明　細　書

発明の名称 ： アゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ＦＫＢＰ１２と結合する新規な化合物又はその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する脱毛症の予防又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 脱毛症には男性型脱毛症、老人性脱毛症、円形脱毛症、閉経後女性の脱毛症など様々なタイプが存在する。その多くは生死に関わるものではないが、その外見上の問題から精神的苦痛を伴うことも多く、脱毛症の優れた予防又は治療剤が望まれている。

[0003] 毛髪は成長期、退行期、及び休止期という段階を経て生まれ変わっている（毛周期）。この毛周期は通常１サイクルに２～７年の期間を要するが、何らかの異常が生じてこの期間が短縮されると、毛髪が十分に成長できないうちに成長が停止してしまう。その結果、脱毛数の増加に伴う毛髪の密度の減少や、１本あたりの毛髪の太さの減少が認められる。この毛周期のリズムを崩す因子としては、テストステロンやジヒドロテストステロンなどの男性ホルモン、放射線、抗ガン剤などの薬剤、加齢、及びストレスなどが挙げられる。

[0004] 脱毛症の治療薬創出を目的とした多種多様な化合物を用いた検討が行われており、例えば、免疫抑制剤ＦＫ５０６（タクロリムス）に発毛促進効果が認められることは、複数の動物モデルで報告されている（特許文献１及び非特許文献１参照）。その作用は、自己免疫疾患と考えられている円形脱毛症のモデルにおいて（非特許文献２及び３参照）だけでなく、正常マウスや薬剤性脱毛症モデルを用いた発毛試験においても確認されている（非特許文献４及び５参照）。しかし、ＦＫ５０６は、その免疫抑制作用のため副作用の危険が高く、脱毛症の治療剤としては免疫抑制作用のない、より安全な化合

物が望まれている。

[0005] 近年、免疫抑制作用を有せず、イムノフィリンＦＫＢＰ１２（ＦＫ５０６が結合する分子量１２ｋＤａのタンパク質）に結合する複数の化合物が見出された（特許文献２～１０参照）。その中の一部の誘導体においては、発毛促進作用を示すことが開示されている（特許文献１１及び１２を参照）。しかし、他の誘導体については発毛促進作用についての報告はなく、イムノフィリンＦＫＢＰ１２への結合活性と発毛促進活性の関連は不明な点が多い。また、上記のＦＫＢＰ１２に結合する化合物には本願発明と同じアゾール構造は開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許２９２５２８５号公報

特許文献2：ＷＯ１９９６／０４０６３３国際公開公報

特許文献3：ＷＯ１９９２／０１９５９３国際公開公報

特許文献4：ＷＯ２０００／０２７８１１国際公開公報

特許文献5：ＷＯ１９９９／０６２５１１国際公開公報

特許文献6：ＷＯ１９９９／０４５００６国際公開公報

特許文献7：ＷＯ２０００／００５２３１国際公開公報

特許文献8：ＷＯ２００１／０４２２４５国際公開公報

特許文献9：特開２００４－１２３５５６号公報

特許文献10：特開２００４－１２３５５７号公報

特許文献11：ＷＯ９８／５５０９０国際公開公報

特許文献12：ＷＯ２００８／０７５７３５国際公開公報

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ｙａｍａｍｏｔｏら、”Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．”，１０２，１６０－１６４，１９９４

非特許文献2：Ｆｒｅｙｓｃｈｍｉｄｔ－Ｐａｕｌら、”Ｅｕｒ．Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．”，１１，４０５－４０９，２００１

非特許文献3：ＭｃＥｌｗｅｅら、”Ｂｒ.Ｊ.Ｄｅｒｍａｔｏｌ.”,１３７,４９１－４９７,１９９７

非特許文献4：Ｊｉａｎｇら、”Ｊ.Ｉｎｖｅｓｔ.Ｄｅｒｍａｔｏｌ.”,１０４,５２３－５２５,１９９５

非特許文献5：Ｍａｕｒｅｒら、”Ａｍ.Ｊ.Ｐａｔｈｏｌ.”,１５０,１４３３－１４４１,１９９７

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、ＦＫＢＰ１２と結合する新規な化合物又はその医薬上許容される塩を見出し、脱毛症の予防又は治療に有用な新たな治療薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

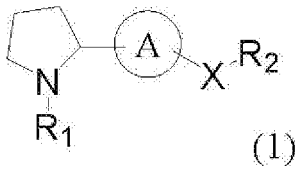
[0009] 本発明者らは、下記式（１）で表される化合物又はその医薬上許容される塩が上記課題を解決することを見出し、本発明を完結した。

[0010] すなわち本発明は、

（Ｉ）

式（１）、

[0011] [化1]

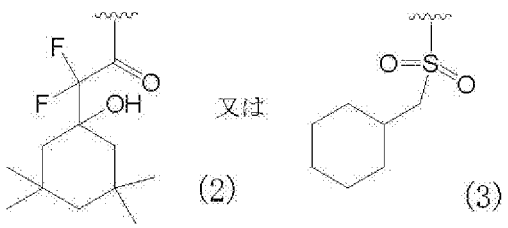


(1)

[0012] [ここで、式（１）において

R_1は、下式（２）又は式（３）のいずれかを示し、

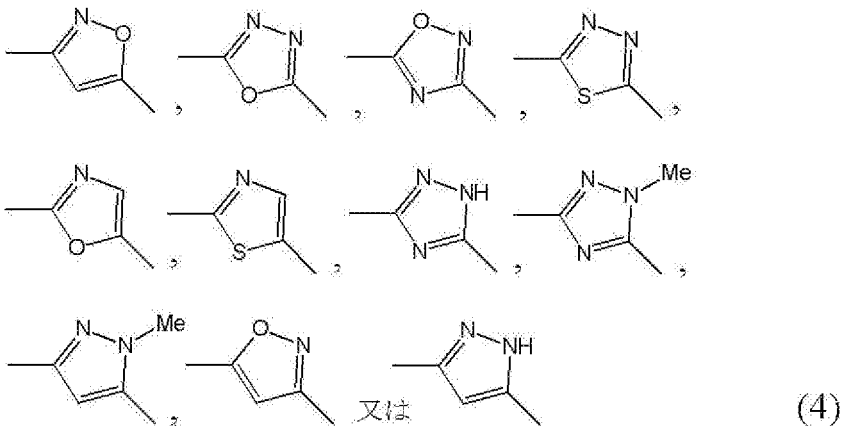
[0013] [化2]



(2) (3)

[0014] 環Ａは、下式（４）のいずれかの環を示し、

[0015] [化3]



(4)

Ｘは、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｘ$_1$－（ＣＨ$_2$）$_n$－を示し、

Ｘ$_1$は、結合手、－Ｏ－、－ＮＲ^{a}Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^b－、－ＮＲ^{c}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^d－を示し、

Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、同一又は異なって、それぞれ水素原子又はＣ$_{1-6}$アルキル基を示し、

ｍ及びｎは、同一又は異なって、それぞれ０～３の整数を示し、

Ｒ$_2$は、アリール基、ヘテロアリール基（該アリール基又はヘテロアリール基は、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基（該Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{1-6}$アルコキシ基は、ハロゲン原子及び水酸基からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい。）からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されても良い。）、１，３－ベンゾジオキソラニル基、インドリル基、モルホリル基、水酸基、Ｃ$_{1-6}$アルキル基（該Ｃ$_{1-6}$アルキル基は、１～２個の水酸基で置換されても良い。）、アミノ基、モノ－Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ基、ジ－Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基、ピリドニル基又はピリミジノニル基を示す。]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩、

[0016] （Ｉ’）

Ｒ$_2$が、アリール基、ヘテロアリール基（該アリール基又はヘテロアリール基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基及びＣ$_{1-6}$アルコキシ基（該Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{1-6}$アルコ

キシ基は、ハロゲン原子及び水酸基からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい。）からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されても良い。）、１，３－ベンゾジオキソラニル基、インドリル基、モルホリル基、水酸基、C_{1-6}アルキル基（該C_{1-6}アルキル基は、１～２個の水酸基で置換されても良い。）、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、又はC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基を示す、（Ｉ）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＩＩ）

Ｘが、結合手、－CH_2O－、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－Ｏ－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－CH_2－又は－CH_2－ＮＨＳ$(=O)_2$－である、（Ｉ）又は（Ｉ’）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＩＩＩ）

Ｘが、－CH_2O－又は－CH_2－である、（Ｉ）又は（Ｉ’）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

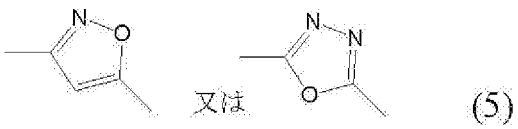
（ＩＶ）

R_1が、式（２）である、（Ｉ）～（ＩＩＩ）及び（Ｉ’）のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（Ｖ）

環Ａが、下式（５）のいずれかの環である、

[0017] [化4]



(5)

[0018] （Ｉ）～（ＩＶ）及び（Ｉ’）のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＶＩ）

R_2が、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基又はピリミジル基（該フェニル基、ピリジル基又はピリミジル基は、１～３個のハロゲン原子又はメト

キシ基で置換されてもよい。）、ピリドニル基又はピリミジノニル基である、（Ｉ）～（Ｖ）及び（Ｉ’）のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＶＩＩ）

$Ｒ_2$が、フェニル基又はピリジル基（該フェニル基又はピリジル基は、１～３個のメトキシ基で置換されてもよい。）である、（ＶＩ）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＶＩＩＩ）

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾル-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((3,4,5-トリメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンズアミド、

(S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド、

(S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-3-(1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-N-((5-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド、

(S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン）、

(S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-

3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-5-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(1H)-オン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-1-(2-(5-((3-フルオロフェノキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、又は

(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)

ピリジン-4(1H)-オン

である、（Ｉ）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

（ＩＸ）

（Ｉ）～（ＶＩＩＩ）及び（Ｉ’）のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬、又は

（Ｘ）

（Ｉ）～（ＶＩＩＩ）及び（Ｉ’）のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする、脱毛症の予防又は治療剤、

である。

発明の効果

[0019] 本発明化合物及びその医薬上許容される塩は、ＦＫＢＰ１２と結合しＦＫＢＰ１２のペプチジルプロリルイソメラーゼ（ロータマーゼ）活性を阻害した。また、本発明の化合物及びその医薬上許容される塩は、優れた溶解性を示し外用剤として使用するのに好ましいプロファイルを示した。さらに、本発明の化合物及びその医薬上許容される塩は、優れた発毛促進作用を示した。

[0020] 本発明の化合物及びその医薬上許容される塩はプロテインホスファターゼカルシニューリンを著しく抑制しないので何ら重大な免疫抑制活性を持たない。したがって、本発明の化合物及びその医薬上許容される塩を含む製剤は、脱毛症の予防又は治療剤として安全性の面で優れていることが期待される。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]マウス刈毛モデルにおける、化合物１の発毛促進効果を示す。

[図2]マウス刈毛モデルにおける、化合物４０の発毛促進効果を示す。

[図3]マウス刈毛モデルにおける、化合物４０、５２、５９、６１、６３、および６４の成長期誘導促進効果を示す。

発明を実施するための形態

[0022] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

[0023] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

[0024] 「C_{1-6}アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数１から６個のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ｔｅｒｔ－ペンチル基、１，２－ジメチルプロピル基等が挙げられる。

[0025] 「C_{1-6}アルコキシ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数１から６個のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシ基、１，２－ジメチルプロポキシ基等が挙げられる。

[0026] 「アリール基」とは、炭素原子数６から１８個で構成される単環から４環式の芳香族炭素環式基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テトラセニル基、ピレニル基等が挙げられる。

[0027] 「ヘテロアリール基」とは、単環式又は縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、１，３，４－チアジアゾリル基、１，２，３－トリアゾリル基、１，２，４－トリアゾリル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、１Ｈ－インダゾリル基、２Ｈ－インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリジニル基、ベンゾフラザニル基、チエノピリジル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾロピリミジニル基、トリアゾ

ロピリミジニル基、チエノチエニル基、イミダゾチアゾリル基等が挙げられる。

[0028] 「モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基」とは、１個の上記C_{1-6}アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソプロピルアミノ基、イソブチルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ基、ｓｅｃ－ブチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ基、１，２－ジメチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0029] 「ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基」とは、それぞれ独立した２個の上記C_{1-6}アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルアミノ基、ジ－ｓｅｃ－ブチルアミノ基、ジ－イソペンチルアミノ基、ジ－ネオペンチルアミノ基、ジ－ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ基、ジ－１，２－ジメチルプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基、イソブチルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0030] 「C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基」とは、上記C_{1-6}アルキル基で置換されたスルホニルオキシ基であり、例えばメチルスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、ｎ－プロピルスルホニルオキシ基、イソプロピルスルホニルオキシ基、ｎ－ブチルスルホニルオキシ基、２－メチル－ｎ－ブチルスルホニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニルオキシ基、ｎ－ペンチルスルホニルオキシ基及びｎ－ヘキシルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0031] 本発明の化合物において、

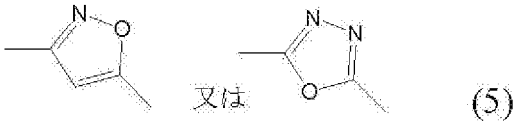
好ましくは、Ｘが、結合手、－CH_2O－、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－Ｏ－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－CH_2－又は－CH_2－ＮＨＳ$(＝O)_2$－である。

さらに好ましくは、Ｘが－ＣＨ$_2$Ｏ－である。

さらに好ましくはＲ$_1$が、式（２）であり、

環Ａは、下式（５）のいずれかの環を示し、

[0032] [化5]



(5)

Ｒ$_2$が、フェニル基又はピリジル基（該フェニル基又はピリジル基は、１～３個のメトキシ基で置換されてもよい。）である。

[0033] 「脱毛症」とは、毛髪の一部あるいは全部が脱落、消失した状態、あるいは細く、短い毛に変化した状態のことを意味する。脱毛症には、特に限定されるわけではないが、男性型脱毛症、脂漏性脱毛症、老人性脱毛症、円形脱毛症、制癌剤の投与などが原因の薬物脱毛症、瘢痕性脱毛症、出産後に起こる産後脱毛症がある。脱毛症は、毛周期の破綻に起因することが多く、細胞増殖の停止などによる成長期の期間短縮がその引き金となる。

[0034] また「毛周期」とは、毛髪の成長サイクルを指し、（１）成長期（毛包細胞が分裂を繰り返し、毛髪が活発に成長する期間であって、頭髪については２～６年続き）、（２）退行期（毛髪の成長が弱まり、毛包が萎縮する期間であって、頭髪については１～２週間続き）、及び（３）休止期（毛包が完全に退縮し、休止している期間であって、頭髪については３～４ヶ月続く）、の３つの期からなる周期をいう。通常、８０から９０パーセントの毛髪は成長期にあり、１％未満は退行期にあり、残りは休止期にある。脱毛症では毛周期に異常が生じるが、特に男性型脱毛症においては、成長期の期間が短縮し、毛が太い硬毛へ成長する前に退行期／休止期へと移行するため、休止期毛率の増加および硬毛から細い軟毛への変化が生じる。

[0035] 本発明の「脱毛症の予防又は治療剤」には、（１）休止期から成長期への誘導（発毛誘導）、（２）毛成長の促進、（３）成長期の延長、（４）脱毛の阻害、遅延、又は減少、のいずれか１つを有するものをいい、複数の作用を有するものが望まれる。

[0036] 「医薬上許容される塩」とは、薬剤的に許容することのできる塩を意味する。それらは例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、マロン酸、ラクトビオン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸（トシル酸）、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、Ｎ－アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー及びカルボキシビニルポリマー等の酸との塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン及びピペリジン等の有機アミン、並びにアミノ酸との塩を挙げることができる。

[0037] 本発明化合物及びその医薬上許容される塩は、各種溶媒和物としても存在し得る。また、医薬としての適用性の面から水和物としても良い。

[0038] 本発明化合物（１）又は医薬上許容される塩は、そのまま或いは医薬上許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することができる。医薬上許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤（例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリング酸マグネシウム、ステアリング酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

等）、又は液状製剤における溶剤（例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤、若しくは例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等）、緩衝剤（例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等）、無痛化剤（例えば、ベンジルアルコール等）等が挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）、抗酸化剤（例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸等）、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等を用いることもできる。

[0039] 本発明化合物又は医薬上許容される塩は、経口的又は非経口的（例えば、静脈、局所、直腸投与等）に投与することができる。その投与剤型は、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、粉剤、トローチ剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤（例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例えば、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤、クリーム剤等）、坐剤（例えば、直腸坐剤、膣坐剤等）、徐放剤（例えば、徐放性マイクロカプセル等）、ペレット、点滴剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第１５改正日本薬局方に記載する方法等）によって製造することができる。好ましい剤形としては、患部に直接投与できる点、投与が容易な点、全身副作用発生

の可能性が低減する点などから外用剤があげられる。また本発明化合物は、免疫抑制作用が無く、全身副作用の可能性が低いため、経口剤として利用することも可能である。

[0040] 以上の様にして製造される本発明の脱毛症の予防又は治療剤の投与量は、患者の体重、年齢、性別等により適宜増減できる。具体的には、外用剤として使用する場合、本発明化合物を０．０００１％～２０％の濃度で含有する外用剤を用い、１日に１回～数回投与できる。この際の毛髪に対する適用量は、０．００００１～４ｍｇ／ｃｍ^{2}程度、好ましくは、０．０１～１ｍｇ／ｃｍ^{2}程度である。

[0041] また、経口剤として使用するときは成人１日あたり本発明化合物として１～１０００ｍｇ／ｋｇとし、１日に１回～数回投与すれば良い。

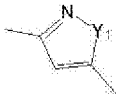
[0042] 更に本発明化合物は、他の脱毛症予防剤又は治療剤の有効成分と併用することも可能である。併用可能な薬剤として、ミノキシジル、フィナステリドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、他の発毛剤／育毛剤、血管拡張剤、抗アンドロゲン剤、シクロスポリン誘導体、抗菌剤、抗炎症剤、甲状腺ホルモン誘導体、プロスタグランジン作用物質または拮抗物質、レチノイド、トリテルペンなどの薬剤との併用も可能である。本発明の化合物と他の脱毛症予防剤又は治療剤の有効成分は、別々の製剤として使用しても良く、１つの配合剤として使用しても良い。

[0043] 本発明化合物の製造方法について説明するが、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。本発明化合物の製造に使用される原料化合物は公知方法または自体公知の方法によって容易に製造されうる。製造方法ＡからＥまで環Ａの構築を中心に例示し、説明する。有機残基－R_1の付加については、ここでは最後に導入する方法を示しているが、環Ａを構築する前、又は途中の段階で行っても良い。また、有機残基-Ｘ-R_2の付加や変換についても適宜どの段階で行っても良い。各工程において、反応性官能基がある場合は適宜保護、脱保護を行えば良い。

[0044] 製造方法Ａ

一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

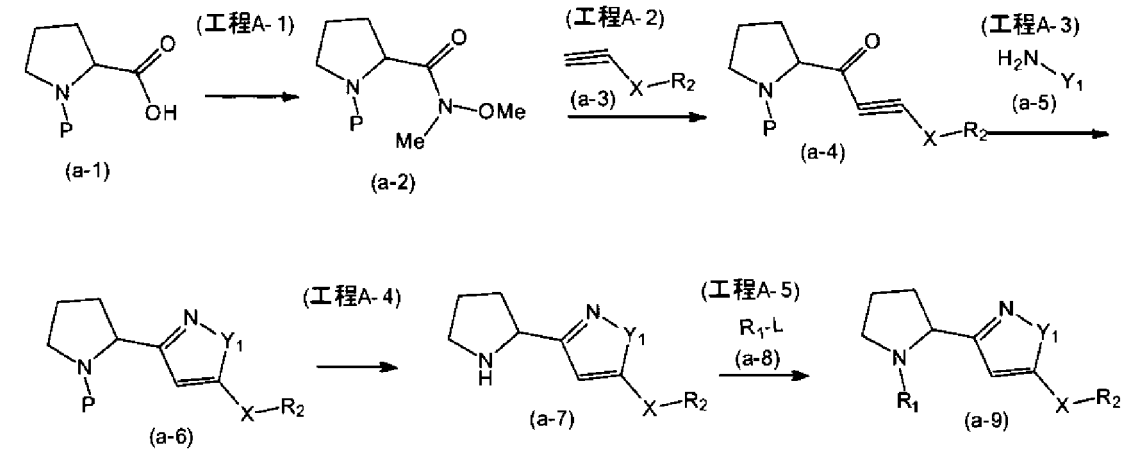
[0045] [化6]



[0046] で表される化合物（Y_1は酸素原子、ＮＭｅ、ＮＨを示す）は、例えば以下の方法で製造される。

[0047] [化7]

(Scheme A)



（上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Y_1は酸素原子、ＮＭｅ、ＮＨを示し、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

[0048] （１）工程Ａ－１

式（a-2）で表される化合物は、式(a-1)で表される化合物を通常行われるアシル化反応でメトキシメチルアミンと反応させることによって得られる。例えば，式(a-1)で表される化合物のカルボン酸をチオニルクロリド、オギザリルクロリド等で対応する酸ハロゲン化物に変換するか、またはエチル　クロルホルメート、イソブチル　クロルホルメート等で対応する混合酸無水物に変換し、溶媒中または無溶媒で必要に応じて塩基の存在下、メトキシメチルアミンと反応させることによって得られる。また、式(a-1)で表される化合物とメトキシメチルアミンをジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル

－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等の縮合剤を用いて反応させることによっても得られる。溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒またはこれら混合溶媒が使用される。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、または水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が使用される。

[0049] （２）工程Ａ－２

式（a-4）で表される化合物は、式(a-3）で表される化合物を溶媒中、MeLi、n-BuLi、EtMgBr等の有機金属試薬と反応させることにより生成されるアセチリドと、式（a-2）で表される化合物との反応により得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン等の脂肪族炭化水素溶媒またはこれら混合溶媒が使用される。

[0050] （３）工程Ａ－３

式（a-6）で表される化合物は、式(a-4）で表される化合物を式(a-5）で表される化合物またはその塩と溶媒中または無溶媒で、必要に応じて酸または塩基の存在下で反応させることにより得られる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、水またはこれら混合溶媒が使用される。酸としては塩酸、硫酸等の無機酸または酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸が使用される。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、またはAcONa、NaOMe、Na_2SO_4、K_2CO_3等の無機塩基が使用される。

[0051] （４）工程Ａ－４

式（a-7）で表される化合物は、式(a-6）で表される化合物のアミノ基の保護基を脱保護することにより得られる。脱保護の方法は、該保護基がｔ－ブトキシカルボニル基である場合、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸と反応させる方法があり、該保護基がベンジルオキシカルボニル基である場合、パラジ

ウムー炭素、酸化白金等の触媒存在下、水素添加反応を行う方法またはHBr-AcOH等の酸と反応させる方法がある。その他の保護基を脱保護する場合は、該保護基を脱保護するために通常行われる方法を行えばよい。

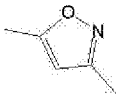
[0052] （５）工程Ａ－５

式（a-9）で表される化合物は、式(a-8）で表される化合物（ＬがＯＨ基の場合）を工程Ａ－１に記載した方法と同様の方法により酸ハライドとし式（a-7）で表される化合物と反応させるか、または縮合剤の存在下、式（a-7）で表される化合物と反応させることにより得られる。また、式（a-9）で表される化合物は、式(a-8）で表される化合物（Ｌが脱離基の場合）と式（a-7）で表される化合物を溶媒中、必要に応じて塩基の存在下で反応させることによっても得られる。

[0053] 製造方法Ｂ

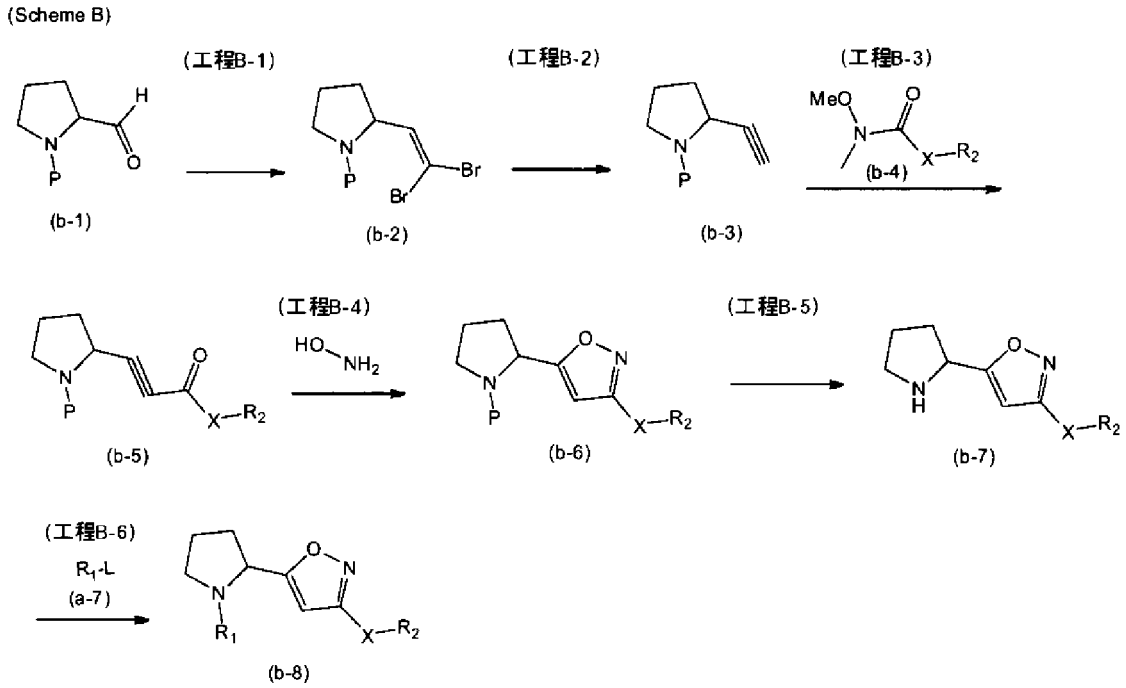
一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

[0054] [化8]



[0055] で表される化合物は、例えば以下の方法で製造される。

[0056] [化9]



[0057] （上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

（１）工程Ｂ－１

式（b-2）で表される化合物は、ジャーナル　オブ　メディシナル　ケミストリー　１９９０年　第３３巻　３１９０ページに記載の方法またはそれに準拠した方法で、式（b-1）で表される化合物を塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中でCBr_4，PPh_3と反応することにより得られる。

[0058] （２）工程Ｂ－２

式（b-3）で表される化合物は、式（b-2）で表される化合物を溶媒中で塩基と反応させることにより得られる。塩基としてはMeLi、n-BuLi、sec-BuLi、$LiN(i\text{-}Pr)_2$などが使用される。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン等の脂肪族炭化水素溶媒またはこれら混合溶媒が使用される。

[0059] （３）工程Ｂ－３

式（b-5）で表される化合物は、式(b-3）で表される化合物を溶媒中、MeLi、n-BuLi、EtMgBr等の有機金属試薬と反応させることにより生成されるアセチリドと、式（b-4）で表される化合物との反応により得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ペンタン等の脂肪族炭化水素溶媒またはこれら混合溶媒が使用される。また、式（b-5）で表される化合物は、工程Ｂ－２で示した反応により反応系中で生成した式(b-3）で表される化合物に対応するアセチリドと、式（b-4）で表される化合物との反応によっても得ることができる。

[0060] （４）工程Ｂ－４

式（b-6）で表される化合物は、式(b-5）で表される化合物を溶媒中または無溶媒で、必要に応じて酸または塩基の存在下でヒドロキシアミンもしくはその塩と反応させることにより得られる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶

媒、Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、水またはこれら混合溶媒が使用される。酸としては塩酸、硫酸等の無機酸または酢酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸が使用される。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、またはAcONa、NaOMe、Na_2SO_4、K_2CO_3等の無機塩基が使用される。

[0061] （５）工程Ｂ－５

式（b-7）で表される化合物は、式(b-6）で表される化合物より工程Ａ－４と同様の方法により得られる。

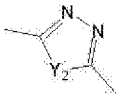
[0062] （６）工程Ｂ－６

式（b-8）で表される化合物は、式(b-7）で表される化合物より工程Ａ－５と同様の方法により得られる。

[0063] 製造方法Ｃ

一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

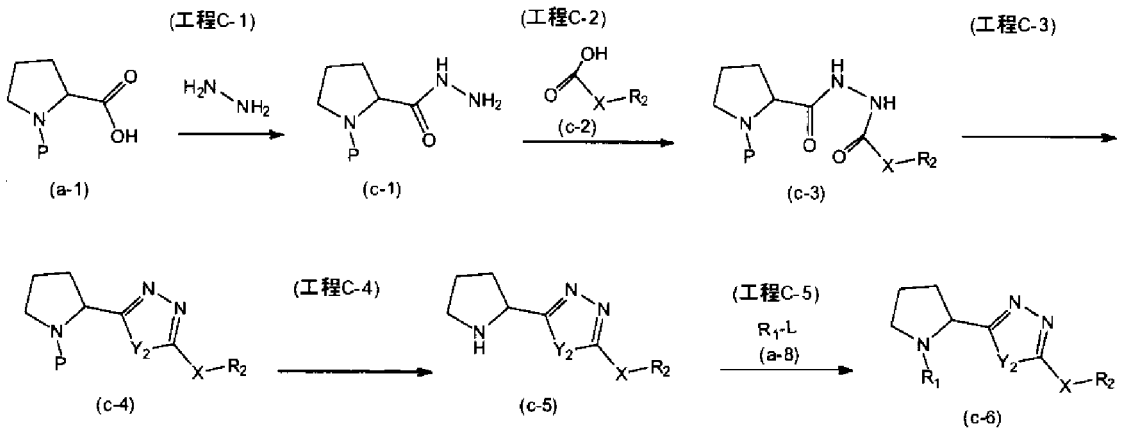
[0064] [化10]



[0065] で表される化合物（Y_2は酸素原子、硫黄原子を示す）は、例えば以下の方法で製造される。

[0066] [化11]

(Scheme C)



[0067] （上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Y_2は酸素原子、硫黄原子を示し、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

（１）工程Ｃ－１

式（c-1）で表される化合物は、式(a-1）で表される化合物とヒドラジンから工程Ａ－１に記載した通常行われるアシル化反応により得られる。

[0068] （２）工程Ｃ－２

式（c-3）で表される化合物は、式(c-1）および式(c-2）で表される化合物から工程Ａ－１に記載した通常行われるアシル化反応により得られる。

[0069] （３）工程Ｃ－３

式（c-4）で表される化合物のうち、Y_2が酸素原子である化合物は、式(c-3）で表される化合物を溶媒中、バージェス試薬、またはCBr_4、PPh_3、イミダゾール等を用いた脱水環化反応により得られる。溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が使用される。

式（c-4）で表される化合物のうち、Y_2が硫黄原子である化合物は、式(c-3)で表される化合物を溶媒中、ローソン試薬等と反応させることにより得られる。溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が使用される。

[0070] （４）工程Ｃ－４

式（c-5）で表される化合物は、式(c-4）で表される化合物より工程Ａ－４と同様の方法により得られる。

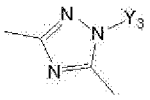
[0071] （５）工程Ｃ－５

式（c-6）で表される化合物は、式(c-5）で表される化合物より工程Ａ－５と同様の方法により得られる。

[0072] 製造方法Ｄ

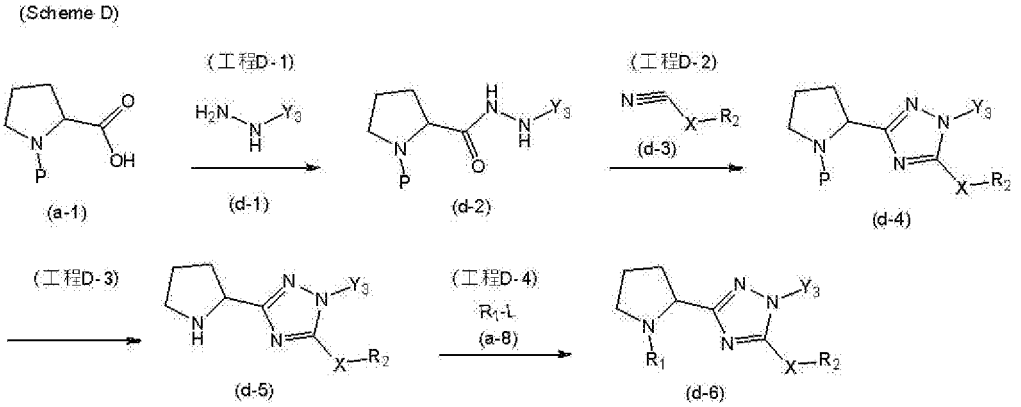
一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

[0073] [化12]



[0074] で表される化合物（Y_3は水素原子またはＭｅ基を示す）は、例えば以下の方法で製造される。

[0075] [化13]



[0076] （上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Y_3は水素原子またはＭｅ基を示し、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

（１）工程Ｄ－１

式（d-2）で表される化合物は、式(a-1)から工程Ａ－１に記載した通常行われるアシル化反応により式(d-1)で表されるヒドラジン化合物と反応させるか、または式(d-1)で表されるヒドラジン化合物に対応する保護ヒドラジン体と反応させ、次いで脱保護することによって得られる。

[0077] （２）工程Ｄ－２

式（d-4）で表される化合物は、式(d-2)および式(d-3)で表されるシアノ化合物から溶媒中で必要に応じて酸もしくは塩基存在下で、加熱することによって得られる。溶媒としてはメタノール、ブタノール等のアルコール類、ジオキサン、ジフェニルエーテル等のエーテル系溶媒が使用される。酸としては酢酸等の有機酸が使用される。塩基としてはNaOMe、K_2CO_3等の無機塩基が使用される。反応温度は溶媒還流温度から２２０℃であり、常圧下、加圧下、

マイクロウェーブ照射下等で実施される。

[0078] （３）工程Ｄ－３

式（d-5）で表される化合物は、式(d-4）で表される化合物より工程Ａ－４と同様の方法により得られる。

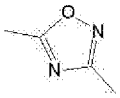
[0079] （４）工程Ｄ－４

式（d-6）で表される化合物は、式(d-5）で表される化合物より工程Ａ－５と同様の方法により得られる。

[0080] 製造方法Ｅ

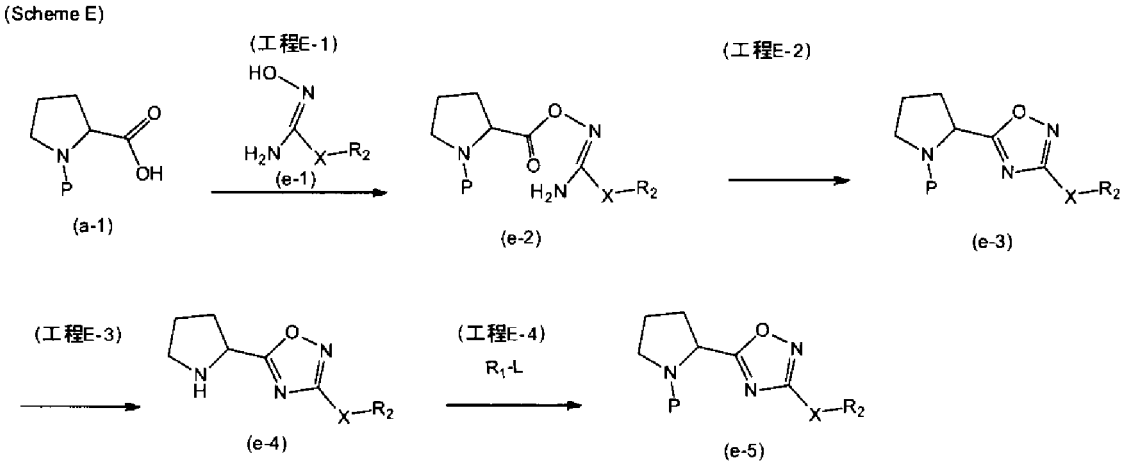
一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

[0081] [化14]



[0082] で表される化合物は、例えば以下の方法で製造される。

[0083] [化15]



[0084] （上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

（１）工程Ｅ－１

式（e-2）で表される化合物は、式(a-1)から工程Ａ－１に記載した通常行われるアシル化反応により式(e-1)で表される化合物と反応させて得られる。

[0085] （２）工程Ｅ－２

式（e-3）で表される化合物は、式(e-2)で表される化合物を溶媒中、必要に応じて酸または塩基の存在下で脱水反応を行って得られる。溶媒としてはジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が使用される。酸としてはｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸が使用される。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、n-Bu_4NF等のアンモニウム塩等が使用される。反応温度は室温から溶媒還流温度で実施される。

[0086] （３）工程Ｅ－３

式（e-4）で表される化合物は、式(e-3）で表される化合物より工程Ａ－４と同様の方法により得られる。

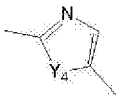
[0087] （４）工程Ｅ－４

式（e-5）で表される化合物は、式(e-4）で表される化合物より工程Ａ－５と同様の方法により得られる。

[0088] 製造方法Ｆ

一般式（１）で表される化合物のうち、環Ａが下式

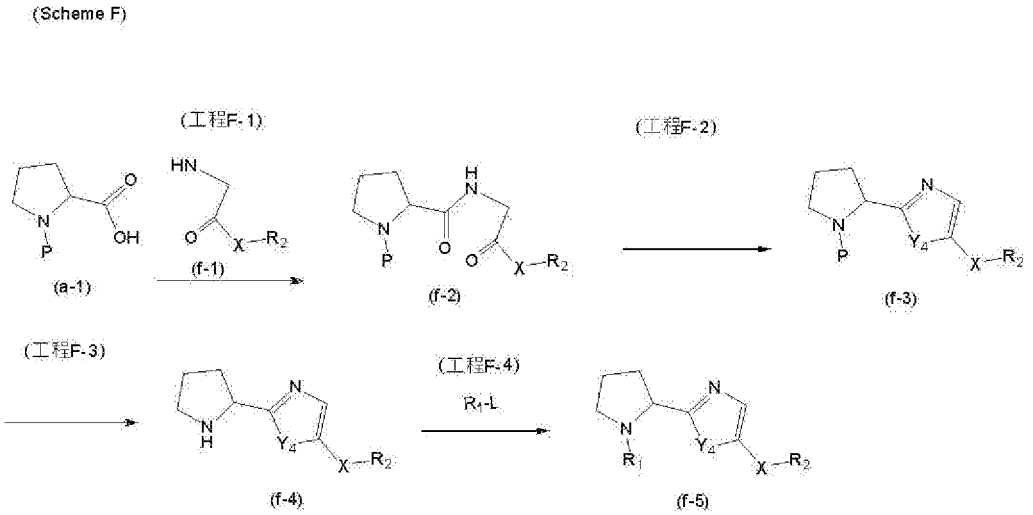
[0089] [化16]



[0090] で表される化合物（Y_4は酸素原子、硫黄原子を示す）は、例えば以下の方法で製造される。

[0091]

[化17]



[0092] （上記式中、R_1，R_2，Ｘは前述と同義であり、Ｐはアミノ基の保護基（例えばｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）、Y_4は酸素原子または硫黄原子を示し、Ｌは水酸基または脱離基（例えば塩素、臭素、よう素等）を示す。）

（１）工程Ｆ－１

式（f-2）で表される化合物は、式(a-1)から工程Ａ－１に記載した通常行われるアシル化反応により式(f-1)で表される化合物と反応させて得られる。

（２）工程Ｆ－２

式（f-3）で表される化合物のうち、Y_4が酸素原子である化合物は、式(f-2)で表される化合物を溶媒中、バージェス試薬、またはCBr4、PPh3、イミダゾール等を用いた脱水環化反応により得られる。　溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が使用される。

式（f-3）で表される化合物のうち、Y_4が硫黄原子である化合物は、式(f-2)で表される化合物を溶媒中、ローソン試薬等と反応させることにより得られる。溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が使用される。

[0093] （３）工程Ｆ－３

式（f-4）で表される化合物は、式(f-3）で表される化合物より工程Ａ－４と

同様の方法により得られる。

[0094] （４）工程Ｆ－４

式（f-5）で表される化合物は、式(f-4）で表される化合物より工程Ａ－５と同様の方法により得られる。

実施例

[0095] 次に、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。

[0096] 特に記載のない場合、

シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は洞海化学工業株式会社社製M.S.GEL D-75-60-A、

ＮＨ型シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は富士シリシア化学株式会社製クロマトレックスＮＨ－ＤＭ１０２０、

中性シリカゲルクロマトグラフィーにおける担体は、関東化学株式会社製シリカゲル６０Ｎまたはバイオタージ社製KP-Sil 20μmシリカゲルを使用した。

[0097] ＮＭＲスペクトルはプロトンＮＭＲを示し、内部基準としてテトラメチルシランを用いて、δ値をｐｐｍで示した。

[0098] ＭＳはＬＣＭＳ－２０１０ＥＶ（ＥＳＩ／ＡＰＣＩ dual 装着）を用いて測定した。

逆相分取HPLCはGILSON preparative HPLC systemを用いた。分取に用いたカラム、溶媒は下記の通りである。

カラム：Waters,SunFire Prep C18,OBD 5.0μm,30x50mm Column

溶媒：CH_3CN(0.1%CF_3COOH),H_2O(0.1%CF_3COOH)

また、実施例中の略号を以下に示す。

ＡｃＯＥｔ：酢酸エチル

ＡＰＣＩ：大気圧化学イオン化

Ｂｏｃ：ｔ－ブトキシカルボニル

Brine：飽和食塩水

ＤＢＵ：ジアザビシクロウンデセン

ＤＰＰＡ：ジフェニルリン酸アジド

Et_3N：トリエチルアミン

Et_2O：ジエチルエーテル

ＥＳＩ：エレクトロスプレーイオン化

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ＭｓＣｌ：メタンスルホニルクロリド

ＮＭＰ：Ｎ－メチル－ピロリドン

Ｐｄ－Ｃ：パラジウム炭素

PPh_3：トリフェニルホスフィン

ＰＴＬＣ：分取薄層クロマトグラフィー

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＷＳＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

バージェス試薬：カルバミン酸メチル－Ｎ－（トリエチルアンモニウムスルホニル）

ローソン試薬：２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－１，３，２，４－ジチアジホスフェタン－２，４－ジスルフィド

ｓ：シングレット

ｂｒ．ｓ．：ブロードシングレット（幅広いシングレット）

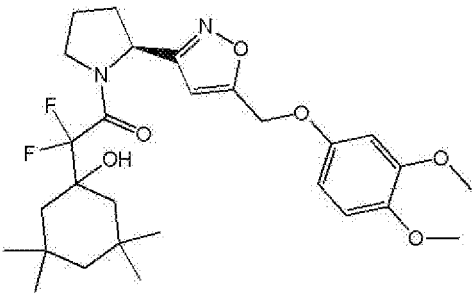
ｄ：ダブレット

ｄｄ：ダブルダブレット

ｍ：マルチプレット

[0099] 実施例１

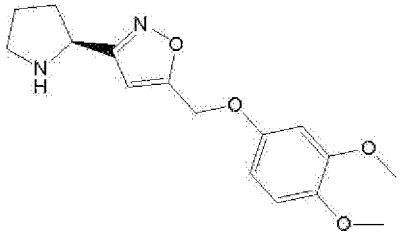
[化18]



[0100] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾル-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン　（化合物１）

実施例１－（１）

[0101] [化19]



[0102] (S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-3-(ピロリジン-2-イル)イソキサゾール

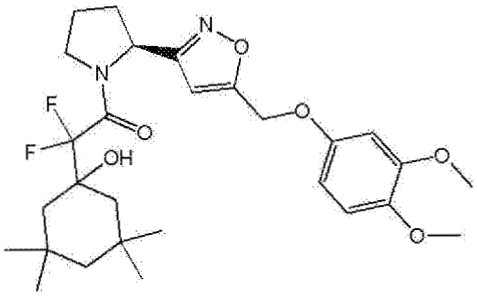
アルゴン雰囲気下で1,2-ジメトキシ-4-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)ベンゼン(81.85g)のTHF(1000mL)溶液に、n-BuLi（147mL、2.76Nヘキサン溶液）を-60℃～-70℃で５５分間かけて滴下し、同温で30分撹拌後、(S)-t-ブチル 2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート（100.00g）のTHF(600mL)溶液を滴下し、室温まで２時間かけて昇温し、25℃で30分間撹拌した。反応溶液を飽和NH_4Cl水溶液（３L）、氷水（２L）、ヘキサン（１L）およびAcOEt（１Ｌ）に加え、有機層を分離し、brine（５L）、水（２L）、brine（１L）で順次洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た褐色油状物（161.24g）をEtOH(1000mL)に溶解し、ヒドロキシアミン塩酸塩（53.79g）を加え、１３時間加熱還流後、室温で１３時間撹拌した。反応混合物を再度６時間加熱還流後、濃縮して得られた褐色油状物に塩酸（1000mL、4.0N　AcOEt

溶液）を加え室温で６４時間撹拌した。反応混合物に水（２L）を加え、有機層を分離し、水層に氷冷下NaOH(230g)を加え、$CHCl_3$（２L）で抽出し、有機層を乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製して標記化合物（49.98g、褐色油状物）を得た。

^{1}H NMR (200MHz ,CHLOROFORM-d) δ 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.45 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.38 - 4.24 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.22 - 2.92 (m, 2 H), 2.33 - 1.72 (m, 4 H)

実施例１－（２）

[0103] [化20]



[0104] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物１）

2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸(87.83g)とEt_3N(122mL)のTHF(2000mL)溶液にクロロ蟻酸エチル(30.8mL)を室温で加え、３０分間撹拌した。反応混合物に実施例１－（１）で得られた化合物（89.00g）のTHF(500mL)溶液を室温で１時間かけて滴下後、室温で２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、AcOEt(2L)と飽和NH_4Cl水溶液(2L)を加え、不溶物をろ過後、有機層を分離して飽和重曹水(2L)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物(165.0g)を得た。同様の方法で2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸(34.64g)と(S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-3-(ピロリジン-2-イル)イソキサゾール（35.10g）を用いて得られた粗精製物(60.10g)を前記の粗精製物

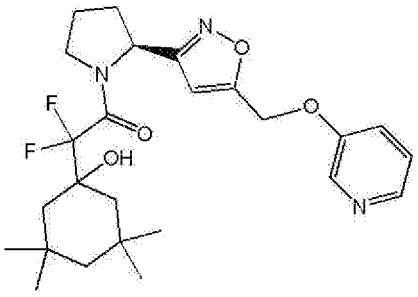
と合わせてシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）およびNH型シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製後に再結晶（Et_2O/pentane）して、標記化合物(134.30g、無色粉体)を得た。

^{1}H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 6.26 [6.18] (s, 1 H), 5.43-5.39 [5.60 - 5.55] (m, 1 H), 5.11 - 5.00 (m, 2 H), 4.23 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 - 3.71 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.34 - 0.78 (m, 22 H)

融点　99.0-101.0℃

[0105] 実施例２

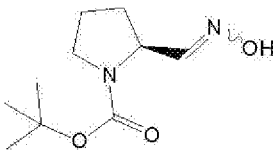
[化21]



[0106] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　（化合物４０）

実施例２－（１）

[0107] [化22]



[0108] (S)-t-ブチル 2-((ヒドロキシイミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

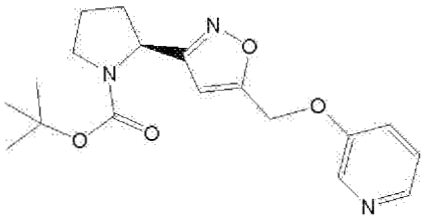
(S)-t-ブチル 2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート(40.94g)のピリ

ジン(411mL)溶液にヒドロキシアミン１塩酸塩（28.56g）を０℃で加え、室温で17時間撹拌した。反応混合物をAcOEt(1.5L)と塩酸(2L、3.0N)の混合物に加えた。有機層を分離し、飽和重曹水(1L)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して標記化合物（39.78g、無色固体）を得た。

ESI+ 237(M+Na)+

実施例２－（２）

[0109] [化23]



[0110] (S)-tert-ブチル 2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾル-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

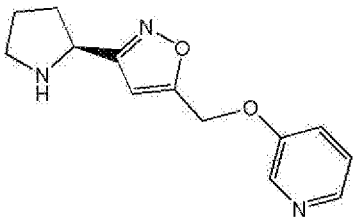
実施例２－（１）で得られた化合物(8.57g)のDMF(60mL)溶液にNCS(5.341g)を０℃で少量ずつ加え、室温で1時間撹拌した。 反応混合物を０℃に冷却し、3-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン(2.663g)のTHF(5mL)溶液とEt_3N(5.6mL)のTHF(15mL)溶液を加えて室温で14時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水(200mL)に加え、AcOEt(200mL)で抽出した。得られた有機層をbrine(200mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（3.81g、淡黄色固体）を得た。

^1H NMR (200MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.42-8.26 (m, 2 H), 7.30-7.20 (m, 2 H), 6.39-6.19 (m, 1 H), 5.18 (br s, 2 H), 5.10-4.86 (m, 1 H), 3.65-3.35 (m, 2 H), 2.44-1.83 (m, 4 H), 1.59-1.14 (m, 9 H)

実施例２－（３）

[0111]

[化24]



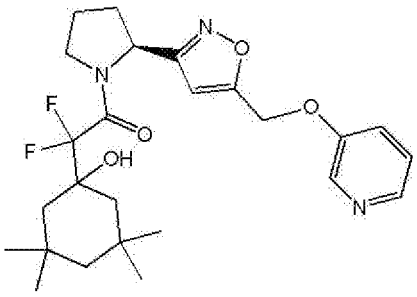
[0112] (S)-5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)-3-(ピロリジン-2-イル)イソキサゾール

実施例２－（２）で得られた化合物(3.81g)のAcOEt(20mL)溶液にHCl(40mL、4.0N　AcOEt溶液）を加え室温で40時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和重曹水(200mL)および食塩を加えて$CHCl_3$(200mL×2)で抽出した。得られた有機層を乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して標記化合物（2.614g、褐色油状物）を得た。

^{1}H NMR (200MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.42-8.35 (m, 1 H), 8.32-8.25 (m, 1 H), 7.32-7.19 (m, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.39-4.26 (m, 1 H), 3.20-2.93 (m, 2 H), 2.30-1.70 (m, 4 H)

実施例２－（４）

[0113] [化25]



[0114] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物４０）

2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸(3.192g)とEt_3N(4.44mL)のTHF(100mL)溶液にクロロ蟻酸エチル(1.12mL)を

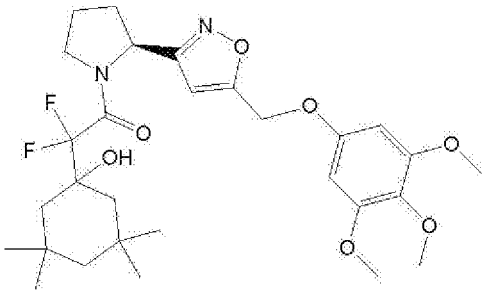
室温で加え、1時間撹拌した。反応混合物に実施例２－（３）で得られた化合物（2.607g）のTHF(50mL)溶液を室温で滴下後、室温で64時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水(200mL)を加えてAcOEt(200mL)で抽出した有機層をbrine(200mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をNH型シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して得られた化合物を再結晶（Et_2O/pentane）して、標記化合物(2.969g、無色粉体)を得た。

^{1}H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.41-8.34 (m, 1 H), 8.32 - 8.25 (m, 1 H), 7.28 - 7.20 (m, 2 H), 6.29 [6.20] (s, 1 H), 5.41-5.37 [5.58 - 5.55] (m, 1 H), 5.17-5.12 (m, 2 H), 4.20 - 4.13 (m, 1 H), 3.90 - 3.70 (m, 2 H), 2.33 - 0.82 (m, 22 H)

融点　102.0-104.0℃

[0115] 実施例３

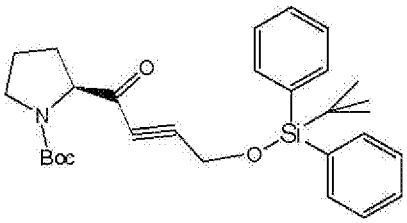
[化26]



[0116] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((3,4,5-トリメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　（化合物２１）

実施例３－（１）

[0117] [化27]



[0118] (S)-t-ブチル 2-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ブタ-2-インオ

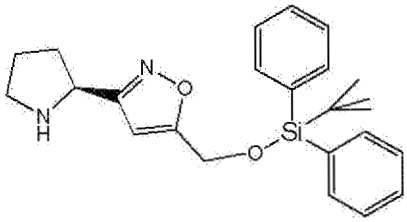
イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

アルゴン雰囲気下でt-ブチルジフェニル(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)シラン（8.576g)のTHF(200mL)溶液に、n-BuLi（10.3mL、2.64Nヘキサン溶液）を-78℃で10分間かけて滴下し、同温で50分撹拌後、反応混合物を(S)-t-ブチル 2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート（5.01g）のTHF(200mL)溶液にカニュラーを用いて滴下し、室温まで1時間かけて昇温した。反応溶液を飽和NH_4Cl水溶液（500mL）に加え、AcOEtで抽出し、有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（5.36g、無色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 514(M+Na)+

実施例３－（２）

[0119] [化28]



[0120] (S)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3-(ピロリジン-2-イル)イソキサゾール

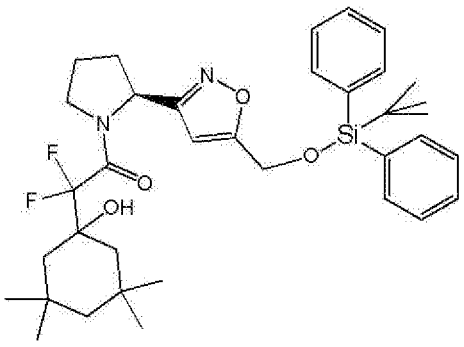
実施例３－（１）で得られた化合物（492mg）のEtOH(10mL)溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩（139mg）を加え、１７時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水(50ml)を加え、AcOEtで抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt～MeOH/$CHCl_3$）で精製して標記化合物(163mg、褐色油状物)を得た。

ESI/APCI Dual 407(M+H)+

実施例３－（３）

[0121]

[化29]



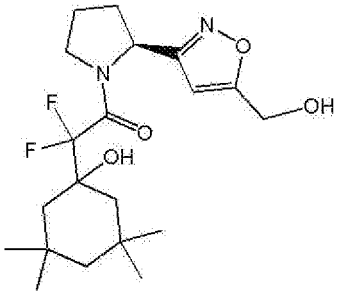
[0122] (S)-1-(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン

実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例３－（２）で得られた化合物(150mg)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行い標記化合物（133mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 639(M+H)+

実施例３－（４）

[0123] [化30]



[0124] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　（化合物１８）

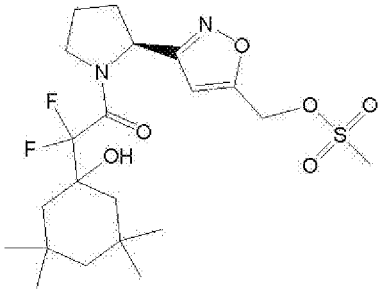
実施例３－（３）で得られた化合物（1.784g）のTHF(20mL)溶液に$n\text{-}Bu_4NF$（3.4mL、1.0M THF溶液）を加え、室温で２０分撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、AcOEtで抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し

て標記化合物（1.010g、無色固体）を得た。

ESI/APCI Dual 426(M+Na)+

実施例３－（５）

[0125] [化31]



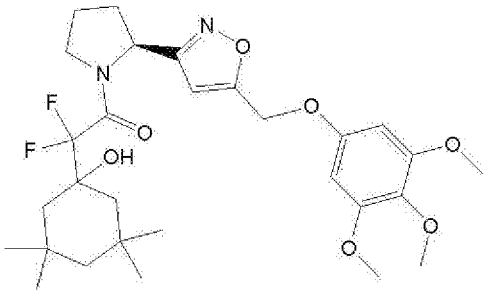
[0126] (S)-(3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチルメタンスルホナート

実施例３－（４）で得られた化合物(45mg)とEt_3N（31μL）のAcOEt(3mL)溶液にMsCl（13μL）を０℃で加え、３０分撹拌後、MsCl（13μL）を加えて０℃で３０分撹拌後、Et_3N（31μL）を加えて０℃で2.5時間撹拌した。反応混合物を水(50mL)に加え、AcOEt(50mL)で抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得て標記化合物（58mg、無色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 501(M+Na)+

実施例３－（６）

[0127] [化32]



[0128] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((3,4,5-トリメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物２１）

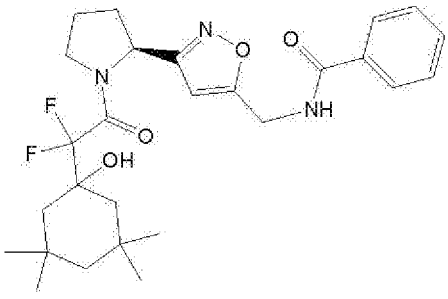
実施例３－（５）で得られた化合物(20.8mg)と3,4,5-トリメトキシフェノール(16.0mg)のDMF(1.0mL)溶液にK_2CO_3（24.0mg）を加えて室温で３０分間撹拌後、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)に加え、AcOEt(20mL×2)で抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をPTLC(NH型)で精製して標記化合物（20.5mg、無色アモルファス）を得た。

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 6.30 - 6.16 (m, 3 H), 5.61 - 5.35 (m, 1 H), 5.14 - 5.02 (m, 2 H), 4.25 - 4.12 (m, 1 H), 3.84 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.94 - 3.68 (m, 2 H), 2.36 - 0.85 (m, 22 H)

ESI/APCI Dual 589(M+Na)+

[0129] 実施例４

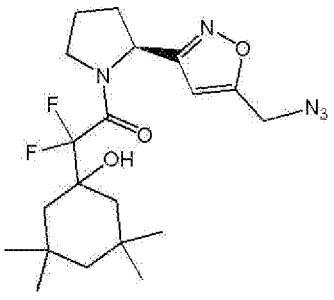
[化33]



[0130] (S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンズアミド（化合物４４）

実施例４－（１）

[0131] [化34]



[0132] (S)-1-(2-(5-(アジドメチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタ

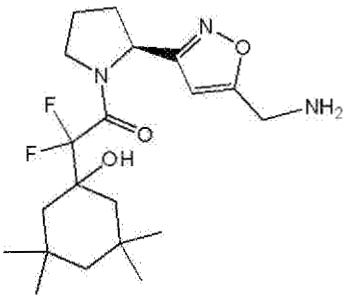
ノン

実施例３－（４）で得られた化合物(657mg)のトルエン(20mL)混合物にDBU(368μL)とDPPA(530μL)を加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物に水(50mL)を加え、AcOEt(50mL)で抽出して得られた有機層をbrine(50mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（645mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 426(M+H)+

実施例４－（２）

[0133] [化35]



[0134] (S)-1-(2-(5-(アミノメチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物４２）

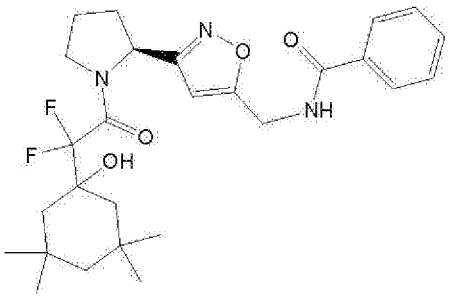
実施例４－（１）で得られた化合物(632mg)のTHF(20mL)溶液にPPh_3(779mg)と水(1.0mL)を加え3時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、水(50mL)を加えてAcOEt(50mL×2)で抽出、乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をNH型シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）および中性シリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製して標記化合物(463mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 400(M+H)+

実施例４－（３）

[0135]

[化36]



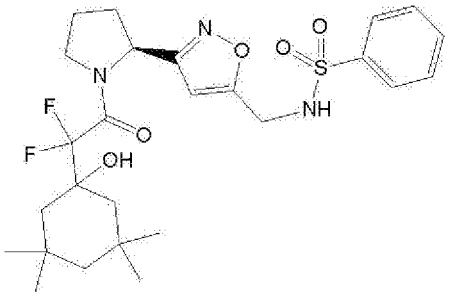
[0136] (S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンズアミド（化合物４４）

実施例４－（２）で得られた化合物（40mg）を$CHCl_3$(3ml)に溶解し、ベンゾイルクロリド（17μL）及びEt_3N（43μL）を加えて室温で19時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$（20ml)と5% $KHSO_4$（20ml)を加えて有機層を分離した。得られた有機層を飽和重曹水(20ml)及びbrine(20ml)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（43mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 504(M+H)+

[0137] 実施例５

[化37]



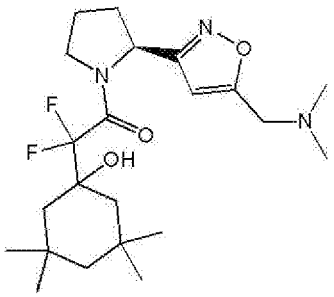
[0138] (S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド （化合物４５）

ベンゾイルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを用い、実施例４－（３）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 540(M+H)+

[0139] 実施例６

[化38]



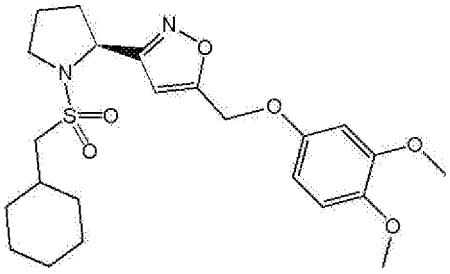
[0140] (S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物４６）

実施例３－（５）で得られた化合物（160 mg）をMeCNに溶解し、ジメチルアミンのTHF溶液（2 M,250μL）を加えて室温で3時間撹拌した。反応混合物にAcOEt（50ml)と飽和 $NaCO_3$ 水溶液(50ml)を加えて有機層を分離した。得られた有機層をbrine(50ml)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（83mg、無色アモルファス）を得た。

ESI+ 428(M+H)+

[0141] 実施例７

[化39]



[0142] (S)-3-(1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール （化合物４３）

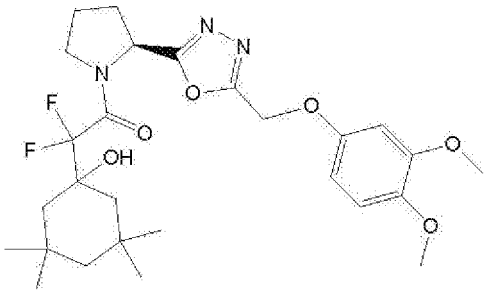
実施例１－（１）で得られた化合物(913mg)のTHF(10mL)溶液にEt_3N(555μL)

とシクロヘキシルメタンスルホニルクロリド(393mg)のTHF(5.0mL)溶液を加え、室温で3.5日間撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液(50mL)を加え、AcOEt(50mL×2)で抽出して得られた有機層をbrine(50mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）およびNH型シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物(202mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 465(M+H)+、487(M+Na)+

[0143] 実施例８

[化40]

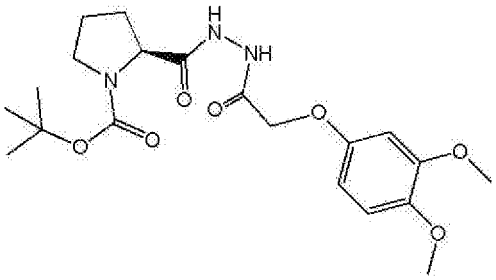


[0144] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物２）

実施例８－（１）

(S)-t-ブチル=2-(2-(2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)アセチル)ヒドラジネカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0145] [化41]



[0146] (S)-t-ブチル 2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(50.0g)と2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)酢酸(47.8g)のクロロホルム(1000ml)

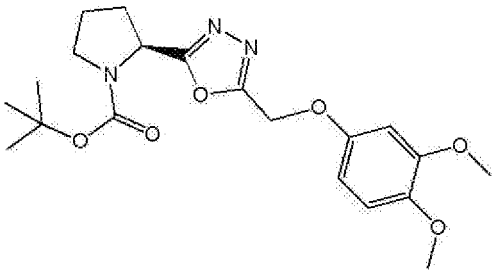
溶液に、HOBt(35.3g)、WSC塩酸塩(50.0g)を加え、室温で4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$乾燥を行った後ろ過した。減圧下溶媒を留去し、粗精製の標記化合物(61.0g)を得た。

^{1}H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.79 (br. s., 1 H), 6.78 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J=8.79, 3.08 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.47 - 4.32 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.52 - 3.32 (m, 2 H), 2.48 - 2.30 (m, 1 H), 2.03- 1.87 (m, 3 H), 1.54- 1.43 (m, 9 H)

実施例８－（２）

(S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

[0147] [化42]



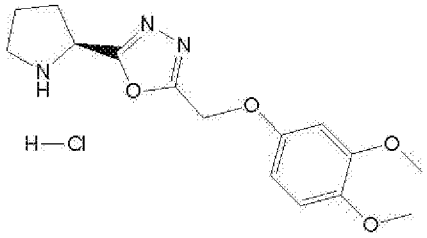
[0148] 実施例８－（１）で得られた化合物(61.0g)のトルエン(700ml)溶液に、バージェス試薬(45.0g)を加えて、120℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、AcOEtで抽出した有機層を乾燥（Na_2SO_4）、ろ過、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt)で精製して標記化合物(42.0g)を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.77 (d, J=8.71 Hz, 1 H), 6.62 - 6.57 (m, 1 H), 6.51 (dd, J=8.94, 2.98 Hz, 1 H), 5.21 - 5.13 (m, 2 H), 5.07 - 5.01 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.66 - 3.38 (m, 2 H), 2.42 - 2.22 (m, 1 H), 2.20 - 2.06 (m, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 1.26 - 1.49 (m, 9 H)

実施例８－（３）

(S)-2-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール　塩酸塩

[0149] [化43]



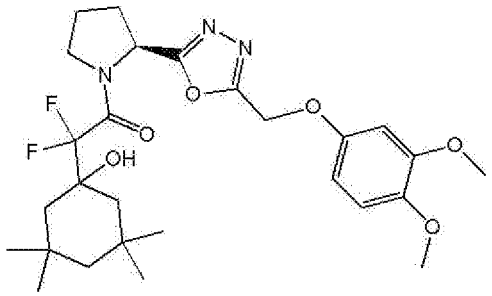
[0150] 実施例８－（２）で得られた化合物(42.0g)のAcOEt(200ml)溶液に、4N HCl-AcOEt溶液(200ml)を加えて室温で4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、粗精製の標記化合物(35.0g)を得た。

^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.88 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.08 Hz, 1 H), 6.64 - 6.55 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.13 - 5.00 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.34 - 3.23 (m, 2 H), 2.44 - 1.90 (m, 4 H)

実施例８－（４）

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物２）

[0151] [化44]



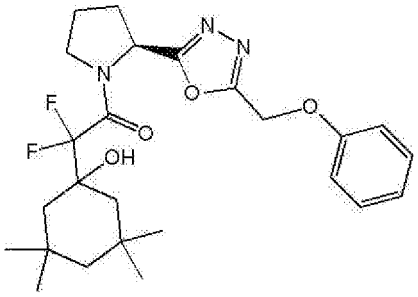
[0152] 実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例８－（３）で得られた化合物(35.0g)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行って得られた粗

精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt/hexane)で精製した後、AcOEt-pentaneで再結晶を行い、標記化合物(39.0g)を無色固体として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.80 - 6.77 (m, 1 H), 6.62 - 6.60 (m, 1 H), 6.50 (dd, J=8.71, 2.75 Hz, 1 H), 5.50 - 5.46 [5.71 -5.67] (m, 1 H), 5.21 - 5.15 (m, 2 H), 4.41 - 4.34 (m, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 - 3.72 (m, 1 H), 2.37 - 0.79 (m, 22 H)

[0153] 実施例９

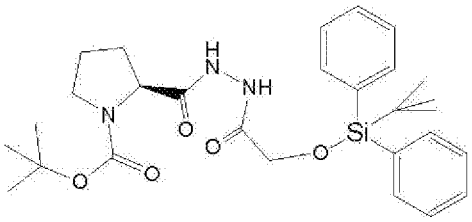
[化45]



[0154] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　(化合物２９)

実施例９－（１）

[0155] [化46]



[0156] (S)-t-ブチル 2-(2-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセチル)ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

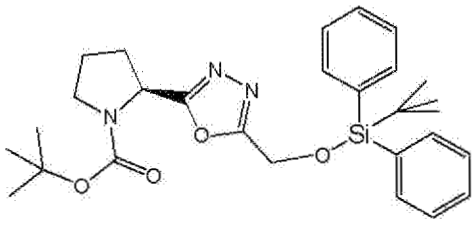
(S)-t-ブチル 2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(

4.791g)と2-((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)酢酸(6.28g)、WSC・HCl(4.371g)およびHOBt・H_2O(3.081g)の$CHCl_3$(100mL)混合物を室温で15時間撹拌した。　反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液(500mL)を加えてAcOEt(500mL)で抽出した。有機層を飽和重曹水(500mL)とbrine(500mL)で順次洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（6.42g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual　548(M+Na)+

実施例９－（２）

[0157] [化47]



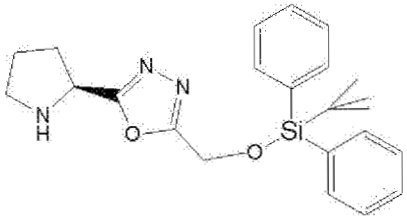
[0158] (S)-t-ブチル 2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例９－（１）で得られた化合物(5.87g)のトルエン(112mL)溶液にバージェス試薬(5.322g)を加え2.5時間加熱還流した。　反応混合物を濃縮して得た粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（4.151g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual　508(M+H)+、530(M+Na)+

実施例９－（３）

[0159] [化48]



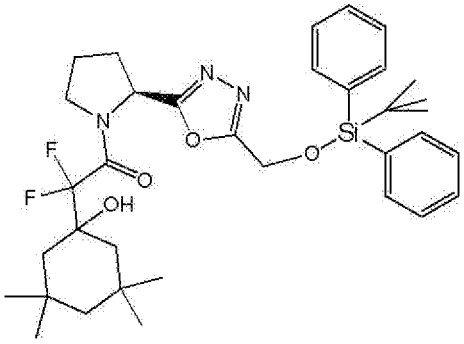
[0160] (S)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

実施例９－（２）で得られた化合物(3.832g)のTHF(3.8mL)溶液にH_3PO_4(6.1mL、85%水溶液)を加え室温で1時間撹拌した。反応溶液にTHF(50mL)を加えた混合物を、NaOH(150mL、1.0N水溶液)と氷(50g)に加え、$CHCl_3$(300mL)で抽出した。 有機層を乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をNH型シリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製して標記化合物(1.261g、無色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 408(M+H)+

実施例９－（４）

[0161] [化49]



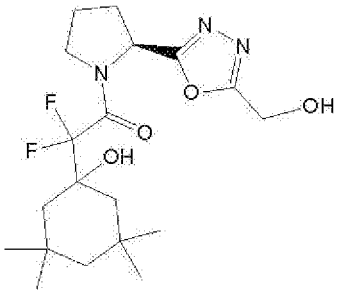
[0162] (S)-1-(2-(5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン

実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例９－（３）で得られた化合物(1.186g)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行って標記化合物（1.287g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 640(M+H)+、662(M+Na)+

実施例９－（５）

[0163] [化50]



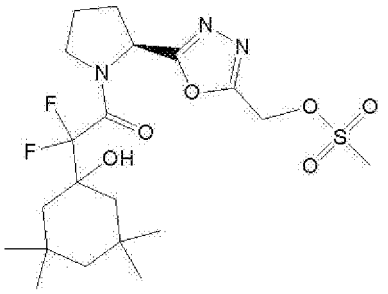
[0164] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　（化合物２２）

実施例３－（３）で得られた化合物の代わりに実施例９－（４）で得られた化合物(1.378g)を用い、実施例３－（４）と同様の操作を行って標記化合物（750mg、無色固体）を得た。

ESI/APCI Dual　402(M+H)+、424(M+Na)+

実施例９－（６）

[0165] [化51]



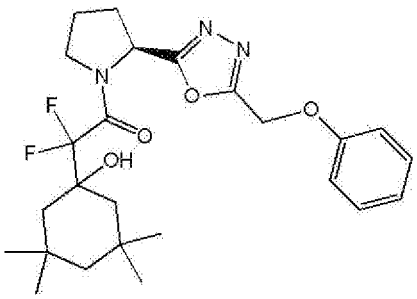
[0166] (S)-(5-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル　メタンスルホナート　（化合物２３）

実施例３－（４）で得られた化合物の代わりに実施例９－（５）で得られた化合物(340mg)を用い、実施例３－（５）と同様の操作を行って得られた粗精製物を再結晶(AcOEt/hexane)して標記化合物（7349mg、無色粉体）を得た。

ESI/APCI Dual　480(M+H)+、502(M+Na)+

実施例９－（７）

[0167] [化52]



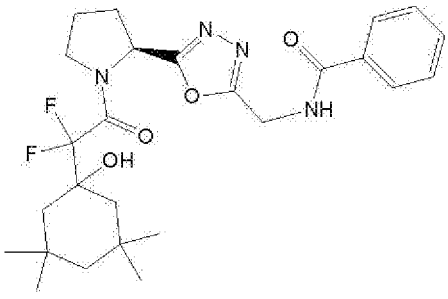
[0168] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物２９）

実施例９－（６）で得られた化合物(32.5mg)とフェノール(13mg)のDMF(1.0mL)溶液にK_2CO_3（37mg）を加えて５０℃で3.5時間撹拌した。 反応混合物を水(20mL)に加え、AcOEt(20mL×2)で抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（31.6mg、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 478(M+H)+、500(M+Na)+

[0169] 実施例１０

[化53]



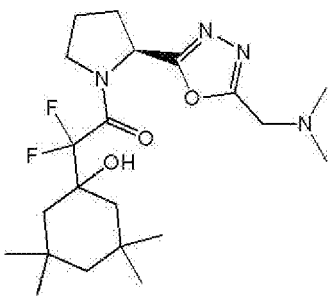
[0170] (S)-N-((5-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド （化合物３８）

実施例３－（４）で得られた化合物の代わりに実施例９－（６）で得られた化合物を用い、実施例４と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 505(M+H)+、527(M+Na)+

[0171] 実施例１１

[化54]



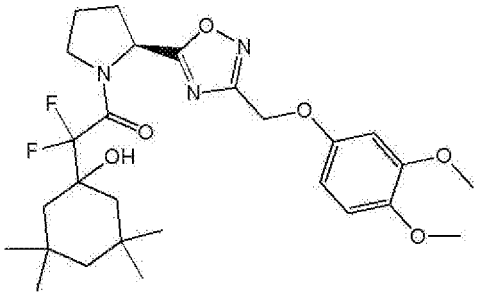
[0172] (S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン　（化合物３９）

実施例３－（５）で得られた化合物の代わりに実施例９－（６）得られた化合物を用い、実施例６と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 429(M+H)+、451(M+Na)+

[0173] 実施例１２

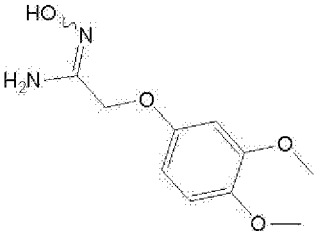
[化55]



[0174] (S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン　（化合物３）

実施例１２－（１）

[0175] [化56]



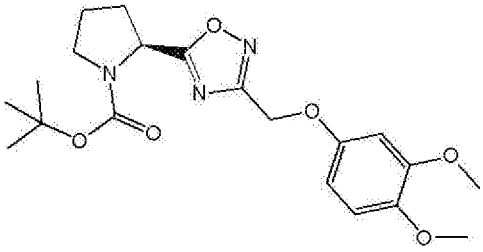
[0176] 2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド

2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)アセトニトリル(3.8g)のMeOH-H_2O(1:1)溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩を加えた後、100℃で３時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、ろ取し、水、hexaneで洗浄した。粗精製の表記化合物(4.9g)を得た。

ESI/APCI Dual 227(M+H)+、249(M+Na)+

実施例１２－（２）

[0177] [化57]



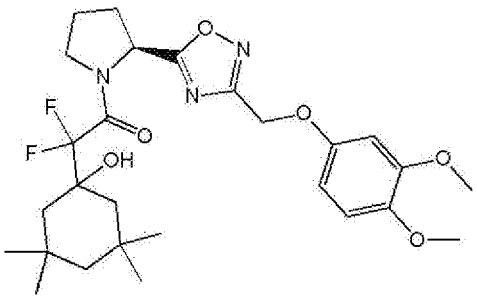
[0178] (S)-t-ブチル 2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例１２－（１）で得られた化合物(1.0g), (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1.0g)の$CHCl_3$(20ml)溶液に、WSC・HCl(1.0g)を加えて室温で４時間撹拌した。水を加えて、$CHCl_3$で抽出した。減圧下溶媒を留去した後、トルエン（20ｍｌ）に溶解させ、２時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（190mg）を得た。

ESI/APCI Dual 424(M+H)+、446(M+Na)+

実施例１２－（３）

[0179] [化58]



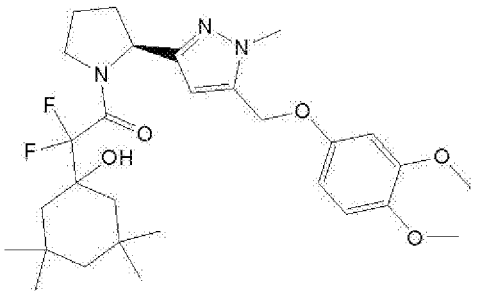
[0180] (S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物３）

実施例２－（２）で得られた化合物の代わりに実施例１２－（２）で得られた化合物を用い、実施例２－（３）、実施例２－（４）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 538(M+H)+、560(M+Na)+

[0181] 実施例１３

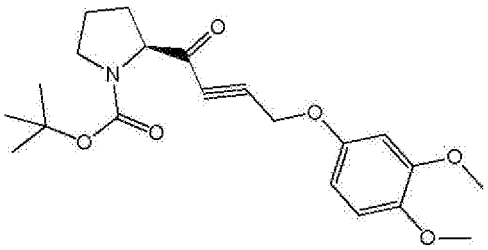
[化59]



[0182] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物９）

実施例１３－（１）

[0183] [化60]



[0184] (S)-t-ブチル 2-(4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)ブタ-2-インオイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

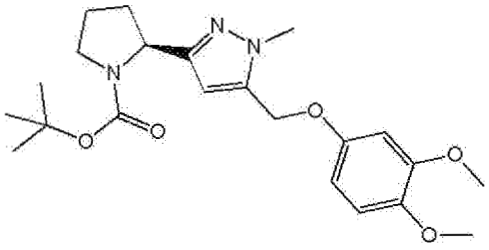
1,2-ジメトキシ-4-(プロパ-2-イン-イルオキシ)ベンゼン(2.118g)のTHF(50mL)溶液に、n-BuLi（4.0mL、2.64Nヘキサン溶液）を-78℃で滴下し、同温で30分撹拌後した反応混合物を、(S)-t-ブチル 2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート（2.578g）のTHF(100mL)溶液に-78℃で滴下し、同温で1時間撹拌後、室温まで1時間かけて昇温した。 反応溶液を飽和NH_4Cl水溶液（300mL）に加え、有機層を分離し、飽和NH_4Cl水溶液（100mL）で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（2.479g、淡褐色

油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 412(M+Na)+

実施例１３－（２）

[0185] [化61]



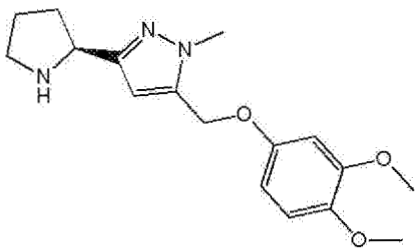
[0186] (S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例３１－（１）で得られた化合物(390mg)のEtOH(5.0mL)溶液にメチルヒドラジン(106μL)と酢酸ナトリウム(246mg)を加えて20時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、飽和NH_4Cl水溶液(50mL）を加え、有機層を分離し、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（378mg、淡褐油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 418(M+H)+

実施例１３－（３）

[0187] [化62]



[0188] (S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-3-(ピロリジン-2-イル)-1H-ピラゾール

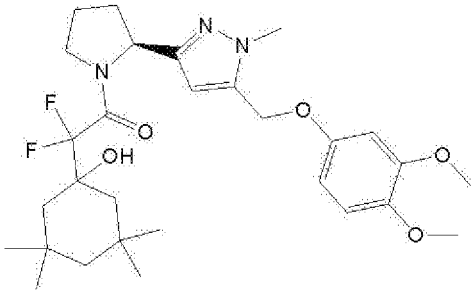
実施例１３－（２）で得られた化合物(365mg)の$CHCl_3$(1.0mL)溶液に、TFA(5.0mL)を０℃でを加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、飽和重曹水(50mL)を加え、$CHCl_3$(50mL×2)で抽出した有機層を乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、

濃縮して標記化合物（283mg、淡褐色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 318(M+H)+

実施例１３－（４）

[0189] [化63]



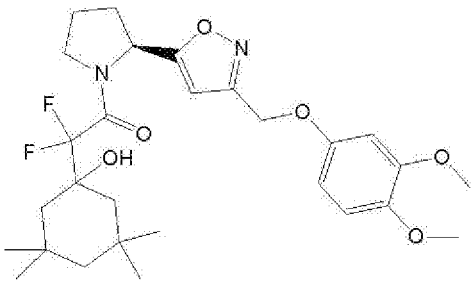
[0190] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物９）

実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例３１－（３）で得られた化合物(274mg)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行って得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物(129mg、無色アモルファス)を得た。

ESI/APCI Dual 550(M+H)+、572(M+Na)+

[0191] 実施例１４

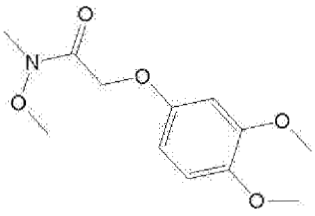
[化64]



[0192] (S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物１０）

実施例１４－（１）

[0193] [化65]



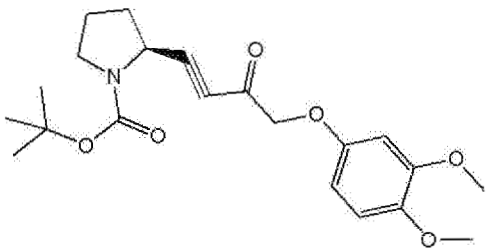
[0194] 2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)酢酸(4.244g)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.341g)、WSC・HCl(4.984g)およびHOBt・H_2O(3.513g)の$CHCl_3$(100mL)混合物にEt_3N(3.62mL)を加え、室温で20時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O(400mL)を加えてAcOEt(500mL)で抽出した有機層を飽和重曹水(400mL)、水(400mL)およびbrine(400mL)で順次洗浄、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt）で精製して標記化合物（4.01g、淡褐色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 256(M+H)+

実施例１４－（２）

[0195] [化66]



[0196] (S)-t-ブチル 2-(4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-3-オキソブタ-1-イン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

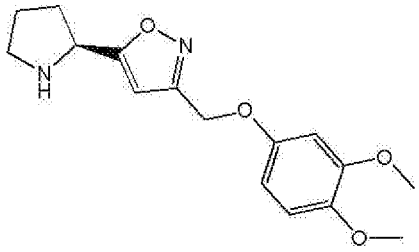
(S)-t-ブチル 2-(2,2-ジブロモビニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(5.326g)のTHF(120mL)溶液にn-BuLi（11.6mL、2.64Nヘキサン溶液）を-78℃で滴下し、同温で1時間撹拌後、実施例１４－（１）で得られた化合物(4.00g)のTHF(50mL)溶液を滴下し、室温まで1時間かけて昇温した。反応混合物を飽

和NH_4Cl水溶液(400mL）に加え、AcOEt(400mL×2)で抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（2.934g、淡黄色油状物）を得た。

ESI/APCI Dual 388(M-H)-

実施例１４－（３）

[0197] [化67]



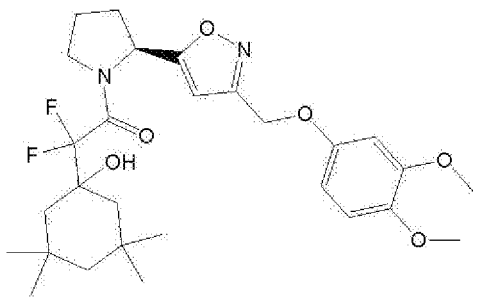
[0198] (S)-3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-5-(ピロリジン-2-イル)イソキサゾール

実施例１４－（２）で得られた化合物(390mg）のEtOH(10mL)溶液に、ヒドロキシアミン塩酸塩（139mg）を加え、20時間加熱還流後した。反応混合物を濃縮して得られた褐色油状物に$CHCl_3$(1.0mL)とTFA(5.0mL)を加え室温で21時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、飽和重曹水(50mL)を加え、$CHCl_3$(50mL×2)で抽出した有機層を乾燥(Na_2SO_4)、ろ過、濃縮して標記化合物（326mg、褐色油状物）を不純物との混合物として得た。

ESI/APCI Dual 305(M+H)+

実施例１４－（４）

[0199] [化68]



[0200] (S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチ

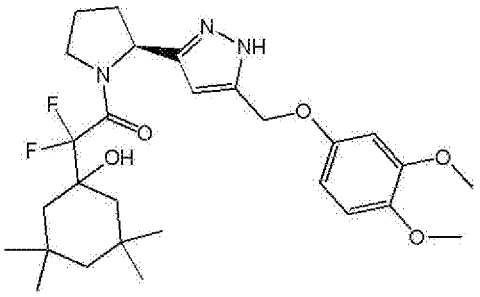
ルシクロヘキシル)エタノン（化合物１０）

実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例１４－（３）で得られた化合物(321mg)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行って得られた粗精製物を中性シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）およびNH型シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して、標記化合物(142mg、黄色アモルファス)を得た。

ESI/APCI Dual 537(M+H)+、559(M+Na)+

[0201] 実施例１５

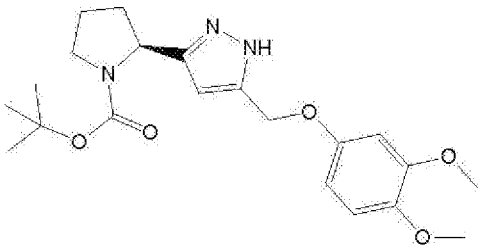
[化69]



[0202] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物１１）

実施例１５－（１）

[0203] [化70]



[0204] (S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

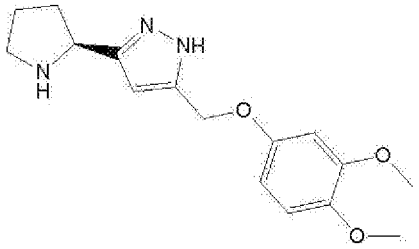
実施例１４－（２）で得られた化合物(395mg)のEtOH(10mL)溶液にヒドラジン水和物(63μL)を加えて室温で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水(50mL）を加え、AcOEt(50mL)で抽出した有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して

標記化合物（466mg、淡褐色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 404(M+H)+、426(M+Na)+

実施例１５－（２）

[0205] [化71]



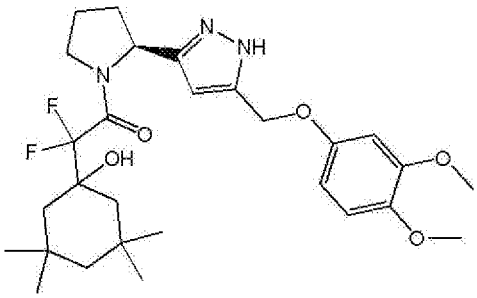
[0206] (S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-3-(ピロリジン-2-イル)-1H-ピラゾール

実施例１３－（２）で得られた化合物の代わりに実施例１５－（１）で得られた化合物(460mg)を用い、実施例１３－（３）と同様の操作を行って標記化合物(339mg、淡褐色油状物)を得た。

ESI+ 304(M+H)+

実施例１５－（３）

[0207] [化72]



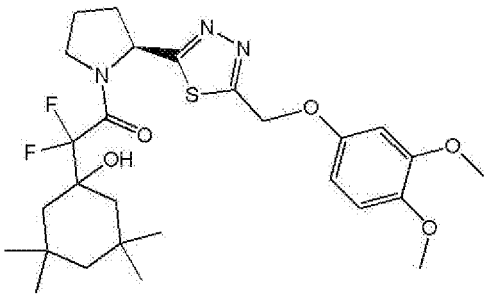
[0208] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物１１）

実施例１－（１）で得られた化合物の代わりに実施例１５－（２）で得られた化合物(332mg)を用い、実施例１－（２）と同様の操作を行って得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して、標記化合物(463mg、淡桃色アモルファス)を得た。

ESI/APCI Dual 536(M+H)+、558(M+Na)+

[0209] 実施例１６

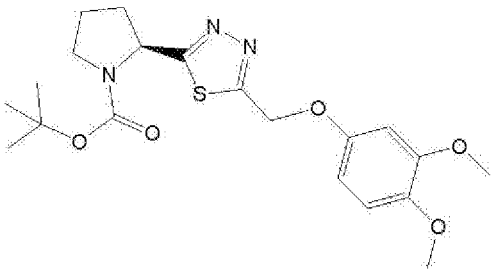
[化73]



[0210] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物４）

実施例１６－（１）

[0211] [化74]



[0212] (S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

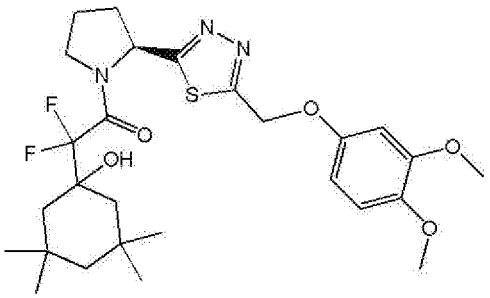
実施例８－（１）で得られた化合物(540mg)のトルエン(30ml)溶液に、ローソン試薬(750mg)を加え90℃で６時間撹拌した。水を加えた後、AcOEtで抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製して標記化合物（291mg）を得た。

ESI/APCI Dual 422(M+H)+、444(M+Na)+

実施例１６－（２）

[0213]

[化75]



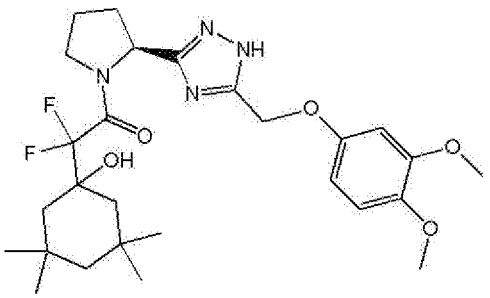
[0214] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物４）

実施例２－（２）で得られた化合物の代わりに実施例１６－（１）で得られた化合物を用い、実施例２－（３）、実施例２－（４）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 554(M+H)+、576(M+Na)+

[0215] 実施例１７

[化76]

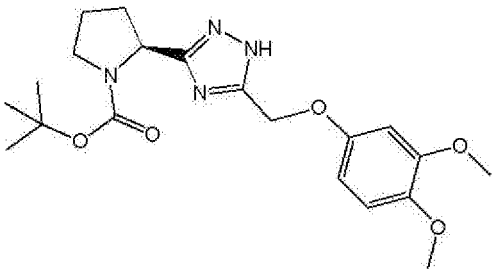


[0216] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物５）

実施例１７－（１）

[0217]

[化77]



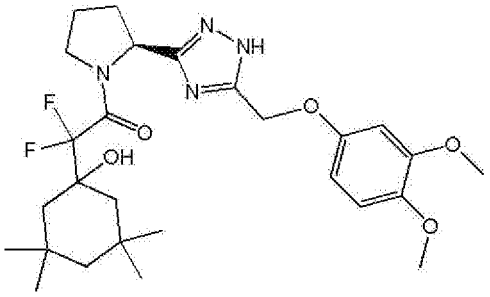
[0218] (S)-t-ブチル　2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)アセトニトリル(1.26g),(S)-t-ブチル　2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラート（500mg)のn-ブタノール(10ml)溶液に、K_2CO_3(150mg)を加えた。マイクロウェーブ照射下160℃で１時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーおよびNH型シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(281mg)を得た。

ESI/APCI Dual　405(M+H)+、427(M+Na)+

実施例１７－（２）

[0219] [化78]



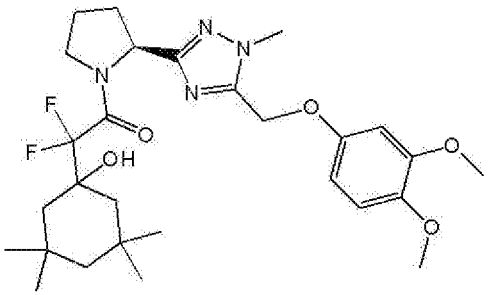
[0220] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物５）

実施例２－（２）で得られた化合物の代わりに実施例１７－（１）で得られた化合物を用い、実施例２－（３）、実施例２－（４）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 537(M+H)+、559(M+Na)+

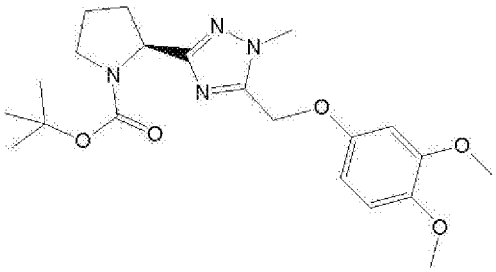
[0221] 実施例１８

[化79]



[0222] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物８）

[0223] [化80]



[0224] 実施例１８－（１）

(S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

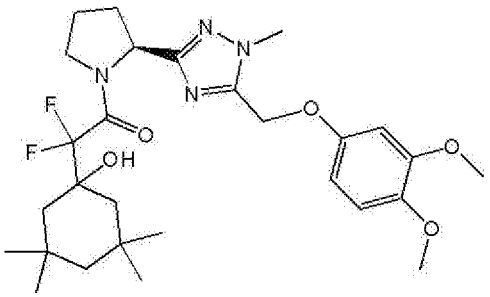
(S)-2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラートの代わりに(S)-t-ブチル 2-(2-メチルヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシラートを用い、実施例１７－（１）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 419(M+H)+、441(M+Na)+

実施例１８－（２）

[0225]

[化81]



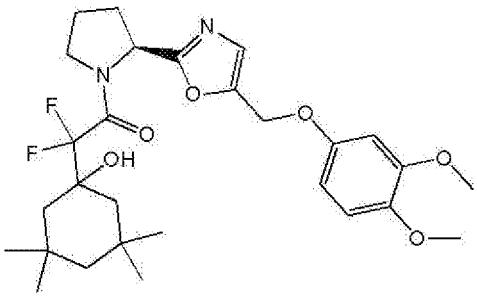
[0226] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物８）

実施例２－（２）で得られた化合物の代わりに実施例１８－（１）で得られた化合物を用い、実施例２－（３）、実施例２－（４）と同様の操作を行って標記化合物を得た。

ESI/APCI Dual 551(M+H)+、573(M+Na)+

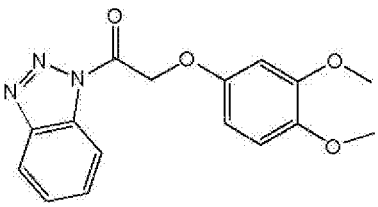
[0227] 実施例１９

[化82]



[0228] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物６）

[0229] [化83]



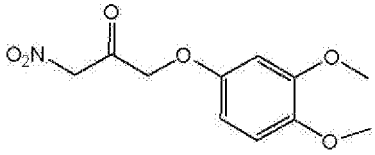
[0230] 実施例１９－（１）

1-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)エタノン

1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(11.2g)の$CHCl_3$(120ml)溶液に、塩化チオニル(1.7ml)を加え、室温下で30分間攪拌後、2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)酢酸（5.00g)を加え、室温下で1.5時間攪拌した。析出物をろ過で除去し、ろ液を2N NaOH水溶液で洗浄後、有機層を乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮し、標記化合物（8.06g、無色固体）を得た。

[0231] 実施例１９－（２）

[0232] [化84]



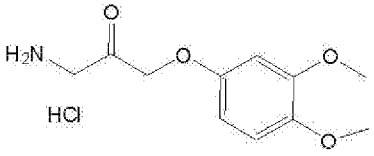
[0233] 1-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-3-ニトロプロパン-2-オン

tert-ブトキシカリウム(3.38g)のDMSO(60ml)懸濁液に、ニトロメタン(0.836g)のDMSO(5ml)溶液を10℃で加え、そのまま30分間攪拌した。実施例１９－（１）で得られた化合物（4.30g)のDMSO(65ml)懸濁液を10℃で滴下し、そのまま1時間攪拌後、室温下で3時間攪拌した。反応液を水(250ml)に注ぎ、10%酢酸水で酸性にし、AcOEtで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を、シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し、さらに再結晶（AcOEt/hexane）を行い、標記化合物（0.808g、淡黄色固体）を得た。

ESI/APCI Dual 254(M-H)-

実施例１９－（３）

[0234] [化85]



[0235] 1-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェノキシ)プロパン-2-オン塩酸塩

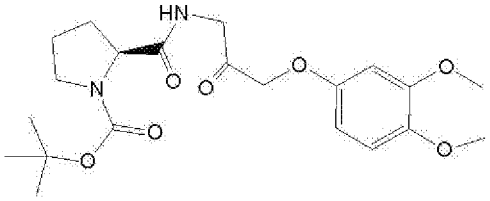
実施例１９－（２）で得られた化合物(0.660g)のMeOH(7ml)溶液に、10% Pd

-C(0.330g)、1N HCl水溶液(14ml)を加えて、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。不溶物をろ過で除去後、ろ液を濃縮し、標記化合物（0.715g、茶色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 226(M+H)+

実施例１９－（４）

[0236] [化86]



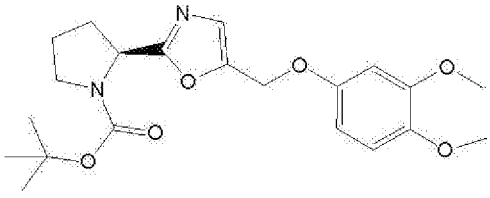
[0237] (S)-tert-ブチル 2-((3-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-2-オキソプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.557g)、及びEt_3N(0.790ml)のTHF(14ml)溶液に、クロロギ酸エチル(0.295g)を氷浴下で加えて、そのまま30分間攪拌した。反応液を、実施例１９－（３）で得られた化合物（0.701g)のTHF(7ml)溶液に0℃で加え、室温下で17時間攪拌した。水を加えて、AcOEtで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を、シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し、標記化合物（0.540g、茶色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 445(M+Na)+

実施例１９－（５）

[0238] [化87]



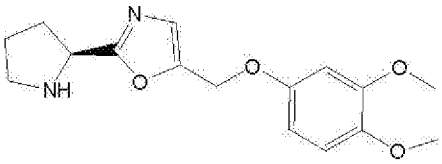
[0239] (S)-t-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例１９－（４）で得られた化合物(0.250g）のトルエン(10ml)溶液に、バージェス試薬(0.281g）を加えて、50℃で1.5時間攪拌した。室温に戻し、濃縮して得た粗精製物を、シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し、標記化合物（0.156g、無色油状）を得た。

ESI/APCI Dual 405(M+H)+

実施例１９－（６）

[0240] [化88]



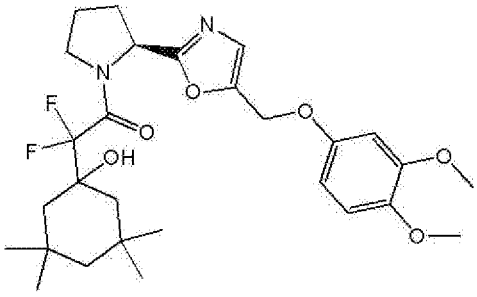
[0241] (S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-2-(ピロリジン-2-イル)オキサゾール

実施例１９－（５）で得られた化合物(0.146g)のAcOEt(1ml)溶液に、4N HCl-AcOEt(0.5ml)を加えて、室温下で12時間攪拌した。4N HCl-AcOEt(0.5ml)を加えて3時間攪拌後、さらに4N HCl-AcOEt(0.5ml)を加えて1時間攪拌した。2N NaOH水溶液を加えて、AcOEtで抽出後、有機層をbrineで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮し、標記化合物（0.078g、淡黄色固体）を得た。

ESI/APCI Dual 305(M+H)+

実施例１９－（７）

[0242] [化89]



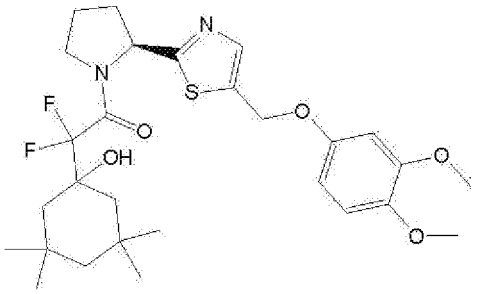
[0243] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物６）

2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)酢酸(0.075g)とEt_3N(0.038ml)のTHF(1ml)溶液に、クロロギ酸エチル(0.028g)を氷浴下で加え、そのまま1時間撹拌した。反応混合物に、(S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-2-(ピロリジン-2-イル)オキサゾール(0.075g)のTHF(1ml)溶液を、氷浴下で加えて、室温下で15時間撹拌した。水を加えて、AcOEtで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)、ろ過、濃縮して得た粗精製物を、シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し、標記化合物（0.104g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 537(M+H)+

[0244] 実施例２０

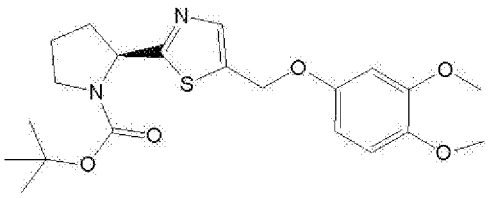
[化90]



[0245] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン （化合物７）

実施例２０－（１）

[0246] [化91]



[0247] (S)-tert-ブチル 2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

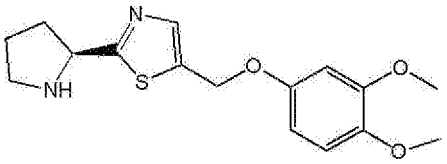
実施例１９－（４）で得られた化合物(0.287g)のトルエン(5ml)溶液に、ローソン試薬（0.275g)を加えて、110℃で1時間撹拌した。室温に戻し、濃縮し

て得た粗精製物を、シリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt/hexane）で精製し、標記化合物（0.100g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 421(M+H)+

実施例２０－（２）

[0248] [化92]



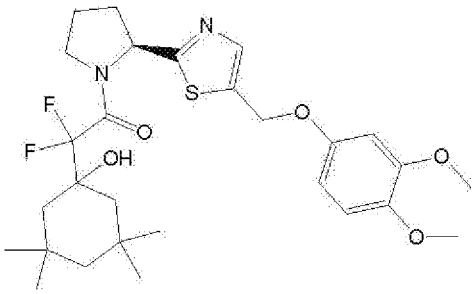
[0249] (S)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾール

実施例１９－（５）で得られた化合物の代わりに実施例２０－（２）で得られた化合物を用い、実施例１９－（６）と同様の操作を行って標記化合物（0.063g、無色固体）を得た。

ESI/APCI Dual 321(M+H)+

実施例２０－（３）

[0250] [化93]



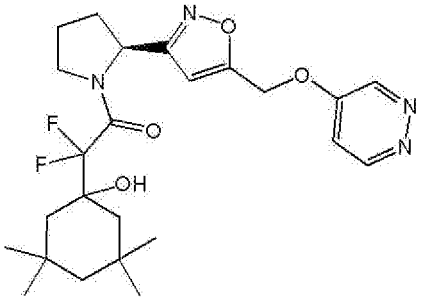
[0251] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物７）

実施例１９－（６）で得られた化合物の代わりに実施例２０－（２）で得られた化合物を用い、実施例１９－（７）と同様の操作を行い、標記化合物（0.077g、無色アモルファス）を得た。

ESI/APCI Dual 575(M+Na)+

[0252] 実施例２１

[化94]



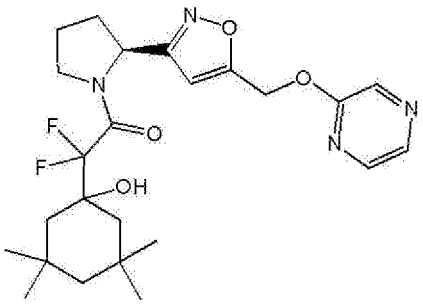
(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリダジン-4-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン （化合物５３）

封管チューブ中、化合物１８（３０ｍｇ）、4-ブロモピリダジン 臭化水素酸塩（２２ｍｇ）、$Pd(OAc)_2$（２ｍｇ）、Cs_2CO_3(３７ｍｇ)、[1,1'-ビナフタレン]-2-イルジ-tert-ブチルホスフィン（３ｍｇ）にトルエン（２ｍｌ）を加えた混合物を、100℃で４時間撹拌した。 反応混合物を室温に冷却した後、NHシリカゲルを加えしばらく攪拌した。シリカゲルをろ別後クロロホルムで洗浄し、溶媒を留去して得られた残渣を逆相分取HPLCで精製して標記化合物（６．０ｍｇ、無色油状物）を得た。

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ= 9.08 - 8.98 (m, 2 H), 7.02 - 6.96 (m, 1 H), 6.35 [6.26] (s, 1 H), 5.62 - 5.37 (m, 1 H), 5.22[5.24] (s, 2 H), 4.21 - 3.71 (m, 2 H), 2.38 - 0.82 (m, 22 H)

[0253] 実施例２２

[化95]



(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　（化合物５５）

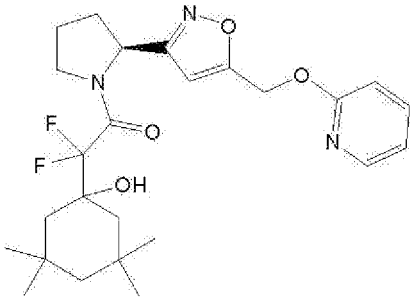
化合物１８（４０ｍｇ）のDMF(1.0ｍｌ)溶液に室温でNaH(5.2mg、>55% in minerai oil）を加えて30分間撹拌後、2-ブロモピラジン(23.8mg)を加えて室温で0.5時間撹拌した。

[0254] 反応混合物にDMSO(1.0ml)を加えて不溶物をろ過後、逆相分取HPLCで精製して標記化合物（６．７ｍｇ、無色油状物）を得た。

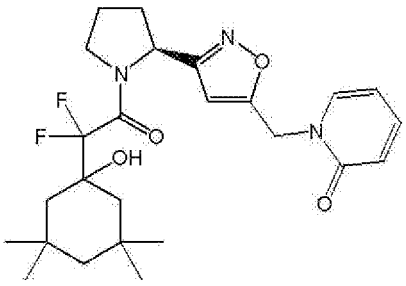
1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.34 - 8.29 (m, 1 H), 8.24 - 8.18 (m, 1 H), 8.13 - 8.08 (m, 1 H), 6.28 [6.19] (s, 1 H), 5.60 - 5.36 (m, 3 H), 4.24 - 4.13 (m, 1 H), 3.95 - 3.87 (m, 1 H), 3.82 - 3.69 (m, 1 H), 2.35 - 0.76 (m, 22 H)

[0255] 実施例２３

[化96]



[化97]



[0256] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル

)-1-(2-(5-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５４）および

(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

（化合物６０）

実施例３－（５）で得られた化合物(３０ｍｇ)とピリジン-2-オール（１２ｍｇ)のDMF(1.0mL)溶液にK_2CO_3（３５mg）を加えて５０℃で1時間撹拌した。

反応混合物にDMSO(1.0ml)を加えて不溶物をろ過後、逆相分取HPLCで精製して化合物５４（２．０ｍｇ、無色油状物）と化合物６０（１６．０ｍｇ、無色油状物）を得た。

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５４）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.20 - 8.12 (m, 1 H), 7.66 - 7.57 (m, 1 H), 6.97 - 6.90 (m, 1 H), 6.85 - 6.78 (m, 1 H), 6.24 [6.15] (s, 1 H), 5.59 - 5.30 (m, 3 H), 4.25 - 4.14 (m, 1 H), 4.05 - 3.92 (m, 1 H), 3.81 - 3.69 (m, 1 H), 2.33 - 0.77 (m, 22 H)

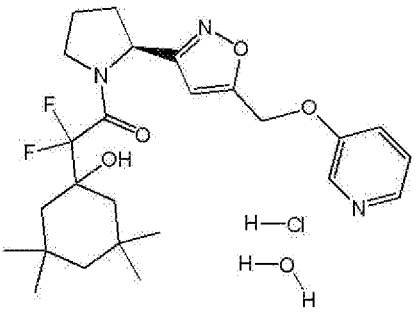
(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン

（化合物６０）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.42 - 7.31 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.28 - 6.11 (m, 2 H), 5.56 - 5.07 (m, 3 H), 4.23 - 4.09 (m, 1 H), 3.98 - 3.83 (m, 1 H), 3.80 - 3.67 (m, 1 H), 2.35 - 0.72 (m, 22 H)

[0257] 実施例２４

[化98]



(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン　塩酸塩1水和物（化合物６７）

実施例２で得られた化合物４０（2.24g)のAcOEt(50ml）溶液にHCl（50ml, 4.0N in AcOEt）を加え、室温で15時間撹拌し、ペンタン(140ml)を加えて8日間撹拌した。　反応混合物を濃縮して得た残渣を再結晶（MeOH/Et_2O)して標記化合物（2.23g、無色粉体）を得た。

^{1}H NMR (600MHz ,DMSO-d_6)　δ　= 8.65 - 8.52 (m, 1 H), 8.46 - 8.36 (m, 1 H), 7.97 - 7.84 (m, 1 H), 7.75 - 7.65 (m, 1 H), 6.61 [6.63] (s, 1 H), 5.79 - 3.01 (m, 7 H), 5.42 [5.44] (s, 2 H), 2.31 - 0.66 (m, 22 H)

Anal. calcd for $C_{25}H_{33}F_2N_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$： C, 56.44; H, 6.82; N, 7.90; found C, 56.20; H, 6.66; N, 7.76.

実施例３と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[0258] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物４１）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.91 - 7.82 (m, 1 H), 7.30 - 7.21 (m, 1 H), 6.74 - 6.66 (m, 1 H), 6.39 - 6.15 (m, 1 H), 5.60 - 5.33 (m, 1 H), 5.12 - 5.02 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.24 - 3.64 (m, 3 H), 2.35 - 0.84 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシ

ル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５２）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.37 - 7.28 (m, 2 H), 7.05 - 6.92 (m, 3 H), 6.26 [6.18] (s, 1 H), 5.44 - 5.37 [5.60 - 5.54] (m, 1 H), 5.17 - 5.05 (m, 2 H), 4.41 - 3.54 (m, 3 H), 2.39 - 0.68 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-5-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５９）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.93 (s, 1 H), 8.49 (s, 2 H), 6.34 [6.25] (s, 1 H), 5.44 - 5.36 [5.61 - 5.56] (m, 1 H), 5.26 - 5.17 (m, 2 H), 4.21 - 4.11 (m, 1 H), 3.89 - 3.70 (m, 2 H), 2.38 - 0.77 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-1-(2-(5-((3-フルオロフェノキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン（化合物６４）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.30 - 7.21 (m, 1 H), 6.77 - 6.65 (m, 3 H), 6.27 [6.18] (s, 1 H), 5.44 - 5.38 [5.59 - 5.55] (m, 1 H), 5.15 - 5.05 (m, 2 H), 4.23 - 4.14 (m, 1 H), 3.93 - 3.87 (m, 1 H), 3.84 - 3.70 (m, 1 H), 2.35 - 0.78 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((p-トルイルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物６５）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.13 - 7.08 (m, 2 H), 6.87 - 6.82 (m, 2 H), 6.25 [6.17] (s, 1 H), 5.44 - 5.37 [5.58 - 5.55] (m, 1 H), 5.13 - 5.04 (m, 2 H), 4.24 - 4.15 (m, 1 H), 3.98 - 3.91 (m, 1 H), 3.82 - 3.69 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.25 - 0.86 (m, 22 H)

実施例２１と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[0259] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシ

ル)-1-(2-(5-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５７）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.49 (br. s., 2 H), 6.93 - 6.82 (m, 2 H), 6.30 [6.21](s, 1 H), 5.46 - 5.35 [5.61 - 5.55] (m, 1 H), 5.21 - 5.10 (m, 2 H), 4.24 - 4.08 (m, 1 H), 3.92 - 3.69 (m, 2 H), 2.40 - 0.75 (m, 22 H)

実施例２２と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[0260] (S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５６）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.93 - 8.86 (m, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 1 H), 7.10 - 7.02 (m, 1 H), 6.35 [6.25](s, 1 H), 5.70 - 5.60 (m, 2 H), 5.44 - 5.37 [5.60 - 5.56] (m, 1 H), 4.25 - 4.13 (m, 1 H), 3.99 - 3.87 (m, 1 H), 3.82 - 3.69 (m, 1 H), 2.35 - 0.77 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物５８）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.59 - 8.52 (m, 2 H), 7.06 - 6.99 (m, 1 H), 6.30 [6.23] (s, 1 H), 5.63 - 5.35 (m, 3 H), 4.26 - 4.14 (m, 1 H), 4.02 - 3.91 (m, 1 H), 3.82 - 3.68 (m, 1 H), 2.38 - 0.75 (m, 22 H)

実施例２３と同様の方法により、以下の化合物を得た。

[0261] (S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(1H)-オン（化合物６１）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.22 - 8.10 (m, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 1 H), 6.33 - 6.15 (m, 2 H), 5.40 - 5.30 [5.60 - 5.54] (m, 1 H), 5.02 - 4.96 (m, 2 H), 4.17 - 4.06 (m, 1 H), 3.86 - 3.60 (m, 2 H), 2.36 -

0.77 (m, 22 H)

(S)-3-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(3H)-オン（化合物６２）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.26 - 8.21 (m, 1 H), 7.95 - 7.87 (m, 1 H), 6.50 - 6.46 (m, 1 H), 6.28 [6.21] (s, 1 H), 5.40 - 5.31 [5.57 - 5.50] (m, 1 H), 5.21 - 5.11 (m, 2 H), 4.21 - 4.08 (m, 1 H), 3.91 - 3.68 (m, 2 H), 2.31 - 0.83 (m, 22 H)

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン（化合物６３）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 8.81 (s, 1 H), 8.53 - 8.46 (m, 1 H), 6.85 - 6.79 (m, 1 H), 6.29 [6.20] (s, 1 H), 5.63 - 5.34 (m, 3 H), 4.24 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 3.68 (m, 2 H), 2.38 - 0.77 (m, 22 H)

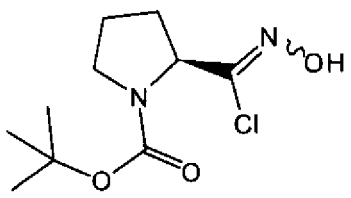
(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリジン-4(1H)-オン（化合物６６）

1H NMR (600MHz ,CHLOROFORM-d) δ 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 6.44 - 6.38 (m, 2 H), 6.16 [6.08] (s, 1 H), 5.61 - 5.31 (m, 1 H), 5.06 - 4.91 (m, 2 H), 4.22 - 4.07 (m, 1 H), 3.92 - 3.62 (m, 2 H), 2.38 - 0.77 (m, 22 H)

参考例

実施例２－（２）では系中で生成させた下記中間体を用いて環化反応を行ったが、下記中間体を単離して環化反応を行うことも可能である。

[化99]



[0262] (S)-tert-ブチル 2-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

実施例２－（１）で得られた(S)-t-ブチル 2-((ヒドロキシイミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシラート（32.0g）のAcOEt(270ml)溶液にNMP(43.1ml)を加え、30-40℃でNCS(21.94g)を20-30分間隔で3分割して加え、室温で0.5時間撹拌した。 同様の反応を同量で合計４度行った。 反応混合物に水(400ml)を加え、有機層を分離した。 有機層を合わせて水(1.2L×2)で洗浄、乾燥(MgSO4)、ろ過、濃縮して得た粗精製物（淡黄色固体、174g)をAcOEt/hexane（AcOEt/hexane=140ml/840ml)で洗浄、乾燥して表記化合物（109.3g、無色固体）を得た。

1H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 11.77 - 11.62 (m, 1 H), 4.55 - 4.41 (m, 1 H), 3.58 - 3.20 (m, 2 H), 2.25 - 1.71 (m, 4 H), 1.39 [1.33] (s., 9 H)

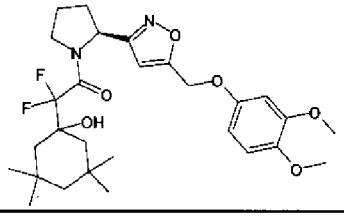
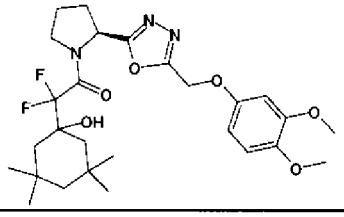
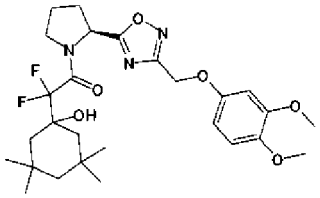
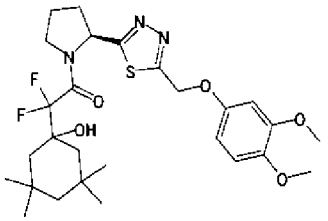
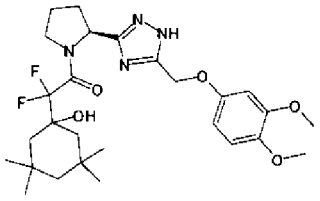
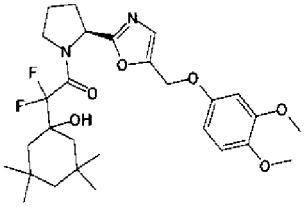
ESI/APCI Dual 237(M+Na)+

実施例１～２４に示した何れかの方法と同様の方法を用い、表１－１～表１－１１に示した化合物を得た。

[0263]

[表1-1]

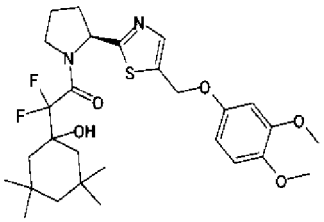
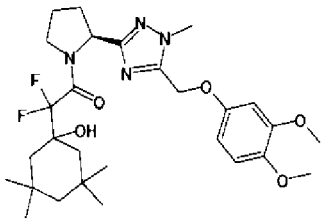
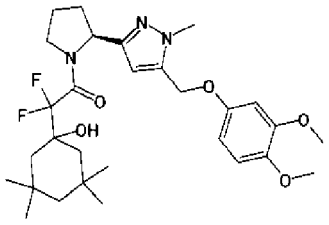
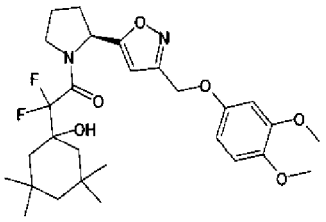
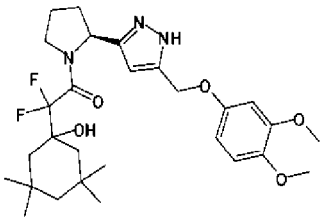
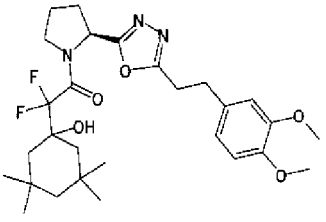
表１－１

化合物番号	構造式	FKBP12 rotamase 阻害活性 IC50 (nM)	MS ESI/APCI dual	製造方法
化合物1		49	559 (M+Na)+	実施例1
化合物2		62	538 (M+H)+	実施例8
化合物3		500～1,000	538 (M+H)+	実施例12
化合物4		145	554 (M+H)+	実施例16
化合物5		119	537 (M+H)+	実施例17
化合物6		500～1,000	537 (M+H)+	実施例19

[0264]

[表1-2]

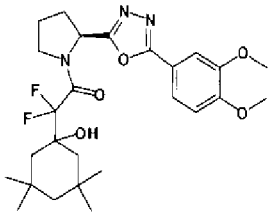
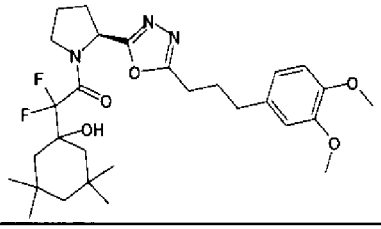
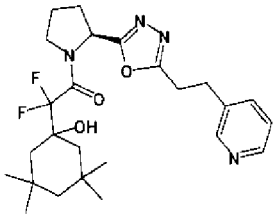
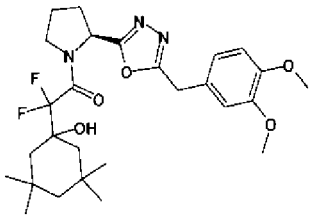
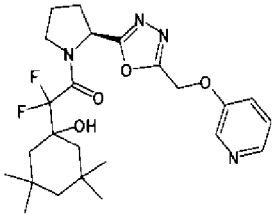
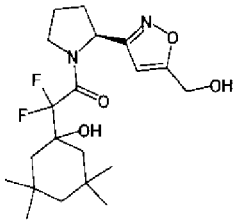
表１－２

化合物7		500～1,000	575 (M+Na)+	実施例20
化合物8		189	551 (M+H)+	実施例18
化合物9		500～1,000	550 (M+H)+	実施例13
化合物10		500～1,000	559 (M+Na)+	実施例14
化合物11		235	536 (M+H)+	実施例15
化合物12		270	536 (M+H)+	実施例8と同様

[0265]

[表1-3]

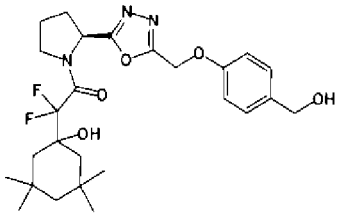
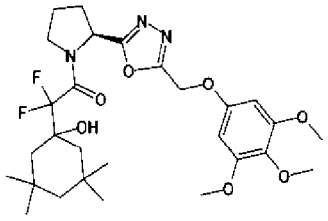
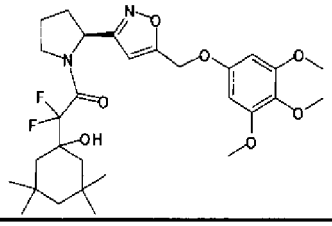
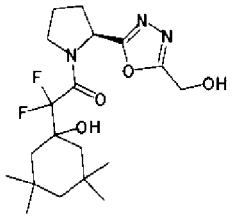
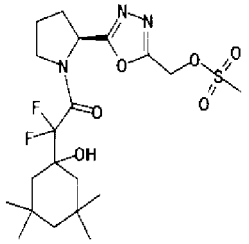
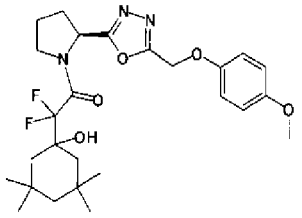
表１－３

化合物13		434	508 (M+H)+	実施例8と同様
化合物14		500～1,000	550 (M+H)+	実施例8と同様
化合物15		244	406 (M-H)-	実施例8と同様
化合物16		142	522 (M+H)+	実施例8と同様
化合物17		356	479 (M+H)+	実施例9と同様
化合物18		500～1,000	423 (M+Na)+	実施例3-(4)

[0266]

[表1-4]

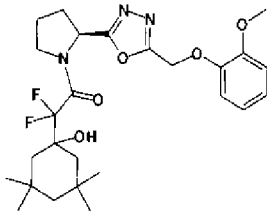
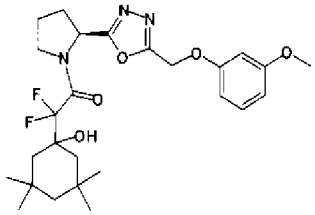
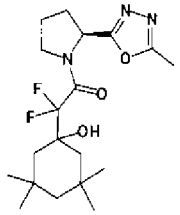
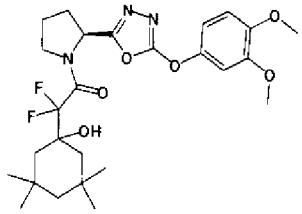
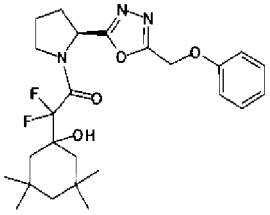
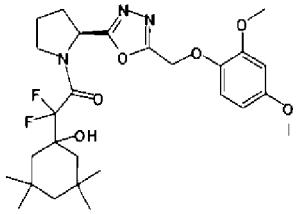
表１－４

化合物19		229	530 (M+Na)+	実施例9と同様
化合物20		276	568 (M+H)+	実施例9と同様
化合物21		64	589 (M+Na)+	実施例3
化合物22		1,000～2,000	402 (M+H)+	実施例9-(5)
化合物23		1,000～2,000	502 (M+Na)+	実施例9-(6)
化合物24		218	530 (M+Na)+	実施例9と同様

[0267]

[表1-5]

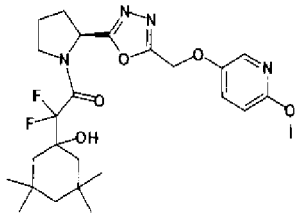
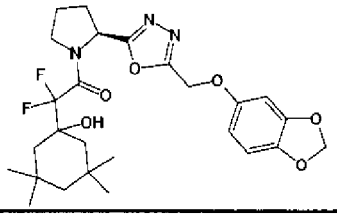
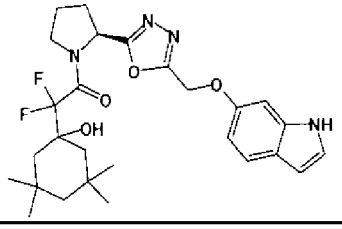
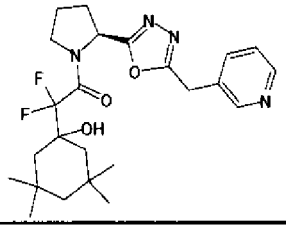
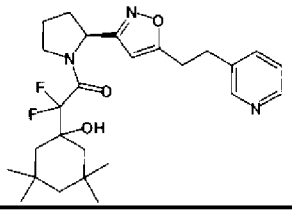
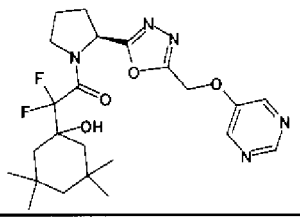
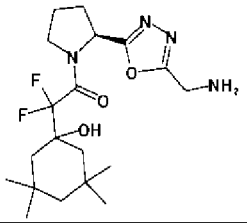
表１－５

化合物25		401	530 (M+Na)+	実施例9と同様
化合物26		500～1,000	530 (M+Na)+	実施例9と同様
化合物27		500～1,000	386 (M+H)+	実施例8と同様
化合物28		351	524 (M+H)+	実施例8と同様
化合物29		62	500 (M+Na)+	実施例9
化合物30		220	538 (M+H)+	実施例9と同様

[0268]

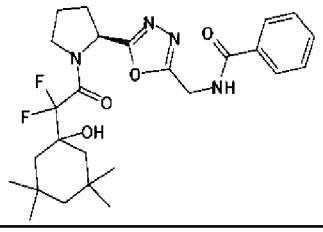
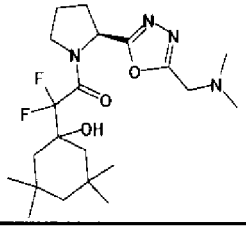
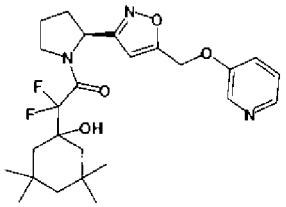
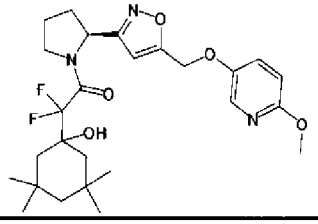
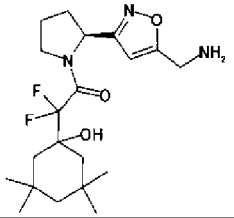
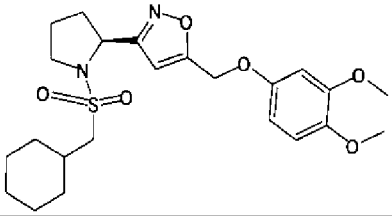
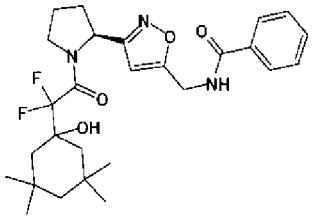
[表1-6]

表１－６

化合物31		389	531 (M+Na)+	実施例9と同様
化合物32		165	522 (M+H)+	実施例9と同様
化合物33		259	517 (M+H)+	実施例9と同様
化合物34		500～1,000	463 (M+H)+	実施例8と同様
化合物35		45	476 (M+H)+	実施例1と同様
化合物36		1,000～2,000	480 (M+H)+	実施例9と同様
化合物37		1,000～2,000	401 (M+H)+	実施例10

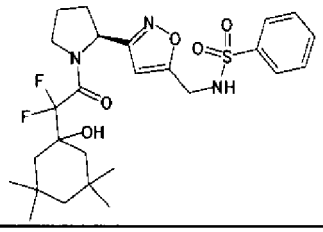
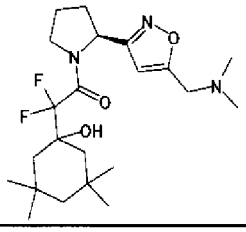
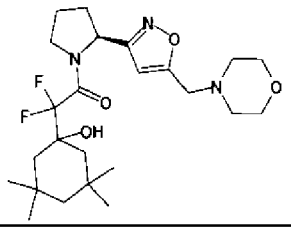
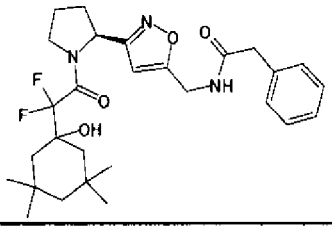
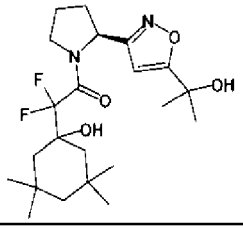
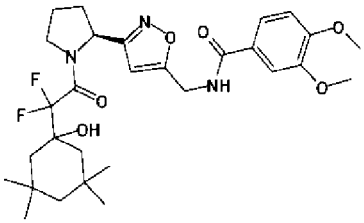
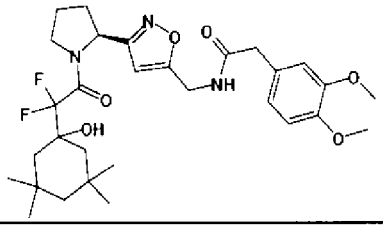
[0269] [表1-7]

表１－７

化合物38		500～1,000	505 (M+H)+	実施例10
化合物39		500～1,000	429 (M+H)+	実施例11
化合物40		83	478 (M+H)+	実施例2
化合物41		150	508 (M+H)+	実施例3と同様
化合物42		447	400 (M+H)+	実施例4-(2)
化合物43		149	487 (M+H)+	実施例7
化合物44		166	504 (M+H)+	実施例4

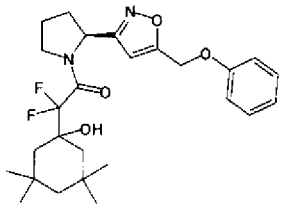
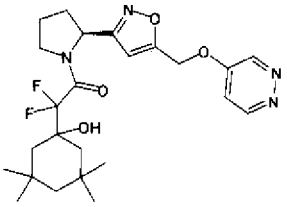
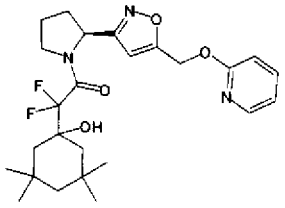
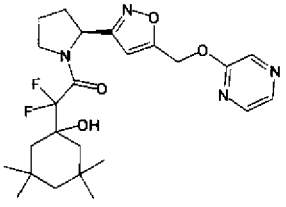
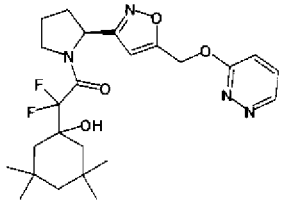
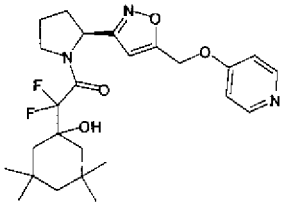
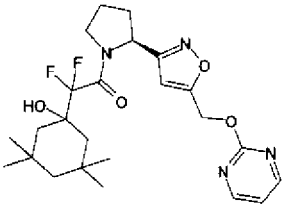
[0270] [表1-8]

表１－８

化合物45		101	540 (M+H)+	実施例5
化合物46		310	428 (M+H)+	実施例6
化合物47		254	470 (M+H)+	実施例6と同様
化合物48		94	518 (M+H)+	実施例4と同様
化合物49		500～1,000	429 (M+H)+	実施例2と同様
化合物50		117	564 (M+H)+	実施例4と同様
化合物51		74	578 (M+H)+	実施例4と同様

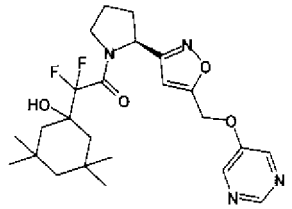
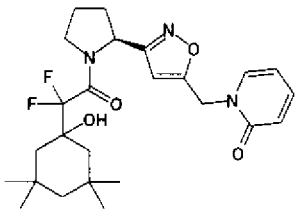
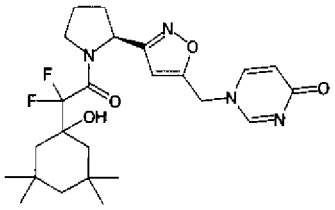
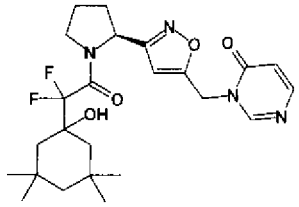
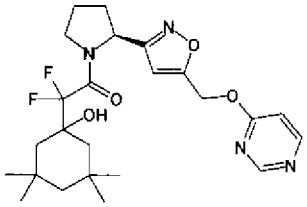
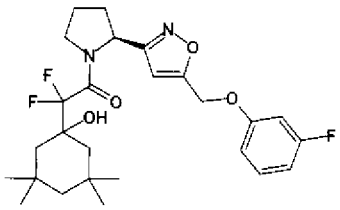
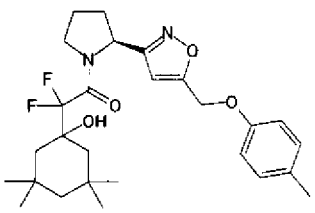
[0271] [表1-9]

表１－９

化合物52		204	499 (M+Na)+	実施例3と同様
化合物53		86	501 (M+Na)+	実施例21
化合物54		290	478 (M+H)+	実施例23
化合物55		228	501 (M+Na)+	実施例22
化合物56		328	479 (M+H)+	実施例22と同様
化合物57		79	500 (M+Na)+	実施例21と同様
化合物58		250	501 (M+Na)+	実施例22と同様

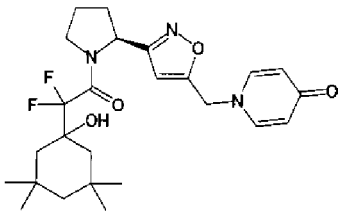
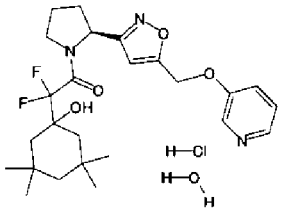
[0272] [表1-10]

表１－１０

化合物59		124	501 (M+Na)+	実施例3と同様
化合物60		376	500 (M+Na)+	実施例23
化合物61		152	479 (M+H)+	実施例23と同様
化合物62		210	479 (M+H)+	実施例23と同様
化合物63		185	479 (M+H)+	実施例23と同様
化合物64		182	517 (M+Na)+	実施例3と同様
化合物65		241	513 (M+Na)+	実施例3と同様

[0273] [表1-11]

表１－１１

化合物66		122	478 (M+H)+	実施例23と同様
化合物67			478 (M+H)+	実施例24

[0274] （試験例１） イムノフィリンＦＫＢＰ１２ロータマーゼ活性測定試験

化合物のロータマーゼ（ペプチジルプロリルイソメラーゼ）阻害活性は、公知の方法（Ｈａｒｄｉｎｇら，Ｎａｔｕｒｅ ３４１，７５８－７６０，１９８９、Ｈｏｌｔら，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ． １１５，９９２５－９９３８，１９９３）に従って測定した。すなわち、プラスチック製キュベットに、３５ｍＭＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．８）、１２ｎＭ ヒトリコンビナントＦＫＢＰ１２（Ｓｉｇｍａ，Ｆ－５３９８）、０．４ｍｇ／ｍＬ α－キモトリプシン、およびＤＭＳＯに溶解した種々濃度のテスト化合物（ＤＭＳＯの最終濃度は０．１％）を添加した。続いて、５００ｍＭのＬｉＣｌを含むトリフルオロエタノールに溶解した２４ｍＭの基質ペプチドのサクシニル-Ａｌａ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－パラニトロアニリドを最終濃度４８μＭとなるように添加し、反応を開始した。反応は４℃で行い、パラニトロアニリン生成物の遊離に伴う３９０ｎｍでの吸光度変化をモニターした。初速度を算出し、酵素非触媒下での初速度を減じた値を、ロータマーゼ活性の指標とした。試験化合物のロータマーゼ阻害活性は、化合物非存在下のロータマーゼ活性を対照とした相対値（％）で表し、化合物の濃度反応曲線からロータマーゼ活性が５０％阻害される化合物濃度IC_{50}値を算出した。

[0275] 各化合物のIC_{50}値を表１－１～表１－１１に示した。

[0276] （試験例２） 溶解性試験

１，３－ブチレングリコール５ｇに水１０ｇを加えて攪拌し均質とした後、総量が１００ｍＬになるようにエタノールを加え基剤を調製した。過剰量の試験化合物を試験管に入れ、上記で調製した基剤を加え、２５℃で７日間攪拌後メンブランフィルター（０．４５μｍ）でろ過し、得られたろ液をアセトニトリルで希釈しＨＰＬＣで濃度を測定し溶解度とした。

[0277] 比較例（ＷＯ２００８／０７５７３５国際公開公報で開示された１－［２－（（２Ｓ）－２－［５－［（３，４－ジメトキシフェノキシ）メチル］－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル］ピロリジン－１－イル）－１，１－ジフルオロ－２－オキソエチル］－３，３，５，５－テトラメチルシクロヘキサノール）の溶解度は３０．８ｍｇ／ｍＬであり、化合物１の溶解度は５７．５ｍｇ／ｍＬであった。

[0278] （試験例３） マウス刈毛モデルにおける発毛促進効果測定試験

方法

Ｃ５７ＢＬマウス（雌、約７週齢）の背部を刈毛し、刈毛部に試験例２で調製した基剤、または基剤に溶解した５％化合物１溶液（ｗ／ｖ）を２００μＬずつ、刈毛３日後から１日１回塗布投与した（各群１０匹）。投与開始日から２または３日毎に、刈毛部の発毛状態を、以下の発毛スコア基準を用いて採点した。

発毛スコア基準

１ ＝ 発毛無し

２ ＝ 刈毛部の３０％未満に発毛

３ ＝ 刈毛部の３０％以上、６０％未満に発毛

４ ＝ 刈毛部の６０％以上、９０％未満に発毛

５ ＝ 刈毛部の９０％以上に発毛

結果

図１に示した通り、５％化合物１溶液を投与した群は、基剤を投与した群と比較して早期から発毛スコアが増加した。化合物１投与群の発毛スコアは

、投与１５日目以降の試験期間において基剤投与群の発毛スコアより高い値を示した。本化合物は優れた発毛促進効果を示すことが明らかとなった。この発毛促進効果は、化合物のロータマーゼ阻害活性に加えて、優れた安定性、吸収性、組織移行性などの複数の特性の組み合わせにより発揮される。

[0279] （試験例４） 溶解性試験

エタノール７９ｍＬに総量が１００ｍＬになるように水を加え基剤を調製した。過剰量の試験化合物を試験管に入れ、上記で調製した基剤を加え、５℃で３日間攪拌後メンブランフィルター（０．４５μｍ）でろ過し、得られたろ液をアセトニトリルで希釈しＨＰＬＣで濃度を測定し溶解度とした。

化合物４０の溶解度は１１３．２ｍｇ／ｍＬであった。

[0280] （試験例５） マウス刈毛モデルにおける発毛促進効果測定試験

方法

Ｃ５７ＢＬマウス（雌、約７週齢）の背部を刈毛し、刈毛部に試験例４で調製した基剤、または基剤に溶解した５％化合物４０溶液（ｗ／ｖ）を２００μＬずつ、刈毛３日後から１日１回塗布投与した（各群１０匹）。投与開始日から２または３日毎に、刈毛部の発毛状態を、試験例３に記載した発毛スコア基準を用いて採点した。

[0281] 結果

図２に示した通り、化合物４０溶液を投与した群は、基剤を投与した群と比較して早期から発毛スコアが増加した。化合物４０投与群の発毛スコアは、投与１５日目以降の試験期間において基剤投与群の発毛スコアより高い値を示した。本化合物は優れた発毛促進効果を示すことが明らかとなった。

[0282] 化合物４０の発毛促進効果は、ロータマーゼ阻害活性に加えて、優れた安定性、吸収性、組織移行性などの複数の特性の組み合わせにより発揮される。

[0283] （試験例６） マウス刈毛モデルにおける成長期誘導促進効果測定試験

方法

マウス皮膚において、毛周期の休止期から成長期への移行および成長期の

進行に伴い、毛包内にｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｎｇ ｃｅｌｌｎｕｃｌｅａｒ ａｎｔｉｇｅｎ（ＰＣＮＡ）陽性細胞が増加することが知られており（Ｃｒａｖｅｎら、”Ｊ.Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ.”,１９１,４１５－４２５,２００６）、ＰＣＮＡ量の増加は成長期誘導のマーカーのひとつである。

[0284] 化合物の成長期誘導促進効果を、皮膚ＰＣＮＡ量を指標として以下の方法で測定した。

[0285] Ｃ５７ＢＬマウス（雌、約７週齢）の背部を刈毛し、刈毛部に基剤（８０％エタノール）、基剤に溶解した化合物４０、５２、５９、６１、６３、６４、または６６の各５％化合物溶液（ｗ／ｖ）を２００μＬずつ、刈毛３日後から１日１回、２日間塗布投与した（各群５匹）。２日目の投与約４時間後に塗布部位の皮膚を採取して、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．６）、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、１％ ＮＰ－４０およびプロテアーゼインヒビターを含むバッファー内でホモジナイズした。遠心分離操作によりＰＣＮＡを含む蛋白質溶液を調製し、溶液中のＰＣＮＡ量をカルビオケム社のＰＣＮＡ－ＥＬＩＳＡキットを用いて測定した。

[0286] 結果

図３に示した通り、試験例５で発毛促進効果を示した化合物４０を投与した群は、基剤を投与した群と比較して皮膚ＰＣＮＡ量が高い値を示した。本化合物は、投与開始早期において、優れた成長期誘導促進効果を示すことが明らかとなった。

[0287] 化合物５２、５９、６１、６３、または６４溶液を投与した各群もまた、化合物４０投与群と同様に、皮膚ＰＣＮＡ量の増加を示した。これらの化合物はいずれも成長期誘導促進効果を示すことが明らかになった（図３）。

[0288] また、化合物６６を投与した群についても同様の試験を行ったところ、基剤を投与した群と比較して皮膚ＰＣＮＡ量が約１．４倍高い値を示した。

[0289] これらの化合物の成長期誘導促進効果は、ロータマーゼ阻害活性に加えて、優れた安定性、吸収性、組織移行性などの複数の特性の組み合わせにより発揮される。

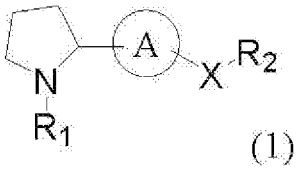
産業上の利用可能性

[0290] 本発明により、ＦＫＢＰ１２と結合する新規な化合物又はその医薬上許容される塩、さらには該化合物又はその医薬上許容される塩を含有する脱毛症の予防又は治療に有用な新たな治療薬を提供することが可能となった。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）、

[化100]

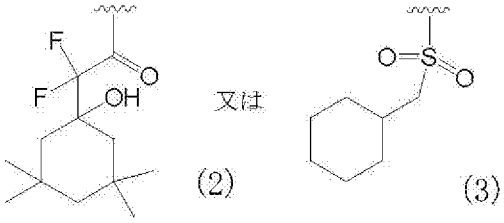


(1)

[ここで、式（１）において

R_1は、下式（２）又は式（３）のいずれかを示し、

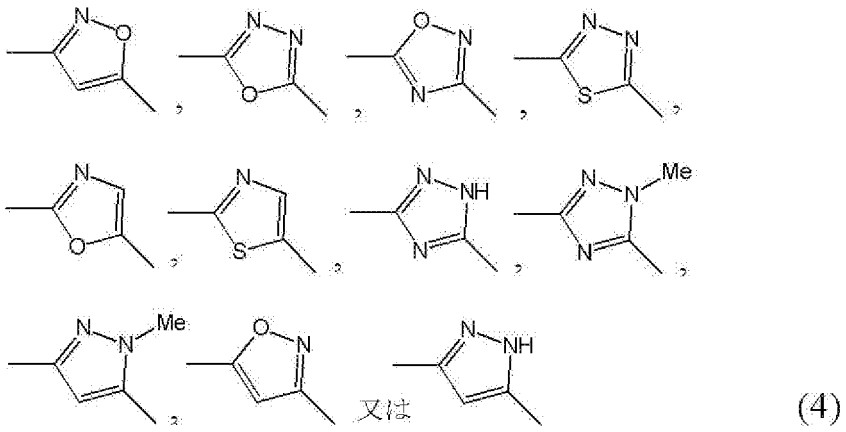
[化101]



(2) (3)

環Ａは、下式（４）のいずれかの環を示し、

[化102]



(4)

Ｘは、$-(CH_2)_m-X_1-(CH_2)_n-$を示し、

X_1は、結合手、－Ｏ－、$-NR^aC(=O)-$、$-C(=O)NR^b-$、$-NR^cS(=O)_2-$又は$-S(=O)_2NR^d-$を示し、

R^a、R^b、R^c及びR^dは、同一又は異なって、それぞれ水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、

ｍ及びｎは、同一又は異なって、それぞれ０～３の整数を示し、

R_2は、アリール基、ヘテロアリール基（該アリール基又はヘテロアリール基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基及びC_{1-6}アルコキシ基（該C_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルコキシ基は、ハロゲン原子及び水酸基からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されてもよい。）からなる群より選ばれる１～３個の置換基で置換されても良い。）、１,３－ベンゾジオキソラニル基、インドリル基、モルホリル基、水酸基、C_{1-6}アルキル基（該C_{1-6}アルキル基は、１～２個の水酸基で置換されても良い。）、アミノ基、モノ－C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ－C_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、ピリドニル基又はピリミジノニル基を示す。］

で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

［請求項2］ Ｘが、結合手、－CH_2O－、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－Ｏ－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－、－CH_2－ＮＨＣ(＝Ｏ)－CH_2－又は－CH_2－ＮＨＳ$(＝O)_2$－である、

請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

［請求項3］ Ｘが、－CH_2O－又は－CH_2－である、

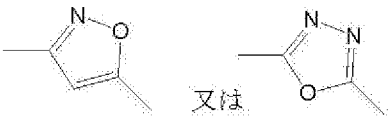
請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

［請求項4］ R_1が、式（２）である、

請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

［請求項5］ 環Ａが、下式（５）のいずれかの環である、

［化103］



(5)

請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

［請求項6］ R_2が、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基又はピリミジル基（該フェニル基、ピリジル基又はピリミジル基は、１～３個のハロゲ

ン原子又はメトキシ基で置換されてもよい。）、ピリドニル基又はピリミジノニル基である、

請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項7] R_2が、フェニル基又はピリジル基（該フェニル基又はピリジル基は、１～３個のメトキシ基で置換されてもよい。）である、

請求項６に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項8] (S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾル-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((3,4,5-トリメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンズアミド、

(S)-N-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド、

(S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)イソキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-3-(1-((シクロヘキシルメチル)スルホニル)ピロリジン-2-イル)-5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-オキサジ

アゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、

(S)-N-((5-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド、

(S)-1-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン）、

(S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(3-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)イソキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、

(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキ

シ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、
(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、
(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、
(S)-1-(2-(5-((3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、
(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-(フェノキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、
(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-5-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、
(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4(1H)-オン、
(S)-2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)-1-(2-(5-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン、
(S)-2,2-ジフルオロ-1-(2-(5-((3-フルオロフェノキシ)メチル)イソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)エタノン、又は
(S)-1-((3-(1-(2,2-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)アセチル)ピロリジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)メチル)ピリジン-4(1H)-オン

である、請求項１に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項9] 請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項10] 請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする、脱毛症の予防又は治療剤。