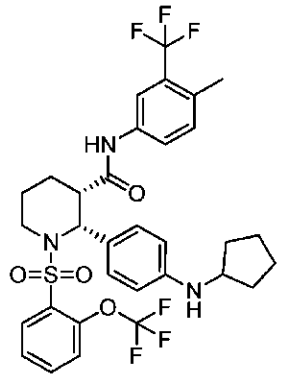
【０１３６】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.64 (td, J=12.84, 5.14 Hz, 5 H), 1.81 (br d, J=5.62 Hz, 2 H), 1.89 - 2.06 (m, 4 H), 2.11 - 2.25 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.14 (ddd, J=12.96, 6.24, 3.79 Hz, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 4 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 5.57 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 6.89 - 6.99 (m, 2 H), 7.15 (br d, J=8.07 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 4 H), 7.69 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.07 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１６．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２７）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２４）の合成

【化６１】



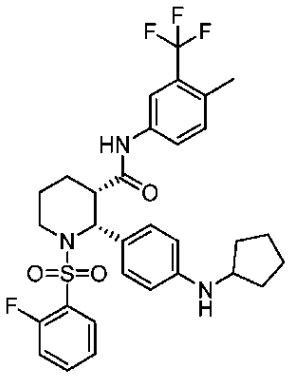
【０１３７】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (2 H, br s) 1.72 - 2.07 (11 H, m) 2.37 (3 H, br s) 2.91 - 3.09 (2 H, m) 3.58 (1 H, br s) 3.88 (1 H, br d, J=12.47 Hz) 5.61 (1 H, br d, J=5.14 Hz) 7.14 (1 H, br d, J=8.07 Hz) 7.22 (2 H, br s) 7.25 - 7.41 (4 H, m) 7.45 - 7.53 (1 H, m) 7.58 (1 H, s) 7.73 - 7.87 (2 H, m) 11.07 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７０．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ２８）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（２－フルオロフェニル）スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２５）の合成

【化６２】



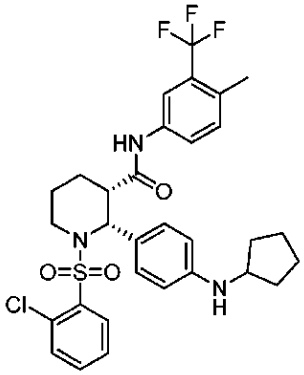
【０１３８】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 - 2.07 (12 H, m) 2.36 (3 H, s) 2.91 - 3.02 (1 H, m) 3.09 (1 H, br t, J=12.96 Hz) 3.61 (1 H, quin, J=6.48 Hz) 3.89 (1 H, br d, J=11.00 Hz) 5.64 (1 H, br d, J=5.14 Hz) 6.90 (2 H, br s) 7.01 - 7.19 (6 H, m) 7.34 - 7.46 (2 H, m) 7.54 (1 H, s) 7.68 (1 H, br t, J=7.09 Hz) 7.87 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ２９）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（２－クロロフェニル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２６）の合成

【化６３】



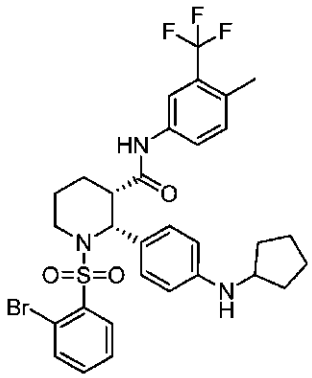
【０１３９】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 - 1.61 (2 H, m) 1.79 (9 H, br s) 1.98 (2 H, br s) 2.37 (3 H, s) 3.01 - 3.19 (2 H, m) 3.59 (1 H, br s) 3.85 (1 H, br d, J=11.25 Hz) 5.59 (1 H, br d, J=5.07 Hz) 7.15 (1 H, br d, J=8.16 Hz) 7.21 (1 H, br s) 7.26 - 7.34 (3 H, m) 7.36 - 7.46 (3 H, m) 7.59 (1 H, s) 7.86 (1 H, br s) 8.01 (1 H, br d, J=7.94 Hz) 10.46 - 11.32 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ３０）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（２－ブロモフェニル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２７）の合成

【化６４】



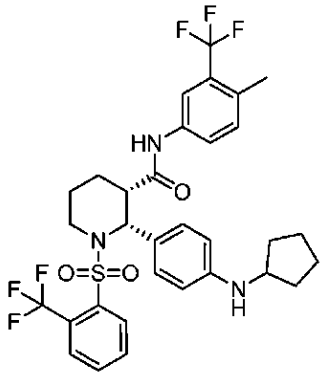
【０１４０】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.60 - 1.73 (m, 5 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 1.90 - 2.03 (m, 4 H), 2.13 - 2.30 (m, 1 H), 2.38 (d, J=1.25 Hz, 3 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.54 (td, J=13.30, 2.51 Hz, 1 H), 3.78 (br dd, J=13.55, 3.26 Hz, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 5.59 (d, J=6.27 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 3 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 4 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 8.11 (dd, J=7.53, 2.01 Hz, 1 H), 9.98 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３１）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（２－（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２８）の合成

【化６５】



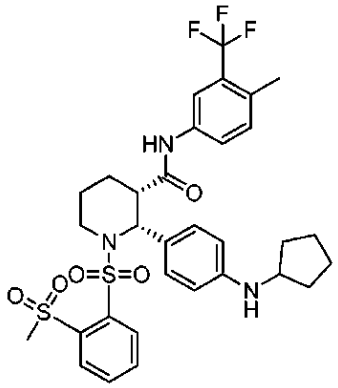
【０１４１】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.59 - 1.75 (m, 5 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.88 - 2.07 (m, 4 H), 2.12 - 2.27 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.23 (ddd, J=12.90, 6.17, 3.91 Hz, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 1 H), 3.81 - 3.93 (m, 2 H), 5.64 (d, J=6.11 Hz, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 3 H), 7.44 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H), 7.50 (br d, J=7.34 Hz, 2 H), 7.67 - 7.78 (m, 3 H), 7.89 (br d, J=7.34 Hz, 1 H), 8.10 (br d, J=7.09 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６５４．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３２）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（２－（メチルスルホニル）フェニル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号２９）の合成

【化６６】



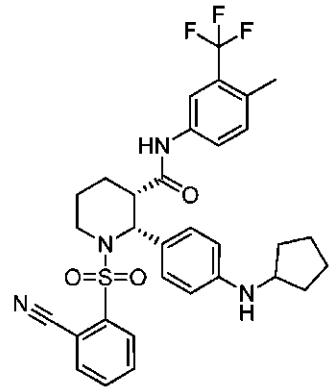
【０１４２】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (br d, J=11.80 Hz, 4 H), 1.72 - 1.92 (m, 7 H), 1.95 - 2.11 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.70 - 2.81 (m, 1 H), 2.98 (br t, J=12.80 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.86 (br d, J=11.54 Hz, 1 H), 6.15 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.65 (br d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.83 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.88 (quind, J=7.56, 7.56, 7.56, 7.56, 1.63 Hz, 2 H), 8.34 (dd, J=7.53, 1.51 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J=7.53, 1.76 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３３）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（２－シアノフェニル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３０）の合成

【化６７】



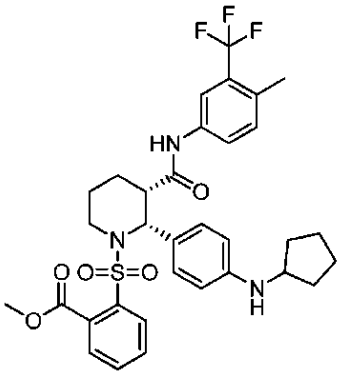
【０１４３】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 - 1.26 (1 H, m) 1.48 (2 H, br s) 1.69 - 2.05 (10 H, m) 2.40 (3 H, s) 3.14 (2 H, br t, J=11.03 Hz) 3.50 - 3.70 (2 H, m) 5.98 (1 H, br d, J=4.41 Hz) 7.18 (1 H, br d, J=8.16 Hz) 7.25 (1 H, s) 7.52 (3 H, br d, J=8.16 Hz) 7.63 - 7.79 (3 H, m) 7.89 (1 H, d, J=7.50 Hz) 8.09 (1 H, br d, J=7.50 Hz) 8.40 (1 H, s) 10.22 - 11.57 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３４）

メチル＝２－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－３－（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン－１－イル）スルホニル）ベンゾエート（化合物番号３１）の合成

【化６８】



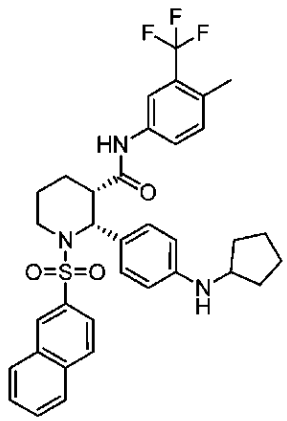
【０１４４】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.39 - 1.54 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 4 H), 1.77 - 2.02 (m, 6 H), 2.02 - 2.18 (m, 1 H), 2.40 (d, J=1.22 Hz, 3 H), 2.99 (ddd, J=12.84, 5.62, 3.79 Hz, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, 1 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 4 H), 5.76 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 - 7.64 (m, 5 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.82 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６６．２（Ｍ＋Ｎａ）。

（実施例Ｓ３５）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ナフタレン－２－イルスルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３２）の合成

【化６９】



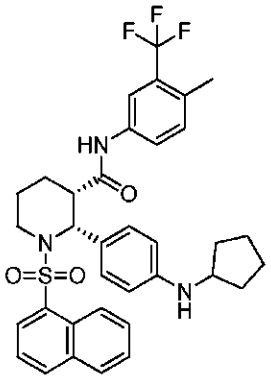
【０１４５】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 (1 H, br s) 1.61 - 1.96 (13 H, m) 2.25 (3 H, s) 2.71 (1 H, br d, J=5.07 Hz) 2.95 (1 H, br t, J=12.68 Hz) 3.54 - 3.68 (1 H, m) 3.96 (1 H, br d, J=11.47 Hz) 6.06 (1 H, br s) 6.99 (1 H, br d, J=7.94 Hz) 7.16 (2 H, br d, J=8.16 Hz) 7.25 (1 H, s) 7.39 (1 H, br d, J=7.94 Hz) 7.47 - 7.64 (4 H, m) 7.81 - 7.92 (3 H, m) 8.27 (1 H, br s) 8.45 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ナフタレン－１－イルスルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３３）の合成

【化７０】



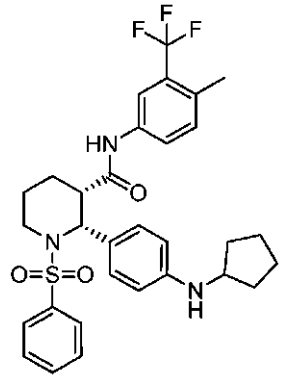
【０１４６】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.46 - 1.73 (m, 5 H), 1.77 - 1.99 (m, 6 H), 2.14 (qd, J=13.37, 3.42 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 3.17 (ddd, J=12.90, 6.17, 3.91 Hz, 1 H), 3.40 (td, J=13.14, 2.32 Hz, 1 H), 3.79 (quin, J=6.91 Hz, 1 H), 3.91 (br dd, J=13.57, 3.06 Hz, 1 H), 5.72 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.43 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.56 - 7.68 (m, 2 H), 7.71 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 10.11 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６５８．４（Ｍ＋Ｎａ）。

（実施例Ｓ３７）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（フェニルスルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３４）の合成

【化７１】



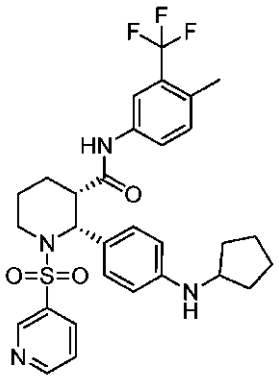
【０１４７】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 - 1.55 (m, 2 H), 1.79 (br d, J=12.57 Hz, 6 H), 1.92 (br s, 4 H), 2.39 (br s, 3 H), 2.78 - 3.03 (m, 2 H), 3.67 (br s, 1 H), 3.86 (br d, J=11.69 Hz, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 6.98 (br s, 2 H), 7.14 (br s, 3 H), 7.35 - 7.52 (m, 4 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.68 (br d, J=7.06 Hz, 2 H), 8.09 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０８．３（Ｍ＋Ｎａ）。

（実施例Ｓ３８）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（ピリジン－３－イルスルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３５）の合成

【化７２】



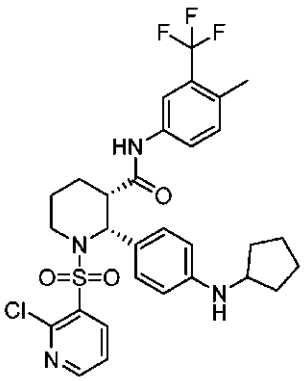
【０１４８】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.55 - 1.75 (4 H, m) 1.76 - 1.88 (3 H, m) 1.88 - 2.15 (5 H, m) 2.37 (3 H, s) 3.14 - 3.22 (1 H, m) 3.31 - 3.42 (1 H, m) 3.80 - 3.93 (1 H, m) 4.01 (1 H, br d, J=8.80 Hz) 5.70 (1 H, d, J=6.60 Hz) 7.19 - 7.28 (3 H, m) 7.40 (1 H, br d, J=8.56 Hz) 7.46 (2 H, d, J=8.31 Hz) 7.66 (1 H, dd, J=8.07, 5.14 Hz) 7.71 (1 H, s) 8.25 (1 H, br d, J=8.07 Hz) 8.67 - 8.76 (2 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８７．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ３９）

（２Ｒ，３Ｓ）－１－（（２－クロロピリジン－３－イル）スルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）－フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３６）の合成

【化７３】



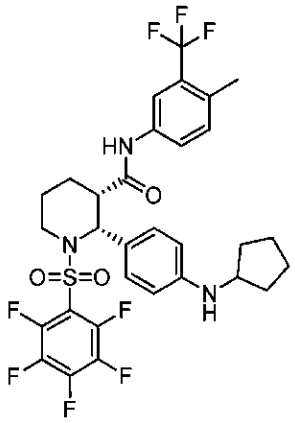
【０１４９】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ1.59 - 1.75 (m, 5 H), 1.82 (br d, J=4.89 Hz, 2 H), 1.90 - 2.01 (m, 3 H), 2.06 (br d, J=13.45 Hz, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 1 H), 2.38 (d, J=1.22 Hz, 3 H), 3.25 (ddd, J=12.96, 6.60, 4.16 Hz, 1 H), 3.65 (td, J=13.27, 2.81 Hz, 1 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.99 (br d, J=10.27 Hz, 1 H), 5.53 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.80 Hz, 3 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 3 H), 7.68 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.37 - 8.50 (m, 2 H), 10.08 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ４０）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（パーフルオロフェニル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３７）の合成

【化７４】



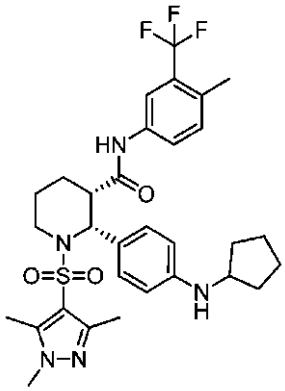
【０１５０】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.53 - 1.71 (4 H, m) 1.72 - 1.99 (6 H, m) 2.05 - 2.16 (2 H, m) 2.37 (3 H, s) 3.17 (1 H, ddd, J=12.72, 6.36, 3.67 Hz) 3.59 (1 H, br t, J=12.84 Hz) 3.77 - 3.87 (1 H, m) 4.08 - 4.16 (1 H, m) 5.63 (1 H, d, J=6.60 Hz) 7.16 (2 H, br d, J=8.31 Hz) 7.23 (1 H, d, J=8.31 Hz) 7.38 (1 H, br d, J=8.31 Hz) 7.46 (2 H, d, J=8.56 Hz) 7.69 (1 H, d, J=1.71 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７６．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ４１）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（（１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３８）の合成

【化７５】



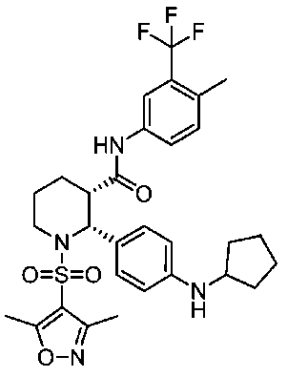
【０１５１】

表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (br s, 1 H), 1.64 (br s, 2 H), 1.72 - 2.09 (m, 9 H), 2.25 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.96 (br t, J=12.55 Hz, 1 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 3.66 (s, 4 H), 3.77 (br d, J=12.30 Hz, 1 H), 5.70 (br d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.17 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.31 (br d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 11.20 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４０．４（Ｍ＋Ｎａ）。

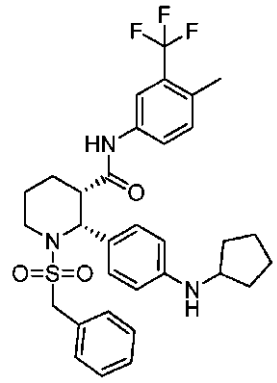
（実施例Ｓ４２）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）スルホニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフル

オロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８）の合成
【化７６】

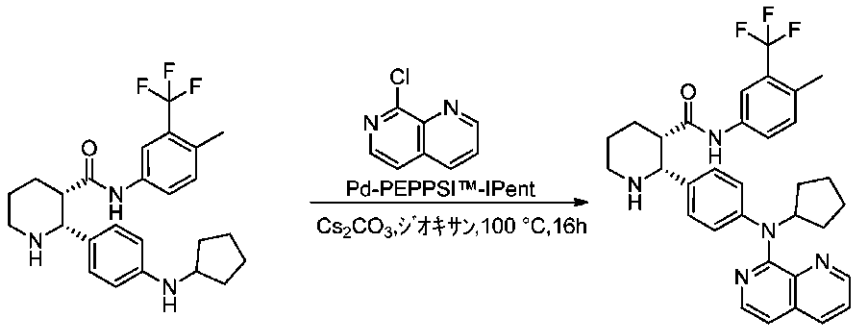


【０１５２】
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.58 - 1.74 (m, 5 H), 1.76 - 1.92 (m, 3 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.17 (ddd, J=12.65, 6.30, 3.79 Hz, 1 H), 3.56 (td, J=12.90, 2.57 Hz, 1 H), 3.83 - 3.97 (m, 2 H), 5.58 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 7.27 (br d, J=8.07 Hz, 3 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.75 (d, J=1.96 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２７．２（Ｍ＋Ｎａ）。
（実施例Ｓ４３）
（２Ｒ，３Ｓ）－１－（ベンジルスルホニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４０）の合成
【化７７】



【０１５３】
表題化合物は、実施例Ｓ１２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.57 - 1.74 (m, 5 H), 1.77 - 2.03 (m, 6 H), 2.12 - 2.25 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 3.09 - 3.17 (m, 1 H), 3.18 - 3.27 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.93 (quin, J=6.97 Hz, 1 H), 4.10 (br d, J=13.69 Hz, 1 H), 4.28 (d, J=13.69 Hz, 1 H), 5.55 (br d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 3 H), 7.31 - 7.40 (m, 5 H), 7.44 (br d, J=7.09 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．１（Ｍ＋Ｎａ）。
（実施例Ｓ４４）
（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６８）の合成

【化７８】



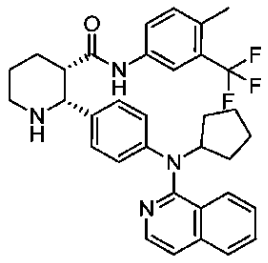
【０１５４】

（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－３－カルボキサミド（１５０．００ｍｇ、２８６．１８μｍｏｌ）および８－クロロ－１，７－ナフチリジン（７０．６５ｍｇ、４２９．２７μｍｏｌ）をジオキサン（６ｍＬ）に溶解し、混合物にＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ（商標）－ＩＰｅｎｔ（２２．６９ｍｇ、２８．６２μｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２７９．７３ｍｇ、８５８．５４μｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下、１００℃で１６時間、撹拌した。２５℃に冷却した後、反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で蒸発させると粗生成物が得られ、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、８分間）によって精製した。分取ＨＰＬＣからの結果の生成物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（６ｍｇ、８．９５μｍｏｌ、３．１３％収率、９１％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.73 - 0.85 (5 H, m), 1.13 - 1.34 (12 H, m), 1.51 - 1.68 (20 H, m), 1.79 - 1.89 (3 H, m), 1.89 - 2.02 (4 H, m), 2.16 - 2.24 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.80 - 2.91 (2 H, m), 3.36 (1 H, br d, J=10.76 Hz), 3.92 (1 H, d, J=2.45 Hz), 4.91 (1 H, br s), 6.86 - 6.93 (2 H, m), 6.96 (1 H, d, J=5.38 Hz), 6.99 - 7.07 (2 H, m), 7.10 (2 H, br d, J=8.31 Hz), 7.45 (1 H, br d, J=8.07 Hz), 7.59 (1 H, s) 7.74 (1 H, d, J=7.09 Hz), 7.98 (1 H, br d, J=2.69 Hz), 8.09 (1 H, d, J=5.62 Hz), 10.75 (1 H, s).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ４５）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（イソキノリン－１－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（(2R,3S)-2-(4-(cyclopentyl(isoquinolin-1-yl)amino)phenyl)-N-(4-methyl-3-(trifle oromethyl)phenyl)piperidine-3-carboxamide）（化合物番号１７５）の合成

【化７９】



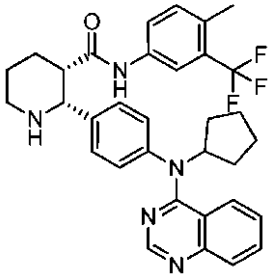
【０１５５】

表題化合物は、実施例Ｓ４６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.43 - 1.73 (1 H, m) 1.43 - 1.70 (6 H, m) 1.85 - 2.03 (1 H, m) 2.13 (2 H, br s) 2.19 - 2.32 (3 H, m) 2.41 (3 H, d, J=1.22 Hz) 3.23 - 3.28 (2 H, m) 3.65 (1 H, br d, J=11.25 Hz) 4.61 (1 H, quin, J=7.40 Hz) 4.75 (1 H, d, J=3.18 Hz) 6.86 (1 H, t, J=7.83 Hz) 7.28 (1 H, d, J=8.31 Hz) 7.38 - 7.45 (3 H, m) 7.47 - 7.55 (2 H, m) 7.60 (3 H, d, J=8.07 Hz) 7.81 - 7.93 (3 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７３．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ４６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（キナゾリン－４－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７７）の合成

【化８０】



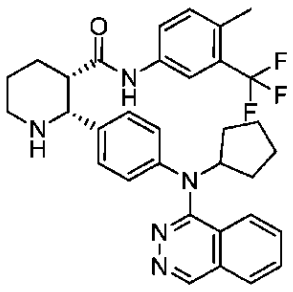
【０１５６】

表題化合物は、実施例Ｓ４６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.58 (br d, J=4.02 Hz, 4 H), 1.72 (br d, J=12.55 Hz, 2 H), 1.98 - 2.09 (m, 3 H), 2.32 (br d, J=12.30 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.91 - 3.05 (m, 2 H), 3.49 (br d, J=10.79 Hz, 1 H), 4.09 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 5.17 - 5.29 (m, 1 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.65 - 6.72 (m, 1 H), 7.12 (br d, J=8.28 Hz, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 3 H), 7.52 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 2 H), 8.75 (s, 1 H), 10.73 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ４７）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（フタラジン－１－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７９）の合成

【化８１】



【０１５７】

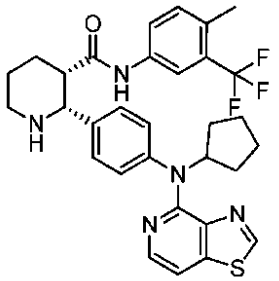
表題化合物は、実施例Ｓ４６と同様に合成した。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 - 1.30 (2 H, m), 1.80 - 1.98 (7 H, m), 2.04 (2 H, br s), 2.25 (1 H, br d, J=11.74 Hz), 2.39 (3 H, br s), 2.90 (2 H, br s), 3.42 (1 H, br d, J=11.98 Hz), 3.97 (1 H, br s), 4.92 (1 H, br s), 6.99 (2 H, br d, J=8.07 Hz), 7.10 (1 H, br d, J=8.31 Hz), 7.15 - 7.23 (3 H, m), 7.49 (3 H, br dd, J=1

8.83, 7.83 Hz), 7.60 (1 H, br s), 7.71 (1 H, br d, J=7.83 Hz), 9.11 (1 H, s), 10.73 (1 H, br s).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ４８）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６９）の合成

【化８２】



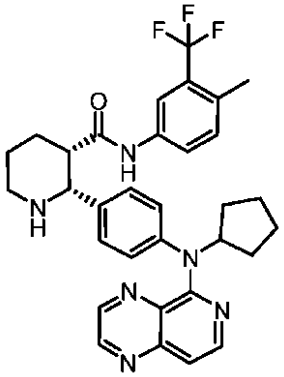
【０１５８】

表題化合物は、Ｓ４６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.65 - 0.94 (m, 1 H), 1.41 - 1.62 (m, 6 H), 1.66 - 2.05 (m, 8 H), 2.22 - 2.35 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.48 (br d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.08 (br s, 1 H), 5.16 - 5.31 (m, 1 H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 8.09 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 10.76 (br s, 1 H).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ４９）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（ピリド［３，４－ｂ］ピラジン－５－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７２）の合成

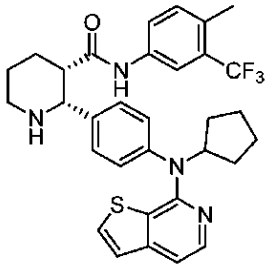
【化８３】



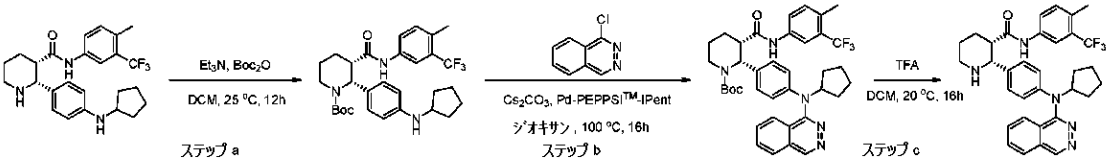
【０１５９】

表題化合物は、Ｓ４６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.36 - 1.56 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 4 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 2.19 - 2.25 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.19 (br s, 1 H), 3.60 (br d, J=12.47 Hz, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 4.47 - 4.54 (m, 2 H), 4.72 (dd, J=4.03, 2.08 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J=8.80, 7.34 Hz, 2 H), 6.92 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.47 - 7.58 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.93 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 10.14 (br d, J=2.93 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ５０）
（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７３）の合成
【化８４】



【０１６０】
表題化合物は、Ｓ４６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 - 1.53 (m, 6 H), 1.72 (br d, J=13.8 Hz, 2 H), 1.85 - 2.08 (m, 5 H), 2.27 - 2.43 (m, 5 H), 2.91 - 3.08 (m, 2 H), 3.50 (br d, J=10.0 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 5.10 - 5.26 (m, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 7.05 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.56 (br d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.07 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.77 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７９．２３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。
（実施例Ｓ５１）
（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（フタラジン－１－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７９）の合成
【化８５】



【０１６１】
ステップａ）ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（３８６．１２ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ、５３１．１１μＬ）の混合物に、２５℃でＢｏｃ$_2$Ｏ（４１６．３９ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、４３８．３１μＬ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。薄褐色溶液が認められた。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶出、２５ｍＬ／分）によって精製すると、標的生成物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５４０ｍｇ、９４０．１９μｍｏｌ、４９．２８％収率、９５％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.46 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.75 (m, 5 H), 1.83 (br d, J=13.30 Hz, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 3 H), 2.08 -

2.23 (m, 1 H), 2.39 (d, J=1.51 Hz, 3 H), 2.85 - 3.03 (m, 2 H), 3.57 - 3.75 (m, 2 H), 3.95 (br d, J=14.05 Hz, 1 H), 5.79 (br d, J=5.27 Hz, 1 H), 6.43 - 6.50 (m, 2 H), 7.08 - 7.21 (m, 3 H), 7.38 (dd, J=8.28, 2.26 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１６２】

ステップｂ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２７４．９１μｍｏｌ）および１－クロロフタラジン（６７．８７ｍｇ、４１２．３６μｍｏｌ）をジオキサン（６ｍＬ）に溶解し、混合物にCs_2CO_3（２６８．７１ｍｇ、８２４．７３μｍｏｌ）およびＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ（商標）－ＩＰｅｎｔ（２１．８０ｍｇ、２７．４９μｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下、１００℃で１６時間、撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～１：１）および分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製すると、標的生成物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（フタラジン－１－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｍｇ、１７．８１μｍｏｌ、６．４８％収率、１００％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 - 1.33 (6 H, m) 1.56 (9 H, br s) 1.77 - 1.95 (7 H, m) 2.14 - 2.23 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.82 (1 H, br t, J=13.08 Hz) 2.89 - 3.00 (1 H, m) 3.93 (1 H, br d, J=12.23 Hz) 4.84 (1 H, br s) 5.28 (1 H, s) 5.78 (1 H, br s) 6.92 (2 H, br d, J=8.31 Hz) 7.11 (1 H, br d, J=8.07 Hz) 7.25 (2 H, s) 7.31 (1 H, br t, J=7.83 Hz) 7.45 (2 H, br d, J=8.31 Hz) 7.59 (1 H, t, J=7.46 Hz) 7.64 (1 H, s) 7.76 (1 H, d, J=8.07 Hz) 8.17 (1 H, br d, J=13.94 Hz) 9.15 (1 H, s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１６３】

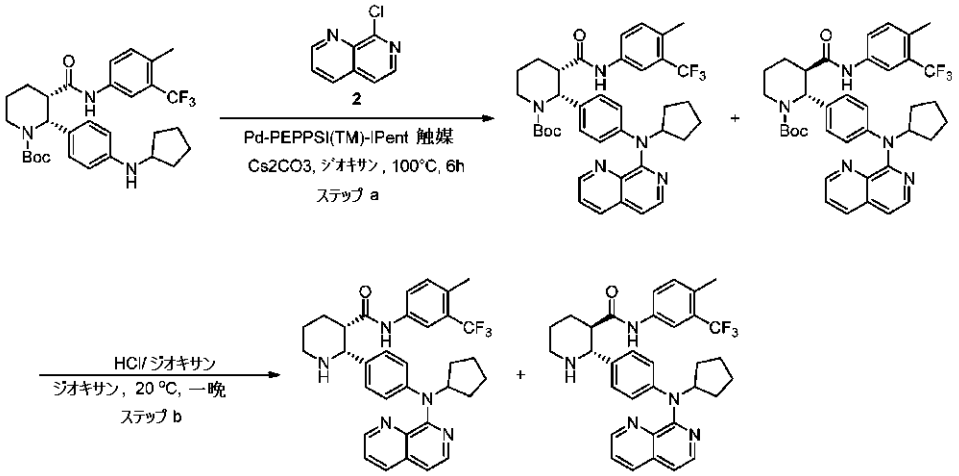
ステップｃ）ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（フタラジン－１－イル）アミノ］－フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（８ｍｇ、１１．８７μｍｏｌ）の混合物に、ＴＦＡ（１５４．００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間、撹拌した。薄黄色溶液が認められた。反応混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によってｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を混合溶媒（０．５ｍＬ、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）で洗浄し、真空で乾燥すると所望の生成物が得られて、標的生成物（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（フタラジン－１－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（４．５ｍｇ、７．７７μｍｏｌ、６５．４１％収率、９９％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.69 (br s, 2 H), 1.85 - 2.13 (m, 8 H), 2.17 - 2.32 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.86 - 2.98 (m, 2 H), 3.44 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 4.93 (br s, 1 H), 5.24 - 5.49 (m, 1 H), 7.01 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.12 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.55 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ５２）

（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミ

ノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミドおよび（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１６８および１７１）の合成

【化８６】



【０１６４】

ステップａ）ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、３６６．５５μｍｏｌ）、８－クロロ－１，７－ナフチリジン（７５ｍｇ、４５５．６７μｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ（商標）－ＩＰｅｎｔ触媒（２９．０９ｍｇ、３６．６６μｍｏｌ）およびCs_2CO_3（３５８．２８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で６時間、撹拌した。褐色懸濁液が認められた。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣによって精製した。所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、２９．６８μｍｏｌ、６．６７％収率、１００％純度）ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７４．４（Ｍ＋H^+）およびｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、２９．６８μｍｏｌ、６．６７％収率、１００％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７４．４（Ｍ＋H^+）。

【０１６５】

ステップｂ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、２９．６８μｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、７４．２１μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。反応混合物を真空で濃縮すると粗生成物が得られた。粗製物をＭＴＢＥ（３×１ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥すると、所望の生成物（ＨＣｌ塩）が得られた。生成物をH_2O（３ｍＬ）で溶解し、ｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にし、次に、混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の生成物が薄黄色ガム状物として得られ、これを凍結乾燥した。所望の化合物（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロ

ペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（８ｍｇ、１３．９５μｍｏｌ、４６．９８％収率、１００％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 - 1.71 (m, 2 H), 1.73 - 2.11 (m, 9 H), 2.27 (br d, J=12.55 Hz, 1 H), 2.41 (d, J=1.51 Hz, 3 H), 2.85 - 3.02 (m, 2 H), 3.43 (br d, J=11.29 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 4.92 - 5.08 (m, 1 H), 6.99 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.04 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.28, 4.02 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.53 (dd, J=8.28, 2.01 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J=4.27, 1.76 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 10.83 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

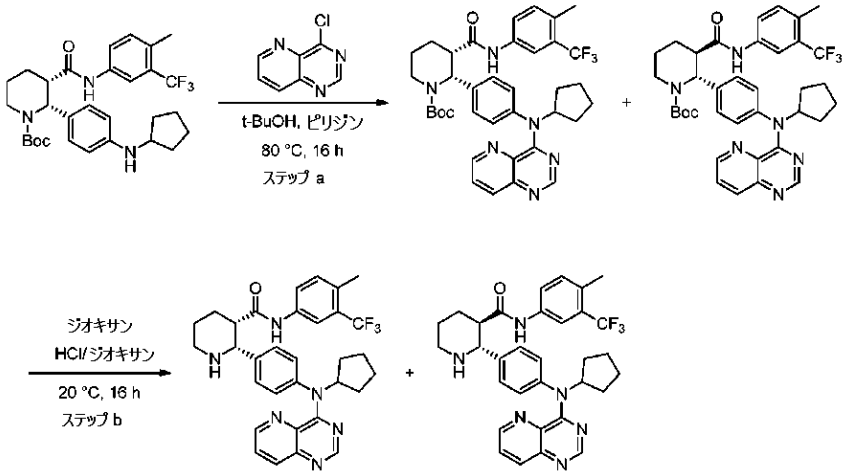
【０１６６】

ステップｂ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０．００ｍｇ、２９．６８μｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、０．１ｍＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。反応混合物を真空で濃縮すると粗生成物が得られた。粗生成物をＭＴＢＥ（３×１ｍＬ）で洗浄し、真空で乾燥すると、所望の生成物（ＨＣｌ塩）が得られた。生成物をH_2O（３ｍＬ）で溶解し、ｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にし、次に、混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によってさらに精製した。所望の化合物（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（１，７－ナフチリジン－８－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（６．８ｍｇ、１１．６２μｍｏｌ、３９．１４％収率、９８％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61 (br s, 2 H), 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.88 - 2.05 (m, 4 H), 2.15 - 2.37 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.56 (br t, J=9.29 Hz, 1 H), 2.85 (td, J=11.55, 3.55 Hz, 1 H), 3.20 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=10.03 Hz, 1 H), 4.91 (br d, J=6.85 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.03 (dd, J=8.19, 4.03 Hz, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 4 H), 7.57 (s, 1 H), 7.85 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.01 (br d, J=3.42 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5.62 Hz, 1 H).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ５３）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）－フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミドおよび（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチル－（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７４および１７６）の合成

【化８７】



【０１６７】

ステップａ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、２１９．９３μｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブチルアルコール（１ｍＬ）中溶液に、ピリジン（１７．４０ｍｇ、２１９．９３μｍｏｌ、１７．７５μＬ）および４－クロロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン（３３．１４ｍｇ、２００．１３μｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド－［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｍｇ、１６．３６μｍｏｌ、７．４４％収率、９２％純度）が薄黄色固体として（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (s, 9 H), 1.56 - 1.72 (m, 4 H), 1.92 (br s, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 3 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 2.15 - 2.27 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 4 H), 2.93 - 3.01 (m, 1 H), 3.02 - 3.08 (m, 1 H), 4.06 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 5.40 - 5.53 (m, 1 H), 5.91 (br d, J=4.40 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.39 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.50 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J=3.91, 1.47 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$））およびｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５３ｍｇ、７６．９８ｕｍｏｌ、３５．００％収率、９８％純度）が黄色固体として（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 1.56 - 1.73 (m, 8 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.09 (br d, J=5.87 Hz, 2 H), 2.41 (br s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.95 (td, J=12.90, 3.30 Hz, 1 H), 3.39 (br s, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 5.51 - 5.62 (m, 1 H), 5.98 (br s, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.31 Hz, 3 H), 7.42 (dd, J=8.44, 4.03 Hz, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 2 H), 8.03 (dd, J=8.44, 1.34 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=3.91, 1.47 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.95 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$））得られた。

【０１６８】

ステップｂ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート

（１２ｍｇ、１７．７８μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４４．４６μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。次に、残留物を$NaHCO_3$水溶液（３ｍｌ）でアルカリ性にし、次に、ＤＣＭ５０ｍＬ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、生成物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６５％～９５％、８分間）により精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－ピペリジン－３－カルボキサミド（５ｍｇ、８．６１μｍｏｌ、４８．４４％収率、９９％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (br d, J=6.60 Hz, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 5 H), 1.90 - 2.09 (m, 4 H), 2.32 (br d, J=12.23 Hz, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.97 (br t, J=11.74 Hz, 1 H), 3.03 (br s, 1 H), 3.49 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 4.10 (br d, J=2.20 Hz, 1 H), 5.38 - 5.51 (m, 1 H), 7.07 (br d, J=8.07 Hz, 2 H), 7.13 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.19, 4.28 Hz, 1 H), 7.32 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.55 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.84 - 7.96 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

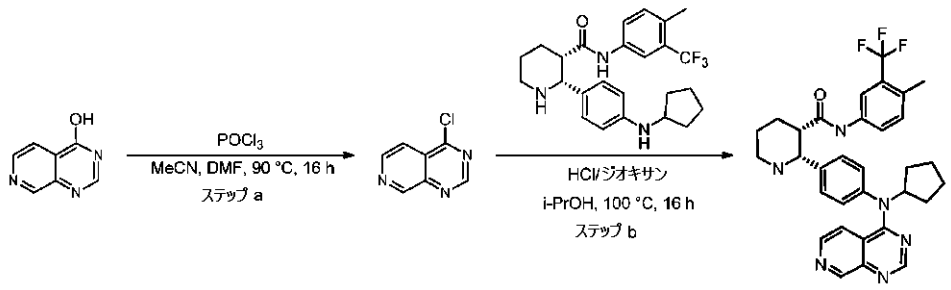
【０１６９】

ステップｂ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、７４．１０μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１８５．２５μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。さらなるモニタリングは行わなかった。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。次に、残留物を$NaHCO_3$水溶液（３ｍＬ）でアルカリ性にし、次に、ＤＣＭ５０ｍＬ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５２％～８２％、８分間）により精製すると、（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（２２ｍｇ、３７．９０μｍｏｌ、５１．１５％収率、９９％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.51 (br d, J=5.62 Hz, 2 H), 1.70 (q, J=12.88 Hz, 2 H), 1.95 - 2.05 (m, 3 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 3.23 (br d, J=11.49 Hz, 1 H), 3.97 (d, J=9.54 Hz, 1 H), 5.43 - 5.55 (m, 1 H), 7.05 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.14 (dt, J=8.19, 3.97 Hz, 2 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 3 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.85 (br d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=8.44, 1.34 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ５４）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチル（ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７８）の合成

【化８８】



【０１７０】

ステップａ）ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（５０ｍｇ、３３９．８３μｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、ＤＭＦ（４．７２ｍｇ、６４．５５μｍｏｌ、４．９７μＬ）を加え、次に、$POCl_3$（２．５７ｇ、１６．７６ｍｍｏｌ、１．５６ｍＬ）を加えた。混合物を９０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、$POCl_3$を除去した。残留物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、純粋な生成物が得られた。化合物４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（１７０ｍｇ）が灰色固体として得られた。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.69 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１６６．０（$M+H^+$）。

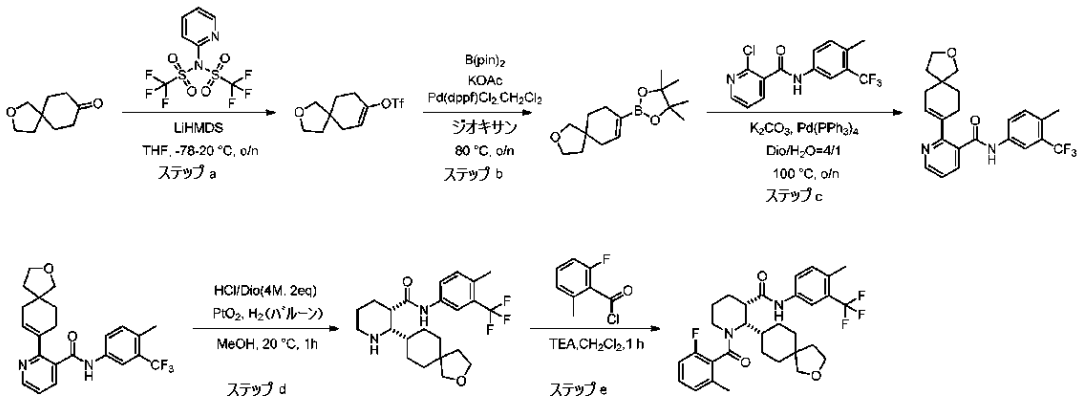
【０１７１】

ステップｂ）（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１５０ｍｇ、３３６．６９μｍｏｌ）のイソプロピルアルコール（１．２ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０５．２１μＬ）を加え、次に４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン（６６．９０ｍｇ、４０４．０２μｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（６ｍＬ）でアルカリ性にし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～１００％、８分間）により精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－［シクロペンチル（ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ］フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、３３．７６μｍｏｌ、１０．０３％収率、９７％純度）が薄黄色固体として得られた。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 - 1.47 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 4 H), 1.74 (br d, J=12.80 Hz, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 3 H), 2.33 (br d, J=11.80 Hz, 1 H), 2.39 (br d, J=1.26 Hz, 3 H), 2.95 - 3.05 (m, 2 H), 3.52 (br d, J=11.29 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=3.01 Hz, 1 H), 5.21 - 5.31 (m, 1 H), 6.02 (d, J=6.02 Hz, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 3 H), 7.45 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=6.02 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７５．３（$M+H^+$）。

（実施例Ｓ５５）

（２Ｓ，３Ｓ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１７０）の合成

【化８９】



【０１７２】

ステップａ）２－オキサスピロ［４．５］デカン－８－オン（３００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、４２２．３９μＬ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）中溶液に、－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ／ヘプタン中の２Ｍ）（２Ｍ、１．２６ｍＬ）を加えた。３０分間、撹拌した後、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（１．０４ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１５．５時間、撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍｌ）水溶液を加え、次いでＥｔＯＡｃ（８０ｍｌ）で希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１～１０：１）によって精製すると、２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル=トリフルオロメタンスルホネート（４３０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、７７．２１％収率）が黄色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73 - 1.84 (m, 4 H), 2.23 (br d, J=3.18 Hz, 2 H), 2.38 - 2.46 (m, 2 H), 3.55 (d, J=1.47 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=7.09 Hz, 2 H), 5.75 (t, J=4.03 Hz, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 287.05 ($M+H^+$).

【０１７３】

ステップｂ）ジオキサン（６ｍＬ）中の２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル=トリフルオロメタンスルホネート（４３０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２９４．８３ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４２０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物に、５分後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．CH_2Cl_2（６１．３３ｍｇ、７５．１０μｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物をN_2雰囲気下、８０℃で１５時間５５分、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０：１）によって精製した。化合物４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３０４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、７６．６１％収率）が黄色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 12 H), 1.55 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 2.10 - 2.14 (m, 2 H), 2.16 - 2.24 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 6.49 - 6.55 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２６５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７４】

ステップｃ）ジオキサン（３ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１３０ｍｇ、４１３．１１μｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１４０ｍｇ、５２９．９７μｍｏ

ｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９５．４７ｍｇ、８２．６２μｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２Ｍ、６１９．６６μＬ）の混合物を脱気してＮ$_2$でパージすることを３回行い、次に、混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０：１）によって精製すると、Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル）ピリジン－３－カルボキサミド（１５３ｍｇ、粗製）が無色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４１７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７５】

ステップｄ）ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカ－７－エン－８－イル）ピリジン－３－カルボキサミド（１５０ｍｇ、３６０．２０μｍｏｌ）、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１８０．１０μＬ）およびＰｔＯ$_2$（１６．３６ｍｇ、７２．０４μｍｏｌ）の混合物を脱気してＨ$_2$（１５ｐｓｉ）（７２６．０９μｇ、３６０．２０μｍｏｌ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をＨ$_2$雰囲気下、２０℃で３時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×３０　１０μ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１１分間）によって精製すると、Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（７０ｍｇ、１４８．４１μｍｏｌ、４１．２０％収率、９０％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.88 - 1.17 (m, 2 H), 1.22 - 1.43 (m, 3 H), 1.46 - 1.65 (m, 4 H), 1.76 - 1.91 (m, 5 H), 2.17 (br d, J=13.55 Hz, 1 H), 2.44 (s, 4 H), 2.67 - 2.77 (m, 2 H), 3.29 (br d, J=11.29 Hz, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 1 H), 3.55 (q, J=8.53 Hz, 1 H), 3.83 (dt, J=18.07, 7.28 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.77 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 11.21 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４２５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７６】

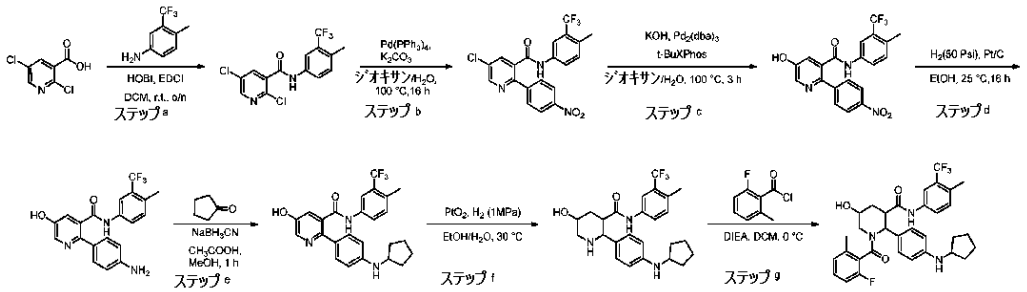
ステップｅ）Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、１１７．７９μｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（５３．２８ｍｇ、４１２．２５μｍｏｌ、７１．８１μＬ）を加え、次に０℃でＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（６０．９８ｍｇ、３５３．３６μｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を０℃で２時間、撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次に、ＤＣＭ４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。前の回分（１５ｍｇ）と合わせた残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～９０％、８分間）によって精製した。化合物１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（２－オキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）ピペリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、９６％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.04 - 1.59 (m, 5 H), 1.64 - 1.82 (m, 6 H), 1.88 (br d, J=13.30 Hz, 1 H), 2.00 - 2.17 (m, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.75 - 2.86 (m, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 7.04 (q, J=9.03 Hz, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 1

0.31 (br d, J=9.54 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ５６）

２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－５－ヒドロキシ－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４２）の合成

【化９０】



【０１７７】

ステップａ）ＤＣＭ（７５ｍＬ）中の２，５－ジクロロピリジン－３－カルボン酸（５ｇ、２６．０４ｍｍｏｌ、３１．２７μＬ）、４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（４．３３ｇ、２４．７４ｍｍｏｌ、３．５５ｍＬ）の混合物に、０℃で、ＥＤＣＩ（５．９９ｇ、３１．２５ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（１．０６ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）を順次、加えた。次に、混合物を１５℃で１２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×１０ｍＬ）で洗浄し、次に、ＨＣｌ（４Ｍ）の２回の添加によってｐＨ＝４～５へと酸性にし、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の生成物２，５－ジクロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（７．４ｇ、２１．２０ｍｍｏｌ、８１．３９％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.49 (d, J=1.22 Hz, 3 H), 7.32 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.45 (d, J=2.69 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４９．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７８】

ステップｂ）ジオキサン（１６ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、３１．２７μＬ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（５７３．７４ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、３．５５ｍＬ）の混合物に、１５℃でＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３３０．９８ｍｇ、２８６．４２μｍｏｌ）およびK_2CO_3（２Ｍ、４．３０ｍＬ）を順次、加えた。次に、混合物を１００℃で１２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解し、H_2O（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、８分間）によって精製すると、５－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド（０．１２ｇ、２６９．８６μｍｏｌ、２９．４０％収率、９８％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.45 (s, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.78 Hz, 2 H), 8.07 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=8.78 Hz, 2 H), 8.80 (d, J=2.26 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４３６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７９】

ステップｃ）ジオキサン（４０ｍＬ）／H_2O（２０ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－［４

－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド（１．８ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８９．１２ｍｇ、２０６．５２μｍｏｌ）、ｔ－Ｂｕ　Ｘｐｈｏｓ（１７５．４０ｍｇ、４１３．０５μｍｏｌ）およびＫＯＨ（６９５．２９ｍｇ、１２．３９ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）の添加によってｐＨ＝４～５へと酸性にした。混合物をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を、混合溶媒（２２ｍＬ、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）で２回摩砕した。フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解し、シリカゲルのパッドに通してろ過した。ろ液を真空で濃縮すると、純粋な生成物５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド（１．７ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、９５．６６％収率、９７％純度）が薄褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3 H), 7.38 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 7.66 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 8.40 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 10.73 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４１８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８０】

ステップｄ）５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）ピリジン－３－カルボキサミド（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中溶液に、N_2下、Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、１０％純度）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、１５℃で１６時間、撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドに通してろ過した。ろ液を真空で濃縮すると、所望の化合物２－（４－アミノフェニル）－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（０．４１ｇ、１．０１ｍｍｏｌ、８３．９３％収率、９５％純度）がオレンジ色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (br s, 3 H), 5.22 (br s, 2 H), 6.49 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.37 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.25 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８１】

ステップｅ）ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－（４－アミノフェニル）－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（４１０．００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃で、シクロペンタノン（８９．０３ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、９３．７２μＬ）、ＨＯＡｃ（９５．３４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、９０．８０μＬ）および$NaBH_3CN$（２６６．０５ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を３０℃で１６時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１～１０／１により溶出）によって精製すると、２－［４－（シクロペンチルアミノ）－フェニル］－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（４５０ｍｇ、９４８．４７μｍｏｌ、８９．６１％収率、９６％純度）がオレンジ色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ1.39 (dt, J=12.17, 6.02 Hz, 2 H), 1.45 - 1.56 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.87 (dq, J=12.23, 6.03 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.65 (dq, J=12.17, 5.97 Hz, 1 H), 5.72 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 6.49 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 3 H), 7.67 (br

d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４５６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８２】

ステップｆ）２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（０．４５ｇ、９８７．９９μｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）／H_2O（５ｍＬ）中溶液に、N_2下、PtO_2（１１２．１７ｍｇ、４９３．９９μｍｏｌ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１ＭＰａ）下、３０℃で３２時間、撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドに通してろ過した。ろ液を真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分間）によって精製すると、２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２６０．０１μｍｏｌ、３０．００％収率）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.31 (td, J=11.80, 6.24 Hz, 3 H), 1.49 (br s, 2 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.81 (dt, J=12.29, 5.96 Hz, 2 H), 1.93 - 2.09 (m, 2 H), 2.34 (br s, 3 H), 2.79 (br d, J=14.18 Hz, 2 H), 2.99 (br d, J=12.47 Hz, 1 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 3.64 (br s, 1 H), 3.85 (br d, J=3.18 Hz, 1 H), 5.32 (br d, J=6.60 Hz, 1 H), 5.44 (br d, J=6.36 Hz, 1 H), 6.40 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.02 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.28 (br d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４６２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８３】

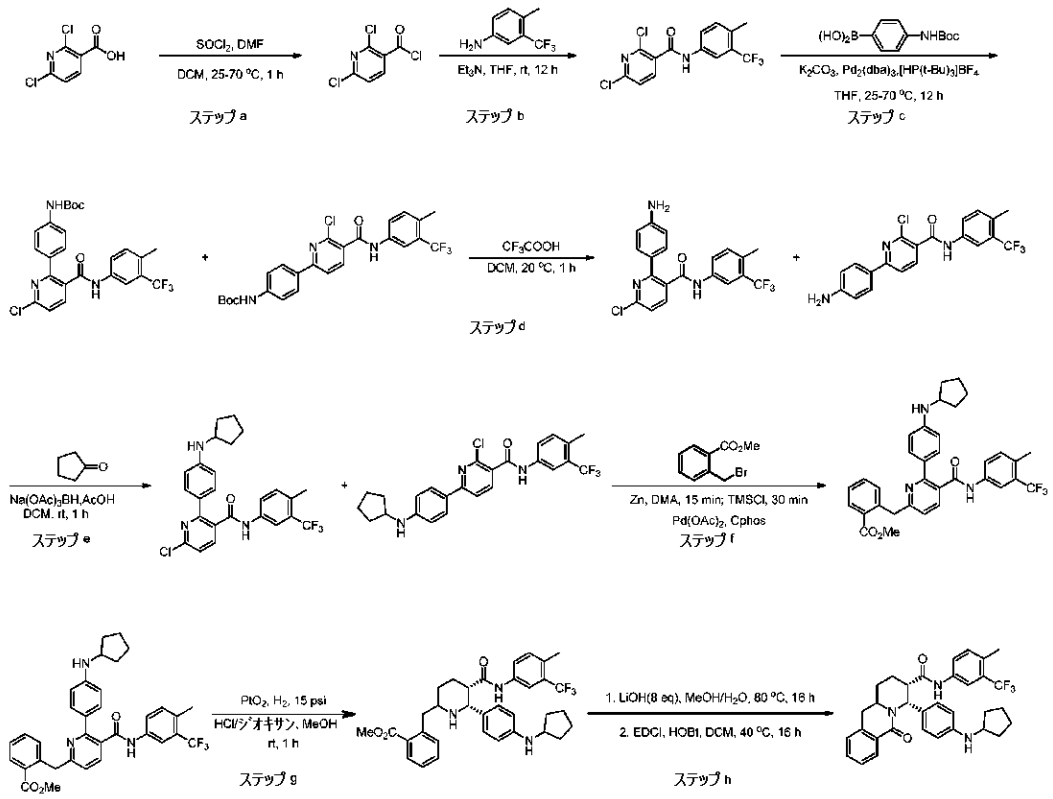
ステップｇ）２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１０ｍｇ、１９．９３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５．１５ｍｇ、３９．８７μｍｏｌ、６．９４μＬ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、０℃で、塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（３．２７ｍｇ、１８．９４μｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で１０分間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（１２０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、９分間）によって精製すると、２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－５－ヒドロキシ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（５ｍｇ、８．３７μｍｏｌ、４１．９７％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ1.67 (br s, 4 H), 1.82 (br d, J=4.02 Hz, 2 H), 1.99 (br d, J=4.27 Hz, 2 H), 2.06 (s, 2 H), 2.12 - 2.26 (m, 1 H), 2.28 - 2.36 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 5 H), 2.97 (dd, J=12.80, 11.04 Hz, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 6.44 - 6.52 (m, 1 H), 6.97 - 7.14 (m, 2 H), 7.19 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.25 - 7.43 (m, 4 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.72 (dd, J=12.17, 8.66 Hz, 2 H), 7.78 - 7.88 (m, 1 H), 10.26 (d, J=10.79 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ５７）

ｃｉｓ－４－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－オキソ－２，３，４，６，１１，１１ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－３－カルボキサミド（化合物番号４３

）の合成

【化９１】



【０１８４】

ステップａ）ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２，６－ジクロロピリジン－３－カルボン酸（１０ｇ、５２．０８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（３８０．７０ｍｇ、５．２１ｍｍｏｌ、４００．７３μＬ）の混合物に、２５℃で、塩化チオニル（３０．９８ｇ、２６０．４２ｍｍｏｌ、１８．８９ｍＬ）を１回で加えた。混合物を７０℃で１時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製塩化２，６－ジクロロピリジン－３－カルボニル（１０．８ｇ、粗製）が薄黄色固体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２０６．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１８５】

ステップｂ）ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の塩化２，６－ジクロロピリジン－３－カルボニル（１０．８ｇ、５１．３２ｍｍｏｌ）および４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（８．９９ｇ、５１．３２ｍｍｏｌ、７．３７ｍＬ）の混合物に、０℃で、Ｅｔ$_3$Ｎ（７．７９ｇ、７６．９８ｍｍｏｌ、１０．７１ｍＬ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～１０：１）によって精製すると、粗生成物が得られた。粗生成物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）および石油エーテル（５０ｍｌ）で２５℃で３時間、摩砕すると、標的生成物２，６－ジクロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１２．７ｇ、３６．３８ｍｍｏｌ、７０．８８％収率）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 ＭＨｚ, $CDCl_3$) δ 2.50 (d, J=1.22 Ｈｚ, 3 Ｈ), 7.33 (d, J=8.31 Ｈｚ, 1 Ｈ), 7.77 (dd, J=8.07, 1.96 Ｈｚ, 1 Ｈ), 7.83 (d, J=1.71 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.21 (d, J=2.45 Ｈｚ, 1 Ｈ), 8.26 (br s, 1 Ｈ), 8.49 (d, J=2.69 Ｈｚ, 1 Ｈ).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４９．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１８６】

ステップｃ）ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中の［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］ボロン酸（４．５８ｇ、１９．３３ｍｍｏｌ）および

２，６－ジクロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１０ｇ、２３．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、２５℃で$Pd_2(dba)_3$（８８５．２０ｍｇ、９６６．６８μｍｏｌ）、トリｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム；テトラフルオロボレート（５６０．９２ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）およびＫＦ（３．３７ｇ、５８．００ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）を１回で加えた。混合物を７０℃で１２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をブライン（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５：１）により精製すると、標的生成物ｔｅｒｔ－ブチル=Ｎ－［４－［６－クロロ－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］フェニル］カルバメートおよびｔｅｒｔ－ブチル=Ｎ－［４－［６－クロロ－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－カルバモイル］－２－ピリジル］フェニル］カルバメート（混合物、７．５ｇ）が薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５０６．１（$M+H^+$）。

【０１８７】

ステップｄ）CH_2Cl_2（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=Ｎ－［４－［６－クロロ－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］フェニル］カルバメート（１４．８２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル=Ｎ－［４－［６－クロロ－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］フェニル］カルバメートの混合物に、０℃でCF_3COOH（９．２４ｇ、８１．０４ｍｍｏｌ、６ｍＬ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗製２－（４－アミノフェニル）－６－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミドおよび６－（４－アミノフェニル）－２－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（粗製混合物、７．４５ｇ）が薄黄色油状物として得られた。この粗製物をさらに精製することなく次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０６．１（$M+H^+$）。

【０１８８】

ステップｅ）ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のシクロペンタノン（３．１１ｇ、３６．９６ｍｍｏｌ、３．２７ｍＬ）および２－（４－アミノフェニル）－６－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミドおよび６－（４－アミノフェニル）－２－クロロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（７．４５ｇ、混合物）の混合物に、N_2下、０℃でＡｃＯＨ（１．６６ｇ、２７．７２ｍｍｏｌ、１．５９ｍＬ）および$NaBH(OAc)_3$（３．９２ｇ、１８．４８ｍｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を３０℃で１時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ：カラム：ＳＡＮＰＯＮＴ　Ｃ１８、２５０×５０ｍｍ×１０μｍ、１００Ａ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～９０％、２５分間によって精製すると、標的生成物６－クロロ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（３．５１ｇ、７．４１ｍｍｏｌ、４０．０７％収率）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 2.01 (dq, J=12.7, 6.4 Hz, 2 H), 2.40 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 3.80 (quin, J=6.2 Hz, 1 H), 3.97 (br s, 1 H), 6.60 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.39 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４７４．１（$M+H^+$）。

【０１８９】

ステップｆ）亜鉛（３６３ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（２０ｍＬ）中溶液に、

１，２－ジブロモエタン（６３．４２ｍｇ、３３７．６１μｍｏｌ、２５．４７μＬ）を滴下添加し、次に、混合物を６５℃で３０分間、撹拌した。その後、混合物を２５℃に冷却した。クロロ（トリメチル）シラン（２７．５１ｍｇ、２５３．２１μｍｏｌ、３２．１４μＬ）を２５℃で滴下添加した。混合物を２５℃で３０分間、撹拌した。次に、混合物に、ＤＭＡ（５ｍＬ）中の２－（ブロモメチル）安息香酸メチル（１．０ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で１．５時間、撹拌した。混合物に、ＤＭＡ（６ｍＬ）中の６－クロロ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（４７．３７ｍｇ、２１１．０１μｍｏｌ）および２－（２－ジシクロヘキシルホスファニルフェニル）－Ｎ１，Ｎ１，Ｎ３，Ｎ３－テトラメチル－ベンゼン－１，３－ジアミン（９２．１３ｍｇ、２１１．０１μｍｏｌ）を滴下添加した。次に、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液５０ｍＬの添加によりクエンチし、次に、ＥｔＯＡｃ　３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製すると、メチル＝２－［［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］メチル］ベンゾエート（１．２７ｇ、２．１０ｍｏｌ、９９．３５％収率、９７％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (dt, J=12.17, 6.02 Hz, 2 H), 1.62 - 1.68 (m, 2 H), 1.72 - 1.79 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.79 - 3.84 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.66 (s, 2 H), 6.64 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.05 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.17 (br d, J=11.25 Hz, 2 H), 7.30 - 7.44 (m, 4 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.97 (dd, J=7.95, 1.10 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.83 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８８．２４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

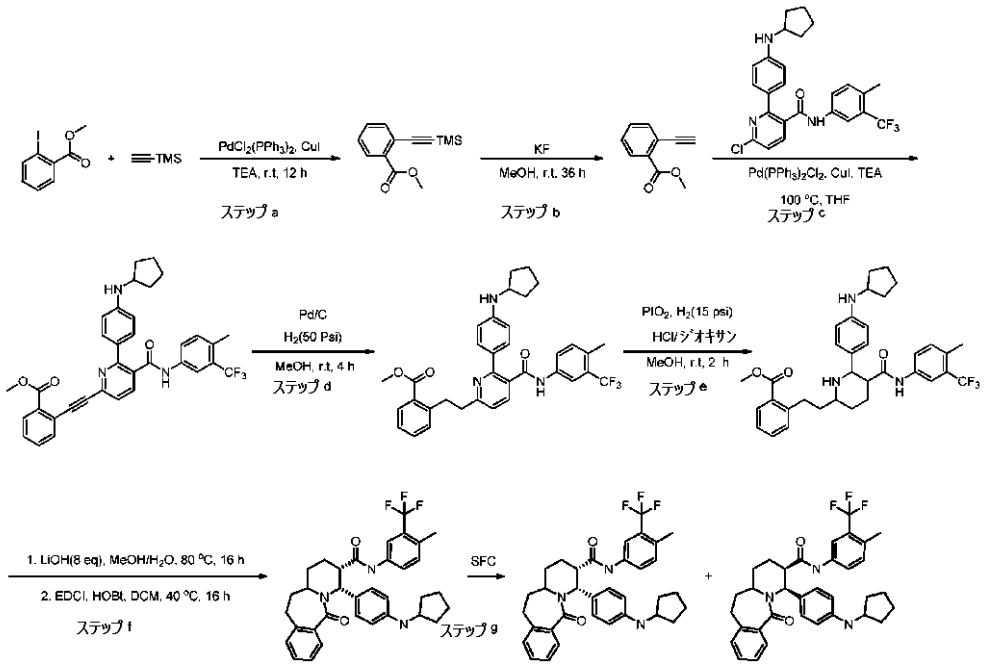
【０１９０】

ステップｇ）ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のメチル＝２－［［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］メチル］ベンゾエート（５００ｍｇ、８５０．８８μｍｏｌ）、ＰｔＯ$_2$（１０１ｍｇ、４４４．７８μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４２６．００μＬ）の混合物を脱気してＨ$_2$（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行った。次に、混合物をＨ$_2$雰囲気下、２０℃で７時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、８分間）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル＝２－［［６－［４－（シクロピアンチルアミノ）－フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］メチル］ベンゾエート（cis-methyl 2-[[6-[4-(cyclopeantylamino)-phenyl]-5-[[4-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl]-2-piperidyl]methyl]benzoate）（２５０ｍｇ、３９６．７４μｍｏｌ、４６．６３％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 1.59 - 1.75 (m, 4 H), 1.79 - 1.85 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.20 (br s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.23 (br s, 1 H), 3.39 (br dd, J=12.96, 8.31 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J=12.96, 5.62 Hz, 1 H), 3.87 (br d, J=5.38 Hz, 1 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.81 (br s, 1 H), 7.28 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 3 H), 7.77 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 8.01 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９１】
ステップｈ）ｃｉｓ－メチル=２－［［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］メチル］ベンゾエート（２００ｍｇ、３１７．３９μｍｏｌ、ＨＣｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（６０．８１ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間、撹拌した。反応物を濃縮し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）に再溶解した。次に、ＥＤＣＩ（１８２．５３ｍｇ、９５２．１７μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４２．８９ｍｇ、３１７．３９μｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（１２２．００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１３２．６０μＬ）を加え、混合物を４０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３６％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製した。化合物ｃｉｓ－４－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－オキソ－１，２，３，４，１１，１１ａ－ヘキサヒドロベンゾ［ｂ］－キノリジン－３－カルボキサミド（１５０ｍｇ、２４０．３７μｍｏｌ、７５．７３％収率、９０％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.54 - 1.64 (m, 2 H), 1.67 - 1.84 (m, 3 H), 1.88 - 2.11 (m, 6 H), 2.44 (d, J=1.25 Hz, 3 H), 2.93 - 3.09 (m, 2 H), 3.72 (quin, J=6.27 Hz, 1 H), 3.97 - 4.10 (m, 1 H), 6.05 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=8.28, 2.01 Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ５８）
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－オキソ－１，２，３，４，６，１１，１２，１２ａ－オクタヒドロベンゾ［ｅ］ピリド［１，２－ａ］アゼピン－３－カルボキサミドおよび（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－オキソ－１，２，３，４，６，１１，１２，１２ａ－オクタヒドロベンゾ［ｅ］ピリド［１，２－ａ］アゼピン－３－カルボキサミド（化合物番号４４および４５）の合成

【化９２】



【０１９２】

ステップａ）２－ヨード安息香酸メチル（９００ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ、５０５．６２μＬ）、ＣｕＩ（３２．７１ｍｇ、１７１．７３μｍｏｌ、０．０５当量）およびジクロロパラジウムの混合物に、N_2下、２０℃でＴＥＡ（４０ｍＬ）中のトリフェニルホスファン（１２０．５３ｍｇ、１７１．７３μｍｏｌ）およびＴＥＡ（５ｍＬ）中のエチニル（トリメチル）シラン（３３７．３３ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ、４７５．７９μＬ）を加えた。混合物をろ過し、ブラインで洗浄し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０：１）によって精製すると、標的生成物２－（２－トリメチルシリルエチニル）－安息香酸メチル（７８０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ、９７．７４％収率）が無色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.27 (s, 9 H), 3.83 - 3.98 (m, 4 H), 7.15 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.47 (m, 2 H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=7.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２３３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９３】

ステップｂ）ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の２－（２－トリメチルシリルエチニル）安息香酸メチル（７８０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、２５℃でＫＦ（３９０．０６ｍｇ、６．７１ｍｍｏｌ、１５７．２８μＬ）を１回で加えた。混合物を２５℃で３６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を除去した。残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を０．１Ｍ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、次に、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～２０：１）によって精製すると、標的生成物２－エチニル安息香酸メチル（２８０．５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、５２．１７％収率）が褐色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.40 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=7.7, 0.9 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１６１．０５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９４】

ステップｃ）６－クロロ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（１．４ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）および２－エチニル安息香酸メチル（１．００ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中溶液に、ＣｕＩ（２８．１３ｍｇ、１４７．７１μｍｏｌ）、PPh_3（７７．４８ｍｇ、２９５．４１μｍｏｌ）およびＴＥＡ（４．６９ｇ、４６．３４ｍｍｏｌ、６．４５ｍＬ）を加え、次に、混合物を２５℃で３分間、撹拌した。$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１００ｍｇ、１４２．４７μｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間、加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。残留物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、次に、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製した。化合物メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチニル］ベンゾエート（１．８ｇ、２．７１ｍｍｏｌ、９１．７６％収率、９０％純度）が褐色ガム状物として得られた。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (dt, J= 12.23, 6.05 Hz, 2 H), 1.61 - 1.80 (m, 4 H), 1.98 - 2.05 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 6.65 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7. 19 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 - 7. 57 (m, 2 H), 7.60 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 8.03 (d d, J=7.91, 1.13 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=8.03 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９８．２（Ｍ＋H^+）。

【０１９５】

ステップｄ）メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチニル］ベンゾエート（１．０ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（湿量）（４００ｍｇ、１０％純度）を加えた。混合物を脱気してH_2（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物（１．１ｇ）が得られた。粗生成物（１．１ｇ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（湿量）（７００ｍｇ、１０％純度）を加えた。この混合物を脱気してH_2（５０ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、２０℃でさらに４時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチル］ベンゾエート（７８５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、６８．０７％収率、９６％純度）が薄黄色固体として得られた。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (dq, J=12.23, 5.96 Hz, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.71 - 1.81 (m, 2 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.17 - 3.26 (m, 2 H), 3.45 (dd, J=9.29, 6.53 Hz, 2 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 6.66 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 3H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.03 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０２．３（Ｍ＋H^+）。

【０１９６】

ステップｅ）ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチル］ベンゾエート（４００ｍｇ、６６４．８３μｍ

ｏｌ）、PtO_2（８０．００ｍｇ、３５２．３６μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３３４．００μＬ）の混合物を脱気してH_2（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、２０℃で４時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、８分間）によって精製した。化合物ｃｉｓ－メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］エチル］ベンゾエート（ＨＣｌ）（２７０ｍｇ、９５％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.64 (br d, J=3.18 Hz, 4 H), 1.80 (br s, 2 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 2.05 - 2.26 (m, 4 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.48 - 3.59 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 4 H), 4.80 (br s, 1 H), 7.27 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.42 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 4 H), 7.77 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 1 H), 10.19 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９７】

ステップｆ）ｃｉｓ－メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］エチル］ベンゾエート（１００ｍｇ、１６４．５５μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（３１．５３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間、撹拌した。反応物を濃縮し、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）に再溶解した。次に、ＥＤＣＩ（９４．６４ｍｇ、４９３．６６μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２２．２４ｍｇ、１６４．５５μｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（６３．２５ｍｇ、６２５．３０μｍｏｌ、６８．７５μＬ）を加え、混合物を４０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－１０－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１２－オキソ－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］［２］ベンゾアゼピン－９－カルボキサミド（４０ｍｇ、６４．６２μｍｏｌ、３９．２７％収率、９３％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (br d, J=6.60 Hz, 2 H), 1.52 - 1.61 (m, 2 H), 1.67 - 1.76 (m, 3 H), 1.88 - 1.99 (m, 4 H), 2.02 - 2.18 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.43 - 2.53 (m, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 3.18 (dt, J=11.55, 5.84 Hz, 1 H), 3.58 (br s, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.76 (br dd, J=12.84, 5.26 Hz, 1 H), 6.38 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.76 (br d, J=6.11 Hz, 1 H), 7.01 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.50 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.66 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 8.80 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７６．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９８】

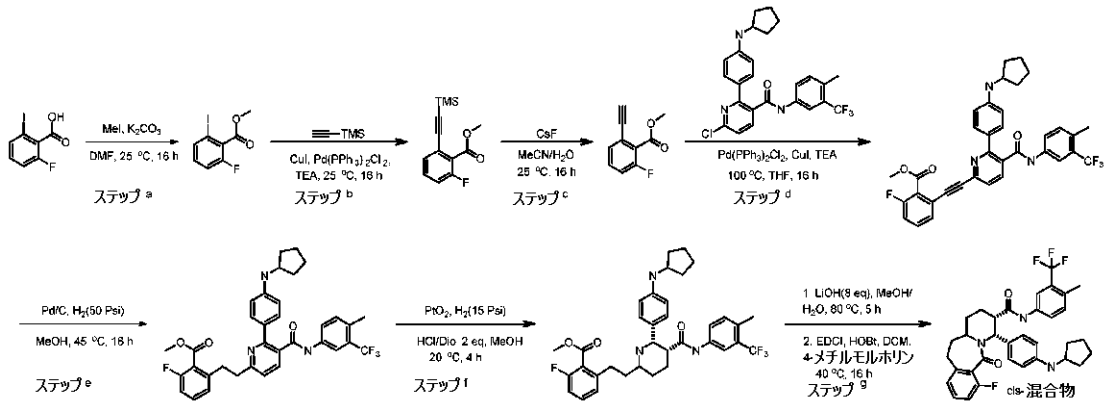
ステップｇ）ｃｉｓ－１０－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］－１２－オキソ－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］［２］ベンゾアゼピン－９－カルボキサミド（１５ｍｇ、２６．０６μｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、５μｍ）；移動相：［０．１％NH_3 H_2O　ＥＴＯＨ］；Ｂ％：３０％～３０％、８分間）によって分離すると、（９Ｓ，１０Ｒ）－１０－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１２－オキソ－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサ

ヒドロ－５Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］［２］ベンゾアゼピン－９－カルボキサミド（５ｍｇ、８．６９μｍｏｌ、３３．３３％収率、１００％純度）が白色固体として（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.53 - 1.60 (m, 2 H), 1.69 - 1.78 (m, 3 H), 1.88 - 1.98 (m, 4 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.44 - 2.52 (m, 2 H), 2.63 - 2.75 (m, 1 H), 3.20 (dt, J=11.86, 5.81 Hz, 1 H), 3.39 - 3.60 (m, 1 H), 3.65 (dt, J=12.41, 6.14 Hz, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 6.35 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.52 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=7.58, 1.22 Hz, 1 H), 9.25 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$））得られ、および（９Ｒ，１０Ｓ）－１０－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１２－オキソ－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］［２］ベンゾアゼピン－９－カルボキサミド（５ｍｇ、８．４３μｍｏｌ、３２．３３％収率、９７％純度）が白色固体として（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (dt, J=12.04, 6.33 Hz, 2 H), 1.50 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 3 H), 1.87 - 1.99 (m, 4 H), 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.44 - 2.53 (m, 2 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 3.21 (dt, J=11.62, 5.93 Hz, 1 H), 3.56 (br s, 1 H), 3.65 (quin, J=6.24 Hz, 1 H), 3.77 (br dd, J=12.84, 5.26 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.83 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.31 (br dd, J=7.46, 1.10 Hz, 2 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=7.58, 1.22 Hz, 1 H), 9.19 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$））得られた。

（実施例Ｓ５９）

ｃｉｓ－４－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－７－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－オキソ－１，２，３，４，６，１１，１２，１２ａ－オクタヒドロベンゾ［ｅ］ピリド［１，２－ａ］アゼピン－３－カルボキサミド（化合物番号４１）の合成

【化９３】



【０１９９】

ステップａ）２－フルオロ－６－ヨード－安息香酸（１０ｇ、３７．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（７．７９ｇ、５６．３９ｍｍｏｌ）を加え、次に、ＭｅＩ（８．２８ｇ、５８．３３ｍｍｏｌ、３．６３ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）によって精製すると、２－フルオロ

－６－ヨード－安息香酸メチル（１０．４ｇ、３６．４０ｍｍｏｌ、９６．８１％収率、９８％純度）が無色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s, 3 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２８０．８（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２００】

ステップｂ）２－フルオロ－６－ヨード－安息香酸メチル（１１．１ｇ、３９．６４ｍｍｏｌ）のＴＥＡ（８０ｍＬ）中溶液に、ＣｕＩ（７５４．９１ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２．７８ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）を加え、次に、ＴＥＡ（２０ｍＬ）中のエチニル（トリメチル）シラン（５．８４ｇ、５９．４６ｍｍｏｌ、８．２４ｍＬ）を滴下添加した。混合物を、N_2雰囲気下、２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　５００ｍＬ（２５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１）によって精製した。化合物２－フルオロ－６－（２－トリメチルシリルエチニル）安息香酸メチル（９．９ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ、９２．７８％収率、９３％純度）が薄褐色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.25 (s, 8 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (ddd, J=9.35, 7.89, 1.59 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２５１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０１】

ステップｃ）２－フルオロ－６－（２－トリメチルシリルエチニル）安息香酸メチル（３ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（８０ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）中溶液に、ＣｓＦ（７．２８ｇ、４７．９３ｍｍｏｌ、１．７７ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去した。残留物を酢酸エチル（２５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１、プレート２）によって精製すると、２－エチニル－６－フルオロ－安息香酸メチル（１．９ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、８８．１０％収率、９９％純度）が薄褐色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.29 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１７９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０２】

ステップｄ）２－エチニル－６－フルオロ－安息香酸メチル（８５７．１２ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）および６－クロロ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－３－カルボキサミド（７６０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液に、ＣｕＩ（３０．５４ｍｇ、１６０．３７μｍｏｌ）、PPh_3（４２．０６ｍｇ、１６０．３７μｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．５５ｇ、２５．１６ｍｍｏｌ、３．５０ｍＬ）を加え、次に、混合物を２０℃で３分間、撹拌した。混合物に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１１２．５６ｍｇ、１６０．３７μｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間、加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。残留物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製すると、２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチニル］－３－フルオロベンゾエート（７２０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、６７．８３％収率、９３％純度）が褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 1 H), 4.02

(s, 3 H), 6.65 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.44 (td, J=8.01, 5.50 Hz, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 4 H), 8.19 (d, J=8.07 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０３】

ステップｅ）メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチニル］－３－フルオロベンゾエート（７００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（湿量）（１００ｍｇ、１０％純度）を加えた。混合物を脱気してH_2（５０ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、４５℃で４時間、撹拌した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチル］－３－フルオロベンゾエート（５９０ｍｇ、９０４．５５μｍｏｌ、７９．５５％収率、９５％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 1.43 - 1.53 (m, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 2.00 - 2.05 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19 (s, 4 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 6.66 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.99 (t, J=8.93 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=17.12, 7.83 Hz, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.42 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 8.06 (d, J=8.07 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

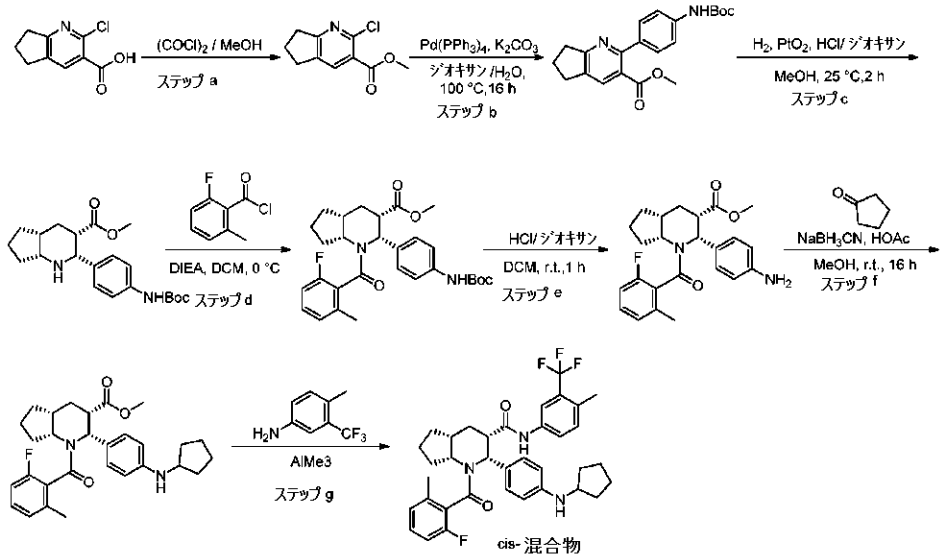
【０２０４】

ステップｆ）ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のメチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピリジル］エチル］－３－フルオロベンゾエート（５８０ｍｇ、９３６．０２μｍｏｌ）、PtO_2（１０６．２８ｍｇ、４６８．０１μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４７０．２４μＬ）の混合物を脱気してH_2（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、２０℃で４時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍｌ）溶液でアルカリ性にし、次に、ＤＣＭ　８０ｍＬ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）－フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］エチル］－３－フルオロベンゾエート（５２０ｍｇ、粗製）が褐色ガム状物として得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、８分間）によってさらに精製すると、メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］エチル］－６－フルオロベンゾエート（１４７ｍｇ、２１０．９０μｍｏｌ、４３．９９％収率、９５％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1.45 (br d, J=3.67 Hz, 2 H), 1.57 - 1.78 (m, 6 H), 1.85 - 2.05 (m, 2 H), 2.12 (br s, 3 H), 2.34 (br s, 3 H), 2.65 - 2.87 (m, 2 H), 3.22 - 3.36 (m, 2 H), 3.73 - 3.81 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.67 (br d, J=9.78 Hz, 1 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.46 - 7.61 (m, 4 H), 7.98 (s, 1 H), 8.36 (br d, J=10.76 Hz, 1 H), 9.71 (br s, 1 H), 10.85 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０５】
ステップｇ）メチル=２－［２－［６－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－５－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－ピペリジル］エチル］－６－フルオロベンゾエート（１５０ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（４５．９３ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４時間、撹拌した。反応物を濃縮し、ＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解した。次に、ＥＤＣＩ（１３７．８７ｍｇ、７１９．２０μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３２．３９ｍｇ、２３９．７３μｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（９２．１４ｍｇ、９１０．９９μｍｏｌ、１００．１６μＬ）を加え、混合物を４０℃で１６時間、撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭを除去した。残留物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ　５０ｍＬ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。結晶化した固体を、ＭｅＣＮからの再結晶後に採集した。結晶をＭｅＣＮ（２ｍＬ）で洗浄し、ろ過し、フィルターケーキを真空下で乾燥すると、１０－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－フルオロ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１２－オキソ－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１，２－ｂ］［２］ベンゾアゼピン－９－カルボキサミド（４５ｍｇ、７４．２９μｍｏｌ、３０．９９％収率、９８％純度）が白色固体として得られた。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (br s, 2 H), 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 1.56 - 1.68 (m, 3 H), 1.70 - 1.91 (m, 5 H), 2.08 - 2.18 (m, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 2 H), 2.34 (br s, 3 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 3.57 (sxt, J=6.11 Hz, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 5.47 (d, J=6.36 Hz, 1 H), 6.07 (d, J=7.09 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.13 (t, J=9.17 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.29 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.38 (td, J=7.89, 5.75 Hz, 1 H), 7.50 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ６０）
ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１９３）の合成

【化９４】



【０２０６】
ステップａ）ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペ

ンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（４８５ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、二塩化オキサリル（４６７．２６ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ、３２２．２５μＬ）およびＤＭＦ（１７．９４ｍｇ、２４５．４２μｍｏｌ、１８．８８μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１５分間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。次に、メタノール（７．９２ｇ、２４７．１２ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を加えた。反応混合物を、２５℃でさらに１５分間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、メチル=２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、粗製）が褐色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２１２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０７】

ステップｂ）ジオキサン／H_2O＝１：１（２０ｍＬ）中のメチル=２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］ボロン酸（８４０．０６ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（９７９．５４ｍｇ、７．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（５４５．９９ｍｇ、４７２．４９μｍｏｌ）を加えた。N_2下、混合物を１００℃で３時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３：１）によって精製すると、メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４８０ｍｇ、粗製）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３６９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０８】

ステップｃ）メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（H_2O中）（１２Ｍ、２１７．１４μＬ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、PtO_2（１１．８３ｍｇ、５２．１１μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ液を真空下で蒸発させた。次に、混合物に１０ｍＬのH_2Oを加え、Na_2CO_3溶液でアルカリ性にし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４５０ｍｇ、９９７．４０μｍｏｌ、７６．５６％収率、８３％純度）が黄色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 - 1.52 (12 H, m) 1.54 - 1.90 (6 H, m) 2.00 - 2.09 (1 H, m) 2.81 - 2.97 (1 H, m) 3.15 (1 H, br d, J=5.62 Hz) 3.21 - 3.29 (3 H, m) 3.86 (1 H, br d, J=5.14 Hz) 7.16 (2 H, br d, J=8.07 Hz) 7.23 - 7.37 (2 H, m) 9.19 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３７５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２０９】

ステップｄ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４５０．００ｍｇ、９９７．４０μｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０１．８５ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、２７７．６５μＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（１７２．１４ｍｇ、９９７．４０μｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間、撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）、H_2O（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３：１）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ

）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４４０ｍｇ、７６６．９５μｍｏｌ、７６．８９％収率、８９％純度）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５１１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１０】

ステップｅ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４４０ｍｇ、７６６．９５μｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２１５．４３μＬ）を加えた。次に、溶液を２５℃で１時間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、ｃｉｓ－メチル=２－（４－アミノフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（３９０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）が褐色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４１１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１１】

ステップｆ）ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のシクロペンタノン（７３．４０ｍｇ、８７２．６０μｍｏｌ、７７．２６μＬ）に、ｃｉｓ－メチル=２－（４－アミノフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（３５８．１８ｍｇ、８７２．６０μｍｏｌ、ＨＣｌ）、CH_3COOH（１５７．２０ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１４９．７１μＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２８３．５９μＬ）、次いで$NaBH(OAc)_3$（２７７．４１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をNa_2CO_3溶液で塩基性にし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、８分間）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、４１７．８９μｍｏｌ、４７．８９％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.21 (3 H, m), 1.23 - 1.46 (4 H, m), 1.47 - 1.59 (3 H, m), 1.59 - 1.72 (3 H, m), 1.74 - 1.95 (3 H, m), 1.95 - 2.11 (2 H, m), 2.23 - 2.36 (3 H, m), 2.88 - 3.04 (1 H, m), 3.50 - 3.71 (4 H, m), 5.53 - 5.61 (1 H, m), 6.38 - 6.44 (1 H, m), 6.48 (2 H, dd, J=8.91, 2.38 Hz), 6.99 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.04 - 7.16 (2 H, m), 7.30 - 7.40 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４７９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１２】

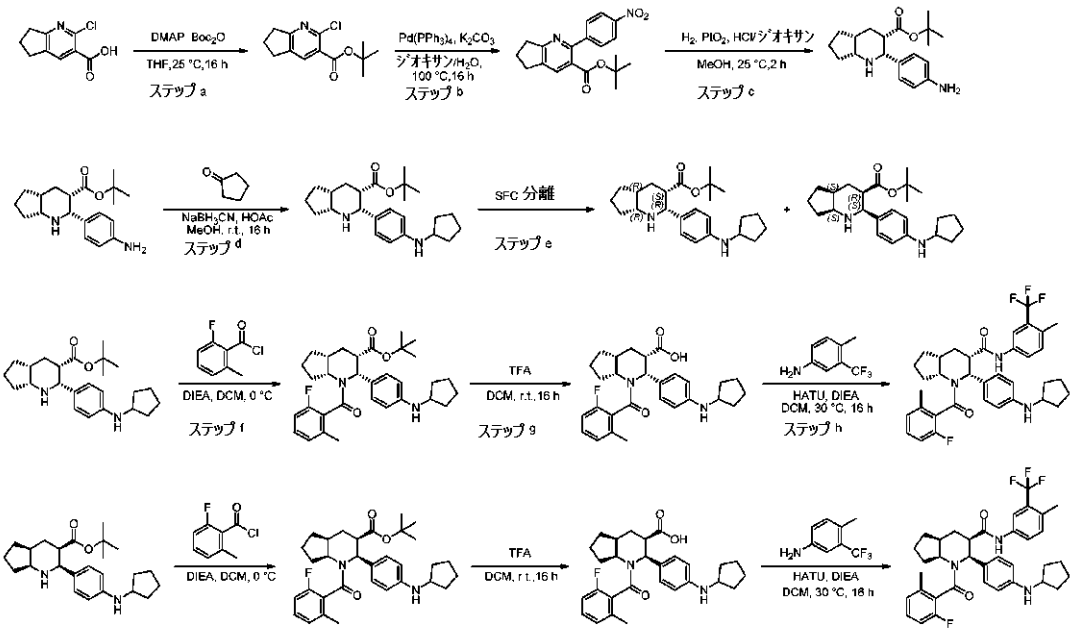
ステップｇ）４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（８２．３４ｍｇ、４７０．１２μｍｏｌ）のＤＣＥ（６ｍＬ）中溶液に、$AlMe_3$（トルエン中）（２Ｍ、１５６．７１μＬ）を加えた。混合物を２５℃で２０分間、撹拌した。次に、混合物に、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１５０ｍｇ、３１３．４２μｍｏｌ）を加えた。混合物を８５℃で３時間、撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性にした。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μ　２５０ｍｍ×５０ｍｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８０％～１００％、８分間）によって精製し、

次に、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、８分間）によってさらに精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（５８ｍｇ、９２．３６ｕｍｏｌ、９９％純度）が白色固体として得られた。(^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.07 - 1.30 (3 H, m) 1.50 - 1.61 (5 H, m) 1.63 - 1.76 (4 H, m) 1.88 (3 H, br d, J=7.28 Hz) 1.93 - 2.08 (2 H, m) 2.09 -2.19 (2 H, m) 2.30 - 2.44 (6 H, m) 2.99 - 3.09 (1 H, m) 3.60 - 3.78 (1 H, m) 6.47 - 6.59 (1 H, m) 6.90 - 7.00 (2 H, m) 7.05 - 7.18 (2 H, m) 7.28 - 7.41 (2 H, m) 7.52 (2 H, dd, J=16.56, 8.53 Hz) 7.64- 7.75 (1 H, m) 7.89 (1 H, dd, J=14.81, 1.76 Hz) 10.15 (1 H, br d, J=8.78 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ６１）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４８）の合成

【化９５】



【０２１３】

ステップａ）２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（８００ｍｇ、４．０５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（１．７７ｇ、８．１０ｍｍｏｌ、１．８６ｍＬ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＭＡＰ（２４７．２９ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００：０～３：１）によって精製すると、化合物ｔｅｒｔ－ブチル=２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９００ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ、８７．６２％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (9 H, s), 2.15 (2 H, quin, J=7.58 Hz), 2.92 (2 H, t, J=7.46 Hz), 3.00 (2 H, t, J=7.70 Hz), 7.83 (1 H, s)

.ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２５４．０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２１４】

ステップｂ）ジオキサン／H_2O＝１：１（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９００．００ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（７６９．７５ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．４７ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（４０９．９０ｍｇ、３５４．７２μｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下、１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３：１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９３５ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、７７．４４％収率、１００％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (9 H, s), 2.20 (2 H, quin, J=7.46 Hz), 2.98 - 3.11 (4 H, m), 7.63 (2 H, br d, J=7.58 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.27 (2 H, br d, J=7.58 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４１．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２１５】

ステップｃ）ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中溶液に、N_2下、PtO_2（３６６．９３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．６２ｍＬ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物を、H_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間、撹拌した。ＬＣＭＳによって、所望の生成物が約８０％検出されたことが示された。混合物をＭｅＯＨで希釈し、セライトのパッドに通してろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にした。分離した有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。粗製残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_3・H_2O＝１００／１／０．０１～１０／１／０．０１により溶出）によって精製すると、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．６ｇ、１．９０ｍｍｏｌ、６６．６７％収率、１００％純度）が薄褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (s, 9 H), 1.49 - 1.65 (m, 3 H), 1.68 - 1.82 (m, 2 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 2.10 - 2.19(m, 1 H), 2.80 (q, J=6.02 Hz, 1 H), 3.34 (td, J=6.34, 2.89 Hz, 1 H), 3.45 - 3.66 (m, 2 H), 3.93 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=8.28 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３１７．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２１６】

ステップｄ）ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５２０．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃でシクロペンタノン（１７９．７０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１８９．１６μＬ）、ＨＯＡｃ（１９７．３６ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ、１８７．９６μＬ）および$NaBH_3CN$（５１６．３２ｍｇ、８．２２ｍｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を３０℃で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．６ｇ、１．５０ｍｍｏｌ、９１．１５％収率、９６％純度）が薄褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 - 1.24 (m, 9 H), 1.39 - 1.47 (m, 2 H), 1.58 - 1.64 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 4 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 1.98 - 2.11 (m, 6 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.78 (q, J=6.11 Hz, 1 H), 3.27 - 3.35 (m, 1 H), 3.78 (quin, J=6.17 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=5.62 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=8.31 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１７】

ステップｅ）ラセミ体ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８５０．００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）をＳＦＣによって分離した（カラム：ＲＥＧＩＳ（ｓ，ｓ）ＷＨＥＬＫ－Ｏ１（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、５μｍ）；移動相：［０．１％NH_3・H_2O　ＥＴＯＨ］；Ｂ％：３０％～３０％、８分間）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（ピーク１は、ＳＦＣスペクトルに現れた。０．３７ｇ、９２３．６７μｍｏｌ、４１．７９％収率、９６％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.16 (s, 9 H), 1.36 - 1.47 (m, 2 H), 1.48 - 1.64 (m, 5 H), 1.67 - 1.81 (m, 4 H), 1.82 - 1.89 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 4 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 3.78 (quin, J=6.24 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 6.54 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=8.31 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。化合物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（ピーク２は、ＳＦＣスペクトルに現れた。０．３９ｇ、９５３．３１μｍｏｌ、４３．１３％収率、９４％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.17 (s, 9 H), 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 5 H), 1.67 - 1.81 (m, 4 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 4 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H), 2.78 (q, J=6.11 Hz, 1 H), 3.30 (dt, J=6.48, 3.36 Hz, 1 H), 3.78 (quin, J=6.17 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.31 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１８】

ステップｆ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．２５ｇ、６５０．１０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６８．０４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２２６．４７μＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（１０６．５９ｍｇ、６１７．６０μｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で１０分間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×２ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製すると、標的化合物ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.06 - 1.21 (m, 4 H), 1.26 - 1.37 (m, 9 H), 1.38 - 1.46 (m, 2 H), 1.47 - 1.57 (m, 3 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 1.71 - 2.05 (m, 6 H), 2.18 - 2.35 (m, 3 H), 2.75 - 2.93 (m, 1 H), 3.47 - 3.71 (m, 2 H), 5.52 (br d, J=6.27 Hz, 1 H), 6.29 - 6.4

0 (m, 1 H), 6.43 - 6.53 (m, 2 H), 6.98 - 7.21 (m, 4 H), 7.33 (q, J=7.45 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２１９】

ステップｇ）ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．２８ｇ、５３７．７６μｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、１０℃でＴＦＡ（２．３１ｇ、２０．２６ｍｍｏｌ、１．５０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を加え、混合物を真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物を、１５℃で０．５時間、ＭＴＢＥ（６ｍＬ）と摩砕した。懸濁液をろ過した。フィルターケーキを真空下で乾燥すると、純粋な生成物（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンター［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（０．２３ｇ、４８５．１８μｍｏｌ、６３．１６％収率、９８％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67 (br s, 1 H), 1.14 (br s, 1 H), 1.37 (br d, J=10.76 Hz, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H), 1.74 - 2.19 (m, 11 H), 2.28 - 2.37 (m, 3 H), 2.85 - 3.07 (m, 1 H), 3.56 - 3.80 (m, 3 H), 6.54 - 6.65 (m, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.04 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４６５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２０】

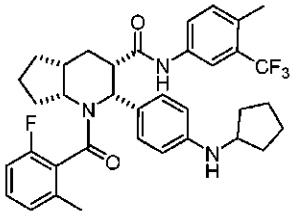
ステップｈ）ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（０．１ｇ、２１５．２５μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９８．２１ｍｇ、２５８．３０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６９．５５ｍｇ）の混合物を１０℃で０．５時間、撹拌した。次に、４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（４５．２４ｍｇ、２５８．３０μｍｏｌ、３７．０８μＬ）を加え、混合物を３０℃でさらに１６時間、撹拌した。回分からの混合物（０．１２ｇ）を、この回分と合わせた。合わせた混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（１Ｍ、２×０．２５ｍＬ）で洗浄し、次に、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によりｐＨ＝８～９へとアルカリ性にした。有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１６％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製すると、標的化合物（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１６０ｍｇ、９８％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.09 - 1.26 (m, 2 H), 1.28 - 1.43 (m, 4 H), 1.46 - 1.55 (m, 3 H), 1.56 - 1.69 (m, 3 H), 1.79 - 1.98 (m, 4 H), 2.04 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 2.30 (s, 2 H), 2.33 - 2.40 (m, 3 H), 2.89 - 2.98 (m, 1 H), 3.53 - 3.74 (m, 2 H), 5.46 - 5.53 (m, 1 H), 6.41 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 6.44 - 6.53 (m, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 2 H), 7.25 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H), 7.65 - 7.80 (m, 1 H), 7.92 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H), 10.34 (d, J=13.55 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ６２）

（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメ

チル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４７）の合成

【化９６】



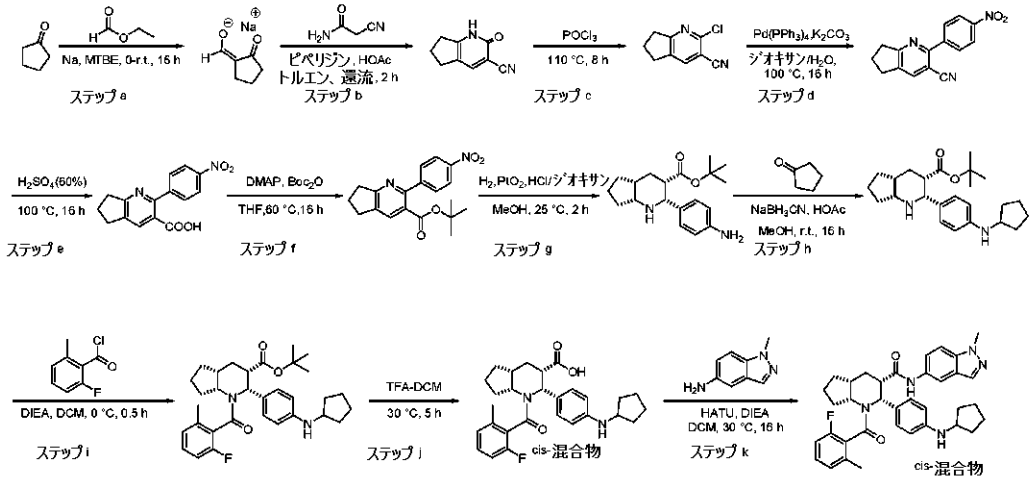
【０２２１】

表題化合物は、実施例Ｓ６２と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 - 1.24 (m, 2 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.43 - 1.54 (m, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 3 H), 1.78 - 1.96 (m, 4 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 2.17 (s, 1 H), 2.27 - 2.32 (m, 2 H), 2.32 - 2.38 (m, 3 H), 2.88 - 3.01 (m, 1 H), 3.53 - 3.73 (m, 2 H), 5.51 (br s, 1 H), 6.41 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 6.47 (dd, J=12.80, 5.77 Hz, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 2 H), 7.24 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.66 - 7.79 (m, 1 H), 7.91 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H), 10.34 (d, J=13.55 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ６３）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４７）の合成

【化９７】



【０２２２】

ステップａ）ＭＴＢＥ（１．５Ｌ）中の細かく切ったナトリウム（２７．３３ｇ、１．１９ｍｏｌ、２８．１８ｍＬ）を投入したフラスコに、０℃でシクロペンタノン（５０ｇ、５９４．４１ｍｍｏｌ、５２．６３ｍＬ）およびギ酸エチル（４６．２３ｇ、６２４．１４ｍｍｏｌ、５０．２０ｍＬ）のＭＴＢＥ（５００ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を１０℃で１６時間、撹拌した。沈殿物をろ過し、ＭＴＢＥで洗浄し、乾燥すると、所望の化合物［（Ｚ）－（２－オキソシクロペンチリデン）メトキシ］ナトリウム（２２ｇ、１６４．０５ｍｍｏｌ、２７．６０％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.61 (2 H, quin, J=7.52 Hz) 2.09 (2 H, t, J=7.83 Hz) 2.23 (2 H, t, J=7.21 Hz) 8.24 (1 H, s) 8.54 (1 H, s).

【０２２３】

ステップｂ）トルエン（６００ｍＬ）中の（２－オキソシクロペンチリデン）メトキシナトリウム（２２ｇ、１６４．０５ｍｍｏｌ）の混合物に、２－シアノアセトアミド（３０．３４ｇ、３６０．９０ｍｍｏｌ）を加えた。次に、ＤＣＭ（７３ｍＬ）中のＨＯＡｃ（１Ｍ、７３．８２ｍＬ）およびピペラジン（１Ｍ、７３．８２ｍＬ）から構成される溶液を加えた。混合物を１２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。水相を４Ｍ　ＨＣｌで酸性にし、ＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮すると、標的化合物２－オキソ－１，５，６，７－テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（３ｇ、粗製）が黄色固体として得られた。

【０２２４】

ステップｃ）$POCl_3$（９９．００ｇ、６４５．６７ｍｍｏｌ、６０ｍＬ）に、２－オキソ－１，５，６，７－テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１７ｇ、１０６．１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で１６時間、撹拌した。$POCl_3$の大部分を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。５０ｍＬのH_2Oおよび５０ｍＬのＤＣＭに粗生成物を加え、次に、混合物を２０℃で１時間、撹拌した。溶液を飽和$NaHCO_3$溶液によって塩基性にし、ＤＣＭ（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥し、１００ｇシリカゲルのパッドに通してろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボニトリル（１６ｇ）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16 - 2.25 (2 H, m), 2.96 (2 H, t, J=7.61 Hz), 3.06 (2 H, t, J=7.83 Hz), 7.74 (1 H, s).

【０２２５】

ステップｄ）ジオキサン（１００ｍＬ）中の２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１６ｇ、８６．８９ｍｍｏｌ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（１８．８６ｇ、１１２．９６ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１０．０４ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（３６．０３ｇ、２６０．６７ｍｍｏｌ）のH_2O（１００ｍＬ）中溶液を加えた。混合物をN_2下、１００℃で１６時間、撹拌した。結果の混合物をＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を２０℃で５分間、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で摩砕した。懸濁液をろ過した。フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥すると、化合物２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１４ｇ、５２．７８ｍｍｏｌ、６０．７４％収率）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.27 (2 H, quin, J=7.65 Hz), 3.08 (2 H, t, J=7.40 Hz), 3.17 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.89 (1 H, s), 8.04 - 8.10 (2 H, m), 8.33 - 8.41 (2 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２６６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２６】

ステップｅ）２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１０ｇ、３７．７０ｍｍｏｌ）に、H_2SO_4（１１０．９２ｇ、１．１３ｍｏｌ、６０．２８ｍＬ）のH_2O（６０ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を１１０℃で１６時間、撹拌した。反応物を２０℃に冷却し、５Ｍ　ＮａＯＨによってｐＨ＝５へと塩基性にした。次に、白色固体が形成した。固体をろ過し、１５０ｍＬのH_2Oで洗浄し、真空下で蒸発させると、２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（１０ｇ、３５．１８ｍｍｏｌ、９３．３２％収率）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.09 (2 H, quin, J=7.52 Hz), 2.97 (4 H, br t, J=7.58 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.56 Hz), 8.00 (1 H, s), 8.24 (2 H, d, J=8.56 Hz), 13.13 (1 H, br s).

【０２２７】

ステップｆ）ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒド

ロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（１０ｇ、３５．１８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（４．３０ｇ、３５．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（１５．３６ｇ、７０．３６ｍｍｏｌ、１６．１６ｍＬ）を加えた。溶液を６０℃で３時間、撹拌した。ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネートのさらに一部（７．６８ｇ、３５．１８ｍｍｏｌ、８．０８ｍＬ）およびＤＭＡＰ（２．１５ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃でさらに１６時間、撹拌した。ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネートのさらに一部（７．６８ｇ、３５．１８ｍｍｏｌ、８．０８ｍＬ）およびＤＭＡＰ（２．１５ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間、撹拌した。１００ｍＬのH_2Oに反応混合物を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／Ｅｔ－ＯＡｃ＝１００：０～３：１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキシレート（１１．３ｇ、３３．２０ｍｍｏｌ、９４．３７％収率）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (9 H, s), 2.20 (2 H, quin, J=7.64 Hz), 2.98 - 3.13 (4 H, m), 7.63 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.27 (2 H, d, J=8.80 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２８】

ステップｇ）ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５．８８ｍＬ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中溶液に、PtO_2（１．３３ｇ、５．８８ｍｍｏｌ、０．５当量）を加えた。溶液をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。H_2O（３０ｍＬ）に粗生成物を加え、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性にした。混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００／０～１００／１）によって精製すると、化合物ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．５ｇ、４．６５ｍｍｏｌ、３９．５３％収率、９８％純度）が黄色油状物として得られた。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (9 H, s), 1.52 - 1.81 (7 H, m), 1.91 - 2.00 (2 H, m), 2.01 - 2.08 (1 H, m), 2.70 (1 H, q, J=5.95 Hz), 3.20 (1 H, td, J=6.54, 2.81 Hz), 3.48 (2 H, br s), 3.82 (1 H, d, J=5.62 Hz), 6.55 (2 H, d, J=8.31 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.56 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３１７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２２９】

ステップｈ）ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．５ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノン（５１８．３５ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ、５４５．６４μＬ）の混合物に、０℃でＨＯＡｃ（５６９．３１ｍｇ、９．４８ｍｍｏｌ、５４２．２０μＬ）および$NaBH_3CN$（８９３．６４ｍｇ、１４．２２ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液で塩基性にし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×７μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分間）によって精製した。純粋なフラクションを$NaHCO_3$溶液で塩基性にし、ＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥

し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、化合物ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．２ｇ、３．１２ｍｍｏｌ、６５．８３％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ pm 1.09 - 1.22 (9 H, m), 1.33 (2 H, br dd, J=8.80, 3.91 Hz), 1.39 - 1.79 (10 H, m), 1.85 - 2.10 (7 H, m), 2.11 - 2.25 (1 H, m), 2.83 (1 H, q, J=5.54 Hz), 3.49 (1 H, br s), 3.66 (1 H, quin, J=6.11 Hz), 4.16 (1 H, br d, J=5.14 Hz), 6.44 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.14 (2 H, d, J=8.56 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８５．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２３０】

ステップｉ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５３７．７３ｍｇ、４．１６ｍｍｏｌ、７２４．７０μＬ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（３５９．０３ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で１時間、撹拌した。反応混合物にH_2O（２０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１００／０～３／１）によって精製すると、化合物ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ、９２．３２％収率）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81-0.97 (3 H, m), 0.99-1.19 (2 H, m), 1.28-1.38 (9 H, m), 1.39-1.50 (4 H, m), 1.58-1.76 (5 H, m), 1.92-2.10 (6 H, m), 2.28-2.40 (3 H, m), 2.68-2.99 (1 H, m), 3.43-3.80 (3 H, m), 6.32-6.52 (2 H, m), 6.57 (1 H, dd, J=14.55, 5.26 Hz), 6.86-6.94 (1 H, m), 6.96-7.01 (1 H, m) 7.16-7.23 (1 H, m) 7.30 (1 H, d, J=8.31 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２３１】

ステップｊ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。次に、ＴＦＡ（６．４８ｇ、５６．８７ｍｍｏｌ、４．２１ｍＬ）を加えた。混合物を１５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、大部分の溶媒を除去した。次に、２０ｍＬのH_2Oを加えた。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）－フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（８５０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、９５．２７％収率）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.75 - 1.01 (1 H, m), 1.13 - 1.31 (2 H, m), 1.36 - 1.53 (2 H, m), 1.58 - 2.06 (12 H, m), 2.20 (1 H, br d, J=12.30 Hz), 2.27 - 2.39 (3 H, m), 2.93 - 3.25 (1 H, m), 3.62 - 3.75 (1 H, m), 3.77 - 3.96 (2 H, m), 6.65 - 6.78 (1 H, m), 6.92 - 7.11 (2 H, m), 7.29 - 7.38 (2 H, m), 7.46 -7.62 (2 H, m), 10.57 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４６５．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２３２】

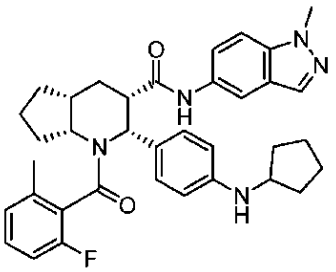
ステップｋ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ

シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２０ｍｇ、４３．０５μｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（２０ｍｇ、５２．６０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１４．１０ｍｇ、１０９．０８ｕｍｏｌ、１９μＬ）を加えた。混合物を３０℃で０．５時間、撹拌した。次に、１－メチルインダゾール－５－アミン（８．２４ｍｇ、５５．９７μｍｏｌ、５．３６μＬ）を加え、混合物を３０℃でさらに１５．５時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、８分間）によって精製すると、２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルインダゾール－５－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（１３ｍｇ、１９．６０μｍｏｌ、４５．５２％収率、９５％純度、ＨＣｌ）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.23 - 1.40 (m, 3 H), 1.68 (br s, 2 H), 1.83 (br s, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 3 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 2.17 - 2.21 (m,1 H), 2.42 (s, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.78 - 4.00 (m, 2 H), 4.02 - 4.06 (m, 3 H), 6.53 - 6.71 (m, 1 H), 7.05 (br t, J=8.56 Hz, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 5 H), 7.86 - 7.98 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６４）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４９）の合成

【化９８】



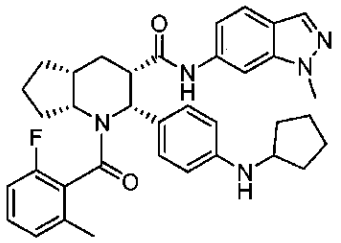
【０２３３】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.20 - 1.47 (3 H, m), 1.48 - 1.89 (10 H, m), 1.90 - 2.05 (2 H, m), 2.06 - 2.16 (2 H, m), 2.17 - 2.35 (2 H, m), 2.37 -2.49 (2 H, m), 3.19 - 3.29 (1 H, m), 3.76 - 4.01 (2 H, m), 4.02 - 4.10 (3 H, m), 6.54 - 6.74 (1 H, m), 7.01 - 7.11 (1 H, m), 7.11 - 7.23 (1 H, m), 7.34 - 7.56 (5 H, m), 7.81 - 8.01 (4 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６５）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６６）

【化９９】



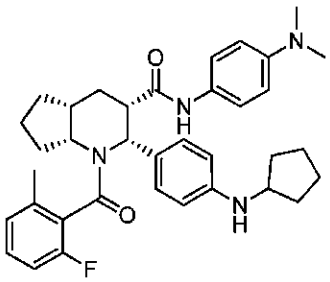
【０２３４】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.23 - 1.47 (3 H, m), 1.50 - 1.90 (10 H, m), 1.90 - 2.04 (2 H, m), 2.05 - 2.39 (4 H, m), 2.44 (2 H, s), 3.22 - 3.31 (1H, m), 3.80 - 4.05 (5 H, m), 6.58 - 6.77 (1 H, m), 7.02 - 7.26 (3 H, m), 7.37 - 7.42 (1 H, m), 7.43 - 7.51 (2 H, m), 7.63 - 7.72 (1 H, m), 7.89 - 8.06 (4 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６６）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５１）

【化１００】



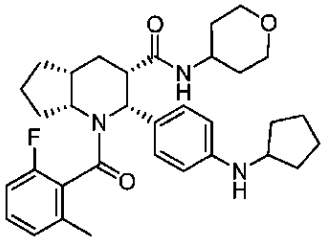
【０２３５】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.15 - 1.40 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.66 - 1.77 (m, 5 H), 1.85 (br s, 2 H), 1.94 - 2.12 (m, 4 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 3.19 - 3.27 (m, 7 H), 3.74 - 4.01 (m, 2 H), 6.55 - 6.70 (m, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 3 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 7.67 - 7.81 (m, 2 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８３．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６７）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５２）の合成

【化１０１】



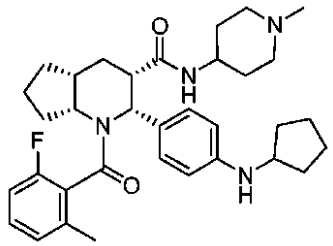
【０２３６】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.10 - 1.62 (m, 7 H), 1.64 - 1.91 (m, 9 H), 1.94 - 2.09 (m, 4 H), 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 2.92 - 3.04 (m, 1 H), 3.34 - 3.51 (m, 2 H), 3.70 - 4.05 (m, 5 H), 6.44 - 6.60 (m, 1 H), 6.90 - 7.07 (m, 1 H), 7.09 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 2 H), 7.78 - 7.92 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４８．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６８）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５３）の合成

【化１０２】



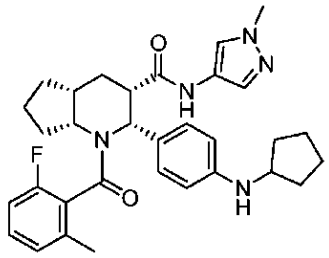
【０２３７】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.04 - 1.37 (m, 3 H), 1.39 - 1.60 (m, 2 H), 1.61 - 1.81 (m, 7 H), 1.87 (br d, J=9.03 Hz, 3 H), 1.95 - 2.08 (m, 5 H), 2.14 - 2.25 (m, 2 H), 2.32 - 2.44 (m, 2 H), 2.76 - 2.90 (m, 3 H), 2.93 - 3.17 (m, 3 H), 3.32 - 3.65 (m, 3 H), 3.70 - 4.11 (m, 3 H), 6.48 - 6.63 (m, 1 H), 6.96 - 7.08 (m, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 2 H), 7.75 - 7.91 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ６９）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５４）の合成

【化１０３】



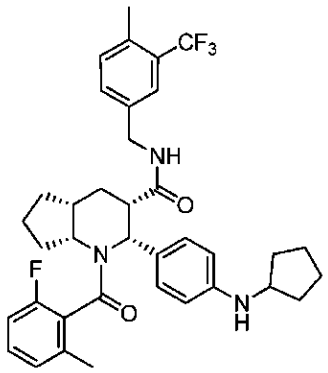
【０２３８】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ７０）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１８５）

【化１０４】



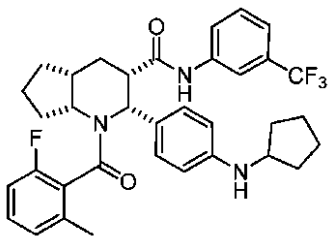
【０２３９】

表題化合物は、実施例Ｓ６４と同様に合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400 MHz，メタノール-d_4）δ 0.98 - 1.34 (m, 3 H), 1.40 - 1.48 (m, 1 H), 1.71 (br s, 6 H), 1.87 (br s, 2 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 2.17 (td, J=12.80, 6.78 Hz, 1 H), 2.27 (s, 1 H), 2.37 (s, 2 H), 2.44 (br s, 3 H), 3.04 (br dd, J=9.66, 4.89 Hz, 1 H), 3.70 - 4.02 (m, 2 H), 4.24 - 4.52 (m, 2 H), 6.57 - 6.73 (m, 1 H), 7.05 (t, J=8.91 Hz, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 7.23 - 7.42 (m, 5 H), 7.44 - 7.55 (m, 1 H), 7.67 - 7.84 (m, 2 H), 8.77 - 8.96 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３６．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ７１）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号４６）

【化１０５】



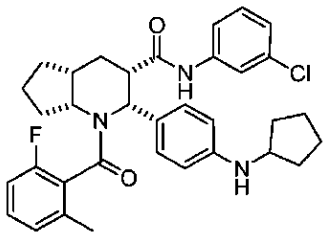
【０２４０】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR（400 MHz, メタノール-d_4）δ 1.26 - 1.35 (m, 3 H), 1.66 (br s, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 3 H), 1.98 (br t, J=16.14 Hz, 2 H), 2.06 - 2.14 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 3.19 (dt, J=10.52, 5.26 Hz, 1 H), 3.75 - 3.97 (m, 2 H), 6.53 - 6.67 (m, 1 H), 7.05 (td, J=8.68, 3.91 Hz, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 2 H), 7.25 (br d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.56 - 7.72 (m, 1 H), 7.79 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.89 - 8.00 (m, 1 H), 10.28 (br d, J=4.65 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０８．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７２）

ｃｉｓ－Ｎ－（３－クロロフェニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５５）の合成

【化１０６】



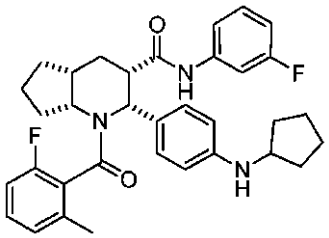
【０２４１】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR（400 MHz, メタノール-d4）δ 1.12 - 1.36 (3 H, m) 1.37 - 1.80 (10 H, m) 1.86 - 2.22 (5 H, m) 2.23 - 2.42 (3 H, m) 2.96 - 3.10 (1 H, m) 3.65 - 3.89 (2 H, m) 6.50 - 6.58 (2 H, m) 6.97 - 7.16 (3 H, m) 7.17 - 7.24 (1 H, m) 7.25 - 7.45 (4 H, m) 7.56 - 7.68 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７３）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（３－フルオロフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５６）の合成

【化１０７】



【０２４２】

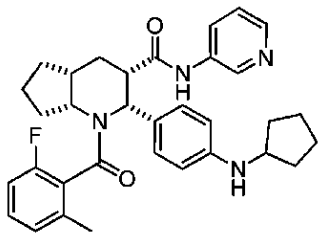
表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR（400 MHz, メタノール-d4）δ 1.19 - 1.48 (m, 3 H), 1.56 - 1.77 (m, 6 H), 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 1.92 - 2.11 (m, 4 H), 2.14 - 2.29 (m, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 2 H), 3.03 - 3.25 (m, 1 H), 3.72 - 4.03 (m, 2 H), 6.49 - 6.76 (m, 1 H), 6.77 - 6.98 (m, 1 H), 7.02 - 7.31 (m, 4 H), 7.33 - 7.54 (m, 4 H), 7.66 - 7.87 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５８．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７４）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メ

チルベンゾイル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５７）の合成

【化１０８】



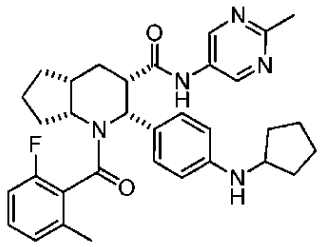
【０２４３】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.44 - 1.52 (m, 4 H), 1.56 - 1.64 (m, 4 H), 1.71 (br d, J=5.62 Hz, 4 H), 1.94 - 2.07 (m, 4 H), 2.13 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 2.39 (s, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 6.53 - 6.64 (m, 4 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.14 (dd, J=11.00, 7.83 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 3 H), 7.45 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.92 - 8.05 (m, 1 H), 8.23 (ddd, J=8.93, 4.77, 1.22 Hz, 1 H), 8.63 - 8.72 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７５）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－メチルピリミジン－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５８）の合成

【化１０９】



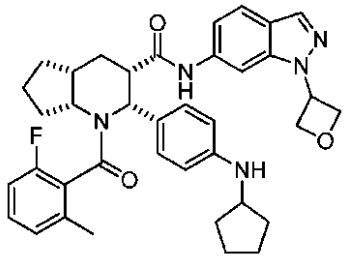
【０２４４】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1.16 - 1.42 (m, 3 H), 1.71 (br s, 6 H), 1.85 (br s, 3 H), 1.95 - 2.04 (m, 3 H), 2.12 - 2.28 (m, 3 H), 2.39 - 2.42 (m, 2 H), 2.72 - 2.82 (m, 3 H), 3.12 - 3.30 (m, 1 H), 3.82 - 4.08 (m, 2 H), 6.64 - 6.78 (m, 1 H), 7.04 - 7.22 (m, 2 H), 7.34 - 7.52 (m, 3 H), 7.82 - 7.94 (m, 2 H), 9.05 - 9.29 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５６．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７６）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号５９）の合成

【化１１０】



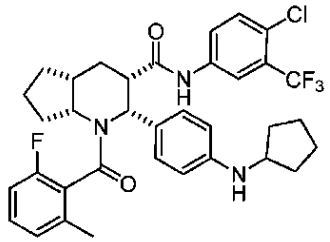
【０２４５】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.14 - 1.52 (4 H, m), 1.61 - 1.92 (9 H, m), 1.92 - 2.27 (6 H, m), 2.28 - 2.54 (3 H, m), 3.11 - 3.31 (1 H, m), 3.78 - 4.16 (4 H, m), 5.09 - 5.29 (1 H, m), 6.57 - 6.78 (1 H, m), 7.03 - 7.25 (3 H, m), 7.36 - 7.54 (3 H, m), 7.61 - 7.78 (2 H, m), 7.89 - 8.13 (3 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７７）

ｃｉｓ－Ｎ－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）－フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６０）の合成

【化１１１】



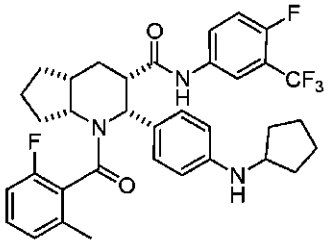
【０２４６】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.35 (br s, 3 H), 1.56 - 1.71 (m, 6 H), 1.79 (br d, J=5.62 Hz, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 2.21 (s, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 3.15 (br dd, J=10.15, 5.50 Hz, 1 H), 3.75 - 3.94 (m, 2 H), 6.52 - 6.67 (m, 1 H), 7.05 (br t, J=8.56 Hz, 2 H), 7.15 (br dd, J=17.00, 7.46 Hz, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 3 H), 8.00 - 8.10 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７８）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６１）の合成

【化１１２】



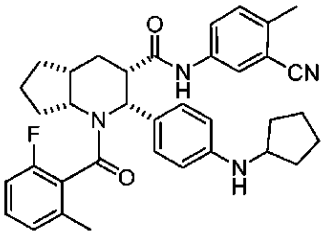
【０２４７】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.19 - 1.39 (m, 3 H), 1.54 - 1.76 (m, 6 H), 1.83 (br s, 3 H), 1.91 - 2.04 (m, 2 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 2.40 (s, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.76 - 4.01 (m, 2 H), 6.53 - 6.69 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.27 (q, J=9.70 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.62 - 7.77 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 2 H), 7.94 - 8.08 (m, 1 H), 10.32 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ７９）

ｃｉｓ－Ｎ－（３－シアノ－４－メチルフェニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６２）の合成

【化１１３】



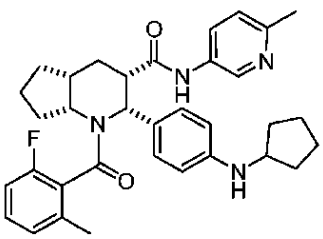
【０２４８】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.30 - 1.69 (8 H, m), 1.74 - 1.98 (5 H, m), 1.99 - 2.13 (2 H, m), 2.16 (1 H, s), 2.29 (1 H, s), 2.30 - 2.38 (3 H, m), 2.96 (1 H, br s), 3.57 - 3.82 (2 H, m), 4.53 (3 H, br s), 6.39 - 6.52 (2 H, m), 6.90 - 6.98 (1 H, m), 6.99 - 7.07 (1 H, m), 7.10 - 7.30 (3 H, m), 7.34 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.42 - 7.53 (1 H, m), 7.70 - 7.81 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ８０）

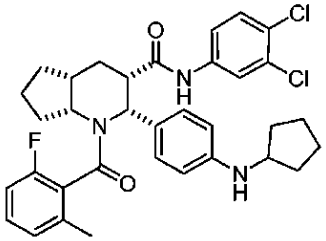
ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（６－メチルピリジン－３－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６３）の合成

【化１１４】



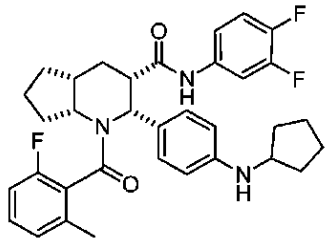
【０２４９】
表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1.05 - 1.36 (m, 3 H), 1.47 - 1.57 (m, 1 H), 1.63 - 1.92 (m, 8 H), 1.99 (br s, 2 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 2.69 - 2.76 (m, 3 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 3.76 - 4.04 (m, 2 H), 6.67 - 6.81 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.84 - 7.96 (m, 3 H), 8.37 - 8.51 (m, 1 H), 9.14 - 9.29 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８１）
ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６４）の合成
【化１１５】



【０２５０】
表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1.28 - 1.33 (m, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 6 H), 1.72 - 1.85 (m, 3 H), 1.92 - 2.10 (m, 4 H), 2.17 - 2.25 (m, 2 H), 2.39 (s, 2 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 3.72 - 3.96 (m, 2 H), 6.48 - 6.68 (m, 1 H), 6.96 - 7.20 (m, 4 H), 7.29 - 7.46 (m, 3 H), 7.67 (br d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８２）
ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６５）の合成
【化１１６】

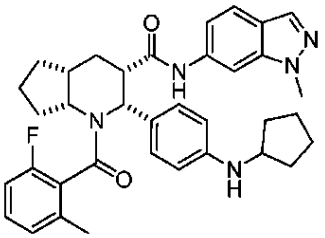


【０２５１】
表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1.18 - 1.58 (m, 3 H), 1.64 - 1.78 (m, 6 H), 1.84 (br s, 3 H), 1.93 - 2.10 (m, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 2 H), 3.11 - 3.24 (m, 1 H), 3.76 - 4.02 (m, 2 H), 6.48 - 6.68 (m, 1 H), 7.04 - 7.24 (m, 4 H), 7.34 - 7.47 (m, 3 H), 7.50 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.91 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８３）
ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メ

チルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６６）の合成

【化１１７】



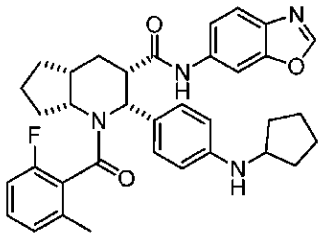
【０２５２】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.18 - 1.41 (m, 3 H), 1.55 - 1.75 (m, 6 H), 1.82 (br d, J=6.11 Hz, 3 H), 1.89 - 2.02 (m, 2 H), 2.07 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.77 - 3.96 (m, 2 H), 3.97 - 4.03 (m, 3 H), 6.51 - 6.76 (m, 1 H), 6.99 - 7.23 (m, 3 H), 7.32 - 7.49 (m, 3 H), 7.62 - 7.73 (m, 1 H), 7.85 - 8.03 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８４）

ｃｉｓ－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６７）の合成

【化１１８】



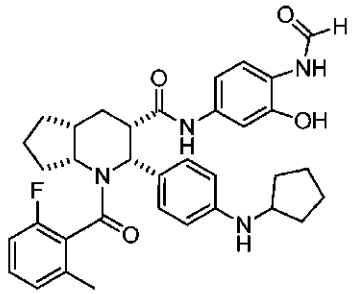
【０２５３】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.16 - 1.35 (m, 2 H), 1.37 - 1.52 (m, 4 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H), 1.70 (br d, J=5.87 Hz, 3 H), 1.89 - 2.08 (m, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H), 3.04 - 3.18 (m, 1 H), 3.65 - 3.93 (m, 2 H), 6.49 - 6.68 (m, 3 H), 7.01 - 7.22 (m, 2 H), 7.29 - 7.51 (m, 4 H), 7.55 - 7.73 (m, 1 H), 7.93 - 8.13 (m, 1 H), 8.31 - 8.42 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８１．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ８５）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－ホルムアミド－３－ヒドロキシフェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６８）の合成

【化１１９】



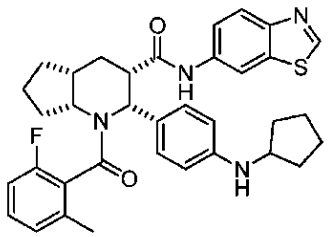
【０２５４】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR（400 MHz，メタノール-d_4）δ 1.22 - 1.38 (m, 2 H), 1.50 - 1.76 (m, 7 H), 1.78 - 1.90 (m, 3 H), 1.92 - 2.13 (m, 4 H), 2.15 - 2.31 (m, 2 H), 2.37 - 2.47 (m, 2 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.76 - 4.01 (m, 2 H), 6.49 - 6.66 (m, 1 H), 6.77 - 6.95 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 - 7.46 (m, 3 H), 7.71 - 7.93 (m, 3 H), 8.19 - 8.26 (m, 1 H), 9.93 - 9.99 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ８８）

ｃｉｓ－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号６９）の合成

【化１２０】



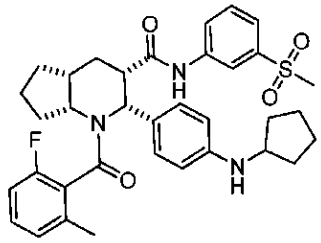
【０２５５】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR（400 MHz，メタノール-d_4）δ 1.27 - 1.40 (m, 3 H), 1.58 - 1.74 (m, 6 H), 1.82 (br s, 3 H), 1.96 (br s, 2 H), 2.07 - 2.14 (m, 2 H), 2.17 (s, 1 H), 2.20 - 2.37 (m, 1 H), 2.42 (s, 2 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.77 - 4.01 (m, 2 H), 6.55 - 6.70 (m, 1 H), 6.91 - 7.22 (m, 3 H), 7.32 - 7.59 (m, 4 H), 7.85 - 8.01 (m, 3 H), 8.28 - 8.46 (m, 1 H), 9.10 - 9.21 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９７．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ８７）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（３－（メチルスルホニル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７０）の合成

【化１２１】



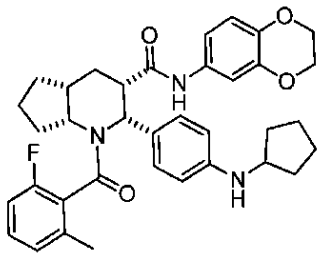
【０２５６】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.21 - 1.38 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 7 H), 1.81 - 1.88 (m, 2 H), 1.92 - 2.12 (m, 5 H), 2.14 - 2.31 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 3 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.75 - 4.02 (m, 2 H), 5.94 - 6.14 (m, 0.3 H), 6.52 - 6.68 (m, 0.7 H), 7.04 - 7.20 (m, 2 H), 7.36 - 7.49 (m, 3 H), 7.53 - 7.71 (m, 3 H), 7.75 - 7.92 (m, 2 H), 8.11 - 8.29 (m, 1 H), 10.31 - 10.47 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１８．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ８８）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］－ジオキシン－６－イル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７１）の合成

【化１２２】



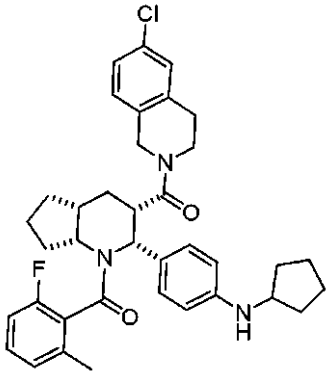
【０２５７】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.20 - 1.40 (m, 2 H), 1.42 - 1.62 (m, 2 H), 1.62 - 1.92 (m, 8 H), 1.93 - 2.10 (m, 4 H), 2.17 (s, 1 H), 2.19 - 2.48 (m, 3 H), 3.04 - 3.20 (m, 1 H), 3.72 - 3.87 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 4.09 - 4.27 (m, 4 H), 6.46 - 6.64 (m, 1 H), 6.68 - 6.75 (m, 1 H), 6.80 - 6.96 (m, 1 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 7.05 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.79 - 7.91 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９８．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ８９）

ｃｉｓ－３－（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－２－カルボニル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－１－イル）（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－メタノン（化合物番号７２）の合成

【化１２３】



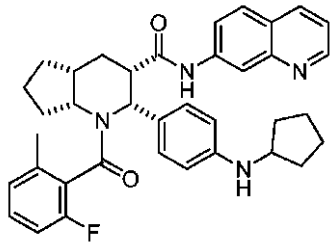
【０２５８】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.18 - 1.59 (m, 3 H), 1.70 (br d, J=4.16 Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 3 H), 1.92 - 2.05 (m, 3 H), 2.11 - 2.33 (m, 2 H), 2.38 - 2.55 (m, 2 H), 2.94 - 3.19 (m, 1 H), 3.43 - 3.83 (m, 2 H), 3.85 - 4.12 (m, 3 H), 4.54 - 4.86 (m, 3 H), 4.94 - 5.07 (m, 1 H), 6.32 - 6.59 (m, 1 H), 6.60 - 6.85 (m, 1 H), 6.95 - 7.45 (m, 8 H), 7.56 - 7.91 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ ６１４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ９０）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（キノリン－７－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７３）の合成

【化１２４】



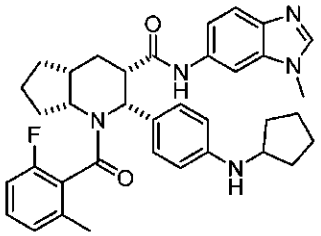
【０２５９】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.13 - 1.48 (3 H, m), 1.49 - 1.87 (10 H, m), 1.89 - 2.10 (3 H, m), 2.12 - 2.29 (3 H, m), 2.30 - 2.53 (3 H, m), 3.34 -3.41 (1 H, m), 3.78 - 4.07 (2 H, m), 6.66 - 6.84 (1 H, m), 7.03 - 7.24 (2 H, m), 7.26 - 7.54 (3 H, m), 7.82 - 7.98 (4 H, m), 8.16 - 8.31 (1 H, m), 8.81 - 9.09 (3 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９１．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ９１）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７４）の合成

【化１２５】



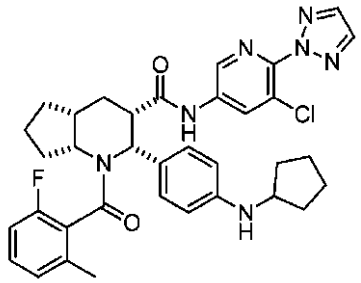
【０２６０】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.18 - 1.45 (4 H, m), 1.47 - 1.89 (10 H, m), 1.99 (2 H, br s), 2.09 - 2.26 (2 H, m), 2.26 - 2.50 (3 H, m), 3.12 - 3.29 (1 H, m), 3.74 - 3.96 (2 H, m), 3.97 - 4.15 (3 H, m), 6.62 - 6.78 (1 H, m), 7.03 - 7.24 (4 H, m), 7.34 - 7.45 (1 H, m), 7.57 - 7.70 (1 H, m), 7.72 - 7.88 (3 H, m), 8.27 - 8.43 (1 H, m), 9.25 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ９２）

ｃｉｓ－Ｎ－（５－クロロ－６－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－３－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７５）の合成

【化１２６】



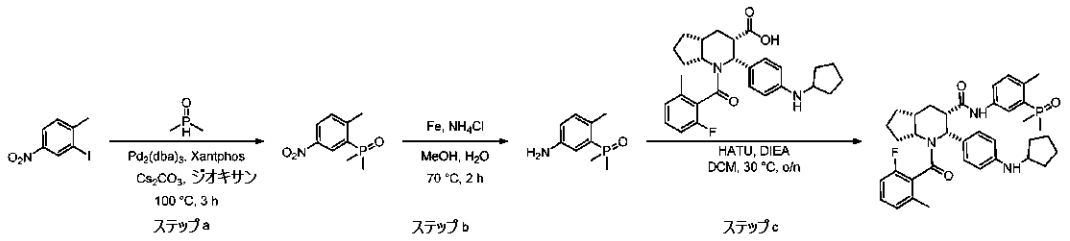
【０２６１】

表題化合物は、実施例Ｓ６３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.17 - 1.38 (3 H, m), 1.54 - 1.84 (10 H, m), 1.87 - 2.27 (6 H, m), 2.39 (2 H, s), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 3.73 - 3.97 (2 H, m), 6.53 - 6.70 (1 H, m), 6.96 - 7.18 (2 H, m), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.31 - 7.40 (1 H, m), 7.74 - 7.83 (2 H, m), 8.04 (2 H, br d, J=7.09 Hz), 8.35 - 8.50 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４２．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ９３）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（３－（ジメチルホスホリル）－４－メチルフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７６）の合成

【化１２７】



【０２６２】

ステップａ）２－ヨード－１－メチル－４－ニトロベンゼン（０．５ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、メチルホスホノイルメタン（methylphos-phonoylmethane）（２９６．７３ｍｇ、３．８０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８７．０３ｍｇ、９５．００μｍｏｌ）、キサントホス（１０９．９９ｍｇ、１９０．００μｍｏｌ）およびCs_2CO_3（９２９．０３ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を９０℃で３時間、撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント、２５ｍＬ／分、次に、０～０．０５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントの溶離液）によって精製すると、２－ジメチルホスホリル－１－メチル－４－ニトロベンゼン（０．２ｇ、８８１．９３μｍｏｌ、４６．４２％収率、９４％純度）が薄オレンジ色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.87 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 7.47 (dd, J=8.31, 3.67 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=13.45, 2.20 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２１４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２６３】

ステップｂ）ＭｅＯＨ（８ｍＬ）／H_2O（１．５ｍＬ）中の２－ジメチルホスホリル－１－メチル－４－ニトロベンゼン（０．２ｇ、９３８．２２μｍｏｌ）およびNH_4Cl（１００．３７ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｆｅ（２０９．５８ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を７０℃で１６時間、撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドに通してろ過した。ろ液を真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８／１）によって精製すると、３－ジメチルホスホリル－４－メチルアニリン（０．１ｇ、４９１．３０μｍｏｌ、５２．３７％収率、９０％純度）が、黄色半固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１８４．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２６４】

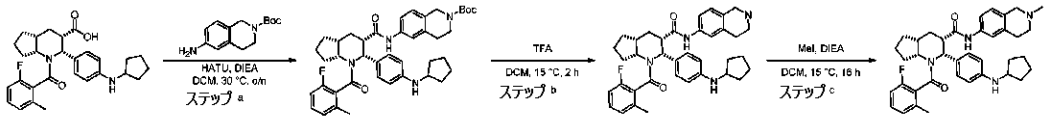
ステップｃ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（３０ｍｇ、６４．５８μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２９．４６ｍｇ、７７．４９μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２０．８６ｍｇ、１６１．４４μｍｏｌ、２８．１２μＬ）のＤＣＭ（０．７５ｍＬ）中溶液を、３０Ｃで０．５時間、撹拌した。次に、３－ジメチルホスホリル－４－メチルアニリン（１５．７７ｍｇ、７７．４９μｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃でさらに１６時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、１０分間）によって精製した。化合物ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］Ｎ－（３－ジメチルホスホリル－４－メチルフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２５ｍｇ、３６．７８ｕｍｏｌ、５６．９５％収率、９８％純度、ＨＣｌ）が、薄黄色固体

として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.21 - 1.38 (m, 2 H), 1.51 - 1.60 (m, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 4 H), 1.85 (br s, 7 H), 1.99 - 2.14 (m, 3 H), 2.17 - 2.32 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.48 - 2.68 (m, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.76 - 4.02 (m, 2 H), 6.55 - 6.80 (m, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.29 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.45 (br d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.55 - 7.71 (m, 1 H), 7.76 - 7.97 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ９４）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７７）の合成

【化１２８】



【０２６５】

ステップａ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（０．１ｇ、１８２．９６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８３．４８ｍｇ、２１９．５６μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５９．１２ｍｇ、４５７．４１μｍｏｌ、７９．６７μＬ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を３０℃で０．５時間、撹拌した。次に、ｔｅｒｔ－ブチル=６－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（５４．５２ｍｇ、２１９．５６μｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃でさらに１６時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=６－［［２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニル］アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（６０ｍｇ、８２．８９μｍｏｌ、４５．３１％収率、９６％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ1.23 - 1.39 (m, 3 H), 1.46 - 1.50 (m, 13 H), 1.55 - 1.64 (m, 3 H), 1.66 - 1.77 (m, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 2 H), 2.06 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 2.33 - 2.44 (m, 2 H), 2.71 - 2.83 (m, 2 H), 2.97 - 3.12 (m, 1 H), 3.56 - 3.64 (m, 2 H), 3.68 - 3.87 (m, 2 H), 4.49 (br s, 2 H), 6.51 - 6.62 (m, 3 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.78 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６９５．５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２６６】

ステップｂ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=６－［［２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニル］アミノ］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（５５ｍｇ、７９．１５μｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２６４．６９ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、１７１．８７μＬ）を加えた。次に、混合物を１５℃で２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液の添加によりｐＨ＝８～９へとアルカリ性にした。分離した有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の生成物ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）

フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（４８ｍｇ、７５．０６μｍｏｌ、９４．８３％収率、９３％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR（400 MHz, メタノール-d_4）δ1.27 - 1.37 (m, 3 H), 1.49 (br d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.58 - 1.64 (m, 3 H), 1.68 - 1.75 (m, 3 H), 1.97 - 2.06 (m, 3 H), 2.12 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 (s, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 2.79 (br d, J=4.89 Hz, 3 H), 2.97 - 3.11 (m, 4 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 3.84 - 3.95 (m, 3 H), 6.54 - 6.62 (m, 3 H), 6.94 - 7.08 (m, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.46 (d, J=8.80 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９５．５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

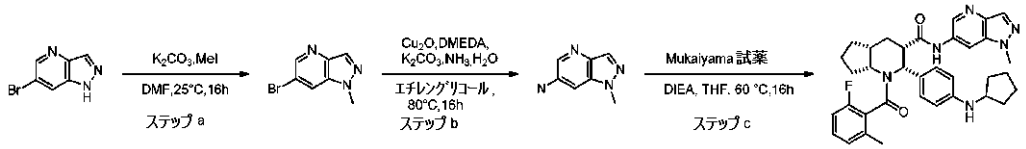
【０２６７】

ステップｃ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３４ｍｇ、５７．１７μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１４．７８ｍｇ、１１４．３３μｍｏｌ、１９．９１μＬ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ＭｅＩ（６．４９ｍｇ、４５．７３μｍｏｌ、２．８５μＬ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を滴下添加した。次に、混合物を１５℃で１６時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３ｍｇ、４．５３ｕｍｏｌ、７．９２％収率、９２％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR（400 MHz, メタノール-d_4）δ1.48 (br d, J=9.54 Hz, 3 H), 1.56 - 1.66 (m, 4 H), 1.68 - 1.77 (m, 3 H), 1.91 - 2.07 (m, 4 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 2.33 - 2.45 (m, 3 H), 2.46 - 2.51 (m, 3 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 2.91 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 3.03 (br d, J=10.76 Hz, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.67 - 3.89 (m, 2 H), 6.50 - 6.61 (m, 3 H), 6.89 - 7.04 (m, 2 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.44 (d, J=8.80 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０９．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ９５）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７８）の合成

【化１２９】



【０２６８】

ステップａ）６－ブロモ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．５ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（１．４０ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（７１６．７９ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ、３１４．３８μＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物にH_2O（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、次に、ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得

られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３／１）によって精製すると、化合物６－ブロモ－１－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１８０ｍｇ、８４０．３８μｍｏｌ、３３．２８％収率、９９％純度）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (3 H, s) 7.94 (1 H, d, J=1.51 Hz) 8.20 (1 H, s) 8.60 (1 H, d, J=1.76 Hz).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１４．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２６９】

ステップｂ）エチレングリコール（１０ｍＬ）中のK_2CO_3（１１６．１５ｍｇ、８４０．３８μｍｏｌ）、ＤＭＥＤＡ（３７．０４ｍｇ、４２０．１９μｍｏｌ、４５．２３μＬ）および６－ブロモ－１－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１８０ｍｇ、８４０．３８μｍｏｌ）の混合物に、$NH_3 \cdot H_2O$（２．１０ｇ、１６．８１ｍｍｏｌ、２．３１ｍＬ、２８％純度）およびCu_2O（６０．１３ｍｇ、４２０．１９μｍｏｌ、４２．９５μＬ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物にH_2O（１０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、次に、ろ液を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣ（プレート：ＤＣＭ：CH_3OH＝１５：１）によって精製すると、化合物１－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－アミン（４０ｍｇ、２６１．８７μｍｏｌ、３１．１６％収率、９７％純度）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (3 H, s) 6.84 (1 H, d, J=1.25 Hz) 8.04 (1 H, s) 8.13 (1 H, br s).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１４９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

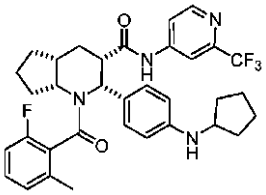
【０２７０】

ステップｃ）２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２０ｍｇ、４３．０５μｍｏｌ）および１－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－アミン（７．６５ｍｇ、５１．６６μｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した。次に、２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウム；ヨージド（１６．５０ｍｇ、６４．５８μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６．６９ｍｇ、１２９．１５μｍｏｌ、２２．５０μＬ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、９分間）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（８．５ｍｇ、１３．４７μｍｏｌ、３１．２８％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.15 - 1.44 (3 H, m) 1.46 - 2.08 (13 H, m) 2.11 - 2.40 (4 H, m) 2.44 (2 H, s) 3.80 - 4.08 (2 H, m) 4.11 - 4.19 (3H, m) 6.66 - 6.84 (1 H, m) 7.00 - 7.14 (1 H, m) 7.15 - 7.30 (1 H, m) 7.36 - 7.45 (1 H, m) 7.48 (2 H, d, J=8.53 Hz) 7.88 - 8.01 (2 H, m) 8.15 - 8.28 (1 H, m)8.63 - 8.86 (2 H, m).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９５．５（Ｍ＋Ｈ＋）。

（実施例Ｓ９６）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号７９）の合成

【化１３０】



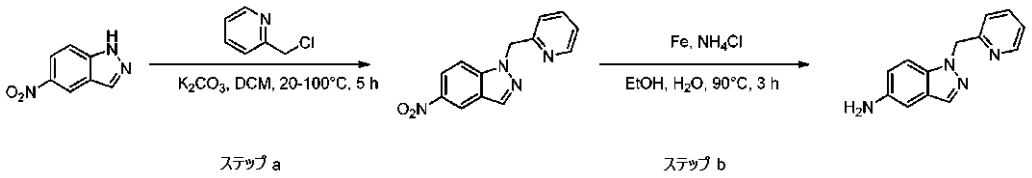
【０２７１】

表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ1.23 - 1.34 (m, 2 H), 1.51 - 1.61 (m, 1 H), 1.67 (br s, 5 H), 1.82 (br s, 3 H), 1.86 - 2.00 (m, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.22 - 2.30 (m, 1 H), 2.35 - 2.44 (m, 2 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.74 - 4.02 (m, 2 H), 6.54 - 6.70 (m, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 7.66 - 7.78 (m, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.04 - 8.15 (m, 1 H), 8.41 - 8.57 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ ６０９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ９７）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８０）の合成

【化１３１】



【０２７２】

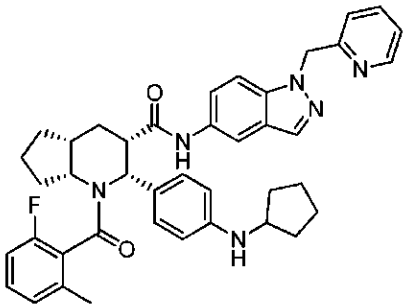
ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および２－（クロロメチル）ピリジン（２．４１ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２０℃でＫ$_2$ＣＯ$_3$（４．２４ｇ、３０．６５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で５時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～１／１）によって精製した。化合物５－ニトロ－１－（２－ピリジルメチル）インダゾール（６４０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、１９．３０％収率、９４％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 5.75 (s, 2 H), 7.00 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=6.97, 5.26 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=9.05 Hz, 1 H), 7.60 (td, J=7.70, 1.71 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=9.29, 2.20 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=4.16 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=1.71 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 255.1(M+H$^+$).

【０２７３】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２．５ｍＬ）中の５－ニトロ－１－（２－ピリジルメチル）インダゾール（４００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（７０２．８８ｍｇ、１２．５９ｍｍｏｌ）およびＮＨ$_4$Ｃｌ（４２．０８ｍｇ、７８６．６５μｍｏｌ）の混合物を脱気してＮ$_2$でパージすることを３回行い、次に、混合物をＮ$_2$雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌し、ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（２－ピリジルメチル）インダゾール－５－アミン（３５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、９９．２０％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$

) δ ppm 5.62 - 5.76 (m, 2 H) 6.76 - 6.87 (m, 2 H) 6.96 (d, J=1.55 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 2 H) 7.54 (td, J=7.72, 1.61Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.58 (d, J=4.53 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 225.4(M+H+).

【化１３２】



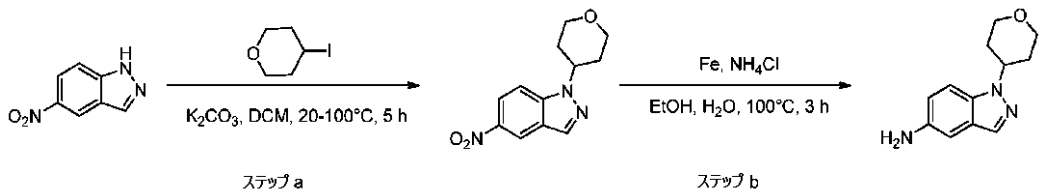
【０２７４】

表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.25-1.41 (m, 4 H) 1.69 (br s, 3 H) 1.85 (br s, 4 H) 1.91-2.03 (m, 4 H) 2.06-2.23 (m, 4 H) 2.24-2.37 (m, 4H) 2.44 (s, 2 H) 3.21-3.29 (m, 1 H) 3.69 (br t, J=12.05 Hz, 2 H) 3.80-4.02 (m, 2 H) 4.13 (br d, J=7.28 Hz, 2 H) 4.73-4.85 (m, 1 H) 6.57-6.72 (m, 1 H) 7.04-7.12 (m, 1 H) 7.14-7.23 (m, 1 H) 7.35-7.46 (m, 4 H) 7.58-7.64 (m, 1 H) 7.90 (br d, J=8.78 Hz, 2 H) 7.95-7.98 (m, 2 H).ＬＣＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６４．３（Ｍ＋Ｈ＋）。

（実施例Ｓ９８）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８１）の合成

【化１３３】

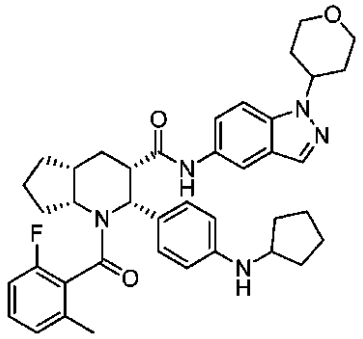


【０２７５】

ステップａ）ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および１－メチルピペリジン－４－オール（２．１２ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ、２．１５ｍＬ）、PPh_3（４．８２ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃でＤＩＡＤ（トルエン中の１．９６Ｍ）（１．９Ｍ、９．６８ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応溶媒を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ　カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～４６％、８分間によって精製すると、１－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－ニトロインダゾール（９００ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、２８．２０％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 - 2.05 (m, 3 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.35 - 2.51 (m, 5 H) 3.06 (br d, J=12.05 Hz, 2 H) 4.46 (tt, J=11.61,4.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.25 (dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=2.01 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 261.3(M+H+).

【０２７６】
ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の１－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－ニトロインダゾール（４００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（４１．１０ｍｇ、７６８．３７μｍｏｌ）およびＦｅ（６８６．５５ｍｇ、１２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物をN_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌し、ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－アミン（３００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、８４．７６％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.15 (br s, 1 H) 2.26 - 2.41 (m, 4 H) 2.44 (br s, 3 H) 3.14 (br s, 2 H) 3.40 - 3.76 (m, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 6.86(dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 231.3($M+H^+$).

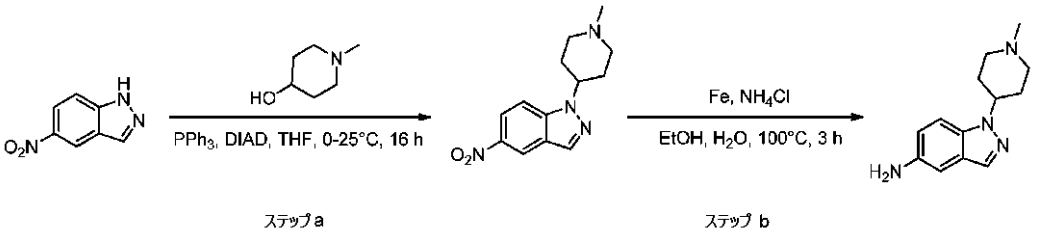
【化１３４】



【０２７７】
表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 1.70 (br s, 6 H) 1.85 (br s, 3 H) 1.98 (br d, J=17.57 Hz, 3 H) 2.08 - 2.17(m, 2 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.28 (br d, J=13.55 Hz, 3 H) 2.44 (s, 2 H) 2.47 - 2.56 (m, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.25 (br dd, J=10.16, 5.90 Hz, 2 H) 3.72 (brd, J=12.80 Hz, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 6.58 - 6.74 (m, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.37 - 7.50 (m, 4 H) 7.57 - 7.67 (m,1 H) 7.88 - 8.05 (m, 4 H) LCMS: (ES) m/z 677.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ９９）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８２）の合成

【化１３５】



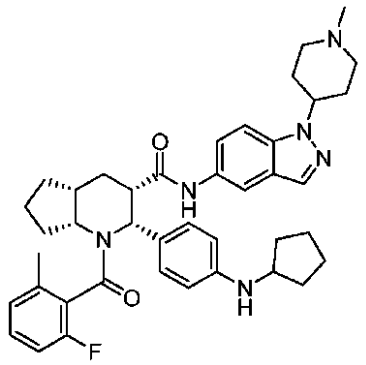
【０２７８】
ステップａ）ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および１－メチルピペリジン－４－オール（２．１２ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ、２．１５ｍＬ）、PPh_3（４．８２ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃でＤＩＡＤ（トルエン中の１．９６Ｍ）（１．９Ｍ、９．６８ｍＬ）を加えた。

混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応溶媒を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～４６％、８分間によって精製すると、１－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－ニトロインダゾール（９００ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、２８．２０％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 - 2.05 (m, 3 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.35 - 2.51 (m, 5 H) 3.06 (br d, J=12.05 Hz, 2 H) 4.46 (tt, J=11.61,4.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.25 (dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=2.01 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 261.3($M+H^+$).

【０２７９】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の１－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－ニトロインダゾール（４００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（４１．１０ｍｇ、７６８．３７μｍｏｌ）およびＦｅ（６８６．５５ｍｇ、１２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌し、ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－５－アミン（３００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、８４．７６％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.15 (br s, 1 H) 2.26 - 2.41 (m, 4 H) 2.44 (br s, 3 H) 3.14 (br s, 2 H) 3.40 - 3.76 (m, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 6.86(dd, J=8.91, 2.13 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 231.3($M+H^+$).

【化１３６】



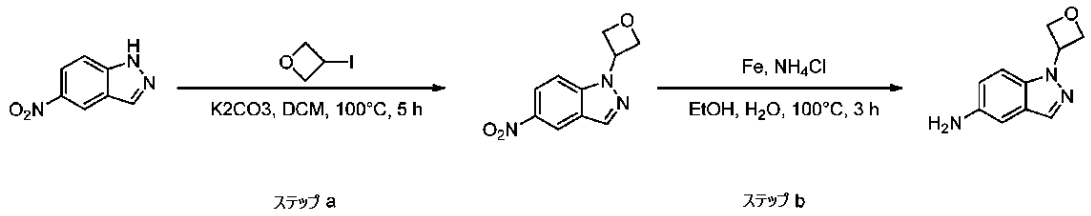
【０２８０】

表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.21 - 1.33 (m, 2 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 1.70 (br s, 6 H) 1.85 (br s, 3 H) 1.98 (br d, J=17.57 Hz, 3 H) 2.08 - 2.17(m, 2 H) 2.17 - 2.24 (m, 2 H) 2.28 (br d, J=13.55 Hz, 3 H) 2.44 (s, 2 H) 2.47 - 2.56 (m, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.25 (br dd, J=10.16, 5.90 Hz, 2 H) 3.72 (brd, J=12.80 Hz, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 6.58 - 6.74 (m, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.37 - 7.50 (m, 4 H) 7.57 - 7.67 (m,1 H) 7.88 - 8.05 (m, 4 H) LCMS: (ES) m/z 677.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１００）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８３）の合成

【化１３７】



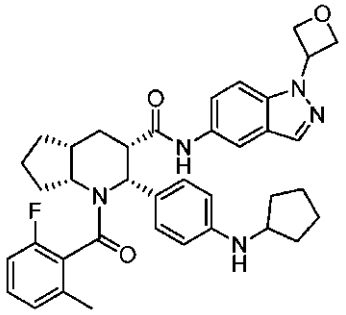
【０２８１】

ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および３－ヨードオキセタン（２．７１ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2下、２０℃でK_2CO_3（３．３９ｇ、２４．５２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で５時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ：（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　ＰｒｅｐＣ１８　１５０×４０ｍｍ×７μｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭNH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～４２％、１０分間）によって精製した。化合物５－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）インダゾール（３５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、９８％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.13 - 5.23 (m, 2 H), 5.30 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 5.76 - 5.92 (m, 1 H), 7.61 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 8.26 - 8.37 (m, 2H), 8.76 (d, J=2.01 Hz, 1H) LCMS: (ES) m/z 220.1($M+H^+$).

【０２８２】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の５－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）インダゾール（４００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（４８．８１ｍｇ、９１２．４３μｍｏｌ）およびＦｅ（８１５．２７ｍｇ、１４．６０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌した。ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（オキセタン－３－イル）インダゾール－５－アミン（３３５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、９７．０２％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 5.28 (br t, J=6.40 Hz, 2 H) 5.72 (quin, J=6.90 Hz, 1 H) 6.90 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 6.96(s, 1 H) 7.37 (br d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H).ＬＣＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１９０．１（$M+H^+$）。

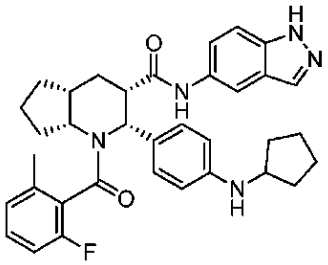
【化１３８】



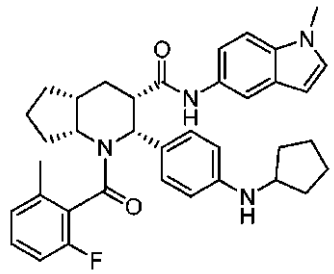
【０２８３】

表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.31 (br s, 2 H) 1.42 - 1.66 (m, 6 H) 1.73 (br s, 2 H) 1.97 (br d, J=11.29 Hz, 3 H) 2.08 - 2.27 (m, 3 H) 2.30 (s, 1H) 2.39 - 2.46 (m, 2 H) 3.10 (br s, 1 H) 3.76 (br s, 2 H) 5.07 - 5.25 (m, 6 H) 5.96 (br d, J=6.27 Hz, 1 H) 6.58 - 6.67 (m, 3 H) 7.04 - 7.19 (m, 2 H) 7.41 - 7.60(m, 4 H) 7.86 - 8.11 (m, 2 H) LCMS: (ES) m/z 636.3 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１０１）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８４）の合成
【化１３９】

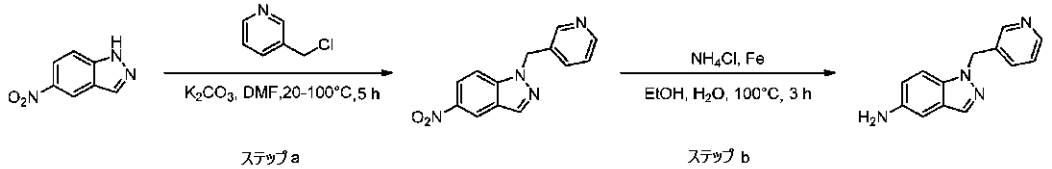


【０２８４】
表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.24 - 1.43 (m, 3 H) 1.70 (br d, J=4.52 Hz, 6 H) 1.85 (br s, 4 H) 1.93 - 2.07 (m, 3 H) 2.07 - 2.18 (m, 2 H) 2.37 -2.54 (m, 3 H) 3.18 - 3.30 (m, 1 H) 3.73 - 3.92 (m, 1 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 6.57 - 6.73 (m, 1 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 1 H) 7.34 - 7.57 (m, 6 H)7.89 - 7.99 (m, 3 H) 8.00 - 8.04 (m, 1 H) LCMS: (ES) m/z 580.3($M+H^{+}$).
（実施例Ｓ１０２）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８５）の合成
【化１４０】



【０２８５】
表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.32 (br d, J=13.05 Hz, 4 H) 1.44 - 1.56 (m, 2 H) 1.67 (br s, 6 H) 1.82 (br s, 4 H) 1.89 - 2.06 (m, 3 H) 2.11 (s, 1H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.35 - 2.51 (m, 2 H) 3.19 (br d, J=14.56 Hz, 1 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 3.93 (s, 1 H) 6.34 - 6.40 (m, 1 H) 6.56 - 6.70 (m, 1 H) 7.04 -7.25 (m, 6 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 1 H) 7.80 (br s, 2 H) LCMS: (ES) m/z 593.3($M+H^{+}$).
（実施例Ｓ１０３）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８６）の合成

【化１４１】



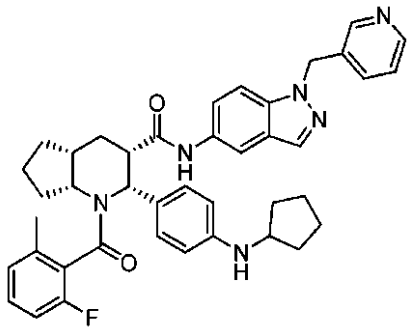
【０２８６】

ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および３－（クロロメチル）－ピリジン（２．４１ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、N_2下、２０℃でK_2CO_3（５．０８ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で５時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～５１％、８分間によって精製すると、５－ニトロ－１－（３－ピリジルメチル）インダゾール（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、９．６２％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.49 - 5.79 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.46 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 8.26 - 8.33 (m, 2 H)8.57 - 8.65 (m, 2 H) 8.77 (d, J=1.76 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 255.1 ($M+H^+$).

【０２８７】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の５－ニトロ－１－（３－ピリジルメチル）インダゾール（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（３１．５６ｍｇ、５８９．９９μｍｏｌ）およびＦｅ（５２７．１６ｍｇ、９．４４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物をN_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌し、ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（３－ピリジルメチル）－インダゾール－５－アミン（２２０ｍｇ、９８１．００μｍｏｌ、８３．１４％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.55 (s, 2 H) 6.85 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 2 H) 7.44 (br d, J=8.03Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.50 - 8.53 (m, 1 H) 8.56 (d, J=1.51 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 225.4 ($M+H^+$).

【化１４２】



【０２８８】

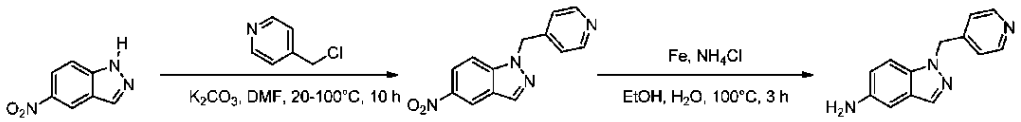
表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.19 -1.40 (m, 3 H) 1.45 - 1.63 (m, 2 H) 1.64 - 1.78 (m, 6 H) 1.84 (br d, J=11.04 Hz, 3 H) 2.00 (br s, 2 H) 2.08 -2.18 (m, 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.44 (s, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 1 H) 3.80 - 4.04 (m, 2 H) 5.91 - 6.01 (m, 2 H) 6.58 - 6.75 (m, 1 H) 7.04 - 7.23 (m, 2 H) 7.38 -7.53 (m, 5 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.86 (br t, J=6.78 Hz, 1 H) 7.92 - 8.00 (m

, 2 H) 8.02 - 8.15 (m, 2 H) 8.35 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 8.78 (br d, J=5.77 Hz, 1 H) LCMS: m/z 671.3(M+H+).

（実施例Ｓ１０４）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（シクロピアンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［１－（４－ピリジルメチル）インダゾール－５－イル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ－［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８７）の合成

【化１４３】



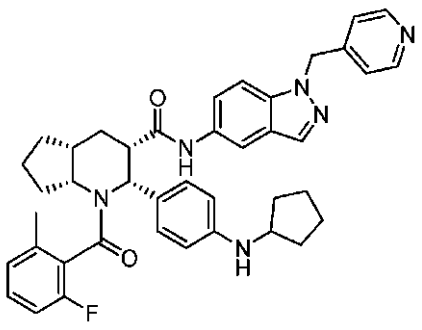
【０２８９】

ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）および４－（クロロメチル）ピリジン（２．４１ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２０℃でＫ$_2$ＣＯ$_3$（５．０８ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で５時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～５１％、８分間によって精製した。５－ニトロ－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、９．６２％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.67 (s, 2 H) 7.04 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.25 - 8.33 (m, 2 H) 8.55 - 8.61 (m, 2 H) 8.79(d, J=2.01 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 255.4 ($M+H^+$).

【０２９０】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２．５ｍＬ）中の５－ニトロ－１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ＮＨ$_4$Ｃｌ（３１．５６ｍｇ、５８９．９９μｍｏｌ）およびＦｅ（５２７．１６ｍｇ、９．４４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してＮ$_2$でパージすることを３回行い、次に、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌した。ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物１－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－アミン（２２０ｍｇ、９８１．００μｍｏｌ、８３．１４％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.54 (s, 2 H) 6.84 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=5.77 Hz, 2 H) LCMS: (ES) m/z 225.4 ($M+H^+$).

【化１４４】



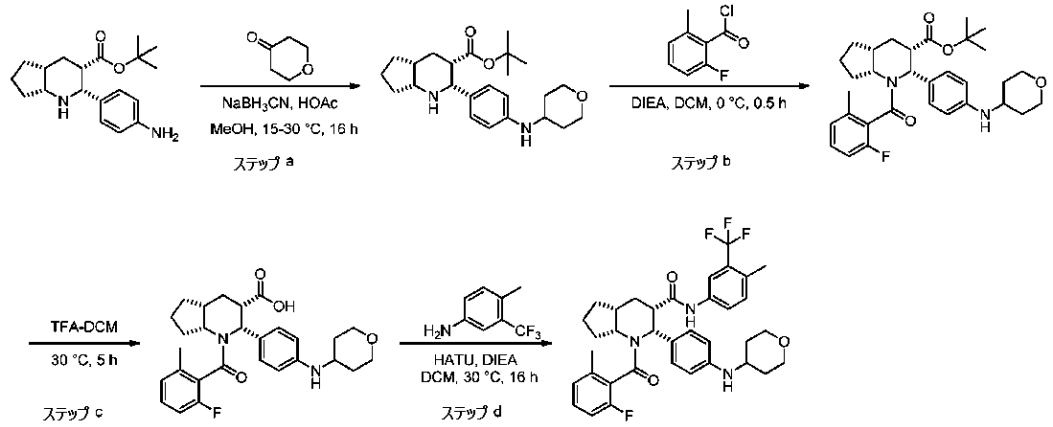
【０２９１】

表題化合物は、実施例Ｓ９５と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d4) δ ppm 1.33 (br d, J=18.57 Hz, 5 H) 1.50 (s, 1 H) 1.61 (br d, J=4.77 Hz, 3 H) 1.68 - 1.77 (m, 3 H) 1.96 - 2.06 (m, 3 H)2.10 - 2.26 (m, 3 H) 2.29 (s, 1 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 3.10 (br s, 1 H) 3.66 - 3.81 (m, 2 H) 5.72 (d, J=4.02 Hz, 2 H) 6.57 - 6.68 (m, 3 H) 7.05 - 7.17 (m, 4 H)7.34 - 7.51 (m, 5 H) 7.85 - 8.00 (m, 1 H) 8.07 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.45 (br s, 2 H) LCMS: (ES) m/z 671.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１０５）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８８）の合成

【化１４５】



【０２９２】

ステップａ）ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中のｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル＝２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．１ｇ、３１６．０２μｍｏｌ）の混合物に、１５℃でテトラヒドロピラン－４－オン（３４．８０ｍｇ、３４７．６２μｍｏｌ、３１．９３μＬ）、ＨＯＡｃ（３７．９５ｍｇ、６３２．０４μｍｏｌ、３６．１５μＬ）およびＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１１９．１５ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を３０℃で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～９０％、２０分間）によって精製すると、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル＝２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８０ｍｇ、１９９．７２μｍｏｌ、６８．３８％収率）が無色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９３】

ステップｂ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル＝２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８０ｍｇ、１９９．７２μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５１．６２ｍｇ、３９９．４５μｍｏｌ、６９．５８μＬ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（３４．４７ｍｇ、１９９．７２μｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で１０分

間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、２２ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ－［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１１０ｍｇ、１９２．６７μｍｏｌ、９６．４７％収率、９４％純度）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５３７．３（$M+H^+$）。

【０２９４】

ステップｃ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９８ｍｇ、１８２．６１μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。次に、CF_3COOH（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。混合物を１５℃で１６時間、撹拌した。次に、１０ｍＬのH_2Oを加えた。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（８５ｍｇ、１６８．０３μｍｏｌ、９２．０２％収率、９５％純度）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８１．２（$M+H^+$）。

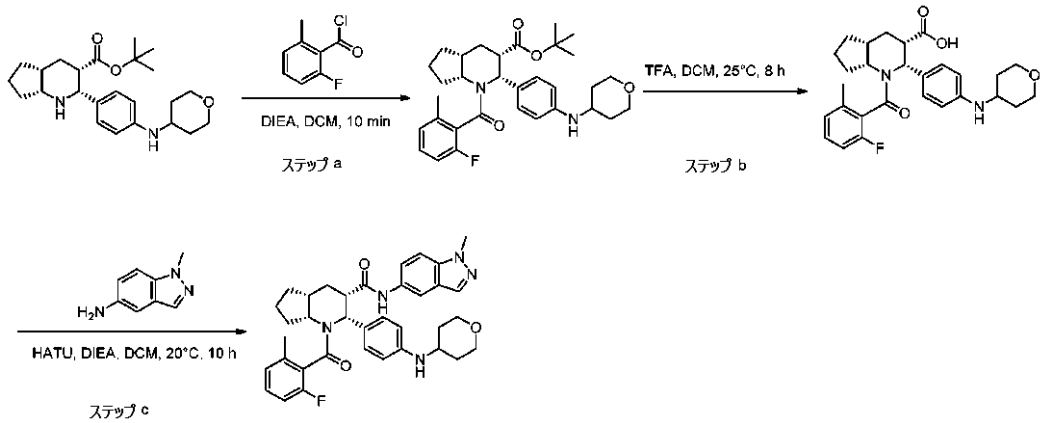
【０２９５】

ステップｄ）ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２０ｍｇ、４１．６２μｍｏｌ）および４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（８．７５ｍｇ、４９．９４μｍｏｌ、７．１７μＬ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１８．９９ｍｇ、４９．９４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３．４５ｍｇ、１０４．０４μｍｏｌ、１８．１２μＬ）を加えた。次に、混合物を３０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～９０％、９分間）によって精製すると、ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（６ｍｇ、８．４５μｍｏｌ、２０．３２％収率、９５％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.18 - 1.40 (3 H, m), 1.41 - 1.91 (8 H, m), 1.94 - 2.12 (2 H, m), 2.13 - 2.30 (2 H, m), 2.32 - 2.48 (6 H, m), 3.09 -3.22 (1 H, m), 3.38 (2 H, td, J=11.92, 1.83 Hz), 3.62 - 3.82 (1 H, m), 3.87 - 4.02 (2 H, m), 6.47 - 6.64 (1 H, m), 6.98 - 7.17 (2 H, m), 7.21 - 7.42 (4 H, m), 7.46 -7.58 (1 H, m), 7.72 - 7.84 (2 H, m), 7.85 - 7.99 (1 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３８．３（$M+H^+$）。

（実施例Ｓ１０６）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号８９）の合成

【化１４６】



【０２９６】

ステップａ）（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５１６．２６ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、６９５．７７μＬ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（３２７．４６ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を加え、次に、反応混合物を０℃で１０分間、撹拌した。反応混合物を２５℃でＭｅＯＨ（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次に、混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）によって精製した。化合物（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．０６ｇ、１．８４ｍｍｏｌ、９１．９７％収率、９３％純度）が、白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 - 1.24 (m, 3 H), 1.33 (s, 4 H), 1.39 (s, 5 H), 1.40 - 1.54 (m, 5 H), 1.94 - 2.09 (m, 6 H), 2.33 (d, J=7.63 Hz, 3 H), 3.47 - 3.57 (m, 4 H), 3.98 - 4.03 (m, 2 H), 6.50 - 6.62 (m, 3 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 7.01 (dd, J=7.57, 3.19 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.34 (d, J=8.63 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５３７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９７】

ステップｂ）（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．０６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（７．７０ｇ、６７．５３ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を加え、次に、反応混合物を２５℃で８時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物に２５℃で１０分間、ＨＣｌ／ジオキサンを加えた。次に、残留物を減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。化合物（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（９３０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、８８．３４％収率、９７％純度、ＨＣｌ）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.97 - 1.14 (m, 2 H), 1.20 - 1.41 (m, 2 H), 1.44 - 1.62 (m, 3 H), 1.69 - 1.87 (m, 3 H), 1.93 - 2.13 (m, 2 H), 2.20 - 2.33 (m, 3 H), 2.80 - 3.02 (m, 1 H), 3.27 - 3.40 (m, 2 H), 3.52 - 3.56 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 3.88 (br d, J=11.51 Hz, 2 H), 6.42 - 6.48 (m, 1 H), 6.92 - 7.22 (m, 5 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ

）ｍ／ｚ　４８１．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

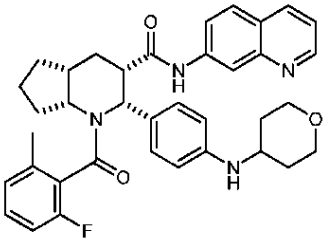
【０２９８】

ステップｃ）次に、（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸、ＨＡＴＵ（４７．４７ｍｇ、１２４．８５μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４０．３４ｍｇ、３１２．１３μｍｏｌ、５４．３７μＬ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に、２５℃で１０分間、１－メチルインダゾール－５－アミン（２２．９７ｍｇ、１５６．０６μｍｏｌ）を加え、次に、反応混合物を２５℃で２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、７分間）によって精製した。化合物（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１７ｍｇ、２５．５２μｍｏｌ、１５．５６％収率、９７％純度、ＨＣｌ）が、薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.21 - 1.33 (m, 2 H), 1.55 (br t, J=10.51 Hz, 1 H), 1.66 - 1.92 (m, 6 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 2.15 - 2.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 3.18 - 3.30 (m, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 3.98 (br d, J=11.88 Hz, 2 H), 4.03 - 4.07 (m, 3 H), 6.54 - 6.72 (m, 1 H), 7.06 (t, J=8.69 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.33 - 7.54 (m, 5 H), 7.84 - 7.99 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１０．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１０７）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（キノリン－７－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９０）の合成

【化１４７】



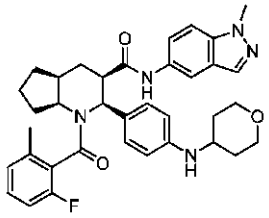
【０２９９】

表題化合物は、実施例Ｓ１０６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.17 - 1.46 (3 H, m), 1.47 - 1.93 (8 H, m), 2.07 - 2.37 (1 H, m), 2.10 - 2.22 (1 H, m), 2.23 - 2.38 (2 H, m), 2.45 (2 H, s), 3.36 - 3.47 (2 H, m), 3.67 - 3.89 (2 H, m), 3.92 - 4.04 (2 H, m), 6.67 - 6.91 (1 H, m), 7.02 - 7.14 (1 H, m), 7.15 - 7.24 (1 H, m), 7.33 - 7.46 (3 H, m), 7.85 - 8.02 (4 H, m), 8.25 - 8.34 (1 H, m), 8.88 - 9.15 (3 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０７．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１０８）

（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９１）の合成

【化１４８】



【０３００】

ステップａ）ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキシレート（１．２ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．７６ｍＬ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中溶液に、N_2下、PtO_2（１６０．１１ｍｇ、７０５．１１μｍｏｌ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で３時間、撹拌した。前の回分（４ｇ）をこの回分と合わせ、次に、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を飽和$NaHCO_3$（水性）１００ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１／０～１０／１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２．４ｇ）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (s, 9 H), 1.45 - 1.63 (m, 3 H), 1.75 - 1.91 (m, 3 H), 1.99 - 2.20 (m, 3 H), 2.78 (q, J=6.05 Hz, 1 H), 3.29 (td, J=6.54, 2.81 Hz, 1 H), 3.55 (br s, 2 H), 3.90 (d, J=5.63 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.38 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.38 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３１７．２（Ｍ＋H^+）。

【０３０１】

ステップｂ）ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．１ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロピラン－４－オン（４１７．６３ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ、３８３．１４μＬ）の混合物に、N_2下、０℃で$NaBH_3CN$（６５５．３６ｍｇ、１０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で６時間、撹拌し、次に、混合物に$NaBH_3CN$（４３６．９０ｍｇ、６．９５ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（３１３．１３ｍｇ、５．２１ｍｍｏｌ、２９８．２２μＬ）を加え、２０℃でさらに６時間、撹拌した。前の回分（１．５ｇ）をこの回分と合わせ、混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残留物を飽和$NaHCO_3$（２００ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５ｇ、粗製）が薄黄色油状物として得られた。粗製物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１／０～１０／１）によって精製すると、粗生成物（３．６ｇ、薄黄色油状物として）が得られ、次に、１Ｍ　ＨＣｌ（水性）１００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で洗浄した。液体層を飽和$NaHCO_3$（水性）（２００ｍＬ）に加え、次に、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２．０ｇ、４．９９ｍｍｏｌ、４０．００％収率）が得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 - 1.24 (m, 9 H), 1.39 - 1.59 (m, 5 H), 1.69 - 1.92 (m, 4 H), 2.00 - 2.06 (m, 3 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H),

2.76 - 2.83 (m, 1 H), 3.30 (td, J=6.57, 2.87 Hz, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 3 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 3.97 - 4.05 (m, 1 H), 6.50 - 6.61 (m, 2 H), 7.16 (d, J=8.44 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３０２】

ステップｃ）ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）を分取ＳＦＣ：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２（２５０ｍｍ×５０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：［０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ　ＥｔＯＨ］；Ｂ％：４５％～４５％、８分間によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、４２．４６％収率）（８００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、４０．００％収率、１００％ｅｅ）が白色固体として（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (s, 9 H), 1.35 - 1.46 (m, 2 H), 1.67 - 1.90 (m, 6 H), 1.98 - 2.14 (m, 5 H), 2.73 - 2.82 (m, 1 H), 3.28 (td, J=6.65, 3.01 Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 3 H), 3.89 (d, J=6.02 Hz, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.28 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））、およびｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、４０．０６％収率、９９％ｅｅ）が白色固体として得られた（^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (s, 9 H), 1.51 - 1.58 (m, 2 H), 1.67 - 1.90 (m, 6 H), 1.97 - 2.19 (m, 5 H), 2.72 - 2.82 (m, 1 H), 3.29 (td, J=6.65, 2.76 Hz, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 3 H), 3.90 (d, J=5.77 Hz, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 2 H), 6.55 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.15 (d, J=8.28 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$））。

【０３０３】

ステップｄ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）－フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、１２４．８３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３２．２７ｍｇ、２４９．６５μｍｏｌ、４３．４８μＬ）の混合物に、Ｎ$_2$下、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２０．４７ｍｇ、１１８．５９μｍｏｌ）を加えた。混合物を、０℃で１０分間、撹拌した。反応混合物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：メタノール＝２０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６５ｍｇ、１２１．１２ｕｍｏｌ、９７．０３％収率）が無色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５３７．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３０４】

ステップｅ）ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６５．００ｍｇ、１２１．１２μｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２５℃でＴＦＡ（３．２０ｇ、２８．１０ｍｍｏｌ、２．０８ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２．５時間、撹拌した。混合物を濃縮すると残留物が得られ、次に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）を加え、２５℃で１０分間、撹拌

し、次に濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、１１６．０５μｍｏｌ、９５．８２％収率、ＨＣｌ）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

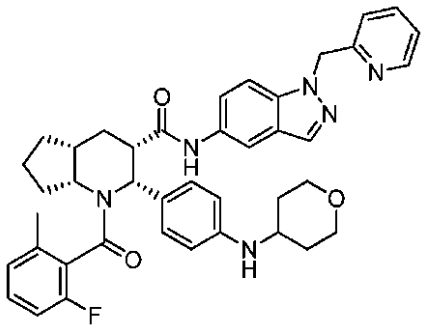
【０３０５】

ステップｆ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、１１６．０５μｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、N_2下、２０℃でＤＩＥＡ（４４．９９ｍｇ、３４８．１４μｍｏｌ、６０．６４μＬ）およびＨＡＴＵ（５２．９５ｍｇ、１３９．２６μｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１０分間、撹拌し、次に、１－メチルインダゾール－５－アミン（２５．６２ｍｇ、１７４．０７μｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１０時間、撹拌した。混合物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～５８％、１０分間によって精製した。（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルインダゾール－５－イル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、３１．８２μｍｏｌ、２７．４２％収率、９７％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.67 - 1.95 (m, 6 H), 2.03 - 2.17 (m, 2 H), 2.17 - 2.31 (m, 2 H), 2.34 - 2.51 (m, 2 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.70 - 3.87 (m, 2 H), 4.00 (br d, J=11.88 Hz, 2 H), 4.03 - 4.09 (m, 3 H), 6.56 - 6.77 (m, 1 H), 7.03 - 7.14 (m, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.35 - 7.55 (m, 5 H), 7.83 - 8.02 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１０９）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［１－（２－ピリジルメチル）インダゾール－５－イル］－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９２）の合成

【化１４９】



【０３０６】

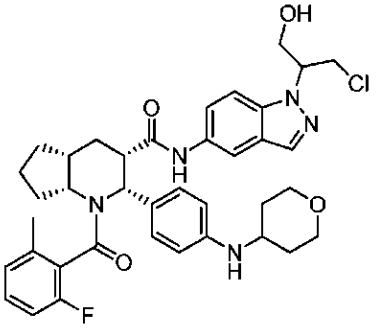
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.26 - 1.36 (m, 2 H) 1.45 - 1.65 (m, 2 H) 1.66 - 1.90 (m, 6 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.33 (m, 2 H) 2.43 (s, 2H) 3.25 (br dd, J=10.49, 5.13 Hz, 1 H) 3.37 - 3.53 (m, 2 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.99 (b

r d, J=9.30 Hz, 2 H) 5.93 - 6.08 (m, 2 H) 6.56 - 6.77 (m, 1 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.22 (m, 1 H) 7.36 - 7.72 (m, 6 H) 7.89 - 8.01 (m, 3 H) 8.02 - 8.20 (m, 2 H) 8.36 - 8.46 (m, 1 H) 8.82 (br d, J=5.96 Hz, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 687.3 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１１０）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－［１－［１－（クロロメチル）－２－ヒドロキシエチル］インダゾール－５－イル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９３）の合成

【化１５０】



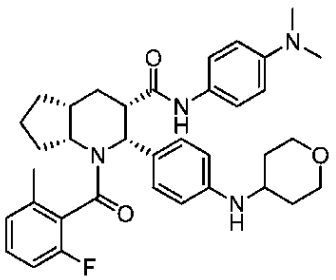
【０３０７】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.31 (br s, 4 H) 1.70 (br d, J=11.44 Hz, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 3 H) 1.96 (s, 1 H) 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.20 (s, 1 H) 2.26 (br d, J=9.06 Hz, 1 H) 2.43 (s, 2 H) 3.15 (s, 2 H) 3.69 - 3.88 (m, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 7 H) 6.54 - 6.71 (m, 1 H) 7.03 - 7.23 (m, 3 H) 7.36 - 7.45 (m, 4 H) 7.53 - 7.60 (m, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 2 H) 8.00 - 8.05 (m, 1 H)LC-MS: (ES) m/z 688.3 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１１１）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９４）の合成

【化１５１】



【０３０８】

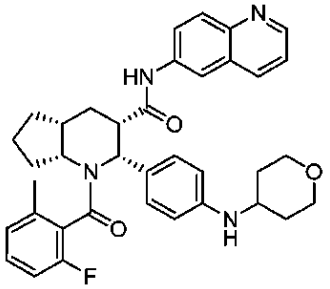
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 1.54 (br d, J=12.96 Hz, 1 H), 1.68 - 1.91 (m, 6 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.18 - 2.31 (m, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 3.31 (dt, J=3.27, 1.60 Hz, 8 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.73 - 4.05 (m, 4 H), 6.53 - 6.70 (m, 1 H), 7.01 - 7.20 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 3 H), 7.5

2 - 7.65 (m, 2 H), 7.69 - 7.82 (m, 2 H), 7.84 - 7.94 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１１２）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（キノリン－６－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９５）の合成

【化１５２】



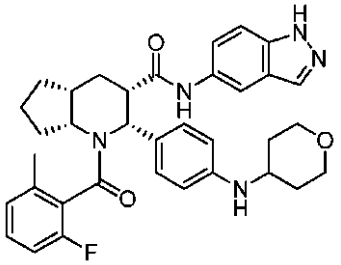
【０３０９】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.33 (br s, 3 H), 1.62 - 1.86 (m, 6 H), 2.08 - 2.31 (m, 4 H), 2.45 (s, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 1 H), 3.36 - 3.55 (m, 2 H), 3.74 - 4.14 (m, 4 H), 6.59 - 6.87 (m, 1 H), 7.03 - 7.25 (m, 2 H), 7.34 - 7.59 (m, 3 H), 7.84 - 8.12 (m, 3 H), 8.18 - 8.36 (m, 2 H), 8.65 - 8.89 (m, 1 H), 8.96 - 9.21 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１１３）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９６）

【化１５３】



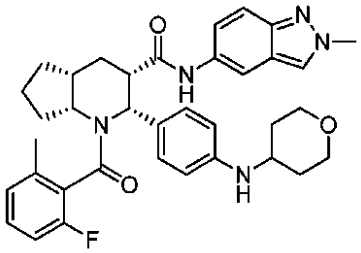
【０３１０】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.56 (br d, J=13.63 Hz, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 6 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.30 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 3.24 (br d, J=5.00 Hz, 2 H), 3.37 (br t, J=11.44 Hz, 2 H), 3.74 - 4.04 (m, 4 H), 6.55 - 6.72 (m, 1 H), 7.04 - 7.23 (m, 2 H), 7.36 - 7.58 (m, 5 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H), 8.02 - 8.13 (m, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

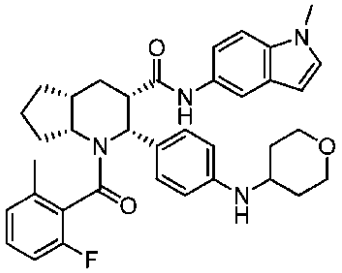
（実施例Ｓ１１４）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジ

ン－３－カルボキサミド（化合物番号９７）
【化１５４】

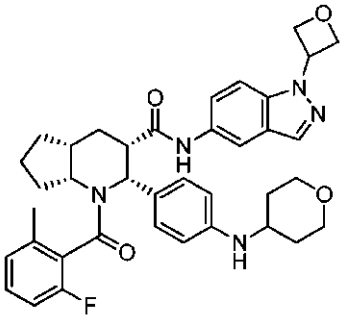


【０３１１】
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.28 (br d, J=7.50 Hz, 2 H), 1.43 - 1.64 (m, 2 H), 1.66 - 1.91 (m, 6 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.18 - 2.31 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.72 - 4.04 (m, 4 H), 4.21 - 4.30 (m, 3 H), 6.55 - 6.71 (m, 1 H), 7.03 - 7.20 (m, 2 H), 7.35 - 7.49 (m, 4 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 2 H), 7.97 - 8.13 (m, 1 H), 8.30 - 8.40 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１０．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
（実施例Ｓ１１５）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９８）
【化１５５】



【０３１２】
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.31 (br d, J=13.01 Hz, 2 H), 1.56 - 1.88 (m, 8 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 2 H), 3.16 - 3.26 (m, 1 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.67 - 3.84 (m, 5 H), 3.95 (br s, 2 H), 6.51 - 6.68 (m, 1 H), 7.03 - 7.19 (m, 4 H), 7.24 - 7.45 (m, 5 H), 7.53 - 7.78 (m, 1 H), 7.82 - 7.95 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
（実施例Ｓ１１６）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号９９）

【化１５６】



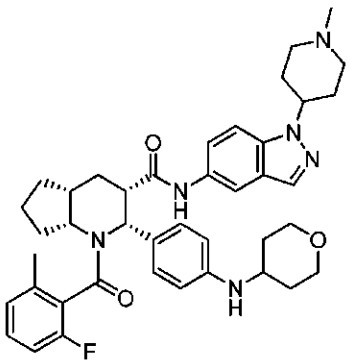
【０３１３】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.28 (br d, J=4.05 Hz, 2 H), 1.37 - 1.58 (m, 6 H), 1.70 (br s, 1 H), 1.95 (br d, J=11.44 Hz, 2 H), 2.12 - 2.31 (m, 3 H), 2.35 - 2.45 (m, 2 H), 3.09 (br s, 1 H), 3.40 - 3.57 (m, 3 H), 3.75 - 4.00 (m, 3 H), 4.59 (br s, 1 H), 5.10 - 5.21 (m, 4 H), 5.85 - 6.01 (m, 1 H), 6.55 - 6.66 (m, 3 H), 6.97 - 7.19 (m, 2 H), 7.35 - 7.53 (m, 4 H), 7.82 - 8.13 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６５２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１１７）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１００）

【化１５７】



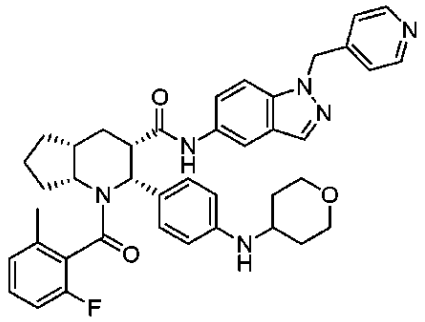
【０３１４】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.23 - 1.41 (m, 3 H), 1.55 - 1.85 (m, 7 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.26 (br d, J=13.83 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 - 2.56 (m, 2 H), 2.95 - 3.00 (m, 3 H), 3.23 (br dd, J=10.19, 5.66 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 4 H), 3.51 - 3.90 (m, 5 H), 3.95 (br s, 2 H), 6.56 - 6.77 (m, 1 H), 6.97 - 7.26 (m, 3 H), 7.27 - 7.39 (m, 1 H), 7.45 (d, J=8.58 Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.87 - 8.03 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６９３．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１１８）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（ピリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０１）

【化１５８】



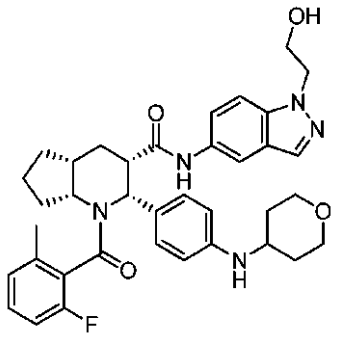
【０３１５】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.21 - 1.39 (m, 3 H), 1.48 - 1.90 (m, 8 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.27 - 2.63 (m, 3 H), 3.23 (dt, J=10.73, 5.36 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.68 - 4.02 (m, 4 H), 5.95 - 6.07 (m, 2 H), 6.57 - 6.79 (m, 1 H), 7.02 - 7.19 (m, 2 H), 7.36 - 7.54 (m, 4 H), 7.69 - 7.76 (m, 2 H), 7.88 - 8.01 (m, 2 H), 8.08 (br s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.75 - 8.79 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６８７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１１９）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０２）

【化１５９】



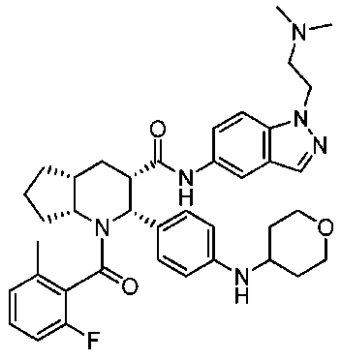
【０３１６】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.26 - 1.48 (m, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 6 H), 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 2 H), 2.44 (s, 2 H), 3.24 (br d, J=9.66 Hz, 2 H), 3.36 - 3.50 (m, 2 H), 3.76 - 4.08 (m, 6 H), 4.40 - 4.56 (m, 2 H), 6.53 - 6.76 (m, 1 H), 7.05 - 7.25 (m, 2 H), 7.36 - 7.65 (m, 5 H), 7.87 - 8.08 (m, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 640.3 (M+H$^+$).

（実施例Ｓ１２０）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－（１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０３）

【化１６０】



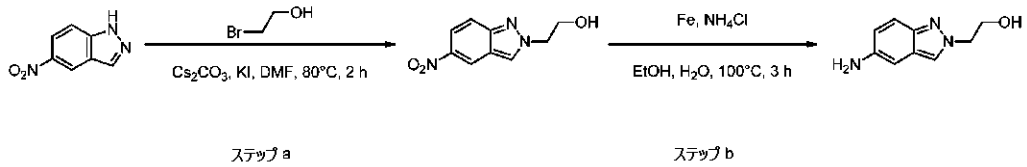
【０３１７】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.35 (br s, 2 H), 1.55 (br s, 1 H), 1.66 - 1.97 (m, 6 H), 2.13 (br d, J=9.66 Hz, 2 H), 2.20 - 2.35 (m, 2 H), 2.40 - 2.52 (m, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 3.25 (br s, 2 H), 3.36 - 3.50 (m, 2 H), 3.66 - 4.18 (m, 6 H), 4.64 - 4.81 (m, 2 H), 6.44 - 6.81 (m, 1 H), 7.04 - 7.27 (m, 2 H), 7.35 - 7.77 (m, 5 H), 7.83 - 8.19 (m, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 667.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１２１）

（（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－（２－ヒドロキシエチル）－２Ｈ－－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０４）

【化１６１】



ステップ a　　ステップ b

【０３１８】

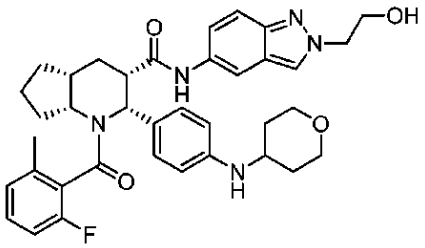
ステップａ）５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（１．４ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）および２－ブロモエタノール（１．３９ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ、７９２．１４μＬ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、Ｎ$_2$下、２０℃でＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（５．５９ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）およびＫＩ（１４２．４６ｍｇ、８５８．１９μｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）によって精製した。化合物２－（５－ニトロインダゾール－２－イル）エタノール（５２０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、２９．２５％収率）が、黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.88 (br s, 1 H), 4.19 (br s, 2 H), 4.57 - 4.73 (m, 2 H), 7.76 (d, J=9.38 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=9.51, 2.13 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.75 (d, J=2.13 Hz, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 208.1 ($M+H^+$).

【０３１９】

ステップｂ）２－（５－ニトロインダゾール－２－イル）エタノール（４７０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中溶液に、Ｆｅ（１．０１ｇ、１８．１５ｍｍｏｌ）およびＮＨ$_4$Ｃｌ（６０．６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、１００℃で３時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：メタノール＝１００／１～１０／１）によって精製した。化合物２－（５－アミノインダゾール－２－イル）エタノール（３１０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、７７．１２％収率

、１００％純度）が、薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.44 - 3.69 (m, 2 H), 4.06 - 4.13 (m, 2 H), 4.44 - 4.50 (m, 2 H), 6.78 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=9.03,2.01 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H) LC-MS: (ES) m/z 178.1 ($M+H^+$).

【化１６２】



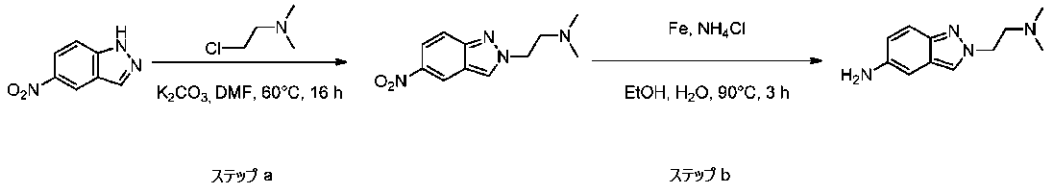
【０３２０】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.24 - 1.33 (m, 2 H), 1.56 (br d, J=15.77 Hz, 1 H), 1.68 - 1.93 (m, 6 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 3.18 - 3.30 (m, 2 H), 3.34 - 3.43 (m, 2 H), 3.75 - 4.10 (m, 6 H), 4.54 - 4.70 (m, 2 H), 6.56 - 6.74 (m, 1 H), 7.03 - 7.20 (m, 2 H), 7.36 - 7.67 (m, 5 H), 7.88 - 8.01 (m, 2 H), 8.10 - 8.24 (m, 1 H), 8.57 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４０．３（$M+H^+$）。

（実施例Ｓ１２２）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－（２－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２Ｈ－インダゾール－５－イル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０５）

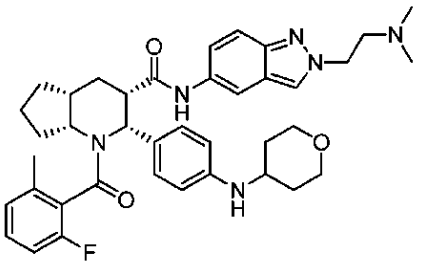
【化１６３】



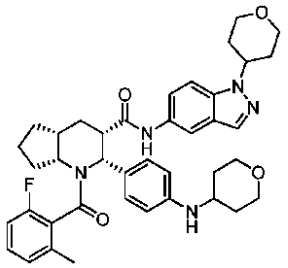
【０３２１】

ステップａ）５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（１．６５ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（４．３３ｇ、３１．３２ｍｍｏｌ）を加え、３０分後に、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン（２．３３ｇ、１６．１６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間、撹拌し、所望の生成物が検出されたことが示された。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ　１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＣＡＮ］；Ｂ％：３９％～４７％、７．２分間）によって精製した。化合物Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－ニトロインダゾール－２－イル）エタンアミン（N,N-dimethyl-2-(5-nitroindazol-2-yl)ethanemine）（０．４２ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１７．７２％収率、１００％純度）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 2.27 - 2.34 (m, 6 H), 2.98 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.64 (t, J=6.53 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J=9.54, 2.26 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.81 (d, J=1.76 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２３５．１（$M+H^+$）。

【０３２２】
ステップｂ）Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－ニトロインダゾール－２－イル）エタンアミン（０．４ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（５３４ｍｇ、９．５６ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（３２ｍｇ、５９８．２３μｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中溶液を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＥｔＯＨおよびH_2Oを除去した。残留物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製した。化合物２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－５－アミン（３１０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、９９％純度）が褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (s, 6 H), 2.89 (t, J=6.75 Hz, 2 H), 4.45 (t, J=6.82 Hz, 2 H), 6.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=9.01, 2.13 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=9.13 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２０５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。
【化１６４】



【０３２３】
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.26 - 1.36 (m, 2 H), 1.53 - 1.59 (m, 1 H), 1.70 - 1.90 (m, 6 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.18 - 2.32 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 6 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 3.76 - 4.04 (m, 6 H), 4.74 (br s, 2 H), 6.56 - 6.71 (m, 1 H), 6.99 - 7.18 (m, 2 H), 7.23 - 7.58 (m, 5 H), 7.89 - 8.04 (m, 3 H), 8.24 - 8.36 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６７．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。
（実施例Ｓ１２３）
（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－Ｎ－（１－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－５－イル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０６）
【化１６５】



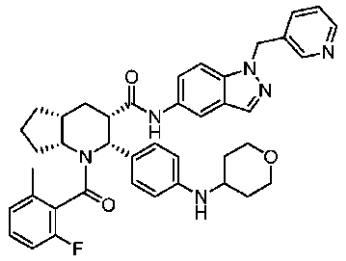
【０３２４】
表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.26 - 1.42 (m, 3 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.70 (br d, J=8.94 Hz, 2 H) 1.75 - 1.85 (m, 3 H) 1.94 (br d, J=12.99 Hz, 2 H) 2.08 - 2.16 (

m, 2 H) 2.20 (s, 1 H) 2.25 - 2.33 (m, 3 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.38 (br s, 2 H) 3.69 (br t, J=12.10 Hz, 3 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.96 - 4.15 (m, 5 H) 6.56 - 6.70 (m, 1 H) 7.01 - 7.23 (m, 3 H) 7.36 - 7.45 (m, 4 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 4 H) LC-MS: (ES) m/z 680.3 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１２４）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［１－（３－ピリジルメチル）インダゾール－５－イル］－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０７）の合成

【化１６６】



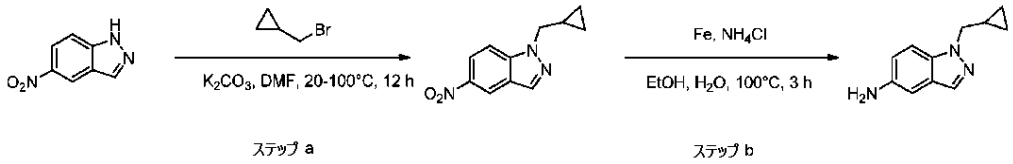
【０３２５】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.57 (br d, J=17.64 Hz, 1 H) 1.65 - 1.80 (m, 4 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.18 - 2.29 (m, 2 H) 2.39 - 2.47 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 1 H) 3.35 - 3.46 (m, 2 H) 3.69 - 3.90 (m, 2 H) 3.97 (br s, 2 H) 5.91 (br d, J=3.46 Hz, 2 H) 6.57 - 6.72 (m, 1 H) 6.58 - 6.72 (m, 1 H) 7.01 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 4 H) 7.61 - 7.70 (m, 1 H) 7.91 - 7.98 (m, 2 H) 7.99 - 8.08 (m, 2 H) 8.08 - 8.14 (m, 1 H) 8.38 - 8.45 (m, 1 H) 8.75 - 8.83 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６８７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１２５）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－［１－（シクロプロピルメチル）インダゾール－５－イル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０８）の合成

【化１６７】



【０３２６】

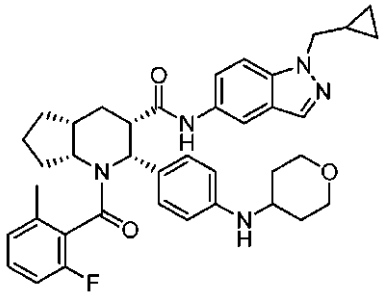
ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のブロモメチルシクロプロパン（１．９９ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ、１．４１ｍＬ）および５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２．００ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２０℃でK_2CO_3（５．０８ｇ、３６．７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×７μｍ；移動相：［水（０．０４％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、

１０分間）によって精製すると、１－（シクロプロピルメチル）－５－ニトロインダゾール（１．３ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、４８．８１％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.36 - 0.51 (m, 2 H) 0.54 - 0.69 (m, 2 H) 1.29 - 1.44 (m, 1 H) 4.32 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=9.29 Hz, 1H) 8.21 (s, 1 H) 8.27 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) LCMS: (ES) m/z 218.3(M+H$^+$).

【０３２７】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の１－（シクロプロピルメチル）－５－ニトロインダゾール（５００ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、１当量）、Ｆｅ（１．０３ｇ、１８．４１ｍｍｏｌ、８当量）およびNH_4Cl（６１．５６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、０．５当量）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物を、N_2雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌した。ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。１－（シクロプロピルメチル）インダゾール－５－アミン（４００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、９２．８１％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.33 - 0.48 (m, 2 H) 0.50 - 0.64 (m, 2 H) 1.23 - 1.40 (m, 1 H) 3.09 (br s, 3 H) 4.22 (d, J=6.78 Hz, 2 H) 6.90(br d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) LCMS: (ES) m/z 188.3(M+H$^+$).

【化１６８】



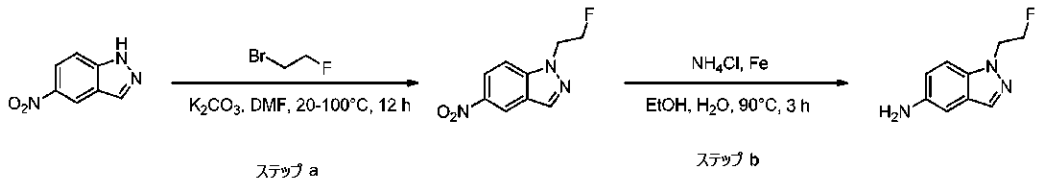
【０３２８】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 0.42 (br d, J=5.02 Hz, 2 H) 0.56 (br d, J=8.28 Hz, 2 H) 1.26 - 1.48 (m, 5 H) 1.51 - 1.89 (m, 8 H) 2.12 (br d,J=8.28 Hz, 2 H) 2.20 (s, 1 H) 2.28 (s, 1 H) 2.44 (s, 2 H) 3.13 - 3.30 (m, 1 H) 3.77 (br d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.98 (br s, 3 H) 4.26 - 4.33 (m, 2 H) 6.54 - 6.72 (m, 1H) 7.00 - 7.32 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 4 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 4 H) LCMS:(ES) m/z 687.3(M+H$^+$).

（実施例Ｓ１２６）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－Ｎ－［１－（２－フルオロエチル）インダゾール－５－イル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ－［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１０９）の合成

【化１６９】



【０３２９】

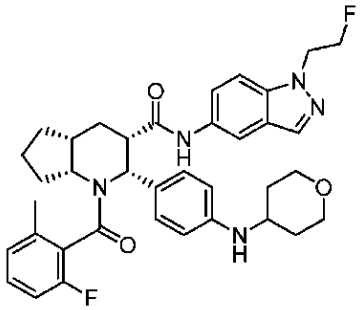
ステップａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－フルオロエタン（１．８７ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）および５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（２．００ｇ、１２．２６

ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２０℃でK_2CO_3（３．３９ｇ、２４．５２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５５％、８分間）によって精製すると、１－（２－フルオロエチル）－５－ニトロインダゾール（１．４ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、５４．５９％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.69 - 4.75 (m, 1 H) 4.78 (t, J=4.64 Hz, 1 H) 4.82 - 4.87 (m, 1 H) 4.96 (t, J=4.64 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=9.29 Hz,1 H) 8.28 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=1.51 Hz, 1 H) LCMS: (ES) m/z 210.6($M+H^+$).

【０３３０】

ステップｂ）ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（２．５ｍＬ）中の１－（２－フルオロエチル）－５－ニトロインダゾール（４００ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（５１．１４ｍｇ、９５６．１３μｍｏｌ）およびＦｅ（８５４．３２ｍｇ、１５．３０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してＮ$_2$でパージすることを３回行い、次に、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、９０℃で３時間、撹拌し、ろ過し、次に、濃縮すると、所望の生成物が得られた。１－（２－フルオロエチル）インダゾール－５－アミン（３００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、８７．５５％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.58 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 4.64 (t, J=4.89 Hz, 1 H) 4.77 (t, J=5.02 Hz, 1 H) 4.88 (t, J=5.02 Hz, 1 H) 6.86 - 6.96(m, 2 H) 7.29 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) LCMS: (ES) m/z 180.1($M+H^+$).

【化１７０】



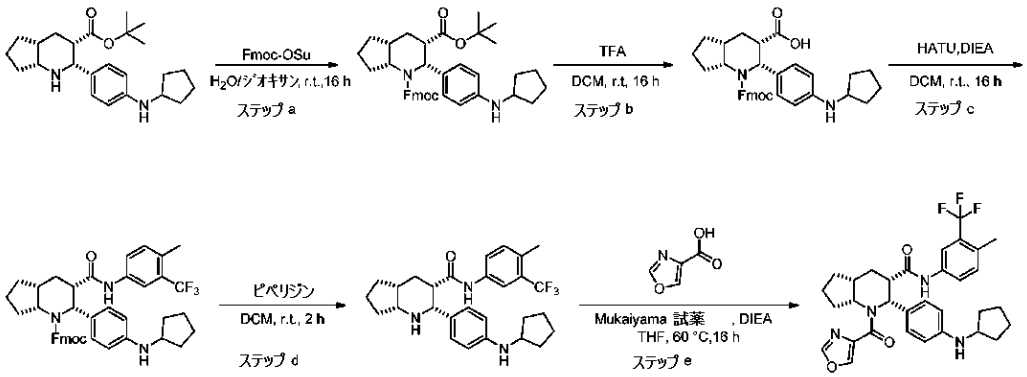
【０３３１】

表題化合物は、実施例Ｓ１０８と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.30 - 1.48 (m, 3 H) 1.52 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 3 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.20 (s, 1H) 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 2.43 - 2.48 (m, 2 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.72 - 4.01 (m, 4 H) 4.62 - 4.79 (m, 4 H) 6.56 - 6.70 (m, 1 H) 7.01 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 4 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.92 - 8.02 (m, 4 H) LCMS: (ES) m/z 643.3($M+H^+$).

（実施例Ｓ１２７）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－１－（オキサゾール－４－カルボニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１０）の合成

【化１７１】



【０３３２】

ステップａ）ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（７００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（２９０．５４ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、１３４．５１μＬ）のＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）中溶液を加え、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（５８３．３４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３／１）によって精製すると、化合物ｃｉｓ－３－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル）=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－１，３－ジカルボキシレート（１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、９５．３０％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 0.94 (1 H, br s) 1.23 (8 H, s) 1.40 (5 H, dt, J=12.11, 5.87 Hz) 1.47 - 1.80 (8 H, m) 1.87 (3 H, br s) 2.68 (1 H, br s) 3.55- 3.84 (2 H, m) 4.25 - 4.37 (1 H, m) 4.43 - 4.68 (2 H, m) 5.48 (2 H, d, J=6.53 Hz) 6.36 (2 H, br d, J=7.78 Hz) 6.77 (2 H, br d, J=7.53 Hz) 7.23 - 7.47 (4 H, m)7.64 (2 H, br d, J=7.03 Hz) 7.83 - 7.93 (2 H, m).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０７．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３３３】

ステップｂ）ｃｉｓ－３－ｔｅｒｔ－ブチル=１－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル）=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－１，３－ジカルボキシレート（１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。次に、ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ（１．８８ｇ、１６．４８ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ）を加えた。そして、混合物を１５℃で２時間、撹拌した。混合物を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物にＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、化合物ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（９００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、９９．１７％収率）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 0.78 (1 H, br s), 1.31 - 1.67 (6 H, m), 1.68 - 2.12 (10 H, m), 2.80 (1 H, br s), 3.62 - 4.05 (2 H, m), 4.23 (1 H, br s), 4.47 - 4.80 (2 H, m), 537 - 5.96 (1 H, m), 6.99 - 7.20 (4 H, m), 7.25 - 7.41 (4 H, m), 7.53 (2 H, br d, J=7.34 Hz), 7.72 (2 H, br d, J=7.34 Hz), 9.43 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３３４】

ステップｃ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（０．９ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）および４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（３４３．５０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、２８１．５６μＬ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。次に、ＤＩＥＡ（５２８．０５ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、７１１．６６ｕＬ、２．５当量）およびＨＡＴＵ（７４５．７０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）に加え、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～２／１）によって精製すると、化合物ｃｉｓ－９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、８６．４４％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 - 1.51 (5 H, m), 1.53 - 1.75 (8 H, m), 1.79 - 2.02 (5 H, m), 2.41 (3 H, br s), 2.77 (1 H, br s), 3.51 - 3.77 (2 H, m), 4.25 (2 H, br s) 4.50 - 4.70 (2 H, m), 5.42 - 5.88 (1 H, m), 6.40 (2 H, d, J=8.53 Hz), 6.88 - 7.10 (2 H, m), 7.17 (1 H, br d, J=8.03 Hz), 7.28 - 7.60 (8 H, m), 7.73(2 H, br d, J=6.02 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０８．３（Ｍ＋H^+）。

【０３３５】

ステップｄ）ｃｉｓ－９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。次に、ピペリジン（８６２．２０ｍｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間、撹拌した。次に、ピペリジンのさらなる一部（８６２．２０ｍｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加え、混合物を２０℃でさらに１時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン１０ｍＬで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１００／０～１００／１）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（５５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、７６．９７％収率、９６％純度）が淡黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 - 1.45 (2 H, m), 1.59 - 1.94 (1 H, m), 1.94 (1 H, dt, J=12.65, 6.27 Hz), 2.04 - 2.16 (1 H, m), 2.17 - 2.34 (2H, m), 2.38 (3 H, d, J=1.22 Hz), 2.76 - 2.83 (1 H, m), 3.40 (1 H, br t, J=4.03 Hz), 3.58 (1 H, br s), 3.64 - 3.74 (1 H, m), 3.89 (1 H, d, J=2.69 Hz), 6.49 (2 H, d,J=8.56 Hz), 7.06 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.10 - 7.17 (1 H, m), 7.55 (1 H, dd, J=8.31, 1.71 Hz), 7.64 (1 H, d, J=1.96 Hz) 11.17 (1 H, s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８６．３（Ｍ＋H^+）。

【０３３６】

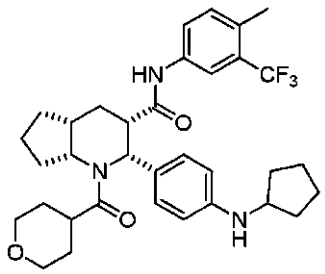
ステップｅ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３０ｍｇ、６１．７８μｍｏｌ）およびオキサゾール－４－カルボン酸（６．９９ｍｇ、６１．７８

μｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解した。次に、２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウムヨージド（２３．６８ｍｇ、９２．６７μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２３．９５ｍｇ、１８５．３４μｍｏｌ、３２．２８μＬ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、９分間）によって精製すると、化合物ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－（オキサゾール－４－カルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１３ｍｇ、１８．８１μｍｏｌ、３０．４４％収率、８４％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.29 - 1.45 (1 H, m), 1.49 - 1.75 (9 H, m), 1.77 - 2.15 (1 H, m), 1.77 - 2.15 (8 H, m), 2.30 (1 H, br s), 2.43 (4 H, d,J=1.25 Hz), 3.09 - 3.25 (1 H, m), 3.92 (1 H, br t, J=6.90 Hz), 4.76 - 4.88 (1 H, m), 6.55 (1 H, br s), 7.22 - 7.33 (3 H, m), 7.56 (1 H, br d, J=8.28 Hz), 7.66 (2 H, brs), 7.86 (1 H, d, J=2.26 Hz), 8.29 (1 H, s), 8.40 (1 H, br s), 10.12 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１２８）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１１）の合成

【化１７２】



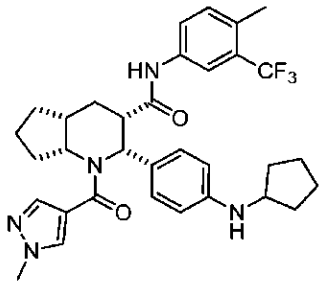
【０３３７】

表題化合物は、実施例Ｓ１２７と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.67 (br s, 5 H), 1.81 (br d, J=12.55 Hz, 6 H), 1.93 - 2.11 (m, 5 H), 2.25 - 2.61 (m, 7 H), 3.00 - 3.27 (m, 2 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 3.90 (br d, J=7.78 Hz, 1 H), 3.98 (br s, 2 H), 4.17 - 4.49 (m, 1 H), 4.51 - 4.80 (m, 1 H), 6.25 (br d, J=5.77 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.30 - 7.45 (m, 3 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H), 7.79 - 7.91 (m, 1 H), 10.01 - 10.32 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９８．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１２９）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１２）の合成

【化１７３】



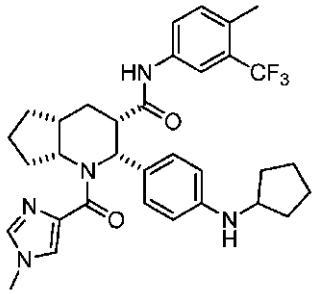
【０３３８】

表題化合物は、実施例Ｓ１２７と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 0.78 (2 H, br s), 1.28 - 1.33 (2 H, m), 1.42 - 1.52 (5 H, m), 1.67 - 1.78 (5 H, m), 2.12 - 2.25 (2 H, m), 2.31 (3 H, d, J=1.22 Hz), 2.90 - 3.00 (1 H, m), 3.60 (1 H, quin, J=6.24 Hz), 3.72 (3 H, s), 4.22 - 4.32 (1 H, m), 4.50 (1 H, br s), 5.17 - 5.25 (1 H, m), 6.46 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.85 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.18 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.44 - 7.53 (1 H, m), 7.57 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J=1.71 Hz), 7.76 (1 H, s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３０）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１３）の合成

【化１７４】



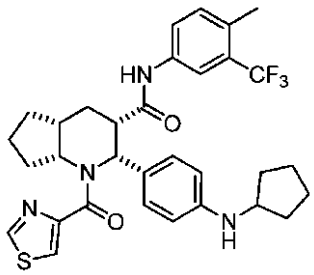
【０３３９】

表題化合物は、実施例Ｓ１２７と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 0.65 - 0.90 (6 H, m), 1.19 (7 H, br s), 1.78 - 1.91 (4 H, m), 1.96 - 2.15 (3 H, m), 2.30 (3 H, d, J=0.98 Hz), 2.98 (1 H, br s), 3.54 - 3.62 (1 H, m), 3.66 (3 H, s), 4.50 (1 H, s), 4.56 - 4.71 (1 H, m), 6.32 - 6.46 (3 H, m), 7.04 (1 H, br s), 7.17 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.38 (1 H, br s), 7.45 (1 H, br d, J=8.31 Hz), 7.58 (1 H, br s) 7.71 (1 H, s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３１）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－１－（チアゾール－４－カルボニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１４）の合成

【化１７５】



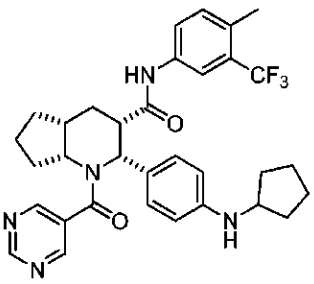
【０３４０】

表題化合物は、実施例Ｓ１２７と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.21 - 1.63 (13 H, m), 1.76 - 2.20 (5 H, m), 2.30 (3 H, d, J=1.47 Hz), 2.99 (1 H, br s), 3.17 - 3.27 (2 H, m), 3.60 (1 H, br t, J=6.11 Hz), 4.14 (1 H, br s), 6.41 (3 H, br s), 7.15 (3 H, br d, J=8.31 Hz), 7.42 (1 H, br d, J=7.34 Hz), 7.68 (1 H, br s), 8.95 (1 H, d, J=1.96 Hz).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９７．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３２）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－１－（ピリミジン－５－カルボニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１５）の合成

【化１７６】



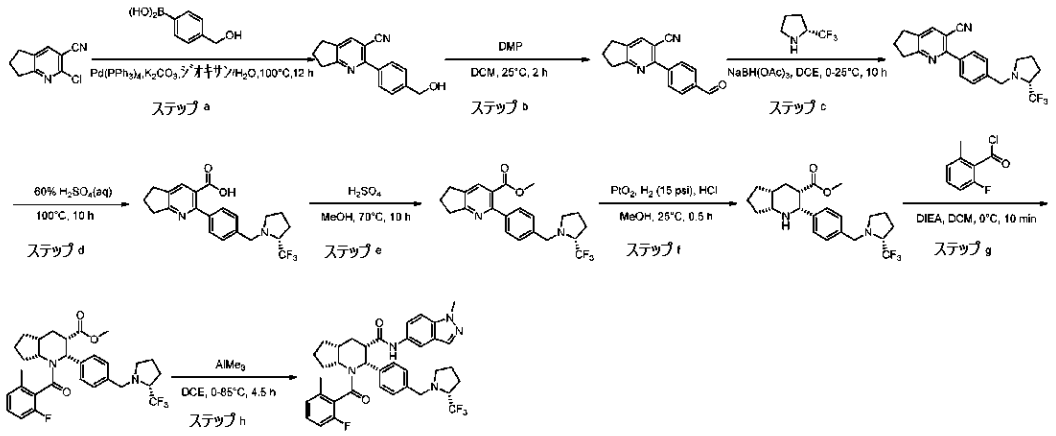
【０３４１】

表題化合物は、実施例Ｓ１２７と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.29 - 1.42 (1 H, m), 1.44 - 1.64 (4 H, m), 1.71 (7 H, br s), 1.86 (4 H, br s), 2.01 (4 H, br s), 2.42 (5 H, s), 3.19 - 3.27 (2 H, m), 3.97 (1 H, br s), 7.30 (1 H, d, J=8.03 Hz), 7.43 (3 H, br d, J=7.28 Hz), 7.55 (2 H, br d, J=6.78 Hz), 7.61 - 7.96 (3 H, m), 10.10 (1 H, br s).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３３）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＲ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１６）の合成

【化１７７】



【０３４２】

ステップａ）２－クロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１ｇ、５．６０ｍｍｏｌ）、［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸（１．１１ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６４６．９４ｍｇ、５５９．８５μｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．３２ｇ、１６．８０ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）中溶液に、次に、反応混合物を１００℃で１２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）を用いて残留物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物にＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）を加え、ＨＣｌでｐＨ＝５へと酸性にし、次に、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。次に、水相を飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（水性）（５０ｍｌ）でｐＨ＝８に調節し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物２－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（１．２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ、８３．９２％収率、９８％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.14 - 2.31 (m, 3 H), 3.04 (t, J=7.58 Hz, 2 H), 3.14 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 7.48 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.77 - 7.91 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２５１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４３】

ステップｂ）ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］－ピリジン－３－カルボニトリル（６００ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、０℃でＤＭＰ（１．５３ｇ、３．６０ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間、撹拌した。反応混合物を２５℃でＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$（水性）２０ｍＬの添加によりクエンチし、次にＮａＨＣＯ$_3$（水性）２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物２－（４－ホルミルフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（５９０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、９４．１８％収率、９５％純度）が薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２４９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４４】

ステップｃ）ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の２－（４－ホルミルフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（３８０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）および（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン（４２５．８５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ$_2$下、０℃でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９７３．１５ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１０時間、撹拌した。反応混合物を２５℃で飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液２０ｍＬの添加によりクエンチし、次に、飽和ＮａＨＣ

O_3溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１００／１～５／１）よって精製し、２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（３００ｍｇ、８０７．７６ｕｍｏｌ、５２．７８％収率）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 0.85 - 0.92 (m, 1 H) 1.27 (br s, 1 H) 1.73 - 1.92 (m, 1 H) 1.75 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.09 (m, 2 H) 2.24 (quin, J=7.64 Hz, 2 H) 2.35 - 2.46 (m, 1 H) 3.00 - 3.06 (m, 2 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.26 - 3.34 (m, 1 H) 3.69 (d, J=13.45 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=13.69 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 7.67 - 7.95 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３７２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４５】

ステップｄ）２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボニトリル（２８０ｍｇ、７５３．９１μｍｏｌ）のH_2SO_4（３ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中溶液に、次に、反応混合物を１００℃で１０時間、撹拌した。この反応物を飽和$NaHCO_3$溶液でｐＨ＝４に調節し、反応混合物を凍結乾燥した。次に、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を加え、ろ過すると、ろ液が得られた。ろ液を減圧下で濃縮してＭｅＯＨを除去し、粗生成物を得た。化合物２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（５００ｍｇ、粗製物、Na_2SO_4を含有する）が、黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３９１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４６】

ステップｅ）次に、２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、２５℃でH_2SO_4（２０．５１ｍｇ、２０４．９２μｍｏｌ、１１．１５μＬ、９８％純度）を加え、次に、反応混合物を７０℃で１０時間、撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（水性）（１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗製物が得られた。化合物メチル＝２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２０１ｍｇ、粗製）が、黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４７】

ステップｆ）メチル＝２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１８０ｍｇ、４４５．０８μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（４Ｍ、２２２．５４μＬ）を加え、次に、PtO_2（３０．３２ｍｇ、１３３．５２μｍｏｌ）を加えた。次に、反応混合物をH_2下（１５Ｐｓｉ）、２５℃で０．５時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製した。化合物メチル＝２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１００ｍｇ、粗製）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４１１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３４８】

ステップｇ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中のメチル＝２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフル

オロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９９ｍｇ、２４１．１９μｍｏｌ）および塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（４９．９５ｍｇ、２８９．４２μｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃でＤＩＥＡ（６２．３４ｍｇ、４８２．３７μｍｏｌ、８４．０２μＬ）を加えた。混合物を、０℃で１０分間、撹拌した。反応物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製した。化合物メチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１３０ｍｇ、粗製）が、無色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

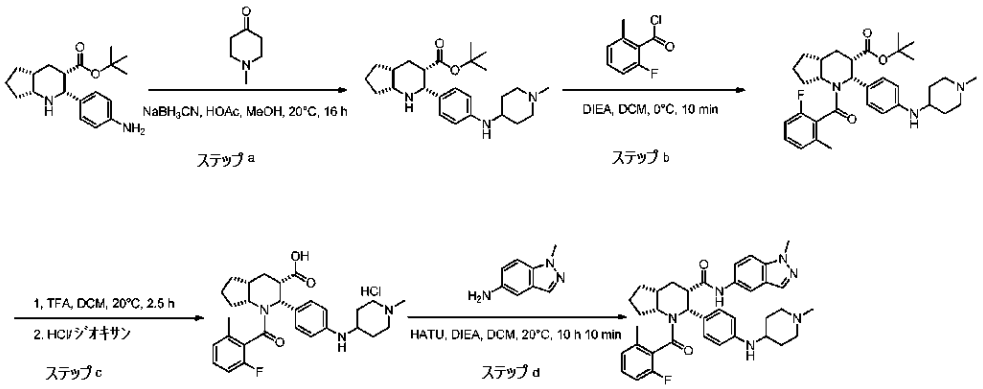
【０３４９】

ステップｈ）１－メチルインダゾール－５－アミン（４３．７５ｍｇ、２９７．３０μｍｏｌ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液に、０℃で$Al(CH_3)_3$（トルエン中）（２Ｍ、１７８．３８μＬ）を加えた。３０分間、撹拌した後、メチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６５ｍｇ、１１８．９２μｍｏｌ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を８５℃で４時間、撹拌した。反応物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相：［水（０．０５％NH_3H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＣＡ　Ｎ］；Ｂ％：６０％～９０％、８分間）によって精製した。１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルインダゾール－５－イル）－２－［４－［［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１０ｍｇ、１４．８１μｍｏｌ、１２．４５％収率、９８％純度）が、白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.15 - 1.38 (m, 2 H), 1.39 - 1.62 (m, 2 H), 1.64 - 1.84 (m, 3 H), 1.87 - 2.32 (m, 6 H), 2.34 - 2.49 (m, 3 H), 2.80 - 2.92 (m, 1 H), 3.16 (br dd, J=9.79, 5.52 Hz, 1 H), 3.34 (br s, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 1 H), 3.72 - 3.97 (m, 1 H), 3.98 - 4.17 (m, 4 H), 6.65 - 6.84 (m, 1 H), 7.01 - 7.21 (m, 2 H), 7.29 (br d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.34 - 7.58 (m, 3 H), 7.63 - 7.87 (m, 2 H), 7.93 (d, J=11.80 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１３４）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（１－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１７）の合成

【化１７８】



【０３５０】

ステップａ）ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１５０ｍｇ、４７４．０３μｍｏｌ）および１－メチルピペリジン－４－オン（６４．３７ｍｇ、５６８．８３μｍｏｌ、６６．１５μＬ）の混合物に、N_2下、２０℃でＡｃＯＨ（２８．４７ｍｇ、４７４．０３μｍｏｌ、２７．１１μＬ）および$NaBH_3CN$（８９．３７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を飽和$NaHCO_3$（水性）（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール：$NH_3・H_2O$＝１０：１：０．１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（７５ｍｇ、１７２．２７ｕｍｏｌ、３６．３４％収率、９５％純度）が薄黄色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 1.39 - 1.64 (m, 6 H), 1.72 - 1.95 (m, 10 H), 1.99 - 2.09 (m, 5 H), 2.11 - 2.20 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 3 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 3.91 (d, J=5.50 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.63 Hz, 2 H), 7.14 (d, J=8.38 Hz, 2 H).LC-MS: (ES) m/z 414.3 ($M+H^+$).

【０３５１】

ステップｂ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（７０ｍｇ、１６９．２５μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４３．７５ｍｇ、３３８．５０μｍｏｌ、５８．９６μＬ）の混合物に、N_2下、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２７．７５ｍｇ、１６０．７９μｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間、撹拌した。反応混合物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール：$NH_3・H_2O$＝１０：１：０．１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６４ｍｇ、１１６．４２μｍｏｌ、６８．７９％収率、１００％純度）が無色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５０．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５２】

ステップｃ）ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６４ｍｇ、１１６．４２μｍｏｌ）の混合物に、N_2下、２０℃でＴＦ

Ａ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で２．５時間、撹拌した。混合物を濃縮すると残留物が得られ、次に、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）を加え、２０℃で１０分間、撹拌し、次に濃縮すると、１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンター［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、１１３．１９μｍｏｌ、９７．２２％収率、ＨＣｌ）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４９４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

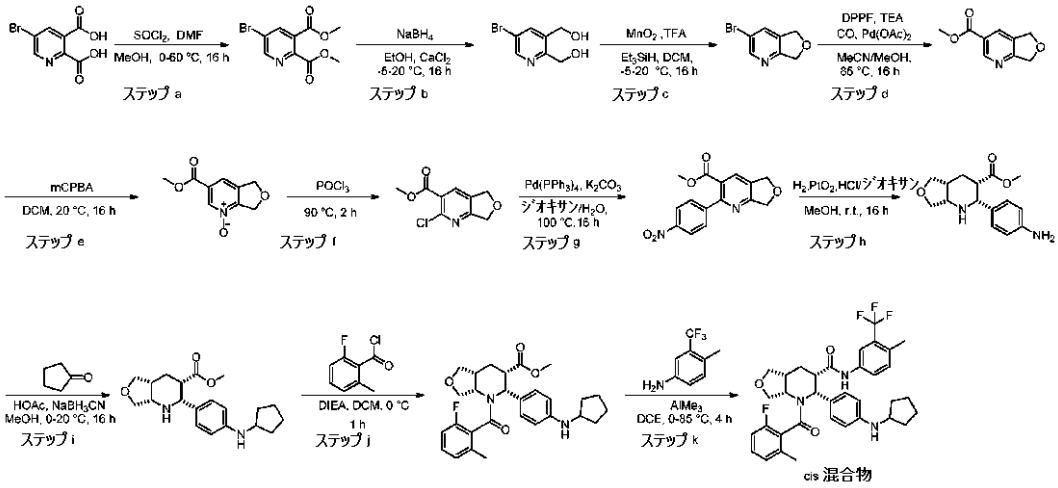
【０３５３】

ステップｄ）ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、１１３．１９μｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に、N_2下、２０℃でＨＡＴＵ（５１．６５ｍｇ、１３５．８３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４３．８９ｍｇ、３３９．５８μｍｏｌ、５９．１５μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１０分間、撹拌し、次に、１－メチルインダゾール－５－アミン（２４．９９ｍｇ、１６９．７９μｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１０時間、撹拌した。混合物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～５８％、１０分間によって精製すると、１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルインダゾール－５－イル）－２－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）アミノ］フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、３０．３４μｍｏｌ、２６．８０％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.18 - 1.45 (m, 3 H), 1.48 - 1.64 (m, 2 H), 1.78 (br s, 1 H), 2.01 - 2.16 (m, 4 H), 2.22 - 2.35 (m, 3 H), 2.44 (s, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.51 - 3.70 (m, 3 H), 3.77 - 3.96 (m, 2 H), 4.05 - 4.11 (m, 3 H), 6.58 - 6.74 (m, 1 H), 7.03 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 - 7.58 (m, 5 H), 7.75 - 8.11 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２３．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１３５）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１８）の合成

【化１７９】



【０３５４】

ステップａ）５－ブロモピリジン－２，３－ジカルボン酸（５０ｇ、２０３．２４ｍｍ

ｏｌ）のＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中溶液に、０℃でＳＯＣｌ$_2$（１４５．０８ｇ、１．２２ｍｏｌ、８８．４６ｍＬ）およびＤＭＦ（２．９７ｇ、４０．６５ｍｍｏｌ、３．１３ｍＬ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～４／１）によって精製すると、化合物５－ブロモピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチル（４７．５ｇ、１７３．３１ｍｍｏｌ、８５．２８％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.53 (br s, 2 H), 4.64 (d, J=4.89 Hz, 2 H), 5.17 (br s, 1 H), 5.43 (br t, J=5.50 Hz, 1 H), 7.94 - 8.02 (m, 1 H), 8.50 (d, J=2.20 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２７３．９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５５】

ステップｂ）５－ブロモピリジン－２，３－ジカルボン酸ジメチル（４２ｇ、１５３．２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５００ｍＬ）中溶液に、－５℃でＮａＢＨ$_4$（２８．９９ｇ、７６６．２３ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。次に、ＥｔＯＨ（１５０ｍＬ）中のＣａＣｌ$_2$（１５．３１ｇ、１３７．９２ｍｍｏｌ）を－５℃でゆっくりと滴下添加した。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。混合物を、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５００ｍＬ、ｐＨ約２～３）のゆっくりとした添加によってクエンチした。混合物を２時間、撹拌した後、濃縮すると残留物が得られた。ｐＨ＝７になるまで、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水性混合物をＥｔＯＡｃ　９００ｍＬ（４５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：メタノール：ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ＝５０：１：０．１～１０：１：０．１、プレート２）によって精製すると、［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］メタノール（２２ｇ、１００．９０ｍｍｏｌ、６５．８４％収率）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.53 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 7.99 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.20 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２１７．９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５６】

ステップｃ）［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］メタノール（２１ｇ、９６．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００ｍＬ）中溶液に、－５℃でＭｎＯ$_2$（４１．８７ｇ、４８１．５５ｍｍｏｌ）を加え、次に、ＴＦＡ（１６４．７２ｇ、１．４４ｍｏｌ、１０６．９６ｍＬ）を加えた。次に、トリエチルシラン（５０．３９ｇ、４３３．３９ｍｍｏｌ、６９．２２ｍＬ）を１５分間かけて滴下添加した。次に、混合物を０℃で１時間、撹拌した。混合物を２０℃で１４時間４５分、撹拌した。反応混合物に５０ｍｌのＨ$_2$Ｏを加え、次に、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）でｐＨ約７～８へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～０／１、プレート２）によって精製すると、３－ブロモ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン（４．７ｇ、２２．５６ｍｍｏｌ、２３．４２％収率、９６％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.02 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 5.15 (d, J=0.73 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 8.54 (d, J=0.98 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２００．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５７】

ステップｄ）ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン（５．７ｇ、２８．５０ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＦ（４．７４ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（８．６５ｇ、８５．４９ｍｍｏｌ、１１．９０ｍＬ）およびＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（９５９．６２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の混合物を脱気してＣＯ（５０ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をＣＯ雰囲気下、８０℃で３２時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３

／１～３／２）によって精製すると、メチル=５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４．３ｇ、２３．０４ｍｍｏｌ、８０．８５％収率、９６％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (s, 3 H), 5.12 (t, J=1.83 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H). ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１８０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５８】

ステップｅ）メチル=５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４．３ｇ、２４．００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）中溶液に、０℃でｍ－ＣＰＢＡ（９．０１ｇ、４４．４０ｍｍｏｌ、８５％純度）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を０℃でNa_2SO_3（１０％）４５ｍＬの添加によってクエンチし、次に、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物であるメチル=１－オキシド－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イウム－３－カルボキシレート（４．８ｇ、粗製）が薄黄色固体として得られ、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (s, 3 H), 5.24 - 5.30 (m, 4 H), 7.74 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H). ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１９６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３５９】

ステップｆ）$POCl_3$（２７．９０ｇ、１８１．９３ｍｍｏｌ、１６．９１ｍＬ）にメチル=１－オキシド－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イウム－３－カルボキシレート（２ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、$POCl_3$を除去した。残留物を$NaHCO_3$水溶液（８０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、メチル=２－クロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（７５０ｍｇ、３．４４ｍｍｏｌ、４１．９７％収率、９８％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (s, 3 H), 5.07 (t, J=1.83 Hz, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 8.05 (s, 1 H). ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２１４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３６０】

ステップｇ）ジオキサン（５０ｍＬ）中のメチル=２－クロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２．１ｇ、９．８３ｍｍｏｌ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（２．９５ｇ、１７．７０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１．１４ｇ、９８３．０７μｍｏｌ）およびK_2CO_3（２Ｍ、１７．２０ｍＬ）の混合物を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去し、次に、ＥｔＯＡｃ　１６０ｍＬ（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～２／１、プレート２）によって精製すると、メチル=２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２．６ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、７０．４７％収率、８０％純度）が薄褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3 H), 5.16 (d, J=1.47 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 7.67 - 7.69 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.32 (d, J=8.80 Hz, 2H). ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３０１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３６１】

ステップｈ）ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル=２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１．６８ｇ、４．７６

ｍｍｏｌ）、PtO_2（４３１．９８ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２．３８ｍＬ）の混合物を脱気してH_2（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をH_2雰囲気下、２０℃で４時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。前の回分と合わせた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール：$NH_3・H_2O$＝１００：１：０．１～２０：１：０．１）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（９０％純度）（１．６７ｇ）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 2.21 - 2.28 (m, 1 H), 2.87 - 2.93 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 3.85 - 3.93 (m, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 6.61 - 6.67 (m, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２７７．２（Ｍ＋H^+）。

【０３６２】

ステップｉ）ｃｉｓ－メチル=２－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノン（３０４．００ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、３２０．００μＬ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でCH_3COOH（２０８．６３ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、１９８．６９μＬ、１．２当量）および$NaBH_3CN$（７２７．７３ｍｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。混合物に、$NaBH_3CN$のさらなる一部（１８１．９３ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）およびCH_3COOH（１０５．００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１００μＬ）を加え、次に、２０℃でさらに４時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１００／１、プレート２）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８２０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、７４．０１％収率、９０％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (br dd, J=11.74, 6.11 Hz, 2 H), 1.59 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 - 1.73 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 3 H), 2.11 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.89 (q, J=5.95 Hz, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.73 - 3.80 (m, 3 H), 3.86 - 3.92 (m, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 6.51 - 6.57 (m, 2 H), 7.11 (d, J=8.56 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４５．２（Ｍ＋H^+）。

【０３６３】

ステップｊ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、５８０．６４μｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２６２．６５ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、３５３．９８μＬ）を加え、次にＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（１００．２１ｍｇ、５８０．６４μｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を０℃で３時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝５０／１、プレート２）によって精製すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ

；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、７分間）によってさらに精製した。溶出物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、純粋な生成物ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１１０ｍｇ、２２４．３２ｕｍｏｌ、３８．６３％収率、９８％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 - 0.93 (m, 2 H), 1.45 (ddd, J=19.45, 13.05, 6.15 Hz, 3 H), 1.62 (br d, J=5.27 Hz, 2 H), 1.68 - 1.76 (m, 2 H), 2.02 (br dd, J=12.92, 6.15 Hz, 2 H), 2.29 - 2.38 (m, 3 H), 2.85 - 3.06 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 3.31 (br t, J=8.53 Hz, 1 H), 3.43 (s, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.71 - 3.74 (m, 2 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H), 3.91 - 4.10 (m, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 1 H), 4.95 - 5.03 (m, 1 H), 6.30 - 6.40 (m, 1 H), 6.49 - 6.60 (m, 2 H), 6.63 -6.81 (m, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ ４８１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

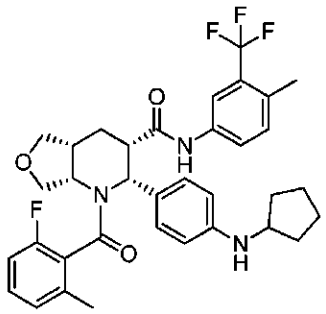
【０３６４】

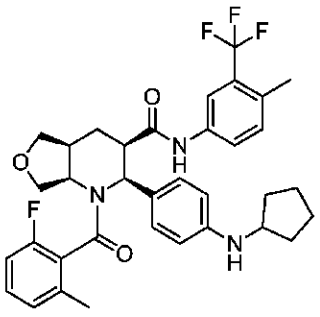
ステップｋ）４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（１１１．５７ｍｇ、６２４．２６μｍｏｌ、９１．４５μＬ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液に、０℃でＡｌ（CH_3）$_3$（トルエン中）（２Ｍ、３６４．１５μＬ）を加え、２０分後、ＤＣＥ（１ｍＬ）中のｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１００ｍｇ、２０８．０９μｍｏｌ）を加えた。混合物を８５℃で３時間４０分、撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（８ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ ８０ｍＬ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１）によって精製すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ １５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、７分間）によってさらに精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（４０ｍｇ、５９．３８μｍｏｌ、２８．５４％収率、９８％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.27 - 1.42 (m, 2 H), 1.57 - 1.73 (m, 4 H), 1.81 (br s, 2 H), 1.91 - 2.07 (m, 3 H), 2.08 - 2.21 (m, 1 H), 2.25 - 2.47 (m, 5 H), 2.66 (s, 1 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 3.44 - 3.74 (m, 1 H), 3.75 - 3.95 (m, 2 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 4.20 - 4.33 (m, 1 H), 6.29 - 6.52 (m, 1 H), 6.73 - 6.88 (m, 1 H), 6.94 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.00 - 7.44 (m, 5 H), 7.46 - 7.60 (m, 1 H), 7.65 - 7.87 (m, 1 H), 9.66 - 9.82 (m, 0.4 H), 10.25 (s, 0.3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ ６２４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１３６）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミドおよび（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１１９および１２０）の合成

【化１８０】





【０３６５】

ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ×１０μｍ）；移動相：［０．１％NH_3・H_2O　ＥＴＯＨ］；Ｂ％：４０％～４０％、８分間）によって分離した。化合物メチル=（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（ＳＦＣスペクトルにおけるピーク１、２４５ｍｇ、７０４．１７ｕｍｏｌ、３０．３２％収率、９９％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 - 1.50 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.12 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 2.89 (q, J=5.79 Hz, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 6.54 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=8.56 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。化合物メチル=（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＲ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（ピーク２、３１０ｍｇ、８９０．９９ｕｍｏｌ、３８．３６％収率、９９％純度）が、薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.45 (dt, J=12.41, 6.14 Hz, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 2.00 (dt, J=12.47, 6.24 Hz, 2 H), 2.16 (q, J=5.87 Hz, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 2.89 (q, J=5.87 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 6.54 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=8.56 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３４５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３６６】

表題化合物は、実施例Ｓ１３５と同様に合成した。

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.39 (s, 1 H), 1.68 (br s, 4 H), 1.83 (br s, 2 H), 1.93 - 2.05 (m, 3 H), 2.08 - 2.27 (m, 1 H), 2.34 - 2.47 (m, 5 H), 2.77 (br d, J=7.09 Hz, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 1 H), 3.34 - 3.58 (m, 1 H), 3.63 - 3.79 (m, 1 H), 3.81 - 3.97 (m, 2 H), 3.98 - 4.12 (m, 1 H), 4.20 - 4.39 (m, 1 H), 5.04 - 5.33 (m, 1 H), 6.39 - 6.54 (m, 0.5 H), 6.68 - 6.77 (m, 0.5 H), 6.88 - 7.18 (m, 4 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.26 - 7.50 (m, 3 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.70 - 7.83 (m, 1 H), 9.76 - 9.90 (m, 0.3 H), 10.29 (s, 0.2 H).ｍ／ｚ　６２４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

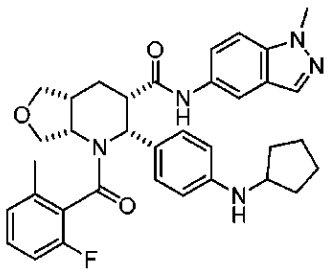
（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメ

チル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.39 (s, 1 H), 1.68 (br s, 4 H), 1.83 (br s, 2 H), 1.87 - 2.07 (m, 4 H), 2.07 - 2.30 (m, 1 H), 2.34 - 2.56 (m, 5 H), 2.58 - 2.93 (m, 1 H), 3.12 - 3.27 (m, 1 H), 3.68 - 3.81 (m, 1 H), 3.82 - 3.97 (m, 2 H), 3.97 - 4.13 (m, 1 H), 4.18 - 4.36 (m, 1 H), 5.07 - 5.28 (m, 1 H), 6.28 - 6.57 (m, 1 H), 6.67 - 6.95 (m, 1 H), 6.97 - 7.44 (m, 7 H), 7.45 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 - 7.88 (m, 1 H), 9.74 - 9.96 (m, 0.4 H), 10.29 (s, 0.2 H); LC-MS: (ES) m/z 624.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１３７）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２６）の合成

【化１８１】



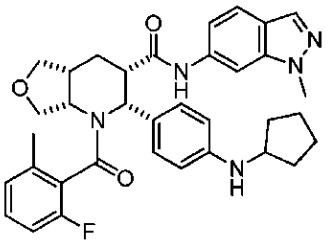
【０３６７】

表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.59 - 1.76 (m, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.94 (br d, J=16.06 Hz, 2 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 2.11 - 2.31 (m, 1 H), 2.45 (d, J=13.05 Hz, 2 H), 2.53 - 2.85 (m, 1 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.34 - 3.59 (m, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.98 - 4.05 (m, 4 H), 4.06- 4.14 (m, 1 H), 4.21 - 4.35 (m, 1 H), 6.34 - 6.78 (m, 1 H), 7.02 - 7.23 (m, 3 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.36 - 7.54 (m, 3 H), 7.62 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.78 - 7.96 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１３８）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２２）の合成

【化１８２】



【０３６８】

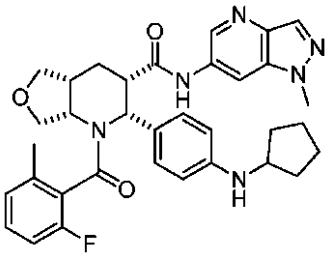
表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.66 (br s, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.97 (br s, 2 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 2.15 - 2.31 (m, 1 H), 2.46 (d, J=14.92 Hz, 2 H), 2

.56 - 2.84 (m, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, 1 H), 3.35 - 3.59 (m, 1 H), 3.69 - 3.84 (m, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 3 H), 4.05 - 4.15 (m, 1 H), 4.21- 4.35 (m, 1 H), 6.33 - 6.76 (m, 1 H), 6.90 - 7.07 (m, 2 H), 7.07 - 7.34 (m, 4 H), 7.35 - 7.62 (m, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.77 - 7.95 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１３９）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－６－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２３）の合成

【化１８３】



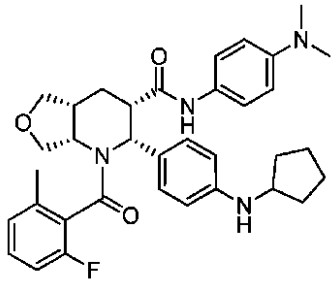
【０３６９】

表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.69 (br s, 4 H), 1.84 (br s, 2 H), 1.97 (br s, 2 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H), 2.19 - 2.36 (m, 1 H), 2.43 - 2.52 (m, 2 H), 2.53 - 2.89 (m, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.69 - 4.06 (m, 4 H), 4.06 - 4.11 (m, 2 H), 4.12 - 4.19 (m, 2 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H), 4.99 - 5.23 (m, 1 H), 6.43 - 6.79 (m, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 2 H), 7.18 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 2 H), 7.84 (br d, J=8.56 Hz, 1 H), 8.20 - 8.30 (m, 1 H), 8.39 - 8.89 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９７．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１４０）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２４）の合成

【化１８４】



【０３７０】

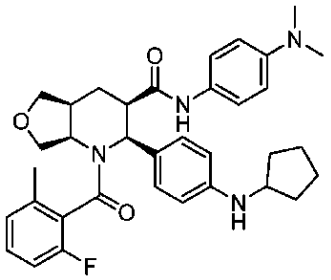
表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.39 (s, 1 H), 1.71 (br s, 4 H), 1.86 (br s, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 2.07 - 2.49 (m, 3 H), 2.50 - 2.83 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.34 - 3.53 (m, 1 H), 3.64 - 4.13 (m, 4 H), 4.19 - 4.47 (m, 1 H), 5.12 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 6.31 - 6.78 (m, 1 H), 6.96 - 7.15 (m, 2 H), 7.17 - 7.34 (m, 2 H), 7.34 - 7.63 (m, 5 H), 7.64 - 7.81 (m,

2 H); LC-MS: (ES) m/z 585.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１４１）

（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２５）の合成

【化１８５】



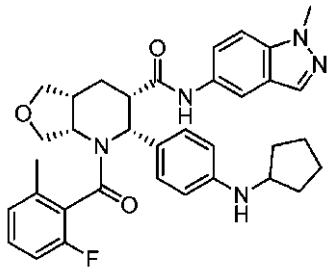
【０３７１】

表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.39 (s, 1 H), 1.71 (br s, 4 H), 1.85 (br s, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 2.08 - 2.50 (m, 3 H), 2.51 - 2.83 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.32 - 3.52 (m, 1 H), 3.67 - 4.14 (m, 4 H), 4.16 - 4.48 (m, 1 H), 4.97 - 5.35 (m, 1 H), 6.30 - 6.79 (m, 1 H), 6.94 - 7.16 (m, 2 H), 7.17 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 - 7.63 (m, 5 H), 7.63 - 7.81 (m, 2 H); LC-MS: (ES) m/z 585.4 ($M+H^+$).

（実施例Ｓ１４２）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２６）の合成

【化１８６】



【０３７２】

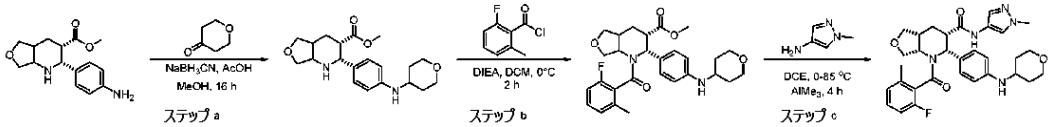
表題化合物は、実施例Ｓ１３５およびＳ１３６と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.42 - 1.50 (m, 3 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 1.71 (br d, J=5.52 Hz, 2 H), 1.89 - 2.02 (m, 3 H), 2.14 - 2.21 (m, 1 H), 2.29 - 2.54 (m, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 1 H), 3.70 - 3.77 (m, 2 H), 3.99 - 4.04 (m, 4 H), 4.19 - 4.35 (m, 1 H), 4.91 - 4.97 (m, 2 H), 6.40 (t, J=8.16 Hz, 1 H), 6.55 - 6.59 (m, 2 H), 6.72 - 6.82 (m, 1 H), 7.05 - 7.25 (m, 3 H), 7.36 - 7.45 (m, 3 H), 7.79 - 7.95 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１４３）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラ

ゾール－４－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２７）の合成

【化１８７】



【０３７３】

ステップａ）ｃｉｓ－メチル=２－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（７８０ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロピラン－４－オン（３５２．７８ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、３２３．６５μＬ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でCH_3COOH（２５４．２６ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ、２４２．１５μＬ）および$NaBH_3CN$（８８６．９０ｍｇ、１４．１１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。１６時間後、反応混合物に、$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）およびCH_3COOH（５２．５０ｍｇ、８７４．２４μｍｏｌ、５０μＬ）を加え、反応混合物を２０℃でさらに１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、純粋な生成物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝１００／１）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（３３０ｍｇ、７３２．４３μｍｏｌ、２５．９５％収率、８０％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 - 1.49 (m, 1 H), 1.35 - 1.49 (m, 1 H), 1.95 - 2.05 (m, 2 H), 2.14 (q, J=5.95 Hz, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.41 - 3.54 (m, 5 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 3.86 (t, J=8.31 Hz, 1 H), 3.93 - 4.01 (m, 4 H), 6.53 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.60 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３６１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３７４】

ステップｂ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（３９９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（５００．７２ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、６７４．８３μＬ）を加え、次に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２００．６０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を０℃で３時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：メタノール＝５０／１）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（５１０ｍｇ、８２１．６４ｕｍｏｌ、７４．２２％収率、８０％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (br d, J=9.54 Hz, 2 H), 1.54 (s, 1 H), 2.02 (br s, 2 H), 2.15 - 2.39 (m, 5 H), 2.84 - 3.06 (m, 1 H), 3.07 - 3.33 (m, 1 H), 3.43 - 3.58 (m, 5 H), 3.61 - 3.89 (m, 4 H), 3.95 - 4.06 (m, 3 H), 6.32 - 6.42 (m, 1 H), 6.51 - 6.58 (m, 1 H), 6.59 - 6.67 (

m, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 1 H), 6.92 - 7.08 (m, 2 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４９７．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

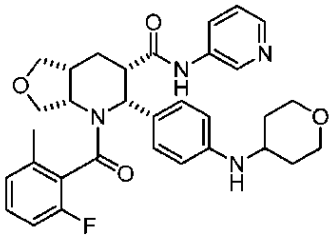
【０３７５】

ステップｃ）１－メチルピラゾール－４－アミン（２３．４７ｍｇ、２４１．６６μｍｏｌ、１１．０３μＬ）のＤＣＥ（１．５ｍＬ）中溶液に、Ａｌ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$（２Ｍ、１４０．９７μＬ）を加え、混合物を３０℃で０．５時間、撹拌した。次に、ＤＣＥ（１ｍＬ）中のｃｉｓ－メチル=１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４０ｍｇ、８０．５５μｍｏｌ）を加え、８５℃で３．５時間、撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（８ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、７分間）によって精製すると、ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）－２－［４－（テトラヒドロピラン－４－イルアミノ）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１２ｍｇ、２０．０６μｍｏｌ、２４．９１％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_{4}$) δ 1.27 - 1.41 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 2.14 - 2.29 (m, 1 H), 2.35 - 2.49 (m, 2 H), 2.52 - 2.84 (m, 1 H), 3.12 - 3.25 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.80 - 3.90 (m, 3 H), 3.95 - 4.12 (m, 3 H), 4.18 - 4.44 (m, 1 H), 4.99 - 5.37 (m, 1 H), 6.32 - 6.77 (m, 1 H), 6.94 - 7.36 (m, 5 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.60 - 8.00 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１４４）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２８）の合成

【化１８８】



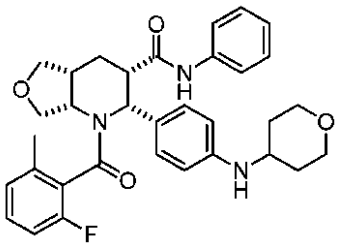
【０３７６】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_{4}$) δ 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.71 (br s, 2 H), 1.86 (br s, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.22 - 2.36 (m, 1 H), 2.40 - 2.51 (m, 2 H), 2.51 - 2.86 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.67 - 3.91 (m, 3 H), 3.97 - 4.13 (m, 3 H), 4.22 - 4.46 (m, 1 H), 4.96 - 5.36 (m, 1 H), 6.42 - 6.77 (m, 1 H), 6.97 - 7.32 (m, 4 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.79 (br d, J=8.25 Hz, 1 H), 7.91 - 8.12 (m, 1 H), 8.31 - 8.65 (m, 2 H), 8.92 - 9.62 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

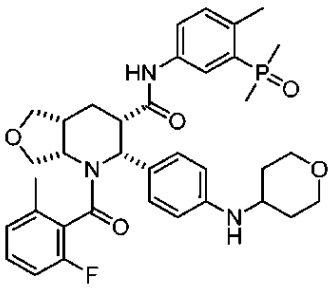
（実施例Ｓ１４５）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－フェニル－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４

－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１２９）の合成
【化１８９】

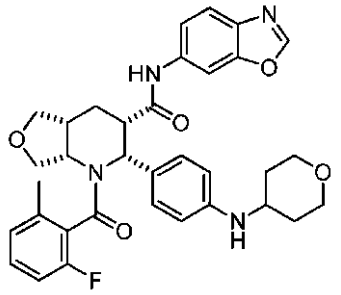


【０３７７】
表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) a ppm 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.67 - 1.87 (m, 3 H), 1.99 - 2.05 (m, 1 H), 2.12 - 2.24 (m, 1 H), 2.44 (d, J=12.13 Hz, 2 H), 2.51 - 2.82 (m, 1 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 3.50 - 3.91 (m, 3 H), 3.96 - 4.14 (m, 3 H), 4.20 - 4.46 (m, 1 H), 4.94 - 5.17 (m, 1 H), 6.27 - 6.76 (m, 1 H), 6.97 - 7.16 (m, 3 H), 7.18 - 7.32 (m, 5 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 7.73 - 7.83 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５５８．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
（実施例Ｓ１４６）
ｃｉｓ－Ｎ－（３－（ジメチルホスホリル）－４－メチルフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３０）の合成
【化１９０】



【０３７８】
表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.27 - 1.41 (m, 5 H), 1.79 - 1.87 (m, 6 H), 1.98 - 2.09 (m, 2 H), 2.22 (br dd, J=19.44, 7.70 Hz, 1 H), 2.44 (d, J=11.49 Hz, 2 H), 2.50 - 2.66 (m, 4 H), 2.78 (br s, 1 H), 3.22 (br d, J=9.05 Hz, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 3 H), 3.66 - 3.91 (m, 3 H), 3.94 - 4.12 (m, 3 H), 4.20 - 4.34 (m, 1 H), 5.08 - 5.38 (m, 1 H), 6.30 - 6.76 (m, 1 H), 7.00 - 7.17 (m, 3 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.38 - 7.48 (m, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.75 - 7.87 (m,1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４８．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
（実施例Ｓ１４７）
ｃｉｓ－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３１）の合成

【化１９１】



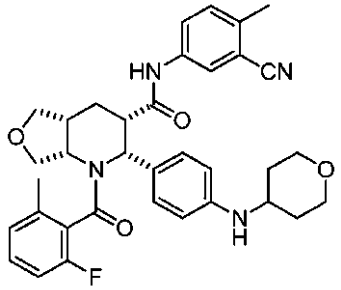
【０３７９】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.36 - 1.44 (m, 3 H), 1.83 - 2.08 (m, 4 H), 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 2.29 - 2.48 (m, 2 H), 3.05 - 3.25 (m, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 3 H), 3.83 - 4.10 (m, 4 H), 4.14 - 4.33 (m, 1 H), 5.16 - 5.37 (m, 1 H), 6.40 (br d, J= 7.83 Hz, 1 H), 6.47 - 6.79 (m, 3 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 7.13 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.53 - 7.68 (m, 2 H), 8.36 - 8.42 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９９．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１４８）

ｃｉｓ－Ｎ－（３－シアノ－４－メチルフェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３２）の合成

【化１９２】



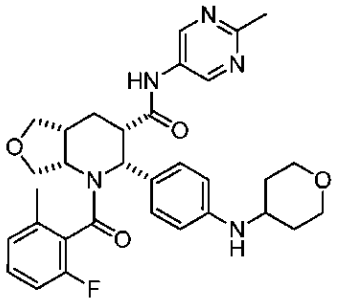
【０３８０】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ1.31 (br d, J=15.41 Hz, 1 H), 1.58 (s, 1 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 1.76 - 1.95 (m, 3 H), 2.06 (br s, 1 H), 2.28 - 2.53 (m, 5 H), 2.64 - 2.92 (m, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.61 - 3.91 (m, 3 H), 3.93 - 4.11 (m, 3 H), 4.47 - 4.78 (m, 1 H), 5.21 - 5.31 (m, 1 H), 6.49 - 6.70 (m, 1 H), 7.01 - 7.14 (m, 3 H), 7.15 - 7.37 (m, 4 H), 7.45 (br dd, J=16.51, 8.19 Hz, 1 H), 7.52 - 7.69 (m, 1 H), 7.77 - 7.92 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９７．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１４９）

ｃｉｓ－（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（２－メチルピリミジン－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３３）の合成

【化１９３】



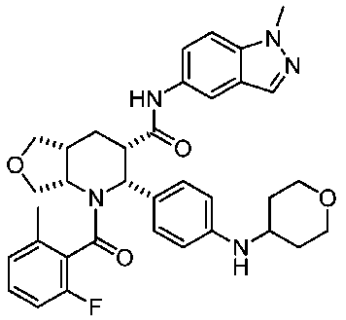
【０３８１】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.25 - 1.42 (m, 2 H), 1.66 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 1 H), 2.34 - 2.62 (m, 3 H), 2.66 - 2.83 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 3 H), 3.71 - 3.91 (m, 2 H), 3.95 - 4.14 (m, 3 H), 4.19 - 4.34 (m, 1 H), 5.03 - 5.19 (m, 1 H), 6.38 - 6.78 (m, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.17 - 7.34 (m, 2 H), 7.35 - 7.53 (m, 1 H), 7.80 (br d, J=6.85 Hz, 1 H), 8.83 (br s, 1 H), 9.02 - 9.15 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５７４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５０）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３４）の合成

【化１９４】



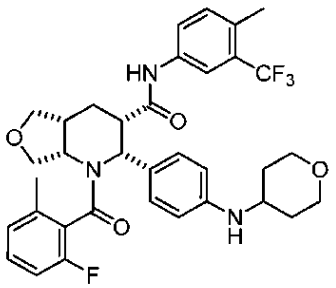
【０３８２】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.25 - 1.42 (m, 2 H), 1.56 - 1.96 (m, 6 H), 1.99 - 2.27 (m, 2 H), 2.29 - 2.54 (m, 2 H), 2.62 - 3.10 (m, 1 H), 3.56 - 3.92 (m, 4 H), 3.93 - 4.12 (m, 6 H), 5.13 - 5.38 (m, 1 H), 6.45 - 6.76 (m, 1 H), 7.01 - 7.20 (m, 3 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.53 (m, 2 H), 7.60 - 7.99 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６１２．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５１）

ｃｉｓ－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３５）の合成

【化１９５】



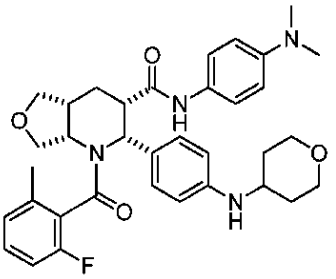
【０３８３】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ1.27 - 1.34 (m, 2 H), 1.59 - 1.75 (m, 2 H), 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 2.36 - 2.46 (m, 5 H), 3.11 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 3 H), 3.62 - 3.91 (m, 3 H), 3.93 - 4.13 (m, 3 H), 4.20 - 4.34 (m, 1 H), 5.05 - 5.38 (m, 1 H), 6.27 - 6.77 (m, 1 H), 6.89 - 7.26 (m, 5 H), 7.26 - 7.43 (m, 3 H), 7.43 - 7.63 (m, 1 H), 7.70 - 7.88 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４０．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５２）

ｃｉｓ－Ｎ－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３６）の合成

【化１９６】



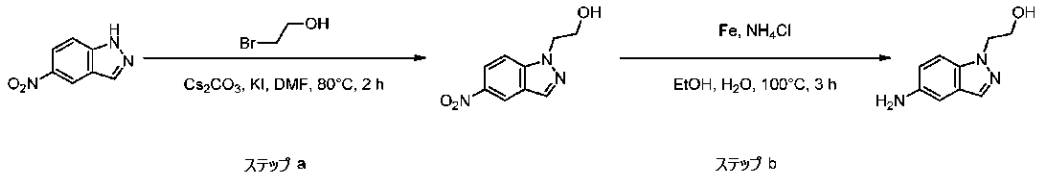
【０３８４】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ1.26 - 1.43 (m, 2 H), 1.57 - 1.77 (m, 2 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 - 2.32 (m, 3 H), 2.38 - 2.47 (m, 2 H), 2.49 - 2.82 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 3.59 - 3.92 (m, 2 H), 3.95 - 4.13 (m, 3 H), 4.19 - 4.33 (m, 1 H), 4.89 - 5.11 (m, 1 H), 6.29 - 6.78 (m, 1 H), 6.85 - 7.00 (m, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.25 - 7.50 (m, 4 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 9.89 - 10.02 (m,0.2 H), 10.40 (s, 0.3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６０１．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５３）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３７）の合成

【化１９７】



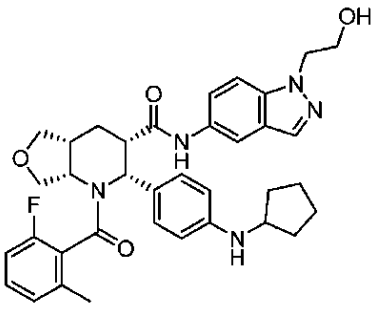
【０３８５】

ステップａ）５－ニトロ－１Ｈ－インダゾール（１．４ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）および２－ブロモエタノール（１．３９ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ、７９２．１４μＬ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、N_2下、２０℃で、Cs_2CO_3（５．５９ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１４２．４６ｍｇ、８５８．１９μｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１、プレート１）によって精製した。化合物２－（５－ニトロインダゾール－１－イル）エタノール（１ｇ、４．８３ｍｍｏｌ、５６．２４％収率）が、黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (t, J=5.82 Hz, 1 H), 4.13 - 4.26 (m, 2 H), 4.46 - 4.64 (m, 2 H), 7.56 (d, J=9.26 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.31 (dd, J=9.26, 2.00 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=2.00 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２０８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３８６】

ステップｂ）２－（５－ニトロインダゾール－１－イル）エタノール（０．９ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、鉄（１．９４ｇ、３４．７５ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１１６．１８ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中溶液を脱気してN_2でパージすることを３回行い、次に、混合物を、N_2雰囲気下、１００℃で３時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３％ＤＣＭ：メタノールの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製した。化合物２－（５－アミノインダゾール－１－イル）エタノール（７００ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ、９０．９４％収率、１００％純度）が、薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.56 (br s, 2 H), 4.07 - 4.14 (m, 2 H), 4.40 - 4.46 (m, 2 H), 6.91 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H) .LC-MS: (ES) m/z 178.1 (M+H$^+$).

【化１９８】



【０３８７】

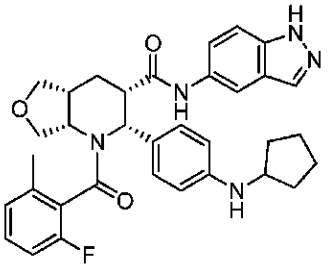
表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.68 (br s, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.94 (br s, 2 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 2.32 - 2.51 (m, 2 H), 2.55 - 2.85 (m, 1 H), 3.26 (br d, J=9.03 Hz, 2 H), 3.33 - 3.40 (m, 1 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 3.86 - 3.99 (m, 4 H), 4.00 - 4.12 (m, 1 H), 4.24 - 4.52 (m, 3 H), 6.45 - 6.76 (m, 1 H), 7

.02 - 7.18 (m, 3 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.33 - 7.53 (m, 3 H), 7.54 - 7.66 (m, 1 H), 7.82 - 7.97 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５４）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３８）の合成

【化１９９】



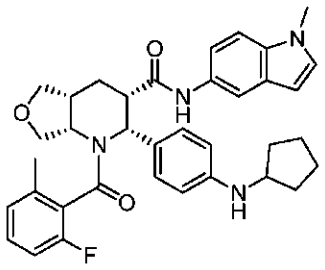
【０３８８】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.67 (br d, J=3.76 Hz, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 2.08 - 2.32 (m, 2 H), 2.45 (d, J=12.05 Hz, 2 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H), 3.23 (br s, 2 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 3.67 - 3.96 (m, 3 H), 4.03 - 4.34 (m, 1 H), 5.18 (br d, J=6.27 Hz, 1 H), 6.46 - 6.77 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.27 (dd, J=8.41, 1.88 Hz, 2 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.65 (br d, J=2.51 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８２．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５５）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１３９）の合成

【化２００】



【０３８９】

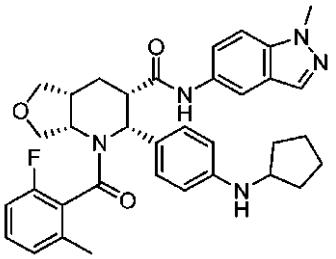
表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.64 - 1.72 (m, 4 H), 1.81 (br s, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 3 H), 2.14 - 2.29 (m, 1 H), 2.42 - 2.45 (m, 1 H), 2.60 (br d, J=17.88 Hz, 1 H), 3.13 - 3.25 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 4 H), 3.89 - 4.11 (m, 3 H), 4.22 - 4.30 (m, 1 H), 6.28 - 6.49 (m, 1 H), 6.71 - 6.97 (m, 2 H), 7.03 - 7.16 (m, 4 H), 7.19 - 7.32 (m, 4 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９５．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５６）

（２Ｓ，３Ｒ，４ａＳ，７ａＲ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１

－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４０）の合成

【化２０１】



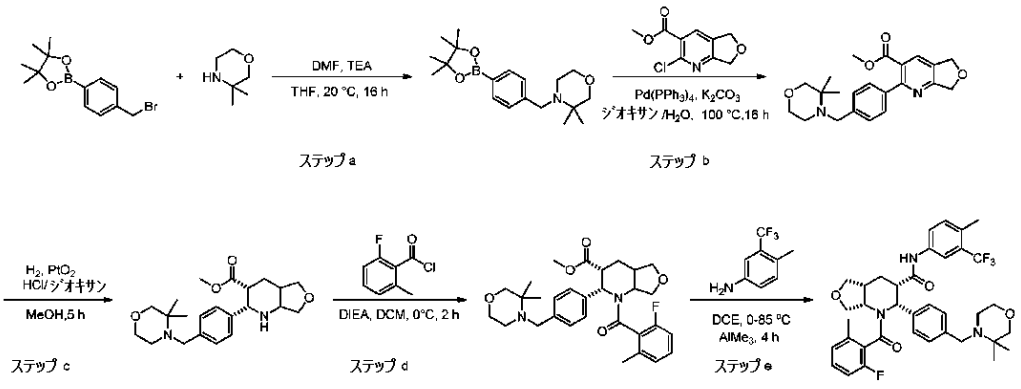
【０３９０】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ ppm 1.69 (br s, 4 H), 1.84 (br s, 2 H), 1.99 - 2.32 (m, 4 H), 2.47 (d, J=11.80 Hz, 2 H), 2.64 - 2.90 (m, 1 H), 3.14 - 3.31 (m, 2 H), 3.38 - 3.61 (m, 1 H), 3.90 (br dd, J=9.03, 4.77 Hz, 1 H), 4.02 - 4.08 (m, 4 H), 4.09 - 4.21 (m, 1 H), 4.26 - 4.46 (m, 1 H), 4.98 - 5.27 (m, 1 H), 6.32 - 6.80 (m, 1 H), 7.04 - 7.24 (m, 4 H), 7.26 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 - 7.68 (m, 4 H), 7.79 - 7.98 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５９６．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５７）

ｃｉｓ－２－（４－（（３，３－ジメチルモルホリノ）メチル）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４１）の合成

【化２０２】



【０３９１】

ステップａ）ＴＨＦ（１２ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－（ブロモメチル）フェニル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．９ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルモルホリン（５２３．５２ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２３ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ、１．６９ｍＬ）の混合物を脱気して$Ｎ_2$でパージすることを３回行い、次に混合物を、$Ｎ_2$雰囲気下、２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。残留物をブライン（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）によって精製すると、３，３－ジメチル－４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボロラン－２－イル）フェニル］メチル］モルホリン（５８５ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、５５．３６％収率、９５％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s, 6 H), 1.35 (s, 12 H), 2.35 - 2.42 (m, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 3.53 (br s, 2 H), 3.60 - 3.65 (m, 2 H), 7.36 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=7.83 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３３２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３９２】

ステップｂ）ジオキサン（１０ｍＬ）中のメチル=２－クロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチル－４－［［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチル］モルホリン（７４４．３４ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２１６．３８ｍｇ、１８７．２５μｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２Ｍ、３．２８ｍＬ）の混合物を脱気してＮ$_2$でパージすることを３回行い、次に、混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去し、次に、ＥｔＯＡｃ　１６０ｍＬ（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３５ｍＬ／分）によって精製すると、化合物メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（８６０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、９６．０７％収率、８０％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (s, 6 H), 2.37 - 2.44 (m, 2 H), 3.38 - 3.43 (m, 2 H), 3.58 (br s, 2 H), 3.61 - 3.67 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 5.14 (t, J=1.63 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.41 - 7.48 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３９３】

ステップｃ）メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（０．８ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８８９．００μＬ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中溶液に、ＰｔＯ$_2$（１２１．１２ｍｇ、５３３．４０μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を脱気してＨ$_2$（１５ｐｓｉ）でパージすることを３回行い、次に、混合物をＨ$_2$雰囲気下、２０℃で３時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）でアルカリ性にし、ＤＣＭ　１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０／１、プレート２）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４３０ｍｇ、９９６．１４μｍｏｌ、５６．０３％収率、９０％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.13 (s, 6 H), 2.14 (dt, J=14.07, 4.28 Hz, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 2 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 3.32 - 3.33 (m, 3 H), 3.37 (s, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 3 H), 3.58 - 3.63 (m, 2 H), 3.73 (t, J=8.50 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J=9.51, 1.50 Hz, 1 H), 3.83 - 3.89 (m, 1 H), 3.96 (dd, J=9.51, 5.13 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 4 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８９．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３９４】

ステップｄ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（

１５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（３９９．２０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、５３８．００μＬ）を加え、次に、０℃でＤＣＭ（２ｍＬ）中の塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２１３．２３ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で２時間、撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、３０ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（２８０ｍｇ、９７％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.08 (m, 6 H), 1.24 (s, 1 H), 1.73 - 1.96 (m, 1 H), 2.18 - 2.38 (m, 4 H), 2.58 - 2.86 (m, 1 H), 3.00 - 3.10 (m, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.27 (br d, J=7.38 Hz, 2 H), 3.30 - 3.33 (m, 3 H), 3.36 - 3.40 (m, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 4 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.69 - 3.90 (m, 1 H), 4.70 - 4.94 (m, 1 H), 6.40 - 6.79 (m, 2 H), 7.06 - 7.21 (m, 3 H), 7.22 - 7.43 (m, 2 H) LC-MS: (ES) m/z 525.3 ($M+H^+$).

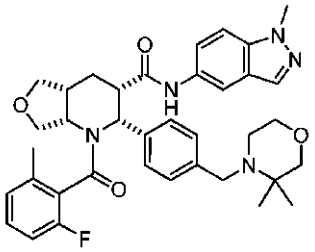
【０３９５】

ステップｅ）４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（４０．０６ｍｇ、２２８．７４μｍｏｌ、３２．８４μＬ）のＤＣＥ（１．５ｍＬ）中溶液に、０℃でＡｌ（CH_3）$_3$（トルエン中）（２Ｍ、１３３．４３μＬ）を加え、２０分後、ＤＣＥ（１ｍＬ）中のｃｉｓ－メチル=２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（４０ｍｇ、７６．２５μｍｏｌ）を加えた。混合物を８５℃で３時間４０分、撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（８ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、７分間）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－［（３，３－ジメチルモルホリン－４－イル）メチル］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－フロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３０ｍｇ、４４．９３ｕｍｏｌ、５８．９３％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.45 - 1.51 (m, 3 H), 1.54 - 1.57 (m, 3 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.14 - 2.30 (m, 1 H), 2.38 (s, 1 H), 2.40 - 2.47 (m, 3 H), 2.51 - 2.83 (m, 1 H), 2.98 - 3.27 (m, 2 H), 3.33 - 3.47 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 2 H), 3.83 - 4.14 (m, 4 H), 4.20 - 4.47 (m, 1 H), 4.59 - 4.72 (m, 1 H), 4.93 - 5.13 (m, 1 H), 6.31 - 6.76 (m, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 3 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.48 (br d, J=6.78 Hz, 1 H), 7.53 - 7.92 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６８．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１５８）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＲ，７ａＳ）－２－（４－（（３，３－ジメチルモルホリノ）メチル）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）オクタヒドロフロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４２）の合成

【化２０３】



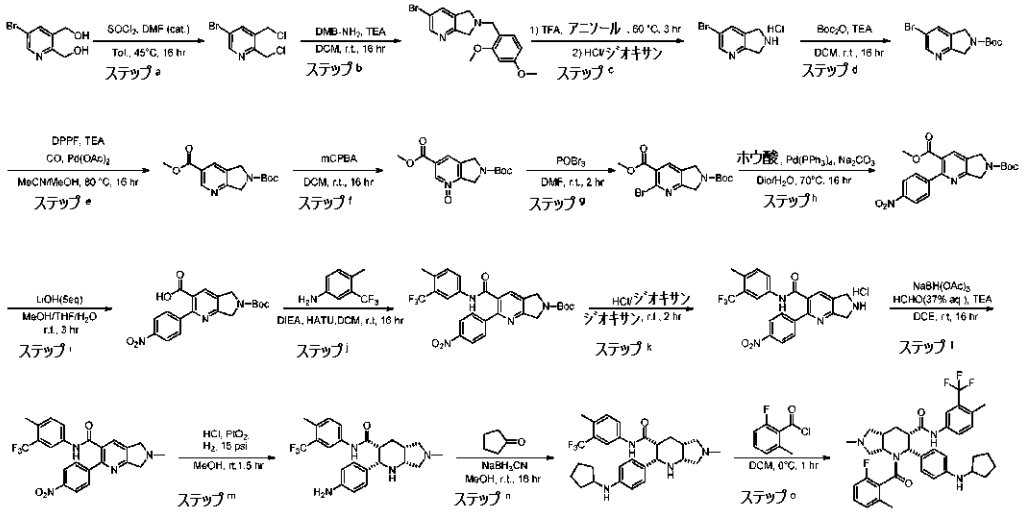
【０３９６】

表題化合物は、実施例Ｓ１４３と同様に合成した。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 1 H), 1.43 - 1.57 (m, 6 H), 1.97 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.54 - 2.84 (m, 1 H), 2.88 - 3.15 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.36 - 3.66 (m, 3 H), 3.68 - 3.80 (m, 2 H), 3.81 - 3.91 (m, 1 H), 3.94 - 4.06 (m, 5 H), 4.07 - 4.32 (m, 2 H), 4.58 - 4.72 (m, 1 H), 4.93 - 5.18 (m, 1 H), 6.32 - 6.77 (m, 1 H), 6.96 - 7.26 (m, 3 H), 7.28 - 7.55 (m, 5 H), 7.63 - 7.99 (m, 3 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６４０．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１５９）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４３）の合成

【化２０４】



【０３９７】

ステップａ）トルエン（１２０ｍＬ）中の［５－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）－３－ピリジル］メタノール（１０ｇ、４５．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、１５℃でＤＭＦ（６７０．４４ｍｇ、９．１７ｍｍｏｌ、７０５．７３μＬ）およびＳＯＣｌ$_2$（４３．６５ｇ、３６６．８９ｍｍｏｌ、２６．６２ｍＬ）を加えた。次に、混合物を４５℃で３時間、撹拌した。混合物を真空下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）／Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）に溶解した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３×５０ｍＬ）、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の化合物５－ブロモ－２，３－ビス（クロロメチル）ピリジン（１２ｇ、４４．７２ｍｍｏｌ、９７．５０％収率、９５％純度）が褐色油状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.71 (s,

2 H), 4.77 (s, 2 H), 7.93 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=2.20 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２５３．９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３９８】

ステップｂ）５－ブロモ－２，３－ビス（クロロメチル）ピリジン（１２ｇ、４４．７２ｍｍｏｌ）および（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（７．８５ｇ、４６．９５ｍｍｏｌ、７．０７ｍＬ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＩＥＡ（１８．５５ｇ、１４３．５３ｍｍｏｌ、２５ｍＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～４０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、８５ｍＬ／分）によって精製すると、３－ブロモ－６－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン（１１ｇ、２９．９２ｍｍｏｌ、６６．９２％収率、９５％純度）が薄褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83 (d, J=4.27 Hz, 6 H), 3.89 (s, 2 H), 3.97 (s, 4 H), 6.49 (dq, J=4.42, 2.29 Hz, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.58 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.01 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３５１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０３９９】

ステップｃ）ＴＦＡ（９５．２９ｇ、８３５．７１ｍｍｏｌ、６１．８８ｍＬ）中の３－ブロモ－６－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン（１１ｇ、２９．９２ｍｍｏｌ）の混合物に、アニソール（２０．５２ｇ、１８９．７７ｍｍｏｌ、２０．６３ｍＬ）を加えた。次に、混合物を６０℃で２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８０ｍＬ）を加え、混合物を２０℃で０．５時間、撹拌した。次に、混合物を濃縮すると、残留物が得られた。残留物を２０℃で１５分間、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で摩砕した。懸濁液をろ過し、フィルターケーキを乾燥すると、所望の化合物３－ブロモ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン（７．５ｇ、２７．０３ｍｍｏｌ、９０．３１％収率、９８％純度、２ＨＣｌ）が薄オレンジ色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 4.57 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　１９９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４００】

ステップｄ）３－ブロモ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン（７．５ｇ、２７．０３ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＥＡ（１３．６７ｇ、１３５．１３ｍｍｏｌ、１８．８１ｍＬ）およびBoc_2O（８．８５ｇ、４０．５４ｍｍｏｌ、９．３１ｍＬ）を加えた。次に、混合物を２０℃で１２時間、撹拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキをＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で溶出した。ろ液をブライン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、４０ｍＬ／分）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル＝３－ブロモ－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（７．８ｇ、２５．５５ｍｍｏｌ、９４．５５％収率、９８％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 4.55 - 4.74 (m, 4 H), 7.63 - 7.77 (m, 1 H), 8.54 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２９９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０１】

ステップｅ）ＭｅＣＮ（８０ｍＬ）／ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル＝３－ブロモ－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（７．８ｇ、２５．５５ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５７３．６５ｍｇ、２．５６ｍｍｏ

ｌ）、ＤＰＰＦ（２．８３ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７．７６ｇ、７６．６５ｍｍｏｌ、１０．６７ｍＬ）の混合物を、ＣＯ（５０ｐｓｉ）下、８０℃で１６時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ液をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、４０ｍＬ／分）によって精製すると、６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（６．６ｇ、２３．７２ｍｍｏｌ、９２．８１％収率、１００％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 4.53 - 4.72 (m, 4 H), 8.26 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２７９．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４０２】

ステップｆ）６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（６ｇ、２１．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２０ｍＬ）中溶液に、０℃でｍ－ＣＰＢＡ（９．３０ｇ、４３．１２ｍｍｏｌ、８０％純度）を加えた。次に、混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、$Na_2S_2O_3$溶液（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。１０分間、撹拌した後、分離した有機層を飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝１－オキシド－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イウム－３，６－ジカルボキシレート（６．１ｇ、１９．６９ｍｍｏｌ、９１．３３％収率、９５％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9 H), 3.97 (s, 3 H), 4.74 - 4.88 (m, 4 H), 7.68 - 7.80 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　２９５．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４０３】

ステップｇ）６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝１－オキシド－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イウム－３，６－ジカルボキシレート（６ｇ、１９．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１８０ｍＬ）中溶液に、０℃で$POBr_3$（８．２４ｇ、２８．７５ｍｍｏｌ、２．９２ｍＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で２時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$溶液（１０％、４００ｍＬ）を注意深く加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、８０ｍＬ／分）によって精製すると、６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－ブロモ－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１０．２３％収率、１００％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (s, 9 H), 3.95 - 4.00 (m, 3 H), 4.62 - 4.77 (m, 4 H), 7.90 - 8.05 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３５７．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４０４】

ステップｈ）ジオキサン（１６ｍＬ）中の６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－ブロモ－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．５ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（２８０．３９ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３２３．５１ｍｇ、２７９．９６μｍｏｌ）の混合物に、２５℃でNa_2CO_3の溶液（２Ｍ、２．１０ｍＬ）を加えた。次に、混合物を７０℃で１２時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）／H_2O（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得ら

れた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、２０ｍＬ／分）によって精製すると、６－ｔｅｒｔ－ブチル=３－メチル=２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、７０．００％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (d, J=5.02 Hz, 9 H), 3.74 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.72 - 4.87 (m, 4 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 8.06 - 8.17 (m, 1 H), 8.31 (d, J=8.78 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４００．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０５】

ステップｉ）ＭｅＯＨ（５ｍＬ）／ＴＨＦ（２ｍＬ）中の６－ｔｅｒｔ－ブチル=３－メチル=２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．２３ｇ、５７５．８７μｍｏｌ）の混合物に、２５℃で$LiOH \cdot H_2O$（１２０．８３ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、４１３．１２μＬ）のH_2O（０．５ｍＬ）中溶液を加えた。次に、混合物を２５℃で３時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で希釈し、クエン酸水溶液の添加によってｐＨ＝４～５へと酸性にした。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、標的化合物６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２２０ｍｇ、５７０．８８μｍｏｌ、９９．１３％収率）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 (d, J=4.27 Hz, 9 H), 4.66 (br d, J=11.29 Hz, 2 H), 4.72 (br d, J=12.30 Hz, 2 H), 7.77 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=8.53 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３８６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０６】

ステップｊ）ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（２００ｍｇ、５１８．９８μｍｏｌ、３１．２７μＬ）、ＨＡＴＵ（２３６．８０ｍｇ、６２２．７８μｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（１３４．１５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１８０．７９μＬ）、４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（１０９．０８ｍｇ、６２２．７８μｍｏｌ、８９．４１μＬ）を順次、加えた。次に、混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、２０ｍＬ／分）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル=３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（０．３ｇ、４９７．６９μｍｏｌ、９５．９０％収率、９０％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (d, J=5.77 Hz, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 2.79 (s, 7 H), 4.77 (br d, J=15.06 Hz, 4 H), 7.24 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.47 (br dd, J=19.95, 7.65 Hz, 1 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 3 H), 8.29 (d, J=8.78 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０７】

ステップｋ）ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（０．３ｇ、４９７．６９μｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．８７ｍＬ）を加えた。次

に、混合物を２５℃で２時間、撹拌した。反応混合物を真空で濃縮すると、所望の化合物Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．２２ｇ、４５０．２４μｍｏｌ、９０．４７％収率、９８％純度、ＨＣｌ）が薄褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.38 (d, J=1.00 Hz, 3 H), 4.64 (br s, 2 H), 4.70 (br s, 2 H), 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 2 H), 7.91 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.30 (d, J=9.03 Hz, 2 H), 10.23 (br s, 2 H), 10.91 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４４３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０８】

ステップｌ）Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１１０ｍｇ、２２９．７２μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＨＣＨＯ（H_2O中）（５５．９３ｍｇ、６８９．１５μｍｏｌ、５１．３１μＬ）のＤＣＥ（５ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（４６．４９ｍｇ、４５９．４３μｍｏｌ、６３．９５μＬ）および$NaBH(OAc)_3$（１４６．０６ｍｇ、６８９．１５μｍｏｌ）を順次、加えた。次に、混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の化合物６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１１０ｍｇ、２１６．９１μｍｏｌ、９４．４２％収率、９０％純度）が薄褐色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (d, J=1.25 Hz, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 7.38 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 2 H), 7.91 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.25 - 8.30 (m, 2 H), 10.73 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４５７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４０９】

ステップｍ）６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１１０ｍｇ、２１６．９１μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中溶液に、N_2下、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０８．４５μＬ）およびPtO_2（２４．６３ｍｇ、１０８．４５μｍｏｌ）を順次、加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１．５時間、撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドに通してろ過し、ろ液を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液によってｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にした。分離した有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の化合物ｃｉｓ－２－（４－アミノフェニル）－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、粗製）が薄褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (br s, 4 H), 2.90 (br s, 3 H), 3.91 - 4.19 (m, 2 H), 4.60 (br s, 1 H), 6.57 (br d, J=6.78 Hz, 2 H), 7.18 (br d, J=7.78 Hz, 2 H), 7.32 (br d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H), 7.81 - 7.93 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４３３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４１０】

ステップｎ）ＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）中のｃｉｓ－２－（４－アミノフェニル）－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（９０ｍｇ、１６６．４８μｍｏｌ）の混合物に、N_2下、０℃でシクロペンタノン（１６．８０ｍｇ、１９９．７８μｍｏｌ、１７．６９μＬ）、ＨＯＡｃ（１５．００ｍｇ、

２４９．７２μｍｏｌ、１４．２８μＬ）およびＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３１．３９ｍｇ、４９９．４４μｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液によってｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ、１００／１／０．１～２０／１／０．０２により溶出）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（６０ｍｇ、１１３．８６μｍｏｌ、６８．３９％収率、９５％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1.28 - 1.39 (m, 2 H), 1.40 - 1.55 (m, 3 H), 1.56 - 1.66 (m, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 1.92 - 1.99 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.34 - 2.37 (m, 3 H), 2.57 - 2.69 (m, 3 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 1 H), 3.80 (br d, J=4.52 Hz, 1 H), 5.35 (d, J=6.53 Hz, 1 H), 6.40 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 6.99 - 7.04 (m, 2 H), 7.28 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.58 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 11.29 (br s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５０１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

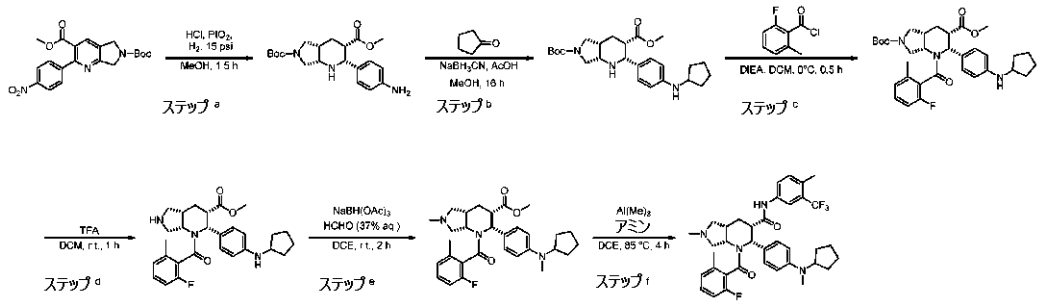
【０４１１】

ステップｏ）ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（６０ｍｇ、１１９．８６μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３０．９８ｍｇ、２３９．７１μｍｏｌ、４１．７５μＬ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２０．６９ｍｇ、１１９．８６μｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で２０分間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２１％～４１％、９分間）によって精製すると、ｃｉｓ－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、２９．１２μｍｏｌ、２４．２９％収率、９８％純度、ＨＣｌ）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1.44 (br s, 1 H), 1.67 (br s, 5 H), 1.76 - 2.06 (m, 5 H), 2.22 - 2.55 (m, 6 H), 2.62 - 2.99 (m, 3 H), 3.02 - 3.25 (m, 3 H), 3.62 (br s, 1 H), 3.77 - 4.23 (m, 3 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.32 - 6.81 (m, 1 H), 6.98 (br s, 1 H), 7.05 - 7.34 (m, 5 H), 7.35 - 7.81 (m, 3 H), 7.87 (br s, 1 H), 9.93 - 10.44 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６３７．２３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６０）

ｃｉｓ－２－（４－（シクロペンチル（メチル）アミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４４）の合成

【化２０５】



【０４１２】

ステップａ）６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－（４－ニトロフェニル）－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６（７Ｈ）－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中溶液に、N_2下、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、６２５．９４μＬ）およびPtO_2（１４２．１４ｍｇ、６２５．９４μｍｏｌ）を順次、加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１．５時間、撹拌した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、セライトのパッドに通してろ過し、ろ液を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってｐＨ＝９～１０へとアルカリ性にした。分離した有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントの溶離液、２０ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．２ｇ、５１１．３７μｍｏｌ、４０．８５％収率、９６％純度）が薄褐色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9 H), 2.23 (br dd, J=13.45, 3.67 Hz, 3 H), 2.89 (br d, J=4.16 Hz, 1 H), 3.37 - 3.51 (m, 6 H), 3.54 - 3.66 (m, 2 H), 3.90 (br d, J=4.40 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.03 - 7.15 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　３７６．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４１３】

ステップｂ）ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中のｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－（４－アミノフェニル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（２００ｍｇ、５３２．６８μｍｏｌ）の混合物に、０℃でシクロペンタノン（５３．７７ｍｇ、６３９．２１μｍｏｌ、５６．６０μＬ）、ＨＯＡｃ（４７．９８ｍｇ、７９９．０２μｍｏｌ、４５．７０μＬ）および$NaBH_3CN$（１００．４２ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、所望の化合物ｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．２３ｇ、４９２．５９μｍｏｌ、９２．４７％収率、９５％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9 H), 1.71 (br d, J=7.09 Hz, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 4 H), 2.12 - 2.28 (m, 5 H), 2.89 (br d, J=4.40 Hz, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 7 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.89 (br d, J=4.89 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４４４．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４１４】

ステップｃ）ｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル＝３－メチル＝２－［４－（シクロペンチ

ルアミノ）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．２３ｇ、４９２．５９μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１２７．３２ｍｇ、９８５．１７μｍｏｌ、１７１．６０μＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（８０．７６ｍｇ、４６７．９６μｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を０℃で２０分間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６３％～９３％、９．５分間）によって精製すると、ｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル=３－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（０．１６ｇ、２２０．８０μｍｏｌ、３２．００％収率、８０％純度）がオフホワイト色の固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 - 1.37 (m, 9 H), 1.38 - 1.45 (m, 2 H), 1.49 - 1.69 (m, 3 H), 1.80 - 1.93 (m, 2 H), 2.16 - 2.36 (m, 4 H), 2.95 - 3.26 (m, 2 H), 3.58 - 3.70 (m, 3 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 5.63 (br s, 1 H), 6.40 - 6.53 (m, 2 H), 6.94 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.09 - 7.22 (m, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４１５】

ステップｄ）ｃｉｓ－６－ｔｅｒｔ－ブチル=３－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジカルボキシレート（１６０．００ｍｇ、２２０．８０μｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（６１６．０８ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ、４００．０５μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にした。分離した有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチル－ベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロピロロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（cis-methyl 2-[4-(cyclopentylamino)phenyl]-1-(2-fluoro-6-methyl-benzoy)-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo-[3,4-b]pyridine-3-carboxylate）（１２０ｍｇ、２００．１７μｍｏｌ、９０．６６％収率、８０％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４１６】

ステップｅ）ｃｉｓ－メチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（１１０ｍｇ、２２９．３７μｍｏｌ）およびＨＣＨＯ（H_2O中）（１１．１７ｍｇ、１３７．６２μｍｏｌ、１０．２５μＬ）のＤＣＥ（４ｍＬ）中溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１４５．８４ｍｇ、６８８．１０μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６％～３６％、１０分間）によって精製した。溶出物をｐＨ＝８～９へとアルカリ性にし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、ｃｉｓ－メチル=２－［４－［シクロペンチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキ

サヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６０ｍｇ、１１７．０１μｍｏｌ、５１．０２％収率、９９％純度）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５０８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

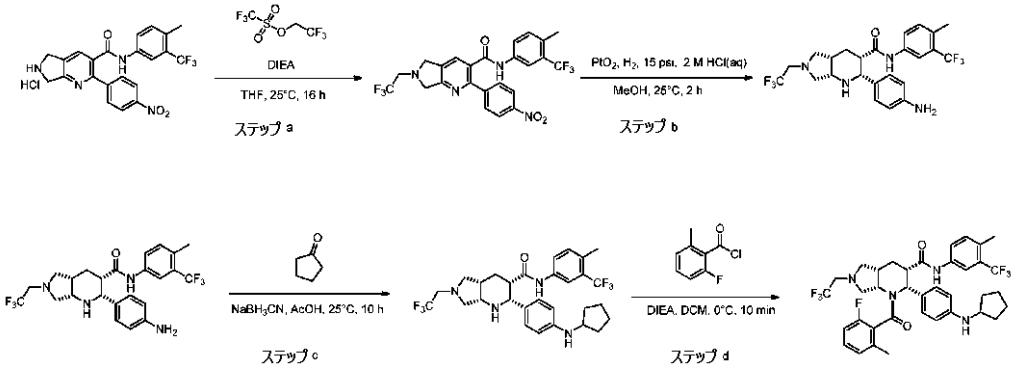
【０４１７】

ステップｆ）４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（５１．７５ｍｇ、２９５．４９μｍｏｌ、４２．４２μＬ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液に、０℃でＡｌ（ＣＨ$_3$）$_3$（トルエン中）（２Ｍ、１７７．２９μＬ）を加えた。２５℃で３０分間、撹拌した後、ｃｉｓ－メチル=２－［４－［シクロペンチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキシレート（６０ｍｇ、１１８．１９μｍｏｌ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を８５℃で３時間３０分、撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。１５分間、室温で撹拌した後、混合物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～５３％、１０分間）によって精製すると、標的化合物ｃｉｓ－２－［４－［シクロペンチル（メチル）アミノ］フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－６－メチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（４２ｍｇ、５９．８９μｍｏｌ、５０．６７％収率、９８％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 1 1.44 - 1.53 (m, 1 H), 1.61 - 2.06 (m, 7 H), 2.08 - 2.32 (m, 2 H), 2.33 - 2.47 (m, 5 H), 2.49 (s, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 3.01 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 3.25 (br d, J=2.76 Hz, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 3.50 - 3.74 (m, 1 H), 3.84 - 4.01 (m, 1 H), 4.03 - 4.24 (m, 2 H), 5.28 (br d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.43 - 6.63 (m, 0.5 H), 6.68 - 6.78 (m, 0.5 H), 7.06 (br t, J=8.41 Hz, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６５１．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６１）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４５）の合成

【化２０６】



【０４１８】

ステップａ）ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フ

ェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２３２．８７μｍｏｌ、２ＨＣｌ）の混合物に、N_2下、２５℃で２，２，２－トリフルオロエチル=トリフルオロメタンスルホネート（１０８．１０ｍｇ、４６５．７４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６０．１９ｍｇ、４６５．７４μｍｏｌ、８１．１２μＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。次に、濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製した。Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２２８．８３μｍｏｌ、９８．２６％収率）が、白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ppm 1.48 - 1.74 (m, 22 H), 2.45 (br s, 3 H), 3.35 - 3.62 (m, 2 H), 4.36 (br s, 4 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.92 (br s, 3 H), 8.24 - 8.40 (m, 2 H).

【０４１９】

ステップｂ）Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２２８．８３μｍｏｌ）、PtO_2（２５．９８ｍｇ、１１４．４１μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、N_2下、ＨＣｌ（水性）（２Ｍ、２２８．８３μＬ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間、撹拌した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。２－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（４５ｍｇ、８４．５２μｍｏｌ、３６．９４％収率、９４％純度）が、薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５０１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４２０】

ステップｃ）ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の２－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（４５ｍｇ、８９．９１μｍｏｌ）およびシクロペンタノン（９．０８ｍｇ、１０７．９０μｍｏｌ、９．５５μＬ）の混合物に、N_2下、２０℃で、$NaBH_3CN$（１６．９５ｍｇ、２６９．７４μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物にＡｃＯＨ（１０．８０ｍｇ、１７９．８３μｍｏｌ、１０．２８μＬ）を加え、混合物を２０℃で１０時間、撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水性）（２０ｍｌ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２５ｍｇ、４３．９７ｕｍｏｌ、４８．９０％収率、１００％純度）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６７．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４２１】

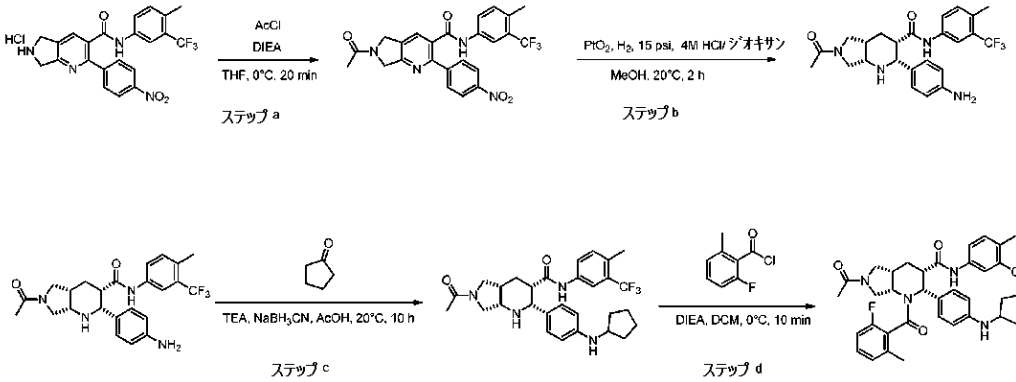
ステップｄ）ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２５ｍｇ、４３．９７μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１１．３６ｍｇ、８７．９４μｍｏｌ、１５．３２μＬ）の混合物に、N_2下、０℃で塩化２

－フルオロ－６－メチルベンゾイル（７．５９ｍｇ、４３．９７μｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間、撹拌し、次に、濃縮すると残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、７分間）によって精製した。２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３ｍｇ、４．０５μｍｏｌ、９．２１％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が、薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７０５．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.28 - 1.48 (m, 5 H), 1.52 (br d, J=3.76 Hz, 1 H), 1.87 - 2.08 (m, 2 H), 2.21 - 2.34 (m, 4 H), 2.37 - 2.56 (m, 1 H), 2.37 - 2.56 (m, 4 H), 2.84 - 2.98 (m, 2 H), 3.09 (br d, J=2.76 Hz, 2 H), 3.19 (br d, J=10.29 Hz, 1 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.90 - 4.05 (m, 1 H), 4.64 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 6.31 - 6.44 (m, 1 H), 6.47 - 6.58 (m, 1 H), 6.65 - 6.79 (m, 1 H), 7.25 - 7.38 (m, 3 H), 7.39 - 7.57 (m, 3 H), 7.83 - 7.94 (m, 1 H).

（実施例Ｓ１６２）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＳ，７ａＳ）－６－アセチル－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１４６）の合成

【化２０７】



【０４２２】

ステップａ）ＤＣＭ（１ｍＬ）中のＮ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、１９４．０６μｍｏｌ、２ＨＣｌ）、ＴＥＡ（５８．９１ｍｇ、５８２．１７μｍｏｌ、８１．０３μＬ）の混合物に、$Ｎ_2$下、０℃で、塩化アセチル（３０．４７ｍｇ、２９１．０９μｍｏｌ、２７．７０μＬ）を加えた。混合物を、０℃で２０分間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（$ＳｉＯ_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。６－アセチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（８５ｍｇ、１７５．４７μｍｏｌ、９０．４２％収率、１００％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８５．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４２３】

ステップｂ）６－アセチル－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（８５ｍｇ、１７５．４７μｍｏｌ）、$ＰｔＯ_2$（１９．９２ｍｇ、８

７．７３μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、Ｎ$_2$下、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８７．７３μＬ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してＨ$_2$でパージすることを数回行った。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間、撹拌し、所望の生成物が検出されたことが示された。混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が得られた。６－アセチル－２－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（８０ｍｇ、粗製）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４６１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４２４】

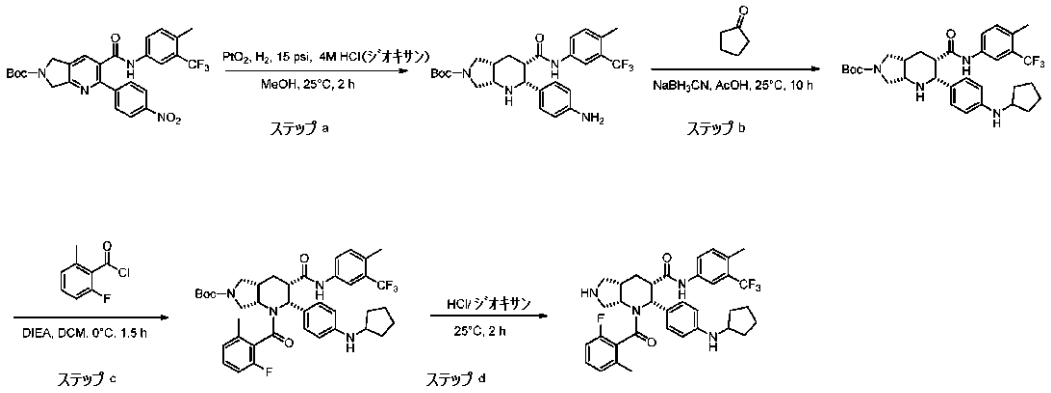
ステップｃ）ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－アセチル－２－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）－フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（８０ｍｇ、１６０．９８μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびシクロペンタノン（１４．９０ｍｇ、１７７．０８μｍｏｌ、１５．６８μＬ）の混合物に、Ｎ$_2$下、２０℃で、ＴＥＡ（３２．５８ｍｇ、３２１．９６μｍｏｌ、４４．８１μＬ）およびＡｃＯＨ（１９．３３ｍｇ、３２１．９６μｍｏｌ、１８．４１μＬ）を加えた。次に、混合物に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３０．３５ｍｇ、４８２．９４μｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で１０時間、撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）（２０ｍｌ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１、プレート１）によって精製した。６－アセチル－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、粗製）が薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５２９．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

ステップｄ）ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－アセチル－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２０ｍｇ、３７．８４μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（９．７８ｍｇ、７５．６７μｍｏｌ、１３．１８μＬ）の混合物に、Ｎ$_2$下、０℃で、塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（６．５３ｍｇ、３７．８４μｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間、撹拌し、次に、濃縮すると残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、７分間）によって精製した。６－アセチル－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（３ｍｇ、４．１５μｍｏｌ、１０．９７％収率、９７％純度、ＨＣｌ）が薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６６５．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400 MHz, メタノール-d_4）δ ppm 1.26 - 1.61 (m, 6 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.07 - 2.22 (m, 3 H), 2.26 (d, J=16.06 Hz, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 4 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 2.91 - 3.20 (m, 2 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 3.89 - 4.04 (m, 2 H), 4.05 - 4.21 (m, 1 H), 4.69 (br s, 1 H), 6.26 - 6.60 (m, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H), 7.40 - 7.56 (m, 3 H), 7.58 - 8.09 (m, 2 H).

（実施例Ｓ１６３）

（２Ｒ，３Ｓ，４ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物番号３９）の合成

【化２０８】



【０４２５】

ステップａ）ｔｅｒｔ－ブチル=３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－２－（４－ニトロフェニル）－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ、９２．１７μｍｏｌ）、PtO_2（１０．４６ｍｇ、４６．０８μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、N_2下、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４６．０８μＬ）を加えた。懸濁液を真空下で脱気してH_2でパージすることを数回行った。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間、撹拌した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～１０／１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（１００ｍｇ、粗製）が、薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５１９．３（$M+H^+$）。

【０４２６】

ステップｂ）ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－（４－アミノフェニル）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（４０ｍｇ、７７．１４μｍｏｌ）およびシクロペンタノン（７．１４ｍｇ、８４．８５μｍｏｌ、７．５１μＬ）の混合物に、N_2下、２０℃で$NaBH_3CN$（１４．５４ｍｇ、２３１．４１μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物にＡｃＯＨ（９．２６ｍｇ、１５４．２７μｍｏｌ、８．８２μＬ）を加え、混合物を２０℃で１０時間、撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水性）（２０ｍｌ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ＝５０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（２５ｍｇ、粗製）が、薄黄色油状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８７．３（$M+H^+$）。

【０４２７】

ステップｃ）ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－１，２，３，４，４ａ，５，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（２５ｍｇ、４２．６１μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１１．０１ｍｇ、８５．２２μｍｏｌ、１４．８４μＬ）の混合物に、N_2下、０℃で塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（７．３５ｍｇ、４２．６１μｍｏｌ）を加えた。混合物

を０℃で１．５時間、撹拌した。次に、混合物を濃縮すると、粗生成物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１２．５分間）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（１５ｍｇ、１９．７６ｕｍｏｌ、１７．８５％収率、ＨＣｌ）が、薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　７２３．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

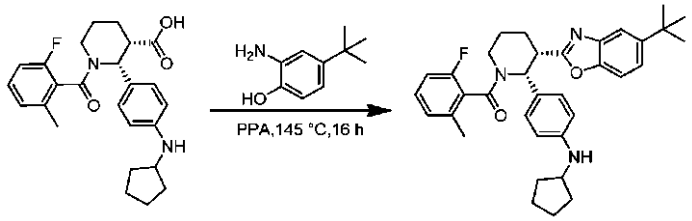
【０４２８】

ステップｄ）ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル=２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル］－３，４，４ａ，５，７，７ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート（１５ｍｇ、２０．７５μｍｏｌ）を２０℃で２時間、撹拌した。次に、混合物を濃縮すると、粗生成物が得られ、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｖｅｎｕｓｉｌ　ＡＳＢ　Ｐｈｅｎｙｌ　１５０×３０ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１２分間）によって精製した。２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（７ｍｇ、１０．６２μｍｏｌ、４３．７５％収率、１００％純度、ＨＣｌ）が、薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ ppm 1.33 (br s, 4 H), 1.50 (br d, J=6.08 Hz, 2 H), 1.87 - 2.08 (m, 2 H), 2.26 (d, J=13.83 Hz, 3 H), 2.33 - 2.51 (m, 5 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 2.92 (br s, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.84 - 3.99 (m, 2 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.78 (br s, 1 H), 6.23 - 6.38 (m, 1 H), 6.44 - 6.62 (m, 1 H), 6.68 - 6.79 (m, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.40 - 7.53 (m, 3 H), 7.64 - 7.90 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　６２３．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６４）

（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）（２－フルオロ－６－メチルフェニル）メタノン（化合物番号１８１）の合成

【化２０９】



【０４２９】

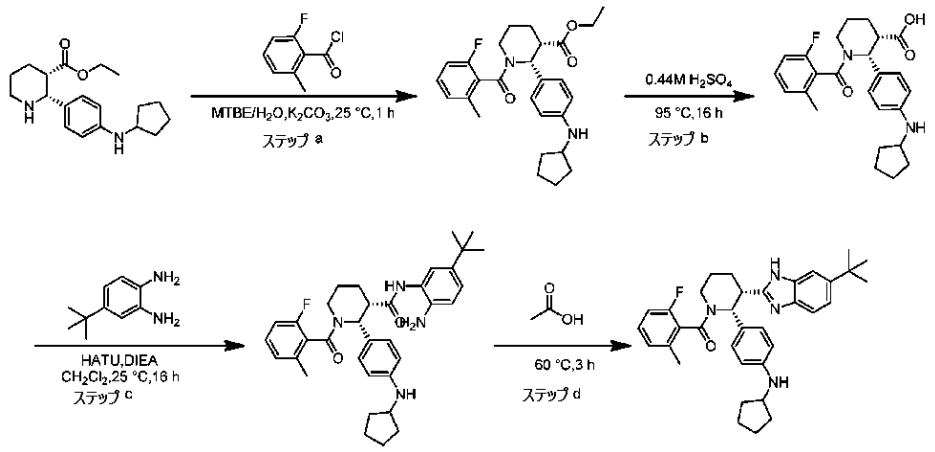
ＰＰＡ（３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボン酸（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）および２－アミノ－４－ｔｅｒｔ－ブチルフェノール（３８９．２３ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の混合物に。混合物を１４５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性にし、次に、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０

～３：１）によって精製した。結果の生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、８分間）によって精製すると、［（２Ｒ，３Ｓ）－３－（５－ｔｅｒｔ－ブチル－１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－メタノン（４５ｍｇ、８０．４６μｍｏｌ、６．８３％収率、９９％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (9 H, s), 1.46 (1 H, br d, J=6.60 Hz), 1.55 (3 H, br s), 1.80 - 1.99 (9 H, m), 2.02 (3 H, s), 2.30 - 2.45 (2 H, m), 3.06 - 3.23 (1 H, m), 3.41 (1 H, br d, J=12.47 Hz), 3.74 (1 H, br d, J=6.36 Hz), 3.97 - 4.11 (1 H, m), 6.74 - 6.85 (1 H, m), 6.87 - 7.00 (2 H, m), 7.14 - 7.23 (1H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 7.39 - 7.44 (1 H, m), 7.44 - 7.55 (2 H, m), 7.59 (1 H, br s), 7.66 - 7.75 (1 H, m).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５４．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

（実施例Ｓ１６５）

（（２Ｒ，３Ｓ）－３－（６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）ピペリジン－１－イル）（２－フルオロ－６－メチルフェニル）メタノン（化合物番号１８０）の合成

【化２１０】



【０４３０】

ステップａ）K_2CO_3（３．８４ｇ、２７．８１ｍｍｏｌ）をH_2O（３０ｍＬ）に溶解した。２５℃に冷却した後、ＭＴＢＥ（４０ｍＬ）を加え、次に、エチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］ピペリジン－３－カルボキシレート（４．４ｇ、１３．９０ｍｍｏｌ、Ｌ－ＤＴＴＡ）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間、撹拌した。塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（７１９．９２ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）をＭＴＢＥ（４０ｍＬ）に溶解し、混合物に滴下添加した。次に、混合物を２５℃で０．５時間、撹拌した。反応混合物をＭＴＢＥ（４０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥した。次に、混合物をろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～３：１）（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製すると、エチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボキシレート（１．７ｇ、３．７６ｍｍｏｌ、２７．０２％収率）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４５３．３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４３１】

ステップｂ）H_2SO_4（０．４４Ｍ、１５．３９ｍＬ）に、エチル=（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボキシレート（１．７ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）を加えた

。混合物を９５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性にし、次に、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボン酸（１．５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ、８５．６０％収率、９１％純度）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４２５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４３２】

ステップｃ）ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボン酸（７００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼン－１，２－ジアミン（２４６．４６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（５７０．５６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（７７５．７５ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、１．０５ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～１：１）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（２－アミノ－５－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボキサミド（０．８ｇ、９８１．１９μｍｏｌ、６５．３９％収率、７０％純度）が褐色油状物として得られた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７１．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

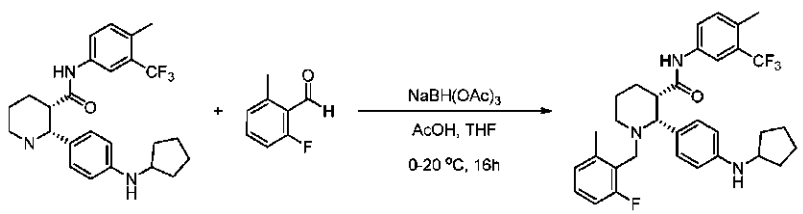
【０４３３】

ステップｄ）（２Ｒ，３Ｓ）－Ｎ－（２－アミノ－５－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）ピペリジン－３－カルボキサミド（８００ｍｇ、９８１．１９μｍｏｌ）をＣＨ$_3$ＣＯＯＨ（１１．７６ｇ、１９５．８３ｍｍｏｌ、１１．２０ｍＬ）に溶解した。溶液を６０℃で３時間、撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、８分間）によって精製すると、［（２Ｒ，３Ｓ）－３－（６－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－ピペリジル］－（２－フルオロ－６－メチル－フェニル）メタノン（３５ｍｇ、６３．３２μｍｏｌ、６．４５％収率、１００％純度）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.25 (2 H, s), 1.30 (10 H, d, J=3.42 Hz), 1.43 (7 H, br d, J=10.52 Hz), 1.56 - 1.77 (7 H, m), 1.89 - 2.02 (3 H, m), 2.34(3 H, s), 2.52 - 2.66 (2 H, m), 3.96 - 4.10 (1 H, m), 6.59 (1 H, br t, J=6.11 Hz), 7.03 - 7.10 (2 H, m), 7.15 - 7.22 (2 H, m), 7.27 - 7.37 (2 H, m), 7.54 - 7.60 (2 H, m), 7.61 - 7.67 (1 H, m).ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５３．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６６）

（２Ｒ，３Ｓ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－１－（２－フルオロ－６－メチルベンジル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン－３－カルボキサミド（化合物番号１５９）の合成

【化２１１】



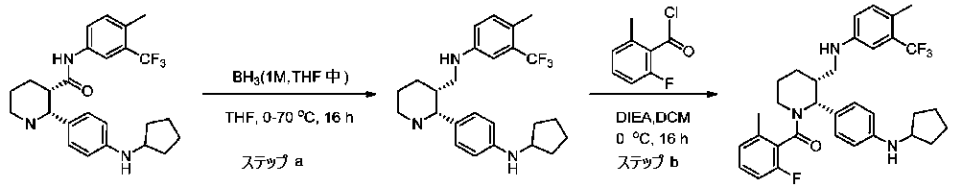
【０４３４】

（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、２２４．４６μｍｏｌ）および２－フルオロ－６－メチル－ベンズアルデヒド（４６．５１ｍｇ、３３６．６９μｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９５．１４ｍｇ、４４８．９１μｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（１３．４８ｍｇ、２２４．４６μｍｏｌ、１２．８４μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＡＳＢ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、８分間）によって精製すると、（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－１－［（２－フルオロ－６－メチル－フェニル）メチル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（８０ｍｇ、１４０．９３μｍｏｌ、６２．７９％収率、１００％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.65 (br s, 4 H), 1.80 (br s, 2 H), 1.98 (br d, J=9.29 Hz, 3 H), 2.18 - 2.37 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 4.21 (br d, J=13.69 Hz, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 1 H), 5.01 (br s, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 7.27 - 7.46 (m, 4 H), 7.69 (br dd, J=15.28, 8.44 Hz, 3 H), 7.91 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６８．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６７）

（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－３－（（（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）（２－フルオロ－６－メチルフェニル）メタノン（化合物番号１６０）の合成

【化２１２】



【０４３５】

ステップａ）（２Ｒ，３Ｓ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペリジン－３－カルボキサミド（２００ｍｇ、４４８．９１μｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下、０℃でＢＨ$_3$（ＴＨＦ中）（１Ｍ、１．８０ｍＬ）を加えた。混合物をＮ$_2$下、７０℃で１６時間、撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ　１０ｍＬの添加によってクエンチし、次に、３Ｎ　ＨＣｌを加え、１時間、撹拌および還流し、次に、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（中性条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（０．０４％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～９０％、１０分間）によって精製すると、Ｎ－［［（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－ピペリジル］メチル］－４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（５０ｍｇ、１１４．７１μｍｏｌ、２５．５５％収率、９９％純度）が薄黄色ガム状物として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４３２．３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

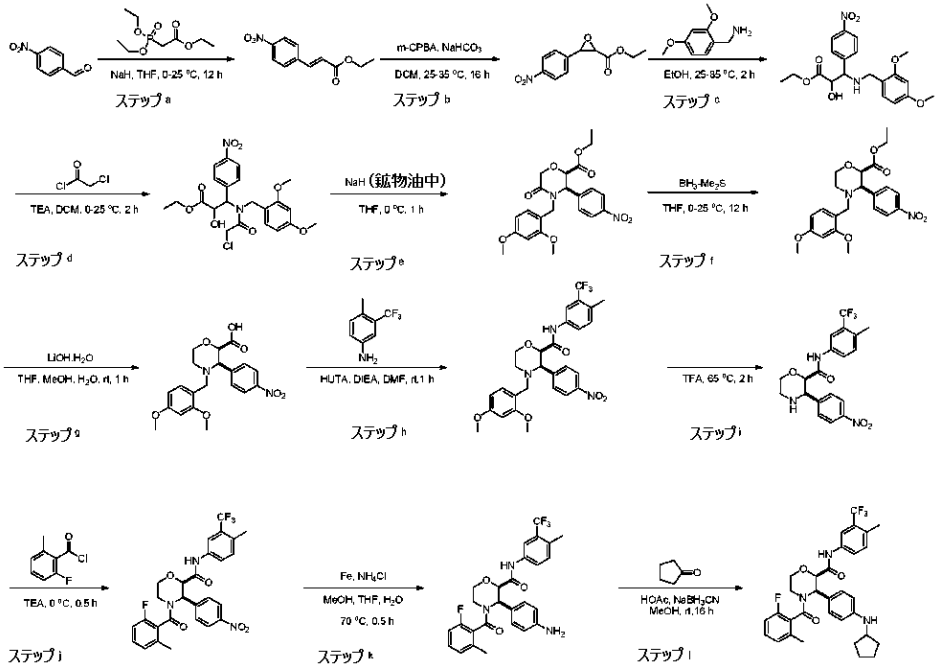
【０４３６】

ステップｂ）Ｎ－［［（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－ピペリジル］－メチル］－４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（５０ｍｇ、１１５．８７μｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２９．９５ｍｇ、２３１．７３μｍｏｌ、４０．３６μＬ）、次に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（２０．００ｍｇ、１１５．８７μｍｏｌ、１当量）を０℃で滴下添加した。混合物を０℃で１時間、撹拌した。反応混合物をH_2O（１ｍＬ）の添加によってクエンチし、次に、ＤＣＭ　２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Ａｇｅｌａ　ＤｕｒａＳｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８２％、７分間）によって精製すると、［（２Ｒ，３Ｒ）－２－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－３－［［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリノ］メチル］－１－ピペリジル］－（２－フルオロ－６－メチル－フェニル）メタノン（３５ｍｇ、５５．０４μｍｏｌ、４７．５０％収率、９５％純度、ＨＣｌ）が白色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.69 - 1.77 (m, 4 H), 1.87 (s, 2 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 1.97 - 2.06 (m, 4 H), 2.39 (br d, J= 17.85 Hz, 5 H), 2.48- 2.62 (m, 1 H), 3.07 - 3.26 (m, 2 H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.99 (quin, J=6.91 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J=8.93, 6.24 Hz, 1 H), 6.87 - 7.07 (m, 2 H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.44 (m, 4 H), 7.52 (t, J=8.44 Hz, 2 H), 7.84 (dd, J=16.87, 8.56 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６８．４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

（実施例Ｓ１６８）

ｃｉｓ－３－（４－（シクロペンチルアミノ）フェニル）－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－（４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（化合物番号１８７）の合成

【化２１３】



【０４３７】

ステップａ）ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のＮａＨ（３．９７ｇ、９９．２６ｍｍｏｌ、６０％純度）の混合物に、０℃で４－ニトロベンズアルデヒド（１０ｇ、６６．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を０℃で２０分間、撹拌した。２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（１４．８３ｇ、６６．１７ｍｍｏｌ、１３．１３ｍＬ）を小分けにして加えた。反応混合物を、２５℃でさらに１２時間、撹拌し

た。反応混合物を２５℃でＮＨ$_4$Ｃｌの添加によりクエンチし、次に、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮すると、残留物が得られた。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／０～１０：１）によって精製すると、エチル=（Ｅ）－３－（４－ニトロフェニル）プロパ－２－エノエート（７ｇ、３１．６４ｍｍｏｌ、４７．８２％収率）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 6.82 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.20 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

【０４３８】

ステップｂ）エチル=（Ｅ）－３－（４－ニトロフェニル）プロパ－２－エノエート（７ｇ、３１．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６０ｍＬ）中溶液に、２５℃でＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液）（１６０ｍＬ）およびｍ－ＣＰＢＡ（２０．４８ｇ、９４．９３ｍｍｏｌ、８０％純度）を加えた。次に、混合物を３５℃で１６時間、撹拌した。混合物を飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$溶液（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、４０ｍＬ／分）によって精製すると、エチル=３－（４－ニトロフェニル）オキシラン－２－カルボキシレート（４ｇ、１６．８６ｍｍｏｌ、５３．２９％収率）が黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.50 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 4.25 - 4.39 (m, 2 H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2 H), 8.19 - 8.28 (m, 2 H).

【０４３９】

ステップｃ）エチル=３－（４－ニトロフェニル）オキシラン－２－カルボキシレート（０．８ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）中溶液に、２５℃で（２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン（５６３．９１ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ、５０８．０３μＬ）を加えた。次に、混合物を８５℃で１２時間、撹拌した。混合物を真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、４５ｍＬ／分）によって精製すると、エチル=３－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－２－ヒドロキシ－３－（４－ニトロフェニル）プロパノエート（０．３ｇ、７４１．８２μｍｏｌ、２２．００％収率）が薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４０５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４０】

ステップｄ）エチル=３－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－２－ヒドロキシ－３－（４－ニトロフェニル）プロパノエート（０．３ｇ、７４１．８２μｍｏｌ）およびＴＥＡ（８２．５７ｍｇ、８１６．００μｍｏｌ、１１３．５８μＬ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化２－クロロアセチル（８３．７８ｍｇ、７４１．８２μｍｏｌ、５９．００μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で２時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（２×２０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製エチル=３－［（２－クロロアセチル）－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２－ヒドロキシ－３－（４－ニトロフェニル）プロパノエート（０．３６ｇ、粗製）が薄黄色ガム状物として得られた。粗生成物をさらに精製することなく、次のステップに直接、使用した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４８１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４１】

ステップｅ）エチル=３－［（２－クロロアセチル）－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］アミノ］－２－ヒドロキシ－３－（４－ニトロフェニル）プロパノエート（

０．３６ｇ、７４８．６０μｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（鉱物油中の６０％分散体）（３１ｍｇ、７７５．０７μｍｏｌ、６０％純度）を加えた。次に、混合物を０℃で１時間、撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）に注意深く注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた分離した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、２０ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－エチル=４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）－５－オキソ－モルホリン－２－カルボキシレート（０．１９ｇ、４２７．５１μｍｏｌ、５７．１１％収率）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.79 - 3.87 (m, 4 H), 3.93 - 4.09 (m, 2 H), 4.42 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 4.64 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 4.68 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 4.86 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 5.01 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H),7.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４４５．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４２】

ステップｆ）ｃｉｓ－エチル=４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）－５－オキソ－モルホリン－２－カルボキシレート（０．１６ｇ、３６０．０１μｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、０℃でBH_3－Me_2S（１０Ｍ、１０８．００μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１２時間、撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で注意深くクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた分離した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントの溶離液、２０ｍＬ／分）によって精製すると、標的生成物ｃｉｓ－エチル=４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキシレート（１２５ｍｇ、２９０．３９μｍｏｌ、８０．６６％収率）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 0.88 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.42 (d, J=12.7 Hz, 1 H), 2.72 - 2.81 (m, 1 H), 3.15 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 3.49 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.75 - 3.82 (m, 4 H), 3.86 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.14 - 4.25 (m, 2 H), 4.61 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 6.50 - 6.57 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 2 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　４３１．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４３】

ステップｇ）ｃｉｓ－エチル=４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキシレート（４１７ｍｇ、９６８．７５μｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）／ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）／H_2O（１ｍＬ）中溶液に、$LiOH.H_2O$（６０．９８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、７２６．５７μＬ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。混合物をブライン（１ｍＬ）で注意深くクエンチし、ＨＣｌ（２Ｍ）の添加によってｐＨ＝４～５へと酸性にし、次に、ＥｔＯＡｃ（５×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた分離した有機相をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、ｃｉｓ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボン酸（３８０ｍｇ、９４４．３４μｍｏｌ、９７．４８％収率）が黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 2.73 (br d, J=13.1 Hz, 1 H), 3.03 (t, J=10.5 Hz, 1 H), 3.45 (br d, J=13.1 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.74 -3.83 (m, 4 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.14 - 4.23 (m, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 6.51 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=

8.5 Hz, 1 H), 7.86 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 2 H).

【０４４４】

ステップｈ）ｃｉｓ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボン酸（３８５ｍｇ、９５６．７７μｍｏｌ）、４－メチル－３－（トリフルオロメチル）アニリン（２１７．８５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１７８．５７μＬ）およびＤＩＥＡ（３７０．９７ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、４９９．９５μＬ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（５４５．６９ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を２５℃で１時間、撹拌した。混合物をH_2O（３ｍＬ）で注意深くクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた分離した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物を分取ＴＬＣによって精製すると、ｃｉｓ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（５１０ｍｇ、９１１．４８ｕｍｏｌ、９５．２７％収率）が薄黄色ガム状物として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 2.36 (d, J=1.2 Hz, 3 H), 2.48 (dd, J=12.8, 2.3 Hz, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 3.11 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.58(d, J=13.7 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 (td, J=11.6, 3.2 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J=11.4, 3.1 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 4.62 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.50 - 6.57 (m, 2 H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 1 H), 7.64 - 7.76 (m, 3 H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.77 (s, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５６０．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４５】

ステップｉ）ＴＦＡ（４ｍＬ）中のｃｉｓ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチル］－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（０．１９ｇ、３３９．５７μｍｏｌ）の混合物を６５℃で２時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（６ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によってｐＨ＝８～９へとアルカリ性にした。有機層を分離すると、ｃｉｓ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（定量的収率（１３９．０１ｍｇ）で得られたと仮定）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液が得られ、有機相を次のステップに直接、使用した。

【０４４６】

ステップｊ）ｃｉｓ－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（１３９．０１ｍｇ、３３９．５８μｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＥＡ（５１．５４ｍｇ、５０９．３７ｕｍｏｌ、７０．９０μＬ）および塩化２－フルオロ－６－メチルベンゾイル（５８．６１ｍｇ、３３９．５８μｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を０℃で０．５時間、撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントの溶離液、１８ｍＬ／分）によって精製すると、ｃｉｓ－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（１６０ｍｇ、２６９．８５μｍｏｌ、７９．４７％収率、９２％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 - 2.02 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 5 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.29 - 3.45 (m, 1 H), 3.73 - 3.90 (m, 2 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 4.65 - 4.83 (m, 1 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.96 - 7.19 (m, 3 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.68 (br d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=17.82, 8.78 Hz, 2 H), 8.12 - 8.23 (m, 2 H), 9.86 (br d, J=14.81 Hz, 1 H).ＬＣ－ＭＳ　R_t（保持時間）：０．９３分；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５４６．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４４７】
ステップｋ）ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）／ＴＨＦ（２．５ｍＬ）／$Ｈ_2Ｏ$（１ｍＬ）中のｃｉｓ－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－ニトロフェニル）モルホリン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ、２１９．９９μｍｏｌ）および$ＮＨ_4Ｃｌ$（１１．７７ｍｇ、２１９．９９μｍｏｌ）の混合物に、Ｆｅ（７３．７１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を７０℃で０．５時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$ＮａＨＣＯ_3$溶液の添加によってｐＨ＝８～９へとアルカリ性にした。分離した有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製ｃｉｓ－３－（４－アミノフェニル）－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］モルホリン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、１８０．４１μｍｏｌ、８２．０１％収率、９３％純度）が薄黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５１６．２（$Ｍ＋Ｈ^+$）。

【０４４８】
ステップｌ）ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のｃｉｓ－３－（４－アミノフェニル）－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］モルホリン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、１９３．９９μｍｏｌ）の混合物に、$Ｎ_2$下、２５℃でシクロペンタノン（１９．５８ｍｇ、２３２．７８μｍｏｌ、２０．６１μＬ）、ＨＯＡｃ（１１．６５ｍｇ、１９３．９９μｍｏｌ、１１．０９μＬ）および$ＮａＢＨ_3ＣＮ$（３０．４８ｍｇ、４８４．９７μｍｏｌ）を１回で加えた。混合物を２５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ろ過し、真空で濃縮すると、粗製物が得られた。粗製物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０×３０　５ｕ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、８分間）によって精製すると、標的生成物ｃｉｓ－３－［４－（シクロペンチルアミノ）フェニル］－４－（２－フルオロ－６－メチルベンゾイル）－Ｎ－［４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル］モルホリン－２－カルボキサミド（０．１ｇ、１７１．３５μｍｏｌ）（４５ｍｇ、９８％純度）が薄黄色固体として得られた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 - 1.48 (m, 3 H), 1.63 - 1.74 (m, 3 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 3 H), 2.35 - 2.49 (m, 4 H), 3.12 (br d, J=13.80 Hz, 1 H), 3.38 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 - 3.76 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 1 H), 4.63 (dd, J=14.05, 3.01 Hz, 1 H), 4.92 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 6.36 - 6.42 (m, 1 H), 6.50 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 6.82 - 6.99 (m, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.32 (td, J=7.97, 6.15 Hz, 1 H), 7.37 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.69 (br d, J=8.03 Hz, 1 H), 8.13 - 8.45 (m, 1 H).ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ　５８４．３（$Ｍ＋Ｈ^+$）。

生物学的実施例

（実施例Ｂ１）

Ｃ５ａ－Ｃ５ａＲ結合の阻害

【０４４９】
Ｕ９３７細胞は、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ）から元々取得し、ヒトＣ５ａ受容体（Ｃ５ａＲ）でトランスフェクトした。１０％ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）および３５０μｇ／ｍＬのジェネテシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＲＰＭＩ１６４０（Ｇｉｂｃｏ）中で、Ｕ９３７／Ｃ５ａＲ細胞を３７℃、５％$ＣＯ_2$で培養し、３日毎に継代して、$１×１０^5$から$２×１０^6$細胞／ｍＬまでの範囲の密度を維持した。

【０４５０】
ヒトＣ５ａビオチン化は、製造業者（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ａ３９２５７）によって提供された手順に従って行った。１ｍｇのバイアルに、直ちに１８０μｌ

の超純H_2Oを添加することによって、スルホ－ＮＨＳ－ＬＣ－ビオチンの１０ｍＭ溶液を調製した。１２μｌの１０ｍＭビオチン試薬を２００μｇのヒトＣ５ａ溶液に加え、３秒間、やさしくピペッティング、氷上で２時間、インキュベートした。アミコンウルトラ０．５遠心分離フィルターデバイス（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ＵＦＣ５ＯＯ３ＢＫ）をＭｉｌｌｉ－Ｑ　H_2Oで予めすすぎ、使用直前に、１４０００ｇで５分間、遠心分離した。最大で５００μｌの試料（ＰＢＳにより希釈）をデバイスに加え、栓をした。デバイスをおよそ５分間、１４０００ｇで回転した。２５０μｌのＰＢＳをフィルターデバイスに加え、５分間、１４０００ｇで回転し、６回、繰り返して洗浄した。フィルターデバイスをマイクロ遠心管から取り出し、清浄なマイクロ遠心管に逆さまにして入れ、１０００ｇで２分間スピンさせて、濃縮した試料をデバイスから管に移した。

【０４５１】

Ｕ９３７／Ｃ５ａＲ細胞を採集し、ＰＢＳによって２回、洗浄し、細胞を3×10^6細胞／ｍｌの密度でＰＢＳ＋０．１％ＢＳＡ緩衝液中で懸濁した。１００μｌの細胞懸濁液を９６ウェルマイクロプレートに加えた。アッセイ用緩衝液中に希釈した５０μｌの化合物および５０μｌのビオチン化リガンドヒトＣ５ａ（３０ｎＭ）を対応するウェルに順に加え、プレートを氷上で１２０分間、インキュベートし、次に、４℃で３～５分間、１０００ｒｐｍで遠心分離した。上清を除去し、細胞を事前に冷却したＰＢＳにより２回、洗浄した。１００μｌのＦＩＴＣコンジュゲートストレプトアビジンを細胞に添加し、さらに３０分間、氷上でインキュベートし、次に、１０００ｒｐｍ、４℃で３～５分間、遠心分離した。上清を除去し、細胞を事前に冷却したＰＢＳにより２回、洗浄した。１５０μｌのＰＢＳを加えて、細胞を懸濁させ、ＦＡＣＳ（Ｂｅｃｋｍａｎ、Ｃｙｔｏｆｌｅｘ）によってシグナルを検出した。IC_{50}値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアによって計算し、表Ｂ１に提示した。

【表Ｂ１－１】

表 B1

化合物番号 / 名称	IC_{50} (nM)
2	+
4	+
5	+++
6	++
7	+
8	+
9	+
10	++
11	++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	++
18	+
19	+
20	+
22	++
23	+
24	+
25	++
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	++
38	+
40	++++
41	++
42	++++
44	+++
46	+++

化合物番号 / 名称	IC_{50} (nM)
47	+++
49	++++
50	++++
51	++++
52	+
54	+++
55	+++
56	++++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+
61	+
62	+++
63	++++
64	++
65	+++
66	++++
67	++++
68	+
69	+++
70	++
71	++++
73	+++
74	+
76	+
77	+
78	+++
79	+
83	+
84	++++
88	+++
89	++++
90	+++
92	+
94	++++
95	++

【表Ｂ１－２】

化合物番号 / 名称	IC_{50} (nM)
96	++++
97	++
98	++++
99	+
102	+
103	+
104	+
105	+
107	+
109	++
110	+++
111	+++
113	+
114	++++
115	+++
118	++++
119	++++
121	+++
122	+
123	+++
124	+++
126	++++
126	++++
129	+
134	+

化合物番号 / 名称	IC_{50} (nM)
135	+++
136	+
138	+++
139	++++
141	+++
142	+
144	+++
144	++
147	++++
155	++
158	++++
161	+++
162	+++
166	+
170	++
180	+
184	+
187	+++
188	++++
189	+++
190	++
200	−
201	−
202	−

－：遊走アッセイにおいてIC_{50}＞５０００ｎＭ；またはＣａ２＋流入アッセイにおいてIC_{50}＞１００００ｎＭ
＋：遊走アッセイにおいて、５０００ｎＭ≧IC_{50}≧２０００ｎＭ（化合物は、２０００ｎＭにおいて弱い活性を示し、％阻害は５０％未満である）、または１００００ｎＭ≧IC_{50}≧２０００ｎＭ
＋＋：５００ｎＭ≦IC_{50}＜２０００ｎＭ；
＋＋＋：５０ｎＭ≦IC_{50}＜５００ｎＭ；
＋＋＋＋：IC_{50}＜５０ｎＭ。

（実施例Ｂ２）

細胞遊走アッセイによって決定したＣ５ａ－Ｃ５ａＲ結合の阻害

【０４５２】

遊走アッセイは、３．０μｍの細孔を有するポリカーボネート膜（Ｃｏｒｎｉｎｇ）を使用することによって行った。Ｕ９３７／Ｃ５ａＲ細胞を採集し、ＰＢＳによって２回、洗浄した。細胞を６×１０６細胞／ｍｌの密度でハンクス緩衝塩溶液（ＨＢＳＳ）＋１％ＦＢＳ緩衝液中に懸濁した。細胞を化合物とプレミックスし、インサートウェルに加え、リガンドヒトＣ５ａおよび化合物を順にボトムウェルに加え、やさしくミックスし、３７℃、５％CO_2で３０分間、インキュベートした。インサートプレートをボトムウェルに入れ、３７℃、５％CO_2で１８０分間、遊走させる。インサートウェルをやさしく取り出し、５０μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を加え、室温で５分間、やさしく振とうし、１５０μｌの混合物を黒色プレートに移し、マイクロプレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）によって発光強度を読み取る。IC_{50}値は、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍソフトウェアによって計算し、表Ｂ２に提示した。

【表Ｂ２－１】

表B2

化合物名	化合物番号	IC_{50} (nM)
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	5	+++
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キノリン-8-カルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	188	++++
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	162	++
ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(1,7-ナフチリジン-8-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	164	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((ペルフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	37	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(1,7-ナフチリジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	168	−
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	203	++
cis-3-(4-アミノフェニル)-4-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-2-カルボキサミド	187	+++
cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-2,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b]イソキノリン-3-カルボキサミド	43	−
(3S,4R)-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	44	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	193	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	47	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	118	++++

【表Ｂ２－２】

(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	119	++++
cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-7-フルオロ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	41	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	54	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	77	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	57	+++
cis-N-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	62	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	147	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	49	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	66	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	50	++++
cis-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	67	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	46	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	70	++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	111	+++

【表Ｂ２－３】

cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(オキサゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	110	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(チアゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	114	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-5-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	115	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	78	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	204	+++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	88	++++
cis-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-6-メチル-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	144	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	73	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	59	+++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	90	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	121	+++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	126	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	189	+++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド.	158	++++

【表Ｂ２－４】

(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	89	++++
cis-2-(4-((3,3-ジメチルモルホリノ)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	141	++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	51	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	94	++++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	124	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	96	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド.	98	++++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	138	++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	139	+++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-(((R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	205	++++
((2R,3S)-3-(5-(tert-ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	181	−
((2R,3S)-3-(6-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	180	++++

－：遊走アッセイにおいてＩＣ$_{50}$＞５０００ｎＭ；またはＣａ２＋流入アッセイにおいてＩＣ$_{50}$＞１００００ｎＭ

＋：遊走アッセイにおいて、５０００ｎＭ≧ＩＣ$_{50}$≧２０００ｎＭ（化合物は、２０００ｎＭにおいて弱い活性を示し、％阻害は５０％未満である）、または１００００ｎＭ≧ＩＣ$_{50}$≧２０００ｎＭ

＋＋：５００ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜２０００ｎＭ；

＋＋＋：５０ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜５００ｎＭ；

＋＋＋＋：ＩＣ$_{50}$＜５０ｎＭ。

（実施例Ｂ３）

カルシウム動員

【０４５３】

Ｕ９３７／Ｃ５ａＲ細胞またはＨＥＫ２９３／Ｃ５ａＲ細胞をＰＢＳによって洗浄し、１×１０^{6}細胞／ｍｌの密度で、成長培地に懸濁させた。２０μｌの細胞懸濁液を３８４ウェルプレートに播種し、一晩、培養する。Ｅｃｈｏを使用して細胞プレートに２５０ｎｌの化合物溶液を移し、６０分間、インキュベートした。細胞をＦｌｕｏ－４　Ｄｉｒｅｃｔ（商標）色素と共に加え、３７℃、５％CO_2で５０分間、および室温で１０分間、インキュベートする。細胞プレートをＦＬＩＰＲＴＥＴＲＡ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）に入れる。５倍のＥＣ８０濃度のアゴニストヒトＣ５ａの１０μｌを細胞プレートに移す。蛍光シグナルを読み取り、データをＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍによって計算し、表３Ｂに示した。

【表Ｂ３－１】

表B3

化合物名	化合物番号	IC_{50} (nM)
(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	3	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	4	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	11	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	190	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	5	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(キノリン-8-カルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	188	+++
(2R,3S)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	2	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	161	+
(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	7	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	162	+

【表Ｂ３－２】

ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	166	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(1,7-ナフチリジン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	6	+
ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(1,7-ナフチリジン-8-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	164	+
ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	165	+
ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	163	+
ベンジル=シクロペンチル(4-((2R,3S)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-1-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-2-イル)フェニル)カルバメート	167	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	9	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,5-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	10	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((3,5-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	12	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(メシチルスルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	13	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	15	+
(2R,3S)-1-((3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	16	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((5-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	17	+
(2R,3S)-1-((3-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	18	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	19	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2,6-ジクロロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	20	−

【表Ｂ３－３】

メチル=2-(((2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)-3-メチルベンゾエート	21	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(o-トリルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	22	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2-メトキシフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	23	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	24	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	25	−
(2R,3S)-1-((2-クロロフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	26	−
(2R,3S)-1-((2-ブロモフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	27	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	28	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	29	+
(2R,3S)-1-((2-シアノフェニル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	30	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((2-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	14	+
メチル=2-(((2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)スルホニル)ベンゾエート	31	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	32	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	33	+

【表Ｂ３－４】

(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	34	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	35	−
(2R,3S)-1-((2-クロロピリジン-3-イル)スルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	36	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(((ペルフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	37	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	38	−
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	8	+
(2R,3S)-1-(ベンジルスルホニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	40	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(1,7-ナフチリジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	168	+
(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチル(1,7-ナフチリジン-8-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	171	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	173	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(イソキノリン-1-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	175	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(キナゾリン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	177	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(フタラジン-1-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	179	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(チアゾロ[4,5-c]ピリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	169	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,4-b]ピラジン-5-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	172	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	176	+

【表Ｂ３－５】

(2R,3R)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	174	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチル(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	178	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	203	+
(2R,3S)-2-(4-(N-シクロペンチル-2-フルオロ-6-メチルベンズアミド)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	188	+
cis-3-(4-アミノフェニル)-4-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-2-カルボキサミド	187	+
cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-2,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b]イソキノリン-3-カルボキサミド	43	+
(3S,4R)-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	44	++
(3R,4S)-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	45	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	193	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	47	++++
(2S,3R,4aS,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	48	+
(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	200	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	118	+++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	119	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	206	+

【表Ｂ３－６】

cis-4-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-7-フルオロ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-オキソ-1,2,3,4,6,11,12,12a-オクタヒドロベンゾ[e]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボキサミド	41	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	52	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	53	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	54	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	79	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	77	+
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	185	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-フルオロフェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	56	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	57	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	58	+++
cis-N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	60	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	61	+
cis-N-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	62	+++

【表Ｂ３－７】

cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	63	++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	64	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	65	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	147	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	49	++++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	66	++++
(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	50	++
cis-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	67	+++
cis-N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	69	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	71	+
cis-3-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	72	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	46	+++
cis-N-(3-クロロフェニル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	55	++
cis-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	201	+
tert-ブチル=6-cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート	202	+

【表Ｂ３－８】

cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	184	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(3-(ジメチルホスホリル)-4-メチルフェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	76	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	70	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	111	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	112	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(オキサゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	110	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	113	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(チアゾール-4-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	114	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピリミジン-5-カルボニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	115	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-ホルムアミド-3-ヒドロキシフェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	68	++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	78	++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-5-ヒドロキシ-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	204	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	88	++++

【表Ｂ３－９】

cis-N-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	75	−
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	74	−
cis-2-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-6-メチル-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	144	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	73	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-インダゾール-6-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	59	++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(キノリン-7-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	90	+++
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	121	+++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	126	+
cis-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	189	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	158	+++
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	89	++
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	135	++
cis-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	136	+
cis-2-(4-((3,3-ジメチルモルホリノ)メチル)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	141	+

【表Ｂ３－１０】

(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	51	++
(2R,3S,4aR,7aR)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド.	94	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	117	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-フェニル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	129	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(ピリジン-3-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	128	+
cis-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	127	+
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	124	+
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	96	+
(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド	98	++
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	138	+
(2R,3S,4aR,7aS)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)オクタヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキサミド	139	+
((2R,3S)-3-(5-(tert-ブチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	181	+
((2R,3S)-3-(6-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	180	+

【表Ｂ３－１１】

(2R,3S)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンジル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド	159	+
((2R,3R)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-3-(((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロ-6-メチルフェニル)メタノン	160	+

－：遊走アッセイにおいてＩＣ$_{50}$＞５０００ｎＭ；またはＣａ２＋流入アッセイにおいてＩＣ$_{50}$＞１００００ｎＭ
＋：遊走アッセイにおいて、５０００ｎＭ≧ＩＣ$_{50}$≧２０００ｎＭ（化合物は、２０００ｎＭにおいて弱い活性を示し、％阻害は５０％未満である）、または１００００ｎＭ≧ＩＣ$_{50}$≧２０００ｎＭ
＋＋：５００ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜２０００ｎＭ；
＋＋＋：５０ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$＜５００ｎＭ；
＋＋＋＋：ＩＣ$_{50}$＜５０ｎＭ。

（実施例Ｂ４）

選択化合物のｉｎ　ｖｉｖｏでの特徴付け

【０４５４】

化合物番号４７、４９および８９をそれらの活性のｉｎ　ｖｉｖｏでの特徴付けに使用した。化合物の名称は、表４Ｂに示されている。

【表Ｂ４】

表B4

化合物番号	化合物名
47	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
49	(2R,3S,4aR,7aR)-2-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド
89	(2R,3S,4aR,7aR)-1-(2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

カニクイザルモデルにおけるＣ５ａ誘発性好中球減少

【０４５５】

非ヒト霊長類モデルにおける化合物の効力を検討するため、カニクイザルモデルにおいて、ヒトＣ５ａ（ｈＣ５ａ）誘発性好中球減少を検討する。ｈＣ５ａの静脈内注射により、血管壁上への接着分子の上方調節が誘発され、血流における好中球の減少、および血管壁への結合がもたらされた。サルにビヒクルまたは特定の化合物を事前投薬し、４時間後、ｈＣ５ａ（１０μｇ／ｋｇ、ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を投与し、１分後に、末梢血液中の好中球を定量した。実験設計は、図１Ａに示されている。

【０４５６】

図１Ｂは、化合物番号４７および４９により、カニクイザルにおけるヒトＣ５ａによって誘発される好中球減少が、陰性対照としてのビヒクルと比べて、効果的にレスキューされたことを示す。Ｃ５ａ注射後（２４１分）に採集した血液中の好中球数の変化率を、Ｃ５ａ注射前（２３９分）に採集した試料と比較して計算した。各化合物の血漿中濃度は、２匹の個々のサルのＣ５ａ注射の前の平均濃度として計算した。

ヒトＣ５ａＲノックインマウスモデルにおけるＣ５ａ誘発性好中球減少

【０４５７】

動物モデルにおいて化合物の効力を検討するため、マウスＣ５ａＲのコード領域をヒトＣ５ａＲコード配列により置き換えることによって、ヒトＣ５ａＲノックインマウスを生み出した。ｈＣ５ａの静脈内注射により、血管壁上の接着分子の上方調節が誘発され、血流における好中球の減少、および血管壁への結合をもたらした。ヒトＣ５ａＲノックインマウスにビヒクルまたは特定の化合物を事前投薬し、２時間後、ヒトＣ５ａ（２０μｇ／

ｋｇ、ＡＣＲＯＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を投与し、１分後に、末梢血液中の好中球を定量する。実験設計は、図２Ａに示されている。

【０４５８】

図２Ｂは、ヒトＣ５ａＲノックインマウスにおいて、０．３ｍｇ／ｋｇおよび３ｍｇ／ｋｇの化合物番号４９が、ヒトＣ５ａによって誘発される好中球減少を効果的にレスキューしたことを示す。Ｃ５ａ注射前（１１９分）に採集した試料と比較した、Ｃ５ａ注射後（１２１分）に採集した血液中の好中球数の変化率。各化合物の血漿中濃度は、３匹の個々のマウスのＣ５ａ注射前の平均濃度である。

好中球ＣＤ１１ｂ　ＦＡＣＳアッセイ

【０４５９】

カニクイザル／ｈｕＣ５ａＲノックインマウスから、末梢血液試料を、示された時点に採集した。１００μｌの一定分量をある範囲のＣ５ａ濃度と混合し、３７℃で３０分間、インキュベートした。血液は少なくとも3分間、氷の上で冷却し、抗ＣＤ１１ｂモノクローナル抗体（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を加え、４℃で６０分間、インキュベートした。赤血球溶解緩衝液（Ｓｏｌａｒｂｉｏ）を添加することによって、赤血球を溶解し、氷上で１０分間、インキュベートし、事前に冷却したＰＢＳによって２回、白血球を洗浄し、２％ＰＦＡ／ＰＢＳ緩衝液によって懸濁させた。好中球は、その前方／側方散乱特性によってフローサイトメトリーで分類し、細胞上の抗ＣＤ１１ｂ染色の平均蛍光強度をＦＡＣＳ（Ｂｅｃｋｍａｎ）によって読み取った。

【０４６０】

図３は、カニクイザル全血液におけるｅｘ－ｖｉｖｏでの顆粒球に対するＣ５ａ誘発性ＣＤ１１ｂ上方調節が、１０ｍｇ／ｋｇの化合物番号４７および４９を事前経口投薬することによって遮断されたことを示す。化合物番号４７および４９のＥＣ５０値は、それぞれ、２．７５９×１０$^{-7}$Ｍおよび２．５５９×１０$^{-7}$Ｍと同等であった。ＣＤ１１ｂシグナルのパーセントは、式％＝（ＭＦＩ［Ｃ５ａ濃度］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）／（ＭＦＩ［最大］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）×１００％によって計算した。各データ点は、２匹の個々のサルの平均値であった。各化合物の血漿中濃度は、２匹の個々のサルのＣ５ａ注射前の平均濃度である。

【０４６１】

図４は、マウス全血液中で、好中球に対するＣＤ１１ｂ上方調節が、０．３ｍｇ／ｋｇおよび３ｍｇ／ｋｇで化合物番号４９を事前経口投薬することによって、投薬後２時間および１２時間において遮断されたことを示す。全血液は、示された時点（化合物の投薬後、２時間または１２時間）に採集し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでヒトＣ５ａによりさらに刺激した。ＣＤ１１ｂ　ＦＡＣＳ抗体を加え、４Ｃで６０分間、インキュベートした後に、赤血球を溶解させた。ＣＤ１１ｂシグナルのパーセントは、式％＝（ＭＦＩ［Ｃ５ａ濃度］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）／（ＭＦＩ［最大］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）×１００％によって計算した。各データ点は、３匹の個々のマウスの平均値±ＳＤであった。

【０４６２】

図５は、マウス全血液中で、好中球に対するＣＤ１１ｂ上方調節が、０．３ｍｇ／ｋｇおよび３ｍｇ／ｋｇで化合物番号４７および８９を事前経口投薬することによって、投薬後２時間において遮断されたことを示す。全血液を化合物の投与薬、２時間で採集し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでヒトＣ５ａによりさらに刺激した。ＣＤ１１ｂ　ＦＡＣＳ抗体を加え、４Ｃで６０分間、インキュベートした後に、赤血球を溶解させた。ＣＤ１１ｂシグナルのパーセントは、式％＝（ＭＦＩ［Ｃ５ａ濃度］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）／（ＭＦＩ［最大］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）×１００％によって計算した。各データ点は、２匹の個々のマウスの平均値であった。

【０４６３】

図６は、マウス全血液中で、好中球に対するＣＤ１１ｂ上方調節が、０．３ｍｇ／ｋｇおよび３ｍｇ／ｋｇで化合物番号４７および４９を事前経口投薬することによって、投薬後２時間時において遮断されたことを示す。全血液を化合物の投薬後、２時間で採集し、

ｉｎ　ｖｉｔｒｏでヒトＣ５ａによりさらに刺激した。ＣＤ１１ｂ　ＦＡＣＳ抗体を加え、４Ｃで６０分間、インキュベートした後に、赤血球を溶解させた。ＣＤ１１ｂシグナルのパーセントは、式％＝（ＭＦＩ［Ｃ５ａ濃度］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）／（ＭＦＩ［最大］－ＭＦＩ［Ｃ５ａ＝０］）×１００％によって計算した。各データ点は、２匹の個々のマウスの平均値±標準偏差であった。

【０４６４】

本明細書において明記されている、特許、特許出願および科学論文を含めたすべての刊行物は、あたかも特許、特許出願または科学論文を含めた各個々の刊行物が、具体的かつ個々に、参照により組み込まれるように示されているのと同じ程度に、すべての目的のため、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【図面】

【図１Ａ】

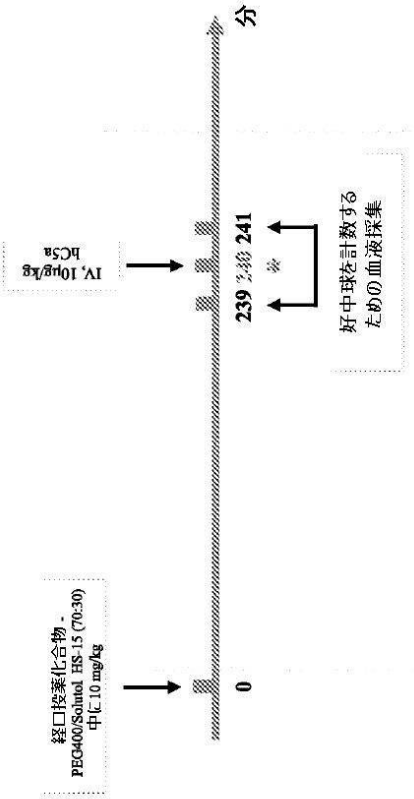


FIG. 1A

【図１Ｂ】

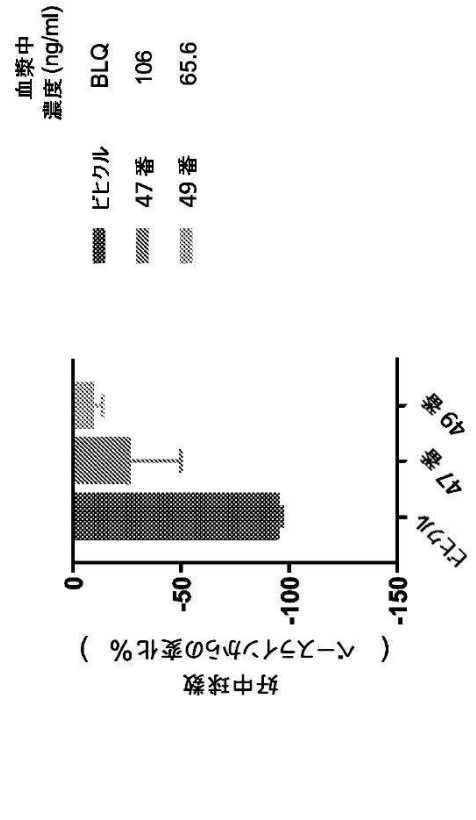


FIG. 1B

【図２Ａ】

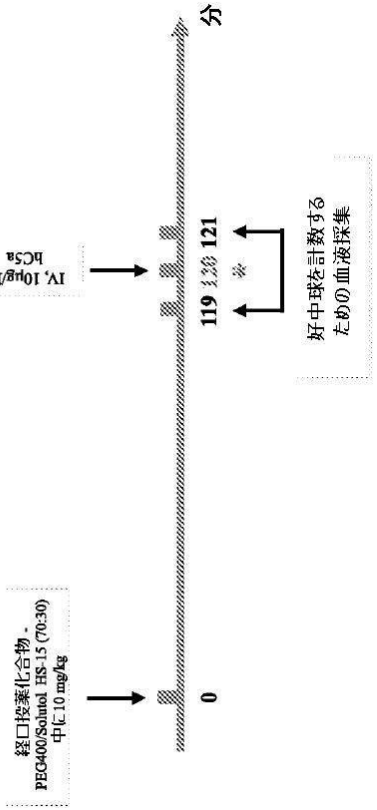


FIG. 2A

【図２Ｂ】

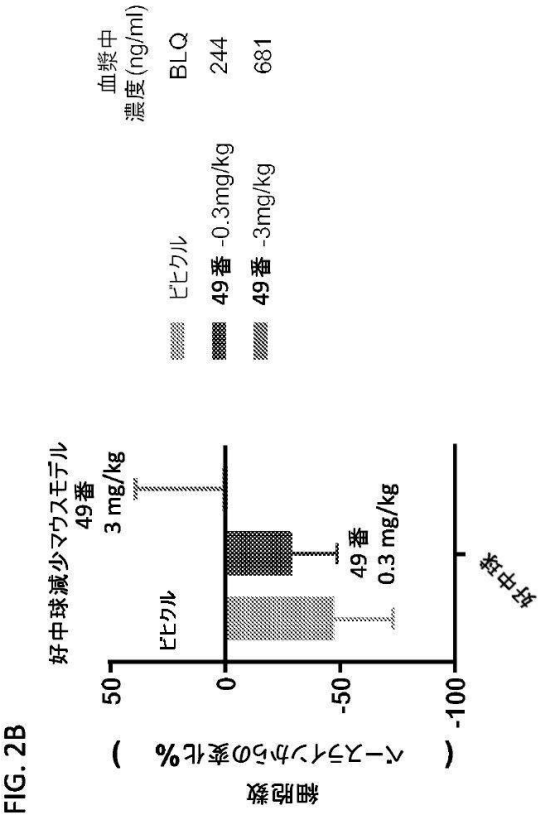
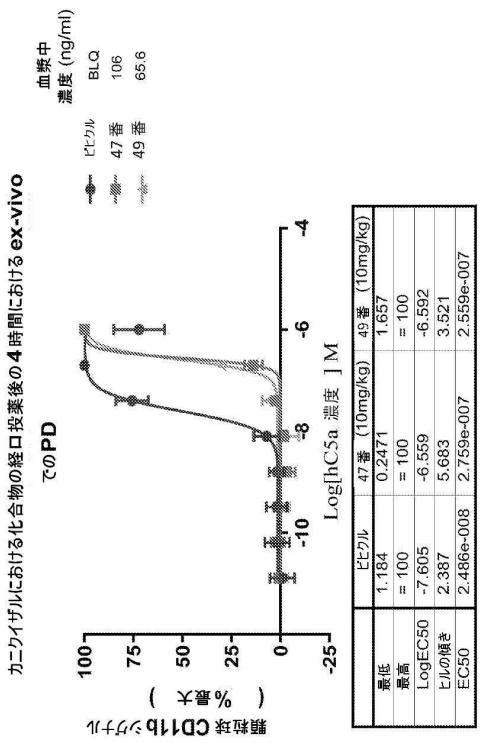


FIG. 2B

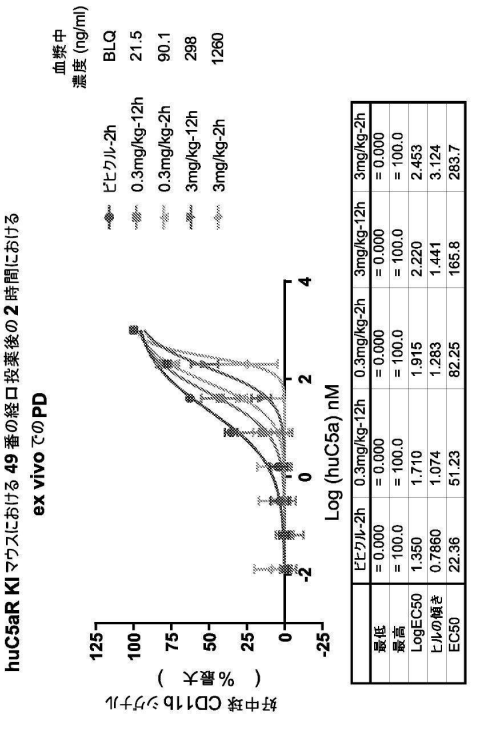
【図３】



	ビヒクル	47番 (10mg/kg)	49番 (10mg/kg)
最低	1.184	0.2471	1.657
最高	= 100	= 100	= 100
LogEC50	-7.605	-6.559	-6.592
ヒルの傾き	2.387	5.683	3.521
EC50	2.486e-008	2.759e-007	2.559e-007

FIG. 3

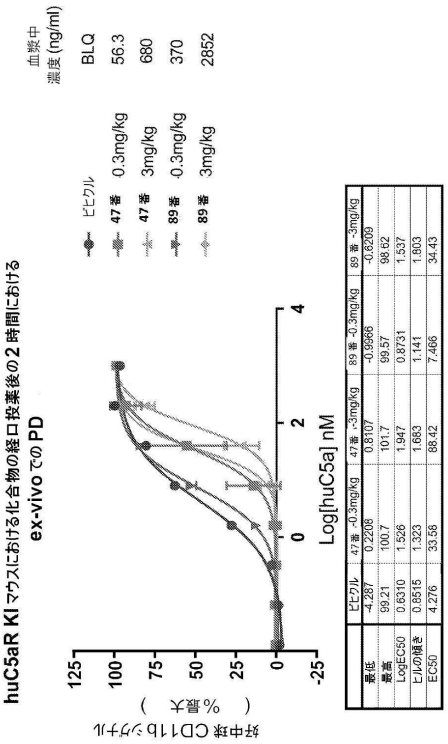
【図４】



	ビヒクル-2h	0.3mg/kg-12h	0.3mg/kg-2h	3mg/kg-12h	3mg/kg-2h
最低	= 0.000	= 0.000	= 0.000	= 0.000	= 0.000
最高	= 100.0	= 100.0	= 100.0	= 100.0	= 100.0
LogEC50	1.350	1.710	1.915	2.220	2.453
ヒルの傾き	0.7860	1.074	1.283	1.441	3.124
EC50	22.36	51.23	82.25	165.8	283.7

FIG. 4

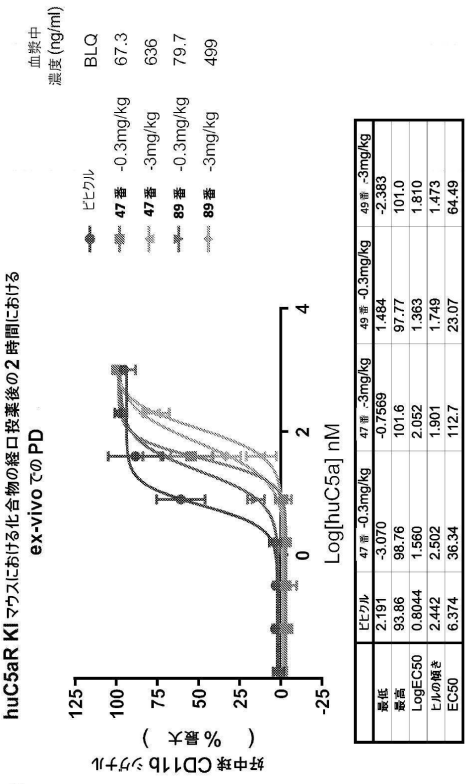
【図５】



	ビヒクル	47番 -0.3mg/kg	47番 -3mg/kg	89番 -0.3mg/kg	89番 -3mg/kg
最低	-4.267	0.2206	0.8107	-0.9666	-0.6209
最高	99.21	100.7	101.7	99.57	98.62
LogEC50	0.6310	1.526	1.947	0.8731	1.537
ヒルの傾き	0.8615	1.323	1.683	1.141	1.803
EC50	4.276	33.58	88.42	7.466	34.43

FIG. 5

【図６】



	ビヒクル	47番 -0.3mg/kg	47番 -3mg/kg	49番 -0.3mg/kg	49番 -3mg/kg
最低	2.191	-3.070	-0.7569	1.484	-2.383
最高	93.86	98.76	101.6	97.77	101.0
LogEC50	0.8044	1.560	2.052	1.363	1.810
ヒルの傾き	2.442	2.502	1.901	1.749	1.473
EC50	6.374	36.34	112.7	23.07	64.49

FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/111236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/54(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

WPI,EPODOC,CNPAT,STN,searching structure,C5a,C5aR,inhibitor,autoimmune

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010075257 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 01 July 2010 (2010-07-01) Claims 1、30-36 and Figure 1 sheets 14-19	1(part), 9-11(part), 13-44(part), 49(part), 54-61(part)
A	WO 2010075257 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 01 July 2010 (2010-07-01) Claims 1、30-36 and Figure 1 sheets 14-19	2-8(part), 12(part), 45-48(part), 50-52(part), 53
X	WO 2011163640 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 29 December 2011 (2011-12-29) Claims 1 and 39, Figures.1N-1MMM	1(part), 9-11(part), 13-44(part), 49(part), 54-61(part)
X	WO 2017123716 A1 (CHEMOCENTRYX, INC.) 20 July 2017 (2017-07-20) Claims 1 and 5	1(part), 9-11(part), 13-44(part), 49(part), 54-61(part)
PX	WO 2020182384 A1 (INFLARX GMBH) 17 September 2020 (2020-09-17) Claims 1、10 and 14-15	1-52(part), 53, 54-61(part)

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 October 2021	**05 November 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **ZHANG,Ru** Telephone No. **(86-10)53962147**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/111236

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **57-61**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 57-61 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. However, the international search has been carried out and based on the use for preparing medicament for treating diseases associated with C5a.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/111236

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2010075257 A1	01 July 2010	US 2019060321 A1	28 February 2019
		IL 213676 D0	31 July 2011
		HU E030630 T2	29 May 2017
		US 2010311753 A1	09 December 2010
		SI 2381778 T1	28 October 2016
		UA 112514 C2	26 September 2016
		CO 6400172 A2	15 March 2012
		EA 020874 B1	27 February 2015
		EA 201101009 A1	30 January 2012
		AR 077162 A1	10 August 2011
		DK 2381778 T3	12 September 2016
		ZA 201104588 B	27 November 2013
		MX 2011006550 A	20 July 2011
		EP 2381778 A1	02 November 2011
		US 2013317028 A1	28 November 2013
		JP 5819730 B2	24 November 2015
		BR PI0923384 A2	07 June 2016
		AU 2009330194 A1	14 July 2011
		EP 3078658 B1	10 April 2019
		CA 2747522 C	30 May 2017
		NZ 594140 A	27 September 2013
		ES 2734746 T3	11 December 2019
		US 10660897 B2	26 May 2020
		EP 3508477 A1	10 July 2019
		US 2017065604 A1	09 March 2017
		KR 101680818 B1	29 November 2016
		ES 2577548 T3	15 July 2016
		US 8906938 B2	09 December 2014
		KR 20110100661 A	14 September 2011
		TW I465434 B	21 December 2014
		EP 2381778 A4	05 September 2012
		JO 3346 B1	13 March 2019
		HK 1164639 A1	28 September 2012
		PT 3078658 T	16 July 2019
		IL 213676 A	31 March 2015
		RS 54998 B1	30 November 2016
		TW 201028380 A	01 August 2010
		HR P20161010 T1	07 October 2016
		EP 3078658 A1	12 October 2016
		CA 2965223 C	24 September 2019
		SG 172338 A1	28 July 2011
		CA 2965223 A1	01 July 2010
		JP 2012513402 A	14 June 2012
		DK 3078658 T3	15 July 2019
		US 2015141425 A1	21 May 2015
		CN 102264227 B	23 July 2014
		MA 32975 B1	02 January 2012
		EP 2381778 B1	08 June 2016
		CN 102264227 A	30 November 2011
WO 2011163640 A1	29 December 2011	US 10035768 B2	31 July 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/111236

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				US	9573897	B2	21 February 2017
				CN	103068385	B	29 April 2015
				PL	2585064	T3	29 September 2017
				ES	2632975	T3	18 September 2017
				EP	2585064	A1	01 May 2013
				CN	103068385	A	24 April 2013
				JP	2017193586	A	26 October 2017
				RS	56332	B1	29 December 2017
				US	2013172347	A1	04 July 2013
				US	2019062275	A1	28 February 2019
				JP	6189989	B2	30 August 2017
				US	2018179160	A1	28 June 2018
				PT	2585064	T	08 August 2017
				US	2016229802	A1	11 August 2016
				JP	2013529647	A	22 July 2013
				DK	2585064	T3	24 July 2017
				HR	P20171176	T1	06 October 2017
				EP	2585064	B1	03 May 2017
				JP	2016130249	A	21 July 2016
				JP	6438086	B2	12 December 2018
				HU	E033644	T2	28 December 2017
				US	2017114017	A1	27 April 2017
				SI	2585064	T1	31 August 2017
				US	9126939	B2	08 September 2015
				EP	2585064	A4	15 January 2014
				BR	112012033075	A2	17 January 2017
WO	2017123716	A1	20 July 2017	JP	2019501935	A	24 January 2019
				SG	11201805828Y	A	30 August 2018
				TW	201726134	A	01 August 2017
				MX	2018008624	A	10 December 2018
				KR	20180102642	A	17 September 2018
				US	2019201388	A1	04 July 2019
				EP	3402486	A1	21 November 2018
				EP	3402486	A4	28 August 2019
				CA	3010735	A1	20 July 2017
				US	2017202821	A1	20 July 2017
				CN	108601790	A	28 September 2018
				RU	2742888	C2	11 February 2021
				RU	2018129378	A	14 February 2020
				BR	112018014222	A2	11 December 2018
				RU	2018129378	A3	20 May 2020
				AU	2017207359	A1	26 July 2018
WO	2020182384	A1	17 September 2020	US	2020290969	A1	17 September 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61P 27/02 (2006.01)	A61P	27/02		4C086
A61P 9/10 (2006.01)	A61P	43/00		4H039
A61P 19/02 (2006.01)	A61P	9/10		4H050
A61P 11/06 (2006.01)	A61P	29/00	101	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P	19/02		
A61P 11/00 (2006.01)	A61P	11/06		
A61P 13/02 (2006.01)	A61P	37/08		
A61P 7/06 (2006.01)	A61P	11/00		
A61P 21/04 (2006.01)	A61P	13/02		
A61P 31/04 (2006.01)	A61P	7/06		
A61P 37/06 (2006.01)	A61P	21/04		
A61P 13/12 (2006.01)	A61P	31/04		
A61P 17/00 (2006.01)	A61P	37/06		
A61P 17/06 (2006.01)	A61P	13/12		
A61K 31/4365(2006.01)	A61P	17/00		
C07D 401/04 (2006.01)	A61P	17/06		
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/4365		
A61K 31/517 (2006.01)	C07D	401/04	CSP	
A61K 31/519 (2006.01)	A61K	31/506		
C07D 471/04 (2006.01)	A61K	31/517		
A61K 31/4375(2006.01)	A61K	31/519		
A61K 31/4985(2006.01)	C07D	471/04	113	
C07D 211/96 (2006.01)	A61K	31/4375		
A61K 31/451 (2006.01)	C07D	471/04	117Z	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	471/04	120	
A61K 31/444 (2006.01)	A61K	31/4985		
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	211/96		
A61K 31/4725(2006.01)	A61K	31/451		
A61K 31/5025(2006.01)	C07D	401/12		
C07D 513/04 (2006.01)	A61K	31/444		
A61K 31/437 (2006.01)	C07D	413/12		
C07D 405/06 (2006.01)	A61K	31/4725		
A61K 31/4525(2006.01)	A61K	31/5025		
A61K 31/4745(2006.01)	C07D	513/04	301	
A61K 31/55 (2006.01)	A61K	31/437		
C07D 221/04 (2006.01)	C07D	405/06		
A61K 31/435 (2006.01)	A61K	31/4525		
C07D 405/12 (2006.01)	A61K	31/4745		
C07D 417/12 (2006.01)	C07D	471/04	121	
C07D 401/06 (2006.01)	A61K	31/55		
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	221/04		
C07D 491/048 (2006.01)	A61K	31/435		
A61K 31/4355(2006.01)	C07D	405/12		
C07D 519/00 (2006.01)	C07D	417/12		
A61K 31/5377(2006.01)	C07D	401/06		
C07D 413/04 (2006.01)	C07D	405/14		
C07D 265/30 (2006.01)	C07D	491/048		
A61K 31/5375(2006.01)	A61K	31/4355		
C07F 9/6561(2006.01)	C07D	519/00	301	

(51)国際特許分類
C07D 401/14 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

FI
A61K 31/5377
C07D 413/04
C07D 265/30
A61K 31/5375
C07F 9/6561 Z
C07D 401/14
C07B 61/00 300

テーマコード（参考）

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策

(72)発明者 パン， ゴンフア
中華人民共和国 ２１５０００ ジアンスー， スージョウ， スージョウ インダストリアル パーク， シンフー ストリート ２１８ エー４ ５０７， キラ ファーマシューティカルズ （スージョウ） リミテッド 気付

(72)発明者 ジュー， シーフア
中華人民共和国 ２１５０００ ジアンスー， スージョウ， スージョウ インダストリアル パーク， シンフー ストリート ２１８ エー４ ５０７， キラ ファーマシューティカルズ （スージョウ） リミテッド 気付

(72)発明者 ジュー， インジエ
中華人民共和国 ２１５０００ ジアンスー， スージョウ， スージョウ インダストリアル パーク， シンフー ストリート ２１８ エー４ ５０７， キラ ファーマシューティカルズ （スージョウ） リミテッド 気付

Fターム（参考）
4C050 AA01 BB07 CC16 EE01 FF03 GG01 HH01
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB08 BB09 CC12 CC15 CC17 CC22 CC28 CC29 CC31 CC42 CC51 CC52 CC62 CC72 CC78 CC94 DD10 DD15 DD17 EE01
4C065 AA03 AA04 AA05 BB09 BB11 BB12 BB14 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ08 KK01 LL08 PP13 QQ04
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF06 HH17 JJ01 JJ05 KK14 LL01
4C072 AA02 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 GG08 HH02 HH07 JJ03 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC30 BC37 BC42 BC45 BC46 BC67 BC73 CB09 CB11 CB22 CB27 CB29 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA55 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB35
4H039 CA42 CD10 CD20
4H050 AA01 AA03 AB20