(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7258763号
(P7258763)

(45)発行日　令和5年4月17日(2023.4.17)

(24)登録日　令和5年4月7日(2023.4.7)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　213/40　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	213/40	
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｐ　1/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ　1/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/04	

ＦＩ

請求項の数　19　（全382頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-547663(P2019-547663)
(86)(22)出願日　平成30年3月14日(2018.3.14)
(65)公表番号　特表2020-514334(P2020-514334A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/022513
(87)国際公開番号　WO2018/170182
(87)国際公開日　平成30年9月20日(2018.9.20)
審査請求日　令和3年3月5日(2021.3.5)
(31)優先権主張番号　62/471,511
(32)優先日　平成29年3月15日(2017.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/471,525
(32)優先日　平成29年3月15日(2017.3.15)
最終頁に続く

(73)特許権者　518093226
メタクリン，インク．
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州　サンディエゴ　ソレント・バレー・ブールバード　３９８５　スイート　シー
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　スミス，ニコラス　ディー．
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州　サンディエゴ　ソレント・バレー・ブールバード　３９８５　スイート　シー
(72)発明者　ゴベク，スティーブン　ピー．
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州　サンディエゴ　ソレント・バレー・ブールバード　３９８５　スイート　シー
最終頁に続く

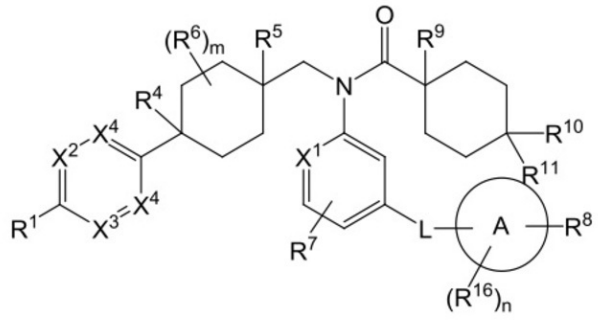
(54)【発明の名称】　ファルネソイドＸ受容体アゴニストおよびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

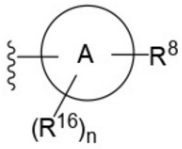
【化１】



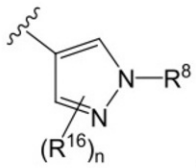
式(I)

式中、

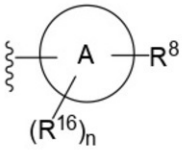
【化２】



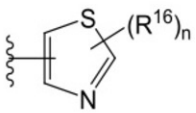
は、
【化３】



であり、
あるいは、
【化４】



は、
【化５】

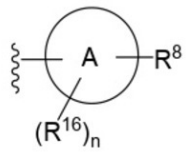


であり、
あるいは、環Ａは、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、あるいはチアジアゾリルである、５員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、あるいはトリアジニルである、６員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａはフェニルであり；
X^1はＣＨまたはＮであり；
R^1はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル、$Ｃ_2$－$Ｃ_4$アルケニル、$Ｃ_2$－$Ｃ_4$アルキニル、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルコキシ、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$重水素化アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$重水素化アルコキシ、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$フルオロアルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$フルオロアルコキシ、$Ｃ_1$－$Ｃ_4$ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式の$Ｃ_2$－$Ｃ_5$ヘテロシクロアルキルであり；
X^2は$ＣＲ^2$またはＮであり；
R^2はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（$Ｃ_1$－$Ｃ_4$アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（

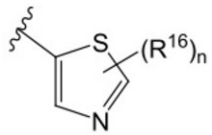
C_1-C_4アルキル）、－C（＝O）N（R^{15}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－NR^{15}C（＝O）O（C_1-C_4アルキル）、－OC（＝O）N（R^{15}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）N（R^{15}）$_2$、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4重水素化アルコキシ、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4フルオロアルコキシ、C_1-C_4ヘテロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2は、介在する原子と一体となって、環に0－3のN原子と0－2のOまたはS原子を有する、置換または非置換の縮合5員環を形成し；
X^3はCR^3またはNであり；
R^3はH、D、ハロゲン、－CN、－OH、－N（R^{15}）$_2$、－NR^{15}S（＝O）$_2$（C_1-C_4アルキル）、－OC（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1-C_4アルキル）、－C（＝O）N（R^{15}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）（C_1-C_4アルキル）、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4重水素化アルコキシ、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1-C_4ヘテロアルキルであり；
X^4はそれぞれ独立してCHまたはNであり；
R^4はH、D、F、または$-CH_3$であり；
R^5はH、D、F、または$-CH_3$であり；
あるいは、R^4とR^5は一体となって、$-CH_2-$または$-CH_2CH_2-$である架橋を形成し；
R^6はそれぞれ独立してD、F、－OH、または$-CH_3$であり；
mは0、1、または2であり；
R^7はH、D、ハロゲン、－CN、－OH、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4重水素化アルコキシ、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1-C_4ヘテロアルキルであり；
Lは、存在しないか、$-Y^2-L^1-$、$-L^1-Y^2-$、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［1．1．1］ペンチレンであり；
Y^2は、存在しないか、－O－、－S－、－S（＝O）－、－S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$NR^{15}－、$-CH_2-$、－CH＝CH－、－C≡C－、－C（＝O）－、－C（＝O）O－、－OC（＝O）－、－OC（＝O）O－、－C（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}C（＝O）－、－OC（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}C（＝O）O－、－NR^{15}C（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}S（＝O）$_2$－、あるいは－NR^{15}－であり；
L^1は存在しないか、置換または非置換のC_1-C_4アルキレンであり；
R^8はH、D、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6重水素化アルキル、C_1-C_6フルオロアルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、－C（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－CO_2（C_1-C_4アルキル）、－C（＝O）N（R^{15}）$_2$、－S（＝O）$_2$（C_1-C_4アルキル）、－S（＝O）$_2$N（R^{15}）$_2$、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^9はH、D、あるいは$-CH_3$であり；
R^{10}は$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、C_1-C_6ヘテロアルキル、－CO_2H、－C（＝O）R^{14}、－C（＝O）OR^{14}、－OC（＝O）R^{14}、－OC（＝O）OR^{14}、テトラゾリル、イミダゾール、－S（＝O）$_2$N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}S（＝O）$_2R^{14}$、－C（＝O）NR^{15}S（＝O）$_2R^{14}$、－S（＝O）$_2$NR^{15}C（＝O）R^{14}、$-CH_2N(R^{12})_2$、－NR^{15}C（＝O）R^{14}、－C（＝O）N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）OR^{14}、－OC（＝O）N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）N（R^{12}）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NHC（＝NH）NH_2、－C（＝O）NHC（＝NH）NH_2、－S（＝O）$_2$OH、あるいは－OP（＝O）（OR_{15}）$_2$であり；
あるいは、R^{10}は$-L^2-L^3-L^4-R^{13}$であり；

L^2は存在しないか、置換または非置換のC_1－C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキレンであり；
L^3は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－NR^{15}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（OR^{15}）Ｏ－、あるいは－（OCH_2CH_2）$_r$－であり、ｒは１または２であり；
L^4は置換または非置換のC_1－C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキレンであり；
R^{13}はＨ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{12}）$_2$、－SR^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{14}$、－SO_3Ｈ、－ＯＰ（＝Ｏ）（OR_{15}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}、－CO_2Ｈ、－CO_2R^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^{14}、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）OR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、置換または非置換のC_1－C_6アルキル、置換または非置換のC_1－C_6アルコキシ、置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3－C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{11}はＨ、Ｄ、または－CH_3であり；
あるいは、R^9とR^{11}は一体となって、－CH_2－または－CH_2CH_2－である架橋を形成し；
R^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3－C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{14}はC_1－C_4アルキル、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3－C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2－C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{15}はＨあるいは置換または非置換のC_1－C_6アルキルであり；
R^{16}はそれぞれ独立して、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3－C_6シクロアルキル、置換または非置換の単環式のC_2－C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；および、
ｎは０、１、または２であり、
ここで、「置換」との用語は、参照された基が、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＯＨ、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4ヘテロアルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルコキシ、－SC_1－C_4アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）C_1－C_4アル

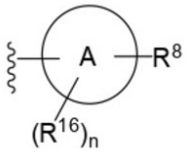
キル、および－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されることを意味する、
化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項２】
【化６】



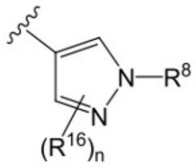
は、
【化７】



である、請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項３】
【化８】

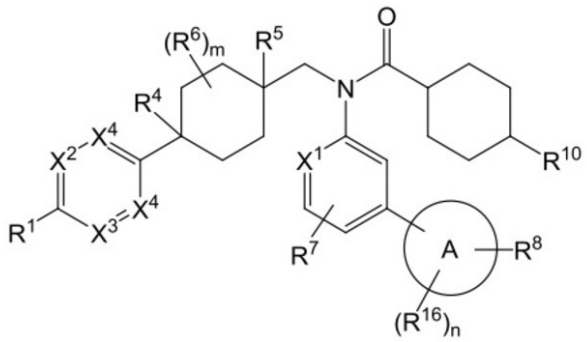


は、
【化９】



である、請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項４】
化合物が式（ＩＩＩ）である、請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【化１０】



式 (III).

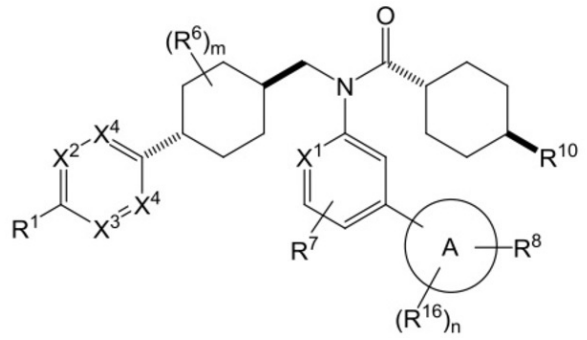
【請求項５】

Ｒ^{4}はＨであり、Ｒ^{5}はＨであり、あるいは、Ｒ^{4}とＲ^{5}は一体となって、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である架橋を形成する、請求項４に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項６】

化合物が式（ＩＶ）、

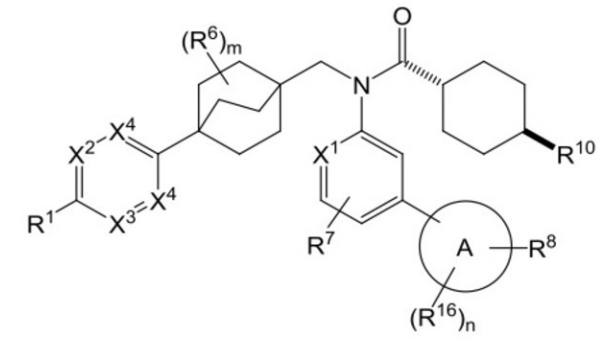
【化１１】



式 (IV);

または、化合物が式（Ｖ）、

【化１２】



式 (V).

である、請求項５に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項７】

Ｒ^{10}は－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{1}

^{4}、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{14}、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、あるいは－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）$_{2}$であり；

あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｒ^{13}であり；

Ｌ^{2}は存在しないか、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{2}$－、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$であり；

Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）Ｏ－、あるいは－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－であり、ｒは１または２であり；

Ｌ^{4}は－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）－、－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）－、－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$－、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である、請求項６に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項８】

Ｒ^{10}は、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、または－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$であり；

あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｒ^{13}であり；

Ｌ^{2}は存在しないか、または－ＣＨ$_{2}$－であり；

Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－であり；

Ｌ^{4}は－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、あるいは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$－であり、および、

Ｒ^{13}は、Ｈ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである、請求項６に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項９】

Ｘ^{2}はＣＲ^{2}であり；

Ｘ^{3}はＣＲ^{3}またはＮであり；

Ｘ^{4}はそれぞれＣＨであり；

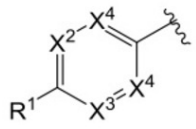
あるいは、Ｘ^{4}はそれぞれＮであり；

あるいは、１つのＸ^{4}はＮであり、もう一方のＸ^{4}はＣＨであり；

Ｒ^{1}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＯＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、

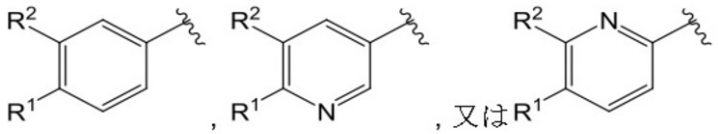
－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり；
Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり；
あるいは、Ｒ^{1}とＲ^{2}は、介在する原子と一体となって、環に０－３のＮ原子と０－２のＯまたはＳ原子を有する、置換または非置換の縮合５員環を形成し、すなわち、置換または非置換のジヒドロフラニル、置換または非置換のジオキソリル、置換または非置換のフラニル、置換または非置換のチエニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、あるいは置換または非置換のイソチアゾリルであり；
Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）（ＣＨ$_3$）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、あるいは－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項８に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項１０】
Ｒ^{1}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；
Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；
Ｒ^{3}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、あるいは－ＯＣＦ$_3$である、請求項９に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項１１】
Ｒ^{1}は－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；
Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、あるいは－ＣＦ$_3$であり；
Ｒ^{3}はＨである、請求項９に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項１２】

【化１３】



は、

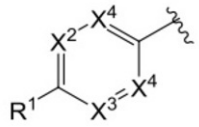
【化１４】



である、請求項１１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

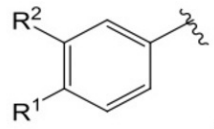
【請求項１３】

【化１５】



は、

【化１６】



である、請求項１１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項１４】

R^8はＨ、Ｄ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、あるいは置換または非置換のテトラヒドロチオピラニルであり；および、

R^{16}はそれぞれ独立して、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ$_3$、－Ｃ≡ＣＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$

、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＨＦ２、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＦ３、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨＣＨ３、または－ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、置換または非置換のテトラヒドロチオピラニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、あるいは置換または非置換のピペラジニルである、請求項１３に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項１５】

Ｒ８は－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２、－Ｃ（ＣＨ３）３、－ＣＤ３、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＣＨＦＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２Ｆ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、あるいは置換または非置換のテトラヒドロピラニルであり；および、

Ｒ１６はそれぞれ独立して、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＤ３、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、または－ＣＨ２ＣＦ３である、請求項１３に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項１６】

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　カルバメート；

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカーボネート；

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；

トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）

シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　トランス－メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）トランス－カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　イソプロピルカルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　３－メトキシアゼチジン－１－カルボン酸塩；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　シクロプロピルカルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－（ジメチルアミノ）エチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（３－ヒドロキシプロピル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（３－（ジメチルアミノ）プロピル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－アミノエチル）カルバメート；

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　アゼチジン－３－イルカルバメート；
トランス－４－（（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸塩；
トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（４－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－（ジメチルアミノ）ピリミジン－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート；
トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－メトキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）カルバメート；
トランス－４－（（４－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル

）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（１－メチルアゼチジン－３－イル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　オキセタン－３－イルカルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－ヒドロキシエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸塩；
２－（（（（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）カルボニル）アミノ）酢酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸塩；
トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル　ジメチルカルバメート；
トランス－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－メトキシプロポキシ）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（２－ヒドロキシエトキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸；
トランス－４－（（（トランス－４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（（トランス－４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸；
トランス－メチル　４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸塩；
トランス－メチル　４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）

メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸塩；
メチル　４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸塩；
トランス－４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－メチル　４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸塩；
トランス－メチル　４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸塩；
トランス－Ｎ^{1}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{1}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ^{4}－メチルシクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ－１－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{1}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ^{1}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{1}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ^{4}，Ｎ^{4}－ジメチルシクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ^{1}－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ^{4}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{4}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ^{1}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{4}－（２－メトキシエチル）－Ｎ^{1}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ^{1}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{4}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{4}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
トランス－Ｎ^{1}－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ^{1}－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ^{4}－（メチルスルホニル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド；
メチル　（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル　（トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル　（（トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）メチル）カルバメート；
トランス－４－（アミノメチル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－アセトアミド－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェ

ニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
メチル　（トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート；
トランス－４－（アセトアミドメチル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド；
メチル　（（トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）メチル）カルバメート；
トランス－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（メチルスルホンアミドメチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－アセトアミド－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（メチルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－メトキシアセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
２－（（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシアセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２－（（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチル　メチルカルバメート；
トランス－４－ブチルアミド－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－ペンタンアミドシクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－メチルブタンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
メチル　（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート；
トランス－４－アセトアミド－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（メチルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；

トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシアセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
２－（（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチル　メチルカルバメート；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシアセトアミド）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシアセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－アセトアミドエチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　（２－（メチルスルホンアミド）エチル）カルバメート；
トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル－メチルエタン－１，２－ジイルジカルバメート；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパンアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
Ｎ－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキセタン－３－カルボキサミド；
トランス－４－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（２－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
Ｎ－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）－１－メチルアゼチジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アゼチジン－３－カルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルスルホンアミド）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）

－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルスルホニル）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルスルホンアミド）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
メチル　（２－（（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－（ジメチルアミノ）アセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（２－アミノアセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（２－アセトアミドアセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルチオ）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルスルフィニル）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－（メチルスルフィニル）プロパンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－（メチルスルホニル）プロパンアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－４－（２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）アセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）アセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－（３－ヒドロキシプロポキシ）アセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）アセトアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサ

ミド；
トランス－４－（２－（２－アミノエトキシ）アセトアミド）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド；または
トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（２－（メチルアミノ）エトキシ）アセトアミド）シクロヘキサンカルボキサミド；
である、請求項１に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。
【請求項１７】
請求項１－１６のいずれか１つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項１８】
哺乳動物における肝臓の疾患または疾病、
哺乳動物における肝線維症、
哺乳動物における肝臓炎、あるいは、
哺乳動物における胃腸の疾患または疾病
を処置または予防するための製剤の製造における、請求項１－１６のいずれか１つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物の使用。
【請求項１９】
肝臓の疾患または疾病が、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、胆汁うっ滞、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、脂肪肝（脂肪症）、肝硬変、アルコール性肝炎、肝内胆汁うっ滞、または肝外胆汁うっ滞であり、
肝線維症は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝硬変、ウイルソン病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、ＨＩＶ関連の脂肪性肝炎と肝硬変、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、あるいは胆汁性肝硬変と診断された哺乳動物におけるものであり、
肝臓炎は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝硬変、ウイルソン病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、ＨＩＶ関連の脂肪性肝炎と肝硬変、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、あるいは胆汁性肝硬変と診断された哺乳動物におけるものであり、
肝臓炎は炎症性腸疾患と診断された哺乳動物におけるものであり、
肝臓炎は胃腸管の炎症に関連付けられ、
胃腸の疾患または疾病は、壊死性腸炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、胃腸炎、放射線により誘発された小腸炎、偽膜性大腸炎、化学療法により誘発された小腸炎、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）、セリアック病、腸のセリアック病、術後の炎症、胃発癌、移植片対宿主病、あるいはこれらの任意の組み合わせであり、もしくは、
胃腸の疾患または疾病は、下痢を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｄ）、便秘を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｃ）、混合型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｍ）、分類不能型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｕ）、あるいは胆汁酸性下痢（ＢＡＤ）である、請求項１８に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１７年３月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／４７１，５１１号；２０１７年３月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／４７１，５１７号と、２

０１７年３月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／４７１，５２５号と、２０１７年９月２６日に出願された米国仮特許出願第６２／５６３，４８８号と、２０１７年９月２６日に出願された米国仮特許出願第６２／５６３，５０２号の利益を主張し、こうした文献の各々はその全体として引用により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本明細書には、ファルネソイドＸ受容体アゴニストである化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、ならびにファルネソイドＸ受容体活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置において上記化合物を使用する方法が記載される。

【背景技術】

【０００３】

ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）は、肝臓、腸、腎臓、副腎、および脂肪組織中で高度に発現される核受容体である。ＦＸＲは、胆汁酸の合成と輸送、脂質代謝、およびグルコース恒常性の制御に関与する多種多様な標的遺伝子を調節する。ＦＸＲアゴニズムは、多くの代謝障害、肝臓の疾患または疾病、炎症性の疾病、胃腸疾患、あるいは細胞増殖疾患のための処置様式である。

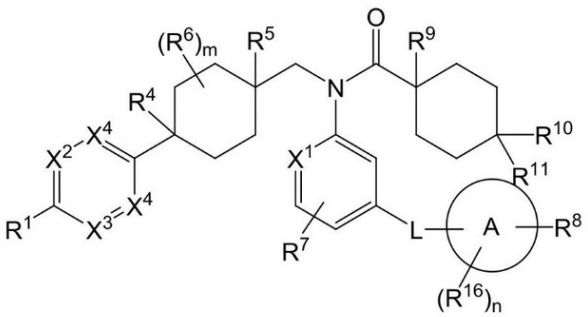
【発明の概要】

【０００４】

１つの態様では、本明細書にはファルネソイドＸ受容体アゴニストおよびその使用が記載される。１つの態様において、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が、本明細書に記載され、

【０００５】

【化１】



式 (I)

式中、環Ａは、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、あるいはチアジアゾリルである、５員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、あるいはトリアジニルである、６員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａはフェニルであり；
X^1はＣＨまたはＮであり；
R^1はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＮR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＮR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－ＮR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＮR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＳＨ、－Ｓ（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4ヘテロアルキル、

あるいは置換または非置換の単環式のＣ$_2$－Ｃ$_5$ヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ^{2}はＣＲ^{2}またはＮであり；
Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のＣ$_2$－Ｃ$_5$ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、Ｒ^{1}とＲ^{2}は、介在する原子と一体となって、環に０－３のＮ原子と０－２のＯまたはＳ原子を有する、置換または非置換の縮合５または６－員環を形成し；
Ｘ^{3}はＣＲ^{3}またはＮであり；
Ｒ^{3}はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、あるいはＣ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキルであり；
Ｘ^{4}はそれぞれ独立してＣＨまたはＮであり；
Ｒ^{4}はＨ、Ｄ、Ｆ、または－ＣＨ$_3$であり；
Ｒ^{5}はＨ、Ｄ、Ｆ、または－ＣＨ$_3$であり；
あるいは、Ｒ^{4}とＲ^{5}は一体となって、－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である架橋を形成し；
Ｒ^{6}はそれぞれ独立してＨ、Ｄ、Ｆ、－ＯＨ、または－ＣＨ$_3$であり；
ｍは０、１、または２であり；
Ｒ^{7}はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、あるいはＣ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキルであり；
Ｌは、存在しないか、－Ｙ^2－Ｌ^1－、－Ｌ^1－Ｙ^2－、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［１．１．１］ペンチレンであり；
Ｙ^{2}は、存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{15}－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、あるいは－ＮＲ^{15}－であり；
Ｌ^{1}は存在しないか、置換または非置換のＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレンであり；
Ｒ^{8}はＨ、Ｄ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
Ｒ^{9}はＨ、Ｄ、Ｆ、あるいは－ＣＨ$_3$であり；
Ｒ^{10}は－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^1

^{4}、テトラゾリル、イミダゾール、５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{14}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＯＨ、あるいは－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）$_{2}$であり；

あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｒ^{13}であり；

Ｌ^{2}は存在しないか、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、あるいは置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレンであり；

Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ^{15}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）Ｏ－、あるいは－（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{r}$－であり、ｒは１または２であり；

Ｌ^{4}は置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン、あるいは置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレンであり；

Ｒ^{13}はＨ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{14}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＳＲ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{14}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；

Ｒ^{11}はＨ、Ｄ、Ｆ、または－ＣＨ$_{3}$であり；

あるいは、Ｒ^{9}とＲ^{11}は一体となって、－ＣＨ$_{2}$－または－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である架橋を形成し；

Ｒ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$重水素化アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；

Ｒ^{14}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$重水素化アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；

Ｒ^{15}はＨあるいは置換または非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

Ｒ^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{15}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{15}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_{2}$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$重水素化アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$重水素化アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、置換または非置換の単環式のＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは、置換また

は非置換の単環式のヘテロアリールであり；
ｎは０、１、または２である。
【０００６】
様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。
【０００７】
１つの態様において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は静脈内投与、皮下投与、または経口投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与による哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁液、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセルの形態をしている。
【０００８】
別の態様では、本明細書には、ＦＸＲアゴニズムから恩恵を得ることになる哺乳動物の疾患または疾病を処置する方法が記載され、該方法は、本明細書に記載されるような化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、上記疾患または疾病は、代謝疾患である。いくつかの実施形態では、上記疾患または疾病は、肝臓疾患である。
【０００９】
いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、経皮投与、あるいは眼投与によって哺乳動物に投与される。
【００１０】
１つの態様では、本明細書では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、本明細書に記載される疾患または疾病の任意の１つを処置または予防する方法が記載されている。
【００１１】
１つの態様では、本明細書には、哺乳動物における代謝または肝臓の疾患の処置または予防のための方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む。他の実施形態では、代謝または肝臓の疾患は、ＦＸＲアゴニストによる処置に反応しやすい。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第２の治療剤を投与する工程をさらに含む。
【００１２】
１つの態様では、哺乳動物における肝臓の疾患または疾病を処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、肝臓の疾患または疾病は、アルコール性または非アルコール性の肝臓疾患である。いくつかの実施形態では、肝臓の疾患または疾病は、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、胆汁うっ滞、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態では、アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、脂肪肝（脂肪症）、肝硬変、またはアルコール性肝炎である。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態では、非

アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）であり、肝線維症を伴う。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、肝線維症を伴わない非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、肝内胆汁うっ滞または肝外胆汁うっ滞である。

【００１３】

１つの態様では、哺乳動物における肝線維症の疾患またはを処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝硬変、ウィルソン病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、ＨＩＶ関連の脂肪性肝炎と肝硬変、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、あるいは胆汁性肝硬変と診断される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）と診断される。

【００１４】

１つの態様では、哺乳動物における肝臓炎を処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝硬変、ウィルソン病、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、ＨＩＶ関連の脂肪性肝炎と肝硬変、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、あるいは胆汁性肝硬変と診断される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）と診断される。いくつかの実施形態では、肝臓炎は胃腸管の炎症に関連付けられる。いくつかの実施形態では、哺乳動物は炎症性腸疾患と診断される。

【００１５】

１つの態様では、哺乳動物における胃腸の疾患または疾病を処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、胃腸の疾患または疾病は、壊死性腸炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、胃腸炎、放射線により誘発された小腸炎、偽膜性大腸炎、化学療法により誘発された小腸炎、胃食道逆流症（ＧＥＲＤ）、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）、セリアック病、腸のセリアック病、術後の炎症、胃発癌、移植片対宿主病、あるいはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、胃腸疾患は、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、下痢を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｄ）、便秘を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｃ）、混合型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｍ）、分類不能型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｕ）、あるいは胆汁酸性下痢（ＢＡＤ）である。

【００１６】

１つの態様では、ＦＸＲアゴニストを用いる処置から利益を得ることになる哺乳動物の疾患または疾病を処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、少なくとも１つの追加の治療剤を投与する工程をさらに含む。

【００１７】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、（ａ）哺乳動物に全身に投与され、および／または、（ｂ）哺

乳動物に経口で投与され、および／または、（ｃ）哺乳動物に静脈内投与され、および／または、（ｄ）吸入によって投与され、および／または、（ｅ）経鼻投与によって投与され；あるいは、および／または、（ｆ）哺乳動物へ注入によって投与され、および／または、（ｇ）哺乳動物に局所的に投与され、および／または、（ｈ）点眼によって投与され、および／または、（ｉ）哺乳動物に直腸で投与され、および／または、（ｊ）哺乳動物に非全身的にあるいは局所的に投与される。

【００１８】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、または化合物が１日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

【００１９】

疾患または疾病の処置に関する前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも１つの追加の薬剤の投与を含む、さらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時を含む任意の順に投与される。

【００２０】

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物または被験体は、ヒトである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに投与される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は経口で投与される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、本明細書には、被験体の代謝障害を処置または予防する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物の１つ以上、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、被験体の胃腸管に投与する工程であって、それによって、腸内のファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）を活性化し、被験体の代謝障害を処置または予防する工程を含む。いくつかの実施形態では、化合物の吸収は、優先的に腸の内部に制限される。いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、肝臓または腎臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強しない。いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、送達された化合物の全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該方法は、腸と肝臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、送達された化合物の全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、肝臓または腎臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強せず、全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該方法は、腸と肝臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、送達された化合物の全身の血漿レベルの保持をもたらす。いくつかの実施形態では、該方法は、食事による体重の増加を減少または予防する。いくつかの実施形態では、該方法は、被験体における代謝率を増大させる。いくつかの実施形態では、代謝率の増大は、被験体において酸化的リン酸化を増強することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、被験体においてグルコースおよび／または脂質の恒常性を改善する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、該方法は、結果的に被験体における食物摂取量および／または脂肪消費量の大きな変化を引き起こさない。いくつかの実施形態では、該方法は、被験体における食欲の大きな変化を引き起こさない。いくつかの実施形態では、代謝障害は、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症またはそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、代謝障害は、インスリン非依存性糖尿病である。いくつかの実施形態では、該方法は、食事による体重の増加を防ぐか、炎症を減少

させるか、熱産生を増強するか、肝臓におけるインスリン感受性を増強するか、肝臓脂肪症を減少させるか、ＢＡＴの活性化を促進するか、血糖を低下させるか、体重減少を増大させるか、またはそれらの任意の組み合わせをもたらす。いくつかの実施形態では、該方法は、肝臓におけるインスリン感受性を増強し、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）活性化を促進する。いくつかの実施形態では、該方法は、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進薬、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド（ＧＬＰ）アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ－４）阻害剤、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドリボヌクレオシドのアナログ、またはそれらの組み合わせを被験体に投与する工程をさらに含む。

【００２４】

いくつかの実施形態において、本明細書には、被験体の腸内領域における炎症を処置または予防する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物の１つ以上、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、被験体の胃腸管に投与する工程であって、それによって、腸内のＦＸＲ受容体を活性化する工程、および被験体の腸内領域における炎症を処置または予防する工程を含む。いくつかの実施形態では、化合物の吸収は、優先的に腸の内部に制限される。いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、肝臓または腎臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強しない。いくつかの実施形態では、炎症は、壊死性腸炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、胃腸炎、放射線誘発性腸炎、偽膜性大腸炎、化学療法誘発性腸炎、胃食道逆流疾患（ＧＥＲＤ）、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）、セリアック病、腸のセリアック病、手術後の炎症、胃発癌、またはそれらの任意の組み合わせから選択される臨床症状に関連付けられている。いくつかの実施形態において、１つ以上のＦＸＲ標的遺伝子は、ＩＢＡＢＰ、ＯＳＴα、Ｐｅｒ１、ＦＧＦ１５、ＦＧＦ１９、ＳＨＰ、あるいはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、治療上有効な量の抗生物質治療薬（ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ ｔｈｅｒａｐｙ）を被験体に投与する工程をさらに含み、ここで該方法は、被験体の偽膜性大腸炎に関連付けられた炎症を処置または予防する。いくつかの実施形態では、該方法は、治療上有効な量の経口コルチコステロイド、他の抗炎症治療薬または免疫調節治療薬（ａｎｔｉ－ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｏｒ ｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｙ ｔｈｅｒａｐｙ）、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドリボヌクレオシドのアナログ、またはそれらの組み合わせを被験体に投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、該方法は、ＨＳＬリン酸化およびβ３－アドレナリン受容体発現を増大させる。いくつかの実施形態では、被験体における化合物の血清中濃度は、化合物の投与後にそのＥＣ５０を下回ったままである。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本明細書には、被験体の細胞増殖性疾患を処置または予防する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物の１つ以上あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を被験体の胃腸管に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、細胞増殖性疾患は腺癌である。いくつかの実施形態では、腺癌は結腸癌である。いくつかの実施形態では、腺癌を処置することで、腺癌のサイズ、腺癌の体積、腺癌の数、腺癌による悪液質を減少させ、腺癌の進行を遅らせ、被験体の生存率を上昇させ、またはこれらの組み合わせを引き起こす。いくつかの実施形態では、該方法は、化学療法薬、生物製剤、放射線治療薬、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される追加の治療用化合物を被験体に投与する工程をさらに含む。

【００２６】

いくつかの実施形態において、本明細書には、被験体の肝臓の疾患または疾病を処置または予防する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の本明細書に記載される化合物の１つ以上、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、肝臓の疾患または疾病は、アルコール性または非アルコール性の肝臓疾患である。いくつかの実施形態では、肝臓の疾患または疾病は、原発性

胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、胆汁うっ滞、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態では、アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、脂肪肝（脂肪症）、肝硬変、またはアルコール性肝炎である。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、または非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）である。いくつかの実施形態では、非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、肝内胆汁うっ滞または肝外胆汁うっ滞である。

【００２７】

パッケージング材、パッケージング材内の本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および上記化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的にな代謝産物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物が、ＦＸＲアゴニズムから恩恵を得ることになる疾患または疾病の１つ以上の症状の処置、予防、または改善のために使用されることを示すラベルを含む、製品が提供される。

【００２８】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変更と修正が詳細な説明から当業者に明らかとなるため、詳細な説明と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されなければならない。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

核ホルモン受容体のファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲまたは核受容体のサブファミリー１、群Ｈ、メンバー４（ＮＲ１Ｈ４）としても知られている）（ＯＭＩＭ：６０３８２６）は、胆汁酸代謝のための制御因子として機能する。ＦＸＲは、副腎、腎臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、胆嚢、肝臓、マクロファージ、および白色および褐色の脂肪組織を含む多様な組織において発現されたリガンド活性化転写受容体である。ＦＸＲは、肝臓、腸、および腎臓などの胆汁酸の代謝に関与する組織で高度に発現される。胆汁酸は、ＦＸＲのための内因性リガンドとして機能し、その結果、胆汁酸の腸溶および全身の放出が、遺伝子発現ネットワークにおけるＦＸＲ配向の変化を誘発する。胆汁酸は、コレステロールの一次的な酸化生成物であり、場合によっては、腸内への分泌で、コレステロール吸収の制御因子となる。胆汁酸へのコレステロールの転換のための律速段階は、チトクロムｐ４５０酵素コレステロール７－α－ヒドロキシラーゼ（ＣＹＰ７Ａ１）によって触媒され、肝臓において生じる。シトクロムＰ４５０酵素ステロール１２－α－ヒドロキシラーゼ（ＣＹＰ８Ｂ１）は、コール酸の産生を媒介し、２つの主要な胆汁酸、コール酸とケノデオキシコール酸の相対量を決定する。ＦＸＲの活性化は、肝小ヘテロ二量体パートナー（ｈｅｐａｔｉｃ ｓｍａｌｌ ｈｅｔｅｒｏｄｉｍｅｒ ｐａｒｔｎｅｒ）（ＳＨＰ）（核受容体サブファミリー０、群Ｂ、メンバー２；またはＮＲ０Ｂ２としても知られている）の発現レベル、および、マウスにおける線維芽細胞増殖因子１５（ＦＧＦ１５）とヒトにおける線維芽細胞増殖因子１９（ＦＧＦ１９）の腸内の発現を増大させることによって、ＣＹＰ７Ａ１とＣＹＰ８Ｂ１の転写を抑制することができる。ＳＨＰは肝臓受容体ホモログ（ＬＲＨ－１）および肝細胞核因子４ａｌｐｈａ（ＨＮＦａ４）、ＣＹＰ７Ａ１とＣＹＰ８Ｂ１の遺伝子発現を調節する転写因子を抑制する。ＦＸＲによるＣＹＰ８Ｂ１抑制は、種特異的であり得、ＦＸＲ活性化は、場合によっては、ヒトでＣＹＰ８Ｂ１発現を増大させることがある（Ｓａｎｙａｌ ｅｔ ａｌ ＰＮＡＳ、２００７、１０４、１５６６５）。場合によっては、腸から放出されたＦＧＦ１５／１９は、その後、肝臓において線維芽細胞増殖因子受容体４を活性化し、これは、Ｃｙｐ７Ａ１とＣＹＰ８Ｂ１を抑制するマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）シグナル伝達経路の活性化につながる。

【００３０】

いくつかの実施形態では、胆汁酸の高いレベルは、インスリン抵抗性に関係している。例えば、インスリン抵抗性は、しばしば血液からのグルコースの取り込みの減少、および肝臓における新規のグルコース産生の増加につながる。いくつかの例では、胆汁酸の腸内の隔離は、腸内のＬ細胞からのグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ１）の分泌を促進することによってインスリン抵抗性を改善することが示された。ＧＬＰ－１は、プログルカゴン遺伝子の転写産物に由来するインクレチンである。それは、食物の摂取に応じて放出され、食欲および胃腸機能の制御を行い、膵臓からのインスリン分泌を促進する。ＧＬＰ－１の生物学的に活性な形態は、ＧＬＰ－１－（７－３７）およびＧＬＰ－１－（７－３６）NH_2を含み、これは、結果としてプログルカゴン分子の選択的な切断をもたらす。そのような場合、胆汁酸の産生の減少につながるＦＸＲの活性化は、インスリン抵抗性の低減に相関している。

【００３１】

いくつかの実施形態では、ＦＸＲの活性化はペプチドＹＹ（ＰＹＹまたはＰＹＹ３－３６）などの膵臓ポリペプチドの倍（－ｆｏｌｄ）の分泌にも相関している。いくつかの例では、ペプチドＹＹは、報酬処理（ｒｅｗａｒｄ　ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ）に関係する脳の領域である、視床下部および脳幹内のニューロン活性を調節する消化管ホルモンペプチドである。いくつかの例では、ＰＹＹのレベルの低下は、食欲および体重増加の増大に相関している。

【００３２】

いくつかの例では、ＦＸＲの活性化は、間接的に血漿トリグリセリドの減少につながる。血流からのトリグリセリドのクリアランスは、リポタンパク質リパーゼ（ＬＰＬ）によるものである。ＬＰＬ活性は、その活性化因子、アポリポタンパク質ＣＩＩの誘導によって増強され、肝臓におけるその阻害剤、アポリポタンパク質ＣＩＩＩの抑制は、ＦＸＲ活性化で生じる。

【００３３】

場合によっては、ＦＸＲの活性化はさらに、脂肪細胞の分化および機能などのエネルギー消費を調節する。脂肪組織は、含脂肪細胞または脂肪細胞を含む。いくつかの例では、脂肪細胞は、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）または白色脂肪組織（ＷＡＴ）へとさらに分化される。ＢＡＴの機能は体熱を発することであるが、ＷＡＴは脂肪蓄積組織として機能する。

【００３４】

いくつかの例では、ＦＸＲは腸内で広く発現される。場合によっては、ＦＸＲの活性化は、腸内のＦＧＦ１９（またはマウスにおけるＦＧＦ１５）の発現および分泌を誘発することが示されている。ＦＧＦ１９は、胆汁酸合成を調節するほかに、グルコース代謝、脂質代謝、およびエネルギー消費に対して効果を発揮するホルモンである。いくつかの例では、ＦＧＦ１９は、脂肪細胞の機能および分化を調節することも観察された。実際に、試験では、高脂肪食を与えたマウスへのＦＧＦ１９の投与によって、エネルギー消費が増加し、脂肪細胞の分化および機能が調節され、体重増加が逆転し、インスリン抵抗性が改善されたことが示されている（Ｆｕ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ　ｇｒｏｗｔｈ　ｆａｃｔｏｒ　１９　ｉｎｃｒｅａｓｅｓ　ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｒａｔｅ　ａｎｄ　ｒｅｖｅｒｓｅｓ　ｄｉｅｔａｒｙ　ａｎｄ　ｌｅｐｔｉｎ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ｄｉａｂｅｔｅｓ．”Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　１４５：２５９４－２６０３（２００４）を参照）。

【００３５】

場合によっては、腸内のＦＸＲ活性は、食物摂取間などのマイクロバイオームの異常増殖の減少にも関与することが示されている（Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ－ＣＯｍｍｕｎ　４：２３８４，２０１３）。例えば、ＦＸＲの活性化が、Ａｎｇ２、ｉＮｏｓ、およびＩｌ１８などの回腸におけるいくつかの遺伝子の発現の増加に相関しており、これによって抗菌作用が確立されたことを、試験は示した（Ｉｎａｇａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　１０３：３９２０－３９２５，２００６）。

【００３６】

場合によっては、ＦＸＲは腸における障壁機能と免疫調節に関与している。ＦＸＲは、

肝臓と腸における胆汁塩の合成、輸送、および代謝に関与する遺伝子の転写を調節し、場合によっては、腸の炎症の改善と、胃腸管への細菌移行の予防につながることが示されている（Ｇａｄａｌｅｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｕｔ． ２０１１ Ａｐｒ； ６０（４）：４６３－７２）。

【００３７】

場合によっては、胆汁酸の過剰産生、または胆汁酸の不適切な輸送および再循環は、下痢を引き起こすことがあり得る。ＦＸＲは、肝臓と腸における胆汁塩の合成、輸送、および代謝に関与する遺伝子の転写を調節し、場合によっては、下痢の改善をもたらすこともある（Ｃａｍｉｌｌｅｒｉ，Ｇｕｔ Ｌｉｖｅｒ． ２０１５ Ｍａｙ； ９（３）： ３３２－３３９）

【００３８】

Ｇタンパク質共役型胆汁酸受容体１（ＧＰＢＡＲ２、ＧＰＣＲ１９、胆汁酸に対する膜型受容体またはＭ－ＢＡＲ、あるいはＴＧＲ５としても知られている）は、胆汁酸に対する細胞表面受容体である。胆汁酸による活性化で、ＴＧＲ^{5}は、細胞内ｃＡＭＰの産生を誘発し、これは、その後、ＢＡＴにおける脱ヨード酵素（ＤＩＯ２）の活性化が原因のトリヨードサイロニンの増加を引き起こし、結果としてエネルギー消費が増大する。

【００３９】

したがって、いくつかの実施形態では、胆汁酸合成、胆汁酸循環、グルコース代謝、脂質代謝、またはインスリン感受性などの代謝プロセスの調節は、ＦＸＲの活性化によって調節される。さらに、いくつかの実施形態では、胆汁酸合成、胆汁酸循環、グルコース代謝、脂質代謝、またはインスリン感受性などの代謝プロセスの調節不全は、結果として、糖尿病または糖尿病関連の疾病または障害、アルコール性または非アルコール性の肝臓の疾患または疾病、腸の炎症、または細胞増殖性障害などの、代謝疾患をもたらす。

【００４０】

本明細書には、特定の実施形態において、ＦＸＲアゴニストとしての活性を有する化合物が開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストは、胆汁酸、他の合成ＦＸＲリガンド、および他の天然ＦＸＲリガンドとは構造的に異なる。

【００４１】

いくつかの実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを投与することによって、糖尿病、肥満症、耐糖能障害、脂質異常症、またはインスリン抵抗性などの代謝障害を処置または予防する方法が開示される。いくつかの例では、化合物は被験体のＧＩ管に投与される。

【００４２】

追加の実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを（例えば、ＧＩ管経由で）それを必要としている被験体に投与することによって、アルコール性または非アルコール性の肝臓の疾患または疾病（例えば、胆汁うっ滞、原発性胆汁性肝硬変、脂肪症、肝硬変、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、または肝酵素の上昇）を処置または予防する方法が開示される。追加の実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを、それを必要としている被験体に投与することによって、胆汁うっ滞、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、または原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）を処置または予防する方法が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを、それを必要としている被験体に投与することによって、胆汁うっ滞を処置または予防する方法が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを、それを必要としている被験体に投与することによって、原発性胆汁性肝硬変を処置または予防する方法が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを、それを必要としている被験体に投与することによって、ＮＡＳＨを処置または予防する方法が開示される。いくつかの実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲ

アゴニストを、それを必要としている被験体に投与することによって、ＮＡＦＬＤを処置または予防する方法が開示される。

【００４３】

さらなる実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のＦＸＲアゴニストを（例えば、ＧＩ管経由で）それを必要としている被験体に投与することによって、腸における炎症および／または癌などの細胞増殖性障害を処置または予防する方法が開示される。

【００４４】

またさらなる実施形態において、本明細書には、例えば、ＦＧＦ１９（マウスにおけるＦＧＦ１５）の活性の増加、ＧＬＰ－１の分泌の増加、またはＰＹＹの分泌の増加などの、胆汁酸合成、グルコース代謝、脂質代謝、またはインスリン感受性などの代謝プロセスに関連付けられたタンパク質または遺伝子の１つ以上を調節するＦＸＲアゴニストが開示される。

【００４５】

＜代謝障害＞

本明細書には、特定の態様において、必要としている被験体の代謝障害を処置する方法が開示される。本明細書には、必要としている被験体の代謝障害を予防する方法も記載される。いくつかの例では、これらの方法は、本明細書に開示される治療上有効な量の化合物の１つ以上を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む。いくつかの例では、本明細書に開示される１つ以上の化合物は、胃腸（ＧＩ）管に吸収される。さらなる例では、ＧＩ管に吸収された１つ以上の開示された化合物は、ＦＸＲ受容体を活性化し、それによって、被験体の代謝障害を処置または予防する。

【００４６】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、全身暴露を実証する。いくつかの例では、開示された化合物は、腸内に局所暴露を有するが、肝臓または全身での暴露は限定される。いくつかの実施形態では、腸内の開示された化合物の局所暴露は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子の調節によって実証され得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、ＳＨＰ、ＦＧＦ１９（ＦＧＦ１５）、ＩＢＡＢＰ、Ｃ３、ＯＳＴ　α／βを含み得る。いくつかの実施形態では、開示された化合物の暴露は、腸内における約４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、９９．５％、またはそれ以上である。いくつかの例では、開示された化合物の暴露は、体循環における約０．５％、１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、またはそれ以下である。いくつかの実施形態では、腸管腔内のＦＸＲアゴニストの暴露は、全身作用に起因する副作用の確率を低下させ、それによって、治療の安全性プロフィールが改善される。追加の実施形態では、開示された化合物は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を増強する。追加の実施形態では、開示された化合物は、例えば、肝臓内のＣＹＰ７Ａ１およびＣＹＰ８Ｂ１遺伝子の発現を阻害するＦＧＦ１９（ＦＧＦ１５）などの、ＦＸＲ媒介性の経路における遺伝子の発現をさらに調節する。いくつかの例では、開示された化合物は、ＦＸＲ媒介性の経路において遺伝子発現を増強する。他の例では、開示された化合物は、ＦＸＲ媒介性の経路における遺伝子発現を低減または阻害する。いくつかの例では、開示された化合物の不存在下での遺伝子発現に対して、腸、肝臓、腎臓、または他の組織内の遺伝子発現における増強は、約１％、５％　１０％　１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％、３００％、５００％、１，０００％、５，０００％、１０，０００％、５０，０００％、１００，０００％、５００，０００％、またはそれ以上である。場合によっては、開示された化合物の不存在下での遺伝子発現に対して、腸、肝臓、腎臓、または他の組織内の遺伝子発現における低減は、約１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、１％、またはそれ以下である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を著しく増強し、その一方で、送達された化合物の全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態

では、該方法は、腸と肝臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、送達された化合物の全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該方法は、腸内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、その一方で、肝臓または腎臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強せず、全身の血漿レベルを最小限に抑える。いくつかの実施形態では、該方法は、腸と肝臓内のＦＸＲ標的遺伝子発現を実質的に増強し、送達された化合物の全身の血漿レベルの保持をもたらす。

【００４８】

いくつかの実施形態では、代謝障害は、炭水化物、脂質、タンパク質、核酸、またはそれらの組み合わせの正常な代謝の変化を伴う障害を指す。いくつかの例では、代謝障害は、代謝経路の不足または過剰のいずれかに関係し、これは、結果として、核酸、タンパク質、脂質、および／または炭水化物の代謝の不均衡をもたらす。代謝に影響を与える因子は、限定されないが、内分泌（ホルモン）制御系（例えば、インスリン経路、ＧＬＰ－１、オキシントモジュリン、ＰＹＹなどを含む腸内分泌ホルモン）、または神経制御系（例えば、脳内のＧＬＰ－１）を含む。典型的な代謝障害は、限定されないが、糖尿病、インスリン抵抗性、脂質異常症、肝臓疾患、炎症関連の腸疾患、細胞増殖性障害などを含む。

【００４９】

＜真性糖尿病および糖尿病関連の疾病または障害＞

いくつかの実施形態において、本明細書には、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストの投与によって、真性糖尿病または糖尿病関連の疾病または障害を有する被験体を処置する方法が開示される。いくつかの例では、糖尿病は、ＩＩ型糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）である。いくつかの例では、糖尿病関連の疾病または障害は、肥満症、耐糖能障害、脂質異常症、およびインスリン抵抗性を含む。いくつかの例では、糖尿病関連の疾病または障害は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脂肪性肝疾患、盲目症、胆嚢疾患、または多嚢胞性卵巣疾患などの、二次的な合併症をさらに含む。場合によっては、ＦＸＲアゴニストは、ＩＩ型糖尿病、肥満症、耐糖能障害、脂質異常症、インスリン抵抗性、またはアテローム性動脈硬化症、脳卒中、脂肪性肝疾患、盲目症、胆嚢疾患、または多嚢胞性卵巣疾患などの二次的な合併症の処置のために投与される。

【００５０】

いくつかの実施形態では、糖尿病の被験体（例えば、ＩＩ型糖尿病の被験体）はさらに、２５～２９、３０～３４、または３５～４０の肥満度指数（ＢＭＩ）などの、２５以上、３０以上、３５以上、４０以上のＢＭＩを特徴とする。

【００５１】

いくつかの例では、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストは、被験体の体重増加を減少または予防する。いくつかの例では、体重増加は、食事性の体重増加である。他の例では、体重増加は、家族性／遺伝性の肥満症または薬物に起因する肥満症など、食事に関連しないものである。いくつかの例では、そのような方法は、被験体の体重増加を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上低減または予防する。いくつかの例では、体重増加は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％低減または予防される。場合によっては、体重増加の低減または予防は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察された体重増加の低減または予防に関連している。

【００５２】

同様に、場合によっては、ＦＸＲアゴニストは被験体のＢＭＩを低下させる。いくつかの例では、そのような方法は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体と比較して、被験体のＢＭＩを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、またはそれ以上低下させる。いくつかの例では、被験体は、体重過多であるが肥満ではない。他の例では、被験体は、体重過多でも肥満でもない。

【００５３】

いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストの投与は血清脂質の量の減少をもたらす。いくつかの例では、血清脂質の量の減少は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上である。場合によっては、血清脂質の量の減少は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％である。場合によっては、血清脂質の量の減少は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察された血清脂質の量に関連している。

【００５４】

いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストの投与は、結果としてトリグリセリド（例えば、肝性トリグリセリド）レベルの低下をもたらす。いくつかの例では、トリグリセリド（例えば肝性トリグリセリド）レベルの低下は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上である。いくつかの例では、トリグリセリド（例えば肝性トリグリセリド）レベルの低下は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％である。場合によっては、トリグリセリド（例えば肝性トリグリセリド）レベルの低下は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察されたトリグリセリド（例えば肝性トリグリセリド）レベルに関連している。

【００５５】

いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストの投与は、肝臓におけるインスリンに対するインスリン感受性の増大をもたらす。いくつかの例では、インスリン感受性の増大は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上である。場合によっては、インスリン感受性の増大は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％である。場合によっては、インスリン感受性の増大は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察された感受性に関連している。

【００５６】

いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストの投与は、結果として被験体における血清インスリンの量の減少をもたらす。いくつかの例では、血清インスリンの減少は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上である。いくつかの例では、血清インスリンは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％減少される。場合によっては、血清インスリンレベルの低下は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察されたレベルに関連している。

【００５７】

いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストの投与は、結果として被験体における血清グルコースの量の減少をもたらす。いくつかの例では、血清グルコースの減少は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上である。いくつかの例では、血清グルコースは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％減少される。場合によっては、血清グルコースレベルの低下は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察されたレベルに関連している。

【００５８】

いくつかの例では、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストは、被験体の白色脂肪組織の褐色化を増加させる。いくつかの例では、被験体の白色脂肪組織の褐色化の増加率は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体と比較して、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少

なくとも５０％、またはそれ以上である。
【００５９】
いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストの投与は、被験体の食物摂取量および／または脂肪消費量の著しい変化をもたらさない。いくつかの例では、食物摂取量および／または脂肪消費量は、例えば、１５％未満、１０％未満、または５％未満減少される。いくつかの実施形態では、被験体の食欲の著しい変化は生じない。他の実施形態では、被験体によって報告された食欲の低下は最小である。
【００６０】
いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストの投与は、被験体の代謝率の増加をもたらす。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体において代謝率を増加させる。場合によっては、被験体における代謝率は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上増加する。いくつかの例では、代謝率は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％増加する。場合によっては、代謝率の増加は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察された代謝率に関連している。
【００６１】
いくつかの実施形態では、代謝の増加は、被験体における酸化的リン酸化の増強によって生じ、これは（ＢＡＴなどの）組織におけるエネルギー消費の増大につながる。そのような事例では、ＦＸＲアゴニストは、ＢＡＴの活性を増大させる助けとなる。いくつかの例では、ＢＡＴの活性は、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、またはそれ以上増加する。いくつかの例では、ＢＡＴの活性は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、約１０％～約７０％、または約１０％～約３０％増加する。場合によっては、ＢＡＴの活性の増大は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体において観察されたＢＡＴの活性に関連している。
【００６２】
＜アルコール性および非アルコール性の肝臓の疾患または疾病＞
本明細書には、アルコール性または非アルコール性の肝臓の疾患または疾病を処置するおよび／または予防する方法が開示される。典型的なアルコール性または非アルコール性の肝臓の疾患または疾病は、限定されないが、胆汁うっ滞、肝硬変、脂肪症、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、肝酵素の上昇、およびトリグリセリドレベルの上昇を含む。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、アルコール性または非アルコール性の肝臓疾患の予防または処置に使用される。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、胆汁うっ滞、肝硬変、脂肪症、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、または原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）の予防または処置に使用される。
【００６３】
＜胆汁うっ滞＞
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の胆汁うっ滞の処置に使用される。胆汁の流れの障害または休止である、胆汁うっ滞は、場合によっては、肝臓における胆汁酸および他の毒素の蓄積により肝毒性を引き起こす。いくつかの例では、胆汁うっ滞は、胆石症、妊娠時胆汁うっ滞、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）、および原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）を含む、多くの肝臓疾患の要素である。いくつかの例では、閉塞症は、胆石、胆汁外傷、薬物、１つ以上の追加の肝臓疾患、または癌が原因である。場合によっては、胆汁酸の腸肝循環によって、腸から脂肪および脂溶性ビタミンを吸収することができ、肝臓からのコレステロール、毒素、およびビリルビンなどの代謝副産物の除去が可能になる。場合によっては、ＦＸＲの活性化は、小管の胆汁輸送体ＢＳ

ＥＰ（ＡＢＣＢ１１）と多剤耐性関連タンパク質２（ＭＲＰ２；ＡＢＣＣ２、ｃＭＯＡＴ）の発現を引き起こし、例えば、ステロール１２α－ヒドロキシラーゼ（ＣＹＰ８Ｂ１）とＣＹＰ７Ａ１などの胆汁酸生合成に含まれる遺伝子を抑制する。

【００６４】

いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の胆汁うっ滞を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、胆汁うっ滞は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、胆汁うっ滞のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における胆汁うっ滞のレベルに関連している。

【００６５】

＜原発性胆汁性肝硬変および肝硬変＞

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）の処置に使用される。ＰＢＣは、主として肝臓から胆汁酸（ＢＡ）を輸送する胆管の自己免疫破壊から生じ、胆汁うっ滞をもたらす肝臓疾患である。ＰＢＣが進行すると、ＢＡの持続的な毒性の蓄積が進行性の肝損傷を引き起こす。慢性の炎症および線維症は、肝硬変を進行させかねない。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体のＰＢＣを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、ＰＢＣは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、ＰＢＣのレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体におけるＰＢＣのレベルに関連している。

【００６６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の肝硬変を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の肝硬変を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、肝硬変は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、肝硬変のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における肝硬変のレベルに関連している。

【００６７】

＜非アルコール性脂肪性肝疾患および非アルコール性脂肪性肝炎＞

非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）は、肝臓における脂肪過多（脂肪症）に関係し、場合によっては、炎症、細胞死、および線維症の組織学的特徴によって定義されるＮＡＳＨへと進行する。いくつかの例では、原発性のＮＡＳＨはインスリン抵抗性に関係し、一方で二次的なＮＡＳＨは、医学的または外科的な状態、あるいは限定されないが、タモキシフェンなどの薬物によって引き起こされる。場合によっては、ＮＡＳＨは、進行性の線維症、肝細胞癌、または肝臓移植を必要とする末期の肝臓疾患に進行する

【００６８】

いくつかの例では、ＮＡＳＨはトリグリセリド（ＴＧ）不均衡の結果として進行する。例えば、機能不全の脂肪細胞は、サイトカインおよびケモカインなどの炎症促進性の分子を分泌し、これは、インスリン抵抗性および脂肪細胞における脂肪分解抑制の失敗につながる。いくつかの例では、脂肪分解抑制のこの失敗は、遊離脂肪酸（ＦＦＡ）の循環への放出および肝臓内の取り込みにつながる。場合によっては、脂肪滴におけるトリグリセリド（ＴＧ）の形態でのＦＦＡの過剰蓄積は、酸化ストレス、ミトコンドリアの機能不全、および炎症促進性の分子のアップレギュレーションにつながる。

【００６９】

いくつかの例では、ＦＸＲの活性化は、ＳＨＰの活性化を介してステロール調節エレメント結合タンパク質１ｃ（ＳＲＥＢＰ１ｃ）を抑制することによって促進されたトリグリセリド（ＴＧ）／脂肪酸（ＦＡ）合成を阻害する。場合によっては、ＦＸＲは、リポタン

パク質リパーゼ（ＬＰＬ）活性の刺激によってＴＧのクリアランスを、およびシンデカン１（ＳＤＣ１）およびＶＬＤＬ受容体（ＶＬＤＬＲ）の誘導によってレムナントおよび低密度リポタンパク質の肝摂取を増大させる。

【００７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）の処置に使用される。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体のＮＡＳＨを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、ＮＡＳＨは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、ＮＡＳＨのレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体におけるＮＡＳＨのレベルに関連している。

【００７１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、ＮＡＦＬＤの処置に使用される。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体のＮＡＦＬＤを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、ＮＡＦＬＤは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、ＮＡＦＬＤのレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体におけるＮＡＦＬＤのレベルに関連している。

【００７２】

＜脂肪症＞

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の脂肪肝（脂肪症）を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体中の脂肪症を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、脂肪症は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、脂肪症のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における脂肪症のレベルに関連している。

【００７３】

＜バルーン障害＞

細胞の損傷を表す特徴である肝細胞バルーン障害はＮＡＳＨの特徴である。バルーン障害は進行性のＮＡＦＬ（３型および４型）を意味する特徴である。この用語は肥大した肝細胞（腫れたように見える肝細胞）に当てはまり、罹患した細胞は、脂肪過多症の領域、および古典的脂肪性肝炎、細静脈周囲領域でしばしば混ざりあっている。肝細胞性のバルーン障害は、Ｈ＆Ｅで検知できる類洞周囲線維症の領域で最も一般的に見られる。バルーン障害の肝細胞は、（典型的な、あるいは、形成不良の）ＭＨを含むときに、最も容易に分かる。肝細胞バルーン障害は微小管の破壊と重度の細胞障害の構造的な徴候である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の肝臓バルーン障害を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の肝臓バルーン障害を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、肝臓バルーン障害は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、肝臓バルーン障害は、ＦＸＲアゴニストでは処置されなかった被験体における肝臓バルーン障害のレベルに関連している。

【００７５】

＜アルコール性肝炎＞

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体のアルコ

ール性肝炎を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体のアルコール性肝炎を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、アルコール性肝炎のレベルは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、アルコール性肝炎のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体におけるアルコール性肝炎のレベルに関連している。

【００７６】

＜原発性硬化性胆管炎＞

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）の処置に使用される。ＰＳＣは、慢性および進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。ＰＳＣは、肝管における進行性の炎症、線維症、および狭窄形成を特徴とする。一般的な症状は、そう痒症および黄疸を含む。該疾患は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に強く関係しており、潰瘍性大腸炎の患者の約５％はＰＳＣを有する。ＰＳＣの患者の最大７０％までは、ＩＢＤ、最も一般には潰瘍性大腸炎を有している。

【００７７】

＜さらなるアルコール性および非アルコール性の肝臓の疾患または疾病＞

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の肝酵素を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の肝酵素（例えば、血清ＡＬＴおよび／またはＡＳＴのレベル）を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、肝酵素のレベルは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、肝酵素のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における肝酵素のレベルに関連している。

【００７８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の肝臓トリグリセリドを減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の肝臓トリグリセリドを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、肝臓トリグリセリドのレベルは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、肝臓トリグリセリドのレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における肝臓トリグリセリドのレベルに関連している。

【００７９】

＜炎症性腸疾患＞

本明細書には、炎症性腸疾患を処置または予防する方法が開示される。典型的な炎症性の疾病は、壊死性腸炎（ＮＥＣ）、胃炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、偽膜性大腸炎、胃腸炎、放射線誘発性腸炎、化学療法誘発性腸炎、胃食道逆流疾患（ＧＥＲＤ）、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）、セリアック病、腸のセリアック病、肥満手術後の胃腸管の合併症、胃発癌、あるいは胃または腸の切除後の胃発癌を含む。いくつかの実施形態では、炎症性の疾病はＮＥＣであり、被験体は新生児または未熟で出生した幼児である。いくつかの実施形態では、被験体は経腸栄養児または人工栄養児である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、炎症性腸疾患を抱える被験体に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、壊死性腸炎（ＮＥＣ）、胃炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、偽膜性大腸炎、胃腸炎、放射線誘発性腸炎、化学療法誘発性腸炎、胃食道逆流疾患（ＧＥＲＤ）、消化性潰瘍、非潰瘍性消化不良（ＮＵＤ）、セリアック病、腸のセリアック病

、肥満手術後の胃腸管の合併症、胃発癌、あるいは胃または腸の切除後の胃発癌を有する被験体に投与される。

【００８１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体（ヒトなど）の腸の炎症を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の腸の炎症を少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、腸の炎症は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、腸の炎症のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における腸の炎症のレベルに関連している。

【００８２】

＜胃腸疾患＞

本明細書では、特定の実施形態において、被験体の胃腸疾患を処置または予防する方法が開示され、該方法は、本明細書に記載されるようなファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）アゴニストを被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、胃腸疾患は、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、下痢を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｄ）、便秘を伴う過敏性腸症候群（ＩＢＳ－Ｃ）、混合型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｍ）、分類不能型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｕ）、あるいは胆汁酸性下痢（ＢＡＤ）である。

【００８３】

＜過敏性大腸症候群＞

過敏性腸症候群（ＩＢＳ）は、腹痛を含む症状と、長期間、しばしば数年にわたって存続する排便パターンの変化との組み合わせである。ＩＢＳの原因は依然として不明であり、しかしながら、腸運動性に関する問題、食物アレルギー、遺伝因子、小腸細菌の過剰成長、および腸－脳の軸に関する問題は、潜在的な役割を持つものと考えられている。いくつかの例では、ＩＢＳは下痢を伴い、下痢を伴うＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｄ）として分類される。いくつかの例では、ＩＢＳは便秘を伴い、便秘を伴うＩＢＳ（ＩＢＳーＣ）として分類される。いくつかの例では、ＩＢＳは下痢と便秘の交互のパターンを伴い、混合ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｍ）として分類される。いくつかの例では、ＩＢＳは下痢または便秘のいずれかを伴い、分類不能型ＩＢＳ（ＩＢＳ－Ｕ）として分類される。いくつかの例では、ＩＢＳには４つの異なる変形：ＩＢＳ－Ｄ、ＩＢＳ－Ｃ、ＩＢＳＭ、およびＩＢＳ－Ｕがある。

【００８４】

いくつかの実施形態において、ＩＢＳの症状は異なる疾病によって模倣される。いくつかの実施形態において、糖消化不良症、セリアック病、セリアック病のないグルテン不耐性、膵臓の外分泌腺機能不全、小腸細菌の過剰成長、顕微鏡的大腸炎、あるいは胆汁酸吸収不良（ＢＡＭ）が、ＩＢＳ－Ｄを模倣する。いくつかの実施形態では、アニスムス、骨盤底協調障害または、恥骨直腸筋痙攣、あるいは下へ向かって行く会陰症候群はＩＢＳ－Ｃを模倣する。

【００８５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、哺乳動物におけるＩＢＳあるいはその変形のいずれかの処置で使用される。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニスト治療剤は、哺乳動物におけるＩＢＳ障害を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。

【００８６】

＜胆汁酸吸収不良＞

胆汁酸性下痢（ＢＡＤ）、胆汁酸により引き起こされた下痢、胆汁性下痢あるいは胆汁分泌性の腸疾患、または胆汁塩吸収不良としても知られている胆汁酸吸収不良（ＢＡＭ）は、結腸中の胆汁酸の存在が下痢を引き起こす疾病である。ＢＡＭはクローン病、胆嚢摘出術、小児脂肪便症、放射線療法、および膵臓病などの多くの疾病によって引き起こされる。いくつかの例では、ＢＡＭはメトホルミンなどの薬物によって引き起こされる。いく

つかの実施形態では、ＢＡＭは胆汁酸の過剰生産によって引き起こされる。胆汁酸合成は、回腸のホルモン線維芽細胞成長因子１９（ＦＧＦ－１９）によって負に調節され、低レベルのＦＧＦ－１９は胆汁酸の増大を引き起こす。ＦＸＲ活性化はＦＧＦ－１９の合成を促し、結果的に、胆汁酸のレベルを低下させる。

【００８７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、哺乳動物のＢＡＭの処置に使用される。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたＦＸＲアゴニストは胆汁酸合成を減少させる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたＦＸＲアゴニストは胆汁酸レベルを減少させる。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストおよび追加の治療剤はＢＡＤを防ぐ。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、哺乳動物におけるＢＡＭを、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。

【００８８】

＜移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）＞

移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）は、組織不適合性のドナー（つまり、遺伝学的にあるいは免疫学的に異なるドナー）からの組織あるいは細胞の移植の後に発生する医学的合併症である。外国のものとして、提供された組織中の免疫細胞あるいは細胞（移植片）は、レシピエント（宿主）を異物として認識し、惹起し、攻撃する。ＧｖＨＤを生じさせる移植組織あるいは細胞の非限定的な例は血液製剤、骨髄細胞などの幹細胞、および臓器である。症状がどこで現れ、あるいは、進行するかに基づいて、様々なタイプのＧｖＨＤ：皮膚ＧｖＨＤ、肝臓ＧｖＨＤ、眼ＧｖＨＤ、神経筋ＧｖＨＤ、尿生殖器ＧｖＨＤ、および胃腸（ＧＩ）管ＧｖＨＤがある。ＧＩ管ＧｖＨＤの症状は、嚥下障害、嚥下に伴う痛み、体重減少、悪心、嘔吐、下痢、および／または腹部痙攣を含む。ＧＩ管ＧｖＨＤは粘膜および重度の腸の炎症の皮膚脱落を引き起こす。胆管上皮の炎症は、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）、ＦＸＲ、あるいはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）などの核受容体によって制御されやすい。

【００８９】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、哺乳動物におけるＧｖＨＤあるいはＧｖＨＤの合併症の処置で使用される。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、哺乳動物におけるＧＩ管ＧｖＨＤあるいはＧＩ管ＧｖＨＤ合併症の処置で使用される。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、哺乳動物におけるＧＩ管ＧｖＨＤあるいはＧＩ管ＧｖＨＤ合併症を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。場合によっては、ＧＩ管ＧｖＨＤあるいはＧＩ管ＧｖＨＤ合併症は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示されたＦＸＲアゴニストは、ＧＩ管ＧｖＨＤによって引き起こされた腸の炎症を減少させる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるＦＸＲアゴニストは、ＧＩ管ＧｖＨＤによって引き起こされる腸の炎症を、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少させる。

【００９０】

＜腎臓病＞

本明細書では、特定の実施形態において、被験体の腎臓病を処置または予防する方法が開示され、該方法は、本明細書に記載されるようなファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ）アゴニストを被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、腎臓病は肝臓病に関連する。いくつかの実施形態において、腎臓病は線維性の肝疾患に関連する。いくつかの実施形態において、腎臓病は代謝性の肝疾患に関連する。いくつかの実施形態において、腎臓病は、限定されないが、糖尿病、メタボリックシンドローム、ＮＡＦＬＤ、インスリン抵抗性、脂肪酸代謝障害、および胆汁うっ滞などの代謝性疾病に関連する。いくつかの

実施形態において、腎臓病は、糖尿病腎症、線維症に関連する腎臓病、線維症に関連しない腎臓病、腎線維症、あるいは任意の組み合わせである。

【００９１】

＜糖尿病腎症＞

糖尿病腎症は腎臓の糸球体への損傷を特徴とする腎臓病である。糖尿病は、活性酸素種の生産過剰に寄与し、これは、ネフローゼ症候群と糸球体の瘢痕につながる。糖尿病腎症が進行するにつれ、糸球体濾過障壁（ＧＦＢ）はますます破損し、結果的に、血液中のタンパク質は障壁から漏れて、ボーマン腔に蓄積する。

【００９２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体の胆汁うっ滞の処置に使用される。

【００９３】

＜腎線維症＞

腎線維症は、慢性腎臓病の特徴である、線維芽細胞の活性化および腎臓中の細胞外マトリックスあるいは結合組織の過度の沈着を特徴とする。ＦＸＲは腎線維症を防ぐ際に重要な役割を果たす。ＦＸＲの活性化は腎線維症を抑え、腎臓中の細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を減少させる。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、哺乳動物の腎線維症の処置に使用される。

【００９５】

１つの態様では、哺乳動物における腎臓の疾患または疾病を処置または予防する方法が本明細書に記載され、該方法は、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニスト、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、腎臓の疾患または疾病は、糖尿病腎症、線維症を伴う腎疾患、線維症を伴わない腎疾患、腎線維症、代謝疾患に関連する腎疾患、慢性腎疾患、多発性嚢胞腎、急性腎疾患、あるいはこれらの任意の組み合わせである。

【００９６】

＜細胞増殖性疾患＞

本明細書には、例えば、特定のタイプの癌において細胞増殖性疾患を予防または処置する方法が開示される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、腺癌、あるいは腺組織に由来するまたは腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌腫の予防または処置に使用される。いくつかの実施形態では、腺癌は、乳頭、肺胞としての、細胞配置の優性パターンに従って、または粘液性腺癌としての細胞の特定の生成物に従って分類される。いくつかの例では、腺癌は、例えば、結腸、腎臓、乳房、頚部、食道、胃、膵臓、前立腺、または肺において観察される。

【００９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、結腸癌、例えば、結腸（大腸の最長部分）の組織で形成される癌、あるいは空腸および／または回腸などの、腸の別の部分の癌などの腸の癌の予防または処置に使用される。いくつかの例では、結腸癌はまた「結腸直腸癌」とも呼ばれる。いくつかの例では、最も一般的なタイプの結腸癌は、結腸腺癌である。

【００９８】

場合によっては、癌進行は、ステージ、または身体中の癌の範囲を特徴とする。ステージ分類は、通常、腫瘍のサイズ、リンパ節における癌の存在、および原発性癌の部位以外の部位における癌の存在に基づいている。結腸癌のステージは、ステージＩ、ステージＩＩ、ステージＩＩＩ、およびステージＩＶを含む。いくつかの実施形態では、結腸腺癌はあらゆるステージから生じる。他の実施形態では、結腸腺癌は、ステージＩの癌、ステージＩＩの癌またはステージＩＩＩの癌である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストは、ステージＩ、ステージＩＩ、ステージＩＩＩ、またはステージＩＶの癌を有する被験体に投与される。いくつかの例では、本明細書に記載されるＦＸＲアゴニストは、ステージＩ、ステージＩＩ、またはステージＩＩＩの結腸腺癌を有する被験体に投与される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストはさらに、被験体の腫瘍量を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の腫瘍量（結腸腫瘍量など）を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、腫瘍量は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、腫瘍量のレベルは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体における腫瘍量のレベルに関連している。

【０１０１】

いくつかの例では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストはさらに、被験体の腫瘍のサイズおよび／または量を減少させる。場合によっては、ＦＸＲアゴニストは、被験体の腫瘍のサイズおよび／または量（結腸腫瘍など）を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、腫瘍サイズは、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、腫瘍サイズは、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体の腫瘍サイズに関連している。

【０１０２】

追加の実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、被験体における腫瘍による悪液質の効果を減少させる。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、被験体の悪液質（結腸腫瘍などが原因）の効果を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上減少させる。いくつかの例では、悪液質の効果は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％減少する。いくつかの例では、悪液質の効果は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体の悪液質の効果に関連している。

【０１０３】

他の実施形態では、本明細書に開示されるＦＸＲアゴニストは、腫瘍を抱える被験体の生存率を上昇させる。場合によっては、ＦＸＲアゴニストは、被験体の腫瘍（結腸癌など）を有する被験体の生存率を、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、またはそれ以上増加させる。いくつかの例では、生存率は、約５％～約５０％、約５％～約２５％、約１０％～約２０％、または約１０％～約３０％増加する。いくつかの例では、生存率は、ＦＸＲアゴニストで処置されなかった被験体の生存率に関連している。

【０１０４】

化合物

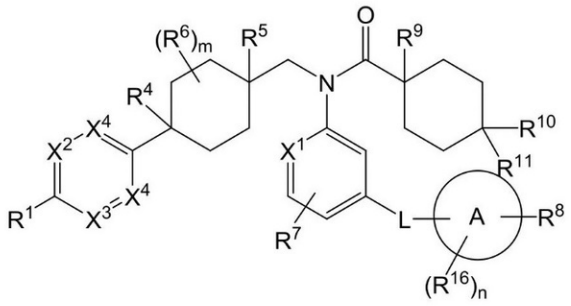
薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性な代謝産物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、本明細書に記載される化合物は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストである。

【０１０５】

１つの態様において、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載され、

【０１０６】

【化２】



式 (I)

式中、環Ａは、チアゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、あるいはチアジアゾリルである、５員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、あるいはトリアジニルである、６員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａはフェニルであり；
X^1はＣＨまたはＮであり；
R^1はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＳＨ、－Ｓ（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2－C_5ヘテロシクロアルキルであり；
X^2はCR^2またはＮであり；
R^2はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－ＳＨ、－Ｓ（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2－C_5ヘテロシクロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2は、介在する原子と一体となって、環に０－３のＮ原子と０－２のＯまたはＳ原子を有する、置換または非置換の縮合５または６－員環を形成し；
X^3はCR^3またはＮであり；
R^3はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2Ｈ、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1－C_4ヘテロアルキルであり；

X^4はそれぞれ独立してＣＨまたはＮであり；
R^4はＨ、Ｄ、Ｆ、または－CH_3であり；
R^5はＨ、Ｄ、Ｆ、または－CH_3であり；
あるいは、R^4とR^5は一体となって、－CH_2－または－CH_2CH_2－である架橋を形成し；
R^6はそれぞれ独立してＨ、Ｄ、Ｆ、－ＯＨ、または－CH_3であり；
ｍは０、１、または２であり；
R^7はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1－C_4ヘテロアルキルであり；
Ｌは、存在しないか、－Y^2－L^1－、－L^1－Y^2－、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［１．１．１］ペンチレンであり；
Y^2は、存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$NR^{15}$－、－$CH_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、あるいは－NR^{15}－であり；
L^1は存在しないか、置換または非置換のC_1－C_4アルキレンであり；
R^8はＨ、Ｄ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6重水素化アルキル、C_1－C_6フルオロアルキル、C_1－C_6ヘテロアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{15}）$_2$、置換または非置換のC_3－C_6シクロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2－C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^9はＨ、Ｄ、Ｆ、あるいは－CH_3であり；
R^{10}は－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、C_1－C_6ヘテロアルキル、－CO_2H、－Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯR^{14}、テトラゾリル、イミダゾール、５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（R^{12}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^{14}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{15}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）$R^{14}$、－$CH_2$Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）$R^{14}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^{14}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）$NH_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣ（＝ＮＨ）$NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、あるいは－ＯＰ（＝Ｏ）（$OR_{15}$）$_2$であり；
あるいは、R^{10}は－L^2－L^3－L^4－R^{13}であり；
L^2は存在しないか、置換または非置換のC_1－C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキレンであり；
L^3は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－NR^{15}－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（OR_{15}）Ｏ－、あるいは－（OCH_2CH_2）$_r$－であり、ｒは１または２であり；
L^4は置換または非置換のC_1－C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1－C_6ヘテロアルキレンであり；
R^{13}はＨ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－NR^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$SR^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$R^{14}$、－$SO_3H$、－ＯＰ（＝Ｏ）（$OR_{15}$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{14}$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^{14}$、－$CO_2H$、－$CO_2R^{14}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ$R^{14}$、－$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）$R^{14}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{12}$）$_2$、－$NR^{15}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R^{14}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{12}$）$_2$、

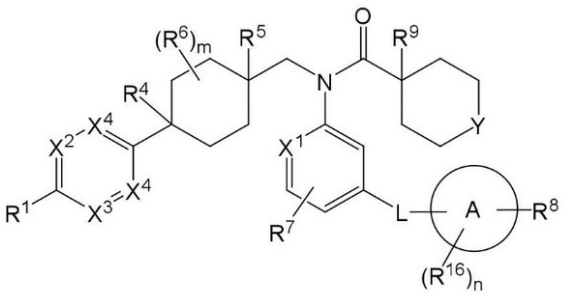
置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキル、置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルコキシ、置換または非置換のＣ１－Ｃ６ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ６シクロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
Ｒ１１はＨ、Ｄ、Ｆ、または－ＣＨ３であり；
あるいは、Ｒ９とＲ１１は一体となって、－ＣＨ２－または－ＣＨ２ＣＨ２－である架橋を形成し；
Ｒ１２はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ４重水素化アルキル、Ｃ１－Ｃ４フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ６シクロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
Ｒ１４はＣ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ４重水素化アルキル、Ｃ１－Ｃ４フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ６シクロアルキル、置換または非置換のＣ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
Ｒ１５はＨあるいは置換または非置換のＣ１－Ｃ６アルキルであり；
Ｒ１６はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ１５）２、－ＮＲ１５Ｓ（＝Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）２（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒ１５）２、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＮＲ１５Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１５）２、－ＮＲ１５Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１５）２、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ２－Ｃ４アルキニル、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４重水素化アルキル、Ｃ１－Ｃ４重水素化アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ４フルオロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ３－Ｃ６シクロアルキル、置換または非置換の単環式のＣ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
ｎは０、１、または２である。

【０１０７】

別の態様において、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載され、

【０１０８】

【化３】



式 (I)

式中、環Ａは、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、あるいはチアジアゾリルである、５員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａは、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、あるいはト

リアジニルである、６員のヘテロアリールであり；
あるいは、環Ａはフェニルであり；
X^1はＣＨまたはＮであり；
R^1はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、C_1－C_4ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2－C_5ヘテロシクロアルキルであり；
X^2はCR^2またはＮであり；
R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、またはC_1－C_4ヘテロアルキルであり；
あるいは、R^1とR^2は、介在する原子と一体となって、環に０－３のＮ原子と０－２のＯまたはＳ原子を有する、置換または非置換の縮合５員環を形成し；
X^3はCR^3またはＮであり；
R^3はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$（C_1－C_4アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1－C_4アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{15}）$_2$、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1－C_4ヘテロアルキルであり；
X^4はそれぞれ独立してＣＨまたはＮであり；
R^4はＨ、Ｄ、Ｆ、または－CH_3であり；
R^5はＨ、Ｄ、Ｆ、または－CH_3であり；
あるいは、R^4とR^5は一体となって、－CH_2－または－CH_2CH_2－である架橋を形成し；
R^6はそれぞれ独立してＨ、Ｄ、Ｆ、－ＯＨ、または－CH_3であり；
ｍは０、１、または２であり；
R^7はＨ、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4重水素化アルキル、C_1－C_4重水素化アルコキシ、C_1－C_4フルオロアルキル、C_1－C_4フルオロアルコキシ、あるいはC_1－C_4ヘテロアルキルであり；
Ｌは、存在しないか、－Y^2－L^1－、－L^1－Y^2－、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［１．１．１］ペンチレンであり；
Y^2は、存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{15}－、－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^{15}－、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）NR^{15}－、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR^{15}C$（＝Ｏ）NR^{15}－、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2$－、あるいは－NR^{15}－であり；
L^1は存在しないか、置換または非置換のC_1－C_4アルキレンであり；
R^8はＨ、Ｄ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6重水素化アルキル、C_1－C_6フルオロア

ルキル、C_1-C_6ヘテロアルキル、－C（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－CO_2（C_1-C_4アルキル）、－C（＝O）N（R^{15}）$_2$、－S（＝O）$_2$（C_1-C_4アルキル）、－S（＝O）$_2$N（R^{15}）$_2$、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、あるいは置換または非置換の単環式のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^9はH、D、F、あるいは－CH_3であり；
Yは－$CR^{10}R^{11}$－であり；
R^{10}は－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、C_1-C_6ヘテロアルキル、－CO_2H、－C（＝O）R^{14}、－C（＝O）OR^{14}、－OC（＝O）R^{14}、－OC（＝O）OR^{14}、テトラゾリル、イミダゾール、－S（＝O）$_2$N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}S（＝O）$_2R^{14}$、－C（＝O）NR^{15}S（＝O）$_2R^{14}$、－S（＝O）$_2NR^{15}$C（＝O）R^{14}、－CH_2N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）R^{14}、－C（＝O）N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）OR^{14}、－OC（＝O）N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）N（R^{12}）$_2$、－C（＝NH）NH_2、－NHC（＝NH）NH_2、－C（＝O）NHC（＝NH）NH_2、－S（＝O）$_2$OH、あるいは－OP（＝O）（OR_{15}）$_2$であり；
あるいは、R^{10}は－$L^2-L^3-L^4-R^{13}$であり；
L^2は存在しないか、置換または非置換のC_1-C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1-C_6ヘテロアルキレンであり；
L^3は存在しないか、－O－、－S－、－S（＝O）－、－S（＝O）$_2$－、－NR^{15}－、－C（＝O）－、－C（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}C（＝O）－、－C（＝O）O－、－OC（＝O）－、－OC（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}C（＝O）NR^{15}－、－NR^{15}C（＝O）O－、－OP（＝O）（OR_{15}）O－、あるいは－（OCH_2CH_2）$_r$－であり、rは１または２であり；
L^4は置換または非置換のC_1-C_6アルキレン、あるいは置換または非置換のC_1-C_6ヘテロアルキレンであり；
R^{13}はH、－CN、－OH、－N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}S（＝O）$_2R^{14}$、－S（＝O）$_2$N（R^{12}）$_2$、－SR^{12}、－S（＝O）R^{14}、－S（＝O）$_2R^{14}$、－SO_3H、－OP（＝O）（OR_{15}）$_2$、－C（＝O）R^{14}、－OC（＝O）R^{14}、－CO_2H、－CO_2R^{14}、－OC（＝O）OR^{14}、－NR^{15}C（＝O）R^{14}、－C（＝O）N（R^{12}）$_2$、－NR^{15}C（＝O）OR^{14}、－OC（＝O）N（R^{12}）$_2$、置換または非置換のC_1-C_6アルキル、置換または非置換のC_1-C_6アルコキシ、置換または非置換のC_1-C_6ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{11}はH、D、あるいは－CH_3であり、あるいは、R^9とR^{11}は一体となって、－CH_2－または－CH_2CH_2－である架橋を形成し；
R^{12}はそれぞれ独立して、H、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{14}はC_1-C_4アルキル、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；
R^{15}はHあるいは置換または非置換のC_1-C_6アルキルであり；
R^{16}はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、－CN、－OH、－N（R^{15}）$_2$、－NR^{15}S（＝O）$_2$（C_1-C_4アルキル）、－S（C_1-C_4アルキル）、－S（＝O）$_2$（C_1-C_4アルキル）、－C（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－OC（＝O）（C_1-C_4アルキル）、－CO_2H、－CO_2（C_1-C_4アルキル）、－NR^{15}C（＝O）

（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{15}）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、置換または非置換の単環式のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり；

ｎは０、１、または２である。

【０１０９】

実施形態の任意のあるいはすべてについて、置換基は列挙された代替物の部分集合の中から選択される。

【０１１０】

例えば、いくつかの実施形態では、ｍは０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｍは０または１である。いくつかの実施形態では、ｍは０である。いくつかの実施形態では、ｎは０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｎは０、１、または２である。いくつかの実施形態において、ｎは０である。

【０１１１】

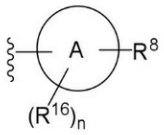
いくつかの実施形態において、環Ａは、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、あるいはイソキサゾリルである、５員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Ａはチアゾリルである。いくつかの実施形態では、環Ａはオキサゾリルである。いくつかの実施形態において、環Ａはピラゾリル、ピロリル、あるいはオキサジアゾリルである、５員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Ａはピラゾリルである。いくつかの実施形態では、環Ａはイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、あるいはチアジアゾリルである、５員のヘテロアリールである。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、

【０１１３】

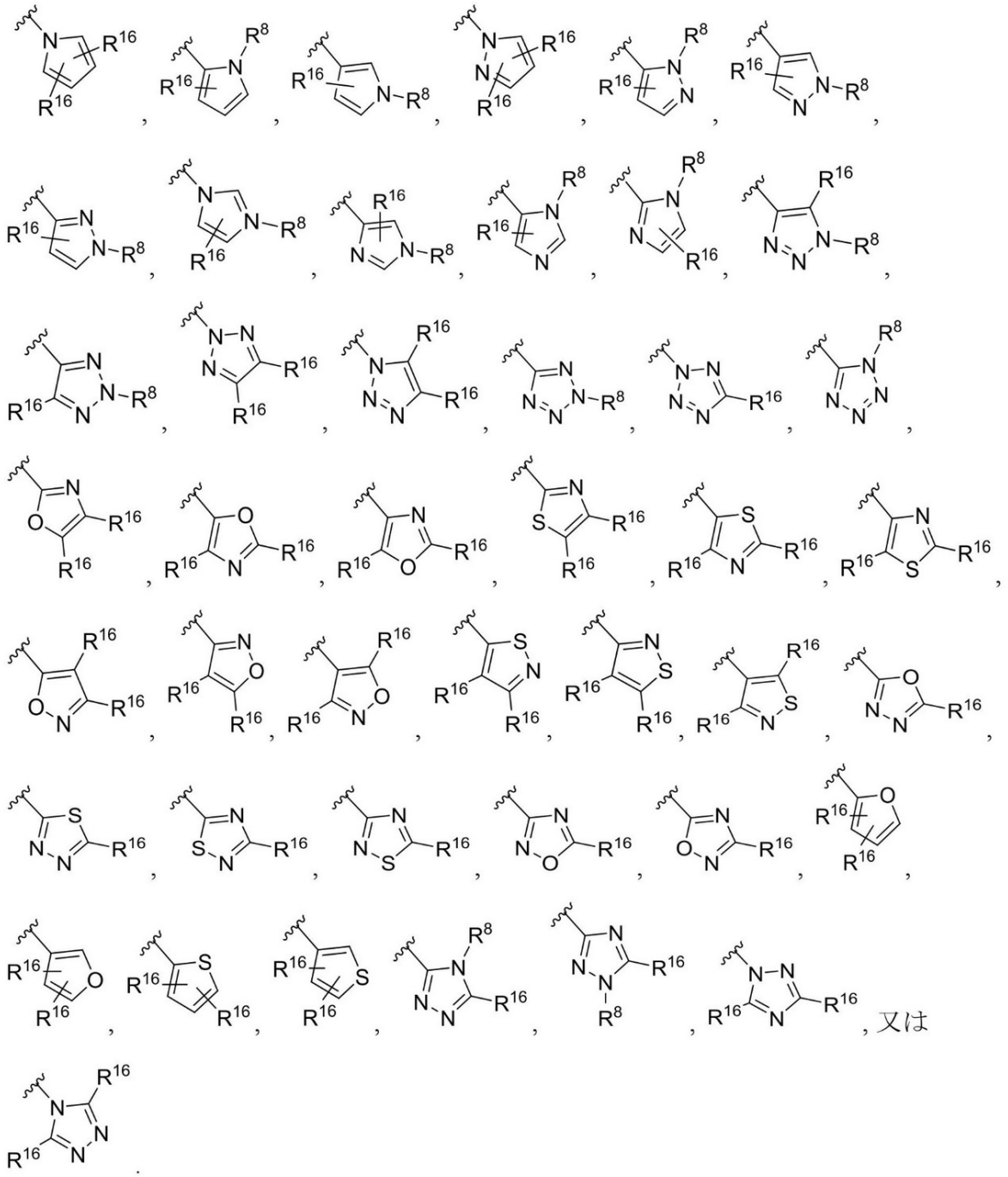
【化４】



は、

【０１１４】

【化５】



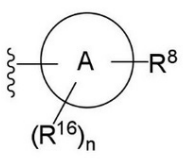
である。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、

【０１１６】

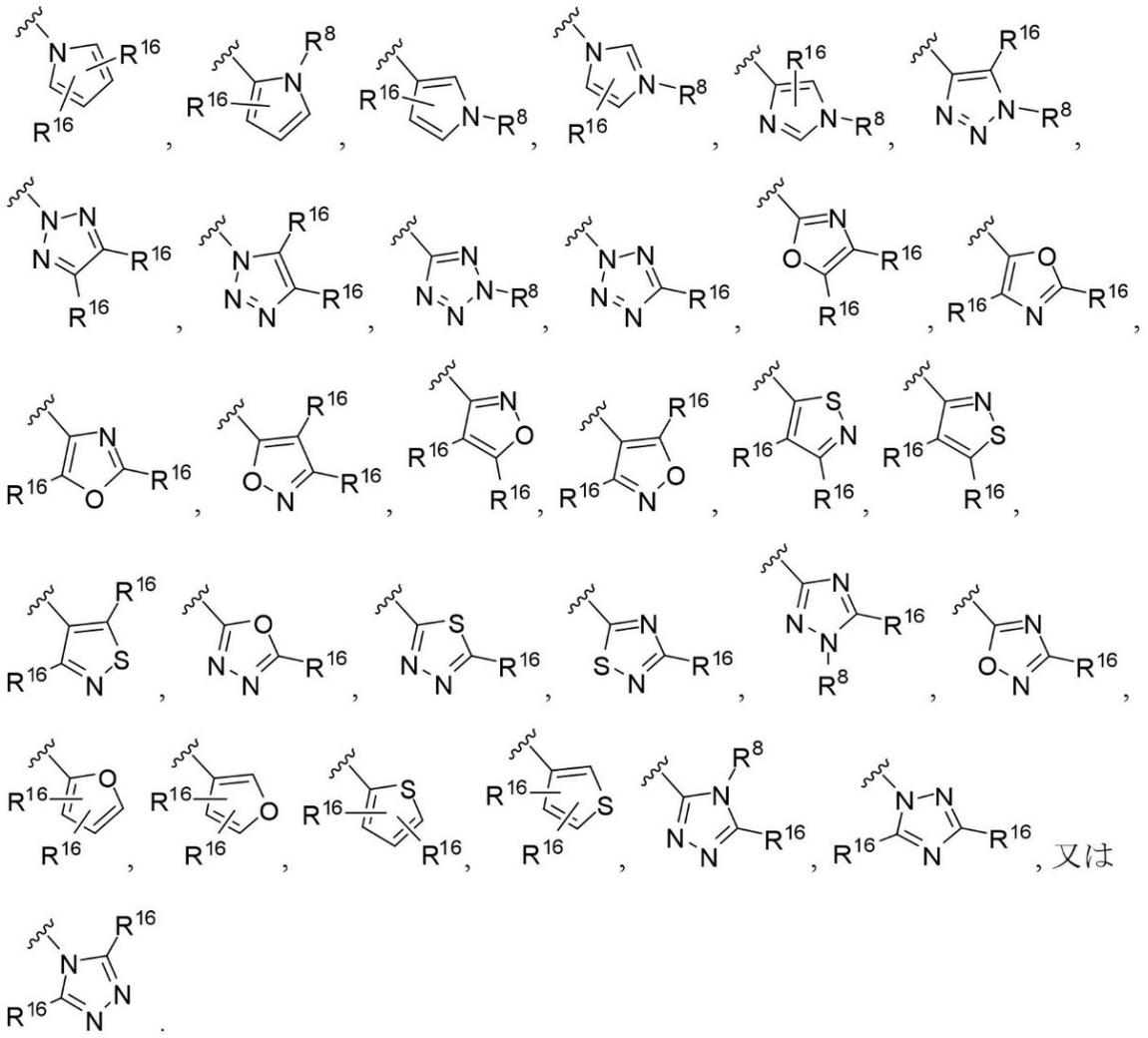
【化６】



は、

【０１１７】

【化７】



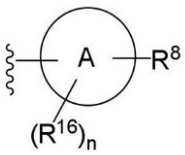
である。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、

【０１１９】

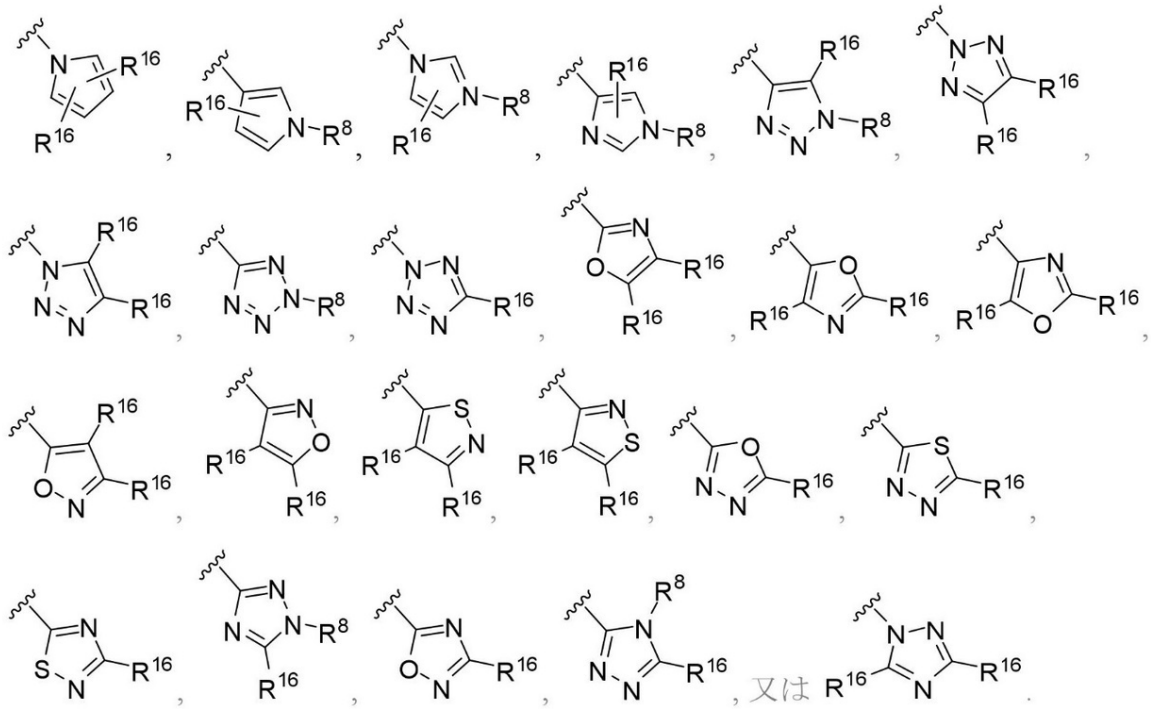
【化８】



は、

【０１２０】

【化９】



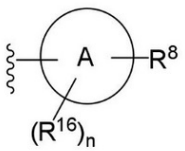
である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、

【０１２２】

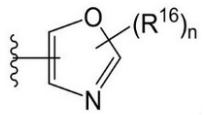
【化１０】



は、

【０１２３】

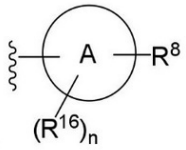
【化１１】



である。いくつかの実施形態では、

【０１２４】

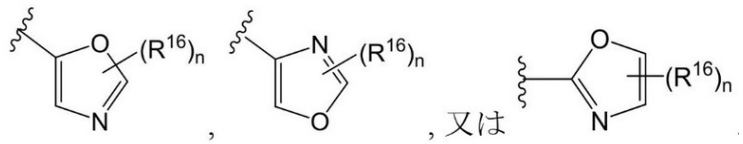
【化１２】



は、

【０１２５】

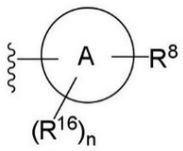
【化１３】



である。いくつかの実施形態では、

【０１２６】

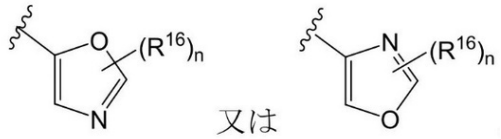
【化１４】



は、

【０１２７】

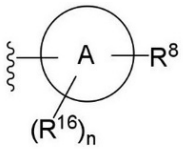
【化１５】



である。いくつかの実施形態では、

【０１２８】

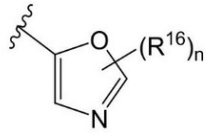
【化１６】



は、

【０１２９】

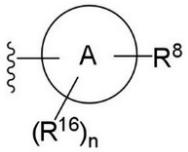
【化１７】



である。いくつかの実施形態では、

【０１３０】

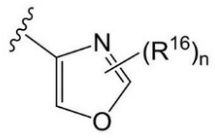
【化１８】



は、

【０１３１】

【化１９】



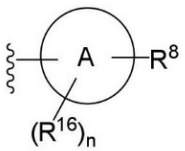
である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、

【０１３３】

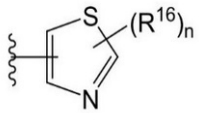
【化２０】



は、

【０１３４】

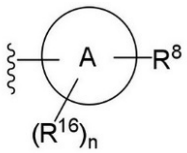
【化２１】



である。いくつかの実施形態では、

【０１３５】

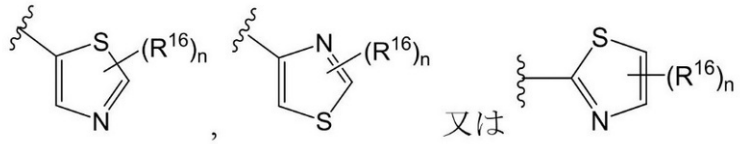
【化２２】



は、

【０１３６】

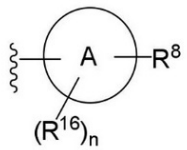
【化２３】



である。いくつかの実施形態では、

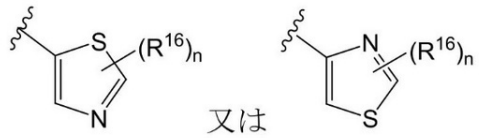
【０１３７】

【化２４】

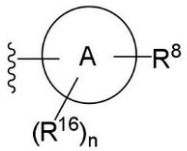


は、

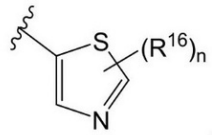
【０１３８】
【化２５】



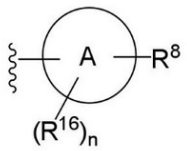
である。いくつかの実施形態では、
【０１３９】
【化２６】



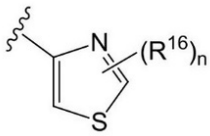
は、
【０１４０】
【化２７】



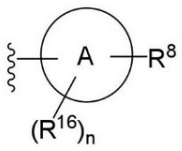
である。いくつかの実施形態では、
【０１４１】
【化２８】



は、
【０１４２】
【化２９】

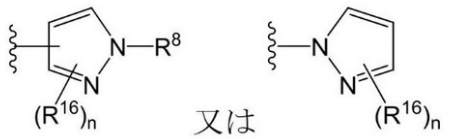


である。
【０１４３】
いくつかの実施形態において、
【０１４４】
【化３０】

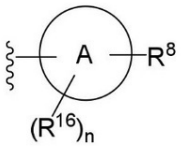


は、

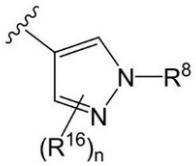
【０１４５】
【化３１】



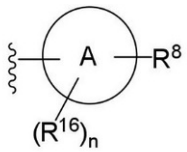
である。いくつかの実施形態では、
【０１４６】
【化３２】



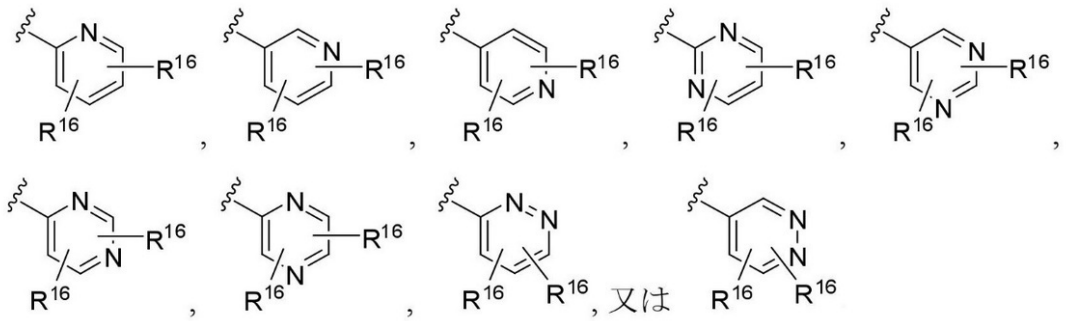
は、
【０１４７】
【化３３】



である。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、
【０１４９】
【化３４】

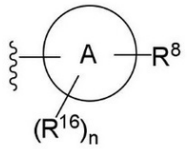


は、
【０１５０】
【化３５】



である。いくつかの実施形態では、
【０１５１】

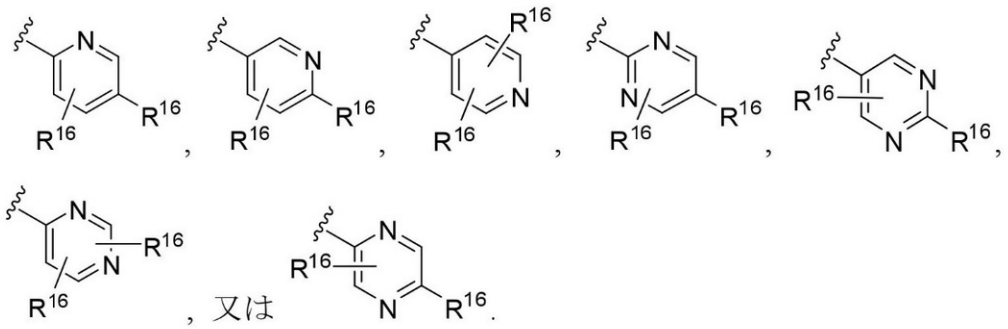
【化３６】



は、

【０１５２】

【化３７】



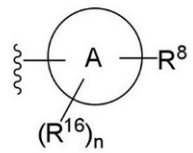
である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、

【０１５４】

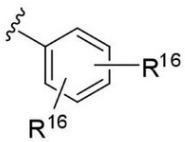
【化３８】



は、

【０１５５】

【化３９】



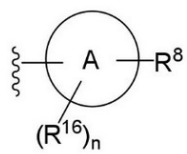
である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、

【０１５７】

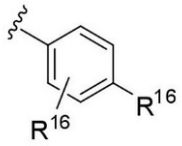
【化４０】



は、

【０１５８】

【化４１】



である。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、Ｙは－ＣＲ^{10}Ｒ^{11}－である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、Ｌは、存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＲ^{15}－、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［１．１．１］ペンチレンである。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、Ｌは存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{15}－、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＲ^{15}－、シクロプロピレン、シクロブチレン、あるいはビシクロ［１．１．１］ペンチレンである。いくつかの実施形態では、Ｌは存在しないか、あるいは、－Ｃ≡Ｃ－である。いくつかの実施形態では、Ｌは存在しない。いくつかの実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－である。

【０１６２】

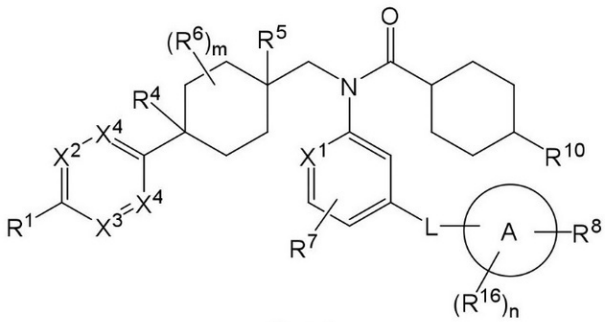
いくつかの実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｈであり；Ｒ^{11}はＨであり、あるいは、Ｒ^{9}とＲ^{11}は一体となって、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である架橋を形成する

【０１６３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し：

【０１６４】

【化４２】



式 (II).

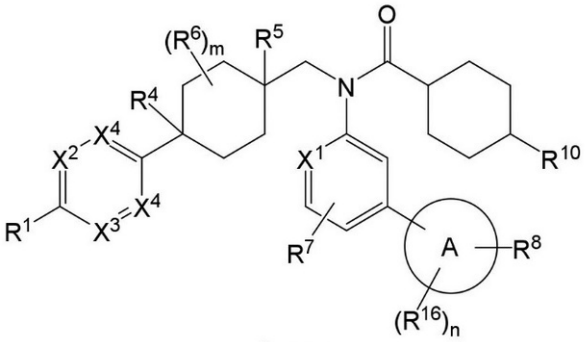
【０１６５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｈであり；Ｒ^{5}はＨであり、あるいは、Ｒ^{4}とＲ^{5}は一体となって、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である架橋を形成する。

【０１６６】

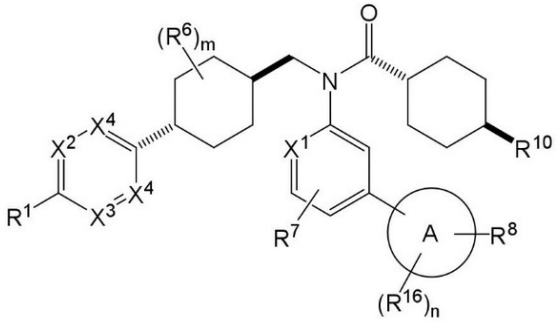
いくつかの実施形態では、Ｌは存在しない。

【０１６７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：
【０１６８】
【化４３】



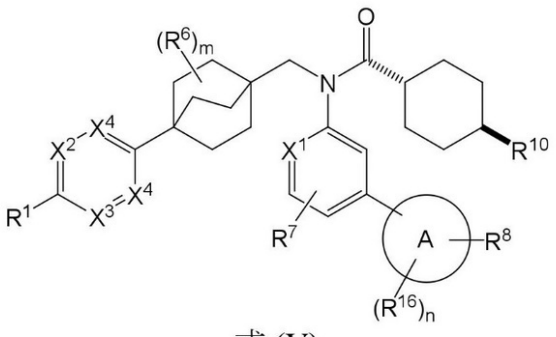
式 (III)

【０１６９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）の構造、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：
【０１７０】
【化４４】



式 (IV)

【０１７１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｖ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：
【０１７２】
【化４５】



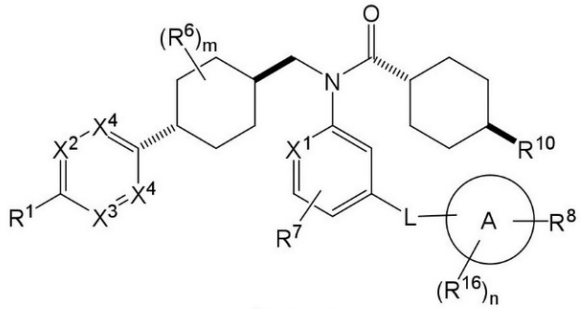
式 (V)

【０１７３】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩ）の構造、あるいはその薬

学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：

【０１７４】

【化４６】



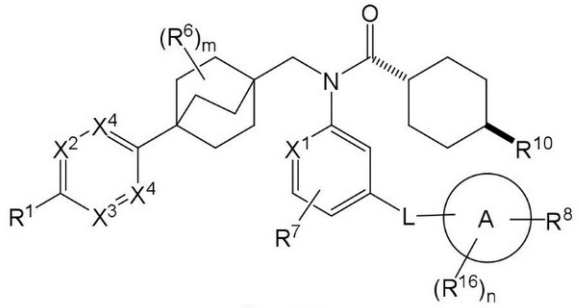
式 (VII)

【０１７５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：

【０１７６】

【化４７】



式 (VIII).

【０１７７】

いくつかの実施形態において、R^{10}は－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、C_1－C_6ヘテロアルキル、－CO_2H、－Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^{14}、－$NR^{15}S$（＝Ｏ）$_2R^{14}$、－$CH_2N(R^{12})_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^{12})_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）OR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ$(R^{12})_2$、－NR^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^{12})_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、あるいは－ＯＰ（＝Ｏ）$(OR_{15})_2$であり；あるいは、R^{10}は－L^2－L^3－L^4－R^{13}であり；L^2は存在しないか、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－CH_2OCH_2－、－CH_2SCH_2－、あるいは－CH_2NHCH_2であり；L^3は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）(OR_{15})Ｏ－、あるいは－$(OCH_2CH_2)_r$－であり、ｒは１または２であり；L^4は－CH_2－、－CH_2CH_2－、－ＣＨ（CH_3）－、－CH_2CH（ＯＨ）－、－ＣＨ（CH_2OH）－、－ＣＨ（CH_2OH）CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－CH_2CH（ＯＨ）CH_2－、－CH_2CH（CH_3）－、－CH_2OCH_2－、－$CH_2OCH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2OCH_2$－、－$CH_2CH_2OCH_2CH_2$－、－CH_2SCH_2－、－$CH_2SCH_2CH_2$－、－CH_2NHCH_2－、あるいは－$CH_2NHCH_2CH_2$－である。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、R^{10}は、－CH_2OH、C_1－C_6ヘテロアルキル、－CO_2H、－Ｃ（＝Ｏ）R^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）R^{14}、－ＯＣ（

＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、あるいは－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$であり；あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{13}であり；Ｌ^{2}は存在しないか、または－ＣＨ$_2$－であり、Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－であり；Ｌ^{4}は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、あるいは－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$－である。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{14}はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、一置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、一置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、一置換または非置換のフェニル、一置換または非置換のベンジル、一置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{14}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、置換または非置換のテトラヒドロチオピラニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、あるいは置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{10}は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、あるいは－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$であり；あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{13}であり；Ｌ^{2}は存在しないか、または－ＣＨ$_2$－であり、Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－であり；Ｌ^{4}は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、あるいは－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$－であり；Ｒ^{14}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、置換または非置換のテトラヒドロチオピラニル、置換または非置換のモルホリニル、あるいは、置換または非置換のピペラジニルである。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{14}はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、あるいは置換または非置換のピペリジニルである。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{13}は、Ｈ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$

ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}は－ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、あるいは－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$である。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{10}は－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＮＲ^{15}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{14}、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ、あるいは－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ$_{15}$）$_2$であり；あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{13}であり；Ｌ^{2}は存在しないか、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＳＣＨ$_2$－、あるいは－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$であり；Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＲ１０－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＰ（ＣＨ$_2$）Ｏ－、あるいは－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ）$_r$－であり、ｒは１または２であり；Ｌ^{4}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＳＣＨ$_2$　－、－ＣＨ$_2$ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$　－、－あるいは（ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$）－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、あるいは－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$であり；あるいは、Ｒ^{10}は－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{13}であり；Ｌ^{2}は存在しないか、または－ＣＨ$_2$－であり、Ｌ^{3}は存在しないか、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、または－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－であり；Ｌ^{4}は－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{13}は、Ｈ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}は－ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{14}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＮＲ^{15}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}、あるいは－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$である。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、２以下のＸ^2、Ｘ^3、Ｘ^4、Ｘ^{4}がＮである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、両方のX^{4}がNである場合、X^{2}はCR^{2}であり、X^{3}はCR^{3}であり、あるいは、１つのX^{4}がNであり、もう一方のX^{4}がCHである場合、X２とX３のうちの１つだけがNである。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、X^2、X^3、X^4、X４を含む６員環は、環中に２以下のN原子を有する。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、X^{2}はCR^{2}であり；X^{3}はCR^{3}またはNであり；X^{4}はそれぞれCHであり；あるいは、X^{4}はそれぞれNであり；あるいは、１つのX^{4}はNであり、もう一方のX^{4}はCHである。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、X^{2}はCR^{2}であり；X^{3}はCR^{3}であり；X^{4}はそれぞれCHであり；あるいは、X^{4}はそれぞれNであり；あるいは、１つのX^{4}はNであり、もう一方のX^{4}はCHである。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、X^{2}はCR^{2}であり；X^{3}はCR^{3}であり；X^{4}はそれぞれCHである。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、X^{2}はCR^{2}であり；X^{3}はCR^{3}であり；X^{4}はそれぞれNであり；あるいは、１つのX^{4}はNであり、もう一方のX^{4}はCHである。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、X^{2}はCR^{2}であり；X^{3}はNであり；X^{4}はそれぞれCHであり；あるいは、X^{4}はそれぞれNであり；あるいは、１つのX^{4}はNであり、もう一方のX^{4}はCHである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、R^{1}はH、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH$_2$、－NH（CH$_3$）、－N（CH$_3$）$_2$、－NHS（＝O）$_2$CH$_3$、－OC（＝O）CH$_3$、－CO$_2$H、－CO$_2$CH$_3$、－NHC（＝O）CH$_3$、－CH$_3$、－CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$CH$_3$、－CH（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH（CH$_3$）$_2$、－C（CH$_3$）$_3$、－OCH$_3$、－OCH$_2$CH$_3$、－OCH（CH$_3$）$_2$、－SCH$_3$、－SCH$_2$CH$_3$、－SCH（CH$_3$）$_2$、－S（＝O）CH$_3$、－S（＝O）CH$_2$CH$_3$、－S（＝O）CH（CH$_3$）$_2$、－S（＝O）$_2$CH$_3$、－S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_3$、－S（＝O）$_2$CH（CH$_3$）$_2$、－CD$_3$、－OCD$_3$、－CH$_2$F、－CHF$_2$、－CF$_3$、－CH$_2$CF$_3$、－OCH$_2$F、－OCHF$_2$、－OCF$_3$、－OCH$_2$CF$_3$、－CH$_2$OH、－CH$_2$OCH$_3$、－CH$_2$OCH$_2$CH$_3$、－CH$_2$NH$_2$、－CH$_2$NHCH$_3$、または－CH$_2$N（CH$_3$）$_2$であり；R^{2}はH、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH$_2$、－NH（CH$_3$）、－N（CH$_3$）$_2$、－NHS（＝O）$_2$CH$_3$、－OC（＝O）CH$_3$、－CO$_2$H、－CO$_2$CH$_3$、－NHC（＝O）CH$_3$、－CH$_3$、－CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH$_2$CH$_3$、－CH（CH$_3$）$_2$、－CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、－CH$_2$CH（CH$_3$）$_2$、－C（CH$_3$）$_3$、－OCH$_3$、－OCH$_2$CH$_3$、－OCH（CH$_3$）$_2$、－SCH$_3$、－SCH$_2$CH$_3$、－SCH（CH$_3$）$_2$、－S（＝O）CH$_3$、－S（＝O）CH$_2$CH$_3$、－S（＝O）CH（CH$_3$）$_2$、－S（＝O）$_2$CH$_3$、－S（＝O）$_2$CH$_2$CH$_3$、－S（＝O）$_2$CH（CH$_3$）$_2$、－CD$_3$、－OCD$_3$、－CH$_2$F、－CHF$_2$、－CF$_3$、－CH$_2$CF$_3$、－OCH$_2$F、－OCHF$_2$、－OCF$_3$、－OCH$_2$CF$_3$、－CH$_2$OH、－CH$_2$OCH$_3$、－CH$_2$OCH$_2$CH$_3$、－CH$_2$NH$_2$、－CH$_2$NHCH$_3$、または－CH$_2$N（CH$_3$）$_2$であり；あるいは、R^{1}とR^{2}は、介在する原子と一体となって、環に０－３のN原子と０－２のOまたはS原子を有する、置換または非置換の縮合５または６員環を形成し、すなわち、置換または非置換のジヒドロフラニル、置換または非置換のジオキソリル、置換または非置換のフラニル、置換または非置換のチエニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換

のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、置換または非置換のイソチアゾリル、置換または非置換のジヒドロピロリル、置換または非置換のピリジニル、置換または非置換のピリミジニル、置換または非置換のピラジニル、置換または非置換のピリダジニル、あるいは置換または非置換のジオキシニルであり；R^3は、H、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－NHS（＝O）$_2CH_3$、－OC（＝O）（CH_3）、－CO_2H、－CO_2CH_3、－NHC（＝O）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、あるいは－$CH_2N(CH_3)_2$である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、R^1はH、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、NHS（＝O）$_2CH_3$、－OC（＝O）CH_3、－CO_2H、－CO_2CH_3、－NHC（＝O）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、または－$CH_2N(CH_3)_2$であり；R^2は、H、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－NHS（＝O）$_2CH_3$、－OC（＝O）（CH_3）、－CO_2H、－CO_2CH_3、－NHC（＝O）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、あるいは－$CH_2N(CH_3)_2$であり；あるいは、R^1とR^2は、介在する原子と一体となって、環に０－３のN原子と０－２のOまたはS原子を有する、置換または非置換の縮合５員環を形成し、すなわち、置換または非置換のジヒドロフラニル、置換または非置換のジオキソリル、置換または非置換のフラニル、置換または非置換のチエニル、置換または非置換のピロリル、置換または非置換のオキサゾリル、置換または非置換のチアゾリル、置換または非置換のイミダゾリル、置換または非置換のピラゾリル、置換または非置換のトリアゾリル、置換または非置換のイソキサゾリル、あるいは置換または非置換のイソチアゾリルであり；R^3は、H、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－NHS（＝O）$_2CH_3$、－OC（＝O）（CH_3）、－CO_2H、－CO_2CH_3、－NHC（＝O）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、あるいは－$CH_2N(CH_3)_2$である。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、R^1はH、D、F、Cl、－CN、－OH、－NH_2、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－CH_3、－CH_2CH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－SCH_3、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、あるいは－OCH_2CF_3であり；R

^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{3}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、あるいは－ＯＣＦ$_3$である。

【０２００】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいは－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり、Ｒ^{3}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、あるいは－ＯＣＦ$_3$である。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいはＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、あるいは－ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{3}はＨである。

【０２０２】

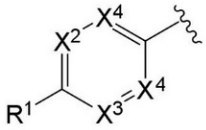
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、あるいはＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{2}はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、あるいは－ＣＦ$_3$であり；Ｒ^{3}はＨである。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、

【０２０４】

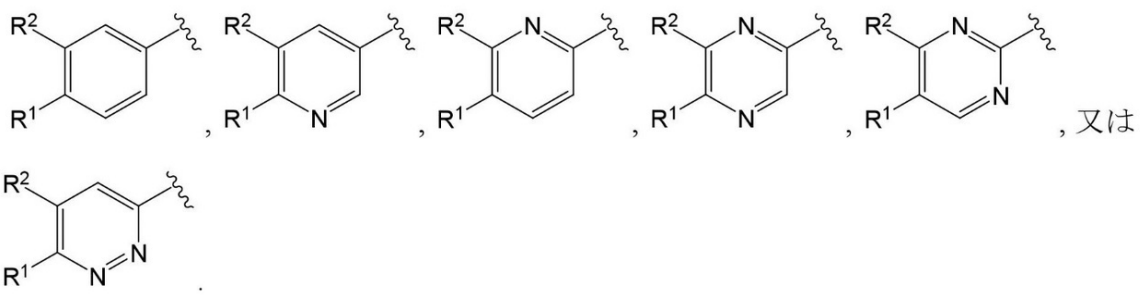
【化４８】



は、

【０２０５】

【化４９】



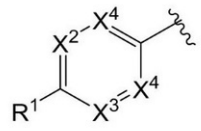
である。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、

【０２０７】

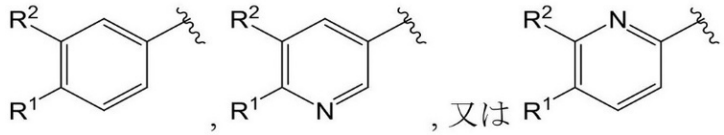
【化５０】



は、

【０２０８】

【化５１】



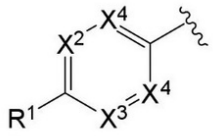
である。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、

【０２１０】

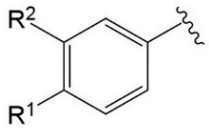
【化５２】



は、

【０２１１】

【化５３】



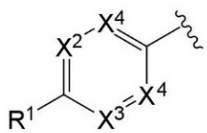
である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、

【０２１３】

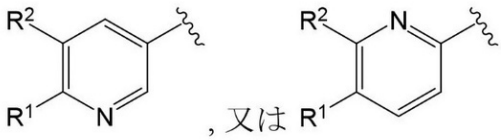
【化５４】



は、

【０２１４】

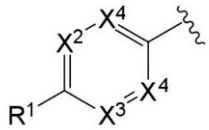
【化５５】



である。いくつかの実施形態では、

【０２１５】

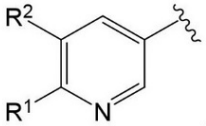
【化５６】



は、

【０２１６】

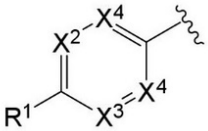
【化５７】



である。いくつかの実施形態では、

【０２１７】

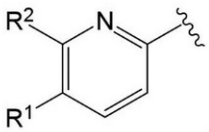
【化５８】



は、

【０２１８】

【化５９】



である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、X^2はＮであり；

X^3はＮであり；

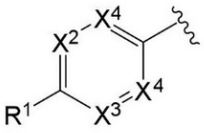
X^4はそれぞれＣＨである。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、

【０２２１】

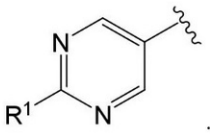
【化６０】



は、

【０２２２】

【化６１】



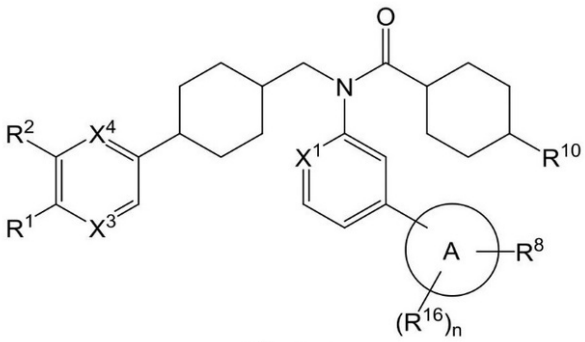
である。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式（ＩＸ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：

【０２２４】

【化６２】



式 (IX).

【０２２５】

いくつかの実施形態では、R^1はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCH(CH_3)_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、または－$CH_2N(CH_3)_2$である。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、R^1はＨ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－CH_3、－CH_2CH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、あるいは－OCH_2CF_3である。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、R^1は－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－CH_3、－OCH_3、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、あるいはＯCH_2CF_3である。

【０２２８】
いくつかの実施形態では、R^8はＨ、Ｄ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨＣＨ$_3$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、あるいは置換または非置換のテトラヒドロチオピラニルである。

【０２２９】
いくつかの実施形態では、R^8はＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨＦＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、あるいは置換または非置換のテトラヒドロピラニルである。

【０２３０】
いくつかの実施形態において、R^8はＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、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、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、あるいはテトラヒドロピラニルである。

【０２３１】
いくつかの実施形態では、R^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^{12}はそれぞれ独立してＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、あるいは置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{12}はそれぞれＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。

【０２３２】
いくつかの実施形態において、２つのR^{12}がＮ原子に結合している場合、１つのR^{12}は独立して、Ｈあるいは Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルであり、もう一方のR^{12}はＨ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$重水素化アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、置換または非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、置換または非置換のＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

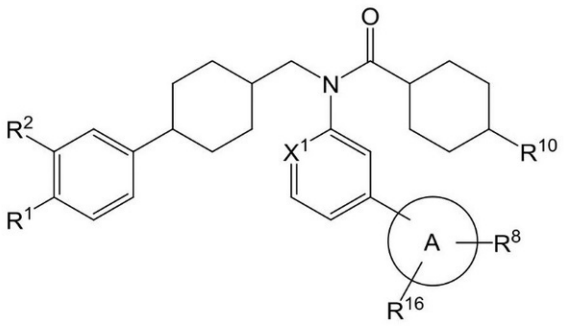
【０２３３】
いくつかの実施形態において、２つのR^{12}がＮ原子に結合している場合、１つのR^{12}は独立して、ＨあるいはC_1-C_4アルキルであり、もう一方のR^{12}はＨ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、２つのR^{12}がＮ原子に結合している場合、１つのR^{12}はＨあるいはC_1-C_4アルキルであり、もう一方のR^{12}はＨ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、２つのR^{12}がＮ原子に結合している場合、１つのR^{12}は独立してＨあるいはC_1-C_4アルキルであり、もう一方のR^{12}はＨ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、あるいは、置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、２つのR^{12}がＮ原子に結合している場合、１つのR^{12}は独立してＨあるいはC_1-C_4アルキルであり、もう一方のR^{12}はＨ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、あるいは置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキルである。
【０２３４】
いくつかの実施形態では、R^{14}は、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4重水素化アルキル、C_1-C_4フルオロアルキル、C_1-C_4ヘテロアルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。
【０２３５】
いくつかの実施形態では、R^{14}は、C_1-C_4アルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R^{14}は、C_1-C_4アルキル、置換または非置換のC_3-C_6シクロアルキル、置換または非置換のC_2-C_6ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、置換または非置換のベンジル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、R^{14}はC_1-C_4アルキルである。
【０２３６】
いくつかの実施形態では、R^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、$-NHS(=O)_2CH_3$、$-S(=O)_2CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、－Ｃ Ｈ（CH_3）$_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、－Ｃ（CH_3）$_3$、$-CH=CH_2$、$-CH=CHCH_3$、$-C\equiv CH$、$-C\equiv CCH_3$、$-C\equiv CCH_2CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$、$-CD_3$、$-OCD_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-OCH_2F$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、または$-CH_2N(CH_3)_2$、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換のシクロブチル、置換または非置換のシクロペンチル、置換または非置換のシクロヘキシル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のテトラヒドロフラニル、置換または非置換のテトラヒドロピラニル、置換または非置換のテトラヒドロチオピラニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、あるいは置換または非置換のピペラジニルである。

【０２３７】
いくつかの実施形態では、R^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－Ｎ（CH_3）$_2$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3、－CO_2H、－CO_2CH_3、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_3、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－Ｃ（CH_3）$_3$、－$CH=CH_2$、－$CH=CHCH_3$、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣCH_3、－Ｃ≡ＣCH_2CH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$、－CD_3、－OCD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－OCH_2F、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$CH_2OCH_2CH_3$、－CH_2NH_2、－CH_2NHCH_3、または－$CH_2N(CH_3)_2$、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、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、あるいはピペラジニルである。

【０２３８】
いくつかの実施形態では、R^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－CH_2CH_3、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）$_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$、－SCH_3、－SCH_2CH_3、－ＳＣＨ（CH_3）$_2$、－CD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、置換または非置換のシクロプロピル、あるいは置換または非置換のシクロブチルである。いくつかの実施形態では、R^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－CH_2CH_3、－ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）$_3$、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$、－CD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、置換または非置換のシクロプロピル、あるいは置換または非置換のシクロブチルである。いくつかの実施形態では、R^{16}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、－CH_3、－CH_2CH_3、－CD_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、または－CH_2CF_3である。

【０２３９】
いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式（Ｘ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：

【０２４０】
【化６３】

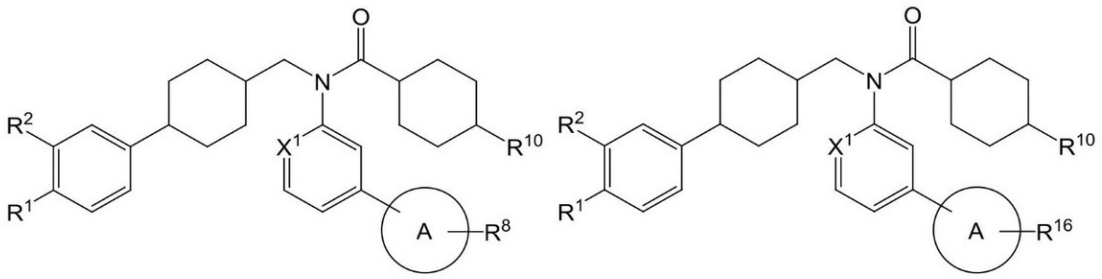


式 (X).

【０２４１】
いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式（ＸＩ）または式（ＸＩＩ）の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する：

【０２４２】

【化６４】



式 (XI)　　式 (XII).

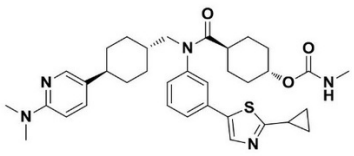
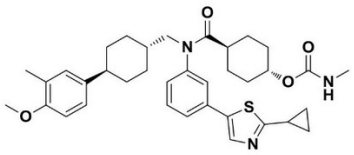
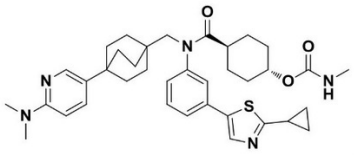
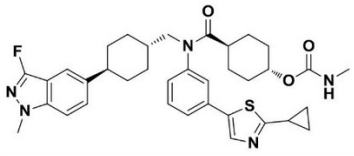
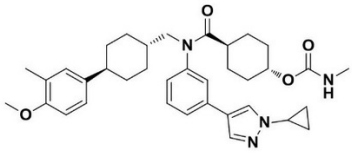
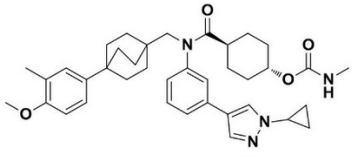
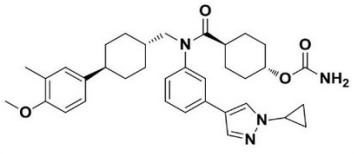
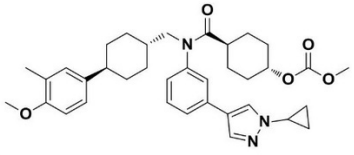
【０２４３】
様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【０２４４】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、表１と表２に記載される化合物を含む。

【０２４５】

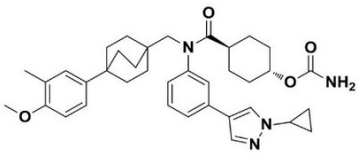
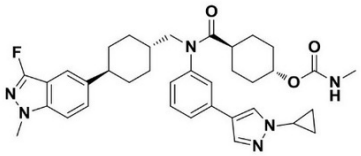
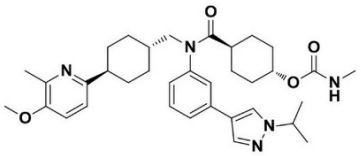
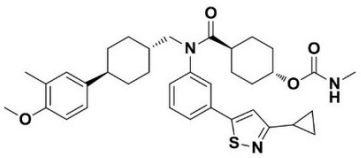
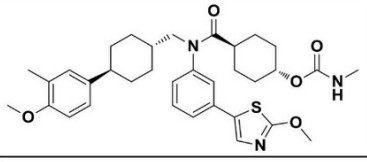
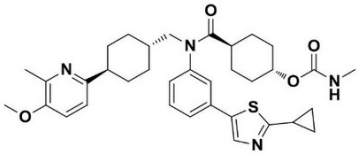
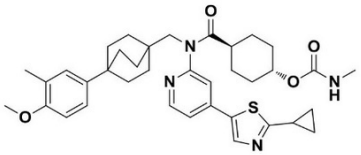
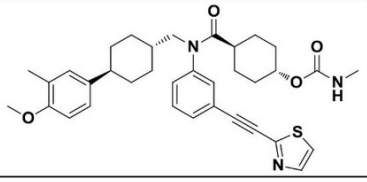
【表１－１】

表 1.

化合物 No	構造	化学名
1		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
1.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
1.02		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート
1.03		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
1.04		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
1.05		4-((3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート
1.06		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル カルバメート
1.07		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルメチルカーボネート

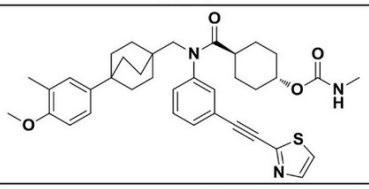
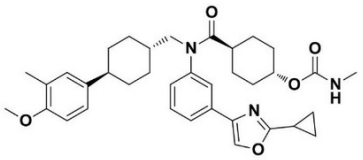
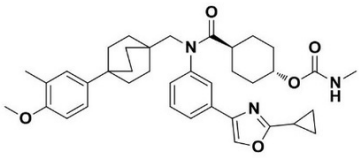
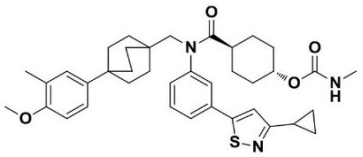
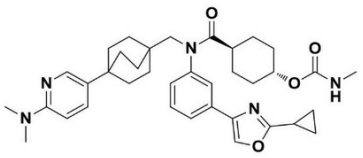
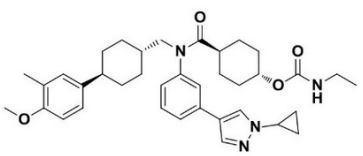
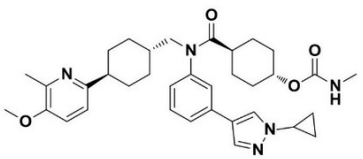
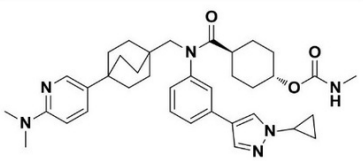
【０２４６】

【表１－２】

化合物 No	構造	化学名
1.08		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-カルバメート
1.09		*トランス*-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
1.10		*トランス*-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
2		*トランス*-4-((3-(3-シクロプロピルイソチアゾール-5-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
2.01		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
2.02		*トランス*-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
2.03		4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-メチルカルバメート
2.04		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(チアゾール-2-イルエチニル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

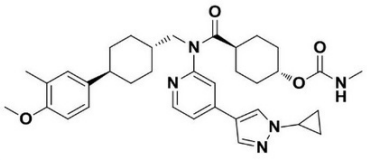
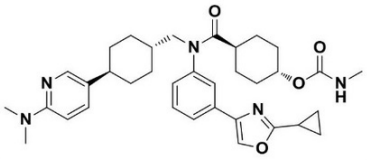
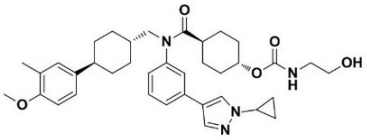
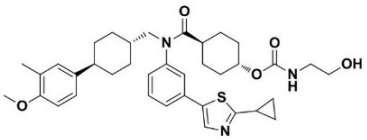
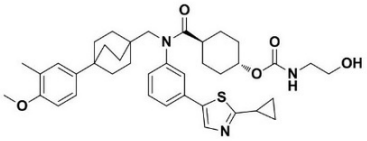
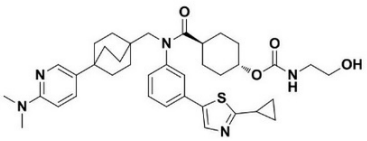
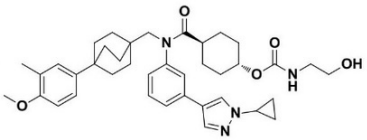
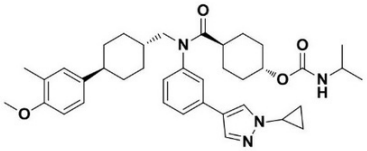
【０２４７】

【表１－３】

化合物 No	構造	化学名
2.05		4-(((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)(3-(チアゾール-2-イルエチニル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-メチルカルバメート
2.06		*トランス*-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
2.07		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-メチルカルバメート
2.08		4-((3-(3-シクロプロピルイソチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-メチルカルバメート
3		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート
3.01		*トランス*-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルエチルカルバメート
3.02		*トランス*-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
3.03		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル *トランス*-メチルカルバメート

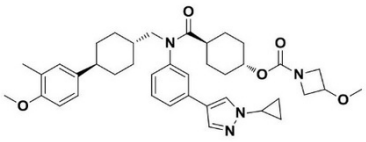
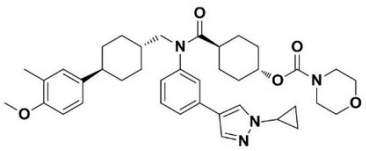
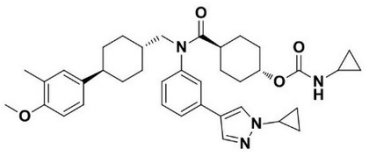
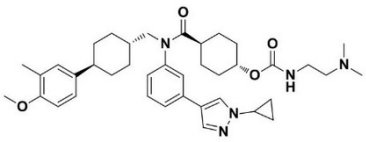
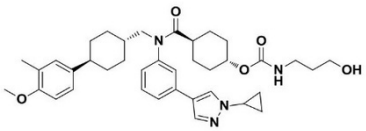
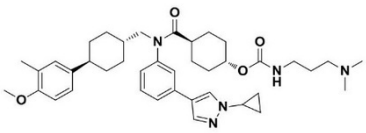
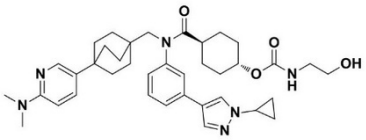
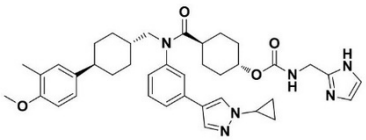
【０２４８】

【表１－４】

化合物 No	構造	化学名
3.04		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
3.05		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
4		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.02		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート
4.03		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート
4.04		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート
4.05		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルイソプロピルカルバメート

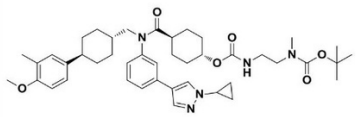
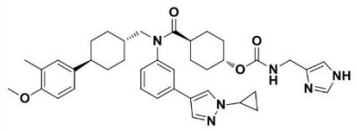
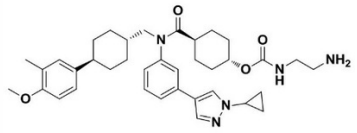
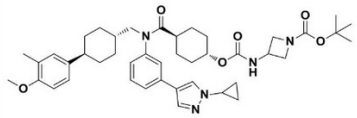
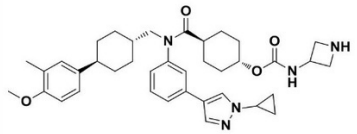
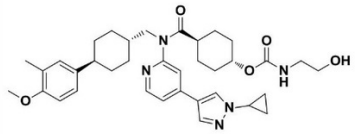
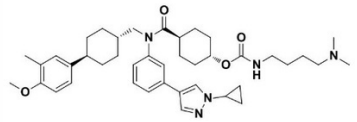
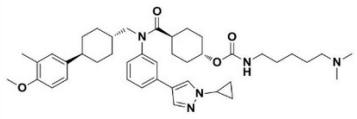
【０２４９】

【表１－５】

化合物 No	構造	化学名
4.06		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
4.07		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルモルホリン-4-カルボン酸塩
4.08		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルシクロプロピルカルバメート
4.09		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート
4.10		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
4.11		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルバメート
4.12		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)トランス-カルバメート
4.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((1*H*-イミダゾール-2-イル)メチル)カルバメート

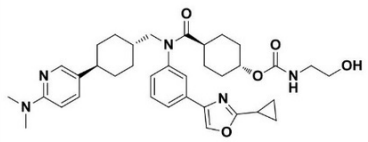
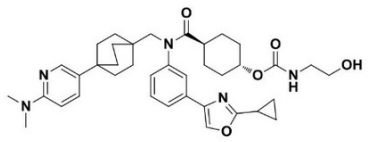
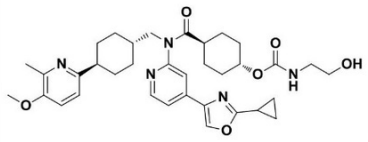
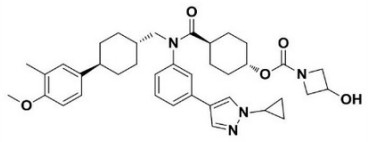
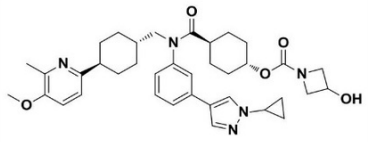
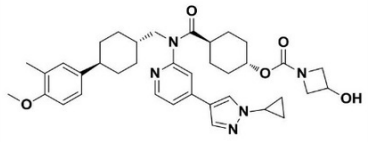
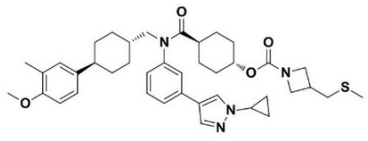
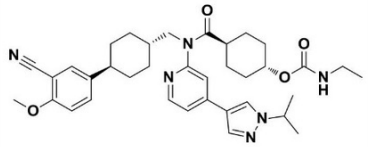
【０２５０】

【表１－６】

化合物 No	構造	化学名
4.14		*tert*-ブチル (2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)エチル)(メチル)カルバメート
4.15		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((1*H*-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバメート
4.16		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-アミノエチル)カルバメート
4.17		*tert*-ブチル 3-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
4.18		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルアゼチジン-3-イルカルバメート
4.19		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.20		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (4-(ジメチルアミノ)ブチル)カルバメート
4.21		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (5-(ジメチルアミノ)ペンチル)カルバメート

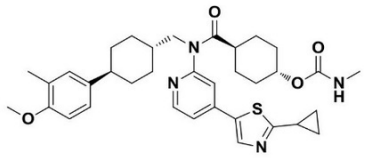
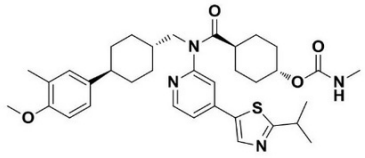
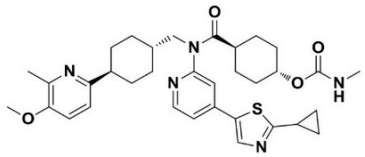
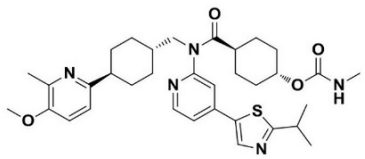
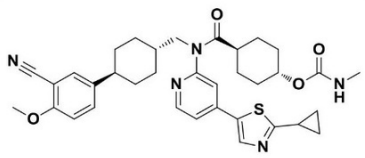
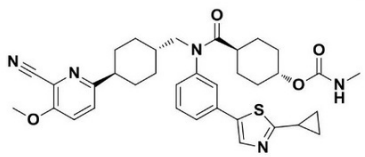
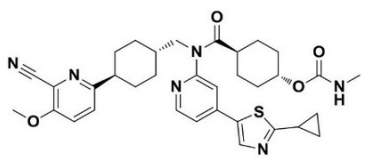
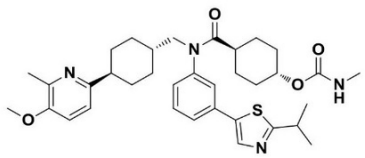
【０２５１】

【表１－７】

化合物 No	構造	化学名
4.22		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.23		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.24		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
4.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
4.26		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
4.27		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
4.28		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルチオ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
5		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート

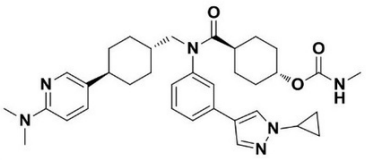
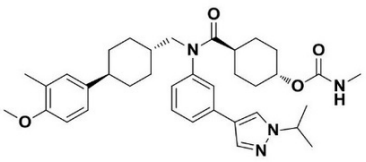
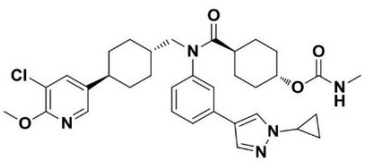
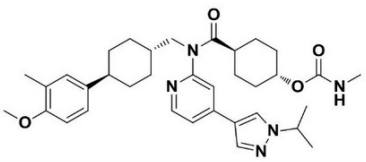
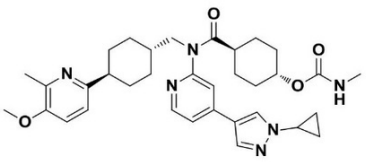
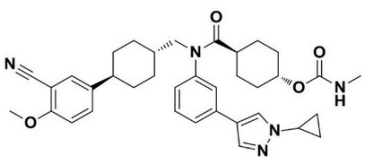
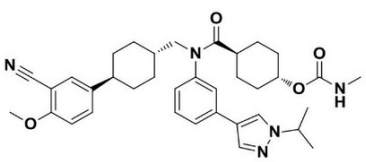
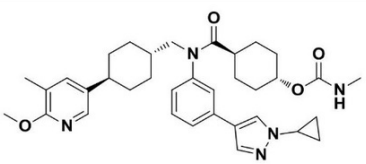
【０２５２】

【表１－８】

化合物 No	構造	化学名
5.01		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.02		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.03		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.04		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.05		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.06		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.07		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.08		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

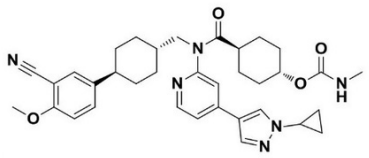
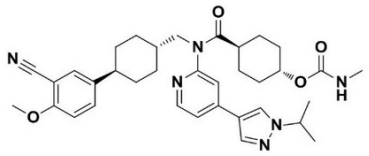
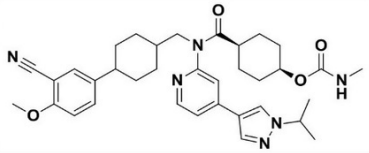
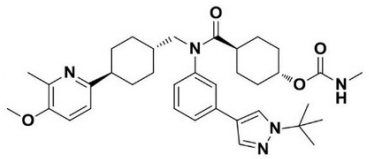
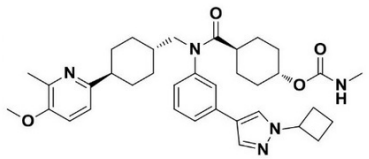
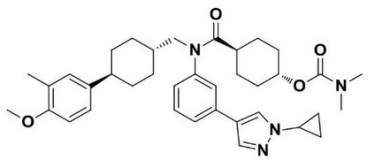
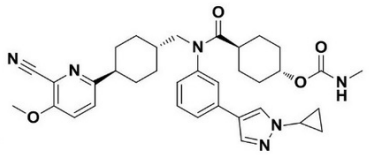
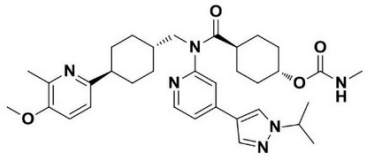
【０２５３】

【表１－９】

化合物 No	構造	化学名
5.09		*トランス*-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.10		*トランス*-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.11		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.12		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.13		*トランス*-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.14		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.15		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.16		*トランス*-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

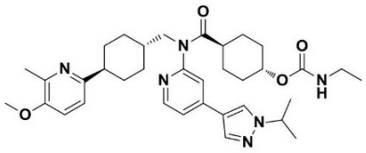
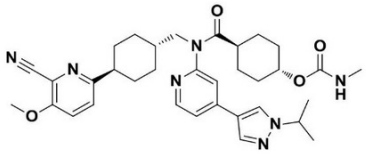
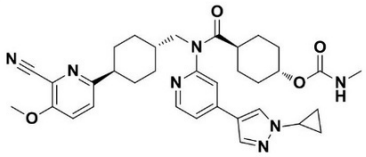
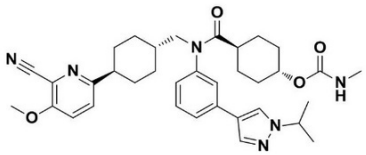
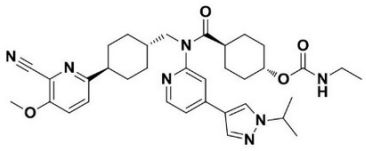
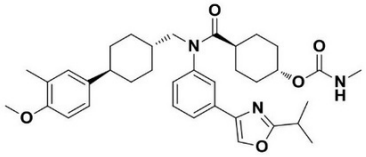
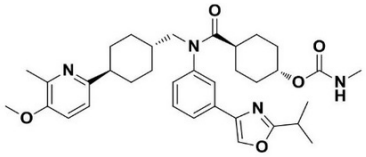
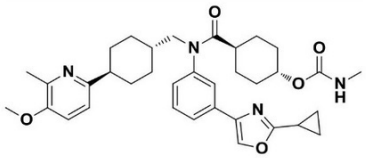
【０２５４】

【表１－１０】

化合物 No	構造	化学名
5.17		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.18		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.19		シス-4-(((4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.20		トランス-4-((3-(1-(*tert*-ブチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.21		トランス-4-((3-(1-シクロブチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.22		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート
5.23		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.24		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

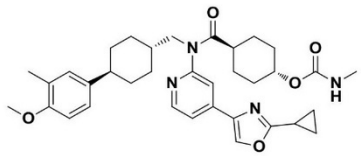
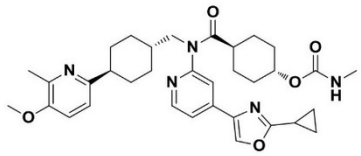
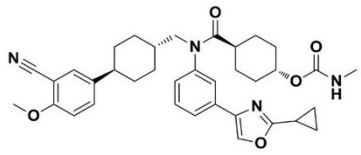
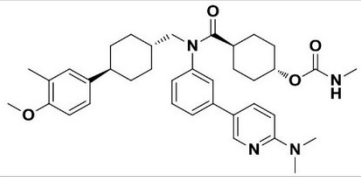
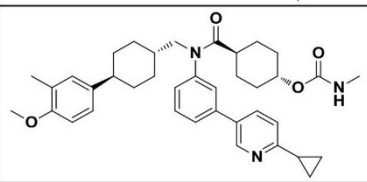
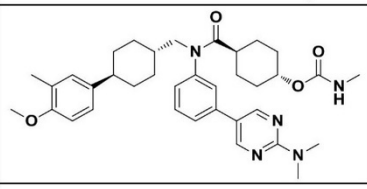
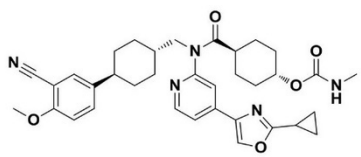
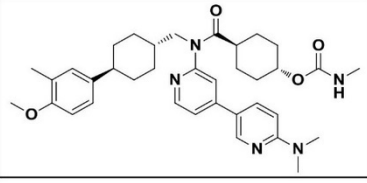
【０２５５】

【表１－１１】

化合物 No	構造	化学名
5.25		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート
5.26		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.27		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.28		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.29		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート
5.30		*トランス*-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.31		*トランス*-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.32		*トランス*-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

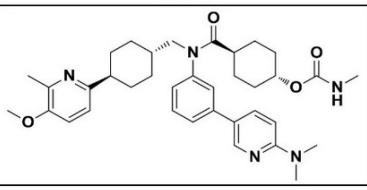
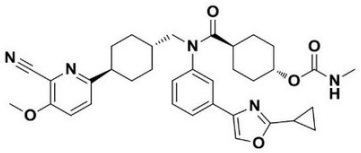
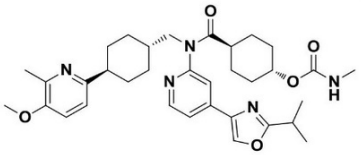
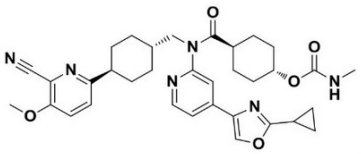
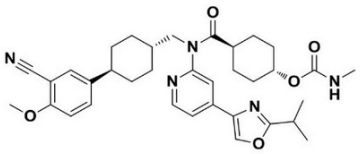
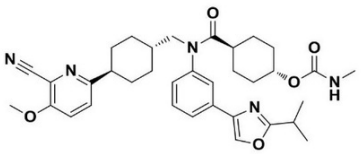
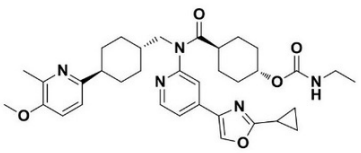
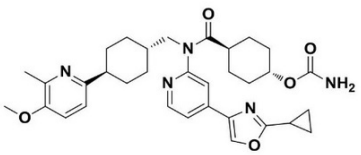
【０２５６】

【表１－１２】

化合物 No	構造	化学名
5.33		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.34		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.35		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.36		トランス-4-((3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.37		トランス-4-((3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.38		トランス-4-((3-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.39		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.40		トランス-4-((6-(ジメチルアミノ)-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート

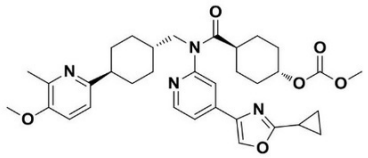
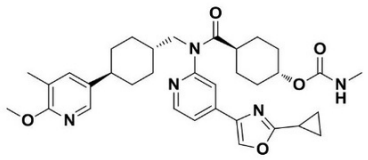
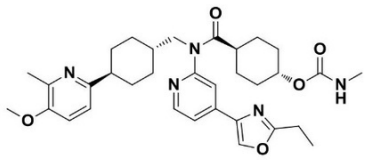
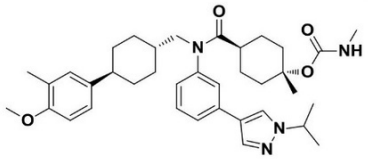
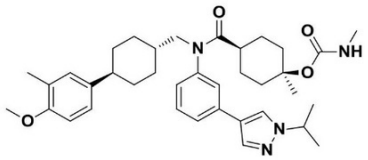
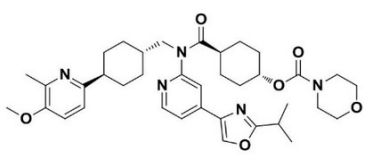
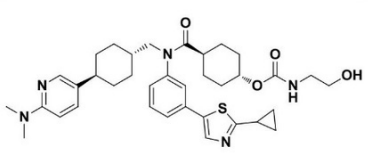
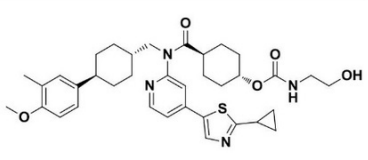
【０２５７】

【表１－１３】

化合物 No	構造	化学名
5.41		トランス-4-((3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.42		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.43		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.44		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.45		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.46		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.47		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート
5.48		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル カルバメート

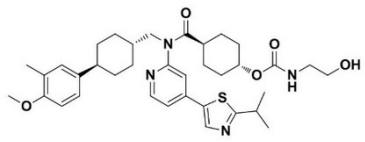
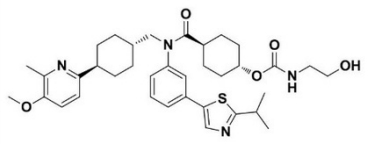
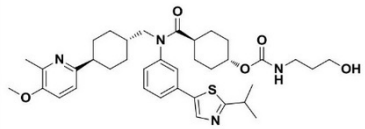
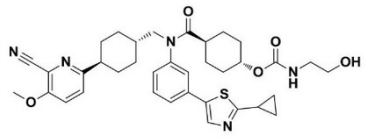
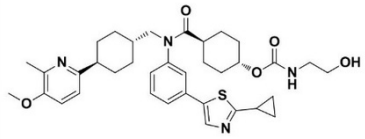
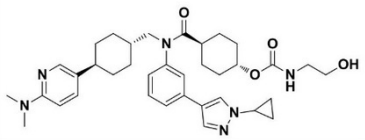
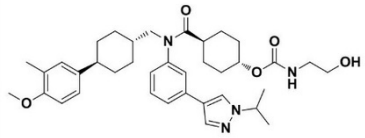
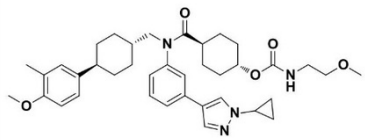
【０２５８】

【表１－１４】

化合物 No	構造	化学名
5.49		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカーボネート
5.50		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.51		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート
5.52		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)-1-メチルシクロヘキシル メチルカルバメート
5.53		シス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)-1-メチルシクロヘキシル メチルカルバメート
6		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩
6.01		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)トランス-カルバメート
6.02		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート

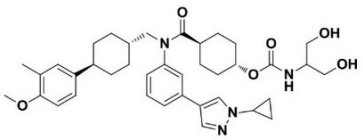
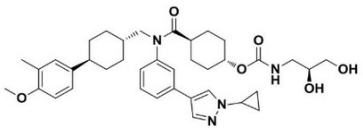
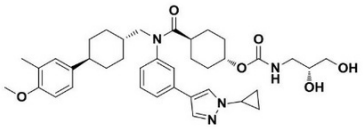
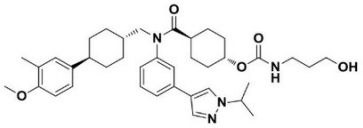
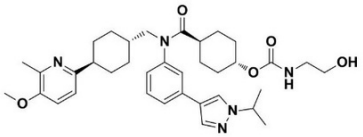
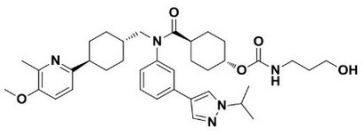
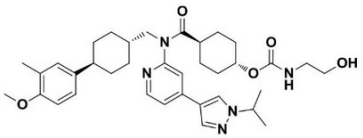
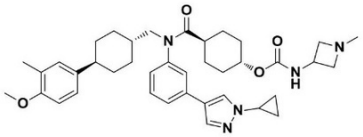
【０２５９】

【表１－１５】

化合物 No	構造	化学名
6.03		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.04		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.05		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.06		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.07		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.08		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.09		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.10		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート

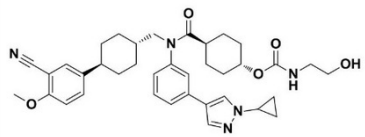
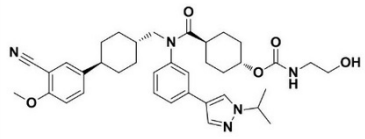
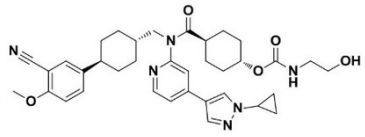
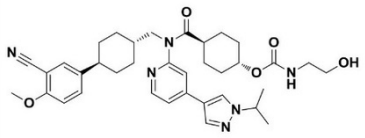
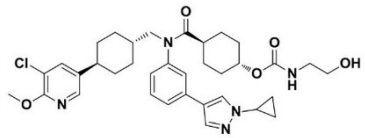
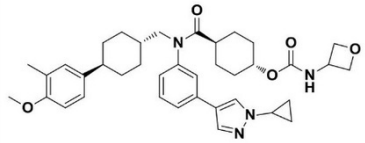
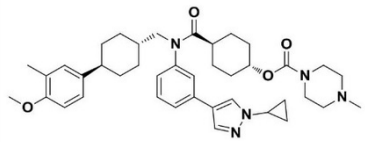
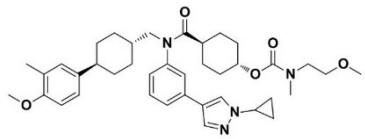
【０２６０】

【表１－１６】

化合物 No	構造	化学名
6.11		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート
6.12		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート
6.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート
6.14		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.15		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.16		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.17		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.18		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート

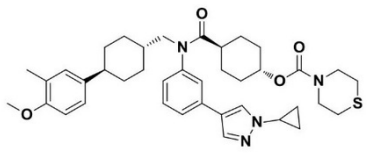
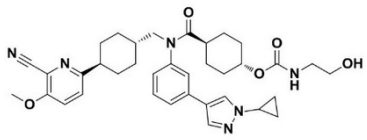
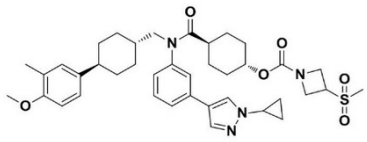
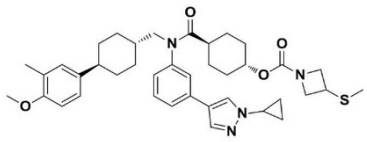
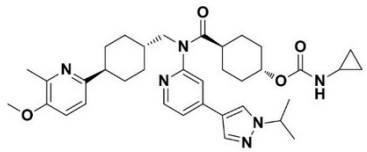
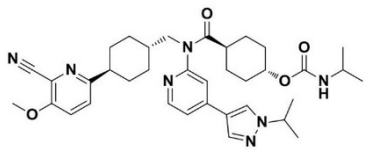
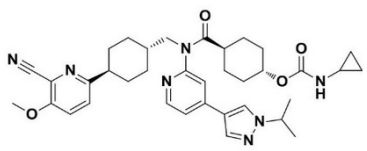
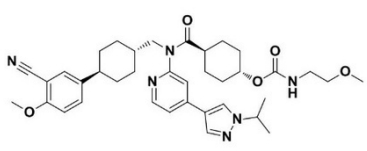
【０２６１】

【表１－１７】

化合物 No	構造	化学名
6.19		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.20		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.21		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.22		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.23		トランス-4-(((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.24		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル オキセタン-3-イルカルバメート
6.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.26		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)(メチル)カルバメート

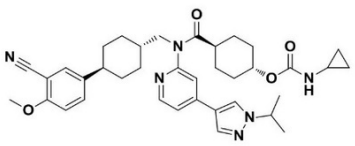
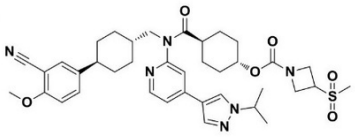
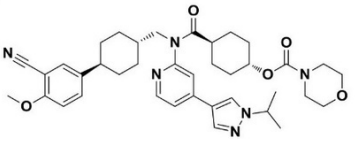
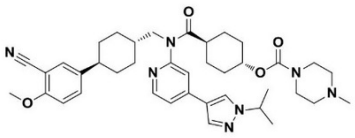
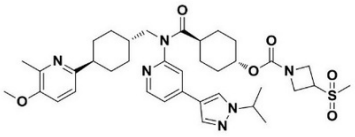
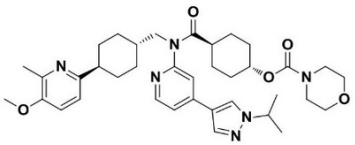
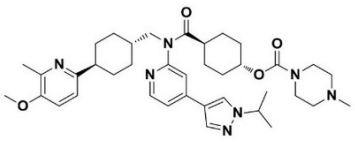
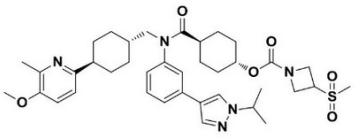
【０２６２】

【表１－１８】

化合物 No	構造	化学名
6.27		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン 4-カルボン酸塩
6.28		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.29		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.30		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルチオ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.31		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート
6.32		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート
6.33		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート
6.34		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート

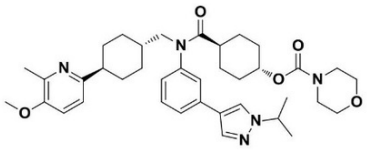
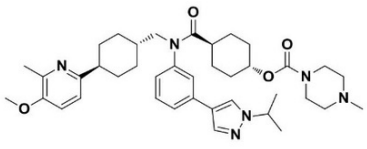
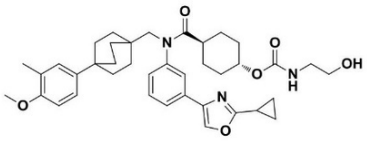
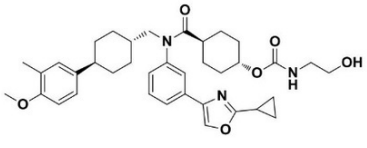
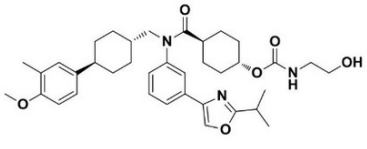
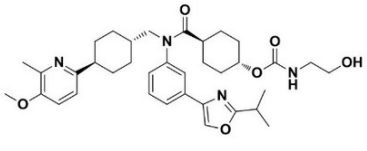
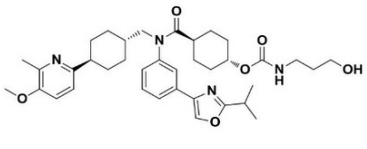
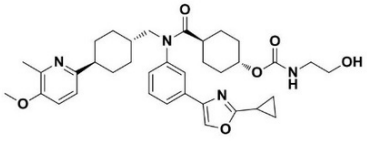
【０２６３】

【表１－１９】

化合物 No	構造	化学名
6.35		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート
6.36		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.37		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩
6.38		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.39		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.40		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩
6.41		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.42		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩

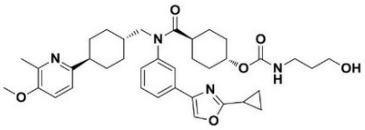
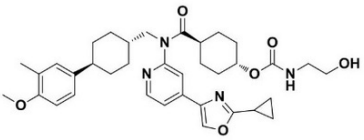
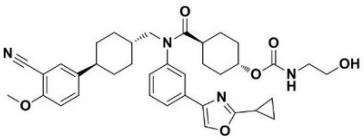
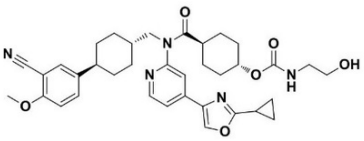
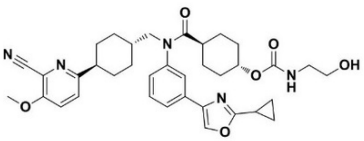
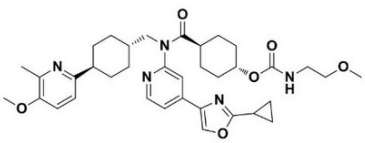
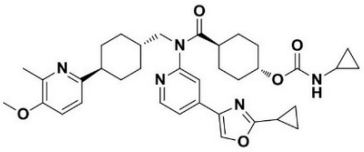
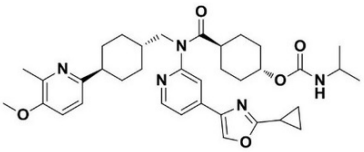
【０２６４】

【表１－２０】

化合物 No	構造	化学名
6.43		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩
6.44		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.45		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.46		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.47		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.48		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.49		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.50		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート

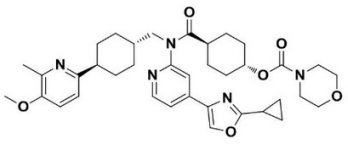
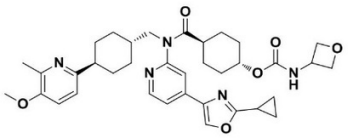
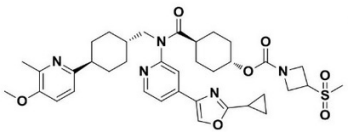
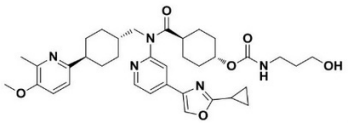
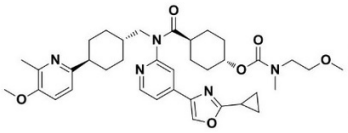
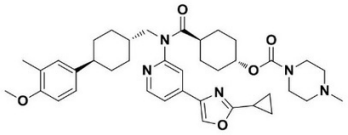
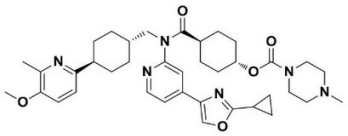
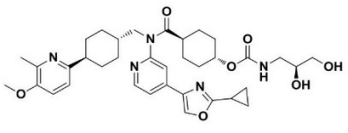
【０２６５】

【表１－２１】

化合物 No	構造	化学名
6.51		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.52		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.53		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.54		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.55		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.56		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート
6.57		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート
6.58		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート

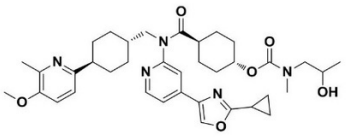
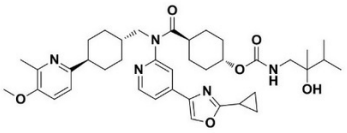
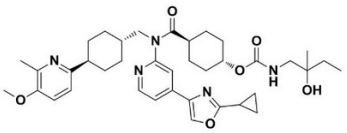
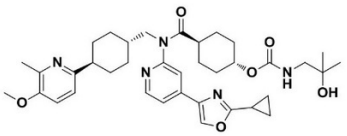
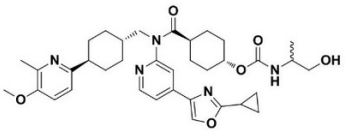
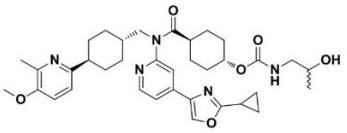
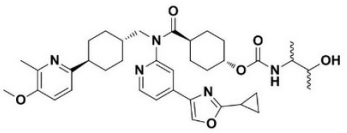
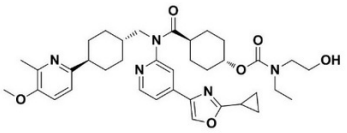
【０２６６】

【表１－２２】

化合物 No	構造	化学名
6.59		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルモルホリン-4-カルボン酸塩
6.60		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルオキセタン-3-イルカルバメート
6.61		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
6.62		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
6.63		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
6.64		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.65		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.66		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート

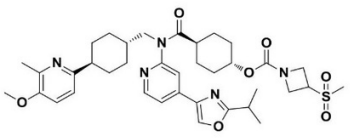
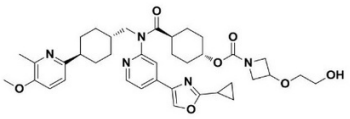
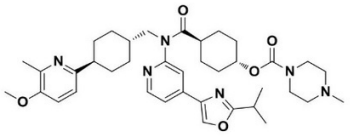
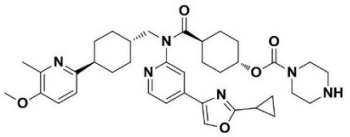
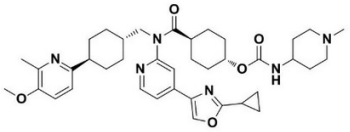
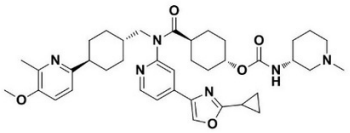
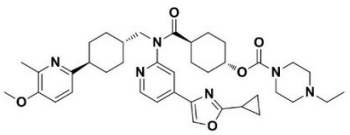
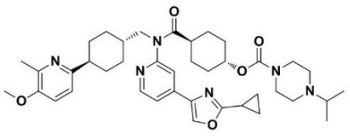
【０２６７】

【表１－２３】

化合物 No	構造	化学名
6.67		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(2-ヒドロキシプロピル)(メチル)カルバメート
6.68		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2,3-ジメチルブチル)カルバメート
6.69		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルブチル)カルバメート
6.70		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート
6.71		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート
6.72		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(2-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.73		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル(3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバメート
6.74		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル-エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート

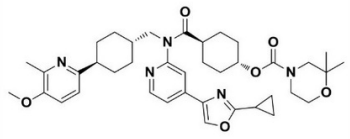
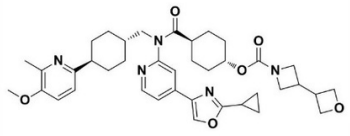
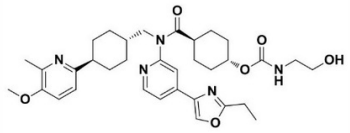
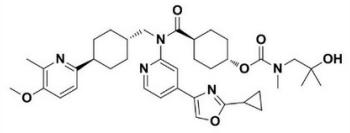
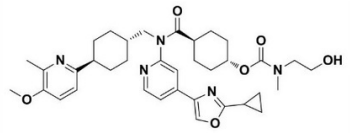
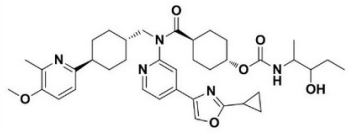
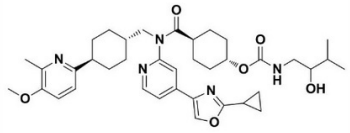
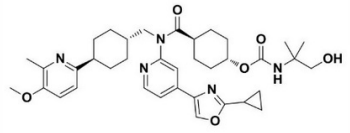
【０２６８】

【表１－２４】

化合物 No	構造	化学名
6.75		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.76		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.77		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.78		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ピペラジン-1-カルボン酸塩
6.79		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート
6.80		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-1-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート
6.81		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-エチルピペラジン-1-カルボン酸塩
6.82		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-イソプロピルピペラジン-1-カルボン酸塩

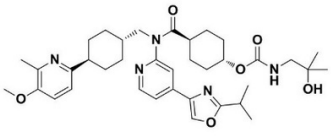
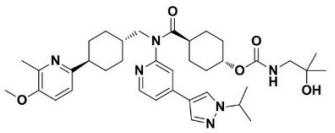
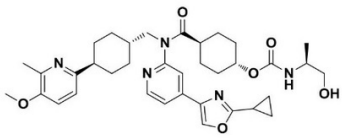
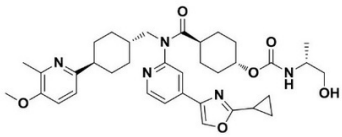
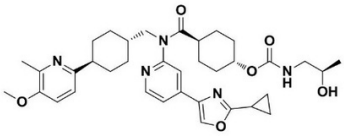
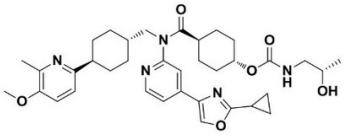
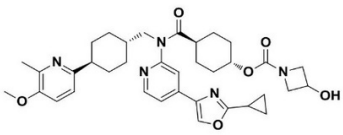
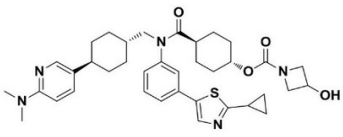
【０２６９】

【表１－２５】

化合物 No	構造	化学名
6.83		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボン酸塩
6.84		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
6.85		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート
6.86		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)カルバメート
6.87		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバメート
6.88		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシペンタン-2-イル)カルバメート
6.89		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)カルバメート
6.90		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート

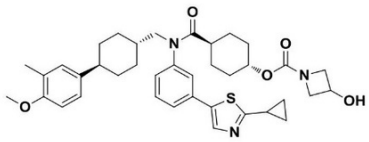
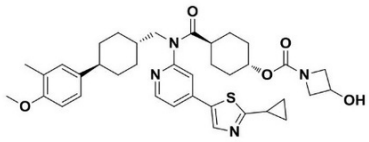
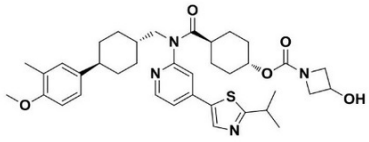
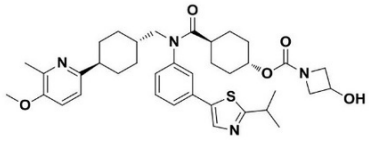
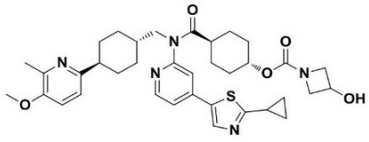
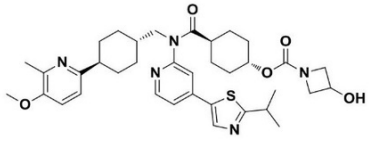
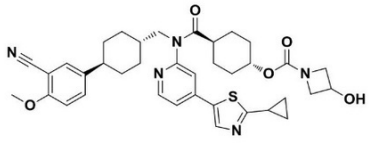
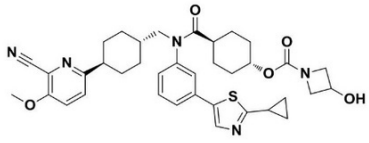
【０２７０】

【表１－２６】

化合物 No	構造	化学名
6.91		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート
6.92		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート
6.93		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート
6.94		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート
6.95		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート
6.96		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート
7		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

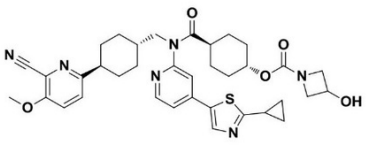
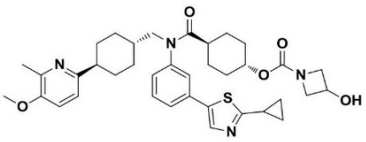
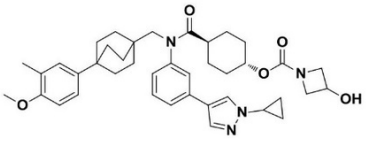
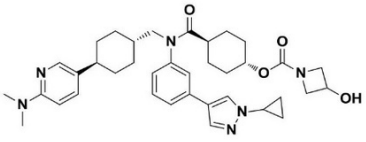
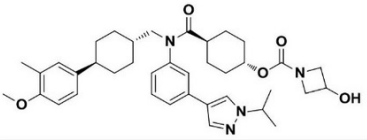
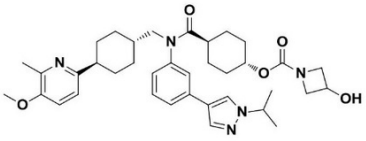
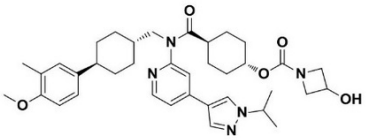
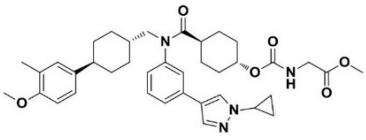
【０２７１】

【表１－２７】

化合物 No	構造	化学名
7.02		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.03		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.04		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.05		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.06		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.07		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.08		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.09		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

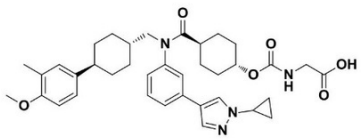
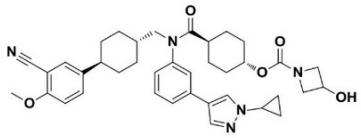
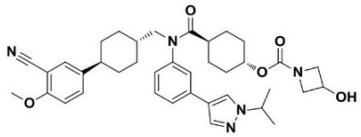
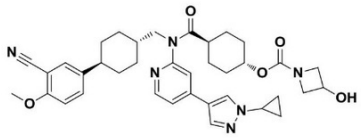
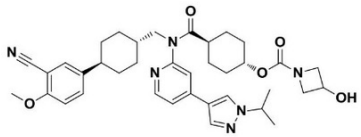
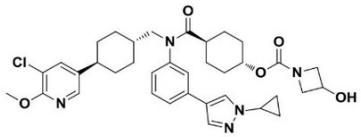
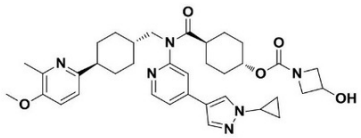
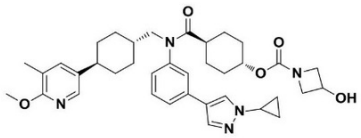
【０２７２】

【表１－２８】

化合物 No	構造	化学名
7.10		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.11		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.12		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.14		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.15		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.16		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.17		メチル 2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)アセテート

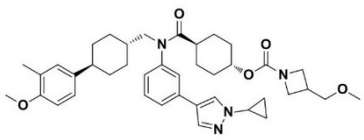
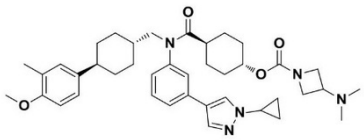
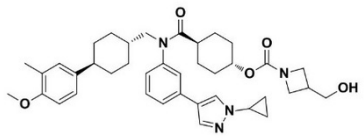
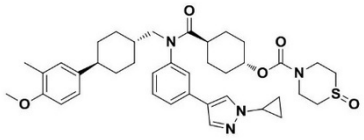
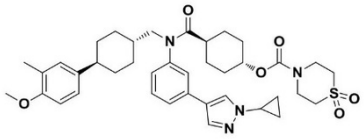
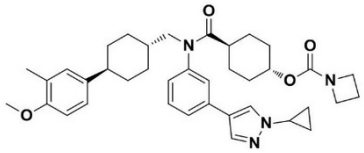
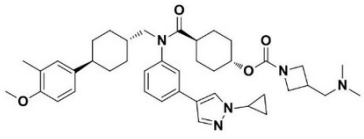
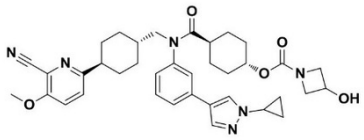
【０２７３】

【表１－２９】

化合物 No	構造	化学名
7.18		2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)酢酸
7.19		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.20		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.21		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.22		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.23		トランス-4-(((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.24		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

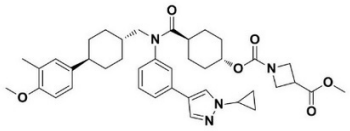
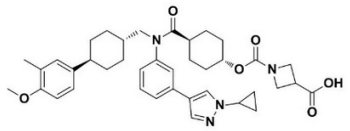
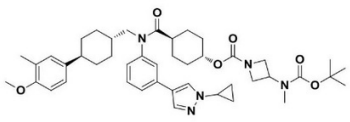
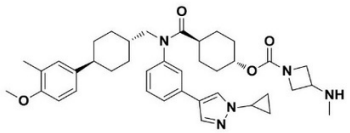
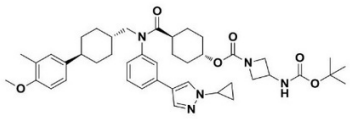
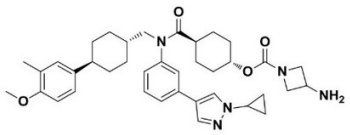
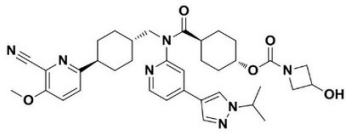
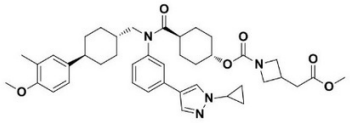
【０２７４】

【表１－３０】

化合物 No	構造	化学名
7.26		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.27		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.28		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.29		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン 4-カルボン酸塩 1-オキシド
7.30		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン 4-カルボン酸塩 1,1-ジオキシド
7.31		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.32		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.33		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

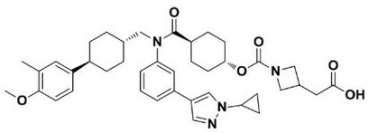
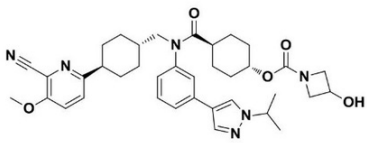
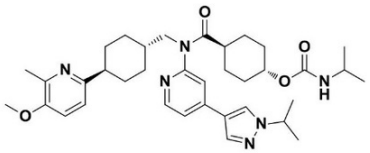
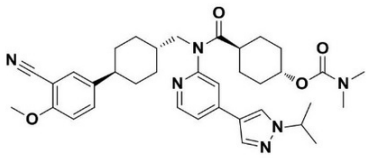
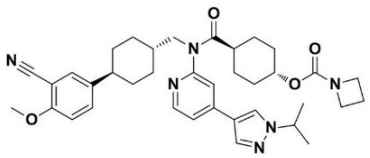
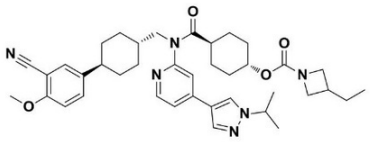
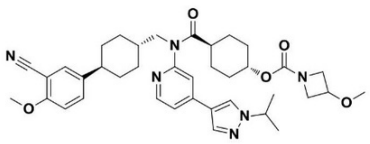
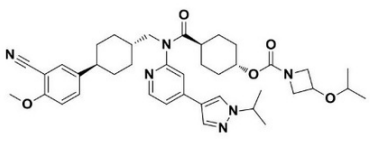
【０２７５】

【表１－３１】

化合物 No	構造	化学名
7.34		1-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル) 3-メチルアゼチジン-1,3-ジカルボン酸塩
7.35		1-(((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸
7.36		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((*tert*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.37		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.38		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.39		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.40		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.41		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩

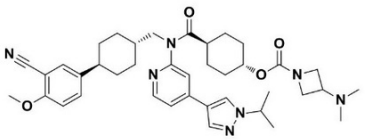
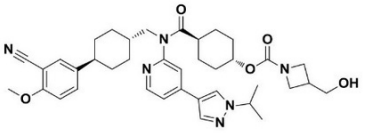
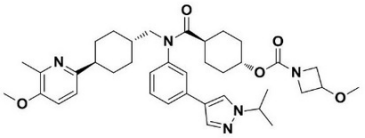
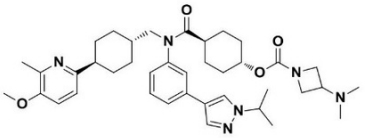
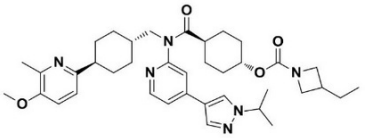
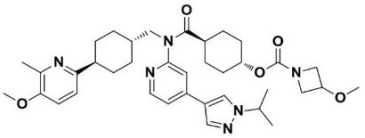
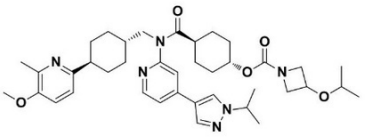
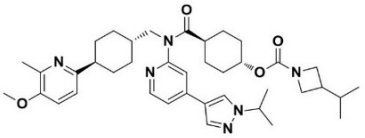
【０２７６】

【表１－３２】

化合物 No	構造	化学名
7.42		2-(1-(((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸
7.43		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.44		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート
7.45		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート
7.46		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.47		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.48		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.49		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

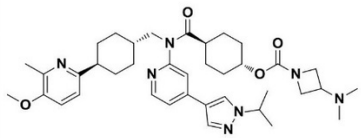
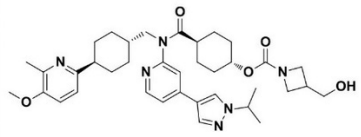
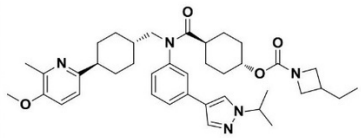
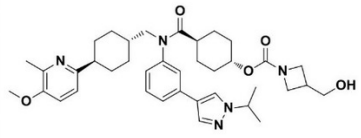
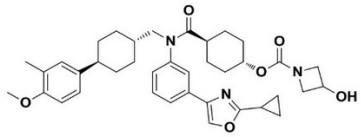
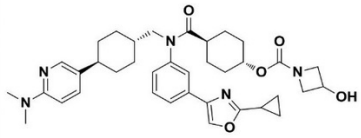
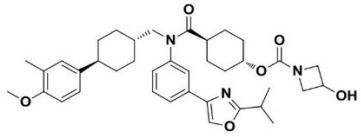
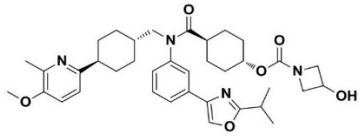
【０２７７】

【表１－３３】

化合物 No	構造	化学名
7.50		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.51		*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.52		*トランス*-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.53		*トランス*-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.54		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.55		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.56		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.57		*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩

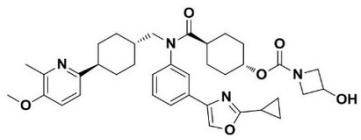
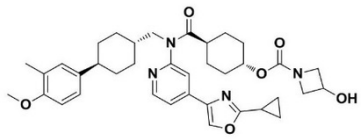
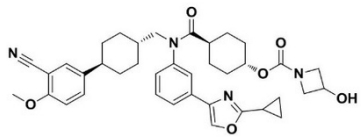
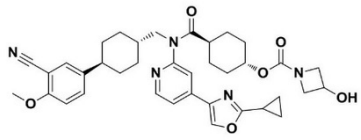
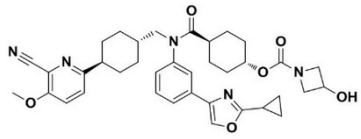
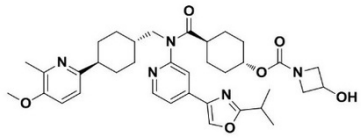
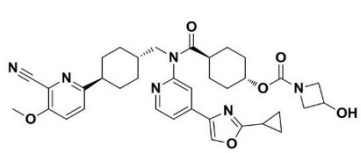
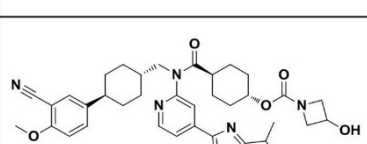
【０２７８】

【表１－３４】

化合物 No	構造	化学名
7.58		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.59		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.60		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.61		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.62		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.63		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.64		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.65		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

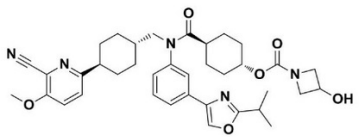
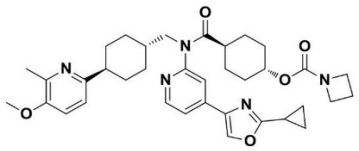
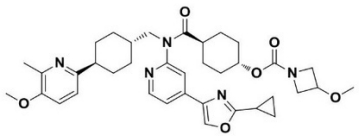
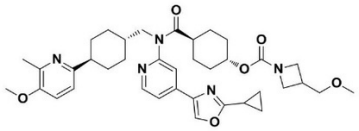
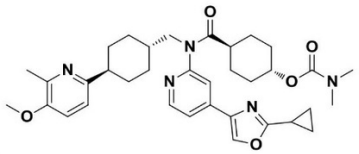
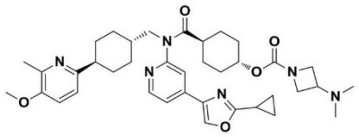
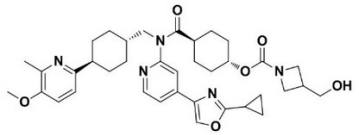
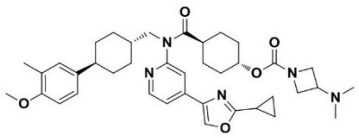
【０２７９】

【表１－３５】

化合物 No	構造	化学名
7.66		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.67		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.68		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.69		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.70		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.71		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.72		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.73		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩

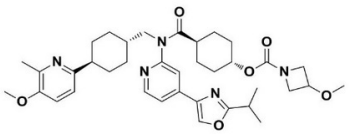
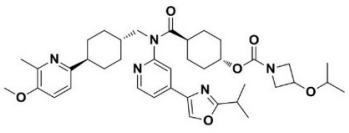
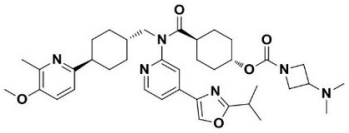
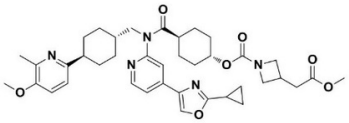
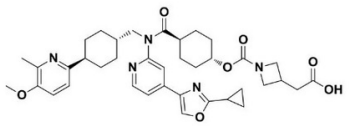
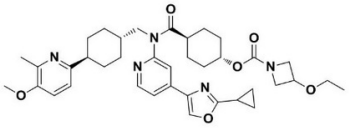
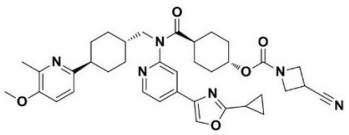
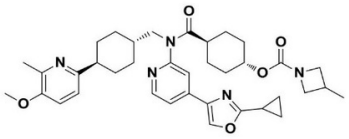
【０２８０】

【表１－３６】

化合物 No	構造	化学名
7.74		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.75		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.76		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.77		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.78		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート
7.79		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.80		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.81		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩

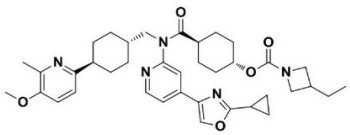
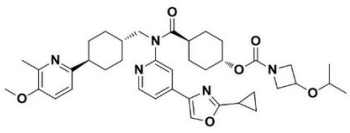
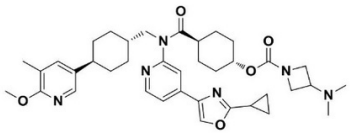
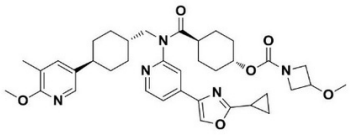
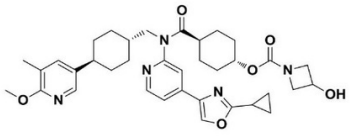
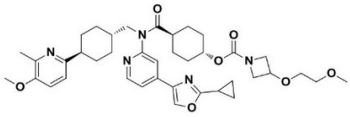
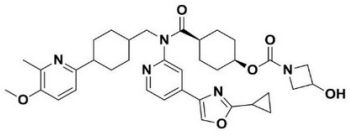
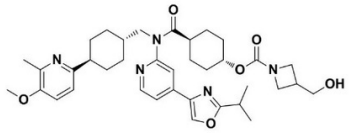
【０２８１】

【表１－３７】

化合物 No	構造	化学名
7.82		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.83		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.84		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.85		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.86		2-(1-(((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸
7.87		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.88		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-シアノアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.89		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸塩

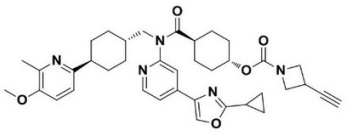
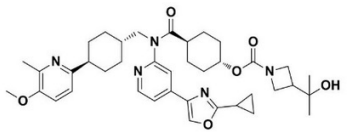
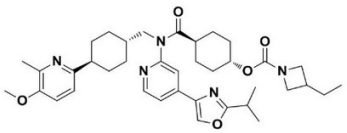
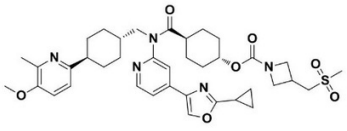
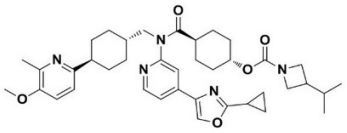
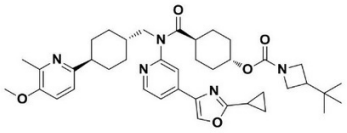
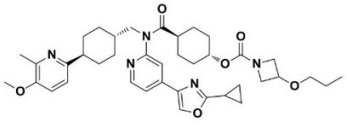
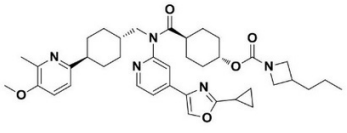
【０２８２】

【表１－３８】

化合物 No	構造	化学名
7.90		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.91		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.92		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.93		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.94		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン 3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.95		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.96		4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル-シス-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.97		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩

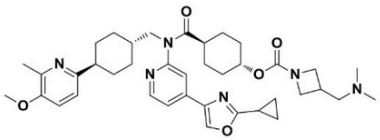
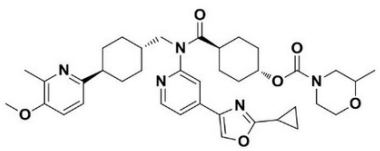
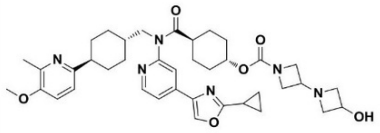
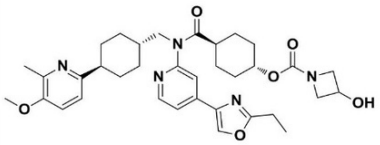
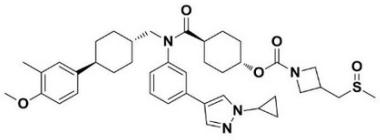
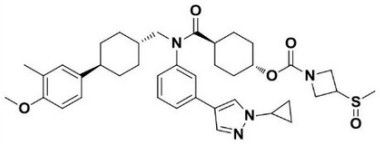
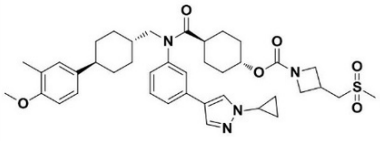
【０２８３】

【表１－３９】

化合物 No	構造	化学名
7.98		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチニルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.99		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.100		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.101		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルスルホニル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.102		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.103		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(tert-ブチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.104		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-プロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
7.105		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-プロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩

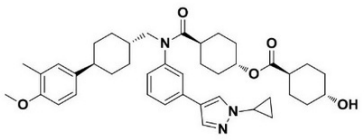
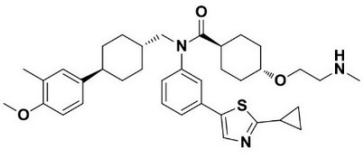
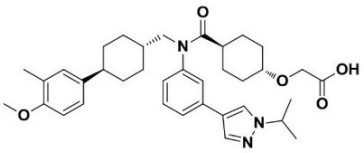
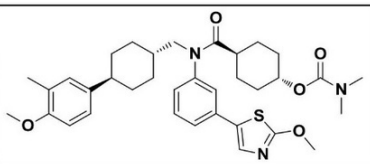
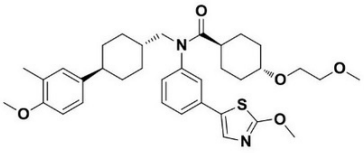
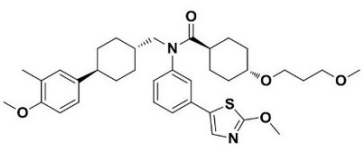
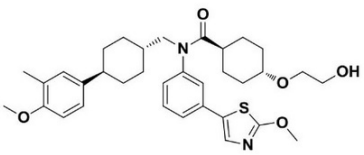
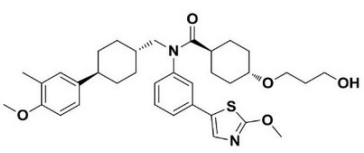
【０２８４】

【表１－４０】

化合物 No	構造	化学名
7.106		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
7.107		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 2-メチルモルホリン-4-カルボン酸塩
7.108		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシ-[1,3'-ビアゼチジン]-1'-カルボン酸塩
7.109		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸塩
8		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルスルフィニル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
8.01		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルフィニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩
9		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルスルホニル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩

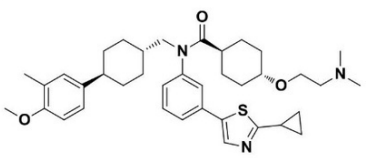
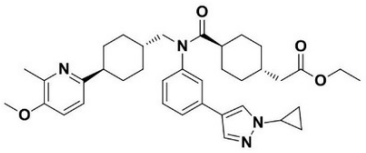
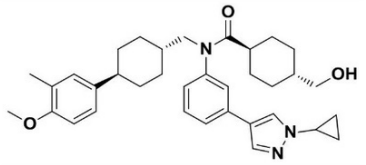
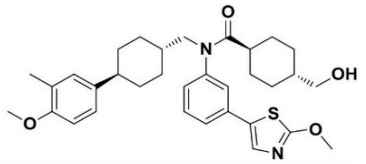
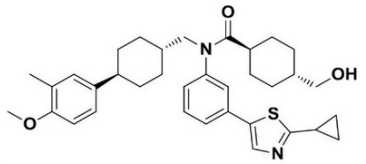
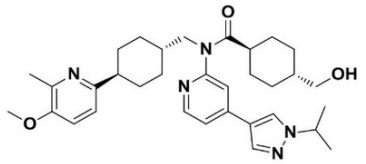
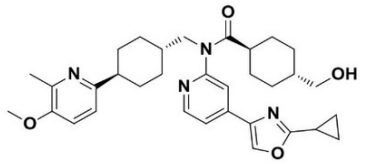
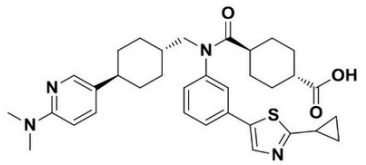
【０２８５】

【表１－４１】

化合物 No	構造	化学名
10		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸塩
11		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルアミノ)エトキキシ)シクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩
12		2-((トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)酢酸
13		トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート
13.01		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-メトキシエトキシ)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
13.02		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メトキシプロポキシ)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
13.03		トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
13.04		トランス-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

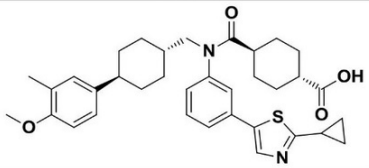
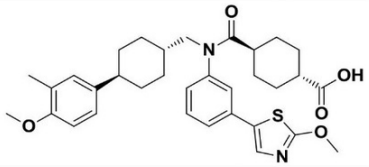
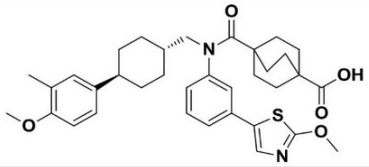
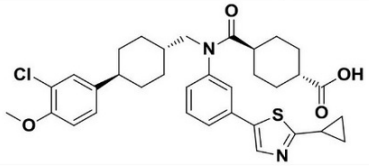
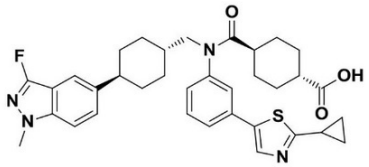
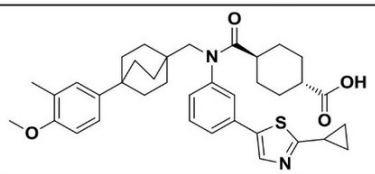
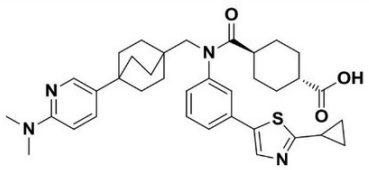
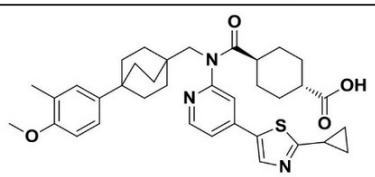
【０２８６】

【表１－４２】

化合物 No	構造	化学名
13.05		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
14		エチル 2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アセテート
15		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
15.01		トランス-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
15.02		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
15.03		トランス-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
15.04		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
16		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸

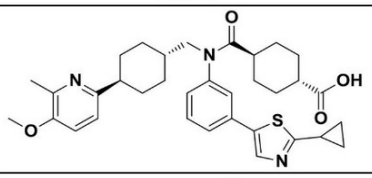
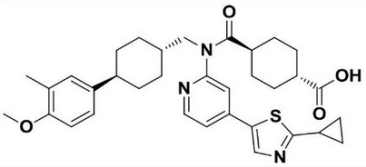
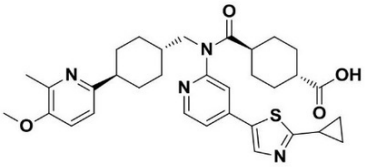
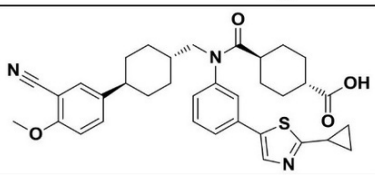
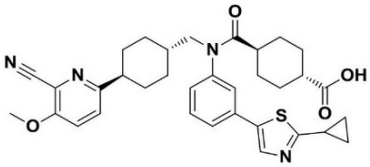
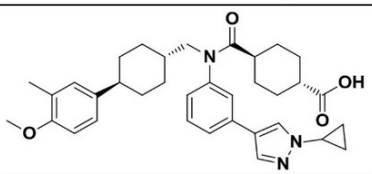
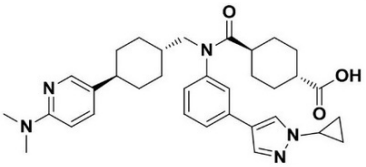
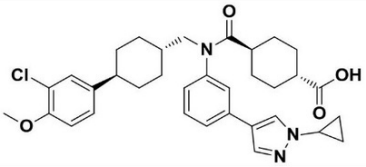
【０２８７】

【表１－４３】

化合物 No	構造	化学名
17		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.01		トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.02		4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸
17.03		トランス-4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.04		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.05		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.06		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.07		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸

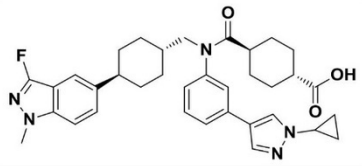
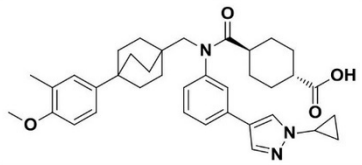
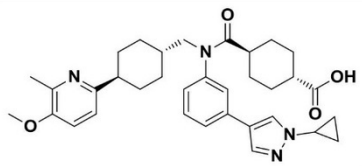
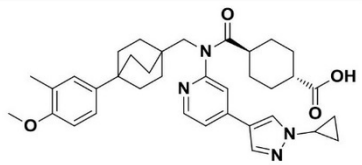
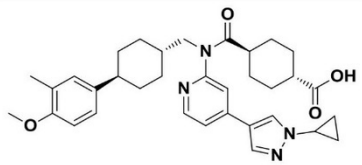
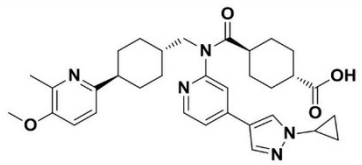
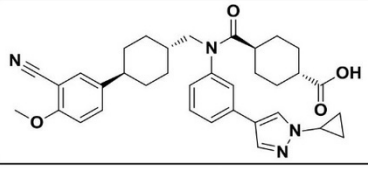
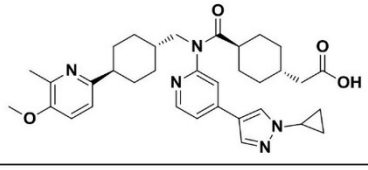
【０２８８】

【表１－４４】

化合物 No	構造	化学名
17.08		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.09		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.10		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.11		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.12		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.14		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.15		トランス-4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸

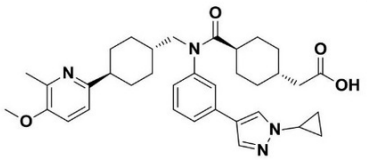
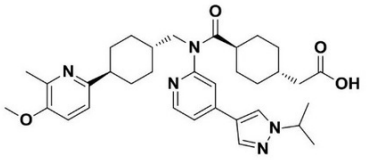
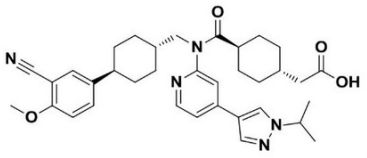
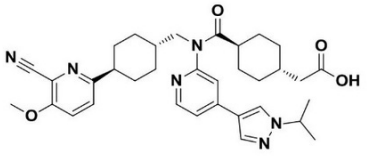
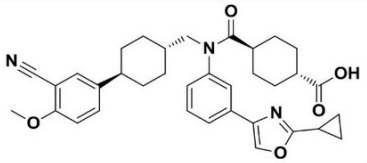
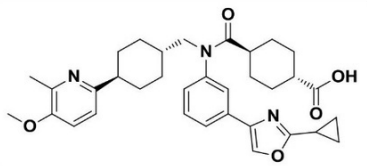
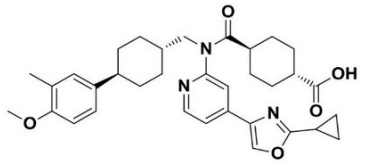
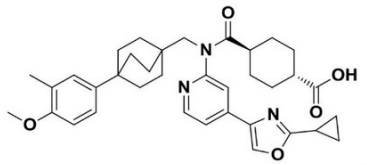
【０２８９】

【表１－４５】

化合物 No	構造	化学名
17.16		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.17		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.18		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.19		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.20		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.21		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.22		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
17.23		2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸

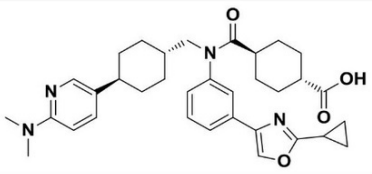
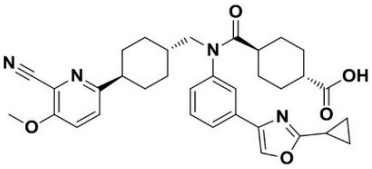
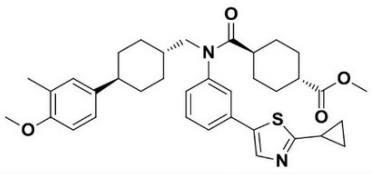
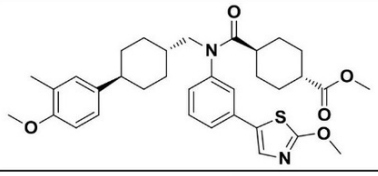
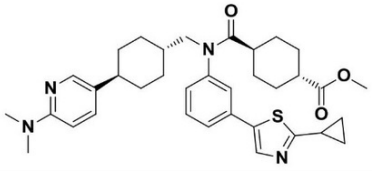
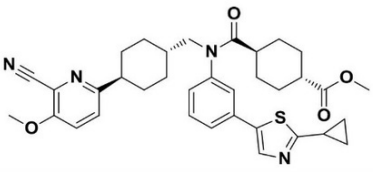
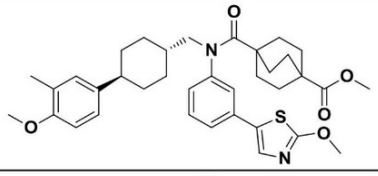
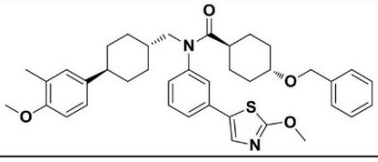
【０２９０】

【表１－４６】

化合物 No	構造	化学名
17.24		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
17.25		2-(トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
17.26		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
17.27		2-(トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
18		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
18.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
18.02		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
18.03		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸

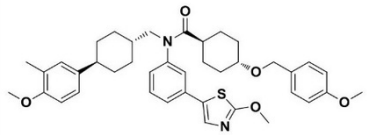
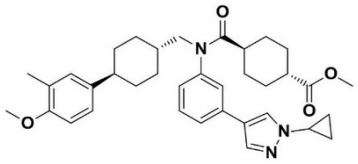
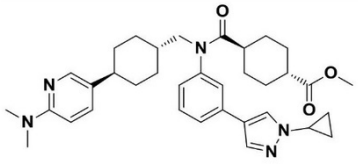
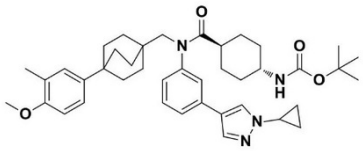
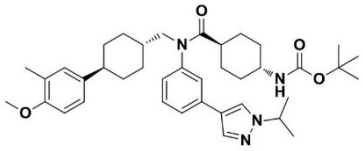
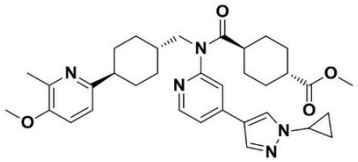
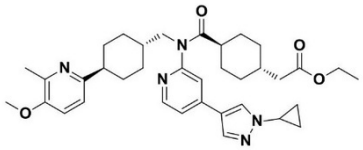
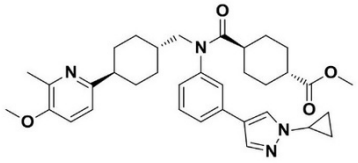
【０２９１】

【表１－４７】

化合物 No	構造	化学名
18.04		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
18.05		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸
18.06		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.07		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.08		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.09		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.10		メチル 4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸塩
18.11		トランス-4-(ベンジルオキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド

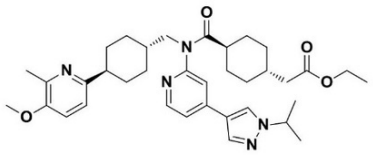
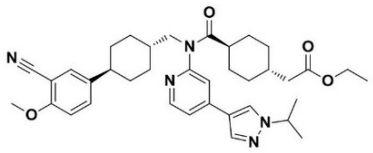
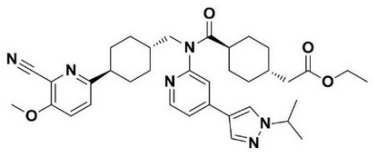
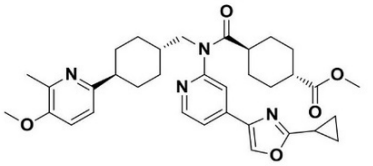
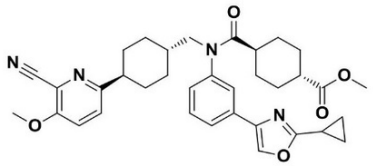
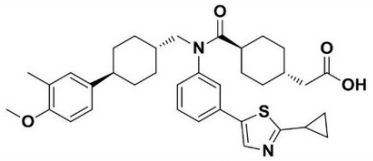
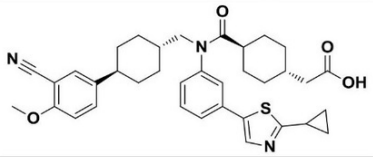
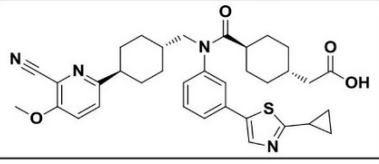
【０２９２】

【表１－４８】

化合物 No	構造	化学名
18.12		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-N-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
18.13		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.14		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.15		*tert*-ブチル (4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)トランス-カルバメート
18.16		*tert*-ブチル (トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
18.17		トランス-メチル 4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.18		エチル 2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アセテート
18.19		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩

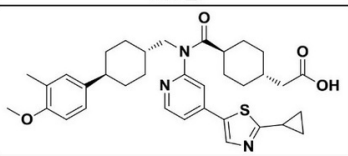
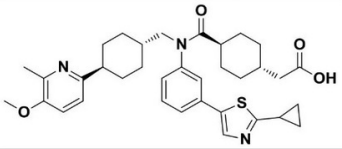
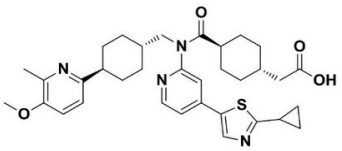
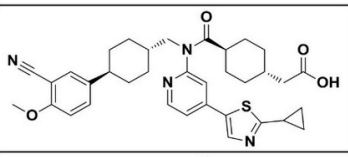
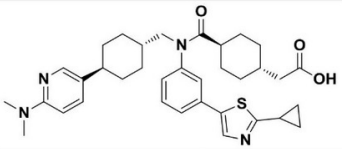
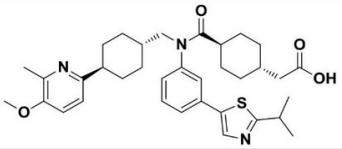
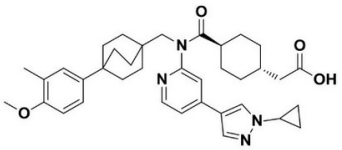
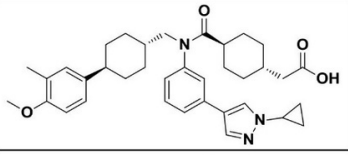
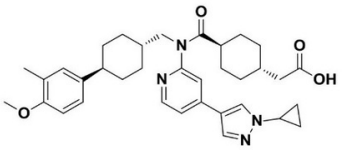
【０２９３】

【表１－４９】

化合物 No	構造	化学名
18.20		エチル 2-(*トランス*-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アセテート
18.21		エチル 2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)アセテート
18.22		エチル 2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)アセテート
18.23		*トランス-メチル* 4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
18.24		*トランス-メチル* 4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
19		2-(*トランス*-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20		2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.01		2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸

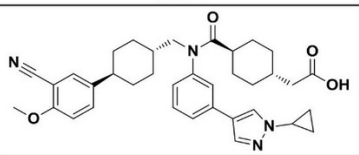
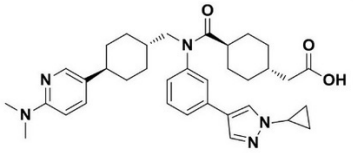
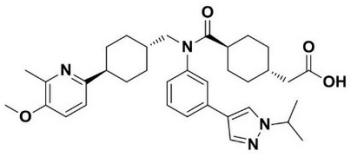
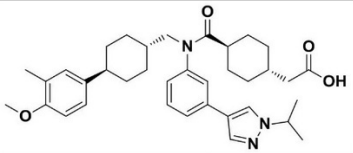
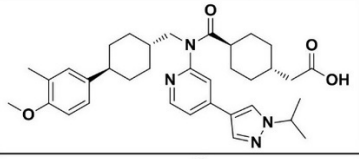
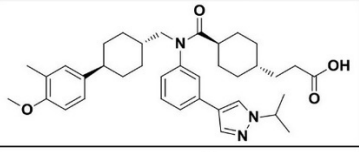
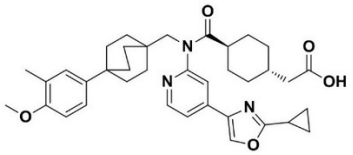
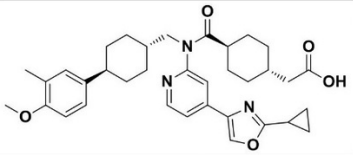
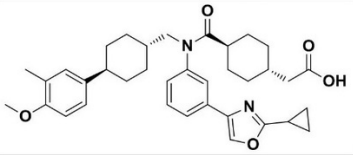
【０２９４】

【表１－５０】

化合物 No	構造	化学名
20.02		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.03		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.04		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.05		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.06		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.07		2-(トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.08		トランス-2-(4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.09		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.10		2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸

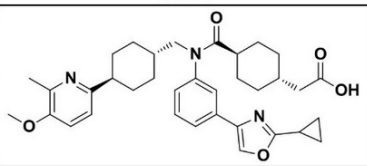
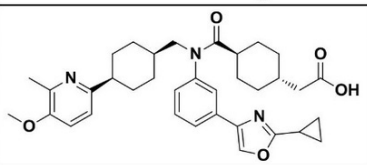
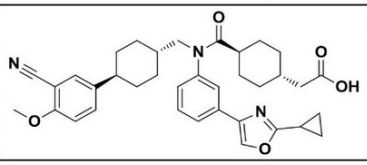
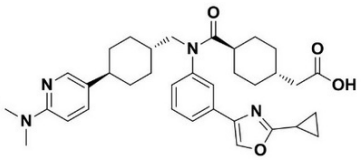
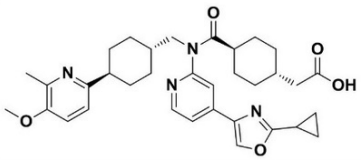
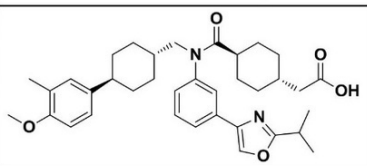
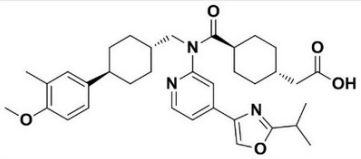
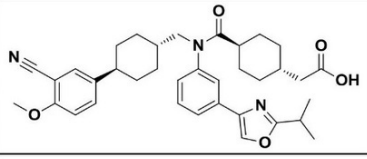
【０２９５】

【表１－５１】

化合物 No	構造	化学名
20.11		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.12		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.13		2-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.14		2-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.15		2-(トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
20.16		3-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)プロパン酸
21		トランス-2-(4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.01		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.02		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸

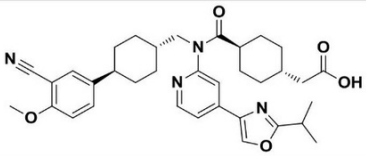
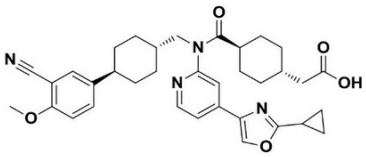
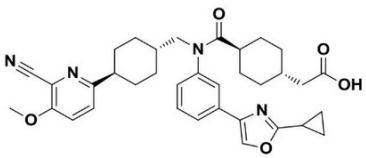
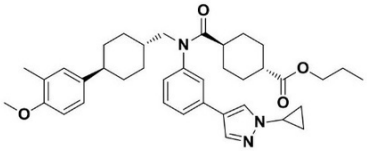
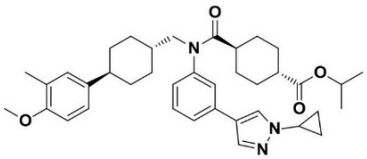
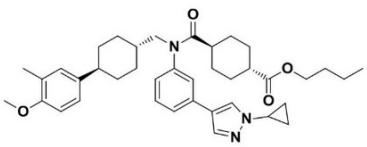
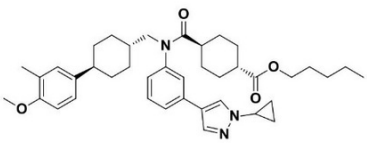
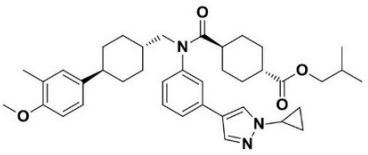
【０２９６】

【表１－５２】

化合物 No	構造	化学名
21.03		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.04		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((シス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.05		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.06		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.07		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.08		2-(トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.09		2-(トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.10		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸

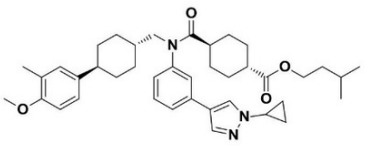
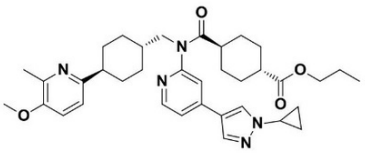
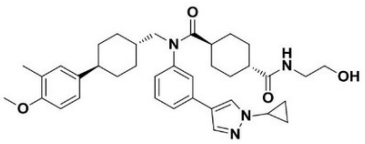
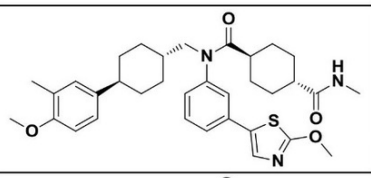
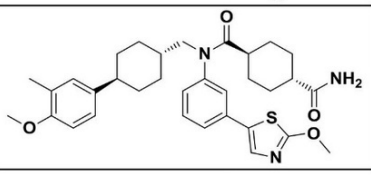
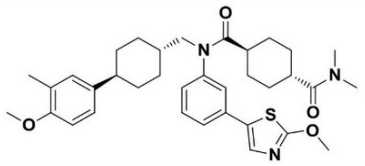
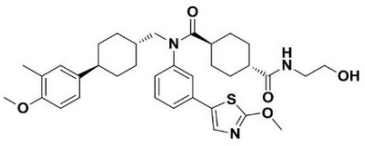
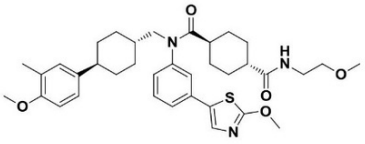
【０２９７】

【表１－５３】

化合物 No	構造	化学名
21.11		2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.12		2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
21.13		2-(*トランス*-4-(((*トランス*-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸
22		*トランス*-プロピル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
22.01		*トランス*-イソプロピル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
22.02		*トランス*-ブチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
22.03		*トランス*-ペンチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
22.04		*トランス*-イソ-ブチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩

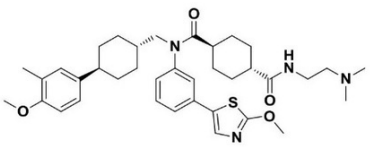
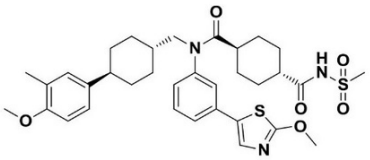
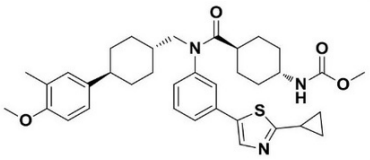
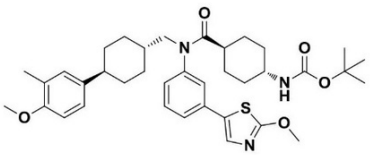
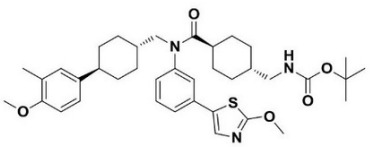
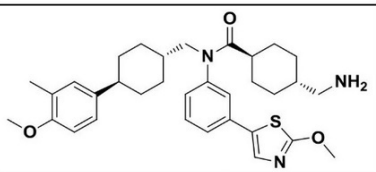
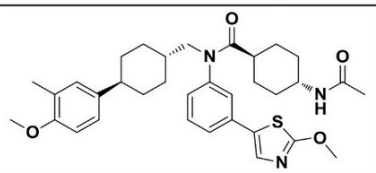
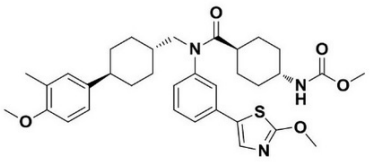
【０２９８】

【表１－５４】

化合物 No	構造	化学名
22.05		*トランス*-イソ-ペンチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
22.06		*トランス*-プロピル 4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((*トランス*-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸塩
23		*トランス*-N^1-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N^4-(2-ヒドロキシエチル)-N^1-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24		*トランス*-N^1-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-N^4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24.01		*トランス*-N^1-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24.02		*トランス*-N^1-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-N^4,N^4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24.03		*トランス*-N^1-(2-ヒドロキシエチル)-N^4-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24.04		*トランス*-N^1-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(2-メトキシエチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド

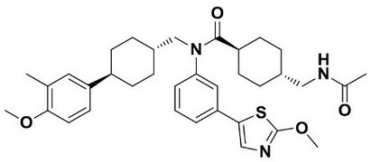
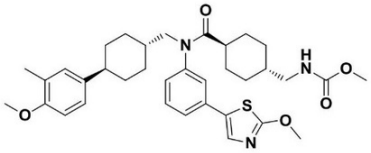
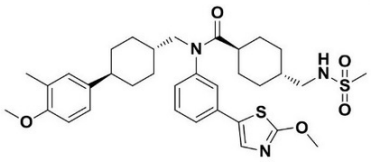
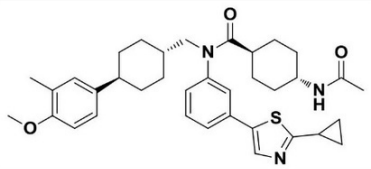
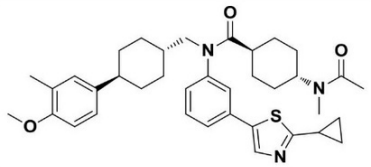
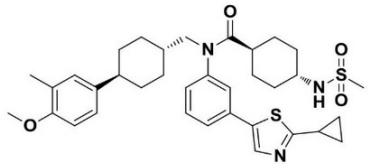
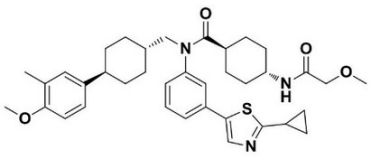
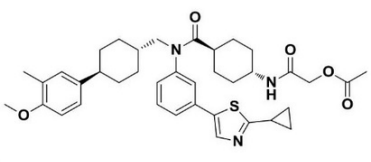
【０２９９】

【表１－５５】

化合物 No	構造	化学名
24.05		トランス-N^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N^4-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
24.06		トランス-N^1-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-N^4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド
25		メチル (トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
25.01		*tert*-ブチル (トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
25.02		*tert*-ブチル ((トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
25.03		トランス-4-(アミノメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.04		トランス-4-アセトアミド-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.05		メチル (トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート

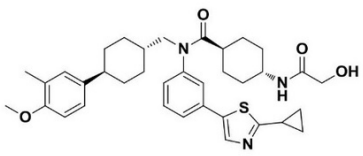
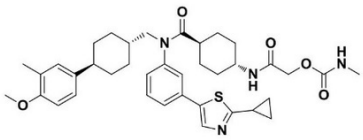
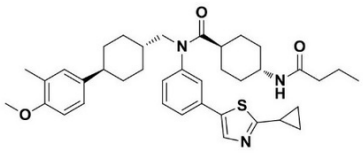
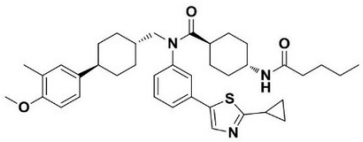
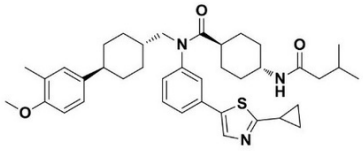
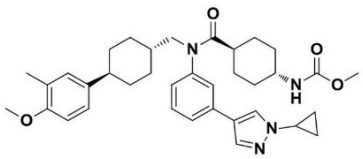
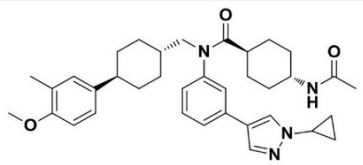
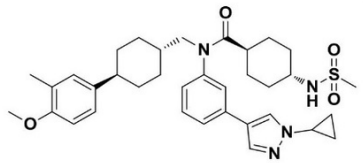
【０３００】

【表１－５６】

化合物 No	構造	化学名
25.06		トランス-4-(アセトアミドメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.07		メチル ((トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
25.08		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.09		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.10		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(*N*-メチルアセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
25.11		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
25.12		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-メトキシアセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
25.13		2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート

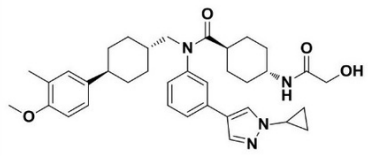
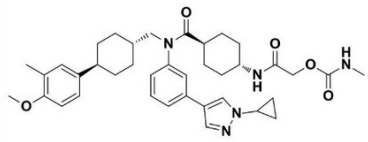
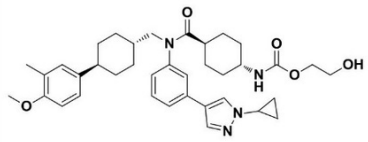
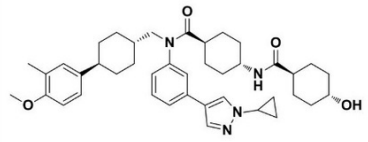
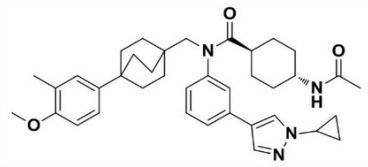
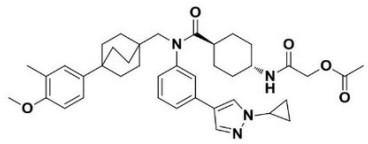
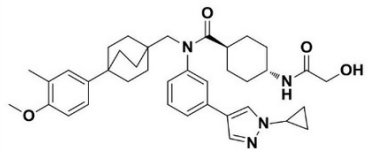
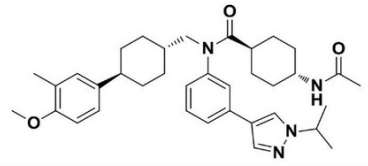
【０３０１】

【表１－５７】

化合物 No	構造	化学名
25.14		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.15		2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル メチルカルバメート
25.16		トランス-4-ブチルアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
25.17		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-ペンタンアミドシクロヘキサンカルボキサミド
25.18		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルブタンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
26		メチル (トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
26.01		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.02		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド

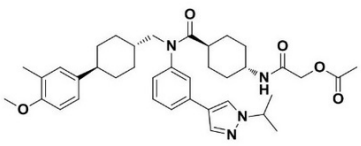
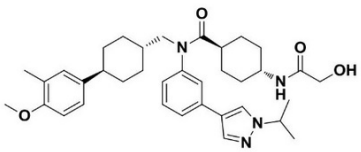
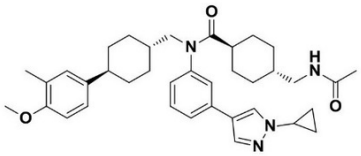
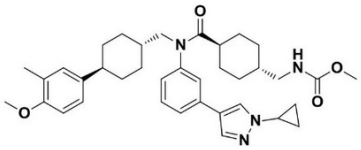
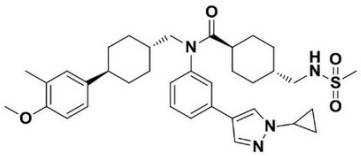
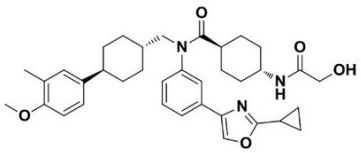
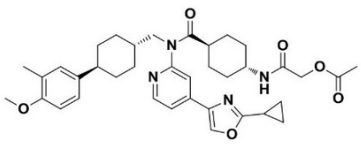
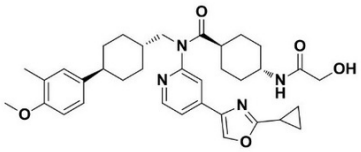
【０３０２】

【表１－５８】

化合物 No	構造	化学名
26.03		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.04		2-((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル メチルカルバメート
26.05		2-ヒドロキシエチル (トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
26.06		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.07		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.08		2-((4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル トランス-アセテート
26.09		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.10		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

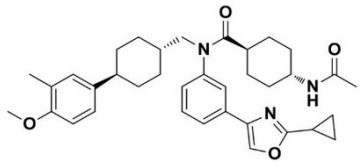
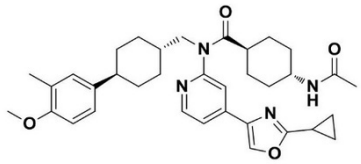
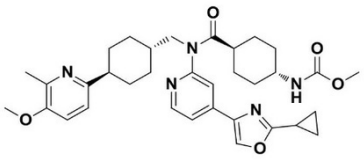
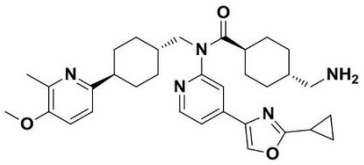
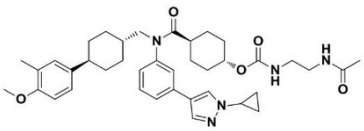
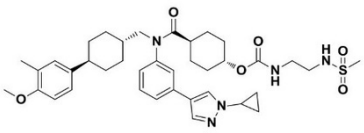
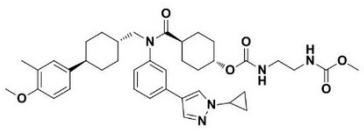
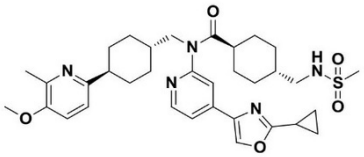
【０３０３】

【表１－５９】

化合物 No	構造	化学名
26.11		2-((トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート
26.12		トランス-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.13		トランス-4-(アセトアミドメチル)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.14		メチル ((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
26.15		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.16		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.17		2-((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート
26.18		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-N-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

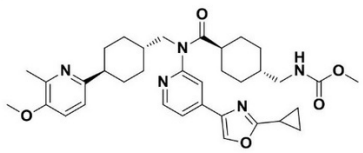
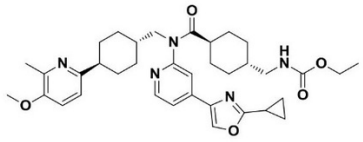
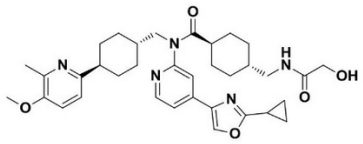
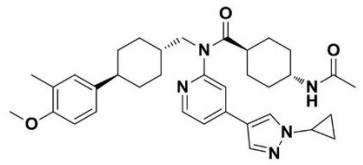
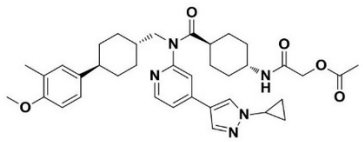
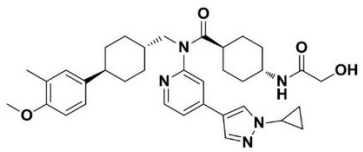
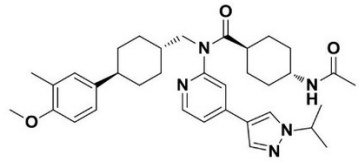
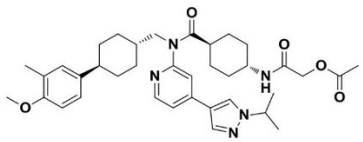
【０３０４】

【表１－６０】

化合物 No	構造	化学名
26.19		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.20		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.21		メチル (トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
26.22		トランス-4-(アミノメチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.23		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-アセトアミドエチル)カルバメート
26.24		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-(メチルスルホンアミド)エチル)カルバメート
26.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル-メチルエタン-1,2-ジイルジカルバメート
26.26		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

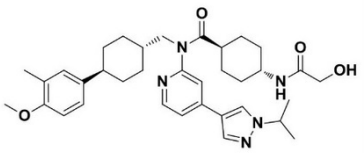
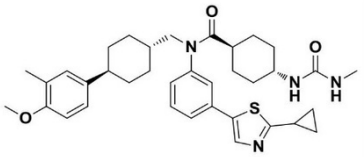
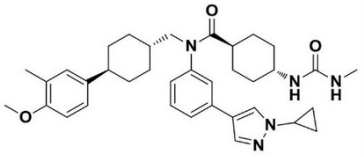
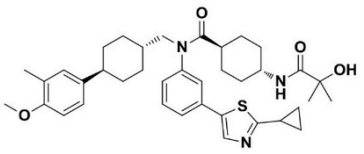
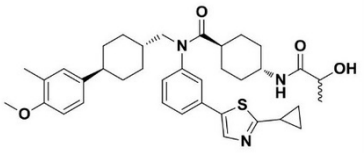
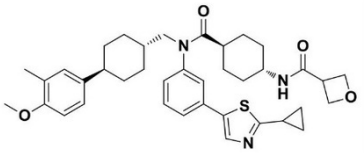
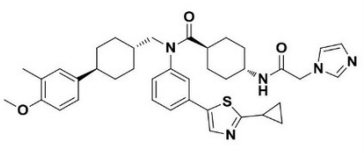
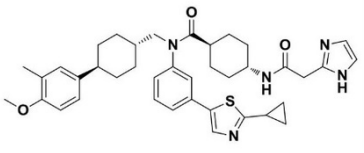
【０３０５】

【表１－６１】

化合物 No	構造	化学名
26.27		メチル ((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
26.28		エチル ((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
26.29		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-((2-ヒドロキシアセトアミド)メチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.30		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.31		2-((トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート
26.32		トランス-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.33		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.34		2-((トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート

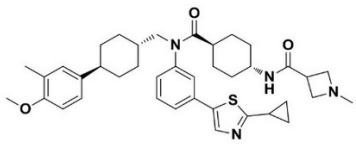
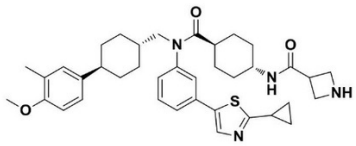
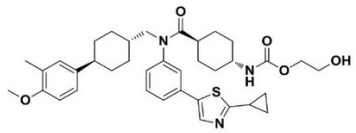
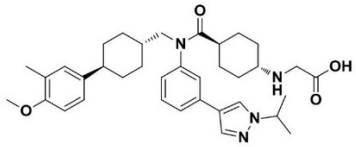
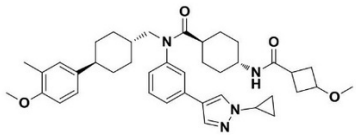
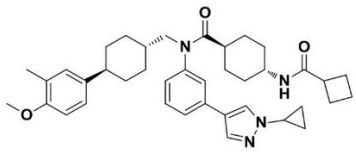
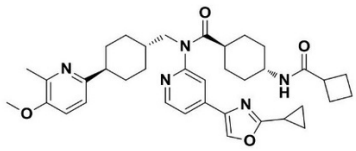
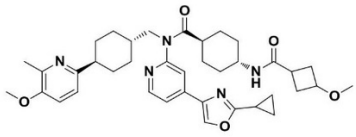
【０３０６】

【表１－６２】

化合物 No	構造	化学名
26.35		トランス-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
26.36		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルウレイド)シクロヘキサンカルボキサミド
26.37		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルウレイド)シクロヘキサンカルボキサミド
27		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
27.01		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
27.02		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキセタン-3-カルボキサミド
27.03		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-1-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
27.04		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-2-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

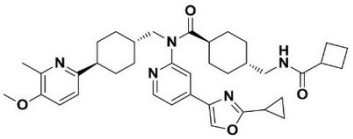
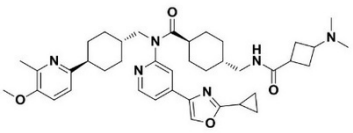
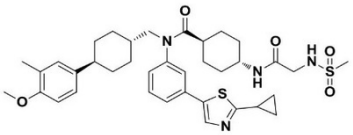
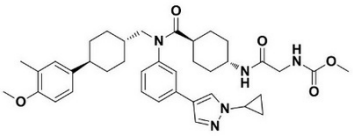
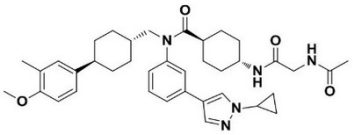
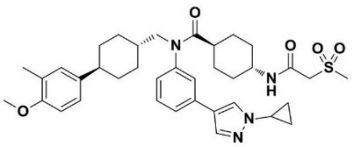
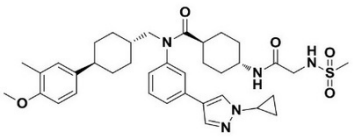
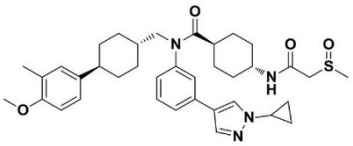
【０３０７】

【表１－６３】

化合物 No	構造	化学名
27.05		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド
27.06		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-カルボキサミド
28		2-ヒドロキシエチル (トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート
29		2-((トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)酢酸
30		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メトキシシクロブタンカルボキサミド)シクロヘキサンカルボキサミド
30.01		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミド)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
30.02		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミド)-トランス-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
30.03		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メトキシシクロブタンカルボキサミド)シクロヘキサンカルボキサミド

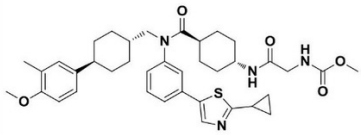
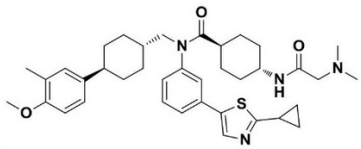
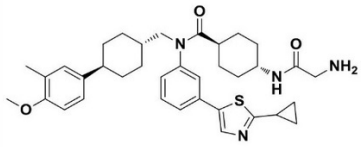
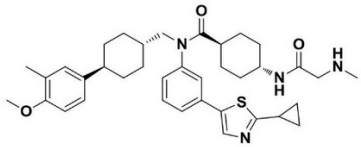
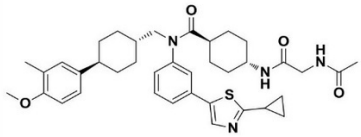
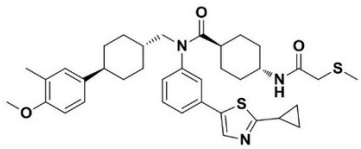
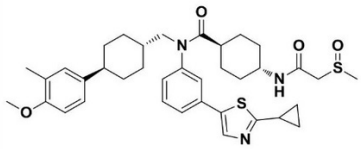
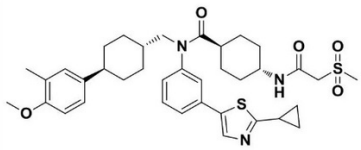
【０３０８】

【表１－６４】

化合物 No	構造	化学名
30.04		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミドメチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
30.05		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-((3-(ジメチルアミノ)シクロブタンカルボキサミド)メチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
30.06		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホンアミド)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31		メチル (2-((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート
31.01		トランス-4-(2-アセトアミドアセトアミド)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
31.02		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.03		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホンアミド)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.04		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルフィニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド

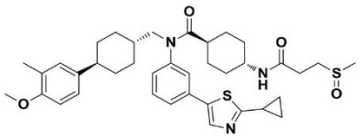
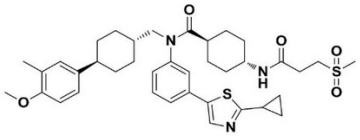
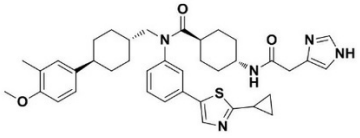
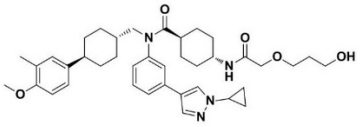
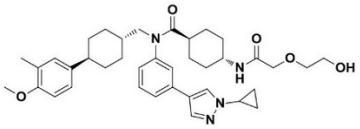
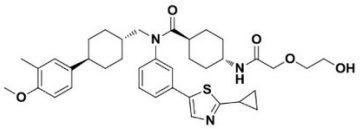
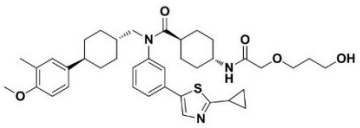
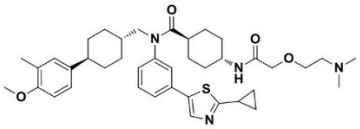
【０３０９】

【表１－６５】

化合物 No	構造	化学名
31.05		メチル (2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート
31.06		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
31.07		トランス-4-(2-アミノアセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
31.08		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.09		トランス-4-(2-アセトアミドアセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
31.10		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルチオ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.11		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルフィニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.12		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド

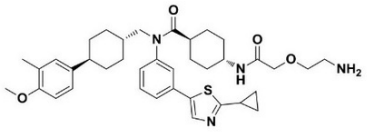
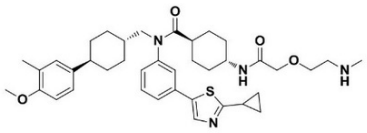
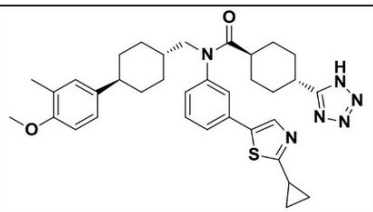
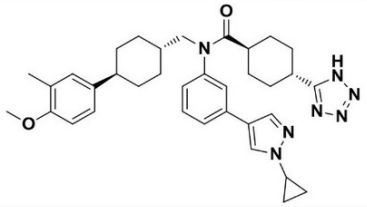
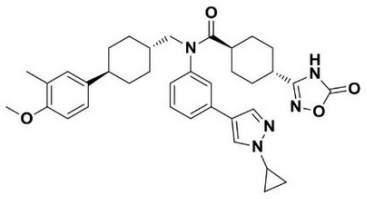
【０３１０】

【表１－６６】

化合物 No	構造	化学名
31.13		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-(メチルスルフィニル)プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.14		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
31.15		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-4-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32.01		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32.02		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32.03		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32.04		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【０３１１】

【表１－６７】

化合物 No	構造	化学名
32.05		トランス-4-(2-(2-アミノエトキシ)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド
32.06		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド
33		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2*H*-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキサミド
33.01		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2*H*-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキサミド
34		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

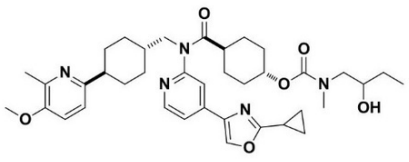
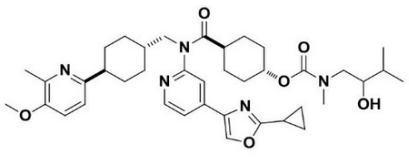
【０３１２】

いくつかの実施形態において、表１に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書で提供される。

【０３１３】

【表２】

表 2.

構造	化学名
	トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシブチル)(メチル)カルバメート
	トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン 2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)(メチル)カルバメート

【０３１４】
いくつかの実施形態において、表２に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書で提供される。
【０３１５】
１つの態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を含む溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。
【０３１６】
「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、担体または希釈剤などの材料を指し、これは、化合物の生物学的活性あるいは特性を抑制せず、比較的無毒であり、つまり、この材料は望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、あるいはそれが含まれている組成物の成分のいずれかにも有害なやり方で相互作用することなく、個体に投与される。
【０３１７】
用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のカチオンの形態、あるいは他の実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療上活性な薬剤のアニオンの形態からなる、治療上有効な薬剤の形態を指す。Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ ２００２．Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，Ｌ．Ｄ．Ｂｉｇｈｌｅｙ，Ｄ．Ｃ．Ｍｏｎｋｈｏｕｓｅ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，１－１９．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ／Ｚｕｒｉｃｈ：Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ／ＶＨＣＡ，２００２．薬学的な塩は、典型的には非イオン

種よりも溶けやすく、胃液および腸液中では急速に溶けやすく、ゆえに、固体剤形に有用である。さらに、その溶解度がしばしばｐＨに影響されるため、消化管の１つの部分または別の部分における選択的な溶解が可能であり、この能力は、遅延放出性および徐放性の挙動の１つの態様として操作することができる。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、「薬学的に許容可能な酸付加塩」を提供するために、本明細書に記載される化合物を酸と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（つまり遊離塩基形態）は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸は、限定されないが、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸；２，２－ジクロロ酢酸；２－ヒドロキシエタンスルホン酸；２－オキソグルタール酸；４－アセトアミド安息香酸；４－アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（Ｌ）；アスパラギン酸（Ｌ）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；樟脳酸（＋）；カンフル－１０－スルホン酸（＋）；カプリン酸（デカン酸）；カプロン酸（ヘキサン酸）；カプリル酸（オクタン酸）；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン－１，２－ジスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクタル酸；ゲンチシン酸；グルコヘプトン酸（Ｄ）；グルコン酸（Ｄ）；グルクロン酸（Ｄ）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸（ＤＬ）；ラクトビオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（－Ｌ）；マロン酸；マンデル酸（ＤＬ）；メタンスルホン酸；フマル酸モノメチル、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸；ナフタレン－２－スルホン酸；ニコチン酸；オレイン酸；シュウ酸；パルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸（－Ｌ）；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸（＋Ｌ）；チオシアン酸；トルエンスルホン酸（ｐ）；および、ウンデシレン酸を含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、あるいはリン酸塩として調製される。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、「薬学的に許容可能な塩基付加塩」を提供するために、本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることによって得られる。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、酸性であり、塩基と反応させられる。こうした状況下で、本明細書で記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、Ｎ－メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。

【０３２２】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、溶媒付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量いずれかの溶媒を含有

し、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒で化合物を分離するまたは精製するプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコラートは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

【０３２３】

本明細書に記載される方法と製剤は、本明細書に記載される化合物のＮ－オキシド（適切な場合）、結晶形態（多形体としても知られている）、あるいは薬学的に許容可能な塩と、同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機基（例えば、アルキル基、芳香族環）の部位は、様々な代謝反応に弱い。有機基での適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、ジューテリウム、アルキル基、ハロアルキル基、または重水素化アルキル基である。

【０３２５】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体で（例えば、放射性同位体で）、あるいは、限定されないが、発色団あるいは蛍光性部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含む他の手段によって、標識される。

【０３２６】

本明細書に記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、１つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、本明細書で提示される様々な式と構造において詳述されるものと同一である。本発明の化合物に取り込むことが出来る同位体の例としては、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌなどの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。１つの態様では、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃなどの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物および／または基質組織の分布アッセイに有用である。１つの態様では、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の延長または必要用量の減少などの、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の１つ以上の水素原子は、重水素と交換される。

【０３２７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、１つ以上の立体中心を有し、各立体中心はＲあるいはＳ配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロプ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのシス（ｃｉｓ）、トランス（ｔｒａｎｓ）、ｓｙｎ、ａｎｔｉ、ｅｎｔｇｅｇｅｎ（Ｅ）、およびｚｕｓａｍｍｅｎ（Ｚ）の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

【０３２８】

個々の立体異性体は、必要に応じて、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体選択的な合成および／または立体異性体の分離などの方法によって得られる。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一対のジアステレオマー異性体化合物／塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離／分解技術によって分離される。他の

実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって行われる。Ｊｅａｎ Ｊａｃｑｕｅｓ，Ａｎｄｒｅ－ＣＯｌｌｅｔ，Ｓａｍｕｅｌ Ｈ． Ｗｉｌｅｎ，“Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９８１．いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

【０３２９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。状況によってはプロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物はそうではない。プロドラッグは輸送体用の基質であってもよい。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後代謝的に加水分解され活性な実体を与える本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド（ポリアミノ酸）であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと１つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

【０３３０】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグとしては、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、Ｎ－アシル誘導体、Ｎ－アシルオキシアルキル誘導体、３級アミンの４級誘導体、Ｎ－マンニッヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、およびスルホン酸エステルが挙げられる。例えば、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ， Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａ．Ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｗ，１９８５ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｗｉｄｄｅｒ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｄ．；Ａｃａｄｅｍｉｃ，１９８５，ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ” ｉｎ Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｋｒｏｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｄ．，１９９１，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，ｐ．１１３－１９１；ａｎｄ Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗ，１９９２，８，１－３８を参照。これらの各々は全体として参照によって本明細書に取り込まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには組み入れられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基はプロドラッグであり、ヒドロキシルはインビボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、カルボキシル基を用いてエステルまたはアミド（つまりプロドラッグ）を提供し、これはその後インビボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

【０３３１】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグ形態であって、本明細書で説明されるように本明細書に記載される化合物を生成するためにインビボで代謝されるプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。ある場合には、本明細書に記載される化合物のいくつかは別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された化合物のプロドラッグは、胃腸管の特定の領域への化合物の標的送達を可

能にする。薬物の結腸代謝による薬理学的に活性な代謝物の形成は、結腸に特異的な薬物送達システムのための一般に用いられている「プロドラッグ」アプローチである。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、経口投与の際に、胃と小腸で無傷で無傷のままであるように、薬物と担体との間の共有結合の形成によって形成される。このアプローチは、活性な薬剤を放出するために生物学的環境において自発的または酵素的な形質転換を必要とする親薬物分子の薬理学的に不活性な誘導体である、プロドラッグの形成に関与している。プロドラッグの形成は親薬物分子以上に送達特性を改善した。上部消化管の劣悪環境に由来する薬物の安定性の問題は、結腸に達すると親薬物分子に変換されるプロドラッグ形成によって取り除くことが可能である。部位特異的なプロドラッグ活性化による部位特異的な薬物送達は、プロドラッグ－薬物転換のための非標的組織に対する特定の酵素の改変されたｐＨあるいは高活性などの標的部位における複数の特異的な特性の利用によって達成されることもある。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、担体との薬物の共有結合により、抱合体が形成される。こうした抱合体としては、限定されないが、アゾ結合抱合体、グリコシド抱合体、グルクロニド抱合体、シクロデキストリン抱合体、デキストラン抱合体、あるいはアミノ酸抱合体が挙げられる。

【０３３４】

追加の、またはさらなる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、生命体への投与時に代謝されて代謝産物を生成し、これはその後、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために使用される。

【０３３５】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される（ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｄ）」は、本明細書で使用されるように、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含む）の全体を指す。したがって、酵素は、化合物への具体的な構造的変化をもたらし得る。例えば、シトクロムＰ４５０は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒する。本明細書に開示される化合物の代謝産物は、随意に、宿主への化合物の投与および宿主からの組織サンプルの解析、または肝細胞を用いた化合物のインビトロでのインキュベーションおよびその結果生じる化合物の解析のいずれかによって特定される。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、消化管からの吸収後に、ＦＸＲアゴニスト活性を大幅に減少させた代謝産物へと急速に代謝される。

【０３３７】

追加のまたはさらなる実施形態では、化合物は血漿中で急速に代謝される。

【０３３８】

追加のまたはさらなる実施形態では、化合物は腸によって急速に代謝される。

【０３３９】

追加のまたはさらなる実施形態では、化合物は肝臓によって急速に代謝される。

【０３４０】

＜化合物の合成＞

本明細書に記載される化合物は、標準的な合成技術を使用して、または、本明細書に記載される方法と組み合わせて、当該技術分野で知られている方法を使用して、合成される。

【０３４１】

別段の定めのない限り、質量分析法、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ、タンパク質化学、生化学、組

換ＤＮＡ技術、および薬理学の従来の方法が使用される。

【０３４２】

化合物は、例えば、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃに記載されるような標準的な有機化学技術を用いて調製される。溶媒、反応温度、反応時間の変化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合成形質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、または容易に調製される。

【０３４３】

本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述する、または調製について記載した記事を引用する、適切な参考文献や論文は、例えば、“Ｓｙｎｔｈｅｔｉ－ＣＯｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎ－ＣＮｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｓ．Ｒ．Ｓａｎｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ，”２ｎｄ Ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８３；Ｈ．－ＯＨｏｕｓｅ，“Ｍｏｄｅｒｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ”，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，Ｃａｌｉｆ．１９７２；Ｔ．Ｌ．Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ，“Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２；Ｊ．Ｍａｒｃｈ，“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ”，４ｔｈ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２を含む。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、または調製について記載する記事を参照する、追加の適切な参考文献および論文は、例えば、Ｆｕｈｒｈｏｐ，Ｊ．ａｎｄ Ｐｅｎｚｌｉｎ Ｇ．“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：－ＣＯｎｃｅｐｔｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ”，Ｓｅｃｏｎｄ，Ｒｅｖｉｓｅｄ ａｎｄ Ｅｎｌａｒｇｅｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ ＩＳＢＮ：３５２７－２９０７４－５；Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｒ．Ｖ．“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ａｎ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ Ｔｅｘｔ”（１９９６）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＩＳＢＮ ０－１９－５０９６１８－５；Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．“Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ”２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９９）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０３１－４；Ｍａｒｃｈ，Ｊ．“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ”４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９２）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：０－４７１－６０１８０－２；Ｏｔｅｒａ，Ｊ．（ｅｄｉｔｏｒ）“Ｍｏｄｅｒｎ Ｃａｒｂｏｎｙｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”（２０００）Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，ＩＳＢＮ：３－５２７－２９８７１－１；Ｐａｔａｉ，Ｓ．“Ｐａｔａｉ’ｓ １９９２ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐｓ”（１９９２）Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ ＩＳＢＮ：０－４７１－９３０２２－９；Ｓｏｌｏｍｏｎｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇ．“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２０００）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：０－４７１－１９０９５－０；Ｓｔｏｗｅｌｌ，Ｊ．Ｃ．，“Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９３）Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，ＩＳＢＮ：０－４７１－５７４５６－２；８巻の“Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ：Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅｓ：Ａｎ Ｕｌｌｍａｎｎ’ｓ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ”（１９９９）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＳＢＮ：３－５２７－２９６４５－Ｘ；５５巻にわたる“Ｏｒｇａｎｉｃ

Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ”（１９４２－２０００）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ；および、７３巻の“Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐｓ”Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓを含む。

【０３４４】

本明細書に記載される化合物は、以下の模式図１－１６に記載される一般的な合成経路によって調製される。

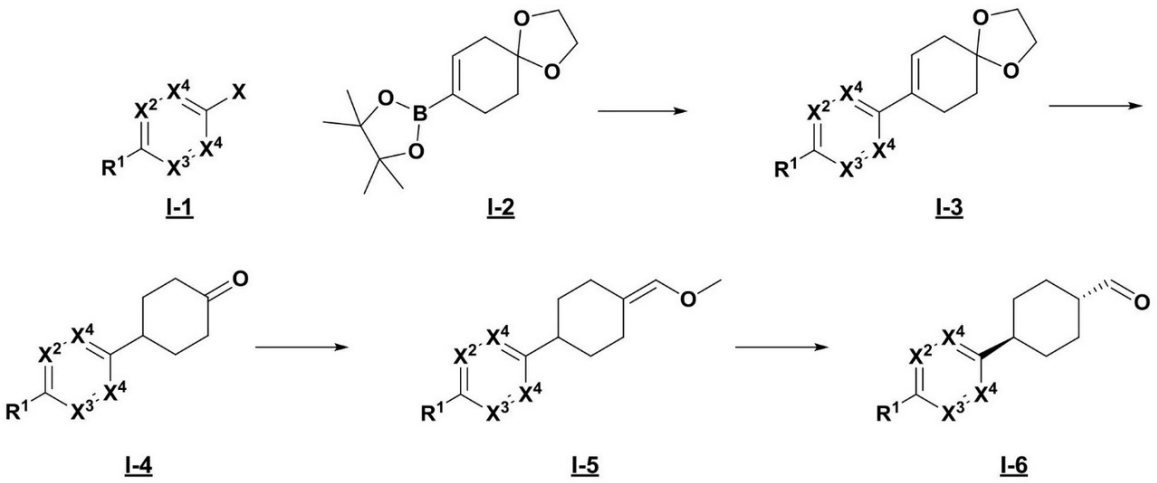
【０３４５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１に概説されるように調製される。

【０３４６】

【化６５】

模式図 1



【０３４７】

模式図１では、置換基X^2、X^3、X^4、R^1、およびR^2は本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、X^2はＣ－R^2であり、X^3はＣ－Ｈであり、X^4はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロ、ブロモ、またはヨードである。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、ボロン酸エステルＩ－２を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、ハロゲン化物Ｉ－１と反応させることで、Ｉ－３が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムの使用を含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間のあいだ、および適切な温度で、適切な溶媒または溶媒混合物を伴う、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2または$Pd(PPh_3)_4$を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態では、無機塩基はNa_2CO_3またはCs_2CO_3などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒または溶媒混合物はジオキサン、アセトニトリル、ＤＭＥ／ＥｔＯＨ、あるいはエタノールである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約５０°Ｃあるいは約１００°Ｃで約２から約１８時間（夜通し）である。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、Ｉ－３は、適切な水素化条件下に晒され、その後、適切な酸性条件下で処理されることで、シクロヘキサノンＩ－４が得られる。いくつかの実施形態では、適切な水素化条件はパラジウムの使用を含む。パラジウム触媒性の水素化条件は、適切な時間および適切な温度で、ＥｔＯＡｃ、エタノール、メタノール、あるいはこれらの溶媒の組み合わせなどの適切な溶媒中に水素（１ａｔｍ）を有する１０％のＰｄ／Ｃの

使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ室温で約４．５時間から約１８時間（夜通し）である。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度での適切な時間の水およびトルエン中のギ酸を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、約１２０°Ｃでの約４時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、還流での約１８時間（夜通し）である。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度での適切な時間のアセトンおよび水中のＰＰＴＳを含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、約６０°Ｃでの約１０時間である。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度での適切な時間にわたって３ＭのＨＣｌとＴＨＦを含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、約６０°Ｃでの約３時間～ほぼ夜通しである。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、Ｉ－４を、適切な一炭素ホモログ反応条件下で反応させることで、Ｉ－５が得られる。いくつかの実施形態において、適切な一炭素ホモログ反応条件は、ホスホニウム試薬の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な一炭素ホモログ反応条件は、シクロヘキサノンＩ－４の追加前に、適切な温度での適切な時間にわたって適切な溶媒を用いて、適切な塩基で（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウム塩化物［$Ph_3P+CH_2OCH_3$ Ｃｌ－］をあらかじめ処理することを含む。いくつかの実施形態では、適切な塩基はＮａＨＭＤＳである。いくつかの実施形態では、適切な塩基はＫＨＭＤＳまたはＬｉＨＭＤＳである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態において、適切な温度でのシクロヘキサノンＩ－４の追加前の適切な時間は、約０°Ｃで約３０分～約２時間である。いくつかの実施形態では、Ｉ－４が加えられた後、反応は約０°Ｃでさらに約３０分～約３時間継続される。いくつかの実施形態において、反応を夜通しほぼ室温まで温める。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、Ｉ－５がその後、適切な酸性条件下に晒されることで、シスおよびトランスのアルデヒドＩ－６の混合物が得られる。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、約２時間～ほぼ夜通し、約１２０°Ｃ～約１３０°Ｃでの水／トルエン中のギ酸を含む。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、約１時間あるいは約６時間にわたって約６０°ＣのＴＨＦ中にＨＣｌを含む。いくつかの実施形態では、アルデヒドＩ－６を適切な塩基条件下にさらに晒すことで、ほとんどがトランスのアルデヒドＩ－６が得られる。いくつかの実施形態では、適切な塩基条件は、適切な温度で適切な時間にわたる、H_2O、ＥｔＯＨ、およびＰｈＭｅなどの適切な混合溶媒中のＮａＯＨを含む。いくつかの実施形態において、ＴＨＦはＰｈＭｅの代わりに使用される。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ室温で約５．５時間～ほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な塩基条件は、適切な温度での適切な時間にわたって、ＭｅＯＨなどの適切な溶媒中のＮａＯＭｅを含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ室温で約４時間～約１８時間である。いくつかの実施形態では、結晶化またはクロマトグラフィーによるさらなる精製によって、純粋なトランスアルデヒドＩ－６が得られる。

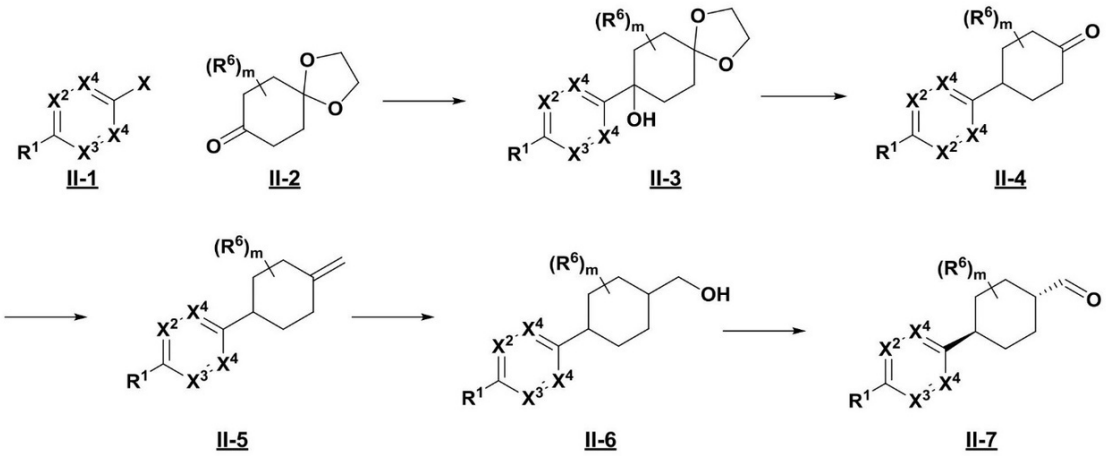
【０３５２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図２に概説されるように調製される。

【０３５３】

【化６６】

模式図２



【０３５４】

模式図２では、置換基Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はメチルである。いくつかの実施形態では、Ｘはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロ、ブロモ、またはヨードである。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、ＩＩ－１を適切な温度まで冷却し、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒を用いる適切な金属ハロゲン交換条件下で反応させ、その後、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切なケトンＩＩ－２と反応させることで、ＩＩ－３を得た。いくつかの実施形態では、適切な金属ハロゲン交換条件は有機金属試薬を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、有機金属試薬はアルキルリチウムである。いくつかの実施形態では、アルキルリチウムはｎ－ブチルリチウムである。いくつかの実施形態では、有機金属試薬の追加前に、ＩＩ－１を約－７８°Ｃに冷却する。いくつかの実施形態では、適切なケトンＩＩ－２の追加前に、ＩＩ－１を約－７８°Ｃで約２時間反応させる。いくつかの実施形態では、ケトンＩＩ－２の追加後に、中間体の有機金属試薬を約３時間反応させる。いくつかの実施形態では、ケトンＩＩ－２の追加後に、中間体の有機金属試薬を約－７８°Ｃで反応させる。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒を用いる適切な還元条件下でアルコールＩＩ－３を反応させて、脱水した生成物と還元した生成物との混合物を形成する。いくつかの実施形態では、条件は、トリフルオロ酢酸とシリル水素化物の使用を含む。いくつかの実施形態では、シリル水素化物はトリエチルシランである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒和物はジクロロメタンである。いくつかの実施形態において、温度は約０°Ｃからほぼ室温または約０°Ｃまでである。いくつかの実施形態では、適切な時間は、夜通し～約１時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒を用いる適切な条件下で、脱水した生成物と還元した生成物の混合物を反応させて、ケトンを形成する。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はギ酸、トルエン、および水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約１３０°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はギ酸、ＴＨＦ、および水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約８０°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約１８時間である。いくつかの実施形態では、脱水した副産物を含むこの

ケトンを、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒を用いる適切な還元条件下で完全に還元することで、ＩＩ－４を形成する。いくつかの実施形態では、適切な還元条件は、還元剤として水素の使用を含む。いくつかの実施形態では、水素は、約１５ｐｓｉあるいは約３０ｐｓｉの圧力である。いくつかの実施形態では、アルケン還元はパラジウム触媒の使用を含む。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒は１０％のパラジウム炭素である。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルおよび濃縮されたＨＣｌである。いくつかの実施形態において、溶媒は酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、温度はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、適切な時間は、約３０分から約１８時間である。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、適切な溶媒において、および、適切な温度で、ＩＩ－４を求電子試薬Ｒ６Ｘであらかじめ処理する。いくつかの実施形態では、求電子試薬はハロゲン化アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロ、ブロモ、またはヨードである。いくつかの実施形態では、求電子試薬はヨウ化メチルである。いくつかの実施形態では、温度は約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および適切な温度で、混合物を塩基とさらに反応させて、アルキル化生成物を形成する。いくつかの実施形態において、塩基はリチウムジイソプロピルジアミドである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約２時間である。いくつかの実施形態では、温度は約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、混合物をほぼ室温までさらに温める。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ夜通しである。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、ケトンＩＩ－４を、模式図１に記載されるようにアルデヒドＩＩ－７に転換させる。

【０３５９】

代替的に、いくつかの実施形態では、ＩＩ－４を、適切な一炭素ホモログ反応条件下で反応させることで、アルケンＩＩ－５を得る。いくつかの実施形態において、適切な一炭素ホモログ反応条件は、ホスホニウム試薬の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な一炭素ホモログ反応条件は、シクロヘキサノンＩＩ－４の追加前に、適切な温度での適切な時間にわたって適切な溶媒中の適切な塩基で、メチルトリフェニルホスホニウム臭化物［$Ph_3P+CH_3\ Br^-$］をあらかじめ処理することを含む。いくつかの実施形態において、適切な塩基は有機塩基である。いくつかの実施形態において、適切な塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態では、適切な塩基はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態では、ケトンを加える前の適切な時間は約３０分である。いくつかの実施形態では、ケトンを加える前の反応の温度は約１００°Ｃである。いくつかの実施形態では、ケトンＩＩ－４は、適切な温度で、および適切な時間にわたって、適切な溶媒に加えられる。いくつかの実施形態では、反応温度はケトンの追加後で約５０°Ｃである。いくつかの実施形態において、ケトンはトルエン中に加えられる。いくつかの実施形態では、ケトンを、適切な時間にわたって適切な温度で反応させる。いくつかの実施形態では、ケトンを約１００°Ｃでさらに反応させる。いくつかの実施形態では、ケトンを約２時間さらに反応させる。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、アルケンＩＩ－５を水和条件に晒してＩＩ－６を形成する。いくつかの実施形態では、水和条件は、還元剤を用いる処置と、その後の、酸化剤による処置を含む。還元剤を、適切な温度で、および適切な時間にわたって、適切な溶媒中のＩＩ－５と反応させる。いくつかの実施形態において、還元剤はボランである。いくつかの実施形態において、還元剤はＢＨ３－ＳＭｅ２である。いくつかの実施形態では、還元剤をＴＨＦ中のＩＩ－５と反応させる。いくつかの実施形態において、反応温度は約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、反応は還元剤の追加後、約１時間進行する。いくつかの実施形態では、反応はほぼ室温で継続する。いくつかの実施形態では、反応は約３時間さらに継続する。いくつかの実施形態では、中間体のボラン生成物を、酸化剤とさらに酸

化させることで、適切な温度で、および適切な時間にわたって、適切な溶媒中でアルコールＩＩ－６を形成する。いくつかの実施形態では、酸化剤は３０％のH_2O_2である。いくつかの実施形態では、酸化反応は塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態において、塩基はＮａＯＨである。いくつかの実施形態において、溶媒はH_2Oである。いくつかの実施形態において、適切な時間はほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な温度はほぼ室温である。

【０３６１】

いくつかの実施形態において、アルコールＩＩ－６を酸化剤に晒してアルデヒドＩＩ－７を形成する。いくつかの実施形態では、酸化剤は、適切な温度で、および適切な時間にわたって、適切な溶媒中のＳｗｅｒｎ酸化剤である。いくつかの実施形態では、Ｓｗｅｒｎ酸化剤はＤＭＳＯと塩化オキサリルで形成される。いくつかの実施形態において、適切な溶媒和物はジクロロメタンである。いくつかの実施形態では、Ｓｗｅｒｎ酸化剤の形成のための適切な温度は約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｓｗｅｒｎ酸化剤の形成のための適切な時間は３０分である。いくつかの実施形態では、ＩＩ－６を約７８°ＣでＳｗｅｒｎ酸化剤と反応させる。いくつかの実施形態では、ＩＩ－６を約１時間Ｓｗｅｒｎ酸化剤と反応させる。いくつかの実施形態では、塩基は、適切な温度で、および適切な時間にわたって追加される。いくつかの実施形態において、塩基はアミン塩基である。いくつかの実施形態において、アミン塩基はトリエチルアミンである。いくつかの実施形態では、適切な温度は約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、塩基の追加後の適切な反応時間は約１時間である。いくつかの実施形態では、酸化はシスとトランスの異性体の混合物としてＩＩ－７を生成する。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、ＩＩ－７のシス／トランスの混合物を、適切な溶媒において、適切な温度で、および適切な時間にわたって、適切な試薬を用いて、トランスＩＩ－７とほぼ平衡に保つ。いくつかの実施形態において、適切な試薬は塩基である。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、塩基は水酸化ナトリウムである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はH_2O、ＥｔＯＨ、およびＰｈＭｅなどの混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間は約３時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、結晶化またはクロマトグラフィーによるさらなる精製によって、純粋なトランスアルデヒドＩＩ－７が得られる。

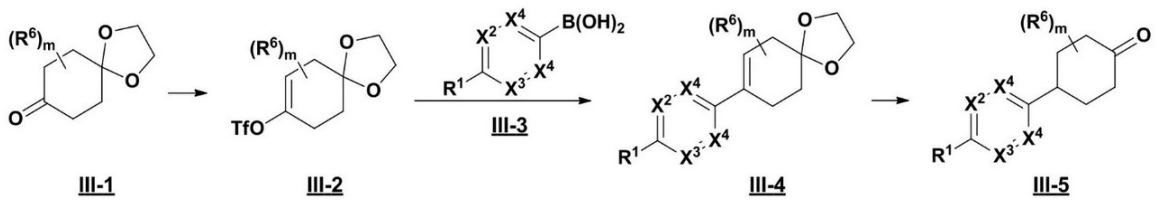
【０３６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図３に概説されるように調製される。

【０３６４】

【化６７】

模式図 3



【０３６５】

模式図３では、置換基X^2、X^3、X^4、R^1、R^2、およびｍは、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、X^2はＣ－R^2であり、X^3はＣ－Ｈであり、X^4はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^6はアルキルである。いくつかの実施形態では、R^6はメチルである。

【０３６６】
いくつかの実施形態では、ケトンＩＩＩ－１を、塩基で処理することで、適切な塩基を用いて、適切な溶媒において、適切な時間にわたって、および適切な温度で、エノラートを形成する。いくつかの実施形態において、塩基は有機塩基である。いくつかの実施形態において、有機塩基はＬｉＨＭＤＳである。いくつかの実施形態では、エノラート形成は約７８°Ｃで起こる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約１時間である。いくつかの実施形態では、ケトンＩＩＩ－１のエノラートを適切な溶媒中の適切な求電子試薬と反応させることで、適切な温度で、および、適切な時間にわたって、エノールエーテルＩＩＩ－２を形成する。いくつかの実施形態において、求電子試薬は硫酸エステルを形成する。いくつかの実施形態では、求電子試薬はＰｈＮＴｆ２である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約－７８°Ｃであり、適切な時間は約２時間である。いくつかの実施形態では、反応を、適切な時間をかけて適切な温度までさらに温める。いくつかの実施形態では、適切な温度はほぼ夜通しでほぼ室温である。

【０３６７】
いくつかの実施形態では、ボロン酸ＩＩＩ－３を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、エノールトリフレートＩＩＩ－２と反応させることで、ＩＩＩ－４が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間の間および適切な温度での適切な溶媒を用いて、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、無機塩基はNa_2CO_3などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサン／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約３０°Ｃで約６時間である。

【０３６８】
いくつかの実施形態では、ＩＩＩ－４を適切なオレフィン還元条件下で晒し、その後、適切な酸性条件下で晒すことで、シクロヘキサノンＩＩＩ－５が得られる。いくつかの実施形態では、適切な還元条件は、パラジウム触媒性の水素化条件を含む。いくつかの実施形態では、パラジウム触媒性の水素化条件は、適切な温度で適切な時間にわたって、ＥｔＯＡｃなどの適切な溶媒中の水素（１気圧）を有する１０％のＰｄ／Ｃの使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な時間はほぼ室温でほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度で適切な時間のあいだの水およびトルエン中のギ酸の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は約１２０°Ｃでほぼ夜通しである。

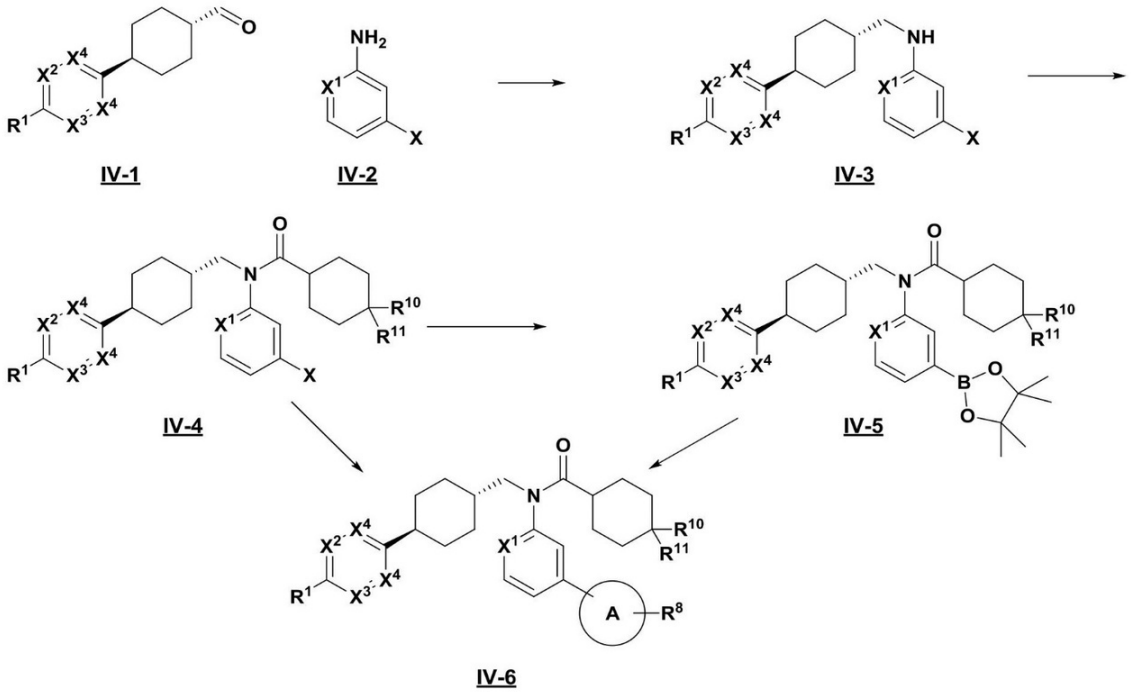
【０３６９】
いくつかの実施形態では、ケトンＩＩＩ－５を、模式図１および模式図２でそれぞれ示されるように、アルデヒドＩ－６あるいはＩＩ－７に転換する。

【０３７０】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図４で概説されるように調製される。

【０３７１】

【化６８】

模式図 4



【０３７２】

模式図４では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{8}、およびＲ^{11}は、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、Ｘはヨードまたはブロモである。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、トランスアルデヒドＩＶ－１を、適切な還元アミノ化条件下で、適切なアニリンＩＶ２と反応させる。いくつかの実施形態では、適切な還元アミノ化条件は、適切な時間の間、適切な温度での、ＤＣＥまたはＤＣＭなどの適切な溶媒中の酢酸および適切な還元試薬の使用を含む。いくつかの実施形態では、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$は還元剤として使用される。いくつかの実施形態では、適切な温度はほぼ室温である。いくつかの実施形態では、適切な時間は、約１時間から約２．５時間である。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、還元剤の追加前の、適切な時間にわたって、適切な温度での、メタノールなどの適切な溶媒中の酢酸を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度と時間は約５分間から約４時間までほぼ室温である。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および、適切な温度でＮａＢＨ$_{3}$ＣＮなどの適切な還元剤に反応をさらに晒す。いくつかの実施形態において、適切な時間はほぼ室温でほぼ夜通しである。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、塩化アシルを用いるアミンＩＶ－３のアシル化により、化合物ＩＶ－４が得られる。適切なアシル化条件は、限定されないが、適切な時間および適切な温度で、例えば、約１時間からほぼ夜通しで、ほぼ室温から約８０°Ｃで、ＤＣＭまたはトルエンなどの適切な溶媒中のＴＥＡまたはピリジンなどの適切な塩基の使用を含む。いくつかの実施形態では、ピリジンは塩基と溶媒の両方として使用される。他の適切な条件は、ＤＭＡＰの追加を含む。

【０３７５】

ボロン酸エステルＩＶ－５は、いくつかの実施形態では、ホウ素ハロゲン交換条件を用

いてＩＶ－４から調製されてもよい。適切なホウ素ハロゲン交換条件は、限定されないが、適切な有機金属試薬と適切なホウ素試薬の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な有機金属試薬はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なホウ素試薬はビス（ピナコラート）ジボロンを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のホウ素ハロゲン交換条件は、適切な時間の間、および、適切な温度で、適切な溶媒において、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、無機塩基はＫＯＡｃなどの酢酸塩基である。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約１００°Ｃから約１１５°Ｃで約４時間からほぼ夜通しである。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、ボロン酸エステルＩＶ－５を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で芳香族ハロゲン化物と反応させることで、ＩＶ－６が得られる。いくつかの実施形態において、芳香族ハロゲン化物は芳香族の臭化物またはヨウ化物である。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムの使用を含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な溶媒中の、適切な時間および適切な温度での、適切な塩基を有する、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、あるいはクロロ［（ジ（１－アダマンチル）－Ｎ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態では、無機塩基は$Ｋ_2ＣＯ_3$、$Ｎａ_2ＣＯ_3$、または$Ｃｓ_2ＣＯ_3$などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、無期塩基は$Ｋ_3ＰＯ_4$である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサン／水、あるいはＤＭＦ／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、ＥｔＯＨあるいはジオキサンである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約５０°Ｃから約８０°Ｃで約１０分から約４時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約８０°Ｃで約０．５時間から約６時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約８０°Ｃで約１５分から約３．５時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約９０°Ｃで約１５時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約５０°Ｃで約１時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約８０°Ｃから約１００°Ｃで約３時間である。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、ボロン酸エステルＩＶ－５を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、窒素含有複素環と反応させることで、ＩＶ－６が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件は銅の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な銅触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間および適切な温度で適切な溶媒中の適切なリガンド、適切な酸化体を有するＣｕ（ＯＡｃ）$_2$を含む。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミンである。いくつかの実施形態では、適切な酸化体は$Ｏ_2$である。適切な溶媒は水とメタノールの混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は室温でほぼ夜通しである。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、ハロゲン化アリールＩＶ－４を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、ホウ素試薬と反応させることで、ＩＶ－６が得られる。いくつかの実施形態では、ホウ素試薬は芳香族ボロン酸である。いくつかの実施形態では、ホウ素試薬は芳香族ボロン酸エステルである。いくつかの実施形態では、ホウ素試薬は芳香族ピナコリルボロン酸エステルである。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間のあいだ、および適切な温度で、適切な溶媒を用いて、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$またはＰｄ（ＰＰｈ$_3$

）$_4$を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態では、無機塩基はCs_2CO_3、Na_2CO_3、またはK_2CO_3などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＤＭＦ／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサン／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約５０°Ｃから約１００°Ｃで約１０分から約２時間である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は約８０°Ｃで約１５分から約３０分である。

【０３７９】

いくつかの実施形態において、化合物ＩＶ－６は、窒素含有複素環を用いるハロゲン化物ＩＶ－４の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態では、ハロゲン化物ＩＶ－４はヨウ化物である。いくつかの実施形態では、金属触媒性のクロスカップリングはバックワルド・ハートウィッグパラジウム触媒性のアミノ化条件を含む。クロスカップリングのための適切なパラジウム触媒は、限定されないが、適切な時間で、適切な温度の適切な塩基を有する、ジオキサンなどの適切な溶媒中の適切なリガンドを有する、Pd_2（ｄｂａ）$_3$を含む。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはホスフィンリガンドである。いくつかの実施形態では、適切なホスフィンは２－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニルである。いくつかの実施形態において、適切な塩基は有機塩基である。いくつかの実施形態では、適切な有機塩基はナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドである。いくつかの実施形態では、適切な温度は８０°Ｃである。いくつかの実施形態において、適切な時間はほぼ夜通しである。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＶ－６は、スズ試薬を用いるハロゲン化物ＩＶ－４の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態では、ハロゲン化物ＩＶ－４は臭化物である。いくつかの実施形態では、スズ試薬は芳香族スズ試薬である。いくつかの実施形態では、金属触媒性のクロスカップリングは、Ｓｔｉｌｌｅのパラジウム触媒性のクロスカップリング条件を含む。クロスカップリングのための適切なパラジウム触媒は、限定されないが、適切な時間に適切な温度の、ＤＭＦまたはジオキサンなどの適切な溶媒中の$Pd(PPh_3)_4$を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度は９０°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約２時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度は１００°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約４時間である。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＶ－６は、芳香族化合物を用いるハロゲン化物ＩＶ－４の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態では、ハロゲン化物ＩＶ－４は臭化物である。いくつかの実施形態では、金属触媒性のクロスカップリングはＣ－Ｈ活性化クロスカップリング条件を含む。いくつかの実施形態において、Ｃ－Ｈ活性化クロスカップリング条件はパラジウム触媒の使用を含む。クロスカップリングのための適切なパラジウム触媒は、限定されないが、適切な時間、適切な温度での適切な塩基を有する、ジオキサンなどの適切な溶媒中の$Pd(OAc)_2$を含む。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはホスフィンリガンドである。いくつかの実施形態では、適切なホスフィンは（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィンである。いくつかの実施形態において、適切な塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態では、適切な無機塩基はK_2CO_3である。いくつかの実施形態では、適切な温度は１１０°Ｃである。いくつかの実施形態において、適切な時間はほぼ夜通しである。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、R^{10}またはR^{11}は保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、R^{10}またはR^{11}はシリルエーテルで保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、保護基は、ＩＶ－６を生成するための適切な溶媒、温度、および時間を含む適切な脱保護条件を使用して遊離アルコールを生成するために取り除かれる。いくつかの実施形態では、適切な脱保護条件はＨＣｌ水溶液の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、水、ＴＨＦ、メタノール、あるいは溶媒の組み合わせである

。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約０°Ｃからほぼ室温で約１時間である。

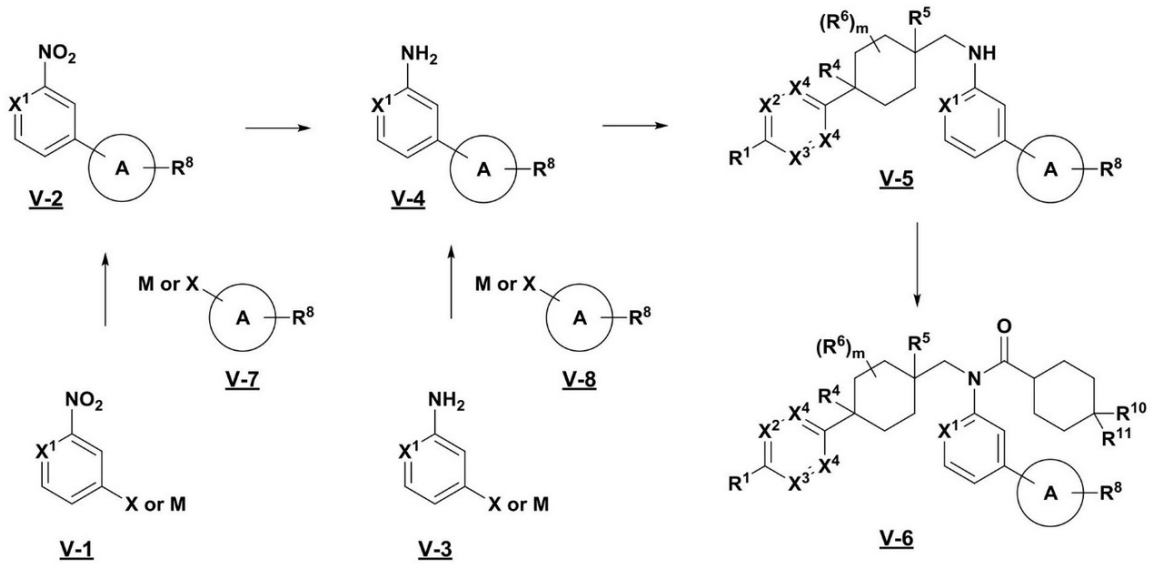
【０３８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図５で概説されるように調製される。

【０３８４】

【化６９】

模式図 5



【０３８５】

模式図５では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、Ｘはヨードまたはブロモである。いくつかの実施形態において、Ｘは水素である。いくつかの実施形態では、Ｍは金属またはメタロイド含有置換基である。いくつかの実施形態では、金属またはメタロイドはホウ素、スズ、あるいは亜鉛を含む。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、ホウ素試薬Ｖ－１を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、芳香族ハロゲン化物Ｖ－７と反応させることで、Ｖ－２が得られる。いくつかの実施形態において、芳香族ハロゲン化物は芳香族臭化物または芳香族ヨウ化物である。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間の間および適切な温度での適切な溶媒を用いて、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、無機塩基はＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、ジオキサン、エタノール、および水の混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約８０°Ｃでほぼ夜通しである。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－２は、ホウ素試薬Ｖ７を用いる芳香族ハロゲン化物Ｖ－１の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｓｕｚｕｋｉクロスカップリング条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４と５に記載される。

【０３８８】
いくつかの実施形態において、化合物Ｖ－２は、窒素含有複素環Ｖ－７を用いるハロゲン化物Ｖ－１の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、バックワルド・ハートウィッグアミノ化条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件は、模式図４に記載される。
【０３８９】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－２は、スズ試薬Ｖ－７を用いる芳香族ハロゲン化物Ｖ－１の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｓｔｉｌｌｅのクロスカップリング条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９０】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－２は、芳香族ハロゲン化物Ｖ－７を用いるスズ試薬Ｖ－１の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｓｔｉｌｌｅのクロスカップリング条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９１】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－２は、芳香族化合物Ｖ－７を用いるハロゲン化物Ｖ－１の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｃ－Ｈ活性化の条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９２】
いくつかの実施形態では、ホウ素試薬Ｖ－３を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、芳香族ハロゲン化物Ｖ－８と反応させることで、Ｖ－４が得られる。いくつかの実施形態において、ホウ素試薬Ｖ－３はボロン酸またはボロン酸エステルである。いくつかの実施形態において、芳香族ハロゲン化物は芳香族臭化物または芳香族ヨウ化物である。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間の間および適切な温度での適切な溶媒を用いて、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、無機塩基はK_2CO_3などの炭酸塩基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサンである。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約８０°Ｃで約４時間である。
【０３９３】
いくつかの実施形態では、ハロゲン化アリールＶ－３を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、ホウ素試薬Ｖ－８と反応させることで、Ｖ－４が得られる。いくつかの実施形態では、ホウ素試薬は芳香族ボロン酸である。いくつかの実施形態では、ホウ素試薬は芳香族ボロン酸エステルである。いくつかの実施形態において、ハロゲン化アリールはヨウ化アリールまたは臭化アリールである。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間の間および適切な温度での適切な溶媒を用いて、適切な塩基を有するＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2を含む。いくつかの実施形態において、塩基は無機塩基である。いくつかの実施形態において、無機塩基はK_2CO_3などの炭酸塩基である。幾つかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサンである。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約９０°Ｃで約２０分である。
【０３９４】
いくつかの実施形態において、化合物Ｖ－４は、窒素含有複素環Ｖ－８を用いるハロゲン化物Ｖ－３の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、バックワルド・ハートウィッグアミノ化条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件は、模式図４に記載される。

【０３９５】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－４は、スズ試薬Ｖ－８を用いる芳香族ハロゲン化物Ｖ－３の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｓｔｉｌｌｅのクロスカップリング条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９６】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－４は、芳香族ハロゲン化物Ｖ－８を用いるスズ試薬Ｖ－３の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｓｔｉｌｌｅのクロスカップリング条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９７】
いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－４は、芳香族化合物Ｖ－８を用いるハロゲン化物Ｖ－３の適切な金属触媒性のクロスカップリング条件から調製される。いくつかの実施形態において、Ｃ－Ｈ活性化の条件などの適切な金属触媒性のクロスカップリング条件が、模式図４に記載される。
【０３９８】
いくつかの実施形態では、Ｖ－２を適切なニトロ還元条件下に晒すことで、アニリンＶ－４が得られる。適切なニトロ還元条件は金属触媒の使用を含む。適切な金属触媒性の還元はパラジウム触媒性の水素化条件を含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性の水素化条件は、適切な温度で適切な時間にわたって、メタノールなどの適切な溶媒中の水素（１気圧）を有する１０％のＰｄ／Ｃの使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な条件は水へのＨＣｌの追加を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間はほぼ室温で約１時間である。
【０３９９】
代替的に、いくつかの実施形態では、適切なニトロ還元条件は、適切な温度で適切な時間で適切な溶媒中のスズ還元剤の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切なスズ還元剤は$SnCl_2-H_2O$を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は水とエタノールの混合物である。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ８０°Ｃで約２時間～約１６時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ室温で約２時間～約２時間である。
【０４００】
代替的に、いくつかの実施形態では、適切なニトロ還元条件は、適切な温度で適切な時間で適切な溶媒中での亜鉛還元剤と酸の使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な酸は酢酸である。いくつかの実施形態では、適切な亜鉛還元剤は金属亜鉛（Ｚｎ）を含む。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＡＣＮである。いくつかの実施形態では、適切な温度の適切な時間はほぼ０°Ｃ～ほぼ室温で約１時間である。
【０４０１】
いくつかの実施形態では、適切な還元アミノ化条件下で適切なアルデヒドをアニリンＶ－４と反応させることで、Ｖ－５が得られる。いくつかの実施形態では、適切な還元アミノ化条件は、適切な時間、適切な温度で、適切な溶媒中での適切な還元剤の使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＥまたはＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＤＣＥ／酢酸あるいはＤＣＭ／酢酸混合物である。いくつかの実施形態では、$NaBH(OAc)_3$は還元剤として使用される。いくつかの実施形態では、適切な温度は、約０°Ｃからほぼ室温までである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約１時間からほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な反応条件は、還元剤の追加前の、適切な時間にわたって、適切な温度での、メタノールなどの適切な溶媒中の酢酸を含む。いくつかの実施形態では、適切な温度と時間は約５分間から約４時間までほぼ室温である。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および、適切な温度で$NaBH_3CN$などの適切な還元剤に反応を晒す。いくつかの実施形態では、$NaBH_3CN$の追加後の適切な温度での適切な時間は、ほぼ室温でほぼ夜通しである。

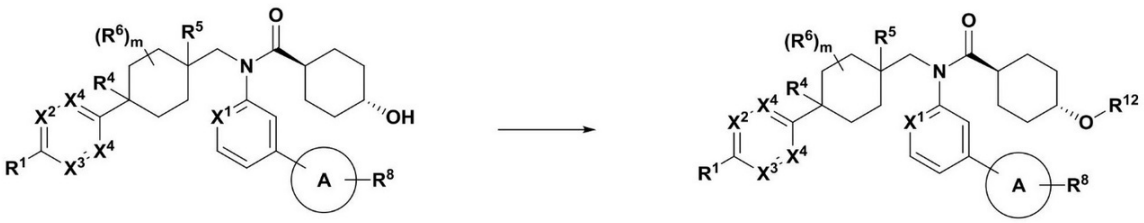
【０４０２】
いくつかの実施形態では、塩化アシルを用いるアミンＶ－５のアシル化により、化合物Ｖ－６が得られる。適切なアシル化条件は、限定されないが、塩化アシルの追加後の適切な時間および適切な温度での、ＤＣＭ、トルエン、またはピリジンなどの溶媒中のＴＥＡまたはピリジンなどの適切な塩基の使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な温度と適切な時間は、約１時間～ほぼ夜通しでほぼ室温～約８０°Ｃである。他の適切な条件は、ＤＭＡＰの追加を含む。いくつかの実施形態において、塩化アシルはトルエンなどの適切な溶媒中に追加される。いくつかの実施形態において、酸塩化物の追加後の適切な温度と適切な時間は、約１０分からほぼ夜通しで、約０°Ｃ～約５０°Ｃあるいは約０°Ｃ～約８０°Ｃである。

【０４０３】
いくつかの実施形態では、R^{10}またはR^{11}は保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、R^{10}またはR^{11}はシリルエーテルで保護されたアルコールである。いくつかの実施形態において、保護基は、模式図４に記載されるような適切な脱保護条件を使用して、遊離アルコールを産生するために取り除かれる。

【０４０４】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図６で概説されるように調製される。

【０４０５】
【化７０】

模式図 6



【０４０６】
模式図６では、環Ａと置換基X^1、X^2、X^3、X^4、R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^8、R^{12}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、X^2はＣ－R^2であり、X^3はＣ－Ｈであり、X^4はそれぞれＣ－Ｈである。

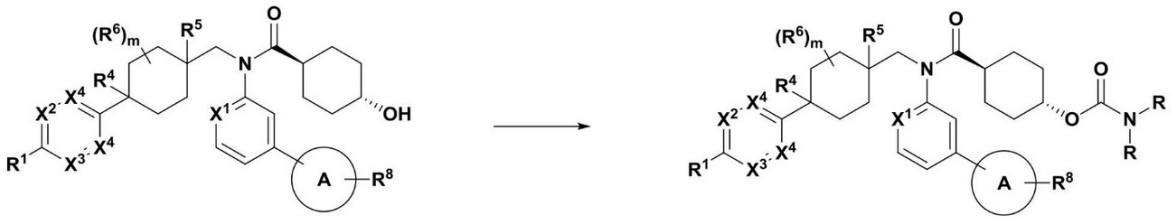
【０４０７】
いくつかの実施形態では、化合物ＶＩ－２は、適切な時間にわたって適切な温度で、ＴＨＦなどの適切な溶媒と、適切な塩基である$R^{12}X$を用いてＶＩ－１のＯ－アルキル化から調製される。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、適切な塩基はＮａＨである。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－１は、ハロゲン化物$R^{12}X$を加える前に、約０°Ｃで約０．５時間などの適切な温度で適切な時間にわたって適切な塩基であらかじめ処理される。いくつかの実施形態では、適切な時間および温度は、約６０°Ｃでほぼ夜通しである。

【０４０８】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図７で概説されるように調製される。

【０４０９】

【化７１】

模式図７



【０４１０】

模式図７では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｒはそれぞれ独立してアルキル、ヘテロアルキル、あるいはヒドロキシアルキルまたは水素であり、もしくは、両方のＲは一体となって、環中に０－３Ｎの原子および０－２のＯまたはＳの原子を有する、置換または非置換の縮合４－、５－、あるいは６－員環を形成する。

【０４１１】

いくつかの実施形態において、ＶＩＩ－２はＶＩＩ－１およびアミンＮＨＲ$_{2}$から調製される。いくつかの実施形態において、ＶＩＩ－１は、適切な時間に約８０°Ｃなどの適切な温度で、ＡＣＮなどの適切な溶媒中のカルボニルジイミダゾールに晒されることで、中間体のカルバモイルイミダゾールが得られる。いくつかの実施形態では、適切な時間は、約２時間～約６時間またはほぼ夜通しである。いくつかの実施形態において、中間体のカルバモイルイミダゾールは適切な溶媒中のＮＨＲ$_{2}$で処理され、反応物をその後、適切な温度で適切な時間にわたって進行させる。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はアセトニトリルである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＭｅＯＨ、ＴＨＦ、あるいはＤＣＭである。いくつかの実施形態において、ＮＨＲ$_{2}$をＭｅＯＨ、ＴＨＦ、あるいはＤＣＭ中の溶液として追加する。いくつかの実施形態において、ＮＨＲ$_{2}$を無溶媒で加える。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ室温で約１５分～ほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な時間は、約１日から約７日である。いくつかの実施形態において、適切な温度は、ほぼ室温から約５０°Ｃまで、または、ほぼ室温から約１００°Ｃまでである。いくつかの実施形態において、ＮＨＲ$_{2}$塩酸塩がＮＨＲ$_{2}$の代わりに使用されるとき、ｉＰｒ$_{2}$ＮＥｔなどの適切な塩基はＮＨＲ$_{2}$塩酸塩の追加の前に加えられる。

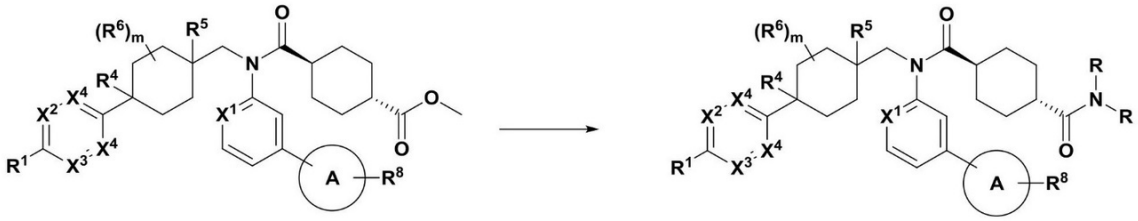
【０４１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図８で概説されるように調製される。

【０４１３】

【化７２】

模式図 8



VIII-1 VIII-2

【０４１４】

模式図８では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｒはそれぞれ独立してアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、あるいは水素であり、もしくは、両方のＲは一体となって、環中に０－３Ｎの原子および０－２のＯまたはＳの原子を有する、置換または非置換の縮合４－、５－、あるいは６－員環を形成する。

【０４１５】

いくつかの実施形態において、ＶＩＩＩ－２は酸を介してＶＩＩ－１とアミンＮＨＲ$_{2}$から調製される。いくつかの実施形態において、ＶＩＩＩ－１を加水分解条件に晒すことで、適切な時間、適切な温度で、適切な溶媒中の中間体の酸を形成する。いくつかの実施形態では、加水分解条件は塩基性である。いくつかの実施形態において、加水分解条件は、ＮａＯＨまたはＬｉＯＨの使用を含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、ＴＨＦ／メタノール／水混合物あるいはＴＨＦ／水混合物である。いくつかの実施形態において、適切な温度はほぼ室温であり、適切な時間は約２時間～ほぼ夜通しである。いくつかの実施形態において、中間体の加水分解生成物は所望の化合物である。いくつかの実施形態において、中間体の加水分解生成物とアミンＮＨＲ$_{2}$をアミド化条件で反応させることで、ＶＩＩＩ－２を形成する。いくつかの実施形態において、ＨＡＴＵなどのカップリング剤は、適切な時間、適切な温度、および適切な溶媒中での塩基の存在下で、酸に加えられる。いくつかの実施形態において、塩基はＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基である。いくつかの実施形態において、溶媒はＤＭＦである。いくつかの実施形態において、約０°Ｃで約１０分などの適切な温度の適切な時間の後に、ＮＨＲ$_{2}$を加え、適切な温度と適切な時間にわたって反応を進行させることで、ＶＩＩＩ－２を形成する。いくつかの実施形態において、ＤＢＵも加えられる。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、約０°Ｃからほぼ室温で約１０分から約３０分である。

【０４１６】

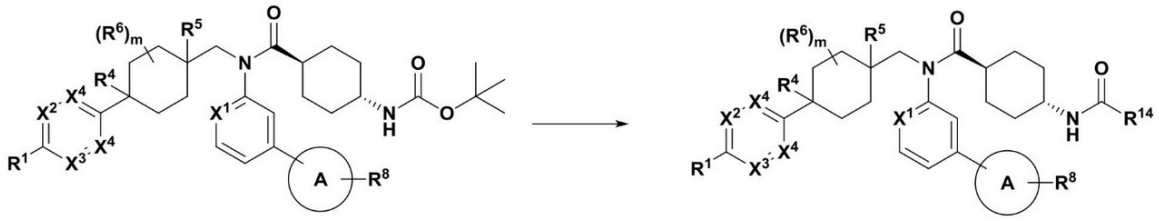
いくつかの実施形態において、中間体の加水分解生成物を、適切な溶媒中で適切な温度でＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、Ｅｔ３Ｎ、ＤＭＡＰ、およびＨＯＢｔで処理する。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な温度は０°Ｃである。いくつかの実施形態において、約１０分などの適切な時間の後に、ＮＨＲ$_{2}$を加え、適切な温度で適切な時間にわたって反応を進行させることで、ＶＩＩＩ－２を形成する。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は、ほぼ０°Ｃ～ほぼ室温でほぼ夜通しである。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図９で概説されるように調製される。

【０４１８】
【化７３】

模式図 9

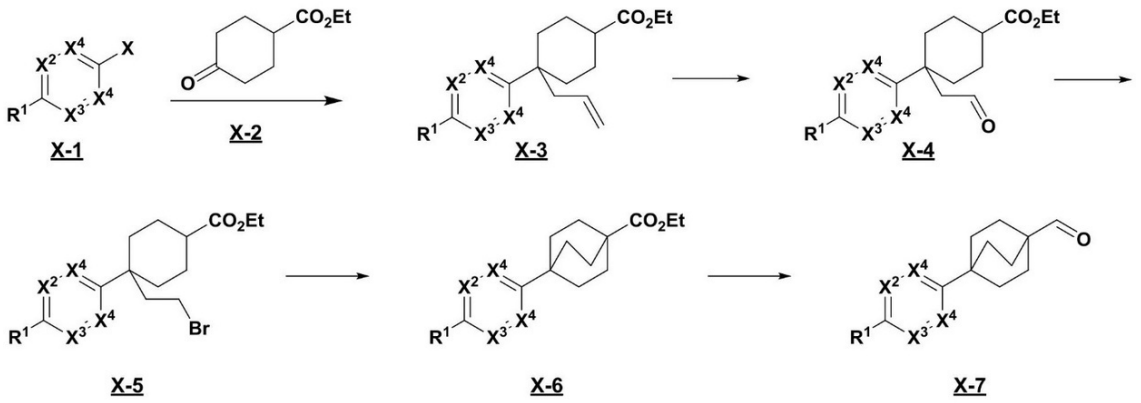


IX-1 IX-2

【０４１９】
模式図９では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、Ｒ^{14}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。
【０４２０】
いくつかの実施形態では、ＩＸ－１を、適切な酸性条件下に晒すことでアミンが得られる。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度で適切な時間にわたって、ＤＣＭなどの適切な溶媒におけるＴＦＡの使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な酸性条件は、適切な温度で適切な時間にわたって、ジオキサンなどの適切な溶媒におけるＨＣｌの使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約０．５時間から約２時間にわたって約０°Ｃからほぼ室温である。いくつかの実施形態では、アミンを、適切な時間にわたって適切な温度で適切な塩基と溶媒の存在下において無水物（Ｒ^{14}ＣＯ）$_{2}$Ｏと反応させることで、ＩＸ－２が得られる。いくつかの実施形態において、適切な塩基はＴＥＡまたはピリジンである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒は酢酸エチルまたはＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１０分から約２時間にわたって約０°Ｃからほぼ室温である。代替的に、アミンを、適切な時間にわたって適切な温度で、適切な塩基と溶媒の存在下において、塩化アシルＲ^{14}ＣＯＣｌまたはクロロギ酸エステルＣｌＣＯ$_{2}$Ｒ^{14}と反応させることで、ＩＸ－２が得られる。いくつかの実施形態において、適切な塩基はピリジンまたはＴＥＡである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭまたは酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１０分から約２時間にわたって約０°Ｃからほぼ室温である。代替的に、アミンを、適切な時間にわたって適切な温度で、適切な塩基と溶媒の存在下において、塩化スルホニルＲ^{14}ＳＯ$_{2}$Ｃｌと反応させることで、ＩＸ－２が得られる。いくつかの実施形態において、適切な塩基はＴＥＡまたはピリジンである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭまたは酢酸エチルである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１０分から約２時間にわたって約０°Ｃである。代替的に、アミンを、適切な時間にわたって、適切な塩基と溶媒の存在下において、カルボン酸Ｒ^{14}ＣＯ$_{2}$Ｈと反応させることで、ＩＸ－２が得られる。いくつかの実施形態では、適切な塩基はＴＥＡである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒和物はＤＭＦである。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃである。いくつかの実施形態において、適切な時間の後にプロピルスルホン酸無水物が加えられ、適切な時間にわたって適切な温度で反応を進行させる。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、ほぼ夜通しで約０°Ｃからほぼ室温である。
【０４２１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１０に概説されるように調製される。
【０４２２】

【化７４】

模式図 10



【０４２３】

模式図１０では、置換基Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、およびＲ^{2}は本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロ、ブロモ、またはヨードである。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、ハロゲン化物Ｘ－１を適切な温度まで冷却し、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒を用いて適切な金属ハロゲン交換条件下で反応させ、その後、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切なケトンＸ－２と反応させることで、３級アルコールを得る。いくつかの実施形態では、適切な金属ハロゲン交換条件は有機金属試薬を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、有機金属試薬はアルキルリチウムである。いくつかの実施形態では、アルキルリチウムはｎ－ブチルリチウムである。いくつかの実施形態では、有機金属試薬の追加前に、Ｘ－１を約－７８°Ｃに冷却する。いくつかの実施形態では、適切なケトンＸ－２の追加前に、Ｘ－１を約－７８°Ｃで約１時間反応させる。いくつかの実施形態では、ケトンＸ－２の添加後に、Ｘ－１を約２時間反応させる。いくつかの実施形態では、Ｘ－１とケトンＸ－２を反応させるための適切な温度は、約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒において、アリル化試薬とルイス酸の使用を含む適切なアリル化条件下で、３級アルコールを反応させることで、Ｘ－３を形成する。いくつかの実施形態において、適切なアリル化試薬はアリルトリメチルシランである。いくつかの実施形態では、適切なルイス酸はBF_3－OEt_2である。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１時間にわたって約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、反応をほぼ夜通しでほぼ室温までさらに温める。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、ほぼ夜通しで約０°Ｃである。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度で、Ｘ－３を適切な酸化的開裂条件下で反応させることで、Ｘ－４を得る。いくつかの実施形態では、酸化的開裂条件は、中間体のジオールを形成するためのオスミウム試薬とＮ－メチルモルホリンＮ－オキシドの使用を含む。いくつかの実施形態では、オスミウム試薬はOsO_4あるいはK_2OsO_4－$2H_2O$である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＡＣＮ／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、ほぼ夜通しで約０°Ｃからほぼ室温である。いくつかの実施形態では、ジオールは、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度で適切な酸化的開裂条件下でＸ－４を形成するために切断される。いくつかの実施形態では、適切な酸化的開裂条件

はＮａＩＯ$_4$の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦ／水混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、ほぼ夜通しで約０°Ｃからほぼ室温である。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、Ｘ－４は適切な還元条件下で１級アルコールに還元され、その後、適切なハロゲン化条件下でハロゲン化されることでＸ－５を生成する。いくつかの実施形態では、適切な還元条件は水素化ホウ素試薬の使用を含む。いくつかの実施形態では、還元条件は、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度でＮａＢＨ４の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１時間にわたって約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、反応をほぼ夜通しでほぼ室温まで温める。いくつかの実施形態では、適切なハロゲン化条件下でアルコールを反応させることで、ハロゲン化アルキルを生成する。いくつかの実施形態では、適切なハロゲン化条件は、適切な当初温度での適切な溶媒中でのＣＢｒ$_4$の使用と、その後の、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度でのＰＰｈ$_3$の使用を含む臭素化条件である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＤＣＭなどのハロゲン化溶媒である。いくつかの実施形態では、適切な当初温度は約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、ＰＰｈ$_3$の追加後の適切な温度と適切な時間は約１時間にわたって約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、ＰＰｈ$_3$の添加のための適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、反応をほぼ夜通しでほぼ室温までさらに温める。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、Ｘ－５を分子内アルキル化条件に晒すことでＸ－６を形成する。いくつかの実施形態では、分子内アルキル化条件は適切な塩基を含む。いくつかの実施形態では、適切な塩基は、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度のリチウムジイソプロピルアミドである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＨＭＰＡとＴＨＦの混合物である。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約３時間で約－７８°Ｃ、あるいはほぼ夜通しで約－７８°Ｃから室温である。

【０４２８】

エステルＸ－６は適切な還元条件によってアルコールに還元され、いくつかの実施形態では、その後、適切な酸化条件によってアルデヒドＸ－７に酸化される。いくつかの実施形態では、適切な還元条件は、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度でＤＩＢＡＬＨの使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１時間にわたって約－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、反応を約２時間にわたってほぼ室温までさらに温めることで、アルコールを生成する。いくつかの実施形態では、適切な酸化条件はクロムベースの酸化である。いくつかの実施形態では、適切な酸化条件は、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度でのＰＣＣの使用を含む。いくつかの実施形態において、シリカゲルが加えられる。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な温度は約２時間にわたってほぼ室温である。代替的に、いくつかの実施形態では、酸化条件は、適切な時間にわたって、適切な温度、および適切な溶媒におけるアミン塩基を用いる、塩化オキサリルおよびＤＭＳＯの使用を含む。いくつかの実施形態において、適切なアミン塩基はＴＥＡである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約１時間で約－７８°Ｃである。

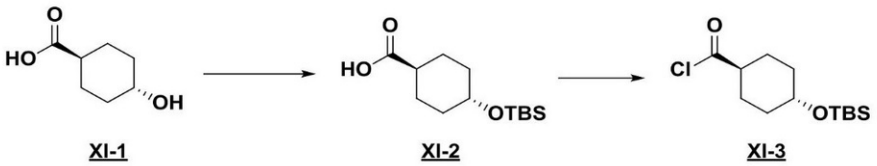
【０４２９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１１に概説されるように調製される。

【０４３０】

【化７５】

模式図 11



【０４３１】

いくつかの実施形態では、ＸＩ－１は、ビス・シリル中間体を形成するためにアルコール保護条件に晒され、その後、ＸＩ－２を形成するために加水分解条件に晒される。いくつかの実施形態では、アルコール保護条件は、適切な時間にわたって、適切な温度で、適切な溶媒において、ＴＢＳＣｌと適切な塩基の使用を含む。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＭＦである。いくつかの実施形態では、適切な塩基はイミダゾールである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約２時間にわたってほぼ室温である。いくつかの実施形態では、中間体のシリルエステルは加水分解条件に晒されることで、ＸＩ－２を形成する。いくつかの実施形態では、加水分解条件は、適切な時間にわたって、適切な温度で、および適切な溶媒における塩基を用いる処置を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＥｔＯＨ、H_2O、ＴＨＦ混合物である。幾つかの実施形態では、適切な塩基はK_2CO_3である。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約３時間にわたってほぼ室温である。

【０４３２】

化合物ＸＩ－２は、いくつかの実施形態では、塩素化条件下で酸塩化物ＸＩ－３に変換される。いくつかの実施形態では、塩素殺菌条件は、適切な溶媒における、適切な温度での（クロロメチレン）ジメチルイミニウム塩化物と塩基の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な塩基は無水K_2CO_3である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態では、ＸＩ－２が添加され、混合物が適切な時間にわたって適切な温度で撹拌されることで、ＸＩ－３が生成される。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、約０．５時間から約１時間にわたってほぼ室温である。

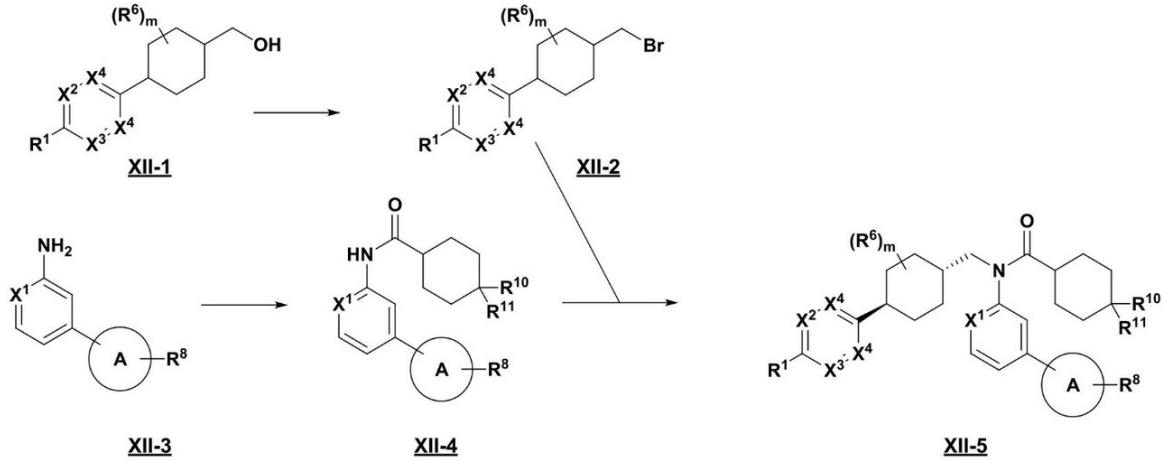
【０４３３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図１２で概説されるように調製される。

【０４３４】

【化７６】

模式図 12



【０４３５】

模式図１２では、環Ａと置換基Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{6}、Ｒ^{8}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}はＣ－Ｒ^{2}であり、Ｘ^{3}はＣ－Ｈであり、Ｘ^{4}はそれぞれＣ－Ｈである。

【０４３６】

アルコールＸＩＩ－１を、いくつかの実施形態では、適切なハロゲン化条件下で反応させることで、ハロゲン化アルキルＸＩＩ－２が生成される。いくつかの実施形態では、適切なハロゲン化条件は、適切な当初温度での適切な溶媒中でのＣＢｒ$_{4}$の使用と、その後の、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度でのＰＰｈ$_{3}$の使用を含む、臭素化条件である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＤＣＭなどのハロゲン化溶媒である。いくつかの実施形態では、適切な当初温度は約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、ＰＰｈ$_{3}$の添加後の適切な温度と適切な時間は約１時間約０°Ｃである。いくつかの実施形態では、反応をほぼ夜通しでほぼ室温までさらに温める。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、塩化アシルを用いるアミンＸＩＩ－３のアシル化により、化合物ＸＩＩ－４が得られる。適切なアシル化条件は、限定されないが、０°Ｃなどの適切な温度でのＤＣＭあるいはトルエンなどの適切な溶媒中のピリジンなどの適切な塩基の使用を含む。いくつかの実施形態では、塩化アシルは、適切な時間にわたって、適切な溶媒において、および適切な温度で加えられる。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃであり、その後、ほぼ夜通しで室温まで温められる。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、化合物ＸＩＩ－５は、適切な時間にわたって適切な温度で、ＤＭＦなどの適切な溶媒中の適切な塩基と臭化物ＸＩＩ－２を用いるＸＩＩ－４のＮ－アルキル化から調製される。適切な塩基はＮａＨを含む。いくつかの実施形態では、化合物ＸＩＩ－４は、臭化物ＸＩＩ－２を加える前に、約０°Ｃからほぼ室温で約２時間などの適切な温度で適切な時間にわたって適切な塩基であらかじめ処理される。いくつかの実施形態では、臭化物ＸＩＩ－２の追加後の適切な時間と温度は、ほぼ夜通しでほぼ室温である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}またはＲ^{11}は保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}またはＲ^{11}はシリルエーテルで保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、保護基は、ＸＩＩ－５を生成するための適切な溶媒、温度、および時間を含む適切な脱保護条件を使用して遊離アルコールを生成するために取り除かれる。いくつかの実施形態では、適切な脱保護条件はフッ化物試薬の使用を含む。いくつか

の実施形態において、フッ化物試薬はＮＨ４Ｆである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はメタノールである。いくつかの実施形態では、適切な温度での適切な時間は約６０°Ｃでほぼ夜通しである。

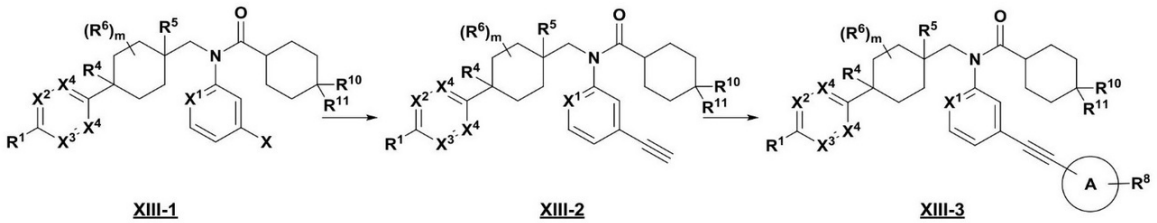
【０４３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、模式図１３で概説されるように調製される。

【０４４０】

【化７７】

模式図 13



【０４４１】

模式図１３では、環Ａと置換基X^1、X^2、X^3、X^4、R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^8、R^{10}、R^{11}、およびｍは本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、X^2はＣ－R^2であり、X^3はＣ－Ｈであり、X^4はそれぞれＣ－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｘは適切なクロスカップリング置換基である。いくつかの実施形態において、Ｘはハロゲン化物である。いくつかの実施形態では、Ｘはクロロ、ブロモ、またはヨードである。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、化合物ＸＩＩＩ－１を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、適切なアセチレン源と反応させることで、ＸＩＩＩ－２が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なアセチレン源はトリメチルシリルアセチレンである。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な塩基を有する、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（銅触媒）を含む。いくつかの実施形態では、銅触媒はＣｕＩである。いくつかの実施形態において、塩基はＴＥＡなどのアミン基である。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度は、約９０°Ｃで約６時間である。いくつかの実施形態では、ＴＭＳ基は、ＸＩＩＩ－２を生成するための適切な溶媒、温度、および時間を含む適切な脱保護条件下でクロスカップリングの後に取り除かれる。いくつかの実施形態では、適切な脱保護条件はフッ化物試薬の使用を含む。いくつかの実施形態において、フッ化物試薬はＮＨ４Ｆである。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はメタノールである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約６０°Ｃで約１時間である。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、アセチレンＸＩＩＩ－２を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で適切な芳香族ハロゲン化物と反応させることで、ＸＩＩＩ－３が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態において、芳香族ハロゲン化物は芳香族ヨウ化物である。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な塩基を有する、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（銅触媒）を含む。いくつかの実施形態では、銅触媒はＣｕＩである。いくつかの実施形態において、塩基はＴＥＡなどのアミン基である。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は、約８０°Ｃから約９０°Ｃまたは約７０°Ｃから約９０°Ｃ

で約１時間である。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}またはＲ^{11}は保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}またはＲ^{11}はシリルエーテルで保護されたアルコールである。いくつかの実施形態では、保護基は、ＸＩＩＩ－３を生成するための適切な溶媒、温度、および時間を含む適切な脱保護条件を使用して遊離アルコールを生成するために取り除かれる。いくつかの実施形態では、適切な脱保護条件はＨＣｌ水溶液の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒は、水、ＴＨＦ、メタノール、あるいは溶媒の組み合わせである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は約０°Ｃからほぼ室温で約３０分から約１時間である。

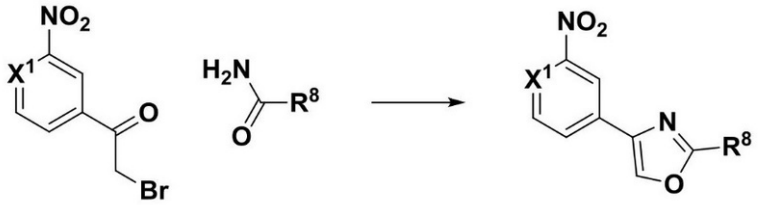
【０４４５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１４に概説されるように調製される。

【０４４６】

【化７８】

模式図 14



XIV-1　　XIV-2　　XIV-3

【０４４７】

模式図１４では、置換基Ｘ^{1}とＲ^{8}は本明細書に記載される通りである。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、ＸＩＶ－３は、適切な追加／環化条件下でアミドＸＩＶ－２と臭化物ＸＩＶ－１を反応させることから調製される。いくつかの実施形態では、追加／環化条件は、適切な時間にわたって適切な温度の適切な溶媒を含む。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はトルエンである。いくつかの実施形態では、適切な時間の適切な温度は、ほぼ夜通しで約１１０°Ｃである。

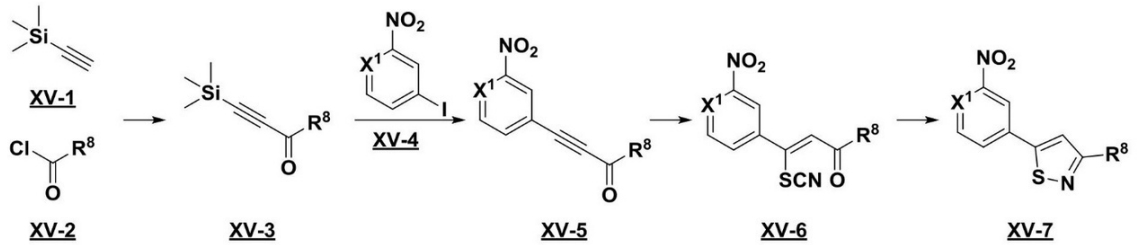
【０４４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１５に概説されるように調製される。

【０４５０】

【化７９】

模式図 15



XV-2　　XV-3　　XV-5　　XV-6　　XV-7

【０４５１】

模式図１５では、置換基X^1とR^8は本明細書に記載される通りである。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、塩化物ＸＶ－２を、適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、アセチレンＸＶ－１と反応させることで、ＸＶ－３が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な溶媒中で、適切な塩基を有する、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（銅触媒）を含む。いくつかの実施形態では、銅触媒はＣｕＩである。いくつかの実施形態において、塩基はＴＥＡなどのアミン基である。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦである。いくつかの実施形態では、適切な時間および適切な温度はほぼ室温で約１時間である。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、アセチレンＸＶ－３を、ＴＢＡＦの存在下において適切な金属触媒性のクロスカップリング反応条件下で、適切な芳香族ハロゲン化物ＸＶ－４と反応させることで、ＸＶ－５が得られる。いくつかの実施形態において、適切な金属触媒性のクロスカップリング条件はパラジウムを含む。いくつかの実施形態において、芳香族ハロゲン化物は芳香族ヨウ化物である。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な時間にわたって、および適切な温度で、適切な塩基を有する、適切な溶媒中に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、リガンド、銅触媒を含む。いくつかの実施形態では、銅触媒はＣｕＩである。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはホスフィンリガンドである。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはPPh_3である。いくつかの実施形態において、塩基はＴＥＡなどのアミン基である。いくつかの実施形態において、適切な溶媒はＤＭＦである。いくつかの実施形態では、適切な温度は６０°Ｃである。いくつかの実施形態では、ＴＢＡＦが追加され、反応は適切な時間にわたって６０°Ｃで維持される。いくつかの実施形態では、適切な時間は約３時間である。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、化合物ＸＶ－６は、共役追加条件下でＸＶ－５とチオシアン酸塩の反応から調製される。いくつかの実施形態では、共役追加条件は、適切な温度で適切な時間に適切な溶媒中の適切なチオシアン酸塩の使用を含む。いくつかの実施形態では、適切なチオシアン酸塩はNH_4SCNである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルである。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な温度は６０°Ｃである。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、化合物ＸＶ－７は適切な温度で適切な時間にわたってＸＶ－６とアンモニア源の反応から調製される。いくつかの実施形態では、適切なアンモニア源はNH_3である。いくつかの実施形態では、適切な温度は－７８°Ｃである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約２時間である。いくつかの実施形態において、反応はさらに、ほぼ室温などの適切な温度まで温められる。

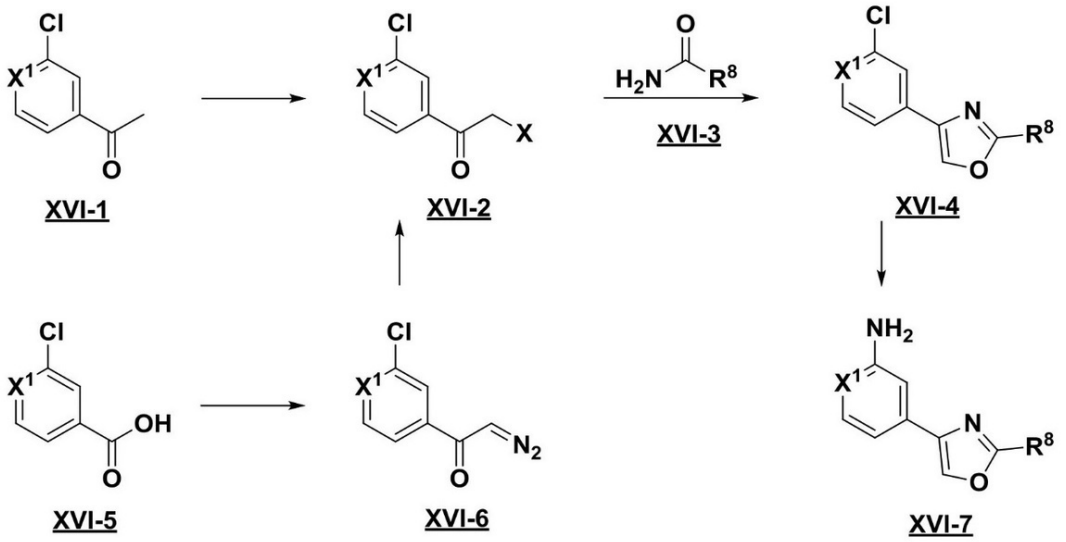
【０４５６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の調製に使用される中間体は、模式図１６に概説されるように調製される。

【０４５７】

【化８０】

模式図 16



【０４５８】

模式図１６では、置換基Ｘ^{1}とＲ^{8}は本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、Ｘは、ブロモまたはクロロなどのハロである。

【０４５９】

いくつかの実施形態において、Ｘが臭素である場合、α－ブロモケトンＸＶＩ－２は適切な臭素化条件下でケトンＸＶＩ－１に晒すことで得られる。いくつかの実施形態において、適切な臭素化条件は、適切な温度で適切な時間にわたって臭素、ＨＢｒ、および酢酸を含む。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な温度はほぼ室温である。

【０４６０】

代替的に、いくつかの実施形態では、α－ハロケトンＸＶＩ－２は酸ＸＶＩ－５から調製される。いくつかの実施形態において、ＸＶＩ－５は適切な温度で適切な時間にわたって適切な中間体中で（ＣＯＣｌ）$_{2}$と反応させることで、中間体酸塩化物が得られる。いくつかの実施形態において、適切な溶媒和物はＤＭＦとＤＣＭである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約２．５時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃ～ほぼ室温である。いくつかの実施形態において、中間体酸塩化物を、適切な温度で、適切な時間にわたって、適切な溶媒中のＴＭＳＣＨＮ$_{2}$と反応させることで、α－ジアゾカルボニルＸＶＩ－６が得られる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦ／ＡＣＮである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約１時間である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃ～ほぼ室温である。

【０４６１】

いくつかの実施形態において、Ｘが臭素である場合、α－ジアゾカルボニルＸＶＩ－６を、適切な温度で適切な時間にわたって適切な溶媒中のＨＢｒ／Ｈ$_{2}$Ｏと反応させることで、α－ブロモケトンＸＶＩ－２が得られる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦ／ＡＣＮである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約３０分である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃ～ほぼ室温である。

【０４６２】

いくつかの実施形態において、Ｘがクロロである場合、α－ジアゾカルボニルＸＶＩ－６を、適切な温度で適切な時間にわたって適切な溶媒中で濃縮したＨＣｌを反応させることで、α－クロロケトンＸＶＩ－２が得られる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＴＨＦ／ＡＣＮである。いくつかの実施形態では、適切な時間は約３０分である。いくつかの実施形態では、適切な温度は約０°Ｃ～ほぼ室温である。

【０４６３】
いくつかの実施形態において、α－ハロケトンＸＶＩ－２を、適切な温度で適切な時間にわたって、アミドＸＶＩ－３およびＡｇＯＴｆと反応させることで、ＸＶＩ－４が得られる。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はＥｔＯＡｃあるいはジオキサンである。いくつかの実施形態では、適切な時間はほぼ夜通しである。いくつかの実施形態では、適切な温度は約７０°Ｃあるいは約１００°Ｃである。
【０４６４】
いくつかの実施形態において、ＸＶＩ－４を、適切なアンモニア源の存在下においてパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件下で晒すことで、ＸＶＩ－７が得られる。いくつかの実施形態では、適切なアンモニア源はＬｉＨＭＤＳである。いくつかの実施形態では、適切なパラジウム触媒性のクロスカップリング反応条件は、適切な温度で、適切な時間にわたって適切な溶媒中の適切なリガンドを有する$Pd_2(dba)_3$を含む。いくつかの実施形態では、適切なリガンドはＸ－Ｐｈｏｓである。いくつかの実施形態では、適切な溶媒はジオキサンまたはＴＨＦである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は、約１００°Ｃで約２時間からほぼ夜通しでである。いくつかの実施形態では、適切な時間と適切な温度は、約６０°Ｃでほぼ夜通しである。
【０４６５】
前述の模式図では示されていない代替的な環Ａ基の調製物のための追加の手順が知られており、以下に記載されている：Gangloff, A. R., et al. Synthesis of 3,5−disubstituted 1,2,4−oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst, Tetrahedron Letters (2001), 42(8), 1441−1443；Ramanathan, Mani, et al. One−Pot Reactions for Synthesis of 2,5−Substituted Tetrazoles from Aryldiazonium Salts and Amidines, Organic Letters (2015), 17(23), 5886−5889；Vallin, Karl S. A. et al., Efficient Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of 1−Heteroaryl Ethanols, Journal of Organic Chemistry (2009), 74(24), 9328−9336；Shen, Lan et al, Synthesis and structure−activity relationships of thiadiazole−derivatives as potent and orally active peroxisome proliferator−activated receptors ?／? dual agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(6), 3321−3341; 2008；Genin, Michael J. et al, Discovery of 6−(4−{[5−Cyclopropyl−3−(2,6−dichlorophenyl)isoxazol−4−yl]methoxy}piperidin−1−yl)−1−methyl−1H−indole−3−carboxylic Acid: A Novel FXR Agonist for the Treatment of Dyslipidemia, Journal of Medicinal Chemistry (2015) 58(24), 9768−9772；Li, Xiaobing et al, PCT Int. Appl., 2005113522, 01 Dec 2005 (Preparation of azole carboxamides as inhibitors of bacterial type III protein secretion systems)；Hamada, Nagwa Mohamed Mahrous et al, Synthesis and antimicrobial evaluation of some heterocyclic chalcone derivatives, Molecules,

１６，２３０４－２３１２；２０１１；Ｍｏｋａｌｅ，Ｓａｎｔｏｓｈ Ｎ．ｅｔａｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｉｎ－ｖｉｖ－ＯＨｙｐｏｌｉｐｉｄｅｍｉｃ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ｓｏｍｅ ｎｏｖｅｌ ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ｐｈｅｎｙｌ ｉｓｏｘａｚｏｌ ｐｈｅｎｏｘｙ ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，２４（９），２１５５－２１５８；２０１４；Ｊｕｒｓｉｃ，Ｂｒａｎｋｏ Ｓ．ｅｔ．ａｌ．Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ ５－ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ２－ｍｅｔｈｙｌ－１，３，４－ｏｘａｄｉａｚｏｌｅｓ ｆｒｏｍ ５－ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ ｔｅｔｒａｚｏｌｅｓ ａｎｄ ａｃｅｔｉｃ ａｎｈｙｄｒｉｄｅ，Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ－ＣＯｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ （１９９４），２４（１１），１５７５－８２．

【０４６６】

いくつかの実施形態において、実施例に記載されるように、化合物は調製される。

【０４６７】

＜特定の用語＞

別段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語の定義を下に示す。用語「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」に加えて、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、および「含んだ（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態の使用は、限定しない。本明細書に使用される段落の見出しは、組織化するためのものに過ぎず、記載される主題を制限するものと解釈されてはならない。

【０４６８】

本明細書で使用されるように、C_1－C_xは、C_1－C_2、C_1－C_3．．．C_1－C_xを含む。ほんの一例として、「C_1－C_4」として指定された基は、その部分に１乃至４の炭素原子があることを示す（すなわち、基は、１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子、または４つの炭素原子を含有する）。したがって、ほんの一例として、「C_1－C_4アルキル」は、アルキル基に１乃至４の炭素原子があることを示す（すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、およびｔ－ブチルから選択される）。

【０４６９】

「アルキル」基とは脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、１乃至１０の炭素原子、すなわち、C_1－C_{10}アルキルを有する。「１乃至１０」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に、所定の範囲内の各々の整数を指す；例えば、「１乃至１０の炭素原子」は、アルキル基が、１つの炭素原子、２つの炭素原子、３つの炭素原子、４つの炭素原子、５つの炭素原子、６つの炭素原子などから、最大１０の炭素原子までの炭素原子からなることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルはC_1－C_6アルキルである。１つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、またはｔ－ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

【０４７０】

「アルキレン」基は二価アルキル基を指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第２の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、C_1－C_6アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンはC_1－C_4アルキレンである。特定の実施形態では、アルキレンは、１～４の炭素原子（例えばC_1－C_4アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～３の炭素原子（例えばC_1－C_3アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１～２の炭素原子（例えばC_1－C_2アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは１つの炭素原子（例えばＣ１アルキレン）を含む。他の実施形態では、アルキレンは、２つの炭素原子（例えばＣ２アルキレン）を含む。他の実施形態では、アルキレンは、２～

４の炭素原子（例えばＣ２－Ｃ４アルキレン）を含む。典型的なアルキレン基は、限定されないが、－ＣＨ２－、－ＣＨ（ＣＨ３）－、－Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－などを含む。

【０４７１】

「重水素化アルキル」は、アルキルの１つ以上の水素原子が重水素と取り替えられる場合のアルキル基を指す。

【０４７２】

用語「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素炭素二重結合が存在するアルキル基の一種を指す。１つの実施形態では、アルケニル基は、式－Ｃ（Ｒ）＝ＣＲ２を有し、Ｒはアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じこともあれば、異なることもある。いくつかの実施形態では、ＲはＨまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、エテニル（すなわち、ビニル）、プロペニル（すなわち、アリル）、ブテニル、ペンテニル、ペンタジエニルなどから選択される。アルケニル基の非限定的な例としては、－ＣＨ＝ＣＨ２、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ３、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨＣＨ３、および－ＣＨ２ＣＨ＝ＣＨ２が挙げられる。

【０４７３】

用語「アルキニル」は、少なくとも１つの炭素炭素三重結合が存在するアルキル基の一種を指す。１つの実施形態では、アルケニル基は式－Ｃ≡ＣＲを有し、Ｒはアルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、ＲはＨまたはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどから選択される。アルキニル基の非限定的な例としては、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＣＨ３、－Ｃ≡ＣＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２Ｃ≡ＣＨが挙げられる。

【０４７４】

「アルコキシ」基は（アルキル）Ｏ－基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【０４７５】

用語「アルキルアミン」は－Ｎ（アルキル）ｘＨｙ基を指し、ｘが０であり、ｙが２であるか、あるいはｘが１であり、ｙが１であるか、あるいは、ｘが２であり、ｙが０である。

【０４７６】

用語「芳香族」とは、４ｎ＋２π電子（ｎは整数である）を含む、非局在化されたπ－電子系を有する平面環を指す。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）と複素環式アリール（または「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」）基（例えばピリジン）の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式（つまり、炭素または窒素の原子の隣接する対を共有する環）基を含んでいる。

【０４７７】

用語「炭素環式」あるいは「炭素環」は、環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも１つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の２つの環の少なくとも１つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。炭素環は、シクロアルキルおよびアリールを含む。

【０４７８】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香族環を指す。１つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールはＣ６－Ｃ１０アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（つまり、アリーレン基）である。

【０４７９】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族基を指し、環を形成する原子（つまり、骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、３～１０の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ［２．２］ペンチル、ノルボルニルおよびビシクロ［１．１．１］ペンチルの中から選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C_3－C_6シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、単環式シクロアルキルである。単環式シクロアルキルは、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、およびシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（ｄｅｃａｌｉｎｙｌ）、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどを含む。

【０４８０】

用語「ハロ」あるいは代替的に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、あるいはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはブロモである。

【０４８１】

用語「ハロアルキル」は、１つ以上の水素原子がハロゲン原子と取り替えられるアルキルを指す。１つの態様では、フルオロアルキルは、C_1－C_6フルオロアルキルである。

【０４８２】

用語「フルオロアルキル」は、１つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられるアルキルを指す。１つの態様では、フルオロアルキルは、C_1－C_6フルオロアルキルである。いくつかの実施形態において、フルオロアルキルはトリフルオロメチルから選択される、ジフルオロメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなど。

【０４８３】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの１つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、硫黄、あるいはこれらの組み合わせ）から選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられる。１つの態様では、ヘテロアルキルはC_1－C_6ヘテロアルキルである。

【０４８４】

用語「ヘテロアルキレン」とは二価ヘテロアルキル基を指す。

【０４８５】

用語「複素環」あるいは「複素環式」とは、環に１～４つのヘテロ原子を含む芳香族複素環（ヘテロアリールとしても知られている）およびヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても知られている）を指し、ここで、環の各ヘテロ原子はＯ、Ｓ、およびＮから選択され、ここで、環の各複素環基は、その環系中に３～１０の原子を有し、ただし、どの環も２つの隣接するＯあるいはＳ原子を含んでいないものとする。いくつかの実施形態では、複素環は、単環式、二環式、多環式、スピロ環、または架橋の化合物である。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に３乃至１０の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に５乃至１０の原子を有する環を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキ

サゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、ピロリン（ｐｙｒｒｏｌｉｎ）－２－イル、ピロリン（ｐｙｒｒｏｌｉｎ）－３－イル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、３Ｈ－インドリル、インドリン－２－オニル（ｏｎｙｌ）、イソインドリン－１－オニル、イソインドリン－１，３－ジオニル、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オニル、イソインドリン－１，３－ジチオニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オニル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オニル、および、キノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、Ｃ結合される（またはＣ連結される）か、あるいはＮ結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール－１－イル（Ｎ結合された）またはピロール－３－イル（Ｃ結合された）を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール－１－イルまたはイミダゾール－３－イル（両方ともＮ結合された）またはイミダゾール－２－イル、イミダゾール－４－イルまたはイミダゾール－５－イル（すべてＣ結合された）を含む。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン－２－オンなどの、１つまたは２つのオキソ（＝Ｏ）部分と随意に置換される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の２つの環の少なくとも１つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

【０４８６】

「ヘテロアリール」あるいは代替的には「ヘテロ芳香族」との用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された１つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の実例は、単環式ヘテロアリールおよび二環式ヘテロアリールを含む。単環式のヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。二環式のヘテロアリールは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１，８－ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは環に０－４のＮ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは環に１－４のＮ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは環に０－４のＮ原子、０－１のＯ原子、および０－１のＳ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは環に１－４のＮ原子、０－１のＯ原子、および０－１のＳ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールはC_1－C_9ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリールはC_1－C_5ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリールは５－員または６－員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリールはC_6－C_9ヘテロアリールである。

【０４８７】

「ヘテロシクロアルキル」あるいは「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素、および硫黄か

ら選択された少なくとも１つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリールまたはヘテロアリールで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン－２－オニル、ピロリジン－２，５－ジチオニル、ピロリジン－２，５－ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン－２－オニル、またはチアゾリジン－２－オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。１つの態様では、ヘテロシクロアルキルはＣ２－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはＣ４－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に０－２のＮ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に０－２のＮ原子、０－２のＯ原子、および０－１のＳ原子を含有する。

【０４８８】

用語「結合」あるいは「単結合」とは、結合によって結合された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの２つの原子間あるいは２つの部分間の化学結合を指す。１つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

【０４８９】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された化学物質と認識されることが多い。

【０４９０】

「随意に置換される」または「置換される」との用語は、参照される基が１つ以上の追加の基で随意に置換されることを意味する。いくつかの他の実施形態では、随意の置換基は、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$アルキル、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（アルキル）、－ＣＨ$_2$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々に独立して選択される。「随意に置換された」または「置換された」との用語は、参照された基がＤ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々に独立して選択された１つ以上の追加の基で随意に置換されることを意味する。いくつかの他の実施形態では、随意の置換基は、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、－ＳＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキ

ル、および－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、Ｄ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、および－ＯＣＦ$_3$から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の１つまたは２つで置換される。いくつかの実施形態において、置換基は一つの保護基で置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の随意の置換基は、オキソ（＝Ｏ）を含む。

【０４９１】

本明細書で使用されるような、製剤、組成物、または成分に関する用語「許容可能な」とは、処置されている被験体の健康状態に対して持続的な有害効果がないことを意味する。

【０４９２】

本明細書で使用されるような用語「調節する（ｍｏｄｕｌａｔｅ）」は、ほんの一例として、標的の活性を増強する、標的の活性を阻害する、標的の活性を制限する、または標的の活性を拡大することを含んで、標的の活性を変更するように、直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【０４９３】

本明細書で使用されるような用語「モジュレーター」は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤（ｄｅｇｒａｄｅｒ）、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、モジュレーターはアゴニストである。

【０４９４】

本明細書で使用されるような用語「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」、「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」などは、生物学的作用の望ましい部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

【０４９５】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療薬の投与を包含することを意味しており、同じあるいは異なる投与経路によって、または同じあるいは異なるときに薬剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【０４９６】

「有効な量」あるいは「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の１つ以上をある程度まで軽減する、投与されている十分な量の薬剤あるいは化合物を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および／または緩和、あるいは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「有効な量」は、疾患症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

【０４９７】

用語は「増強する（ｅｎｈａｎｃｅ）」あるいは「増強すること（ｅｎｈａｎｃｉｎｇ）」は、本明細書で使用されるように、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加させるか延長することを意味する。したがって、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強する」は、効能または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療薬の効果を増大させるまたは延長する能力を指す。本明細書で使用されるような「増強有効量」は、望ましい系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【０４９８】
本明細書で使用されるような用語「薬学的な組み合わせ（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ－ＣＯｍｂｉｎａｔｉｏｎ）」は、１つを超える有効成分の混合または併用に起因し、かつ、有効成分の固定されたおよび固定されていない組み合わせを含む生成物を意味する。用語「固定された組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、特定の介在する時間制限なく、同時に、同時発生的に、また連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの２つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、３以上の有効成分の投与にも当てはまる。
【０４９９】
用語「キット」および「製品」は、同義語として使用される。
【０５００】
用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバーを含む：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、および他の類人猿ならびにサル類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物、ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物。１つの態様では、哺乳動物はヒトである。
【０５０１】
用語「処置する」、「処置すること」、あるいは、「処置」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも１つの症状を緩和するか、軽減するか、あるいは改善すること、追加の症状を防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の発現を抑えること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を軽減すること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的におよび／または治療的に止めることを含む。医薬組成物
【０５０２】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は医薬組成物へ製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する１つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ－ＣＯｍｐａｎｙ，１９９５）、Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ－ＣＯ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５、Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０、および、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）これらは、そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。
【０５０３】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、単独で、あるいは、医薬組成物において、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤と組み合わせて、投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。これらの方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃または十二指腸の栄養管、肛門坐剤および直腸の浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈

内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、真皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膣を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾病または障害に左右され得る。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与は病変組織または臓器の部位での直接注射によるものでもあり得る。

【０５０４】

いくつかの実施形態において、経口投与に適した医薬組成物は、各々があらかじめ決められた量の有効成分を含む、カプセル、カシェ、あるいは錠剤などの分散単位として、粉末または顆粒として；水性液または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型エマルションまたは油液中の油中水型エマルションとして提示される。いくつかの実施形態では、有効成分は、ボーラス剤（ｂｏｌｕｓ）、舐剤あるいはペースト剤として提供される。

【０５０５】

経口で使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル、同様に、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とで作られた密閉されたソフトカプセルを含む。錠剤は、随意に１つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られ得る。いくつかの実施形態では、錠剤はコーティングされるかスコア化され、製剤されることで、その中の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらす。経口投与のためのすべての製剤はこうした投与に適した量でなければならない。押し出し型のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および随意に安定化剤と組み合わせて活性成分を含むことができる。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。いくつかの実施形態では、安定剤が加えられる。糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含有し得る。染料または色素は、識別のために、または活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラゼーコーティングに加えられ得る。

【０５０６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、例えば、ボーラス注入または持続注入などの注入によって非経口投与のために製剤される。注入のための製剤は、追加の保存剤とともに、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用また複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態で、あるいは無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質を含まない蒸留水の追加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存され得る。即席の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製されてよい。

【０５０７】

非経口投与のための医薬組成物は、製剤を所望のレシピエントの血液と等張にする抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、および溶質を含み得る、活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌注入溶液、および、懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸

濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤も含んでもよい。

【０５０８】

医薬組成物はデポー製剤としても製剤されることがある。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【０５０９】

頬側投与または舌下投与については、組成物は、従来の方法で製剤された錠剤、ロゼンジ、パステル剤、あるいはゲル剤の形態をとることがある。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた（ｆｌａｖｏｒｅｄ）主成分中の有効成分を含み得る。

【０５１０】

医薬組成物は、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、あるいは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含むなどして、坐剤または保持浣腸剤などの直腸組成物でも製剤されることがある。

【０５１１】

医薬組成物は局所的に、すなわち、非全身投与によって投与されることがある。これは、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の投与およびそのような化合物の耳、目、および鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく入ることはない。対照的に、全身投与とは経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【０５１２】

局所投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、あるいはペースト剤、および、目、耳、あるいは鼻への投与に適した液滴などの、皮膚を通って炎症部位へ浸透するのに適した液体あるいは半液体の製剤を含む。有効成分は、局所投与のために製剤の０．００１％乃至１０％重量ｗ／ｗ、例えば、１％乃至２重量％を含み得る。

【０５１３】

吸入による投与のための医薬組成物は、注入器、噴霧器、加圧されたパック、あるいはエアロゾルスプレーを送達する他の便利な手段から便利よく送達される。加圧されたパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤（ｐｒｏｐｅｌｌａｎｔ）を含み得る。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するためのバルブを設けることによって決定されてもよい。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器または注入器を用いて投与され得る単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはブリスターパックで提供され得る。

【０５１４】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、胃腸管の特定の領域への送達が達成されるように製剤される。例えば、本明細書に開示される化合物は、胃腸管の特定の領域への化合物の送達を達成するために、生体接着性ポリマー、ｐＨ感受性コーティング、時間依存性の生分解性ポリマー、ミクロフローラ活性化システムなどによる経口送達のために製剤される。

【０５１５】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、化合物の制御放出をもたらすために製剤される。制御放出とは、本明細書に記載される化合物が長期間にわたって所望のプロファイルにしたがって組みこまれる剤形からの本明細書に記載される化合物の放出を指す。制御放出特性は、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、および遅延放出の特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物は、あらかじめ定められた特性に従って、長期間にわたる被験体への薬剤の送達を可能にする。そのような放出速度は、長期間、治療上有効なレベルの薬剤を提供し、その結果として、より長期間の薬理反応を提供し、一方で、従来の急速放出剤形と比較して、副作用を最小限に抑える。こうした長期間の反応により、対応する短時間作用性の即時放出調合剤では達成されない多くの固有の利益がもたらされる。

【０５１６】

胃腸管（例えば、結腸など）の特定の領域に無傷の治療用化合物を送達するためのアプローチは、以下のものを含む：

【０５１７】

（ｉ）ポリマーによるコーティング：無傷の分子は、結腸でのみ分解する適切なポリマーを用いる薬物分子のコーティングにより、腸の上部部分で吸収されることなく、結腸に送達可能である。

【０５１８】

（ｉｉ）ｐＨ感受性ポリマーによるコーティング：腸溶性の、および、結腸を標的とした送達系の大半は、従来のハードカプセルへ充填される錠剤またはペレット剤のコーティングに基づく。最も一般的に使用されるｐＨ依存性コーティング高分子はメタクリル酸コポリマーであり、一般的には、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓとして知られており、より具体的には、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＬおよびＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｓとして知られている。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ１００とＳ１００はメタクリル酸とメタクリル酸メチルのコポリマーである。

【０５１９】

（ｉｉｉ）生分解性ポリマーによるコーティング；

【０５２０】

（ｉｖ）細胞外マトリックスへの埋め込み；

【０５２１】

（ｖ）生物分解性細胞外マトリックスおよびヒドロゲルへの埋め込み；

【０５２２】

（ｖｉ）ｐＨ感受性細胞外マトリックスへの埋め込み；

【０５２３】

（ｖｉｉ）徐放系；

【０５２４】

（ｖｉｉｉ）Ｒｅｄｏｘ感受性ポリマー；

【０５２５】

（ｉｘ）生体接着系；

【０５２６】

（ｘ）微粒子によるコーティング；

【０５２７】

（ｘｉ）浸透圧制御された薬物送達；

【０５２８】

結腸を標的とした薬物送達または制御放出系に対する別のアプローチは、薬物を捕捉して結腸中で放出するためにポリマーマトリクスに薬物を埋め込むことを含む。これらの細胞外マトリックスはｐＨ感受性であり得るか、生分解性であり得る。マルチマトリックス（ＭＭＸ）に基づく遅延放出錠剤などのマトリックスに基づく系は、結腸での薬物放出を確かなものにする。

【０５２９】

胃腸管の特定の領域に対する治療薬の標的送達へのさらなる薬学的アプローチが知られている。Chourasia MK, Jain SK, Pharmaceutical approaches to-COlon targeted drug delivery systems., J Pharm Pharm Sci. 2003 Jan-Apr;6(1):33-66. Patel M, Shah T, Amin A. Therapeuti-COpportunities in-COlon-specific drug-delivery systems Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2007;24(2):147-202. Kumar P, Mishra B. -COlon targeted drug delivery systems--an overview. Curr Drug Deliv. 2008 Jul;5(3):186-98. Van den Mooter G. -COlon drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2006 Jan; 3(1):111-25. Seth Amidon, Jack E. Brown, and Vivek S. Dave-COlon-Targeted Oral Drug Delivery Systems:Design Trends and Approaches, AAPS PharmSciTech. 2015 Aug;16(4):731-741.

【0530】

例えば、とりわけ上で言及された成分に加えて、本明細書に記載される化合物と組成物は、問題の製剤のタイプを考慮して当該技術分野で従来の他の薬剤を含むことがあり、例えば、経口投与に適した薬剤は香料を含むことがあることを理解されたい。

【0531】

＜投薬方法と処置レジメン＞

１つの実施形態では、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、ＦＸＲアゴニストの投与から利益を得ることになる、哺乳動物における疾患または疾病の処置のための薬物の調製に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で哺乳動物に投与する工程を含む。

【0532】

本明細書には、追加の治療薬と組み合わせてＦＸＲアゴニストを投与する方法が開示される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、糖尿病または糖尿病関連の疾患または疾病、アルコール性または非アルコール性の肝疾患、炎症関連の腸疾患、または細胞増殖性障害の処置のための治療薬を含む。

【0533】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも１つを治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病に既に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増および／または投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

【0534】

予防的な適用では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、あるいは疾病になりやすい、あるいはそのリスクのある患者に投与される。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」であると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。患者に使用される際、この使用のための有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。１つの態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも１つの症状を以

前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【０５３５】

患者の状態が改善されない特定の実施形態では、患者の疾患または疾病の症状を改善する、あるいはそうでなければ管理または制限するために、医師の裁量により、化合物は、慢性的に、つまり患者の生涯を含む長期間にわたって投与される。

【０５３６】

患者の状態が改善する特定の実施形態では、投与されている薬物の投与量は、一時的に減らされるか、あるいは一定の期間、一時的に止められる（つまり「休薬日」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１０日、１２日、１５日、２０日、２８日、または２８日以上を含む、２日から１年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、および１００％を含む、ほんの一例として、１０％－１００％である。

【０５３７】

いったん患者の状態が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態では、投与の用量または頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が保持されるレベルまで減少される。しかしながら、特定の実施形態では、患者は、症状の再発で長期間にわたって間欠処置を必要とする。

【０５３８】

そのような量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度、治療を必要とする被験体または宿主の独自性（例えば、体重、性別）などの因子に依存して変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含むそのケースを取り巻く特別な状況に応じて決定される。

【０５３９】

しかしながら、一般に、成人のヒトの処置に使用される投与量は典型的には、１日当たり０．０１ｍｇ－５０００ｍｇの範囲である。１つの態様では、成人のヒトの処置に利用される投与量は、１日当たり約１ｍｇ乃至約１０００ｍｇである。１つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、あるいは、同時にまたは適切な間隔で投与される分割量で、例えば、１日当たり２、３、４回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

【０５４０】

１つの実施形態において、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩に適切な毎日の投与量は、体重１ｋｇ当たり約０．０１－約５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、剤形中の有効成分の毎日の投与量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるかまたは高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

【０５４１】

こうした治療レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、ＬＤ$_{50}$とＥＤ$_{50}$の決定を含む、細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはＬＤ$_{50}$とＥＤ$_{50}$との間の比率として表される。特定の実施形態では、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲および／または治療上有効な単位用量の製剤で使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性のＥＤ$_{50}$を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、毎日の投与量範囲および／または単位用量は、使用される剤形および利

用される投与経路に依存して、この範囲内で変動する。

【０５４２】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩の有効な量が、（ａ）哺乳動物に全身に投与され、および／または、（ｂ）哺乳動物に経口で投与され、および／または、（ｃ）哺乳動物に静脈内投与され、および／または、（ｄ）哺乳動物に注入によって投与される、および／または、（ｅ）哺乳動物に局所的に投与される、および／または、（ｆ）哺乳動物に非全身的または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【０５４３】

前述の態様のいずれかにおいて、（ｉ）化合物が一日に一度投与される、または、（ｉｉ）化合物が１日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【０５４４】

前述の態様のいずれかにおいて、（ｉ）化合物が継続的にあるいは断続的に単回投与でのように投与され；（ｉｉ）複数回投与の間隔が６時間ごとであり、（ｉｉｉ）化合物が８時間ごとに哺乳動物に投与される、（ｉｖ）化合物が１２時間ごとに哺乳動物に投与される、（ｖ）化合物が２４時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。１つの実施形態において、休薬期間の長さは２日から１年と様々である。

【０５４５】

特定の例では、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、１つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与することが適切である。

【０５４６】

１つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の１つの治療効果は、アジュバントの投与によって増強される（つまり、アジュバントはそれ自体では最小限の治療的利点しか有していないが、別の治療薬と組み合わせると、患者への全体的な治療上の利点が増強される）。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の１つを、同様に治療効果を有する別の薬剤（これは治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加する。

【０５４７】

１つの特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、第２の治療薬と同時投与され、ここで、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩と第２の治療薬は、処置されている疾患、障害、または疾病の様々な態様を調節し、それによっていずれかの治療薬のみを投与した場合よりも大きな全体的な利点を与える。

【０５４８】

いずれの場合にも、処置されている疾患、障害、あるいは疾病にかかわらず、患者が経験する全体的な利点は、２つの治療薬の相加的なものであるか、あるいは、患者は相乗的な利点を経験することがある。

【０５４９】

ある実施形態では、本明細書で開示される化合物の様々な治療上有効な量は、医薬組成物を製剤する際に、および／または、本明細書で開示される化合物が追加の治療上有効な薬物、アジュバントなどの１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される処置レジメンにおいて、利用される。併用療法レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、随意に、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって決定される。さらに、本明細書に記載される予防／処置の方法は、規則正しい（ｍｅｔｒｏｎｏｍｉｃ）投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より

頻繁且つ少ない投与量を提供する。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与は本明細書に記載される第２の薬剤での処置の前に、最中、または後に始められ、第２の薬剤による処置の間または第２の薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する処置レジメンを包含する。併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせて使用されている第２の薬剤が、同時にまたは異なる時間に、および／または処置期間の増減する間隔で投与される処置を含む。併用処置はさらに、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始および停止される定期的処置も含む。

【０５５０】

緩和が求められる疾病を処置、予防、または寛解するための投与レジメンは、様々な要因（例えば、被験体が苦しむ疾患、障害、または疾病；被験体の年齢、体重、性別、食事、及び病状）に従って修正される。したがって、いくつかの例では、実際に利用される投与レジメンは変化し、いくつかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【０５５１】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の投与量は、利用される共薬物（ｃｏ－ｄｒｕｇ）のタイプ、利用される特定の薬物、処置される疾患または疾病などに依存して、異なる。追加の実施形態では、１つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、本明細書に提供される化合物は、１つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

【０５５２】

併用療法では、複数の治療薬（その１つは本明細書に記載される化合物の１つである）は、任意の順序で、あるいは同時でも投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または２つの別個の丸剤として）提供される。

【０５５３】

本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、併用療法と同様に、疾患または疾病の発生の前、最中、あるいは後に投与され、化合物を含む組成物を投与するタイミングは変動する。したがって、１つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために予防薬として使用され、疾患または疾病にかかる傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間にまたはその後できるだけすぐに被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検知されたまたは疑われた後に実用可能となってすぐに、および疾患の処置に必要な期間にわたって、投与される。いくつかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各被験体の具体的なニーズに合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも２週間、約１か月から約５年間投与される。

【０５５４】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、糖尿病または糖尿病関連の疾患または疾病の処置のための追加の治療薬と組み合わせて投与される。

【０５５５】

いくつかの例において、追加の治療薬は、スタチン、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ＧＬＰアゴニスト、ＤＰＰ－４阻害剤（シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン（ａｎａｇｌｐｔｉｎ）、テネリグリプチン、アログリプチン、ゲミグリプチン（ｇｅｍｉｇｌｐｔｉｎ）、またはデュトグリプチン（ｄｕｔｏｇｌｐｉｔｉｎ）など）、カテコールアミン（エピネフリン、ノルエピネフリン、またはドーパミンなど）、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）－ガンマアゴニスト（例えば、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）［ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、またはトログ

リタゾンなど］、アレグリタザル、ファルグリタザル、ムラグリタザル、またはテサグリタザル）、またはそれらの組み合わせを含む。場合によっては、スタチンは、ＨＭＧ－ＣＯＡ還元酵素阻害剤である。他の例では、追加の治療薬は、魚油、フィブラート、ナイアシン、レチノイン酸（例えば、９シス－レチノイン酸）、ニコチンアミドリボヌクレオシド、またはそれらのアナログなどのビタミン、あるいいはそれらの組み合わせを含む。いくつかの例では、ＮＡＤ$^{+}$の産生を促進するニコチンアミドリボヌクレオシドまたはそのアナログ、すなわち、多くの酵素反応のための基質は、ＦＸＲに対する標的であるｐ４５０を含む（例えば、Ｙａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５０：６４５８－６１，２００７を参照）。

【０５５６】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、糖尿病または糖尿病関連の障害または疾病の処置のために、スタチン、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、ＧＬＰアゴニスト、ＤＰＰ－４阻害剤（シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、リナグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、ゲミグリプチン、またはデュトグリプチンなど）、カテコールアミン（エピネフリン、ノルエピネフリン、またはドーパミンなど）、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）－ガンマアゴニスト（例えば、チアゾリジンジオン（ＴＺＤ）［ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、リボグリタゾン、またはトログリタゾンなど］、アレグリタザル、ファルグリタザル、ムラグリタザル、またはテサグリタザル）、あるいはそれらの組み合わせなどの、追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、糖尿病または糖尿病関連の障害または疾病の処置のために、魚油、フィブラート、ナイアシン、レチノイン酸（例えば、９シス－レチノイン酸）、ニコチンアミドリボヌクレオシド、またはそれらのアナログなどのビタミン、あるいはそれらの組み合わせなどの、追加の治療薬と組み合わせて投与される。

【０５５７】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、脂質異常症の処置のために、ＨＭＧ－ＣＯＡ還元酵素阻害剤などのスタチン、魚油、フィブラート、ナイアシン、またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０５５８】

追加の実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、増量した体重の減少および／または食物摂取により上昇した血糖の低下など、糖尿病および糖尿病関連の障害または疾病の処置のために、レチノイン酸などのビタミンと組み合わせて投与される。

【０５５９】

いくつかの実施形態において、ファルネソイドＸ受容体アゴニストは、少なくとも１つの追加の治療薬と共に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療は血糖降下薬である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、抗肥満剤である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト（ガンマ、デュアル、またはパン）、ジペプチジルペプチダーゼ（ＩＶ）阻害剤、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－Ｉ）アナログ、インスリンまたはインスリンアナログ、インスリン分泌促進薬、ナトリウム・グルコース共輸送体２（ＳＧＬＴ２）阻害剤、グルコファージ（ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ）、ヒトアミリンアナログ、ビグアニド、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド（ｍｅｇｌｉｔｉｎｉｄｅ）、チアゾリジンジオン、およびスルホニル尿素の中から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療は、メトホルミン、シタグリプチン、サキサグリプチン、レパグリニド、ナテグリニド、エキセナチド、リラグルチド、インスリンスリプロ、インスリンアスパルト、インスリングラルギン、インスリンデテミル、インスリンイソフェン、およびグルカゴン様ペプチド１、ならびにその任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療は脂質を低下する薬剤である。特定の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストとして同時に投与される。特定の実施形態では、少なくとも１つの

追加の治療薬は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストほど頻繁には投与されない。特定の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストよりも頻繁に投与される。特定の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストの投与前に投与される。特定の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ファルネソイドＸ受容体アゴニストの投与後に投与される。

【０５６０】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、化学療法剤、抗炎症剤、放射線療法剤、モノクローナル抗体、またはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０５６１】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、アルコール性または非アルコール性の肝疾患の処置のための追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、酸化防止剤、コルチコステロイド、抗腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、またはそれらの組み合わせを含む。

【０５６２】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、アルコール性または非アルコール性の肝疾患の処置のために、酸化防止剤、コルチコステロイド、抗腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、またはそれらの組み合わせなどの追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、アルコール性または非アルコール性の肝疾患の処置のために、酸化防止剤、ビタミン前駆体、コルチコステロイド、抗腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０５６３】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、炎症関連の腸疾病の処置のための追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの例では、追加の治療薬は、抗生物質（メトロニダゾール、バンコマイシン、および／またはフィダキソマイシンなど）、コルチコステロイド、あるいは追加の抗炎症または免疫調節の治療薬を含む。

【０５６４】

いくつかの例において、ＦＸＲアゴニストは、炎症関連の腸疾病の処置のために、抗生物質、コルチコステロイド、または追加の抗炎症剤あるいは免疫調節治療薬などの追加の治療薬と組み合わせて投与される。場合によっては、ＦＸＲアゴニストは、炎症関連の腸疾患の処置のために、メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン、コルチコステロイド、またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【０５６５】

上記で議論されるように、炎症はしばしば偽膜性大腸炎に関連する。いくつかの例では、偽膜性大腸炎は、細菌過剰繁殖（クロストリジウム・ディフィシル（Ｃ．ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）の過剰繁殖など）に関連付けられる。いくつかの実施形態では、ＦＸＲアゴニストは、細菌過剰繁殖に関連付けられた炎症（例えば偽膜性大腸炎）の処置のために、メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン、またはそれらの組み合わせなどの抗生物質と組み合わせて投与される。

【０５６６】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、細胞増殖性障害の処置のための追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、化学療法剤、生物製剤（ｂｉｏｌｏｇｉｃ）（例えば、抗体、例えば、ベバシズマブ、セツキシマブ、またはパニツムマブ）、放射線治療薬（例えば、ＦＯＬＦＯＸ、ＦＯＬＦＩＲＩ、ＣａｐｅＯＸ、５－ＦＵ、ロイコボリン、レゴラフェニブ、イリノテカン、またはオキサリプラチン）、またはそれらの組み合わせを含む。

【０５６７】

いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、原発性胆汁性肝硬変の処置のための追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ウルソデオキシコール酸（ＵＤＣＡ）を含む。

【０５６８】
いくつかの実施形態において、ＦＸＲアゴニストは、細胞増殖性障害の処置のために、生物剤、化学療法薬、放射線治療薬、またはそれらの組み合わせなどの追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの例では、ＦＸＲアゴニストは、細胞増殖性障害の処置のために、抗体（例えば、ベバシズマブ、セツキシマブ、またはパニツムマブ）、化学療法剤、ＦＯＬＦＯＸ、ＦＯＬＦＩＲＩ、ＣａｐｅＯＸ、５－ＦＵ、ロイコボリン、レゴラフェニブ、イリノテカン、オキサリプラチン、またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。
【実施例】
【０５６９】
以下の例は説明の目的のためにだけ提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を限定するものではない。
【０５７０】
上で使用されたように、および、本発明の記載全体にわたって、特段の明記のない限り、以下の略語は次の意味を有すると理解されるものとする：

ＡＣＮまたはＭｅＣＮ　アセトノトリル
ＡｃＯＨ　酢酸
Ａｃ　アセチル
ＢＩＮＡＰ　２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフタレン
Ｂｎ　ベンジル
ＢＯＣまたはＢｏｃ　ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート
ｔ－Ｂｕ　ｔｅｒｔ－ブチル
Ｃｙ　シクロヘキシル
ＤＢＡまたはｄｂａ　ジベンジリデンアセトン
ＣＤＩ　１，１－カルボニルジイミダゾール
ＤＣＥ　ジクロロエタン（ＣｌＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ）
ＤＣＭ　ジクロロメタン（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）
ＤＩＰＥＡまたはＤＩＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＭＥ　１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＡ　Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
Ｄｐｐｆまたはｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＤＣまたはＥＤＣＩ　Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＥＥＤＱ　２－エトキシ－１－エトキシカルボニル－１，２－ジヒドロキノリン
ｅｑ　当量（複数）
Ｅｔ　エチル
Ｅｔ$_2$Ｏ　ジエチルエーテル
ＥｔＯＨ　エタノール
ＥｔＯＡｃ　エチル酢酸塩
ＨＡＴＵ　１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロリン酸塩
ＨＭＰＡ　ヘキサメチルホスホルアミド
ＨＯＢｔ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＫＨＭＤＳ　カリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮａＨＭＤＳ　ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＬｉＨＭＤＳ　リチウム（トリメチルシリル）アミド

ＬＡＨ　リチウムアルミニウム無水物
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー質量分析
Ｍｅ　メチル
ＭｅＯＨ　メタノール
ＭＳ　質量分析
Ｍｓ　メシル
ＭＴＢＥ　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＭＭ　Ｎ－メチル－モルホリン
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－ピロリジン－２－オン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ＯＴｆ　トリフルオロメタンスルホナート
ＰＣＣ　クロロクロム酸ピリジニウム
ＰＥ　石油エーテル
Ｐｈ　フェニル
ＰＰＴＳ　ピリジウムｐ－トルエンスルホン酸塩
ｉ－Ｐｒ／ｉＰｒ　ｉｓｏ－プロピル
ＴＢＳ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＢＡＦ　テトラ－ｎ－フッ化ブチルアンモニウム
ＴＢＡＩ　テトラ－ｎ－ヨウ化ブチルアンモニウム
ＲＰ－ＨＰＬＣ　逆相高圧液体クロマトグラフィー
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＭＥＤＡ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン

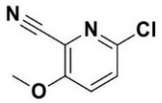
【０５７１】

中間体１

６－クロロ－３－メトキシピコリノニトリル

【０５７２】

【化８１】



【０５７３】

工程１：２－シアノ－３－メトキシピリジン１－オキシド

【０５７４】

３－クロロ過安息香酸（９０．８ｇ、４４７ｍｍｏｌ、８５％の純度）を、室温でＤＣＥ（５００ｍＬ）中の３－メトキシピコリノニトリル（５０ｇ、３７３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を６５°Ｃで夜通し加熱し、その後、室温に冷ました。混合物を$NaHCO_3$（５×３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１（３００ｍＬ）において粉砕して、黄色固形物として２－シアノ－３－メトキシピリジン１－オキシド（５０ｇ、８９％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　７．９５　（ｄ，　１Ｈ），　７．３７　（ｔ，１Ｈ），　６．９０　（ｄ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１５１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５７５】

工程２：６－クロロ－３－メトキシピコリノニトリル

【０５７６】

２－シアノ－３－メトキシピリジン１－オキシド（３０ｇ、２００ｍｍｏｌ）とＰＯＣｌ$_3$（３３３ｇ、２．１７ｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_2$下において２時間１００°Ｃに加熱した。混合物を乾燥するまで濃縮し、ＮａＨＣＯ$_3$（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィーによって精製することで（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）、黄色固形物として６－クロロ－３－メトキシピコリノニトリル（２０ｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．５１ （ｄ， １Ｈ）， ７．３８ （ｄ， １Ｈ）， ３．９９ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

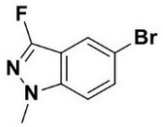
【０５７７】

中間体２

５－ブロモ－３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール

【０５７８】

【化８２】



【０５７９】

１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジイウムテトラフルオロホウ酸塩（１６．１１ｇ、４５．４８ｍｍｏｌ）を、室温でＣＨ$_3$ＣＮ（８０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（８．００ｇ、３７．９０ｍｍｏｌ）溶液に加えた。混合物を８０°Ｃで夜通し撹拌し、室温でＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）でクエンチし、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製することで（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０～５：１に）、白色固形物として５－ブロモ－３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３．９５ｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ７．９３ （ｓ，１Ｈ）， ７．５３－７．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９０ （ｓ， ３Ｈ）。

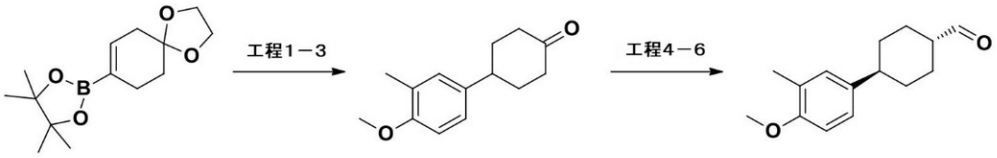
【０５８０】

中間体３

トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド

【０５８１】

【化８３】



【０５８２】

工程１：８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカ－７－エン

【０５８３】

１，４－ジオキサ－スピロ［４，５］デカ－７－エン－８－ボロン酸ピナコールエステル（２５．０ｇ、９３．９ｍｍｏｌ）、４－ヨード－２－メチルアニソール（２８．０ｇ、１１３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．３８ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ジオキサン（４７０ｍＬ）、および１ＭのＮａ$_2$ＣＯ$_3$（２８２ｍＬ、２８２ｍｍｏｌ）の混

合物を、３回の真空／Ｎ２のサイクルで脱気し、５０°Ｃで２．５時間撹拌し、その後、室温まで冷ました。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和したＮａＨＣＯ３（２×５００ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（ヘキサン中０－５％のＥｔＯＡｃ）、８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカ－７－エン（１９．９ｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ７．２１－７．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ５．８９－５．８４ （ｍ，１Ｈ）， ３．９０ （ｓ， ４Ｈ）， ３．７６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．５２－２．４７（ｍ， ２Ｈ）， ２．３２ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ２．１３ （ｓ， ３Ｈ）， １．７７ （ｔ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８４】

工程２：８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン

【０５８５】

パラジウム炭素（１０ｗｔ％、８．０８ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）を、Ｎ２下において室温のＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中の８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカ－７－エン（１９．８ｇ、７６．１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。Ｎ２入口（Ｎ２ ｉｎｌｅｔ）をＨ２のバルーンと取り替えた。反応物を４．５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃを用いてセライトに通して濾過し、その後、濃縮して、白色固形物として８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン（１８．２ｇ；１３％のケトンを含有する）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ７．００－６．９５ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ），３．９１－３．８４ （ｍ， ４Ｈ）， ３．７３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４９－２．４２ （ｍ， １Ｈ）， ２．１１ （ｓ， ３Ｈ）， １．７６－１．６８ （ｍ， ４Ｈ）， １．６７－１．５５ （ｍ， ４Ｈ）；ＬＣＭＳ：２６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８６】

工程３：４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサノン

【０５８７】

ギ酸（９６％、１４ｍＬ、３５６ｍｍｏｌ）、および次にＨ２Ｏ（２．２０ｍＬ、１２２ｍｍｏｌ）を、Ｎ２下において室温のトルエン（６０ｍＬ）中の８－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン（１８．２ｇ）の溶液に加えた。反応物を１２０°Ｃで４時間加熱し、室温に冷まし、その後、Ｈ２Ｏ（２００ｍＬ）およびトルエン（２００ｍＬ）に注いだ。トルエン層を、２００ｍＬのＨ２Ｏで洗浄し、その後、２００ｍＬの飽和したＮａＨＣＯ３で洗浄した。水層をトルエン（１００ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせたトルエン抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、濃縮することで、白色固形物として４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサノン（２工程にわたって１５．５ｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ７．０８－７．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８４ （ｄ， １Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．００－２．９１ （ｍ， １Ｈ）， ２．６１－２．５１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２８－２．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１２ （ｓ，３Ｈ）， ２．０６－１．９８ （ｍ， ２Ｈ）， １．８８－１．７６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２１９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８８】

工程４：１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）－２－メチルベンゼン

【０５８９】

Ｎ２下における（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（３５．７４ｇ、１０４．３ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２６０ｍＬ）の混合物を、氷／ブラインの槽の中で－２．２°Ｃに冷却した。ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドの溶液（ＴＨＦ

中で２Ｍ、５０ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦですすぎながら、１２分間にわたって追加の漏斗（内部温度≦０．６°Ｃ）を通して液滴で加えた。反応物を３０分間撹拌し、その後、４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサノン（１４．５ｇ、６６．６ｍｍｏｌ）を５分間にわたって液滴で加えた（７．３°Ｃまで発熱）。残りのシクロヘキサノンをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗い流して、反応物に入れた。反応物を０°Ｃで２５分間撹拌し、その後、４００ｍＬのH_2Oおよび４００ｍＬのトルエンに注いだ。トルエン層を洗浄し（４００ｍＬのH_2O）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで（ヘキサン中０－５％のＥｔＯＡｃ）、薄金色の油として１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）－２－メチルベンゼン（１５．６ｇ、９５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ６．９９－６．９４ （ｍ， ２Ｈ），６．８０ （ｄ， １Ｈ），５．８７ （ｓ， １Ｈ），３．７３ （ｓ， ３Ｈ），３．４８ （ｓ， ３Ｈ），２．７８－２．７１ （ｍ， １Ｈ），２．５６－２．４４ （ｍ， １Ｈ），２．１０（ｓ， ３Ｈ），２．１７－２．０９ （ｍ， １Ｈ），２．０１－１．９１ （ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３ （ｍ， ２Ｈ），１．７２－１．６３ （ｍ， １Ｈ），１．３８－１．２３ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９０】

工程５：４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド

【０５９１】

ギ酸（９６％、１２．５ｍＬ、３３１ｍｍｏｌ）、次に水（２．５ｍＬ、１３９ｍｍｏｌ）を、N_2下において、トルエン（１３０ｍＬ）中の１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）－２－メチルベンゼン（１６．０５ｇ、６５．１５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を２時間１２０°Ｃで加熱し、室温に冷まし、その後、３５０ｍＬのＥｔＯＡｃおよび３５０ｍＬのH_2Oに注いだ。有機質層を、３５０ｍＬのH_2Oで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、１：１の立体異性体の混合物として４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド（１５．０５ｇ）を得た。

【０５９２】

工程６：トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド

【０５９３】

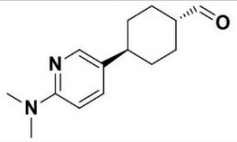
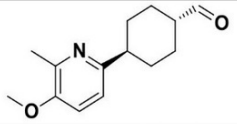
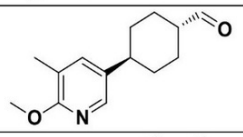
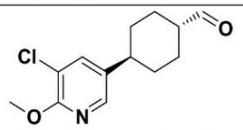
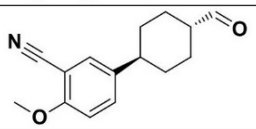
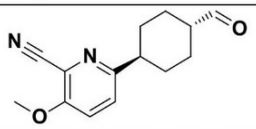
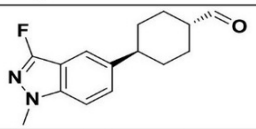
水酸化ナトリウム水溶液（３．２Ｍ、３１ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）を、室温で、工程５からの粗製混合物（１４．６８ｇ、６３．１９ｍｍｏｌ）、トルエン（６０ｍＬ）、およびエタノール（２５０ｍＬ）に加えた。反応物を５．５時間撹拌し（平衡をＮＭＲによってモニタリング）、その後、３５０ｍＬのH_2Oと３５０ｍＬのＥｔＯＡｃに注いだ。有機質層を３５０ｍＬのH_2Oで洗浄し、水層を１５０ｍＬのＥｔＯＡｃで逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することで（ヘキサン中０－５％のＥｔＯＡｃ）、白色固形物としてトランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド（１０．１７ｇ、６９％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．６０ （ｓ， １Ｈ），７．０１－６．９７ （ｍ， ２Ｈ），６．８２ （ｄ， １Ｈ），３．７４ （ｓ， ３Ｈ），２．４１－２．２７ （ｍ， ２Ｈ），２．１２ （ｓ， ３Ｈ），２．０３－１．９６ （ｍ， ２Ｈ），１．８７－１．８０ （ｍ， ２Ｈ），１．５１－１．３９ （ｍ， ２Ｈ），１．３５－１．２３ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２３３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９４】

以下の中間体を、中間体３について記載された手順に従って、適切なハロゲン化アリール（ＳＭまたは中間体）から合成した。

【０５９５】

【表３】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
3.01		トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	233.0
3.02[10,11,12]		トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	234.1
3.03[9,10,11]		トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	234.1
3.04[3,7,10]		トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	254.4
3.05		5-(トランス-4-ホルミルシクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	244.0
3.06[1,8,10,11,12]		6-(トランス-4-ホルミルシクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	245.1
3.07[6,10]		トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	261.2

代替的条件：工程１：[1]ＥｔＯＨ、ＤＭＥ、１００°Ｃ、５時間；[2]ＥｔＯＨ、ジオキサン、１００°Ｃ、夜通し；[3]Cs_2CO_3、ジオキサン、１００°Ｃ、６時間；[4]Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、１００°Ｃ、５時間；[5]Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、CH_3CN/H_2O、還流、夜通し；工程２：[6]CH_3OH；[7]ＨＣｌ、ＥｔＯＡｃ；工程３：[8]ＰＰＴＳ、アセトン、H_2O、６０°Ｃ　１０時間；[9]３ＭのＨＣｌ、ＴＨＦ、６０°Ｃ、３時間～夜通し；工程４：[10]ＬｉＨＭＤＳ（１ＭのＴＨＦ）、０℃または室温、０．５－２時間；工程５：[11]３ＭのＨＣｌ、ＴＨＦ、室温または６０°Ｃ、１～６時間；工程６：[12]ＮａＯＭｅ、CH_3OH、室温、４時間～夜通し。

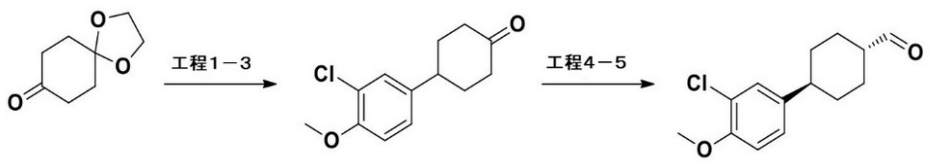
【０５９６】

中間体４

トランス－４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド

【０５９７】

【化８４】



【０５９８】

工程１：８－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オール

【０５９９】

３つ首のある丸底フラスコに、４－ブロモ－２－クロロ－１－メトキシ－ベンゼン（４５．００ｇ、２０３．１８ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（４５０ｍＬ）、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ、９０．２１ｍＬ、１．１１当量）を－７８°Ｃで加えた。混合物

を－７８°Ｃで２時間撹拌した。ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オンの溶液（３４．９１ｇ、２２３．５０ｍｍｏｌ）を反応混合物に液滴で加えた。結果として生じた混合物を－７８°Ｃで３時間撹拌した。反応物をNH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で抽出した。有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサン（３５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、高真空下で乾燥させた。固形物をヘキサン（１５ｍＬ）を用いて粉砕し、濾過し、高真空下で濃縮することで、白色固形物として８－（３－クロロ－４－メトキシ－フェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オール（３７ｇ、６１％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．３１ （ｄ， １Ｈ），７．２９ （ｄｄ， １Ｈ），７．１０ （ｄ， １Ｈ），３．９０－３．９２ （ｍ，４Ｈ），３．８９ （ｓ， ３Ｈ），１．９９－２．０２ （ｍ， ４Ｈ），１．７０－１．７３ （ｍ， ４Ｈ）；ＬＣＭＳ：２８１．２［Ｍ－ＯＨ］$^+$。

【０６００】

工程２：８－（３－クロロ－４－メトキシメチルフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン

【０６０１】

トリエチルシラン（１９．２６ｇ、１６５．６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（２５．１８ｇ、２２０．８ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（１００ｍＬ）の溶液を、０°Ｃの８－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカノ－８－オール（３１．０ｇ、１１０．４ｍｍｏｌ）とCH_2Cl_2（２００ｍＬ）の溶液に液滴で加えた。反応混合物を室温で夜通し撹拌し、その後、０°Ｃに冷却した。ｐＨを$NaHCO_3$水溶液で～８に調節し、混合物をCH_2Cl_2（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、乾燥するまで濃縮することで、黄色油として、少量の８－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカ－７－エン（３８ｇ、粗製物）を含有する８－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカンを得た。ＬＣＭＳ：２８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０２】

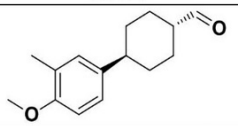
工程３：４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサノン

【０６０３】

８－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン（３８．０ｇ、１３４ｍｍｏｌ）、ギ酸（３２．３ｇ、６７２ｍｍｏｌ）、H_2O（４．８４ｇ、２６９ｍｍｏｌ）、およびトルエン（４００ｍＬ）を３回の真空／N_2サイクルで脱気し、１３０°Ｃで夜通し撹拌し、その後、H_2O（２００ｍＬ）と飽和した$NaHCO_3$（２００ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水層をトルエン（３００ｍＬ）で抽出した。有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残留物を粉砕して（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１、８０ｍＬ）、淡黄色固形物として、少量の３’－クロロ－４’－メトキシ－５，６－ジヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４（３Ｈ）－オン（２０ｇ、５４％）を含有する４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサノンを得た。この固形物（５．００ｇ、２１．１２ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、８２０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、ＨＣｌ（１２Ｍ、１．００ｍＬ）、およびＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）の混合物に加えた。結果として生じた混合物を３回の真空／H_2サイクルで脱気し、H_2（１５ｐｓｉ）下で室温で３０分間撹拌し、濾過し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、飽和した$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、乾燥するまで濃縮して、黄色固形物として４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサノン（４．６０ｇ、８４％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．２４ （ｄ，１Ｈ），７．０９ （ｄｄ， １Ｈ），６．８８ （ｄ， １Ｈ），３．９０ （ｓ，３Ｈ），２．８８－３．０５ （ｍ， １Ｈ），２．４４－２．５４ （ｍ， ４Ｈ），２．１２－２．２５ （ｍ， ２Ｈ），１．７９－１．９６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ

：２３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６０４】
工程４：２－クロロ－１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）ベンゼン
【０６０５】
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１Ｍ、３６ｍＬ）を、０°Ｃのメトキシメチル（トリフェニル）ホスホニウム塩化物（１２．２４ｇ、３５．７１ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（８０ｍＬ）の混合物に液滴で加えた。混合物を０°Ｃで２時間撹拌した。ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－（３－クロロ－４－メトキシ－フェニル）シクロヘキサノン（５．５０ｇ、２３．０４ｍｍｏｌ）の溶液を０°Ｃで液滴で加えた。結果として生じた混合物を０°Ｃで３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、および、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝２０：１）によって精製することで、黄色油として２－クロロ－１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）ベンゼン（５ｇ、７７％）を得た。ＬＣＭＳ：２６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６０６】
工程５：４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド
【０６０７】
２－クロロ－１－メトキシ－４－（４－（メトキシメチレン）シクロヘキシル）ベンゼン（５．００ｇ、１８．７４ｍｍｏｌ）、ギ酸（４．５０ｇ、９３．７ｍｍｏｌ）、H_2O（６７５．５ｍｇ、３７．４８ｍｍｏｌ）、およびトルエン（１００ｍＬ）の混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気し、１３０°Ｃで夜通し撹拌し、室温に冷却し、その後、H_2O（２００ｍＬ）で洗浄して、飽和した$NaHCO_3$（２００ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水層をトルエン（３００ｍＬ）で抽出した。有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および、乾燥するまで濃縮することで、黄色油として、シス／トランス異性体の混合物である４－（３－クロロ－４－メトキシ－フェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド（５．６０ｇ、粗製物）を得た。
【０６０８】
工程６：トランス－４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド
【０６０９】
H_2O（１２ｍＬ）中のＮａＯＨ（９９２．６ｍｇ、２４．８２ｍｍｏｌ）の溶液を、工程５からの粗製混合物（５．６０ｇ、１５．５１ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（９０ｍＬ）、およびトルエン（１５ｍＬ）に加えた。その混合物を室温で夜通し撹拌し、H_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、その後、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、乾燥するまで濃縮することで、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝２０：１）、その後、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕して、白色固形物としてトランス－４－（３－クロロ－４－メトキシフェニル）シクロヘキサンカルバルデヒド（１．９６ｇ、４９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．６０ （ｓ， １Ｈ）， ７．２７ （ｄ， １Ｈ）， ７．１６ （ｄｄ， １Ｈ）， ７．０５ （ｄ， １Ｈ）， ３．８１ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２７－２．３７ （ｍ， １Ｈ）， １．９５－２．０５ （ｍ， ２Ｈ）， １．８４ （ｍ， ２Ｈ）， １．４５ （ｍ， ２Ｈ）， １．２１－１．３５ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６１０】
以下の中間体を、中間体４について記載された手順に従って、４－ブロモ－１－メトキシ－２－メチルベンゼンから合成した。
【０６１１】

【表４】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
3		トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキサンカルバルデヒド	233.0

工程１：－６０℃；工程２：０°C、１時間；工程３ａ：ＰｈＭｅの代わりにＴＨＦ、８０°C、１８時間；工程３ｂ：ＨＣｌなし、３０ｐｓｉのH_2、１８時間；工程４：１５時間；工程５：３NのＨＣｌ、ＴＨＦ、６０°C、１時間；工程６：ＰｈＭｅの代わりにＴＨＦ。

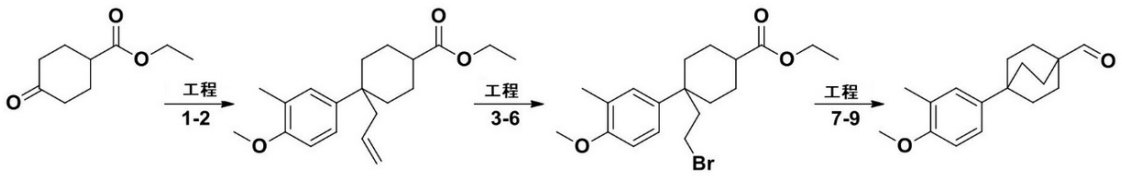
【０６１２】

中間体５

４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－カルバルデヒド

【０６１３】

【化８５】



【０６１４】

工程１：エチル４－ヒドロキシ４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０６１５】

ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中の２．５Ｍ、６０ｍＬ、１５０．０ｍｍｏｌ）を、－７８°ＣのＴＨＦ（３００ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メトキシ－２－メチルベンゼン（２７．７８ｇ、１３８．２ｍｍｏｌ）の溶液に液滴で加えた。混合物を－７８°Ｃで１時間撹拌し、その後、－７８°Ｃのエチル４－オキソシクロヘキサンカルボキシレート（２２．３４ｇ、１３１．３ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（３００ｍＬ）の溶液に液滴で加えた。反応混合物を－７８°Ｃで２時間撹拌し、飽和したNH_4Cl（６００ｍＬ）に加え、その後、ＥｔＯＡｃ（２×６００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を洗浄し（４００ｍＬの水、その後、４００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製することで、黄色油としてエチル４－ヒドロキシ－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシラート（１８．９ｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．１１－７．２６ （ｍ，２Ｈ），６．７５－６．８４ （ｍ，１Ｈ），４．５９－４．６４ （ｍ，１Ｈ），３．９８－４．１１ （ｍ，２Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），２．２５－２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．０７－２．１３ （ｓ，３Ｈ），１．７７－１．９３ （ｍ，３Ｈ），１．４２－１．７５ （ｍ，５Ｈ），１．１１－１．２３ （ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：２７５．２［Ｍ－ＯＨ］$^+$。

【０６１６】

工程２：エチル４－アリル－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート

【０６１７】

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（２４．８５ｇ、８４．０３ｍｍｏｌ）を、－７°Ｃのエチル４－ヒドロキシ－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（１８．９０ｇ、６４．６４ｍｍｏｌ）、アリルトリメチルシラン（１１．８２ｇ、１０３．４２ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（４００ｍＬ）の溶液に加

えた。混合物を－７８°Ｃで１時間撹拌し、室温で夜通し撹拌し、その後、ブライン（２００ｍＬ）とＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）に加えた。有機質層を分離し、洗浄し（２×２００ｍＬの飽和したＮａＨＣＯ$_3$、その後２００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、その後、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製して、黄色油としてエチル４－アリル－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシラート（１５ｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．００－７．１０ （ｍ，２Ｈ），６．７６ （ｄ，１Ｈ），５．２６－５．５０ （ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９８ （ｍ，２Ｈ），４．１５ （ｑ，０．５Ｈ），４．０３ （ｑ，１．５Ｈ），３．８１ （ｓ，３Ｈ），２．２６－２．４２ （ｍ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１５ （ｄ，１．５Ｈ），１．９８ （ｄ，０．５Ｈ），１．７５－１．８８ （ｍ，２．５Ｈ），１．６０－１．７２ （ｍ，０．５Ｈ），１．３３－１．５５ （ｍ，３Ｈ），１．２７ （ｔ，０．８Ｈ），１．１８ （ｔ，２．２Ｈ）；ＬＣＭＳ：３３９．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６１８】

工程３：エチル４－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート

【０６１９】

四酸化オスミウム（ｔｅｒｔ－ブタノール中０．１Ｍ、７．６ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのエチル４－アリル－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（４．８１ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリン Ｎ－オキシド（２．６７ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_3$ＣＮ（１００ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温で夜通し冷却し、飽和したＮａ２ＳＯ３（５０ｍＬ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮し、水（８０ｍＬ）中に溶解し、その後、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）を用いて抽出した。有機質層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製することで、黄色油として、エチル４－２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（５．２３ｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．０５－７．１６ （ｍ，２Ｈ），６．７８ （ｄ，１Ｈ），４．０６－４．１７ （ｍ，０．５Ｈ），３．９５－４．０５ （ｍ，１．５Ｈ），３．８０ （ｓ，３Ｈ），３．４８－３．６６ （ｍ，１Ｈ），３．１８－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．５３ （ｍ，２Ｈ），２．２７－２．３７ （ｍ，１Ｈ），２．１９ （ｓ，３Ｈ），１．８０ （ｔ，３Ｈ），１．３２－１．６８（ｍ，７Ｈ），１．２４ （ｔｄ，０．８Ｈ），１．１７ （ｔ，２．２Ｈ）；ＬＣＭＳ：３７３．３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０６２０】

工程４：エチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－４－（２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシレート

【０６２１】

過ヨウ素酸ナトリウム（３．８３ｇ、１７．９０ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのエチル４－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（５．２３ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（７０ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（３５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温で夜通し撹拌し、水（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に加えた。有機質層を分離し、洗浄し（８０ｍＬの水、その後、８０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）で精製することで、黄色油として、エチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－４－（２－ オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシレート（３．９５ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ９．２８－９．４２ （ｍ，１Ｈ），

７．０７－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｑ，０．５Ｈ），４．０４（ｑ，１．５Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．４６－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．３１（ｔ，０．５Ｈ），１．１９（ｔ，２．５Ｈ）；ＬＣＭＳ：３４１．３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０６２２】

工程５：エチル４－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート

【０６２３】

水素化ホウ素ナトリウム（７０４ｍｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのエチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）－４－（２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシレート（３．９５ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を０°Ｃで１時間撹拌し、室温で夜通し撹拌し、その後、水（１００ｍＬ）で希釈した。有機溶媒を減圧下で取り除き、水層をCH_2Cl_2（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３／１）によって精製することで、黄色油として、エチル４－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（３．１１ｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ６．９６－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），４．０３－４．１２（ｑ，０．４Ｈ），３．９７（ｑ，，１．６Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．１７－１．２４（ｔ，１Ｈ），１．１２（ｔ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：３４３．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０６２４】

工程６：エチル４－（２－ブロモエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート

【０６２５】

トリフェニルフォスフィン（４．６０ｇ、１７．５４ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（２０ｍＬ）の溶液を、０°Ｃのエチル４－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（２．８１ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）、CBr_4（４．３６ｇ、１３．１６ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（４０ｍＬ）に液滴で加えた。混合物を０°Ｃで１時間撹拌し、室温で夜通し撹拌し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）によって精製することで、黄色油として、エチル４－（２－ブロモエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（２．６２ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ６．９６－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｑ，０．３Ｈ），４．０３（ｑ，１．７Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．９１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９５－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｔ，１Ｈ），１．１８（ｔ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４０５．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０６２６】

工程７：エチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸塩

【０６２７】

リチウムジイソプロピルアミド（ＴＨＦ中２Ｍ、４．８ｍＬ、９．６０ｍｍｏｌ）を、

－７８°Ｃのエチル４－（２－ブロモエチル）－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキサンカルボキシレート（１．８１ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）、ＨＭＰＡ（４．２３ｇ、２３．６１ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（９０ｍＬ）の溶液に液滴で加えた。混合物を－７８°Ｃで３時間撹拌し、飽和したNH_4Cl（９０ｍＬ）に加え、その後、ＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を洗浄し（１００ｍＬのH_2O、その後１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）で精製することで、黄色固形物として、エチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（１．１７ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ６．９８－７．０５ （ｍ， ２Ｈ），６．６９ （ｄ， １Ｈ），４．０５ （ｑ， ２Ｈ），３．７３ （ｓ， ３Ｈ），２．１４ （ｓ， ３Ｈ），１．７０－１．８７ （ｍ， １２Ｈ），１．１８ （ｔ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：３０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２８】

工程８：（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メタノール

【０６２９】

ジイソブチルアルミニウム水素化物（トルエン中の１Ｍ、１４ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を、－７８°Ｃのエチル４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸塩（１．６４ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（１００ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を－７８°Ｃで１時間撹拌し、室温で２時間撹拌し、その後、氷H_2O（８０ｍＬ）に加えた。ｐＨを１ＮのＨＣｌで調節し（ｐＨ＝６）、混合物を濾過した。その層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２Ｘ２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を洗浄し（１００ｍＬの水、その後１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）で精製することで、黄色固形物として（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタノ－１－イル）メタノール（１．２２ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ６．９９－７．０７ （ｍ， ２Ｈ），６．６４－６．７２ （ｍ， １Ｈ），３．７３ （ｓ， ３Ｈ），３．２５ （ｓ， ２Ｈ），２．１４ （ｓ， ３Ｈ），１．６９－１．８１ （ｍ， ６Ｈ），１．４０－１．５０ （ｍ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】

工程９：４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－カルバルデヒド

【０６３１】

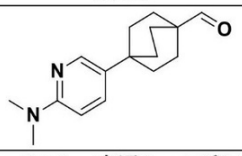
クロロクロム酸ピリジニウム（１．０３ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）を、（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタノ－１－イル）メタノール（６２１ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）、SiO_2（１．９３ｇ、３２．１９ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（１２０ｍＬ）の混合物に加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、中性アルミナプラグを介して濾過し、その後、濃縮することで、白色固形物として中間体３（６０１ｍｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ９．４８－９．５６ （ｓ， １Ｈ），７．０６－７．１１ （ｍ， ２Ｈ），６．７２－６．７８（ｍ， １Ｈ），３．８１ （ｓ， ３Ｈ），２．２２ （ｓ， ３Ｈ），１．８３－１．９１ （ｍ， ６Ｈ），１．７１－１．８０ （ｍ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３２】

以下の中間体を、中間体５について記載された手順に従って、５－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミンから合成した。

【０６３３】

【表５】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
5.01		トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルバルデヒド	259.2

代替的条件：工程２：０°C、夜通し；工程３：K_2OsO_4・$2H_2O$；工程７：－７８°C、１時間、その後、室温、夜通し；工程９：塩化オキサリル、ＤＭＳＯ、Et_3N、－７８°C。

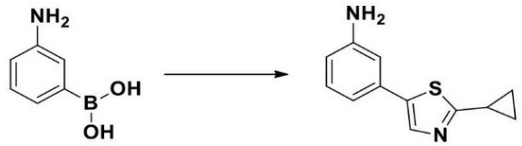
【０６３４】

中間体６

３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）アニリン

【０６３５】

【化８６】



【０６３６】

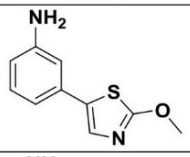
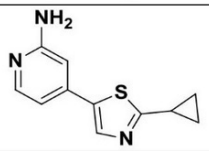
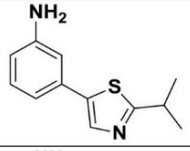
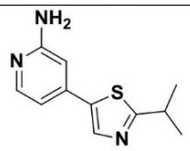
３－アミノフェニルボロン酸（２．０２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３６３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3水溶液（２．２Ｍ、１３．５ｍＬ、２９．７ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（１７．５ｍＬ）の混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気した。５－ブロモ－２－シクロプロピルチアゾール（２．０１ｇ、９．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を８０°Ｃで４．２５時間加熱した。反応物を、室温に冷却し、その後、１００ｍＬの水に注いだ。混合物を１００ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出し、有機物を７５ｍＬのブラインで洗浄した。組み合わせた水性の洗浄液を５０ｍＬのＥｔＯＡｃで逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中１０－４０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色固形物として３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）アニリン（１．８４ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｔ，１Ｈ），６．７６－６．７１（ｍ，２Ｈ），６．５５－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），２．４１－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０８（ｍ，２Ｈ），１．００－０．９４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２１７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３７】

中間体６について記載された手順に従って、適切なボロン酸および適切なヘテロアリール臭化物から以下の中間体を合成した。

【０６３８】

【表６】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
6.01		3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)アニリン	207.4
6.02[1]		4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	218.0
6.03[2]		3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)アニリン	219.3
6.04[2]		4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	220.3

代替条件：[1]Cs_2CO_3、ジオキサン／H_2O（４：１）、８０℃、夜通し；[2]９０℃で加熱された。

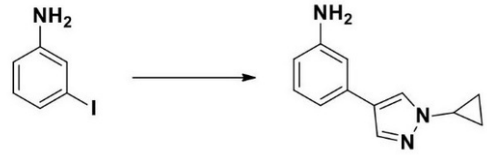
【０６３９】

中間体７

３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アニリン

【０６４０】

【化８７】



【０６４１】

３－ヨードアニリン（６３．３６ｇ、２８９．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．０５ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．２Ｍ、２６５ｍＬ、５８３．０ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（３４０ｍＬ）の混合物を、真空／N_2サイクル（３×）で脱気した。１－シクロプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（～９０％、５０．０９ｇ、１９２．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をあらかじめ加熱した油浴槽（９０°Ｃ）で２０分間熱した（２０分間での内部温度は７２°Ｃであった）。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）およびH_2O（８００ｍＬ）で希釈し、その後、ＥｔＯＡｃ洗浄（～４００ｍＬ）でセライトを介して濾過した。その層を分離し、有機質層を洗浄し（８００ｍＬのH_2O）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および濃縮した（７３．８８ｇ）。残留物をシリカゲルに乾燥充填（ｄｒｙ　ｌｏａｄ）し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の２０－６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、ベージュ色固形物として３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アニリン（３１．５ｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．０３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　１Ｈ），　６．９７　（ｔ，　１Ｈ），　６．７３－６．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．７１－６．６８　（ｍ，　１Ｈ），　６．４２－６．３８　（ｍ，　１Ｈ），　５．００　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５－３．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．０８－１．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．００－０．９２　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２００．

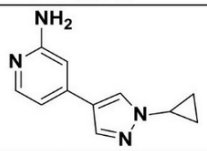
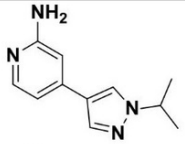
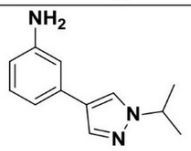
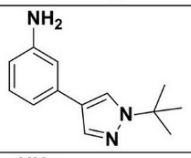
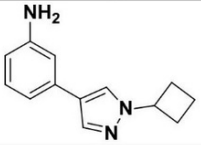
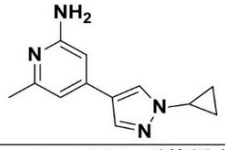
３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４２】

中間体７について記載された手順に従って、適切なボロン酸／エステルおよび適切なハロゲン化アリールから下記の中間体を合成した。

【０６４３】

【表７】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
7.01[1]		4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	201.3
7.02[1]		4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	203.0
7.03		3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アニリン	202.0
7.04		3-(1-(*tert*-ブチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)アニリン	216.4
7.05		3-(1-シクロブチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アニリン	214.4
7.06[2]		4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミン	215.1

[1] ４－ブロモピリジン－２－アミンが使用された。[2] ４－ブロモ－６－メチルピリジン－２－アミンが使用された。

【０６４４】

中間体８

３－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）アニリン

【０６４５】

【化８８】



【０６４６】

工程１：２－イソプロピル－４－（３－ニトロフェニル）オキサゾール

【０６４７】

イソブチルアミド（４４．６２ｇ、５１２．２ｍｍｏｌ）を、室温のトルエン（１００ｍｌ）中の２－ブロモ－１－（３－ニトロフェニル）エタノン（５０ｇ、２０５ｍｍｏｌ

）の溶液に加えた。混合物を４時間還流し、室温に冷却し、その後、濾過紙を介して濾過した。濾液を、ジエチルエーテル（８０ｍＬ）で希釈した。有機物を連続的にＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）水溶液、ＮａＯＨ（０．５Ｍ、５０ ｍＬ）水溶液、ＨＣｌ（０．５Ｍ、５０ｍＬ）、およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／０～１０／１）によって精製することで、白色固形物として２－イソプロピル－４－（３－ニトロフェニル）オキサゾール（２８ｇ、５９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．７６ （ｓ， １Ｈ）， ８．５４ （ｓ， １Ｈ）， ８．１９－８．１３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７１ （ｔ， １Ｈ）， ３．２０－３．０９ （ｍ，１Ｈ）， １．３３ （ｄ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２３３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４８】

工程２：３－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）アニリン

【０６４９】

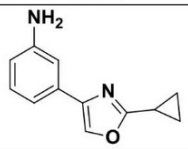
パラジウム炭素（１０重量％、３ｇ、２．８ｍｍｏｌ）、２－イソプロピル－４－（３－ニトロフェニル）オキサゾール（２７ｇ、１１６ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＯＨ（８０ｍＬ）の混合物を、真空／Ｈ$_2$サイクル（３×）で脱気した。混合物を室温でＨ２下で４時間撹拌し、その後、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１～１０／１）によって精製し、黄色の固形物として３－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）アニリン（１５ｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ７．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．１９－７．０９ （ｍ， ３Ｈ）， ６．６４－６．６２ （ｍ， １Ｈ），３．７２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．１８－３．１１ （ｍ， １Ｈ）， １．３８ （ｄ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５０】

中間体８について記載された手順に従って、シクロプロパンカルボアミドから以下の中間体を合成した。

【０６５１】

【表８】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
8.01		3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)アニリン	201.1

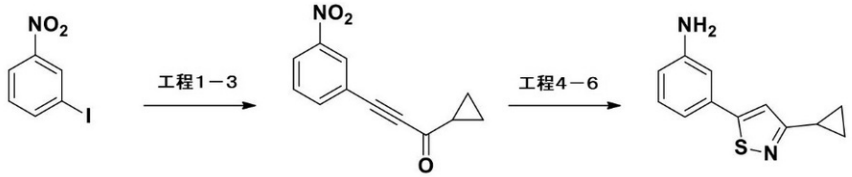
【０６５２】

中間体９

３－シクロプロピル－５－（３－ニトロフェニル）イソチアゾール

【０６５３】

【化８９】



【０６５４】

工程１：１－シクロプロピル－３－（トリメチルシリル）プロプ－２－イン－１－オン

【０６５５】

エチニルトリメチルシラン（１．００ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカル

ボニル塩化物（１．０６ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．０３ｇ、１０．１８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（７８ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１４３ｍｇ　０．２０４ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物を、室温で１時間撹拌し、真空／N_2サイクル（３×）で脱気し、NH_4Cl（２０ｍＬ）でクエンチし、その後、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２Ｘ２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／１）で精製し、無色油として１－シクロプロピル－３－（トリメチルシリル）プロプ－２－イン－１－オン（３５０ｍｇ、２１％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　１．７６－１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　０．９５－１．１０　（ｍ，　２Ｈ），　０．７９－０．８２　（ｍ，　２Ｈ），　０．００　（ｓ，　９Ｈ）；ＬＣＭＳ：１６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５６】

工程２：１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）プロプ－２－イン－１－オン

【０６５７】

１－シクロプロピル－３－（トリメチルシリル）プロプ－２－イン－１－オン（５０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）、（１－ヨード－３－ニトロベンゼン（１１５ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２７ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、PPh^3（（２１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、Et_3N（１０７．４ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（４ｍＬ）の混合物を、真空／N_2サイクル（３×）で脱気し、６０°Ｃに加熱した。ＴＢＡＦ（１Ｍ、３００ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ）を３０分にわたって混合物に加え、反応物を６０°Ｃで３時間撹拌した。その溶液を濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～５／１）によって精製することで、白色固形物として１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）プロプ－２－イン－１－オン（４０ｍｇ、６２％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　８．３８－８．４７　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６－８．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２－７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５６－７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８－２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　１．３３－１．３８　（ｍ，　２Ｈ），　１．１５－１．１９　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６５８】

工程３：１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）プロプ－２－イン－１－オン

【０６５９】

１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）プロプ－２－イン－１－オン（８００ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、ＮＨ４ＳＣＮ（３１４ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、および２－メトキシ－２－メチルプロパン（１０ｍＬ）の混合物を、真空／N_2サイクル（３×）で脱気し、６０°Ｃで夜通し撹拌し、H_2O（１０ｍＬ）でクエンチした。その層を分離し、水相を２－メトキシ－２－メチルプロパン（１０ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、洗浄し（５ｍＬのH_2O）、乾燥させ（K_2CO_3）、濾過し、濃縮した。粗製物（Ｚ）－１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）－３－チオシアナトプロプ－２－エン－１－オン（８００ｍｇ）をさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ：２４８．０　［Ｍ－ＣＮ］$^+$。

【０６６０】

工程４：３－シクロプロピル－５－（３－ニトロフェニル）イソチアゾール

【０６６１】

－７８°Ｃの（Ｚ）－１－シクロプロピル－３－（３－ニトロフェニル）－３－チオシアナトプロプ－２－エン－１－オン（８００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）およびＮＨ３（５０ｍＬ）の混合物を、２時間にわたって徐々に室温まで温めた。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）で精製し、白色固形物として３－シクロプロピル－５－（３－ニトロフェニル）イソチアゾール（２００ｍｇ、２８％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　（ｄ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｔ，　１Ｈ），　７．

１５（ｓ，１Ｈ），２．０８－２．２２（ｍ，１Ｈ），０．９５－１．０１（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：２４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６２】

工程６：３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）アニリン

【０６６３】

３－シクロプロピル－５－（３－ニトロフェニル）イソチアゾール（３００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（１．１０ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）、およびH_2O（５００ｕＬ）の混合物を、真空／N_2サイクル（３×）で脱気し、７８°Ｃで２時間撹拌し、CH_2Cl_2（１０ｍＬ）に注ぎ、その後、濾過した。濾液を、H_2O（１０ｍｌ）で希釈し、CH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で抽出し、洗浄し（１５ｍＬのブライン）、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）で精製することで、白色固形物として３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）アニリン（１４０ｍｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．２０（ｔ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，１Ｈ），６．８７（ｔ，１Ｈ），６．６８－６．７３（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），２．１１－２．２７（ｍ，１Ｈ），０．９３－１．１４（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：２１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

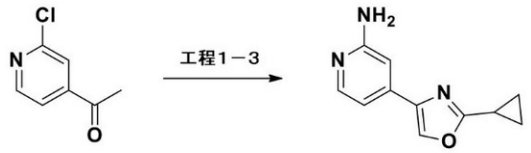
【０６６４】

中間体１０

４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０６６５】

【化９０】



【０６６６】

工程１：２－ブロモ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン

【０６６７】

臭素（１２．９４ｇ、８０．９９ｍｍｏｌ）およびＨＢｒ（１９．５ｍＬ、１０８．０ｍｍｏｌ、ＡｃＯＨ中３０％）を、室温の１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン（１４ｇ、９０ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（２８０ｍＬ）の混合物に加えた。混合物を室温で夜通し撹拌し、ＭＴＢＥ（４００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾過ケーキを洗浄し（４００ｍＬのＭＴＢＥ）、飽和した$NaHCO_3$（３００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５００のｍＬ）の混合物に加え、その後、１時間撹拌した。有機質層を分離し、洗浄した（３００ｍＬの飽和した$NaHCO_3$）。組み合わせた水層をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、赤色固形物として２－ブロモ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン（１５ｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．６５（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ ２３４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６６８】

工程２：４－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－シクロプロピルオキサゾール

【０６６９】

２－ブロモ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン（２０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボキサミド（９．０７ｇ、１０６のｍｍｏｌ）、ＡｇＯＴｆ（４３．８３ｇ、１７０．６ｍｍｏｌ）、およびＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）の混合物を、N_2下において暗闇で７０°Ｃで夜通し撹拌し、その後、室温に冷却した。ブライン（３００

ｍＬ）を混合物に加え、混合物を３時間撹拌し、濾過した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を洗浄し（２×３００ｍＬの飽和したＮａＨＣＯ$_3$、その後２００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、および濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝９／１）で精製して、黄色固形物として４－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－シクロプロピルオキサゾール（１３．２ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．３８ （ｄ， １Ｈ）， ７．９２ （ｓ， １Ｈ）， ７．６６ （ｄ， １Ｈ）， ７．４９ （ｄ， １Ｈ）， ２．１７－２．０９ （ｍ， １Ｈ）， １．１８－１．０７ （ｍ， ４Ｈ）；ＬＣＭＳ ２２０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７０】

工程３：４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０６７１】

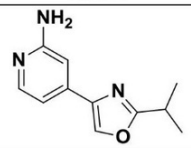
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１２６ｍＬ、１２６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を、Ｎ$_2$下における室温の４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－シクロプロピル－オキサゾール（１３．２ｇ、５９．８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２．２８ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２．１９ｇ、２．３９４ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（１５０ｍＬ）の混合物に加えた。反応混合物を、６０°Ｃで夜通し加熱し、室温に冷却し、氷冷ＨＣｌ（２００ｍＬ、１Ｍ）に加え、その後、２時間撹拌した。水酸化ナトリウム（１Ｍ）を混合物（ｐＨ＝１１）に加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。混合した有機質層を洗浄し（２００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ＝３６／３／１）で精製し、その後、粉砕することで（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ＝３６／３／１）、黄色の固形物として４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミンを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．４６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８８ （ｄ， １Ｈ）， ６．８０ （ｓ， １Ｈ）， ６．７７ （ｄ， １Ｈ）， ５．９６ （ｓ， ２Ｈ）， ２．２５－２．０５ （ｍ， １Ｈ）， １．０９－１．０３ （ｍ， ２Ｈ）， １．０２－０．９６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ ２０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６７２】

以下の中間体を、中間体１０について記載された手順に従って、イソブチルアミドから合成した。

【０６７３】

【表９】

Int	構造	名称	[M+H]$^+$
10.01		4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	204.2

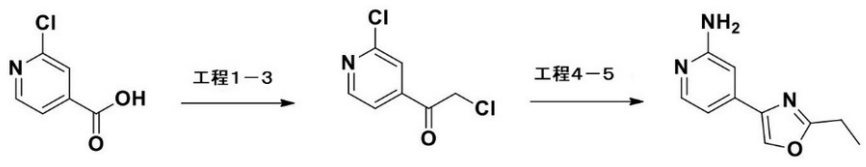
【０６７４】

中間体１１

４－（２－エチルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０６７５】

【化９１】

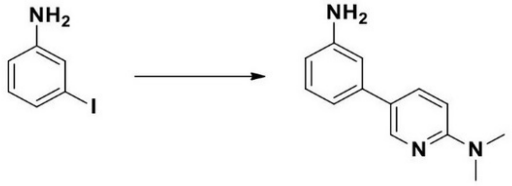


【０６７６】
工程１：２－クロロイソニコチノイルクロリド
【０６７７】
塩化オキサリル（９６．６７ｇ、７６１．６４ｍｍｏｌ）を、N_2下において０°Ｃの２－クロロピリジン－４－カルボン酸（７５ｇ、４７６．０３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（３．４８ｇ、４７．６０ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（８５０ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温で２．５時間撹拌し、その後、乾燥するまで濃縮することで、黒色褐色油として２－クロロイソニコチノイルクロリド（８５ｇ、粗製物）を得た。
【０６７８】
工程２：１－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－ジアゾエタノン
【０６７９】
CH_3CN（５０ｍＬ）およびＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロピリジン－４－カルボニル塩化物（８５ｇ、粗製物）の懸濁液を、N_2下において０°Ｃのジアゾメチル（トリメチル）シラン（２Ｍ中のｎ－ヘキサン、４８３ｍＬ、９６６ｍｍｏｌ）、CH_3CN（４００ｍＬ）、およびＴＨＦ（４００ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、その後、乾燥するまで濃縮することで、黒色褐色油として１－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－ジアゾエタノン（９０ｇ、粗製物）を得た。ＬＣＭＳ：１８２．２$[M+H]^+$。
【０６８０】
工程３：２－クロロ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン
【０６８１】
塩酸（１２Ｍ、８５．４ｍＬ、１０２５ｍｍｏｌ）を、N_2下において０°Ｃの１－（２－クロロ－４－ピリジン）－２－ジアゾ－エタノン（６０ｇ、粗製物）、ＴＨＦ（２００ｍＬ）、およびCH_3CN（２００ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を、室温で３０分間撹拌し、$NaHCO_3$（１００ｇ）でクエンチし、その後、濾過した。反応物を、H_2O（１０００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）で精製し、緑色固形物として２－クロロ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン（３６ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．６３ （ｄ， １Ｈ），７．７８ （ｓ， １Ｈ），７．６７ （ｄ， １Ｈ），４．６５ （ｓ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：１８９．８ $[M+H]^+$。
【０６８２】
工程４：４－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－エチルオキサゾール
【０６８３】
銀トリフルオロメタンスルフォナート（５９．５ｇ、２３１．５５ｍｍｏｌ）を、N_2下において室温の２－クロロ－１－（２－クロロピリジン－４－イル）エタノン（２２ｇ、１１５．７７ｍｍｏｌ）、プロパンアミド（１１．００ｇ、１５０．５１ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（２５０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、暗闇で夜通し還流し、室温に冷却し、飽和した$NaHCO_3$（８００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）の混合物に注ぎ、その後、濾過した。濾液を、ＥｔＯＡｃ（２×１０００ｍＬ）で抽出し、および組み合わせた有機相を、洗浄し（８００ｍＬのブライン）、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１）で精製し、黄色固形物として４－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－エチルオキサゾール（１５．１ｇ、６０％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．３１ （ｄ， １Ｈ），７．９２ （ｓ， １Ｈ），７．６０ （ｓ， １Ｈ），７．５３－７．３７ （ｍ， １Ｈ），２．７９ （ｑ， ２Ｈ），１．３２ （ｔ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：２０９．１ $[M+H]^+$。
【０６８４】
工程５：４－（２－エチルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０６８５】
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＴＨＦ中１Ｍ、７６ｍＬ、７６ｍｍｏｌ）を、室温の４－（２－クロロピリジン－４－イル）－２－エチルオキサゾール（１６ｇ、７６．６９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３．６６ｇ、７．６７ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３．５１ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（３２０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、N_2下において１００°Ｃで２時間加熱し、室温に冷却し、水（５００ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（２×６００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、洗浄し（３００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３／１－１／１）で精製し、その後、粉砕することで（１００ｍＬの１：１石油エーテル：ＭＴＢＥ）、黄色固形物として４－（２－エチルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（８．０２ｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．５１ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｄ， １Ｈ）， ６．８２ （ｓ， １Ｈ）， ６．７７ （ｄ， １Ｈ）， ５．９５ （ｓ， ２Ｈ）， ２．７８ （ｑ， ２Ｈ）， １．２５ （ｔ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：１９０．１ [Ｍ＋Ｈ]$^+$。

【０６８６】
中間体１２
５－（３－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン

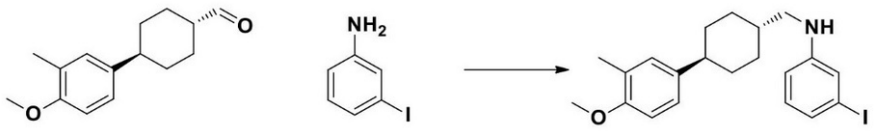
【０６８７】
【化９２】



【０６８８】
３－ヨードアニリン（３．９６ｇ、１８．０８ｍｍｏｌ）、（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ボロン酸（２．０４ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）、２．２ＭのK_2CO_3（１６ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４４３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（２１ｍＬ）の混合物を、９０°Ｃで６０分間加熱し、真空／窒素サイクル（３×）で脱気し、その後、室温に冷却した。反応物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２×１００ｍＬのH_2O、その後、１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の２０－５０％のＥｔＯＡｃ）で精製し、ベージュの固形物として５－（３－アミノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン（２．１８ｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３０ （ｄ， １Ｈ）， ７．６８ （ｄｄ， １Ｈ）， ７．０５ （ｔ， １Ｈ）， ６．７５ （ｔ， １Ｈ）， ６．７２－６．６６ （ｍ， ２Ｈ）， ６．４９ （ｄｄ， １Ｈ）， ５．０８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．０４ （ｓ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：２１４．４ [Ｍ＋Ｈ]$^+$。

【０６８９】
中間体１３
３－ヨード－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）アニリン

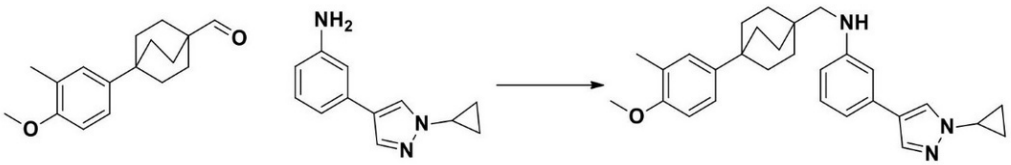
【０６９０】
【化９３】



【０６９１】
トリ酢酸水素化ホウ素ナトリウム（３．７４ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を、N_2下において室温の中間体３（２．５６ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、３－ヨードアニリン（２．５６ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、酢酸（１．３ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）、およびジクロロエタン（４５ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を８０分間撹拌し、５０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$へ注ぎ、５０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ層を５０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$で洗浄し、５０ｍＬのブラインで洗浄した。水層を組み合わせて、２５ｍＬのＥｔＯＡｃで逆抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中０－５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色油として３－ヨード－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）アニリン（４．４３ｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．０１－６．９５ （ｍ，２Ｈ），６．９１ （ｓ，１Ｈ），６．８６－６．７７ （ｍ，３Ｈ），６．５７ （ｄ，１Ｈ），５．９２ （ｔ，１Ｈ），３．７３ （ｓ，３Ｈ），２．８５ （ｔ，２Ｈ），２．４２－２．３１ （ｍ，１Ｈ），２．１１ （ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８５ （ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７３ （ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５０ （ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３１ （ｍ，２Ｈ），１．１４－１．００ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４３６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６９２】
中間体１４
３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタノ－１－イル）メチル）アニリン

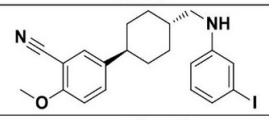
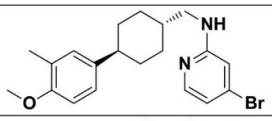
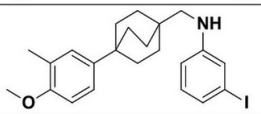
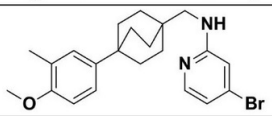
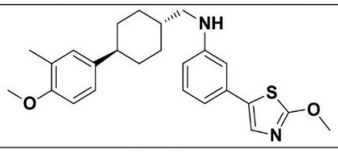
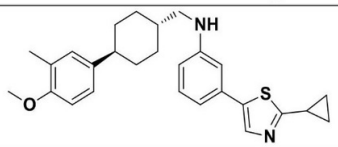
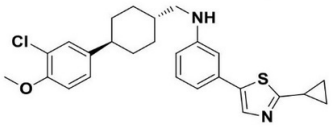
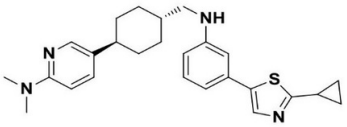
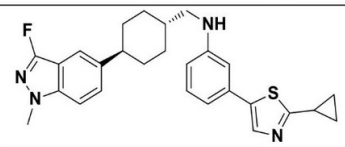
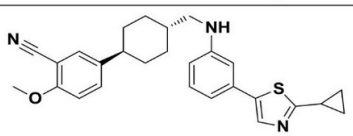
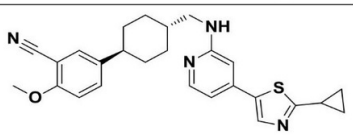
【０６９３】
【化９４】



【０６９４】
ジクロロエタンをN_2下において氷／水浴槽で冷却した。中間体５（１５１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、中間体７（１１８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１９８ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を０°Ｃで反応物に加えた。反応物を室温に温め、室温で８５分間撹拌し、２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$に注ぎ、その後、２０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。有機質層を２０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の１０－３０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色泡として３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタノ－１－イル）メチル）アニリン（２３３ｍｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０５ （ｍ，２Ｈ），７．００ （ｔ，１Ｈ），６．８４－６．７６ （ｍ，２Ｈ），６．６８ （ｄ，１Ｈ），６．４７ （ｄ，１Ｈ），５．３２ （ｔ，１Ｈ），３．７５－３．６８ （ｍ，４Ｈ），２．８３ （ｄ，２Ｈ），２．１２ （ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６９ （ｍ，６Ｈ），１．６２－１．５２ （ｍ，６Ｈ），１．１０－１．０４ （ｍ，２Ｈ），１．００－０．９３ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

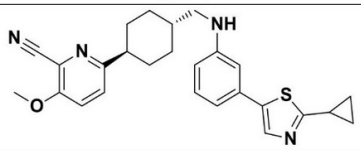
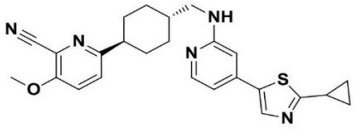
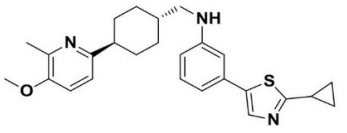
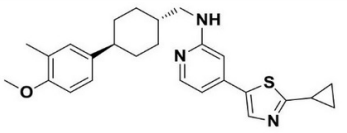
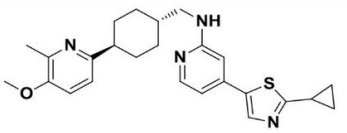
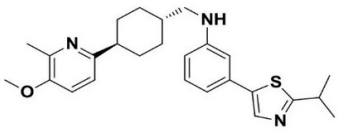
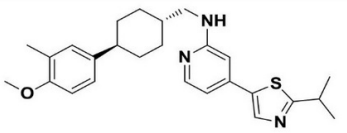
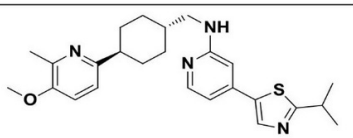
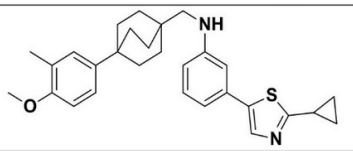
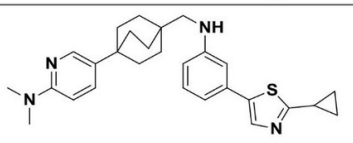
【０６９５】
中間体１４について記載された手順に従って、適切なアミン（ＳＭまたは中間体）および適切なアルデヒド中間体から以下の中間体を合成した。

【０６９６】
【表１０－１】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
14.01[1]		5-(トランス-4-(((3-ヨードフェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	447.1
14.02[1]		4-ブロモ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	389.1
14.03		3-ヨード-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アニリン	462.0
14.04		4-ブロモ-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン	415.2
14.05		*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)アニリン	423.2
14.06		3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	433.3
14.07		*N*-((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)アニリン	453.3
14.08		5-(トランス-4-(((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-*N*,*N*-ジメチルピリジン-2-アミン	433.4
14.09		3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	461.2
14.10		5-(トランス-4-(((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	444.3
14.11[2]		5-(トランス-4-(((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	445.9

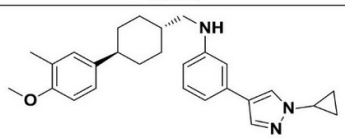
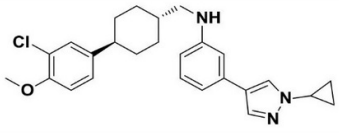
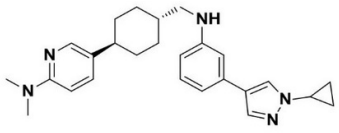
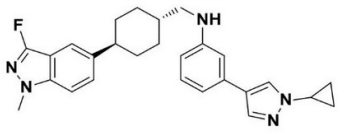
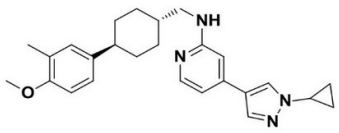
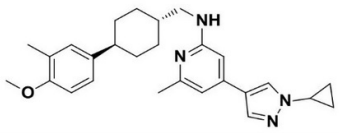
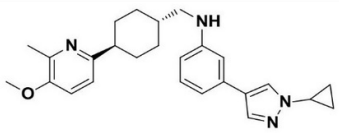
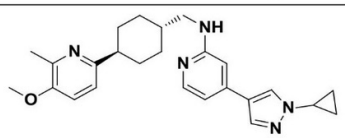
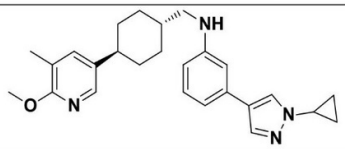
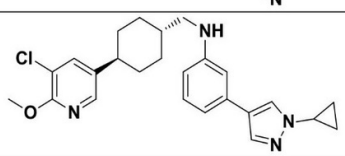
【０６９７】

【表１０－２】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
14.12		6-(トランス-4-(((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	445.3
14.13[2]		6-(トランス-4-(((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	446.6
14.14		3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	434.1
14.15		4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	434.3
14.16		4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	435.3
14.17		3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	436.2
14.18[2]		4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	436.6
14.19[1]		4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((トランス 4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	437.5
14.20		3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)アニリン	459.3
14.21		5-(4-(((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-*N*,*N*-ジメチルピリジン-2-アミン	459.4

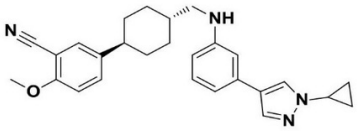
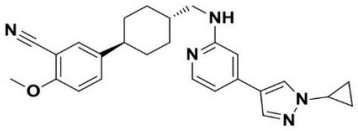
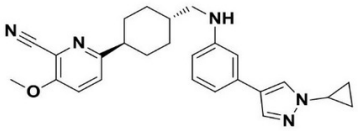
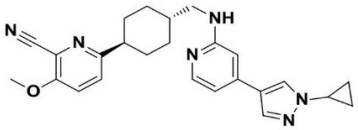
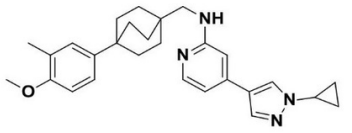
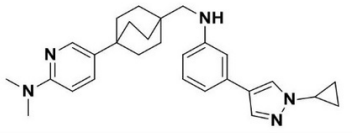
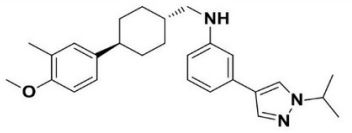
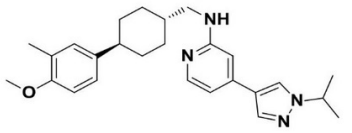
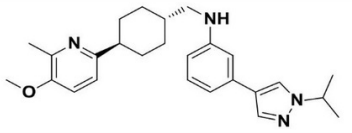
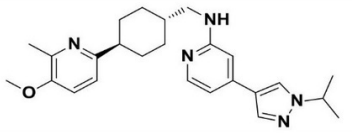
【０６９８】

【表１０－３】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
14.22		3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	416.3
14.23		*N*-((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アニリン	436.6
14.24		5-(トランス-4-(((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-*N*,*N*-ジメチルピリジン-2-アミン	416.3
14.25		3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	444.6
14.26		4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	417.1
14.27[3]		4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-6-メチルピリジン-2-アミン	431.6
14.28		3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	417.1
14.29		4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	418.3
14.30		3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	417.3
14.31		*N*-((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アニリン	437.4

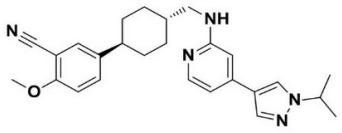
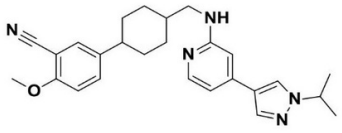
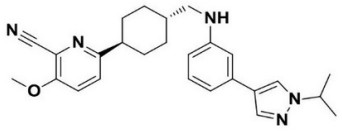
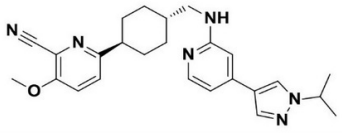
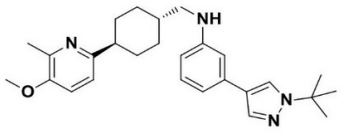
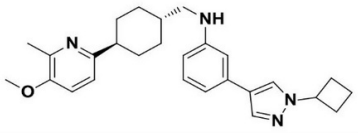
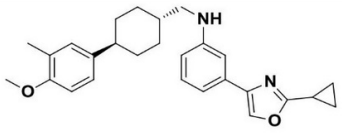
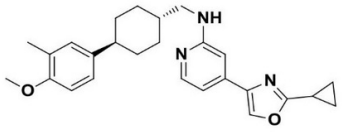
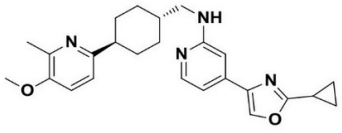
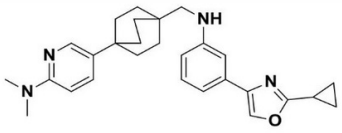
【０６９９】

【表１０－４】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
14.32		5-(トランス-4-(((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	427.3
14.33		5-(トランス-4-(((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	428.3
14.34		6-(トランス-4-(((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	428.3
14.35		6-(トランス-4-(((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	429.4
14.36		4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミン	443.1
14.37		5-(4-(((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-*N*,*N*-ジメチルピリジン-2-アミン	442.4
14.38		3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	418.3
14.39		4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	419.3
14.40		3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	419.7
14.41[3]		4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	420.3

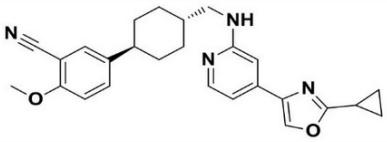
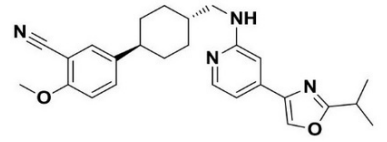
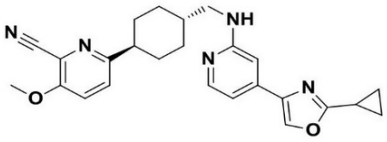
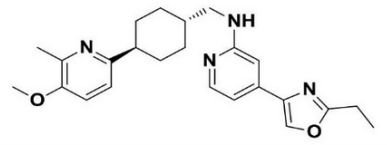
【０７００】

【表１０－５】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
14.42		5-(トランス-4-(((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	430.4
14.43[2,3,4]		5-(4-(((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	430.3
14.44[2]		6-(トランス-4-(((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	430.4
14.45		6-(トランス-4-(((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	431.4
14.46		3-(1-(*tert*-ブチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	433.4
14.47		3-(1-シクロブチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	431.8
14.48		3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)アニリン	417.3
14.49[2]		4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	418.6
14.50[3]		4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	419.5
14.51		5-(4-(((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-*N*,*N*-ジメチルピリジン-2-アミン	443.3

【０７０１】

【表１０－６】

Int	構造	名称	[M+H]+
14.52[2]		5-(トランス-4-(((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	429.3
14.53[2]		5-(トランス-4-(((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-2-メトキシベンゾニトリル	431.4
14.54[2]		6-(トランス-4-(((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロヘキシル)-3-メトキシピコリノニトリル	430.4
14.55[3]		4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)ピリジン-2-アミン	407.4

代替的条件：[1]利用された中間体１３の手順；[2]４０℃で加熱された。[3]溶媒はCH_2Cl_2であった；[4]中間体３．０５の異性体混合物から合成された。

【０７０２】

中間体１５

トランス－４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボン酸

【０７０３】

【化９５】



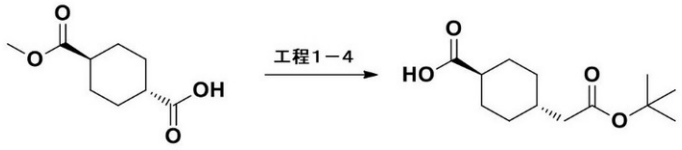
【０７０４】

工程１：トランス－エチル４－（（トシルオキシ）メチル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７０５】

ｐ－トルエンスルホニル塩化物（１．５４ｇ、８．０５ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－エチル４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサンカルボキシラート（１ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．６３ｇ、１６．１１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１３１．１９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（６０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温に夜通し暖めた。水（１０ｍｌ）を加え、その層を分離した。水層はCH_2Cl_2（２０ｍＬ×３）で抽出された。有機質層を組み合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）でのクロマドグラフィーによって精製することで、黄色油としてトランス－エチル４－（（トシルオキシ）メチル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．４９ｇ、８２％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．８０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３７ （ｄ， ２Ｈ）， ４．１９－４．０６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８５ （ｄ， ２Ｈ）， ２．４７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２０ （ｔ， １Ｈ）， ２．０５－１．９６ （ｍ， ２Ｈ）， １．８６－１．７７ （ｍ， ２Ｈ）， １．７３－１．６１ （ｍ， １Ｈ）， １．４３－１．３９ （ｍ， ２Ｈ）， １．２７ （ｔ， ３Ｈ）， １．０８－０．９１ （ｍ， ２

Ｈ）；ＬＣＭＳ：３４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０６】
工程２：トランス－エチル４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボキシラート
【０７０７】
シアン化カリウム（９０３．８ｍｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）を、室温のＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中のトランス－エチル４－（（トシルオキシ）メチル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．８９ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を、５０°Ｃに夜通し加熱した。水（５０ｍＬ）を加え、その後、混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色の油としてトランス－エチル４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボキシラート（８０７ｍｇ，７４．４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ４．０５（ｑ，２Ｈ），２．２７－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔ，３Ｈ），１．１４－１．００（ｍ，２Ｈ）。
【０７０８】
工程３：トランス－４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボン酸
【０７０９】
水酸化リチウム一水和物（２．６０ｇ、６２．００のｍｍｏｌ）を、室温のトランス－エチル４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボキシラート（８０７ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）、およびH_2O（１５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、室温で夜通し撹拌し、その後、有機層を取り除いた。水層を１Ｎ ＨＣｌでｐＨ＝１に調製し、CH_2Cl_2（５×２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、黄色油としてトランス－４－（シアノメチル）シクロヘキサンカルボン酸（５００ｍｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ２．３７－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．０９（ｍ，２Ｈ）。
【０７１０】
中間体１６
ｔｅｒｔ－ブチル２－（トランス－４－（クロロカルボニル）シクロヘキシル）酢酸塩
【０７１１】
【化９６】



【０７１２】
工程１：トランス－メチル４－（クロロカルボニル）シクロヘキサンカルボキシラート
【０７１３】
塩化オキサリル（４７．７２ｇ、３７５．９ｍｍｏｌ）を、室温のトランス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキサンカルボン酸（３５ｇ、１８８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１．３７ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）、ならびにCH_2Cl_2（７００ｍＬ）の溶液に滴下で加えた。混合物を２時間撹拌し、乾燥するまで濃縮することで、黄色油としてトランス－メチル４－（クロロカルボニル）シクロヘキサンカルボキシラート（３８．５ｇ、粗製物）を得た。
【０７１４】
工程２：トランス－メチル４－（２－ジアゾアセチル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７１５】
（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２Ｍ、３８５ｍＬ、７７０ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－メチル４－（クロロカルボニル）シクロヘキサンカルボキシラート（３８．５ｇ、１８８．１ｍｍｏｌ）、CH_3CN（７００ｍＬ）、およびＴＨＦ（７００ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を、室温に温め、濃縮し、その後、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）中に夜通し溶解した。有機相を、水（３００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）で精製することで、黄色油としてトランス－メチル４－（２－ジアゾアセチル）シクロヘキサンカルボキシラート（３５ｇ、１６６ｍｍｏｌ、８９％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ５．２７ （ｓ，１Ｈ），３．６６ （ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１２ （ｍ，２Ｈ），２．１１－２．００ （ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８５ （ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３５ （ｍ，４Ｈ）。

【０７１６】
工程３：トランス－メチル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７１７】
銀の安息香酸塩（８．１７ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を、N_2下において室温のメチル４－（２－ジアゾアセチル）シクロヘキサンカルボキシラート（２５ｇ、１１９ｍｍｏｌ）、ジオキサン（３００ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ（３００ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を１５時間撹拌し、水（５００ｍＬ）に注ぎ、濾過し、ＥｔＯＡｃ（２×１０００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、水（２×３００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）で精製して、黄色油としてトランス－メチル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシラート（２１．４３ｇ、６７％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ３．６５ （ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１３ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｄ，２Ｈ），１．９７（ｄ，２Ｈ），１．８７－１．７８ （ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６６ （ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４３ （ｄ，１１Ｈ），１．０７－０．９０ （ｍ，２Ｈ）。

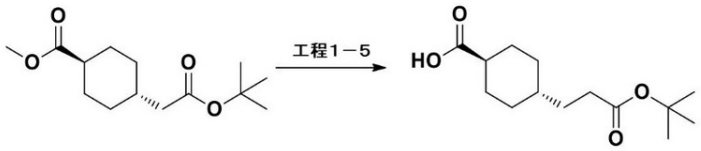
【０７１８】
工程４：トランス－４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸

【０７１９】
水酸化リチウム一水和物（６５．４８ｇ、１．５６ｍｏｌ）を、室温のメチル４－（２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－オキソ－エチル）シクロヘキサンカルボキシラート（２０ｇ、７８ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４００ｍＬ）、および（４００ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を夜通し撹拌し、および濃縮して有機溶媒を取り除いた。塩酸（３Ｍ）を混合物（ｐＨ＝４）に加え、結果として生じる沈殿物を、濾過によって集め、真空下で乾燥させることで、黄色固形物としてトランス－４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボン酸（７．２ｇ、粗製物）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ２．２９－２．２１ （ｍ，１Ｈ），２．１０ （ｄ，２Ｈ），２．０－１．９７ （ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８０ （ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６６ （ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３９ （ｍ，１１Ｈ），１．０５－０．９５ （ｍ，２Ｈ）。

【０７２０】
中間体１７
トランス－４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボン酸

【０７２１】

【化９７】



【０７２２】

工程１：２－（トランス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシル）酢酸

【０７２３】

中間体１６、工程３（２ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）、および塩酸（ジオキサン中４Ｍ、５０ｍＬ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、黄色油として２－（トランス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシル）酢酸（１．５６ｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ３．６７ （ｓ， ３Ｈ）， ２．３２－２．１９ （ｍ， ３Ｈ）， ２．０５－１．９５ （ｍ， ２Ｈ）， １．９３－１．８４ （ｍ， ２Ｈ）， １．８４－１．７２ （ｍ， １Ｈ）， １．５５－１．３９ （ｍ， ２Ｈ）， １．１１－０．９７ （ｍ， ２Ｈ）。

【０７２４】

工程２：トランス－メチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７２５】

塩化オキサリル（１．９８ｇ、１５．５８ｍｍｏｌ）を、室温の２－（トランス－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシル）酢酸（１．５６ｇ、７．７９ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５７．０ｍｇ、０．７７９ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、その後、乾燥するまで濃縮して、黄色油としてトランス－メチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．７ｇ、粗製物）を得た。

【０７２６】

工程３：トランス－メチル４－（３－ジアゾ－２－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７２７】

（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２Ｍ、１１．６ｍＬ）を、０°Ｃのトランス－メチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．７ｇ、７．７７ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）、およびＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、室温に夜通し温め、乾燥するまで濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）によって精製し、黄色油としてトランス－メチル４－（３－ジアゾ－２－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．２ｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ５．０６ （ｓ， １Ｈ）， ３．５０ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１４－１．９９ （ｍ， ３Ｈ）， １．８８－１．７８ （ｍ， ２Ｈ）， １．７３－１．５８ （ｍ， ３Ｈ）， １．３２－１．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ０．９３－０．７５ （ｍ， ２Ｈ）。

【０７２８】

工程４：トランス－メチル４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７２９】

銀の安息香酸塩（３６７．５ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を、室温のトランス－メチル４－（３－ジアゾ－２－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート（１．２ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１０ｍＬ）、およびｔ－ＢｕＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、室温で夜通し撹拌し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、その後、濾過した。濾液をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、水（３０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフ

ィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）によって精製することで、黄色油としてトランス－メチル４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート（７３０ｍｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．５９　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２－２．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．９５－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９－１．６９　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８－１．２５　（ｍ，　１３Ｈ），　１．２２－１．１０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９４－０．７８　（ｍ，　２Ｈ）。

【０７３０】

工程５：トランス－４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボン酸

【０７３１】

水酸化リチウム一水和物（１１３．３ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を、トランス－メチル４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボキシラート（７３０ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、およびＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ））の溶液に加えた。混合物を、３０°Ｃで夜通し撹拌し、濃縮してＴＨＦを取り除き、３ＭのＨＣｌを用いてｐＨ＝５に調節し、その後、濾過した。ケーキを真空下で乾燥させて、白色固形物としてトランス－４－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロピル）シクロヘキサンカルボン酸（３３０ｍｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　２．２７－２．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．９５　（ｄ，　２Ｈ），　１．７６　（ｄ，　２Ｈ），　１．４９－１．２７　（ｍ，　１３Ｈ），　１．２６－１．１０　（ｍ，　１Ｈ），　０．９７－０．７６　（ｍ，　２Ｈ）。

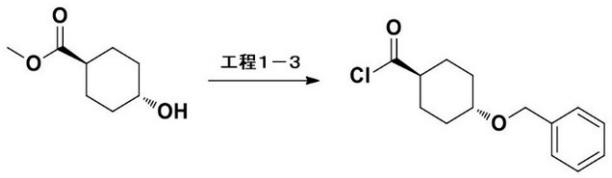
【０７３２】

中間体１８

トランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボニル　クロリド

【０７３３】

【化９８】



【０７３４】

工程１：トランス－メチル４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボキシラート

【０７３５】

臭化ベンジル（４．７６ｇ、２７．８１ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下でトランス－メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート（４．００ｇ、２５．２８ｍｍｏｌ）およびｉＰｒ$_{2}$ＮＥｔ（７．４０ｇ、５７．２６ｍｍｏｌ）の混合物に一度に加えた。反応物を密封した管の中で１５０°Ｃで８時間撹拌し、その後、室温に冷却した。塩酸水溶液（１Ｎ、４０ｍＬ）を、結果として生じる不均一混合物に加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濃縮することで、黄色油としてトランス－メチル４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボキシラート（６．００ｇ、粗製物）を得た。

【０７３６】

工程２：トランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボン酸

【０７３７】

水酸化ナトリウム水溶液（５Ｍ、１０ｍＬ）を、Ｎ$_{2}$下において室温のトランス－メチル４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボキシラート（６．００ｇ、２４．１６ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_{3}$ＯＨ（２０ｍＬ）、およびＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物に一度に加えた。混合物を室温で夜通し撹拌し、５ＮのＨＣｌでｐＨ＝１に中和し、その後、濃縮した。

混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分けた。その層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を濃縮して、黄色固形物としてトランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボン酸（４．００ｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．３２－７．３６　（ｍ，４Ｈ），　７．２３－７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　２Ｈ）　３．２６－３．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７－２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３－２．１８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４－２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．４２－１．５５　（ｍ，２Ｈ），　１．２６－１．４０　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：２３３．１　［Ｍ－Ｈ］＋。

【０７３８】

工程３：トランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボニル塩化物

【０７３９】

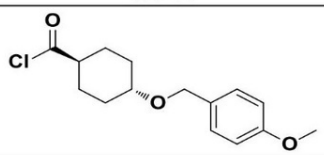
トランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボン酸（６００．３ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下でＮ－（クロロメチレン）－Ｎ－メチルメタンアミニウム塩化物（６５５．６ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．０６ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）、およびトルエン（１０．０ｍＬ）の混合物に一度に加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、その後、濾過して、透明な溶液としてトランス－４－（ベンジルオキシ）シクロヘキサンカルボニル塩化物を得た。その溶液を精製せずに直ちに使用した。

【０７４０】

下記の中間体を、中間体１８について記載された手順に従って、４－メトキシベンジル臭化物を使用して合成した。

【０７４１】

【表１１】

Int	構造	名称
18.01		トランス-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)シクロヘキサンカルボニル　クロリド

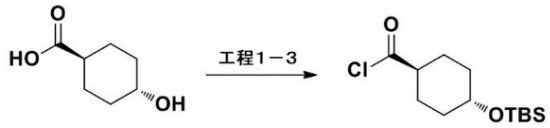
【０７４２】

中間体１９

トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボニルクロリド

【０７４３】

【化９９】



【０７４４】

工程１：トランス－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボキシレート

【０７４５】

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（３１．４７ｇ、２０８．８ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下において室温のトランス－４－ヒドロキシ－シクロヘキサンカルボン酸（１０．０３ｇ、６９．５７ｍｍｏｌ）、イミダゾール（１８．９６ｇ、２７８．５ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１４０ｍＬ）の混合物に加えた（反応物を３２°Ｃまで発熱させた）。反応物を室温で２時間撹拌し、その後、ジエチルエーテル（３００ｍＬ）で希釈した。有機質

層を洗浄し（２×３００ｍＬの１ＮのＨＣｌ、その後、３００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、透明な油としてトランス－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３１．５ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ３．６１－３．５３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２６－２．１８ （ｍ， １Ｈ）， ２．０４－１．９６ （ｍ， ２Ｈ）， １．９２－１．８５ （ｍ， ２Ｈ）， １．５１－１．３９ （ｍ， ２Ｈ）， １．３９－１．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ０．９４ （ｓ， ９Ｈ）， ０．８９ （ｓ， ９Ｈ）， ０．２６ （ｓ， ６Ｈ）， ０．０６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０７４６】

工程２：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボン酸

【０７４７】

H_2O（３００ｍＬ）中の炭酸カリウム（５８．０１ｇ、４１９．７ｍｍｏｌ）を、N_2下において室温のトランス－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３１．５ｇ、粗製、６９．６ｍｍｏｌ）、エタノール（１０００ｍＬ）、およびＴＨＦ（３００ｍＬ）の混合物に加えた。反応物を室温で３時間撹拌し、３００ｍＬが残るまで濃縮し、ブライン（６００ｍＬ）で希釈し、その後、２０％のＮａＨＳＯ$_4$（５５０ｍＬ）でｐＨ２－３に酸性化した。水層を、ジエチルエーテル（８００ｍＬ）で抽出した。有機質層を洗浄し（８００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、白色固形物としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボン酸（２工程にわたって１７．３ｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．３０ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．５９－３．５１ （ｍ， １Ｈ）， ２．１５－２．０５ （ｍ， １Ｈ）， １．８８－１．７４ （ｍ， ４Ｈ）， １．４１－１．２９ （ｍ， ２Ｈ）， １．２８－１．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ０．８４ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０２ （ｓ， ６Ｈ）。

【０７４８】

工程３：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボニルクロリド

【０７４９】

（クロロメチレン）ジメチルイミニウムクロリド（３４．０２ｇ、２６５．７８ｍｍｏｌ）を１０００ｍＬの丸底フラスコ（３首）に量り入れ、真空／N_2サイクル（３×）で脱気した。トルエン（２４０ｍＬ）をフラスコに加え、混合物を氷浴槽で冷やした（１．３°Ｃ）。無水の炭酸カリウム＊（６８．７１ｇ、４９７．１４ｍｍｏｌ）およびトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサンカルボン酸（３４．２９ｇ、１３２．６９ｍｍｏｌ）を反応物に連続して加えた。氷浴槽を取り除き、混合物を３５分間撹拌した。セライト（７ｇ）を反応物に加え、その後、その反応物をトルエン洗浄剤（３×１００ｍＬ）を用いてセライト（７０ｇ、およびＣｈｅｍｇｌａｓｓの４６５ｍＬのフリット漏斗）を介して濾過した。この溶液（４５１ｇ、８．５％の酸塩化物、１００％の収率、７２ｍｇ／ｍＬ）をアシル化反応に直ちに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ３．７７－３．６８ （ｍ， １Ｈ）， ２．８３－２．７４ （ｍ， １Ｈ）， ２．３１－２．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０９－１．９９ （ｍ， ２Ｈ）， １．７６－１．６３ （ｍ， ２Ｈ）， １．５４－１．４２ （ｍ， ２Ｈ）， １．０２ （ｓ， ９Ｈ）， ０．２０ （ｓ， ６Ｈ）。

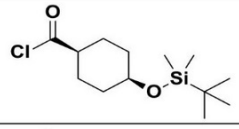
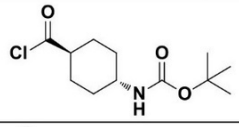
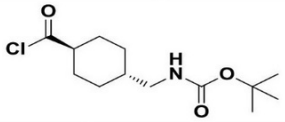
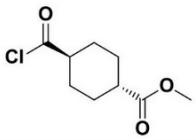
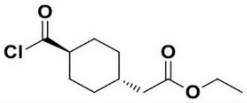
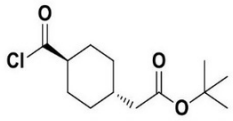
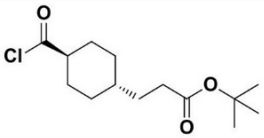
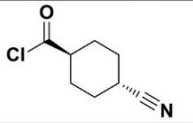
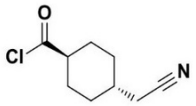
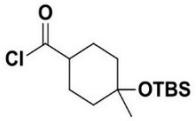
＊炭酸カリウムは、～５分間ヒートガンで加熱し、その後、夜通し冷却することによって、真空下で乾燥させた。

【０７５０】

中間体１９について記載された手順に従って、適切な出発物質または中間体から以下の中間体を合成した。

【０７５１】

【表１２】

Int	構造	名称
19.01		シス-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキサンカルボニル　クロリド
19.02[1]		*tert*-ブチル (トランス-4-(クロロカルボニル)シクロヘキシル)カルバメート
19.03[1]		*tert*-ブチル ((トランス-4-(クロロカルボニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート
19.04[1]		トランス-メチル 4-(クロロカルボニル)シクロヘキサンカルボキシラート
19.05[1]		エチル 2-(トランス-4-(クロロカルボニル)シクロヘキシル)酢酸塩
19.06[1]		*tert*-ブチル 2-(トランス-4-(クロロカルボニル)シクロヘキシル)酢酸塩
19.07[1]		*tert*-ブチル 3-(トランス-4-(クロロカルボニル)シクロヘキシル)プロパノアート
19.08[1]		トランス-4-シアノシクロヘキサンカルボニル　クロリド
19.09[1]		トランス-4-(シアノメチル)シクロヘキサンカルボニル　クロリド
19.10[2]		4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-メチルシクロヘキサンカルボニル クロリド

[1]工程３のみ；[2]工程１：エチル４－オキソシクロヘキサンカルボキシレート、ＡｌＭｅ$_3$、トルエン、０°Ｃ、１時間で、シス／トランス混合物として、エチル４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキサンカルボキシレートを得た；工程２：ＴＢＳＯＴｆ、２，６－ルチジン、ＤＣＭ、０°Ｃ　室温、夜通し；工程３：ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ、Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ；工程４：中間体１９の工程３。

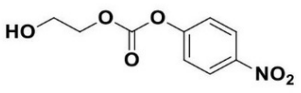
【０７５２】

中間体２０

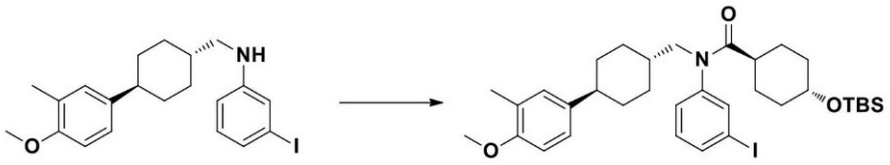
２－ヒドロキシエチル（４－ニトロフェニル）炭酸塩

【０７５３】

【化１００】

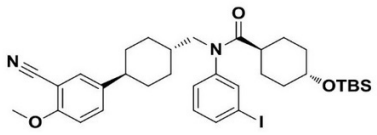
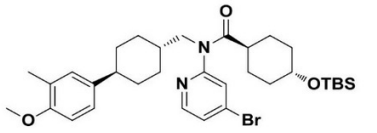
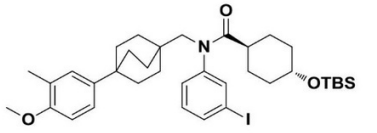
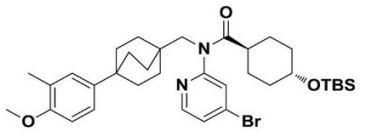
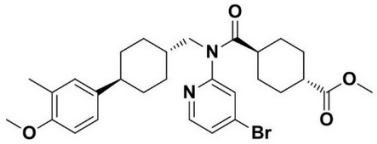
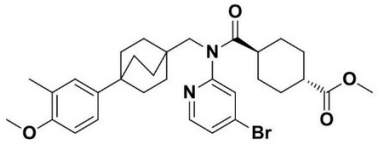
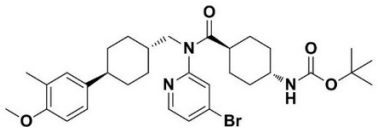
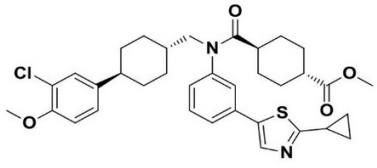


【０７５４】
４－ニトロフェニルカルボノクロリダートを、N_2下において０°ＣのCH_2Cl_2（１０ｍｌ）中のエタン－１，２－ジオール（２３０ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）およびピリジン（２９３ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温に温めて、３時間撹拌した。反応混合物を、精製することなく次の工程で使用した。
【０７５５】
中間体２１
トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－ヨードフェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０７５６】
【化１０１】



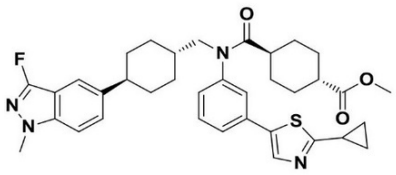
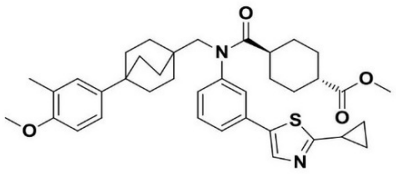
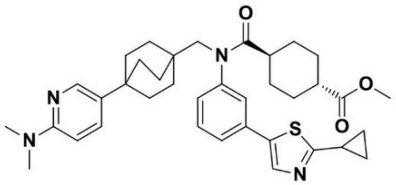
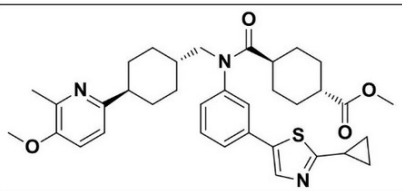
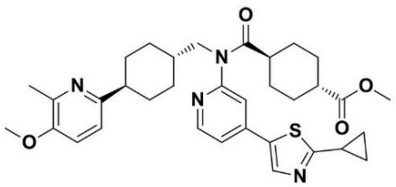
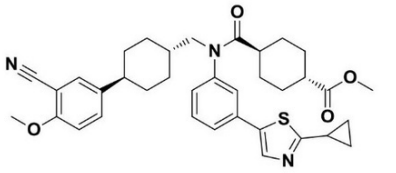
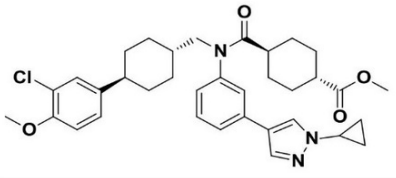
【０７５７】
中間体１９（トルエン中の７４ｍｇ／ｍＬ、４３ｍＬ、１１．４９ｍｍｏｌ）を、中間体１３（３．３２ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）、ピリジン（２．５ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）、およびトルエン（１５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温で９０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、洗浄した（５０ｍＬのH_2O、５０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$、および５０ｍＬのブライン）。有機質層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、およびシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の０－１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色泡として、トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－ヨードフェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（４．０５ｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７６（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｔ，１Ｈ），６．９７－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．４０（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２１（ｍ，５Ｈ），１．１０－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．７６（ｍ，１１Ｈ），－０．０１（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７５８】
中間体２１について記載された手順に従って、適切な中間体から以下の中間体を合成した。
【０７５９】

【表１３－１】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
21.01		トランス-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-ヨードフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	687.5
21.02[1]		トランス-*N*-(4-ブロモピリジン-2-イル)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	629.2
21.03[2]		トランス-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-*N*-(3-ヨードフェニル)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	702.2
21.04[1]		トランス-*N*-(4-ブロモピリジン-2-イル)-4-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	655.2
21.05[1]		トランス-メチル 4-((4-ブロモピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	557.1
21.06[1]		トランス-メチル 4-((4-ブロモピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	583.1
21.07[4]		tert-ブチル ((1R,4r)-4-((4-ブロモピリジン-2-イル)(((1r,4R)-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	614.0
21.08[2]		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	621.6

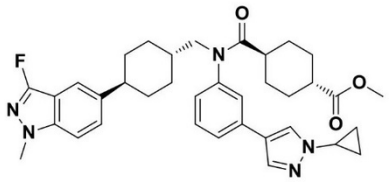
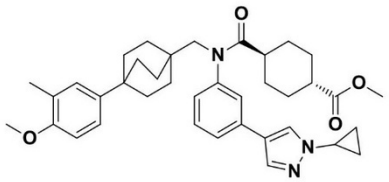
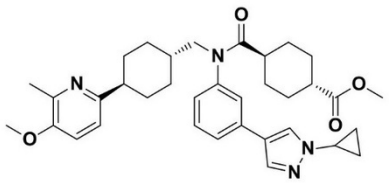
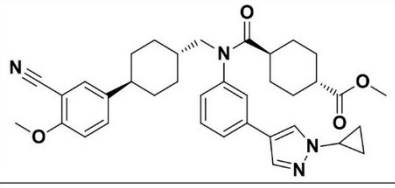
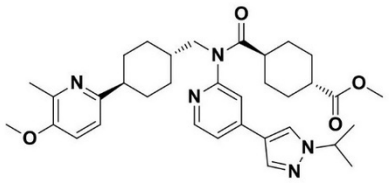
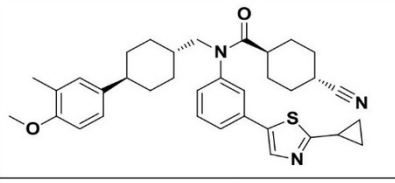
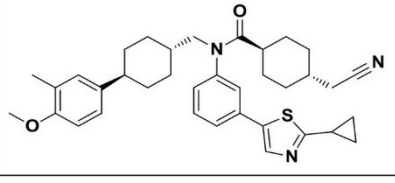
【０７６０】

【表１３－２】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
21.09^2		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	629.4
21.10^2		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	627.5
21.11^2		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	627.8
21.12^4		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	602.2
21.13^3		トランス-メチル 4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	603.4
21.14^2		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	612.4
21.15^2		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	604.7

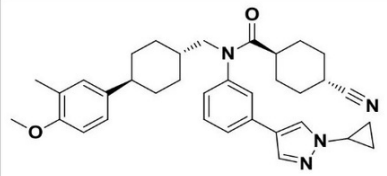
【０７６１】

【表１３－３】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
21.16[2]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	612.4
21.17[2]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	610.4
21.18[4]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	585.4
21.19[2]		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	595.4
21.20[5]		トランス-メチル 4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	588.7
21.21[2]		トランス-4-シアノ-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	568.4
21.22[2]		トランス-4-(シアノメチル)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	582.4

【０７６２】

【表１３－４】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
21.23[2]		トランス-4-シアノ-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	551.4

代替的条件：[1]Et_3N、CH_2Cl_2、室温、夜通し；[2]溶媒はCH_2Cl_2であった；[3]ピリジンのみ（トルエンはない）中のアミン；[4]DMAP、ピリジン、８０℃、夜通し；[5]DMAP、Et_3N、トルエン、８０℃、９０分。

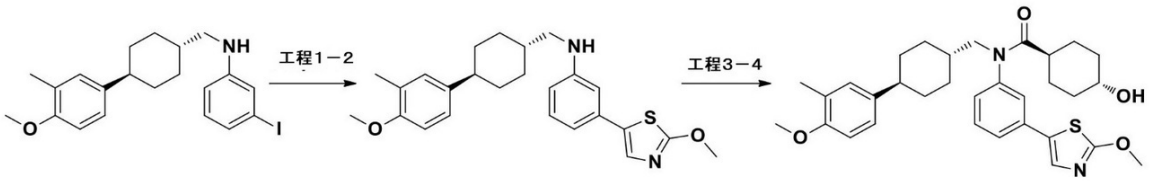
【０７６３】

中間体２２

トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７６４】

【化１０２】



【０７６５】

工程１：Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン

【０７６６】

中間体１３（８２４ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（７２７ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３７３ｍｇ、３．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１２ｍＬ）の混合物を３回の真空／N_2サイクルで脱気し、８０°Ｃで２４時間加熱し、その後、室温に冷却した。混合物をＥｔＯＡｃですすぎながら、セライトを介して濾過した。濾液を５０ｍＬの水で洗浄し、５０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、およびシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の０－１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、緑色の粘着性発泡としてＮ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（５６３ｍｇ、～９０％の純度、～６０％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．０７（ｔ，１Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．７０－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｔ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，１２Ｈ），１．１３－１．０３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６７】

工程２：Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル

）メチル）－３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）アニリン
【０７６８】
Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（５３２ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－メトキシチアゾール（３６３ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．２３ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh^3）$_4$（２８４ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（６ｍＬ）の混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気した。水（６０μＬ、堆積で１％）を加え、反応物を８０°Ｃで４．５時間加熱し、その後、室温に冷却した。混合物を４０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。抽出物をそれぞれ４０ｍＬのブラインで洗浄した。組み合わせた抽出物を、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の５－２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－３－（２－メチルチアゾール－５－イル）アニリン（３５１ｍｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．５０－７．４８ （ｍ， １Ｈ）， ７．０８ （ｔ， １Ｈ）， ７．０１－６．９６ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８２－６．７９ （ｍ， １Ｈ）， ６．６９－６．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ６．５４－６．４９ （ｍ， １Ｈ）， ５．８３ （ｔ， １Ｈ）， ４．０３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．９２ （ｔ， ２Ｈ）， ２．４３－２．３４ （ｍ， １Ｈ）， ２．１１ （ｓ， ３Ｈ）， １．９８－１．８９ （ｍ， ２Ｈ）， １．８４－１．７４ （ｍ， ２Ｈ）， １．６５－１．５２ （ｍ， １Ｈ）， １．４６－１．３２ （ｍ， ２Ｈ）， １．１７－１．０４ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７６９】
工程３：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０７７０】
中間体１９（０．１ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温のＮ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）アニリン（１４８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（ピリジン（０．１１ ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（３．５ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を１０分間撹拌し、２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$に注ぎ、その後、CH_2Cl_2で抽出した。有機物を２０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中で０－２０％のＥｔＯＡｃ）により精製することで、白色泡としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（３－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８１ｍｇ、～８６％の純度、６７％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７５ （ｓ， １Ｈ）， ７．５６－７．４６ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２６－７．２０ （ｍ， １Ｈ）， ６．９８－６．９２ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８１－６．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．０６ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６０－３．４４ （ｍ， ３Ｈ）， ２．３８－２．２８ （ｍ， １Ｈ）， ２．０９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０７－１．９９ （ｍ， １Ｈ）， １．７９－１．６８ （ｍ， ６Ｈ）， １．６８－１．６０ （ｍ， ２Ｈ）， １．５０－１．３７ （ｍ， ３Ｈ）， １．３６－１．２３ （ｍ， ２Ｈ）， １．１２－０．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ０．９１－０．７６ （ｍ， １１Ｈ）， －０．０２ （ｓ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６６３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７７１】
工程４：トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチ

ルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７７２】

塩酸水溶液（６Ｎ、０．３５ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を、室温のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１７６ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）、CH_3OH（１ｍＬ）、およびＴＨＦ（１ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を１分間撹拌し、２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた抽出物を２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$で洗浄し、２０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中で４０－９０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、オフホワイトの泡としてトランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－２－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（６８ｍｇ、９３％の純度、５０％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７６ （ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４７ （ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２１ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９２ （ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７５ （ｍ，１Ｈ），４．４１ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０６ （ｓ，３Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５０ （ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２１ （ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｓ，３Ｈ），２．０３－２．００ （ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６８ （ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５８ （ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３５ （ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２２ （ｍ，２Ｈ），１．１３－１．００ （ｍ，２Ｈ），０．８３－０．６９ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

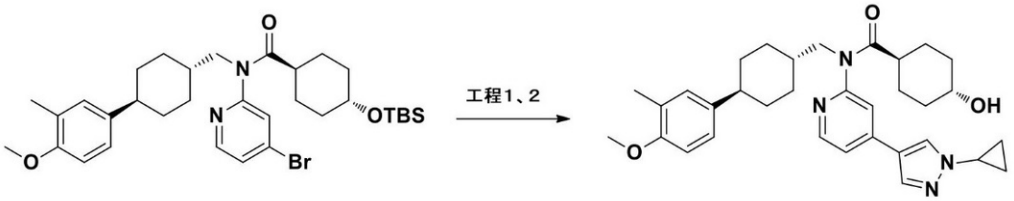
【０７７３】

中間体２３

トランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７７４】

【化１０３】



【０７７５】

工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７７６】

中間体（８００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、１－シクロプロピル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（２９７．４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８２７．８ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１４６．８ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１０ｍＬ）、およびH_2O（０．２ｍＬ）の混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気した。混合物を、N_2下

において５０°Ｃで１時間撹拌し、室温に冷却し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝８０／２０）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色油としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（７２０ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．４６ （ｄ，１Ｈ），７．８６ （ｄ，２Ｈ），７．２９ （ｄ，１Ｈ），７．２２ （ｓ，１Ｈ），６．９７－６．９２ （ｍ，２Ｈ），６．７３ （ｄ，１Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．７６ （ｄ，２Ｈ），３．７２－３．６５ （ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５０ （ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３１ （ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１６ （ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７９ （ｍ，８Ｈ），１．６７－１．５７ （ｍ，３Ｈ），１．４１－１．３０ （ｍ，２Ｈ），１．２３－１．０５ （ｍ，８Ｈ），０．８４ （ｓ，９Ｈ），０．０２ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５７．５ $[M+H]^+$。

【０７７７】

工程２：トランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７７８】

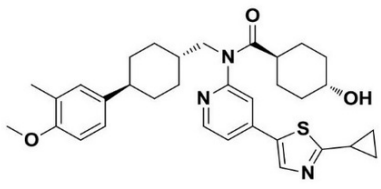
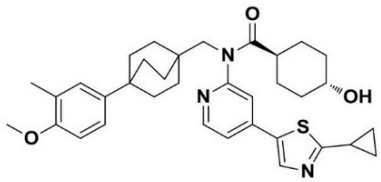
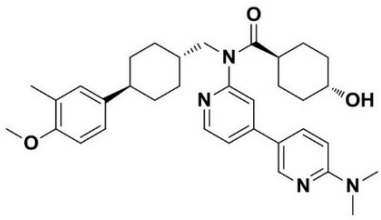
塩酸水溶液（１Ｍ、１．７ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（７２０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、CH_3OH（１０ｍＬ）、およびＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温に温めて、１時間撹拌した。飽和した$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２０ｍｌ）によって洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６０／４０）でのクロマトグラフィーによって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（３９５．８ｍｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：δ ８．５７ （ｓ，１Ｈ），８．４４ （ｄ，１Ｈ），８．１３ （ｓ，１Ｈ），７．６４ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｄ，１Ｈ），６．９７－６．８９ （ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７２ （ｍ，１Ｈ），４．４１ （ｄ，１Ｈ），３．８１－３．７３ （ｍ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６７ （ｄ，２Ｈ），３．３１－３．２１ （ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２６ （ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０ （ｍ，１Ｈ），２．０８ （ｓ，３Ｈ），１．８１－１．６７ （ｍ，８Ｈ），１．４７－１．３５ （ｍ，３Ｈ），１．３０－１．２０ （ｍ，２Ｈ），１．１２－１．０６ （ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９４ （ｍ，４Ｈ），０．８８－０．７４ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４３．３ $[M+H]^+$。

【０７７９】

以下の中間体を、中間体２３について記載された手順に従って、適切な２１．０２または適切なボロン酸／エステルから合成した。

【０７８０】

【表１４】

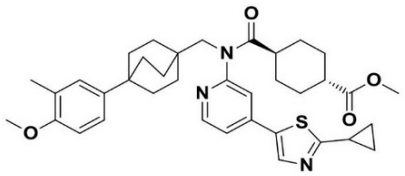
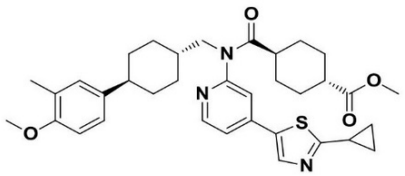
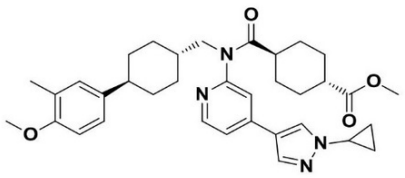
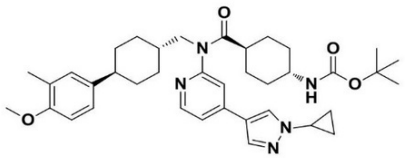
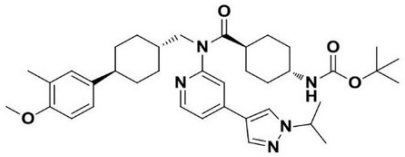
Int	構造	名称	$[M+H]^+$
23.01		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	560.4
23.02		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	586.3
23.03		トランス-*N*-(6-(ジメチルアミノ)-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.5

【０７８１】

中間体２３について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なボロン酸／エステルから以下の中間体を合成した。

【０７８２】

【表１５】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
23.04		トランス-メチル 4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	628.4
23.05		トランス-メチル 4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	602.2
23.06[1]		トランス-メチル 4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	585.2
23.07		*tert*-ブチル (トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	642.9
23.08		*tert*-ブチル (トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	644.6

代替的条件：[1]Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、K_2CO_3、ジオキサン、水（１０％）、１００℃、２時間。

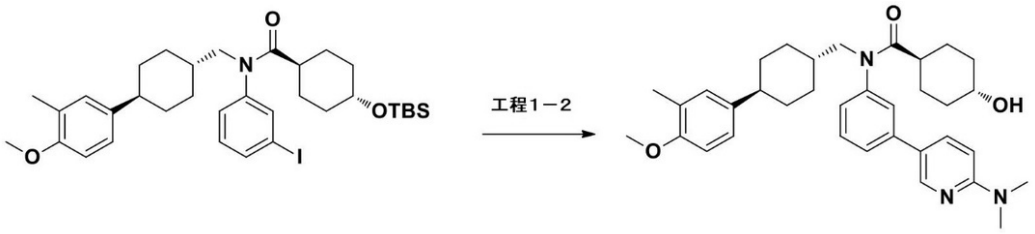
【０７８３】

中間体２４

トランス－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７８４】

【化１０４】



【０７８５】
工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０７８６】
中間体（１３０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）、（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ボロン酸（５０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８５ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１．８ｍＬ）、およびH_2O（１．３ｍＬ）を、真空／窒素サイクル（３×）で脱気し、８０℃に２５分間加熱し、その後、室温に冷却した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）希釈し、洗浄し（２×２０ｍＬのH_2O）で希釈し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の０－２５％のＥｔＯＡｃ）で精製して、白色泡としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（９３ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．４７ （ｄ，１Ｈ），７．８７ （ｄｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．５４－７．４８ （ｍ，２Ｈ），７．１９ （ｄ，１Ｈ），６．９６－６．９２ （ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７６ （ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６１－３．５４ （ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４３ （ｍ，１Ｈ），３．０７ （ｓ，６Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００ （ｍ，４Ｈ），１．８１－１．６０ （ｍ，８Ｈ），１．５１－１．３８ （ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１ （ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９９ （ｍ，２Ｈ），０．９０－０．７３ （ｍ，１１Ｈ），－０．０３ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６７０．６ $[M+H]^+$。
【０７８７】
工程２：トランス－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０７８８】
塩酸水溶液（１Ｎ、０．２５ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を、０℃のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（８５ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）、CH_3OH（０．５ｍＬ）、およびＴＨＦ（０．５ｍＬ）の溶液に加えた。氷浴槽を取り除き、混合物を１時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中の０－５％のCH_3OH）で精製することで、白色泡としてトランス－Ｎ－（３－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（６１ｍｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．４７ （ｄ，１Ｈ），７．８７ （ｄｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．５４－７．４８ （ｍ，２Ｈ），７．１９ （ｄ，１Ｈ），６．９６－６．９２ （ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７６ （ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，１Ｈ），４．３９ （ｄ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５１ （ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２０ （ｍ，１Ｈ），３．０７ （ｓ，６Ｈ），２．３９－２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００ （ｍ，４Ｈ），１．８４－１．６９ （ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５６ （ｍ，２Ｈ），１．５１

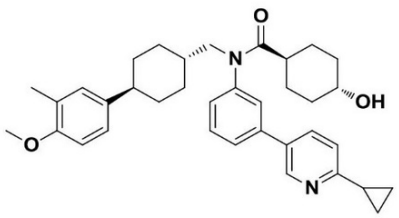
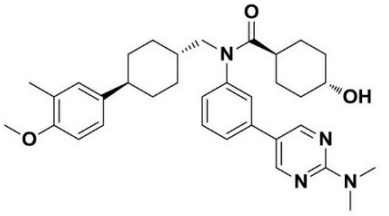
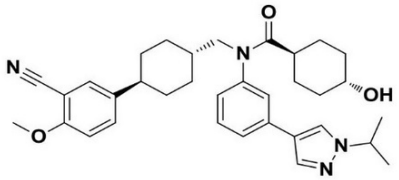
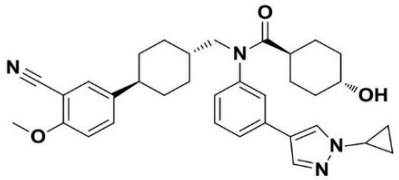
－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．６９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５５６．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０７８９】

中間体２４について記載された手順に従って、適切なヨウ化物中間体および適切なボロン酸／エステルから以下の中間体を合成した。

【０７９０】

【表１６】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
24.01		トランス-*N*-(3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	553.5
24.02		トランス-*N*-(3-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.3
24.03		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	555.5
24.04		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	553.5

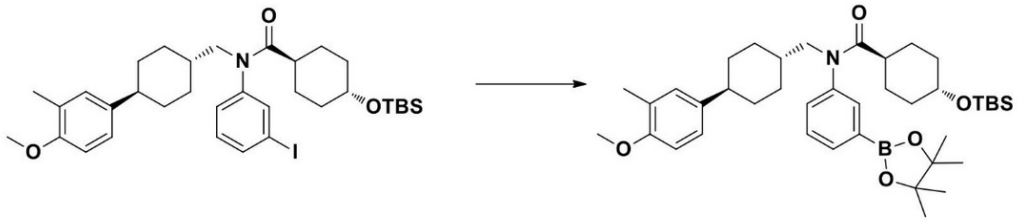
【０７９１】

中間体２５

トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７９２】

【化１０５】



【０７９３】

ビス（ピナコラート）ジボロン（１．４２ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．４５ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１３５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、およびトルエン（２３ｍＬ）の混合物を、３回の真空／Ｎ$_2$サイクルで脱気した。中間体２１（２．５０ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を混合物に加え、反応物を２回の真空／Ｎ$_2$サイクルで脱気し、３．５時間１１５°Ｃで加熱し、その後、室温に冷却した。混合物を７５ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。有機物を飽和したＮａＨＣＯ$_3$（２×７５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、高真空下で夜通し乾燥させることで、茶色固形物として、トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（２．９９ｇ、１２０％の粗製生成物）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．８２－７．７８ （ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５７ （ｍ，１Ｈ），７．４３ （ｔ，１Ｈ），７．２７－７．２４ （ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９４ （ｍ，２Ｈ），６．７４ （ｄ，１Ｈ），３．８０ （ｓ，３Ｈ），３．７２－３．４５ （ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３３ （ｍ，１Ｈ），２．２０ （ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０１ （ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７６ （ｍ，６Ｈ），１．７５－１．６５ （ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４７ （ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３２ （ｍ，１４Ｈ），１．２４－１．１０ （ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９２ （ｍ，２Ｈ），０．８４ （ｓ，９Ｈ），０．０１ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。注：中間体２５もまた、中間体２１のブロモバージョンから合成した。

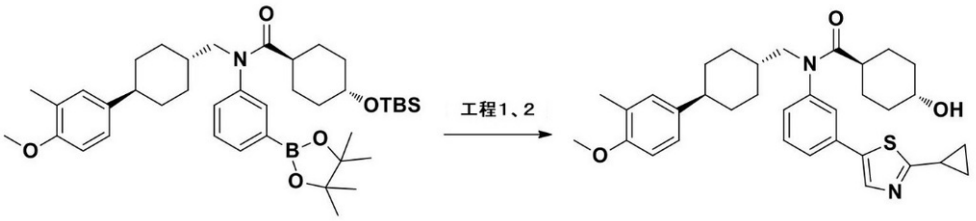
【０７９４】

中間体２６

トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７９５】

【化１０６】



【０７９６】

工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７９７】

５－ブロモ－２－シクロプロピルチアゾール（９３ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、中間体２５（２０４ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２９０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（３ｍＬ）、および水（３０μＬ、堆積で１％）の混合物を３回の真空／N_2サイクルで脱気し、８０°Ｃで２５分撹拌し、その後、室温に冷却した。反応物を２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$へ注ぎ、その後、２０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。有機質層を２０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の５－２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色泡としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１７９ｍｇ、８８％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．５２ （ｔ，１Ｈ），７．２９－７．２２ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１ （ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７５ （ｍ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６２－３．４４ （ｍ，３Ｈ），２．４７－２．３８ （ｍ，１Ｈ），１．３８－２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９９ （ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６８ （ｍ，６Ｈ），１．６８－１．６０ （ｍ，２Ｈ），１．５１－１．３７ （ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２３ （ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１１ （ｍ，２Ｈ），１．１１－０．９６ （ｍ，４Ｈ），０．９１－０．７２ （ｍ，１１Ｈ），－０．０３ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６７３．４ $[M+H]^+$。

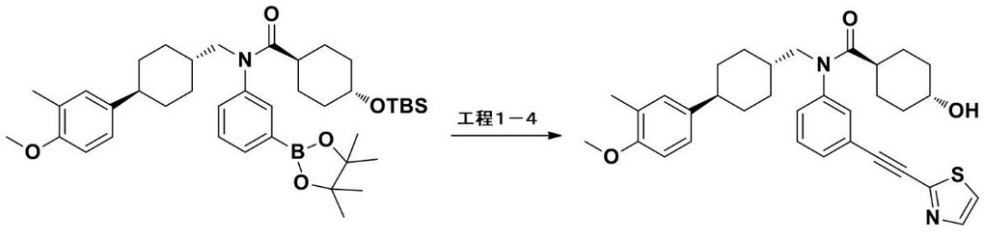
【０７９８】

工程２：トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０７９９】

塩酸水溶液（６Ｎ、０．３５ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１７４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、CH_3OH（０．７ｍＬ）、およびＴＨＦ（０．７ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温に温め、室温で３０分間撹拌し、その後、２０ｍＬの冷たい飽和した$NaHCO_3$に注いだ。混合物を２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。有機質層を２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$で洗浄し、２０ｍＬのブラインで洗浄した。最初の水性の洗浄液を１０ｍＬのＥｔＯＡｃで逆抽出した。組み合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中の０－５％のCH_3OH）によって精製することで、白色泡としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１３１ｍｇ、９０％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．１０ （ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．５３ （ｔ，１Ｈ），７．３０－７．２３ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１ （ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７５ （ｍ，１Ｈ），４．４０ （ｄ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５０ （ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２０ （ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２７ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９６ （ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６８ （ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５８ （ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３５ （ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２２ （ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１１ （ｍ，２Ｈ），１．１１－０．９７ （ｍ，４Ｈ），０．８３－０．６９ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５５９．９ $[M+H]^+$。

【０８００】
中間体２７
トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０８０１】
【化１０７】



【０８０２】
工程１：５－ブロモ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）チアゾール
【０８０３】
ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中の２．５Ｍ、４．５０ｍＬ）を、－７８°ＣのＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（（トリメチルシリル）エチニル）チアゾール（２．００ｇ、１１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を－７８°Ｃで１時間撹拌した。臭素（１．５９ｇ、９．９３ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。混合物を、－７８°Ｃで１時間撹拌し、飽和した水溶液に注いだ。NH_4Cl（１００ｍｌ）、その後、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝６００／１～３００／１）によって精製することで、赤油として５－ブロモ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）チアゾール（１．８０ｇ、６２％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．７７ （ｓ， １Ｈ），０．３６ （ｓ， ９Ｈ）；ＬＣＭＳ：２６０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８０４】
工程２：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（（５－（トリメチルシリル）チアゾール－２－イル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド
【０８０５】
中間体２５（９００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）チアゾール（６９３ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１２ｍＬ）、およびH_2O（２ｍＬ）の溶液を、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１９５ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（２８５．９ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）に加えた。混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気し、８０°Ｃで２時間撹拌し、その後、室温に冷却した。反応物を、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３０／１～１０／１で溶出された）でのカラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色油としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（（５－（トリメチルシリル）チアゾール－２－イル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（２３０ｍｇ、２４％の収率）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ：７．８６ （ｓ， １Ｈ），７．５８ （ｄ， １Ｈ），７．４４ （ｔ， １Ｈ），７．４１ （ｓ， １Ｈ），７．２１ （ｄ， １Ｈ），６．９７－６．９５ （ｍ， ２Ｈ），６．７３

（ｄ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄ，２Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，６Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．０３（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．３８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：７２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０６】

工程３：トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（（５－ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ５－Ｈ－２－イル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８０７】

塩酸水溶液（１Ｍ、１ｍＬ）を、０°ＣのＣＨ$_3$ＯＨ（６ｍＬ）中のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチニル－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（５－トリメチルシリル－チアゾール－２－１－イル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。反応物を、飽和したＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈した。ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）、次にＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、黄色の油としてトランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（（５－（トリメチルシリル）チアゾール－２－イル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８０ｍｇ、粗製物）を得た。ＬＣＭＳ：６１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０８】

工程４：トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８０９】

フッ化カリウム（６８．７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中のトランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（（５－（トリメチルシリル）チアゾール－２－イル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を７０°Ｃで夜通し撹拌した。結果として生じる混合物を濾過紙を介して濾過して、過剰なフッ化カリウムを取り除いた。濾液を、濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（８２．４ｍｇ、５１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：７．９８（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｄ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｄ，２Ｈ），３．２７－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｔ，１Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，８Ｈ），１．４２－１．２６（ｍ，５Ｈ），１．０３－１．００（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．７４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１０】

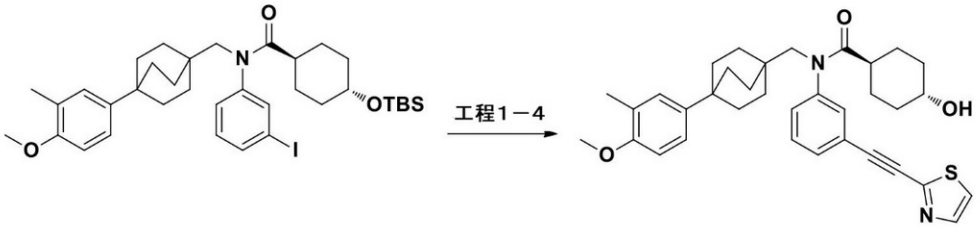
中間体２８

トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシク

ロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８１１】

【化１０８】



【０８１２】

工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８１３】

中間体２１．０３（２．７５ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、エチニル（トリメチル）シラン（３８４．９ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（７４．６ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２８６．７ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）、および乾燥Et_3N（３０ｍｌ）の混合物を、３回の真空／N_2サイクルで脱気し、N_2下において９０°Ｃで２時間撹拌し、その後、室温に冷却した。反応物を１００ｍＬの飽和した水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。結合した有機層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝９５／５）でのクロマトグラフィーによって精製することで、白色固形物としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（２．１２ｇ、８１％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．４３－７．３９ （ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３０ （ｍ，２Ｈ），７．２０ （ｄ，１Ｈ），７．０７－７．０２ （ｍ，２Ｈ），６．７３ （ｄ，１Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．７３－３．３９ （ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１７ （ｍ，４Ｈ），１．８４－１．７９ （ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６３ （ｍ，１０Ｈ），１．５０－１．４３ （ｍ，６Ｈ），１．０９－０．９９ （ｍ，２Ｈ），０．９３－０．８２ （ｍ，９Ｈ），０．２９ （ｓ，９Ｈ），０．０２ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１４】

工程２：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－エチニルフェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８１５】

フッ化アンモニウム（６８８．８ｍｇ、１８．６０ｍｍｏｌ）を、室温のCH_3OH（５０ｍＬ）中のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（２．５ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を６０°Ｃに加熱し、３時間撹拌し、その後、室温に冷却した。反応混合物を、乾燥するまで濃縮し、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝９５／５）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オ

キシ）－Ｎ－（３－エチニルフェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１．６ｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．４７－７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０－７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄ，　１Ｈ），　７．０８－７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　（ｓ，　１Ｈ），　２．２４－２．１２　（ｍ，　４Ｈ），　１．８６－１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７７－１．５７　（ｍ，　１０Ｈ），　１．５０－１．４３　（ｍ，　６Ｈ），　１．１０－０．９７　（ｍ，　２Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．０２　（ｓ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１６】

工程３：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８１７】

トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ（３－エチニルフェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１．４ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）、２－ブロモチアゾール（７６５．６ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４４．４ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１６３．８ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、および乾燥Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１５ｍＬ）の混合物を、３回の真空／Ｎ$_{2}$サイクルで脱気し、Ｎ$_{2}$下において９０°Ｃで１時間撹拌し、その後、室温に冷却した。反応物を９０ｍＬの水に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝９５／５）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１．３６ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．９１　（ｄ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　１Ｈ），　７．４３－７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７－７．０３　（ｍ，　２Ｈ），　６．７６－６．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６２　（ｓ，　２Ｈ），　３．５７－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２１－２．１３　（ｍ，　４Ｈ），　１．８７－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７７－１．５６　（ｍ，　１０Ｈ），　１．５０－１．４３　（ｍ，　６Ｈ），　１．１０－０．９７　（ｍ，　２Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．０２　（ｓ，　６Ｈ）。

【０８１８】

工程４：トランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８１９】

塩酸水溶液（１Ｍ、３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を、０°ＣのＣＨ$_{3}$ＯＨ（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）中のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（１．３６ｇ）の溶液に添加した。反応物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和したＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（４０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２０ｍＬ）によって洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／

ＣＨ$_3$ＯＨ＝９７／３）でのクロマトグラフィーによって精製した。不純物を、逆相の分取ＨＰＬＣ（水（１０ｍｍｏｌのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／ＭｅＣＮ）によってさらに精製することで、白色固形物としてトランス－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）－Ｎ－（３－（チアゾール－２－イルエチニル）フェニル）シクロヘキサンカルボキサミド（４７．３ｍｇ、１３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ７．９８（ｄ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．７５（ｄ，２Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，８Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，８Ｈ），０．９０－０．７０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

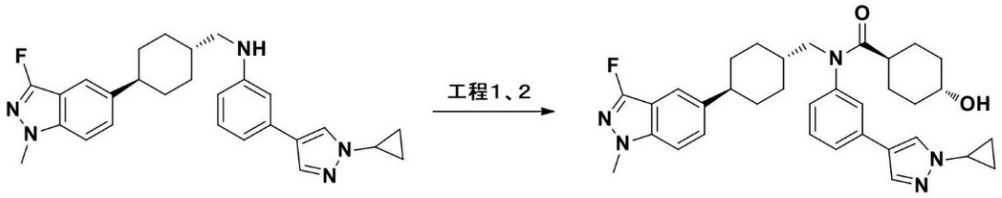
【０８２０】

中間体２９

トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

【０８２１】

【化１０９】



【０８２２】

工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８２３】

中間体１９（７５ｍｇ／ｍＬのトルエン溶液、１．７ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ）を、室温のＨ$_2$Ｏ槽において中間体１４．２５（１３０ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）、ピリジン（９５μＬ、１．１７ｍｍｏｌ）、およびトルエン（２．５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬの飽和したＮａＨＣＯ$_3$、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の０－４０％ＥｔＯＡｃ）で精製することで、白色泡としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８４ｍｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．４２（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．３３（ｍ，５Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．９

２（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．７２（ｍ，１１Ｈ），－０．０３（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２４】

工程２：トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

【０８２５】

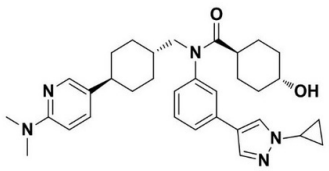
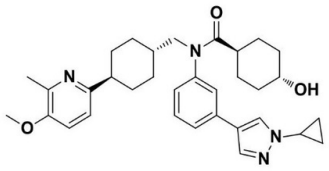
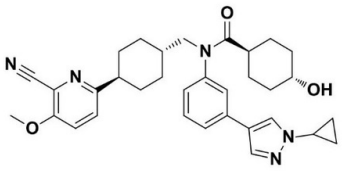
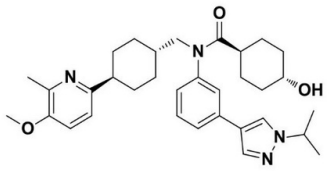
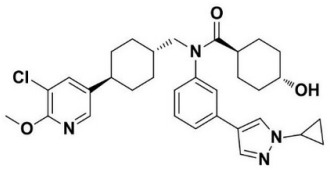
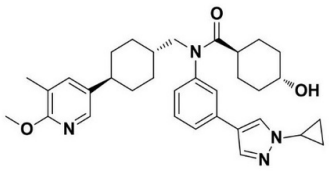
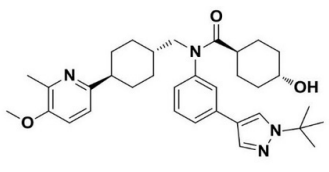
塩酸水溶液（１Ｎ、０．５ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を、０℃のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）、およびCH_3OH（１ｍＬ）の溶液に加えた。氷浴槽を１０分後に取り除き、反応物を５０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２×２０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中の０－５％のCH_3OH）で精製することで、白色泡として、トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（３－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）シクロヘキシル）メチル）－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド（１５０ｍｇ、１００％、９５％の純度）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｄ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３３（ｍ，５Ｈ），１．１５－１．０４（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８１－０．６７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８２６】

中間体２９について記載された手順に従って、適切な第二級アミン中間体および中間体１９から以下の中間体を合成した。

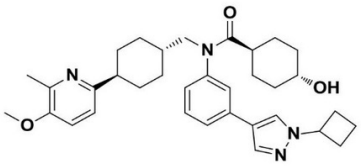
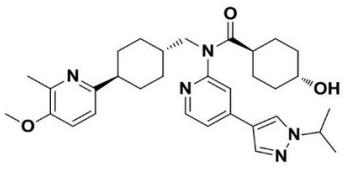
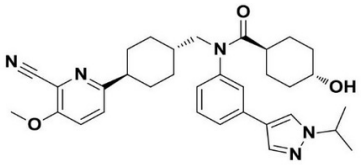
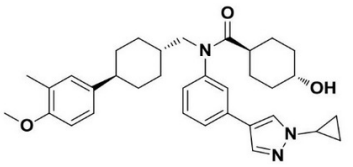
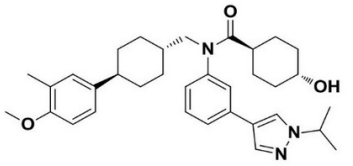
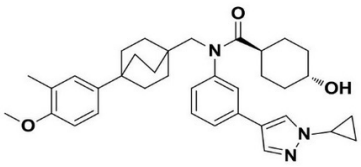
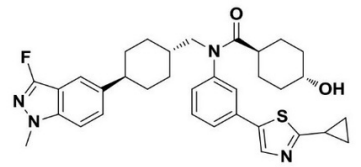
【０８２７】

【表１７－１】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
29.01		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	542.4
29.02		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	543.5
29.03[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	554.5
29.04[1]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	545.5
29.05[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	563.5
29.06[1]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	543.4
29.07[1]		トランス-*N*-(3-(1-(*tert*-ブチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	559.5

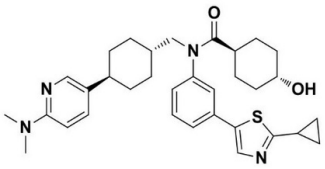
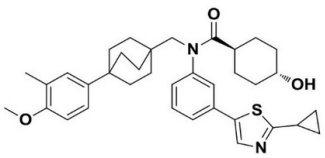
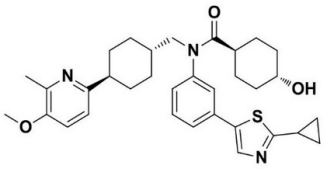
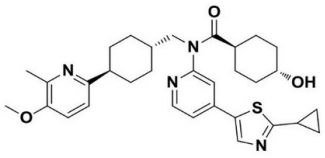
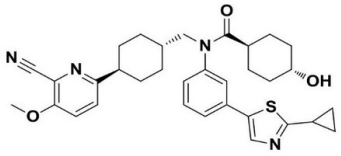
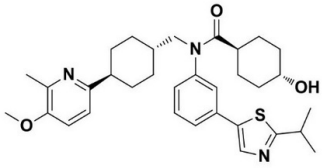
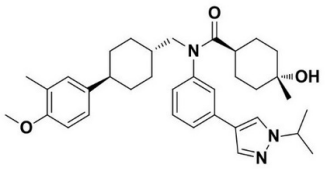
【０８２８】

【表１７－２】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
29.08[1]		トランス-*N*-(3-(1-シクロブチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.5
29.09[1,2]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	546.5
29.10[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	556.5
29.11		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	542.5
29.12		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	544.4
29.13[1]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	568.4
29.14		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	587.9

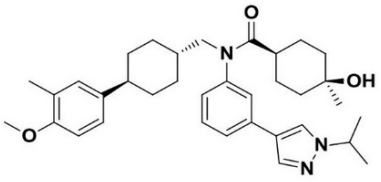
【０８２９】

【表１７－３】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
29.15		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	559.4
29.16[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	585.4
29.17[1,2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	560.3
29.18[1,2]		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	561.4
29.19[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	571.3
29.20[1]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	562.4
29.21[1,3]		(1r,4r)-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-メチルシクロヘキサンカルボキサミド	558.3

【０８３０】

【表１７－４】

Int	構造	名称	[M+H]+
29.22[4]		(1s,4s)-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-メチルシクロヘキサンカルボキサミド	558.3

代替的条件：工程１：[1]溶媒はCH_2Cl_2であった；[2]塩基はEt_3Nであった；工程２：[3]３MのHCl、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、４５℃、夜通し。[4]中間体２９．２１の精製中に単離された。

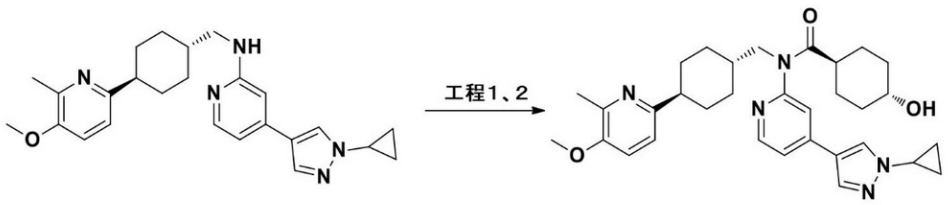
【０８３１】

中間体３０（Ｍ１１２５、０５０－１０２／１０６）

トランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８３２】

【化１１０】



【０８３３】

工程１：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８３４】

中間体１９（１．６ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ、トルエン中の７３ｍｇ／ｍＬ）を、室温の中間体１４．２９（８７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、およびピリジン（１．５ｍＬ）の混合物に加えた。反応物を、７５分間８０℃で加熱し、室温に冷却し、その後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機質層を、飽和した$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の３０－６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、オフホワイトの泡としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１１４ｍｇ、８２％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．５７ （ｓ， １Ｈ）， ８．４３ （ｄ， １Ｈ）， ８．１３ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４ （ｓ， １Ｈ）， ７．５７ （ｄ， １Ｈ）， ７．１８ （ｄ， １Ｈ）， ６．９７ （ｄ， １Ｈ）， ３．８１－３．７２ （ｍ， ４Ｈ）， ３．６７ （ｄ， ２Ｈ）， ３．５７－３．４７ （ｍ， １Ｈ）， ２．５１－２．４２ （ｍ， １Ｈ）， ２．２８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２５－２．１１ （ｍ， １Ｈ）， １．８４－１．６９ （ｍ， ８Ｈ）， １．５０－１．２６ （ｍ， ５Ｈ）， １．１２－０．８４ （ｍ， ８Ｈ）， ０．８０ （ｓ， ９Ｈ）

，　－０．０２　（ｓ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３５】

工程２：トランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８３６】

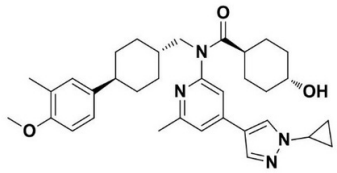
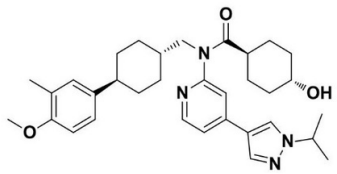
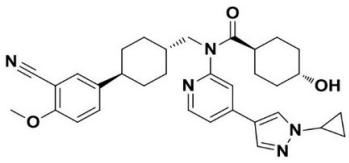
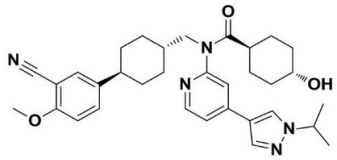
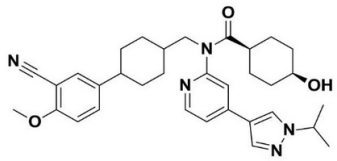
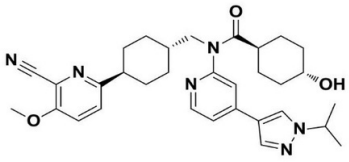
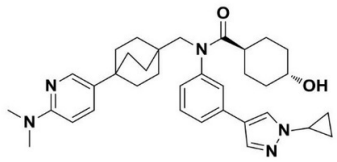
ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＣＨ$_3$ＯＨ（１ｍＬ）中のトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１０７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、氷／水浴槽中で冷却した。塩酸水溶液（１Ｎ、０．２２ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を０°Ｃで加えた。反応物を室温に温め、２０分間撹拌し、その後、冷やした飽和したＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機質層を、飽和したＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（ジクロロメタン中の０－７％のメタノール）によって精製することで、白色泡としてトランス－Ｎ－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（７９ｍｇ、８９％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．５７　（ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｄ，　１Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　１Ｈ），　６．９８　（ｄ，　１Ｈ），　４．４１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８１－３．７２　（ｍ，　４Ｈ），　３．６７　（ｄ，　２Ｈ），　３．３１－３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５１－２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　２．１９－２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３－１．６７　（ｍ，　８Ｈ），　１．４８－１．２６　（ｍ，　５Ｈ），　１．１２－０．９４　（ｍ，　６Ｈ），　０．８８－０．７５　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３７】

中間体３０について記載された手順に従って、適切な第二級アミン中間体および中間体１９から以下の中間体を合成した。

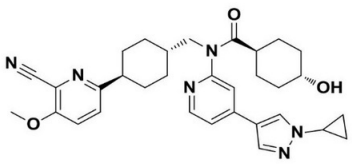
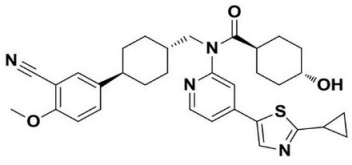
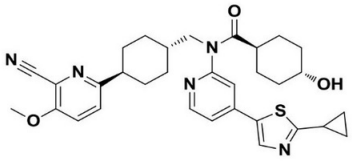
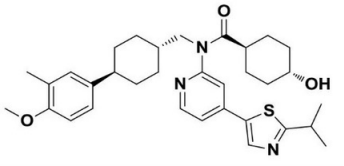
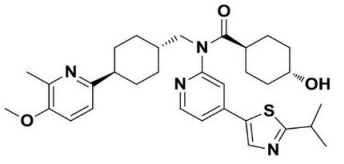
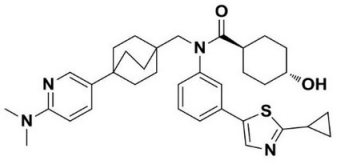
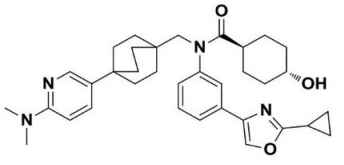
【０８３８】

【表１８－１】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
30.01		トランス-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.7
30.02		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	545.5
30.03[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	554.4
30.04[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	556.4
30.05[1]		シス-*N*-((4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	556.4
30.06[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.4
30.07[1,2]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	568.5

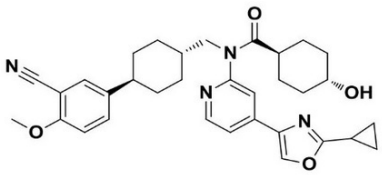
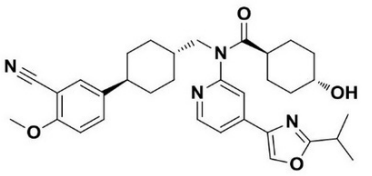
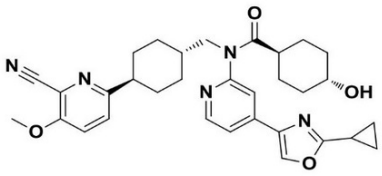
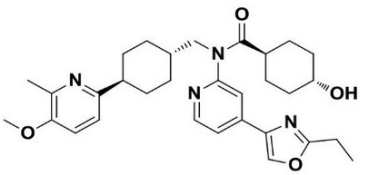
【０８３９】

【表１８－２】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
30.08[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	555.5
30.09		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	571.4
30.10[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-N-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	572.4
30.11		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	562.5
30.12[1]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	563.4
30.13		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	585.5
30.14[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ピリジン[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	569.5

【０８４０】

【表１８－３】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
30.15[1]		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	555.5
30.16		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	557.4
30.17		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	556.4
30.18[3]		トランス-*N*-(4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	533.4

代替的条件：工程１：[1]追加の酸塩化物（合計２．５－３．５ｅｑ）を必要とした；[2]５０℃に加熱した；[3]ＤＭＡＰ、Et_3N、トルエン、８０℃、２０分。

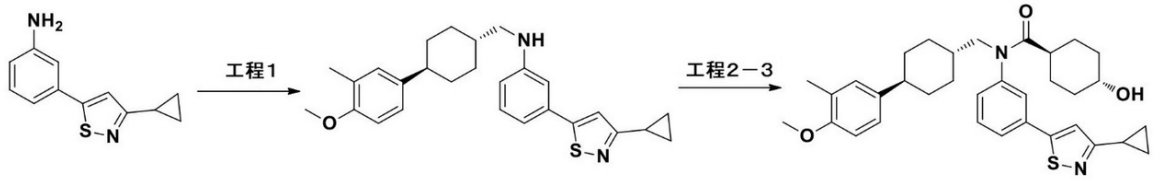
【０８４１】

中間体３１

トランス－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８４２】

【化１１１】



【０８４３】

工程１：３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）アニリン

【０８４４】

中間体９（１４０ｍｇ、０．６４７ｍｍｏｌ）、中間体３（１６５ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（１１７ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を、真空／Ｎ$_2$サイクル（３×）で脱気し、室温で２時間撹拌した。ＮａＢＨ３

ＣＮ（８１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を混合物に加え、反応物を室温で夜通し撹拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製することで、黄色固形物として３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）アニリン（２００ｍｇ、７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．２２ （ｔ，１Ｈ），７．０７ （ｓ，１Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９３ （ｍ，１Ｈ），６．７７ （ｄ，２Ｈ），６．６５－６．６７ （ｍ，１Ｈ），３．８６－３．９３ （ｍ，１Ｈ），３．８２ （ｓ，３Ｈ），３．０６ （ｄ，２Ｈ），２．３５－２．５２ （ｍ，１Ｈ），２．２２ （ｓ，３Ｈ），２．１３－２．２０ （ｍ，１Ｈ），１．８９－２．０３ （ｍ，４Ｈ），１．６１－１．７５ （ｍ，１Ｈ），１．４３－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．１７－１．２５ （ｍ，２Ｈ），０．９８－１．０８ （ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：４３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４５】

工程２：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８４６】

ピリジン（１１０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を、室温の３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）アニリン（２００ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）およびＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０．０ｍＬ）の溶液に加えた。溶液を間室温で３０分撹拌し、中間体１９（３８４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を夜通し撹拌し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）によって精製することで、無色油としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２５０ｍｇ、８０％）を得た。ＬＣＭＳ：６７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８４７】

工程３：トランス－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８４８】

塩酸水溶液（２Ｍ、４５０ｕＬ、０．９ｍｍｏｌ）を、トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_{3}$ＯＨ（１０ｍＬ）の溶液にゆっくり加えた。溶液を室温で１時間撹拌し、濃縮し、その後、ＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＭのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１１２ｍｇ、５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ７．６７－７．７１ （ｍ，２Ｈ），７．６５ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｔ，１Ｈ），７．３８ （ｄ，１Ｈ），６．９１－６．９７ （ｍ，２Ｈ），６．７５－６．８１ （ｍ，１Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．５３－３．６４ （ｍ，２Ｈ），３．２０－３．２９ （ｍ，１Ｈ），２．３３ （ｔ，１Ｈ），２．１７－２．２５ （ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｓ，３Ｈ），２．０１－２．０７ （ｍ，１Ｈ），１．６２－１．８１ （ｍ，８Ｈ），１．２３－１．４８ （ｍ，５Ｈ），

０．９２－１．１１（ｍ，６Ｈ），０．６９－０．８４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５５９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

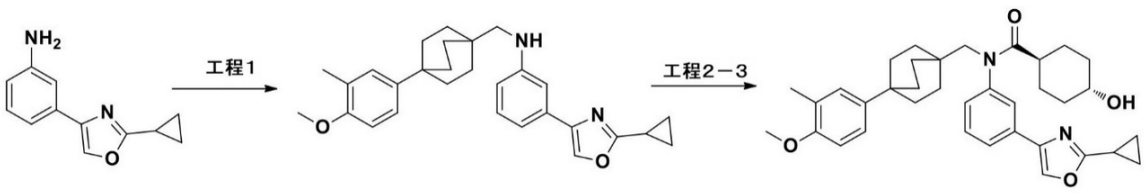
【０８４９】

中間体３２

トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８５０】

【化１１２】



【０８５１】

工程１：３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）アニリン

【０８５２】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４９６ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を、０℃の中間体５（３０２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、中間体８．０１（２３６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、およびＤＣＥ（６ｍＬ）の溶液に加えた。氷浴槽を除去し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２×５０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$、その後、５０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（５：１への石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０：１～５：１）で精製することによって、無色油として３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）アニリン（４７１ｍｇ、９０％）を得た。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，１Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），６．５２－６．５９（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．９５－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．９１（ｍ，６Ｈ），１．５８－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．００－１．２０（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５３】

工程２：トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８５４】

中間体１９（２０ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ、４．３重量％のトルエン溶液）を、０℃の３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）アニリン（４７１ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、ピリジン（３３７ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、およびトルエン（８ｍＬ）の溶液に加えた。氷浴槽を除去し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物を、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、洗浄し（１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、

濾過し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１～５／１）で精製して、無色油としてトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（５３３ｍｇ、７４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．５０ （ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６９ （ｍ，２Ｈ），７．４５ （ｔ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），６．９５－７．０２ （ｍ，２Ｈ），６．７４ （ｄ，１Ｈ），３．６８ （ｓ，３Ｈ），３．４２－３．６１ （ｍ，３Ｈ），２．１０－２．１８（ｍ，２Ｈ） ２．０６ （ｓ，３Ｈ），１．６７－１．８５ （ｍ，４Ｈ），１．５５－１．６３ （ｍ，７Ｈ），１．２９－１．４６ （ｍ，９Ｈ），０．９３－１．１０ （ｍ，４Ｈ），０．７６ （ｓ，９Ｈ），－０．０５ （ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６８３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５５】

工程３：トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０８５６】

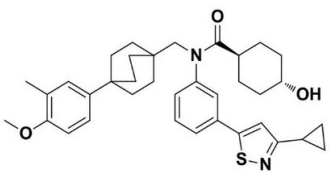
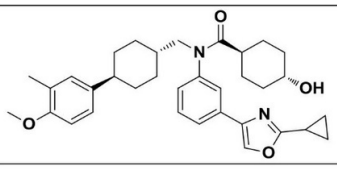
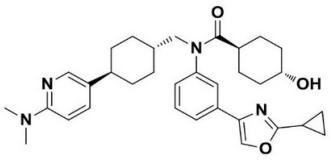
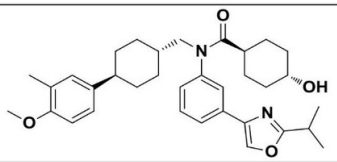
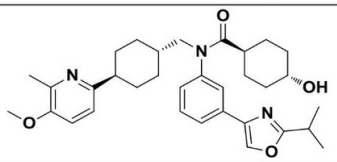
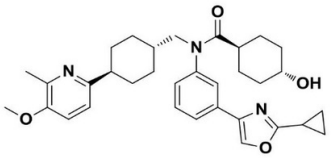
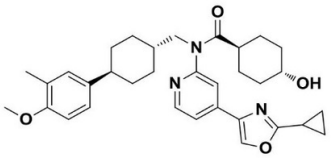
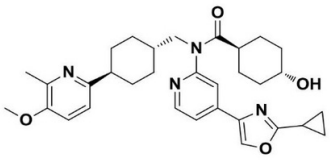
塩酸水溶液（１Ｎ、１．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（５３３ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４ｍＬ）、およびＣＨ$_{3}$ＯＨ（４ｍＬ）の溶液に加えた。氷浴槽を除去し、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、洗浄し（１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１～２／１、その後、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＣＨ$_{3}$ＯＨ＝１０／１）によって精製して、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ピリジン［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（３６４ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．５３ （ｓ，１Ｈ），７．７３－７．７６ （ｍ，２Ｈ），７．４８ （ｔ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，１Ｈ），６．９５－７．０７ （ｍ，２Ｈ），６．７７ （ｄ，１Ｈ），４．４１（ｄ，１Ｈ），３．５２－３．７０ （ｍ，５Ｈ），３．１９－３．３０ （ｍ，１Ｈ），２．１１－２．２２ （ｍ，２Ｈ），２．０８ （ｓ，３Ｈ），１．７１－１．７５ （ｍ，２Ｈ），１．５４－１．６７ （ｍ，８Ｈ），１．３２－１．４７ （ｍ，８Ｈ），０．９６－１．１１ （ｍ，４Ｈ），０．６８－０．８２ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８５７】

中間体３２について記載された手順に従って、適切なアミンおよびアルデヒド中間体から以下の中間体を合成した。

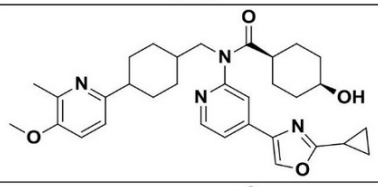
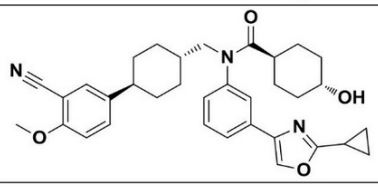
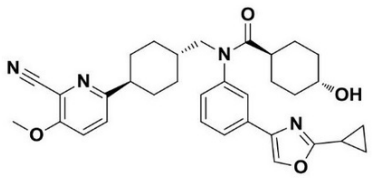
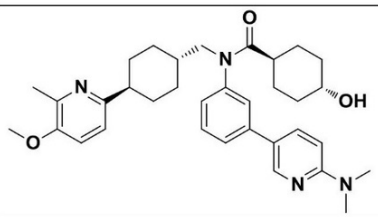
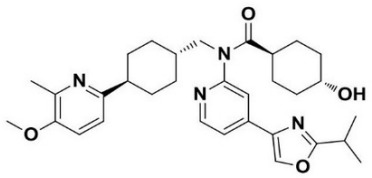
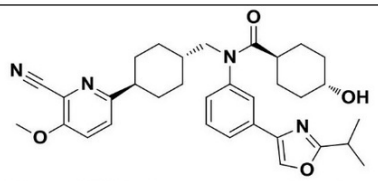
【０８５８】

【表１９－１】

Int	構造	名称	$[M+H]^+$
32.01[2]		トランス-*N*-(3-(3-シクロプロピルイソチアゾール-5-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ピリジン[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	585.4
32.02[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-(トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	543.3
32.03[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	543.5
32.04		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	545.4
32.05[2]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	546.5
32.06[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	544.4
32.07		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	544.4
32.08[4]		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	545.9

【０８５９】

【表１９－２】

Int	構造	名称	[M+H]+
32.09[1,4,6]		シス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-*N*-((4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	545.3
32.10[2]		トランス-*N*-((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	554.5
32.11[2]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド	555.5
32.12[5]		トランス-*N*-(3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)-4-ヒドロキシ-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.5
32.13[2,3]		トランス-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	547.4
32.14[2]		トランス-*N*-((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-ヒドロキシ-*N*-(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	557.5

代替的条件：工程１：[1]溶媒はCH_2Cl_2であった；工程２：[2]溶媒はCH_2Cl_2であった；[3]塩基はEt_3Nであった；[4]ＤＭＡＰ、Et_3N、トルエン、８０℃；[5]トランス－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサン－カルボン酸、１－プロピルホスホン酸、環状無水物（CH_2Cl_2中の５０重量%）、ピリジン、室温、２００分。[6]中間体３．０２の異性体混合物から合成された。

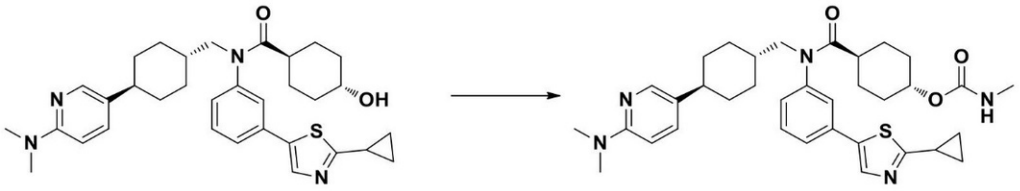
【０８６０】

化合物１

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート

【０８６１】

【化１１３】

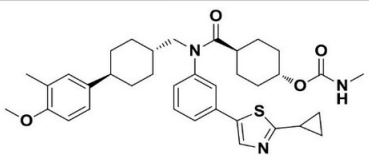
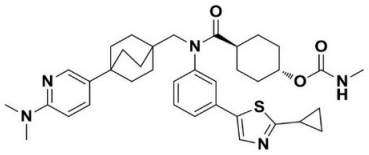
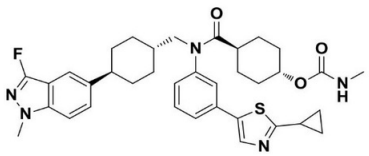
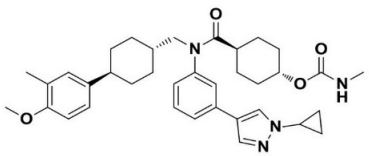
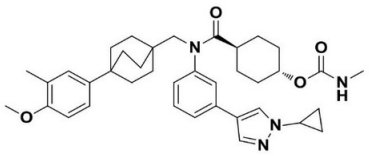
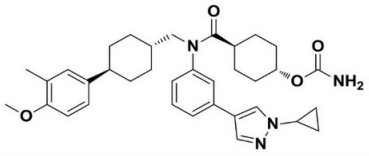
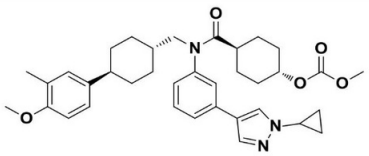
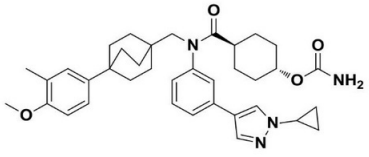


【０８６２】
中間体２９．１５（１０１ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（５９ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）の混合物を、１３０分間８０°Ｃで加熱し、室温に冷却し、濃縮した。メチルアミン（ＣＨ$_3$ＯＨ中４０％、１．５ｍＬ）を反応物に加えた。混合物を１５分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中の６０－１００％のＥｔＯＡｃ）で精製して、トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート（１０３　ｍｇ，９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．００　（ｄ，１Ｈ），　７．７８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５－７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６（ｔ，　１Ｈ），　７．３０－７．２７　（ｍ，　３Ｈ），　７．１５－７．０９　（ｍ，１Ｈ），　６．４７　（ｄ，　１Ｈ），　４．６５－４．５１　（ｍ，　１Ｈ），　４．４９－４．３７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６１　（ｄ，　２Ｈ），　３．０３　（ｓ，　６Ｈ），２．７５　（ｄ，　３Ｈ），　２．４１－２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．２０－２．０７（ｍ，　１Ｈ），　２．０４－１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１－１．６９　（ｍ，８Ｈ），　１．６０－１．５０　（ｍ，　１Ｈ），　１．３９－１．２８　（ｍ，　２Ｈ），１．２３－１．１０　（ｍ，　５Ｈ），　１．１１－０．９６　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６３】
化合物１について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物を合成した。

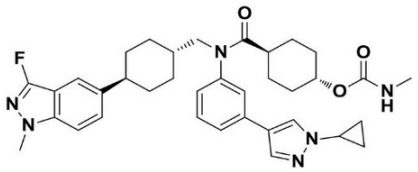
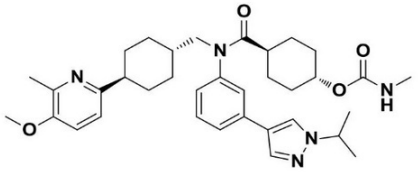
【０８６４】

【表２０－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
1.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルメチルカルバメート	616.5
1.02		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	642.4
1.03		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシルメチルカルバメート	644.3
1.04		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	599.5
1.05		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	625.6
1.06[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル カルバメート	585.5
1.07[3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチル 炭酸塩	600.1
1.08[2]		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-カルバメート	611.4

【０８６５】

【表２０－２】

Cmpd	構造	名称	[M+H]+
1.09		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	627.6
1.10		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	602.4

代替的条件：[1]ＣＨ３ＯＨ中の４０％のアンモニア；[2]ＴＨＦ中の０．４Ｍのアンモニア、その後、ＣＨ３ＯＨ中の４０％のアンモニア；[3]化合物１．０６の精製中に単離された。

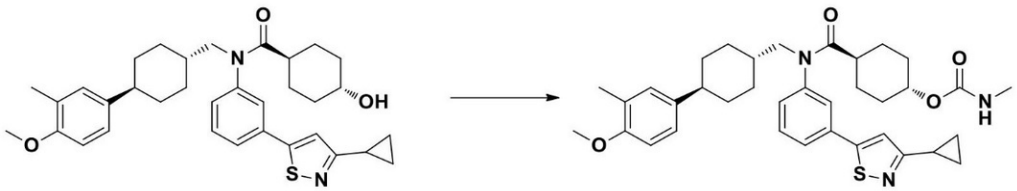
【０８６６】

化合物２

トランス－４－（（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート

【０８６７】

【化１１４】



【０８６８】

ＣＤＩ（４４．１ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）を、ＣＨ３ＣＮ（５ｍＬ）中の中間体３１（１０１．３ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を、８０°Ｃで夜通し加熱し、室温に冷却し、その後、濃縮して、無色油を得た。この油を、ＣＨ２Ｃｌ２（３ｍＬ）中に溶解した。メチルアミン（ＴＨＦ中の２Ｍ、１．１０ｍＬ）を溶液に加え、反応物を室温で夜通し撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ［水（１０ｍＭのＮＨ４ＨＣＯ３）－ＣＨ３ＣＮ］によって精製することで、白色固形物として（トランス－４－（（３－（３－シクロプロピルイソチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　メチルカルバメート（７０ｍｇ、６３％の収率）を得た。[1]Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）：δ　７．６１－７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５２　（ｔ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９９－６．９３　（ｍ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　１Ｈ），　４．５７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．４２　（ｓ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　（ｄ，　２Ｈ），　２．７４　（ｄ，　３Ｈ），　２．３９　（ｔ，　１Ｈ），　２．２４－２．１７　（ｍ，　４Ｈ），　２．１６－２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９７－２．０２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８８　（ｄ，　２Ｈ），　１．８３－１．７０　（ｍ，　６Ｈ），　１．６０－１．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１．４２－１．２９　（ｍ，　２Ｈ），　１．２７－１．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．１０－０．９５　（ｍ，　６Ｈ）；Ｌ

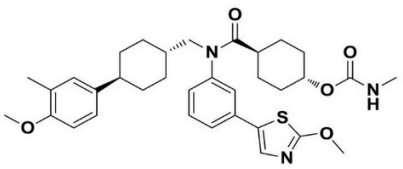
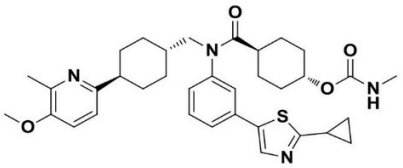
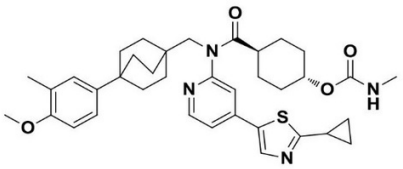
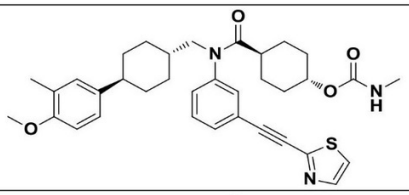
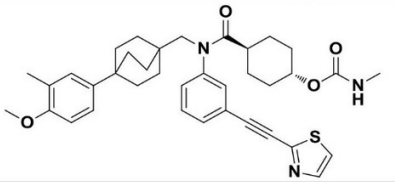
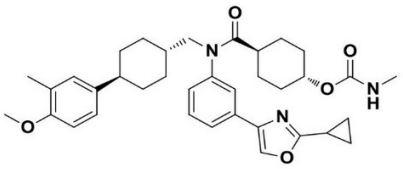
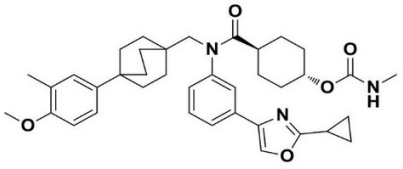
ＣＭＳ：６１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６９】

化合物２について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物を合成した。

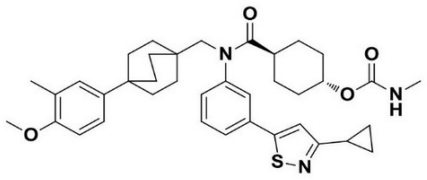
【０８７０】

【表２１－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
2.01		トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	606.3
2.02		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	617.4
2.03		4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	643.5
2.04		トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(チアゾール-2-イルエチニル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.2
2.05		4-(((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)(3-(チアゾール-2-イルエチニル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	626.3
2.06		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.3
2.07		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	626.5

【０８７１】

【表２１－２】

Cmpd	構造	名称	[M+H]+
2.08		4-((3-(3-シクロプロピルイソチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	642.3

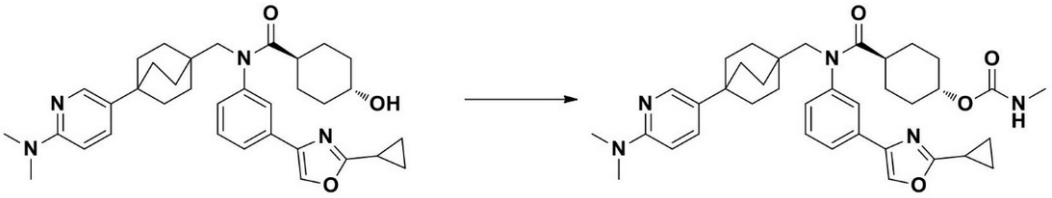
【０８７２】

化合物３

４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　トランス－メチルカルバメート

【０８７３】

【化１１５】



【０８７４】

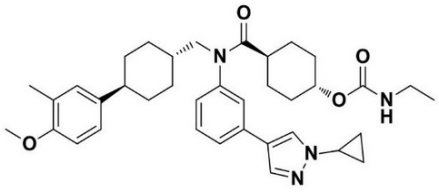
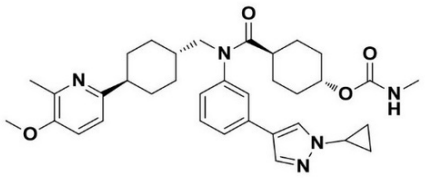
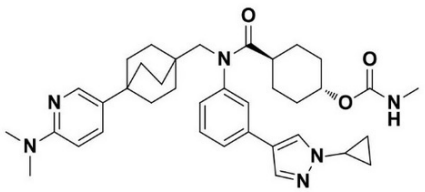
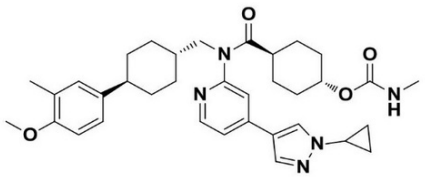
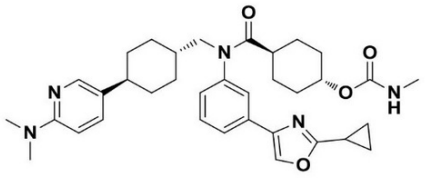
中間体３０．１４（８１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（４６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＣＮ（１．５ｍＬ）の混合物を、８０°Ｃで２時間加熱し、室温に冷却し、その後、濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３ｍＬ）中に溶解した。この溶液（１．５　ｍＬ、０．０７１ｍｍｏｌ）の一部を濃縮し、その後、メチルアミン（ＣＨ$_3$ＯＨ中４０％、１．５ｍＬ）で希釈した。混合物を室温で２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０－５％のＣＨ$_3$ＯＨ）によって精製することで、４－（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）（（４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　トランス－メチルカルバメート（３９　ｍｇ，　８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６－７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．７４－７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　（ｔ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　１Ｈ），　６．８４－６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．５２　（ｄ，　１Ｈ），　４．３９－４．２８　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８－３．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．９４　（ｓ，　６Ｈ），　２．２７－２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４－１．５８　（ｍ，　８Ｈ），　１．５３－１．３２　（ｍ，　８Ｈ），　１．１１－１．０２　（ｍ，　２Ｈ），　１．０２－０．９７　（ｍ，　２Ｈ），　０．９７－０．８２　（ｍ，　２Ｈ），　ＮＨＣＨ３　ｕｎｄｅｒ　ＤＭＳＯ；ＬＣＭＳ：６２６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７５】

化合物３について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物を合成した。

【０８７６】

【表２２】

Cmpd	構造	名称	[M+H]$^+$
3.01[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート	613.5
3.02		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.4
3.03		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-メチルカルバメート	625.6
3.04		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.5
3.05		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.4

[1]ＴＨＦ中の２Ｍのエチルアミン。

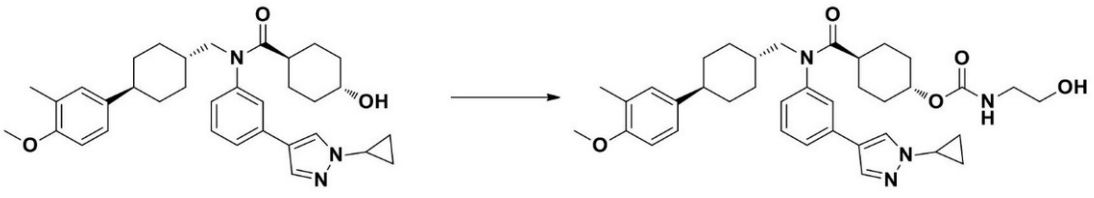
【０８７７】

化合物４

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸

【０８７８】

【化１１６】



【０８７９】

中間体２９．１１（１３０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（５９ｍｇ、０．３６

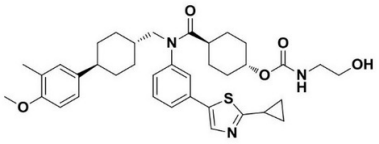
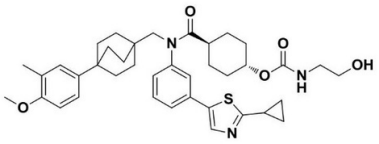
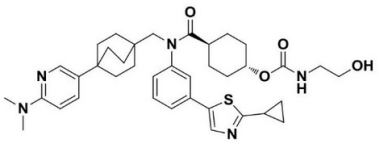
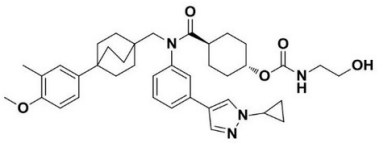
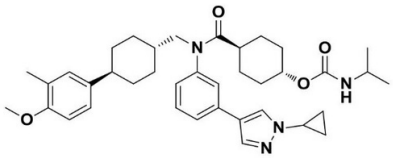
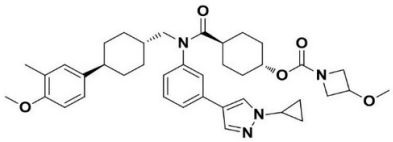
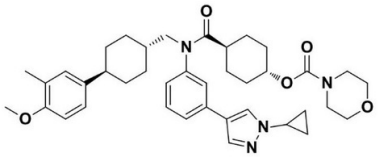
４ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）の混合物を、８０°Ｃで２時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２ｍＬ）中に溶解した。エタノールアミン（１４９ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）を反応物に加え、その混合物を４０分撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０－５％のＣＨ$_3$ＯＨ）で精製して、白色泡としてトランス－４－（（３－（１－シクロプロピル１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（１３１ｍｇ、８７％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｔ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），６．９８－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｔ，０．８７Ｈ），６．８０－６．４５（ｍ，１Ｈ），６．６０－６．４５（ｍ，０．１３Ｈ），４．５５（ｔ，１Ｈ），４．４０－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６６－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６３（ｍ，６Ｈ），１．５６－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９５－０．８２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８０】

化合物４について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物を合成した。

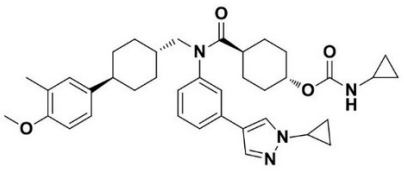
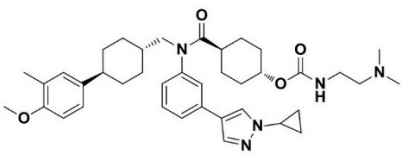
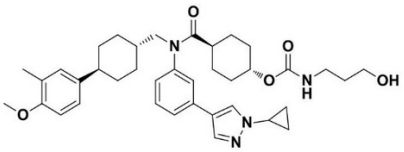
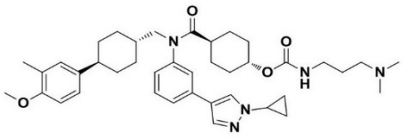
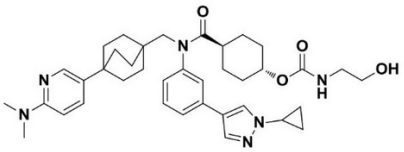
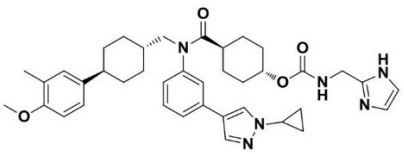
【０８８１】

【表２３－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
4.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	646.4
4.02		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート	672.5
4.03		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート	672.6
4.04		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート	655.7
4.05		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート	627.6
4.06		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	655.4
4.07		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩	655.5

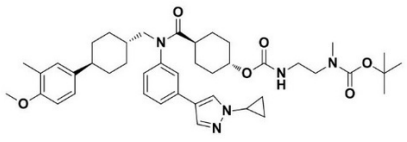
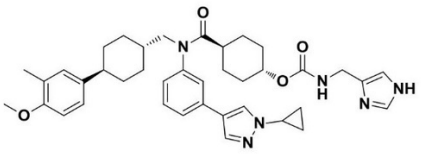
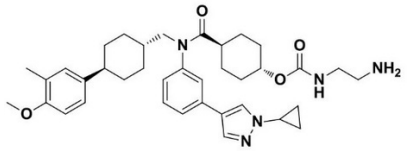
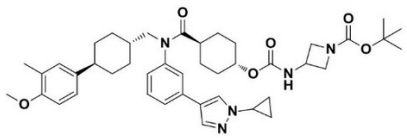
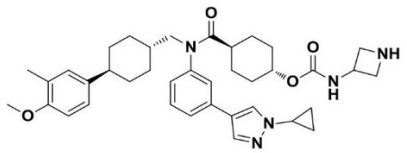
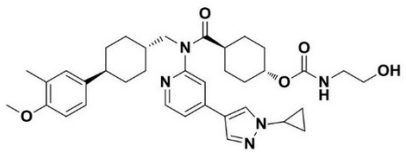
【０８８２】

【表２３－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
4.08		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート	625.6
4.09		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバメート	656.5
4.10		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	643.7
4.11		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルバメート	670.5
4.12		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル) トランス-カルバメート	655.5
4.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((1*H*-イミダゾール-2-イル)メチル)カルバメート	665.6

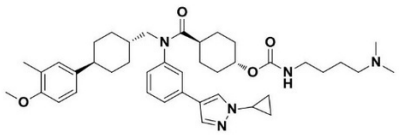
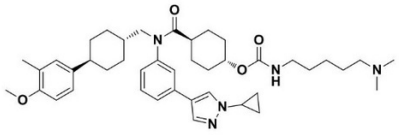
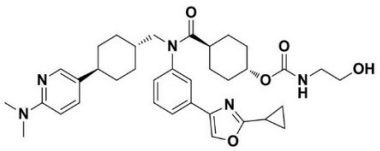
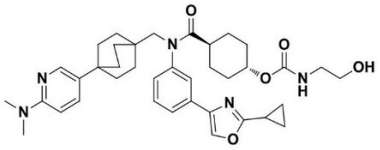
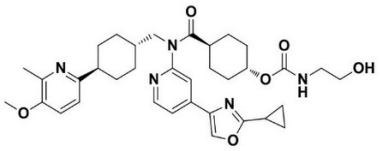
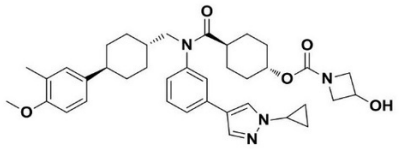
【０８８３】

【表２３－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
4.14		*tert*-ブチル (2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)エチル)(メチル)カルバメート	742.9
4.15[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((1*H*-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバメート	665.7
4.16		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-アミノエチル)カルバメート	628.4
4.17		*tert*-ブチル 3-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	740.6
4.18[4]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-3-イルカルバメート	640.5
4.19		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	630.5

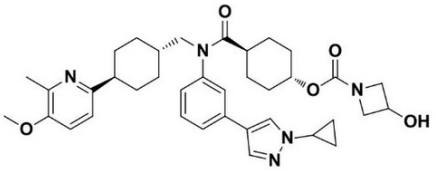
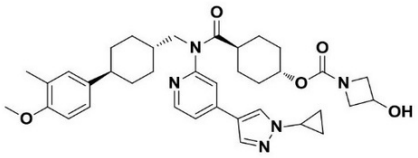
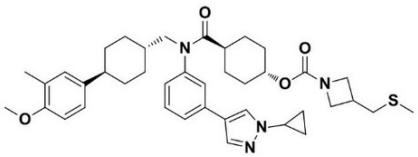
【０８８４】

【表２３－４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
4.20		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (4-(ジメチルアミノ)ブチル)カルバメート	684.6
4.21		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (5-(ジメチルアミノ)ペンチル)カルバメート	698.7
4.22		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	630.4
4.23		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート	656.5
4.24		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	632.6
4.25[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	641.2

【０８８５】

【表２３－５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
4.26[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	642.4
4.27[2]		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	642.5
4.28[3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルチオ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	685.7

カルバマート形成：[1]CH_3OHを可溶性を支援するために加えた；[2]アミンがＨＣｌ塩だったので、ｉＰｒ$_2$ＮＥｔを加えた；[3]アミンがＨＣｌ塩だったので、Ｅｔ$_3$Ｎを加えた。[4]化合物４．１７（CH_2Cl_2中２０％のＴＦＡ）の脱保護から。

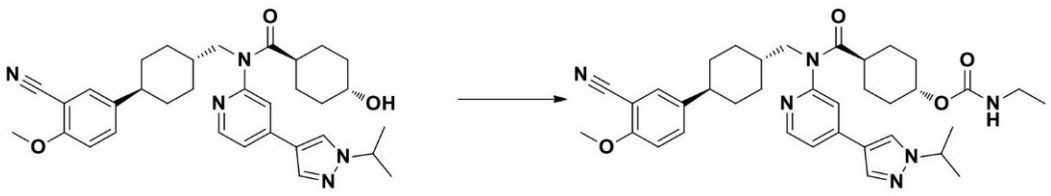
【０８８６】

化合物５

トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（４－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル　エチルカルバメート

【０８８７】

【化１１７】



【０８８８】

中間体３０．０４（５２０ｍｇ、０．９３６ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（２３２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＣＮ（１３ｍＬ）の混合物を、１６５分間８０°Ｃで加熱した。追加のＣＤＩ（１６ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）を混合物に加え、反応物を３０分間加熱し、その後、室温に冷却した。この溶液（１ｍＬ、０．０７２ｍｍｏｌ）の一部を、エチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）に加えた。混合物を夜通し撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、洗浄し（１５ｍＬのＨ$_2$Ｏ、その後１５ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中０－５％のＣＨ$_3$ＯＨ）で精製して、トランス－４－（（（トランス－

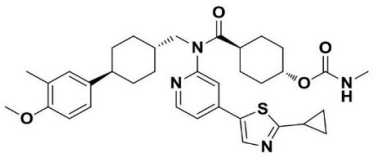
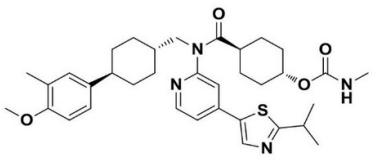
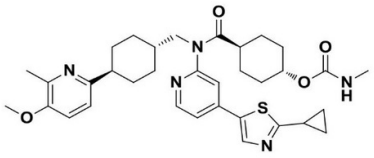
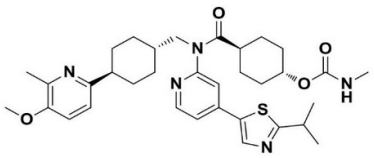
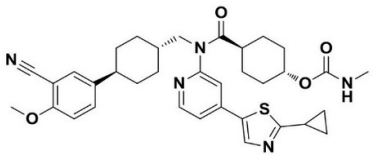
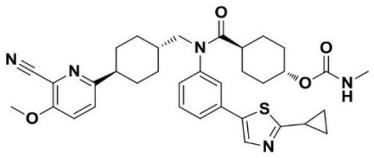
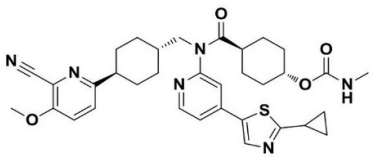
４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（４－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）シクロヘキシル　エチルカルバメートを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　１Ｈ），　８．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　１Ｈ），　６．９２　（ｔ，　０．８７Ｈ），　６．７０－６．５５　（ｍ，　０．１３Ｈ），　４．５２　（ｓｅｐｔ，　１Ｈ），　４．４１－４．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３Ｈ），　３．６８　（ｄ，　２Ｈ），　３．００－２．８２　（ｍ，　２Ｈ），　２．４７－２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０－２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１－１．６５　（ｍ，　８Ｈ），　１．５５－１．３７　（ｍ，　９Ｈ），　１．３６－１．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．０８－０．８５　（ｍ，　７Ｈ）；ＬＣＭＳ：６２７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８９】

化合物５について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンを使用して以下の化合物を合成した。

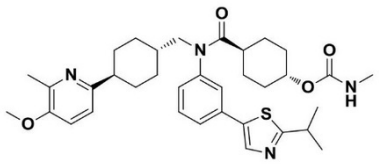
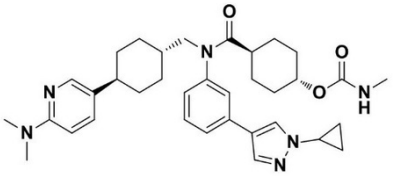
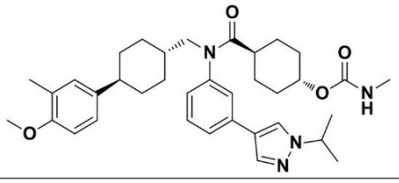
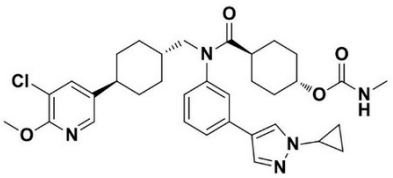
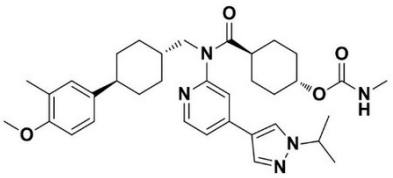
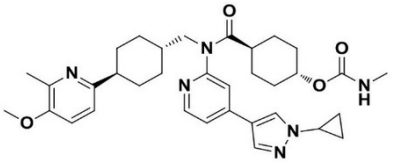
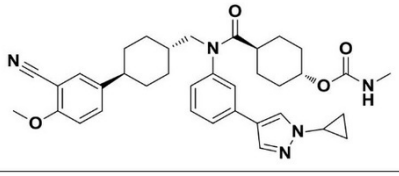
【０８９０】

【表２４－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.01[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	617.5
5.02[3]		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	619.5
5.03[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	618.5
5.04[2]		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	620.5
5.05[2]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	628.4
5.06[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	628.5
5.07[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	629.6

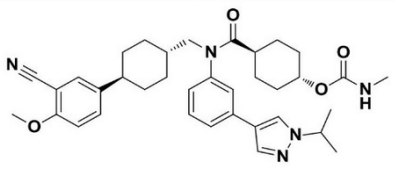
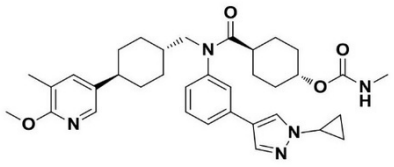
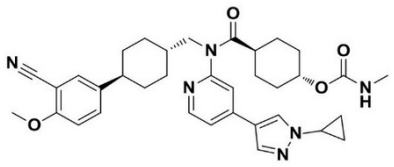
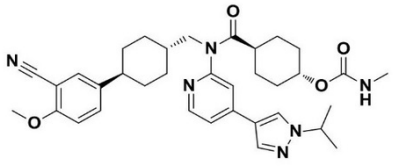
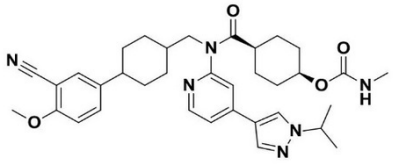
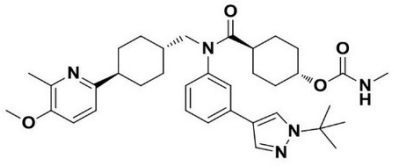
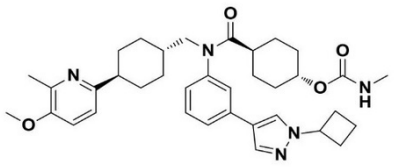
【０８９１】

【表２４－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.08[3]		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	619.5
5.09[1,3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	599.5
5.10[3]		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	601.6
5.11[3]		トランス-4-(((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	620.4
5.12[3]		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	602.5
5.13[3]		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	601.5
5.14[3]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	610.5

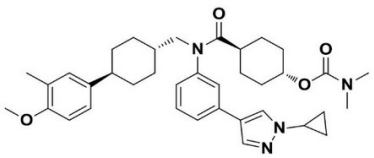
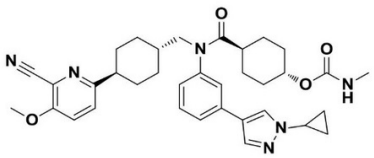
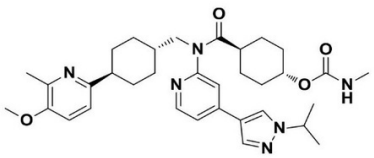
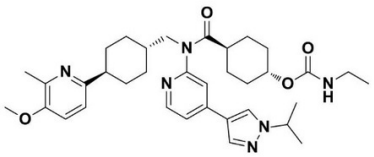
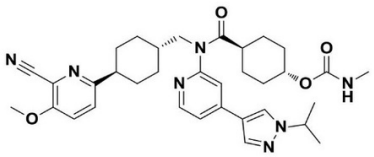
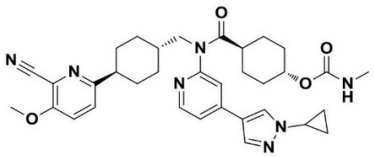
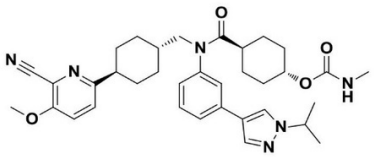
【０８９２】

【表２４－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.15[3]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	612.3
5.16[3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	600.5
5.17[3]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	611.5
5.18[3]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	613.5
5.19[2]		シス-4-(((4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	613.7
5.20[2]		トランス-4-((3-(1-(*tert*-ブチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	616.6
5.21[2]		トランス-4-((3-(1-シクロブチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.5

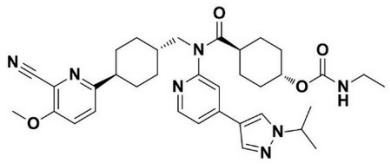
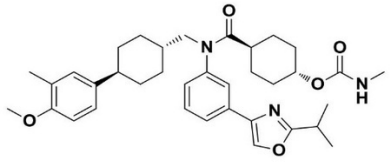
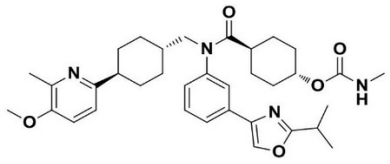
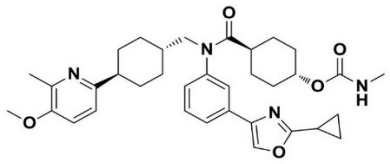
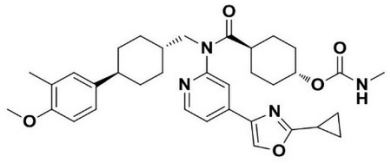
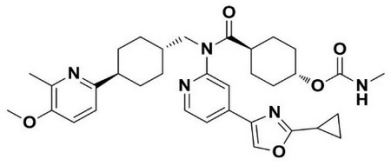
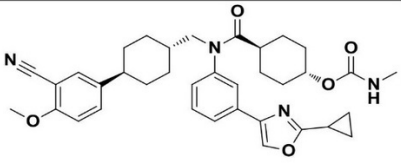
【０８９３】

【表２４－４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.22[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート	613.5
5.23[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	611.5
5.24[2]		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	603.5
5.25		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート	617.6
5.26[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.5
5.27[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	612.5
5.28[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	613.6

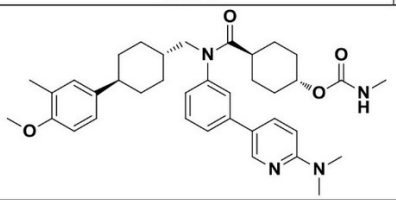
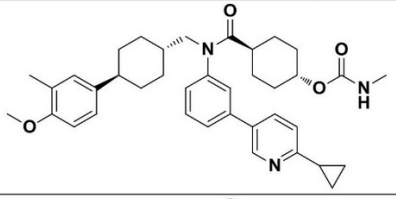
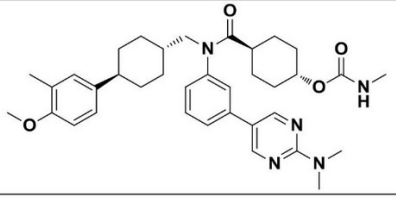
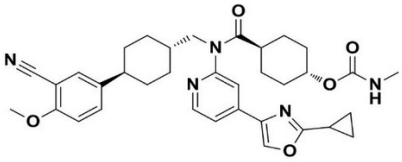
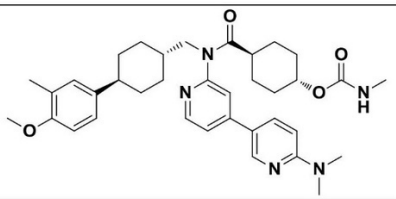
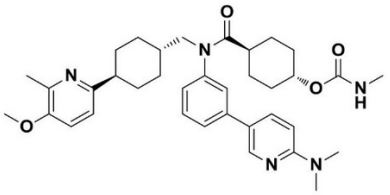
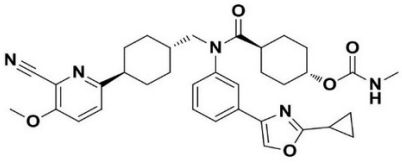
【０８９４】

【表２４－５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.29[5]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート	628.5
5.30[3]		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	602.5
5.31[3]		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	603.3
5.32[3]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	601.5
5.33[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	601.5
5.34[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	602.5
5.35[3]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	611.5

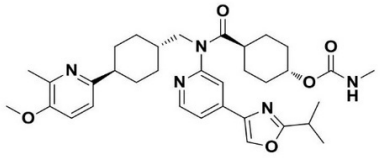
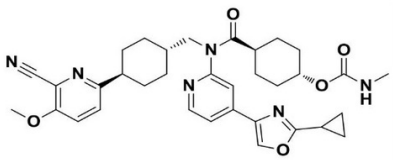
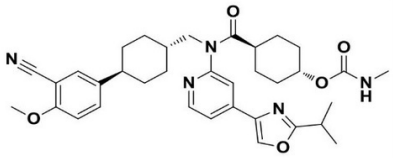
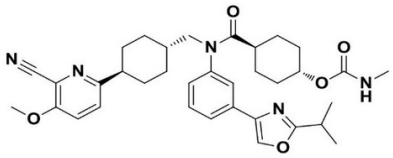
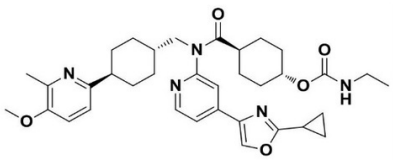
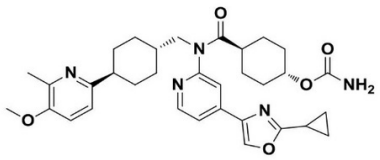
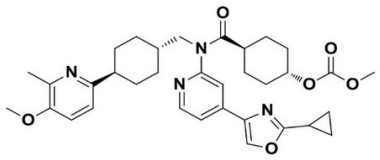
【０８９５】

【表２４－６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.36[2]		トランス-4-((3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	613.6
5.37[2]		トランス-4-((3-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	610.5
5.38[2]		トランス-4-((3-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.6
5.39[2]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	612.5
5.40[2]		トランス-4-((6-(ジメチルアミノ)-[3,4'-ビピリジン]-2'-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.5
5.41[2]		トランス-4-((3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.5
5.42[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	612.7

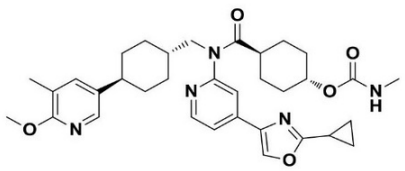
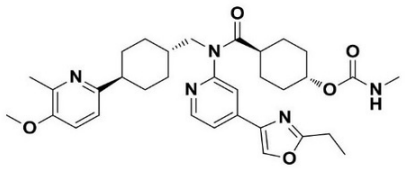
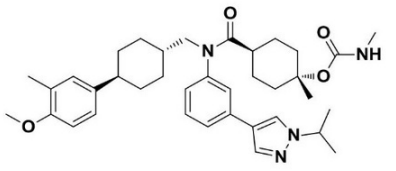
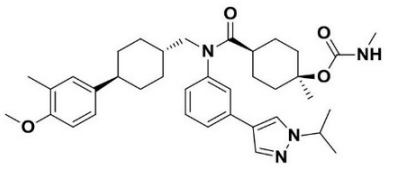
【０８９６】

【表２４－７】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.43[2]		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	604.5
5.44[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	613.5
5.45[2]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.5
5.46[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	614.4
5.47		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチルカルバメート	616.5
5.48[4]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル カルバメート	588.4
5.49[6]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチル 炭酸塩	603.4

【０８９７】

【表２４－８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
5.50[2]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	602.4
5.51[2]		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチルカルバメート	590.5
5.52[2]		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)-1-メチルシクロヘキシル メチルカルバメート	615.4
5.53[2]		シス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)-1-メチルシクロヘキシル メチルカルバメート	615.5

アシルーイミダゾール形成：[1]溶媒としてのＤＭＦ。カルバマート形成：[2]ＴＨＦ中２Ｍのメチルアミン；[3]ＣＨ$_3$ＯＨ中４０％のメチルアミン；[4]ＣＨ$_3$ＯＨ中７Ｍのアンモニア；[5]室温で４時間核酸し、８０℃で１時間加熱し、その後、室温で１時間撹拌された。[6]化合物５．４８の精製中に単離された。

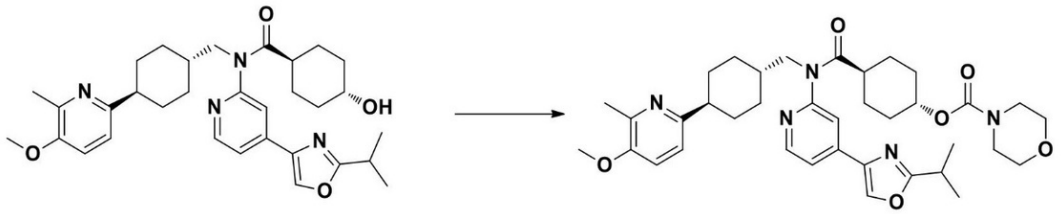
【０８９８】

化合物６

トランス－４－（（４－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　モルホリン－４－カルボン酸塩

【０８９９】

【化１１８】



【０９００】

中間体３２．１３（９８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（４５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中に溶解した。反応物を８０°Ｃで１５．５時間加熱した。追加のＣＤＩ（１１ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を８０°Ｃで１時間加熱し、その後、室温に冷却した。反応物（１ｍＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）

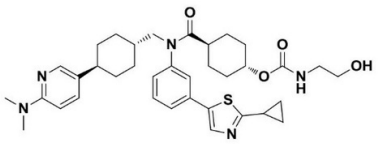
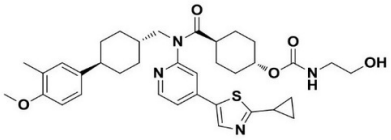
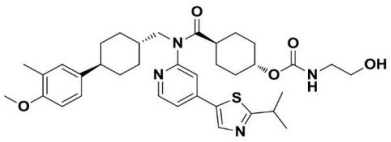
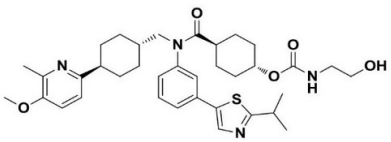
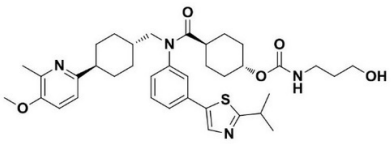
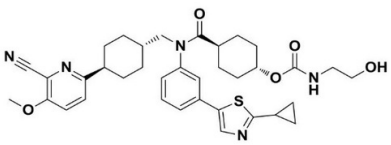
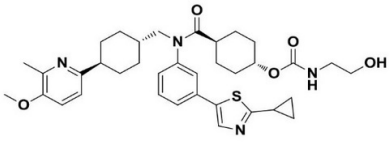
の一部を、モルホリン（８０μＬ、０．９１５ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を室温で７２時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を水（２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中０－５％のCH_3OH）によって精製することで、オフホワイトの泡としてトランス－４－（（４－（２－イソプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル　モルホリン－４－カルボン酸塩（５２ｍｇ、８８％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．８５　（ｓ，　１Ｈ），　８．５５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　１Ｈ），　６．９７　（ｄ，　１Ｈ），　４．４８－４．３８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．７３－３．６５　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８－３．４２　（ｍ，　４Ｈ），　３．３０－３．２２　（ｍ，　４Ｈ），　３．２２－３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５０－２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．８５－１．７２　（ｍ，　６Ｈ），　１．５８－１．４２　（ｍ，　３Ｈ），　１．４１－１．２６　（ｍ，　８Ｈ），　１．１２－０．９６　（ｍ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ：６６０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０１】

化合物６について記載された手順にアミン従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物体を合成した。

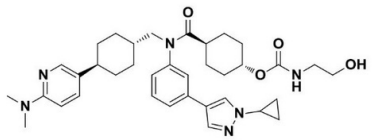
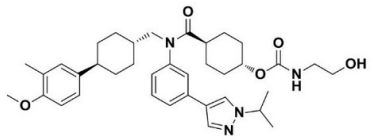
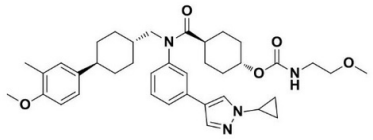
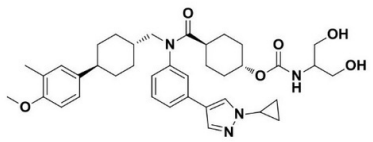
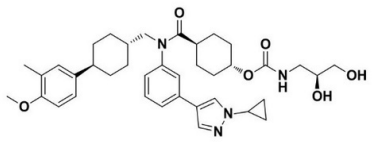
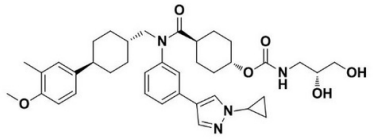
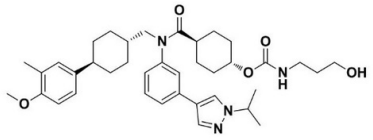
【０９０２】

【表２５－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.01[1]		4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)トランス-カルバメート	646.5
6.02		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	647.5
6.03		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	649.6
6.04		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	649.6
6.05		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	663.5
6.06		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	658.6
6.07		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	647.5

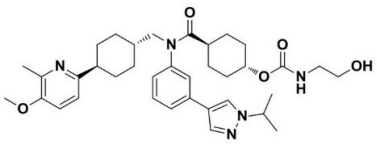
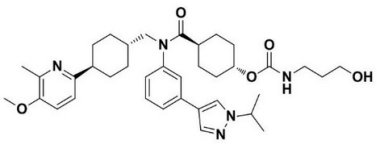
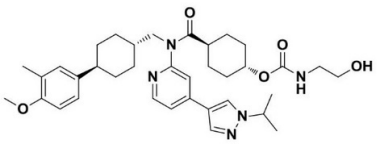
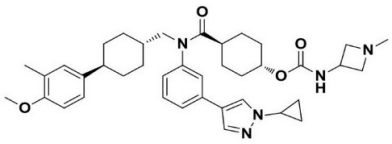
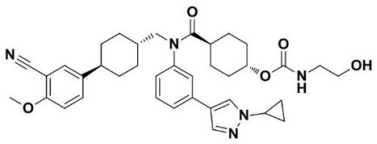
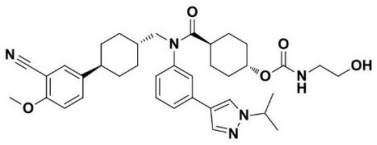
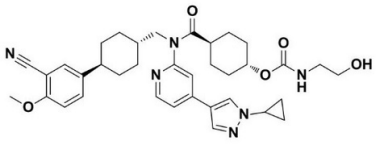
【０９０３】

【表２５－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.08[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	629.5
6.09		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	631.5
6.10[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート	643.5
6.11		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート	659.5
6.12		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート	659.5
6.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート	659.7
6.14		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	645.4

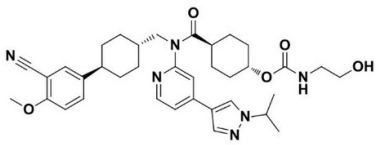
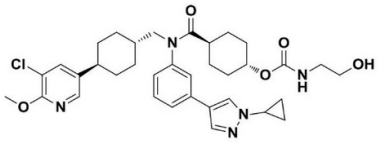
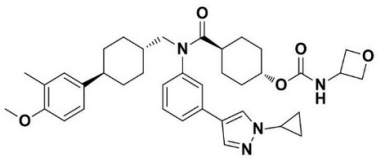
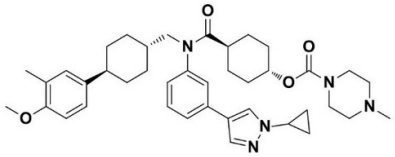
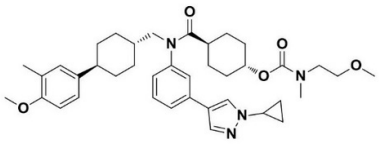
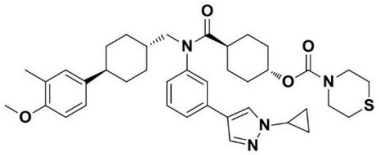
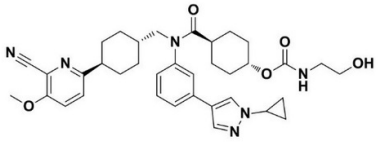
【０９０４】

【表２５－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.15		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	632.5
6.16		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	646.5
6.17		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	632.5
6.18		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート	654.5
6.19		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	662.5 M+ Na
6.20		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	642.6
6.21		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	641.5

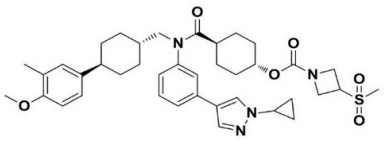
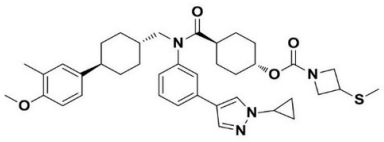
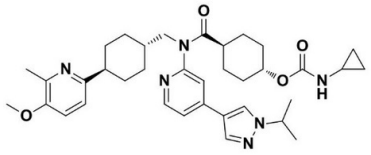
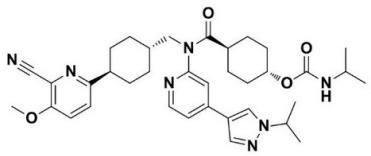
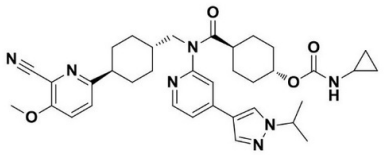
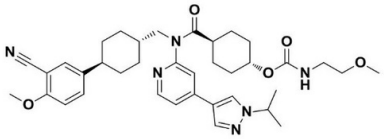
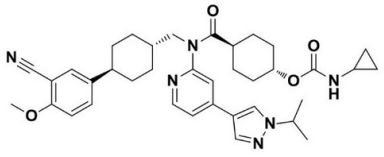
【０９０５】

【表２５－４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.22		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	643.5
6.23		トランス-4-(((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	650.3
6.24		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル オキセタン-3-イルカルバメート	641.6
6.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	668.5
6.26		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)(メチル)カルバメート	679.6 M+Na
6.27		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン-4-カルボン酸塩	671.5
6.28		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	641.7

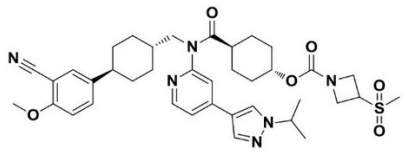
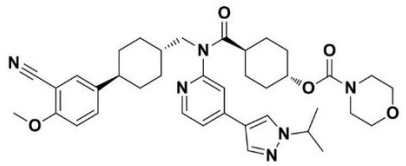
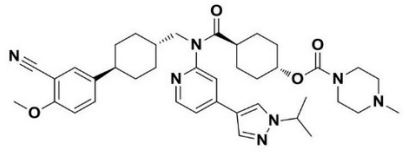
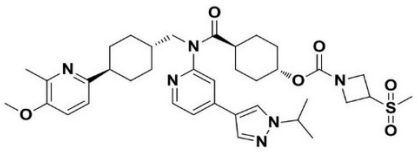
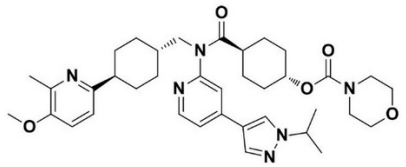
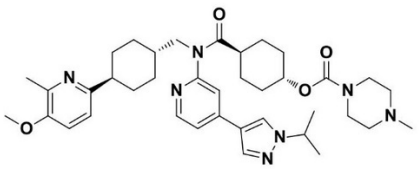
【０９０６】

【表２５－５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.29		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	703.6
6.30		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルチオ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	671.5
6.31		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート	629.6
6.32		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート	642.6
6.33		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート	640.6
6.34		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート	657.5
6.35		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート	639.6

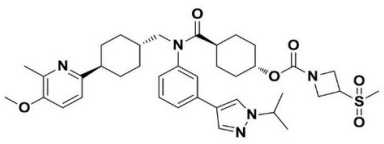
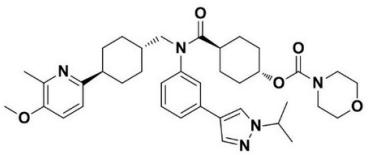
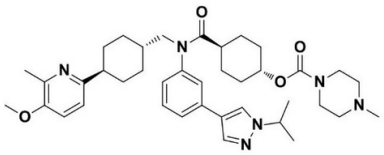
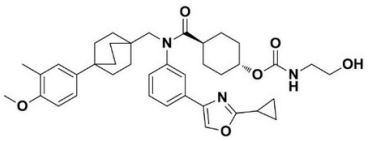
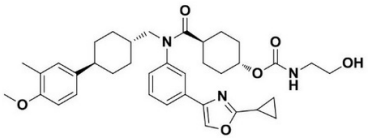
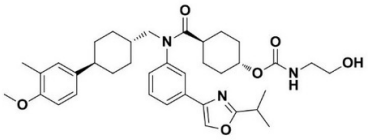
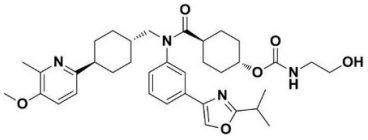
【０９０７】

【表２５－６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.36		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	717.5
6.37		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩	669.6
6.38		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	682.5
6.39		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	707.5
6.40		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩	659.5
6.41		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	672.5

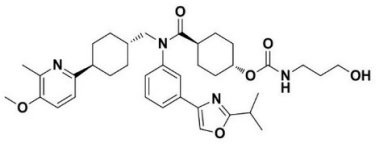
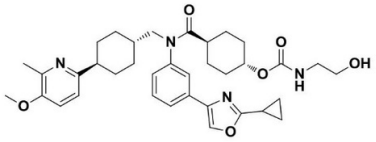
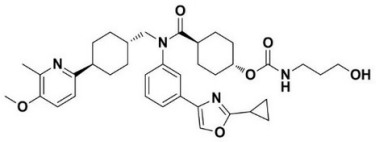
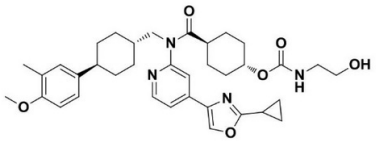
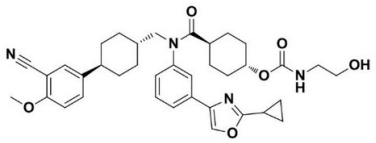
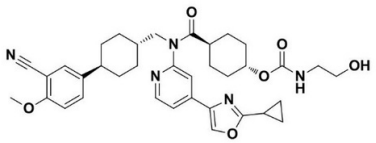
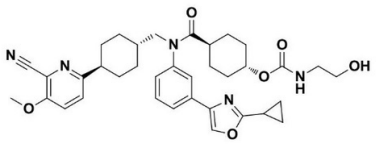
【０９０８】

【表２５－７】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.42		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	706.3
6.43		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩	658.4
6.44		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	671.4
6.45		4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート	656.7
6.46[1]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	630.7
6.47		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	632.4
6.48		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	633.6

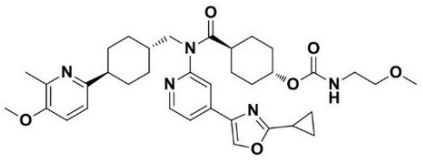
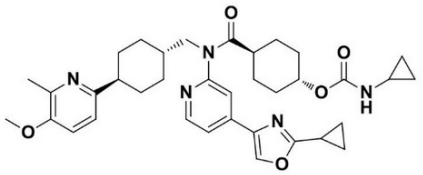
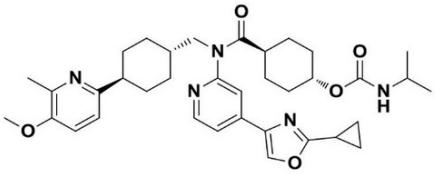
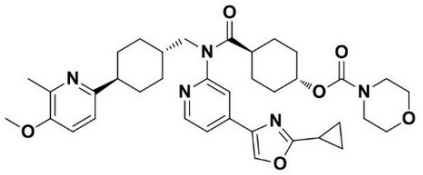
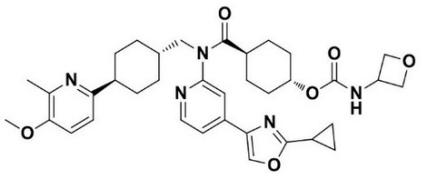
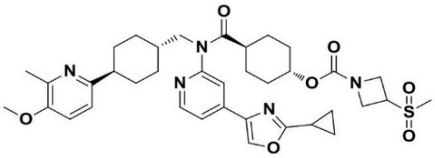
【０９０９】

【表２５－８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.49		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	647.6
6.50		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	631.5
6.51		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシプロピル)カルバメート	645.5
6.52		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	631.6
6.53		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	641.6
6.54		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	642.6
6.55		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	642.4

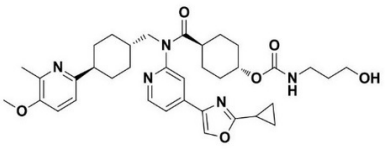
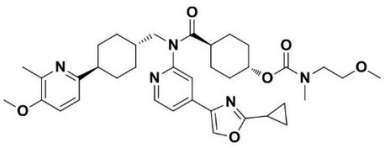
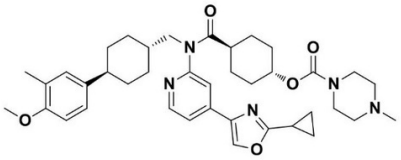
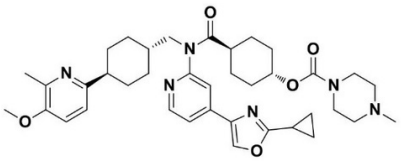
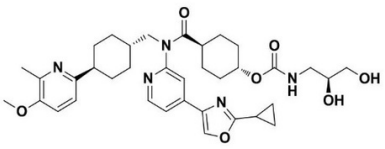
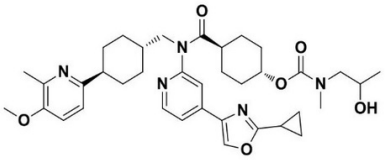
【０９１０】

【表２５－９】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.56		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-メトキシエチル)カルバメート	646.5
6.57		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル シクロプロピルカルバメート	628.5
6.58		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート	630.6
6.59		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル モルホリン-4-カルボン酸塩	658.6
6.60		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル オキセタン-3-イルカルバメート	644.6
6.61		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボキサミド	706.6

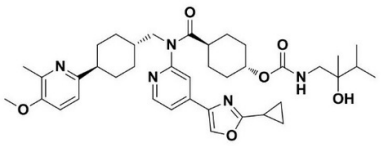
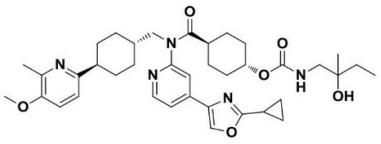
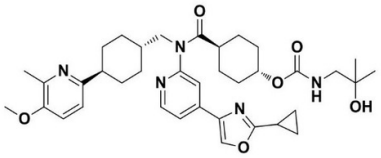
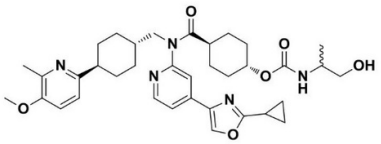
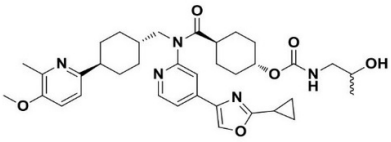
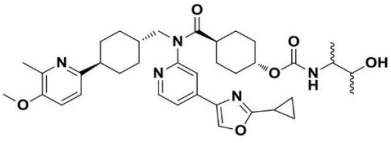
【０９１１】

【表２５－１０】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.62		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	646.5
6.63		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)シクロヘキサンカルボキサミド	660.4
6.64		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	670.6
6.65		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	671.6
6.66		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)カルバメート	662.5
6.67		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシプロピル)(メチル)カルバメート	660.4

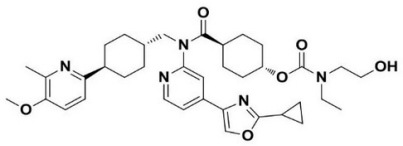
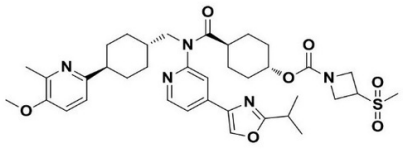
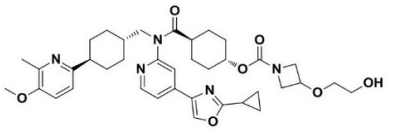
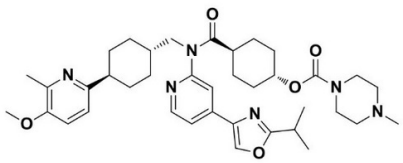
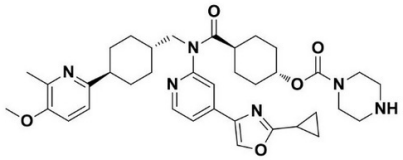
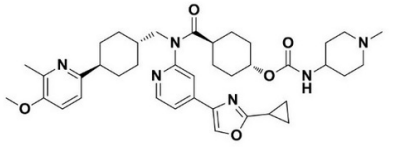
【０９１２】

【表２５－１１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.68		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2,3-ジメチルブチル)カルバメート	688.6
6.69		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルブチル)カルバメート	674.5
6.70		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート	660.5
6.71		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート	646.6
6.72		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシプロピル)カルバメート	646.7
6.73		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシブタン-2-イル)カルバメート	660.5

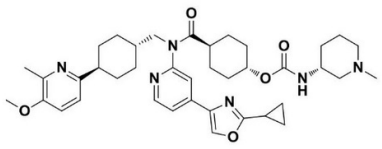
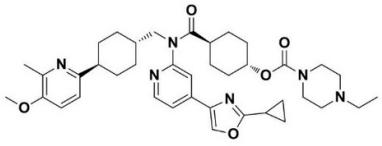
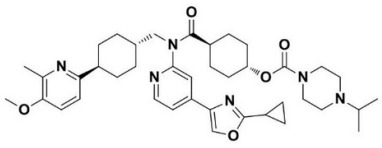
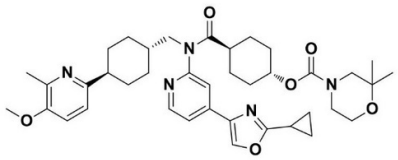
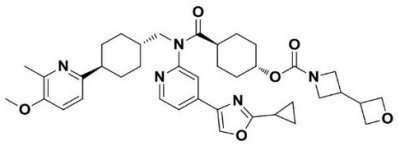
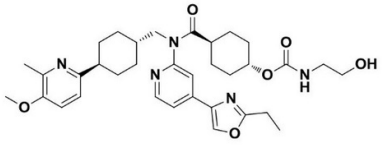
【０９１３】

【表２５－１２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.74		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート	660.6
6.75		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	708.3
6.76		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	688.5
6.77		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸塩	673.5
6.78[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ピペラジン-1-カルボン酸塩	657.3
6.79		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート	685.3

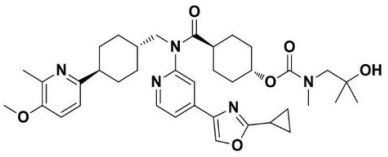
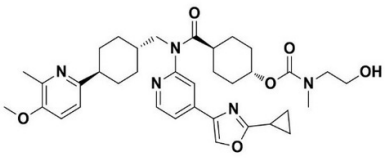
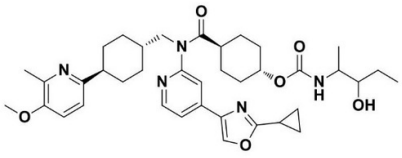
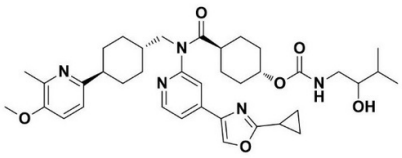
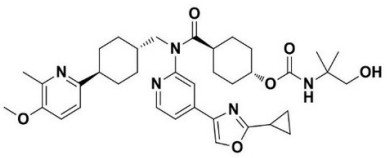
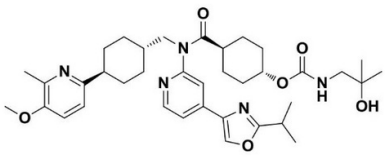
【０９１４】

【表２５－１３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.80		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-1-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート	685.5
6.81		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-エチルピペラジン-1-カルボン酸塩	685.5
6.82		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 4-イソプロピルピペラジン-1-カルボン酸塩	699.5
6.83		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボン酸塩	686.8
6.84		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	684.6
6.85		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート	620.4

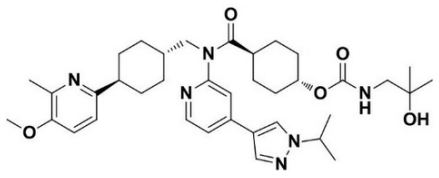
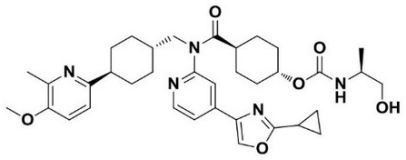
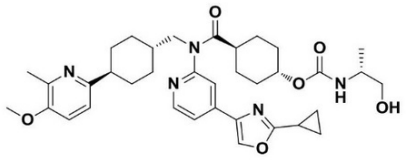
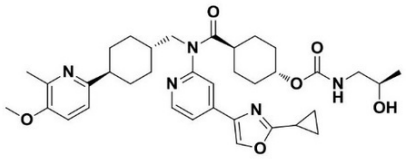
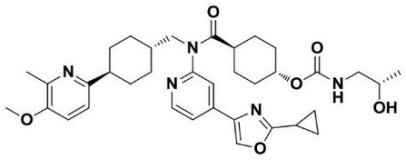
【０９１５】

【表２５－１４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.86		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)カルバメート	674.6
6.87		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバメート	646.5
6.88		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (3-ヒドロキシペンタン-2-イル)カルバメート	674.5
6.89		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)カルバメート	674.5
6.90		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)カルバメート	660.7
6.91		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート	662.4

【０９１６】

【表２５－１５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
6.92		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバメート	661.5
6.93		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート	646.7
6.94		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート	646.7
6.95		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*R*)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート	646.7
6.96		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ((*S*)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート	646.6

アシルーイミダゾール形成：[1]溶媒としてのＤＭＦ。カルバマート形成：室温でゆっくり進行した反応物を、数日間撹拌するか、または加熱した（５０－８０℃）；[2]アミンの添加に先立って、反応物をCH_2Cl_2で希釈した。[3]脱保護（CH_2Cl_2中２０％のＴＦＡ）後のＮ－Ｂｏｃ－ピペラジンから。

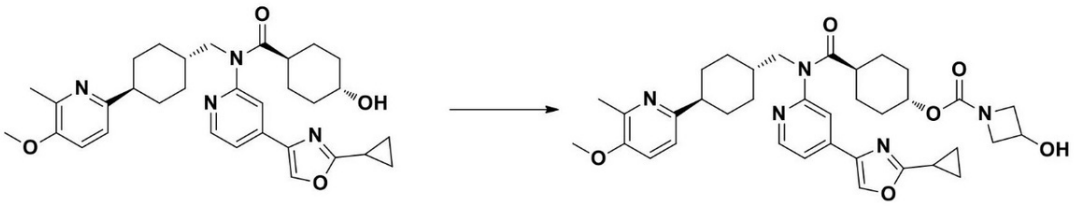
【０９１７】

化合物７

トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸塩

【０９１８】

【化１１９】



【０９１９】

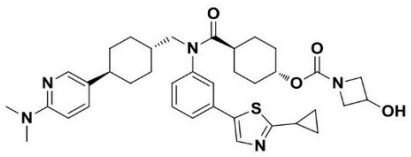
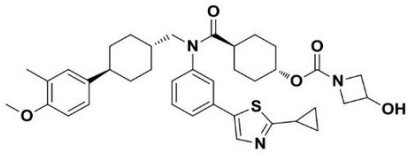
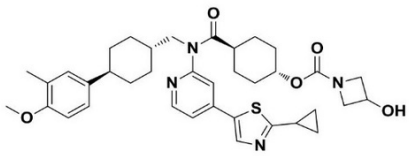
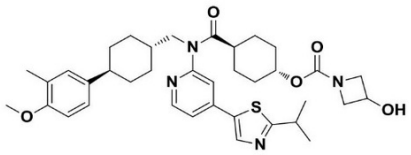
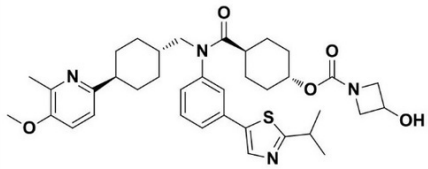
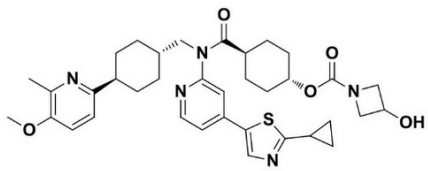
中間体３２．０８（５１０ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（２３３ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、およびＣＨ$_3$ＣＮ（８ｍＬ）の混合物を、８０°Ｃで１６時間加熱し、室温に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）、その後、アゼチジン－３－オール塩酸塩（４６５ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ）を、室温で反応混合物に加えた。混合物を７０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（５０ｍＬのＨ$_2$Ｏ、その後、５０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０－７％のＣＨ$_3$ＯＨ）で精製して、白色泡としてトランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボン酸塩（５６７ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．７７ （ｓ， １Ｈ）， ８．５４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．７１ （ｓ， １Ｈ）， ７．６７ （ｄ， １Ｈ）， ７．１９ （ｄ， １Ｈ）， ６．９７ （ｄ， １Ｈ）， ５．６３ （ｄ， １Ｈ）， ４．４１－４．３１ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０１－３．９４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７３－３．６７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６０－３．５３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．５０－２．４２ （ｍ， １Ｈ）， ２．２８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２６－２．１７ （ｍ， １Ｈ）， １．９０－１．７２ （ｍ， ８Ｈ）， １．５５－１．４０ （ｍ， ３Ｈ）， １．４０－１．２７ （ｍ， ２Ｈ）， １．１３－０．９４ （ｍ， ８Ｈ）；ＬＣＭＳ：６４４．６ [Ｍ＋Ｈ]$^+$。

【０９２０】

中間体７について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なアミンから下記の化合物を合成した。

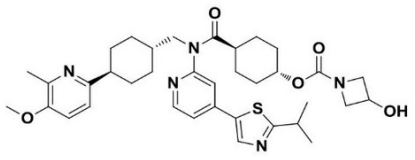
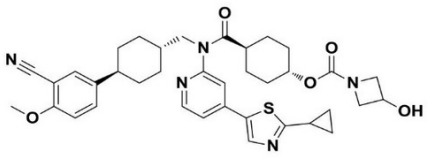
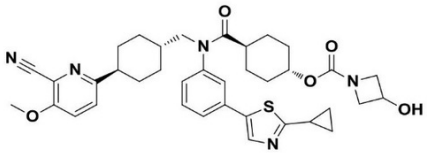
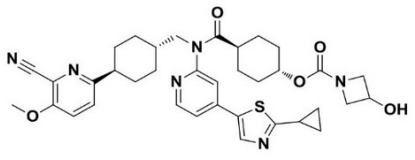
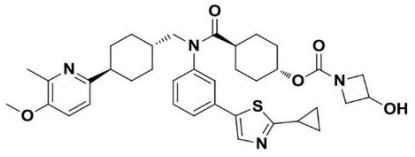
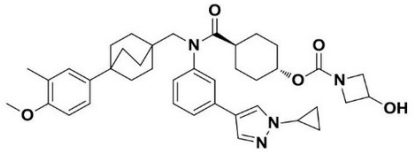
【０９２１】

【表２６－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.01		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	658.5
7.02[1]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	658.4
7.03		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	659.5
7.04		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	661.6
7.05		トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	661.4
7.06		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	660.6

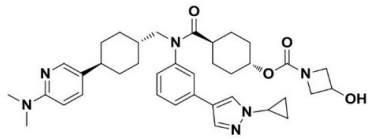
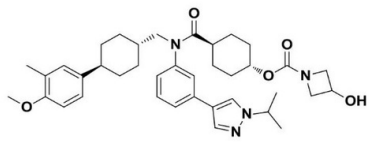
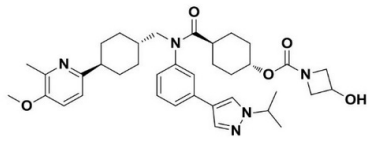
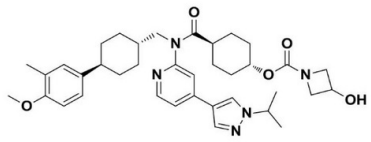
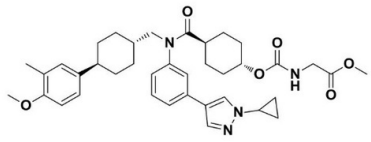
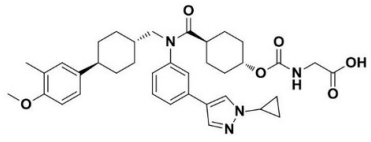
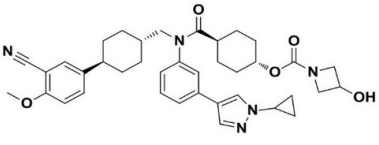
【０９２２】

【表２６－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.07		トランス-4-((4-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	662.5
7.08		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	670.5
7.09		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	670.5
7.10		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	671.5
7.11		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	659.5
7.12[1]		4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル トランス-3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	667.3

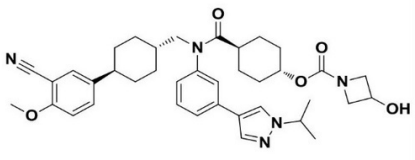
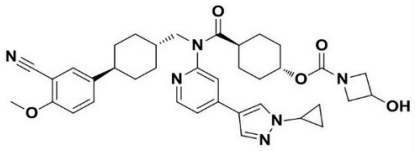
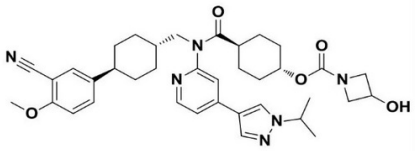
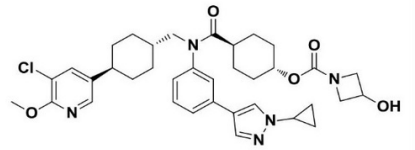
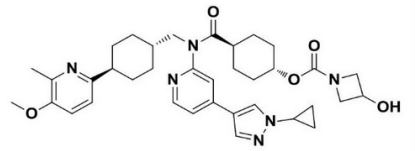
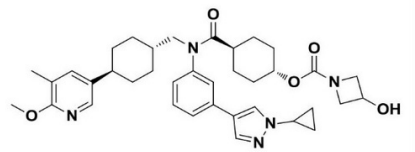
【０９２３】

【表２６－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.13		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	641.5
7.14		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	643.4
7.15		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	644.5
7.16		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	644.5
7.17		メチル 2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)酢酸塩	657.7
7.18[5]		2-((((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アミノ)酢酸	643.5
7.19		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	674.4 M+Na

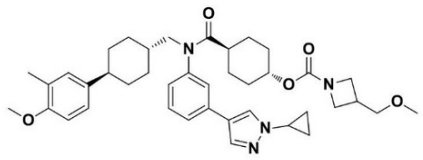
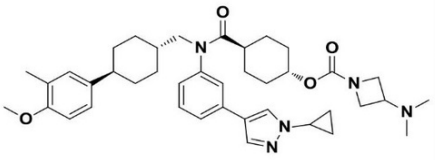
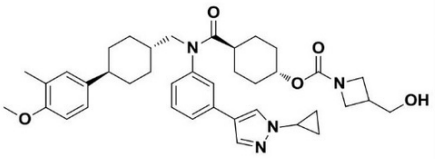
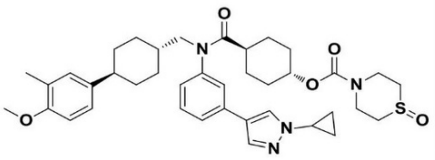
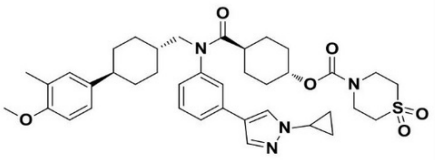
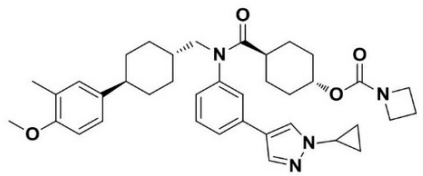
【０９２４】

【表２６－４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.20		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	654.5
7.21		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	653.5
7.22		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	655.5
7.23		トランス-4-(((トランス-4-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	662.4
7.24		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	643.6
7.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	642.6

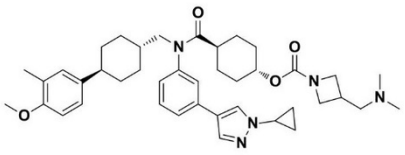
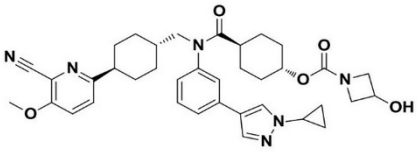
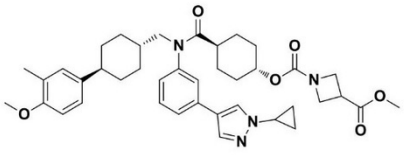
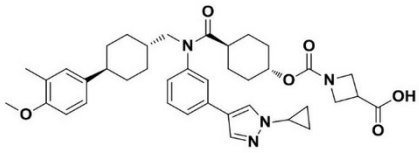
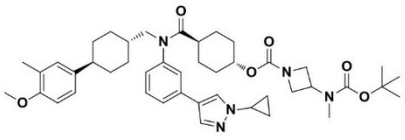
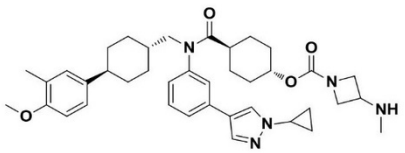
【０９２５】

【表２６－５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.26		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	669.6
7.27[3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	668.6
7.28		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	655.6
7.29		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン-4-カルボン酸塩 1-オキシド	687.7
7.30		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル チオモルホリン-4-カルボン酸塩 1,1-ジオキシド	703.6
7.31		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩	625.6

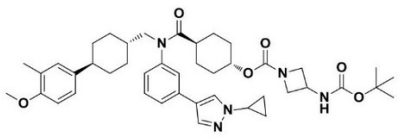
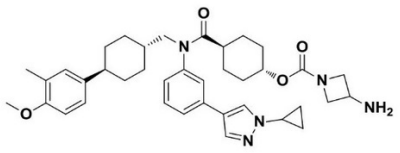
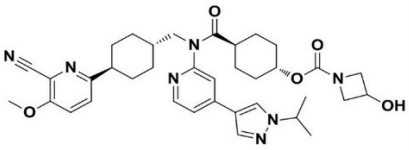
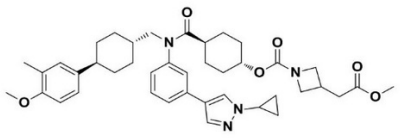
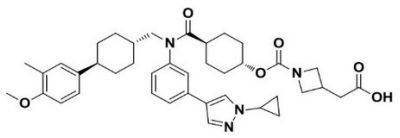
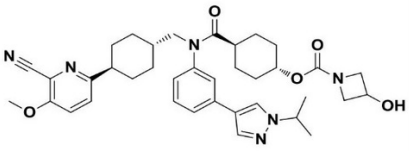
【０９２６】

【表２６－６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.32		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	682.5
7.33		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	653.4
7.34		1-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル) 3-メチル アゼチジン-1,3-ジカルボン酸	683.4
7.35[5]		1-(((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸	669.5
7.36		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((*tert*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	754.1
7.37[6]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	654.7

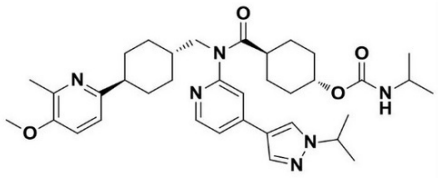
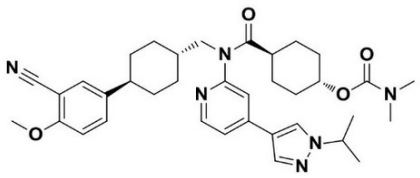
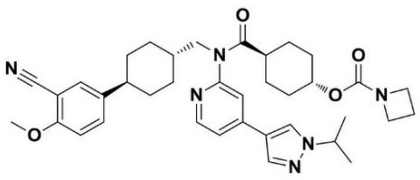
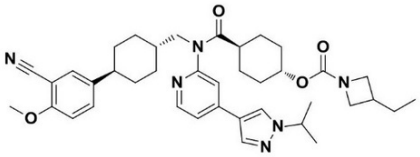
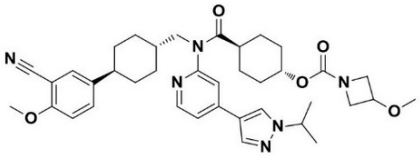
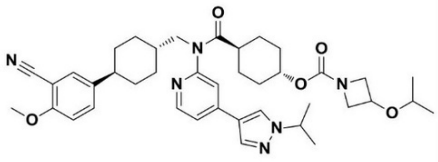
【０９２７】

【表２６－７】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.38		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	762.6 M+Na
7.39[6]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸塩	640.6
7.40		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	656.5
7.41[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	697.8
7.42[5]		2-(1-(((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸	683.8
7.43		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	655.7

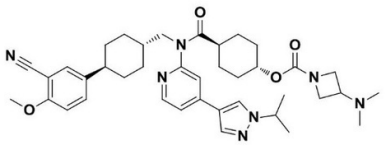
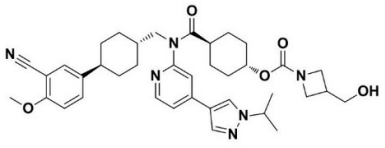
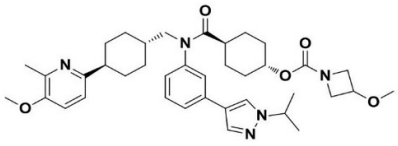
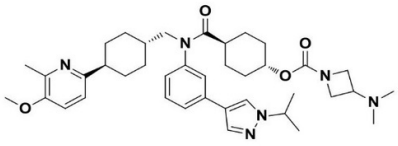
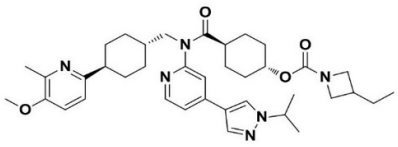
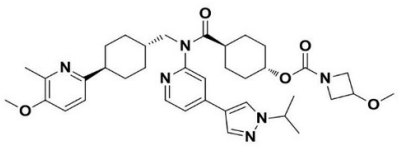
【０９２８】

【表２６－８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.44		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル イソプロピルカルバメート	631.6
7.45		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート	627.6
7.46		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩	639.5
7.47		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	667.6
7.48		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	669.5
7.49		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	697.6

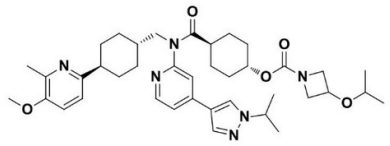
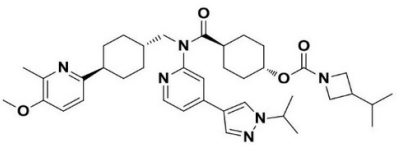
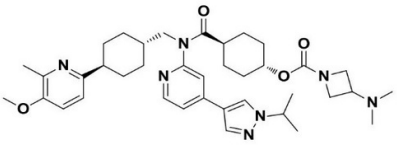
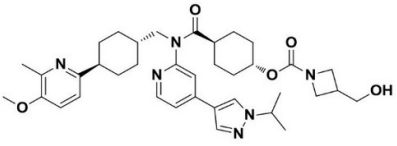
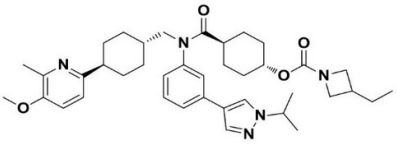
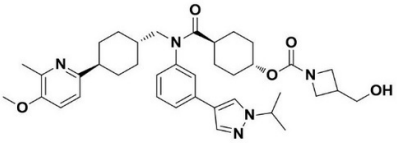
【０９２９】

【表２６－９】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.50		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	682.8
7.51		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	669.8
7.52		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	658.5
7.53		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	671.6
7.54		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	657.5
7.55		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	659.5

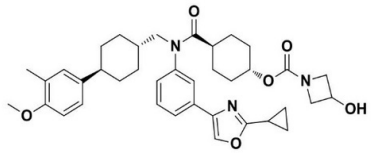
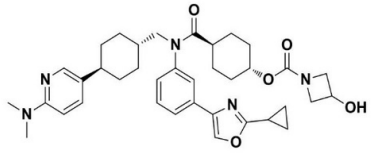
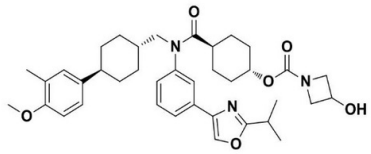
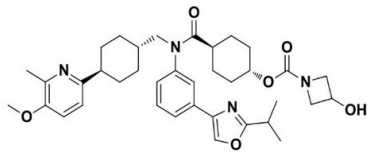
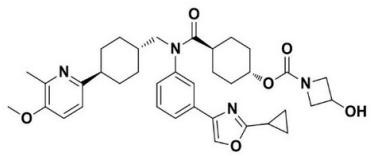
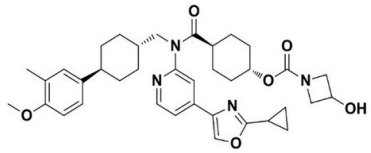
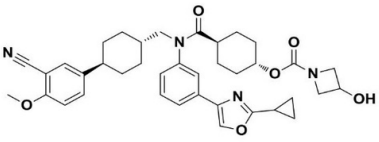
【０９３０】

【表２６－１０】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.56		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	687.5
7.57		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩	671.5
7.58[3]		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	672.6
7.59		トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	659.5
7.60		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	656.3
7.61		トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	658.4

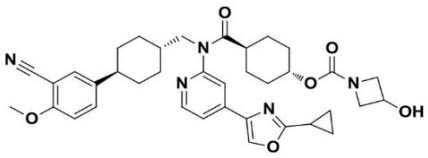
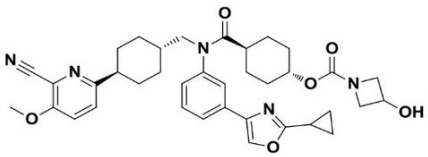
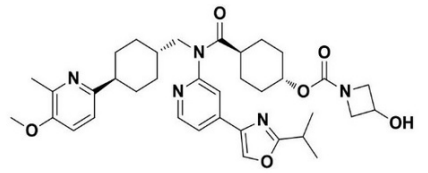
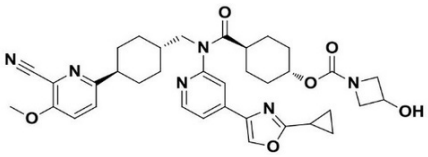
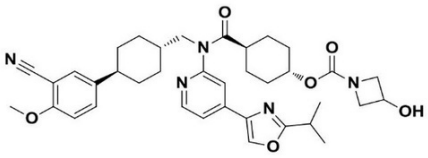
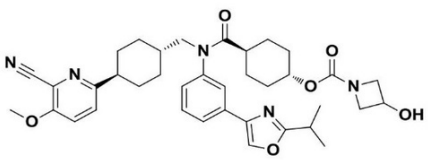
【０９３１】

【表２６－１１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.62[1]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	642.4
7.63		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	642.5
7.64		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	644.5
7.65		トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	645.5
7.66		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	643.3
7.67		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	643.5
7.68		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	653.8

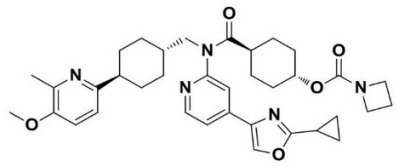
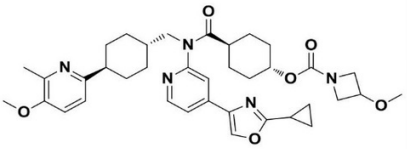
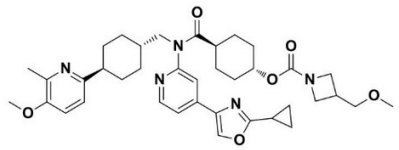
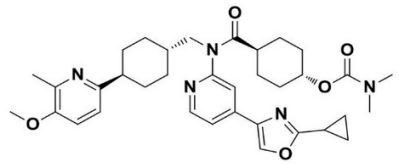
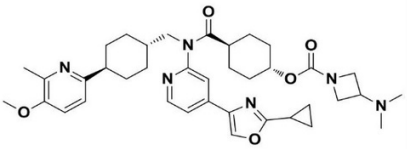
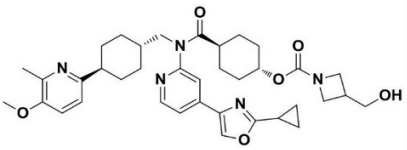
【０９３２】

【表２６－１２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.69		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	654.6
7.70		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	654.2
7.71		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	646.6
7.72		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	655.7
7.73		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	656.5
7.74		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	656.6

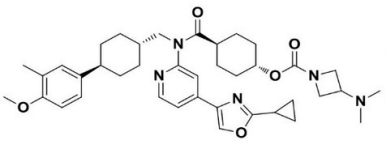
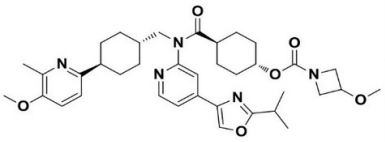
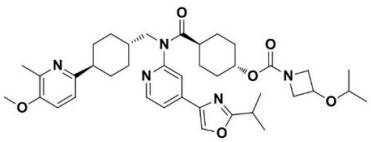
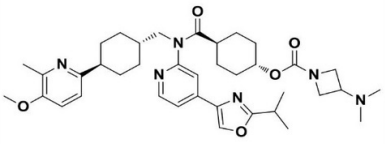
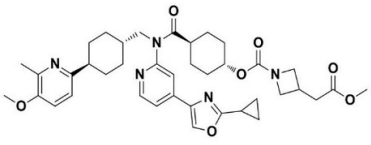
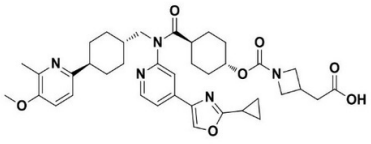
【０９３３】

【表２６－１３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.75		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル アゼチジン-1-カルボン酸塩	628.6
7.76		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	658.5
7.77		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩)	672.6
7.78		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル ジメチルカルバメート	616.4
7.79		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	671.5
7.80		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	658.6

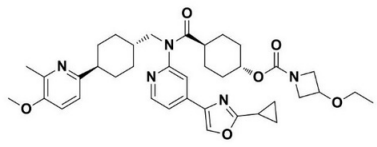
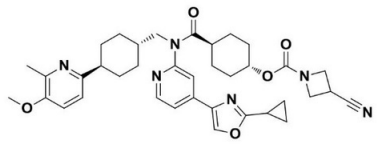
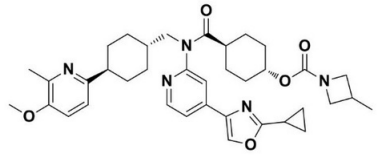
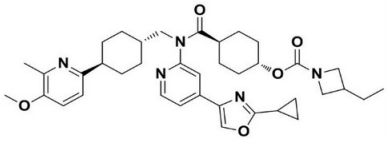
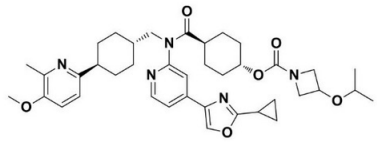
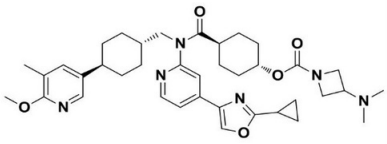
【０９３４】

【表２６－１４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.81		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	670.5
7.82		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	660.6
7.83		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	688.8
7.84		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	673.6
7.85[2]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	700.6
7.86[5]		2-(1-(((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキシ)カルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸	686.6

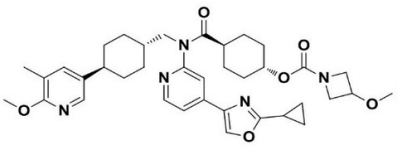
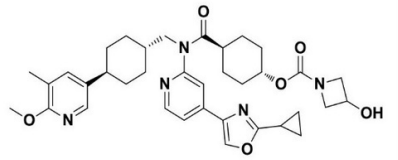
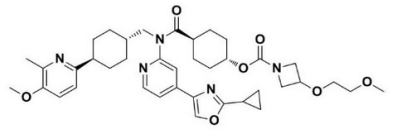
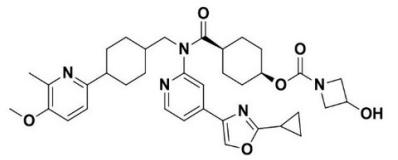
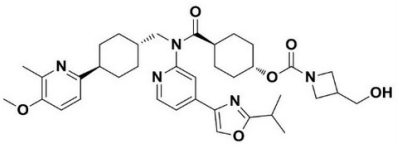
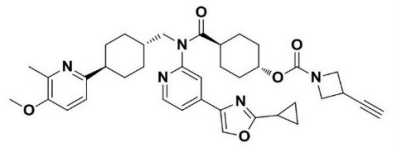
【０９３５】

【表２６－１５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.87		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	672.6
7.88		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-シアノアゼチジン-1-カルボン酸塩	653.6
7.89		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	642.5
7.90		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	656.5
7.91		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	686.6
7.92		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	671.6

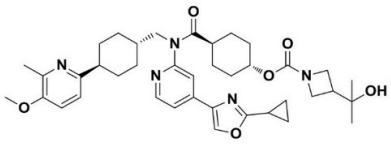
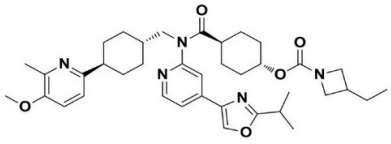
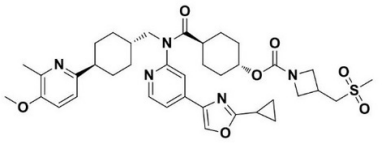
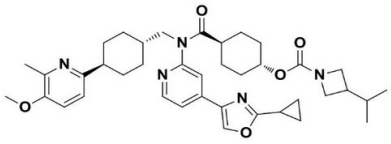
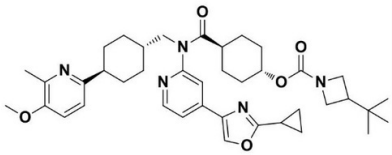
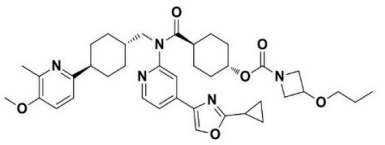
【０９３６】

【表２６－１６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.93		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-メトキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	658.6
7.94		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	644.5
7.95		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン-1-カルボン酸塩	702.6
7.96		4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル- シス-3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	644.5
7.97		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	660.4
7.98		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ethynyl アゼチジン-1-カルボン酸塩	652.6

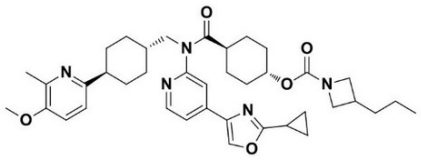
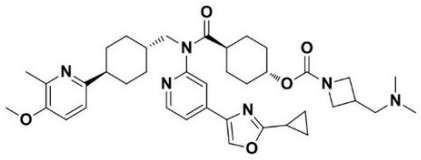
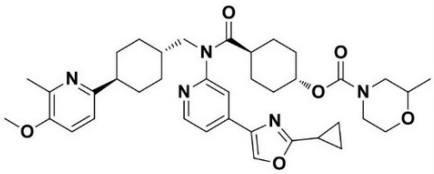
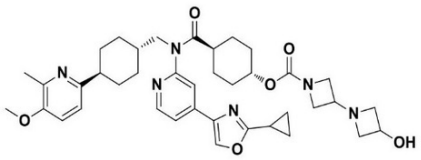
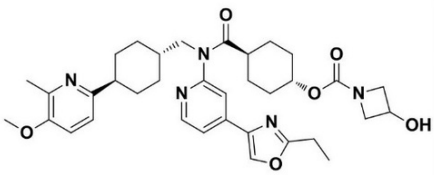
【０９３７】

【表２６－１７】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.99		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	686.6
7.100		トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-エチルアゼチジン-1-カルボン酸塩	658.5
7.101		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((メチルスルホニル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	720.5
7.102		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-イソプロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩	670.5
7.103		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(tert-ブチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	684.5
7.104		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-プロポキシアゼチジン-1-カルボン酸塩	686.5

【０９３８】

【表２６－１８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
7.105		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-プロピルアゼチジン-1-カルボン酸塩	670.7
7.106		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	685.5
7.107		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 2-メチルモルホリン-4-カルボン酸塩	672.8
7.108[4]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシ-[1,3'-ビアゼチジン]-1'-カルボン酸塩	699.4
7.109		トランス-4-((4-(2-エチルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-ヒドロキシアゼチジン -1-カルボン酸塩	632.3

アシルーイミダゾール形成：[1]溶媒としてのＤＭＦ。カルバマート形成：室温でゆっくり進行した反応物を、数日間撹拌するか、または加熱した（５０－８０℃）；[2]アミンはＴＦＡ塩であった；[3]アミンは二塩酸塩であった；[4]アミンはシュウ酸塩であった。[5]それぞれのメチルエステル（１ＭのＮａＯＨ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、室温）から。[6]それぞれのＢｏｃ保護アミン（CH_2Cl_2中２０％のＴＦＡ）から。

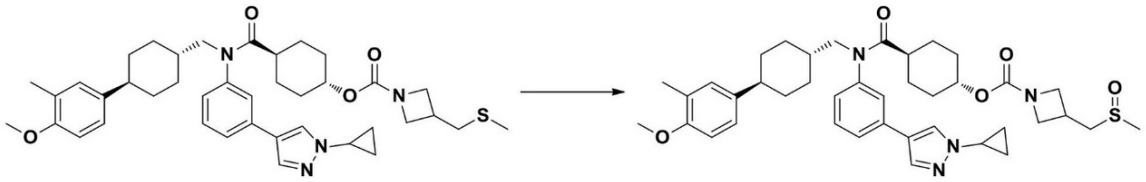
【０９３９】

化合物８

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル３－（（メチルスルフィニル）メチル）アゼチジン－１－カルボン酸塩

【０９４０】

【化１２０】



【０９４１】

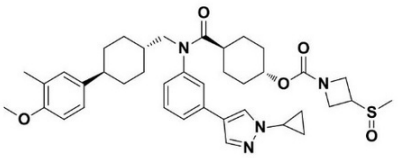
過ヨウ素酸ナトリウム（０．１２ｍＬ、０．４３８ｍｍｏｌ、H_2O中３．５Ｍ）を、０°ＣのＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物４．２８（２００ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。その混合物を室温で夜通し撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機質層を、飽和した$NaHCO_3$水溶液（２×５ｍＬ）およびブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（水（０．０４％のＮＨ４ＯＨ＋１０ｍＭのNH_4HCO_3）／CH_3CN）によって濾精製することで、白色固形物としてトランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル３－（（メチルスルフィニル）メチル）アゼチジン －１－カルボン酸塩（１０５ｍｇ、５１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３４ （ｓ，１Ｈ），７．９４ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｄ，１Ｈ），７．５５ （ｓ，１Ｈ），７．４４ （ｔ，１Ｈ），７．１０ （ｄ，１Ｈ），６．９９－６．９１ （ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７１ （ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２６ （ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９０ （ｍ，２Ｈ），３．８３－３．４３ （ｍ，８Ｈ），３．１３－２．８２ （ｍ，３Ｈ），２．５１ （ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２９ （ｔ，１Ｈ），２．１９－２．０２ （ｍ，４Ｈ），１．８９－１．６３ （ｍ，８Ｈ），１．５５－１．３６ （ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２０ （ｍ，２Ｈ），１．１８－０．８３ （ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：７０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４２】

化合物８について記載される手順に従って、化合物６．３０から下記の化合物を合成した。

【０９４３】

【表２７】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
8.01[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル 3-(メチルスルフィニル)アゼチジン-1-カルボン酸塩	687.5

[1]$NaIO_4$（CH_3OH中０．１５Ｍ）；溶媒としてのＴＨＦの代わりにCH_3OH。

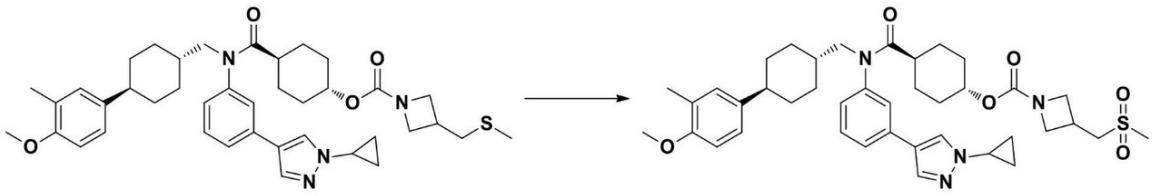
【０９４４】

化合物９

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン －１－カルボン酸塩

【０９４５】

【化１２１】



【０９４６】

メタークロロペルオキシ安息香酸（１１８．５ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ、８５％）を、０°ＣのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中の化合物４．２８（２００．０ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機質層を、飽和したＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×５ｍＬ）で洗浄し、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、逆相分取ＨＰＬＣ（水（０．０４％のＮＨ４ＯＨ＋１０ｍＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって濾精製することで、白色固形物としてトランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－カルボン酸塩（８０．１ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３５ （ｓ， １Ｈ），７．９５ （ｓ， １Ｈ），７．６１ （ｄ， １Ｈ），７．５６ （ｓ， １Ｈ），７．４５ （ｔ， １Ｈ），７．１１ （ｄ， １Ｈ），６．９９－６．９２ （ｍ，２Ｈ），６．８４－６．７３ （ｍ， １Ｈ），４．４０－４．２６ （ｍ， １Ｈ），４．０１－３．９０ （ｍ， ２Ｈ），３．８０－３．４９ （ｍ， ８Ｈ），３．４５（ｄ， ２Ｈ），３．０７－２．９６ （ｍ， １Ｈ），２．９２ （ｓ， ３Ｈ），２．３９－２．２８ （ｍ， １Ｈ），２．１９－２．０４ （ｍ， ４Ｈ），１．８９－１．６５ （ｍ， ８Ｈ），１．５７－１．３８ （ｍ， ３Ｈ），１．３８－１．２２ （ｍ， ２Ｈ），１．１４－０．８２ （ｍ， ８Ｈ）；ＬＣＭＳ：７１７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

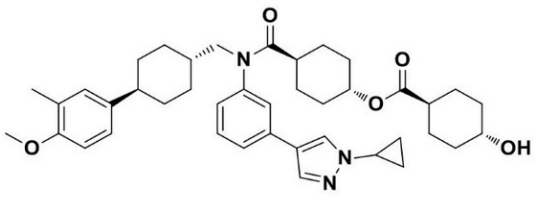
【０９４７】

化合物１０

トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル－トランス－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート

【０９４８】

【化１２２】



【０９４９】

表題化合物を中間体２９．１１の精製中に単離した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．３４ （ｓ， １Ｈ），７．９４ （ｓ， １Ｈ），７．６１（ｄ， １Ｈ），７．５５ （ｓ， １Ｈ），７．４４ （ｔ， １Ｈ），７．１０（ｄ， １Ｈ），６．９４ （ｓ， ２Ｈ），６．７８ （ｄ， １Ｈ），４．５５－４．４４ （ｍ， ２Ｈ），３．７８－３．６９ （ｍ， ４Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ， ２Ｈ），３．３０－３．２５ （ｍ， １Ｈ），２．３９－２．２８ （ｍ，

１Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．６６（ｍ，１２Ｈ），１．５６－１．３９（ｍ，３Ｈ），１．３７－１．２０（ｍ，４Ｈ），１．１４－０．８７（ｍ，１０Ｈ）；ＬＣＭＳ：６６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

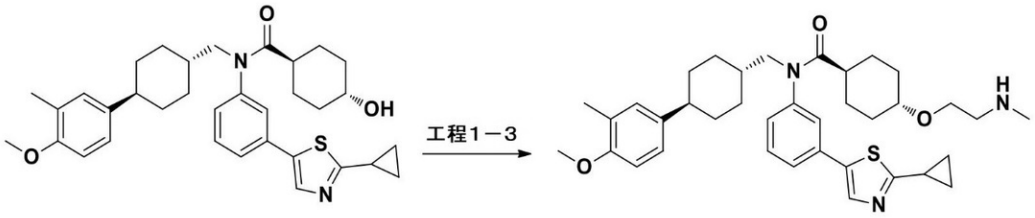
【０９５０】

化合物１１

トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルアミノ）エトキシ）シクロヘキサンカルボキサミド

【０９５１】

【化１２３】



【０９５２】

工程１：トランス－４－アリルオキシ－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０９５３】

水素化ナトリウム（１７８．９ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ、６０％の純度）を、０°ＣのＴＨＦ（２５ｍＬ）中の中間体２６（５００ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。その反応物を、$Ｎ_2$下において０°Ｃで１時間撹拌し、その後、３－ブロモプロプ－１－エン（６４９．５ｍｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、７０°Ｃで夜通し撹拌し、その後、より多くの３－ブロモプロプ－１－エン（６４９．５ｍｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を加えた。該反応物を、７０°Ｃで夜通し撹拌し、水（３０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）を用いて抽出した。有機層を組み合わせ、水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色の油としてトランス－４－（アリルオキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（４２０ｍｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_3$）：δ ７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔ，１Ｈ），７．０４（ｄ，１Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，１Ｈ），５．８６－５．７２（ｍ，１Ｈ），５．１６（ｄ，１Ｈ），５．０５（ｄ，１Ｈ），３．８８（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄ，２Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，６Ｈ），０．９６－０．８４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５９９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５４】

工程２：トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－オキソエトキシ）シクロヘキサンカルボキサミド

【０９５５】

オスミウム酸カリウム（ＶＩ）二水和物（１５３．８ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）およ

び１８－クラウン－６（４４１．３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を、室温のトランス－４－（アリルオキシ）－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）、$NaIO_4$（５３５．７ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１６ｍＬ）、およびH_2O（１０ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を、室温で夜通し撹拌し、水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）を用いて抽出した。組み合わせた有機層を、水（１０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製することで、黄色の油としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－オキソエトキシ）シクロヘキサンカルボキサミド（１３０ｍｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ９．６７ （ｓ，１Ｈ），７．７９ （ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４０ （ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６ （ｍ，１Ｈ），７．１２ （ｄ，１Ｈ），６．９９－６．９３ （ｍ，２Ｈ），６．７４ （ｄ，１Ｈ），４．０５ （ｓ，２Ｈ），３．８０ （ｓ，３Ｈ），３．６３ （ｄ，２Ｈ），３．２９ （ｔ，１Ｈ），２．４６－２．２９ （ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１０ （ｍ，４Ｈ），２．０９－１．９７ （ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７２ （ｍ，５Ｈ），１．７１－１．５８ （ｍ，２Ｈ），１．４４－１．１１ （ｍ，１０Ｈ），１．１０－０．９４ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６０１．４ $[M+H]^+$。

【０９５６】

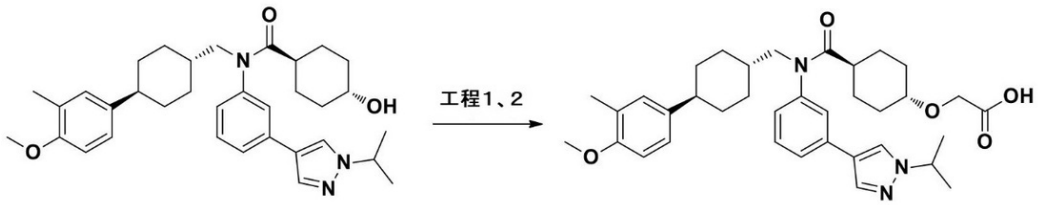
工程３：トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルアミノ）エトキシ）シクロヘキサン カルボキサミド塩酸塩

【０９５７】

酢酸（１０．９ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）を、室温のＤＣＥ（５ｍＬ）中のトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－オキソエトキシ）シクロヘキサンカルボキサミド（１１０ｍｇ、１８３．０９ｕｍｏｌ）およびメタンアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１．８３ｍＬ、３．６６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を、３時間室温で撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１６．４ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、室温で夜通し撹拌し、飽和した$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、CH_2Cl_2（５×２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ）／CH_3CN）によって精製することで、黄色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２－（メチルアミノ）エトキシ）シクロヘキサン カルボキサミド塩酸塩（２５．６ｍｇ、２１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：δ ８．８９－８．７８ （ｍ，２Ｈ），８．１４ （ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５８ （ｍ，２Ｈ），７．５８－７．４７ （ｍ，１Ｈ），７．２８ （ｄ，１Ｈ），６．９８－６．９０ （ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７６ （ｍ，１Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），３．６４－３．５１ （ｍ，４Ｈ），３．２２ （ｔ，１Ｈ），２．９９－２．６２ （ｍ，２Ｈ），２．４９－２．４２ （ｍ，４Ｈ），２．３３ （ｔ，１Ｈ），２．１２－２．０７ （ｍ，４Ｈ），１．９５ （ｄ，２Ｈ），１．８０－１．６３ （ｍ，６Ｈ），１．５１－１．３６ （ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１ （ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１３ （ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９７ （ｍ，４Ｈ），０．８７－０．７３ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１６．４ $[M+H]^+$。

【０９５８】

化合物１２
２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸
【０９５９】
【化１２４】



【０９６０】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸塩
【０９６１】
ｔｅｒｔ－ブチルアンモニウム臭化物（２９．６ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を、室温の中間体２９．１２（５００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸（８９６．８ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（４ｍＬ、H_2O中５０％）、およびトルエン（１０ｍＬ）の混合物に加えた。反応物を、９０°Ｃに加熱し、夜通し撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）に注ぎ、その後、CH_2Cl_2（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５０／５０）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸塩（４００ｍｇ、６５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．９４ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４－７．５８ （ｍ， １Ｈ）， ７．５５ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｔ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， １Ｈ）， ６．９７－６．８９ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８２－６．７４ （ｍ， １Ｈ）， ４．５８－４．４２ （ｍ， １Ｈ）， ３．９４－３．８６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６５－３．４５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２３－３．１０ （ｍ， １Ｈ）， ２．４０－２．３０ （ｍ， １Ｈ）， ２．１４－２．０２ （ｍ， ４Ｈ）， １．９６－１．８５ （ｍ， ２Ｈ）， １．８０－１．６３ （ｍ， ６Ｈ）， １．４７－１．４１ （ｍ， ９Ｈ）， １．３８ （ｓ， ９Ｈ）， １．３２－１．２３ （ｍ， ２Ｈ）， １．０８－０．９６ （ｍ， ２Ｈ）， ０．８４－０．６７ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５８．５ $[M+H]^+$。
【０９６２】
工程２：２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸
【０９６３】
ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸塩（４００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、およびＨＣｌの混合物を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ）－ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物を得た。該固形物を、H_2O

（３ｍＬ）中に溶解し、ＮａＯＨ（１Ｍ）を用いてｐＨ＝９に調節し、室温のＨＣｌ（１Ｍ）を用いてｐＨ＝６に調節し、室温で１０分間撹拌し、濾過し、その後、真空下で乾燥させることで、白色固形物として２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）オキシ）酢酸（２００ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １３．４４－１２．２５ （ｍ， １Ｈ）， ８．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．９４ （ｓ， １Ｈ）， ７．６１ （ｄ， １Ｈ）， ７．５５ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｔ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， １Ｈ）， ７．００－６．９１ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８４－６．７４ （ｍ， １Ｈ）， ４．５８－４．４２ （ｍ， １Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６５－３．４２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２５－３．１３ （ｍ， １Ｈ）， ２．４０－２．２４ （ｍ， １Ｈ）， ２．１７－２．０５ （ｍ， ４Ｈ）， １．９７－１．８５ （ｍ， ２Ｈ）， １．８１－１．６０ （ｍ， ６Ｈ）， １．４８－１．２４ （ｍ， １１Ｈ）， １．１３－０．９６ （ｍ，２Ｈ）， ０．８５－０．６６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

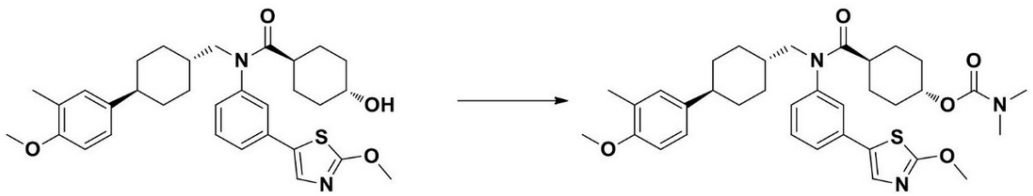
【０９６４】

化合物１３

トランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル ジメチルカルバメート

【０９６５】

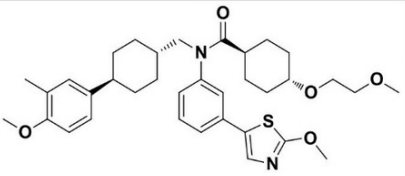
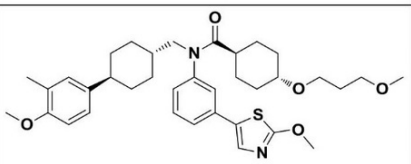
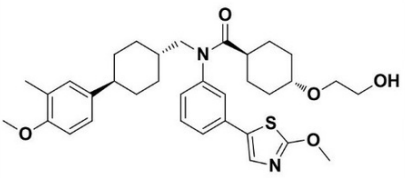
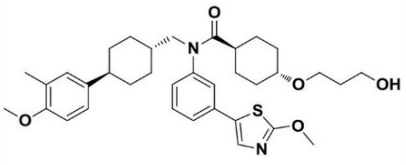
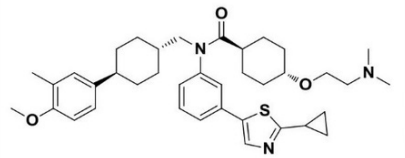
【化１２５】



【０９６６】

中間体２２（２００ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）を、０°ＣのＴＨＦ（５．０ｍＬ）中に溶解した。水素化ナトリウム（６０％の純度、４３．７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を、０°Ｃで加えた。溶液を０°Ｃで０．５時間撹拌した。ＴＨＦ（５．０ｍＬ）中のジメチルカルバミン酸クロリド（４７．０ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。該溶液を、６０°Ｃで夜通し撹拌し、飽和したNH_4Cl（１０ｍＬ）でクエンチし、その後、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）を用いて抽出した。有機物を、ブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、初めにＲＰ－ＨＰＬＣ［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＭｅＣＮ］によって、その後、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製することで、白色固形物としてトランス－４－（（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）ジメチルカルバメート（３１．１ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ７．７４ （ｓ， １Ｈ），７．４４－７．５４ （ｍ， ３Ｈ），７．２３ （ｄ， １Ｈ），６．９１－６．９３ （ｍ， ２Ｈ），６．７６ （ｄ， １Ｈ），４．３２－４．３３ （ｍ， １Ｈ），４．０４ （ｓ， ３Ｈ），３．６９ （ｓ， ３Ｈ），３．５４ （ｓ， ２Ｈ），２．７１ （ｓ， ６Ｈ），２．３０－２．３１ （ｍ， １Ｈ），２．０６－２．０８ （ｍ， ４Ｈ），１．８２－１．８３ （ｍ， ２Ｈ），１．７１－１．７３ （ｍ，６Ｈ），１．４０－１．５３ （ｍ， ３Ｈ），１．２０－１．３２ （ｍ， ２Ｈ），０．９０－１．０８ （ｍ， ４Ｈ）；ＬＣＭＳ：５３１．３ ［Ｍ－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２］$^{+}$。

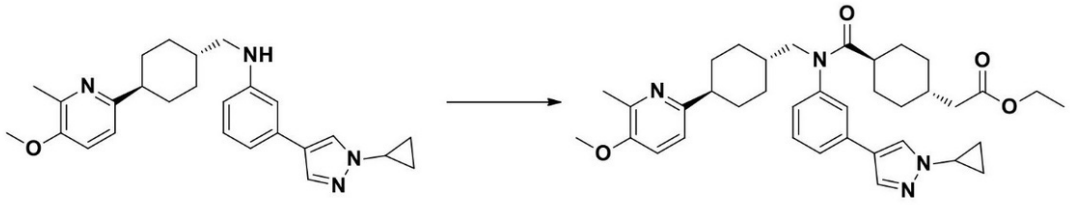
【０９６７】
中間体１３について記載された手順に従って、適切な中間体および適切なハロゲン化アルキルから以下の化合物を合成した。
【０９６８】
【表２８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
13.01		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-メトキシエトキシ)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	607.3
13.02		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メトキシプロポキシ)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	621.3
13.03[2,3]		トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	593.4
13.04[4]		トランス-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-N-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	607.3
13.05[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	630.5

[1]６５℃で加熱された；[2]７０℃で加熱された；[3]ＴＨＰ保護ブロモーアルコール、脱保護（ｐ－ＴｓＯＨ・H_2O、CH_2Cl_2、CH_3OH、室温、３時間）から；[4]２－（３－ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン、ｎＢｕ４ＮＢｒ、ＫＯＨ、トルエン、室温、夜通し；その後、追加のＫＯＨ、室温、夜通し；その後、脱保護（ｐ－ＴｓＯＨ・H_2O、CH_2Cl_2、CH_3OH、室温、３時間）。

【０９６９】
化合物１４
エチル－２－（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩
【０９７０】

【化１２６】



【０９７１】

CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の中間体１４．２８（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびトランス－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）シクロヘキサンカルボキシル酸（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）中に溶解した。ピリジン（４０μＬ、０．４９ｍｍｏｌ））、続いて、１－プロピルホスホン酸環状無水物（CH_2Cl_2中５０重量％；９０μＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を室温の反応物に加えた。反応物を室温で夜通し撹拌し、その後、４０°Ｃで３．５時間加熱した。追加の１－プロピルホスホン酸環状無水物（CH_2Cl_2中５０重量％；３μＬ、０．００６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を～７時間４０°Ｃで加熱し、その後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機物を水（２０ｍＬ）で洗浄し、飽和した$NaHCO_3$（２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中２０－７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、オフホワイトの泡としてエチル２－（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（５－メトキシ－６－メチルピリジン－２－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（４７ｍｇ、６４％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３４ （ｓ， １Ｈ），７．９３ （ｓ， １Ｈ），７．５９ （ｄ， １Ｈ），７．５３ （ｓ， １Ｈ），７．４３ （ｔ， １Ｈ），７．１９ （ｄ， １Ｈ），７．０８ （ｄ， １Ｈ），６．９８ （ｄ， １Ｈ），３．９９ （ｑ， ２Ｈ），３．７９－３．７０ （ｍ， ４Ｈ），３．６７－３．４６ （ｍ， ２Ｈ），２．２９ （ｓ， ３Ｈ），２．１３－２．０１ （ｍ， ３Ｈ），１．８２－１．７２ （ｍ， ４Ｈ），１．７０－１．５１ （ｍ， ５Ｈ），１．４８－１．３０ （ｍ， ５Ｈ），１．１７－０．９５ （ｍ，１０Ｈ），０．７０－０．５６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１３．６ $[M+H]^+$。

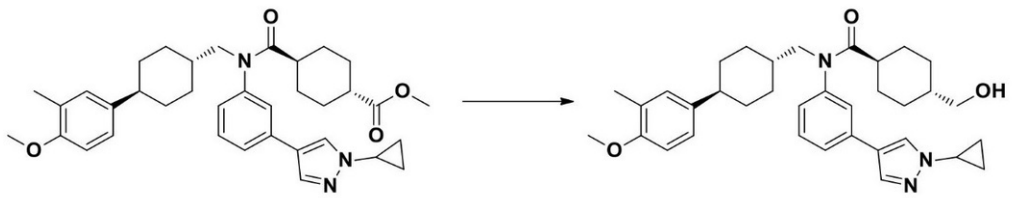
【０９７２】

化合物１５

トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０９７３】

【化１２７】



【０９７４】

水素化ホウ素ナトリウム（３５ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を、化合物１８．１３（５０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、およびＴＨＦ（２ｍＬ）の混合物に加えた。該混合物を、室温で２５時間撹拌し、８０°Ｃで２時間加熱し、室温に冷却し、その後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。有機質層を洗浄し（２

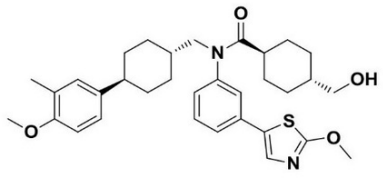
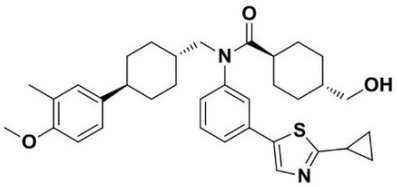
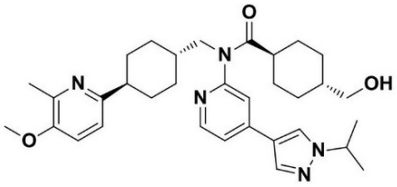
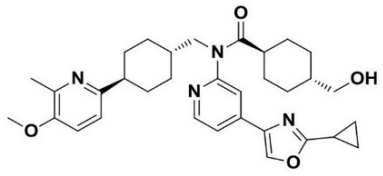
×２０ｍＬの飽和したＮａＨＣＯ$_3$、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０－５％のＣＨ$_3$ＯＨ）で精製することで、白色泡としてトランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（４１ｍｇ、８６％）得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５－７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　（ｔ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　１Ｈ），　６．９７－６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８０－６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２６　（ｔ，　１Ｈ），　３．７７－３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６５－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．０７　（ｔ，　２Ｈ），　２．３８－２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　（ｓ，　３Ｈ），　２．０７－２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０－１．５７　（ｍ，　８Ｈ），　１．４７－１．１８　（ｍ，　６Ｈ），　１．１１－０．９５　（ｍ，　６Ｈ），　０．６２－０．４６　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９７５】

化合物１５について記載された手順に従って、適切なメチルエステルから下記の化合物体を合成した。

【０９７６】

【表２９】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
15.01[1]		トランス-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	563.5
15.02[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	573.5
15.03[2]		トランス-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	560.3
15.04[3]		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	587.6

[1]６０℃で１時間、７０℃で４時間、その後、８０℃で１時間加熱された；[2]８０℃で夜通し加熱された；[3]８０℃で５時間加熱され、追加の$NaBH_4$が追加され、その後、８℃で１時間加熱された。

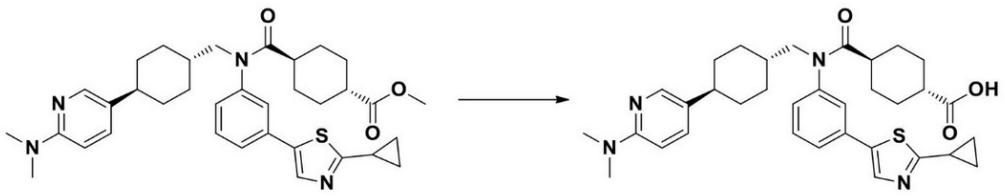
【０９７７】

化合物１６

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸

【０９７８】

【化１２８】



【０９７９】

水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、０．３ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を、室温の化合物１８．０８（３７ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）、およびCH_3OH（０．３ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を、４．５時間撹拌し、その後、２０ｍＬの飽和し

たＮＨ$_4$Ｃｌおよび０．３ｍＬの１ＮのＨＣｌの混合物に注いだ。該混合物をＥｔＯＡｃを用いて抽出した。追加の１ＮのＨＣｌ（０．２ｍＬ）を、ｐＨ５～３になるように水層に加えた。水層をもとのＥｔＯＡｃを用いて抽出し、その後、ＥｔＯＡｃ層を２０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。化合物を水層および有機質層の両方において観察した。水層を１ＮのＮａＯＨでｐＨ～６になるまで塩基化し、濃縮した残留物に加え、その後、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）を用いて抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮することで、オフホワイト泡としてトランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸（３３ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １２．００ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８２ （ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４８ （ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２４ （ｍ，１Ｈ），６．７５－６．６７ （ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．０２ （ｓ，６Ｈ），２．４７－２．４１ （ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３１ （ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０４ （ｍ，２Ｈ），１．８６－１．６５ （ｍ，８Ｈ），１．５１－１．３６ （ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２６ （ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１１ （ｍ，２Ｈ），１．１１－０．８７ （ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：５８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

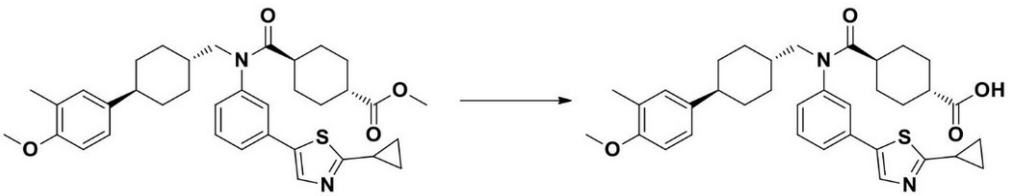
【０９８０】

化合物１７

トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸

【０９８１】

【化１２９】



【０９８２】

水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、１．２５ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を、室温の化合物１８．０６（１５３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＣＨ$_3$ＯＨ（１．２５ｍＬ）、およびＴＨＦ（２．５０ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を２時間撹拌し、濃縮し、２ｍＬの水で希釈し、その後、１．３ｍＬの１ＮのＨＣｌで０°Ｃで酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃを用いて抽出した。有機物を３０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、高真空上で夜通し乾燥させることで、オフホワイトの泡としてトランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸（１４２ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．９９ （ｓ，１Ｈ），８．１０ （ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５６ （ｍ，２Ｈ），７．５２ （ｔ，１Ｈ），７．３１－７．２４ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１ （ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７４ （ｍ，１Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），３．６２－３．４９ （ｍ，２Ｈ），２．４－２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２８ （ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０３ （ｍ，５Ｈ），１．８６－１．６４ （ｍ，８Ｈ），１．５０－１．３６ （ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２４ （ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１１ （ｍ，２Ｈ），

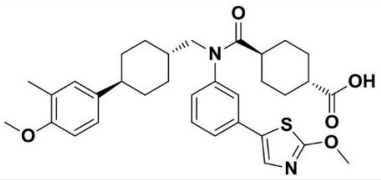
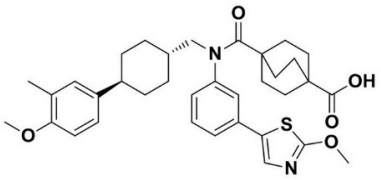
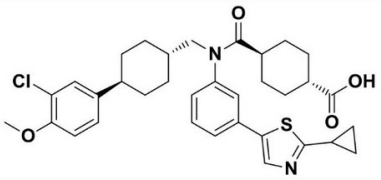
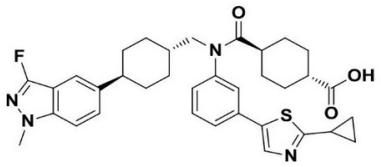
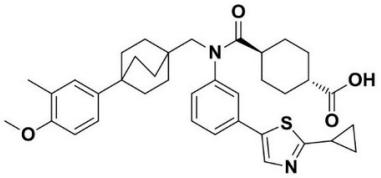
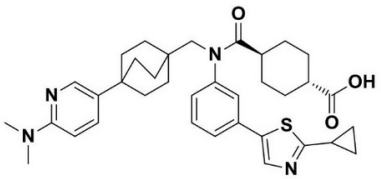
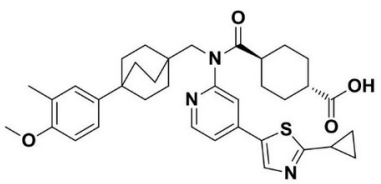
１．１１－０．８７　（ｍ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ：５８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８３】

化合物１６および１７について記載された手順に従って、適切なエステル中間体から下記の化合物体を化合物した。

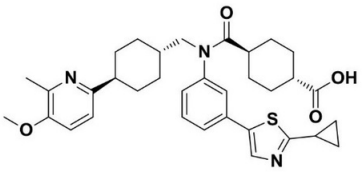
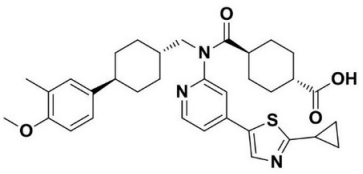
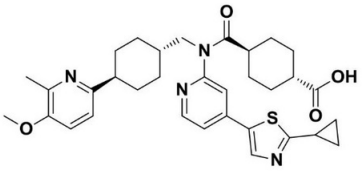
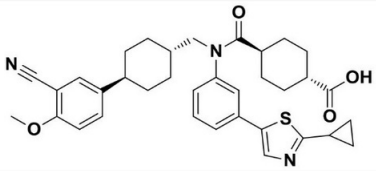
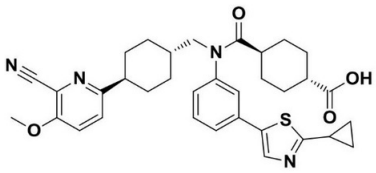
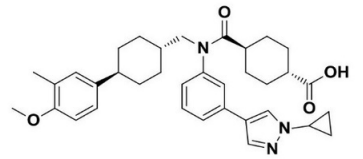
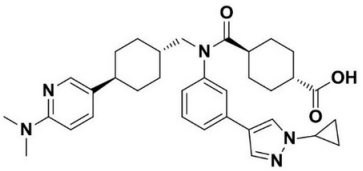
【０９８４】

【表３０－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
17.01[4]		トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	577.3
17.02[4]		4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸	603.5
17.03[4]		トランス-4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	607.3
17.04		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	615.4
17.05[4]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	613.4
17.06		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	613.4
17.07[1,5]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	614.4

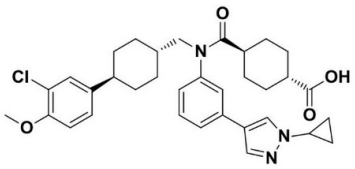
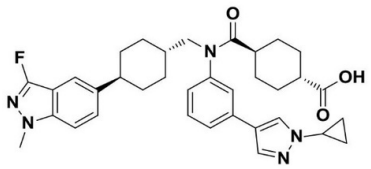
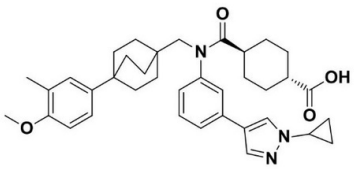
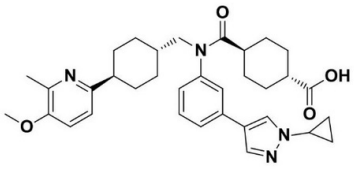
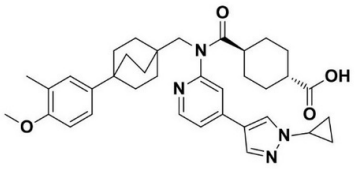
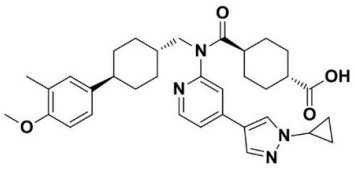
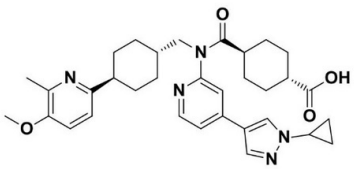
【０９８５】

【表３０－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
17.08[1]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	588.4
17.09[1]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	588.5
17.10[1]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	589.4
17.11[2]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	598.3
17.12[2]		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	599.6
17.13[6]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	570.4
17.14[3]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	570.5

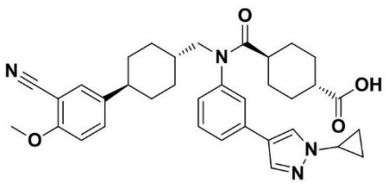
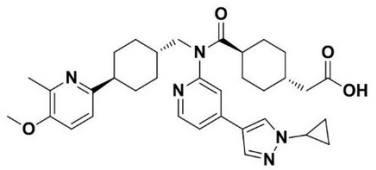
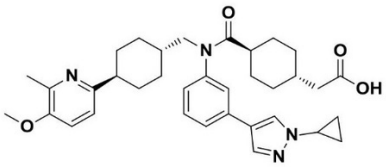
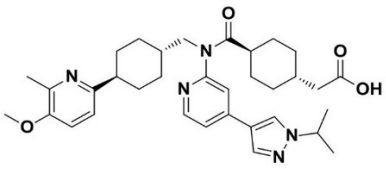
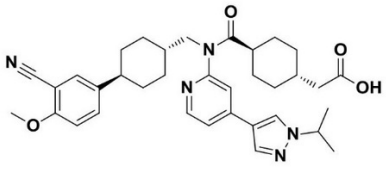
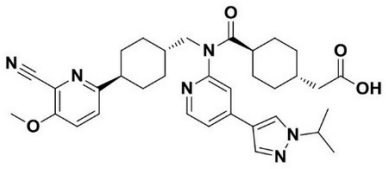
【０９８６】

【表３０－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
17.15[4]		トランス-4-(((トランス-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	590.3
17.16		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(3-フルオロ-1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	598.3
17.17[4]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	596.4
17.18		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	571.5
17.19[2]		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	597.5
17.20		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	571.5
17.21[3,6]		トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	572.5

【０９８７】

【表３０－４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
17.22[2]		トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	581.5
17.23[4]		2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	586.4
17.24[4]		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	585.5
17.25[6]		2-(トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	588.5
17.26[3]		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	598.5
17.27[3]		2-(トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	599.5

代替的条件：[1]ＴＨＦ／CH_3OH（１：１）；[2]ＬｉＯＨ・H_2O、ＴＨＦ、０℃～室温、２時間。単離バリエーション：[3]抽出の前にｐＨ＝６に酸性化された；[4]シリカゲルクロマトグラフィーによって精製された；[5]逆相ＨＰＬＣによって精製された；[6]ｐＨ調節後に水溶液の濾過によって固形物として単離された。

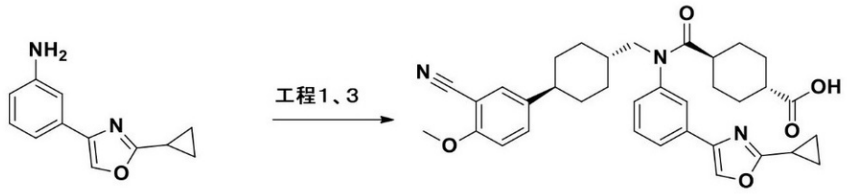
【０９８８】

化合物１８

トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸

【０９８９】

【化１３０】



【０９９０】

工程１：５－（トランス４－（（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－メトキシベンゾニトリル

【０９９１】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４３６ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を、N_2下において０℃の中間体３．０５（２００ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、中間体８．０１（１６５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、およびＤＣＥ（２０ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を夜通し撹拌し、飽和した$NaHCO_3$（３０ｍＬ）に注ぎ、CH_2Cl_2（３×３０ｍＬ）を用いて抽出した。組み合わせた有機質層を洗浄し（３０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１７／３）で精製することで、黄色油として５－（トランス－４－（（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－メトキシベンゾニトリル（２５０ｍｇ、６６％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，１Ｈ），６．５６（ｄ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｄ，２Ｈ），２．５０－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．１０－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９９２】

工程２：トランス－メチル－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボキシラート

【０９９３】

中間体１９．０４（トルエン中２０ｍＬ、１．８７ｍｍｏｌ）を、N_2下において０℃の５－（トランス－４－（（（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－メトキシベンゾニトリル（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．７６ｍＬ、９．３６ｍｍｏｌ）、および乾燥CH_2Cl_2（１０ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を、室温に温め、夜通し撹拌し、飽和した$NaHCO_3$（３０ｍｌ）に注ぎ、その後、CH_2Cl_2（３×３０ｍＬ）を用いて抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝４／１）で精製することで、黄色油としてトランス－メチル－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボキシラート（１９０ｍｇ、５２％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２３

（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９３－１．７６　（ｍ，７Ｈ），　１．６６－１．５６　（ｍ，　５Ｈ），　１．４８－１．４３　（ｍ，　１Ｈ），１．３３－１．３０　（ｍ，　２Ｈ），　１．２２－１．１１　（ｍ，　６Ｈ），　１．１１－１．０４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９４】

工程３：トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸

【０９９５】

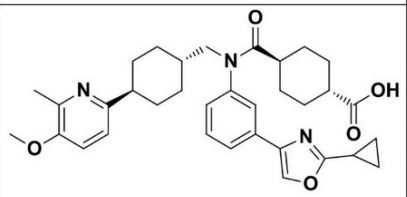
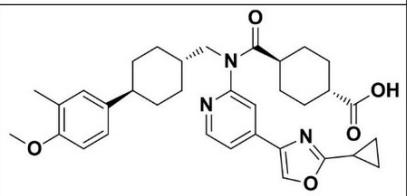
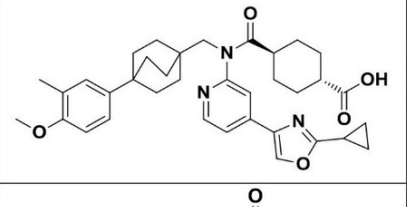
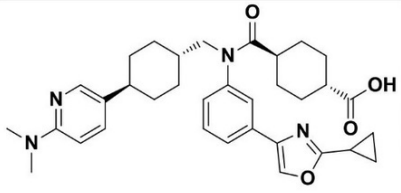
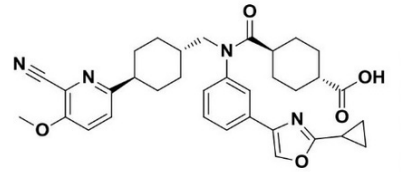
水酸化リチウム一水和物（１６９ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのトランス－メチル－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボキシラート（３００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）、およびH_2O（５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温に温め、夜通し撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去し、該混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈した。該混合物を濃縮して水（５ｍＬ）を除去し、その後、塩酸（１Ｍ）を０°Ｃで溶液に加えた（ｐＨ＝６）。結果として生じる固形物を濾過によって集め、氷H_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させた。該固形物を逆相ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ）／CH_3CN）によって精製することで、白色固形物としてトランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボン酸（１３０ｍｇ、４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１１．９５　（ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３－７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　（ｄ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　１Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　３．５６　（ｄ，　２Ｈ），　２．４５－２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９－２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０－２．０７　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１－１．７２　（ｍ，　６Ｈ），　１．６９－１．６６（ｍ，　２Ｈ），　１．４６－１．３１　（ｍ，　５Ｈ），　１．０７－１．０４　（ｍ，４Ｈ），　１．００－０．９９　（ｍ，　２Ｈ），　０．９８－０．８８　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９９６】

化合物１８について記載された手順に従って、適切な中間体から以下の化合物体を合成した。

【０９９７】

【表３１】

Cmpd	構造	名称	[M+H]$^+$
18.01[1,2]		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	572.5
18.02[1]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	572.5
18.03[3]		トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	598.5
18.04		トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	571.4
18.05		トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボン酸	583.4

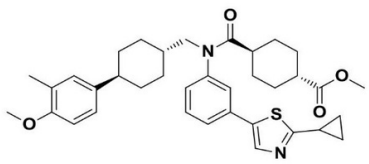
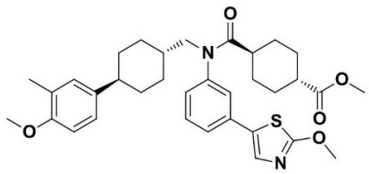
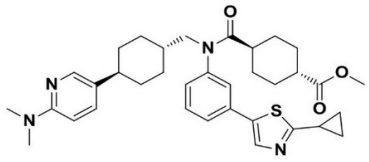
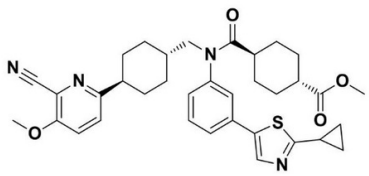
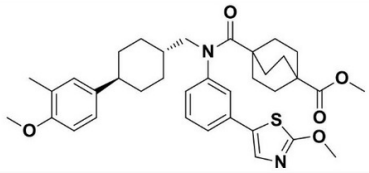
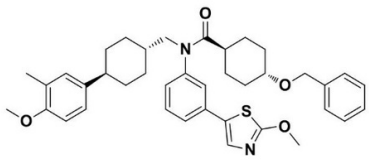
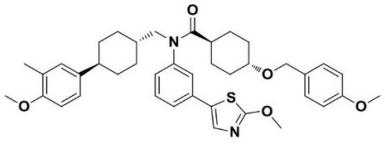
代替的条件：工程２：[1]塩基はＥｔ１Ｎであった；単離バリエーション：[2]シリカゲルクロマトグラフィーによって精製された；[3]H_2Oですすいで固形物から濾過した（さらなる精製なし）。

【０９９８】

化合物１８の工程１＆２について記載された手順に従って、適切な中間体から次の化合物を合成した。

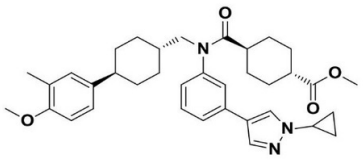
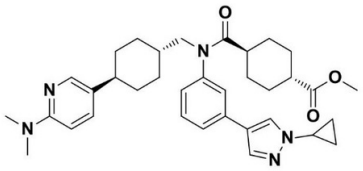
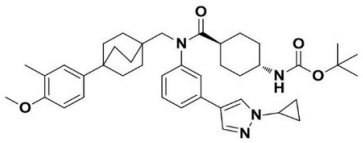
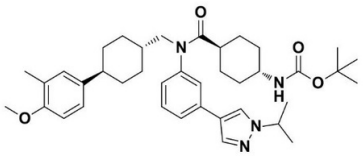
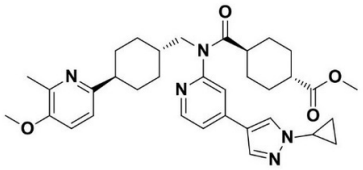
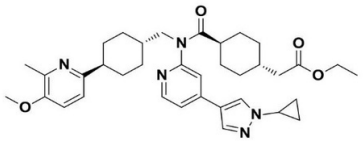
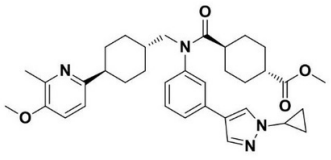
【０９９９】

【表３２－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
18.06[2]		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	601.4
18.07		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	591.4
18.08		トランス-メチル 4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	601.4
18.09		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	613.5
18.10[2,5]		メチル 4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸塩	617.4
18.11		トランス-4-(ベンジルオキシ)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	639.5
18.12		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)-N-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	669.4

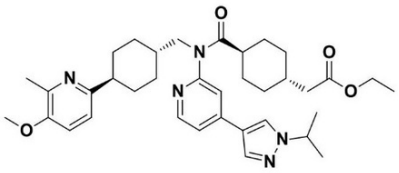
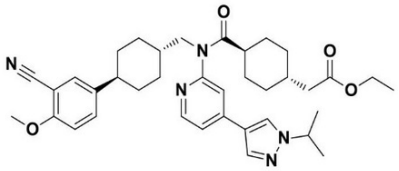
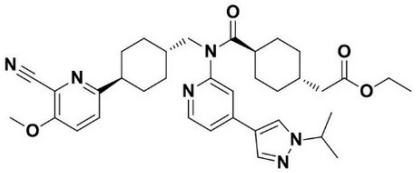
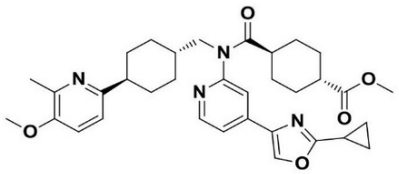
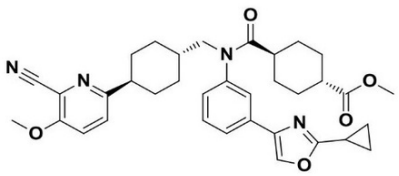
【１０００】

【表３２－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
18.13[2]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	584.5
18.14[2]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	584.6
18.15		*tert*-ブチル (4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)トランス-カルバメート	667.4
18.16		*tert*-ブチル (トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	665.5 M+Na
18.17[3]		トランス-メチル 4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	586.6
18.18[3]		エチル 2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸塩	614.6
18.19[2]		トランス-メチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	585.5

【１００１】

【表３２－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
18.20[4]		エチル 2-(トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸塩	616.5
18.21[3]		エチル 2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸塩	626.5
18.22[3]		エチル 2-(トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸塩	627.5
18.23[1,4]		トランス-メチル 4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	587.7
18.24		トランス-メチル 4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	597.4

代替的条件：工程１：[1]溶媒はCH_2Cl_2であった；工程２：[2]溶媒はCH_2Cl_2であった；[3]ＤＭＡＰ、ピリジン８０℃；[4]ＤＭＡＰ、Et_3N、トルエン、８０℃、２時間。[5]５０℃、夜通し。

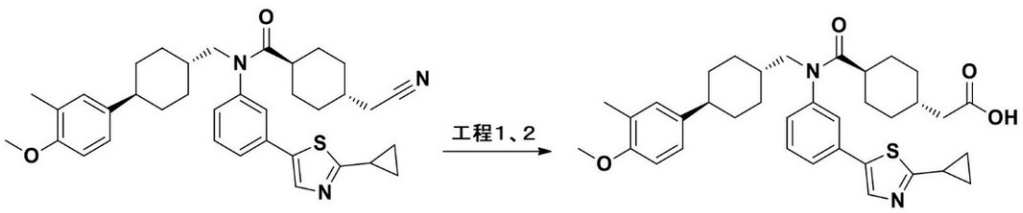
【１００２】

化合物１９

２－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸

【１００３】

【化１３１】



【１００４】

工程１：メチル２－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩

【１００５】

中間体２１．２２（４５０ｍｇ、０．７７３ｍｍｏｌ）およびＣＨ$_3$ＯＨ中のＨＣｌ（４Ｍ、１００ｍＬ、０．４ｍｏｌ）の混合物を、室温で夜通し撹拌し、その後、６５°Ｃに１０時間加熱した。該混合物を、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、その後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機質層を、飽和したＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲル（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５／１）でのクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物としてメチル２－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（２７０．２ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｔ，１Ｈ），７．１１（ｄ，１Ｈ），７．０１－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，５Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．６２（ｍ，１１Ｈ），１．４５－１．２５（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．０８（ｍ，６Ｈ），０．８２－０．６８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１００６】

工程２：２－（（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸

【１００７】

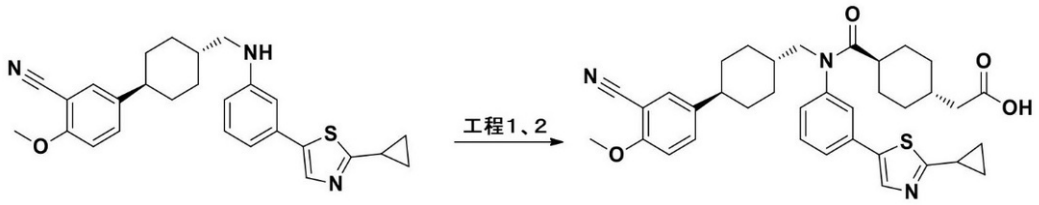
水酸化リチウム一水和物（２７３ｍｇ、６．５１ｍｍｏｌ）を、室温のメチル２－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（２００．２ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（６ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（６ｍＬ）の溶液に加えた。該混合物を室温で夜通し撹拌した。有機溶媒を減圧下で取り除き、水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を用いて抽出した。該水層を３ＭのＨＣｌでｐＨ＝１に調節し、その後、濾過した。ケーキを真空によって乾燥させて、白色固形物として２－（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸（１６６．９ｍｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １１．９６（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），７．０３－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．６５（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｄ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１８－０．９３（ｍ，６Ｈ），０．７１－０．５２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１００８】

化合物２０

２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸

【１００９】
【化１３２】



【１０１０】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩
【１０１１】
ピリジン（１．２５ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を、N_2下において０°ＣのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）中の中間体１４．１０（２００ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、その後、中間体１９．０６（７．７ｍＬのトルエン溶液（３．８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、夜通し撹拌し、飽和した水溶液に注いだ。ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）、その後、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１→５／１）によって精製することで、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（１５０ｍｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，１Ｈ），７．４５（ｔ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３２－２．３０（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｄ，２Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１２（ｍ，５Ｈ），０．８０－０．６６（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６６８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１０１２】
工程２：２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸
【１０１３】
ｔｅｒｔ－ブチル２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（１５０ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（４Ｍ、５０ｍＬ）中のＨＣｌの混合物を、室温で１時間撹拌し、乾燥するまで濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのＨＣｌ）／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって精製することで、白色固形物としての。２－（トランス－４－（（（トランス－４－（３－シアノ－４－メトキシフェニル）シクロヘキシル）メチル）（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸（６０ｍｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １２．１３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．４６（ｍ，５Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）

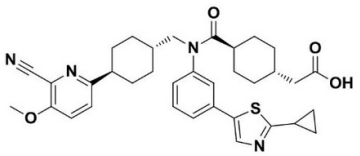
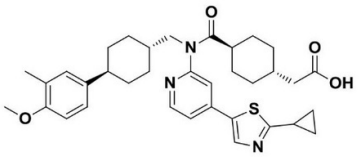
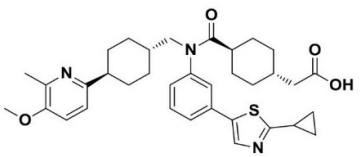
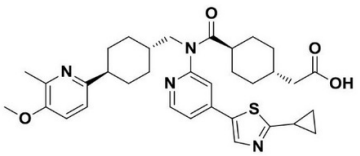
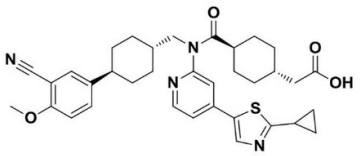
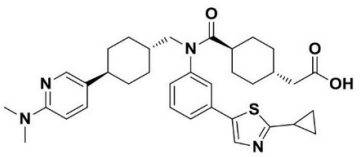
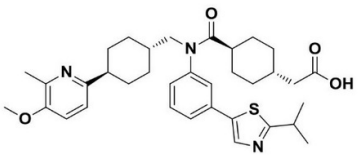
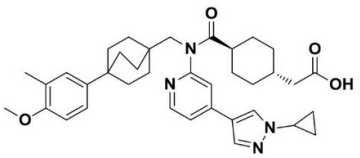
，３．６５－３．５０（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄ，２Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．１９－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．７３－０．５５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０１４】

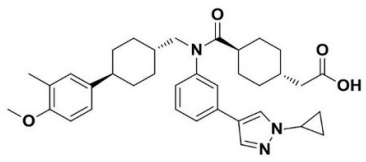
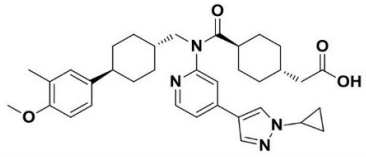
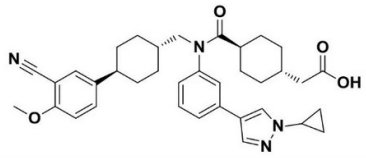
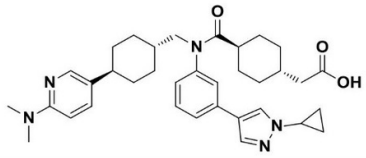
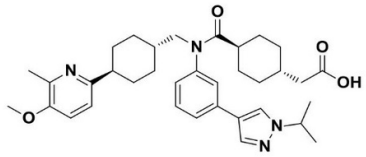
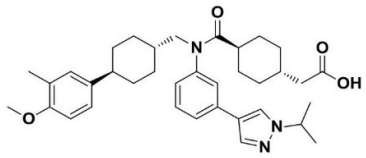
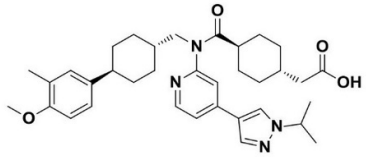
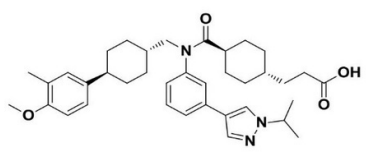
化合物２０について記載される手順に従って、適切な中間体から下記の化合物体を合成した。

【１０１５】

【表３３－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
20.01		2-(トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	613.5
20.02[2]		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	602.3
20.03[3]		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	602.4
20.04[1]		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	603.5
20.05		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	613.3
20.06[5]		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	601.4
20.07		2-(トランス-4-((3-(2-イソプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	604.5
20.08[1]		トランス-2-(4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	611.5

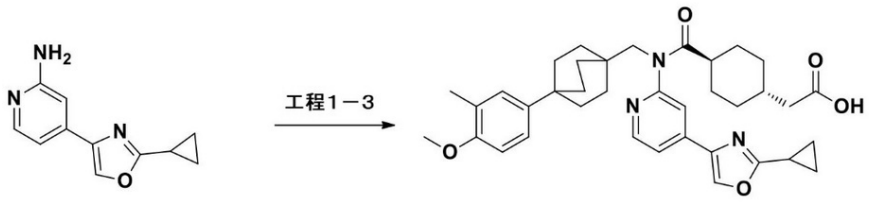
【１０１６】
【表３３－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
20.09[4]		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	584.6
20.10[2]		2-(トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	585.5
20.11		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	595.6
20.12[5]		2-(トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	584.6
20.13		2-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	587.5
20.14		2-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	586.6
20.15		2-(トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	587.5
20.16		3-(トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)プロパン酸	600.4

代替的条件：工程１：[1]塩基はＥｔ１Ｎであった；[2]ピリジン、ＤＭＡＰ、５０－８０℃；[3]ピリジンのみ（CH_2Cl_2はない）中のアミン；工程２：[4]ＥｔＯＡｃ（４Ｍ）中のＨＣｌ；５　CH_2Cl_2中のＴＦＡ。

【１０１７】
化合物２１
トランス－２－（４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸
【１０１８】

【化１３３】



【１０１９】

工程１：４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）ピリジン－２－アミン

【１０２０】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６５８ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）を、０℃の中間体１０（３１２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、中間体５（４０１ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、およびＤＣＥ（５ｍＬ）の溶液にゆっくり加えた。混合物を室温に温め、５時間撹拌し、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。混合した有機質層を、洗浄し（２×２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１→５／１）で精製することで、黄色油として４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（２５４ｍｇ、３５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．０５（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，２Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｄ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，６Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，６Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：４４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０２１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル－２－（トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩

【１０２２】

中間体１９．０６（トルエン中５ｍＬ、０．７０１ｍｍｏｌ）を、室温の４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）－Ｎ－（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）ピリジン－２－アミン（１３６ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）、Et_3N（１５５ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（５ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を１時間室温に温め、２時間撹拌し、H_2O（５０ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。混合した有機質層を洗浄し（１００ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２０／１→５／１）で精製することで、無色油としてｔｅｒｔ－ブチル－２－（トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（１５５ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ８．５０（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７６－６．６９（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，５Ｈ），

２．４０－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６６（ｍ，１２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．０６（ｍ，４Ｈ），０．８０－０．７１（ｍ，２Ｈ）。

【１０２３】

工程３：２－（トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸

【１０２４】

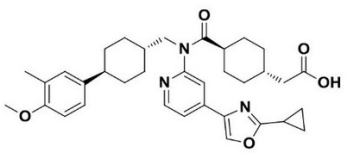
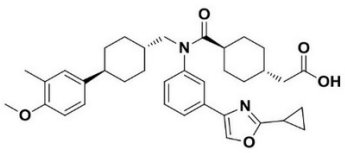
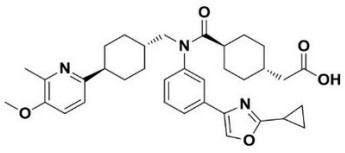
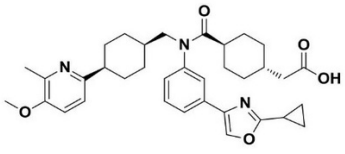
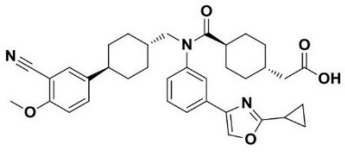
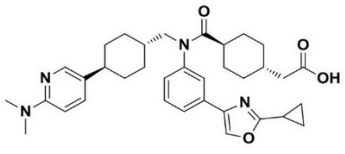
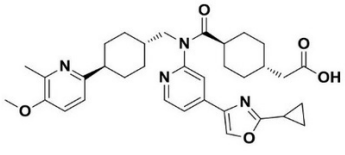
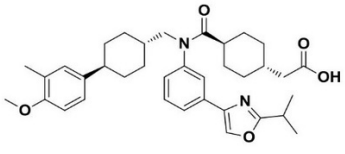
塩化水素（ジオキサン中８Ｍ、１００ｍＬ、８００ｍｍｏｌ）を、５℃のｔｅｒｔ－ブチル－２－（トランス－４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸塩（１２５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）およびジオキサン（１０ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温に温め、１時間撹拌し、その後、濃縮した。残留物をＲＰ－ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ）／CH_3CN）によって精製することで、黄色固形物としてトランス－２－（４－（（４－（２－シクロプロピルオキサゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）（（４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）酢酸（４３ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．０１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，１Ｈ），７．０５－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），３．８１－３．６２（ｍ，５Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄ，２Ｈ），１．７８－１．５１（ｍ，１１Ｈ），１．４８－１．２４（ｍ，８Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．７０－０．６７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０２５】

化合物２１について記載される手順に従って、適切な中間体から以下の化合物体を合成した。

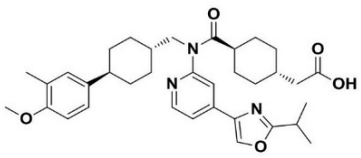
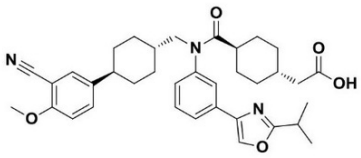
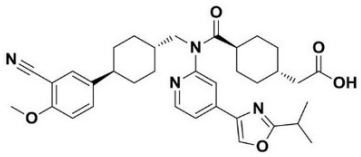
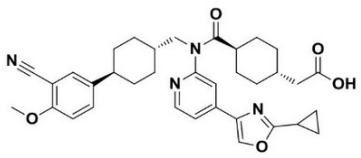
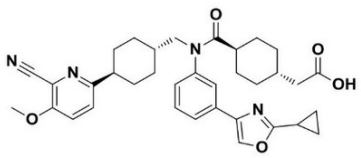
【１０２６】

【表３４－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
21.01		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	586.5
21.02[1,2]		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	585.5
21.03		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	586.5
21.04[3]		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((シス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	586.6
21.05[1]		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	596.5
21.06[1]		2-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	585.5
21.07[1]		2-(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	587.5
21.08[1]		2-(トランス-4-((3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	587.4

【１０２７】

【表３４－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
21.09[1]		2-(トランス-4-((4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	588.4
21.10[1]		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	598.7
21.11		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	599.4
21.12		2-(トランス-4-(((トランス-4-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)メチル)(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	597.4
21.13[1]		2-(トランス-4-(((トランス-4-(6-シアノ-5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)酢酸	597.4

代替的条件：工程２：[1]塩基はピリジンであった；工程３：[2]１２MのＨＣｌ水溶液、CH_3CN。[3]化合物２１．０３（工程２）のシス異性体は、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝３：２）を介して分離され、その後、加水分解された（ジオキサン中４MのＨＣｌ、室温、１時間）。

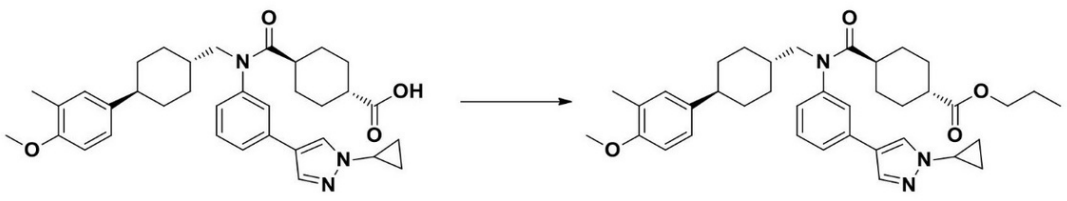
【１０２８】

化合物２２

トランス－プロピル４－（（３－（１－シクロプロピル１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボキシレート

【１０２９】

【化１３４】



【１０３０】

化合物１７．１３（３５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ｐＴｓＯＨ・H_2O（１０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、および１－プロパノール（４ｍＬ）の溶液を、８０°Ｃで４時間加熱し、その後、飽和した$NaHCO_3$（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機質層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中０－５０％

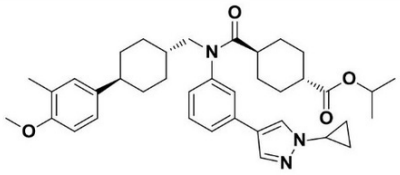
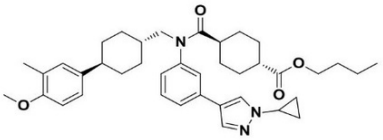
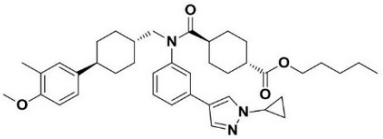
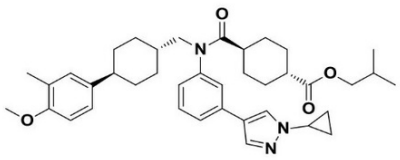
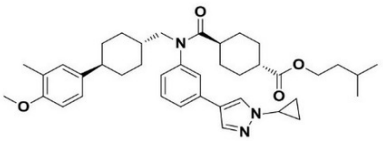
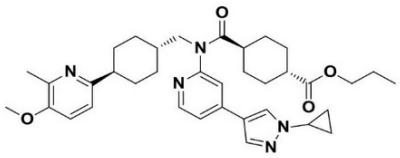
のＥｔＯＡｃ）で精製することで、白色泡としてトランス－プロピル４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキサンカルボキシレート（３０ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．９３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｔ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　１Ｈ），　６．９７－６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８０－６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　（ｔ，　２Ｈ），　３．７７－３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６７－３．４０　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８－２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６－２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６－２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　（ｓ，　３Ｈ），　１．８５－１．６５　（ｍ，　８Ｈ），　１．５６－１．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．４６－１．３７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５－１．２１　（ｍ，　２Ｈ），　１．１１－１．０２　（ｍ，　４Ｈ），　１．０１－０．９２　（ｍ，　４Ｈ），　０．８１　（ｔ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０３１】

中間体２２について記載された手順に従って、化合物１７．１３または２化合物１８．１７および適切なアルコールから下記の化合物を合成した。

【１０３２】

【表３５】

Cmpd	構造	名称	[M+H]$^+$
22.01		トランス-イソプロピル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	612.6
22.02		トランス-ブチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	626.5
22.03		トランス-ペンチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	640.3
22.04		トランス-イソブチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	626.6
22.05		トランス-イソペンチル 4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	640.6
22.06		トランス-プロピル 4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキサンカルボキシラート	614.3

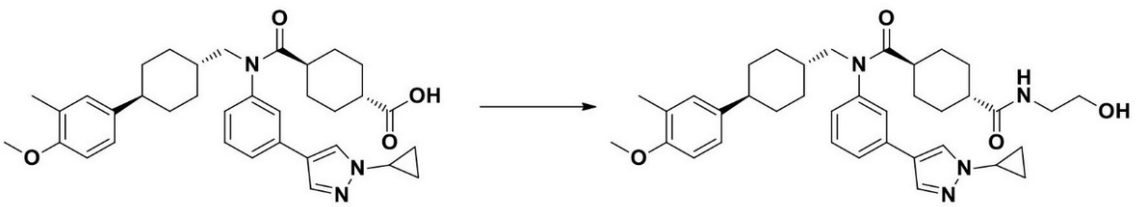
【１０３３】

化合物２３

トランス－Ｎ^1－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ^4－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ^1－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシアミド

【１０３４】

【化１３５】



【１０３５】

２－アミノエタノール（９６．５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を、０°Ｃの化合物１７．１３（１５０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７５．７ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１６．１ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）、Et_3N（７９．８ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５３．４ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）、およびCH_2Cl_2（１ｍＬ）の溶液に加えた。混合物を室温で夜通し撹拌し、水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、逆相分取ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－N^1－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－N^4－（２－ヒドロキシエチル）－N^1－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド（８９ｍｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３３ （ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５７ （ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５３ （ｍ，１Ｈ），７．４４ （ｔ，１Ｈ），７．１０ （ｄ，１Ｈ），７．００－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．６７ （ｍ，１Ｈ），４．５７ （ｔ，１Ｈ），３．７７－３．６８ （ｍ，４Ｈ），３．６８－３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２６ （ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０１ （ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２２ （ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９６ （ｍ，５Ｈ），１．８３－１．５３ （ｍ，８Ｈ），１．５２－１．２１ （ｍ，５Ｈ），１．１５－０．８５ （ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１３．３ $[M+H]^+$。

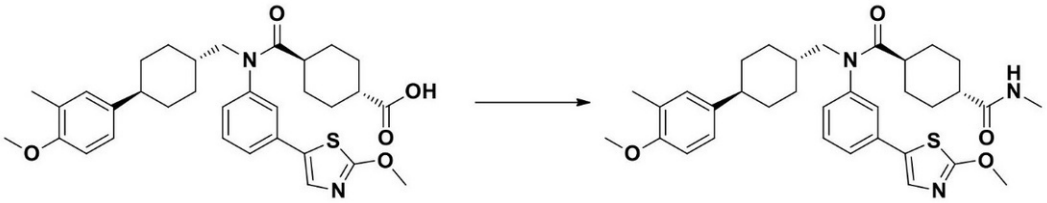
【１０３６】

化合物２４

トランス－N^1－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－N^1－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－N^4－メチルシクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド

【１０３７】

【化１３６】



【１０３８】

ＨＡＴＵ（４４ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を、０°Ｃの化合物１７．０１（６０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、iPr_2NEt（３６μＬ、０．２０７ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１ｍｌ）の混合物に加えた。混合物を、１０分間撹拌し、その後、メチルアミン（CH_3OH中４０％、０．１ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。０°Ｃで１０分間撹拌した後に、反応物をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈し、洗浄し（２０ｍＬのH_2O、その後、２０ｍＬのブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、その後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマドグラフィー（CH_2Cl_2中０－５％のCH_3OH）で精製して、白色泡としてトランス－N^1－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－N^1－（３－（２－メトキシチアゾール－５－イル）フェニル）－N^4－メチルシクロヘキサン－１，４－ジカルボキサミド（３８ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７５ （ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５６ （ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４７ （ｍ，３Ｈ），７．２８－７．２１ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１ （ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．０６ （ｓ，３Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６５－３．４６ （ｍ，２Ｈ），２．４７ （ｄ，３Ｈ），２．３９－２．２７ （ｍ，

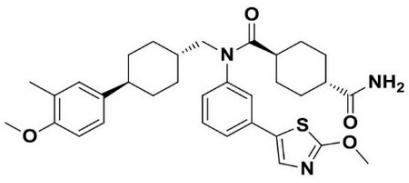
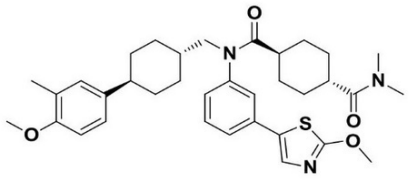
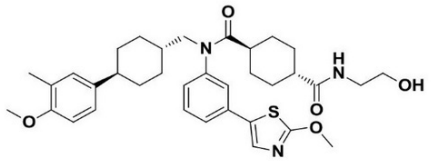
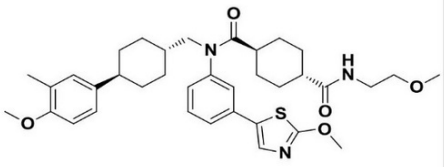
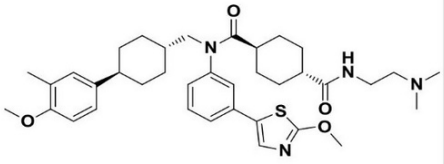
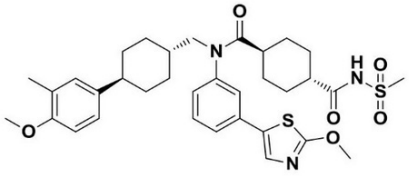
１Ｈ），２．１２－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．８０－１．５６（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９２（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：５９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０３９】

化合物２４について記載される手順に従って、適切なアミンから下記の化合物を合成した。

【１０４０】

【表３６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
24.01		トランス-N^1-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	576.3
24.02		トランス-N^1-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-N^4,N^4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	604.4
24.03		トランス-N^1-(2-ヒドロキシエチル)-N^4-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	620.4
24.04		トランス-N^1-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(2-メトキシエチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	634.6
24.05		トランス-N^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N^4-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^4-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	647.5
24.06[1]		トランス-N^1-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-N^1-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-N^4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキサミド	654.4

バリエーション：[1]ＤＢＵも加えられた、室温、３０分間。

【１０４１】

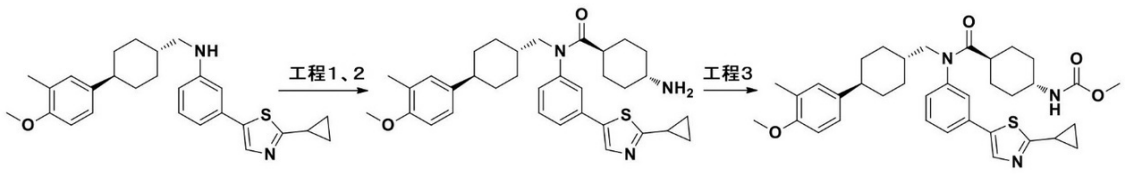
化合物２５

メチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル

）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０４２】

【化１３７】



【１０４３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０４４】

ピリジン（０．１７ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）、その後、中間体１９．０２（トルエン中３８．６ｍｇ／ｍＬ、８ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）を、N_2下において室温の中間体１４．０６（２２７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびトルエン（２ｍＬ）の混合物に加えた。反応物を１時間撹拌し、飽和した$NaHCO_3$（３０ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機物を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水性の洗浄液をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせた抽出物を、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中２０－５０％のＥｔＯＡｃ）で精製することで、オフホワイト泡としてｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（３３１ｍｇ、９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．１０ （ｓ， １Ｈ）， ７．６２－７．５６ （ｍ，２Ｈ）， ７．５２ （ｔ， １Ｈ）， ７．２９－７．２４ （ｍ， １Ｈ）， ６．９７－６．９２ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８１－６．７６ （ｍ， １Ｈ）， ６．５４ （ｄ，１Ｈ）， ３．７２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６１－３．５２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１７－３．０６ （ｍ， １Ｈ）， ２．４７－２．３９ （ｍ， １Ｈ）， ２．３８－２．２８ （ｍ， １Ｈ）， ２．０９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０６－１．９６ （ｍ， １Ｈ），１．７９－１．６２ （ｍ， ８Ｈ）， １．４８－１．３８ （ｍ， ３Ｈ）， １．３６－１．２２ （ｍ， １１Ｈ）， １．１８－１．１１ （ｍ， ２Ｈ）， １．１１－１．０３ （ｍ， ２Ｈ）， １．０３－０．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ０．８６－０．７２（ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６８０．８ $[M+Na]^+$。

【１０４５】

工程２：トランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１０４６】

ｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（３２６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（CH_2Cl_2中２０％、５ｍＬ）の溶液を、室温で２時間撹拌し、CH_2Cl_2（２５ｍＬ）で希釈し、飽和した$NaHCO_3$で洗浄し（２×３０ｍＬ）、その後、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水性の洗浄液をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、その後、高真空上で乾燥させることで、オフホワイト泡としてトランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（

（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２５６ｍｇ、９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２－７．４９　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０－７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８－６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８２－６．７５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　（ｓ，　３Ｈ），　３．６２－３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．３８－３．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８－２．３９　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８－２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　（ｓ，　３Ｈ），　２．０６－１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０－１．５７　（ｍ，　１０Ｈ），　１．４８－１．３７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５－１．２３　（ｍ，　２Ｈ），　１．１８－１．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．１２－０．９７　（ｍ，　４Ｈ），　０．７３－０．５８　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０４７】

工程３：メチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０４８】

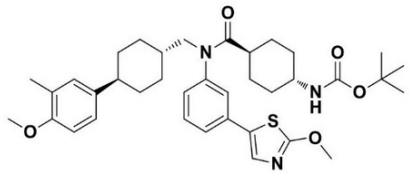
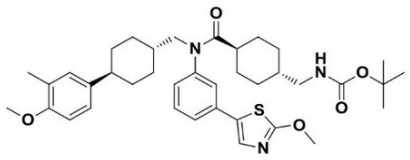
ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２ｍＬ）中のトランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_{2}$下で氷／水浴槽において冷却した。トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、その後、クロロ蟻酸メチル（１７μＬ、０．２２ｍｍｏＬ）を、０°Ｃで加え、反応物を８分間核酸。混合物をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で希釈し、飽和したＮａＨＣＯ$_{3}$（２×２０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水性の洗浄液を２０ｍＬのＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中２０－８０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、オフホワイト泡としてメチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（９２ｍｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１－７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　（ｔ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　１Ｈ），　６．９７－６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８７－６．７５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．６２－３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　３．２３－３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８－２．３９　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８－２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　（ｓ，　３Ｈ），　２．０６－１．９７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０－１．６２　（ｍ，　８Ｈ），　１．５０－１．３６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６－１．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．１８－１．１１　（ｍ，　２Ｈ），　１．１１－０．９７　（ｍ，　４Ｈ），　０．８８－０．７４　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０４９】

化合物２５の工程１について記載される手順に従って、適切な出発物質から以下の化合物を合成した。

【１０５０】

【表３７】

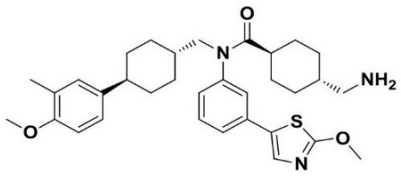
Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
25.01		*tert*-ブチル (トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	670.5 M+Na
25.02		*tert*-ブチル ((トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート	606.4 [(M-tBu+H)+H]$^+$

【１０５１】

化合物２５の工程２について記載される手順に従って、化合物２５．０２から下記の化合物を合成した。

【１０５２】

【表３８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
25.03[1]		トランス-4-(アミノメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	562.4

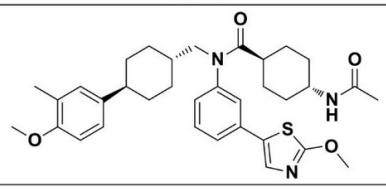
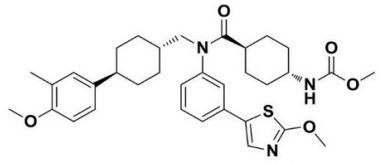
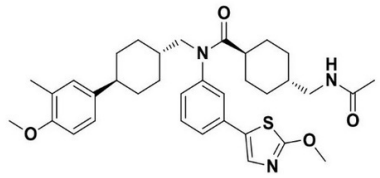
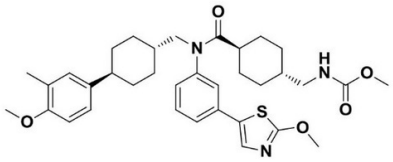
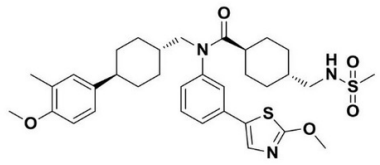
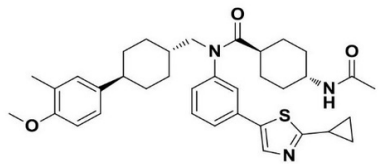
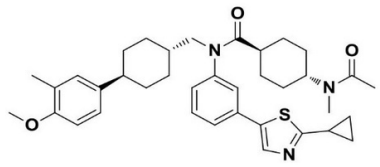
バリエーション：[1]０℃、１００分。

【１０５３】

中間体２５について記載される手順に従って、適切なアミンおよび適切なアシル化剤から以下の化合物を合成した。

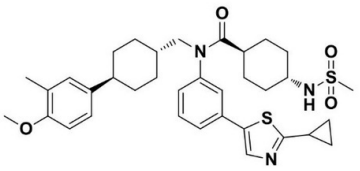
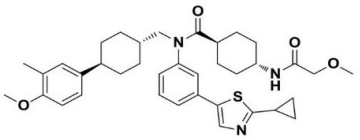
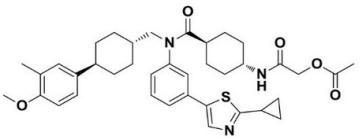
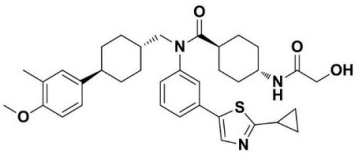
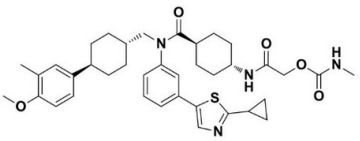
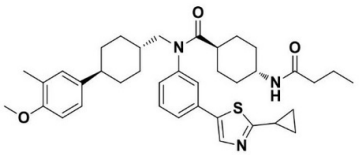
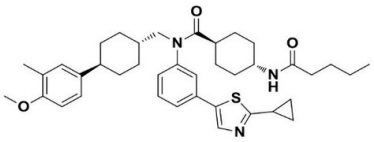
【１０５４】

【表３９－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
25.04[1,3]		トランス-4-アセトアミド-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	590.5
25.05[1,3]		メチル (トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	606.4
25.06[2]		トランス-4-(アセトアミドメチル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	604.4
25.07		メチル ((トランス-4-(((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート	620.8
25.08		トランス-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-*N*-(3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド	640.5
25.09[2,3]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	600.4
25.10[5]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(*N*-メチルアセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	614.6

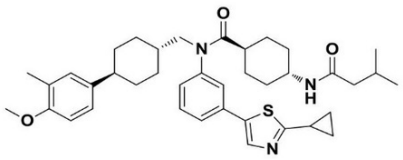
【１０５５】

【表３９－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
25.11		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	636.4
25.12[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-メトキシアセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	630.4
25.13[2]		2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート	658.6
25.14[3]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	616.3
25.15[6]		2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル メチルカルバメート	673.5
25.16[1]		トランス-4-ブチルアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	628.5
25.17[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-ペンタンアミドシクロヘキサンカルボキサミド	642.4

【１０５６】

【表３９－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
25.18[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルブタンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	642.5

代替的条件：工程３：[1]塩基はピリジンであった；[2]溶媒はＥｔＯＡｃであった；[3]室温、０．５～３時間。[4]化合物２５．１３（１MのＮａOH、ＴＨＦ　CH_3OH、室温）から。[5]化合物２５．０９（ＮａＨ、ＴＨＦ、ＣＨ３Ｉ、０℃～室温）から。[6]化合物２５．１４（化合物２の手順）から。

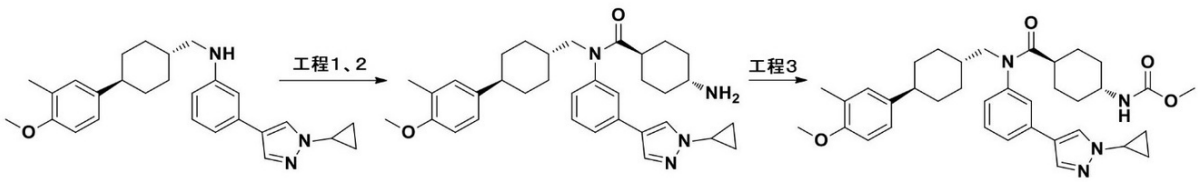
【１０５７】

化合物２６

メチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０５８】

【化１３８】



【１０５９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０６０】

トルエン（２ｍＬ）中のピリジン（０．１７ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）、その後、中間体１９．０２（トルエン中３８．６ｍｇ／ｍＬ、８ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）を、室温の中間体１４．２２（２２３ｍｇ、０．５３７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。結果として生じる混合物を室温で５５分間撹拌し、３０ｍＬの飽和した$NaHCO_3$に注ぎ、その後、３０ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。有機質層を３０ｍＬのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中３０－６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色泡としてｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（３２８ｍｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５７－７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　（ｔ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　１Ｈ），　６．９８－６．９２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８１－６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄ，　１Ｈ），　３．７８－３．６９　（ｍ，　４Ｈ），　３．６４－３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１７－３．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８－２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１２－２．００　（ｍ，　４Ｈ），　１．８１－１．６０　（ｍ，　８Ｈ），　１．５０－１．２２　（ｍ，　１５Ｈ），　１．１２－０．９５　（ｍ，　６Ｈ），　０．８５－０．７０　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６６３．７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【１０６１】

工程２：トランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１０６２】

ｔｅｒｔ－ブチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（３２１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（CH_2Cl_2中２０％、５ｍＬ）の溶液を、室温で２時間撹拌し、２５ｍＬのCH_2Cl_2で希釈し、飽和した$NaHCO_3$（２×３０ｍＬ）で洗浄し、その後、３０ｍＬのブラインで洗浄した。組み合わせた水層を２０ｍＬのCH_2Cl_2で逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮することで、オフホワイトの泡としてトランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２６７ｍｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），６．９７－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．７２－０．５９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５４１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０６３】

工程３：メチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート

【１０６４】

トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）、その後、クロロ蟻酸メチル（１７μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を、N_2下において０°ＣのCH_2Cl_2（２ｍＬ）中のトランス－４－アミノ－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を、０°Ｃで１３分間撹拌し、２０ｍＬのCH_2Cl_2で希釈し、飽和した$NaHCO_3$（２×２０ｍＬ）で洗浄し、その後、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水性の洗浄液を２０ｍＬのCH_2Cl_2で逆抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマドグラフィー（ヘキサン中４０－９０％のＥｔＯＡｃ）で精製することで、白色泡としてメチル（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（８８ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５７－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ），６．９７－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，３Ｈ），１

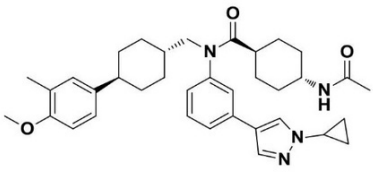
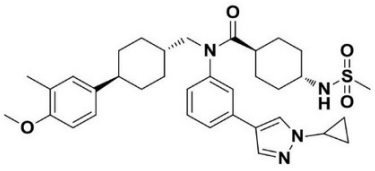
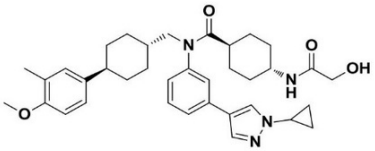
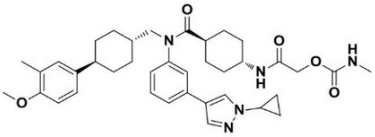
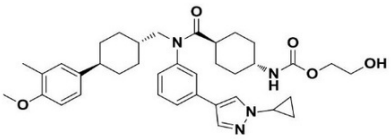
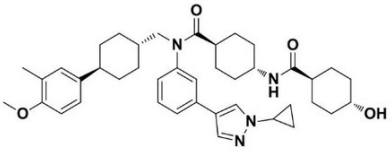
．３５－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１１－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．８７－０．７３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：５９９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０６５】

中間体２６について記載される手順に従って、中間体１４．２２および適切なアシル化剤から以下の化合物を合成した。

【１０６６】

【表４０】

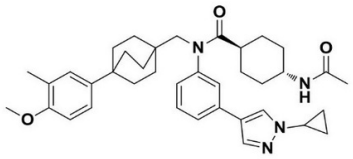
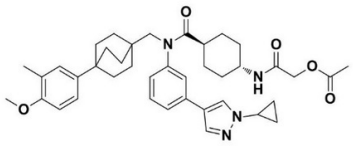
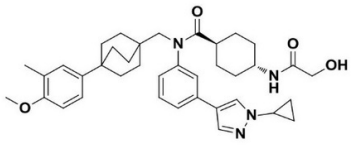
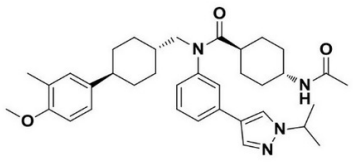
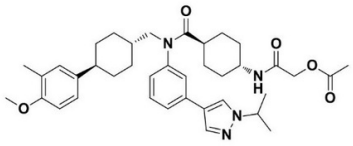
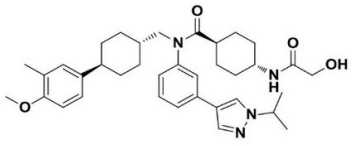
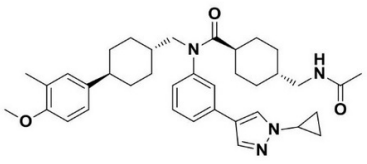
Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.01[1]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	583.5
26.02		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	619.5
26.03[2,6]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	599.5
26.04[3]		2-((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル メチルカルバメート	656.6
26.05[4]		2-ヒドロキシエチル (トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	629.3
26.06[5]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	667.6

代替的条件：工程３：[1]Ａｃ２Ｏ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＥｔＯＡｃ、室温；[2]溶媒はＥｔＯＡｃであった。[3]化合物２６．０３（化合物２の手順）から。[4]中間体２０（Ｅｔ$_3$Ｎ、CH_2Cl_2、室温、夜通し）から。[5]中間体１９、その後、脱シリル化（１ＮのＨＣｌ、ＴＨＦ、CH_3OH、０℃～室温、７５分）から。[6]アセトキシアセチル塩化物、その後、加水分解（１ＭのＮａＯＨ、ＴＨＦ、CH_3OH、室温）から。

【１０６７】

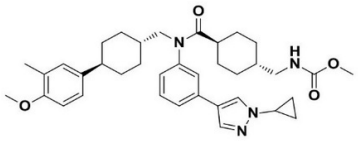
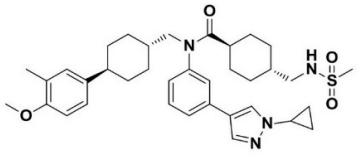
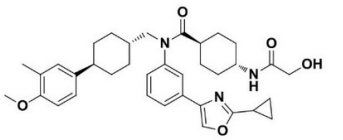
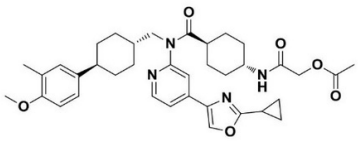
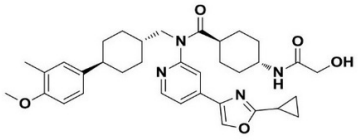
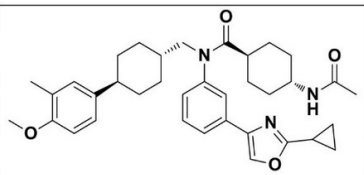
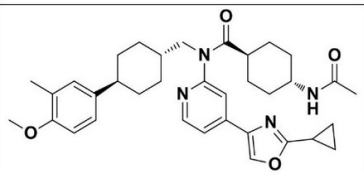
化合物２６について記載される手順に従って、適切な中間体および適切なアシル化剤から以下の化合物を合成した。

【１０６８】
【表４１－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.07[1,4,6]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	609.5
26.08[1,6]		2-((4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル トランス-酢酸塩	667.6
26.09[7]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	625.4
26.10[1,4,6]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	585.5
26.11[1,6]		2-((トランス-4-((3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル アセテート	643.5
26.12[7]		トランス-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-(3-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	601.5
26.13[1,5]		トランス-4-(アセトアミドメチル)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	597.3

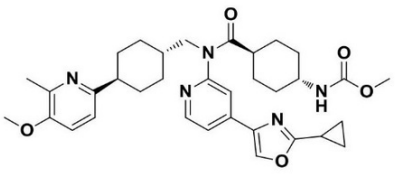
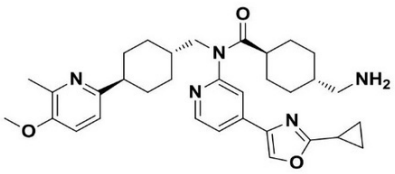
【１０６９】

【表４１－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.14[1,5]		メチル ((トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート	613.6
26.15[1,5]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド	633.5
26.16[1,7]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	600.4
26.17[2,6]		2-((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート	643.6
26.18[7]		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-N-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	601.4
26.19[1,4]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(3-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	584.5
26.20[2,4,6]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	585.5

【１０７０】

【表４１－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.21[3]		メチル(トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート	602.4
26.22[3,8]		トランス-4-(アミノメチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	558.5

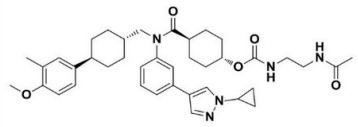
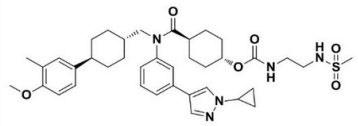
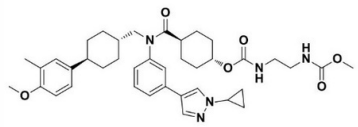
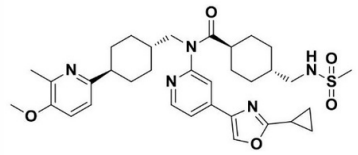
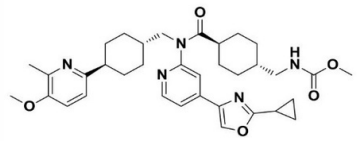
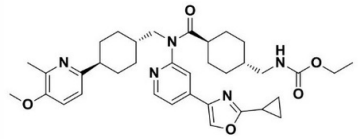
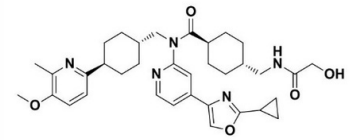
工程１：[1]溶媒はCH_2Cl_2であった；[2]ＤＭＡＰ、ピリジン、８０℃；[3]ＤＭＡＰ、Et_3N、トルエン、８０℃；工程３：[4]Ａｃ２Ｏ；[5]塩基はピリジンであった；[6]溶媒はＥｔＯＡｃであった。[7]アセチル化した化合物の加水分解（１ＭのＮａＯＨ、ＴＨＦ　CH_3OH、室温）から。[8]工程１＆２のみ。

【１０７１】

化合物２６の工程３について記載される手順に従って、化合物４．１６または化合物２６．２２から以下の化合物を合成した。

【１０７２】

【表４２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.23[1]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-アセトアミドエチル)カルバメート	670.5
26.24[2]		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル (2-(メチルスルホンアミド)エチル)カルバメート	706.6
26.25		トランス-4-((3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル メチル エタン-1,2-ジイルジカルバメート	686.8
26.26		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(メチルスルホンアミドメチル)シクロヘキサンカルボキサミド	636.6
26.27		メチル ((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート	616.6
26.28		エチル ((トランス-4-((4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート	630.6
26.29[3]		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-((2-ヒドロキシアセトアミド)メチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	616.5

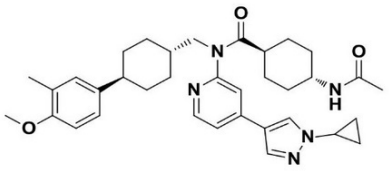
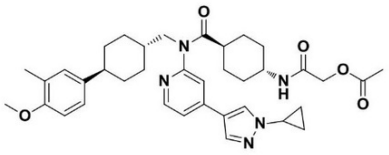
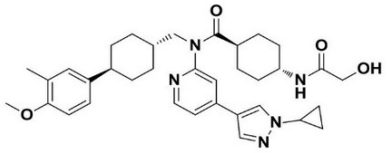
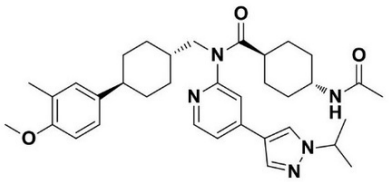
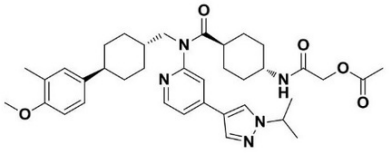
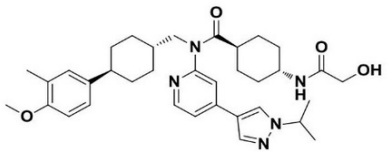
工程３：[1]Ａｃ２Ｏ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＥｔＯＡｃ、室温；[2]溶媒はＥｔＯＡｃであった。[3]アセトキシアセチル塩化物、その後、加水分解（１ＭのＮａＯＨ、ＴＨＦ　CH_3OH、室温）から。

【１０７３】

化合物２６の工程２＆３について記載される手順に従って、中間体２３．０７または中間体２３．０８から下記の化合物を合成した。

【１０７４】

【表４３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.30[1]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	584.5
26.31		2-((トランス-4-((4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート	642.6
26.32[2]		トランス-*N*-(4-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	600.4
26.33[1]		トランス-4-アセトアミド-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	586.5
26.34		2-((トランス-4-((4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチルアセテート	644.6
26.35[2]		トランス-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-*N*-(4-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	602.5

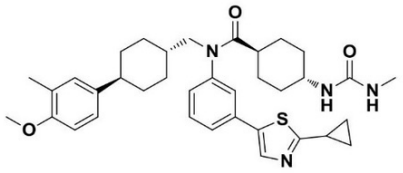
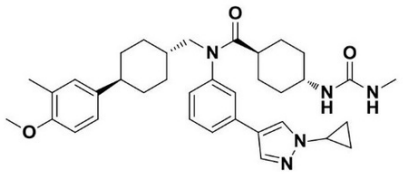
工程３：[1]Ａｃ２Ｏ、Ｅｔ$_3$Ｎ、CH_2Cl_2、室温。[2]アセチル化した化合物の加水分解（１ＭのＮａＯＨ、ＴＨＦ　CH_3OH、室温）から。

【１０７５】

メチルアミン（CH_3OH中４０％）を使用して、化合物５について記載される手順に従って、化合物２５の工程２または化合物２６の工程２から下記の化合物を合成した。

【１０７６】

【表４４】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
26.36		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルウレイド)シクロヘキサンカルボキサミド	615.5
26.37		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メチルウレイド)シクロヘキサンカルボキサミド	598.5

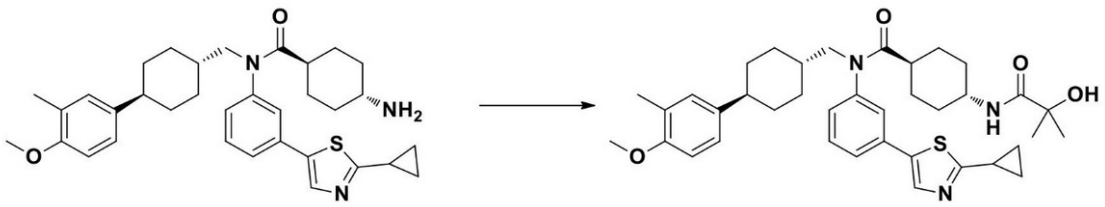
【１０７７】

化合物２７

トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１０７８】

【化１３９】



【１０７９】

（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）トリ（ピロリジン－１－イル）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスファート（Ｖ）（２２９．９ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）およびｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（０．８０４ｍｍｏｌ、０．１４ｍＬ）を、Ｎ$_2$下において０℃の化合物２５の工程２（２０５．４ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（４６．１ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）ならびにＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温で夜通し撹拌し、水（３０ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（７６．８ｍｇ、３２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．０９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３－７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５－７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄ，　１Ｈ），　６．９８－６．９１　（ｍ，　２Ｈ），　６．７８－６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　１Ｈ），　３．７１　（ｓ，　３Ｈ），　３．５５－３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２－３．４０　（ｍ，　１Ｈ），　２．４７－２．３９　（ｍ，　１Ｈ），　２．３３　（ｔ，　１Ｈ），　２．０８－２．０３　（ｍ，　４Ｈ），　１．８０－１．５７　（ｍ，　８Ｈ），　１．５１－１．３７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３５－１．２２　（ｍ，　２Ｈ），

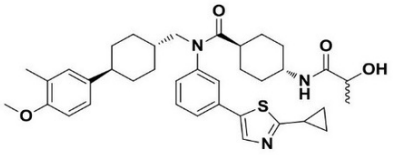
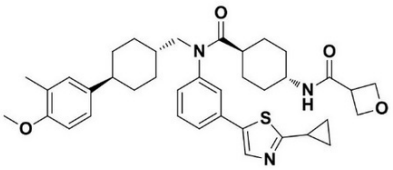
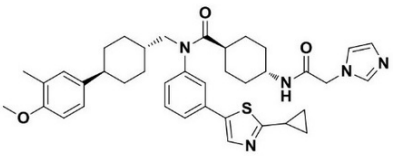
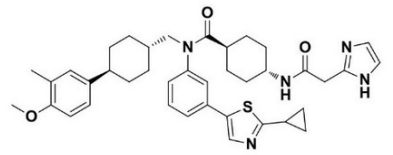
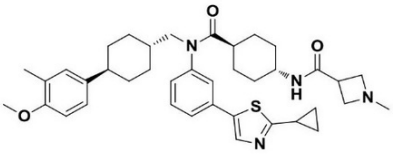
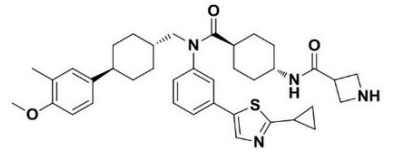
１．１９－１．１１　（ｍ，　８Ｈ），　１．１１－０．９０　（ｍ，　６Ｈ）；ＬＣＭＳ：６４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０８０】

中間体２７について記載される手順に従って、化合物２５の工程２および適切な酸から下記の化合物を合成した。

【１０８１】

【表４５】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
27.01		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	630.4
27.02		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)オキセタン-3-カルボキサミド	642.5
27.03		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-1-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	666.5
27.04		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-2-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	666.6
27.05		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド	655.5
27.06[1]		*N*-(トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アゼチジン-3-カルボキサミド	641.5

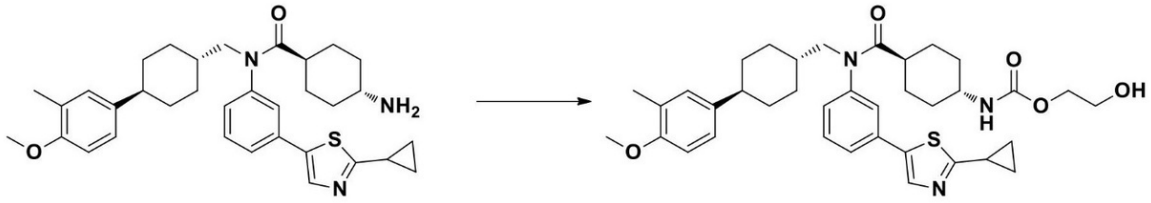
[1]脱保護（ＴＦＡ／CH_2Cl_2）の後の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸。

【１０８２】

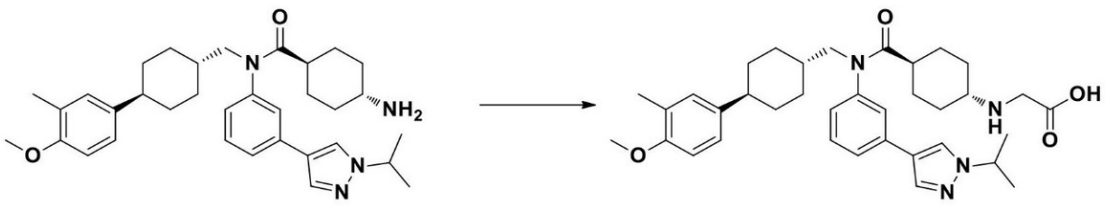
化合物２８

２－ヒドロキシエチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキ

シル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート
【１０８３】
【化１４０】



【１０８４】
炭酸カリウム（１４８．６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を、室温のＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２５の工程２（２００ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ）および１，３－ジオキソラン－２－オン（９４．７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を、N_2下において１２０°Ｃで夜通し加熱し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物として２－ヒドロキシエチル（トランス－４－（（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）カルバメート（１９ｍｇ、８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．４８－７．６３ （ｍ，３Ｈ），７．２７ （ｄ，１Ｈ），６．９４－６．８６ （ｍ，３Ｈ），６．７９－６．７３８ （ｍ，１Ｈ），４．６９－４．６３ （ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８３ （ｍ，２Ｈ），３．７２ （ｓ，３Ｈ），３．７０－３．４９ （ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１２ （ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３３ （ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９６ （ｍ，４Ｈ），１．８５－１．５５ （ｍ，９Ｈ），１．４８－１．３８ （ｍ，３Ｈ），１．３７－１．２７ （ｄ，２Ｈ），１．１８－０．９７ （ｍ，６Ｈ），０．９３－０．８１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１０８５】
化合物２９
２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸
【１０８６】
【化１４１】



【１０８７】
工程１：エチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸塩
【１０８８】
エチル－２－ブロモ酢酸（２５７．２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を、化合物２６．１０の工程２（３８０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．２２ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ

）、およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を、室温で夜通し撹拌し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨ＝４／３／１）によって精製した。化合物を、逆相ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ）／ＭｅＣＮ）によってさらに精製することで、白色固形物としてエチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸塩（６５．５ｍｇ、１５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３２ （ｓ，１Ｈ），７．９４ （ｓ，１Ｈ），７．６０ （ｄ，１Ｈ），７．５５－７．５１ （ｍ，１Ｈ），７．４３ （ｔ，１Ｈ），７．１２－７．０２ （ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９０ （ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７３ （ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４２ （ｍ，１Ｈ），４．０４ （ｑ，２Ｈ），３．７１ （ｓ，３Ｈ），３．６４－３．４４ （ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３２ （ｍ，４Ｈ），２．４０－２．２１ （ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００ （ｍ，４Ｈ），１．８３－１．５８ （ｍ，８Ｈ），１．４８－１．４１ （ｍ，７Ｈ），１．４０－１．２２ （ｍ，４Ｈ），１．１１ （ｔ，３Ｈ），１．０７－０．９６ （ｍ，２Ｈ），０．７０－０．５１ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０８９】

工程２：２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸

【１０９０】

水酸化リチウム一水和物（５３．４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を、０°Ｃのエチル－２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸塩（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４ｍＬ）、およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）の溶液に加えた。反応物を室温に温め、夜通し撹拌した。結果として生じる溶液を、室温で濃縮してＴＨＦのほとんどを除去し、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、その後、５ｍＬのＨ$_2$Ｏが除去されるまでさらに濃縮した。混合物を０°Ｃに冷却し、１ＭのＨＣｌを勢いよく撹拌しながら（凝集を回避するため）ｐＨ＝６になるまで液滴で加えた。固形物を濾過し、氷Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で洗浄し、その後、高真空上で乾燥させて、白色固形物として２－（（トランス－４－（（３－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）酢酸（７０ｍｇ、７３％）を得た。 ^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３４ （ｓ，１Ｈ），７．９５ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｄ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．４５ （ｔ，１Ｈ），７．１４－７．０５ （ｍ，１Ｈ），７．０２－６．８７ （ｍ，２Ｈ），６．８３－６．７０ （ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４２ （ｍ，１Ｈ），３．８５－３．５５ （ｍ，５Ｈ），３．１５－３．０１ （ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２７ （ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０３ （ｍ，４Ｈ），２．０１－１．８５ （ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６５ （ｍ，６Ｈ），１．５３－１．２４ （ｍ，１１Ｈ），１．１５－０．８６ （ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ：６０１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

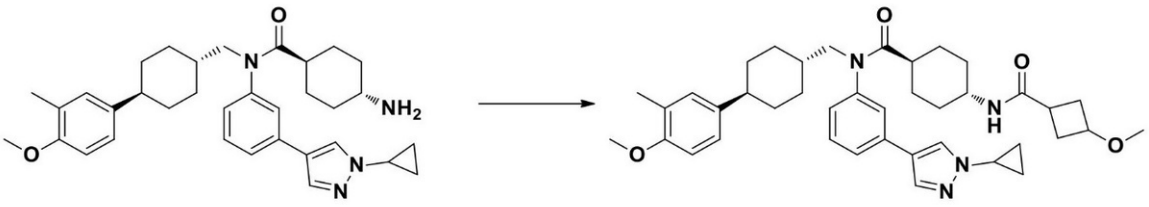
【１０９１】

化合物３０

トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－メトキシシクロブタンカルボキサミド）シクロヘキサンカルボキサミド

【１０９２】

【化１４２】



【１０９３】

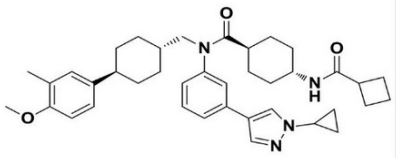
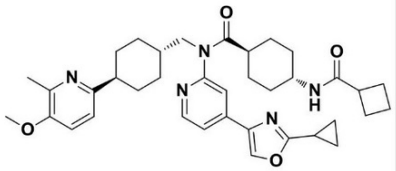
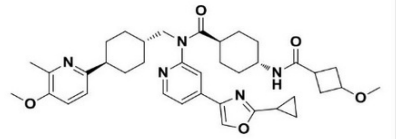
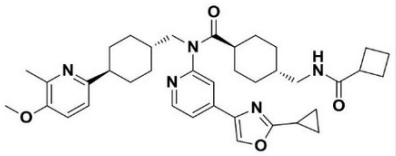
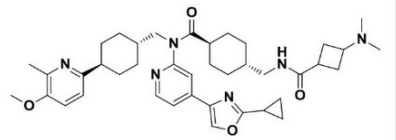
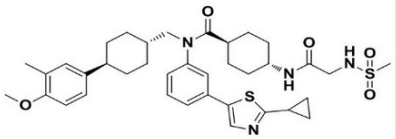
化合物２６の工程２（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、３－メトキシシクロブタンカルボン酸（３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ｉＰｒ$_2$ＮＥｔ（８９μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）、およびジクロロメタン（０．８ｍＬ）の混合物を、室温で４時間撹拌し、その後、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機物を水（１０ｍＬ）で洗浄し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマドグラフィー（ジクロロメタン中０－１０％のメタノール）によって精製することで、淡黄色泡としてトランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（３－メトキシシクロブタンカルボキサミド）シクロヘキサンカルボキサミド（７７ｍｇ、７９％の収率）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．３４ （ｓ， １Ｈ），７．９３ （ｓ， １Ｈ），７．５９ （ｄ， １Ｈ），７．５４ （ｓ， １Ｈ），７．４４ （ｔ， １Ｈ），７．４０ （ｄ， １Ｈ），７．１０ （ｄ， １Ｈ），６．９７－６．９２ （ｍ， ２Ｈ），６．７８ （ｄ， １Ｈ），３．７７－３．６９ （ｍ， ４Ｈ），３．６９－３．６０ （ｍ， １Ｈ），３．６０－３．４９ （ｍ， ２Ｈ），３．４６－３．３５ （ｍ， １Ｈ），３．０７ （ｓ， ３Ｈ），２．３８－２．２５ （ｍ， ２Ｈ），２．２３－２．１４ （ｍ， ２Ｈ），２．１１－２．０１ （ｍ， ４Ｈ），１．８９－１．８０ （ｍ， ２Ｈ），１．８０－１．６１ （ｍ， ８Ｈ），１．４８－１．３６ （ｍ， ３Ｈ），１．３６－１．２２ （ｍ， ２Ｈ），１．１１－０．９５ （ｍ， ６Ｈ），０．８４－０．７０ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０９４】

化合物３０について記載される手順に従って、適切なアミンおよび適切な酸から以下の化合物を合成した。

【１０９５】

【表４６】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
30.01		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミド)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	623.5
30.02		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミド)-トランス-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	626.5
30.03		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-メトキシシクロブタンカルボキサミド)シクロヘキサンカルボキサミド	656.7
30.04		トランス-4-(シクロブタンカルボキサミドメチル)-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	640.6
30.05		トランス-*N*-(4-(2-シクロプロピルオキサゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-((3-(ジメチルアミノ)シクロブタンカルボキサミド)メチル)-*N*-((トランス-4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	683.4
30.06[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホンアミド)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	693.3

[1]ＥＤＣＩ、ＨＯＢｔ、ｉＰｒ$_2$ＮＥｔ、ＤＭＦ、０℃－室温、夜通し。

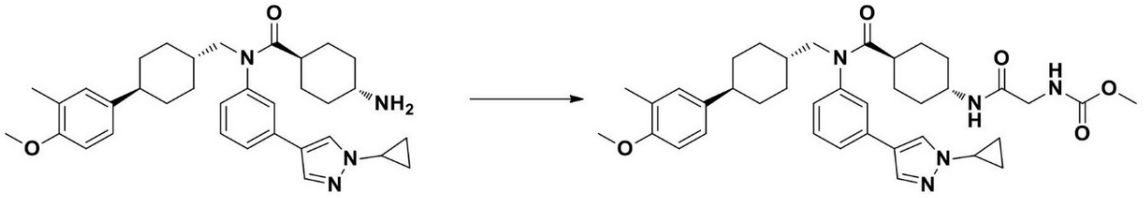
【１０９６】

化合物３１

メチル（２－（（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート

【１０９７】

【化１４３】



【１０９８】

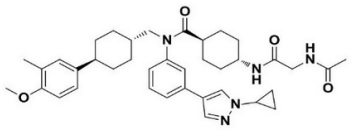
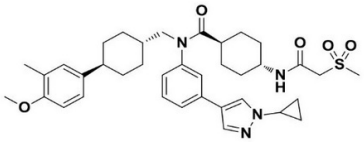
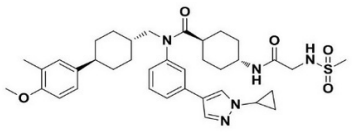
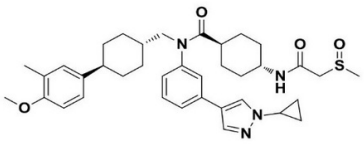
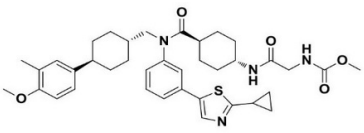
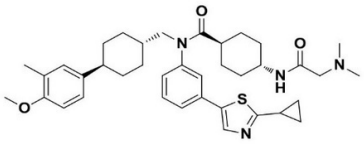
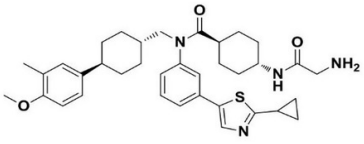
トリエチルアミン（４４９．１ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を、N_2下において０°ＣのＤＭＦ（３ｍＬ中の化合物２６の工程２（２００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）および２－（（メトキシカルボニル）アミノ）酢酸（１４７．７ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。その後、２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン（ｔｒｉｏｘａｔｒｉｐｈｏｓｐｈｉｎａｎｅ）２，４，６－三酸化物（９４２ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、５０％の純度）を、０°Ｃで液滴で加えた。混合物を室温に温め、夜通し撹拌した。混合物をH_2O（４０ｍＬ）に注ぎ、その後、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、逆相分取ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてメチル（２－（（トランス－４－（（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）カルバモイル）シクロヘキシル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（３５．１ｍｇ、１４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．７７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０９９】

化合物３１について記載される手順に従って、化合物２６の工程２または化合物２５の工程２および適切な酸から下記の化合物を合成した。

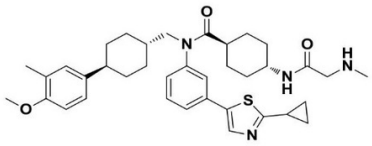
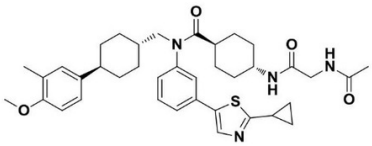
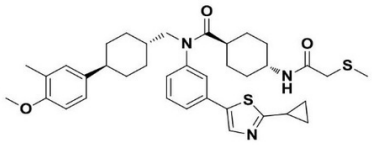
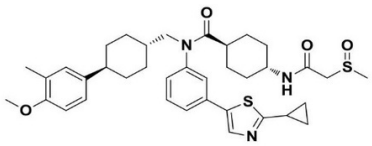
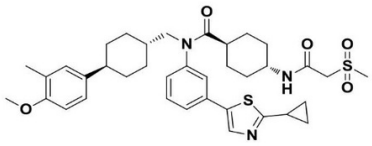
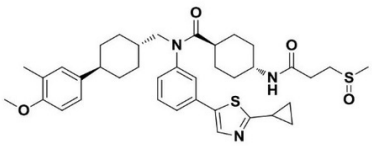
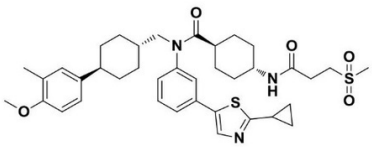
【１１００】

【表４７－１】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
31.01		トランス-4-(2-アセトアミドアセトアミド)-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	640.6
31.02		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	661.3
31.03		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホンアミド)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	676.6
31.04[1]		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルフィニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	645.3
31.05		メチル (2-((トランス-4-((3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)カルバモイル)シクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート	673.3
31.06		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	643.4
31.07[3]		トランス-4-(2-アミノアセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	615.4

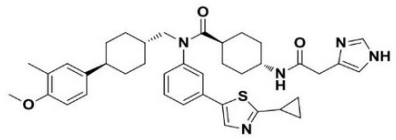
【１１０１】

【表４７－２】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
31.08[3]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	629.5
31.09		トランス-4-(2-アセトアミドアセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	657.4
31.10		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルチオ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	646.6
31.11[2]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルフィニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	662.5
31.12		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(メチルスルホニル)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	678.5
31.13[1]		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-(メチルスルフィニル)プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	676.2
31.14		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(3-(メチルスルホニル)プロパンアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	692.5

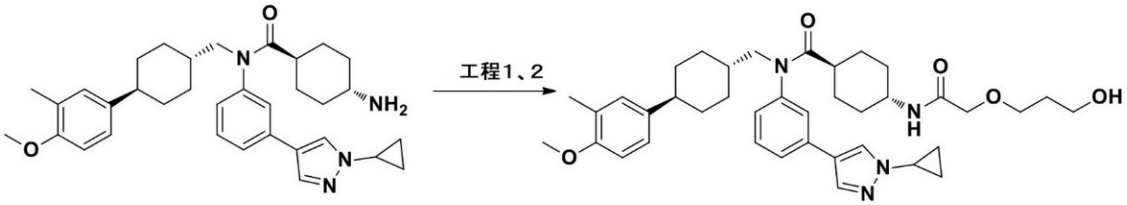
【１１０２】

【表４７－３】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
31.15		トランス-4-(2-(1*H*-イミダゾール-4-イル)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	666.5

[1]硫化物の酸化（ＮａＯＩ４、ＴＨＦ／H_2O、０℃～室温、夜通し）から。[2]化合物３１．１０（ｍ－ＣＰＢＡ、CH_2Cl_2、０℃～室温、２時間）から。[3]Ｂｏｃの除去後（ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ）。

【１１０３】
化合物３２
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－（３－ヒドロキシプロポキシ－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【１１０４】
【化１４４】



【１１０５】
工程１：トランス－４－（２－クロロアセトアミド）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【１１０６】
CH_2Cl_2（５ｍＬ）中の化合物２６の工程２（５００ｍｇ、０．９２４ｍｍｏｌ）およびピリジン（７８９．９ｍｇ、９．９９ｍｍｏｌ）の溶液を脱気し、０°ＣでＮ２を用いて３回パージした。２－クロロアセチル塩化物（３１３．３ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温に温め、N_2下で２時間撹拌した。該混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。有機質層を組み合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、分取ＴＬＣ（SiO_2、CH_2Cl_2／CH_3OH＝１０／１）によって精製することで、黒茶色固形物としてトランス－４－（２－クロロアセトアミド）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（４００ｍｇ、７０％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ ７．７５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５１－７．４０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２９－７．２４ （ｍ， １Ｈ）， ７．０４ （ｄ， １Ｈ）， ６．９９－６．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ６．７４ （ｄ， １Ｈ）， ６．２３ （ｄ， １Ｈ）， ３．９８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８０ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７８－３．７１ （ｍ， １Ｈ）， ３．７０－３．５７ （ｍ， ３Ｈ）， ２．４６－２．３４ （ｍ， １Ｈ）， ２．２５－２．１１ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０７－１．９２ （ｍ， ２Ｈ）， １．９２－１．６８ （ｍ， ８Ｈ）， １．４３－１．２８ （ｍ， ２Ｈ）， １．２７－１．０５ （ｍ， ７Ｈ）， １．０３－０．８７ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１７．２ $[M+H]^+$。
【１１０７】

工程２：トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－（３－ヒドロキシプロポキシ）アセタミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１１０８】

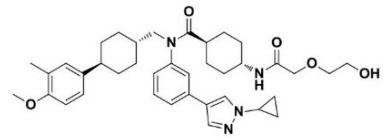
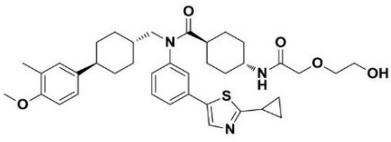
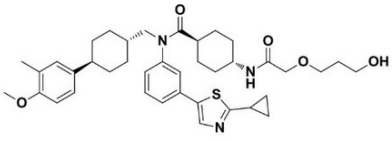
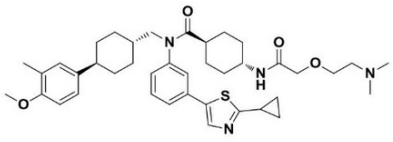
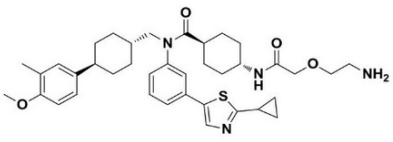
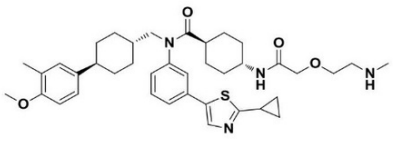
水素化ナトリウム（１２．２ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ、６０％の純度）を、N_2下において０°ＣのＤＭＦ（５ｍＬ）中のプロパン－１，３－ジオール（３１．４ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。３０分後、０°Ｃで、トランス－４－（２－クロロアセトアミド）－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１７０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で夜通し撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、逆相ＨＰＬＣ（水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（２－（３－ヒドロキシプロポキシ）アセタミド）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（１８．１ｍｇ、１０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．３３ （ｓ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．５９ （ｄ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．４４ （ｔ，１Ｈ），７．３７ （ｄ，１Ｈ），７．１０ （ｄ，１Ｈ），７．０１－６．８８ （ｍ，２Ｈ），６．８４－６．６８ （ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４１ （ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７１ （ｍ，５Ｈ），３．６４－３．４５ （ｍ，３Ｈ），３．４５－３．３９ （ｍ，５Ｈ），２．３９－２．２６ （ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０１ （ｍ，４Ｈ），１．８４－１．５４ （ｍ，１０Ｈ），１．５２－１．３５ （ｍ，３Ｈ），１．３３－１．２１ （ｍ，２Ｈ），１．１４－０．８５ （ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：６５７．４ $[M+H]^+$。

【１１０９】

化合物３２について記載される手順に従って、適切な出発物質から以下の化合物を合成した。

【１１１０】

【表４８】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
32.01		トランス-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	643.8
32.02		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	660.6
32.03		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	674.5
32.04		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)アセトアミド)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	687.6
32.05[1]		トランス-4-(2-(2-アミノエトキシ)アセトアミド)-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド	659.5
32.06		トランス-*N*-(3-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)フェニル)-*N*-((トランス-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)アセトアミド)シクロヘキサンカルボキサミド	673.5

[1]Ｂｏｃ保護アミノアルコール（ＮａＯＨ、ＴＢＡＩ、トルエン、８０℃；その後、ＴＦＡ／CH_2Cl_2、室温、３時間）から。

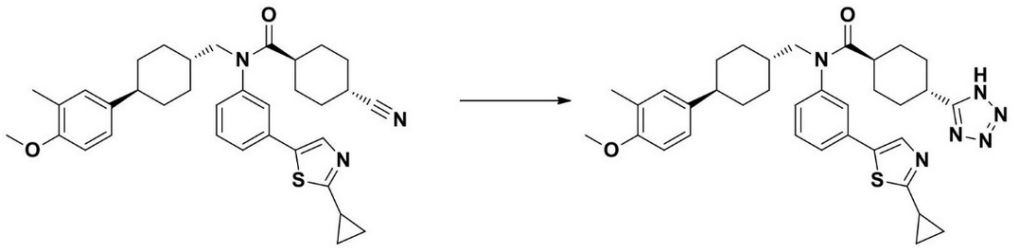
【１１１１】

化合物３３

トランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１１１２】

【化１４５】



【１１１３】

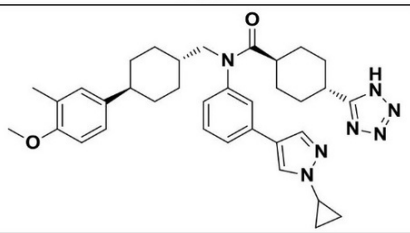
中間体２１．２１（３４５ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）、ＴＭＳＮ$_3$（７００ｍｇ、６．０８ｍｍｏｌ）、ジブチルスタンナノン（ｄｉｂｕｔｙｌｓｔａｎｎａｎｏｎｅ）（７５．６３ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、およびトルエン（２５ｍＬ）の溶液を、Ｎ$_2$下において１２０°Ｃで夜通し加熱し、室温に冷却し、その後、乾燥するまで濃縮した。粗製生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（水（０．０５％のＨＣｌ））／ＣＨ$_3$ＣＮによって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）シクロヘキサンカルボキサミド（１０８．２ｍｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３－７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　１Ｈ），　７．０１－６．９１　（ｍ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　１Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ），　３．７６－３．６０　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９－２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．４７－２．３２　（ｍ，　３Ｈ），　２．１５　（ｓ，　３Ｈ），　２．０７　（ｄ，　２Ｈ），　１．９８－１．８２　（ｍ，　６Ｈ），　１．８１－１．６８　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４－１．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１．４９－１．３０　（ｍ，　４Ｈ），　１．３０－１．１７　（ｍ，　４Ｈ），　１．１４－１．０８　（ｍ，　２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１１４】

化合物３３について記載される手順に従って、中間体２１．２３から以下の化合物を精製した。

【１１１５】

【表４９】

Cmpd	構造	名称	$[M+H]^+$
33.01		*トランス*-*N*-(3-(1-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-4-イル)フェニル)-*N*-((*トランス*-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)シクロヘキシル)メチル)-4-(2*H*-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキサミド	594.3

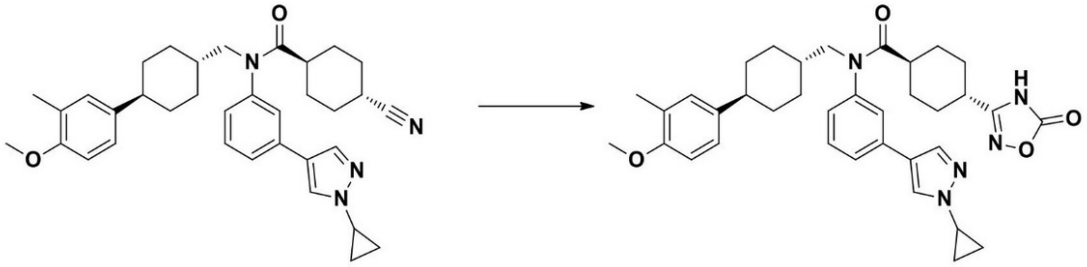
【１１１６】

化合物３４

トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキサンカルボキサミド

【１１１７】

【化１４６】



【１１１８】
工程１：トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシカルバムイミドイル－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド
【１１１９】
水（５ｍＬ）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２１ｇ、１７．４３ｍｍｏｌ）を、水（２５ｍＬ）中の炭酸ナトリウム（１．５４ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ）の溶液に液滴で加えた。この混合物を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体２１．２３（２４０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を８０°Ｃで加熱し、夜通し撹拌し、その後、室温に冷却した。有機溶媒を混合物から除去した。水層を、ｉ－ＰｒＯＨ／ＣＨＣｌ２（１：３；３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた層を水（５ｍＬ）で洗浄し、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、分取ＴＬＣ（SiO_2、１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２００ｍｇ、７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．６０ （ｓ， １Ｈ）， ８．３４ （ｓ， １Ｈ）， ７．９３ （ｓ， １Ｈ）， ７．６０ （ｄ， １Ｈ）， ７．５４ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｔ， １Ｈ）， ７．１０ （ｄ， １Ｈ）， ７．００－６．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ６．８１－６．７４ （ｍ， １Ｈ）， ５．１９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８２－３．６９ （ｍ， ４Ｈ）， ３．６６－３．４５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３１－３．２８ （ｍ， １Ｈ）， ２．３８－２．２９ （ｍ， １Ｈ）， ２．１８－２．１２ （ｍ， １Ｈ）， ２．０９ （ｓ， ３Ｈ）， １．９２－１．８５ （ｍ， １Ｈ）， １．７８－１．６０ （ｍ， ７Ｈ）， １．５０－１．３７ （ｍ， ３Ｈ）， １．３５－１．２０ （ｍ， ３Ｈ）， １．１０－１．０５ （ｍ， ４Ｈ）， １．０４－０．９５ （ｍ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ：５８４．３ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１１２０】
工程２：トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキサンカルボキサミド
【１１２１】
トランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－４－（（Ｚ）－Ｎ－ヒドロキシカルバムイミドイル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）、ＣＤＩ（８３．３ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（２ｍＬ）の混合物を、１００°Ｃで０．５時間撹拌し、その後、室温に冷却した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した

。組み合わせた有機質層を、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、分取ＴＬＣ（SiO_2、１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色固形物としてトランス－Ｎ－（３－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）－Ｎ－（（トランス－４－（４－メトキシ－３－メチルフェニル）シクロヘキシル）メチル）－４－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）シクロヘキサンカルボキサミド（４２．５ｍｇ、２０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １１．９８ （ｓ， １Ｈ），８．３４ （ｓ， １Ｈ），７．９４ （ｓ， １Ｈ），７．６１ （ｄ， １Ｈ），７．５６ （ｓ， １Ｈ），７．４７－７．４３ （ｍ， １Ｈ），７．１２ （ｄ， １Ｈ），６．９９－６．９０ （ｍ， ２Ｈ），６．８１－６．７４ （ｍ， １Ｈ），３．７８－３．６８ （ｍ， ４Ｈ），３．６７－３．４６ （ｍ， ２Ｈ），２．５７－２．５１ （ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３１ （ｍ， １Ｈ），２．２－２．１５ （ｍ， １Ｈ），２．０９ （ｓ， ３Ｈ），１．８６－１．６９ （ｍ， ８Ｈ），１．５８－１．３７（ｍ， ３Ｈ），１．３６－１．２１ （ｍ， ３Ｈ），１．１２－１．０４ （ｍ，５Ｈ），１．０２－０．９６ （ｍ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ：６１０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１２２】

実施例Ａ－１：非経口医薬組成物

注射（皮下、静脈内）による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される１－１０００ｍｇの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を、滅菌水中に溶解し、その後、１０ｍＬの０．９％滅菌生理食塩水と混合した。適切な緩衝液を、随意に、随意の酸または塩基とともに加えて、ｐＨを調整した。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【１１２３】

実施例Ａ－２：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容な塩を、（随意の可溶化剤、随意の緩衝液、および味覚マスキング賦形剤と共に）水に加え、２０ｍｇ／ｍＬの溶液を得る。

【１１２４】

実施例Ａ－３：経口錠剤

２０－５０重量％の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、２０－５０重量％の微結晶性セルロース、１－１０重量％の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、および１－１０重量％のステアリン酸マグネシウムまたは他の適切な賦形剤を混合することによって、錠剤を調製する。錠剤は直接の圧縮によって調製される。圧縮錠剤の全重量を、１００－５００ｍｇで維持する。

【１１２５】

実施例Ａ－４：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、１０－５００ｍｇの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末混合物と混合する。混合物を、経口投与に適した、ハードゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【１１２６】

別の実施形態において、１０－５００ｍｇの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ４のカプセル、またはサイズ１のカプセル（ヒプロメロースまたはハードゼラチン）に入れ、そのカプセルを閉じる。

【１１２７】

実施例Ａ－５：局所ゲル組成物

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリステート、および精製アルコールＵＳＰと混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、局所投与に適した、例えばチューブなどの容器に組み込む。

【１１２８】
実施例Ｂ－１：インビトロでのＦＸＲアッセイ（ＴＫ）
＜播種＞
ＣＶ－１細胞を、ＤＭＥＭ＋１０％のチャコール二重処理済み（ｄｏｕｂｌｅ－ｓｔｒｉｐｐｅｄ）ＦＢＳを有するＴ１７５フラスコ中で、２，０００，０００の細胞の密度で播種し、１８時間（Ｏ／Ｎ）５％のCO_2において３７°Ｃでインキュベートした。
【１１２９】
＜トランスフェクション＞
インキュベーションの１８時間後、Ｔ１７５フラスコ中の培地を、新鮮なＤＭＥＭ＋１０％のチャコール超処理した血清で変化させた。ポリプロピレンチューブにおいて、２５００μＬのＯｐｔｉＭＥＭ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ， Ｃａｔ＃３１９８５－０６２）を、ｈＦＸＲ、ｈＲＸＲ、ＴＫ－ＥＣＲＥ－ｌｕｃ、およびｐＣＭＸ－ＹＦＰのための発現プラスミドと組み合わせた。チューブを、その後、短時間ボルテックスし、室温で５分間インキュベートした。トランスフェクション試薬（ＲｏｃｈｅからのＸ－ｔｒｅｍｅＧＥＮＥ ＨＰ、Ｃａｔ＃０６ ３６６ ２３６ ００１）を、ＯｐｔｉＭＥＭ／プラスミド混合物に加え、ボルテックスし、室温で２０分間インキュベートした。インキュベーション後、トランスフェクション試薬／ＤＮＡ混合物の複合体を、Ｔ１７５フラスコ中の細胞に加え、細胞を、５％のCO_2において３７°Ｃで１８時間（Ｏ／Ｎ）インキュベートした。
【１１３０】
＜試験化合物＞
化合物をＤＭＳＯにおいて連続希釈し、トランスフェクトしたＣＶ－１細胞に加えた。その後、細胞を１８時間インキュベートした。翌日、細胞を溶解し、発光に関して検査した。
【１１３１】
本明細書に開示された典型的な化合物の代表的なデータを以下の表で示す。
【１１３２】

【表５０－１】

表 3

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)	化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
1	+++	4.20	+++
1.01	+++	4.21	+++
1.02	+++	4.22	+++
1.03	+++	4.23	+++
1.04	+++	4.24	+++
1.05	+++	4.25	+++
1.06	+++	4.26	+++
1.07	+++	4.27	+++
1.08	+++	4.28	+++
1.09	+++	5	+++
1.10	+++	5.01	+++
2	+++	5.02	+++
2.01	+++	5.03	+++
2.02	+++	5.04	+++
2.03	+++	5.05	+++
2.04	+++	5.06	+++
2.05	+++	5.07	+++
2.06	+++	5.08	+++
2.07	+++	5.09	+++
2.08	+++	5.10	+++
3	+++	5.11	+++
3.01	+++	5.12	+++
3.02	+++	5.13	+++
3.03	+++	5.14	+++
3.04	+++	5.15	+++
3.05	+++	5.16	+++
4	+++	5.17	+++
4.01	+++	5.18	+++
4.02	+++	5.19	+++
4.03	+++	5.20	+++
4.04	+++	5.21	+++
4.05	+++	5.22	+++
4.06	+++	5.23	+++
4.07	+++	5.24	+++
4.08	+++	5.25	+++
4.09	+++	5.26	+++
4.10	+++	5.27	+++
4.11	+++	5.28	+++
4.12	+++	5.29	+++
4.13	+++	5.30	+++
4.14	+++	5.31	+++
4.15	+++	5.32	+++
4.16	+++	5.33	+++
4.17	+++	5.34	+++
4.18	+++	5.35	+++
4.19	+++	5.36	+++

【１１３３】

【表５０－２】

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)	化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
5.37	+++	6.30	+++
5.38	+++	6.31	+++
5.39	+++	6.32	+++
5.40	+++	6.33	+++
5.41	+++	6.34	+++
5.42	+++	6.35	+++
5.43	+++	6.36	+++
5.44	+++	6.37	+++
5.45	+++	6.38	+++
5.46	+++	6.39	+++
5.47	+++	6.40	+++
5.48	+++	6.41	+++
5.49	+++	6.42	+++
5.50	+++	6.43	+++
5.51	+++	6.44	+++
5.52	+++	6.45	+++
5.53	+++	6.46	+++
6	+++	6.47	+++
6.01	+++	6.48	+++
6.02	+++	6.49	+++
6.03	+++	6.50	+++
6.04	+++	6.51	+++
6.05	+++	6.52	+++
6.06	+++	6.53	+++
6.07	+++	6.54	+++
6.08	+++	6.55	+++
6.09	+++	6.56	+++
6.10	+++	6.57	+++
6.11	+++	6.58	+++
6.12	+++	6.59	+++
6.13	+++	6.60	+++
6.14	+++	6.61	+++
6.15	+++	6.62	+++
6.16	+++	6.63	+++
6.17	+++	6.64	+++
6.18	+++	6.65	+++
6.19	+++	6.66	++
6.20	+++	6.67	+++
6.21	+++	6.68	+++
6.22	+++	6.69	+++
6.23	+++	6.70	+++
6.24	+++	6.71	+++
6.25	+++	6.72	+++
6.26	+++	6.73	+++
6.27	+++	6.74	+++
6.28	+++	6.75	+++
6.29	+++	6.76	+++

【１１３４】

【表５０－３】

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)	化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
6.77	+++	7.27	+++
6.78	++	7.28	+++
6.79	+++	7.29	+++
6.80	+++	7.30	+++
6.81	+++	7.31	+++
6.82	+++	7.32	+++
6.83	+++	7.33	+++
6.84	+++	7.34	+++
6.85	+++	7.35	+++
6.86	+++	7.36	+++
6.87	+++	7.37	+++
6.88	+++	7.38	+++
6.89	+++	7.39	+++
6.90	+++	7.40	+++
6.91	+++	7.41	+++
6.92	+++	7.42	+++
6.93	+++	7.43	+++
6.94	+++	7.44	+++
6.95	+++	7.45	+++
6.96	+++	7.46	+++
7	+++	7.47	+++
7.01	+++	7.48	+++
7.02	+++	7.49	+++
7.03	+++	7.50	+++
7.04	+++	7.51	+++
7.05	+++	7.52	+++
7.06	+++	7.53	+++
7.07	+++	7.54	+++
7.08	+++	7.55	+++
7.09	+++	7.56	+++
7.10	+++	7.57	+++
7.11	+++	7.58	+++
7.12	+++	7.59	+++
7.13	+++	7.60	+++
7.14	+++	7.61	+++
7.15	+++	7.62	+++
7.16	+++	7.63	+++
7.17	+++	7.64	+++
7.18	+++	7.65	+++
7.19	+++	7.66	+++
7.20	+++	7.67	+++
7.21	+++	7.68	+++
7.22	+++	7.69	+++
7.23	+++	7.70	+++
7.24	+++	7.71	+++
7.25	+++	7.72	+++
7.26	+++	7.73	+++

【１１３５】

【表５０－４】

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
7.74	+++
7.75	+++
7.76	+++
7.77	+++
7.78	+++
7.79	+++
7.80	+++
7.81	+++
7.82	+++
7.83	+++
7.84	+++
7.85	+++
7.86	++
7.87	+++
7.88	+++
7.89	+++
7.90	+++
7.91	+++
7.92	+++
7.93	+++
7.94	+++
7.95	+++
7.96	++
7.97	+++
7.98	+++
7.99	+++
7.100	+++
7.101	+++
7.102	+++
7.103	+++
7.104	+++
7.105	+++
7.106	+++
7.107	+++
7.108	+++
7.109	+++
8	+++
8.01	+++
9	+++
10	+++
11	++
12	+++
13	+++
13.01	+++
13.02	+++
13.03	+++
13.04	+++

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
13.05	++
14	+++
15	+++
15.01	+++
15.02	+++
15.03	+++
15.04	+++
16	+++
17	+++
17.01	+++
17.02	+++
17.03	+++
17.04	+++
17.05	+++
17.06	+++
17.07	+++
17.08	+++
17.09	+++
17.10	++
17.11	+++
17.12	+++
17.13	+++
17.14	+++
17.15	+++
17.16	+++
17.17	+++
17.18	++
17.19	+++
17.20	+++
17.21	+
17.22	+++
17.23	++
17.24	+++
17.25	+++
17.26	+++
17.27	+
18	+++
18.01	+++
18.02	+++
18.03	+++
18.04	+++
18.05	+++
18.06	+++
18.07	+++
18.08	+++
18.09	+++
18.10	+++

【１１３６】

【表５０－５】

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
18.11	+
18.12	+
18.13	+++
18.14	+++
18.15	+++
18.16	+++
18.17	++
18.18	+++
18.19	+++
18.20	+++
18.21	+++
18.22	+++
18.23	+++
18.24	+++
19	+++
20	+++
20.01	+++
20.02	+++
20.03	+++
20.04	+++
20.05	+++
20.06	+++
20.07	+++
20.08	+++
20.09	+++
20.10	+++
20.11	+++
20.12	+++
20.13	+++
20.14	+++
20.15	+++
20.16	+++
21	+++
21.01	+++
21.02	+++
21.03	+++
21.04	+
21.05	+++
21.06	+++
21.07	+++
21.08	+++
21.09	+++
21.10	+++
21.11	+++
21.12	+++
21.13	+++
22	+++

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
22.01	+++
22.02	+++
22.03	+
22.04	+++
22.05	++
22.06	++
23	++
24	+++
24.01	+++
24.02	+++
24.03	+++
24.04	+++
24.05	++
24.06	+++
25	+++
25.01	++
25.02	++
25.03	+
25.04	+++
25.05	+++
25.06	+++
25.07	+++
25.08	+++
25.09	+++
25.10	+++
25.11	+++
25.12	+++
25.13	+++
25.14	+++
25.15	+++
25.16	+++
25.17	+++
25.18	+++
26	+++
26.01	+++
26.02	+++
26.03	+++
26.04	+++
26.05	+++
26.06	+++
26.07	+++
26.08	+++
26.09	+++
26.10	+++
26.11	+++
26.12	+++
26.13	+++

【１１３７】

【表５０－６】

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
26.14	+++
26.15	+++
26.16	+++
26.17	+++
26.18	+++
26.19	+++
26.20	+++
26.21	+++
26.22	+
26.23	+++
26.24	+++
26.25	+++
26.26	+++
26.27	+++
26.28	+++
26.29	++
26.30	+++
26.31	+++
26.32	+++
26.33	+++
26.34	+++
26.35	+++
26.36	+++
26.37	+++
27	+++
27.01	+++
27.02	+++
27.03	++
27.04	+++
27.05	+
27.06	+
28	+++
29	+

化合物 No	TK hFXR: EC_{50} (uM)
30	+++
30.01	+++
30.02	+++
30.03	+++
30.04	+++
30.05	+
30.06	+++
31	+++
31.01	+
31.02	++
31.03	+
31.04	++
31.05	+++
31.06	+++
31.07	++
31.08	+++
31.09	+++
31.10	+++
31.11	+++
31.12	+++
31.13	++
31.14	+++
31.15	+++
32	+++
32.01	+++
32.02	+++
32.03	+++
32.04	+++
32.05	++
32.06	+
33	+++
33.01	+++
34	+++

ここで、「＋＋＋」は、EC_{50}≦０．２５ｕＭを意味し；「＋＋」は、EC_{50}＞０．２５ｕＭ　＆　＜１μＭを意味し；「＋」は、EC_{50}≧１ｕＭを意味する。フェキサラミン対照の＜２５％の最大の効能を有する化合物を、「＋」として分類した。

【１１３８】

実施例Ｂ－２：インビトロでのＦＸＲアッセイ（ｈＳＨＰ）

＜播種＞

ＣＶ－１細胞を、ＤＭＥＭ＋１０％のチャコール二重処理済みＦＢＳを有するＴ１７５フラスコ中で、２，０００，０００の細胞の密度で播種し、５％のCO_2において３７°Ｃで１８時間（Ｏ／Ｎ）インキュベートした。

【１１３９】

＜トランスフェクション＞

１８時間インキュベートした後、Ｔ１７５フラスコ中の培地を、新鮮なＤＭＥＭ＋１０％のチャコール超処理した血清で変化させた。ポリプロピレンチューブにおいて、２５００μＬのＯｐｔｉＭＥＭ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｃａｔ＃３１９８５－

０６２）を、ｈＦＸＲ、ｈＲＸＲ、 ｈＳＨＰ－ ｌｕｃ、およびｐＣＭＸ－ＹＦＰのための発現プラスミドと組み合わせた。その後、チューブを短時間ボルテックスし、室温で５分間インキュベートした。トランスフェクション試薬（ＲｏｃｈｅからのＸ－ｔｒｅｍｅ ＧＥＮＥ ＨＰ、Ｃａｔ＃０６ ３６６ ２３６ ００１）を、ＯｐｔｉＭＥＭ／プラスミド混合物に加え、ボルテックスし、室温で２０分間インキュベートした。インキュベーション後、トランスフェクション試薬／ＤＮＡ混合物の複合体を、Ｔ１７５フラスコ中の細胞に加え、該細胞を１８時間（Ｏ／Ｎ）５％のCO_2において３７°Ｃでインキュベートした。

【１１４０】

＜試験化合物＞

化合物をＤＭＳＯにおいて連続希釈し、トランスフェクトしたＣＶ－１細胞に加えた。その後、細胞を１８時間インキュベートした。翌日、細胞を溶解し、発光に関して検査した。

【１１４１】

実施例Ｂ－３：ＮＡＳＨ活性研究（ＳＴＺモデル）

生後２日で２００ｕｇのＳＴＺを１回皮下注入し、その後、４週齢後に自由に高脂肪食（ＨＦＤ）を給餌することによって、雄のＣ５７ＢＬ／６にＮＡＳＨを誘発させることができる。ＨＦＤを継続している間、化合物が４－８週間投薬され、ＮＡＳＨに対する効果が判定することができる。空腹時血糖は、手持ち式のグルコース計を用いて研究の全体を通して測定され得る。血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、およびトリグリセリド（ＴＧ）を、臨床化学分析器によって測定することができる。肝臓組織中のＴＧの含有量を、トリグリセリドＥ－試験キット（Ｗａｋｏ，Ｔｏｋｙｏ，Ｊａｐａｎ）を使用して測定することができる。肝切片の組織学的分析を、組織－ＴＥＫ Ｏ．Ｃ．Ｔ．化合物に埋め込まれた組織上で行い、液体窒素中で急速凍結し、－８０°Ｃで保存することができる。該切片を切断し（５ｕｍ）、空気乾燥し、アセトン中に固定することができる。ヘマトキシリン－エオジン染色のために、肝切片をブアン液によって予め固定し、その後、ヘマトキシリン－エオジン溶液でエオジン染色することができる。（ゾーン－３）肝繊維症の程度を、シリウスレッド染色で評価することができる。

【１１４２】

実施例Ｂ－４：ＮＡＳＨ活性試験（ＡＭＬＮモデル）

ＮＡＳＨを、ＡＭＬＮ食（ＤＩＯ－ＮＡＳＨ）（Ｄ０９１００３０１， Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉｅｔ， ＵＳＡ）（４０％の脂肪（１８％のトランス脂肪）、４０％の炭水化物（２０％のフルクトース）、および２％のコレステロール）での食事誘発によって雄のＣ５７ＢＬ／６マウスにおいて誘発する。動物は２９週間その食事を継続する。２６週間の食事誘発の後、肝生検を、疾患進行（脂肪肝と線維症）のベースラインの組織学的評価のために行い、肝線維症のステージ、脂肪症スコア、および体重に従って処置群へと階層化および無作為化する。生検の３週間後、マウスを処置群に階層化し、８週間強制経口投与によりＦＸＲアゴニストを毎日投薬する。研究の終わりに、肝生検を行い、Ｈ＆ＥおよびＳｉｒｉｕｓレッドそれぞれで染色した組織切片を検査することによって脂肪肝および線維症を評価する。肝臓における全体のコラーゲン含有量を、コラーゲンの酸加水分解によるヒドロキシプロリン残基の比色定量によって測定する。肝臓のホモジネートにおけるトリグリセリドおよび総コレステロールの含有量を、製造業者の指示に従って市販のキット（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ， Ｇｅｒｍａｎｙ）を備えた自動分析器Ｃｏｂａｓ Ｃ－１１１を使用して１回の判定で測定する。

【１１４３】

実施例Ｂ－５：ＣＣｌ４線維症モデル

線維症は、腹腔内注入によって投与されたＣＣｌ４の隔週の投与によってＢＡＬＢ／ｃ雄マウスにおいて引き起こされ得る。ＣＣｌ４を油中で１：１で製剤し、１ｍｌ／ｋｇでＩＰ注入する。２－４週間の線維症の誘発の後、ＣＣｌ４の投与を継続しながら、２－６

週間の処置のための経口の胃管栄養によって化合物を毎日投与することができる。試験終了時に、肝臓は、固定され、かつ線維症の組織病理学の評価のためのＳｉｒｉｕｓレッドステインで染色されたホルマリンであり得る。全体のコラーゲン含有量を、コラーゲンの酸加水分解によるヒドロキシプロリン残基の比色定量によって測定する。血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）を、臨床化学分析器によって測定することができる。

【１１４４】

実施例Ｂ－６：肝内胆汁うっ滞モデル

げっ歯類における１７ａ－エチニルエストラジオール（ＥＥ２）処置により誘発された実験的な肝内胆汁うっ滞を、インビボモデルに広く使用して、エストロゲンで誘発された胆汁うっ滞に関与するメカニズムを調べる。肝内胆汁うっ滞は、５日間毎日、１０ｍｇ／ｋｇの１７ａ－エチニルエストラジオール（Ｅ２）の皮下注入によって雄の成体マウスにおいて誘発され得る。ＦＸＲリガンドの試験は、胆汁うっ滞のＥ２誘発中の化合物の投与によって行われ得る。肝臓／体重の比率を評価することによって、および血清の総胆汁酸を測定することによって胆汁うっ滞性の効果を定量化することができ、Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ＣｈｅｍｉｃａｌｓＬｔｄ．の試薬と対照、およびＣｏｂａｓ Ｍｉｒａ ｐｌｕｓ ＣＣ分析器（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）を使用して、アルカリフォスファターゼレベルを測定することができる。組織学的測定および有糸分裂の測定のために、各マウスからの肝臓サンプルは、１０％の中性緩衝ホルマリン中に固定され得る。スライドを、標準のプロトコルを使用してヘマトキシリン－エオジンで染色し、構造変化について顕微鏡で検査する。肝細胞増殖を、Ｋｉ６７に対する免疫組織化学的染色によって評価する。

【１１４５】

実施例Ｂ－７：直接的な標的遺伝子の調節

ＦＸＲリガンドによる直接的な標的遺伝子調節を、マウスに化合物を急性的にまたは慢性的に投薬し、かつ投薬後の様々な時点で組織を集めることにより、評価することができる。ＲＮＡを、回腸および肝臓などの組織から単離し、および文献中で知られている遺伝子の定量的なＰＣＲ分析のためにｃＤＮＡに逆転写して、ＳＨＰ、ＢＳＥＰ、ＩＢＡＢＰ、ＦＧＦ１５、ＣＹＰ７ａ１、ＣＵＰ８ｂ１、ならびにＣ３などのＦＸＲによって直接的および間接的に調節することができる。

【１１４６】

実施例Ｂ－８：マウスＰＫ研究

マウス（ＣＤ－１、Ｃ５７ＢＬ、および食事により肥満を誘発されたマウス）への単回のボーラス静脈内投与および経口投与の後に、被験物質として本明細書に開示される化合物のいずれか１つの血漿薬物動態を測定する。試験物を、ＤＭＳＯ、ＰＥＧ４００、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰβＣＤ）のビヒクル溶液中の静脈内投与のために製剤し、選択された用量レベルで（例えば、３ｍＬ／ｋｇの投与量で）投与する。経口投与製剤を、適切な経口投与ビヒクル（植物油、ＰＥＧ４００、ソルトール（Ｓｏｌｕｔｏｌ）、クエン酸塩緩衝液、またはカルボキシメチルセルロース）中で調製し、選択された用量レベルでの５～１０ｍＬ／ｋｇの投与量で投与する。血液サンプル（およそ０．１５ｍＬ）を、ＥＤＴＡを含有しているチューブへの静脈内または経口投与後の予め決められた時間間隔での頬袋法（ｃｈｅｅｋ ｐｏｕｃｈ ｍｅｔｈｏｄ）によって収集する。血漿を、血液の遠心分離により１０，０００ｇで５分間単離し、アリコートを９６ウェルのプレートに移し、分析まで－６０°Ｃ以下で保存した。

【１１４７】

被験物質の較正標準を、濃度域においてＤＭＳＯでＤＭＳＯ保存溶液を希釈することによって調製する。ＤＭＳＯ中の較正標準の分割量を、血漿中の較正標準の最終濃度がＤＭＳＯ中の較正標準より１０倍低くなるように、ナイーブマウスからの血漿と組み合わせる。ＰＫ血漿サンプルを、ブランクＤＭＳＯと組み合わせて、マトリックスと一致させる。較正標準およびＰＫサンプルを、分析的な内部標準を含有している氷冷のアセトニトリルと組み合わせ、４°Ｃで３０分間１８５０ｇで遠心分離する。上清の画分をＬＣ／ＭＳ／

ＭＳによって分析し、較正曲線に対して定量化する。薬物動態パラメーター（曲線下面積（ＡＵＣ）、C_{max}、T_{max}、排出半減期（$T_{1/2}$）、クリアランス（ＣＬ）、定常状態分布容積（V_{dss}）、および平均滞留時間（ＭＲＴ））を、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌ（２０１３年版）を使用して非コンパートメント解析によって計算する。

【１１４８】

実施例Ｂ－９：ラットＡＮＩＴモデル

本明細書に記載される化合物を、（例えば、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲の）投与量の範囲にわたり胆汁うっ滞の慢性的処置モデルで評価する。このモデルを使用して、胆汁酸吸収不良（例えば、原発性または二次的な肝汁酸性下痢）、胆汁逆流胃炎、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、空置大腸炎（ｄｉｖｅｒｓｉｏｎ－ＣＯｌｉｔｉｓ）、不確定大腸炎、アラジール症候群、胆道閉鎖症、胆管減少性の肝移植片拒絶（ｄｕｃｔｏｐｅｎｉｃ ｌｉｖｅｒ ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ ｒｅｊｅｃｔｉｏｎ）、骨髄または幹細胞の移植に関連する移植片対宿主病、嚢胞性線維症肝疾患（ｃｙｓｔｉｃ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、および非経口栄養に関連する肝疾患などの、胆汁うっ滞性肝障害の処置のための、ＦＸＲアゴニスト、例えば本明細書に記載される化合物の使用の適合性を評価する。

【１１４９】

本明細書に記載される化合物を用いた処置に先立って、（例えば、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲中の投与の）投与の範囲で、食物中のα－ナフチルイソチオシアネート（ＡＮＩＴ）（０．１％ｗ／ｗ）でラットを３日間処置する。非胆汁うっ滞性の対照群に、ＡＮＩＴなしの標準の通常食（ｃｈｏｗ ｄｉｅｔ）を与え、非胆汁うっ滞性の対照動物（「対照」）として機能する。１４日間の経口投薬後に、分析物のレベルに関してラットの血清を分析する。ＬＬＱ（定量下限）。平均±ＳＥＭ；Ｎ＝５。

【１１５０】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、ビリルビン、および胆汁酸を循環させる高いレベルなどの、肝胆道の損傷の指標のレベルを、ラットの血清の中で測定する。ＡＮＩＴ暴露によって、深刻な胆汁うっ滞および肝細胞損傷を誘発する。これらの指標の多くを改善する化合物は、上記の疾患または疾病の処置に有用である。

【１１５１】

肝臓における胆汁酸の蓄積の減少、胆管における胆汁酸排出の増大、および胆汁酸合成の阻害は、ＦＸＲアゴニストの薬理作用と一致している。血清抱合型ビリルビン（肝臓機能のための直接的な指標）の改善は、胆汁排出が改善された胆汁うっ滞からの回復を示唆している。

【１１５２】

さらに、血清ＦＧＦ１５線維芽細胞増殖因子１５（げっ歯類におけるＦＧＦ１５；ヒトにおけるＦＧＦ１９）の発現、つまり門脈の血液の中で分泌され且つＳＨＰによりＣｙｐ７ａ１発現を相乗的に抑制するホルモンに対する、本明細書に記載される化合物の効果を確認するために分析を行う。ＦＧＦ１５／１９の抗胆汁うっ滞性の特性とともにＦＧＦ１５／１９の直接的なＦＸＲ依存性誘発は、ＦＸＲアゴニストの標的結合を検知するために好適な血清バイオマーカーとなる。

【１１５３】

血清ＦＧＦ１５のレベルを、ＦＧＦ１５ Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）アッセイを使用して定量化する。例えば、Ｒ＆Ｄシステムからのマウスの抗体（ＡＦ６７５５）を、このアッセイにおいて捕捉抗体および検出抗体の両方として使用する。ＭＳＤ ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ ＮＨＳ－Ｅｓｔｅｒを使用して、ＦＧＦ１５抗体を標識化する。ＭＳＤの標準の９６ウェルのプレートを、ＦＧＦ１５捕捉抗体でコーティングし、該プレートをＭＳＤ Ｂｌｏｃｋｅｒ Ａ（Ｒ９３ＡＡ－２）でブロックする。ＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ２０でプレートを洗浄した後、ＭＳＤ希釈液４を各ウェルに分配し、３０分間インキュベートする。２５ｐｉのキャリブレーター希釈液またはサン

プル（血清またはＥＤＴＡ血漿）を、各ウェルに分配し、室温で振盪しながらインキュベートする。

【１１５４】

洗浄後、検出抗体を加え、振盪しながら室温で１時間インキュベートする。洗浄およびＭＳＤ　Ｒｅａｄ緩衝液（Ｒ９２ＴＣ－２）の追加後、プレートを、ＭＳＤ　ＳＥＣＴＯＲ　Ｉｍａｇｅｒ　６０００で読み取る。標準曲線と未知のサンプルのプロットを、ＭＳＤデータ分析ソフトウェアを使用して計算する。

【１１５５】

本明細書に記載される実施例および実施形態は説明の目的のためのものに過ぎず、当業者に示唆される様々な修飾や変化は、本明細書の精神と範囲、および添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

【１１５６】

実施例Ｂ－１０：マウスの慢性のＤＳＳ大腸炎モデル

慢性のデキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）誘発マウスは、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）に対する化合物の治療可能性をテストするために使用することができる。マウスに飲料水中のＤＳＳを給餌することにより、慢性的な大腸炎を誘発することができる。例えば、マウスに５日間分の飲料水中の２％のＤＳＳを与え、および５日間分の通常の飲料水を与えた場合、この給餌サイクルをもう２回、高い濃度のＤＳＳ（それぞれ２．５％および３％）で合計３サイクル繰り返すことができる。大腸炎は、およそＤＳＳ給餌の第１のサイクル後に発症し、それは、体重の減少、便の硬さ、および直腸出血によってモニタリングすることができる。ＦＸＲアゴニストを、２％のＤＳＳの給餌を開始すると同時に、マウスに投与することによって試験することができる。あるいは、２％のＤＳＳの水および通常の水の第１の給餌サイクル後に、ＦＸＲアゴニストの試験を実施することができる。マウスへのＦＸＲアゴニストの投与期間中、体重、便の硬さ、および直腸出血の観察によって、治療効果をモニタリングすることができる。安楽死後、結腸の重量および長さの測定、粘膜中の炎症および構造変化のＨ＆Ｅ染色による結腸組織学的検査、ならびにその疾患に関連する遺伝子のタンパク質およびＲＮＡの発現によって、疾患の進行およびＦＸＲアゴニストの効果をさらに定量化することができる。

【１１５７】

実施例Ｂ－１１：養子Ｔ細胞移植大腸炎マウスモデル

養子Ｔ細胞移植大腸炎モデルは、ヒト炎症性腸疾患（ＩＢＤ）用の関連するマウスモデルとして認められる。このモデルにおいて大腸炎を誘導するために、ＣＤ４Ｔリンパ球集団をドナーマウスの脾臓から単離し、続いて、フローサイトメトリーを使用して、ＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＢ高Ｔ細胞の亜集団を細胞選別によって精製する。精製されたＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＢ高Ｔ細胞を、レシピエントＳＣＩＤマウスの腹膜腔に注入する。大腸炎はＴ細胞移植後およそ３～６週間で発症し、それは、体重の減少（体重の減少は可変的ではあるが）、一貫性のない便通、または出血性下痢によってモニタリングすることができる。ＦＸＲアゴニストの試験は、レシピエントＳＣＩＤマウスに精製されたＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＢ高細胞を注入するのと同時に開始することができる。あるいは、大腸炎がモデルにおいて既に進行している場合、Ｔ細胞移植後２週間あるいは３週間でＦＸＲアゴニストを投与することができる。マウスへのＦＸＲアゴニストの投与期間中、体重、便の硬さ、および直腸出血の観察によって、治療効果をモニタリングすることができる。安楽死後、結腸の重量および長さの測定、粘膜中の炎症および構造変化のＨ＆Ｅ染色による結腸および回腸の組織学的検査、ならびにその疾患に関連する遺伝子のタンパク質およびＲＮＡの発現によって、疾患の進行およびＦＸＲアゴニストの効果をさらに定量化することができる。

【１１５８】

実施例Ｂ－１２：Ｍｄｒ１ａ－／－マウスモデル

Ｍｄｒ１ａ－／－マウスモデルは、ヒトＩＢＤの新しい治療法の試験に使用されている自発性大腸炎モデルである。このモデルにおけるＭｄｒ１ａ遺伝子の損失によって、腸のバリア機能が損なわれ、それは腸バクテリアの浸潤および後の大腸炎の増加をもたらす。

適切な飼育環境下では、Ｍｄｒ１ａ－／－マウスは、約８～１３週齢で大腸炎を発症する。病気進行中、直腸脱、便通の硬さ、および直腸出血の臨床観察スコアを合計する疾患活動指数（ＤＡＩ）を、その疾患をモニタリングするために使用することができる。ＦＸＲアゴニストの試験は疾患の初期段階で開始することができ、通常、ＤＡＩスコアは１．０未満である。あるいは、大腸炎が進行している場合、ＦＸＲアゴニストの投与を開始することができ、典型的にＤＡＩスコアは２．０以上である。ＦＸＲアゴニストの治療効果はＤＡＩの測定によりモニタリングすることができ、および所望の疾患重症度が達成されている場合、試験を終了することができ、通常、ＤＡＩスコアは約５．０である。安楽死後、結腸の重さおよび長さの測定、粘膜中の炎症および構造変化を染色するＨ＆Ｅによる結腸組織学的検査、ならびにその病気に関連する遺伝子のタンパク質およびＲＮＡの発現によって、病気の進行およびＦＸＲアゴニストの効果をさらに定量化することができる。

【１１５９】

本明細書に記載される実施例と実施形態は説明の目的のためのものに過ぎず、当業者に示唆される様々な修飾や変化は、本明細書の精神と範囲、および添付の請求項の範囲内に含まれるものとする。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			
A61P 37/06	*(2006.01)*		A61P	37/06		
A61P 35/00	*(2006.01)*		A61P	35/00		
A61P 1/12	*(2006.01)*		A61P	1/12		
A61K 45/00	*(2006.01)*		A61P	43/00	121	
C07D 417/12	*(2006.01)*		A61K	45/00		
C07D 277/28	*(2006.01)*		C07D	417/12		CSP
C07D 231/12	*(2006.01)*		C07D	277/28		
C07D 231/56	*(2006.01)*		C07D	231/12	C	
C07D 401/12	*(2006.01)*		C07D	231/56	D	
C07D 275/02	*(2006.01)*		C07D	401/12		
C07D 277/34	*(2006.01)*		C07D	275/02		
C07D 417/04	*(2006.01)*		C07D	277/34		
C07D 263/32	*(2006.01)*		C07D	417/04		
C07D 413/12	*(2006.01)*		C07D	263/32		
C07D 401/04	*(2006.01)*		C07D	413/12		
C07D 403/12	*(2006.01)*		C07D	401/04		
C07D 403/04	*(2006.01)*		C07D	403/12		
C07D 413/14	*(2006.01)*		C07D	403/04		
C07D 401/14	*(2006.01)*		C07D	413/14		
C07D 417/14	*(2006.01)*		C07D	401/14		
C07D 213/74	*(2006.01)*		C07D	417/14		
C07D 239/42	*(2006.01)*		C07D	213/74		
C07D 413/04	*(2006.01)*		C07D	239/42	Z	
C07D 405/12	*(2006.01)*		C07D	413/04		
A61K 31/4439(2006.01)			C07D	405/12		
A61P 29/00	*(2006.01)*		A61K	31/4439		
A61K 31/426(2006.01)			A61P	29/00		
A61K 31/427(2006.01)			A61P	43/00	111	
A61K 31/415(2006.01)			A61K	31/426		
A61K 31/416(2006.01)			A61K	31/427		
A61K 31/425(2006.01)			A61K	31/415		
A61K 31/421(2006.01)			A61K	31/416		
A61K 31/5377(2006.01)			A61K	31/425		
A61K 31/4178(2006.01)			A61K	31/421		
A61K 31/4155(2006.01)			A61K	31/5377		
A61K 31/444(2006.01)			A61K	31/4178		
A61K 31/506(2006.01)			A61K	31/4155		
A61K 31/496(2006.01)			A61K	31/444		
A61K 31/541(2006.01)			A61K	31/506		
A61K 31/4545(2006.01)			A61K	31/496		
A61K 31/422(2006.01)			A61K	31/541		
A61K 31/4245(2006.01)			A61K	31/4545		
A61K 9/20	*(2006.01)*		A61K	31/422		
A61K 9/48	*(2006.01)*		A61K	31/4245		
A61K 9/08	*(2006.01)*		A61K	9/20		
A61K 9/107(2006.01)			A61K	9/48		
A61K 9/10	*(2006.01)*		A61K	9/08		
A61K 9/06	*(2006.01)*		A61K	9/107		
			A61K	9/10		

(51)国際特許分類　　ＦＩ
　　Ａ６１Ｋ　　9/06

(33)優先権主張国・地域又は機関
　　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/471,517
(32)優先日　　平成29年3月15日(2017.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
　　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/563,488
(32)優先日　　平成29年9月26日(2017.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
　　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/563,502
(32)優先日　　平成29年9月26日(2017.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
　　米国(US)
(72)発明者　ナガサワ，ジョニー ワイ．
　　アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ブールバード ３９８５ スイート シー
(72)発明者　ダグラス，カレンサ エル．
　　アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ブールバード ３９８５ スイート シー
(72)発明者　ライ，アンディリー ジー．
　　アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント・バレー・ブールバード ３９８５ スイート シー
　審査官　土橋 敬介
(56)参考文献　　国際公開第２０１８／１７０１６６（WO，Ａ１）
　　特許第６９０５５３０（ＪＰ，Ｂ２）
　　国際公開第２０１５／１３８９６９（WO，Ａ１）
　　国際公開第２００４／０４６１６２（WO，Ａ２）
　　国際公開第２００４／０４５５１１（WO，Ａ２）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
　　Ｃ０７Ｄ
　　Ａ６１Ｋ
　　ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）