

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6452119号  
(P6452119)

(45) 発行日 平成31年1月16日 (2019. 1. 16)

(24) 登録日 平成30年12月21日 (2018. 12. 21)

(51) Int. Cl.	F I		
<b>C O 7 D 207/16</b> (2006. 01)	C O 7 D 207/16	C S P	
<b>C O 7 B 53/00</b> (2006. 01)	C O 7 B 53/00	C	
<b>C O 7 B 57/00</b> (2006. 01)	C O 7 B 57/00	3 5 0	
<b>A 6 1 K 31/40</b> (2006. 01)	A 6 1 K 31/40		
<b>C O 7 D 405/12</b> (2006. 01)	C O 7 D 405/12		

請求項の数 15 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-525083 (P2016-525083)  
 (86) (22) 出願日 平成26年10月22日 (2014. 10. 22)  
 (65) 公表番号 特表2016-539924 (P2016-539924A)  
 (43) 公表日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/072690  
 (87) 国際公開番号 W02015/059212  
 (87) 国際公開日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)  
 審査請求日 平成29年10月20日 (2017. 10. 20)  
 (31) 優先権主張番号 13189880. 1  
 (32) 優先日 平成25年10月23日 (2013. 10. 23)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 510020022  
 ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・  
 アンリミテッド・カンパニー  
 アイルランド国 コーク州 リングスキデ  
 イ、バーナヒリー  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100176094  
 弁理士 箱田 満  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

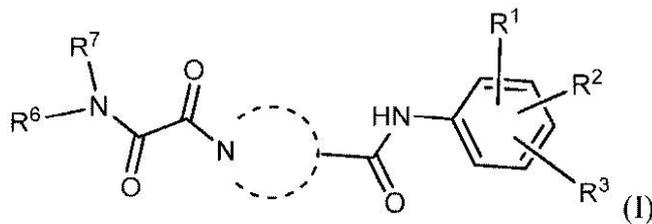
(54) 【発明の名称】 カルボキサミド誘導体およびB型肝炎の処置のための医薬品としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I )

【化 1】



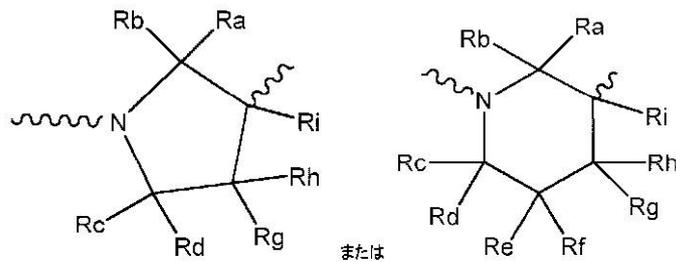
[ 式中 :

【化 2】



は

## 【化3】



を表し、

R a、R b、R c、R d、R e、R fおよびR gの各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

R hは水素であり、

R iは水素であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

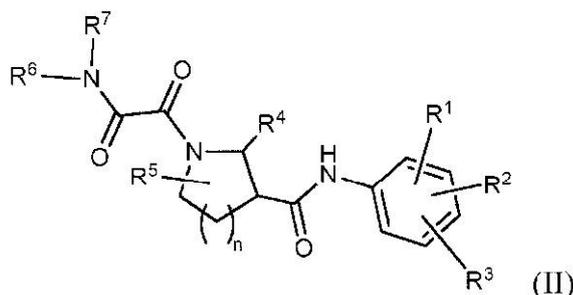
R<sup>7</sup>は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項2】

式(II)

## 【化4】



[式中：

nは1または2の整数を示し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素またはメチルから選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、-CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

R<sup>7</sup>は水素を表す]

を有する請求項1に記載の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、水素、フルオロ、クロロ、-CHF<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub> またはメチルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> のうち少なくとも 2 個がフルオロ、クロロまたはブromoである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>4</sup> がメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>6</sup> が、1 個の酸素を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環を含有し、このような 3 ~ 7 員飽和環がメチルで任意選択により置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 7】

R<sup>6</sup> が、1 個の酸素を含有する 4 員または 5 員の飽和環であり、このような 4 員または 5 員の飽和環がメチルで任意選択により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

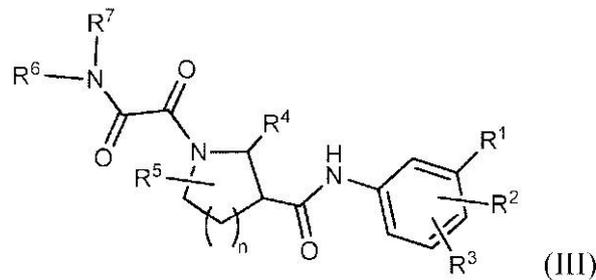
R<sup>6</sup> が、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

式 (III)

20

## 【化 5】



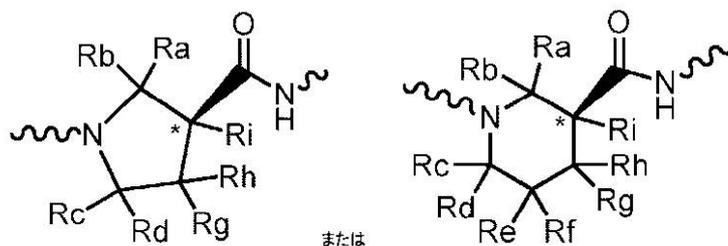
30

[ 式中、R<sup>1</sup> は水素ではない ] を有する請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

原子 ( \* ) の立体化学的配置が次のとおり

## 【化 6】



40

である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

哺乳動物における HBV 感染の予防または処置に使用される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

## 【請求項 13】

50

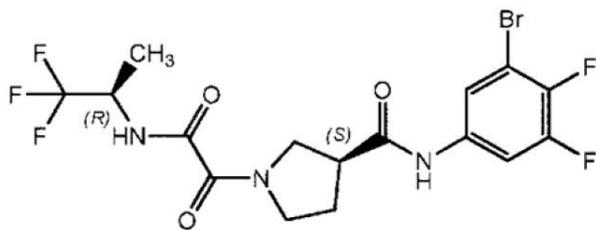
少なくとも1種の他の抗HBV剤と併用される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

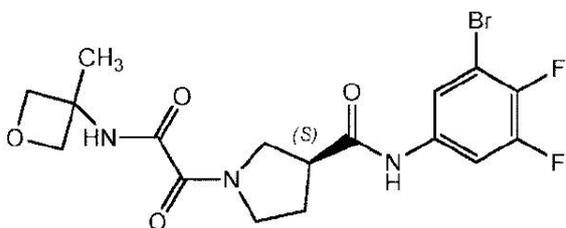
少なくとも1種の他の抗HBV剤と併用される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

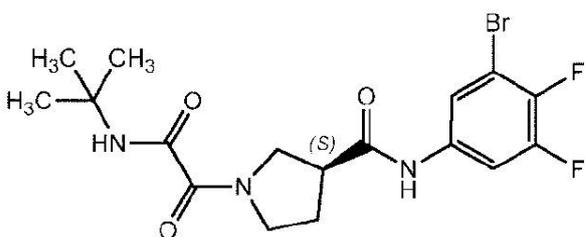
## 【化7】



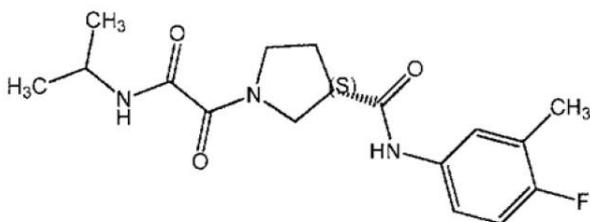
10



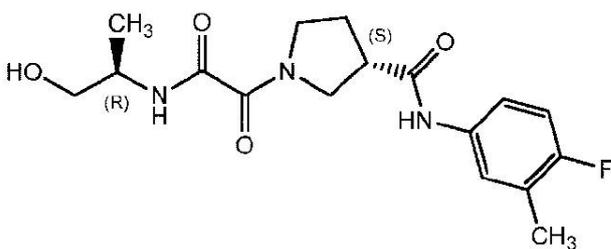
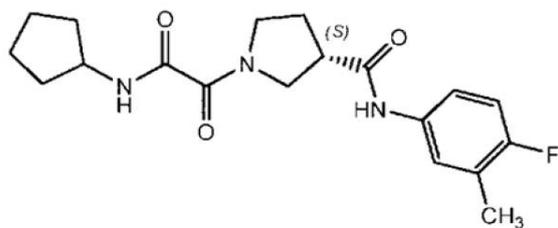
20



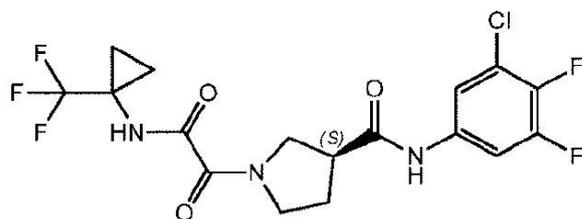
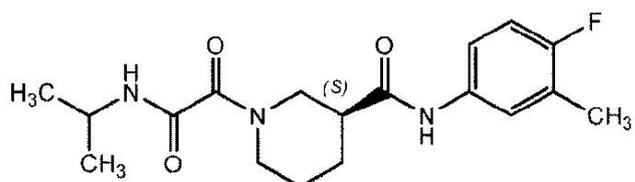
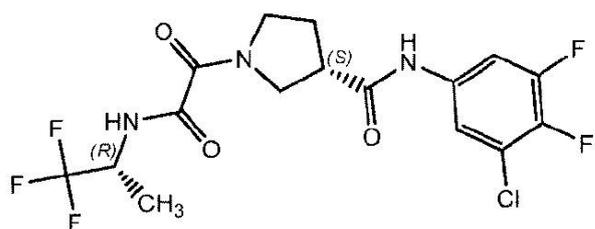
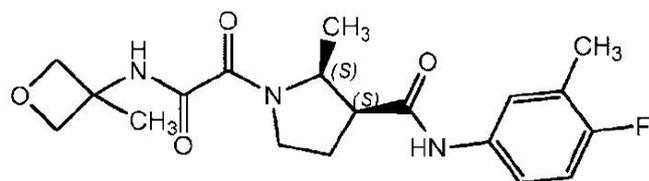
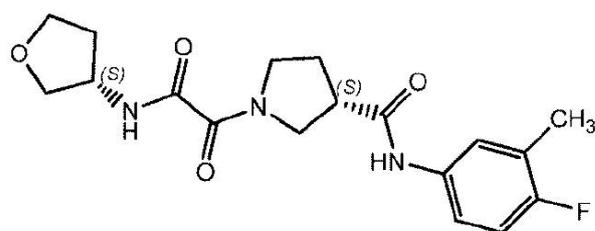
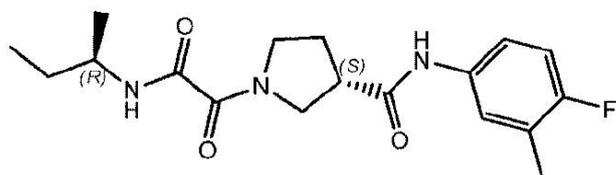
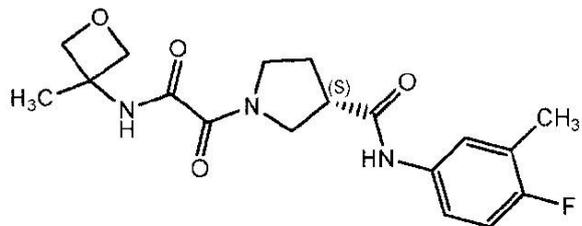
30



40



## 【化 8】



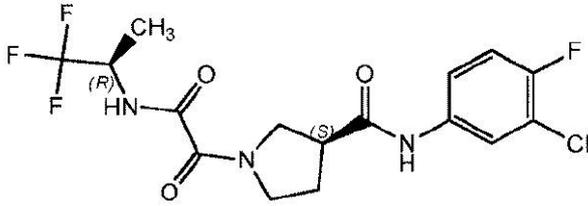
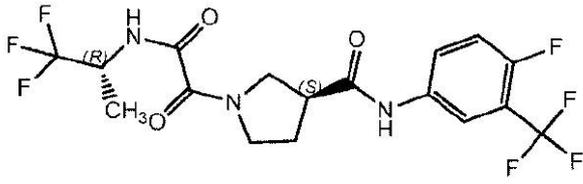
10

20

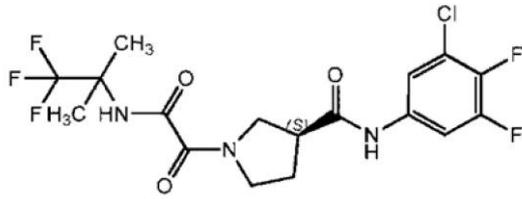
30

40

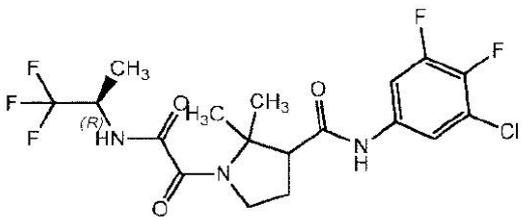
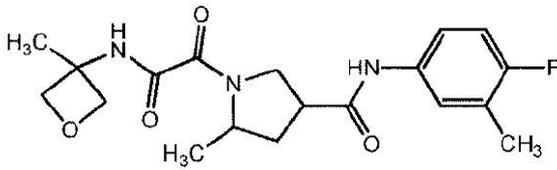
## 【化9】



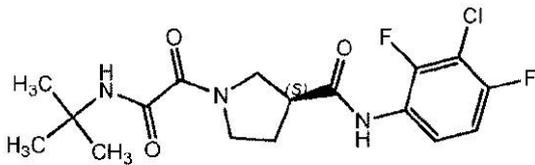
10



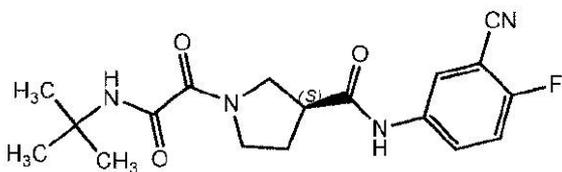
20



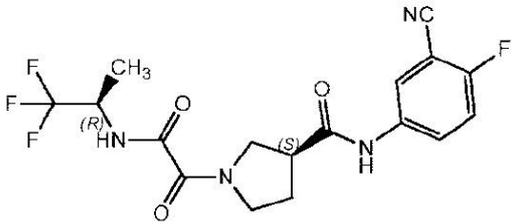
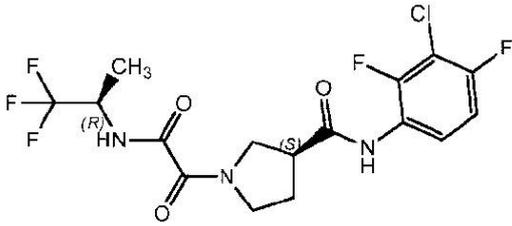
30



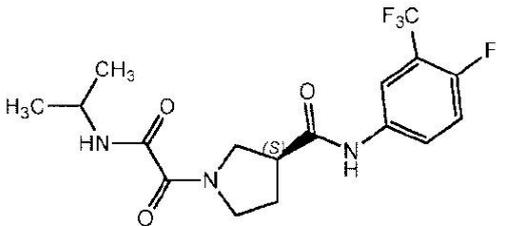
40



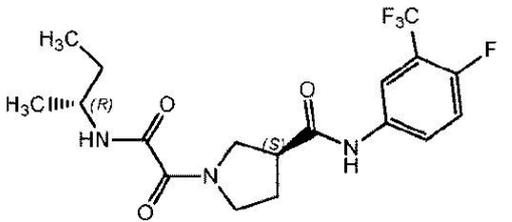
## 【化10】



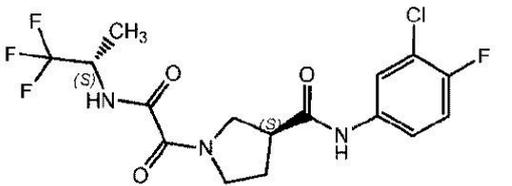
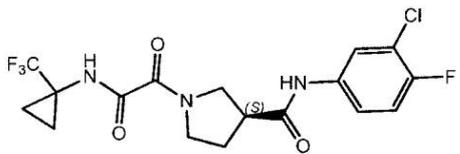
10



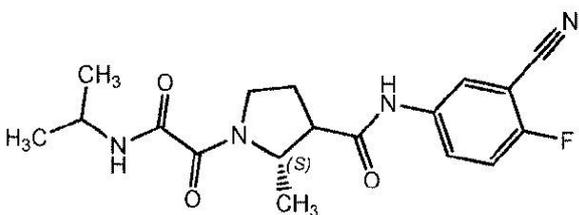
20



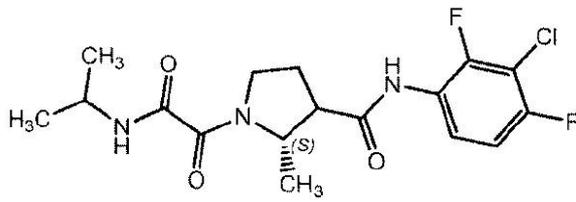
30



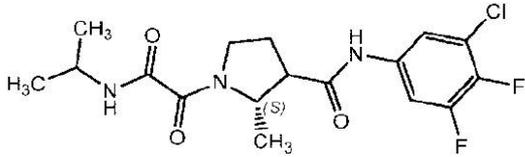
40



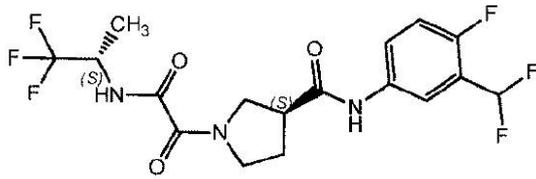
【化 1 1】



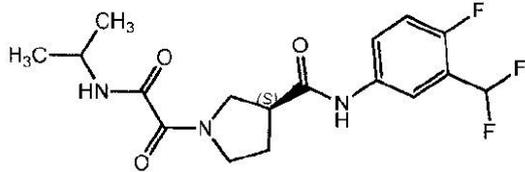
10



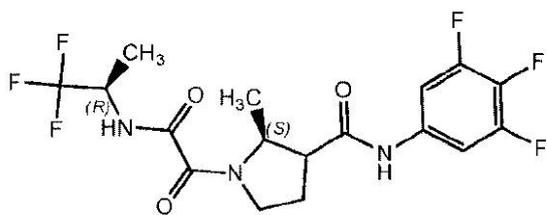
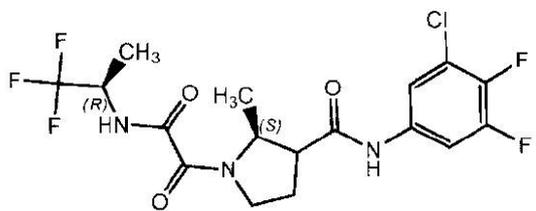
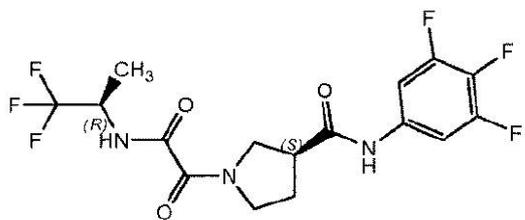
20



30



40



および



## 【 0 0 0 9 】

H B V 直接作用型抗ウイルス剤が直面し得る問題には、毒性、変異原性、選択性の欠如、有効性の低さ、バイオアベイラビリティの低さ、および合成が困難なことがある。

## 【 0 0 1 0 】

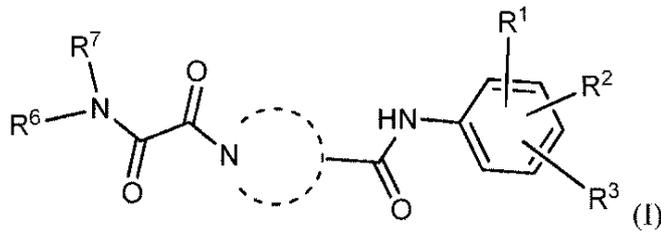
これらの欠点のうち少なくとも1つを克服し得る、または高い効力もしくは広い安全域 ( s a f e t y w i n d o w ) などのその他の利点を有するさらなる H B V 阻害剤が求められている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 1 1 】

本発明は、式 ( I )

## 【化 1】



10

20

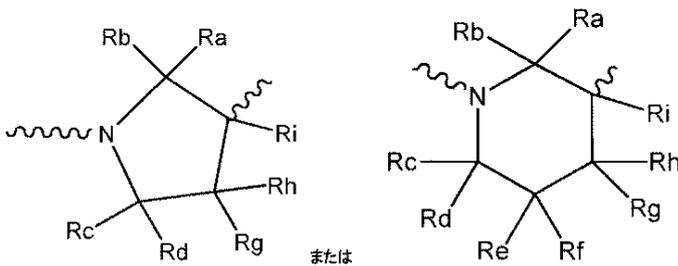
[ 式中 :

## 【化 2】



は

## 【化 3】



30

を表し、

R a 、 R b 、 R c 、 R d 、 R e 、 R f および R g の各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

R h は水素であり、

R i は水素であり、

R <sup>1</sup> 、 R <sup>2</sup> および R <sup>3</sup> は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、 - C H F <sub>2</sub> 、 - C H <sub>2</sub> F 、 - C F <sub>3</sub> 、 - C N およびメチルからなる群から選択され、

R <sup>6</sup> は、C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、ならびに O 、 S および N からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群から選択され、このような C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている C <sub>1</sub> ~ C <sub>3</sub> アルキル、 - C N 、 O H から

40

50

なる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

R<sup>7</sup> は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

【0012】

本発明は、さらに、式(I)の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

【0013】

本発明は、医薬品として使用される、好ましくは哺乳動物におけるHBV感染の予防または処置に使用される、式(I)の化合物にも関する。

【0014】

別の態様では、本発明は、式(I)の化合物と別のHBV阻害剤との併用に関する。

【0015】

定義

基または基の一部としての「C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル」またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルという用語は、式C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>(式中、nは1~3の範囲の数字である)のヒドロカルビル基を指す。C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルが別の基に結合している場合、それは式C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>を指す。C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル基は、1~3個の炭素原子、より好ましくは1~2個の炭素原子を含む。C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルは、1~3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を全て含み、したがって、例えば、メチル、エチル、n-プロピルおよびi-プロピルなどを含む。

【0016】

基または基の一部としてのC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルとは、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルについて定義された基、およびブチルなどの、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基と定義される。

【0017】

基または基の一部としてのC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>アルキルとは、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルについて定義された基、ならびにペンチル、ヘキシルおよび2-メチルブチルなどの、1~6個の炭素原子、もしくは2~6個の炭素原子、もしくは3~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基と定義される。

【0018】

本明細書で使用する場合、「3~7員飽和環」という用語は、3個、4個、5個、6個または7個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘブチル、またはC<sub>3</sub>-、C<sub>4</sub>-、C<sub>5</sub>-、C<sub>6</sub>-もしくはC<sub>7</sub>-シクロアルキルの総称である。

【0019】

このような飽和環は、N、OおよびSから、特にNおよびOから選択されるヘテロ原子で少なくとも1個の炭素原子が置き換えられるように、任意選択により1個以上のヘテロ原子を含有してもよい。例としては、オキセタン、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオラン1,1-ジオキシドおよびピロリジニルが挙げられる。3個または4個の炭素原子と1個の酸素原子とを有する飽和環状炭化水素が好ましい。例としては、オキセタンおよびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

【0020】

ハロおよびハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードの総称である。好ましいハロゲンは、フルオロおよびクロロである。

【0021】

定義に使用されている任意の分子部分における基の位置は、化学的に安定である限り、このような部分のどこであってもよいことにも留意すべきである。例えば、ピリジルには、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが含まれ、ペンチルには、1-ペンチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルが含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

【 化 4 】



で示される結合は、分子の主構造への、指定された断片の結合を表す。

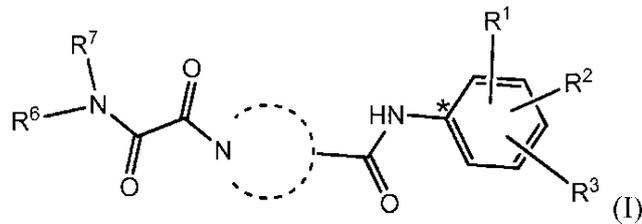
【 0 0 2 3 】

フェニルにおいて示される位置（例えば、オルト、メタ、および/またはパラ）は、フェニルを主構造につないでいる結合を基準として示される。R<sup>1</sup>の位置に関する例では、

10

いずれの位置も、主構造に結合している窒素（\*）を基準として示される。

【 化 5 】



【 0 0 2 4 】

20

任意の変数（例えばハロゲンまたはC<sub>1</sub> - 4 アルキル）が任意の構成要素中に2回以上現れる場合、各定義は独立している。

【 0 0 2 5 】

治療に使用する場合、式（I）の化合物の塩は、その対イオンが薬学的にまたは生理学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容されない対イオンを有する塩も、例えば、薬学的に許容される式（I）の化合物の製造または精製に用途がある場合がある。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩が本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 2 6 】

本発明の化合物が形成可能な、薬学的に許容されるまたは生理学的に容認される付加塩の形態は、適切な酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸；硫酸；ヘミ硫酸、硝酸；およびリン酸など；または有機酸、例えば、酢酸、アスパラギン酸、ドデシル硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、およびパモ酸などを用いて簡便に製造することができる。

30

【 0 0 2 7 】

逆に、前記酸付加塩の形態は、適切な塩基で処理することにより遊離塩基の形態に変換することができる。

【 0 0 2 8 】

40

「塩」という用語は、本発明の化合物が形成可能な水和物および溶媒付加形態も含む。そのような形態の例は、例えば、水和物およびアルコールなどである。

【 0 0 2 9 】

本化合物は、その互変異性体として存在する場合もある。例えば、アミド（-C(=O)-NH-）基の互変異性体はイミノアルコール（-C(OH)=N-）である。互変異性体は、本明細書に記載する構造式に明確に示されてはいなくても、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【 0 0 3 0 】

上記で使用した、本発明の化合物の立体化学的異性形態という用語は、本発明の化合物が有し得る、同じ原子が同じ結合順で結合してなるが、交換不可能な異なる3次元構造を

50

有する全ての可能な化合物と定義される。別段の言及または指示がない限り、化合物の化学名は前記化合物が有し得る全ての可能な立体化学的異性形態の混合物を包含する。前記混合物は、前記化合物の基本分子構造のジアステレオマーおよび/または鏡像異性体を全て含有し得る。本発明の化合物の立体化学的異性形態は全て、純粋な形態であってもまたは互いの混合物の形態であっても共に、本発明の範囲内に包含されるものとする。

【0031】

本明細書に記載する化合物および中間体の純粋な立体異性形態は、同じ基本分子構造を有する、前記化合物または中間体の他の鏡像異性体またはジアステレオマーの形態を実質的に含まない異性体と定義される。特に、「立体異性体として純粋な」という用語は、立体異性体過剰率が少なくとも80%（即ち、1種の異性体が最低90%と他の可能な異性体が最高10%）から立体異性体過剰率100%（即ち、1種の異性体が100%で、他種の異性体を全く含まない）以下の化合物または中間体、より特定的には、立体異性体過剰率90%から100%以下、さらにより特定的には立体異性体過剰率94%から100%以下、最も特定的には、立体異性体過剰率97%から100%以下の化合物または中間体に関する。「鏡像異性体として純粋な」および「ジアステレオマーとして純粋な」という用語も同様に理解されるべきであるが、その場合、それらはそれぞれ、当該混合物の鏡像異性体過剰率、ジアステレオマー過剰率に関するものとする。

【0032】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性形態は、当技術分野で既知の手順を適用することによって得ることができる。例えば、鏡像異性体は、光学活性な酸または塩基を用いてそれらのジアステレオマー塩を選択的に結晶化することによって互いに分離することができる。光学活性な酸の例としては、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンホスルホン酸（camphosulfonic acid）がある。あるいは、鏡像異性体は、クロマトグラフ法により、キラル固定相を使用して分離することができる。前記純粋な立体化学的異性形態は、適切な出発原料の対応する純粋な立体化学的異性形態から誘導することもできるが、但し、反応は立体特異的に起こるものとする。特定の立体異性体が所望される場合、前記化合物は立体特異的な製造方法により合成されるのが好ましいであろう。これらの方法は、鏡像異性体として純粋な出発原料を使用するのが有利であろう。

【0033】

式(I)のジアステレオマーの形態は、従来の方法で別々に得ることができる。有利に使用され得る適切な物理的分離方法としては、例えば、選択的結晶化およびクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーがある。

【0034】

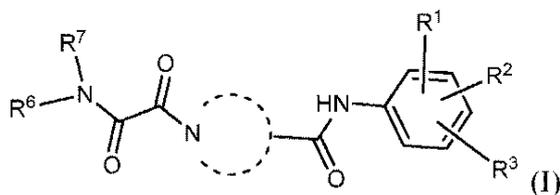
本発明はまた、本化合物に存在する原子の同位体を全て含むものとする。同位体には、原子番号は同じであるが、質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限定されるものではないが、水素の同位体には三重水素および重水素が含まれる。炭素の同位体にはC-13およびC-14が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0035】

「式(I)」

【化6】



10

20

30

40

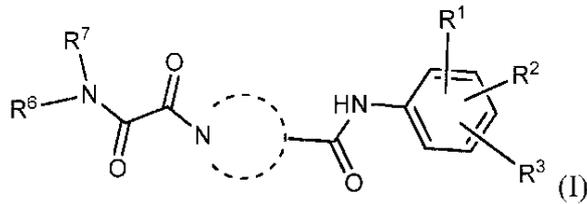
50

の化合物」という用語もしくは「本化合物」または類似の用語を以下で使用する場合は常に、一般式 (I)、(II)、(III) の化合物、これらの塩、立体異性形態およびラセミ混合物または任意のサブグループを含むものとする。

【0036】

第1の態様において、本発明は、式 (I)

【化7】



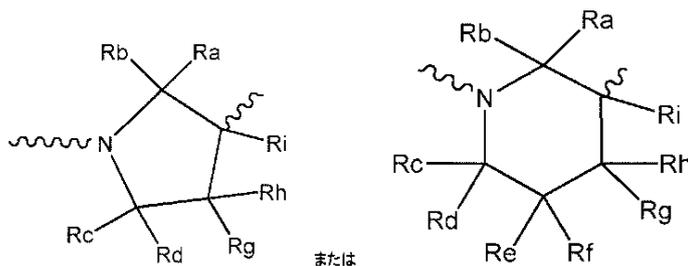
[式中:

【化8】



は

【化9】



を表し、

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、RfおよびRgの各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

40

Rhは水素であり、

Riは水素であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、-CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

R<sup>7</sup>は水素を表す]

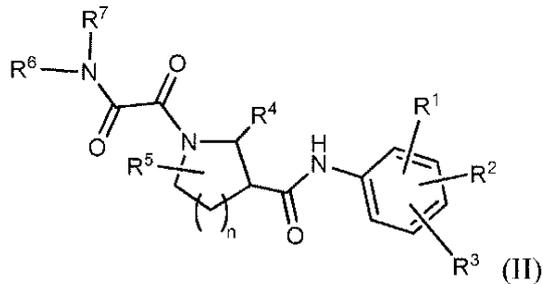
50

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0037】

第2の態様において、本発明は、式(II)

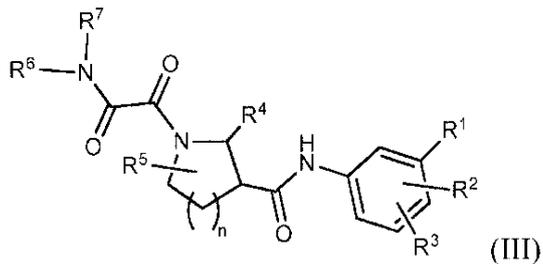
【化10】



10

または式(III)

【化11】



20

[式中：

nは1または2の整数を示し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF<sub>2</sub>、  
-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素またはメチルから選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、-CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

R<sup>7</sup>は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0038】

第1の実施形態では、R<sup>6</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、-CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で任意選択により置換されている、式(I)、(II)または(III)の化合物が提供される。

【0039】

一実施形態では、R<sup>1</sup>が、水素、フルオロ、クロロ、-CHF<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>またはメチルから選択される本発明の化合物が提供される。別の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少なくとも2個がフルオロ、クロロまたはプロモである。別の実施形態

30

40

50

では、 $R^1$  は水素ではない。

【0040】

別の実施形態では、 $R^4$  はメチルである。

【0041】

さらに別の実施形態では、 $R^6$  が、1個の酸素を任意選択により含有する3～7員飽和環を含有し、このような3～7員飽和環がメチルで任意選択により置換されている、本発明による化合物が示される。好ましくは、 $R^6$  は1個の酸素を含有する4員または5員の飽和環であり、このような4員または5員の飽和環はメチルで任意選択により置換されている。

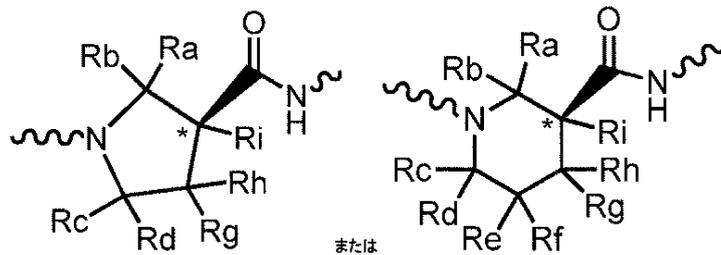
【0042】

別の実施形態では、 $R^6$  は、1個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0043】

原子(\*)の立体化学的配置が次のとおり

【化12】



である、本発明による好ましい化合物が提供される。

【0044】

本発明の別の実施形態は、下記の制限の1つ以上が当てはまる、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物、または他の実施形態のいずれかに記載するそのいずれかのサブグループに関する：

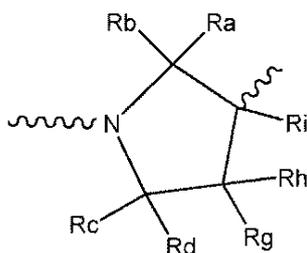
(a)

【化13】



は

【化14】



10

20

30

40

50

を表し、 $R^6$  は、1個以上のフルオロで任意選択により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択される。

(b)

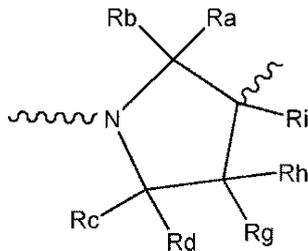
【化15】



10

は

【化16】



20

を表し、 $R^2$  は水素またはフルオロである。

(c)  $R^1$  および  $R^3$  は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、 $-CN$  およびメチルからなる群から選択される。

(d)  $R^2$  は水素またはフルオロであり、 $R^1$  および  $R^3$  は、独立して、水素、フルオロ、クロロおよび  $-CN$  からなる群から選択される。

(e)  $R^6$  は1個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖  $C_3 \sim C_6$  アルキルを含むか、または  $R^6$  は  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルを含み、ここで、このような  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルは1個以上のフルオロで置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキルで置換されている。

30

【0045】

実施形態のいずれかの別の組合せも本発明の範囲にある。

【0046】

本発明による好ましい化合物は、表1に記載する化合物1~35またはその立体異性体もしくは互変異性体である。

【0047】

別の態様では、本発明は、治療有効量または予防有効量の本明細書に記載する式(I)の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。これに関する予防有効量とは、感染するリスクがある対象におけるHBV感染の予防に十分な量である。これに関する治療有効量とは、感染した対象におけるHBV感染の安定化、HBV感染の低減、またはHBV感染の根絶に十分な量である。さらに別の態様では、本発明は、本明細書に記載する医薬組成物の製造方法に関し、本方法は、薬学的に許容される担体を、治療有効量または予防有効量の本明細書に記載する式(I)の化合物と均質混合することを含む。

40

【0048】

したがって、本発明の化合物またはその任意のサブグループは、投与するために様々な医薬形態に製剤化することができる。適切な組成物として、全身投与薬物について通常使用される全ての組成物を挙げてよい。本発明の医薬組成物を製造するには、活性成分として、特定の化合物の有効量を、任意選択により付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わせて均質な混合物とする。この担体は、投与に所望される製剤の形態に応じて

50

、多種多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、特に、経口投与、経直腸投与、経皮投与、または非経口注射による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に製造する際、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および溶液剤などの経口液体剤形の場合には、例えば水、グリコール類、油、およびアルコールなどの通常の医薬媒体のいずれかを使用してよく、または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤などの固体担体を使用してよい。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるため、最も有利な経口単位剤形となり、その場合、固体医薬担体を使用される。非経口組成物では、担体は、通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むことになるが、他の成分、例えば溶解性を補助する成分を含んでもよい。例えば、担体が生理食塩水溶液、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤を製造してもよい。注射用懸濁剤も製造することができ、その場合、適切な液体担体、および懸濁化剤などを使用することができる。使用直前に液状の製剤に変換されるように意図された固体状の製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物では、担体は、任意の性質の好適な添加剤が任意選択により少量配合されていてもよい浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択により含んでもよく、これらの添加剤は、皮膚に著しい悪影響を及ぼすものではない。本発明の化合物は、当技術分野で既知の任意の送達システムを使用して、経口吸入または通気法により、溶液剤、懸濁剤または乾燥散剤の形態で投与することもできる。

10

**【0049】**

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の治療効果が得られるように計算された所定量の活性成分を、必要な医薬担体と共に含有する。このような単位剤形の例としては、錠剤（分割錠またはコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、坐剤、散剤小包、オブラート剤、および注射用の溶液剤または懸濁剤など、ならびにそれらを複数に分割したものである。

20

**【0050】**

式(I)の化合物は、HBV複製サイクルの阻害剤としての活性があり、HBV感染またはHBV関連疾患の処置および予防に使用することができる。HBV関連疾患には進行性肝線維症、炎症および壊死が含まれ、これらは肝硬変、末期肝疾患および肝細胞癌に進行する。

30

**【0051】**

式(I)の化合物またはその任意のサブグループは、抗ウイルス特性、特に抗HBV特性を有するため、HBV複製サイクルの阻害に、特にHBVに感染した温血動物、特にヒトの処置、およびHBV感染の予防に有用である。本発明はさらに、HBVに感染した、またはHBVに感染するリスクがある温血動物、特にヒトを処置する方法に関し、前記方法は治療有効量の式(I)の化合物の投与を含む。

**【0052】**

したがって、本明細書に記載する式(I)の化合物は、医薬として、特にHBV感染を処置または予防する医薬として使用することができる。前記医薬としての使用または処置方法は、HBVに感染した対象またはHBV易感染性の対象に、HBV感染に伴う症状を抑制するのに有効な量またはHBV感染を予防するのに有効な量を全身投与することを含む。

40

**【0053】**

本発明は、HBV感染を処置または予防する医薬品の製造における本化合物の使用にも関する。

**【0054】**

一般に、有効な抗ウイルス一日量は、約0.01~約50mg/kg体重、または約0.01~約30mg/kg体重であると考えられる。必要な用量を2、3、または4以上の部分用量として、1日の間に適切な間隔をおいて投与することが適切な場合がある。前

50

記部分用量は、例えば、単位剤形当たり約 1 ~ 約 500 mg、または約 1 ~ 約 300 mg、または約 1 ~ 約 100 mg、または約 2 ~ 約 50 mg の活性成分を含有する単位剤形として製剤化してもよい。

【0055】

本発明は、本明細書に記載する式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと、他の抗 HBV 剤との併用にも関する。「併用」という用語は、HBV 感染の処置において同時に、別々に、または順次使用される併用剤として、(a) 上記の式 (I) の化合物と、(b) HBV 感染を処置することができる他の少なくとも 1 種の化合物 (本明細書では抗 HBV 剤と称される) とを含有する製品またはキットに関連し得る。一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 1 種の抗 HBV 剤との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 2 種の抗 HBV 剤との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 3 種の抗 HBV 剤との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 4 種の抗 HBV 剤との併用に関する。

10

【0056】

抗 HBV 剤という用語は、免疫調節によって HBV 感染を処置することができる化合物も含む。免疫調節剤の例としては、インターフェロン - (IFN -)、ペグインターフェロン -、または Toll 様受容体 7 および / または 8 アゴニストなどの自然免疫系の賦活剤がある。本発明の一実施形態は、本明細書に記載する式 (IA) の化合物またはその任意のサブグループと、免疫調節性化合物、より特定すると Toll 様受容体 7 および / または 8 アゴニストとの併用に関する。

20

【0057】

インターフェロン - (IFN -)、ペグインターフェロン -、3TC、アデホビル、またはこれらの組合せなどの以前から知られている抗 HBV 剤と、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループとの併用を、併用治療における医薬として使用することができる。

【実施例】

【0058】

一般的な合成：

この一般的な合成の項で、 $R^1$ 、 $^2$ 、 $^3$ 、 $R^7$  または  $R^6$  で表される置換基には、当業者に過度の負担をかけることなく、本発明による任意の  $R^1$ 、 $^2$ 、 $^3$  または  $R^6$  置換基に変換するのに好適な任意の置換基または反応種が含まれるものとする。

30

【0059】

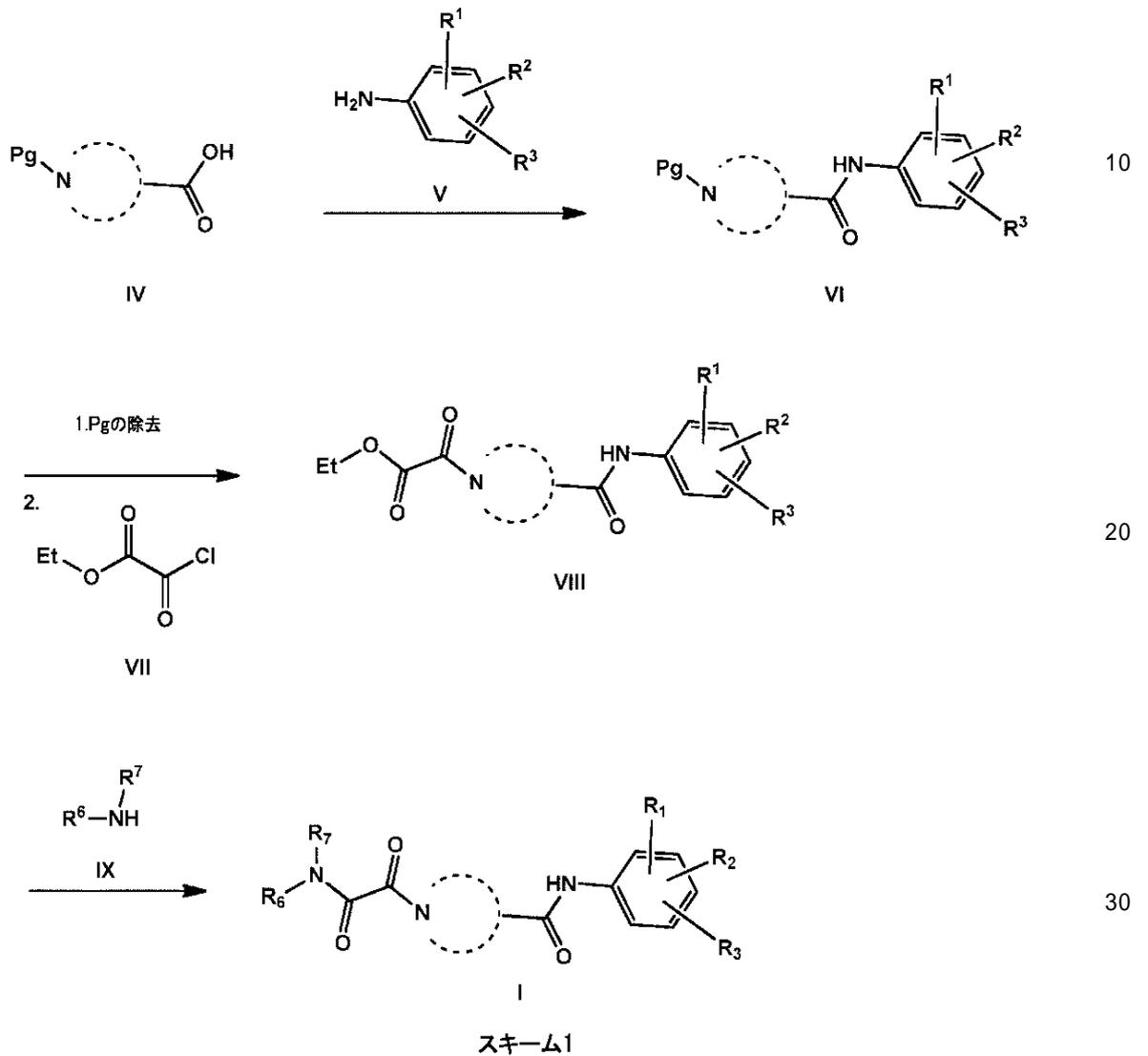
一般式 (I) の化合物の考え得る合成をスキーム 1 に記載する。例えば、化合物 (IV) の混合物に、アニリン (V) および非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン、DMF) 中カップリング剤 (例えば HATU) を、有機塩基 (例えばトリエチルアミン) とともに添加することにより、一般式 (IV) の N 保護した (この場合 Pg が保護基である) アミノカルボン酸を一般式 (V) のアニリンと選択的に反応させて、化合物 (VI) を得ることができる。続いて、保護基 (Pg) を、既知の方法 (例えば boc 基の場合、脱保護は HCl のような強酸を添加するというものである。ベンジル保護基は当業者に公知の方法による接触水素化によって除去される) に従って脱保護してアミン塩を形成することができ、溶媒を除去し、塩基 (例えばジイソプロピルエチルアミン) を添加してからこのアミン塩を非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン) 中低温のクロロオキソ酢酸エチルとワンポットでさらに反応させて、タイプ (VII) の化合物を得ることができる。次いで、(VII) のエステル基を既知の方法 (例えば塩基水溶液の添加) で加水分解する。ワンポットで、pH を低下させ、溶媒を減圧留去した後に、新形成の酸が生成する。非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン、DMF) 中カップリング剤 (例えば HATU) を、有機塩基 (例えばトリエチルアミン) およびアミン (IX) とともに使用して、この酸官能基をアミド官能基に変換すると、式 (I) の化合物が得られる。あるいは、化合物

40

50

(VIII)のエステル官能基を、密閉容器中で、または任意選択によりTHFのような溶媒中でのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下で、アミン(IX)と反応させることによって、アミドに変換することができる。

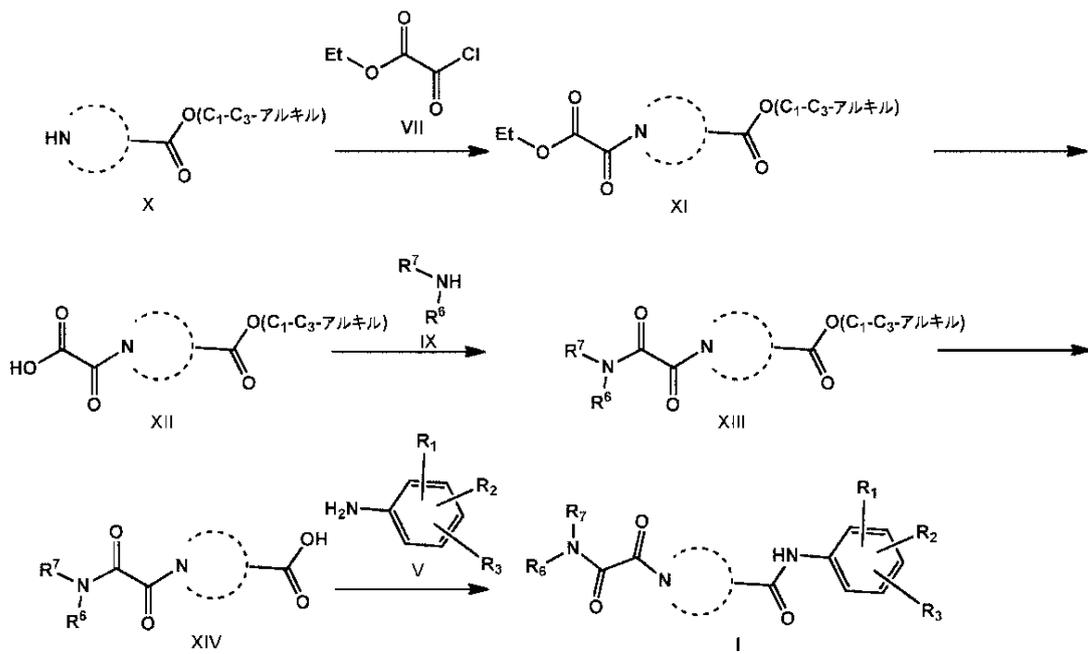
【化17】



【0060】

スキーム2は、一般式Iの化合物の考え得る別の合成を表している。一般式Xの化合物をクロロオキソ酢酸エチルと反応させると一般式XIの化合物が得られる。例えば、MeOH中のNaOHのような塩基の存在下で、選択的加水分解を行うと、化合物XIIが形成される。この化合物は、非プロトン性溶媒(例えばジクロロメタン、DMF)中カップリング剤(例えばHATU)の存在下で、有機塩基(例えばトリエチルアミン)を伴って、一般式IXのアミンとカップリングすることができる。あるいは、化合物XIは、アミンIXと反応させて(例えばIXがイソプロピルアミンと等しい場合、EtOH中60にて)一般式XIIIの化合物に直接変換し、式XIIIの化合物を選択的に形成することができる。XIIIのエステル官能基を加水分解すると一般式XIVの化合物が得られ、これを、例えば非プロトン性溶媒(例えばジクロロメタン、DMF)中カップリング剤(例えばHATU)の影響下にて、有機塩基(例えばトリエチルアミン)を伴って、一般式Vのアミンとカップリングすると、一般式Iの化合物を形成することができる。

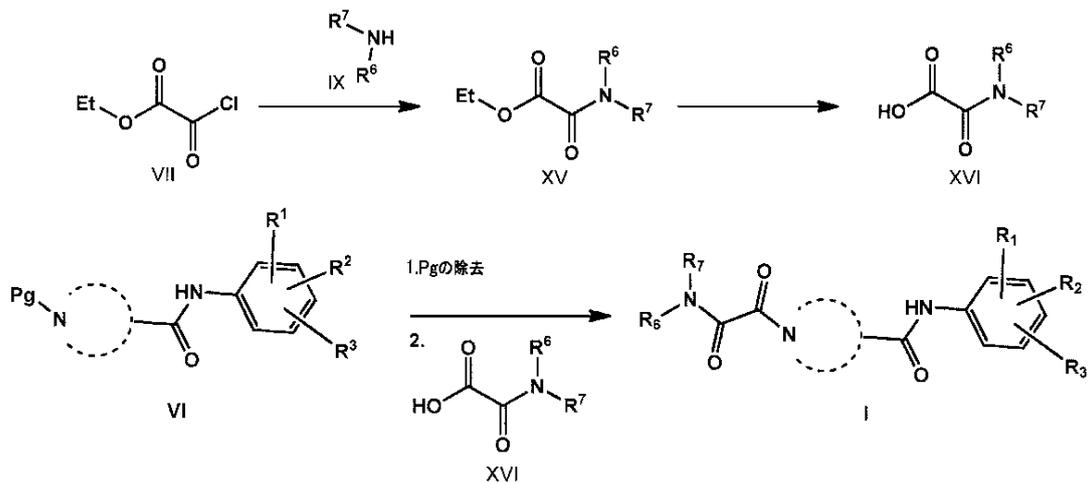
## 【化18】



10

20

スキーム2



30

スキーム3

## 【0061】

一般式XVIの反応剤は、スキーム3に示すように、クロロオキシ酢酸エチルを一般式IXのアミンと反応させることから出発し、次いでエステル加水分解を行って形成することができる。この反応剤XVIを、非プロトン性溶媒（例えばジクロロメタン、DMF）中カップリング剤（例えばHATU）の存在下で、有機塩基（例えばトリエチルアミン）を伴って、例えばVIを脱保護して得られたアミンとカップリングすると、一般式Iの化合物を得ることができる。

40

## 【0062】

一般的手順LCMS法

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定は、各方法に記載したLCポンプ、ダイオードアレイ検出器（DAD）またはUV検出器およびカラムを使用して行った。必要に応じて、その他の検出器も含めた（下の方法の表を参照）。

50

## 【0063】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を備える質量分析計(MS)に導入した。化合物の整数モノアイソトピック分子量(MW)の測定を可能にするイオンを得るために、調整パラメーター(例えば、走査範囲、データ収集時間(dwell time)など)を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

## 【0064】

化合物は、その実測保持時間( $R_t$ )およびイオンで表される。データの表に別段記載されていなければ、報告された分子イオンは、 $[M+H]^+$ (プロトン化分子)および/または $[M-H]^-$ (脱プロトン化分子)に相当する。化合物が直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を記載する(即ち、 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ など)。得られた結果には全て、使用した方法に通常関連する実験による不確かさが伴った。

10

## 【0065】

以下で、「SQD」はシングル四重極検出器を意味し、「MSD」は質量選択検出器を意味し、「RT」は室温を意味し、「BEH」は架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッドを意味し、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し、「HSS」は高強度シリカを意味し、「Q-ToF」は四重極飛行時間型質量分析計を意味し、「CLND」は化学発光窒素検出器を意味し、「ELSD」は蒸発光走査検出器(Evaporative Light Scanning Detector)を意味する。

## 【0066】

## LCMS法

(流速はmL/分で表し;カラム温度(T)は で表し;分析時間は分で表す)。使用する機器はWaters:Acquity(登録商標)UPLC(登録商標)-DADおよびSQDとした。

20

## 【0067】

【表 1】

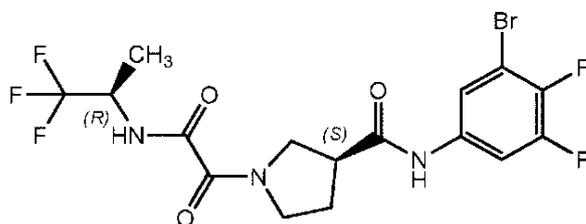
方法 コード	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム T	分析 時間
A	Waters : BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1 x 50mm)	A: H <sub>2</sub> O 中 0.1% HCOOH + 5% CH <sub>3</sub> OH B: CH <sub>3</sub> CN	2.5 分で 95% A から 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.8 ----- 55	3
B	Waters : BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1 x 50mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ、 0.7 分間保持	0.8 ----- 55	2
C	Waters : IIS T3 (1.8 $\mu$ m, 2.1 x 100mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.8 ----- 55	3.5
D	Waters : HSS T3 (1.8 $\mu$ m, 2.1*100mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.7 ----- 55	3.5

## 【0068】

化合物の合成：

化合物 1：(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

## 【化 19】



10

20

30

40

50

工程 1。(S)-N-(3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミドの合成。

N-Boc-(3S)-1-ピロリジン-3-カルボン酸 [CAS 140148-70-5] (1 g、4.65 mmol)、3-ブromo-4,5-ジフルオロアニリン (0.96 g、4.65 mmol) および HATU (2.12 g、5.58 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に添加した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.9 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を HCl (1 M、水溶液、20 mL) で分割した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用して精製し、油を得た。次に Boc 脱保護 HCl (イソプロパノール中 6 M、室温で 15 時間) により、(S)-N-(3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を得て、これを、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

10

【0069】

工程 2。(S)-エチル 2-(3-((3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートの合成。

(S)-N-(3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (1.8 g) と トリエチルアミン (1.47 mL、10.54 mmol) との  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 中混合物を 0°C まで冷却した。この混合物に、エチルクロロオキソアセタート (0.65 mL、5.8 mmol) を滴加し、反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL) を添加した。有機層を洗浄し (1 M HCl 水溶液、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および塩水)、硫酸マグネシウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製中間体を、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

20

【0070】

工程 3。

(S)-2-(3-((3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸を、水酸化ナトリウムのエタノール溶液を使用して、対応するエチルエステルを室温で 15 分間加水分解した後得た。反応混合物を 0°C まで冷却した。HCl (1 M 水溶液) を添加して、この混合物をおよそ pH 2 にした。塩水 (30 mL) を添加し、この混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で分割した。有機層をプールのし、塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去して、標題化合物を油として得た。それ以上精製を行わなかった。

30

【0071】

工程 4。(S)-N-(3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

(S)-2-(3-((3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸 (450 mg) と、HATU (0.499 g、1.31 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (463 mg、3.58 mmol) と、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミン (135 mg、1.19 mmol) と、DMF (8 mL) との混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチル (100 mL) を添加した。有機層を、1 M HCl (水溶液)、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) および塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、逆相分取 HPLC (固定相: RP Vydac Denali C18-10 μm、200 g、5 cm)、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、CH<sub>3</sub>CN) により精製した。所望の画分をプールのし、溶媒を減圧留去して、化合物 1 を白色の固体として得た。方法 A、Rt = 1.63 分、m/z = 470.0 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 471.0、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H),

40

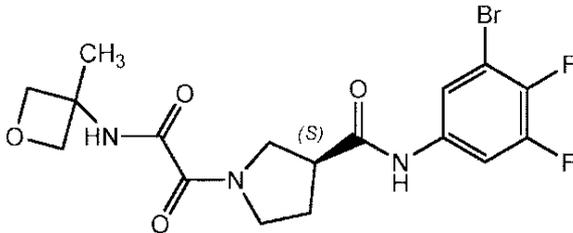
50

1.97 - 2.31 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 3.39 - 3.96 (m, 4H), 4.51 - 4.75 (m, 1H), 7.57 - 7.80 (m, 2H), 9.26 (br. s., 1H), 10.41 (br. s., 1H)。

【0072】

化合物2：(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド。

【化20】



10

化合物2を、化合物1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程4において、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、3-メチルオキサタン-3-アミンを使用した。方法A、Rt = 1.44分、m/z = 444.0 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量：445.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.46 - 1.57 (m, 6H), 1.92 - 2.32 (m, 4H), 3.08 - 3.24 (m, 2H), 3.43 (dt, J = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 3.62 - 3.77 (m, 2H), 3.78 - 3.90 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 11.8, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.37 (m, 4H), 4.58 - 4.70 (m, 4H), 7.55 - 7.86 (m, 4H), 9.18 (br. s., 2H), 10.40 (br. s., 2H)、回転異性体の混合物として。

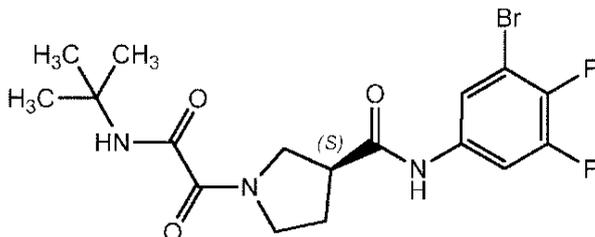
20

【0073】

化合物3：(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

30

【化21】



40

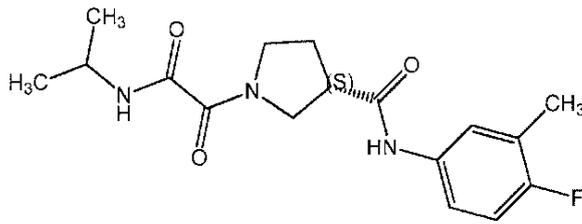
化合物3を、化合物1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、2-メチルプロパン-2-アミンを使用した。方法A、Rt = 1.63分、m/z = 430.0 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量：431.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.24 - 1.36 (m, 9H), 1.91 - 2.29 (m, 2H), 3.06 - 3.25 (m, 1H), 3.37 - 4.01 (m, 4H), 7.60 - 7.80 (m, 2H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 10.39 (br. s., 1H)。

【0074】

化合物4：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{[(1-メチ

50

ルエチル)アミノ] (オキソ)アセチル}ピロリジン - 3 - カルボキサミド  
【化22】



10

工程1。(S)-tert-ブチル3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラートの製造。

N-Boc-(3S)-1-ピロリジン-3-カルボン酸CAS[140148-70-5](20g、92.9mmol)、4-フルオロ-3-メチルアニリン(11.63g、92.9mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(48mL、279mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)に室温で添加した。HATU(42.4g、111.5mmol)を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温で15時間攪拌した。この混合物をHCl(1M、水溶液、20mL)で分割した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用して精製し、油を得た。次にBoc-脱保護HCl(イソプロパノール中6M、室温で15時間)により、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を得て、これを、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

20

## 【0075】

工程2。(S)-エチル2-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートの製造。

(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩(0.5g)とトリエチルアミン(587mg、5.80mmol)とのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中混合物を0°Cまで冷却した。この混合物に、クロロオキソ酢酸エチル(290mg、2.13mmol)を滴加し、反応混合物を0°Cで1時間20分攪拌し、次いで、酢酸エチルを添加した。有機層を洗浄し(1M HCl水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液および塩水)、硫酸マグネシウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製中間体を、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

30

## 【0076】

工程3。(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{[(1-メチルエチル)アミノ] (オキソ)アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

(S)-エチル2-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタート(300mg)をエタノール(8mL)に溶解し、これに、イソプロピルアミン(211mg、3.58mmol)をエタノール(2mL)中溶液として添加した。3時間後、イソプロピルアミン(1mL、11.64mmol)を添加した。反応混合物を密閉容器中で室温にて3日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、分取HPLC(固定相:RP Vydac Denali C18、10μm、200g、5cm)、移動相:0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液、CH<sub>3</sub>CN)により精製した。画分をプールし、溶媒を減圧留去して、化合物4を白色の固体として得た。方法A、R<sub>t</sub>=1.35分、m/z=336.4(M+H)<sup>+</sup>、精密質量:335.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.02-1.16(m, 12H), 1.93-2.20(m, 4H), 2.18-2.22(m, 6H), 3.04-3.24(m, 2H), 3.40(dt, J=12.1, 7.7Hz, 1H), 3.48-3.60(m, 2H), 3.60-3.72(m, 2H), 3.73-3.8

40

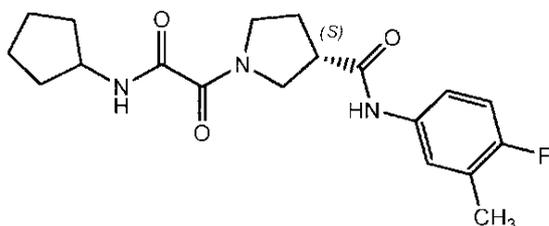
50

5 (m, 2H), 3.85 - 4.01 (m, 3H), 6.97 - 7.14 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。示差走査熱量測定 (10 /分で30~300)、ピーク: 137.99。

【0077】

化合物5: (S)-1-(2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキサセチル)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド。

【化23】



10

化合物5を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、シクロペンチルアミン(10当量)を使用し、室温での反応持続時間を3日ではなく2日にした。方法A、Rt = 1.49分、m/z = 362.1 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量: 361.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.37 - 1.56 (m, 7H), 1.57 - 1.72 (m, 4H), 1.75 - 1.89 (m, 4H), 1.96 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.45 (m, 1H), 3.48 - 3.59 (m, 2H), 3.60 - 3.70 (m, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 2H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 4.11 (m, 2H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。示差走査熱量測定 (10 /分で30~300)、ピーク: 163.50。

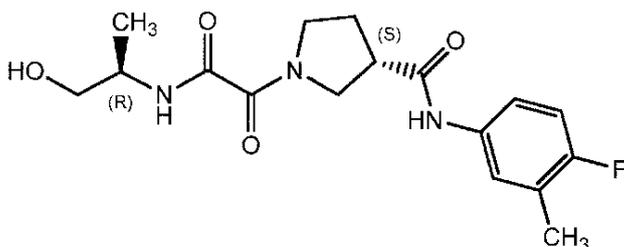
20

30

【0078】

化合物6: (S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-(2-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-オキサセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化24】



40

化合物6を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、(R)-2-アミノプロパノール(10当量)を使用し、室温での反応持続時間を3日ではなく2日とした。方法A、Rt = 1.14分、m/z = 352.0 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量: 351.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.9

50

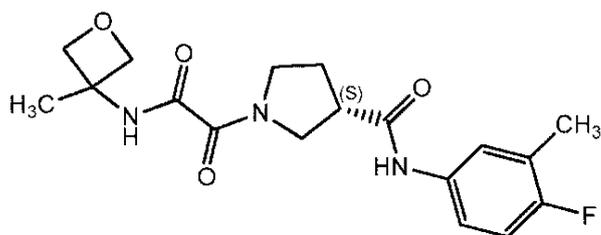
3 - 2 . 1 5 ( m , 3 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 2 2 ( m , 6 H ) , 3 . 0 7 - 3 . 1 8 ( m , 3 H ) , 3 . 2 6 - 3 . 3 0 ( m , 1 H ) , 3 . 3 2 - 3 . 4 6 ( m , 4 H ) , 3 . 4 9 - 3 . 6 1 ( m , 2 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 7 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 6 - 3 . 9 0 ( m , 4 H ) , 3 . 9 9 ( d d , J = 1 1 . 7 , 7 . 7 H z , 1 H ) , 4 . 6 7 - 4 . 8 0 ( m , 2 H ) , 7 . 0 0 - 7 . 1 1 ( m , 2 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 4 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 5 8 ( m , 2 H ) , 8 . 2 9 ( s , 1 H ) , 8 . 3 1 ( s , 1 H ) , 1 0 . 0 3 ( s , 1 H ) , 1 0 . 0 5 ( s , 1 H ) 、 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て 。

## 【 0 0 7 9 】

化合物 7 : ( 3 S ) - N - ( 4 - フ ル オ ロ - 3 - メ チ ル フェ ニ ル ) - 1 - { [ ( 3 - メ チ ル オ キ セ タ ン - 3 - イ ル ) ア ミ ノ ] ( オ キ ソ ) ア セ チ ル } ピ ロ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

10

## 【 化 2 5 】



20

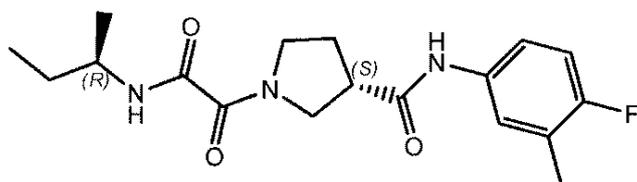
化合物 7 を、化合物 4 について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程 3 において、イソプロピルアミンではなく、3 - メチルオキセタン - 3 - アミン ( 2 当量 ) を使用した。反応は、化合物 4 について説明したように室温で 3 日間ではなく、5 0 で 1 週間進行させた。方法 B、R t = 0 . 7 3 分、m / z = 3 6 4 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>、精密質量 : 3 6 3 . 2。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 . 4 9 - 1 . 5 6 ( m , 6 H ) , 1 . 9 3 - 2 . 2 2 ( m , 5 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 2 1 ( m , 6 H ) , 3 . 0 7 - 3 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 6 0 ( m , 2 H ) , 3 . 6 2 - 3 . 7 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 6 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 9 8 ( d d , J = 1 1 . 6 , 7 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 2 7 - 4 . 3 5 ( m , 4 H ) , 4 . 6 0 - 4 . 7 0 ( m , 4 H ) , 7 . 0 1 - 7 . 1 1 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 5 ( m , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 5 7 ( m , 2 H ) , 9 . 2 0 ( b r . s . , 1 H ) , 9 . 2 5 ( s , 1 H ) , 1 0 . 1 0 ( b r . s . , 1 H ) , 1 0 . 1 2 ( s , 1 H ) 、 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て 。

30

## 【 0 0 8 0 】

化合物 8 : ( 3 S ) - N - ( 4 - フ ル オ ロ - 3 - メ チ ル フェ ニ ル ) - 1 - [ { [ ( 1 R ) - 1 - メ チ ル プ ロ ピ ル ] ア ミ ノ } ( オ キ ソ ) ア セ チ ル ] ピ ロ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

## 【 化 2 6 】



40

化合物 8 を、化合物 4 について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程 3 において、イソプロピルアミンではなく、( R ) - ブ タ ン - 2 - ア ミ ン ( 2 当 量 ) を使用した。室温での反応持続時間を、化合物 4 について説明したように 3 日間ではなく、1 8 時間とした。方法 B、R t = 0 . 8 7 分、m / z = 3 4 8 . 2 ( M - H ) <sup>-</sup>、精密質量 : 3 4 9 . 2。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 0 . 7 7

50

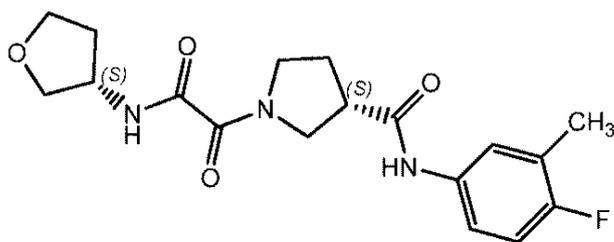
- 0.87 (m, 6H), 1.05 - 1.10 (m, 6H), 1.37 - 1.55 (m, 4H), 1.93 - 2.27 (m, 4H), 2.19 - 2.22 (m, 6H), 3.07 - 3.26 (m, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 3.62 - 3.86 (m, 6H), 3.96 (dd, J = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0081】

化合物9：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{オキソ[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル-アミノ]アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミド

10

【化27】



20

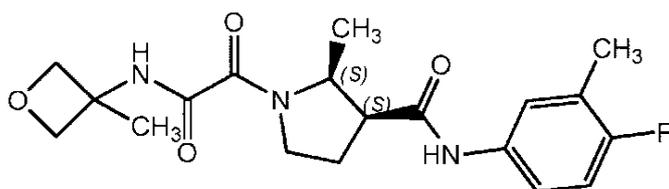
化合物9を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン(2当量)を使用した。反応は、化合物4について説明したように室温で3日間ではなく、50 で2.5日間進行させた。方法B、Rt = 0.72分、m/z = 364.1 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量：363.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.80 - 1.91 (m, 2H), 1.96 - 2.26 (m, 6H), 2.19 - 2.21 (m, 6H), 3.07 - 3.23 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 4H), 3.61 - 3.73 (m, 4H), 3.74 - 3.85 (m, 6H), 3.93 (dd, J = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

30

【0082】

化合物10：(2S,3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1-{[(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ](オキソ)アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミド

【化28】



40

工程1。(S)-メチル2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシラートの製造。

標題化合物を、Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 30, pp. 4311 - 4312, 1992およびこの中で引用されている参考文献に記載さ

50

れている方法に従って製造した。

【0083】

工程2。(2S, 3S) - メチル2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキシラートの製造。

((S) - メチル2 - メチル - 1 - (1 - フェニルエチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - カルボキシラート (5.92 g, 24.1 mmol) のアセトニトリル (190 mL) 中溶液に、酢酸 (2.07 mL, 36.2 mmol) を添加した。反応混合物を0 まで冷却し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (7.67 g, 36.17 mmol) を添加し、攪拌を0 で3時間継続した。溶媒を減圧留去し、粗製物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で再構成し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (飽和、水溶液) を添加した。この混合物を激しく攪拌した。有機層を除去し、水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで脱水した。固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗製油を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチルの勾配 (100/0 ~ 70/30) を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去した。この油をヘプタンでトリチュレートして、白色の固体、即ち (2S, 3S) - メチル2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキシラートを得た。方法C、Rt = 1.75分、m/z = 248.4 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量: 247.2。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d) は、Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 30, pp. 4311 - 4312, 1992に記載されているデータと一致している。

10

【0084】

工程3。リチウム (2S, 3S) - 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキシラートの製造

((2S, 3S) - メチル2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキシラート (100 mg, 0.40 mmol) をTHF (1.2 mL) に溶解した。これに、水酸化リチウム (14 mg, 0.61 mmol) の蒸留水 (200 μL) 溶液およびメタノール (50 μL) を添加すると、混合物が透明になった。得られた混合物を18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

20

【0085】

工程4。(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (253 mg, 2.02 mmol) を、リチウム (2S, 3S) - 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキシラート (472 mg) と、HATU (1.15 g, 3.03 mmol) と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4.04 mmol) とのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中混合物に添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および水に希釈し、有機層を除去し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、固体を濾過によって除去した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチル (100/0 ~ 70/30) の勾配を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、白色の固体、即ち (2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミドを得た。方法C、Rt = 1.87分、m/z = 341.2 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量: 340.2。<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 2.02 - 2.18 (m, 1H), 2.26 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.73 (m, 2H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 2.88 - 2.99 (m, 1H), 4.08 - 4.25 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.22 - 7.45 (m, 7H), 9.52 (br. s., 1H)。

30

40

【0086】

工程5。(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチルピロ

50

リジン - 3 - カルボキサミドの製造。

(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - ( (S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (395 mg, 1.16 mmol) を含有するメタノール (20 mL) 中溶液に、10% Pd/C (123 mg) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気下に置き、24時間撹拌した。水素を除去し、反応混合物をデカライト (decaltite) で濾過し、残留物を減圧濃縮して無色の油を得、これを、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

【0087】

工程6。エチル 2 - ( (2S, 3S) - 3 - ( (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタートの製造。

エチルオキサリルクロリド (0.23 mL, 2.06 mmol) を、(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド (244 mg, 1.03 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.71 mL, 4.12 mmol) との無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中溶液に、窒素雰囲気にて室温で滴加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。HCl (0.5 M、水溶液) を反応混合物に添加した。有機層を除去し、 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液、飽和) および塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減少下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチル (100/0 ~ 30/70) の勾配を使用して精製し、標題化合物を油として得て、これを50 で2時間真空乾燥し、さらなる精製をせずに使用した。

【0088】

工程7。2 - ( (2S, 3S) - 3 - ( (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸の製造。

2 - ( (2S, 3S) - 3 - ( (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタート (204 mg, 0.61 mmol) のエタノール (5 mL) 中溶液に、NaOH (1 M 水溶液、1.82 mL) を滴加した。反応生成物を室温で2時間撹拌し、次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  および水に希釈した。層を分離し、水性層をHCl (1 M 水溶液) で酸性化し、酸を沈殿させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中で再構成した。水性層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。まとめた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去して、標題化合物を得た。方法C、 $R_t = 1.02$  分、 $m/z = 307.0$  (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：308.1。

【0089】

工程8。(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - { [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ] (オキソ) アセチル } ピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

2 - ( (2S, 3S) - 3 - ( (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸 (128 mg, 0.42 mmol) と、HATU (236.79 mg, 1.5 当量) と、DIPEA (145  $\mu\text{L}$ , 2 当量) との $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中溶液に、3 - メチルオキセタン - 3 - アミン (36 mg, 0.42 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  およびHCl (1 M、水溶液) を添加した。層を分離し、有機層を $\text{NaHCO}_3$  (飽和、水溶液) および塩水で洗浄した。まとめた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮した。粗製物を、分取HPLC (固定相：RPX - Bridge Prep C18 OBD - 10  $\mu\text{m}$ , 30 x 150 mm)、移動相：0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ) により精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、標題化合物10を得た。

【0090】

方法C、 $R_t = 1.46$  分、 $m/z = 376.0$  (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：377.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) ppm 0.99 - 1.05 (m, 6H), 1.53 (m, J = 4.2 Hz, 6H), 1.86 - 2.05 (m, 2H), 2

10

20

30

40

50

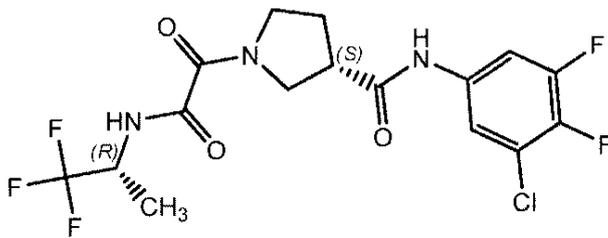
. 18 - 2.23 (m, 6H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 3.02 - 3.23 (m, 2H), 3.38 - 3.70 (m, 3H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 4H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.60 - 4.66 (m, 4H), 4.81 - 4.94 (m, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)、回転異性体の1/1混合物として。

## 【0091】

化合物11：(S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

10

## 【化29】



20

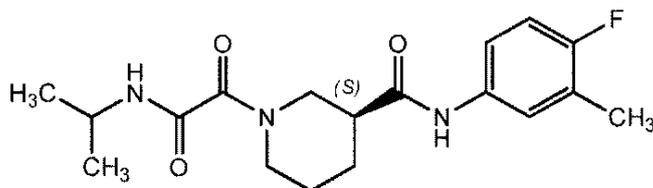
化合物11を、化合物1、工程1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、3-ブロモ-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物13、工程2について説明する手順に従って行ったが、但し相違点として、1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンアミンではなく、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法B、Rt = 1.02分、m/z = 426.1 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量：427.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H) 1.98 - 2.28 (m, 2H) 3.07 - 3.27 (m, 1H) 3.41 - 4.04 (m, 4H) 4.54 - 4.75 (m, 1H) 7.46 - 7.72 (m, 2H) 9.17 - 9.33 (m, 1H) 10.43 (m, 1H)、回転異性体の混合物として。

30

## 【0092】

化合物12：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{[(1-メチルエチル)アミノ]}(オキソ)アセチル}ピペリジン-3-カルボキサミド

## 【化30】



40

工程1。(S)-tert-ブチル3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラートの製造。

(S)-1-boc-ピペリジン-3-カルボン酸CAS [88495-54-9] (9g、39.3mmol)と、4-フルオロ-3-メチルアニリン(4.91g、39.3mmol)と、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90mL)との混合物を0℃まで冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン(20.5mL、117.8mmol)およびHATU(17.

50

9 g、47.1 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌してから、クエン酸 (飽和、水溶液、100 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (飽和、水溶液、100 mL) および塩水を添加した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、石油エーテル/酢酸エチルの勾配 (100/1~3/1) を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.59 (qd, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.40 (tt, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 7.05 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H)。

#### 【0093】

続く boc 基の脱保護は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) および HCl (100 mL、ジオキサン中) を添加することにより可能であった。室温にて 24 時間で、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩中間体が得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.49 - 1.87 (m, 3H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 3.00 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 9.12 (m, J = 9.5 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)。

#### 【0094】

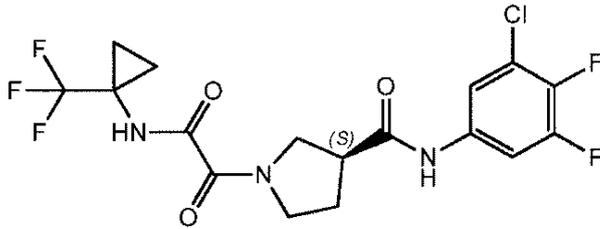
工程 2。

化合物 12 の製造は、化合物 4 の合成工程 2 と類似の手順に従ったが、但し相違点として、クロロオキソ酢酸エチルとの反応に、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩ではなく、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を使用した。次いで、化合物 4 について説明した方法における次の工程 3 と同様に、密閉容器中でイソプロピルアミンを使用して化合物 12 を得た。方法 C、Rt = 1.47 分、m/z = 350.2 (M+H)<sup>+</sup>、精密質量: 349.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.03 - 1.12 (m, 12H) 1.30 - 1.52 (m, 2H) 1.60 - 1.71 (m, 2H) 1.71 - 1.81 (m, 2H) 1.92 - 2.09 (m, 2H) 2.17 - 2.21 (m, 6H) 2.38 - 2.46 (m, 1H) 2.53 - 2.58 (m, 1H) 2.69 - 2.81 (m, 2H) 3.03 (t, J = 11.5 Hz, 1H) 3.26 (dd, J = 13.3, 10.5 Hz, 1H) 3.68 (d, J = 13.3 Hz, 1H) 3.77 (d, J = 13.3 Hz, 1H) 3.83 - 3.96 (m, 2H) 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H) 4.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H) 7.02 - 7.09 (m, 2H) 7.33 - 7.44 (m, 2H) 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 8.47 - 8.58 (m, 2H) 9.96 (s, 2H)、回転異性体の混合物。

#### 【0095】

化合物 13: (S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

## 【化31】



工程1。(S)-*t*-ブチル3-((3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラートの製造。 10

標題化合物を、化合物1の工程1における手順に従って製造したが、但し相違点として、3-ブromo-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンを使用した。次いで、Boc基の脱保護およびクロロオキシ酢酸エチルとの反応を、説明した方法に従って進行させた。

## 【0096】

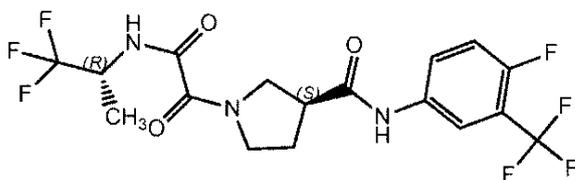
工程2。(S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

(S)-2-(3-((3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸(0.33g, 0.99mmol)のDMF(10mL)中溶液を5まで冷却した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン(0.513mL, 2.98mmol)および1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンアミン(0.092mL, 0.992mmol)を5で添加し、撹拌した。HATU(0.414g, 1.091mmol)のDMF(2mL)中溶液を5で滴加した。この溶液を5で1時間撹拌した。水で反応を停止し、HCl(1M、水溶液)で中和し、塩水(15mL)を添加し、この化合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を除去し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去して固体を得た。この固体を加熱しながらCH<sub>3</sub>CNに溶解し、周囲温度まで冷却した。沈殿物を濾過によって除去し、フィルテート(filterate)を減圧濃縮した。粗製物を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチルの勾配(30/70~0/100)を使用して精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固して、化合物13を白色の固体として得た。方法B、Rt=1.02分、m/z=438.1(M-H)<sup>-</sup>、精密質量:439.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.04-1.13(m, 2H) 1.22-1.31(m, 2H) 1.97-2.27(m, 2H) 3.09-3.24(m, 1H) 3.36-4.00(m, 4H) 7.49-7.72(m, 2H) 9.44(s, 1H) 10.43(br.s., 1H)、回転異性体の混合物として。 30

## 【0097】

化合物14:(S)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 40

## 【化32】



化合物14を、化合物1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として 50

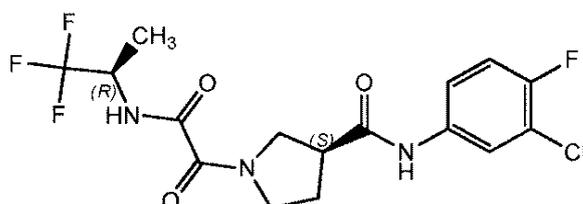
、工程 1 において、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物 13、工程 2 について説明した手順に従って行ったが、但し相違点として、1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパンアミンではなく、(R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 1 . 0 1 分、m / z = 4 4 2 . 1 (M - H)、精密質量：4 4 3 . 1。<sup>1</sup>H NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1 . 3 0 (d, J = 7 . 0 Hz, 3 H), 1 . 8 7 - 2 . 3 7 (m, 2 H), 3 . 1 3 - 3 . 2 7 (m, 1 H), 3 . 3 7 - 3 . 9 8 (m, 4 H), 4 . 3 4 - 4 . 7 7 (m, 1 H), 7 . 4 1 - 7 . 5 5 (m, 1 H), 7 . 7 6 - 7 . 9 0 (m, 1 H), 8 . 0 1 - 8 . 2 5 (m, 1 H), 9 . 2 7 (br. s., 1 H), 1 0 . 5 0 (br. s., 1 H)。

10

【0098】

化合物 15 : (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)アセチル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化33】



20

化合物 15 を、化合物 1 の合成について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程 1 において、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物 13、工程 2 について説明した手順に従って行ったが、但し相違点として、1 - (トリフルオロメチル) - シクロプロパンアミンではなく、(R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 0 . 9 6 分、m / z = 4 0 8 . 1 (M - H)、精密質量：4 0 9 . 1。<sup>1</sup>H NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1 . 3 0 (d, J = 7 . 0 Hz, 3 H), 1 . 9 1 - 2 . 3 0 (m, 2 H), 3 . 1 0 - 3 . 2 7 (m, 1 H), 3 . 3 8 - 4 . 0 2 (m, 4 H), 4 . 5 2 - 4 . 7 1 (m, 1 H), 7 . 3 2 - 7 . 4 1 (m, 1 H), 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (m, 1 H), 7 . 8 6 - 7 . 9 9 (m, 1 H), 9 . 2 6 (br. s., 1 H), 1 0 . 3 4 (br. s., 1 H)、回転異性体の混合物。

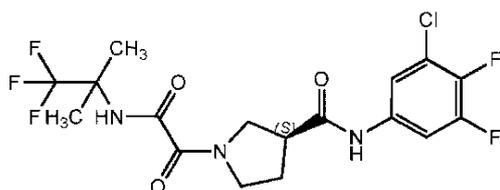
30

【0099】

化合物 16 : (S) - N - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)アミノ)アセチル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化34】



化合物 16 を、化合物 13 の製造方法に従って製造したが、但し相違点として、工程 2

50

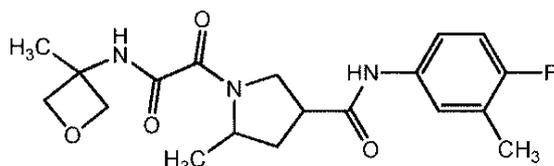
において、1 - (トリフルオロメチル) - シクロプロパンアミンではなく、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミンを使用した。方法B、 $R_t = 1.08$ 分、 $m/z = 440.1$  (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：441.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.54 (s, 6H) 1.98 - 2.31 (m, 2H) 3.06 - 3.28 (m, 1H) 3.40 - 3.97 (m, 4H) 7.50 - 7.80 (m, 2H) 8.56 (m, 1H) 10.44 (br. s., 1H)、回転異性体の混合物として。

【0100】

化合物17の合成：N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1 - (2 - ((3 - メチルオキサタン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキサセチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

10

【化35】



工程1。1 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸の製造。

20

標題化合物を、国際公開第2010059658号パンフレット(p211)に見られる方法に従って、ジアステレオマーの混合物として製造した。Foley, L., Tetrahedron Letters 1994, vol. 35, p. 5989に説明されているメチル2 - クロロ - 5 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキシラートから出発した。

【0101】

工程2。t - ブチル4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造。

4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン(1.09g、8.72mmol)を、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸(2g、8.72mmol)と、DIPEA(4.33mL、26.17mmol)と、HATU(4.98g、14.09mmol)とのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、水で分割した。有機層を除去し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。方法C、 $R_t = 1.96$ 分、 $m/z = 335.0$  (M - H)<sup>-</sup>、および1.98分、 $m/z = 335.1$  (M - H)<sup>-</sup> 精密質量：336.2。

30

【0102】

工程3。エチル2 - (4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキサセタートの製造。

40

窒素雰囲気下のt - ブチル4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラートのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中溶液に、TFAを滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗製物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびNaOH(1M、水溶液)中で再構成した。この混合物を5分間激しく攪拌した。層を分離し、水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。まとめた有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮して油を得た。この油に、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)およびトリエチルアミン(1.09g、7.83mmol)を添加した。得られた溶液に、エチルオキサリルクロリド(0.44mL、3.92mmol)を室温で滴加し、次いで18時間攪拌した。HCl(0.5M水溶液)を反応混合物に添加した。

50

有機層を除去し、 $MgSO_4$ で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮して油を得、50℃で4時間真空乾燥し、さらなる精製をせずに使用した。

【0103】

工程4。2-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸の製造。

エチル2-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートのエステル加水分解を、化合物10の工程7で説明した方法に従って行った。

【0104】

工程5。N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-1-(2-(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

標題化合物を、化合物10の合成における工程8での手順に従って製造した。各異性体を、分取SFC(固定相:Whe l k-O(R,R)20×250mm)、移動相:CO<sub>2</sub>、0.2% iPrNH<sub>2</sub>を含むEtOH/iPrOH(50/50))によって単離した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧留去して、化合物17a(119mg)、17b(116mg)、17c(78mg)および17d(94mg)(溶離順に列挙)を得た。

【0105】

【表2】

化合物	LC-MS 法、Rt (分)	m/z (M+H) <sup>+</sup>	立体配置
17a	C, 1.39	378.2	(3R,5S)または(3S,5R)
17b	C, 1.39	378.2	(3R,5S)または(3S,5R)
17c	C, 1.37	378.2	(3S,5S)または(3R,5R)
17d	C, 1.37	378.2	(3S,5S)または(3R,5R)

【0106】

化合物17a: <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.21(d, J=6.3Hz, 3H), 1.26(d, J=6.2Hz, 3H), 1.53(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.75(ddd, J=12.7, 10.1, 8.1Hz, 1H), 1.87(ddd, J=13.0, 7.5, 5.6Hz, 1H), 2.19-2.22(m, 6H), 2.41(dt, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 2.46-2.53(m, 1H), 3.01-3.12(m, 2H), 3.52(dd, J=12.2, 7.9Hz, 1H), 3.65(dd, J=11.4, 9.8Hz, 1H), 3.90(dd, J=12.2, 8.1Hz, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.09(dd, J=11.4, 7.5Hz, 1H), 4.29-4.35(m, 4H), 4.37-4.48(m, 1H), 4.62-4.67(m, 4H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.49-7.53(m, 2H), 9.19(s, 1H), 9.23(s, 1H), 10.02(s, 1H), 10.04(s, 1H)、回轉異性体の混合物として。

【0107】

化合物17b: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.21(d, J=6.2Hz, 3H), 1.26(d, J=6.2Hz, 3H), 1.49-1.56(m, 6H), 1.75(ddd, J=12.7, 10.0, 8.0Hz, 1H), 1.87(ddd, J=13.0, 7.4, 5.8Hz, 1H), 2.17-2.23(m, 6H), 2.41(dt, J=12.7, 7.5Hz, 1H), 2.45-2.54(m, 1H), 2.96-3.13(m, 2H), 3.52(dd, J=12.1, 7.

9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 12.2, 8.0 Hz, 1 H), 3.98 - 4.15 (m, 2 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 4 H), 7.07 (t, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 9.18 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 10.03 (br. s., 1 H)、回転異性体の混合物として。

## 【0108】

化合物 17c:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.13 - 1.27 (m, 6 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd, J = 12.3, 6.8, 2.9 Hz, 1 H), 1.98 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1 H), 2.07 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 3.58 - 3.70 (m, 2 H), 3.84 (dd, J = 11.7, 7.9 Hz, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.17 - 4.26 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 4 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H)、回転異性体の混合物として。

10

## 【0109】

化合物 17d:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd, J = 12.3, 6.8, 2.9 Hz, 1 H), 1.98 (dd, J = 12.1, 6.8 Hz, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.84 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 4 H), 4.56 - 4.61 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 4 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H)、10.09 (s, 1 H)、回転異性体の混合物として。

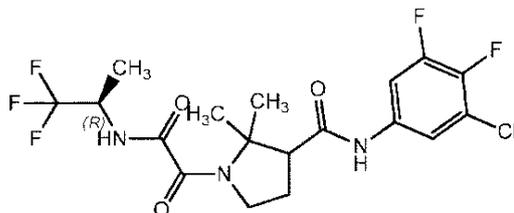
20

30

## 【0110】

化合物 18: N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-2,2-ジメチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

## 【化36】



40

フマル酸ジエチル (19.05 mL / 113.848 mmol) と 2-ニトロプロパン (10.2 mL / 113.8 mmol) との混合物を、KF / 塩基性アルミナ (20 g) で処理した。反応混合物を終夜攪拌し、この混合物を濾過した。濾液を濃縮して、粗製ジエチル 2-(1-メチル-1-ニトロ-エチル)ブタンジオアート (20 g) を得、これをそのまま使用した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.10 - 1.22 (m, 6 H) 1.54 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 2.55 - 2.76 (m, 2 H) 3.

50

5 2 ( d d , J = 1 1 . 0 0 , 3 . 9 6 H z , 1 H ) 3 . 9 9 - 4 . 1 3 ( m , 4 H ) 。粗製ジエチル 2 - ( 1 - メチル - 1 - ニトロ - エチル ) ブタンジオアート ( 2 2 0 0 m g 、 8 . 4 2 m m o l ) とトリエチルアミン ( 1 . 1 7 m L / 8 . 4 2 m m o l ) とエタノール ( 1 0 0 m L ) との溶液に、窒素流下で Pd / C ( 1 0 % ) ( 4 4 8 . 0 4 m g / 0 . 4 2 1 m m o l ) を添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下にて周囲温度で、3 当量の水素が吸収されるまで攪拌した。触媒をダイカライトでの濾過によって除去し、濾液を蒸発させて、エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 1 . 0 5 g ) を固体として得、これをそのまま使用した。エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 5 0 m g / 4 . 0 5 m m o l ) とローソン試薬 ( 9 8 3 m g / 2 . 4 3 m m o l ) との、分子篩上トルエン ( 1 5 m L ) 中混合物を、7 0 まで 1 時間加熱し、冷却し、真空濃縮して固体残留物を得た。この粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : E t O A c - ヘプタン 0 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 0 ) を使用して精製し、エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - チオキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 4 3 2 m g ) をわずかに黄色の粉末として得、これをそのまま使用した。方法 B 、 R t = 0 . 6 6 分、m / z = 2 0 2 . 1 ( M + H ) <sup>+</sup>、精密質量 : 2 0 1 . 1 。エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - チオキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 2 m L ) に溶解した。これにエタノール ( 2 m L ) を添加し、この混合物を終夜攪拌した。混合物をダイカライト路で濾過し、エタノールですすぎ、真空濃縮して、粗製エチル 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 5 0 m g ) をベージュ色の粉末として得、これをそのまま使用した。

10

20

**【 0 1 1 1 】**

エチルオキサリルクロリド ( 6 5 . 3 5  $\mu$  L / 0 . 5 8 m m o l ) を、粗製エチル 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 5 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) と D I P E A ( 0 . 2 5 m L / 1 . 4 6 m m o l ) との C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 m L ) 中溶液に室温で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 5 m L ) および C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 m L ) を反応混合物に添加し、層を分離した。有機層を M g S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、蒸発乾固した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから E t O A c への勾配溶離 ( 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 ) を使用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、エチル 1 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル ) - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 8 0 m g ) を無色透明の油として得、これをそのまま使用した。エチル 1 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル ) - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 8 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) をエタノール ( 1 m L / 1 7 . 1 3 m m o l ) に溶解し、氷浴で冷却した。N a O H ( 0 . 5 9 m L / 1 M / 0 . 5 9 m m o l ) を添加し、この混合物を、継続して冷却しながら 1 0 分間攪拌した。冷却しながら H C l ( 0 . 5 9 m L 、 1 M 、 0 . 5 9 m m o l ) を滴加した。この混合物を真空濃縮した。残留物を水と M e - T H F とに分配した。有機層を分離し、脱水し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、真空濃縮して、2 - ( 3 - エトキシカルボニル - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 酢酸 ( 7 0 m g ) を油として得、これをそのまま使用した。2 - ( 3 - エトキシカルボニル - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 酢酸 ( 7 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) の D M F ( 1 0 m L ) 中溶液を、氷水浴中で 5 まで冷却した。次いで、D I P E A ( 0 . 1 5 m L 、 0 . 7 5 g / m L 、 0 . 8 6 m m o l ) および ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミン ( 3 9 . 0 5 m g 、 0 . 3 5 m m o l ) を添加し、攪拌した。継続して冷却しながら、H A T U ( 1 2 0 . 3 6 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中溶液を滴加した。得られた溶液を、冷却しながら 1 時間攪拌した。水で反応を停止し、1 N H C l 溶液で中和した。塩水 ( 1 0 m L ) を添加し、化合物を E t O A c ( 3  $\times$  2 0 m L ) で抽出した。まとめた有機物を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、蒸発乾固した。これを、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー、ヘプタンから E t O A c ( 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0 ) により精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固して、エチル

30

40

50

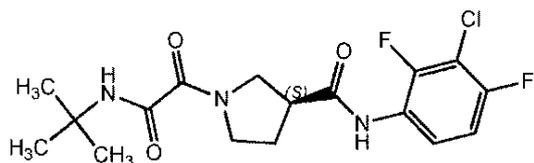
2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 70 mg ) を白色の固体として得、これをそのまま使用した。エチル 2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 70 mg, 0.21 mmol ) を THF ( 5 mL ) に溶解した。これに、LiOH ( 17.7 mg, 0.74 mmol ) の水 ( 5 mL ) 溶液を添加した。MeOH ( 0.2 mL ) を添加して、全ての反応物を溶解した。この混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、水だけが残るまでこれを真空濃縮した。次に、HCl ( 0.74 mL, 1 M, 0.74 mmol ) を添加し、これを、Me-THF ( 3 × 10 mL ) を使用して抽出した。まとめた抽出物を塩水 ( 20 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、真空濃縮して、2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 45 mg )

を白色の粉末として得、これをそのまま使用した。2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 45 mg, 0.15 mmol ) と、3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - アニリン ( 58.02 mg, 0.29 mmol ) と、HATU ( 110.3 mg, 0.29 mmol ) と、DIPEA ( 0.12 mL, 0.75 g/mL, 0.73 mmol ) とを DMF ( 0.34 mL, 4.34 mmol ) に溶解した。この混合物を室温で 2 時間撹拌した。さらに DIPEA ( 0.12 mL, 0.75 g/mL, 0.73 mmol ) を添加し、混合物を 60 °C で 2 時間振盪した。混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 ( 100 : 0 ~ 0 : 100 ) を使用して精製し、さらに分取 HPLC ( 固定相 : Uptisphere C18 ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm, 移動相 : 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、MeOH ) により精製した。所望の画分を真空濃縮し、MeOH を使用して 2 回共蒸発させ、真空オープン内にて 55 °C で 24 時間乾燥して、N - ( 3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2, 2 - ジメチル - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボキサミド ( 6.3 mg ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) ppm 1.35 - 1.39 ( m, 3 H ), 1.46 - 1.49 ( m, 3 H ), 1.69 - 1.80 ( m, 3 H ), 2.01 - 2.20 ( m, 1 H ), 2.23 - 2.43 ( m, 1 H ), 2.58 - 2.74 ( m, 1 H ), 3.86 - 4.09 ( m, 1 H ), 4.20 - 4.47 ( m, 1 H ), 4.48 - 4.67 ( m, 1 H ), 7.08 ( s, 1 H ), 7.28 - 7.36 ( m, 1 H ), 7.41 - 7.49 ( m, 1 H ), 7.49 - 7.65 ( m, 1 H )。LC 方法 B ; Rt : 1.11 分。m/z : 454.2 ( M - H ) - 精密質量 : 455.1。

【 0 1 1 2 】

化合物 19 : ( 3 S ) - 1 - [ 2 - ( tert - ブチルアミノ ) - 2 - オキソ - アセチル ] - N - ( 3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 3 7 】

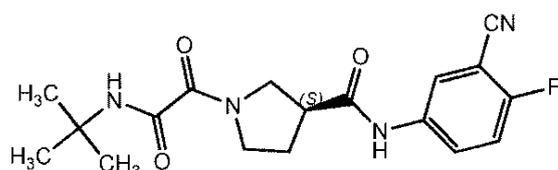


エチル 2 - [ ( 3 S ) - 3 - [ ( 3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル ) カルバ

モイル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタート)を、(S) - エチル 2 - (3 - ( ( 3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタートについて説明したとおりと同様に得たが、工程 1 において、3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - アニリンを使用した。エチル 2 - [ ( 3 S ) - 3 - [ ( 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル)カルバモイル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタート ( 0 . 6 g 、 1 . 6 6 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) に溶解した。これに tert - ブチルアミン ( 0 . 1 8 g 、 2 . 4 9 m m o l ) を添加し、この混合物を氷水浴中で冷却した。次いで、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(トルエン中 1 M) ( 4 . 9 9 m L 、 1 M 、 4 . 9 9 m m o l ) を 5 分間にわたって滴加した。得られた混合物を、継続して冷却しながら 1 時間攪拌した。次いでこれを、NH<sub>4</sub>Cl (飽和 / 5 0 m L) を使用して反応停止した。これを、EtOAc ( 3 × 5 0 m L ) を使用して抽出した。まとめた抽出物を塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 ( 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 ) を使用して精製し、さらに分取 HPLC ( 固定相 : RP X Bridge Prep C18 OBD - 1 0 μ m 、 3 0 × 1 5 0 m m 、 移動相 : 0 . 2 5 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、MeOH) により精製して、化合物 1 9 ( 1 3 6 m g ) を白色の粉末として得た。方法 B、Rt = 0 . 9 5 分、m/z = 3 8 6 . 2 ( M - H )<sup>-</sup>、精密質量 : 3 8 7 . 1。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 3 1 ( s , 9 H ) , 1 . 8 5 - 2 . 3 0 ( m , 2 H ) , 3 . 1 5 - 4 . 3 3 ( m , 5 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 ( m , 1 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 8 6 ( m , 1 H ) , 8 . 0 0 ( m , 1 H ) , 1 0 . 0 8 ( b r . s . , 1 H ) 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て 。

【 0 1 1 3 】

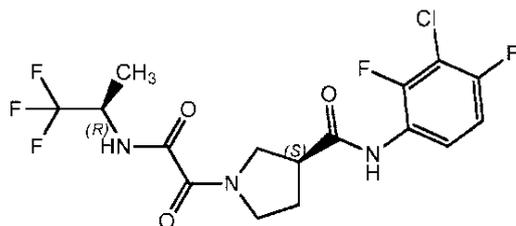
化合物 2 0 : ( 3 S ) - 1 - [ 2 - ( tert - ブチルアミノ ) - 2 - オキソ - アセチル ] - N - ( 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキサミド  
【化 3 8】



化合物 2 0 を、化合物 1 9 について説明したとおりと同様に製造したが、工程 1 において、3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - アニリンではなく、5 - アミノ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリルを使用した。方法 D、Rt = 1 . 6 6 分、m/z = 3 5 9 . 1 ( M - H )<sup>-</sup>、精密質量 : 3 6 0 . 2。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 3 0 ( m , 9 H ) , 1 . 9 2 - 2 . 2 9 ( m , 2 H ) , 3 . 0 6 - 3 . 2 7 ( m , 1 H ) , 3 . 3 4 - 4 . 0 1 ( m , 4 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 5 8 ( m , 1 H ) , 7 . 7 7 - 7 . 8 9 ( m , 1 H ) , 7 . 9 1 - 8 . 0 7 ( m , 1 H ) , 8 . 0 9 - 8 . 1 9 ( m , 1 H ) , 1 0 . 3 2 - 1 0 . 5 9 ( m , 1 H ) 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て 。

【 0 1 1 4 】  
化合物 2 1 : ( 3 S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 1 - [ 2 - オキソ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

## 【化 3 9】



10

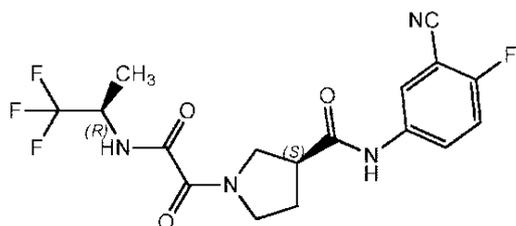
化合物 21 を、化合物 19 について説明したとおりと同様に製造したが、tert-ブチルアミンではなく、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.97 分、m/z = 426.2 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量：427.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.27 - 1.33 (m, 3H), 1.95 - 2.28 (m, 2H), 3.33 - 4.00 (m, 5H), 4.52 - 4.72 (m, 1H), 6.97 - 7.48 (m, 1H), 7.60 - 7.91 (m, 1H), 9.01 - 9.47 (m, 1H), 9.90 - 10.28 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

## 【0115】

化合物 22 : (3S)-N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-オキソ-2-[[ (1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

20

## 【化 4 0】



30

化合物 22 を、化合物 20 について説明したとおりと同様に製造したが、tert-ブチルアミンではなく、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.87 分、m/z = 399.2 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量：400.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.96 - 2.30 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 4.00 (m, 4H), 4.41 - 4.77 (m, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 1H), 7.78 - 7.90 (m, 1H), 8.04 - 8.23 (m, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H) 回転異性体の混合物として。

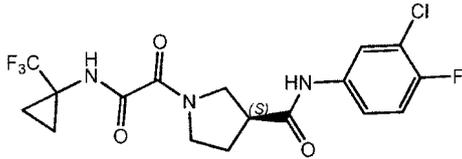
40

## 【0116】

化合物 23 : (3S)-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド



## 【化 4 3】



化合物 25 を、化合物 15 について説明したとおりと同様に製造したが、(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-アミンを使用した。

10

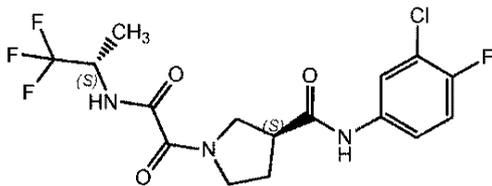
方法 B、 $R_t = 0.97$  分、 $m/z = 420.1$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>、精密質量：421.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 0.95 - 1.14 (m, 2H), 1.22 - 1.29 (m, 2H), 1.95 - 2.29 (m, 2H), 3.09 - 3.24 (m, 1H), 3.34 - 3.98 (m, 4H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.19 - 10.35 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

## 【0119】

化合物 26：(3S)-N-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-オキソ-2-[[[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

20

## 【化 4 4】



30

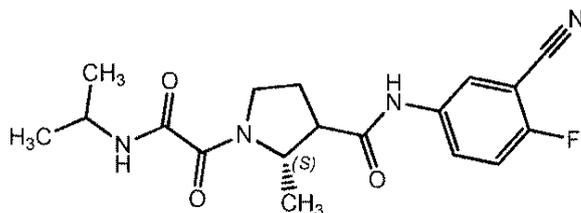
化合物 26 を、化合物 15 について説明したとおりと同様に製造したが、(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法 B、 $R_t = 0.97$  分、 $m/z = 408.1$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>、精密質量：409.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1.26 - 1.37 (m, 3H), 1.95 - 2.29 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.98 (m, 4H), 4.52 - 4.71 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 1H), 9.17 - 9.33 (m, 1H), 10.22 - 10.35 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

## 【0120】

化合物 27：(2S)-N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド

40

## 【化45】



(2S, 3S) - メチル 2 - メチル - 1 - ( ( S ) - 1 - フェニルエチル ) ピロリジン  
 - 3 - カルボキシラート ( 1 . 9 g 、 7 . 6 8 m m o l ) をメタノール ( 5 0 m L ) に溶  
 解した。これを窒素下で Pd / C ( 1 0 % / 0 . 8 2 g 、 0 . 7 7 m m o l ) に添加した  
 。この混合物を、水素雰囲気下にて室温で 2 4 時間撹拌した。得られた混合物をダイカラ  
 イトプラグで濾過し、メタノール ( 1 0 0 m L ) ですすいだ。濾液を真空濃縮して、メチ  
 ル ( 2 S , 3 S ) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 8 3 0 m g ) を透明  
 な油として得た。エチル 2 - クロロ - 2 - オキソ - アセタート ( 1 . 3 m L 、 1 1 . 5 9  
 m m o l ) を、メチル ( 2 S , 3 S ) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシラート (  
 0 . 8 3 g 、 5 . 8 m m o l ) とジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 9 9 m L 、 2 8 . 9  
 8 m m o l ) との乾燥ジクロロメタン ( 5 m L ) 中溶液に、室温で添加した。反応混合物  
 を室温で 1 時間撹拌した。

10

20

## 【0121】

飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 m L ) を反応混合物に添加し、層を分離した。次いでこれ  
 を、ジクロロメタン ( 2 × 1 0 m L ) を使用して抽出した。まとめた抽出物を、Na<sub>2</sub>S  
 O<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、真空濃縮した。得られた粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 ( 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 ) を使  
 用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、メチル ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 2 - エトキシ  
 シ - 2 - オキソ - アセチル ) - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 8 9 0  
 m g ) を黄色の油として得た。

## 【0122】

メチル ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル ) - 2 - メチル -  
 ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 2 5 0 m g 、 1 m m o l ) を、エタノール ( 1 0 m  
 L ) およびイソプロピルアミン ( 1 6 9 8 μ L 、 1 9 . 9 4 m m o l ) に溶解し、この混  
 合物を 6 0 °C で 2 時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。得られた油を、シリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 ( 1 0 0 : 0 ~ 0 :  
 1 0 0 ) を使用して精製した。所望の画分を減圧濃縮して、メチル ( 2 S ) - 1 - [ 2 -  
 ( イソプロピルアミノ ) - 2 - オキソ - アセチル ] - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カル  
 ボキシラート ( 3 8 0 m g ) を透明な油として得、これをそのまま使用した。

30

## 【0123】

メチル ( 2 S ) - 1 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ ) - 2 - オキソ - アセチル ] - 2 -  
 メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート ( 0 . 3 8 g 、 1 . 4 8 m m o l ) を、テト  
 ラヒドロフラン ( 1 0 m L ) に溶解し、これを室温で撹拌した。これに LiOH ( 1 7 8  
 m g 、 7 . 4 1 m m o l ) の水 ( 2 m L ) 溶液を添加し、次いでメタノール ( 2 m L ) を  
 添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、HCl ( H<sub>2</sub>O 中 1 M ) (  
 7 . 4 1 m L 、 1 M 、 7 . 4 1 m m o l ) を添加し、この混合物を、水だけが残るまで真  
 空濃縮した。水 ( 5 m L ) を添加し、この溶液を、2 - メチル - テトラヒドロフラン ( 3  
 × 1 5 m L ) を使用して抽出した。まとめた抽出物を塩水 ( 1 5 m L ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>  
 SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、真空濃縮して、( 2 S ) - 1 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ )  
 - 2 - オキソ - アセチル ] - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 3 1 2 m g ) を  
 得、これをそのまま使用した。

40

## 【0124】

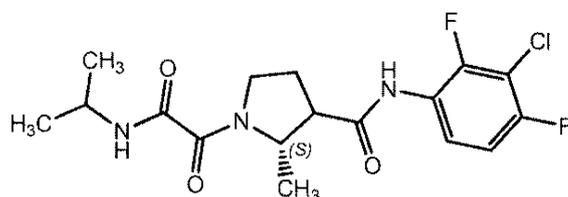
50

(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸(104 mg、0.43 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解した。次いで、HATU(0.18 g、0.47 mmol)を添加し、この混合物を20分間攪拌した。次にDIPEA(0.22 mL、0.75 g/mL、1.29 mmol)を添加し、次いで、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(0.12 g、0.86 mmol)を添加した。反応混合物を50 °Cで4時間攪拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、シリカプラグに直接注入した。混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンからEtOAcへの勾配溶離(100:0~0:100)を使用して精製し、さらに分取HPLC(固定相:RP-SunFire Prep C18 OBD-10 μm、30×150 mm、移動相:0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液、MeOH)により精製した。所望の画分を減圧濃縮し、メタノール(2×15 mL)と2回共蒸発させ、真空オープン内にて55 °Cで18時間乾燥して、化合物27(57 mg)を白色の粉末として得た。方法B、Rt=0.81分(31%)および0.83分(69%)、m/z=359.2(M-H)<sup>-</sup>、精密質量:360.2。

【0125】

化合物28:(2S)-N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド

【化46】

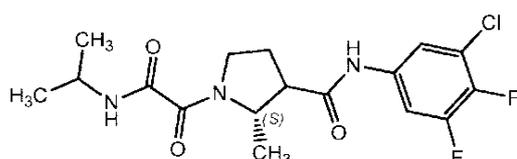


化合物28を、化合物27について説明したとおりと同様に(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸から製造したが、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリルではなく、3-クロロ-2,4-ジフルオロ-アニリンを使用した。方法B、Rt=0.91分(48%)および0.92分(52%)、m/z=386(M-H)<sup>-</sup>、精密質量:387.1。

【0126】

化合物29:(2S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド

【化47】



化合物29を、化合物27について説明したとおりと同様に(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸から製造したが、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリルではなく、3-クロロ-4,5-ジフルオロ-アニリンを使用した。ジアステレオマーの混合物29(63 mg)を、分取SFC(固定相:Chiralpak Diacel AD 20×250 mm、移動相:CO<sub>2</sub>、0.2% iPrNH<sub>2</sub>を含むMeOH)により分離して、29a(第

10

20

30

40

50

2 溶離、20 mg) と 29 b (第 1 回避 (eluding)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘプタンから iPrOH への勾配溶離 (100:0~65:35) を使用してさらに精製した後で 13.2 mg) とを得た。29: 方法 B、0.98 (42%) および 1.02 分 (58%)、 $m/z = 386$  (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 387.1。29 a: 方法 D、Rt = 1.89、 $m/z = 386.1$  (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 387.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.95 - 1.05 (m, 3H), 1.06 - 1.16 (m, 6H), 1.82 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.44 (m, 1H), 3.04 - 3.26 (m, 1H), 3.35 - 4.10 (m, 3H), 4.32 - 4.97 (m, 1H), 7.33 - 7.85 (m, 2H), 8.20 - 8.73 (m, 1H), 10.07 - 10.68 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。29 b: 方法 B、Rt = 0.97  $m/z = 386.2$  (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 387.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.03 - 1.14 (m, 6H), 1.23 - 1.31 (m, 3H), 1.93 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.30 (m, 1H), 2.72 - 2.93 (m, 1H), 3.30 - 4.70 (m, 4H), 7.56 - 7.73 (m, 2H), 8.28 - 8.54 (m, 1H), 10.22 - 10.60 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

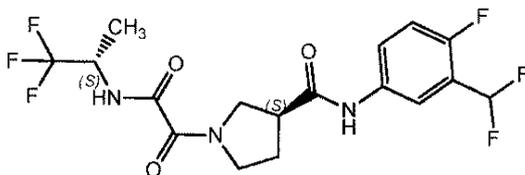
10

【0127】

化合物 30: (3S) - N - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 48】



エチル 2 - [(3S) - 3 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル]カルバモイル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタート、(S) - エチル 2 - (3 - (3 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタートについて説明したとおりと同様に製造したが、3 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - アニリンを使用した。エチル 2 - [(3S) - 3 - [(3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル)カルバモイル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタートからの化合物 19 の合成について説明したとおりと同様に、化合物 30 を、エチル 2 - [(3S) - 3 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル]カルバモイル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタートから製造したが、tert - ブチルアミンではなく、(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.92 分、 $m/z = 424.1$  (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 425.1。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.19 - 1.40 (m, 3H), 1.92 - 2.30 (m, 2H), 3.08 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 4.03 (m, 4H), 4.47 - 4.78 (m, 1H), 7.20 (m, J = 54.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 1H), 7.55 - 7.80 (m, 1H), 7.86 - 8.04 (m, 1H), 9.25 (br. s., 1H), 10.30 - 10.40 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

30

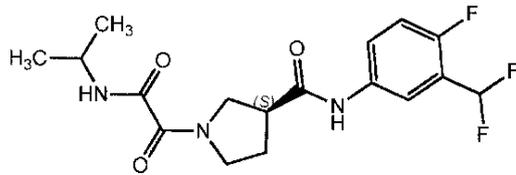
40

【0128】

化合物 31: (3S) - N - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 1 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル]ピロリジン - 3 - カルボキサミド

50

## 【化49】



化合物31を、化合物30について説明したとおりと同様に製造したが、(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、イソプロピルアミンを使用した。方法B、Rt = 0.83分、m/z = 370.2 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 371.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.75 - 1.42 (m, 6 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.05 - 3.26 (m, 1 H), 3.36 - 4.04 (m, 5 H), 7.20 (m, J = 54.1, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.63 - 7.78 (m, 1 H), 7.87 - 8.03 (m, 1 H), 8.40 - 8.50 (m, 1 H), 10.25 - 10.41 (m, 1 H) 回転異性体の混合物として。

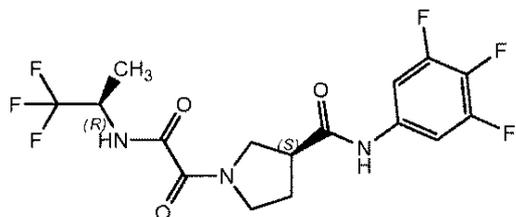
10

## 【0129】

化合物32: (3S)-1-[2-オキソ-2-[[ (1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド

20

## 【化50】



30

Boc-(3S)-1-ピロリジン-3-カルボン酸 (1.5 g、6.97 mmol) と、3,4,5-トリフルオロアニリン (2.51 g、17.05 mmol) と、HATU (3.18 g、8.36 mmol) とをDMF (5 mL) に溶解した。これに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.6 mL、0.75 g/mL、20.91 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンからEtOAcへの勾配溶離 (100:0 ~ 0:100) を使用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、tert-ブチル(3S)-3-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート (2.32 g) を得た。方法B、Rt = 1.13分、m/z = 343.1 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 344.1。HCl (iPrOH中6 M、10 mL、6 M、60 mmol) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中tert-ブチル(3S)-3-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート (2.3 g、6.35 mmol) に添加し、これを室温で5日間室温で攪拌した。反応生成物を濃縮した。残留物を採取してCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) に入れると、白色の沈殿物が形成され、これをガラスフィルターに回収し、真空オープン内にて55 °Cで乾燥して、(3S)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (1600 mg) を明るい白色の粉末として得、これをそのまま使用した。方法B、Rt = 0.69分、m/z = 243.0 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 244.1。

40

## 【0130】

50

エチル 2 - クロロ - 2 - オキシ - アセタート ( 1 . 9 8 m L 、 1 . 2 2 g / m L 、 1 7 . 6 9 m m o l ) を、 ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミン ( 2 g 、 1 7 . 6 9 m m o l ) とトリエチルアミン ( 4 . 9 m L 、 3 5 . 3 7 m m o l ) との C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 m L ) 中溶液に添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。NaOH ( H <sub>2</sub> O 中 1 M ) ( 2 6 . 5 m L 、 1 M 、 2 6 . 5 3 m m o l ) を添加し、反応混合物を 2 時間激しく攪拌した。有機層を除去し、水性層を HCl で酸性化した。化合物をジエチルエーテル ( 4 × 2 5 m L ) で抽出した。まとめた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、蒸発乾固して、2 - オキシ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] 酢酸 ( 2 . 7 2 g ) を白色の粉末として得た。

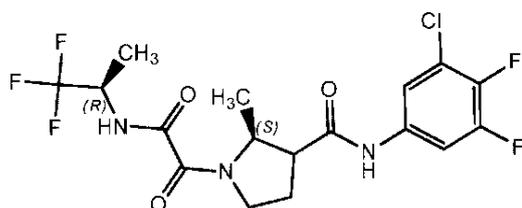
【 0 1 3 1 】

( 3 S ) - N - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ピロリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ( 2 0 0 m g ) および 2 - オキシ - 2 - [ [ ( 1 R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ] アミノ ] 酢酸 ( 1 1 8 m g 、 0 . 6 4 m m o l ) を、DMF ( 2 m L ) に溶解した。HATU ( 2 6 6 . 7 4 m g 、 0 . 7 m m o l ) および DIPEA ( 0 . 4 4 m L 、 0 . 7 5 g / m L 、 2 . 5 5 m m o l ) を連続で添加した。反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘプタン中酢酸エチル 0 ~ 1 0 0 % ) を使用して精製し、化合物 3 2 ( 8 3 m g ) を白色の粉末として得た。方法 B、Rt = 1 . 0 4 分、m/z = 4 1 0 . 1 ( M - H )<sup>-</sup>、精密質量 : 4 1 1 . 1。示差走査熱量測定 : 融点 1 9 7 . 3 ( 1 0 / 分 で 3 0 ~ 3 0 0 )。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) p p m 1 . 3 0 ( d , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 9 2 - 2 . 3 0 ( m , 2 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 2 6 ( m , 1 H ) , 3 . 3 8 - 3 . 9 9 ( m , 4 H ) , 4 . 5 0 - 4 . 7 0 ( m , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 9 . 2 0 - 9 . 3 1 ( m , 1 H ) , 1 0 . 4 2 - 1 0 . 4 9 ( m , 1 H ) 回 転 異 性 体 の 混 合 物 と し て。

【 0 1 3 2 】

化合物 3 3 : ( 2 S ) - N - ( 3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - メチル - 1 - [ 2 - オキシ - 2 - [ ( 1 R ) - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル ) アミノ ] アセチル ] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 5 1 】



メタノール ( 5 0 m L ) 中メチル ( 2 S , 3 S ) - 1 - ( 2 - エトキシ - 2 - オキシ - アセチル ) - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシレート ( 2 2 0 0 m g 、 9 . 0 4 m m o l ) を氷水浴中で冷却した。これに NaOH ( H<sub>2</sub>O 中 1 M ) ( 9 . 9 5 m L 、 1 M 、 9 . 9 5 m m o l ) を滴加し、この混合物を 3 0 分間攪拌した。HCl ( H<sub>2</sub>O 中 1 M ) ( 9 . 5 m L 、 1 M 、 9 . 5 m m o l ) で反応を停止し、濃縮して 2 0 m L の残留物を維持した。残留物を 2 - メチル THF ( 2 × 2 0 m L ) で抽出した。まとめた有機層を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、蒸発乾固して、2 - [ ( 2 S , 3 S ) - 3 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - オキシ - 酢酸 ( 1 9 3 0 m g ) を淡黄色の固体として得た。

【 0 1 3 3 】

2 - [ ( 2 S , 3 S ) - 3 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - オキシ - 酢酸 ( 8 0 0 m g 、 3 . 6 4 m m o l ) の DMF ( 4 m L 、 5 1 . 4 4 m m o l ) 中溶液および ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミン ( 4 9

10

20

30

40

50

4 mg、4.37 mmol)を氷水浴中で0℃まで冷却した。次いで、継続して冷却しながらHATU(1524 mg、4.01 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、1時間で室温に到達させた。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン形態中酢酸エチル、0~100%)を使用して精製し、メチル(2S, 3S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキシレート(1000 mg)を無色の油として得た。方法D、Rt = 1.59分、m/z = 309.3 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 310.1。

【0134】

メチル(2S, 3S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキシレート(400 mg、1.29 mmol)をメタノール(10 mL)に入れて室温で攪拌した。これに、NaOH(H<sub>2</sub>O中1M)(1.35 mL、1M、1.35 mmol)を滴加し、この混合物を20時間攪拌した。20時間後、さらにNaOH(H<sub>2</sub>O中1M)(0.26 mL、1M、0.26 mmol)を反応混合物に添加し、これを室温で2時間攪拌した。HCl(H<sub>2</sub>O中1M)(1.61 mL、1M、1.61 mmol)で反応を停止し、濃縮して3 mLの残留物を維持した。この残留物を2-メチルTHF(2×20 mL)で抽出した。まとめた有機層を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固して、静置した後に、(2S, 3S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボン酸(440 mg)を白色の固体として得た。

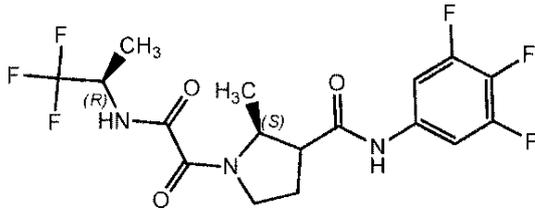
【0135】

(2S, 3S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボン酸(190 mg、0.64 mmol)のDMF(2 mL)中溶液および3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリン(115.4 mg、0.71 mmol)を氷水浴中で0℃まで冷却した。次いで、継続して攪拌しながらHATU(292.6 mg、0.77 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、24時間で室温に到達させた。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン形態中酢酸エチル、0~100%)を使用して精製し、さらに分取HPLC(固定相: RP X Bridge Prep C18 OBD-10 μm、30×150 mm、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液、CH<sub>3</sub>CN)により精製して、化合物33a(40 mg)と化合物33b(33 mg)とを得た。33a: (2S, 3R)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド。方法B、Rt = 1.06分、m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 441.1。33b: (2S, 3S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド。方法B、Rt = 1.11分、m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>、精密質量: 441.1。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.99-1.05(m, 3H), 1.26-1.34(m, 3H), 1.95-2.06(m, 1H), 2.23-2.39(m, 1H), 3.11-3.27(m, 1H), 3.38-3.84(m, 2H), 4.46-4.87(m, 2H), 7.60-7.69(m, 2H), 9.17-9.43(m, 1H), 10.24-10.51(m, 1H)回転異性体の混合物として。

【0136】

化合物34: (2S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド

## 【化52】

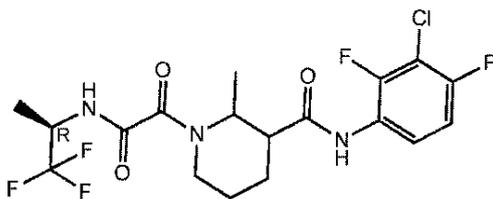


化合物34a(44mg)および34b(52mg)を、化合物33aおよび33bについて説明したとおりと同様に製造したが、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3,4,5-トリフルオロアニリンを使用した。34a:(2S,3R)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド。方法B、Rt=1.02分、m/z=424.1(M-H)<sup>-</sup>、精密質量:425.1。34b:(2S,3S)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド。方法B、Rt=1.05分、m/z=424.1(M-H)<sup>-</sup>、精密質量:425.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 0.99-1.05(m,3H),1.26-1.34(m,3H),1.92-2.07(m,1H),2.19-2.41(m,1H),3.08-3.28(m,1H),3.38-3.85(m,2H),4.45-4.87(m,2H),7.43-7.57(m,2H),9.30(br.s.,1H),10.41(br.s.,1H)回転異性体の混合物として。

## 【0137】

化合物35:N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピペリジン-3-カルボキサミド

## 【化53】



メチル(2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-カルボキシラートからのメチル(2S,3S)-1-(2-エトキシ-2-オキソ-アセチル)-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキシラートについて説明したとおりと同様に、エチル1-(2-エトキシ-2-オキソ-アセチル)-2-メチル-ピペリジン-3-カルボキシラートを、エチル2-メチルピペリジン-3-カルボキシラートから製造した。化合物35を、化合物33について説明したとおりと同様に製造したが、メチル(2S,3S)-1-(2-エトキシ-2-オキソ-アセチル)-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキシラートではなく、エチル1-(2-エトキシ-2-オキソ-アセチル)-2-メチル-ピペリジン-3-カルボキシラートから出発し、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3-クロロ-2,4-ジフルオロアニリンを使用した。化合物35(550mg)を、分取SFC(固定相:Chiralpak Daicel IC 20x250mm、移動相:CO<sub>2</sub>、0.2% iPrNH<sub>2</sub>を含むEtOH)により、35a、35b、35cおよび35dの各ジアステレオ異性体に分離した。化合物35a((2S,3S)または(2

10

20

30

40

50

R, 3R)、SFCでの第1溶離、70mg)、方法D、Rt = 1.86分、m/z = 454.1 (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：455.1。化合物35b ((2S, 3S)または(2R, 3R)、SFCでの第2溶離、88mg)。

方法D、Rt = 1.87分、m/z = 454.1 (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：455.1

。化合物35c ((2S, 3R)または(2R, 3S)、SFCでの第3溶離、86mg)、方法D、Rt = 1.89分、m/z = 454.1 (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：455.1。化合物35d ((2S, 3R)または(2R, 3S)、SFCでの第4溶離、106mg)、方法D、Rt = 1.88分、m/z = 454.1 (M - H)<sup>-</sup>、精密質量：455.1。

10

#### 【0138】

生物学の実施例 - 式(I)の化合物の抗HBV活性

安定なトランスフェクション細胞株HepG2.2.15を使用して、抗HBV活性を測定した。この細胞株は、チンパンジーにおいて急性と慢性の両方の感染症および疾患を引き起こすことが分かっている、比較的一定した高レベルのHBVビリオン粒子を分泌することが記載された。

#### 【0139】

抗ウイルスに関しては、段階希釈した化合物を用いて、アッセイ細胞を、96ウェルプレートにて3日間で2回、2連で処理した。6日間処理した後、リアルタイムPCRならびにHBV特異的プライマーセットおよびプローブを使用して、分泌されたビリオンから精製HBV DNAを定量することにより抗ウイルス活性を測定した。

20

#### 【0140】

抗HBV活性はまた、ドキシサイクリン(doxicycline)の非存在下(Tet-offシステム)でHBVを複製する、HBV産生を誘導した安定な細胞株であるHepG2.117細胞株も使用して測定した。抗ウイルスアッセイを行うために、HBV複製を誘導した後、段階希釈した化合物を用いて、96ウェルプレートにて2連で処理した。3日間処理した後、リアルタイムPCRならびにHBV特異的プライマーセットおよびプローブを使用して、細胞内HBV DNAを定量することにより抗ウイルス活性を測定した。

#### 【0141】

化合物の存在下で4日間インキュベートしたHepG2細胞を使用して、化合物の細胞毒性を試験した。レサズリン試験を使用して、細胞の生存率を評価した。結果を表1に示す。

30

#### 【0142】

【表 3】

表 1.

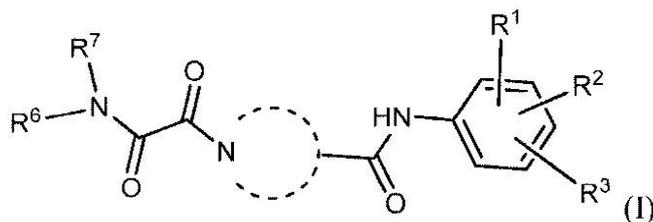
化合物 番号	HepG2 2.15	HepG2 117	HepG2 4日	化合物 番号	HepG2 2.15	HepG2 117	HepG2 4日
	EC50 ( $\mu\text{M}$ )	EC50 ( $\mu\text{M}$ )	CC50 ( $\mu\text{M}$ )		EC50 ( $\mu\text{M}$ )	EC50 ( $\mu\text{M}$ )	CC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	0.020	0.018	>25	21	0.063	0.063	>25
2	0.070	0.033	>25	22	0.110	0.128	>25
3	0.141	0.026	>25	23	0.380	0.575	>25
4	0.126	0.071	>25	24	0.134	0.384	>25
5	0.112	0.046	>25	25	0.042	0.031	>25
6	0.301	0.257	>25	26	0.168	0.122	>25
7	0.067	0.117	>25	27	0.119	0.126	>25
8	0.065	0.038	>25	28	0.050	0.083	>25
9	0.120	0.134	>25	29a	0.010	0.011	>25
10	0.008	0.009	>25	29b	>1	>1	>25
11	0.032	0.017	>25	29	0.018	0.048	>25
12	0.321	0.115	>25	30	0.161	0.125	>25
13	0.020	0.035	>25	31	0.134	0.143	>25
14	0.064	0.045	>25	32		0.052	>25
15	0.025	0.047	>25	33a		>0.5	>25
16	0.058	0.035	>25	33b		0.005	>25
17a	>1	>1	>25	34a		>0.5	>25
17b	0.918	0.796	>25	34b		0.004	>25
17c	>1	>1	>25	35a	>1	>1	>25
17d	0.070	0.032	>25	35b	0.195	0.483	>25
18		0.670	>25	35c	>1	>1	>25
19	0.496	0.449	>25	35d	>1	>1	>25
20	0.289	0.645	>25				

本発明は、以下の態様を含む。

[ 1 ]

式 ( I )

【化 5 4】



[ 式中 :

10

20

30

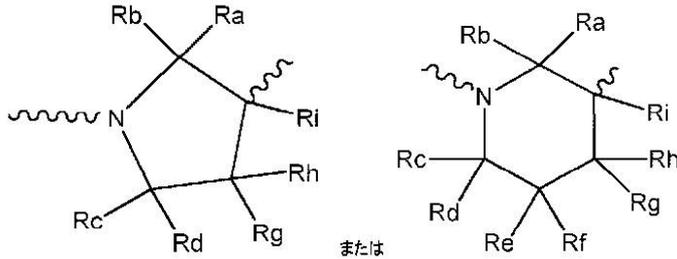
40

【化55】



は

【化56】



10

を表し、

R a、R b、R c、R d、R e、R fおよびR gの各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

20

R hは水素であり、

R iは水素であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立して選択される1個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する3~7員飽和環からなる群から選択され、このようなC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたは3~7員飽和環は、フルオロ、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、CN、OHからなる群から選択される1個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

R<sup>7</sup>は水素を表す]

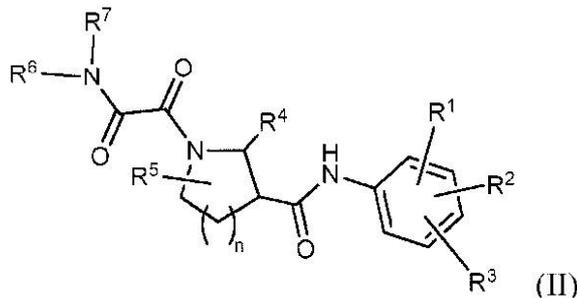
30

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[2]

式(II)

【化57】



40

[式中:]

nは1または2の整数を示し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CNおよびメチルからなる群から選択され、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立して、水素またはメチルから選択され、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、ならびにO、SおよびNからなる群からそれぞれ独立し

50

て選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群から選択され、このような  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている  $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-CN$ 、 $OH$  からなる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

$R^7$  は水素を表す]

を有する [1] に記載の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[3]

$R^1$  が、水素、フルオロ、クロロ、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$  またはメチルから選択される、[1] または [2] に記載の化合物。

[4]

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  のうち少なくとも 2 個がフルオロ、クロロまたはプロモである、[1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物。

[5]

$R^4$  がメチルである、[1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

[6]

$R^6$  が、1 個の酸素を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環を含有し、このような 3 ~ 7 員飽和環がメチルで任意選択により置換されている、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

$R^6$  が、1 個の酸素を含有する 4 員または 5 員の飽和環であり、このような 4 員または 5 員の飽和環がメチルで任意選択により置換されている、[1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物。

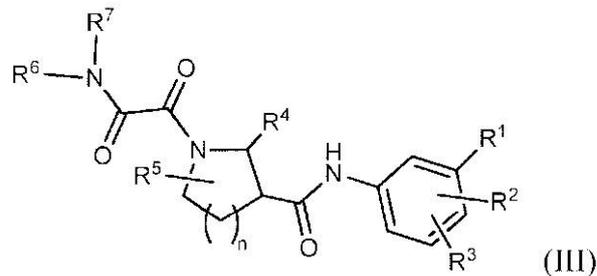
[8]

$R^6$  が、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[9]

式 (III)

【化 58】

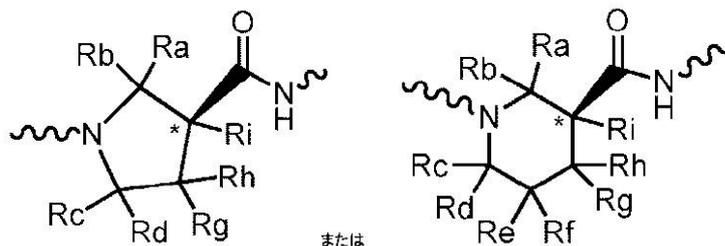


[式中、 $R^1$  は水素ではない] を有する [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[10]

原子 (\*) の立体化学的配置が次のとおり

【化 59】



である、[1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物。

[ 1 1 ]

哺乳動物におけるHBV感染の予防または処置に使用される、[ 1 ] ~ [ 1 0 ]のいずれかに記載の化合物。

[ 1 2 ]

[ 1 ] ~ [ 1 0 ]のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

[ 1 3 ]

少なくとも1種の他の抗HBV剤と併用される、[ 1 ] ~ [ 1 0 ]のいずれかに記載の化合物または[ 1 2 ]に記載の医薬組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025
C 0 7 D	211/60 (2006.01)	C 0 7 D	211/60
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

- (72)発明者 ファンダイク, クーン  
ベルギー国 ベー - 3 5 8 3 パール - ベリンゲン, ドゥールネストラート 7 4
- (72)発明者 アッシュ, ギーウィン イボンヌ ポール  
ベルギー国 ベー - 2 9 5 0 カペレン, ヴィヌサカー 1 1 1
- (72)発明者 ケステレイン, バルト, ルドルフ, ロマニー  
ベルギー国 ベー - 9 2 9 0 ベルラーレ, ワイデラントストラート 1 8
- (72)発明者 ラボワソン, ピエール, ジャン - マリ, ベルナール  
ベルギー国 ベー - 1 3 3 1 ロジエール, リュ ジョリ 3

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 特開2001 - 302633 (JP, A)  
特表2012 - 528192 (JP, A)  
国際公開第2013 / 006394 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0  
C 0 7 F 9 / 0 0 - 1 9 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
CAplus / REGISTRY (STN)