

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-501266

(P2014-501266A)

(43) 公表日 平成26年1月20日(2014.1.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 305/08 (2006.01)	CO7D 305/08 CSP	4C048
CO7D 405/12 (2006.01)	CO7D 405/12	4C063
CO7D 413/12 (2006.01)	CO7D 413/12	4C086
CO7D 413/14 (2006.01)	CO7D 413/14	
CO7D 417/14 (2006.01)	CO7D 417/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く

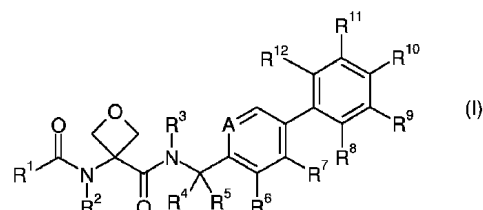
(21) 出願番号	特願2013-546672 (P2013-546672)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチー4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(86) (22) 出願日	平成23年12月22日 (2011.12.22)	(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月26日 (2013.6.26)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/073717	(74) 代理人	100131808 弁理士 柳橋 泰雄
(87) 国際公開番号	W02012/089601	(74) 代理人	100119079 弁理士 伊藤 佐保子
(87) 国際公開日	平成24年7月5日 (2012.7.5)		
(31) 優先権主張番号	10197030.9		
(32) 優先日	平成22年12月27日 (2010.12.27)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ピアリアルアミド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式(1)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及びAは、本明細書に記載の通りである)を有する新規化合物、前記化合物を含む組成物、及び前記化合物を使用する方法を提供する。

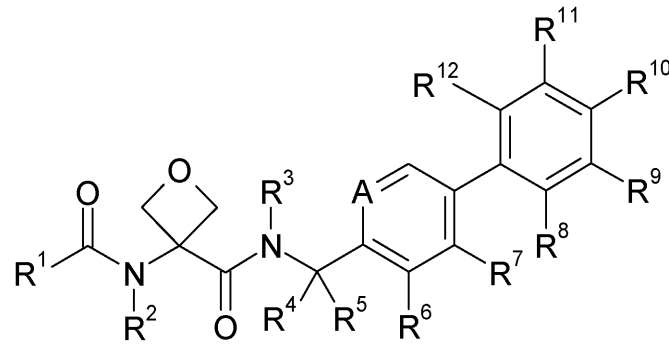


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 9 1】



10

(式中、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、アミノ及び置換アミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記置換アミノは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；

20

30

R² は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R³ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁴ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであるか；

あるいは、R⁴ 及び R⁵ は、これらが結合している窒素原子と共にシクロアルキルを形成し；

R⁶ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R⁷ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R⁸ は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ハロシクロアルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アミノ及び置換アミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換

40

50

されており、前記置換アミノは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから選択される1～2個の置換基で置換されており；

R⁹は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R¹⁰は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり

；

R¹¹は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり

；

R¹²は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり

；

R¹³は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり

；

Aは、C R¹³又はNである)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R¹が、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールが、独立して、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、及び置換アミノから選択される1～3個の置換基で置換されており、前記置換アミノが、独立して、アルキル及びシクロアルキルから選択される1～2個の置換基で置換されている請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換フェニル及び置換ヘテロアリールが、独立して、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、及びアミノから選択される1～3個の置換基で置換されている請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルであるか、又は、独立してアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ及びアミノから選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルから選択される請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R¹が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ハロ-ハロアルキルフェニル、アルキルイミダゾリル、アルキルイソキサゾリル、アルコキシイソキサゾリル、アルキルオキサジアゾリル、アルキルチアジアゾリル、アミノピリジニル及びアルコキシピリミジニルである請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R⁸が、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換ヘテロアリールが1～3個のアルキルで置換されている請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁸が、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、又は置換ヘテロアリールであり、前記置換ヘテロアリールが1～3個のアルキルで置換されている請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

R⁸ が、ハロアルコキシ、アルコシカルボニル、アルキルテトラゾリル、又はアルキルオキサジアゾリルである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R⁴ 及び R⁵ のうちの一方が水素であり、他方がアルキルである請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ 及び R⁵ が、これらが結合している炭素と共にシクロアルキルを形成する請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

A が C R^{1 3} である請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 12】

A が N である請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

20

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

30

ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - ((R) - 1 - { [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

40

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - ((R) - 1 - { [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピオニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (

50

- 2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル} - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル;
- 3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル} - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル;
- 3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチル) - アミド;
- 3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3, 5 - ジクロロ - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド;
- 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチル) - アミド;
- 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [5' - クロロ - 3, 3' - ジフルオロ - 2' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチル} - アミド;
- 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5' - クロロ - 3, 3' - ジフルオロ - 2' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル} - オキセタン - 3 - イル) - アミド;
- 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5' - クロロ - 3, 3' - ジフルオロ - 2' - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル} - オキセタン - 3 - イル) - アミド;
- ピリダジン - 4 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ

- 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

5 - アミノ - N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - ニコチンアミド ;

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - ニコチンアミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 -

10

20

30

40

50

{ 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

から選択される請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物及びこれらの薬学的に許容しうる塩。

【請求項 14】

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

10

20

30

40

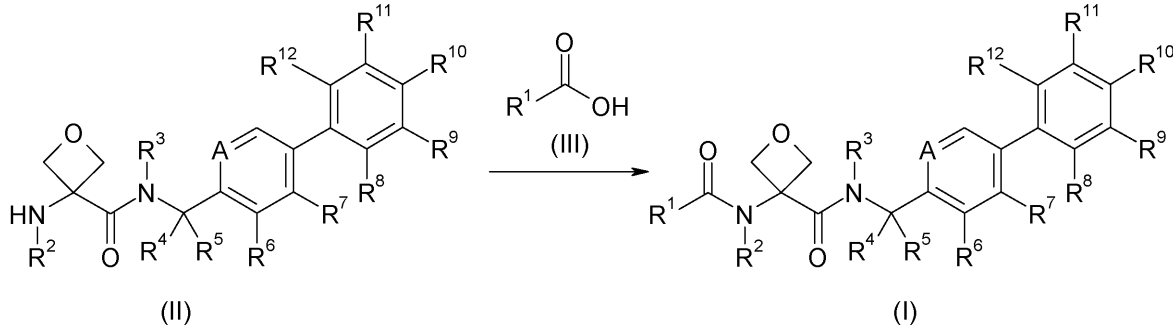
50

から選択される請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物及びこれらの薬学的に許容しうる塩。

【請求項 15】

式 (III) で表される化合物の存在下で式 (II) で表される化合物を反応させることを含む請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法：

【化 92】



10

(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、請求項 1 に記載の通りである)。

【請求項 16】

20

請求項 15 に記載の方法に従って製造される請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

治療活性物質として使用するための請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物と治療上不活性の担体とを含む医薬組成物。

【請求項 19】

糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、ANCA 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び IgA 腎炎を治療又は予防するための請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 20】

糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、ANCA 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び IgA 腎炎を治療又は予防する医薬を調製するための請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、ANCA 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び IgA 腎炎を治療又は予防するための請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

40

糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、ANCA 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び IgA 腎炎を治療又は予防するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 23】

本明細書に記載する発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類における治療又は予防に有用な有機化合物、具体的には、糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症 (HSPN)、ANCA 関連半月形糸球体腎炎

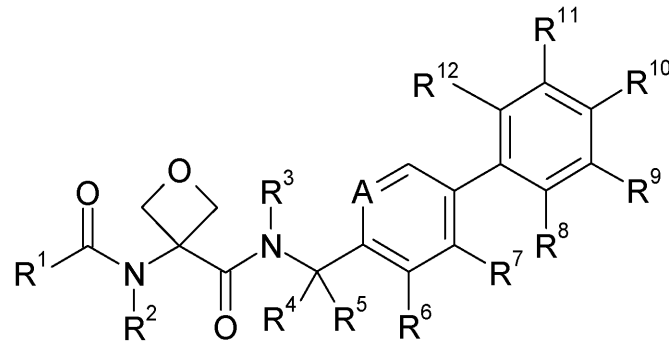
50

、ループス腎炎及び I g A 腎炎を治療又は予防するためのブラジキニン B 1 受容体 (B D K R B 1 又は B 1 R) のアンタゴニスト又はインパースアゴニストに関する。

【 0 0 0 2 】

本発明は、式 (I) :

【化 1】



(I)

10

20

30

40

50

(式中、

R¹ は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシハロアルキル、アミノ及び置換アミノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記置換アミノは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；

R² は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R³ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁴ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；

R⁵ は、水素、アルキル又はシクロアルキルであるか；

あるいは、R⁴ 及び R⁵ は、これらが結合している窒素原子と共にシクロアルキルを形成し；

R⁶ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R⁷ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R⁸ は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ハロシクロアルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルコキシアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコ

キシアルコキシアルキル、アミノ及び置換アミノから選択される1～3個の置換基で置換されており、前記置換アミノは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキルから選択される1～2個の置換基で置換されており；

R⁹ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

R¹⁰ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

；

R¹¹ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

；

R¹² は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

；

R¹³ は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン又はシアノであり；

；

A は、C R¹³ 又はNである)

で表される新規化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0003】

キニン は、体液及び組織における段階的なタンパク質分解過程において不活性前駆体キニノゲンから生じる、生物活性を有するオクトペプチド～デカペプチドのファミリーに属する。キニンは、ブラジキニン(BK)、カリジン(KD/Lys-BK)及びこれらの活性代謝物(des-Arg⁹-BK及びdes-Arg¹⁰-カリジン/Lys-des-Arg⁹-BK)を含む9～11個のアミノ酸のペプチドの群によって形成されるホルモンである。キニンは、炎症及び侵害受容の過程において重要な生理的役割を果たしている。BK及び他のキニンの生物学的作用は、BDKRB1(B1R)及びBDKRB2(B2R)と命名されている2つの生理学的に異なるGタンパク質共役受容体(GPCR)によって媒介される。B1Rは正常組織では発現しないので、生理学的条件下では、構成的に発現しているB2Rが、循環しているか又は局所的に生じたキニンの効果を媒介すると考えられる。B2Rは、中枢神経系及び末梢神経系、血管内皮、ならびに炎症細胞の多数の細胞型において構成的に発現し、そして、寿命の短い天然リガンドであるBK及びカリジン(KD)によって活性化される。合成されると、BKは、B2Rとの相互作用によって血管の拡張及び血管透過性の増加をもたらす。しかし、B2Rは急速に感度が低下し、内因性リガンドによる結合及び活性化後に内部に取り込まれる。カルボキシペプチダーゼN及びカルボキシペプチダーゼMを含む酵素によるキニンの接触分解により、優先的にB1Rを活性化するdes-Arg⁹-BK(DABK)及びdes-Arg¹⁰-カリジン/Lys-des-Arg⁹-BKが生じる。正常組織では発現しない(又は非常に低レベルでしか発現しない)が、B1Rは、細菌感染、組織傷害及び炎症メディエータの放出後に急速に誘導され、そして、交感神経ニューロン、マクロファージ、線維芽細胞、平滑筋細胞及び血管内皮において観察されている。des-Arg⁹-BK及びdes-Arg¹⁰-カリジン/Lys-des-Arg⁹-BKを含む内因性B1Rアゴニストは、比較的寿命の長いペプチドである。更に、B1Rは、刺激後に急速な感度が低下したり、内部に取り込まれたりしない。アップレギュレートされると、B1R活性は、損傷組織又は炎症組織において持続し、そして、キニンに対する病理学的反応の延長に關与していると考えられる。したがって、B1Rは、慢性疼痛、血管拡張、血漿の浸出、好中球動員、ならびにB1Rの発現と炎症との間の正のフィードバックループを持続させるIL-1、TNF-及びIL-6等の炎症メディエータの更なる放出の維持に關与している。炎症、外傷、熱傷、ショック及びアレルギーを含む病理学的条件下においてのみ提唱されているB1Rのアップレギュレーションは、B1Rを、特に魅力的な薬剤標的とする。

【0004】

疼痛及び炎症の媒介におけるキニンの役割が提唱されたことにより、強力かつ選択的なBKアンタゴニストの発見に対する関心が増大した。最近の証拠は、ブラジキニン受容体

10

20

30

40

50

が、虚血再灌流傷害、糖尿病性網膜症、アテローム性動脈硬化、腎臓疾患を含む多くの病理学的過程又は疾患においても重要な役割を果たしている可能性があることを示唆している。したがって、ブラジキニン受容体の活性化をブロックするか又は逆行させるのに有効な新規化合物が緊急に必要とされている。このような化合物は、ブラジキニンによって媒介される疾患及び障害の治療又は予防に加えて、疼痛及び炎症の管理において有用であり；更に、このような化合物は、また研究ツールとしても有用である。

【0005】

上記の通り、式(I)で表される化合物は、ブラジキニン受容体、特に、ブラジキニンB1受容体(B1R)のアンタゴニスト又はインバースアゴニストであり、そして、疼痛、炎症、血管拡張、血漿の浸出、好中球動員、マクロファージ浸潤、ならびにIL-1及びTNF-等の炎症メディエータの更なる放出等の、ブラジキニン受容体経路の刺激によって媒介される疾患及び症状の治療及び予防に有用である。

10

【0006】

本発明の目的は、式(I)で表される化合物ならびにその前述の塩及びエステル、これらの治療活性物質としての使用、前記化合物、中間体、医薬組成物、前記化合物又はこれらの薬学的に許容しうる塩若しくはエステルを含有する医薬を製造する方法、疾病、特に、糸球体腎炎、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病性腎症(HSPN)、ANCA関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及びIgA腎炎を治療又は予防するための前記化合物、塩又はエステルの使用、糸球体腎炎、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病性腎症(HSPN)、ANCA関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及びIgA腎炎を治療又は予防する医薬を製造するための前記化合物、塩又はエステルの使用に関する。

20

【0007】

用語「アゴニスト」は、例えば、Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed." in page 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985に定義されている通り、別の化合物又は受容体部位の活性を増強する化合物を意味する。「完全アゴニスト」は、完全な応答をもたらすが、一方、「部分アゴニスト」は、受容体集団全体を占めている場合さえも完全な活性化よりも低い効果をもたらす。「インバースアゴニスト」は、同じ受容体結合部位に結合しているにもかかわらず、アゴニストと反対の効果をもたらす。

【0008】

用語「アンタゴニスト」は、例えば、Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed." in page 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985に定義されている通り、別の化合物又は受容体部位の作用を減じるか又は妨げる化合物を意味する。特に、アンタゴニストは、アゴニストの効果を弱める化合物を指す。「競合アンタゴニスト」は、アゴニストと同じ部位に結合するが、活性化はしないので、アゴニストの作用をブロックする。「非競合アンタゴニスト」は、受容体のアロステリック(非アゴニスト)部位に結合して、受容体の活性化を妨げる。「可逆的アンタゴニスト」は、受容体に非共有結合するので、「洗い流し」得る。「不可逆的アンタゴニスト」は、受容体に共有結合するので、競合するリガンド又は洗浄によって置換することができない。

30

【0009】

用語「アルコキシ」は、式-O-R'(式中、R'はアルキル基である)で表される基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ及びtert-ブトキシを含む。具体的には、アルコキシ基は、メトキシ及びエトキシを含む。より具体的には、アルコキシ基はメトキシである。

40

【0010】

用語「アルコキシアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子のうち少なくとも1つが別のアルコキシ基によって置換されているアルコキシ基を意味する。アルコキシアルコキシ基の例は、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシ及びエトキシプロポキシを含む。具体的なアルコキシアルコキシ基は、メトキシメトキシ及びメトキシエトキシを含む。

50

【0011】

用語「アルコキシアルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがアルコキシアルコキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。アルコキシアルコキシアルキル基の例は、メトキシメトキシメチル、エトキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチル、エトキシエトキシメチル、メトキシプロポキシメチル、エトキシプロポキシメチル、メトキシメトキシエチル、エトキシメトキシエチル、メトキシエトキシエチル、エトキシエトキシエチル、メトキシプロポキシエチル及びエトキシプロポキシエチルを含む。

【0012】

用語「アルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがアルコキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。例示的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル及びエトキシプロピルを含む。具体的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル及びメトキシエチルを含む。より具体的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチルである。

10

【0013】

用語「アルコキシカルボニル」は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' はアルコキシ基である) で表される基を意味する。アルコキシカルボニル基の例は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' は、メトキシ又はエトキシである) で表される基を含む。具体的なアルコキシカルボニル基は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' は、メトキシである) で表される基である。

20

【0014】

用語「アルキル」は、1 ~ 12 個の炭素原子、具体的には1 ~ 7 個の炭素原子、より具体的には1 ~ 4 個の炭素原子の一価の直鎖状又は分枝状の飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル及びtert - ブチルを意味する。具体的なアルキル基は、メチル又はエチルを含む。より具体的なアルキル基は、メチルである。

【0015】

用語「アルキルシクロアルキル」は、シクロアルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがアルキル基によって置換されているシクロアルキル基を意味する。アルキルシクロアルキルの例は、メチル - シクロプロピル、ジメチル - シクロプロピル、メチル - シクロブチル、ジメチル - シクロブチル、メチル - シクロペンチル、ジメチル - シクロペンチル、メチル - シクロヘキシル及びジメチル - シクロヘキシルを含む。具体的なアルキルシクロアルキル基は、メチル - シクロプロピル及びジメチル - シクロプロピルを含む。

30

【0016】

用語「アルキルシクロアルキルアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがアルキルシクロアルキル基によって置換されているアルキル基を意味する。アルキルシクロアルキルアルキルの例は、メチル - シクロプロピルメチル、ジメチル - シクロプロピルメチル、メチル - シクロプロピルエチル、ジメチル - シクロプロピルエチル、メチル - シクロブチルメチル、ジメチル - シクロブチルメチル、メチル - シクロブチルエチル、ジメチル - シクロブチルエチル、メチル - シクロペンチルメチル、ジメチル - シクロペンチルメチル、メチル - シクロペンチルエチル、ジメチル - シクロペンチルエチル、メチル - シクロヘキシルメチル、ジメチル - シクロヘキシルメチル、メチル - シクロヘキシルエチル、ジメチル - シクロヘキシルエチル、メチル - シクロヘブチルメチル、ジメチル - シクロヘブチルメチル、メチル - シクロヘブチルエチル、ジメチル - シクロヘブチルエチル、メチル - シクロオクチルメチル、ジメチル - シクロオクチルメチル、メチル - シクロオクチルエチル及びジメチル - シクロオクチルエチルを含む。

40

【0017】

用語「アミノ」は、- NH₂ 基を意味する。

【0018】

50

用語「アリール」は、6～10個の炭素環原子を含む一価の芳香族の炭素環式の単環式又は二環式の環系を意味する。アリール基の例は、フェニル及びナフチルを含む。具体的なアリール基は、フェニルである。

【0019】

用語「カルボニル」は、 $-C(O)-$ 基を意味する。

【0020】

用語「シアノ」は、 $-CN$ 基を意味する。

【0021】

用語「シクロアルコキシ」は、式 $-O-R'$ （式中、 R' はシクロアルキル基である）で表される基を意味する。シクロアルコキシ基の例は、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ及びシクロオクチルオキシを含む。具体的なシクロアルコキシ基は、シクロプロポキシである。

10

【0022】

用語「シクロアルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがシクロアルコキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。シクロアルコキシアルキル基の例は、シクロプロポキシメチル、シクロプロポキシエチル、シクロブトキシメチル、シクロブトキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロヘキシルオキシエチル、シクロヘプチルオキシメチル、シクロヘプチルオキシエチル、シクロオクチルメチル、及びシクロオクチルオキシエチルを含む。

20

【0023】

用語「シクロアルコキシカルボニル」は、式 $-C(O)-R'$ （式中、 R' はシクロアルコキシ基である）で表される基を意味する。シクロアルコキシカルボニル基の例は、式 $-C(O)-R'$ （式中、 R' は、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ及びシクロオクチルオキシである）で表される基を含む。具体的なシクロアルコキシカルボニル基は、式 $-C(O)-R'$ （式中、 R' は、シクロプロポキシである）で表される基である。

【0024】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の環炭素原子を有する一価の飽和している単環式又は二環式の炭化水素基、特に、3～8個の環炭素原子を有する一価飽和単環式炭化水素基を意味する。二環式は、2つの炭素原子を共有する2つの飽和炭素環からなることを意味する。具体的なシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル又はビスクロ[2.2.2]オクタニルである。具体的な単環式シクロアルキル基は、シクロプロピルである。

30

【0025】

用語「シクロアルキルアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1つがシクロアルキル基によって置換されているアルコキシ基を意味する。シクロアルキルアルコキシの例は、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘプチルメトキシ及びシクロオクチルメトキシを含む。

40

【0026】

用語「シクロアルキルアルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがシクロアルキルアルコキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。シクロアルキルアルコキシアルキルの例は、シクロプロピルメトキシメチル、シクロプロピルメトキシエチル、シクロブチルメトキシメチル、シクロブチルメトキシエチル、シクロペンチルメトキシメチル、シクロペンチルメトキシエチル、シクロヘキシルメトキシメチル、シクロヘキシルメトキシエチル、シクロヘプチルメトキシメチル、シクロヘプチルメトキシエチル、シクロオクチルメトキシメチル及びシクロオクチルメトキシエチルを含

50

む。

【0027】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがシクロアルキル基によって置換されているアルキル基を意味する。シクロアルキルアルキルの例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルプロピル及びシクロペンチルブチルを含む。

【0028】

用語「ハロアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1つが同一であるか又は異なるハロゲン原子によって置換されているアルコキシ基を意味する。用語「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基の全ての水素原子が同一であるか又は異なるハロゲン原子によって置換されているアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシの例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルエトキシ、トリフルオロジメチルエトキシ及びペンタフルオロエトキシを含む。具体的なハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシ及び2, 2 - ジフルオロエトキシである。より具体的なハロアルコキシ基は、2, 2 - ジフルオロエトキシである。

10

【0029】

用語「ハロアルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがハロアルコキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。ハロアルコキシアルキルの例は、フルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、フルオロエトキシメチル、ジフルオロエトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル、フルオロメトキシエチル、ジフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシエチル、フルオロエトキシエチル、ジフルオロエトキシエチル、トリフルオロエトキシエチル、フルオロメトキシプロピル、ジフルオロメトキシプロピル、トリフルオロメトキシプロピル、フルオロエトキシプロピル、ジフルオロエトキシプロピル及びトリフルオロエトキシプロピルを含む。

20

【0030】

用語「ハロアルコキシカルボニル」は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' はハロアルコキシ基である) で表される基を意味する。ハロアルコキシカルボニル基の例は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルエトキシ、トリフルオロジメチルエトキシ又はペンタフルオロエトキシである) で表される基を含む。

30

【0031】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つが同一であるか又は異なるハロゲン原子によって置換されているアルキル基を意味する。用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基の全ての水素原子が同一であるか又は異なるハロゲン原子によって置換されているアルキル基を意味する。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチルエチル及びペンタフルオロエチルを含む。具体的なハロアルキル基は、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

40

【0032】

用語「ハロシクロアルコキシ」は、シクロアルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1つが同一であるか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換されているシクロアルコキシ基を意味する。ハロシクロアルコキシの例は、フルオロシクロプロポキシ、ジフルオロシクロプロポキシ、フルオロシクロブトキシ及びジフルオロシクロブトキシを含む。

【0033】

用語「ハロシクロアルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがハロシクロアルコキシによって置換されているアルキル基を意味する。ハロシクロアルコキシアルキルの例は、フルオロシクロプロポキシメチル、ジフルオロシクロプロポキシメチル、フルオロシクロプロポキシエチル、ジフルオロシクロプロポキシエチル、フ

50

ルオロシクロプトキシメチル、ジフルオロシクロプトキシメチル、フルオロシクロプトキシエチル及びジフルオロシクロプトキシエチルを含む。

【0034】

用語「ハロシクロアルコキシカルボニル」は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' はハロシクロアルコキシ基である) で表される基を意味する。ハロシクロアルコキシカルボニル基の例は、式 - C (O) - R ' (式中、R ' はフルオロシクロプロポキシメチル、ジフルオロシクロプロポキシメチル、フルオロシクロプロポキシエチル、ジフルオロシクロプロポキシエチル、フルオロシクロプトキシメチル、ジフルオロシクロプトキシメチル、フルオロシクロプトキシエチル及びジフルオロシクロプトキシエチルである) で表される基を含む。

10

【0035】

用語「ハロシクロアルキル」は、シクロアルキル基の水素原子のうち少なくとも1つが同一であるか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換されているシクロアルキル基を意味する。ハロシクロアルキル基の例は、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル及びジフルオロシクロブチルを含む。

【0036】

用語「ハロシクロアルキルアルキル」は、アルキル基の水素原子のうち少なくとも1つがハロシクロアルキル基によって置換されているアルキル基を意味する。ハロシクロアルキルアルキル基の例は、フルオロシクロプロピルメチル、フルオロシクロプロピルエチル、ジフルオロシクロプロピルメチル、ジフルオロシクロプロピルエチル、フルオロシクロブチルメチル、フルオロシクロブチルエチル、ジフルオロシクロブチルメチル、及びジフルオロシクロブチルエチルを含む。

20

【0037】

用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、本明細書において互換的に使用され、そして、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味する。具体的なハロゲンは、クロロ及びフルオロである。

【0038】

用語「ヘテロアリアル」は、N、O、及びSから選択される1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含み、残った環原子が炭素である、5~12個の環原子の一価の芳香族の複素環式の単環式又は二環式の環系を意味する。ヘテロアリアル基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル及びキノキサリニルを含む。具体的なヘテロアリアル基は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルを含む。より具体的なヘテロアリアル基は、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル及びイソチアゾリルを含む。R¹置換基の定義におけるヘテロアリアル基の更なる具体例は、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びイソキサゾリルを含む。R⁸置換基の定義におけるヘテロアリアル基の更なる具体例は、オキサジアゾリル及びテトラゾリルを含む。

30

40

【0039】

用語「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

【0040】

50

用語「ヒドロキシアルコキシ」は、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1つがヒドロキシ基によって置換されているアルコキシ基を意味する。ヒドロキシアルコキシの例は、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、ヒドロキシメチルプロポキシ及びジヒドロキシプロポキシを含む。

【0041】

用語「ヒドロキシハロアルキル」は、アルキルの水素原子のうちの少なくとも1つがヒドロキシ基によって置換されており、そして、アルキルの水素原子のうちの少なくとも1つがハロゲンによって置換されているアルキル基を意味する。ヒドロキシハロアルキルの例は、ヒドロキシトリフルオロエチル、ヒドロキシトリフルオロプロピル及びヒドロキシヘキサフルオロプロピルを含む。

10

【0042】

用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の水素原子の少なくとも1つがヒドロキシ基によって置換されているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルプロピル及びジヒドロキシプロピルを含む。

【0043】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、生物学的に又は他の点で不所望ではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的効果及び特性を保持する塩を指す。前記塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、特に塩酸等の無機酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステイン等の有機酸と形成される。更に、これら塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を付加することによって調製してもよい。無機塩基に由来する塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、シウム等の塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基に由来する塩は、一級、二級、及び三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等を含むが、これらに限定されない。具体的な式(I)で表される化合物の薬学的に許容しうる塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びクエン酸塩である。

20

30

【0044】

「薬学的に許容しうるエステル」は、インビボにおいて親化合物に変換して戻すことができる誘導体を提供するために、一般式(I)で表される化合物が官能基で誘導体化され得ることを意味する。このような化合物の例は、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピパロイルオキシメチルエステル等の生理学的に許容し得、そして、代謝的に不安定なエステル誘導体を含む。更に、インビボにおいて一般式(I)で表される親化合物を生成することができる代謝的に不安定なエステルに類似している一般式(I)で表される化合物の任意の生理学的に許容し得る等価物も、本発明の範囲内である。

40

【0045】

用語「保護基」は、合成化学において慣習的にそれに関連する意味において、ある非保護反応性部位で化学反応を選択的に実施することができるように、多官能性化合物における別の反応性部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は、適切な時点で除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。具体的な保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)及びベンジル(Bn)である。更に具体的な保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル及びフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)である。

【0046】

式(I)で表される化合物は、いくつかの不斉中心を含有してよく、そして、光学的に

50

純粋な鏡像異性体、例えばラセミ体等の鏡像異性体の混合物、光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーのラセミ体、又はジアステレオマーのラセミ体の混合物の形態で存在してよい。

【0047】

Cahn-Ingold-Prelog変換によれば、不斉炭素原子は「R」又は「S」の立体配置であり得る。

【0048】

また、本発明の実施形態は、本明細書に記載する式(I)に係る化合物、及びその薬学的に許容しうる塩又はエステル、特に、本明細書に記載する式(I)に係る化合物及びその薬学的に許容しうる塩、より具体的には、本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

10

【0049】

本発明の更なる実施形態は、 R^1 が、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルキルアルキル、ハロシクロアルコキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換アリール及び前記置換ヘテロアリールが、独立して、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、及び置換アミノから選択される1~3個の置換基で置換されており、前記置換アミノが、独立して、アルキル及びシクロアルキルから選択される1~2個の置換基で置換されている、本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

20

【0050】

本発明の具体的な実施形態は、 R^1 が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換フェニル及び置換ヘテロアリールが、独立して、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ、及びアミノから選択される1~3個の置換基で置換されている本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0051】

本発明の更なる実施形態は、 R^1 が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリジザニル、ピリミジニルであるか、又は、独立してアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルコキシ及びアミノから選択される1~3個の置換基で置換されている、フェニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルから選択される、本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

30

【0052】

本発明の別の実施形態は、 R^1 が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ハロ-ハロアルキルフェニル、アルキルイミダゾリル、アルキルイソキサゾリル、アルコキシイソキサゾリル、アルキルオキサジアゾリル、アルキルチアジアゾリル、アミノピリジニル及びアルコキシピリミジニルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0053】

本発明の別の実施形態は、 R^1 が、アルコキシアルキル、ハロアルキル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、フルオロ-トリフルオロメチルフェニル、アルキルイミダゾリル、アルキルイソキサゾリル、アルコキシイソキサゾリル、アルキルオキサジアゾリル、アルキルチアジアゾリル、アミノピリジニル及びアルコキシピリミジニルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

40

【0054】

また、本発明は、 R^1 が、ピリダジニル、アルキルイソキサゾリル、アルコキシイソキサゾリル、アルキルオキサジアゾリル及びアルコキシピリミジニルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

【0055】

50

本発明の具体的な実施形態は、 R^8 が、ハロアルコキシ、アルコシカルボニル、シクロアルコシカルボニル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり、前記置換ヘテロアリールが1～3個のアルキルで置換されている本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0056】

本発明の更なる具体的な実施形態は、 R^8 が、ハロアルコキシ、アルコシカルボニル、又は置換ヘテロアリールであり、前記置換ヘテロアリールが1～3個のアルキルで置換されている本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0057】

本発明のより具体的な実施形態は、 R^8 が、ハロアルコキシ、アルコシカルボニル、アルキルテトラゾリル、又はアルキルオキサジアゾリルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

10

【0058】

また、本発明の実施形態は、 R^8 が、アルキルテトラゾリル又はアルキルオキサジアゾリルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0059】

また、本発明は、 R^2 が水素である本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

【0060】

また、本発明は、 R^3 が水素である本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

20

【0061】

また、本発明の実施形態は、 R^4 及び R^5 のうちの一方が水素であり、他方がアルキルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0062】

本発明の具体的な実施形態は、 R^4 及び R^5 のうちの一方が水素であり、他方がメチルである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0063】

また、本発明の実施形態は、 R^4 及び R^5 が、これらが結合している炭素と共にシクロアルキルを形成する本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

30

【0064】

また、本発明は、 R^6 が水素又はハロゲンである本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

【0065】

また、本発明は、 R^7 が水素である本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

【0066】

また、本発明は、 R^9 が水素又はハロゲンである本明細書に記載する式(I)に係る化合物に関する。

【0067】

また、本発明の実施形態は、 R^{10} が水素である本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

40

【0068】

また、本発明の実施形態は、 R^{11} が水素又はハロゲンである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0069】

本発明の別の実施形態は、 R^{12} が水素である本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0070】

本発明の別の実施形態は、 R^{13} が水素又はハロゲンである本明細書に記載する式(I)

50

)に係る化合物である。

【0071】

本発明の具体的な実施形態は、AがCR¹³である本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

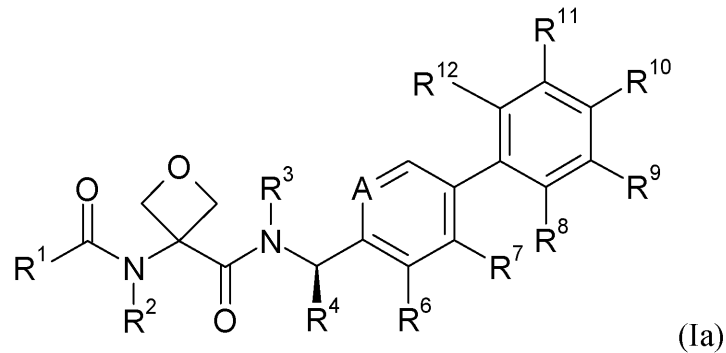
【0072】

本発明の具体的な実施形態は、AがNである本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0073】

本発明の更なる実施形態は、式(Ia)

【化2】



10

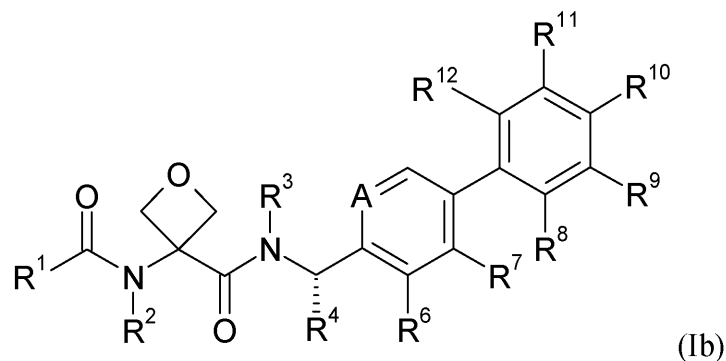
20

で表される本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0074】

また、本発明の更なる実施形態は、式(Ib)

【化3】



30

で表される本明細書に記載する式(I)に係る化合物である。

【0075】

本明細書に記載する式(I)で表される化合物の具体例は、以下の化合物及びこれらの薬学的に許容しうる塩から選択される：

40

3 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - {5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチル) - アミド；

3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - {5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチル) - アミド；

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - {5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル]

50

- 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - ((R) - 1 - { [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキシタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキシタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - ((R) - 1 - { [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピオニルアミノ) - オキシタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキシタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキシタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキシタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキシタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

;

10

20

30

40

50

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

10

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

20

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

ピリダジン - 4 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

30

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

5 - アミノ - N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - ニコチンアミド ;

40

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - ニコチンアミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

50

) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド。

【 0 0 7 6 】

本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の更なる具体例は、以下の化合物及びこれらの薬学的に許容しうる塩から選択される :

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル)

10

20

30

40

50

- フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド ;

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド。

【 0 0 7 7 】

本明細書に記載する式 (I) で表される化合物の製造方法は、本発明の目的である。

【 0 0 7 8 】

本発明の式 (I) で表される化合物の調製は、連続合成経路又は収束合成経路で行ってよい。本発明の合成を以下の一般的スキームに示す。反応及び得られる生成物の精製を実施するために必要な技術は、当業者に公知である。反応中に鏡像異性体又はジアステレオマーの混合物が生成された場合、これら鏡像異性体又はジアステレオマーは、本明細書に記載する方法、あるいは例えば、キラルクロマトグラフィー又は結晶化等の当業者に公知の方法によって分離することができる。以下の方法の説明において用いられる置換基及び指数は、本明細書に記載する意味を有する。

【 0 0 7 9 】

本明細書では以下の略語を使用する：

B O P = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

B O P - C l = ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィンクロリド

D C C = N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C M = ジクロロメタン

D I C = N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = N , N - ジメチルピリジン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C I = 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド

10

20

30

40

50

EtOAc = 酢酸エチル

HATU = O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラ
メチルロニウムヘキサフルオロホスフェート

HOBt = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

MeOH = メタノール

pTsoH = p - トルエンスルホン酸

PyBop = (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘ
キサフルオロホスフェート

TBAF = テトラブチルアンモニウムフルオリド

TBSTf = tert - ブチルジメチルシリルトリフラート

TBTU = 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメ
チルロニウムテトラフルオロボレート

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

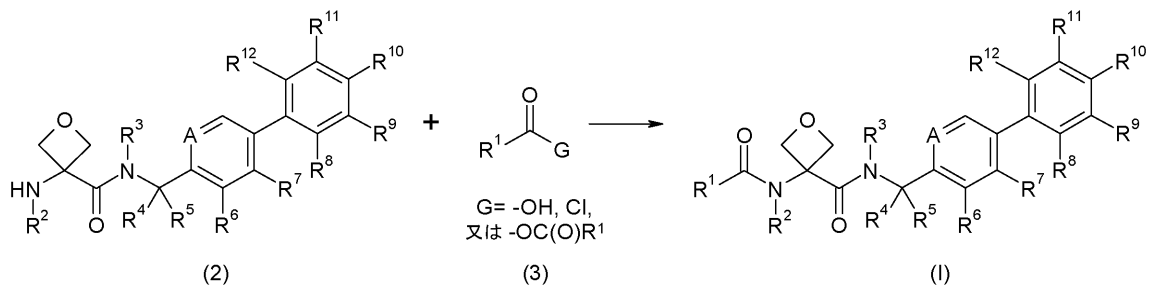
【 0 0 8 0 】

式 (I) で表される化合物は、一般式 (3) で表される化合物と、一般式 (2) で表さ
れる化合物のアミン誘導体とを反応させることによって、スキーム 1 に示す通り調製する
ことができる。

【 0 0 8 1 】

【 化 4 】

スキーム 1



【 0 0 8 2 】

式 (3) (式中、G は - OH である) で表されるカルボン酸を使用する場合、場合によ
り TEA 又は DIPEA 等の塩基の存在下で、EDCI / HOBT、HATU、TBTU
、BOP - Cl、BOP、PyBop、DIC / HOBT 又は DCC / HOBT 等のカッ
プリング試薬を使用して、標準的な方法を用いてこのアミドカップリング工程を実施する
ことができる。あるいは、このアミドカップリング工程は、TEA、DIPEA、又はピ
リジン等の塩基の存在下で、式 (3) (式中、G は Cl である) で表される酸塩化物又は
式 (3) (式中、G は - OC (O) R¹ である) で表される無水物を用いて実施してもよ
い。一般式 (3) で表されるカルボン酸、酸塩化物又は無水物は、市販されているか、又
は当技術分野において周知の標準的な化学転換を用いて市販の試薬から調製すること
ができる。

【 0 0 8 3 】

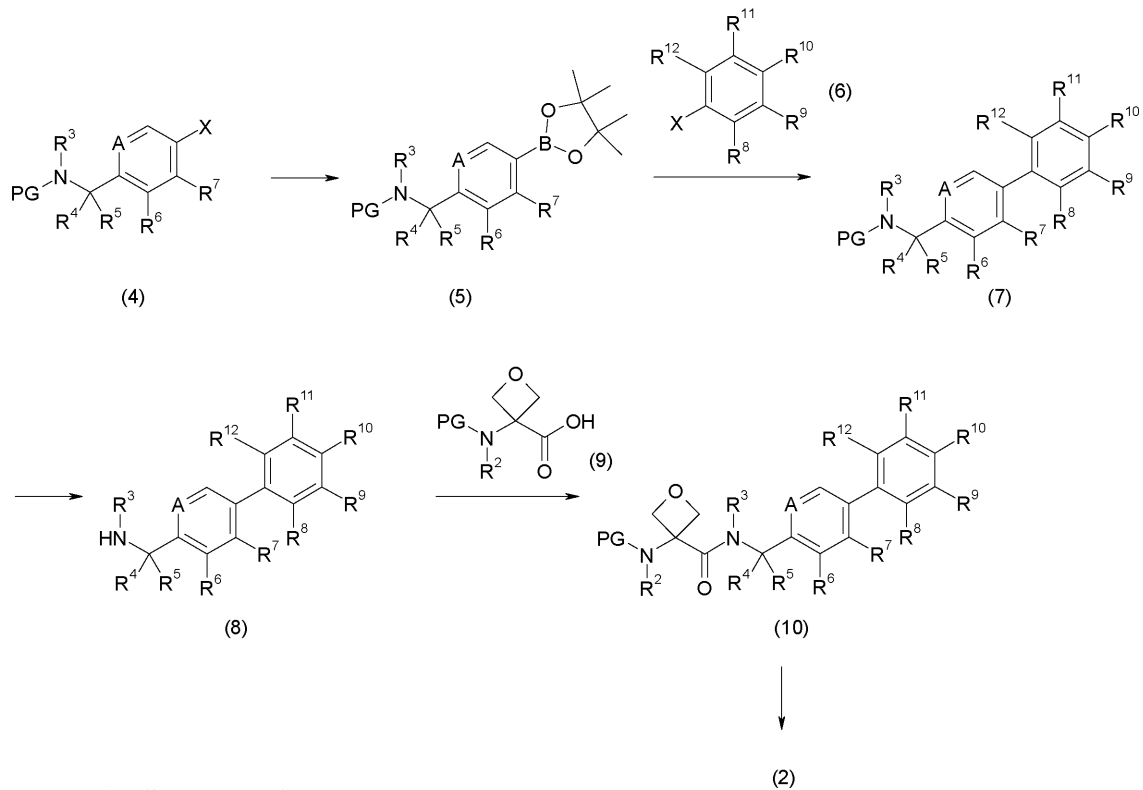
一般式 (2) で表されるアミンは、スキーム 2 に概説する通り調製することができる。
DMF 又は DMSO 等の極性の非プロトン性溶媒中にて、パラジウム触媒及び酢酸カリウ
ムの存在下で、ビス (ピナコラト) ジボロンを使用して、式 (4) (式中、X は、ハロゲ
ン、特にブロモ又はヨードであり、PG は、Boc 又はアセチル等の保護基である) で表
される適切な保護されているアミン誘導体を式 (5) で表されるハウ素エステル誘導体に

変換することができる。トリ - o - トリル - ホスフィン又はテトラキス (トリフェニルホスフィンパラジウム (0) と炭酸カリウム等の塩基との存在下で、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) クロリド (DCMとの1:1錯体)、酢酸パラジウム (II) 等のパラジウム触媒を使用して、鈴木反応条件を用いて、式 (5) で表されるホウ素エステル誘導体を式 (6) (式中、Xは、ハロゲン、特にブromo又はヨードである) で表されるハロゲン化アリールとカップリングさせることによって、式 (7) で表されるビアリール誘導体を得ることができる。

【0084】

【化5】

スキーム 2



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。
PGは、例えば、Boc又はFmoc保護基である。

【0085】

保護基の性質によって、式 (7) で表される誘導体は、適切な標準条件、例えば HCl 又は TFA 等の試薬を使用する酸性条件下での加水分解を使用して脱保護することができる。場合により TEA 又は DIPEA 等の塩基の存在下にて、EDCI / HOBT、HATU、TBTU、BOP-Cl、BOP、PyBop、DIC / HOBT 又は DCC / HOBT 等のカップリング試薬を使用して、式 (9) (式中、PGは、Fmoc 又は Boc 等の保護基である) で表される適切な保護されているアミノ - オキサタン - カルボン酸誘導体と反応させることによって、式 (8) で表されるアミン誘導体を式 (10) で表される誘導体に変換することができる。当業者に周知の標準的な方法を用いて、式 (10) で表される誘導体を式 (2) で表されるアミンの誘導体に変換することができる。例えば、式 (10) で表される誘導体における PG が Fmoc 基である場合、ピペリジン、モルホリン又はアンモニア等の塩基を使用してこれを除去することができる。式 (10) で表される誘導体における PG が Boc 基である場合、第 1 の段階においては TBSOTf を使用し、第 2 の段階においては TBAF を使用する 2 段階手順を使用して、これを切断することができる。

【0086】

10

20

30

40

50

T E A 等の塩基の存在下で、試薬 $R^2 - I$ 又は $R^2 - Br$ を用いて N - アルキル化することによって、式 (2) (式中、 R^2 は水素である) で表される一級アミン誘導体から、式 (2) (式中、 R^2 はアルキル又はシクロアルキルである) で表される二級アミン誘導体を合成することができる。

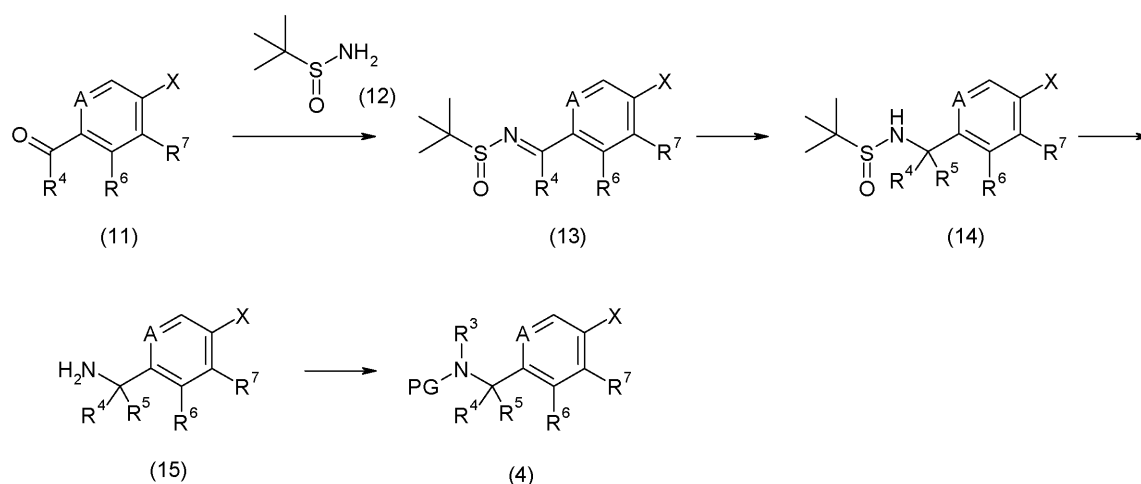
【 0 0 8 7 】

一般式 (4) (式中、 X は、ハロゲン、特にプロモ又はヨードであり、 P G は、適切な保護基である) で表される化合物は、市販されているか、又は当技術分野において周知の標準的な化学転換を用いて市販の試薬から調製することができる。一般式 (4) で表されるこれらアミンは、スキーム 3 ~ 5 に示す通り調製することができる。

【 0 0 8 8 】

【 化 6 】

スキーム 3



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。
PGは、例えば、Boc保護基である。

【 0 0 8 9 】

スキーム 3 は、式 (4) (式中、 R^3 は水素であり、 P G は B o c 保護基であり、 X はハロゲン、特にプロモ (bromone) 又はヨードである) で表される B o c 保護された一級アミンの合成について概説する。 D C M 等の溶媒中にて、触媒量の p T s O H 等の酸と過剰の硫酸マグネシウム等の乾燥剤との存在下で、式 (1 1) で表されるカルボニル化合物を、 (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド、 (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド又はラセミ体の 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドのいずれか (1 2) と反応させて、式 (1 3) で表される化合物を得ることができる。一般式 $R^5 M g X$ ($X = C l, B r, I$) で表されるグリニャール試薬又は有機リチウム試薬 $R^5 L i$ と反応させることによって、式 (1 3) で表される誘導体を式 (1 4) で表されるスルフィンアミドに変換することができる。 H C l 等の酸を用いてスルホンアミド部分を酸加水分解し、次いで、 T E A の存在下でジ - tert - ブチルジカーボネートを用いて式 (1 5) で表される化合物に B o c 保護基を導入することによって、式 (1 4) で表される化合物から式 (4) (式中、 R^3 は水素であり、 P G は B o c 保護基であり、 X は、ハロゲン、特にプロモ又はヨードである) で表される誘導体を合成することができる。また、 T E A 等の塩基の存在下で、試薬 $R^3 - I$ 又は $R^3 - Br$ を用いて N - アルキル化することによって、式 (1 5) で表される一級アミン誘導体を式 (1 6) で表される二級アミンに変換することもできる。 B o c 等の保護基を誘導体 (1 6) に導入することによって、式 (4) (式中、 R^3 はアルキル又はシクロアルキルである) で表される化合物が得られる (スキーム 4) 。

【 0 0 9 0 】

10

20

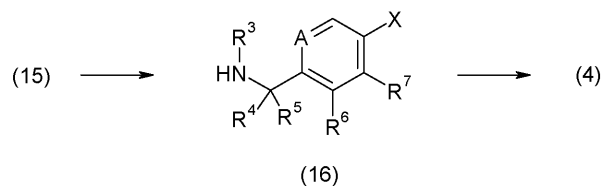
30

40

50

【化7】

スキーム4



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。

10

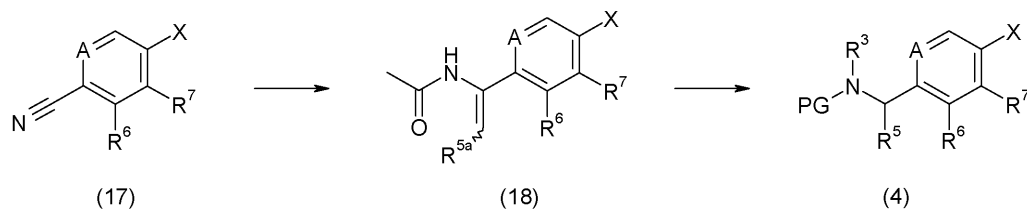
【0091】

あるいは、式(4) (式中、 R^4 は水素であり、PGはアセチル保護基であり、Xはハロゲン、特にプロモ又はヨードである)で表されるアミンは、スキーム5に示す通り調製することができる。

【0092】

【化8】

スキーム5



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。
PGは、例えば、Boc保護基である。

20

【0093】

最初に、好ましくは低温におけるグリニヤール試薬 $R^5 Mg X$ (式中、XはCl、Br、又はIであり、 $R^5 = CH_2 R^{5a}$ である)との反応及び次に無水酢酸との反応からなる、式(17)で表されるニトリルの段階的反応により、式(4) (式中、 R^3 及び R^4 は、水素であり、PGは、アセチル保護基である)で表される誘導体に水素化することができる式(18)で表されるエナミドが得られる。必要に応じて、 $Rh(COD)_2 [BF_4]$ とTangphos、DiPAMP又はEtDuphosとの組合せ等のロジウム及びキラルホスフィンリガンドからなる触媒を用いて、エナンチオ選択的方式でこの水素化反応を行うことができる。

30

【0094】

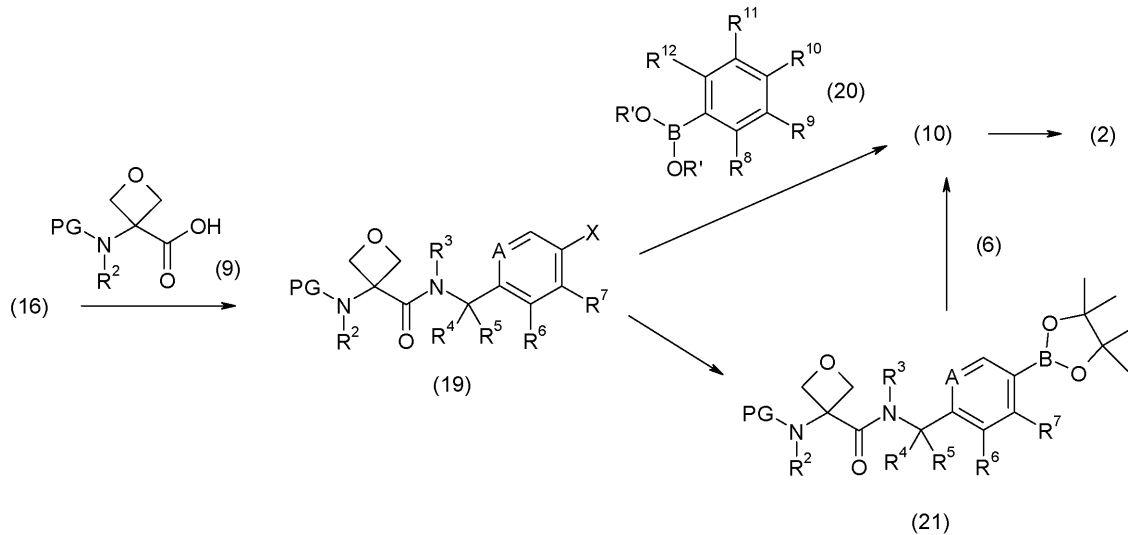
式(2)で表されるアミン誘導体を組み立てる別の方法をスキーム6に概説する。

【0095】

40

【化 9】

スキーム 6



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。
PGは、例えば、Boc又はFmoc保護基である。

【0096】

場合によりTEA又はDIPEA等の塩基の存在下にて、EDCI/HOBT、HATU、TBTU、BOP-Cl、BOP、PyBop、DIC/HOBT又はDCC/HOBT等のカップリング試薬を使用して、式(16)で表される誘導体を式(9)(式中、PGは保護基である)で表される適切な保護されているアミノ-オキサタン-カルボン酸誘導体と反応させることによって、式(19)で表されるアミドが得られる。同様に、式(19)(式中、R³はHである)で表されるアミドは、式(15)で表される化合物と式(9)で表される化合物との反応によって得ることができる。トリ-*o*-トリル-ホスフィン又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と炭酸カリウム等の塩基との存在下で、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド(DCMとの1:1錯体)、酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒を使用して、鈴木反応条件を用いて、式(20)(式中、R'は水素又はアルキルである)で表されるアールボロン酸又はアールボロン酸エステル誘導体と反応させることによって、式(19)で表される化合物を式(10)で表される化合物に変換することができる。あるいは、DMF又はDMSO等の極性の非プロトン性溶媒中にて、パラジウム触媒及び酢酸カリウムの存在下で、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して、式(19)で表される化合物を式(21)で表されるホウ素エステル誘導体に変換することができる。上記の通り鈴木反応条件を用いて式(6)で表されるハロゲン化アールと反応させることによって、式(21)で表されるこれらホウ素エステル誘導体から式(10)で表される誘導体を合成することができる。スキーム(2)に記載の通り、式(10)で表される誘導体を式(2)で表されるアミンに変換することができる。

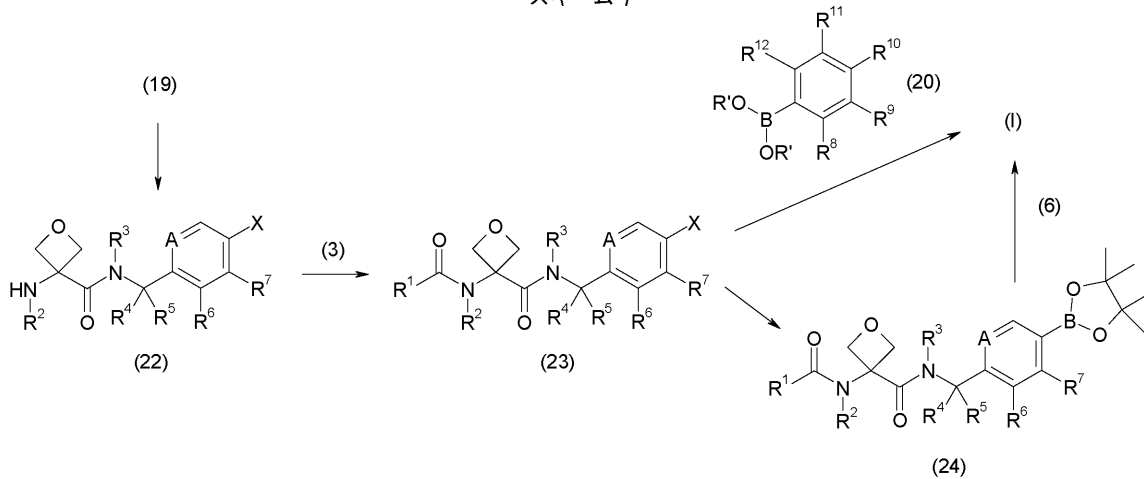
【0097】

また、式(I)で表される化合物は、スキーム7に示す通り調製することもできる。

【0098】

【化 1 0】

スキーム 7



Xは、ハロゲン、特にBr又はIである。

【 0 0 9 9】

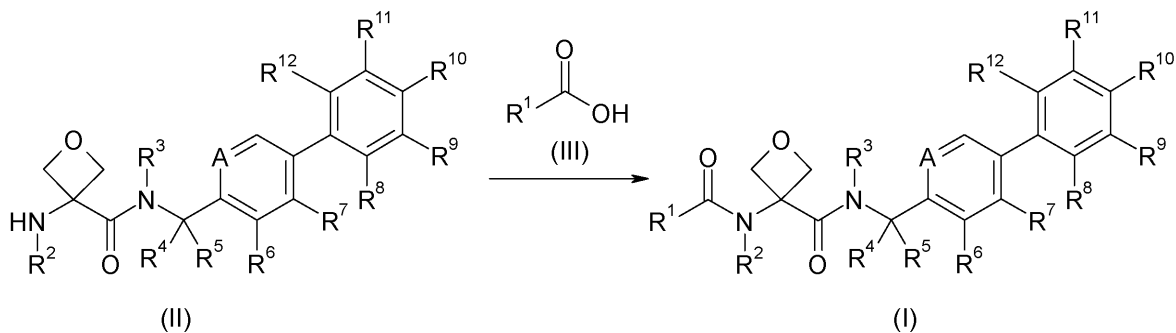
当業者に周知の標準的な方法を用いて、そして、スキーム 2 に記載の通り窒素保護基を除去することによって、式 (1 9) で表される化合物から式 (2 2) で表されるアミン誘導体を得ることができる。式 (2 2) で表されるアミンと式 (3) で表される酸誘導体とを反応させることによって、式 (2 3) で表される化合物が得られる。酸誘導体の性質に依存する適切な反応条件は、スキーム 1 について上記した通りである。式 (2 0) で表されるボロン酸誘導体と反応させることによって直接、又は式 (2 4) で表されるホウ素エステル誘導体を介し、次いで、式 (6) で表されるハロゲン化アリールと反応させることによって段階的に、式 (2 3) で表される化合物から式 (I) で表される化合物を合成するための反応条件は、スキーム 6 に記載した通りである。

【 0 1 0 0】

また、本発明の実施形態は、式 (III) で表される化合物の存在下で式 (II) で表される化合物を反応させることを含む、上に定義した式 (I) で表される化合物を調製する方法である；

【 0 1 0 1】

【化 1 1】



【 0 1 0 2】

具体的には、カップリング剤、特に E D C I 及び H O B T の存在下で、塩基の存在下又は非存在下で、特にトリエチルアミンの存在下で、溶媒、特に DMF 中にて、R T と還元との間に含まれる温度で、式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 及び R¹² は、本明細書に定義する通りである。

【 0 1 0 3】

具体的な中間体は、以下から選択される：



- フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;
- { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;
- { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;
- N - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アセトアミド ;
- N - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アセトアミド ;
- N - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アセトアミド ;
- 4 ' - ((R) - 1 - アミノ - エチル) - 3 - クロロ - 3 ' - フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルアミン ;
- (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルアミン ;
- (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルアミン ;
- (R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン ;
- (R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン ;
- (R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン ;
- 3 - クロロ - 4 ' - ((R) - 1 - { [3 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - 3 ' - フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル ;
- (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル ;
- (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル ;
- [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル ; 及び
- [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2

、 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル。

【 0 1 0 4 】

本発明の更なる目的は、上記方法のうちの任意の 1 つに従って製造する本明細書に記載する式 (I) に係る化合物を含む。

【 0 1 0 5 】

また、本発明の目的は、治療活性物質として使用するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物である。

【 0 1 0 6 】

同様に、本発明の目的は、本明細書に記載する式 (I) に係る化合物と治療上不活性の担体とを含む医薬組成物である。

【 0 1 0 7 】

また、本発明の目的は、ブラジキニン受容体経路の刺激によって媒介される障害によって引起される疾病を治療又は予防するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 1 0 8 】

また、本発明は、糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、A N C A 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び I g A 腎炎を治療又は予防するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物の使用に関する。

【 0 1 0 9 】

また、本発明の実施形態は、糸球体腎炎を治療又は予防するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 1 1 0 】

また、本発明は、糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、A N C A 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び I g A 腎炎を治療又は予防する医薬を調製するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物の使用に関する。

【 0 1 1 1 】

また、本発明の実施形態は、糸球体腎炎を治療又は予防する医薬を調製するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物の使用である。

【 0 1 1 2 】

本発明の特定の実施形態は、糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、A N C A 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び I g A 腎炎を治療又は予防するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物である。

【 0 1 1 3 】

また、本発明の特定の実施形態は、糸球体腎炎を治療又は予防するための本明細書に記載する式 (I) に係る化合物である。

【 0 1 1 4 】

また、本発明の目的は、糸球体腎炎、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病性腎症、A N C A 関連半月形糸球体腎炎、ループス腎炎及び I g A 腎炎を治療又は予防するための方法であって、有効量の本明細書に記載する式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

【 0 1 1 5 】

また、本発明の実施形態は、糸球体腎炎を治療又は予防するための方法であって、有効量の本明細書に記載する式 (I) に係る化合物を投与することを含む方法である。

【 0 1 1 6 】

アッセイ手順

受容体結合アッセイ

ブラジキニン - 1 受容体を過剰発現している C H O - K 1 細胞に由来する細胞膜を用いて結合アッセイを行った。

10

20

30

40

50

【0117】

結合のために、6 nMのカリジン (Des Arg¹⁰, Leu⁹)、[3, 4-プロリル-3, 4-³H(N)] (PerkinElmer、1.85 ~ 4.44 TBq/mmol) と共に50 mMのTris (pH 7.4)、5 mMのMgCl₂中、様々な濃度のブラジキニン-1受容体アンタゴニスト化合物を、約1 fmolのブラジキニン-1受容体を含む膜タンパク質40 μgに添加し、そして、27 °Cで15分間インキュベートした。非特異的結合を測定するために、10 μMのLys-(Des Arg⁹)-ブラジキニン (Bachem) を添加した。GF/B (グラスファイバーフィルター; PerkinElmer) プレートを通して膜を回収し、0.5%のポリエチレンイミンで平衡化し、2時間50 °Cで風乾させた。トップカウンター (NXT Packard) で計数することによって放射活性を測定した。特異的結合は、全結合から非特異的結合を減じたものとして定義され、典型的に、全結合の約90 ~ 95%を表す。アンタゴニスト活性は、K_i: 放射性リガンドの濃度に対して補正された特異的結合を50%阻害するために必要な阻害剤濃度として表される。

10

【0118】

カルシウム動員アッセイ

ヒトブラジキニン1受容体を安定的に過剰発現しているGeneBLAzer (登録商標) ブラジキニン(B1)-NFAT-bla CHO-K1細胞 (Invitrogen製) を、10%の透析されたFBS、1%のNEAA (非必須アミノ酸)、1%のペニシリン/ストレプトマイシン、1%のG418及び0.1 mg/mLのゼオシンを添加したDMEM (高グルコース) において培養した。

20

【0119】

アッセイのために、5% CO₂で37 °Cにて384ウェルの黒色の透明な平坦底部ポリスチレンプレート (Costar) 中で細胞を一晩増殖させた。DMEM、20 mMのHepes、2.5 mMのプロベネシド、0.1%のBSA (DMEMアッセイバッファ) で洗浄した後、30 °Cで2時間、同じDMEMアッセイバッファ中4 μMのFluo-4を細胞に負荷 (添加) した。過剰の色素を除去し、細胞をDMEMアッセイバッファで洗浄した。様々な濃度の試験化合物を含むか又は含まないDMEMアッセイバッファ/0.5% DMSOを用いて384ウェル化合物プレートを調製した。通常、アゴニスト及びアンタゴニスト活性に関して化合物を試験した。

【0120】

アッセイプレートに試験化合物を添加し、そして、FLIPR (励起488 nM; 放射510 ~ 570 nM; Molecular Devices) を用いて80秒間蛍光としてアゴニスト活性をモニタした。30 °Cで20 ~ 30分間インキュベートした後、20 nMのMCP-1 (R&D; Roche) を添加し、再度80秒間蛍光を更にモニタした。曝露前の基底蛍光を減じたアゴニスト曝露後の最大蛍光として、細胞内のカルシウム増加を報告する。特異的なカルシウムの増加を50%阻害するために必要な阻害剤濃度としてアンタゴニスト活性を示す。

30

【0121】

【表 1】

実施例	B1R 結合 Ki [μM]	Ca 動員 IC50 [μM]
1	0.0026	0.0003
2	0.0119	0.0012
3	0.0024	0.0004
4	0.0025	0.0002
5	0.0011	0.0001
6	0.0065	0.0022
7	0.0016	0.0001
8	0.0053	0.0004
9	0.0051	0.0011

実施例	B1R 結合 Ki [μM]	Ca 動員 IC50 [μM]
10	0.0047	0.0033
11	0.0026	0.0008
12	0.0008	0.0001
13	0.001	0.00004
14	0.0014	0.0002
15	0.0011	0.0001
16	0.0016	0.0004
17	0.025	0.0266
18	0.003	0.0011

10

20

30

実施例	B1R 結合 Ki [μM]	Ca 動員 IC ₅₀ [μM]
19	0.0051	0.0012
20	0.0016	0.0004
21	0.0043	0.001
22	0.0017	0.0005
23	0.001	0.0001
24	0.0012	0.0001
25	0.001	0.0004
26	0.503	0.4902
27	0.0826	0.1074
28	0.0014	0.0001
29	0.0141	0.0094
30	0.0013	0.0002
31	0.0006	<0.000032
32	0.0023	0.0002

実施例	B1R 結合 Ki [μM]	Ca 動員 IC ₅₀ [μM]
33	0.0199	0.0053
34	0.0022	0.0004
35	0.0033	0.0003
36	0.0012	0.0002
37	0.0035	0.0004
38	0.0043	0.0006
39	0.0087	0.0039
40	0.0011	0.0001
41	0.0071	0.0036
42	0.119	0.2009
43	0.0014	0.0001
44	0.0011	0.0001

10

20

30

40

50

【0122】

本明細書に記載する式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩又はエステルは、0.000001 μM ~1000 μM のIC₅₀値を有し、特定の化合物は、0.000005 μM ~500 μM のIC₅₀値を有し、更に特定の化合物は、0.00005 μM ~5 μM のIC₅₀値を有する。本明細書に記載する式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩又はエステルは、0.0000001 μM ~1000 μM のKi値を有し、特定の化合物は、0.0000005 μM ~500 μM のIC₅₀値を有し、更に特定の化合物は、0.000005 μM ~50 μM のIC₅₀値を有する。これら結果は、前述の結合及び/又はカルシウム動員アッセイを用いることによって得られた。

【0123】

式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、(例えば、医薬調製物の

形態で) 医薬として使用することができる。医薬調製物は、内用され得、例えば、(例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質及び軟質のゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で) 経口的に、(例えば鼻内スプレー剤の形態で) 経鼻的に、又は(例えば坐剤の形態で) 直腸内に投与してよい。しかし、(例えば注射液の形態で) 筋肉内又は静脈内等、非経口的に投与してもよい。

【0124】

式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセル剤を製造するための薬学的に不活性である無機又は有機の佐剤を用いて加工してよい。例えば、錠剤、糖衣錠及び硬質ゼラチンカプセル剤用の佐剤として、ラクトース、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を使用することができる。

10

【0125】

軟質ゼラチンカプセル剤に適する佐剤は、例えば、植物油、ろう、脂肪、半固形物質、及び液体ポリオール等である。

【0126】

液剤及びシロップ剤の製造に適する佐剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0127】

注射液剤に適する佐剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

20

【0128】

坐剤に適する佐剤は、例えば、天然油又は硬化油、ろう、脂肪、半固体又は液体のポリオール等である。

【0129】

更に、医薬調製物は、保存剤、可溶化剤、増粘物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、バッファ、マスキング剤、又は酸化防止剤を含有してよい。また、他の治療上有益な物質を更に含有してもよい。

【0130】

投与量は広い範囲内で変動してよく、無論、各特定の場合における個々の要件に適合されるであろう。一般的に、経口投与の場合には、例えば、同量からなってよい、好ましくは1~3回の個々の投与に分割される、体重1kg当たり約0.1mg~20mg、好ましくは、体重1kg当たり約0.5mg~4mg(例えば、1人当たり約300mg)の日用量が適切であるはずである。しかし、これが指示されることが示された場合、本明細書に記載する上限を超えてもよいことは明らかであろう。

30

【0131】

本発明によれば、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、例えば、内臓痛(膵臓炎、間質性膀胱炎、腎仙痛、前立腺炎、慢性骨盤痛等)、神経因性疼痛(疱疹後神経痛、急性带状疱疹痛、神経損傷、ダイニアス(dynias)(例えば、外陰部痛、幻肢痛、神経根ひきぬき損傷、神経根障害、疼痛性外傷性モノニューロパシー、疼痛性エントラップメントニューロパシー、手根管症候群、尺骨ニューロパシー、足根管症候群、疼痛症糖尿病性ニューロパシー、疼痛性多発性ニューロパシー、三叉神経痛)等)、中枢性疼痛症候群(潜在的に、卒中、多発性硬化症、脊髄損傷を含むがこれらに限定されない神経系の任意のレベルの実質的に任意の病変によって引き起こされる)、及び術後疼痛症候群(例えば、乳房切除術後症候群及び開胸術後症候群、断端痛)、硬骨及び関節痛(変形性関節症)、脊椎痛(例えば急性及び慢性の腰痛、頸痛、脊椎管狭窄症)、肩痛、反復運動痛、歯痛、咽喉痛、癌性疼痛、筋膜痛(筋損傷、線維筋痛症)術後、手術時の疼痛及び先制鎮痛(一般外科的、整形外科的、及び産婦人科を含むが、これらに限定されない)、慢性疼痛、月経困難症(原発性及び続発性)に加えて、狭心症に関連する疼痛及び様々な起原の炎症性疼痛(例えば、変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎及び痛風、強直性脊椎炎、滑液包炎)を含む疼痛を治療又は予防するために用

40

50

いることができる。

【0132】

更に、本明細書に記載する式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、また、過反応性気道を処置するため、そして、気道疾患に関連する炎症性事象(例えば、(アトピー性又は非アトピー性の)アレルギー喘息、ならびに運動誘発性気管支収縮、職業喘息、ウイルス又は細菌による喘息の悪化、他の非アレルギー性喘息及び「ゼイゼイ幼児症候群(wheezy-infant syndrome)」を含む喘息)を処置するために用いることができる。

【0133】

また、本明細書に記載する式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、気腫、成人型呼吸窮迫症候群、気管支炎、肺炎、アレルギー性鼻炎(季節性及び通年性)、及び血管運動神経性鼻炎を含む慢性閉塞性肺疾患を処置するために用いることができる。また、これらは、アルミニウム症、炭粉症、石綿肺、石粉症、ダチョウ肺塵症、鉄症、珪肺症、タバコ中毒症及び綿肺症(byssinosis)を含む塵肺症に対しても有効であり得る。

10

【0134】

別の実施形態では、本明細書に記載する式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、膵臓炎、腎炎、膀胱炎(間質性膀胱炎)、ブドウ膜炎、乾癬及び湿疹等の炎症性皮膚疾患、関節リウマチ及び熱傷、捻挫、又は骨折に関連する外傷に起因する浮腫、脳浮腫、脳炎、卒中及び血管浮腫を処置するために用いることもできる。

20

【0135】

また、本明細書に記載する式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及びエステルは、糸球体腎炎、ならびにヘノッホ-シェーンライン紫斑病性腎症(HSPN)及びANCA関連半月形糸球体腎炎を含む他の炎症性腎疾患を処置するために用いることもできる。これらは、肥満、糖尿病、糖尿病性血管症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜症、後毛細血管耐性又は膵島炎に関連する糖尿病の症状(例えば、高血糖症、利尿、タンパク尿、ならびに亜硝酸塩及びカリクレインの尿中排泄の増加)を処置するために用いることもできる。これらは、胃腸管又は子宮の痙攣を処置するための平滑筋弛緩薬として使用してもよい。更に、これらは、肝臓病、多発性硬化症、心血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、鬱血性心不全、心筋梗塞；神経変性疾患、例えば、パーキンソン病及びアルツハイマー病、癲癇、敗血症性ショック、例えば、抗血液量減少剤及び/又は抗血圧降下剤として、予防的及び急性の使用を含む群発性頭痛、片頭痛を含む頭痛、脳卒中、閉鎖頭部外傷、癌、敗血症、歯肉炎、骨粗鬆症、良性前立腺肥大症及び過活動膀胱に対して有効であり得る。これら疾患及び症状の動物モデルは、当技術分野において周知であり、そして、その潜在的な有用性について本発明の化合物を評価するのに適している場合がある。最後に、本発明の化合物は、研究ツール(インビボ及びインビトロ)としても有用である。

30

【0136】

本発明は、下記実施例によって例証されるが、これは本発明を限定するものではない。

40

【0137】

調製実施例が鏡像異性体の混合物として得られた場合、本明細書に記載する方法、あるいは、例えばキラルクロマトグラフィー又は結晶化等の当業者に公知の方法によって純粋な鏡像異性体を分離することができる。

【0138】

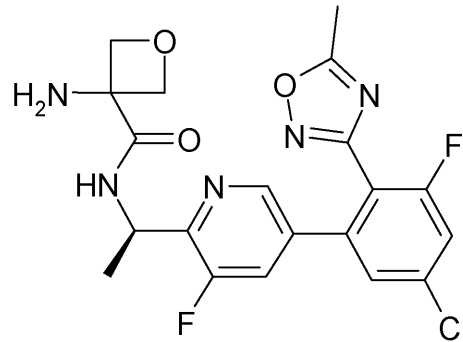
実施例

中間体1

3-アミノ-オキセタン-3-カルボン酸((R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチル)-アミド

50

【化 1 2】

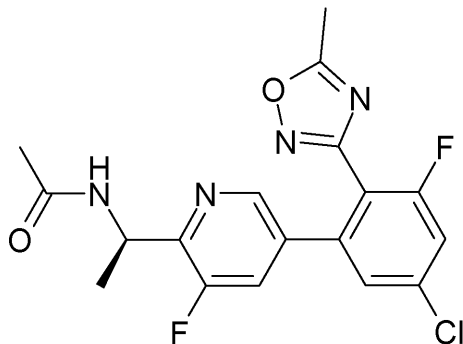


10

【 0 1 3 9】

工程 A : N - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アセトアミド

【化 1 3】



20

【 0 1 4 0】

封管内において DMSO (1 . 5 mL) 中の N - [(R) - 1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミド (2 0 0 mg、 0 . 7 6 6 mmol、 中間体 1 2)、酢酸カリウム (2 2 6 mg、 2 . 3 mmol) とビス (ピナコラト) ジボロン (2 5 3 mg、 0 . 9 9 6 mmol) との混合物に 1 0 分間アルゴン流を吹き込んだ。次いで、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) クロリドの DCM との 1 : 1 錯体 (3 1 . 3 mg、 0 . 0 3 8 3 mmol) を添加し、再度、反応混合物に 1 0 分間アルゴン流を吹き込んだ。次いで、前記管を密閉し、 1 . 5 時間かけて 9 0 °C まで加熱した。室温に冷却した後、炭酸カリウム (2 1 2 mg、 1 . 5 3 mmol)、水 (1 9 8 μL)、 3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール (2 4 6 mg、 0 . 8 4 3 mmol、 中間体 1 0) 及び更なる [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) クロリドの DCM との 1 : 1 錯体 (3 1 . 3 mg、 0 . 0 3 8 3 mmol) を添加し、そして、反応混合物を 3 時間かけて 8 0 °C まで加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そして、 EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして、蒸発させた。残った茶色のガム状物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘプタン / EtOAc 3 5 : 6 5 ~ 1 0 : 9 0) によって精製し、オフホワイトの泡状物 (2 0 0 mg、 6 6 %) として表題化合物を得た。MS: 393.1 [M+H]⁺.

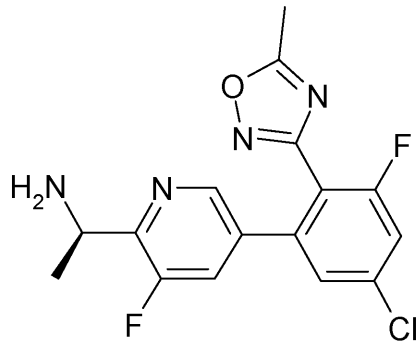
30

40

【 0 1 4 1】

工程 B : (R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン

【化 1 4】



10

【0 1 4 2】

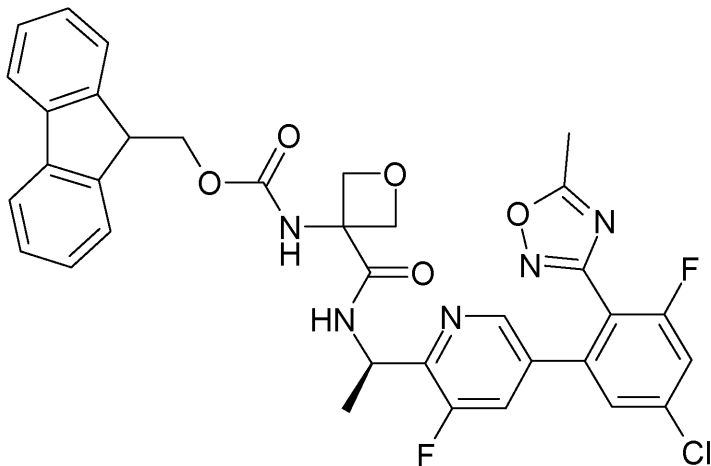
N - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アセトアミド (1 9 5 mg、0 . 4 9 6 mmol、工程 A) の 2 N H C l (2 . 5 mL、5 . 0 0 mmol) 懸濁液を一晩かけて 7 5 °C まで加熱した。無色の溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、そして、1 N N a O H を添加することによって pH を 1 2 に調整した。次いで、混合物を E t O A c で 3 回抽出し、そして、合わせた有機層をブライン (1 N N a O H を用いて pH を 1 2 に調整) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、蒸発させた。粗表題化合物 (1 6 7 mg、9 6 %、淡黄色のガム状物) を、更に精製することなく

20

【0 1 4 3】

工程 C : [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル

【化 1 5】



30

40

【0 1 4 4】

3 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 (7 7 . 4 mg、0 . 2 2 8 mmol、中間体 8) の無水 D M F (2 mL) 溶液に、室温の N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (4 8 . 1 mg、0 . 2 5 1 mmol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 8 . 4 mg、0 . 2 5 1 mmol) を添加した。得られた無色の溶液を 5 分間攪拌した後、(R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン (8 0 . 0 mg、0 . 2 2 8 mmol、工程 B) の無水 D M F (2 mL) 溶液を添加した。この混合物を 1 . 5 時間室温で攪拌した。次いで、水を添加し、飽和 N a H C O 3 溶液で pH を 7

50

に調整し、そして、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水で 3 回、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残った薄茶色の泡状物をクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/MeOH 98:2~95:5）によって精製し、オフホワイトの泡状物（150mg、98%）として表題化合物を得た。MS:672.3 [M+H]⁺。

【0145】

工程 D：3 - アミノ - オキセタン - 3 - カルボン酸（（R） - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - （5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル） - アミド

[3 - （（R） - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - （5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル） - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル（71.9mg、0.107mmol、工程 C）の DCM（5mL）溶液にピペリジン（0.5mL）を添加し、混合物を 1 時間室温で撹拌した。無色の溶液を高真空下で濃縮乾固させた。残った残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/MeOH 98:2~95:5）によって精製し、無色のガム状物（36mg、75%）として表題化合物を得た。MS:450.2 [M+H]⁺。

10

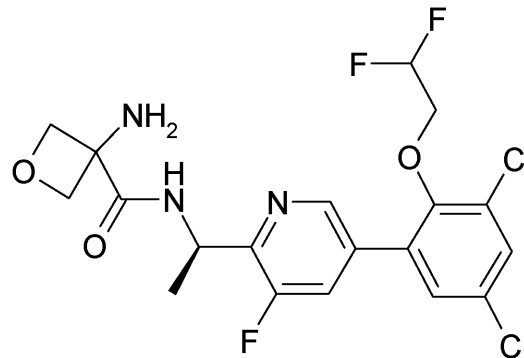
【0146】

中間体 2

3 - アミノ - オキセタン - 3 - カルボン酸（（R） - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - （2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル） - アミド

20

【化 16】



30

【0147】

（3 - （2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル） - 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾールの代わりに 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジクロロ - 2 - （2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ） - ベンゼン（中間体 9）を用いて）工程 A において N - （（R） - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - （2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル） - アセトアミド、工程 B において（R） - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - （2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルアミン、そして、工程 C において [3 - （（R） - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - （2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル） - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルを合成して、中間体 1 と同様に表題化合物を調製した。白色の泡状物。MS:464.1 [M+H]⁺。

40

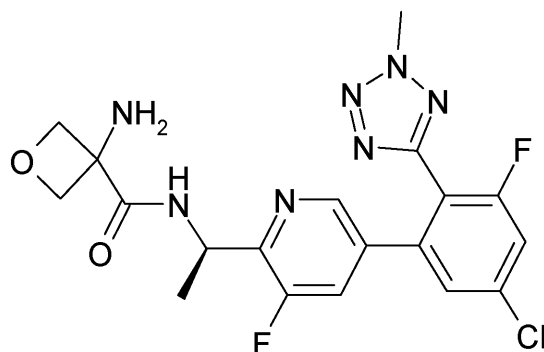
【0148】

中間体 3

3 - アミノ - オキセタン - 3 - カルボン酸（（R） - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - （2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル） - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル） - アミド

50

【化 17】



10

【0149】

(3-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾールの代わりに5-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール(中間体11)を用いて)工程AにおいてN-((R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチル)-アセトアミド、工程Bにおいて(R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルアミン、そして、工程Cにおいて[3-((R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルカルバモイル)-オキセタン-3-イル]-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを合成して、中間体1と同様に表題化合物を調製した。白色の固体。MS:450.2 [M+H]⁺。

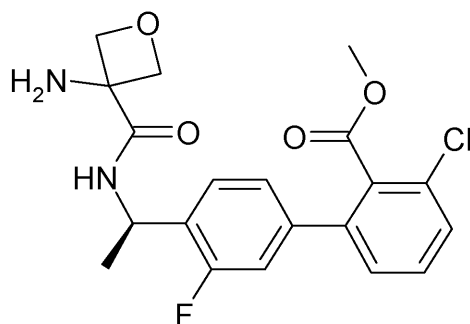
20

【0150】

中間体4

4'-{(R)-1-[(3-アミノ-オキセタン-3-カルボニル)-アミノ]-エチル}-3-クロロ-3'-フルオロ-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル

【化 18】



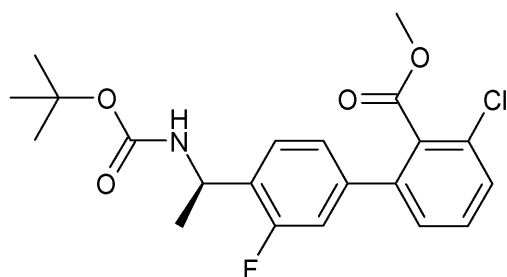
30

【0151】

工程A: 4'-((R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-3-クロロ-3'-フルオロ-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル

40

【化 19】



50

【0152】

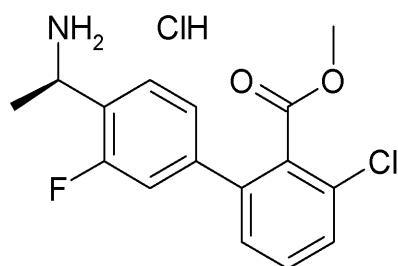
THF (20.0 mL) 及び水 (1.18 mL) 中の { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (600 mg、1.64 mmol、中間体 13)、メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエート (430 mg、1.72 mmol) [CAS 685892-23-3; 市販]、トリ - o - トリル - ホスファン (100 mg、329 μ mol)、炭酸カリウム (568 mg、4.11 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (18.4 mg、82.1 μ mol) の混合物を一晩室温で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残った残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / EtOAc 100 : 0 ~ 90 : 10) によって精製し、無色の油状物 (385 mg、58%) として表題化合物を得た。MS: 466.1 [M-H+OAc]⁻.

10

【0153】

工程 B : 4' - ((R) - 1 - アミノ - エチル) - 3 - クロロ - 3' - フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステルヒドロクロリド

【化20】



20

【0154】

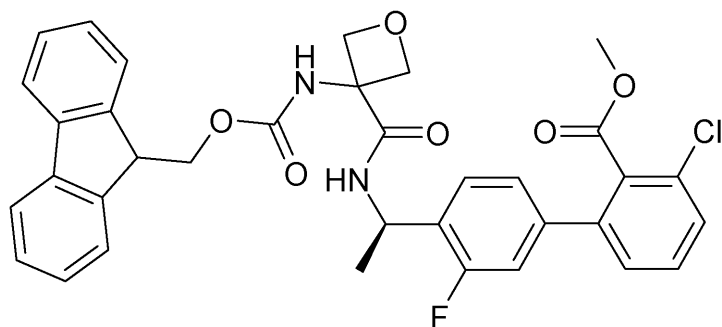
4' - ((R) - 1 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - 3 - クロロ - 3' - フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル (350 mg、858 μ mol、工程 A) を、HCl のジオキサン溶液 (4 N、4.29 mL、17.2 mmol) に添加し、反応混合物を 2 時間室温で撹拌した。前記反応混合物を蒸発乾固させ、そして、残った固体をヘプタン / EtOAc 2 : 1 を用いて 4 時間かけて粉碎した。濾過して、白色の固体 (217 mg、74%) として表題化合物を得た。MS: 308.2 [M+H]⁺.

30

【0155】

工程 C : 3 - クロロ - 4' - ((R) - 1 - { [3 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - 3' - フルオロ - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化21】



40

【0156】

3 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 (207 mg、610 μ mol、中間体 8) の無水 DMF (2.11 mL) 溶液に、室温で、N - (3 - ジメチルアミノプロピル - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (129 mg、671 μ mol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (103 mg、

50

671 μmol) を添加した。無色の溶液を10分間撹拌した後、4'-((R)-1-アミノ-エチル)-3-クロロ-3'-フルオロ-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステルヒドロクロリド(210mg、610 μmol)及びトリエチルアミン(61.7mg、85.0 μL 、610 μmol)の無水DMF(2.11mL)溶液を添加した。添加後、茶色の溶液を一晩室温で撹拌した。次いで、水を添加し、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって混合物のpHを7に調整した。前記混合物をEtOAcで3回抽出し、そして、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残った残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH 99:1~95:5)によって精製し、白色の固体(312mg、81%)として表題化合物を得た。MS:629.3 [M+H]⁺.

10

【0157】

工程D: 4'-{(R)-1-[(3-アミノ-オキセタン-3-カルボニル)-アミノ]-エチル}-3-クロロ-3'-フルオロ-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル

3-クロロ-4'-((R)-1-{[3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-オキセタン-3-カルボニル]-アミノ}-エチル)-3'-フルオロ-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル(100mg、159 μmol 、工程C)の無水DMF(1.8mL)溶液に、ピペリジン(0.2mL)を添加し、そして、溶液を2時間室温で撹拌した。茶色の溶液を高真空下で濃縮乾固させた。残った残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH 98:2)によって精製し、白色の固体(60mg、92%)として表題化合物を得た。MS:407.2 [M+H]⁺.

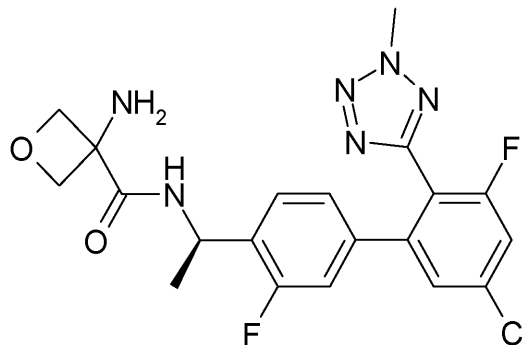
20

【0158】

中間体5

3-アミノ-オキセタン-3-カルボン酸{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イル]-エチル}-アミド

【化22】



30

【0159】

{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを合成するために工程Aにおいて改変手順を用いて中間体4と同様に表題化合物を調製した:

40

【0160】

DMSO(12.00mL)及び水(1.2mL)中の{(R)-1-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(600mg、1.64mmol、中間体13)、5-(2-プロモ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール(479mg、1.64mmol、中間体11)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリドのDCMとの1:1錯体(67.1mg、82.1 μmol)と炭酸カリウム(613mg、4.44mmol)との混合物を4時間かけて80

50

まで加熱し、次いで、一晚室温で撹拌した。水を添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残った茶色の油状物をクロマトグラフィー（シリカゲル；ヘプタン/EtOAc 1:1~1:2）によって精製し、白色の固体（312mg、42%）として表題化合物を得た。MS:450.2 [M+H]⁺.

【0161】

工程Bにおいて(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチルアミン、そして、工程Cにおいて(3-{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチルカルバモイル}-オキセタン-3-イル)-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを合成することによって調製を続けた。

10

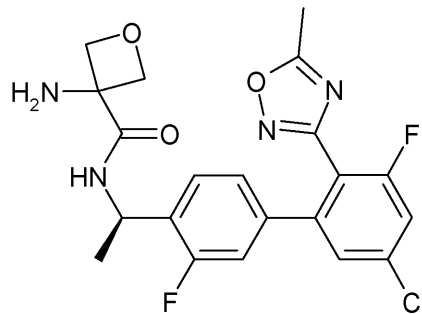
白色の固体。MS:449.2 [M+H]⁺.

【0162】

中間体6

3-アミノ-オキセタン-3-カルボン酸{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチル}-アミド

【化23】



20

【0163】

(5-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾールの代わりに3-(2-ブromo-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール(中間体10)を用いて)工程Aにおいて{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル、工程Bにおいて(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチルアミン、そして、工程Cにおいて(3-{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチルカルバモイル}-オキセタン-3-イル)-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを合成して、中間体5と同様に表題化合物を調製した。白色の泡状物。MS:449.1;[M+H]⁺.

30

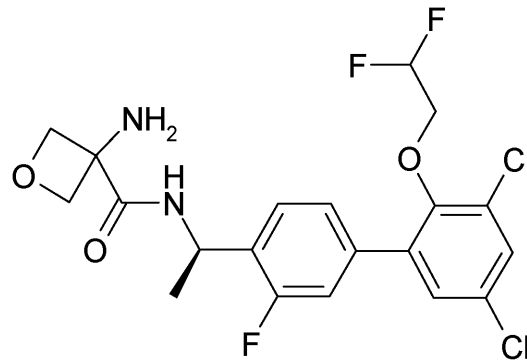
40

【0164】

中間体7

3-アミノ-オキセタン-3-カルボン酸{(R)-1-[3',5'-ジクロロ-2'-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-3-フルオロ-ピフェニル-4-イル]-エチル}-アミド

【化 2 4】



10

【0165】

(メチル 2 - ブロモ - 6 - クロロベンゾエートの代わりに 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - ベンゼン (中間体 9) を用いて) 工程 A において { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル、工程 B において (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルアミン、そして、工程 C において (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステルを合成して

20

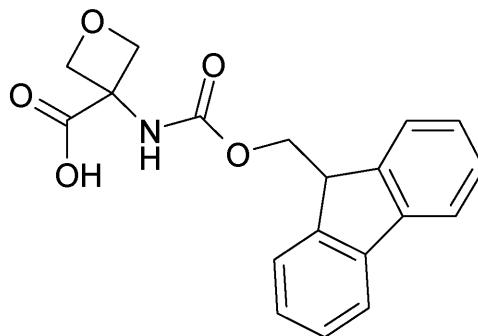
中間体 4 と同様に表題化合物を調製した。無色の油状物。MS:463.1; [M+H]⁺。

【0166】

中間体 8

3 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸

【化 2 5】



30

【0167】

(9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルカーボネート (3 . 2 g 、 9 . 5 mmol) のジオキサン (3 0 mL) 溶液を、 3 - アミノ - オキセタン - 3 - カルボン酸 (1 . 1 7 g 、 1 0 mmol) [CAS 138650-24-5 ; Synlett 1991 , 783-784] 及び炭酸カリウム (2 . 7 6 g 、 2 0 . 0 mmol) の水 (3 0 mL) 溶液に添加した。淡黄色の不透明な溶液を 7 5 分間室温で撹拌した。その時間中に、白色の固体が沈殿した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。前記白色の固体は溶解しなかったため、水層中で維持し、これを 1 N H C l を添加することによって pH 2 まで酸性化し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた E t O A c 層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O₄ で乾燥させ、蒸発させた。

40

【0168】

粗表題化合物を白色の固体として得、更に精製することなく用いた。

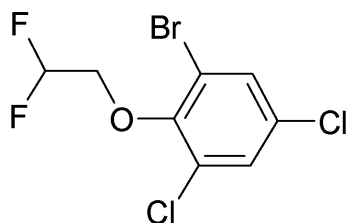
【0169】

50

中間体 9

1 - ブロモ - 3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - ベンゼン

【化 2 6】

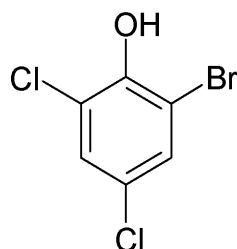


10

【 0 1 7 0】

工程 A : 2 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - フェノール

【化 2 7】



20

【 0 1 7 1】

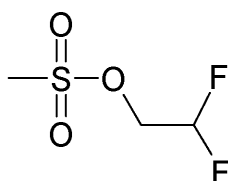
2 , 4 - ジクロロ - フェノール (1 5 g 、 1 9 . 0 2 mmol) のトルエン (2 0 0 mL) 溶液に、臭素 (5 . 1 mL 、 1 8 4 . 0 4 mmol) を - 5 0 で滴下した。次いで、tert . - ブチルアミン (1 9 . 4 mL 、 9 9 . 0 2 mmol) を滴下し、そして、反応混合物を 3 0 分間 - 5 0 で撹拌した。3 8 % Na H S O ₃ 水溶液を添加することによって反応をクエンチし、有機層を分離し、水層を E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色の固体 (2 1 . 5 g 、 9 6 %) として表題化合物を得た。

【 0 1 7 2】

工程 B : メタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ - エチルエステル

30

【化 2 8】



【 0 1 7 3】

2 , 2 - ジフルオロ - エタノール (6 g 、 7 3 . 1 2 mmol) 及び塩化メシル (6 . 2 6 mL 、 8 0 . 4 3 mmol) の D C M (4 0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1 2 . 6 6 mL 、 8 7 . 7 4 mmol) を 0 で滴下した。添加が完了した後、混合物を室温まで加温し、1 時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で 2 回、そしてブライン洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、黄色の液体 (1 0 . 7 g 、 9 2 %) として表題化合物を得た。

40

【 0 1 7 4】

工程 C : 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - ベンゼン

2 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - フェノール (1 4 . 6 g 、 6 0 . 3 mmol 、 工程 A の化合物) の D M F (1 0 mL) 溶液に、K ₂ C O ₃ (1 6 . 5 3 g 、 1 2 0 . 6 mmol) 及びメタンスルホン酸 2 , 2 - ジフルオロ - エチルエステル (1 0 . 7 g 、 6 6 . 4 mmol 、 工程

50

Bの化合物)を添加し、そして、混合物を16時間加熱還流した。次いで、DMFを真空下で蒸発させ、得られた残渣をEtOAc(300mL)に溶解させた。この溶液を水で2回、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残った粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル;ヘキサン)によって精製し、白色の固体(14.5g、79%)として表題化合物を得た。MS:m/z = 304 [M]⁺。

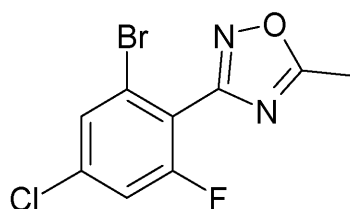
【0175】

中間体10

3-(2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]

【化29】

10

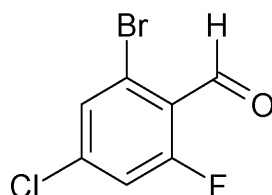


【0176】

工程A: 2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒド

【化30】

20



【0177】

1,2-ジブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-ベンゼン(10g、34.68mmol)のヘプタン(27mL)溶液に、THF(44mL)を添加し、そして、混合物を-45℃まで冷却した。次いで、iPrMgCl(38.14mL、38.14mmol、THF中1M溶液)を、-40℃~-45℃の温度を維持しながら反応混合物に滴下した。混合物を-40℃で30分間攪拌した後、-45℃~-20℃の温度を維持しながら反応混合物にDMF(13.4mL、173.4mmol)を滴下した。-20℃で更に15分間攪拌した後、0℃で、2N HCl(20mL)とエーテル(50mL)との混合物に前記反応混合物を注いだ。有機層を分離し、水層をエーテルで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、黄色の固体(7.8g、95%)として表題化合物を得た。

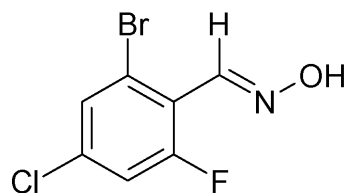
30

【0178】

工程B: 2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒドオキシム

【化31】

40



【0179】

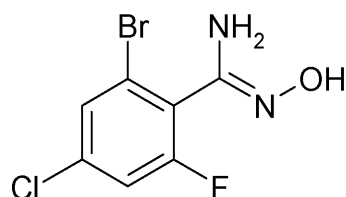
2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒド(15g、63.16mmol)の2-プロパノール(130mL)溶液に、25%のヒドロキシルアミン水和物(50%水溶液、4.55g、68.90mmol)を添加し、混合物を2時間かけて40℃まで加温

50

した。次いで、この混合物に水（55 mL）をゆっくりと添加し、スラリーを20℃で1時間熟成した。反応混合物を濾過し、残った固体を2-プロパノールと水との混合物（1：5）で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色の固体（12.5 g、77%）として表題化合物を得た。

【0180】

工程C：2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン
【化32】



10

【0181】

N-クロロスクシンイミド（8.34 g、62.49 mmol）のDMF（25 mL）溶液を、50℃で、2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-ベンズアルデヒドオキシム（15 g、59.52 mmol）のDMF（50 mL）溶液にゆっくりと添加した。添加の完了後、反応混合物を50℃で30分間撹拌した。次いで、反応混合物を3～5℃まで冷却し、NH₄OH（4.6 mL、119 mmol）を滴下した。添加中は温度を0～10℃に維持し、反応混合物を同じ温度で更に15分間撹拌した。次いで、EtOAc及びブラインを添加し、混合物を10分間激しく撹拌した後、相を沈降させた。水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、オフホワイトの固体（13 g、82%）として表題化合物を得た。

20

【0182】

工程D：3-(2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン（26.5 g、99.25 mmol）の2-プロパノール（200 mL）溶液に、25℃で、N,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール（35.2 mL、238.20 mmol）をゆっくり添加し、そして、反応混合物を30分間撹拌した。反応が完了した後、揮発物質を全て蒸発させ、得られた粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル；ヘキサン/EtOAc 97：3）によって精製して、白色の固体（27.5 g、58%）として表題化合物を得た。

30

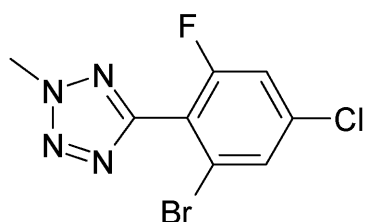
MS:m/z = 290 [M]⁺.

【0183】

中間体11

5-(2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール

【化33】

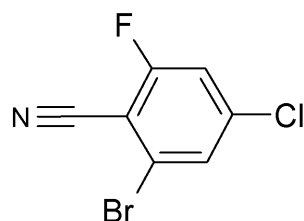


40

【0184】

工程A：2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロ-ベンズニトリル

【化34】



【0185】

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニルアミン (10 g、44.5 mmol) の無水 DCM (100 mL) 溶液に、ニトロソニウムテトラフルオロボレート (5.72 g、49.01 mmol) を添加し、そして、混合物を 1 時間 25 で攪拌した。次いで、反応混合物を 0 まで冷却した後、KCN (5.8 g、89.1 mmol) を添加し、次いで、硫酸銅六水和物 (22.24 g、89.1 mmol) の水溶液 (50 mL) を滴下した。0 で 40 分間攪拌した後、前記反応混合物を 25 まで加温し、攪拌を 1 時間継続した。前記反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、ガスの発生がみられなくなるまで NaHCO₃ の飽和水溶液を添加することによってゆっくりクエンチした。次いで、得られた不均質な混合物を celite のパッドを通して濾過し、有機層を分離し、ブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。このようにして得られた粗残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / EtOAc 90 : 10) によって精製して、赤みがかった固体 (4 g、38%) として表題化合物を得た。

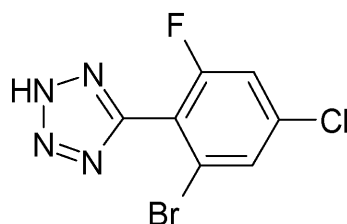
10

20

【0186】

工程 B : 5 - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 2 H - テトラゾール

【化35】



30

【0187】

トルエン (100 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - ベンゾニトリル (4 g、17.06 mmol) とアジドトリメチルスズ (3.86 g、18.77 mmol) との混合物を 72 時間かけて 120 まで加熱した。反応が完了した後、EtOAc (50 mL) と 0.5 N HCl 水溶液 (40 mL) との間で混合物を分配した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、赤色の固体 (4.2 g、87%) として表題化合物を得た。

【0188】

工程 C : 5 - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール

DMF (30 mL) 中の 5 - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 2 H - テトラゾール (4.15 g、14.95 mmol)、K₂CO₃ (3.1 g、22.43 mmol) 及びヨードメタン (1.3 mL、20.94 mmol) の混合物を 3 時間 25 で攪拌した。EtOAc (80 mL) と水 (60 mL) との間で混合物を分配し、有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして、濃縮した。残った残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル ; ヘキサン / EtOAc 100 : 0 ~ 90 : 10) によって精製して、薄黄色の固体として 5 - (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール (1.5 g、35%)、そして、赤みがかった液

40

50

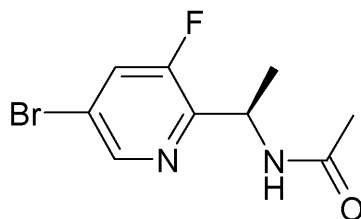
体として表題化合物 (1 . 7 g、 3 9 %) を得た。MS:291.0 [M+H]⁺。

【 0 1 8 9 】

中間体 1 2

N - [(R) - 1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - アセトアミド

【 化 3 6 】

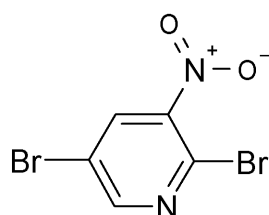


10

【 0 1 9 0 】

工程 A : 2 , 5 - ジブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン

【 化 3 7 】



20

【 0 1 9 1 】

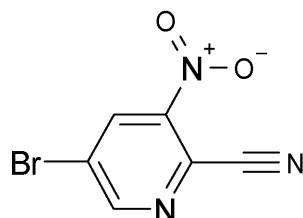
5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - オール (2 0 g、 9 1 . 3 2 mmol) のトルエン (1 0 0 mL) 懸濁液に DMF (0 . 7 mL、 9 . 1 3 mmol) を添加し、そして、混合物を 9 0 °C まで加熱した (反応混合物を光から保護した) 。 P O B r ₃ (3 1 . 4 1 g、 1 0 9 . 5 1 mmol) のトルエン (4 0 mL) 溶液を 9 0 °C で滴下し、そして、反応混合物を 1 6 時間その温度で撹拌した。混合物を室温まで冷却し、トルエン (5 0 mL) 及び水 (5 0 mL) を添加した。有機層を分離し、水性の 1 N NaOH (6 0 mL)、水 (6 0 mL) 及びブライン (3 0 mL) で連続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、黄色の固体 (2 5 . 2 g、 9 7 %) として表題化合物を得た。

30

【 0 1 9 2 】

工程 B : 5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

【 化 3 8 】



40

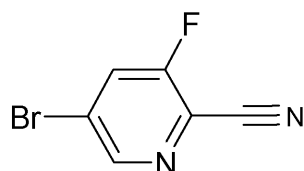
【 0 1 9 3 】

2 , 5 - ジブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン (2 5 g、 8 8 . 6 8 mmol) のプロピオニトリル (1 0 0 mL) 撹拌溶液に、CuCN (8 . 7 g、 9 7 . 5 5 mmol) を添加し、混合物を 1 7 時間かけて 9 0 °C まで加熱した。次いで、それを室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして、濃縮した。残った残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH 9 5 : 5 ~ 8 5 : 1 5) によって精製して、黄色の固体 (1 7 . 5 g、 6 8 %) として表題化合物を得た。

【 0 1 9 4 】

工程 C : 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

【化39】



【0195】

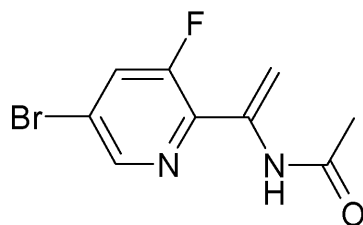
H₂SO₄ (0.2 mL) と TBAF 溶液 (1.31 mL、1.31 mmol、THF 中 1 M) との混合物に、DMF (40 mL) を -40 で滴下した。次いで、5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボニトリル (10 g、43 mmol) の DMF (130 mL) 溶液を -40 で添加し、そして、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで、-40 で 2 M HCl 溶液を添加することによって反応をクエンチし、pH を 3 に調整した。得られた混合物を EtOAc で 2 回抽出し、そして、合わせた有機抽出物を水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、真空下で蒸発させた。残った残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/EtOAc 90:10 ~ 80:20) によって精製して、黄色の固体 (5.2 g、59%) として表題化合物を得た。

10

【0196】

工程 D: N-[1-(5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-アセトアミド

【化40】



20

【0197】

5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボニトリル (10 g、49.75 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に、MeMgCl (24.87 mL、74.62 mmol、THF 中 3 M) を -10 でゆっくり添加した。反応混合物を 1 時間 -10 で攪拌し、次いで無水酢酸 (47 mL、497.5 mmol) を添加し、25 で 16 時間攪拌を継続した。次いで、NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 mL) を添加することによって反応をクエンチし、そして、得られた混合物を更に 30 分間攪拌した。有機層を分離し、水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残った残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/EtOAc 85:15 ~ 80:20) によって精製して、茶色の固体 (8.9 g、69%) として表題化合物を得た。

30

【0198】

工程 E: N-[(R)-1-(5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]-アセトアミド

40

グローブボックスにおいて、[Rh(COD)₂]BF₄ (96.76 mg、238 μmol) 及び (S,S,R,R)-Tangphos (75.00 mg、262 μmol) をメタノール (20 mL) に溶解させ、混合物を 30 分間攪拌した。得られた橙色の溶液を、更なるメタノール (30 mL) と共にオートクレープ内の N-[1-(5-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-アセトアミド (12.50 g、47.6 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に移した。反応混合物を水素で脱気し (10 bar、3 回)、次いで、10 bar の最終水素圧力を 3.5 時間印加した。次いで炭 (1.2 g) を添加し、前記混合物を 1 時間攪拌した。celite のパッドを通して濾過した後、濾液を蒸発させ、そして、残った固体をクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM/EtOAc 90:10 ~ 50:50) によって精製して、茶色の固体 (10.38 g、83%) として表題化合物を得た。MS

50

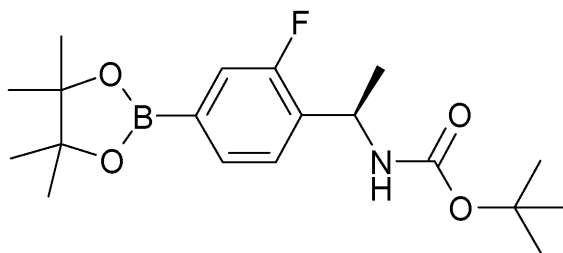
:261.0 [M+H]⁺.

【0199】

中間体13

{(R)-1-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化41】

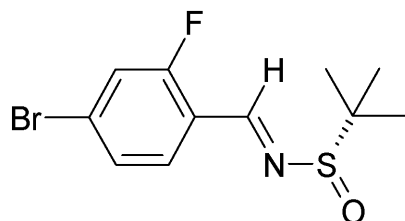


10

【0200】

工程A:(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-メタ-(E)-イリデンアミド

【化42】



20

【0201】

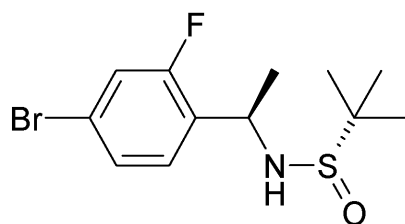
(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4g、33.0mmol)及び4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(7.03g、34.7mmol)のDCM(80.0mL)溶液に、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(415mg、1.65mmol)及び硫酸マグネシウム(39.7g、330mmol)を添加し、反応混合物を一晩室温で撹拌した。次いで、更なる硫酸マグネシウム(19.85g、165mmol)を添加し、24時間撹拌を継続した。celiteのパッドを通して反応混合物を濾過し、そして、濾液を蒸発させた。残った淡黄色の油状物をクロマトグラフィー(シリカゲル;ヘプタン/EtOAc 95:5~90:10)によって精製して、無色の油状物(4.5g、44%)として表題化合物を得た。

30

【0202】

工程B:(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[(R)-1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド

【化43】



40

【0203】

(S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-メタ-(E)-イリデンアミド(4.5g、14.7mmol)のDCM(80mL)溶液に、塩化メチルマグネシウム(7.35mL、22.0mmol、3Mエーテル溶液)

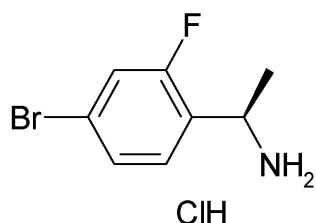
50

を - 48 で滴下した。1時間後、更なる塩化メチルマグネシウム (2.45 mL、7.35 mmol、3 M エーテル溶液) を滴下し、反応混合物を 6 時間 - 48 で撹拌した。次いで、飽和 NH₄Cl 溶液を添加することによって反応をクエンチし、そして、混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして蒸発させた。残った白色の固体をクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 2:1~1:1) によって精製して、白色の固体 (3.89 g、82%) として表題化合物を得た。

【0204】

工程 C: (R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エチルアミンヒドロクロリド

【化44】



10

【0205】

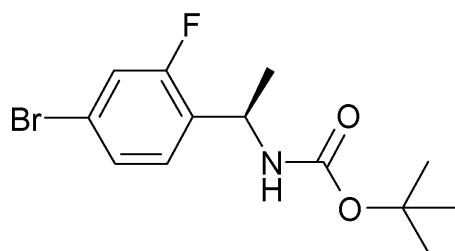
(S) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アミド (4.02 g、12.5 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に、ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (6.24 mL、25.0 mmol) を添加し、そして、混合物を 4 時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルを添加した。得られた懸濁液を 2 時間撹拌し、次いで、濾過して、白色の固体 (3.11 g、98%) として表題化合物を得た。

20

【0206】

工程 D: [(R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化45】



30

【0207】

(R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エチルアミンヒドロクロリド (3.11 g、12.2 mmol) の DCM (30 mL) 懸濁液に、0 のジ - tert - ブチルジカーボネート (4.00 g、4.26 mL、18.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.79 g、2.47 mL、17.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで加温し、20 時間撹拌した。次いで、水を添加し、混合物を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残ったオフホワイトの固体をクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘプタン/EtOAc 70:30~50:50) によって精製して、白色の固体 (4.7 g、90%) として表題化合物を得た。

40

【0208】

工程 E: { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

DMSO (30 mL) 中の [(R) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4.7 g、13.1 mmol)、ビス (ピナコ

50

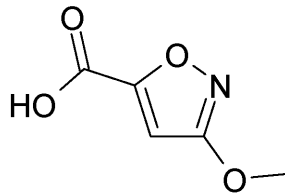
ラト)ジボロン(5.01g、19.7mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリドのDCMとの1:1錯体(107mg、131μmol)及び酢酸カリウム(3.87g、39.4mmol)の混合物を90℃で50時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加し、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残った残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル;ヘプタン/EtOAc 70:30~60:40)によって精製して、淡黄色の固体(4.6g、95%)として表題化合物を得た。MS:366.3 [M+H]⁺。

【0209】

中間体14

3-メトキシ-イソキサゾール-5-カルボン酸

【化46】



【0210】

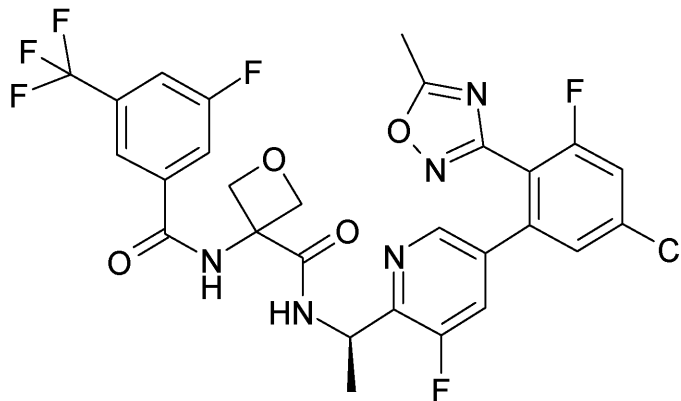
メチル3-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボキシレート(958mg、6.69mmol)のDMF(10mL)溶液に、-5℃で、炭酸カリウム(935mg、6.76mmol)を添加した。次いで、硫酸ジメチル(644μL、6.76mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を室温まで加温し、一晚攪拌した。次いで、2N NaOH(5.02mL、10.0mmol)を添加し、混合物を4時間攪拌した。2N HCl(6.69mL、13.4mmol)をゆっくりと添加した後、前記混合物をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、蒸発させた。残った黄色の油状物をトルエンと共に4回共蒸発させて固体を得、これを高真空下で40℃にて4時間乾燥させた。表題化合物を薄茶色の固体(576mg、60%)として得た。

【0211】

実施例1

3-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-オキセタン-3-カルボン酸((R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチル)-アミド

【化47】



【0212】

3-アミノ-オキセタン-3-カルボン酸((R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチル)-アミド(30.0mg、0.0667

10

20

30

40

50

mmol、中間体 1) を無水 D M F (1 . 5 mL) に溶解させ、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 7 . 0 mg、0 . 0 8 0 0 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 1 . 2 mg、0 . 0 7 3 4 mmol)、トリエチルアミン (1 3 . 5 mg、1 8 . 5 μ L、0 . 1 3 3 mmol) 及び N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2 6 . 0 mg、0 . 1 3 3 mmol) を添加した。無色の溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、水を添加し、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 溶液、飽和 N H ₄ C l 溶液、水、及びブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。

【 0 2 1 3 】

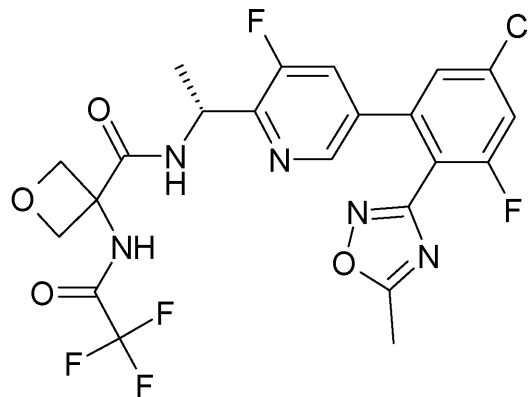
残った淡黄色のガム状物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H 9 8 : 2) によって精製し、白色の泡状物 (3 8 mg、8 9 %) として表題化合物を得た。MS: 640.1 [M+H]⁺.

【 0 2 1 4 】

実施例 2

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド

【 化 4 8 】



【 0 2 1 5 】

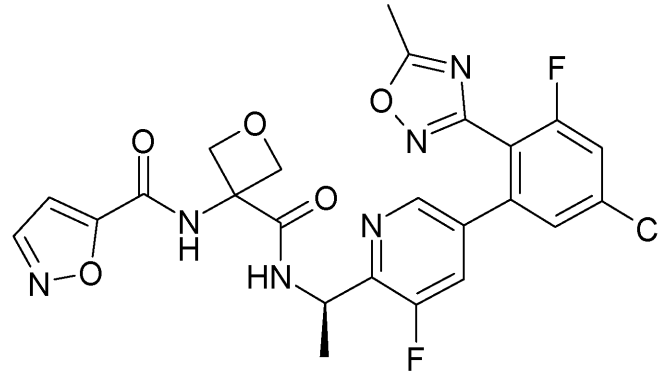
無水トリフルオロ酢酸 (1 5 . 9 mg、1 0 . 5 μ L、0 . 0 7 5 6 mmol) を、0 で 3 - アミノ - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド (3 4 . 0 mg、0 . 0 7 5 6 mmol) 及びトリエチルアミン (8 . 4 2 mg、1 1 . 6 μ L、0 . 0 8 3 2 mmol) の D C M (2 mL) 溶液にゆっくり添加した。添加後、無色の溶液を 0 ~ 5 で 4 5 分間、次いで、室温で一晩撹拌した。更なるトリエチルアミン (1 . 5 3 mg、2 . 1 μ L、0 . 0 1 5 1 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (3 . 1 7 mg、2 . 1 μ L、0 . 0 1 5 1 mmol) を添加し、混合物を 2 時間撹拌した。次いで、溶液を D C M 及び N a ₂ C O ₃ 飽和溶液で希釈した。層を分離し、水層を D C M で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。残った無色のガム状物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H 9 8 : 2 ~ 9 5 : 5) によって精製し、白色の泡状物 (1 4 mg、3 4 %) として表題化合物を得た。MS: 546.2 [M+H]⁺.

【 0 2 1 6 】

実施例 3

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

【化49】



10

【0217】

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 545.3 [M+H]⁺.

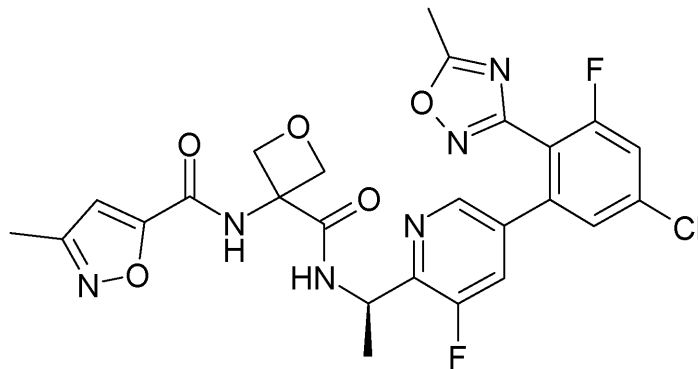
【0218】

実施例4

3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸 [3-(R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルカルバモイル)-オキセタン-3-イル]-アミド

20

【化50】



30

【0219】

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メチルイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 559.1 [M+H]⁺.

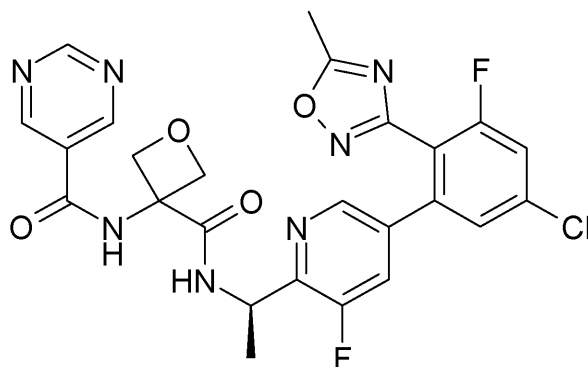
【0220】

実施例5

ピリミジン-5-カルボン酸 [3-(R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルカルバモイル)-オキセタン-3-イル]-アミド

40

【化 5 1】



10

【 0 2 2 1】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS: 556.2 [M+H]⁺.

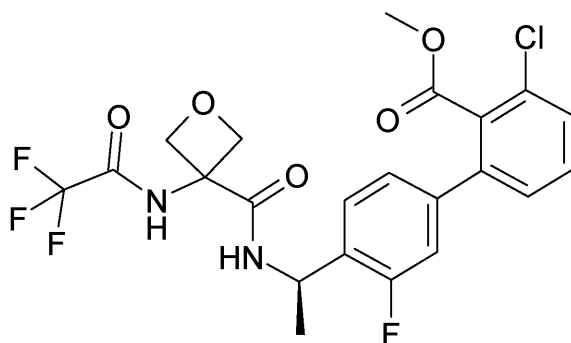
【 0 2 2 2】

実施例 6

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - ((R) - 1 - { [3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

20

【化 5 2】



30

【 0 2 2 3】

中間体 1 の代わりに中間体 4 を用いて実施例 2 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 501.0 [M-H]⁻.

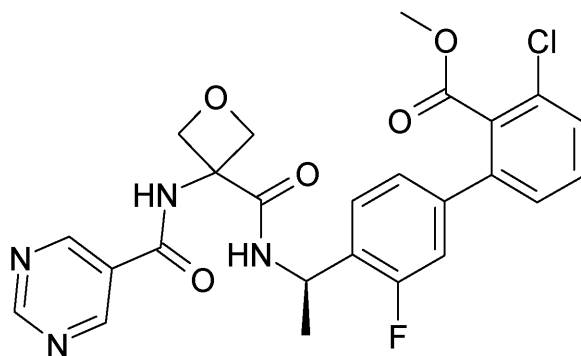
【 0 2 2 4】

実施例 7

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

40

【化 5 3】



10

【 0 2 2 5 】

中間体 1 の代わりに中間体 4 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 513.2 [M+H]⁺.

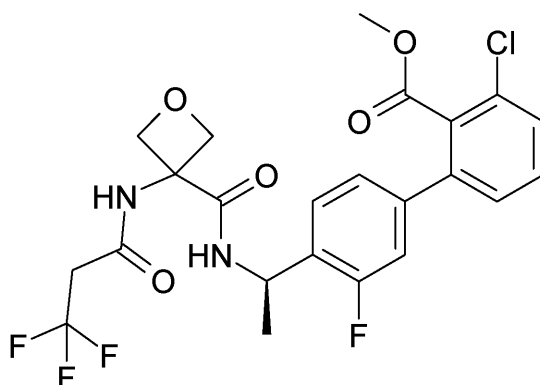
【 0 2 2 6 】

実施例 8

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - ((R) - 1 - { [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピオニルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - ピフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

20

【化 5 4】



30

【 0 2 2 7 】

中間体 1 の代わりに中間体 4 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3, 3, 3 - トリフルオロプロピオン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。515.2 [M-H]⁻.

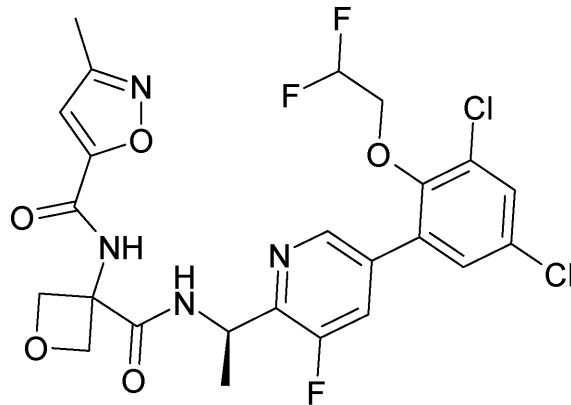
【 0 2 2 8 】

実施例 9

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

40

【化 5 5】



10

【 0 2 2 9 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3 - メチルイソオキサゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 571.1 [M-H]⁻.

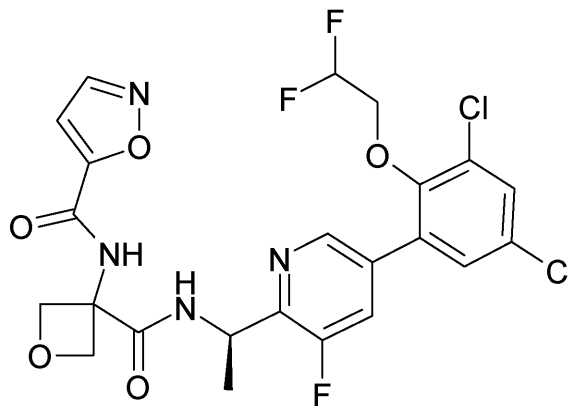
【 0 2 3 0 】

実施例 1 0

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

20

【化 5 6】



30

【 0 2 3 1 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにイソオキサゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 557.1 [M-H]⁻.

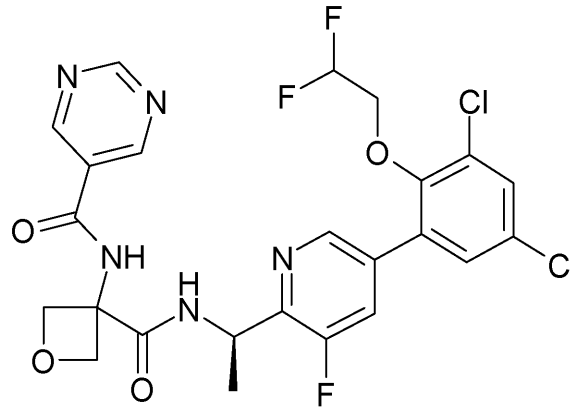
【 0 2 3 2 】

実施例 1 1

ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

40

【化 5 7】



10

【 0 2 3 3 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 570.0 [M+H]⁺.

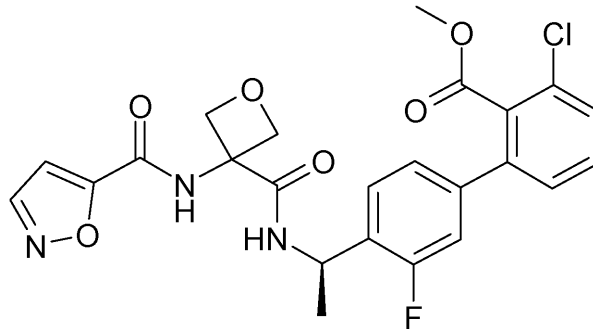
【 0 2 3 4 】

実施例 1 2

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

20

【化 5 8】



30

【 0 2 3 5 】

中間体 1 の代わりに中間体 4 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにイソオキサゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 502.1 [M+H]⁺.

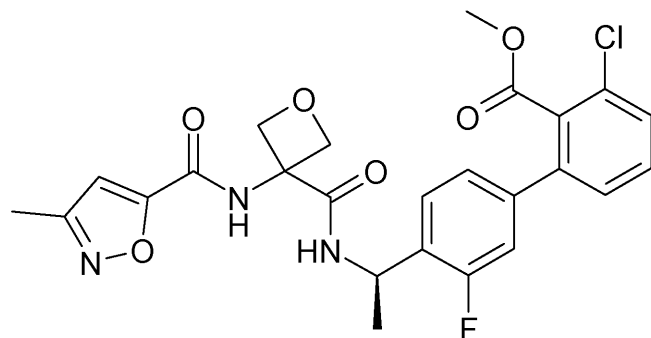
【 0 2 3 6 】

実施例 1 3

3 - クロロ - 3' - フルオロ - 4' - [(R) - 1 - ({ 3 - [(3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - オキセタン - 3 - カルボニル } - アミノ) - エチル] - ビフェニル - 2 - カルボン酸メチルエステル

40

【化59】



10

【0237】

中間体1の代わりに中間体4を用い、そして、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メチルイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 516.1 [M+H]⁺.

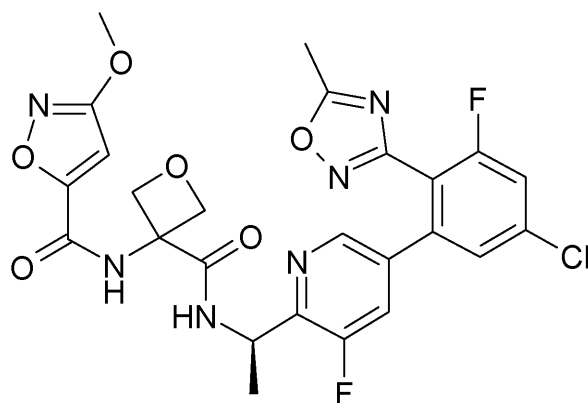
【0238】

実施例14

3-メトキシ-イソオキサゾール-5-カルボン酸 [3-((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

20

【化60】



30

【0239】

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メトキシ-イソオキサゾール-5-カルボン酸(中間体14)を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS: 575.2 [M+H]⁺.

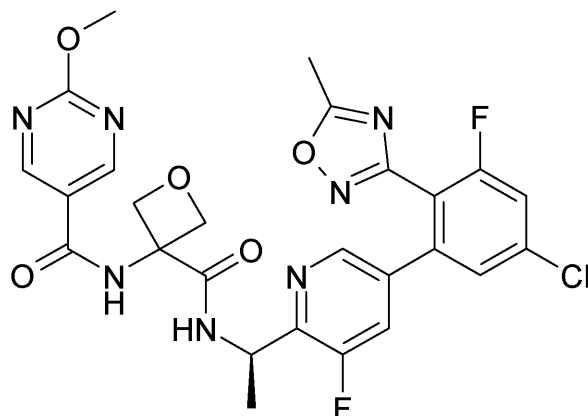
【0240】

実施例15

2-メトキシ-ピリミジン-5-カルボン酸 [3-((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

40

【化 6 1】



10

【 0 2 4 1】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに2 - メトキシピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、薄茶色の泡状物として得た。MS: 586.1 [M+H]⁺.

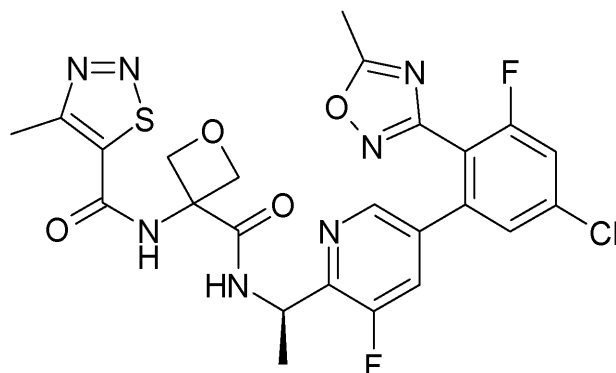
【 0 2 4 2】

実施例 1 6

4 - メチル - [1 , 2 , 3]チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

20

【化 6 2】



30

【 0 2 4 3】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4 - メチル - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 576.2 [M+H]⁺.

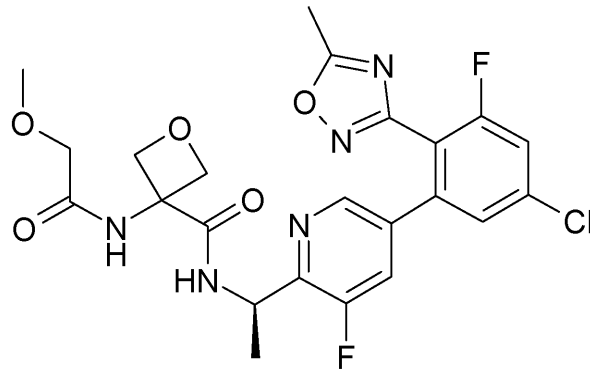
【 0 2 4 4】

実施例 1 7

3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル} - エチル) - アミド

40

【化 6 3】



10

【 0 2 4 5 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに2 - メトキシ酢酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 522.2 [M+H]⁺

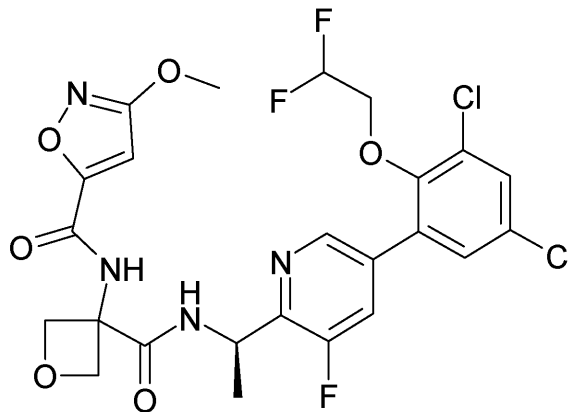
【 0 2 4 6 】

実施例 1 8

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

20

【化 6 4】



30

【 0 2 4 7 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 1 4) を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 589.2 [M+H]⁺.

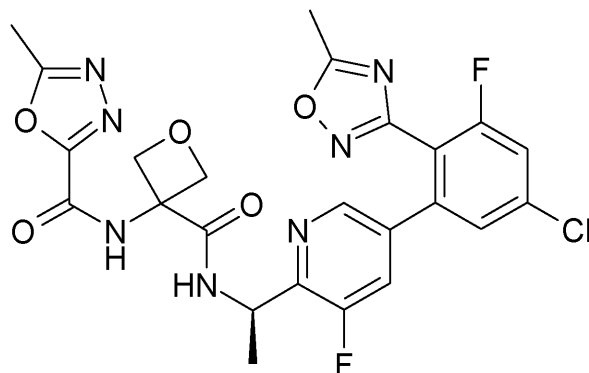
【 0 2 4 8 】

実施例 1 9

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

40

【化 6 5】



10

【 0 2 4 9 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 560.2 [M+H]⁺.

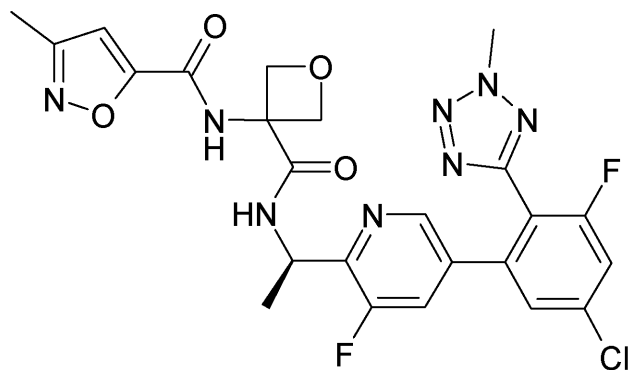
【 0 2 5 0 】

実施例 2 0

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

20

【化 6 6】



30

【 0 2 5 1 】

中間体 1 の代わりに中間体 3 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3 - メチルイソオキサゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 559.1 [M+H]⁺.

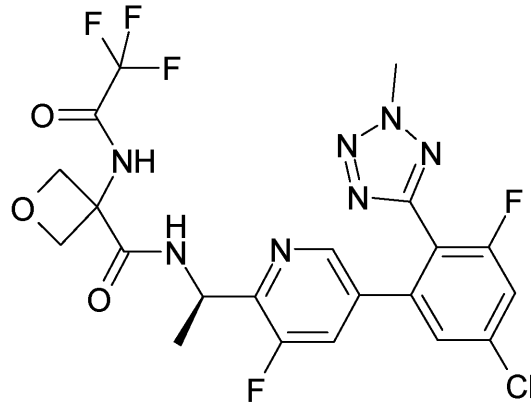
【 0 2 5 2 】

実施例 2 1

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド

40

【化 6 7】



10

【 0 2 5 3 】

中間体 1 の代わりに中間体 3 を用いて実施例 2 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 546.1 [M+H]⁺.

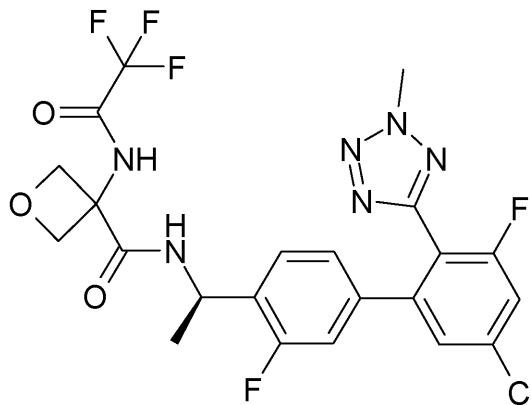
【 0 2 5 4 】

実施例 2 2

3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキサタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチル } - アミド

20

【化 6 8】



30

【 0 2 5 5 】

中間体 1 の代わりに中間体 5 を用いて実施例 2 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 545.1 [M+H]⁺.

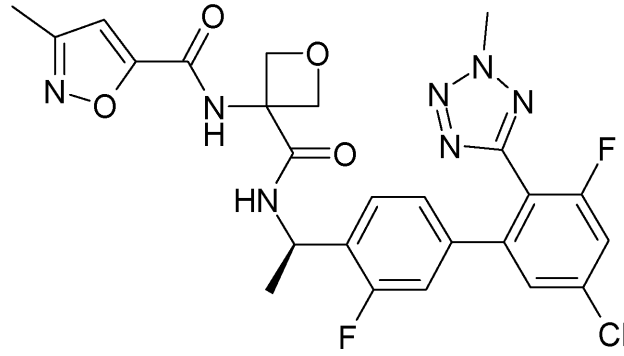
【 0 2 5 6 】

実施例 2 3

3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキサタン - 3 - イル) - アミド

40

【化69】



10

【0257】

中間体1の代わりに中間体5を用い、そして、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メチルイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 558.1 [M+H]⁺.

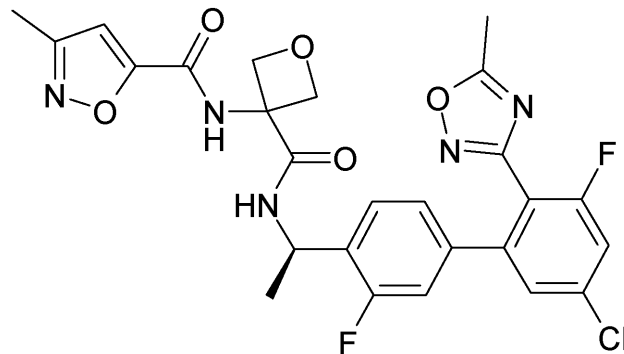
【0258】

実施例24

3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸(3-{(R)-1-[5'-クロロ-3,3'-ジフルオロ-2'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピフェニル-4-イル]-エチルカルバモイル}-オキセタン-3-イル)-アミド

20

【化70】



30

【0259】

中間体1の代わりに中間体6を用い、そして、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メチルイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 558.2 [M+H]⁺.

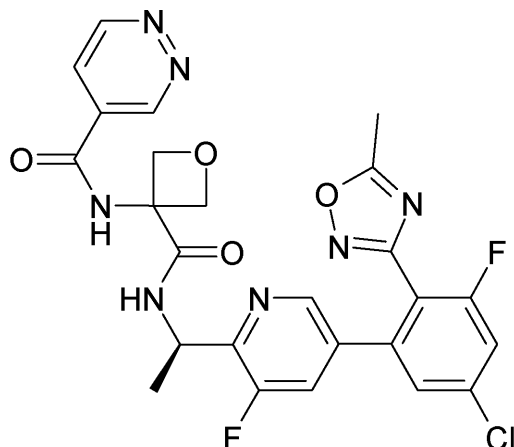
【0260】

実施例25

ピリダジン-4-カルボン酸[3-{(R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルカルバモイル}-オキセタン-3-イル]-アミド

40

【化 7 1】



10

【 0 2 6 1】

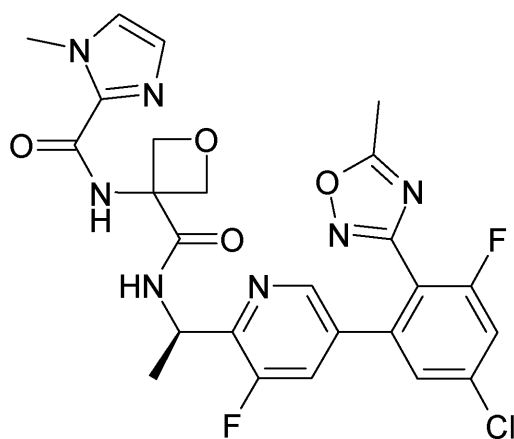
3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにピリダジン - 4 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 556.1 [M+H]⁺.

【 0 2 6 2】

実施例 2 6

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサセタン - 3 - イル] - アミド

【化 7 2】



30

【 0 2 6 3】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の泡状物として得た。MS: 558.2 [M+H]⁺.

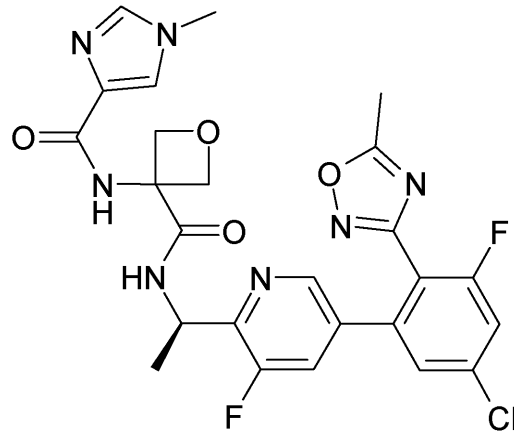
40

【 0 2 6 4】

実施例 2 7

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサセタン - 3 - イル] - アミド

【化 7 3】



10

【 0 2 6 5 】

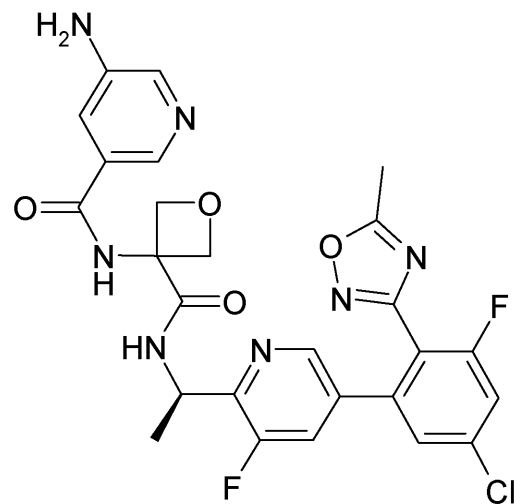
3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS: 558.0 [M+H]⁺.

【 0 2 6 6 】

実施例 2 8

5 - アミノ - N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - ニコチンアミド
【化 7 4】

20



30

【 0 2 6 7 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 5 - アミノ - ニコチン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS : 570.1 [M+H]⁺.

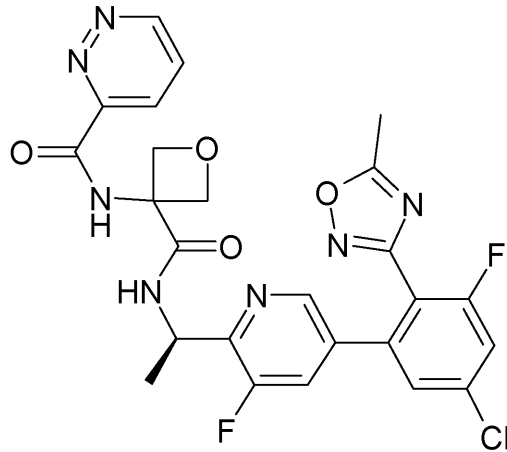
40

【 0 2 6 8 】

実施例 2 9

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

【化 7 5】



10

【 0 2 6 9 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにピリダジン - 3 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS: 556.2 [M+H]⁺.

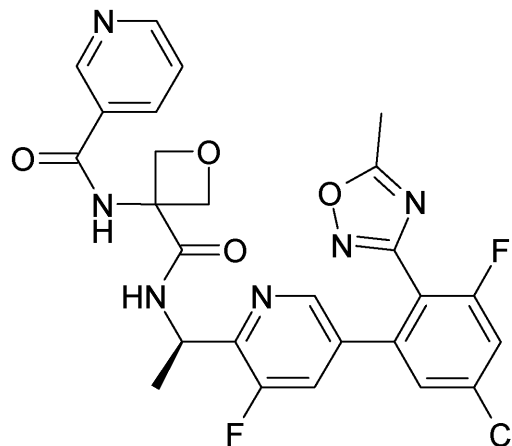
【 0 2 7 0 】

実施例 3 0

N - [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - ニコチンアミド

20

【化 7 6】



30

【 0 2 7 1 】

3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにニコチン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、淡黄色の泡状物として得た。MS: 555.3 [M+H]⁺.

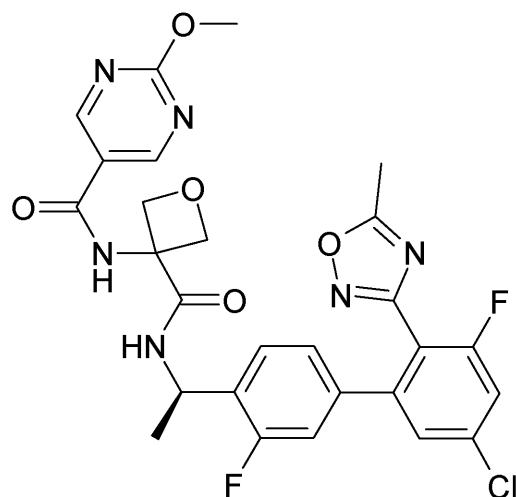
40

【 0 2 7 2 】

実施例 3 1

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3 , 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキサタン - 3 - イル) - アミド

【化 77】



10

【0273】

中間体 1 の代わりに中間体 6 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、オフホワイトの泡状物として得た。MS: 585.2 [M+H]⁺.

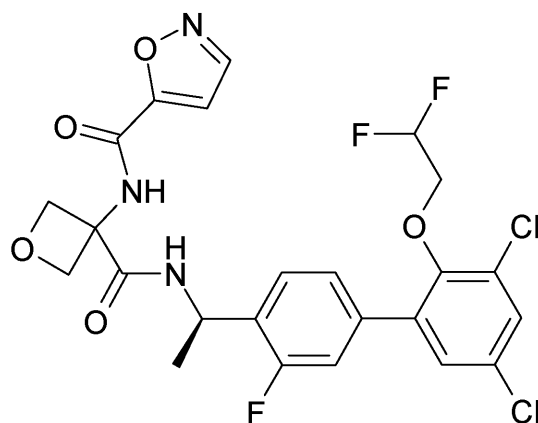
【0274】

20

実施例 32

イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3', 5' - ジクロロ - 2' - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル} - オキセタン - 3 - イル) - アミド

【化 78】



30

【0275】

中間体 1 の代わりに中間体 7 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりにイソオキサゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 556.1 [M-H]⁻.

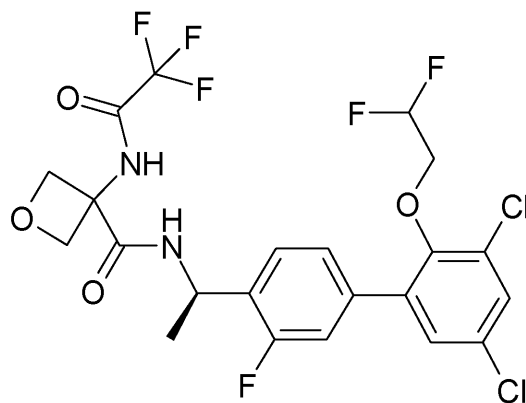
40

【0276】

実施例 33

3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 { (R) - 1 - [3', 5' - ジクロロ - 2' - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチル} - アミド

【化79】



10

【0277】

中間体1の代わりに中間体7を用いて実施例2と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 559.1 [M+H]⁺.

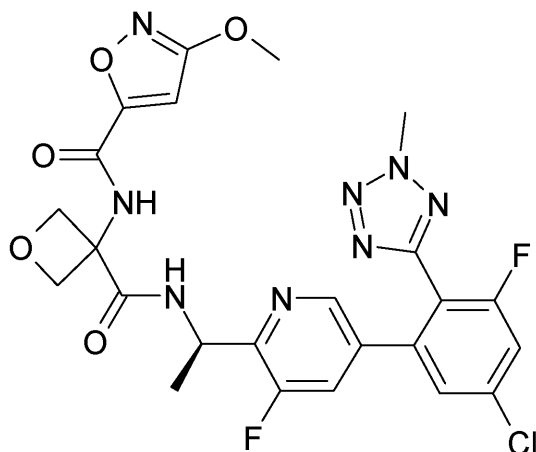
【0278】

実施例34

3-メトキシ-イソキサゾール-5-カルボン酸 [3-(R)-1-{5-[5-クロロ-3-フルオロ-2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ピリジン-2-イル}-エチルカルバモイル)-オキセタン-3-イル]-アミド

20

【化80】



30

【0279】

中間体1の代わりに中間体3を用い、そして、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-メトキシ-イソキサゾール-5-カルボン酸(中間体14)を用いて実施例1と同様に表題化合物を調製し、無色の油状物として得た。MS: 575.1 [M+H]⁺.

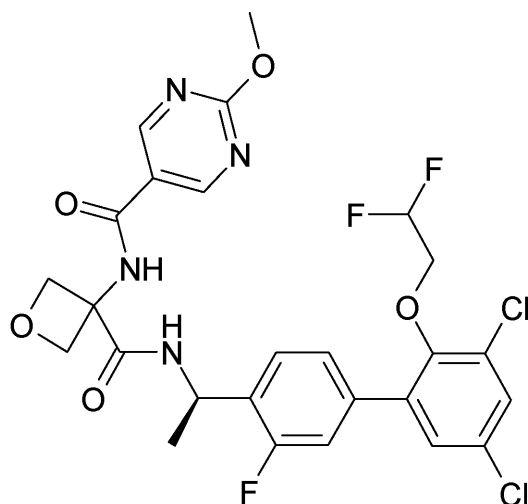
40

【0280】

実施例35

2-メトキシ-ピリミジン-5-カルボン酸(3-{(R)-1-[3',5'-ジクロロ-2'-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-3-フルオロ-ピフェニル-4-イル]-エチルカルバモイル}-オキセタン-3-イル)-アミド

【化 8 1】



10

【0281】

中間体 1 の代わりに中間体 7 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、無色の油状物として得た。MS: 599.1 [M+H]⁺.

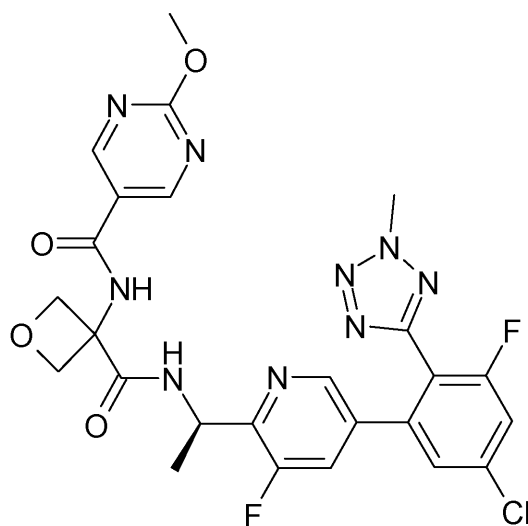
20

【0282】

実施例 3 6

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

【化 8 2】



30

40

【0283】

中間体 1 の代わりに中間体 3 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 586.1 [M+H]⁺.

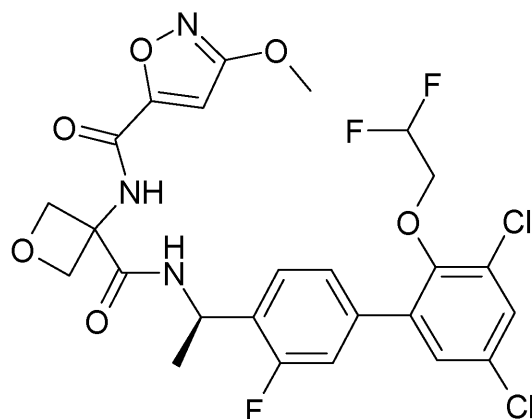
【0284】

実施例 3 7

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド

50

【化 8 3】



10

【 0 2 8 5 】

中間体 1 の代わりに中間体 7 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 1 4) を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 588.1 [M+H]⁺.

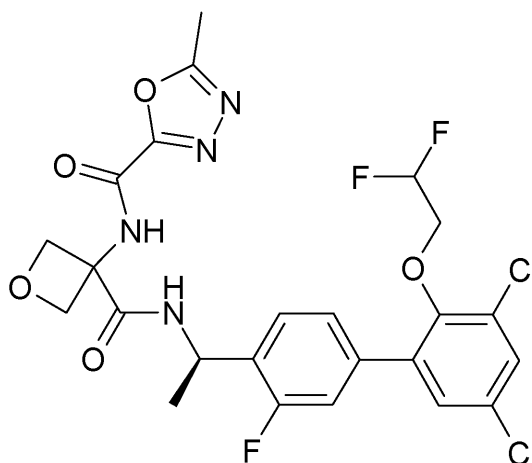
【 0 2 8 6 】

実施例 3 8

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [3 ' , 5 ' - ジクロロ - 2 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 3 - フルオロ - ピフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキサタン - 3 - イル) - アミド

20

【化 8 4】



30

【 0 2 8 7 】

中間体 1 の代わりに中間体 7 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、無色の油状物として得た。MS: 573.1 [M+H]⁺.

40

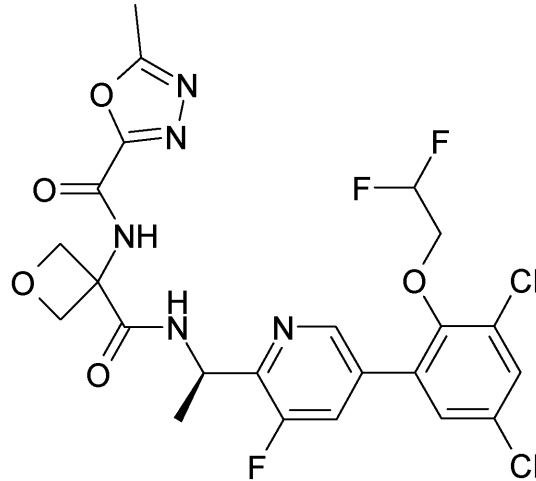
【 0 2 8 8 】

実施例 3 9

5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3 , 5 - ジクロロ - 2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキサタン - 3 - イル] - アミド

ド

【化 8 5】



10

【 0 2 8 9 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 572.2 [M-H]⁻

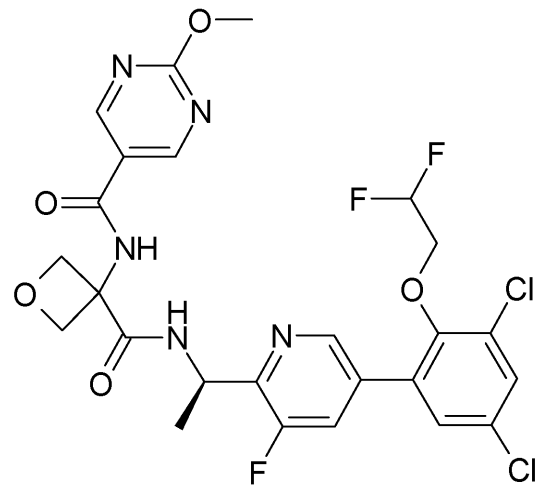
20

【 0 2 9 0 】

実施例 4 0

2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3, 5 - ジクロロ - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

【化 8 6】



30

【 0 2 9 1 】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 600.0 [M+H]⁺.

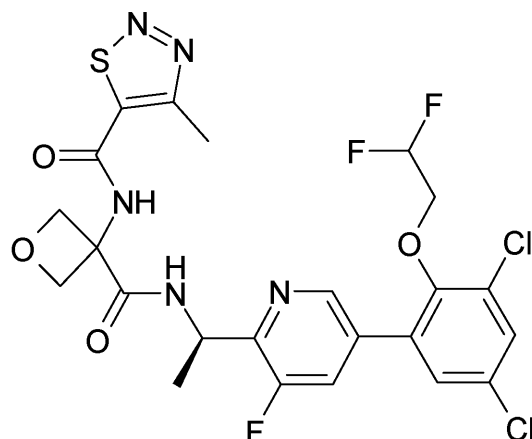
40

【 0 2 9 2 】

実施例 4 1

4 - メチル - [1, 2, 3]チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [3 - ((R) - 1 - { 5 - [3, 5 - ジクロロ - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチルカルバモイル) - オキセタン - 3 - イル] - アミド

【化 8 7】



10

【0293】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 4 - メチル - 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、淡黄色の固体として得た。MS: 590.2 [M+H]⁺

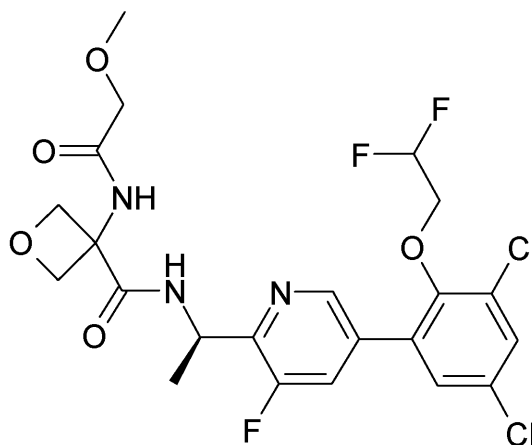
【0294】

実施例 4 2

3 - (2 - メトキシ - アセチルアミノ) - オキセタン - 3 - カルボン酸 ((R) - 1 - { 5 - [3, 5 - ジクロロ - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル } - エチル) - アミド

20

【化 8 8】



30

【0295】

中間体 1 の代わりに中間体 2 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ酢酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 536.1 [M+H]⁺.

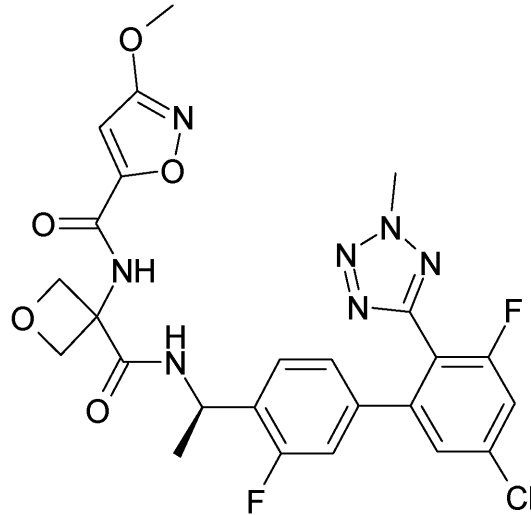
40

【0296】

実施例 4 3

3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5 ' - クロロ - 3, 3 ' - ジフルオロ - 2 ' - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル } - オキセタン - 3 - イル) - アミド

【化 8 9】



10

【0297】

中間体 1 の代わりに中間体 5 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3 - メトキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (中間体 14) を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 572.2 [M-H]⁻.

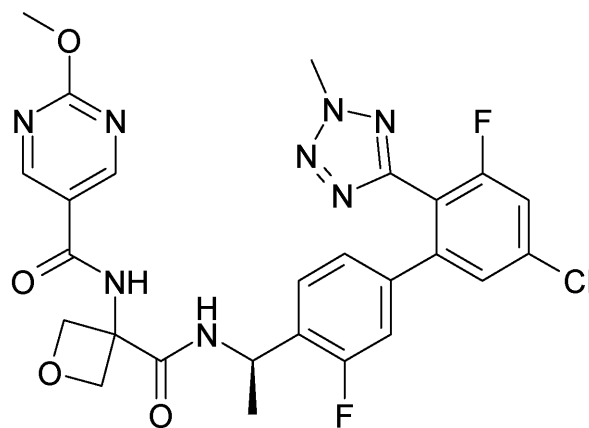
20

【0298】

実施例 44

2 - メトキシ - プリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - { (R) - 1 - [5' - クロロ - 3, 3' - ジフルオロ - 2' - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - エチルカルバモイル} - オキセタン - 3 - イル) - アミド

【化 90】



30

【0299】

中間体 1 の代わりに中間体 5 を用い、そして、3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2 - メトキシ - プリミジン - 5 - カルボン酸を用いて実施例 1 と同様に表題化合物を調製し、白色の固体として得た。MS: 585.1 [M+H]⁺.

40

【0300】

実施例 A

式 (I) で表される化合物を、以下の組成の錠剤を製造するための活性成分として、それ自体公知の方法において用いることができる:

	錠剤 1 個当たり
活性成分	200 mg
微結晶性セルロース	155 mg
トウモロコシデンプン	25 mg

50

タルク	2 5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 mg
	<hr/>
	4 2 5 mg

【 0 3 0 1 】

実施例 B

式 (I) で表される化合物を、以下の組成のカプセル剤を製造するための活性成分として、それ自体公知の方法において用いることができる：

	カプセル剤 1 個当たり
活性成分	1 0 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
ラクトース	9 5 . 0 mg
タルク	4 . 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 mg
	<hr/>
	2 2 0 . 0 mg

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/073717

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D305/08	C07D405/12	C07D405/14
C07D417/14	A61K31/337	A61P13/12
C07D413/12 C07D413/14		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/097374 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; MACK JUERGEN [DE]; CECI ANGELO [DE]; D) 2 September 2010 (2010-09-02) claims 1,16 page 55, line 22 -----	1-23
Y	WO 2004/019868 A2 (MERCK & CO INC [US]; KUDUK SCOTT D [US]; WOOD MICHAEL R [US]; BOCK MAR) 11 March 2004 (2004-03-11) claims 1,26-32 page 16, line 13 -----	1-23
Y	WO 2010/097372 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HAUER NORBERT [DE]; CECI ANGELO [DE]; D) 2 September 2010 (2010-09-02) claims 1,30,32 page 349; example 273 page 148, line 34 -----	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March 2012		Date of mailing of the international search report 14/03/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/073717

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010097374	A1	02-09-2010	NONE
WO 2004019868	A2	11-03-2004	AU 2003265674 A1 19-03-2004 BR 0313239 A 14-06-2005 CA 2495914 A1 11-03-2004 CN 1678320 A 05-10-2005 EP 1545538 A2 29-06-2005 JP 2005537323 A 08-12-2005 KR 20050033660 A 12-04-2005 MX PA05002245 A 08-06-2005 WO 2004019868 A2 11-03-2004
WO 2010097372	A1	02-09-2010	AR 075599 A1 20-04-2011 AU 2010217606 A1 08-09-2011 CA 2759126 A1 02-09-2010 EP 2401256 A1 04-01-2012 KR 20110120913 A 04-11-2011 SG 173698 A1 29-09-2011 TW 201041870 A 01-12-2010 US 2010240669 A1 23-09-2010 UY 32463 A 30-09-2010 UY 33238 A 30-09-2011 WO 2010097372 A1 02-09-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74) 代理人 100135873

弁理士 小澤 圭子

(74) 代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74) 代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74) 代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74) 代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74) 代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72) 発明者 エービ, ヨハネス

スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ピニンゲン、イム・クーゲルファンク 2 7

(72) 発明者 ビンゲリ, アルフレート

スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ピニンゲン、イム・クーゲルファンク 5 0

(72) 発明者 ヘルテル, コルネリア

スイス国、ツェーハー - 4 2 2 5 ブリスラハ、ヒンター・デン・ゲルテン 1 5

(72) 発明者 コンカー, アニッシュ・アショック

スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ピニンゲン、オーバーヴィラーシュトラッセ 5 1

(72) 発明者 キューネ, ホルガー

ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、アルベルト - リヒター - シュトラッセ 2

(72) 発明者 クーン, ベルント

スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー

(72) 発明者 メルキ, ハンス・ピー

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 9 パーゼル、ゼルティスベルガーシュトラッセ 7 5

(72) 発明者 ワン, ハイヤン

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、ブレンナーシュトラッセ 5 4

Fターム(参考) 4C048 TT03 UU01 XX01 XX02 XX04

4C063	AA03	AA05	BB06	BB09	CC72	DD12	DD29	DD47	DD51	DD58
	EE01									
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BA02	BC17	BC42	BC62	BC67	BC71
	BC85	GA02	GA08	GA09	GA10	MA01	MA04	NA14	ZA81	