

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6067108号

(P6067108)

(45) 発行日 平成29年1月25日(2017.1.25)

(24) 登録日 平成29年1月6日(2017.1.6)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/16 (2006.01) C O 7 D 207/16 C S P
C O 7 D 405/12 (2006.01) C O 7 D 405/12
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12
C O 7 D 471/04 (2006.01) C O 7 D 471/04 1 O 1
C O 7 H 5/06 (2006.01) C O 7 H 5/06

請求項の数 12 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-514443 (P2015-514443)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月27日(2013.5.27)
 (65) 公表番号 特表2015-519351 (P2015-519351A)
 (43) 公表日 平成27年7月9日(2015.7.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/060834
 (87) 国際公開番号 W02013/178570
 (87) 国際公開日 平成25年12月5日(2013.12.5)
 審査請求日 平成27年1月21日(2015.1.21)
 (31) 優先権主張番号 61/653,133
 (32) 優先日 平成24年5月30日(2012.5.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 306021192
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン
 ゲゼルシャフト
 スイス、ツェハーー 4070バーゼル、グ
 レンツァッハーシュトラッセ 124番
 (74) 代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72) 発明者 バートコビッツ, デイビッド ジョゼフ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 110, ナットリー, ポーヴァーショ
 ン ロード 21

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピロリジン-2-カルボキサミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

10

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

2 - (ジメチルアミノ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

10

3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロピル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - メトキシエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - ヨードエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、及び

20

2 - (ジ - t e r t - ブトキシホスホリルオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート

からなる群から選択される化合物。

【請求項 2】

2 - (ホスホノオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、トリフル

30

オロ酢酸塩、
(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ジエチルアミノ - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルエステル、

40

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル

50

- ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル、及び

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 ジメチルカルバモイルメチルエステル、塩酸塩

からなる群から選択される化合物。

【請求項 3】

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - プロピルエステル、塩酸塩、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルカルバモイル] - フェニル } - アミド、塩酸塩、及び

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - アミノ - アセトキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセトキシ] - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - メチルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3

10

20

30

40

50

- メチル - 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、塩酸塩、及び

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸メトキシカルボニルメチルエステル

10

からなる群から選択される化合物。

【請求項 4】

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 3 - カルボキシ - プロピルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - tert - ブトキシカルボニル - エチルエステル、

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - カルボキシ - エチルエステル、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ヒドラジノカルボニル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - カルボン酸 ; トリフルオロ - 酢酸付加化合物、

30

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 R , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ; トリフルオロ - 酢酸付加化合物、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸、 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エチルエステル、トリフルオロ酢酸塩、

40

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸、ドデカエチレングリコールエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロ

50

ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 600 エステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 200 エステル、トリフルオロ酢酸塩、及び

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩

10

からなる群から選択される化合物。

【請求項 5】

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

30

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

(R) - 2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸ジメチルエステル、塩酸塩、

40

(R) - 2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸、塩酸塩、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メトキシ - 4 - [メチル - ((2 S , 3 R , 4 R , 5

50

R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシル) - カルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩、

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - ((2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) - 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イルカルバモイル) - フェニル] - アミド、塩酸塩、及び

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルエステル、塩酸塩

10

からなる群から選択される化合物。

【請求項 6】

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 350 エステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 550 エステル、塩酸塩、

20

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、ダイマー、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、P E G - 400 エステル、塩酸塩、

30

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、m P E G - 750 エステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチルエステル、塩酸塩、

40

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸カルバモイルメチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリ

50

ン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - メチルエステル、及び

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチルエステル

からなる群から選択される化合物。

10

【請求項 7】

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸カルボキシルメチルエステル、

(S) - 2 - [2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - アセチルアミノ] - ペンタン二酸ジベンジルエステル、

(S) - 2 - [2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - アセチルアミノ] - ペンタン二酸、

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシカルボニルメチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシカルボニルメチルエステル、

30

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルカルバモイル] - メチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルカルバモイル) - メチルエステル、

40

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - { 2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、ダイマー、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - { 2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3

50

- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸((S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンチルカルバモイル) - メチルエステル、

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 1000 アミド、

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 1000 エステル、

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 2000 アミド、及び

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 2000 エステル

からなる群から選択される化合物。

【請求項 8】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物、並びに薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

癌の治療のための、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 11】

癌の治療に用いる医薬を調製するための、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

癌の治療又は予防のための、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

p53 は、癌の発生に対する保護において中心的な役割を果たす腫瘍抑制タンパク質である。これは、細胞の完全性を保護し、増殖停止又はアポトーシスの誘導により、永久的に損傷した細胞のクローンの増殖を防ぐ。分子レベルでは、p53 は、細胞周期及びアポトーシスの調節に関与する遺伝子パネルを活性化することができる転写因子である。細胞レベルでは、p53 は、MDM2 によって厳密に調節される強力な細胞周期阻害剤である。MDM2 及び p53 は、フィードバック制御ループを形成する。MDM2 は p53 に結合し、p53 調節遺伝子を転写活性化する能力を阻害することができる。加えて、MDM2 は、p53 のユビキチン依存性分解を媒介する。p53 は、MDM2 遺伝子の発現を活性化することができ、これにより、MDM2 タンパク質の細胞レベルを上昇させることが可能である。このフィードバック制御ループは、正常に増殖する細胞において、MDM2 及び p53 の両方が低いレベルを維持することを保証する。MDM2 はまた、細胞周期の調節において中心的な役割をする E2F の補因子である。

【0002】

p53 (E2F) に対する MDM2 の比率は、多くの癌において調節不全である。例

10

20

30

40

50

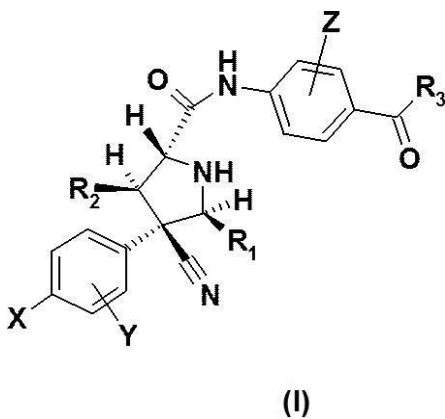
例えば、p16INK4 / p19ARF 座位において頻繁に起こる分子欠損は、MDM2 タンパク質分解に影響を及ぼすことが示されている。野生型 p53 を有する腫瘍細胞における MDM2 - p53 相互作用の阻害は、p53 の蓄積、細胞周期停止及び / 又はアポトーシスを引き起こすであろう。従って、MDM2 アンタゴニストは、単一薬剤として、又は広範な他の抗腫瘍治療と併用して、癌治療への新規なアプローチを提供することができる。この方法の実現可能性は、MDM2 - p53 相互作用の阻害のための異なる高分子ツール（例えば抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド）の使用によって示されている。MDM2 はまた、p53 として保存された結合領域を通じて E2F を結合し、サイクリン A の E2F 依存性転写を活性化させ、MDM2 アンタゴニストが p53 変異細胞に効果を有し得ることを示唆している。

10

【発明の概要】

【0003】

本発明は、mdm2 相互作用のアンタゴニストとして作用し、よって、強力かつ選択的な抗癌剤として有用である、ピロリジン - 2 - カルボキサミド誘導体 I に関する。本発明の化合物は、X、Y、Z、R₁、R₂ 及び R₃ はここに記載の通りである一般式



20

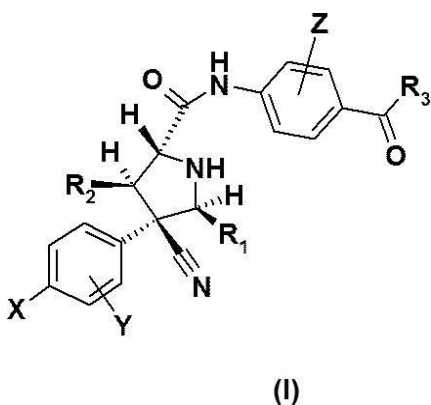
のものであり、またそのエナンチオマー並びに薬学的に許容される塩及びエステルである。

30

【発明を実施するための形態】

【0004】

式



40

[上式中、

X は、- H、- F、- Cl、- Br、- I、シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群から選択され；

Y は、- H、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- OH、ニトロ、低級アルキル

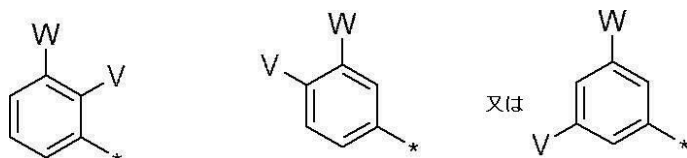
50

、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル及び低級アルキニルからなる群から独立して選択される 1 から 4 の基であり；

Z は、低級アルコキシであり；

R₁ は、低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群から選択され；

R₂ は、



10

から選択される置換フェニルであり；

W は、- F、- Cl 又は - Br であり；

V は、- H 又は - F であり；

R₃ は、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グルクロン酸、ヘキソース、アミノヘキソース、ピラノース、アミノグリコシド、天然及び非天然アミノ酸、- OCH₂C(O)N(CH₃)₂、- (OCH₂CH₂)_n-OH、- (OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- (OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₄)₂、- OCH₂C(O)- (OCH₂CH₂)_n-OH、- OCH₂C(O)- (OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-H、- OCH₂C(O)NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- O-R₅、- OCH₂-R₅、OCH₂CH₂-R₅、- OCH₂C(O)-R₅、- NH(OCH₂CH₂)_n-NH₂ 及び - OCH₂CH₂-アミノ酸からなる群から選択され、ここで、n は 3 から 80 であり；

20

R₄ は、水素又はベンジルであり；

R₅ は、複素環、置換複素環、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ及びアミノアルキルアルコールからなる群から選択される]

の化合物；又は

その薬学的に許容される塩若しくはエステルが提供される。

30

【0005】

別法としては、

X は、- H、- F 又は - Cl から選択され；

Y は、- H、- F 又は - Cl から選択され；

R₁ は、低級アルキル又は置換低級アルキルであり；

R₃ は、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グルクロン酸、ヘキソース、アミノヘキソース、ピラノース、アミノグリコシド、天然及び非天然アミノ酸、- OCH₂C(O)N(CH₃)₂、- (OCH₂CH₂)_n-OH、- (OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- (OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₄)₂、- OCH₂C(O)- (OCH₂CH₂)_n-OH、- OCH₂C(O)- (OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-H、- OCH₂C(O)NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- O-R₅、- OCH₂-R₅、OCH₂CH₂-R₅、- OCH₂C(O)-R₅、- NH(OCH₂CH₂)_n-NH₂ 及び - OCH₂CH₂-アミノ酸からなる群から選択され、ここで、n は 3 から 60 であり；

40

R₄ は、水素又はベンジルであり；

R₅ は、複素環、置換複素環、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ及びアミノアルキルアルコールからなる群から選択される、化合物；又は

その薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【0006】

50

別法としては、

Xは、- H、- F又は- Clから選択され；

Yは、- H、- F又は- Clから選択され；

R₁は、低級アルキル又は置換低級アルキルであり；

R₃は、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、グルクロン酸、ヘキソース、アミノヘキソース、ピラノース、アミノグリコシド、天然及び非天然アミノ酸、- OCH₂C(O)N(CH₃)₂、- (OCH₂CH₂)_n-OH、- (OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- (OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₄)₂、- OCH₂C(O)-(OCH₂CH₂)_n-OH、- OCH₂C(O)-(OCH₂CH₂)_n-OCH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- NH(CH₂CH₂O)_n-H、- OCH₂C(O)NH(CH₂CH₂O)_n-CH₃、- O-R₅、- OCH₂-R₅、OCH₂CH₂-R₅、- OCH₂C(O)-R₅、- NH(OCH₂CH₂)_n-NH₂及び- OCH₂CH₂-アミノ酸からなる群から選択され、ここでnは3から45であり、

R₄は、水素又はベンジルであり；

R₅は、複素環、置換複素環、ジアルキルアミノ、アルキルアミノ及びアミノアルキルアルコールからなる群から選択される、化合物；又は

その薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【0007】

特に好ましくは、

2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル、

2 - (ジメチルアミノ)エチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロピル 4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

10

20

30

40

50

- 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - メトキシエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - ヨードエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

2 - (ジ - t e r t - ブトキシホスホリルオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、

10

2 - (ホスホノオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、トリフルオロ酢酸塩、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ジエチルアミノ - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチルエステル、

30

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルエステル、

40

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル)

50

- ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ジエチルアミノ - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸ジメチルカルバモイルメチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - プロピルエステル、塩酸塩、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルカルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - アミノ - アセトキシ) - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセトキシ] - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - メチルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピ

10

20

30

40

50

ル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸メトキシカルボニルメチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 3 - カルボキシ - プロピルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - t e r t - ブトキシカルボニル - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - カルボキシ - エチルエステル、

(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ヒドラジノカルボニル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド、

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - カルボン酸 ; トリフルオロ - 酢酸付加、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 R , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ; トリフルオロ - 酢酸付加、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エトキシ } - エトキシ) - エチルエステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ドデカエチレングリコールエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 6 0 0 エステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 2 0 0 エステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3

10

20

30

40

50

- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - {2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩、

(R) - 2 - (4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸ジメチルエステル、塩酸塩、

(R) - 2 - (4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸、塩酸塩、

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 {2 - メトキシ - 4 - [メチル - ((2 S, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシル) - カルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩、

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - ((2 S, 3 R, 4 R, 5 S, 6 R) - 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イルカルバモイル) - フェニル] - アミド、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ

10

20

30

40

50

ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 3 5 0 エステル、トリフルオロ酢酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 5 5 0 エステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、ダイマー、

10

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、P E G - 4 0 0 エステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、m P E G - 7 5 0 エステル、塩酸塩、

20

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチルエステル、塩酸塩、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸カルバモイルメチルエステル、

30

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 [(2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - メチルエステル、

40

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチルエステル、

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸カルボキシルメチルエステル、

(S) - 2 - [2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2

50

- ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベン
ゾイルオキシ) - アセチルアミノ] - ペンタン二酸ジベンジルエステル、

(S) - 2 - [2 - (4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオ
ロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2
- ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベン
ゾイルオキシ) - アセチルアミノ] - ペンタン二酸、

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2
- メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシカルボニルメチルエステル、

10

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2
- (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシカルボニルメチルエス
テル、

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸[2 - (2 - ヒ
ドロキシ - エトキシ) - エチルカルバモイル] - メチルエステル、

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸(2 - {2 - [2
- (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - メチル
エステル、

20

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3
- クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル)
- ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキ
シ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、ダイマー、

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3
- クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル)
- ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキ
シ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、

30

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸((S) - 1 - ア
リルオキシカルボニル - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンチルカルバモイ
ル) - メチルエステル、

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG -
1000アミド、

40

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG -
1000エステル、

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3
- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロ
ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG -
2000アミド、及び

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3

50

- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 2 0 0 0 エステルから選択される化合物である。

【0008】

明細書において、種々の基は、低級アルキル、低級 - アルケニル、低級 - アルキニル、ジオキソ - 低級 - アルキレン (例えば、ベンゾジオキシル基を形成)、ハロゲン、ヒドロキシ、-CN、-CF₃、-NH₂、-N(H、低級 - アルキル)、-N(低級 - アルキル)₂、アミノカルボニル、カルボキシ、-NO₂、低級 - アルコキシ、チオ - 低級 - アルコキシ、低級 - アルキルスルホニル、アミノスルホニル、低級 - アルキルカルボニル、低級 - アルキルカルボニルオキシ、低級 - アルコキシカルボニル、低級 - アルキル - カルボニル - NH、フルオロ - 低級 - アルキル、フルオロ - 低級 - アルコキシ、低級 - アルコキシ - カルボニル - 低級 - アルコキシ、カルボキシ - 低級 - アルコキシ、カルバモイル - 低級 - アルコキシ、ヒドロキシ - 低級 - アルコキシ、-NH₂ - 低級 - アルコキシ、-N(H、低級 - アルキル) - 低級 - アルコキシ、-N(低級 - アルキル)₂ - 低級 - アルコキシ、低級 - アルキル - 1 - オキシラニル - 低級 - アルコキシ - 低級 - アルキル、2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル、(1, 1 - ジオキソ) - 2 - イソチアゾリジン、3 - 低級 - アルキルスルフィニル、置換又は未置換の複素環、置換又は未置換のアリール環、置換又は未置換のヘテロアリール環、トリフルオロ - 低級 - アルキルスルホニルアミノ - アリール、低級 - アルキルスルホニルアミノカルボニル、低級 - アルキルスルホニルアミノカルボニル - アリール、ヒドロキシカルバモイル - フェニル、ベンジルオキシ - 低級 - アルコキシ、モノ - 又はジ - 低級アルキル置換アミノ - スルホニル及び低級 - アルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、-NH₂、-N(H、低級 - アルキル)又は - N(低級 - アルキル)₂で置換されていてもよいものからなる群から独立して選択される、1 - 5、又は好ましくは1 - 3の置換基で置換されてもよいことが示されている。シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及び複素環に対する好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシ低級アルコキシ、オキソ及び - CNである。アルキルに対する好ましい置換基は、アルコキシ及び - N(低級アルキル)₂である。

【0009】

「アルキル」なる用語は、1から約7の炭素原子を有する基を含む、1から約20の炭素原子を有する、直鎖状又は分枝鎖状の飽和水素基を指す。ある実施態様では、アルキル置換基は低級アルキル置換基であり得る。「低級アルキル」なる用語は、1から6の炭素原子、及び、ある実施態様では1から4の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル及びs - ペンチルを含むが、これらに限定されない。

【0010】

ここで使用される場合、「シクロアルキル」とは、炭素原子のみからなる任意の安定した単環系又は多環系で、その任意の環が飽和しているものを指すことを意図し、「シクロアルケニル」なる用語は、炭素原子のみからなる任意の安定した単環系又は多環系で、その少なくとも一つの環が部分的に不飽和であるものを指すことを意図している。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、ビスシクロアルキルを含み、[2.2.2]ビスシクロオクタン又は[3.3.0]ビスシクロオクタン等のビスシクロオクタン、[4.3.0]ビスシクロノナン等のビスシクロノナン、[4.4.0]ビスシクロデカン(デカリン)等のビスシクロデカン、又はスピロ化合物を含むが、これらに限定されない。シクロアルケニルの例は、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルを含むが、これらに限定されない。

【0011】

ここで使用される「アルケニル」なる用語は、一つの二重結合を含み、2から6、好ましくは2から4の炭素原子を有する不飽和の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基を

意味する。このような「アルケニル基」の例は、ビニルエテニル、アリル、イソプロペニル、1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - エチル - 1 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル及び5 - ヘキセニルである。

【0012】

ここで使用される「アルキニル」なる用語は、一つの三重結合を含み、2 から 6、好ましくは 2 から 4 の炭素原子を有する不飽和の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基を意味する。このような「アルキニル基」の例は、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル及び5 - ヘキシニルである。

【0013】

定義で使用される「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味し、好ましくはフッ素及び塩素である。

【0014】

「アリール」とは、一価の、単環又は二環の、芳香族炭素環式炭化水素基を意味し、好ましくは 6 - 10 員の芳香族環系である。好ましいアリール基は、フェニル、ナフチル、トリル及びキシリルを含むが、これらに限定されない。アリール基が二環である場合、好ましい基は、1,3 - ジオキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル基である。

【0015】

「ヘテロアリール」とは、2 つまでの環を含む芳香族複素環系を意味する。好ましいヘテロアリール基は、チエニル、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾール、置換若しくは未置換トリアゾリル及び置換若しくは未置換テトラゾリルを含むが、これらに限定されない。

【0016】

二環式であるアリール又はヘテロアリールの場合、一つの環がアリールで他方がヘテロアリールであり得、双方が置換又は未置換であると理解される。

【0017】

「複素環」とは、置換又は未置換の 5 から 8 員の、単環又は二環式の、非芳香族炭化水素を意味し、ここで 1 から 3 の炭素原子が、窒素、酸素又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子によって置換される。例は、ピロリジン - 2 - イル；ピロリジン - 3 - イル；ピペリジニル；モルホリン - 4 - イル等を含み、これらは順に置換され得る。「ヘテロ原子」とは、N、O 及び S から選択される原子を意味する。

【0018】

「アルコキシ、アルコキシル又は低級アルコキシ」とは、酸素原子に結合した上記の低級アルキル基の何れかを指す。典型的な低級アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、ブチルオキシ等を含む。アルコキシの意味に更に含まれるものは、多アルコキシ側鎖、例えばエトキシエトキシ、メトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシ等、及び置換アルコキシ側鎖、例えば、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、ジメトキシ - ホスホリルメトキシ等である。

【0019】

薬学的に許容される担体、賦形剤等、「薬学的に許容される」とは、特定の化合物が投与される対象に対して薬理学的に許容され、実質的に非毒性であることを意味する。

【0020】

「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、適切な非毒性の有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基から形成される、一般的

10

20

30

40

50

な酸付加塩又は塩基付加塩を指す。例となる酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸等に由来するもの、並びに、有機酸、例えば p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等に由来するものを含む。例となる塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び水酸化第 4 級アンモニウム、例えば水酸化テトラメチルアンモニウム等に由来するものを含む。薬学的化合物（すなわち、薬物）の塩への化学修飾は、化合物の改善された物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を得るために、薬化学者にとってよく知られた技術である。例えば、Ansel 等, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (第 6 版, 1995) p.196 及び 1456 - 1457 を参照のこと。

10

【 0 0 2 1 】

少なくとも一つの不斉炭素原子を有する式 (I) の化合物並びにそれらの塩は、ラセミ混合物又は異なる立体異性体として存在し得る。種々の異性体は、例えばクロマトグラフィー等の既知の分離法によって単離することができる。

【 0 0 2 2 】

ここに開示され、また上記の式 (I) に包含される化合物は、互変異性又は構造異性を呈し得る。本発明は、これらの化合物の任意の互変異性又は構造異性の形態、又はかかる形態の混合物を包含し、上記の式に示された何れか一つの互変異性又は構造異性の形態に限定されないことを意図する。

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物は、細胞増殖性疾患、特に腫瘍学的疾患の治療又は制御において有用である。これらの化合物及び前記化合物を含む製剤は、固形腫瘍、例えば乳、結腸、肺及び前立腺の腫瘍等の治療又は制御において特に有用であり得る。これらの化合物は、白血病及びリンパ腫等の特定の非固形腫瘍の治療においても有用であり得る。従って、本発明の一実施態様において、医薬として使用するための式 (I) の化合物が提供される。

20

【 0 0 2 4 】

本発明による化合物の治療的有効量とは、治療されている対象の疾病の症状を予防、軽減若しくは改善するため又は生存を延長するために有効な化合物の量を意味する。治療的有効量の決定は、当技術分野の技術の範囲内である。

【 0 0 2 5 】

本発明による化合物の治療的有効量又は投薬量は、広範囲で変化する可能性があり、当技術分野で既知の方法で決定され得る。このような投薬量は、投与されている特定の化合物、投与経路、治療されている病状、並びに治療されている患者を含む、各特定の症例における、個々の要件に従って調節されるであろう。一般に、約 70 Kg の体重の成人に経口又は非経口投与する場合は、一日の投薬量は約 10 mg から約 10000 mg、好ましくは約 200 mg から約 1000 mg が適切であると考えられるが、必要であれば上限を超えてもよい。一日の投与量は、単回投与として、又は分割投与で、又は非経口投与で投与されることが可能であり、持続注入として投与されてもよい。

30

【 0 0 2 6 】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所（頬及び舌下を含む）、直腸、膣及びノ又は非経口投与に適したものを含む。製剤は、単位投与形態で簡便に提供され、薬学の分野においてよく知られた任意の方法によって調製され得る。単一投与形態を製造するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療されている宿主、並びに特定の投与様式によって様々であろう。単一投与形態を製造するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は通常、治療効果を生じさせる式 I の化合物の量であろう。一般に、100 パーセントの内、この量は、約 1 パーセントから約 99 パーセント、好ましくは約 5 パーセントから約 70 パーセント、最も好ましくは約 10 パーセントから約 30 パーセントの範囲の活性成分の量となるであろう。

40

【 0 0 2 7 】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、担体と、及び、場合

50

によっては一又は複数の副成分と混合する工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体又は微粉化された固体担体、若しくはその両方と均一かつ密に混合し、次いで、必要であれば生成物を成形することによって調製される。

【0028】

別の実施態様は、本発明の化合物と治療的に不活性な担体、希釈剤又は賦形剤を含む薬学的組成物又は医薬、並びにこのような組成物及び医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例において、式Iの化合物は、生理学的に許容される担体、すなわち、ガレヌス投与形態へ用いられる投薬量及び濃度で受容者に対して非毒性である担体と共に、適切なpHで、かつ所望の純度で、常温で混合することにより製剤化し得る。製剤のpHは、主に化合物の特定の使用及び濃度に依拠するが、好ましくは、その範囲は約3から約8である。一例において、式Iの化合物は、pH5の酢酸バッファー中で製剤化される。別の実施態様において、式Iの化合物は、無菌である。化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、又は、水溶液として保存され得る。

10

【0029】

組成物は、良好な医療実務に合致した方法で処方され、服用され、投与される。この観点において考慮される要因は、治療されている特定の疾患、治療されている特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与スケジュール及び医療従事者が知る他の要因を含む。投与される化合物の「有効量」とは、このような考慮により制御され、MDM2のp53との相互作用を阻害するのに必要な最小量である。例えば、そのような量は、正常細胞、又は、全体としての哺乳動物に対して毒性がある量を下回り得る。

20

【0030】

本発明の化合物は、経口、局所（頬及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、硬膜外及び鼻腔内、また、局所療法を希望する場合は病巣内投与を含む、任意の適切な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が含まれる。

【0031】

本発明の化合物は、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ゲル、乳液、パッチ等で投与され得る。このような組成物は、薬学的調製物において常套的な成分、例えば、希釈剤、担体、pH調節剤、甘味料、充填剤及び更なる活性薬剤を含み得る。

30

【0032】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤とを混合することによって調製される。適切な担体及び賦形剤は、当業者にとってよく知られており、例えば、Ansel, Howard C.等, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.等, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000及びRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。製剤はまた、薬剤（すなわち、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を見栄え良く提供するため又は薬学的製品（すなわち、医薬）の製造を補助するための一又は複数のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤及びその他既知の添加剤も含み得る。

40

【0033】

「有効量」とは、治療されている対象の疾病の症状を予防、軽減若しくは改善するため又は生存を延長するために有効な量を意味する。

【0034】

「IC₅₀」とは、測定された比活性の50%を阻害するために必要な特定の化合物の濃度を指す。IC₅₀は、とりわけ、以下に記載するように測定することができる。

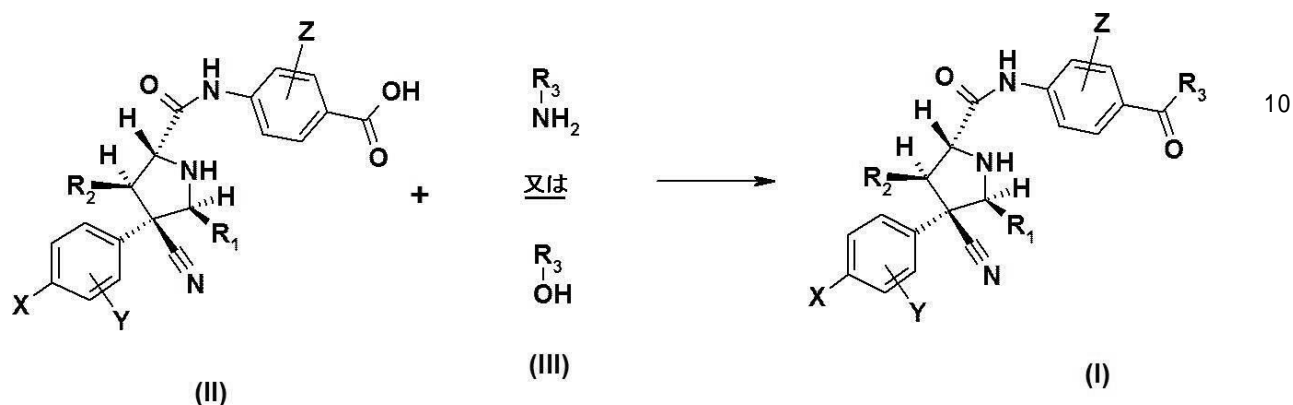
50

【 0 0 3 5 】

合成方法

式 I の化合物の一般的な調製方法を、スキーム I に示す。簡潔には、このプロセスは、当技術分野で既知の典型的な条件を使用した、 $R_3 - NH_2$ 又は $R_3 - OH$ と安息香酸 II とのカップリングを含む。

スキーム 1



【 0 0 3 6 】

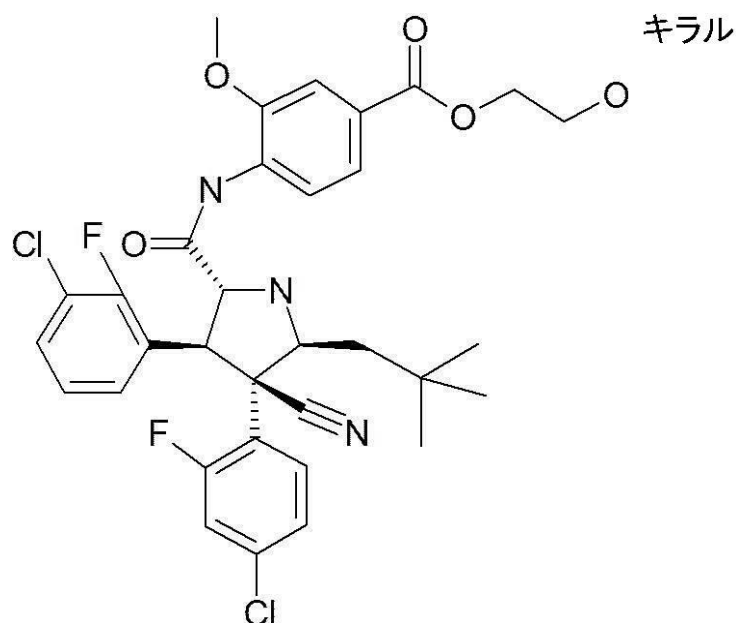
以下の実施例及び参考例は、本発明の理解を補助するために提供される。ただし、本発明の真の範囲は、添付する特許請求の範囲に記載される。

【 実施例 】

【 0 0 3 7 】

実施例 1

2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート



分子量 660.55 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_5$

塩化メチレン (8 mL) にキラル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号、197 mg、0.320 mmol) が入った懸濁液

10

实施例 2

20



40

50

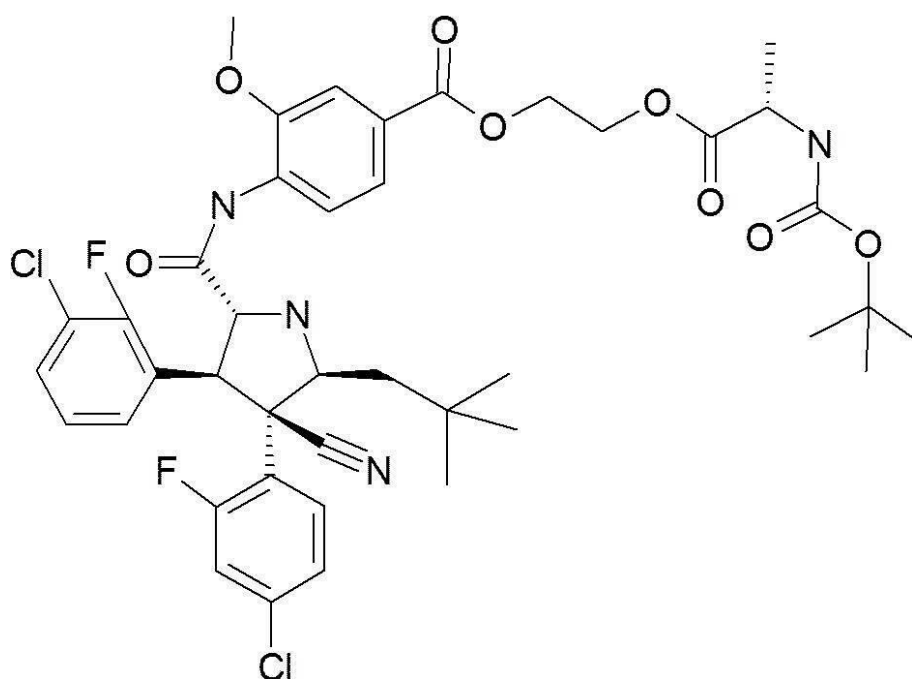
-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)
 -3-メトキシベンゾエートを白色の固形物(40.8mg、収率23%)として得た。
 MS (ES⁺) m/z, C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₃O₆ [(M+H)⁺]として計算値:
 704、実測値: 704。

【0039】

実施例 3

4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルオキシ)-エチルエステル

10



20

30

分子量 831.75 C₄₁H₄₆Cl₂F₂N₄O₈

ジメチルホルムアミド(8mL)に(S)-L-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(Chem-Impex、13.6mg、0.072mmol)、HATU(Bachem、27.3mg、0.072mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(18.6mg、0.025mL、0.144mmol)及びジメチルアミノピリジン(Aldrich、2.2mg、0.018mmol)が入った混合物を、10分間撹拌した後、2-ヒドロキシエチル 4-((2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾエート(実施例1、19mg、0.028mmol)が入ったジメチルホルムアミド(1mL)を添加した。この反応混合物を一晩撹拌し、次いで、酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液、水(3×15mL)及びブライン(15mL)で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、95/5から65/35)により精製し、キラル 4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルオキシ)-エチルエステルを白色の固形物(17mg、収率71%)として得た。MS (ES⁺) m/z, C₄₁H₄₇Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]として計算値: 831、実測値: 831。

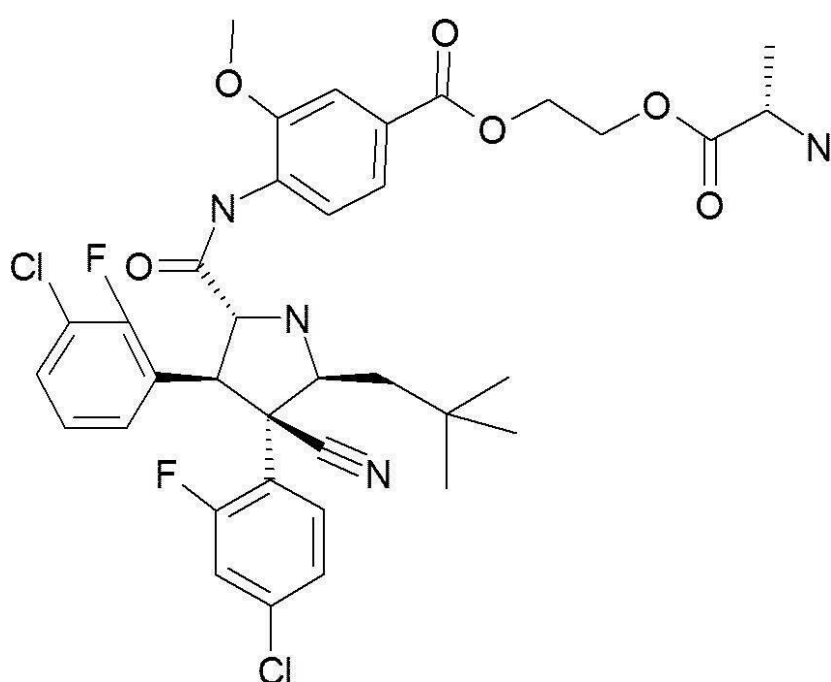
40

50

【 0 0 4 0 】

実施例 4

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル



キラル

10

20

分子量 731.63 $C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_4O_6$

0 の塩化メチレン (4 mL) にキラル 4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル (実施例 3、98.2 mg、0.118 mmol) が入った溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) をゆっくり添加し、混合物を 0 で 1 時間攪拌できるようにした。この混合物を濃縮し、残留物を塩化メチレン (100 mL) 中に取り出し、炭酸ナトリウム水溶液及び水で連続して洗浄し、濃縮した。この物質をアセトニトリル及び水で処理し、凍結乾燥させ、キラル 4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((S) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステルを白色の固形物 (78 mg、収率 90%) として得た。MS (ES⁺) m/z , $C_{36}H_{39}Cl_2F_2N_4O_6$ [(M + H)⁺]として計算値: 731、実測値: 731。

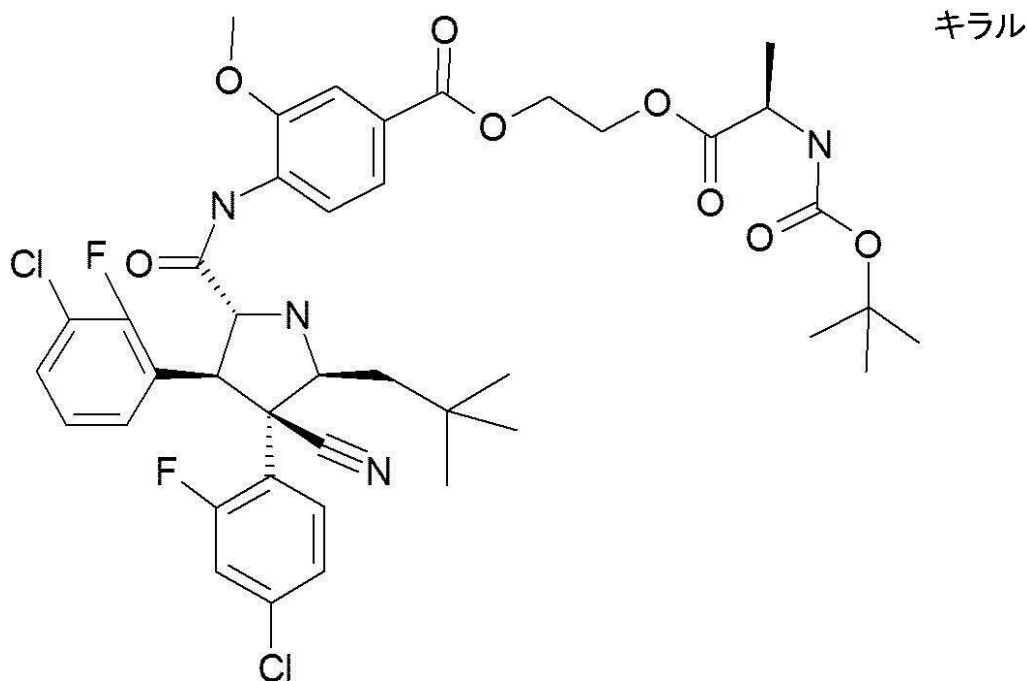
30

40

【 0 0 4 1 】

実施例 5

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル



10

分子量 831.75 $C_{41}H_{46}Cl_2F_2N_4O_8$

20

実施例 3 に記載した方法に類似した方式で、キラル 2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (実施例 1、105.2 mg、0.159 mmol) を、(R) - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (Chem - Impex、75 mg、0.398 mmol)、HATU (Bachem、151 mg、0.398 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (104 mg、0.14 L、0.802 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (Aldrich、10.8 mg、0.088 mmol) が入ったジメチルホルムアミド (8 mL) と反応させ、キラル 4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステルを白色の固形物 (119 mg、収率 89%) として得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{41}H_{47}Cl_2F_2N_4O_8 [(M+H)^+]$ として計算値: 831、実測値: 831。

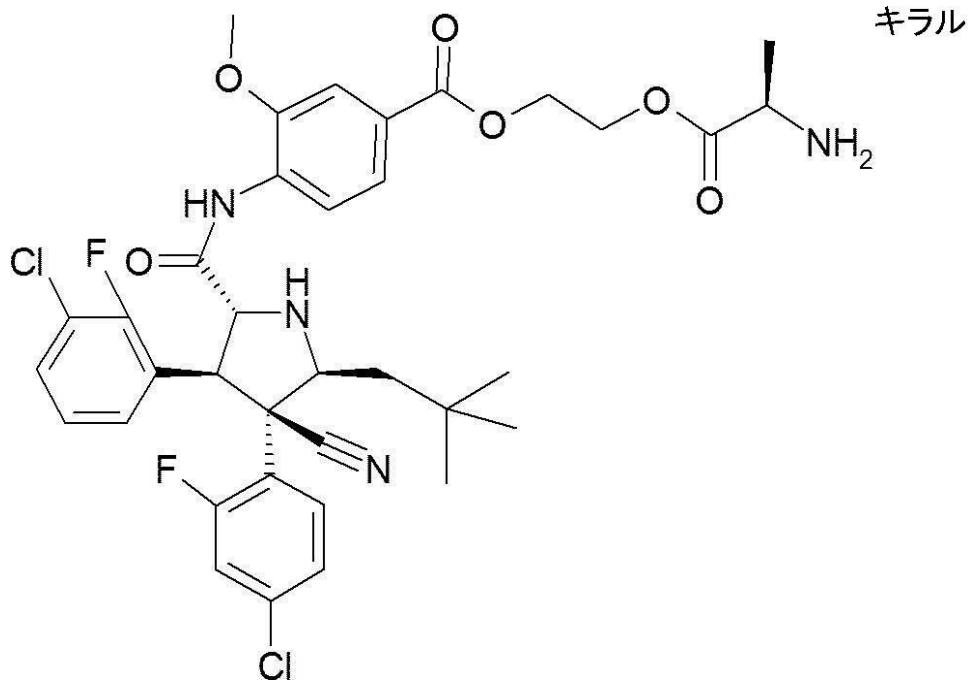
30

【0042】

実施例 6

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル

40



10

分子量 731.63 $C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_4O_6$

20

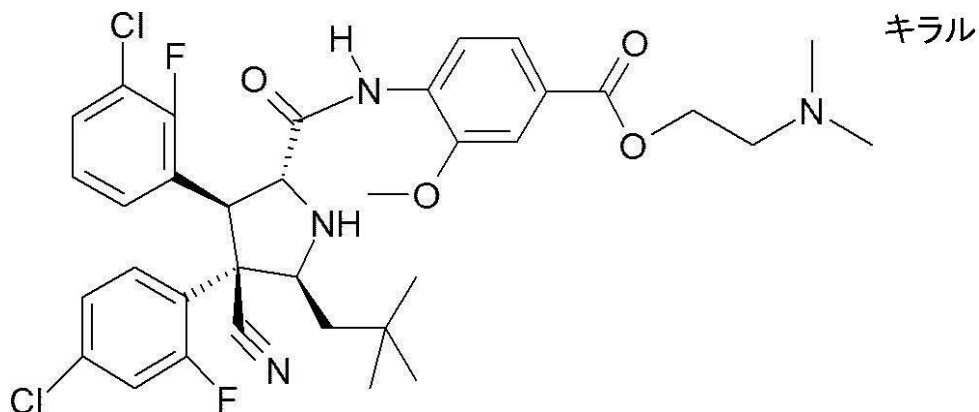
実施例 4 に記載した方法に類似した方式で、キラル 4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステル (実施例 5 、 112 mg 、 0.135 mmol) が入った塩化メチレン (2 mL) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) で処理し、キラル 4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ((R) - 2 - アミノ - プロピオニルオキシ) - エチルエステルを白色の固形物として得た。MS (ES⁺) m / z , $C_{36}H_{39}Cl_2F_2N_4O_6$ [(M + H)⁺]として計算値 : 731、実測値 : 731。

30

【 0043 】

実施例 7

2 - (ジメチルアミノ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート



40

50

分子量 687.62 $C_{35}H_{38}Cl_2F_2N_4O_4$

テトラヒドロフラン (5 mL) にキラル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (100.2 mg, 0.164 mmol) と N, N' - カルボニルジイミダゾール (68.8 mg, 0.424 mmol, Aldrich) が入った混合物を室温で一晩撹拌した。N, N - ジメチルエタノールアミン (44.3 mg, 0.495 mmol, Aldrich) を、テトラヒドロフラン (4 mL) に水素化ナトリウム (12 mg, 0.475 mmol) が入った懸濁液に添加し、室温で 1 時間撹拌した。次いで、これを上記の混合物に添加し、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、キラル 2 - (ジメチルアミノ)エチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートを白色の固形物 (97.2 mg, 収率 86%) として得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{35}H_{39}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺] として計算値: 687、実測値: 687。

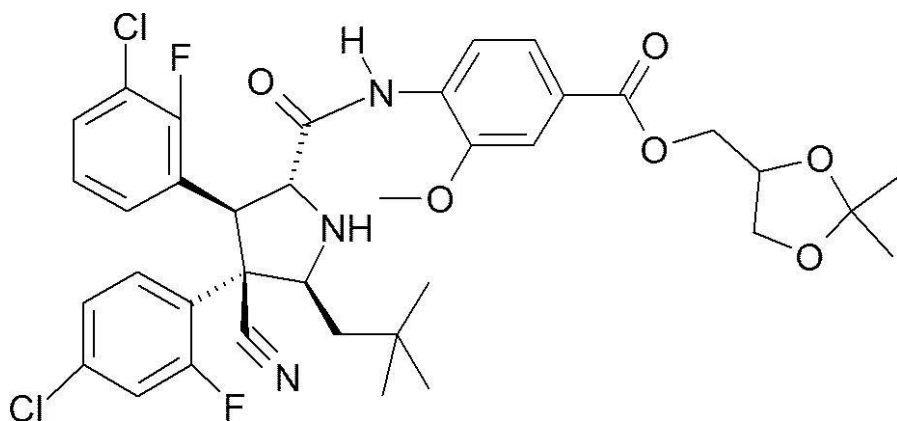
10

【0044】

実施例 8

(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート

20



30

分子量: 730.64 $C_{37}H_{39}Cl_2F_2N_3O_6$

実施例 7 に記載した方法に類似した方式で、キラル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (100.8 mg, 0.164 mmol) を N, N' - カルボニルジイミダゾール (Aldrich, 67.8 mg, 0.406 mmol) と反応させ、次いで、テトラヒドロフランに (2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキソラン - 4 - イル) - メタノール (Aldrich, 69.3 mg, 0.514 mmol) と水素化ナトリウム (11.2 mg, 0.443 mmol) が入った混合物と反応させ、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートを白色の凍結乾燥固形物 (104.2 mg, 収率 87%) として得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺] として計算値: 730、実測値: 730。

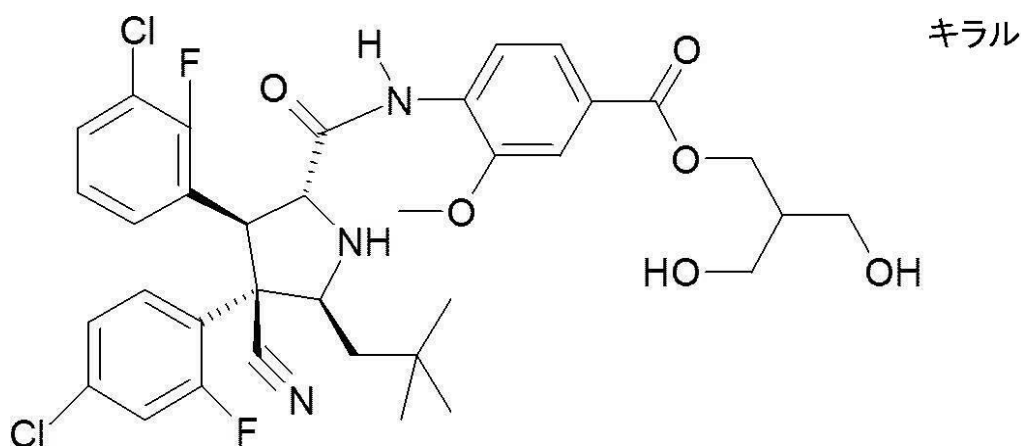
40

50

【 0 0 4 5 】

実施例 9

3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロピル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S)
 - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)
 - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベン
 ズエート



10

20

分子量：704.6 $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_3O_6$

実施例 7 に記載した方法に類似した方式で、キラル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S)
 - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)
 - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息
 香酸 (100.2 mg、0.163 mmol) を N , N ' - カルボニルジイミダゾール (Aldrich、69.5 mg、0.416 mmol) と反応させ、次いで、テトラヒドロフランに 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール (Aldrich、91.8 mg、0.839 mmol) と水素化ナトリウム (41.6 mg、1.65 mmol) が入った混合物と反応させ、キラル 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロピル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンズエートを白色の凍結乾燥固形物 (57.5 mg、収率 50%) として得た。MS (ES⁺) m/z , $C_{35}H_{38}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺]として計算値：704、実測値：704。

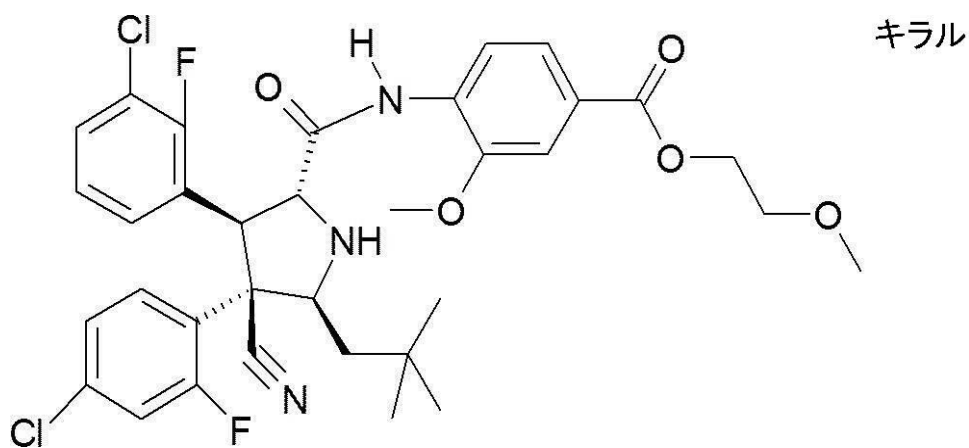
30

【 0 0 4 6 】

実施例 10

2 - メトキシエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フル
 オロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペン
 チルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンズエート

40



10

分子量 674.58 $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

実施例 7 に記載した方法に類似した方式で、キラル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (100.4 mg、0.163 mmol) を N, N' - カルボニルジイミダゾール (Aldrich、69.2 mg、0.414 mmol) と反応させ、次いで、テトラヒドロフランに 2 - メトキシエタノール (Sigma Aldrich、38.6 mg、0.506 mmol) と水素化ナトリウム (9.7 mg、0.384 mmol) が入った混合物と反応させ、キラル 2 - メトキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートを白色の固形物 (89 mg、収率 81%) として得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺] として計算値: 674、実測値: 674。

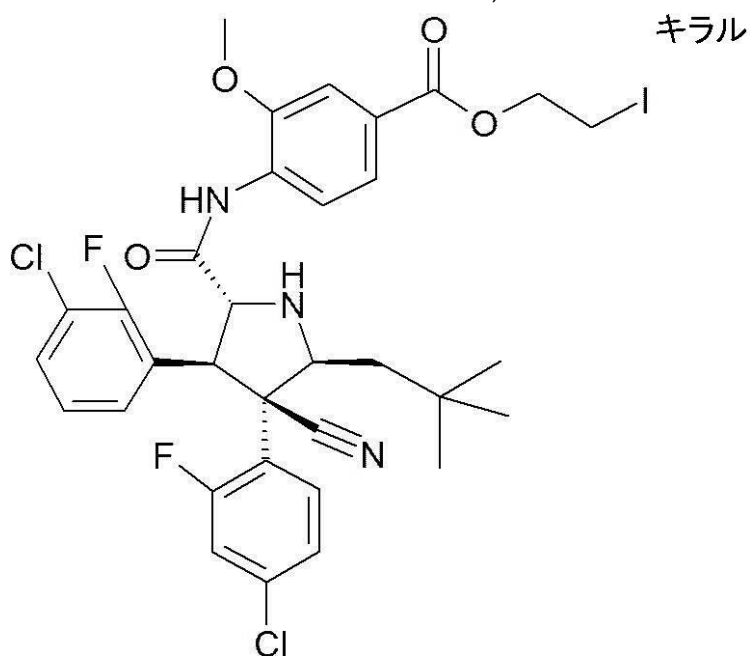
20

【0047】

実施例 11

2 - ヨードエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート

30



40

分子量 770.45 $C_{33}H_{32}Cl_2F_2IN_3O_4$

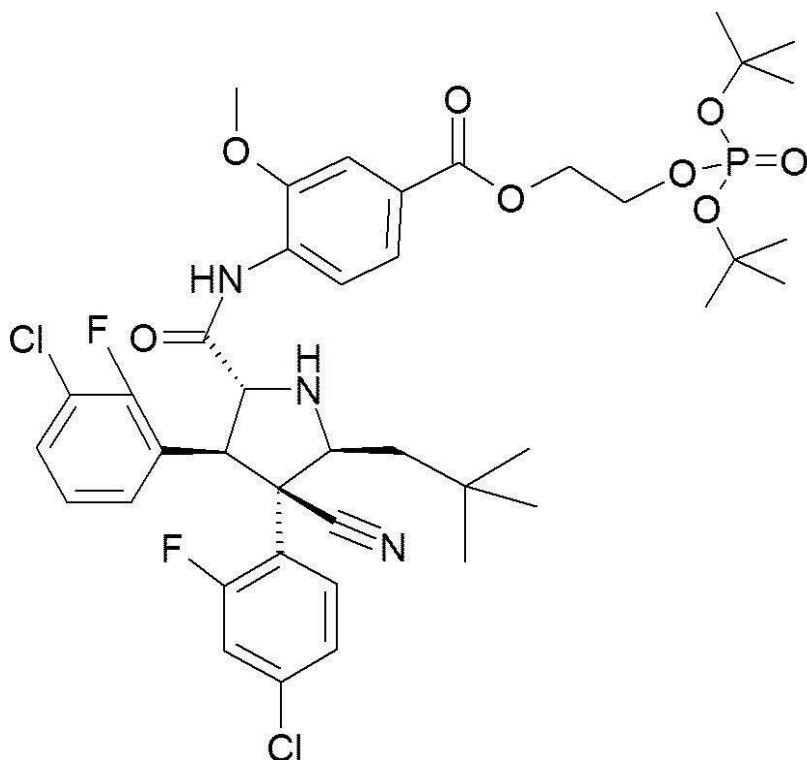
50

実施例 1 に記載した方法に類似した方式で、キラル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (200 mg、0.324 mmol) を、ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) 塩化ホスフィン酸 (Aldrich、121.6 mg、0.478 mmol)、トリエチルアミン (203 mg、2.00 mmol) の存在下で、ヨードエタノール (Aldrich、220 mg、1.28 mmol) と反応させ、キラル 2 - ヨードエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートをオフホワイト色の固形物 (137.4 mg、収率 55%) として得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₃H₃₃Cl₂F₂IN₃O₄ [(M+H)⁺] として計算値: 770、実測値: 770。

【0048】

実施例 12

2 - (ジ - tert - ブトキシホスホリルオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート



キラル

分子量 852.75 C₄₁H₅₀Cl₂F₂N₃O₈P

ジメチルホルムアミド (2 mL) にキラル 2 - ヨードエチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (実施例 11、20 mg、0.026 mmol) が入った溶液に、ジ - tert - ブチルリン酸カリウム (Accela ChemBio、21.8 mg、0.088 mmol) を添加した。反応混合物を 60 で 6 時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、キラル 2 - (ジ - tert - ブトキシホスホリルオキシ)エチル 4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェ

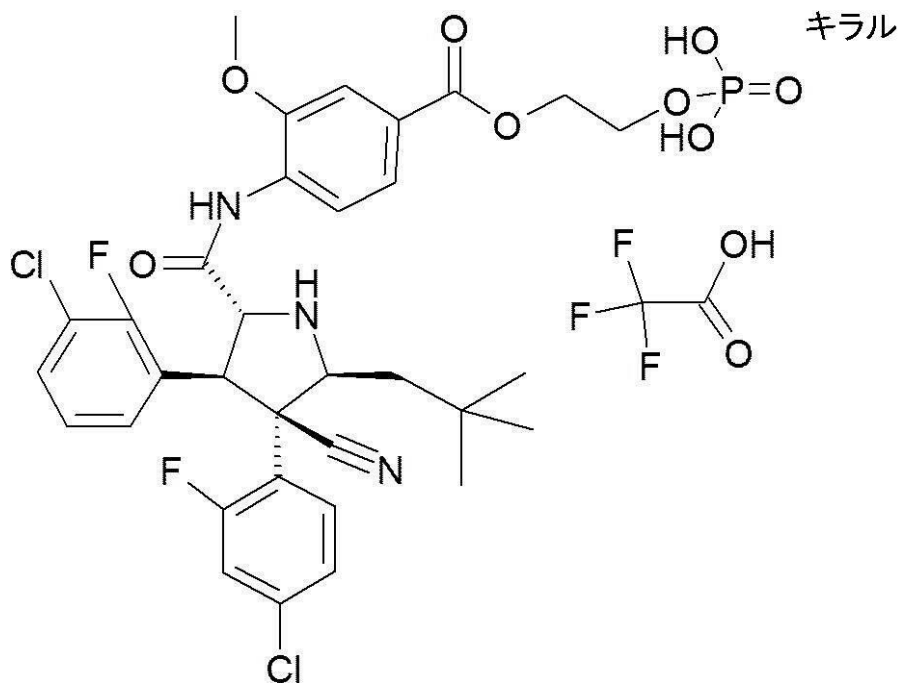
ニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (12 mg、収率 54%) を得た。MS (ES⁺) m/z, C₄₁H₅₀Cl₂F₂N₃O₈PNa [(M + Na)⁺] として計算値: 874、実測値: 874。

【0049】

実施例 13

2 - (ホスホノオキシ)エチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート、トリフルオロ酢酸塩

10



20

30

分子量 854.54 C₃₃H₃₄Cl₂F₂N₃O₈P · C₂HF₃O₂

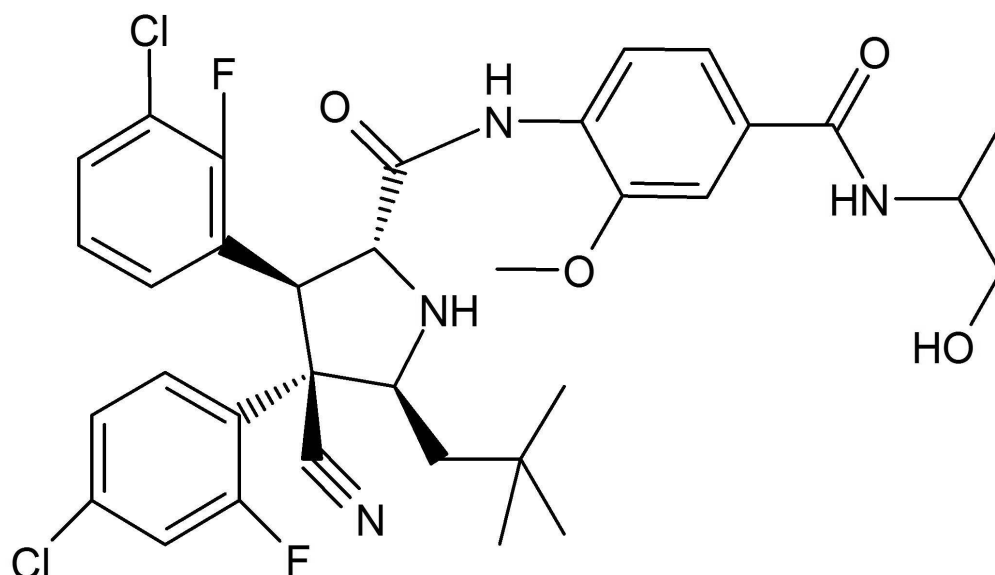
塩化メチレン (2 mL) にキラル 2 - (ジ - tert - ブトキシホスホリルオキシ)エチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (実施例 12、89.1 mg、0.104 mmol) が入った溶液を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、0 で 45 分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、生成物を凍結乾燥して、キラル 2 - (ホスホノオキシ)エチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートトリフルオロ酢酸塩を白色の固形物 (80.7 mg、収率 90%) として得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₃H₃₅Cl₂F₂N₃O₈P [(M + H)⁺] として計算値: 740、実測値: 740。

40

【0050】

実施例 14

Rac - (2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド



10

分子量 673.58 $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

20

4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、119.9 mg、194 μmol) を塩化メチレン (5 mL) に懸濁させ、次いで、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (156 mg、210 μL 、1.21 mmol) を添加し、その後 2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (HATU、120 mg、316 μmol) を添加した。アルゴン下で室温で数分間撹拌した後、DL - アラニノール (24.1 mg、25 μL 、321 μmol) を添加した。反応進行を LC - MS によってモニターした。完了後 (~ 2 時間)、反応混合物を酢酸エチル (75 mL) 及び水 (15 mL) に取り出した。層を分離させ、有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液 (10 mL)、水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固形物を濾過し、粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 8 g、0.5 - 5.0% エタノールが入った塩化メチレンで溶出) により精製し、Rac - (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルカルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドを白色の固形物 (118.9 mg、177 μmol 、収率 90.8%) として得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺] として計算値: 673、実測値: 673。

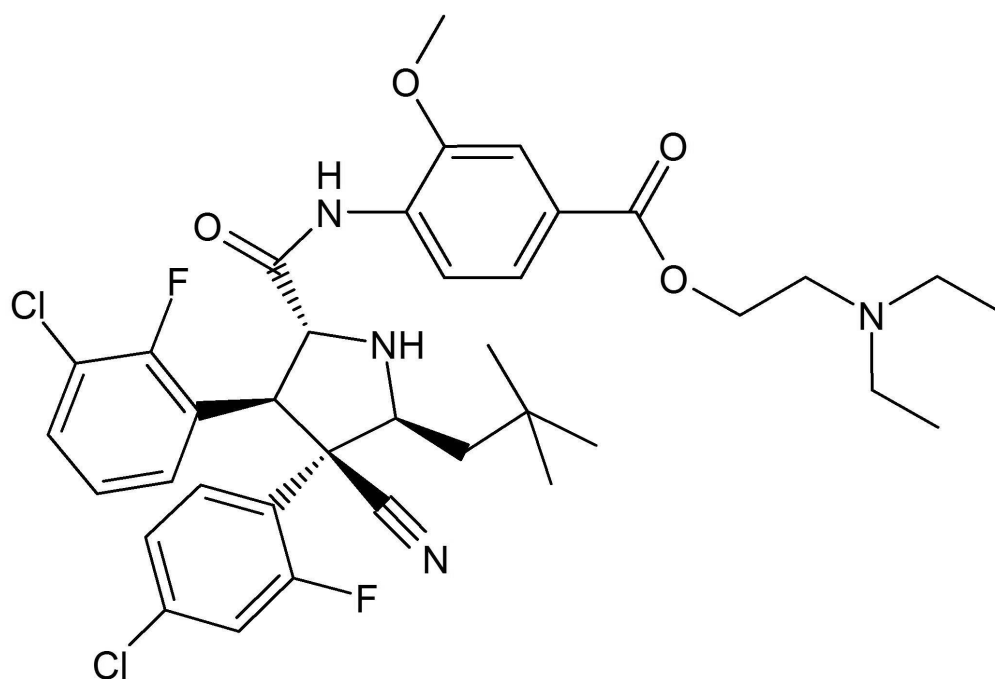
30

40

【0051】

実施例 16

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ジエチルアミノ - エチルエステル



10

20

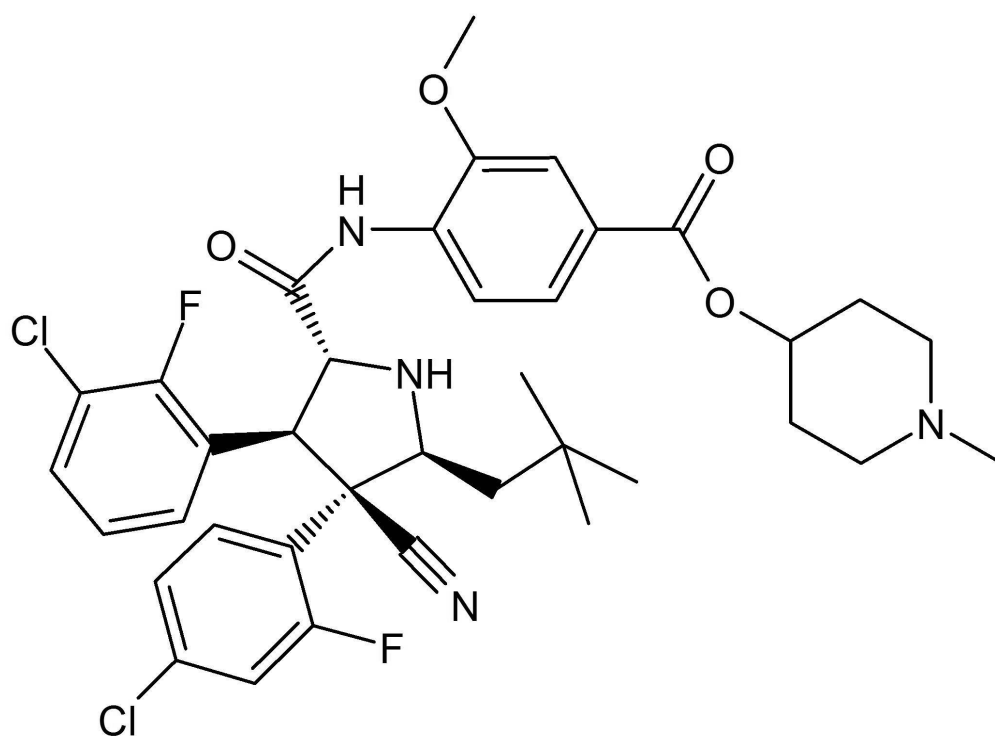
分子量 715.66 $C_{37}H_{42}Cl_2F_2N_4O_4$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - (ジエチルアミノ)エタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - ジエチルアミノ - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{43}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺]として計算値: 715、実測値: 715。
【0052】

30

実施例 17

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルエステル



10

20

分子量 713.64 $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_4$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、1 - メチルピペリジン - 4 - オールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺]として計算値: 713、実測値: 713。

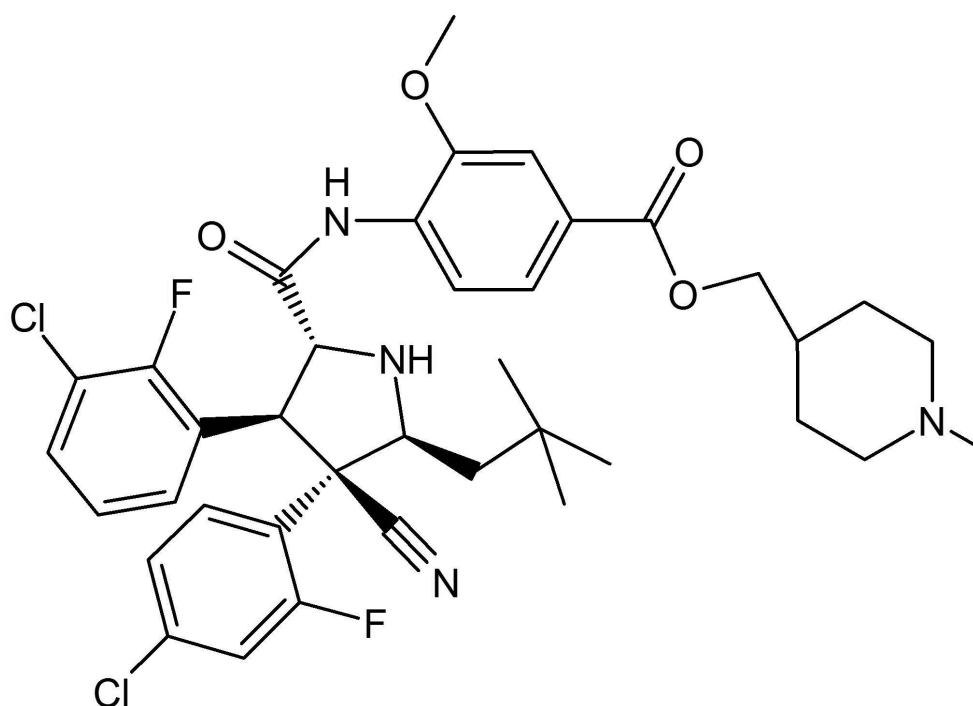
30

【0053】

実施例 18

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチルエステル

40



10

20

分子量 727.67 $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_4$

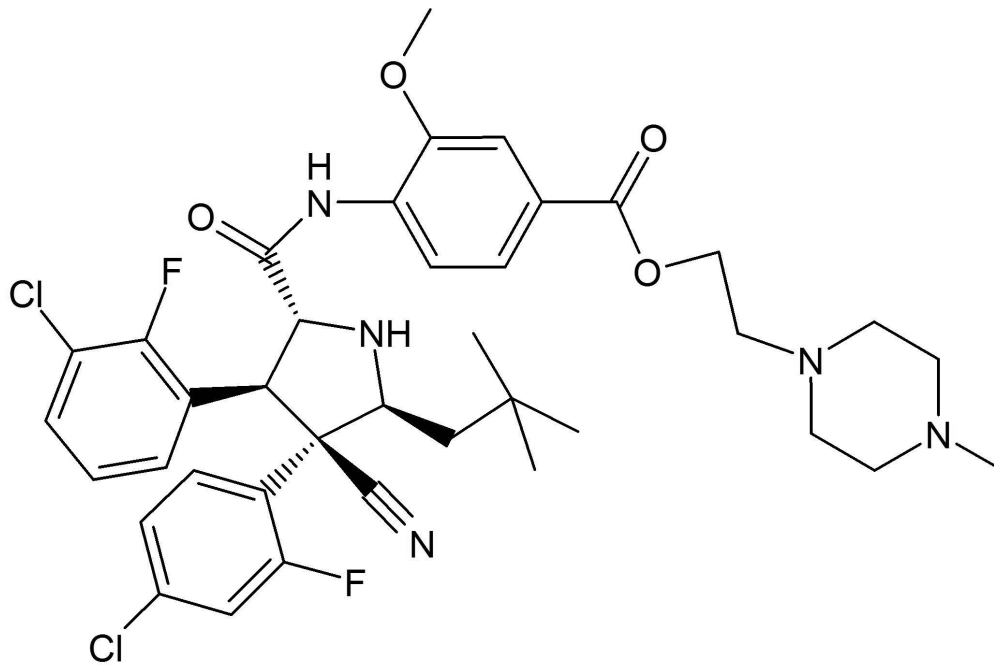
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{43}Cl_2F_2N_4O_4$ [(M + H)⁺]として計算値: 727、実測値: 727。

30

【0054】

実施例 19

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル



10

20

分子量 742.68 $C_{38}H_{43}Cl_2F_2N_5O_4$

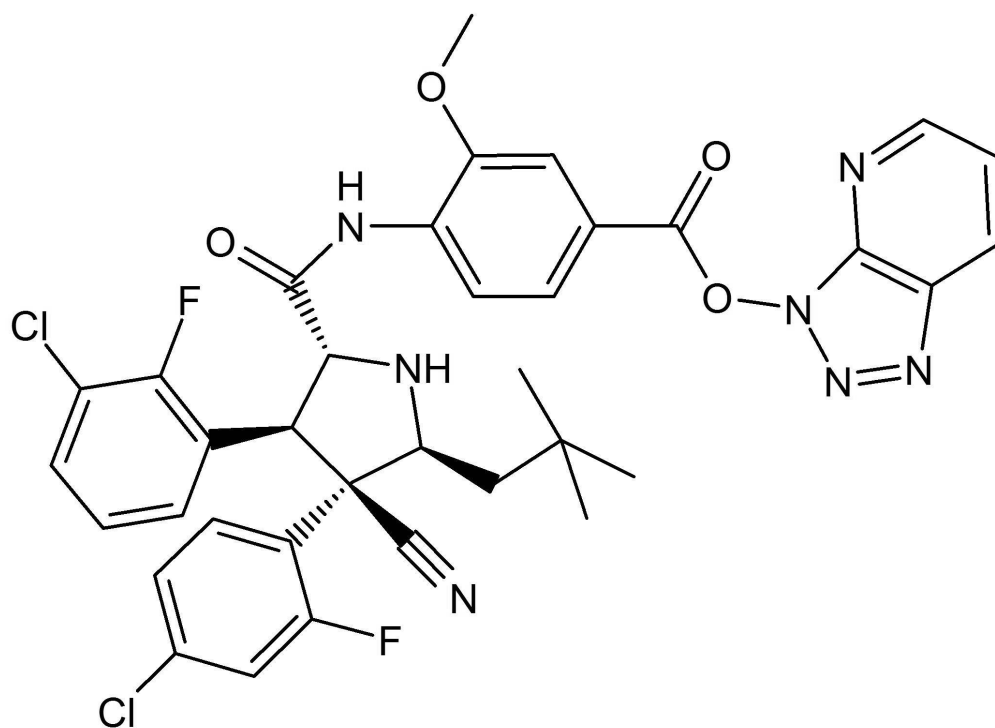
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_5O_4$ [(M + H)⁺]として計算値: 742、実測値: 742。

30

【0055】

実施例 20

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イルエステル



10

20

分子量 734.58 $C_{36}H_{31}Cl_2F_2N_7O_4$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、HATU と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{36}H_{32}Cl_2F_2N_7O_4$ [(M + H)⁺]として計算値: 734、実測値: 734。

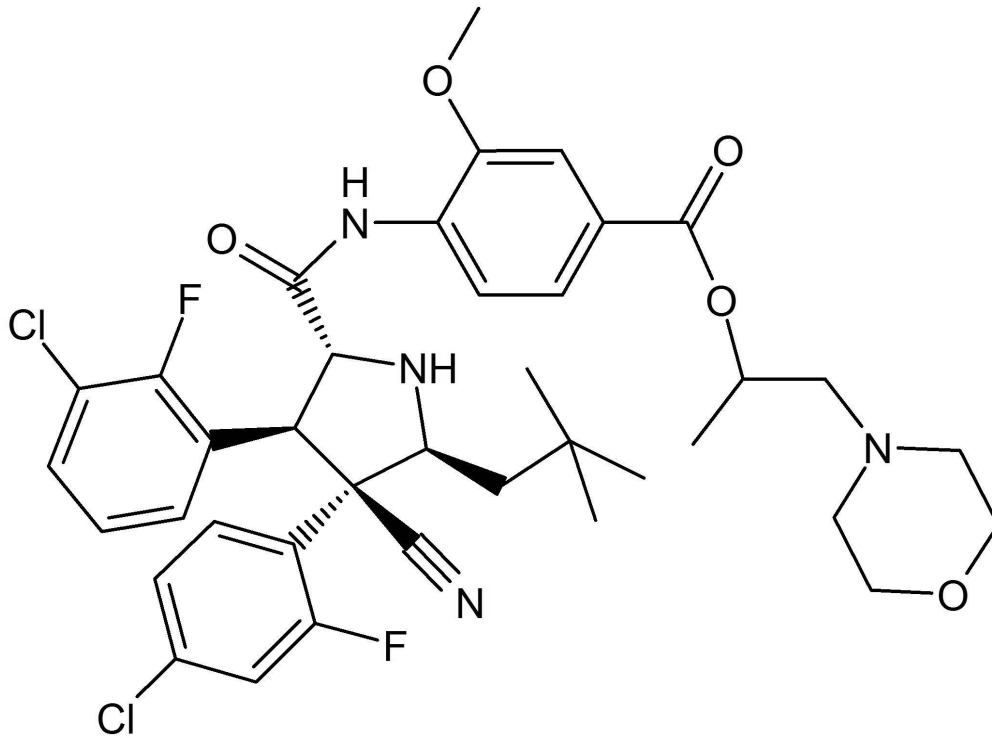
30

【0056】

実施例 21

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル

40



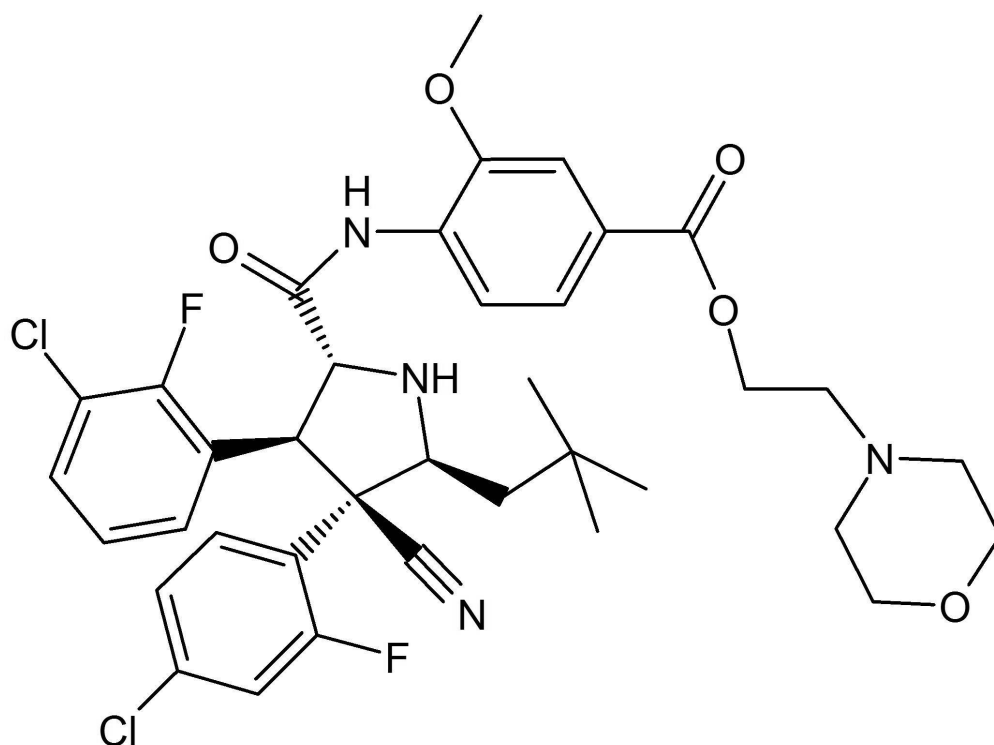
分子量 743.675 $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_5$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、1 - モルホリンプロパン - 2 - オールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{43}Cl_2F_2N_4O_5$ [(M + H)⁺]として計算値: 743、実測値: 743。

【0057】

実施例 22

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステル



分子量 729.64 $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_5$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - モルホリノエタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_4O_5$ [(M + H)⁺] として計算値: 729、実測値: 729。
【0058】

実施例 23

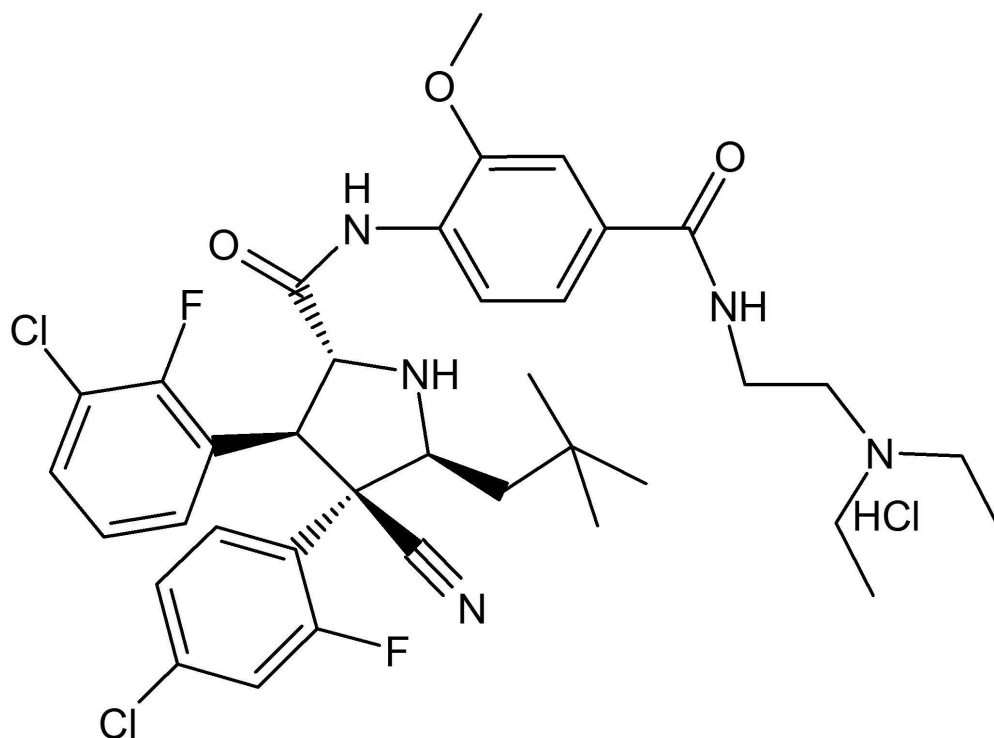
(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ジエチルアミノ - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、塩酸塩

10

20

30

40



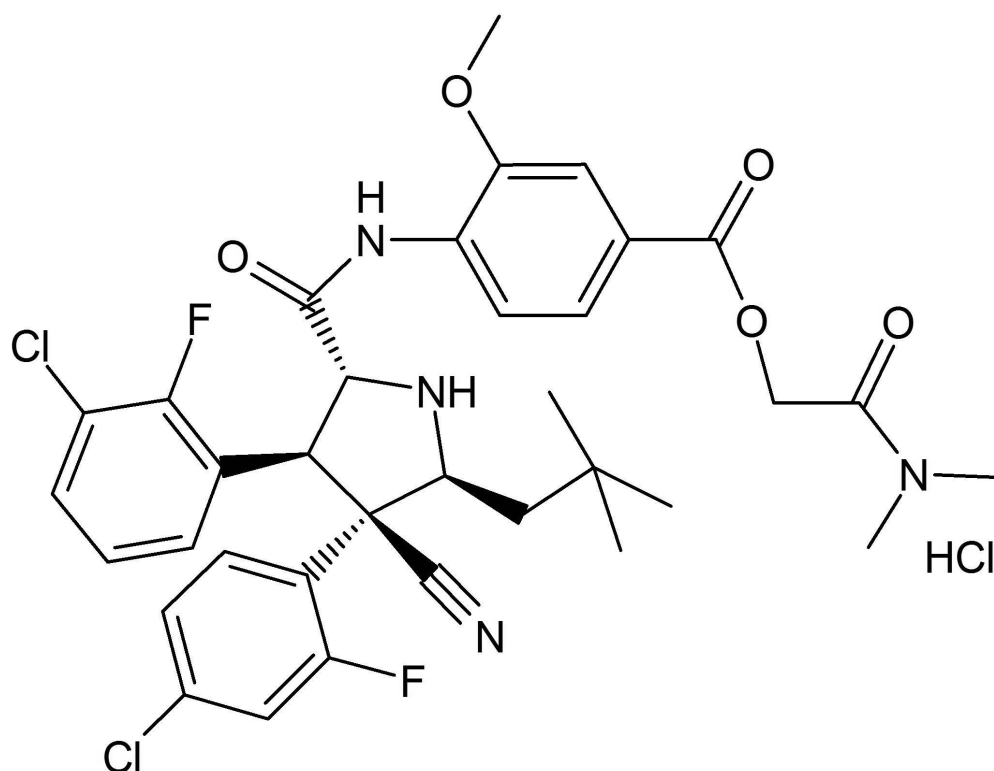
分子量 787.59 $C_{37}H_{43}Cl_2F_2N_5O_3 \cdot 2HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、N, N - ジエチルエタン - 1, 2 - ジアミンと反応させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - ジエチルアミノ - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド 塩酸塩を得た。M S (E S⁺) m/z, $C_{37}H_{44}Cl_2F_2N_5O_3 [(M+H)^+]$ として計算値: 714、実測値: 714。

【0059】

実施例 24

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸ジメチルカルバモイルメチルエステル、塩酸塩



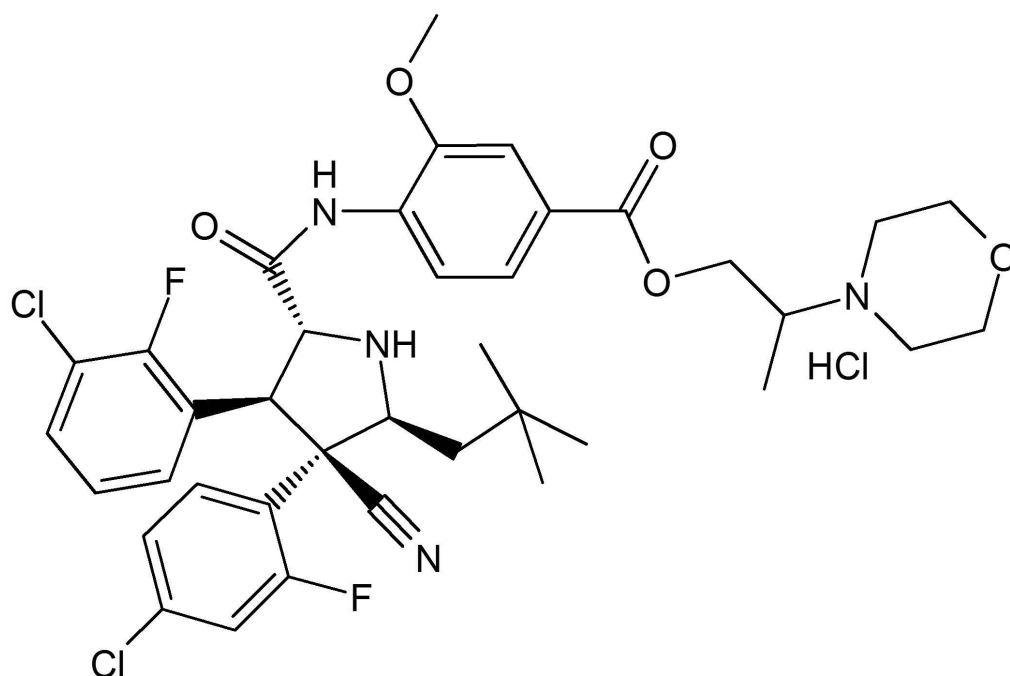
分子量 774.51 $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5 \cdot 2HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルアセトアミドと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸ジメチルカルバモイルメチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_4O_5 [(M+H)^+]$ として計算値: 703、実測値: 703。

【0060】

実施例 25

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - プロピルエステル、塩酸塩



10

20

分子量 816.597 C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₄O₅ · 2HCl

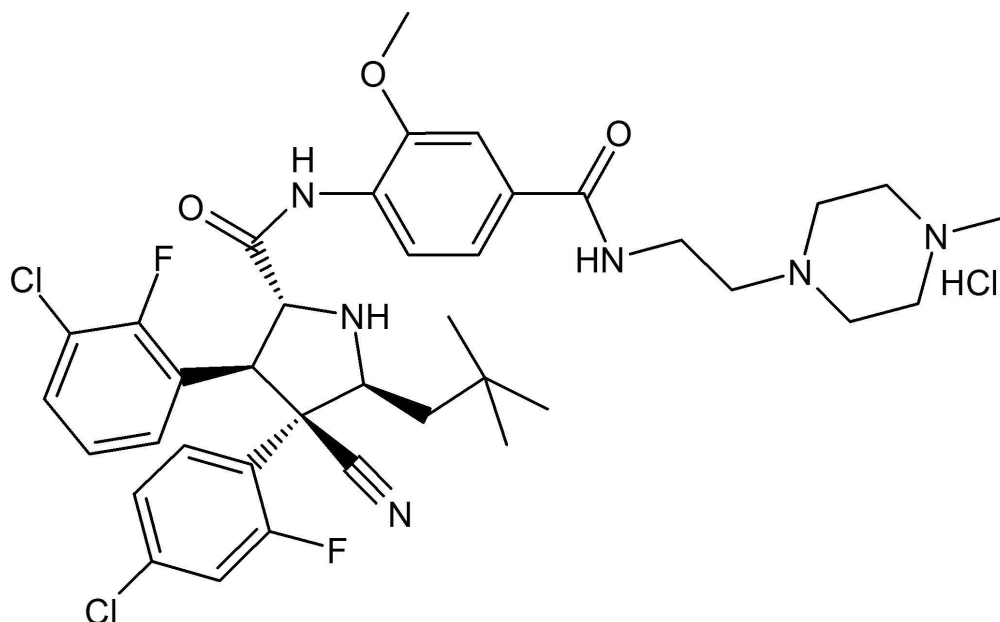
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - モルホリンプロパン - 1 - オールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - プロピルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₈H₄₃Cl₂F₂N₄O₅ [(M + H)⁺]として計算値: 744、実測値: 744。

30

【0061】

実施例 26

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 {2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルカルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩



10

20

分子量 851.08 $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 \cdot 3HCl$

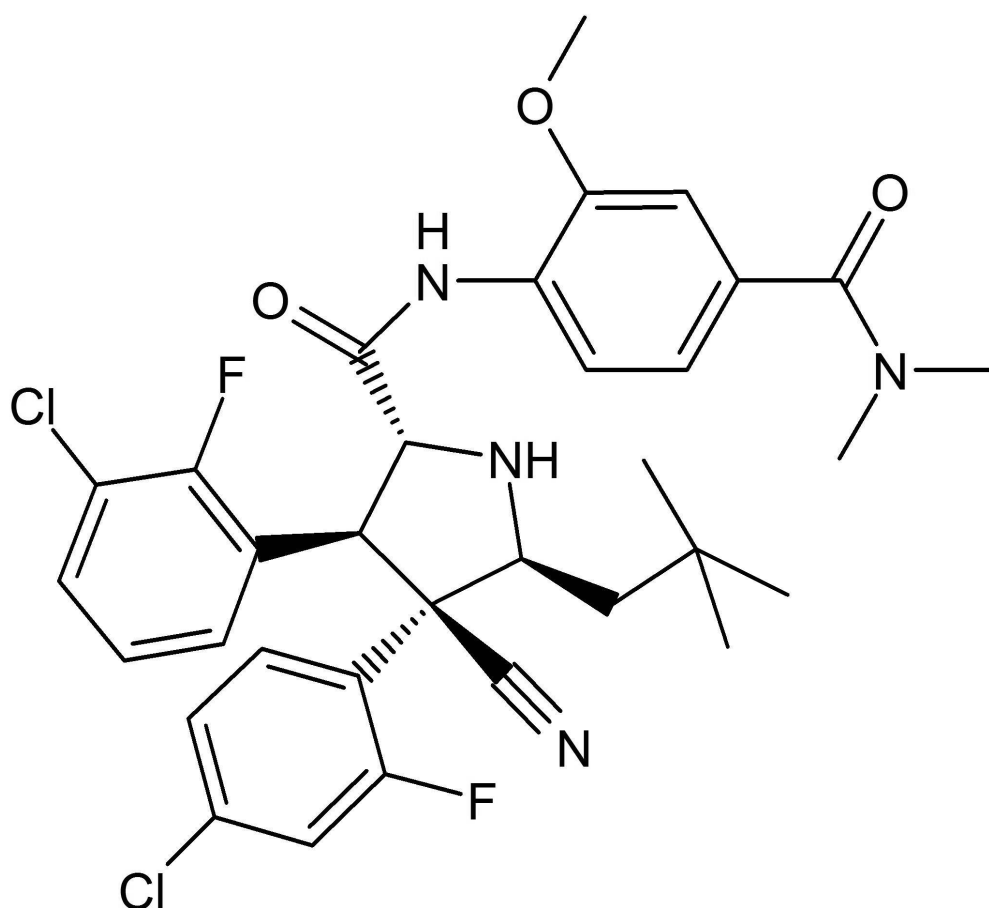
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エタンアミンと反応させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 {2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルカルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{45}Cl_2F_2N_6O_3$ [(M + H)⁺]として計算値: 741、実測値: 741。

30

【0062】

実施例 27

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド



10

20

分子量 643.55 $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ジメチルアミンと反応させ、2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミドを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_4O_3$ [(M + H)⁺]として計算値: 643、実測値: 643。

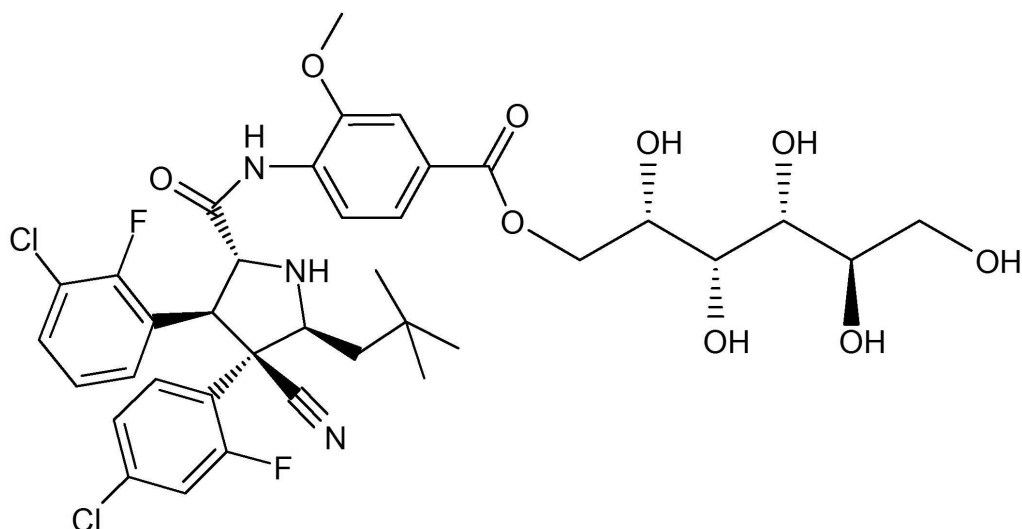
30

【0063】

実施例 28

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルエステル

40



10

分子量 780.64 $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_3O_9$

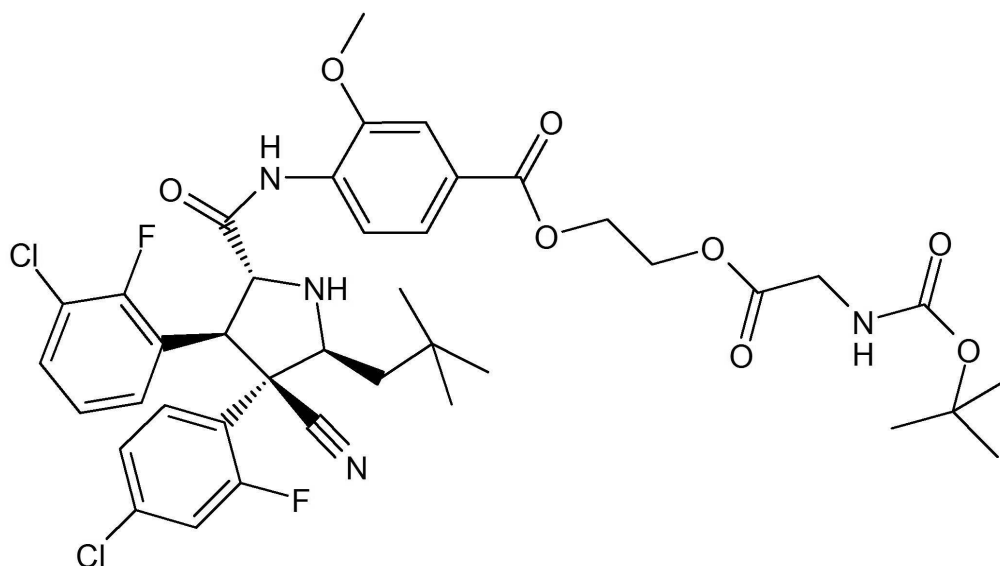
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 に記載のように調製) を、(2R, 3R, 4R, 5S) - ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサオールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸(2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{42}Cl_2F_2N_3O_9$ [(M + H)⁺]として計算値: 780、実測値: 780。

30

【0064】

実施例 29

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル



10

分子量 817.7 $C_{40}H_{44}Cl_2F_2N_4O_8$

実施例 3 に記載した方法に類似した方式で、2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートを、2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセトキシ) - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{40}H_{45}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M + H)⁺]として計算値: 817、実測値: 817。

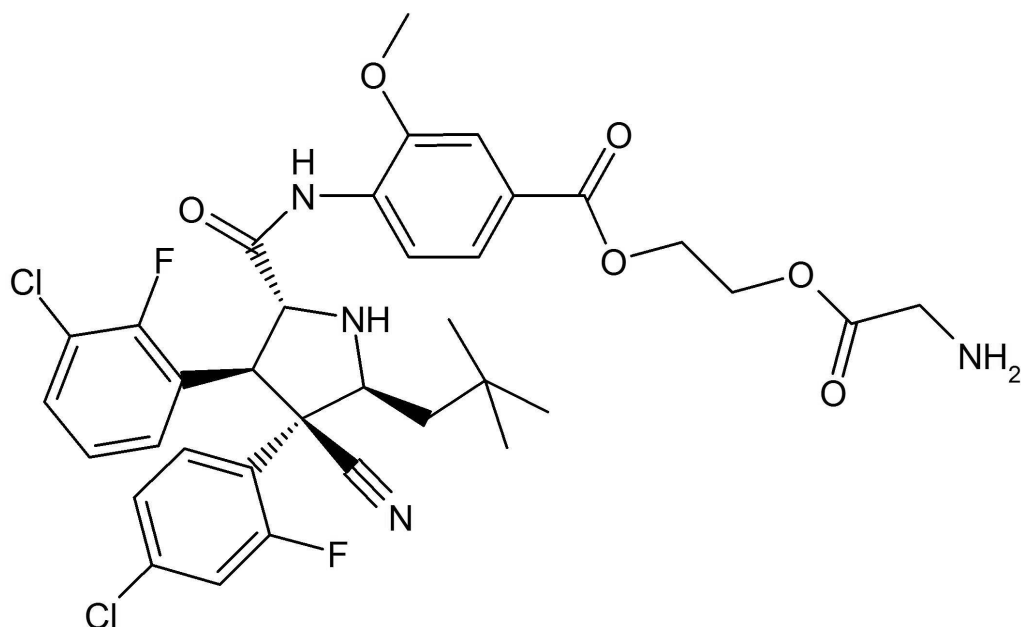
20

【0065】

30

実施例 30

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - アミノ - アセトキシ) - エチルエステル



10

20

分子量 717.593 $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_6$

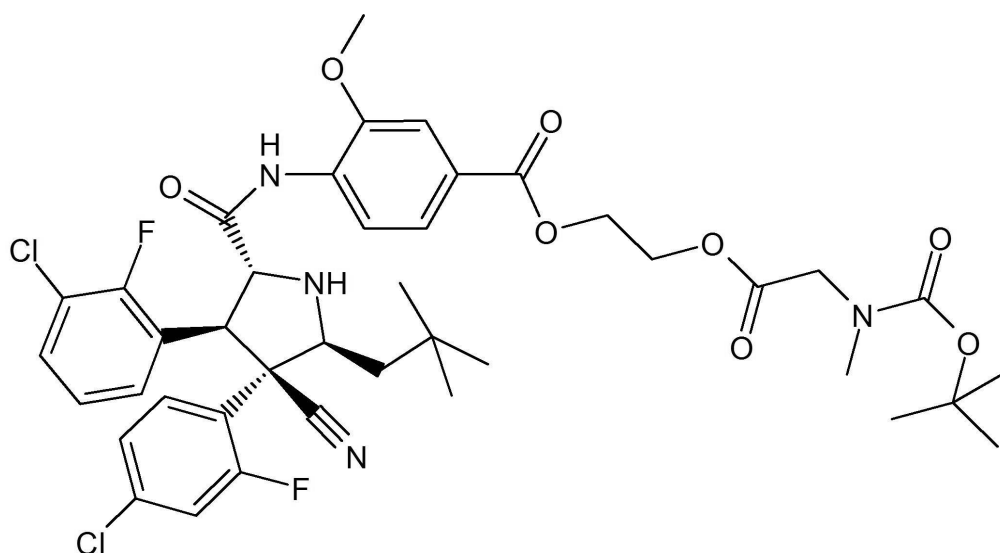
4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル (実施例 2 9) をトリフルオロ酢酸と反応させ、 4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - アミノ - アセトキシ) - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m / z , C₃₅H₃₇Cl₂F₂N₄O₆ [(M + H)⁺]として計算値：717、実測値：717。

30

【 0 0 6 6 】

实施例 3 1

4 - {((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセトキシ] - エチルエステル



10

分子量 831.73 $C_{41}H_{46}Cl_2F_2N_4O_8$

実施例 3 に記載した方法に類似した方式で、2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートと、2 - (tert - ブトキシカルボニル(メチル)アミノ) - 酢酸と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセトキシ] - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{41}H_{47}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M + H)⁺]として計算値: 831、実測値: 831。

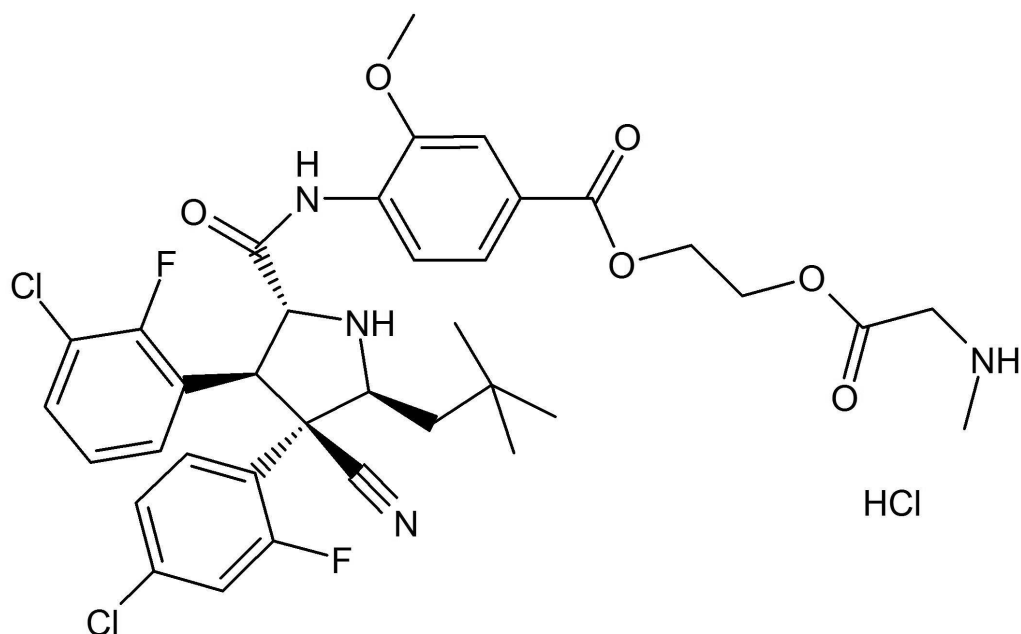
20

【0067】

30

実施例 3.2

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - メチルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、塩酸塩



10

20

分子量 804.53 $C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_4O_6 \cdot 2HCl$

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセトキシ] - エチルエステル (実施例 31) を、トリフルオロ酢酸と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - メチルアミノ - アセトキシ) - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{36}H_{39}Cl_2F_2N_4O_6 [(M+H)^+]$ として計算値: 731、実測値: 731。

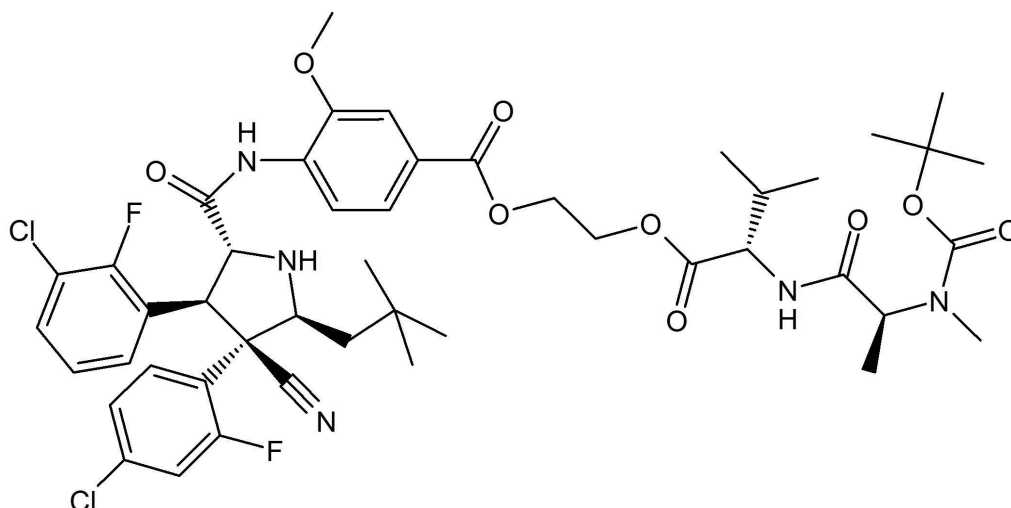
30

【0068】

実施例 33

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル

40



10

分子量 944.89 $C_{47}H_{57}Cl_2F_2N_5O_9$

実施例 3 に記載した方法に類似した方式で、2 - ヒドロキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (実施例 1) を、(S) - 2 - ((S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)プロパンアミド) - 3 - メチルブタン酸と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{47}H_{58}Cl_2F_2N_5O_9$ [(M + H)⁺]として計算値: 944、実測値: 944。

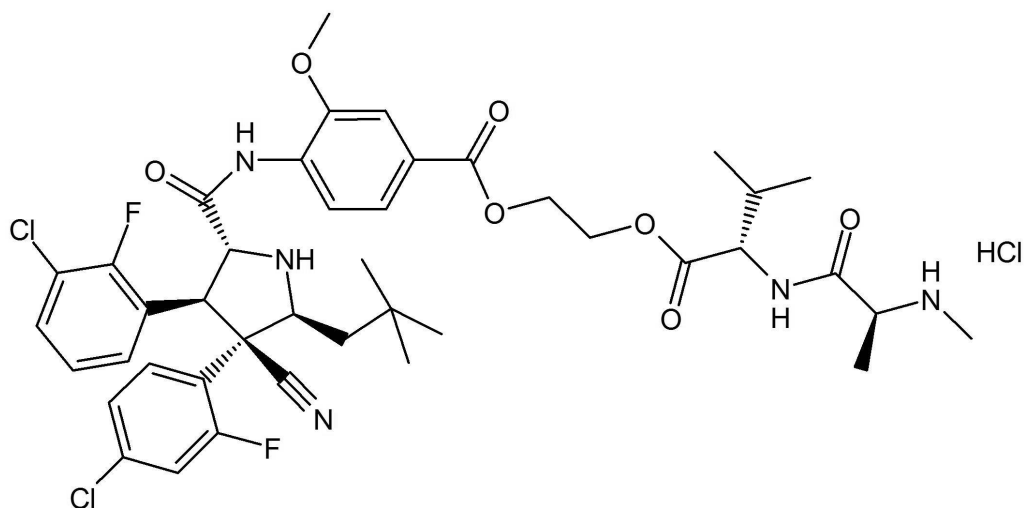
20

【0069】

30

実施例 34

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、塩酸塩



10

分子量 917.69 $C_{42}H_{49}Cl_2F_2N_5O_7 \cdot 2HCl$

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - tert - ブトキシカルボニル - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル (実施例 33) を、トリフルオロ酢酸と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - ブチリルオキシ] - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{42}H_{50}Cl_2F_2N_5O_7$ [(M + H)⁺]として計算値: 844、実測値: 844。

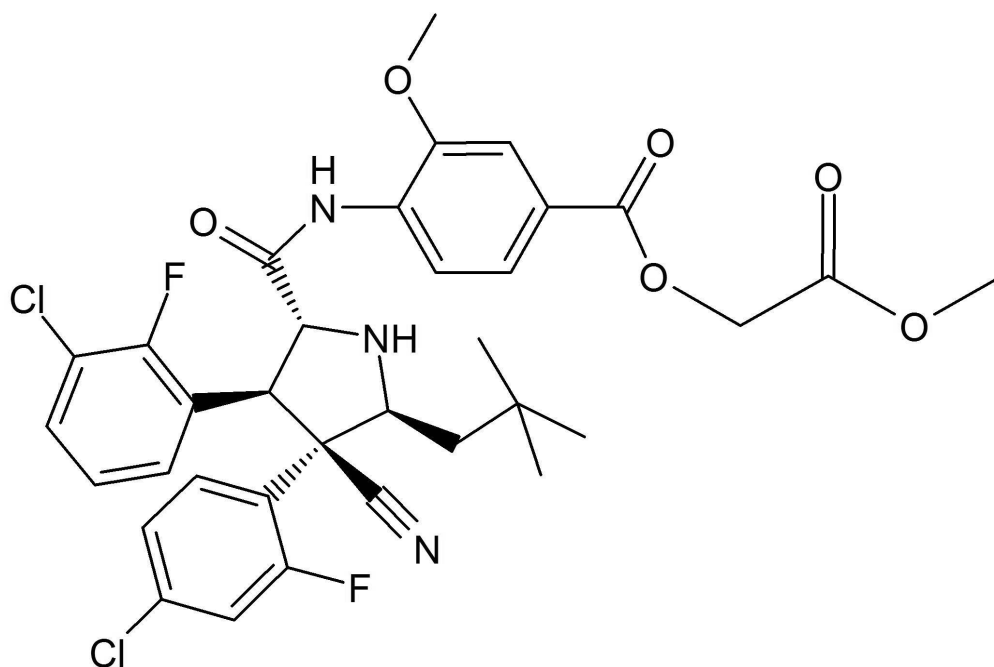
20

【0070】

実施例 35

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸メトキシカルボニルメチルエステル

30



10

20

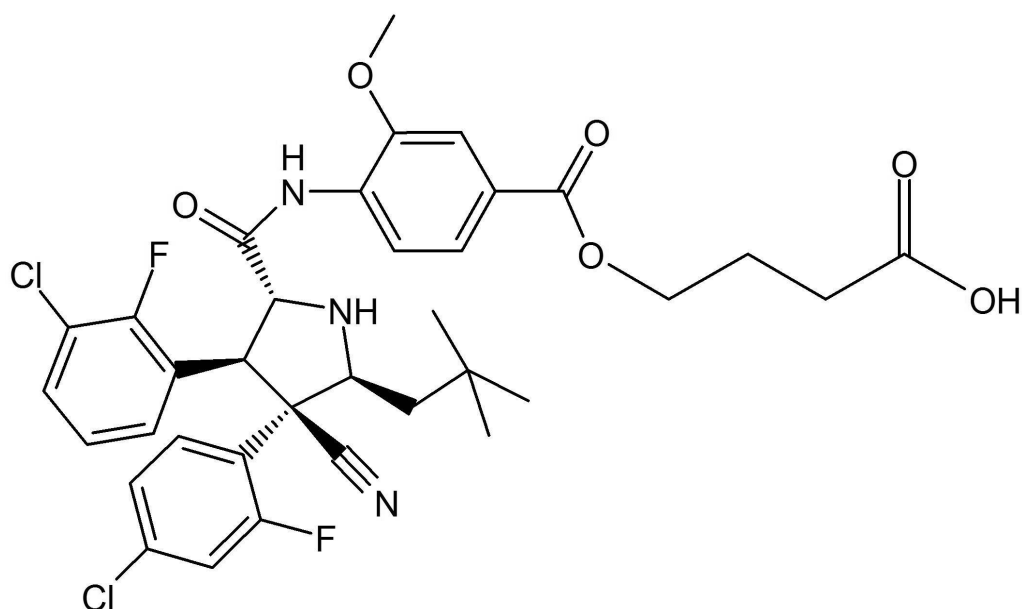
分子量 688.55 $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_6$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、メチル 2 - ヒドロキシアセテートと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸メトキシカルボニルメチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺]として計算値: 688、実測値: 688。
【0071】

30

実施例 36

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 3 - カルボキシ - プロピルエステル



10

分子量 702.57 $C_{35}H_{35}Cl_2F_2N_3O_6$

20

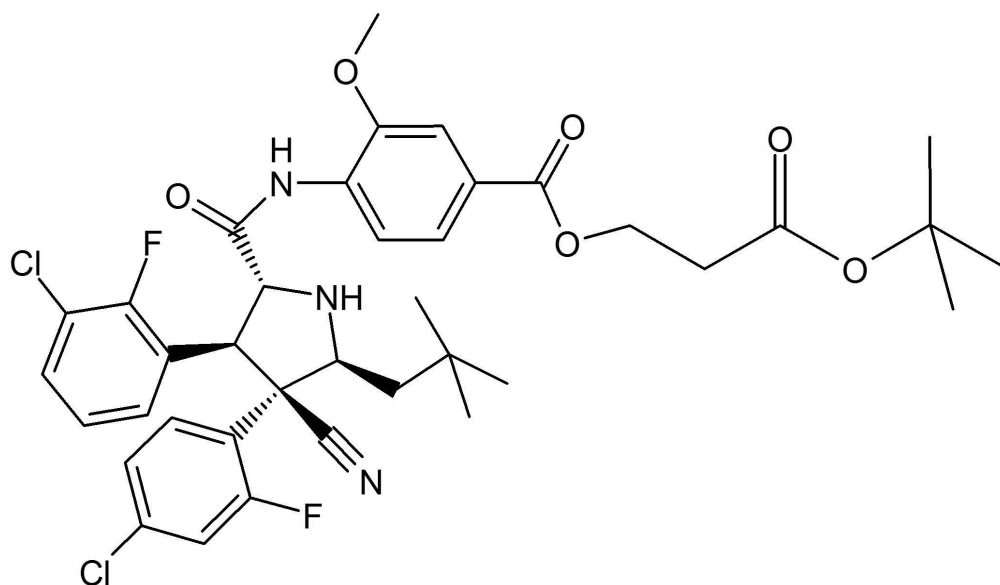
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、tert - ブチル 4 - ヒドロキシブタノエートと反応させ、トリフルオロ酢酸により Boc 保護基を除去した後に、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 3 - カルボキシ - プロピルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺]として計算値: 702、実測値: 702。

30

【0072】

実施例 37

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - tert - ブトキシカルボニル - エチルエステル



10

分子量 744.65 $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_3O_6$

20

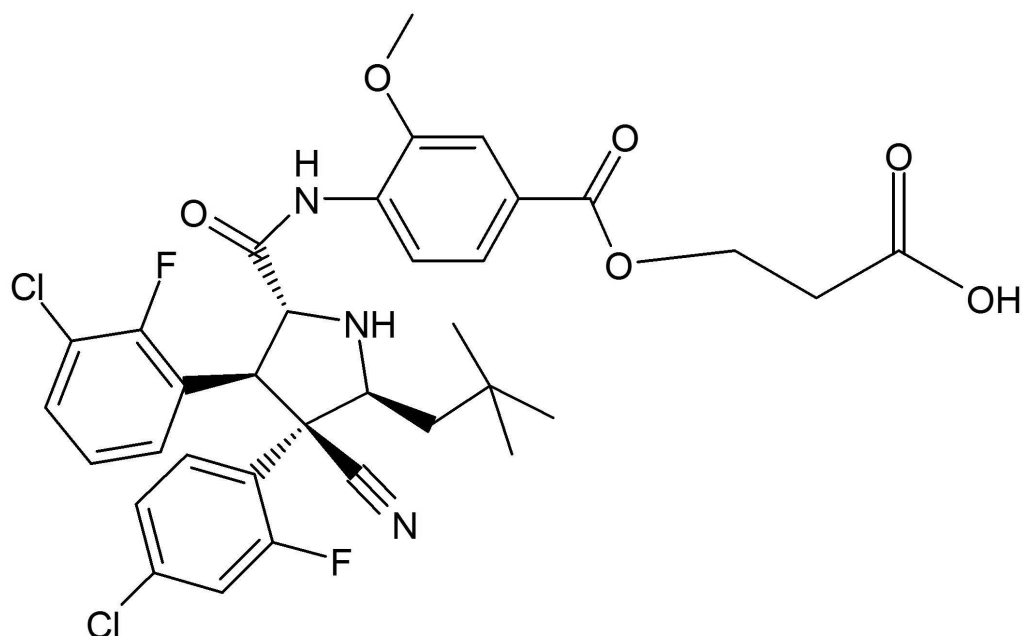
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネOPENチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、tert - ブチル 3 - ヒドロキシプロパノエートと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - tert - ブトキシカルボニル - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺] として計算値: 744、実測値: 744。

30

【0073】

実施例 38

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - カルボキシ - エチルエステル



10

分子量 688.55 $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_6$

20

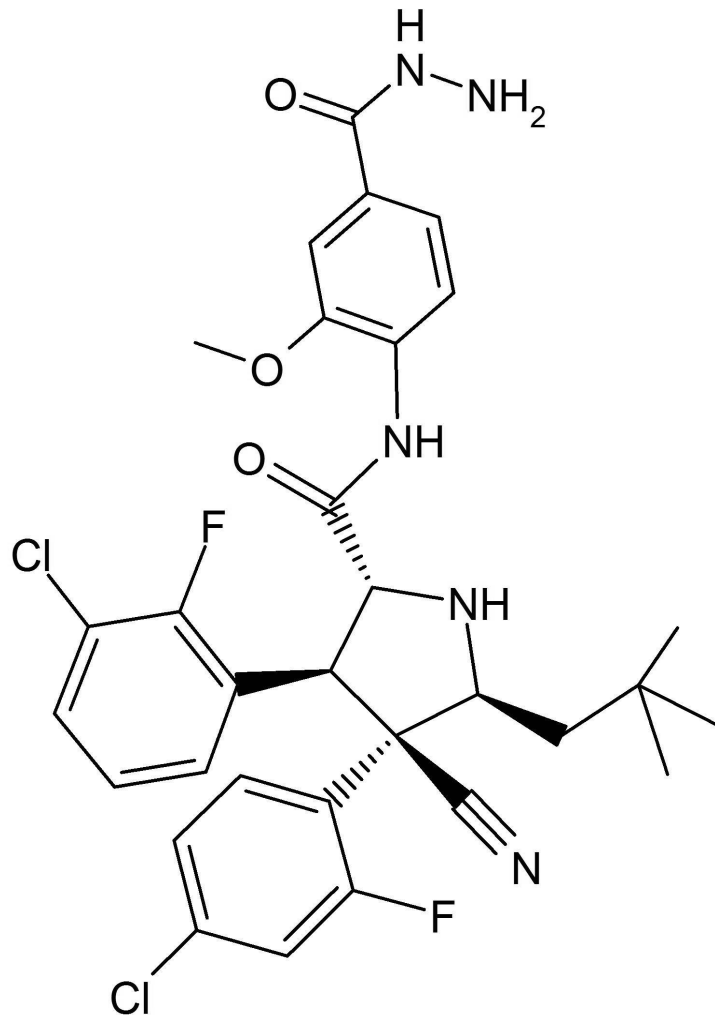
4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - tert - ブトキシカルボニル - エチルエステルを、トリフルオロ酢酸で処理し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - カルボキシ - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺]として計算値: 688、実測値: 688。

【0074】

30

実施例 39

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ヒドラジノカルボニル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド



10

20

分子量 630.52 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_5O_3$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ヒドラジンと反応させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 - ヒドラジノカルボニル - 2 - メトキシ - フェニル) - アミドを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{31}H_{32}Cl_2F_2N_5O_3$ [(M + H)⁺]として計算値: 630、実測値: 630。

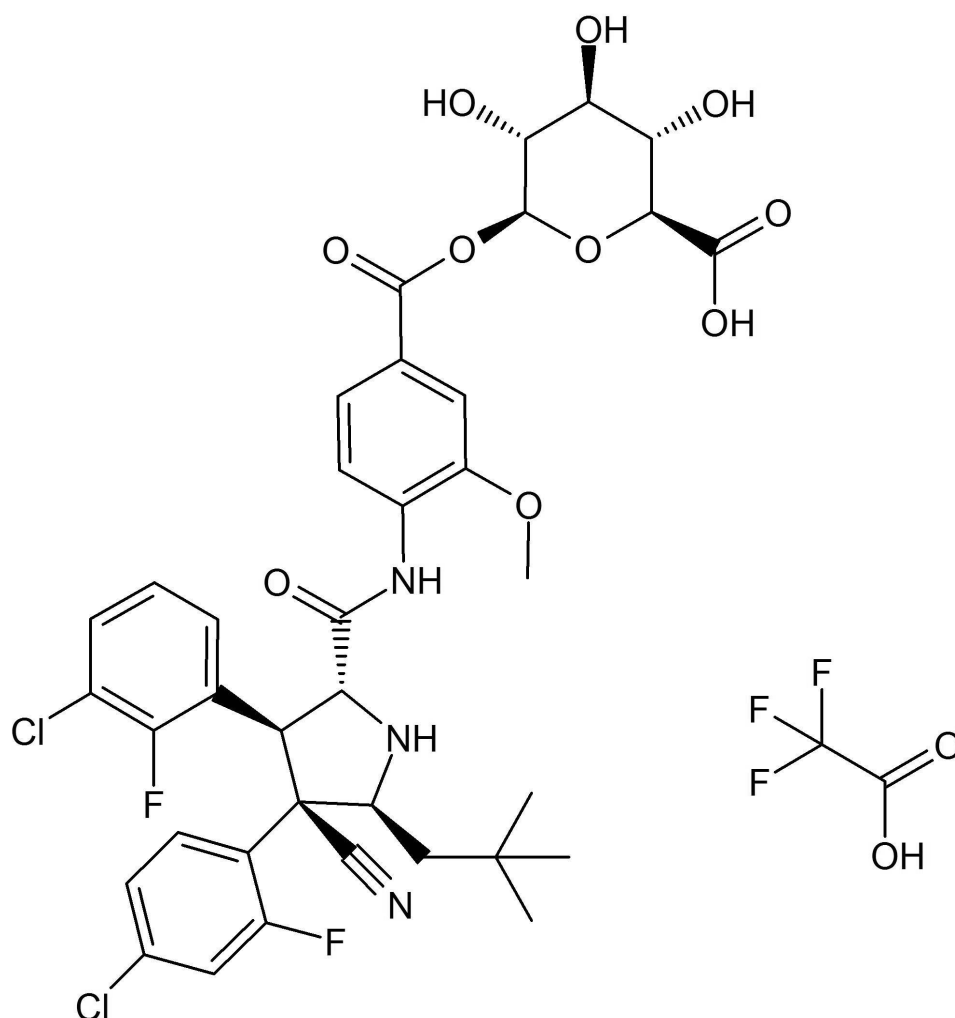
30

【0075】

実施例 40

40

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル} - アミノ) - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - カルボン酸; トリフルオロ - 酢酸付加化合物



分子量 906.634 $C_{37}H_{37}Cl_2F_2N_3O_{10} \cdot C_2HF_3O_2$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、(2S, 3S, 4S, 5R) - ベンジル 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボキシレート (Bowkett 等, Tetrahedron 2007, 63, 7596 - 7605 で報告されている手順に従って調製) と反応させ、(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - ベンジル 6 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボキシレートを得た。

【0076】

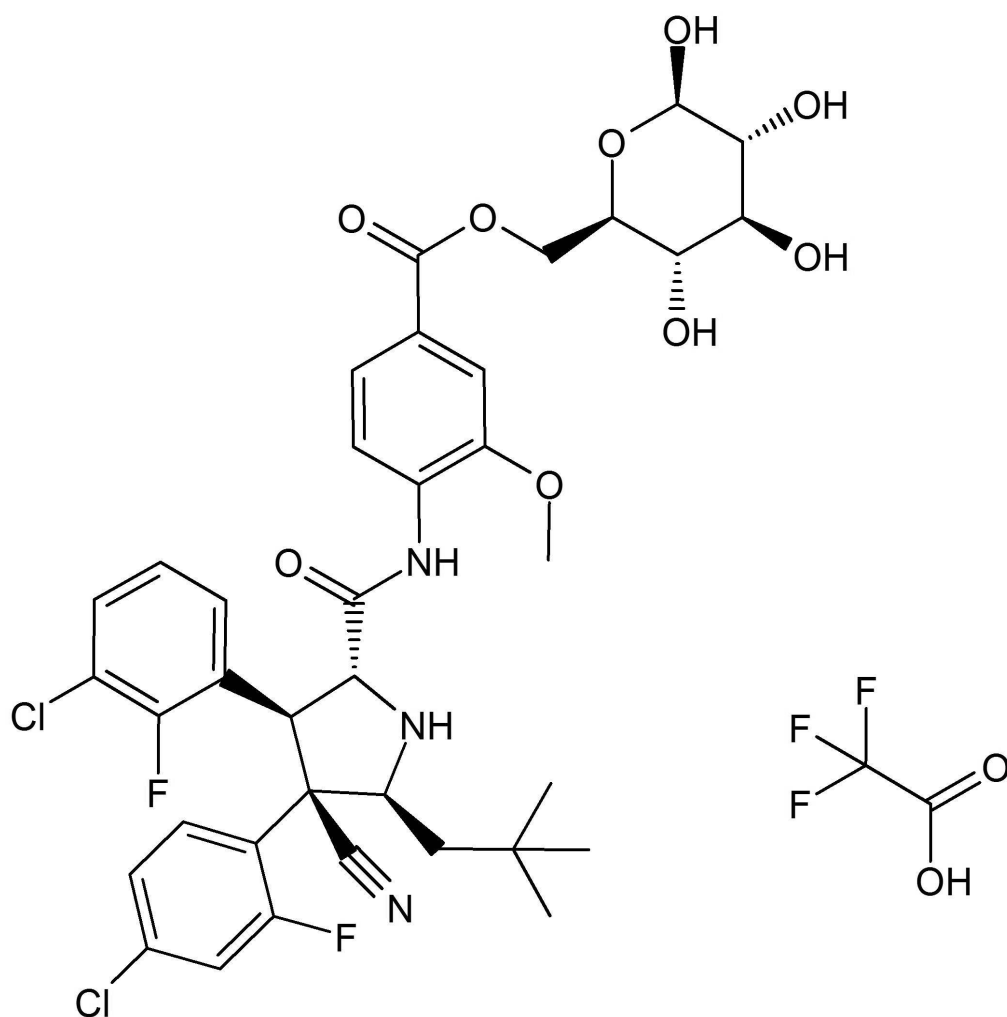
(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - ベンジル 6 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボキシレート (40 mg, 43.3 μ mol) を、イソプロパノール (超音波処理により補助、10 mL) に溶解させ、次いで、10% のパラジウムを含む炭素 (20 mg) を添加した。フラスコを空にし、次いで、水素ガス (2x, バルーンを使用) で補充した。反応物を水素下で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物をメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、粗残留物を高速液体クロマトグラフィー (C18, 50 - 95% アセトニ

トリル - 水で溶出) により精製し、(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (4 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル} - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - カルボン酸、トリフルオロ酢酸塩を、白色の固形物 (32 mg, 77%) として得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₇H₃₈Cl₂F₂N₃O₁₀ [(M + H)⁺] として計算値: 792、実測値: 792。

【0077】

実施例 4 1

4 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル} - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 R, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル; トリフルオロ - 酢酸付加化合物



分子量 892.651 C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₃O₉ · C₂HF₃O₂

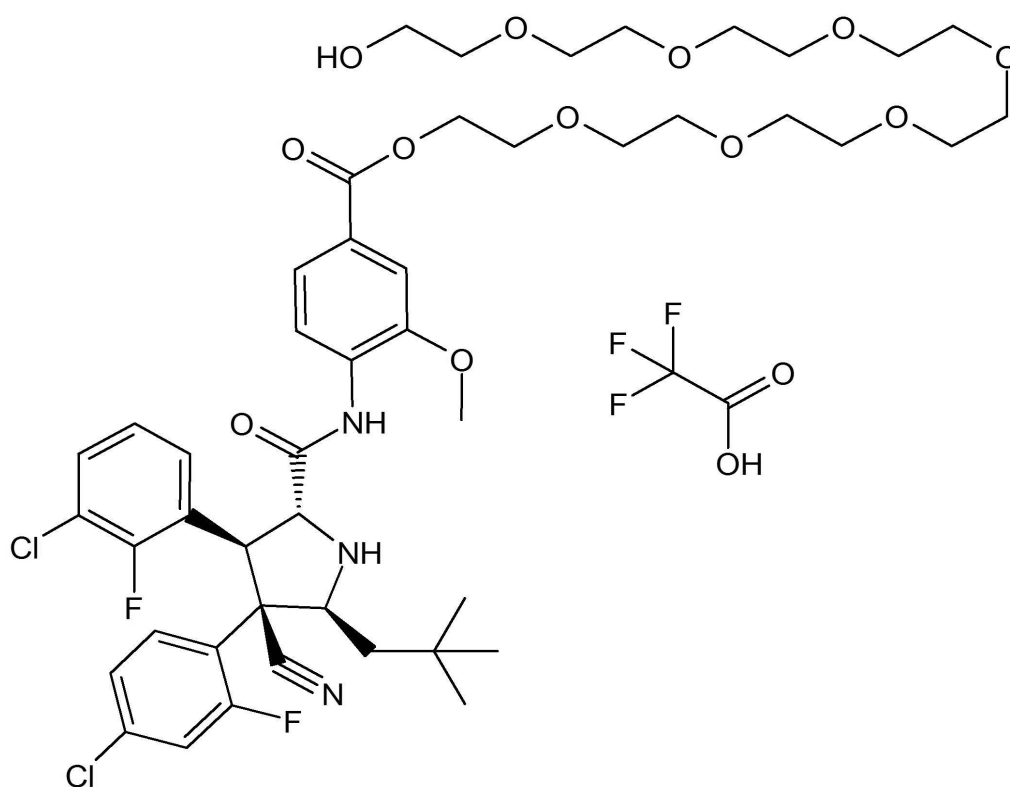
実施例 1 4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、(2 R, 3 R, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトラオールと反応させ、4 - {(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ -

2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸(2R, 3S, 4S, 5R, 6R) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル; トリフルオロ - 酢酸付加化合物を得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₇H₃₈Cl₂F₂N₃O₉ [(M+H)⁺]として計算値: 780、実測値: 780。

【0078】

実施例 4 2

4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エチルエステル、トリフルオロ酢酸塩



分子量 1082.93 C₄₇H₆₁Cl₂F₂N₃O₁₂ · C₂HF₃O₂

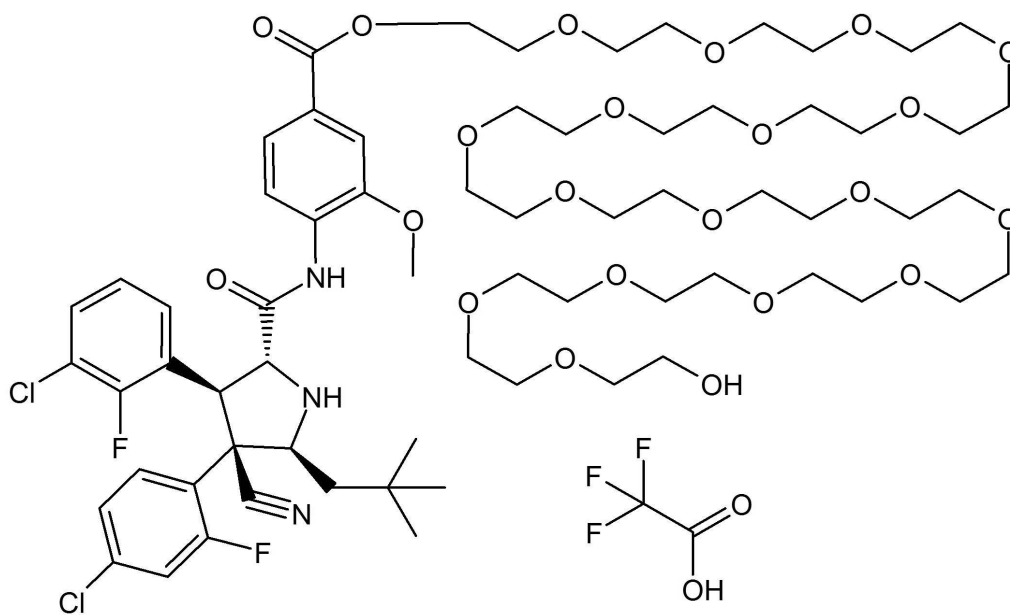
実施例 1 4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 - ヘプタオキサトリコサン - 1, 23 - ジオールと反応させ、4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エチルエステル、トリフルオロ酢酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, C₄₇H₆₂Cl₂F₂N₃O₁₂ [(M+H)⁺]として計算値: 9

70、実測値：970。

【0079】

実施例 43

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ドデカエチレングリコールエステル



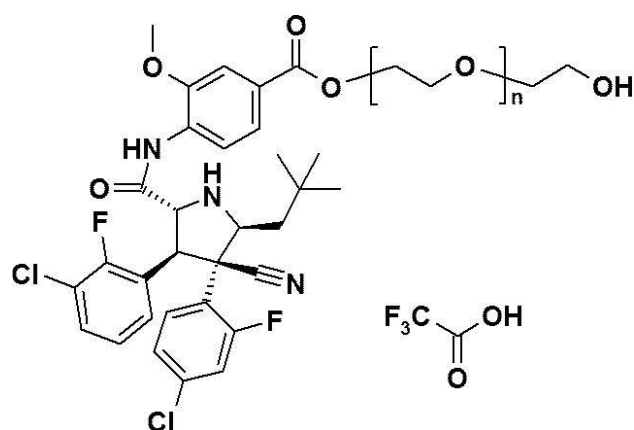
分子量 1523.46 $C_{67}H_{101}Cl_2F_2N_3O_{22} \cdot C_2HF_3O_2$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ドデカエチレングリコールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ドデカエチレングリコールエステルを得た。

【0080】

実施例 44

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 600 エステル、トリフルオロ酢酸塩



10

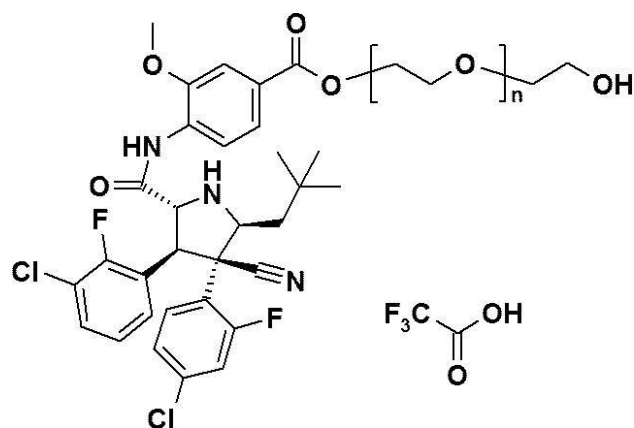
分子量 ~ 1198

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 600 と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 600 エステル、トリフルオロ酢酸塩を得た。
【0081】

20

実施例 45

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 200 エステル、トリフルオロ酢酸塩



30

40

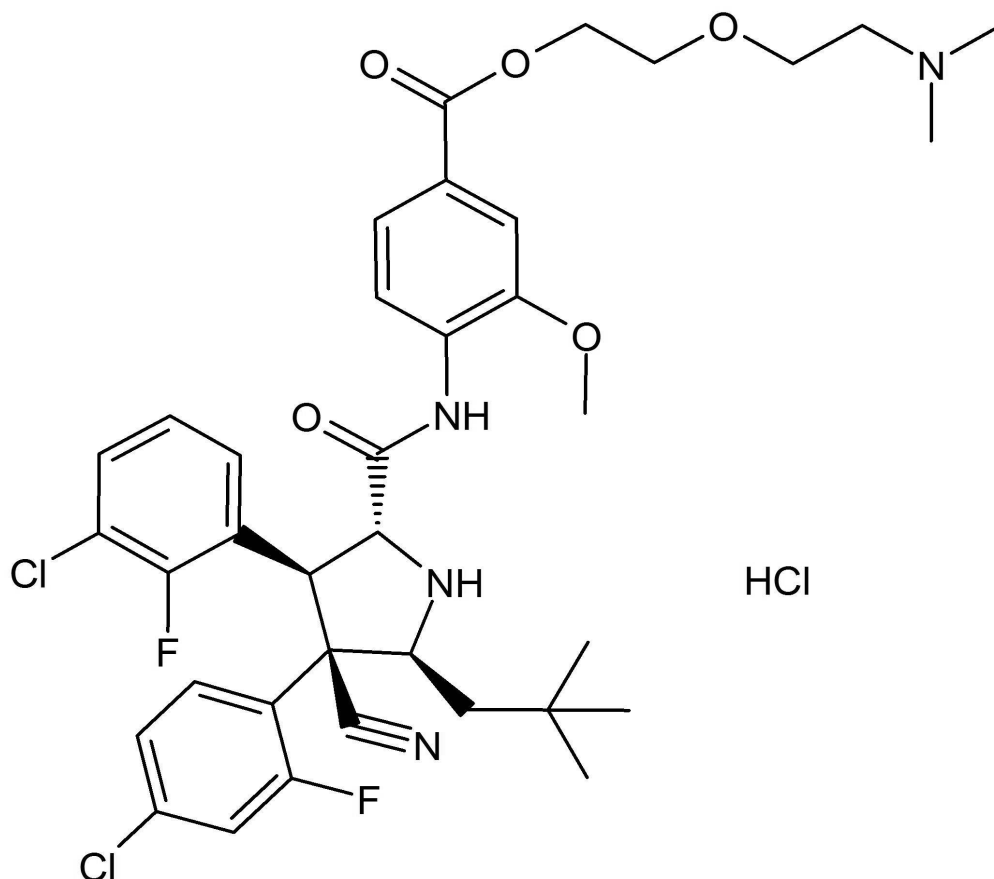
分子量 ~ 798

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 200 と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、ポリエチレングリコール - 200 エステル、トリフルオロ酢酸塩を得た。
【0082】

50

実施例 4 6

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩



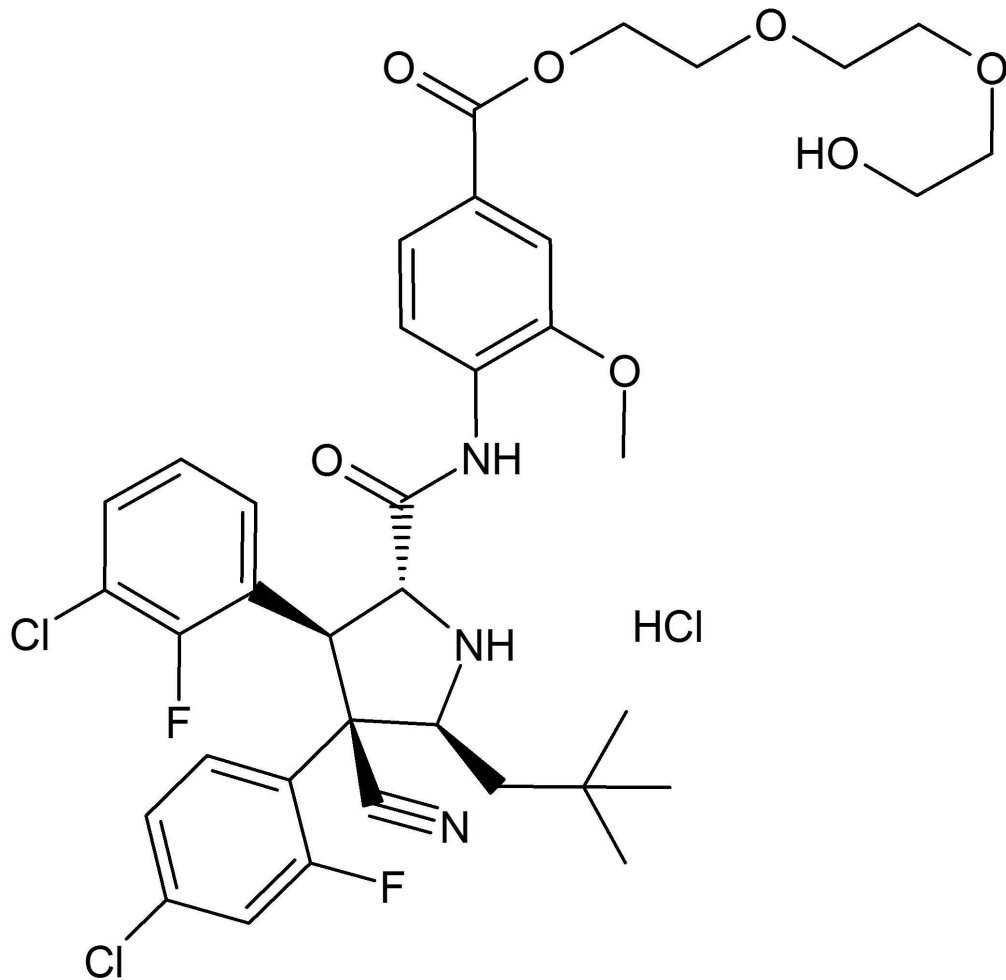
分子量 768.125 $C_{37}H_{42}Cl_2F_2N_4O_5 \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010 / 0152190 号に記載のように調製) を、2 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)エタノールと反応させ、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES^+) m/z , $C_{37}H_{42}Cl_2F_2N_4O_5$ (M^+) として計算値 : 731、実測値 : 731。

【0083】

実施例 4 7

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩



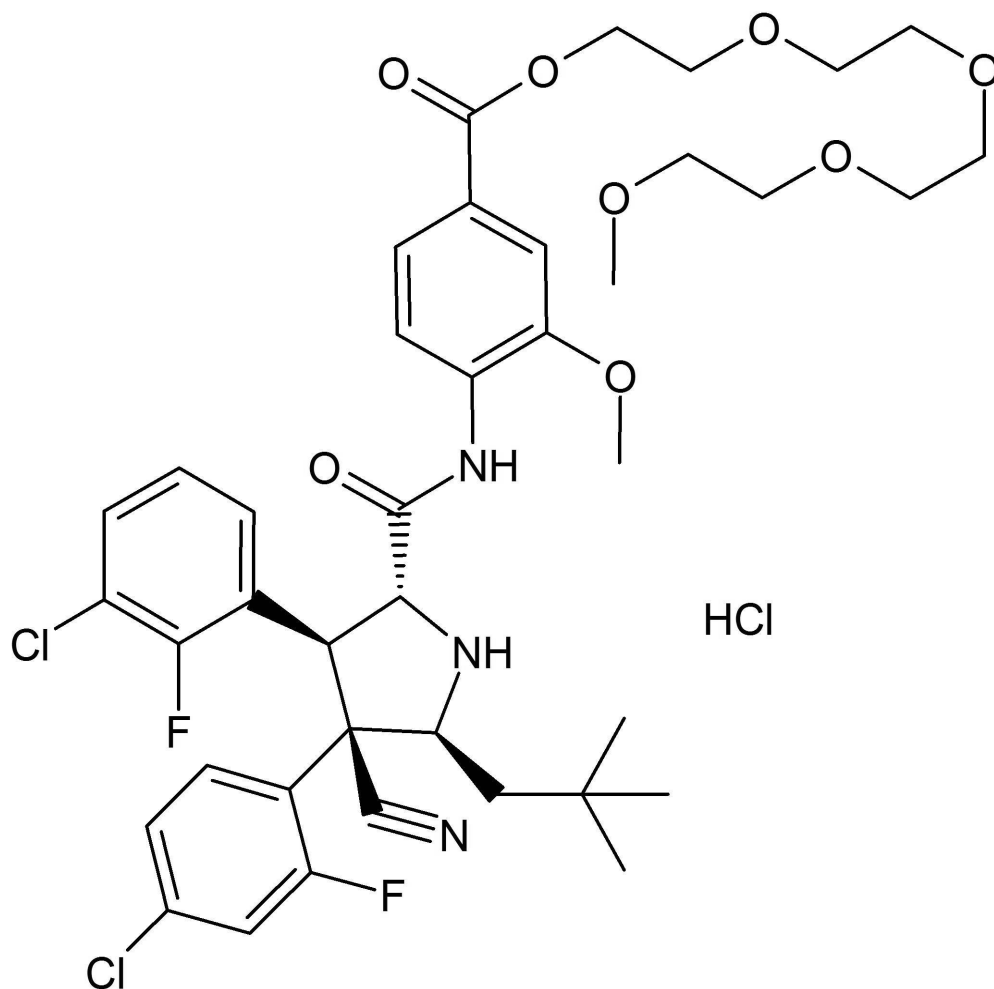
分子量 785.108 $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_3O_7 \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2, 2' - (エタン - 1, 2 - ジイルピス(オキシ))ジエタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_3O_7$ [(M)⁺] として計算値: 748、実測値: 748。

【0084】

実施例 48

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩



10

20

分子量 799.135 $C_{38}H_{43}Cl_2F_2N_3O_7 \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{43}Cl_2F_2N_3O_7$ [(M)⁺] として計算値: 762、実測値: 762。

30

【0085】

40

実施例 49

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルエステル、塩酸塩

分子量 843.187 $C_{40}H_{47}Cl_2F_2N_3O_8 \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2, 5, 8, 1

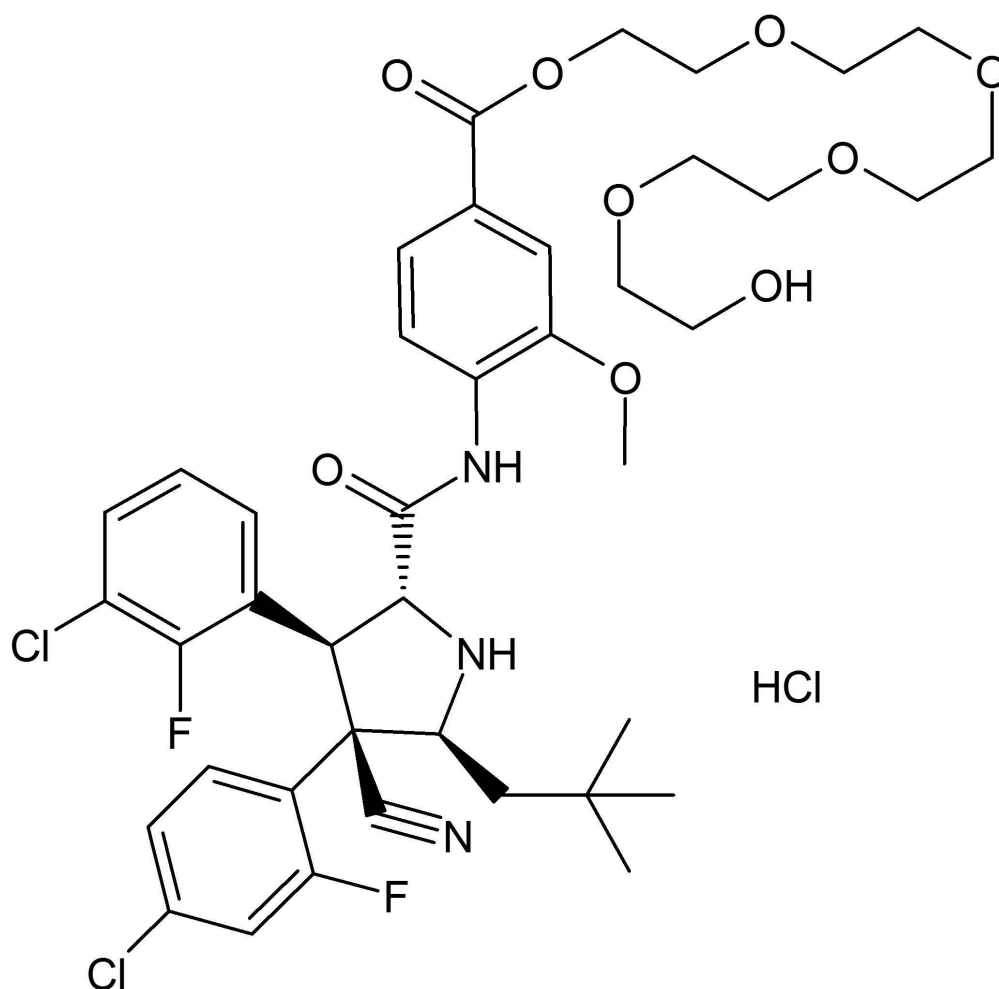
50

1 - テトラオキサトリデカン - 13 - オールと反応させ、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z , C₄₀H₄₇Cl₂F₂N₃O₈ [(M)⁺] として計算値 : 806、実測値 : 806。

【 0086 】

実施例 50

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ } - エトキシ) - エチルエステル、塩酸塩



分子量 873 . 213 C₄₁H₄₉Cl₂F₂N₃O₉ . HCl

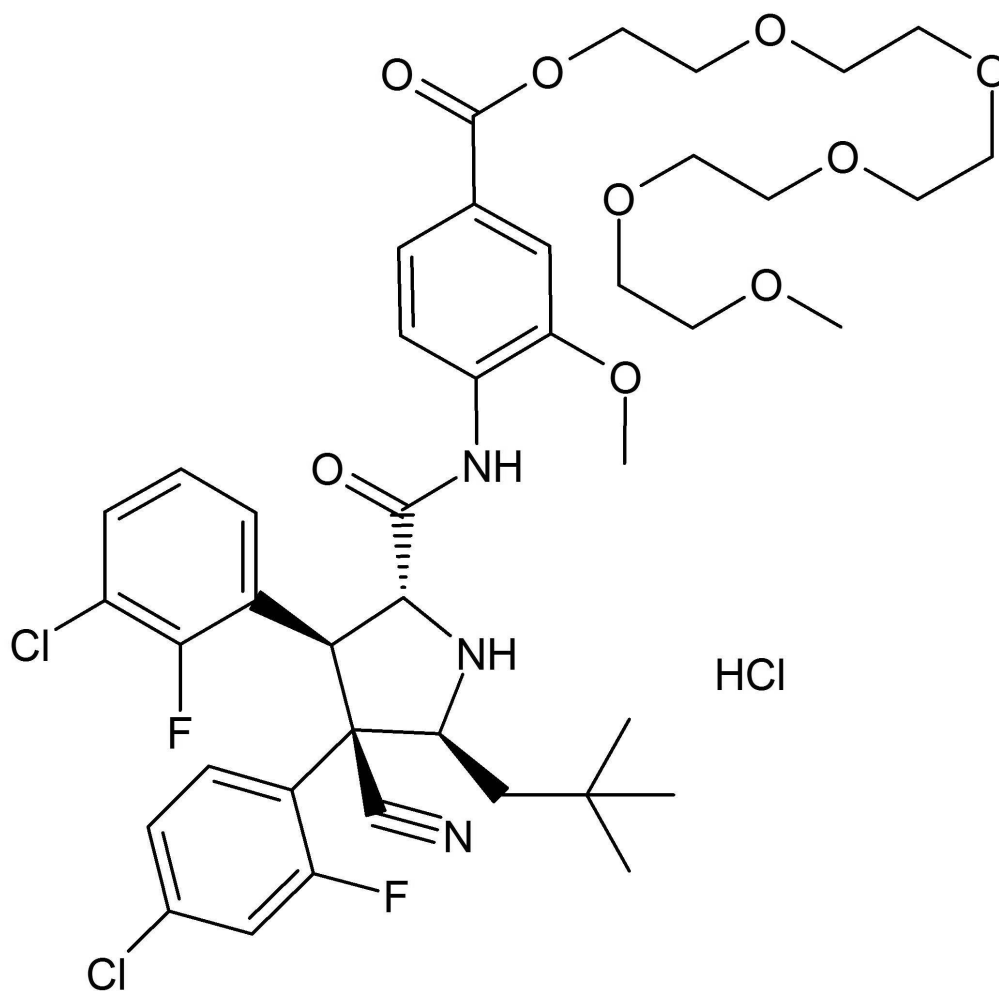
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 米国特許公開第 2010 / 0152190 号に記載のように調製) を、3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデカン - 1 , 14 - ジオールと反応させ、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カ

ルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸2-(2-{2-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, C₄₁H₅₀Cl₂F₂N₃O₉ [(M+H)⁺]として計算値: 836、実測値: 836。

【0087】

実施例 5.1

4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸2-(2-{2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-エチルエステル、塩酸塩



分子量 887.24 C₄₂H₅₁Cl₂F₂N₃O₉ · HCl

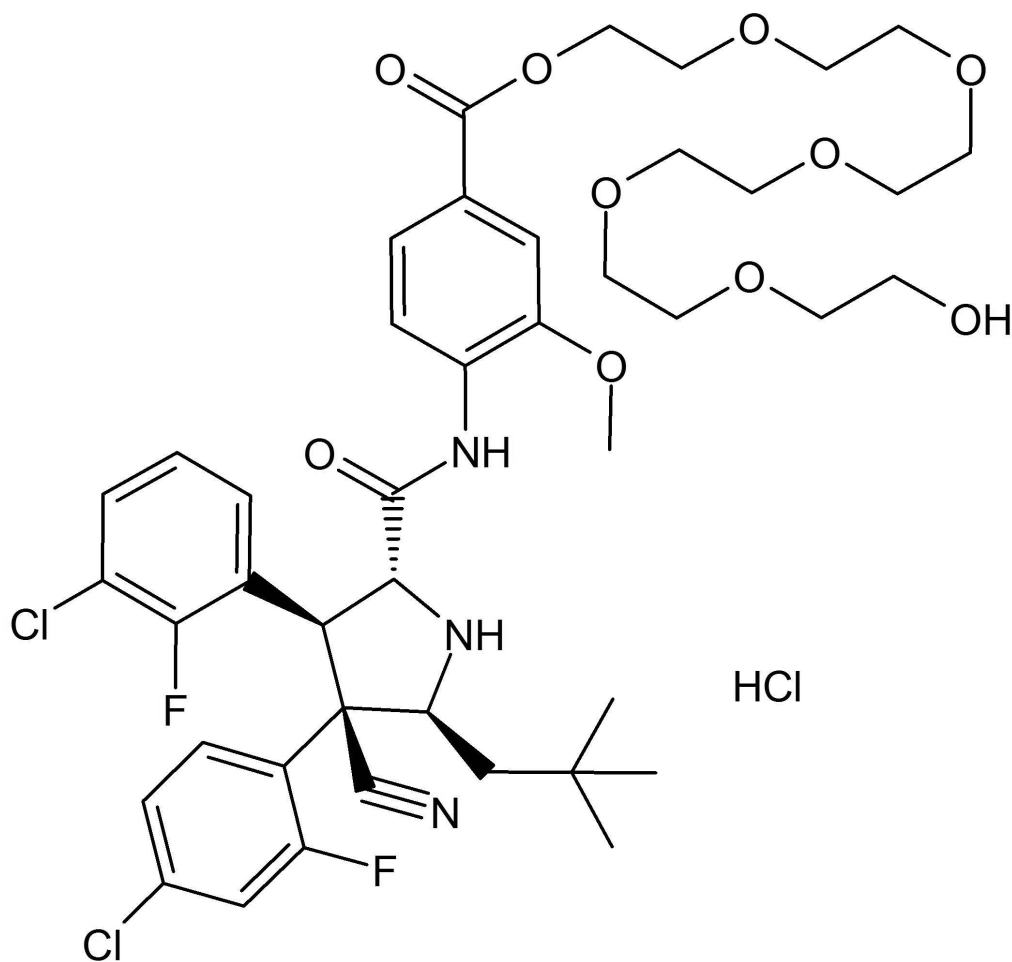
実施例 1.4 に記載した方法に類似した方式で、4-((2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2, 5, 8, 11, 14-ペンタオキサヘキサデカン-16-オールと反応させ、4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸2-(2-{2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-エチルエステル、塩酸塩を得た。MS (E

S^+) m/z , $C_{42}H_{52}Cl_2F_2N_3O_9$ $[(M+H)^+]$ として計算値: 851、実測値: 851。

【0088】

実施例 5 2

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩



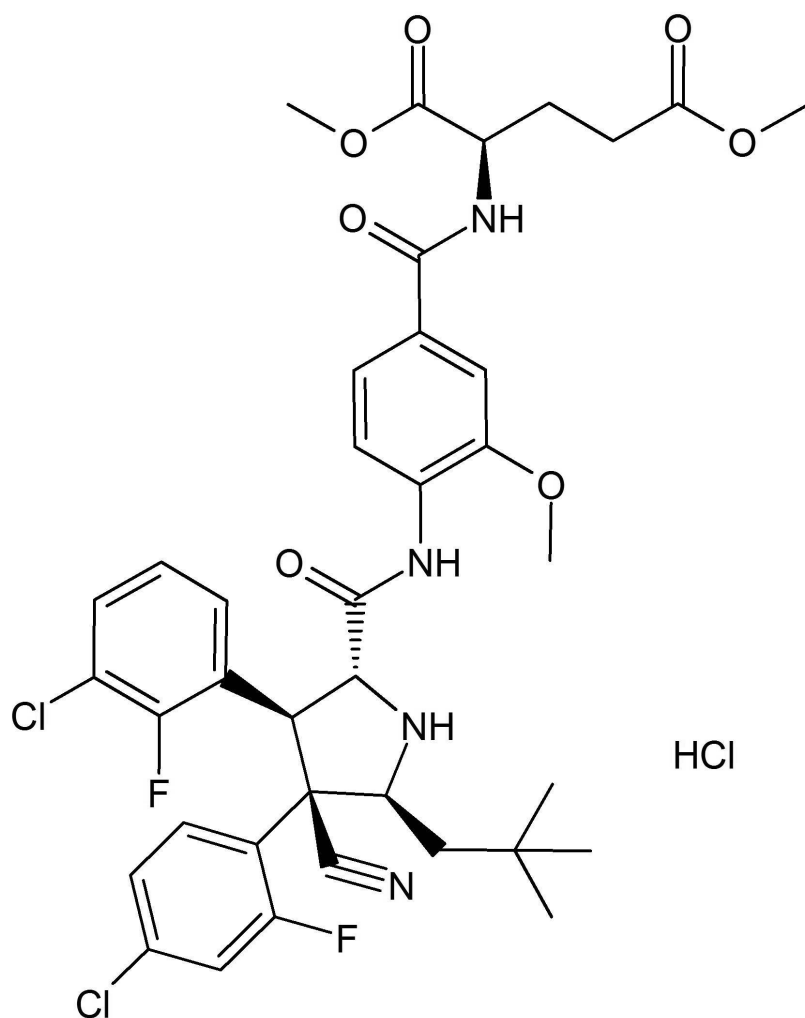
分子量 917.266 $C_{43}H_{53}Cl_2F_2N_3O_{10} \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカン - 1, 17 - ジオールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシ) - エトキシ] - エチルエステル、塩酸塩を得た。MS ($E S^+$) m/z , $C_{43}H_{54}Cl_2F_2N_3O_{10}$ $[(M+H)^+]$ として計算値: 880、実測値: 880。

【 0 0 8 9 】

実施例 5 3

(R) - 2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸ジメチルエステル、塩酸塩



分子量 810.118 $C_{38}H_{40}Cl_2F_2N_4O_7 \cdot HCl$

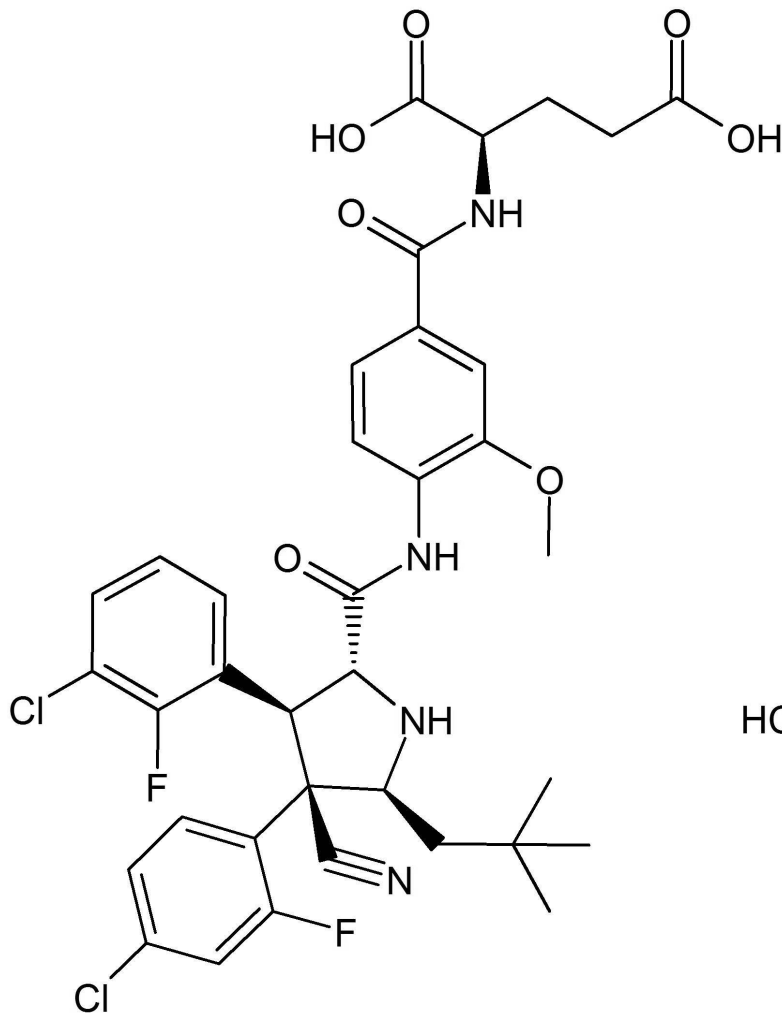
実施例 1 4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 1 5 2 1 9 0 号に記載のように調製) を、(R) - ジメチル 2 - アミノペンタンジオエートと反応させ、(R) - 2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸ジメチルエステル、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z , $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_4O_7 [(M+H)^+]$ として計算値 : 773、実測値 : 773。

【 0 0 9 0 】

実施例 5 4

(R) - 2 - (4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメ

チル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイル
アミノ) - ペンタン二酸、塩酸塩



分子量 782.064 $C_{36}H_{36}Cl_2F_2N_4O_7 \cdot HCl$

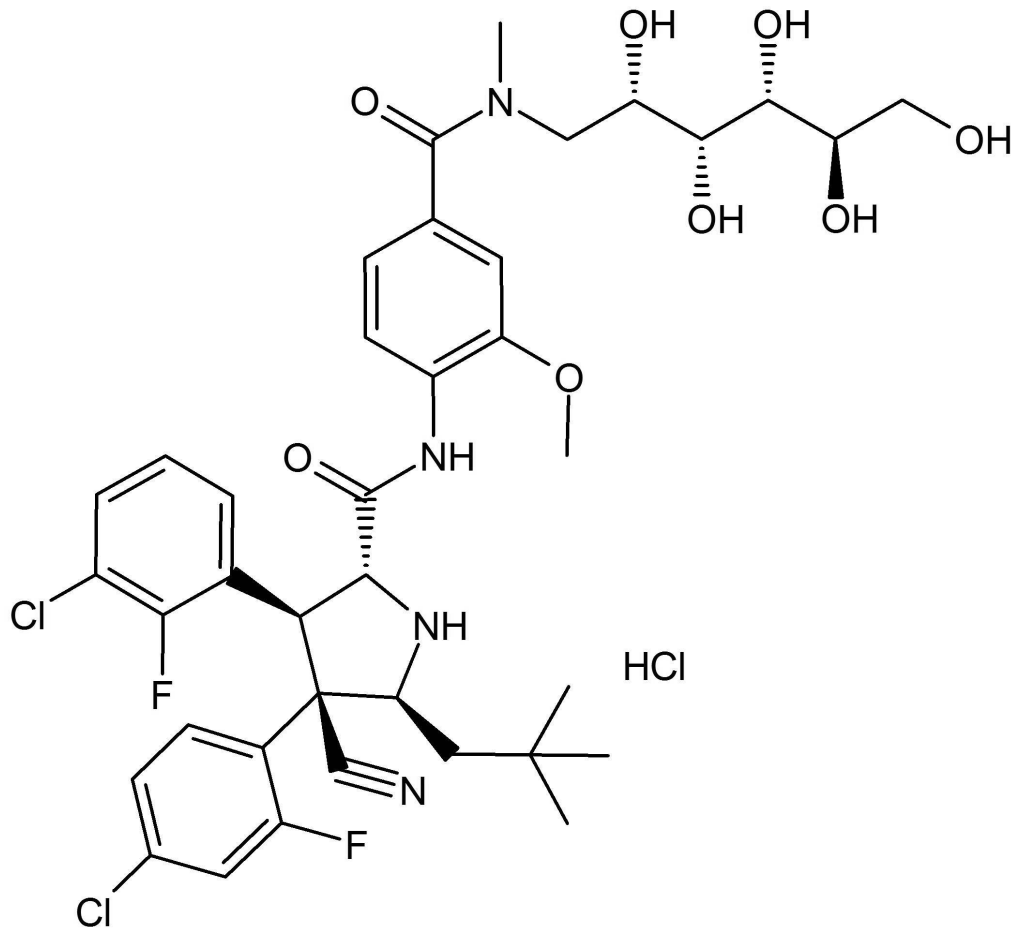
(R) - 2 - (4 - {(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイル
アミノ) - ペンタン二酸ジメチルエステル、塩酸塩 (200 mg、259 μmol) を、
5 mL のテトラヒドロフラン / 水 (4 / 1 の比率) に懸濁させ、次いで、水酸化リチウム
(100 mg) を添加した。室温で 4 時間撹拌した後に、反応混合物を濾過し、粗残留物を
高速液体クロマトグラフィー (C18、40 - 95 % アセトニトリル - 水で溶出) に
より精製し、アセトニトリル及び 1 N 塩酸で凍結乾燥させた後、(R) - 2 - (4 - {(2R
, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ -
2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン
- 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - ペンタン二酸、塩
酸塩を得た。MS (ES^+) m/z , $C_{36}H_{37}Cl_2F_2N_4O_7 [(M+H)^+]$
として計算値：745、実測値：745。

【0091】

実施例 55

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3
- クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル)
- ピロリジン - 2 - カルボン酸 {2 - メトキシ - 4 - [メチル - ((2S, 3R, 4R, 5

R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシル) - カルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩



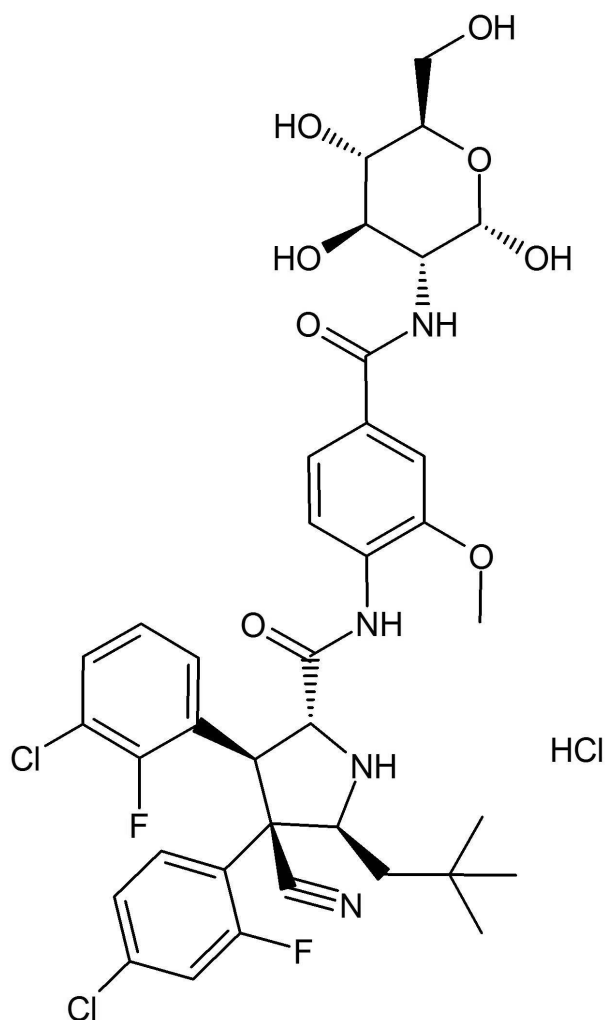
分子量 830.148 $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_4O_8 \cdot HCl$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、(2R, 3R, 4R, 5S) - 6 - (メチルアミノ) - ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオールと反応させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 {2 - メトキシ - 4 - [メチル - ((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシル) - カルバモイル] - フェニル} - アミド、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{38}H_{45}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M + H)⁺] として計算値: 793、実測値: 793。

【0092】

実施例 56

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イルカルバモイル) - フェニル] - アミド、塩酸塩



10

20

分子量 814.106 $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8 \cdot HCl$

30

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4, 5 - トリオール塩酸塩と反応させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イルカルバモイル) - フェニル] - アミド、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_4O_8 [(M+H)^+]$ として計算値: 777、実測値: 777。

40

【0093】

実施例 57

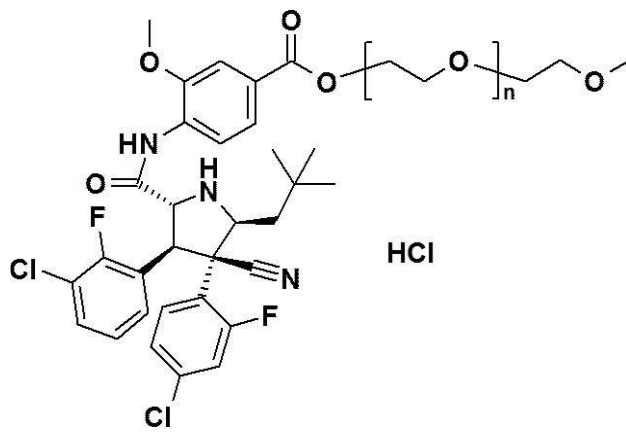
4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルエステル、塩酸塩

50



実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2, 2' - (2, 2' - オキシビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オキシ))ジエタノールと反応させ、(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [2 - メトキシ - 4 - ((2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R) - 2, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イルカルバモイル) - フェニル] - アミド、塩酸塩を得た。MS (ES⁺) m/z, C₃₉H₄₆Cl₂F₂N₃O₈ [(M + H)⁺]として計算値: 792、実測値: 792。
【0094】

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 3 5 0 エステル、トリフルオロ酢酸塩



10

分子量 ~ 948

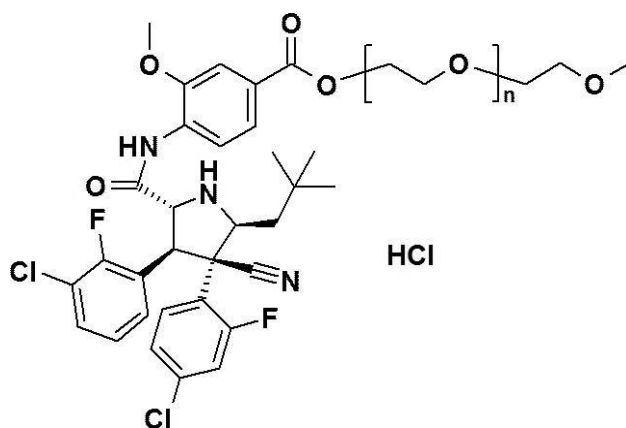
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 350 モノメチルエーテル (mPEG - 350) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 350 エステル、塩酸塩を得た。

20

【0095】

実施例 59

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 550 エステル、塩酸塩



30

40

分子量 ~ 1148

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 550 モノメチルエーテル (mPEG - 550) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 550 エステル、塩

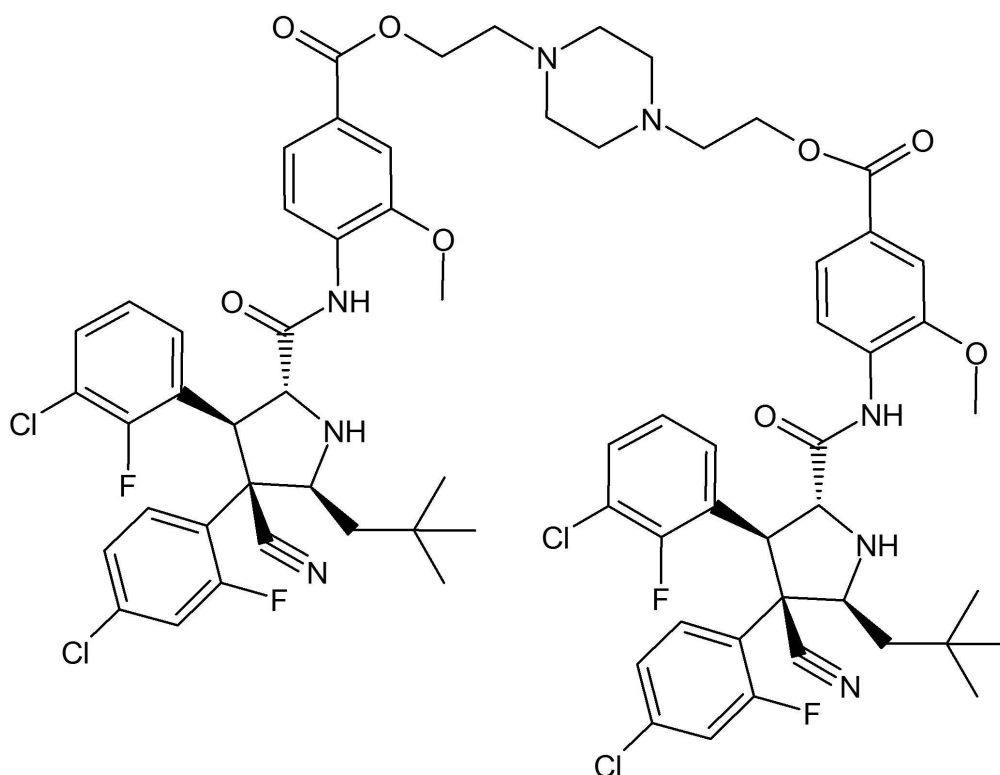
50

酸塩を得た。

【0096】

実施例 6 0

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸、2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、ダイマー



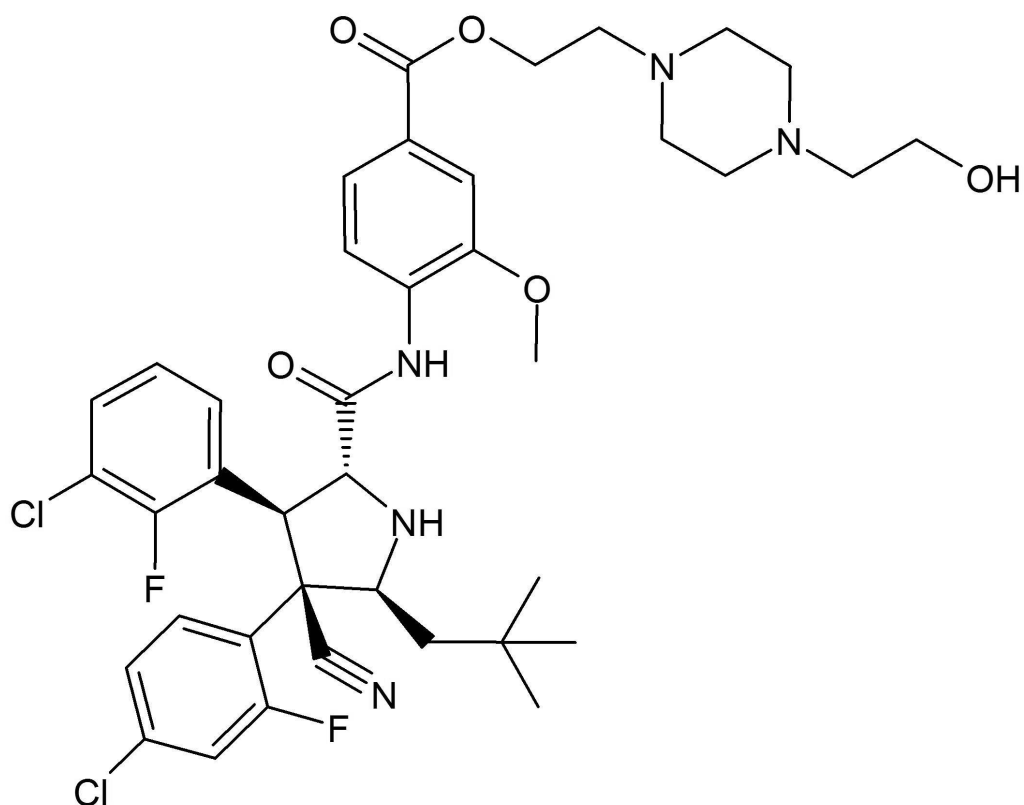
分子量 1371.19 $C_{70}H_{72}Cl_4F_4N_8O_8$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010 / 0152190 号に記載のように調製) を、2, 2' - (ピペラジン - 1, 4 - ジイル) ジエタノールと反応させ、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、ダイマーを得た。MS (ES⁺) m/z , $C_{70}H_{73}Cl_4F_4N_8O_8$ [(M + H)⁺] として計算値 : 1369、実測値 : 1369。

【0097】

実施例 6 1

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル



10

20

分子量 772.716 $C_{39}H_{45}Cl_2F_2N_5O_5$

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、2, 2' - (ピペラジン - 1, 4 - ジイル) ジエタノールと反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステルを得た。MS (ES⁺) m/z, $C_{39}H_{46}Cl_2F_2N_5O_5$ [(M + H)⁺] として計算値: 772、実測値: 772。

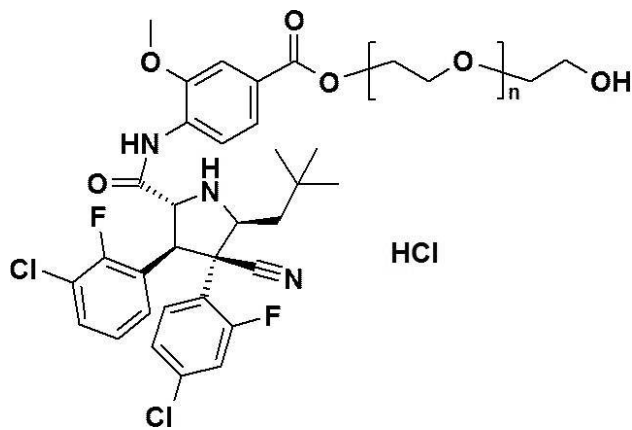
30

【0098】

実施例 6.2

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、PEG - 400 エステル、塩酸塩

40



10

分子量 ~ 998

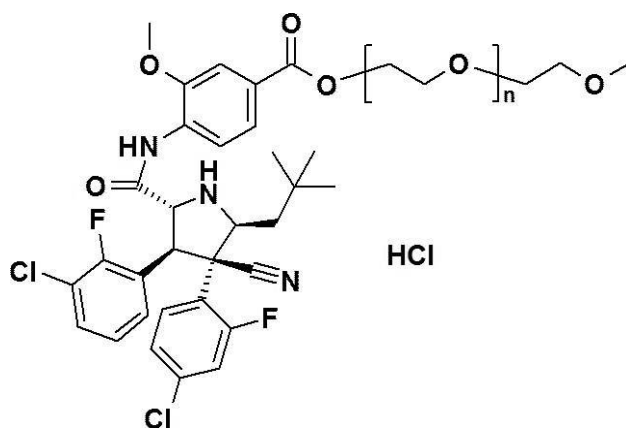
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 400 (PEG - 400) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、PEG - 400 エステル、塩酸塩を得た。

20

【0099】

実施例 63

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチルエステル、mPEG - 750 エステル、塩酸塩



30

40

分子量 ~ 1348

実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、ポリエチレングリコール - 750 モノメチルエーテル (mPEG - 750) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 750 エステル、塩

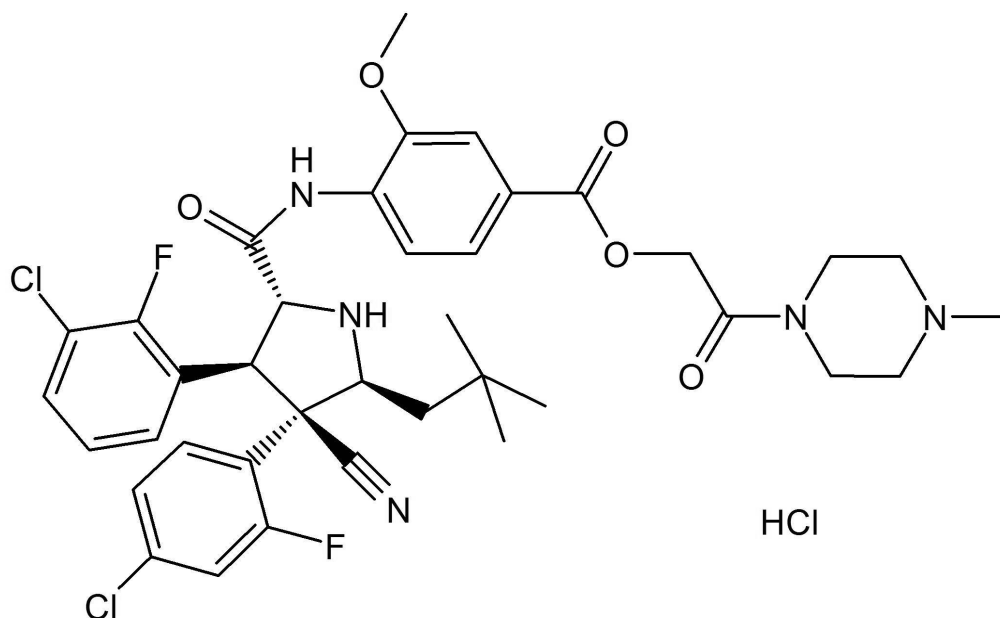
50

酸塩を得た。

【 0 1 0 0 】

実施例 6 4

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチルエステル、塩酸塩



HCl

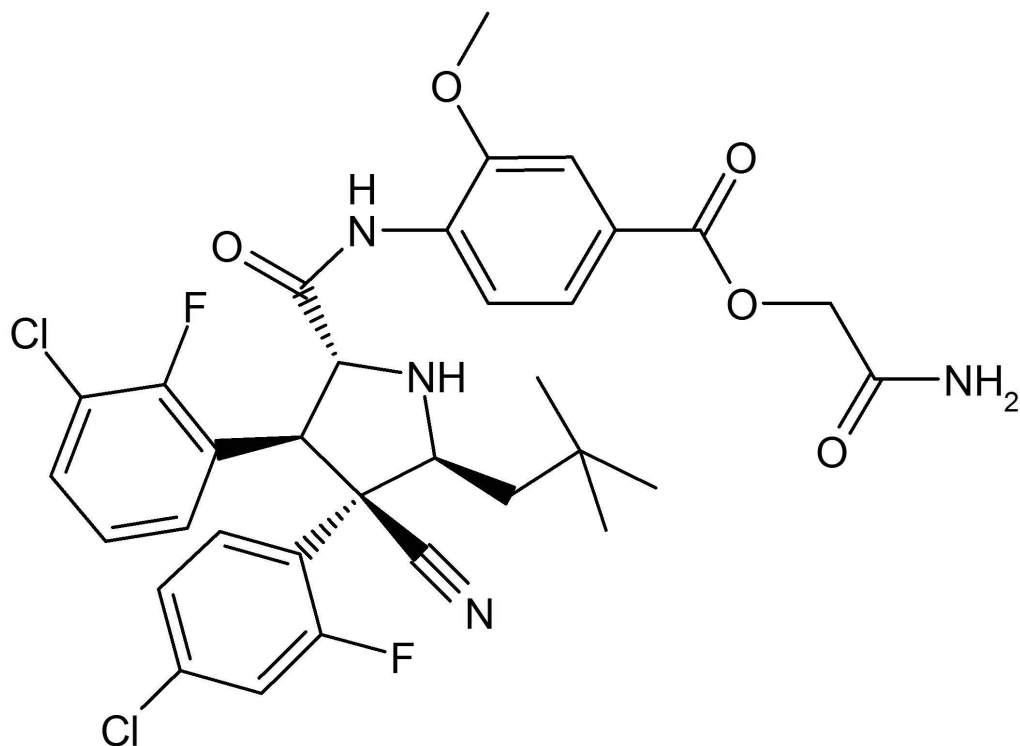
分子量 793.135 C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₅O₅ · HCl

15 mL 圧力管において、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、100 mg、162 μmol)、2 - クロロ - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エタノン、塩酸塩 (34.6 mg、162 μmol) 及び炭酸セシウム (111 mg、341 μmol) を、無水ジメチルホルムアミド (2 mL) と結合させ、白色の懸濁液を得た。この圧力管に蓋をし、攪拌しながら 50 で加熱した。1.5 時間後、反応混合物を室温まで冷却した。これを水に注ぎ、塩化メチレン (2 x) で抽出した。塩化メチレン層を結合させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (24 g プレパックシリカゲルカラム、メタノールが入った塩化メチレンで溶出) により精製し、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチルエステル、塩酸塩を、オフホワイト色の固形物 (99 mg、収率 81%) として得た。生成物をアセトニトリル (2 mL) と混合し、懸濁液を形成した。この混合物に 1 N 水性塩酸を数滴添加した。懸濁液は透明な溶液となった。これを凍らせ、凍結乾燥して、塩酸塩としてオフホワイト色の固形物を得た。LCMS (ES⁺) m/z, C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₅O₅ [(M + H)⁺]として計算値: 756、実測値: 756。

【 0 1 0 1 】

実施例 6 5

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸カルバモイルメチルエステル



分子量 673.53 $C_{33}H_{32}Cl_2F_2N_4O_5$

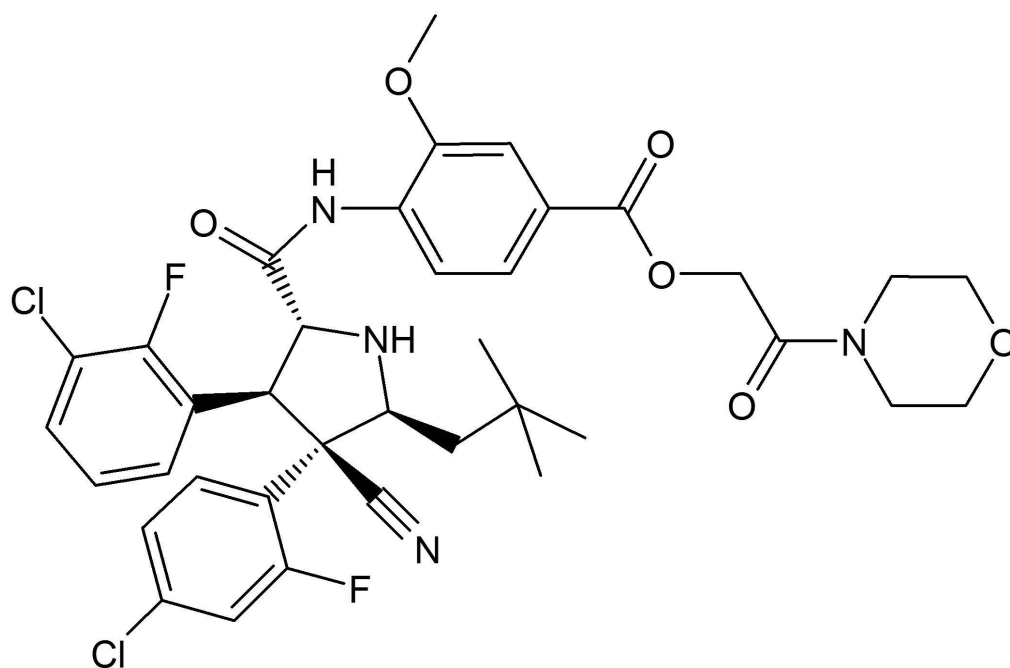
15 mL 圧力管において、4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、100 mg、162 μmol) 及び炭酸セシウム (63.4 mg、195 μmol) を、ジメチルホルムアミド (2 mL) と結合させた。この混合物を撈拌しながら、2 - クロロアセトアミド (15.2 mg、162 μmol) を添加し、白色の懸濁液を得た。この圧力管に蓋をし、50 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した。これを水に注ぎ、酢酸エチル (2 x) で抽出した。酢酸エチル層を結合させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー (24 g プレパックシリカゲルカラム、酢酸エチルが入ったヘキサンで溶出) で精製し、4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - メトキシ - 安息香酸カルバモイルメチルエステルを、オフホワイト色の固形物 (62 mg、収率 58%) として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_4O_5$ [($M+H$) $^+$] として計算値 : 673、実測値 : 673。

【 0102 】

実施例 6 6

4 - {[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチル - プロ

ピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン
ン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチルエステル



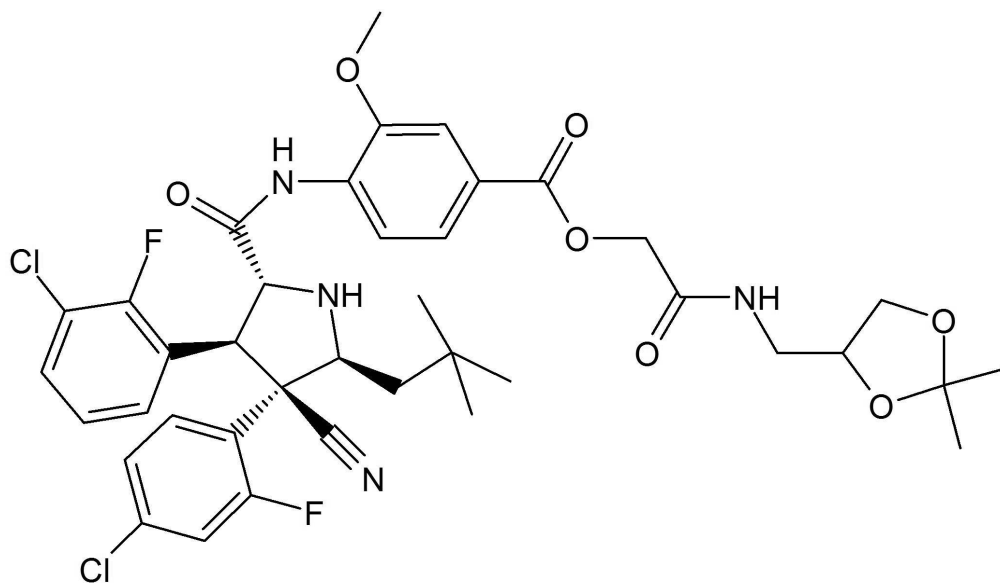
分子量 743.62 $C_{37}H_{38}Cl_2F_2N_4O_6$

15 mL 圧力管において、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、100 mg、162 μmol) 及び炭酸セシウム (63.4 mg、195 μmol) を、無水ジメチルホルムアミド (5 mL) と結合させた。この混合物を攪拌しながら、2 - クロロ - 1 - モルホリノエタノン (26.5 mg、21.1 μL 、162 μmol) を添加した。この圧力管に蓋をし、50 で加熱した。1.5 時間後、反応混合物を室温まで冷却した。これを水に注ぎ、酢酸エチル (2x) で抽出した。酢酸エチル層を結合させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (24 g プレパックシリカゲルカラム、酢酸エチルが入ったヘキサンで溶出) で精製し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチルエステルを、オフホワイト色の固形物 (104 mg、収率 8.6%) として得た。LCMS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{39}Cl_2F_2N_4O_6$ [(M+H)⁺]として計算値: 743、実測値: 743。

【0103】

実施例 67

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸[(2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキソラン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - メチルエステル



10

20

分子量 787.68 $C_{39}H_{43}Cl_2F_2N_4O_7$

15 mL 圧力管において、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、300 mg、487 μmol) 及び 2 - クロロ - N - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル)アセトアミド (101 mg、487 μmol) を、無水ジメチルホルムアミド (5 mL) と結合させ、白色の懸濁液を得た。この圧力管に蓋をし、50 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した。これを水に注ぎ、酢酸エチル (2x) で抽出した。酢酸エチル層を結合させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (24 g プレパックシリカゲルカラム、メタノールが入った酢酸エチルで溶出) で精製し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 [(2, 2 - ジメチル - [1, 3]ジオキソラン - 4 - イルメチル) - カルバモイル] - メチルエステルを、オフホワイト色の固形物 (92 mg、収率 24%) として得た。LCMS (ES⁺) m/z, $C_{39}H_{42}Cl_2F_2N_4O_7$ [(M+H)⁺] として計算値: 787、実測値: 787。

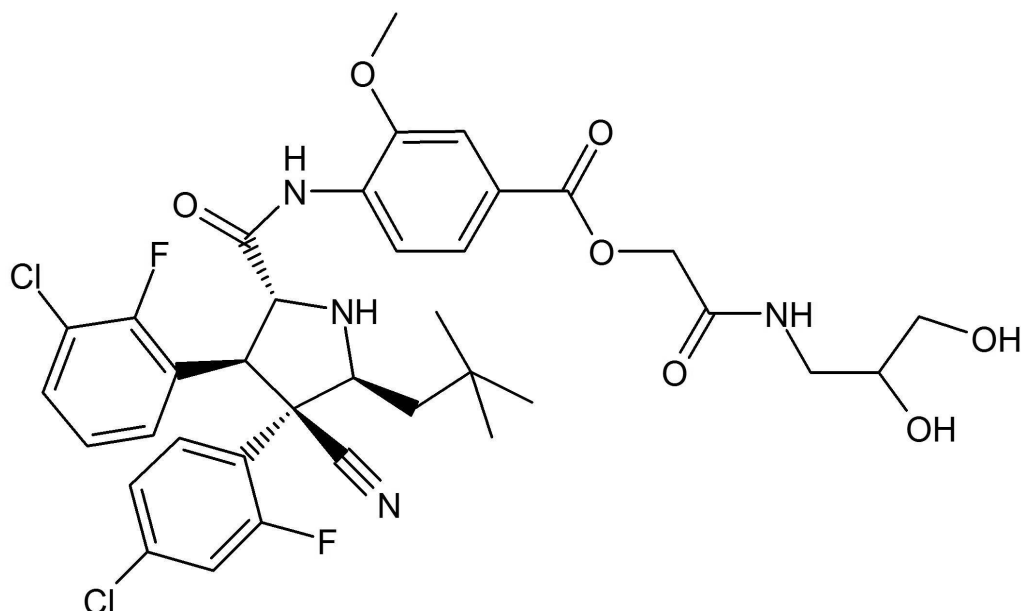
30

【0104】

実施例 68

40

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチルエステル



10

20

分子量 747.61 $C_{36}H_{38}Cl_2F_2N_4O_7$

4 ドラムバイアルにおいて、2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (実施例 67、67 mg、85.1 μmol) を、メタノール (1 mL)、塩化メチレン (0.5 mL) 及び水 (2 滴) と結合させ、無色の溶液を得た。トリフルオロ酢酸 (19.4 mg、13.1 μL 、170 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を塩化メチレン (100 mL) で再構成した。これを炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上

30

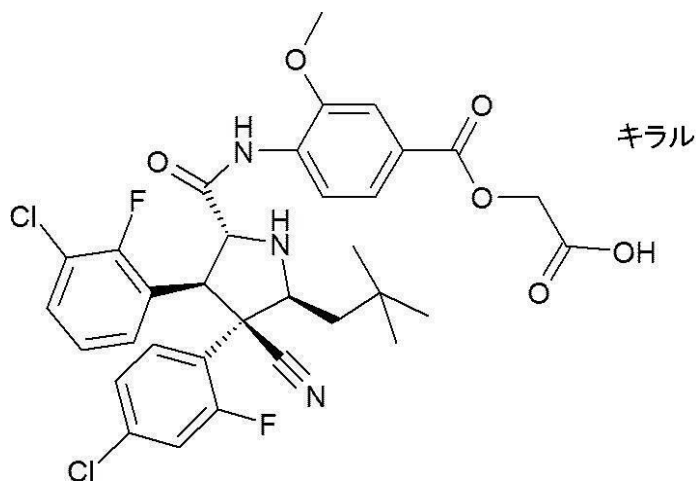
で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (23 g の SUPELCO 球状シリカゲルカラム、メタノールが入った酢酸エチルで溶出) により精製し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピルカルバモイル) - メチルエステル (23 mg、収率 36%) を得た。LCMS (ES⁺) m/z, $C_{36}H_{39}Cl_2F_2N_4O_7$ [(M+H)⁺] として計算値: 747、実測値: 747。

【0105】

実施例 69

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸カルボキシルメチルエステル

40



10

分子量 674.53 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_6$

50 mL 圧力管において、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、1 g、1.62 mmol)、tert - 20
ブチル 2 - プロモアセテート (316 mg、240 μ L、1.62 mmol) 及び炭酸セシウム (634 mg、1.95 mmol) を、無水ジメチルホルムアミド (10 mL) と結合させ、白色の懸濁液を得た。この圧力管に蓋をし、50 で加熱した。10 分後、反応混合物を室温まで冷却し、これを水に注ぎ、酢酸エチル (2 x) で抽出した。結合させた酢酸エチル層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2 - tert - ブトキシ - 2 - オキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートを、淡黄色の固形物 (1280 mg) として得、これを更に精製せずに使用した。
【0106】

20

25 mL 丸底フラスコに、45% の臭化水素が入った酢酸 (10 mL、794 μ mol) を添加した。これを 0 まで冷却し、次いで、固体として 2 - tert - ブトキシ - 2 - オキシエチル 4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエート (580 mg、794 μ mol) を添加した。30 分後、反応混合物を濃縮し、残留物に水 (50 mL) を添加した。これを塩化メチレン (2 x 300 mL) で抽出した。塩化メチレン層を結合させ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸カルボキシルメチルエステルを、オフホワイト色の固形物 (530 mg、収率 99%) として得、これをシリカゲルのショートプラグを通して濾過することにより精製した。LCMS (ES⁺) m/z, $C_{33}H_{32}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M + H)⁺] として計算値: 674、実測値: 674。
【0107】

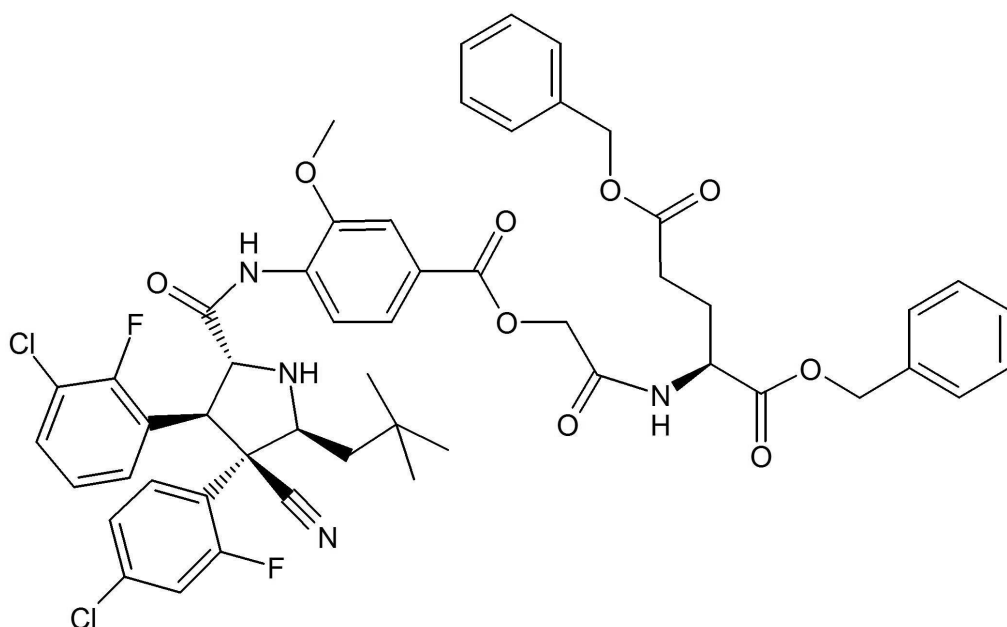
30

40

実施例 70

(S) - 2 - [2 - (4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - ベンゾイルオキシ) - アセチルアミノ] - ペンタン二酸ジベンジルエステル

50



10

分子量 983.88 $C_{52}H_{50}Cl_2F_2N_4O_9$

20

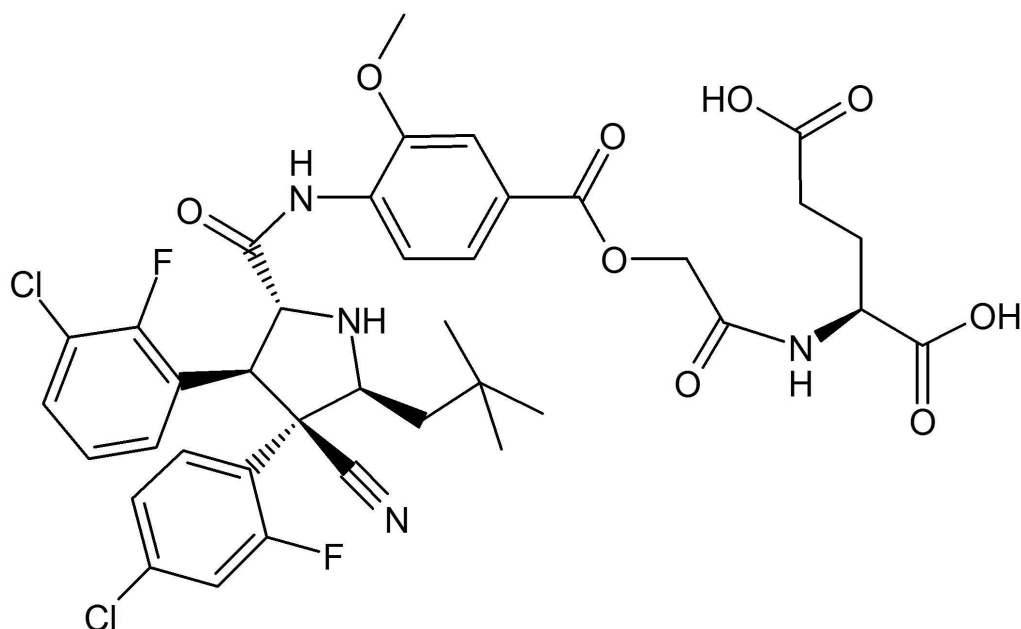
20 mL 丸底フラスコにおいて、2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾイルオキシ)-酢酸(実施例69、133 mg、197 μmol)、HATU(75.0 mg、197 μmol)及びヒューニツヒ塩基(51.0 mg、68.9 μL 、394 μmol)を無水テトラヒドロフラン(1 mL)と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。この混合物を30分間攪拌し、無水テトラヒドロフラン(1 mL)に(S)-ジベンジル2-アミノペンタンジオエート塩酸塩(108 mg、296 μmol)及びヒューニツヒ塩基(2 eq.)が入った溶液を添加した。1時間後、反応混合物を逆相高速液体クロマトグラフィーで直接精製し、所望の留分を単離して、これを炭酸ナトリウム飽和水溶液中で中和し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、(S)-2-[2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-ベンゾイルオキシ)-アセチルアミノ]-ペンタン二酸ジベンジルエステル(63 mg、収率33%)を得た。LCMS(ES^+) m/z , $C_{52}H_{51}Cl_2F_2N_4O_9$ [(M+H) $^+$]として計算値: 983、実測値: 983。
【0108】

30

実施例 7 1

(S)-2-[2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-ベンゾイルオキシ)-アセチルアミノ]-ペンタン二酸

40



10

分子量 803.63 $C_{38}H_{38}Cl_2F_2N_4O_9$

20

25 mL 三口フラスコにおいて、(S)-ジベンジル 2-(2-(4-((2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾイルオキシ)アセトアミド)ペンタンジオエート(実施例 70、61 mg、62.0 μmol)をイソプロパノール(5 mL)と室温で結合させた。次いで、パラジウムを含む炭素(33.0 mg、31.0 μmol)を添加した。フラスコを窒素でフラッシュし、次いで、水素で置換した。これを水素バルーン下で室温で撹拌した。30分後、反応混合物をセラライトケーキを通して濾過し、触媒を除去した。セラライトケーキをイソプロパノールで完全に洗浄した。濾液及び洗浄溶液を結合させ、濃縮し、粗生成物を得、これを逆相高速液体クロマトグラフィーで精製した。純留分を濃縮し、凍結乾燥させ、(S)-2-[2-(4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-ベンゾイルオキシ)-アセチルアミノ]-ペンタン二酸を白色の生成物(20 mg、収率 33%)として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{38}H_{39}Cl_2F_2N_4O_9$ [(M+H) $^+$]として計算値: 803、実測値: 803。

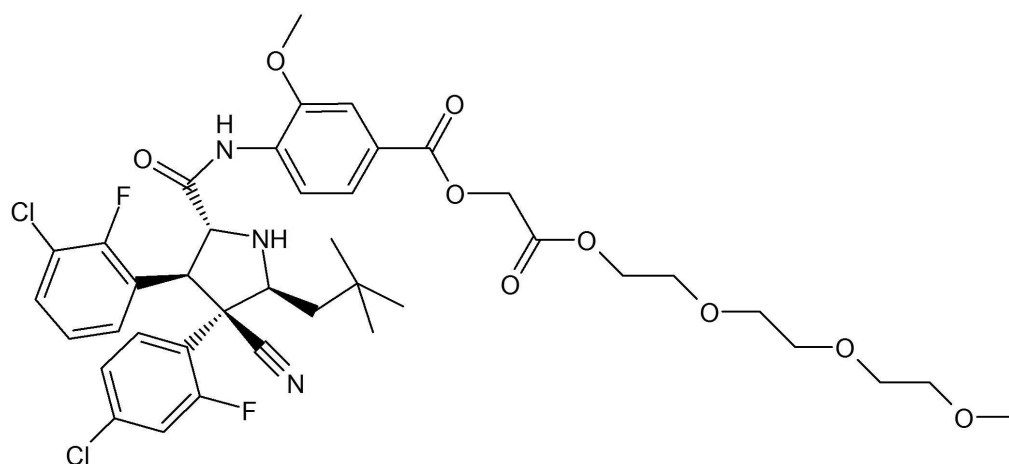
30

【0109】

実施例 72

4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸 2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシカルボニルメチルエステル

40



10

分子量 820.7 $C_{40}H_{45}Cl_2F_2N_3O_9$

20 mL 丸底フラスコにおいて、2 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ)酢酸 (実施例 69、150 mg、222 μmol)、HATU (84.6 mg、222 μmol) 及びヒューニツヒ塩基 (86.2 mg、117 μL 、667 μmol) を無水テトラヒドロフラン (1 mL) と結合させ、室温で淡褐色の懸濁液を得た。30 分間攪拌し、この溶液は透明になった。混合物にトリエチレングリコールモノメチルエーテル (76.9 mg、73.4 μL 、445 μmol) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで再構成した。これを水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を少量のシリカゲルに吸収させ、24 g プレパックシリカゲルカラムにロードした。このカラムを酢酸エチルで溶出し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシカルボニルメチルエステルをオフホワイト色の固形物 (65 mg、収率 35%) として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{40}H_{46}Cl_2F_2N_3O_9$ [(M + H) $^+$] として計算値: 820、実測値: 820。
【0110】

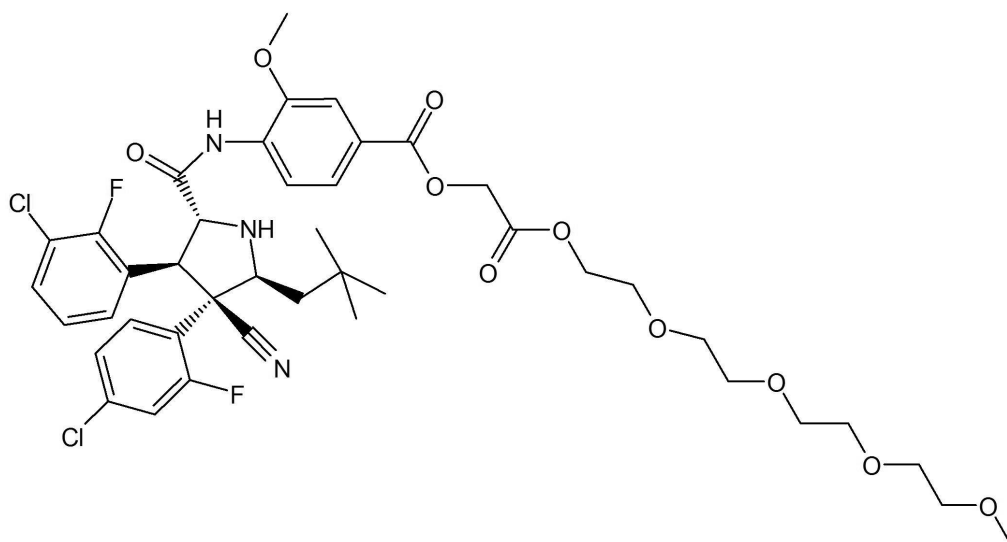
20

30

実施例 73

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシカルボニルメチルエステル

40



10

分子量 864.76 $C_{42}H_{49}Cl_2F_2N_3O_{10}$

20 mL 丸底フラスコにおいて、2 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ) - 酢酸 (実施例 69、150 mg、222 μmol)、HATU (84.6 mg、222 μmol) 及びヒューニツヒ塩基 (86.2 mg、117 μL 、667 μmol) を無水テトラヒドロフラン (2 mL) と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。室温で30分間攪拌し、この溶液は透明になった。2, 5, 8, 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - オール (94.5 mg、90.4 μL 、445 μmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残留物を酢酸エチルで再構成した。これを水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を少量のシリカゲルに吸収させ、24 g プレパックシリカゲルカラムにロードした。このカラムを酢酸エチルで溶出し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 2 - {2 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エトキシカルボニルメチルエステルをオフホワイト色の固形物 (19 mg、収率 10%) として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{42}H_{50}Cl_2F_2N_3O_{10} [(M+H)^+]$ として計算値: 864、実測値: 864。

20

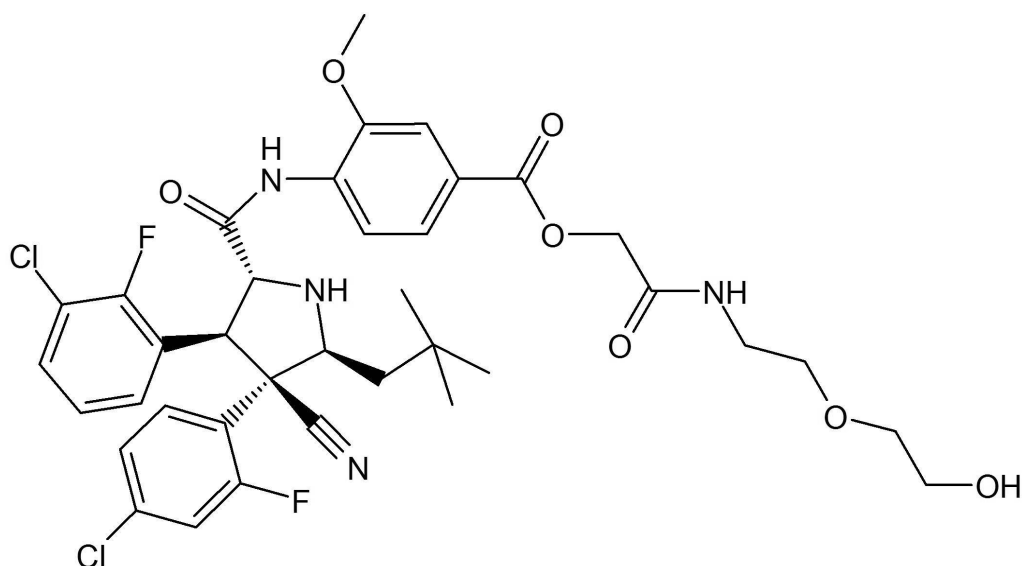
30

【0111】

実施例 74

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルカルバモイル] - メチルエステル

40



10

分子量 761.64 $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_7$

20 mL 丸底フラスコにおいて、2 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ)酢酸 (実施例 69、150 mg、152 μ L、222 μ mol)、HATU (84.6 mg、222 μ mol) 及びヒューニツヒ塩基 (86.2 mg、117 μ L、667 μ mol) を、無水テトラヒドロフラン (2 mL) と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。30 分間攪拌し、この溶液は透明になった。2 - (2 - アミノエトキシ)エタノール (23.4 mg、16.0 μ L、222 μ mol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで再構成した。これを水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を少量のシリカゲルに吸収させ、24 g プレパックシリカゲルカラムにロードした。このカラムを酢酸エチルで溶出し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルカルバモイル] - メチルエステルをオフホワイト色の固形物 (24 mg、収率 15%) として得た。LCMS (ES⁺) m/z, $C_{37}H_{41}Cl_2F_2N_4O_7$ [(M + H)⁺] として計算値: 761、実測値: 761。

20

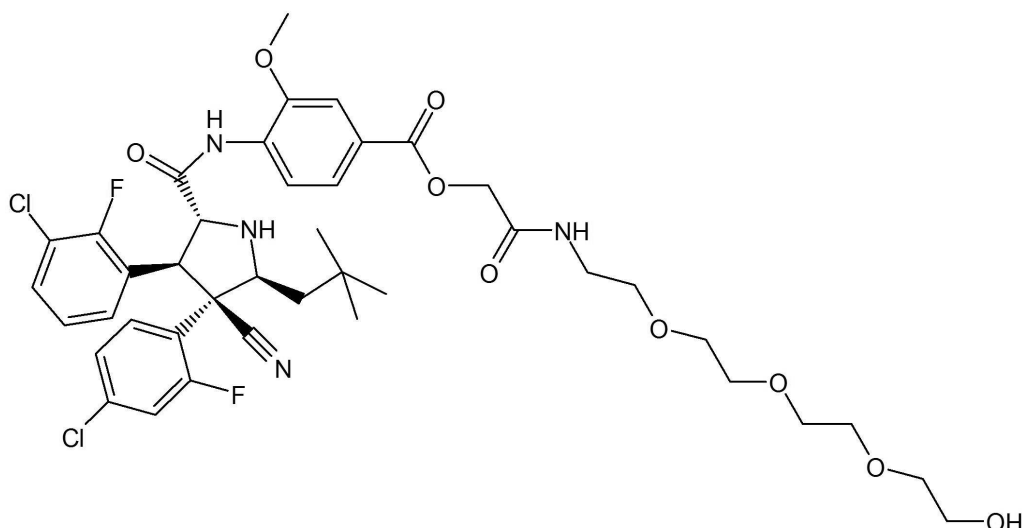
30

【0112】

実施例 75

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 (2 - {2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - メチルエステル

40



10

分子量 849.74 $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_4O_9$

20 mL 丸底フラスコにおいて、2-(4-((2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾイルオキシ)-酢酸(実施例69、150 mg、152 μ L、222 μ mol)、HATU(84.6 mg、222 μ mol)及びヒューニツヒ塩基(86.2 mg、117 μ L、667 μ mol)を無水テトラヒドロフラン(2 mL)と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。30分間攪拌し、この溶液は透明になった。2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エタノール(43.0 mg、222 μ mol)を添加した。

20

室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルで再構成した。これを水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を少量のシリカゲルに吸収させ、24 g プレバックシリカゲルカラムにロードした。このカラムを0-10%のメタノールが入った酢酸エチルで20分かけて溶出し、4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ安息香酸(2-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エチルカルバモイル)-メチルエステルをオフホワイト色の固形物(20 mg、収率10%)として得た。LCMS(ES^+) m/z , $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_4O_9$ [(M+H) $^+$]として計算値: 849、実測値: 849。

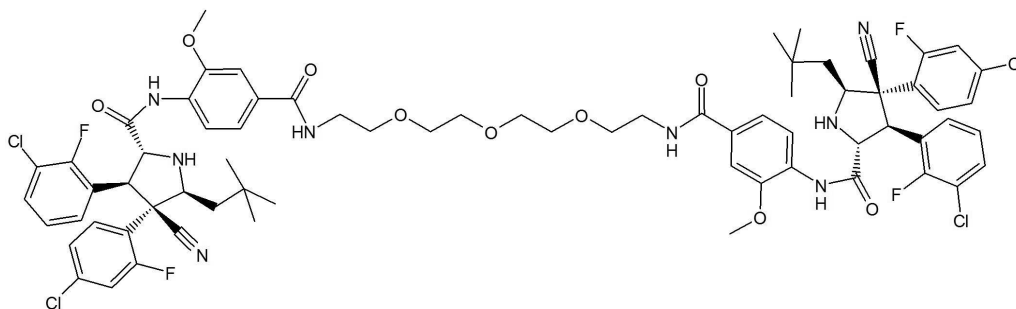
30

【0113】

実施例76

(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル]-アミド、ダイマー

40



10

分子量 1389.21 $C_{70}H_{74}Cl_4F_4N_8O_9$

20 mL 丸底フラスコにおいて、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、100 mg、162 μmol)、HBTU (61.5 mg、162 μmol) 及びヒューニツヒ塩基 (105 mg、142 μL 、811 μmol) を、無水テトラヒドロフラン (2 mL) と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。これを室温で 30 分間撹拌した。1, 11 - ジアミノ - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン (15.6 mg、15.2 μL 、81.1 μmol) を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を少量のシリカゲルに吸収させ、24 g プレパックシリカゲルカラムにロードし、酢酸エチルで溶出し、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド、ダイマーを白色の固形物 (148 mg、収率 66%) として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{70}H_{74}Cl_4F_4N_8O_9$ [(M + H) $^+$]として計算値: 1387、実測値: 1387。

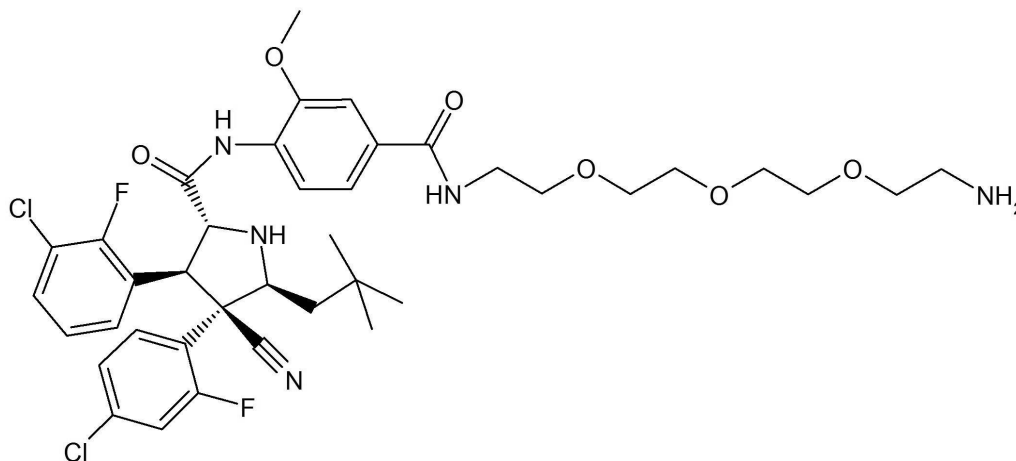
20

【0114】

実施例 77

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミド

30



40

50

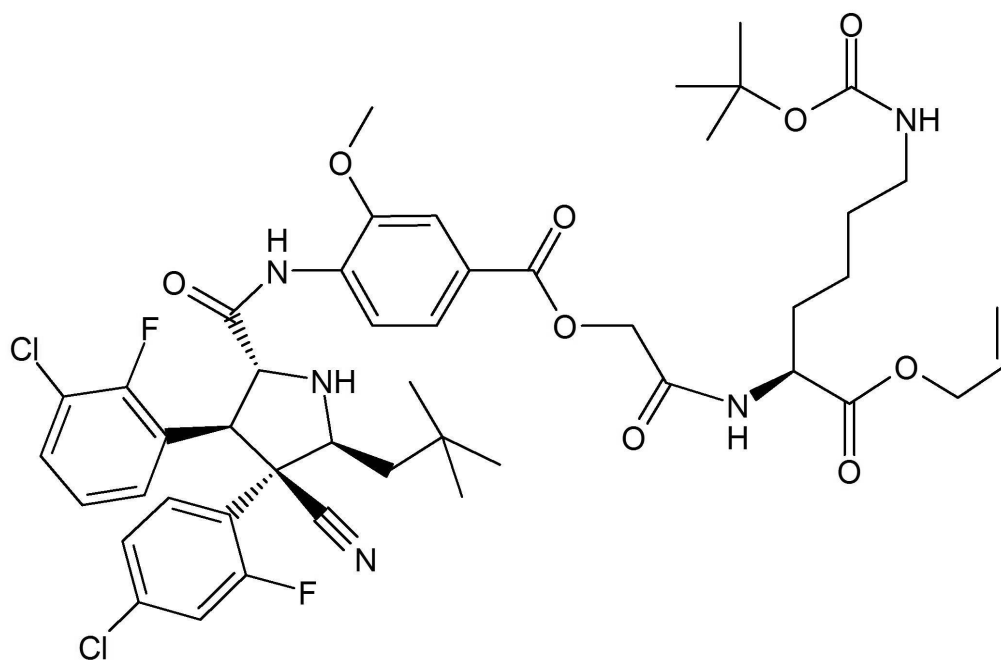
分子量 790.731 $C_{39}H_{47}Cl_2F_2N_5O_6$

20 mL 丸底フラスコにおいて、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製、200 mg、324 μmol) 及び HATU (136 mg、357 μmol) を、無水テトラヒドロフラン (2 mL) と結合させ、室温でオフホワイト色の懸濁液を得た。これを室温で 30 分間撹拌した。無水テトラヒドロフラン (1.5 mL) に 1, 11 - ジアミノ - 3, 6, 9 - トリオキサウンデカン (312 mg、304 μL 、1.62 mmol) が入った溶液に、反応混合物を 0 でゆっくり滴下した。室温で 20 分間撹拌した後、反応は終了した。これを濾過し、ギルソン (Gilson) 逆相高速液体クロマトグラフィーに注入し、精製した。所望の留分を遊離塩基に変換し、凍結乾燥させ、(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 - (2 - {2 - [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - エトキシ} - エチルカルバモイル) - 2 - メトキシ - フェニル] - アミドを白色の固形物 (169 mg、収率 66%) として得た。LCMS (ES^+) m/z , $C_{39}H_{47}Cl_2F_2N_5O_6$ [(M+H)⁺] として計算値: 790、実測値: 790。

【0115】

実施例 78

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸((S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンチルカルバモイル) - メチルエステル



分子量 942.88 $C_{47}H_{55}Cl_2F_2N_5O_9$

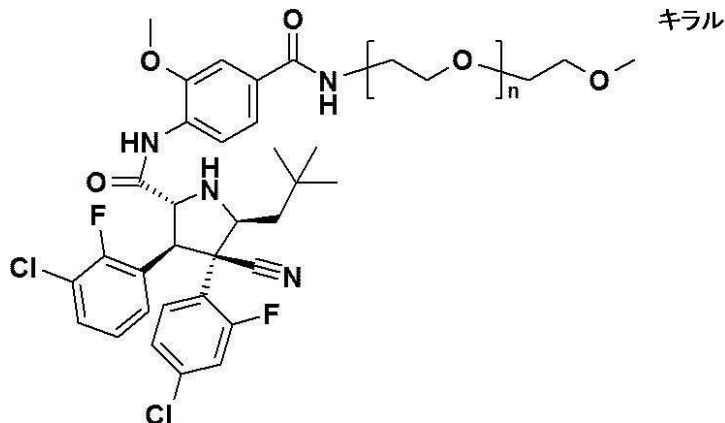
20 mL 丸底フラスコにおいて、2 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シア

ノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾイルオキシ酢酸 (実施例 69、144 mg、213 μmol)、HATU (106 mg、278 μmol)、及びヒューニツヒ塩基 (69.0 mg、93.2 μL 、534 μmol) を無水テトラヒドロフラン (2 mL) と結合させ、室温で白色の懸濁液を得た。これを室温で 2 時間撹拌した。次いで、無水テトラヒドロフラン (2 mL) に (S) - アリール 2 - アミノ - 6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸 塩酸塩 (103 mg、320 μmol) 及びヒューニツヒ塩基 (55.2 mg、74.6 μL 、427 μmol) が入った混合物を添加した。20 分後、反応混合物を高速液体クロマトグラフィー (C18、60 - 80 % の勾配のアセトニトリルが入った水で 10 分かけて溶出) で精製し、所望の留分を単離し、これを炭酸ナトリウム飽和水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸 ((S) - 1 - アリールオキシカルボニル - 5 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンチルカルバモイル) - メチルエステル (16 mg、収率 8 %) を得た。LCMS (ES⁺) m/z, C₄₇H₅₆Cl₂F₂N₅O₉ [(M + H)⁺] として計算値: 942、実測値: 942。

【0116】

実施例 79

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 1000 アミド



平均分子量 ~ 1598

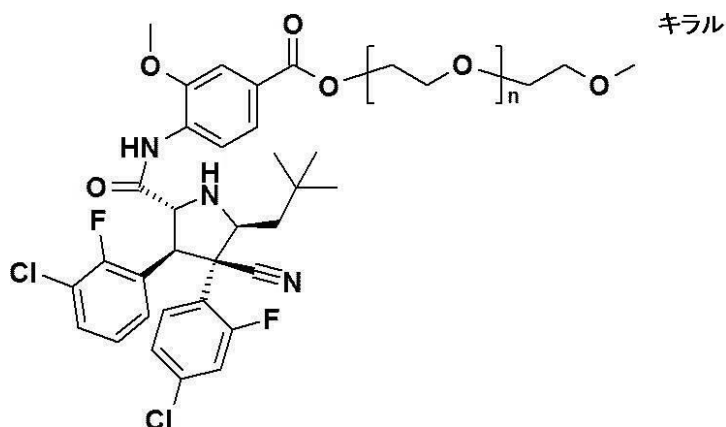
実施例 14 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、モノメトキシポリエチレングリコール - アミン 1000 (mPEG - アミン 1000) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - アミド 1000 を得た。

【0117】

実施例 80

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3

- (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 1 0 0 0 エステル



10

平均分子量 ~ 1 5 9 8

実施例 1 4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 1 5 2 1 9 0 号に記載のように調製) を、モノメトキシポリエチレングリコール 1 0 0 0 (m P E G - 1 0 0 0) と反応させ、4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 1 0 0 0 エステルを得た。

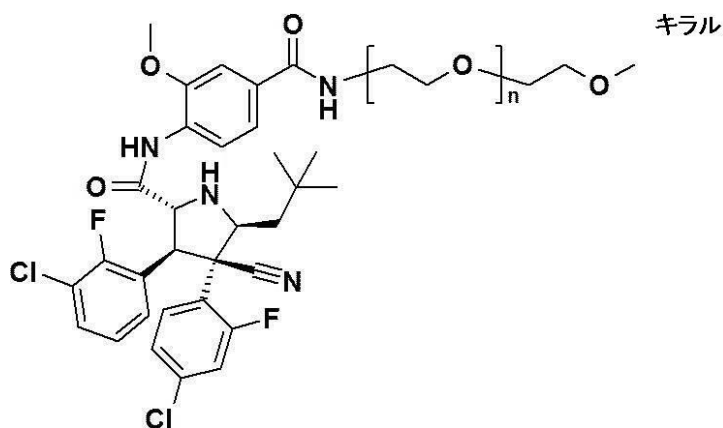
20

【 0 1 1 8 】

実施例 8 1

4 - {[(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、m P E G - 2 0 0 0 アミド

30



40

平均分子量 ~ 2 5 9 8

実施例 1 4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 1 5 2 1 9 0 号に記載のように調製) を、モノメトキシ

50

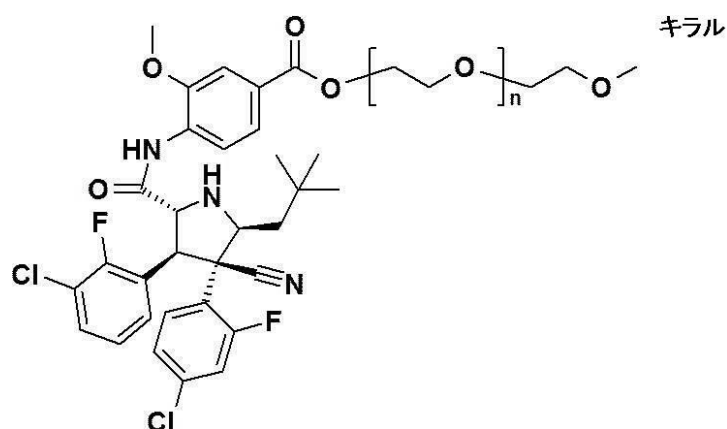
ポリエチレングリコール - アミン 2000 (mPEG - アミン 2000) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - アミド 2000 を得た。

【0119】

実施例 8.2

4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 2000 エステル

10



20

平均分子量 ~ 2598

実施例 1.4 に記載した方法に類似した方式で、4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシ安息香酸 (米国特許公開第 2010/0152190 号に記載のように調製) を、モノメトキシポリエチレングリコール 2000 (mPEG - 2000) と反応させ、4 - {[(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 3 - メトキシ - 安息香酸、mPEG - 2000 エステルを得た。

30

【0120】

実施例 8.3

インビトロ活性アッセイ

組換え GST - タグMDM2 が、p53 の MDM2 - 相互作用領域に類似したペプチドに結合する、HTRF (均質時間 - 分割蛍光) アッセイにより、p53 と MDM2 タンパク質との相互作用を阻害する本化合物の能力を測定した (Lane 等)。GST - MDM2 タンパク質と p53 - ペプチド (その N - 末端でビオチン化) との結合は、ユーロピウム (Eu) 標識された抗 - GST 抗体と、ストレプトアビジンコンジュゲートアロフィコシアニン (APC) との間の FRET (蛍光共鳴エネルギー転移) により登録される。

40

【0121】

試験は、90 nM のビオチン化ペプチド、160 ng/ml の GST - MDM2、20 nM のストレプトアビジン - APC (PerkinElmerWallac)、2 nM の Eu - 標識された抗 - GST - 抗体 (PerkinElmerWallac)、0.02% のウシ血清アルブミン (BSA)、1 mM のジチオスレイトール (DTT) 及び 20 mM のトリス - ボラート生理食塩水 (TBS) バッファーを含有する全容量 40 µL にて、黒色の平底 384 - ウェルプレート (Costar) において、以下の様にして実施する：反応バッファーにおいて、10

50

u LのGST-MDM2 (640 ng / mlの作業用溶液)を各ウェルに添加。10 u Lの希釈した化合物(反応バッファーに1:5に希釈)を各ウェルに添加し、振とうして混合。反応バッファーにおいて、20 u Lのビオチン化されたp53ペプチド(180 nMの作業用溶液)を各ウェルに添加し、振揺器で混合。37℃で1時間インキュベート。20 u Lのstreptavidin-APC及びEu-抗-GST抗体の混合物(6 nMのEu-抗-GSTと60 nMのstreptavidin-APC作業用溶液)を、0.02%のBSAを含有するTBSバッファーに添加し、室温で30分振とうさせ、665及び615 nmでTRF-可能プレートリーダーを使用して読み取る(Victor 5, Perkin Elmer Wallac)。指定しなかった場合、試薬はSigma Chemical Coから購入した。

【0122】

10

IC₅₀: bsa: 0.02%として表す幾つかの実施例の化合物の活性データは以下の通りである:

<u>実施例番号</u>	<u>IC₅₀ (μM, 0.02% BSA)</u>	
1	0.0111	
2	0.0144	
3	0.00984	
6	0.0371	10
7	0.0146	
8	0.00957	
9	0.012	
10	0.0107	
11	0.0117	20
12	0.00959	
13	0.00454	
14	0.00675	
16	0.0501	
17	0.0115	
18	0.024	30
19	0.00558	
20	0.00654	
21	0.0137	
22	0.015	
23	0.00934	40
24	0.0139	
25	0.01555	

26	0.00867	
27	0.0129	
28	0.00602	
29	0.0167	
30	0.0172	10
31	0.0137	
32	0.0164	
33	0.01985	
34	0.01445	
35	0.0125	
36	0.00498	20
37	0.016	
38	0.0102	
39	0.0365	
40	0.0062	
41	0.00695	30
42	0.0222	
43	0.0062	
44	0.0113	
45	0.0105	
46	0.0142	
47	0.00834	40
48	0.0135	
49	0.0139	

50	0.00913	
51	0.01	
52	0.00995	
53	0.0127	
54	0.00455	10
55	0.0091	
56	0.00988	
57	0.0172	
58	0.0144	
59	0.0249	
60	0.211	20
61	0.0114	
62	0.0293	
63	0.0148	
64	0.0116	
65	0.0129	30
66	0.00904	
67	0.0118	
68	0.012	
70	0.0564	
71	0.00594	
72	0.0203	40
73	0.0196	
74	0.0345	

75	0.0092
76	0.0643
77	0.00631
78	0.0166
79	0.0345
80	0.0346
81	0.0284
82	0.040

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 H	13/08	(2006.01)	C 0 7 H 13/08
A 6 1 K	31/401	(2006.01)	A 6 1 K 31/401
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K 31/675
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K	31/77	(2006.01)	A 6 1 K 31/77
C 0 7 F	9/572	(2006.01)	C 0 7 F 9/572 Z

- (72)発明者 チュー, シン - チー
中華人民共和国 シャンハイ 200129, プードン ディストリクト, チャンダオ ロード
レーン 728, ナンバー 21, ルーム 601
- (72)発明者 エールリヒ, ジョージ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10471, ブロンクス, モシヨル アヴェニュー 5450
- (72)発明者 リュー, チン - ジュン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォレン, ハイマウント アヴェニュー
50
- (72)発明者 ミッシェル, ハンスペーター
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07003, ブルームフィールド, ベリー ロード 31
- (72)発明者 ヴー, ピン タン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07006, ノース コードウェル, ウィロー レーン
1
- (72)発明者 チャオ, チュンリン
中華人民共和国 シャンハイ 201201, プードン, ツァンジアン イースト キャンパス,
ルイクイン ロード 590

審査官 吉森 晃

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2012/0010235 (US, A1)
国際公開第2011/098398 (WO, A1)
特表2012-502940 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
CAplus / REGISTRY (STN)