

(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2010-509233

(P2010-509233A)

(43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 251/70	(2006.01)	C07D 251/70 C S P E 4C086
A61K 31/53	(2006.01)	A61K 31/53
A61K 31/55	(2006.01)	A61K 31/55
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 9/12
A61P 9/04	(2006.01)	A61P 9/04

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-535482 (P2009-535482)	(71) 出願人	591002957 グラクソsmithkline LLC アメリカ合衆国19102ベンシルベニア 州フィラデルフィア、ノース・シックスティ ーンズ・ストリート200番、ワン・フ ランクリン・プラザ
(86) (22) 出願日	平成19年11月2日 (2007.11.2)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月1日 (2009.7.1)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/083449	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(87) 國際公開番号	W02008/105968		
(87) 國際公開日	平成20年9月4日 (2008.9.4)		
(31) 優先権主張番号	60/864,178		
(32) 優先日	平成18年11月3日 (2006.11.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規 sEH 阻害剤およびそれらの使用

(57) 【要約】

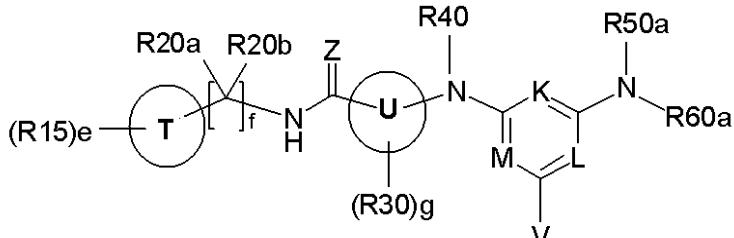
本発明は、新規 sEH 阻害剤、および sEH 酵素によって媒介される疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A :

【化 1】



式A

10

[式中、

T は、フェニル、単環式ヘテロアリール、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルであり；
 T がフェニルまたは単環式ヘテロアリールである場合、各 R 15 は、独立して、ハロ、
 - CN、Ra、R1、Rm、- ORc、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NRe
 Re、- NRD C(O)Rc、- NRD S(O₂)Ra、- SRC、- S(O₂)Ra、および
 - S(O₂)NRdRd からなる群から選択され；

20

T が $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである場合、各 R 15 は、独立して、Ra、- ORc、
 - C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NRD C(O)Rc からなる群から選択され；

e は、0 ~ 5 整数であり；

各 R 20a は、独立して、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；各 R 20b は、独立して、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

f は、0、1 または 2 であり；

Z は、O または S であり；

U は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり；各 R 30 は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、- ORc、または - SRC であり；

g は、0 ~ 6 の整数であり；

30

R 40 は、H、R 41、または R 42 であり；

R 41 は、CF₃、- ORc、- SRC、- NReRe、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、R 1、および Rm からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R 42 は、- ORc、- SRC、- NReRe、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

K、L、および M は、各々独立して、N または CR70 であり（ただし、K、L および M のうち少なくとも 1 つは N である）；

V は、H、ハロ、- OR80、または NRD0bR60b であり；

40

R 50a および R 50b は、各々独立して、H、R 51、R 52、R 53、R 54、R 55、- C(O)Rc、- C(O)NRdRd、- S(O₂)Ra、または - S(O₂)NRdRd であり；

各 R 51 は、ハロ、- ORa、- ORi、- ORj、- ORk、- SRC、- SRI、- SRj、- SRk、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NReRe、Rg、Rh、Ri、および Rj からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R 52 は、ハロ、- ORc、- SRC、- C(O)ORc、- C(O)NRdRd、- NReRe、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

50

R 5 3 は、1個またはそれ以上のC₁～C₃アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキルであり；

R 5 4 は、ハロ、CN、Ra、-ORc、-C(O)ORd、-C(O)NRdRd、-NRdRd、-NRC(C(O)Rc、-NRdS(O₂)Ra、-SRC、-S(O₂)Ra、および-S(O₂)NReReからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R 5 5 は、ハロ、-CN、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、ORc、-SRC、-S(O₂)Ra、-S(O₂)NReRe、およびNRdRdからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり；

R 6 0 a および R 6 0 b は、各々独立して、H、R 5 1、またはR 5 2 であるか；または

R 5 0 a および R 6 0 a、および/または、R 5 0 b および R 6 0 b は、それぞれの場合において独立して、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7個の構成原子を有する飽和単環式環を形成し（ここで、該環は、構成原子としてさらに1個のヘテロ原子を含有していてもよく、かつ、該環は、C₁～C₃アルキル、ORc、およびNRFfからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

R 7 0 は、H、R 7 1、または-OR7 1 であり；

R 7 1 は、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、および-NReReからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

R 8 0 は、H であるか、または、ハロ、-ORc、-SRC、-NReRe、C₃～C₆シクロアルキル、R i、およびR j からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC₁～C₈アルキルであり；

各Raは、独立して、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、-C(O)NReRe、-NReRe、Rg、Rh、Ri、Rj からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC₁～C₆アルキルであり；

各Rcは、独立して、H、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆ハロアルキルであり；

各Rdは、独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであり；

各Reは、独立して、H、C₁～C₆アルキル、CH₂-CF₃であるか；または

2つのRe基は、それぞれの場合において独立して、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5～7個の構成原子を有する飽和単環式環を形成し（ここで、該環は、構成原子としてさらに1個のヘテロ原子を含有していてもよく、かつ、該環は、C₁～C₃アルキル、-ORd、および-NRFfからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

各Rfは、独立して、HまたはC₁～C₃アルキルであり；

各Rgは、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、-C(O)NReRe、-NReRe、およびC₁～C₃アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルであり；

各Rhは、1個またはそれ以上のC₁～C₃アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキルであり；

各Riは、ハロ、-CN、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、-ORc、および-NReReからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

各Rjは、ハロ、-CN、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、-ORc、および-NReReからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり；

各Rkは、独立して、-CH₂-Riまたは-CH₂-Rj であり；

各Rlは、ハロ、-CN、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、-ORc、-C(O)ORd、および-NRFfからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

10

20

30

40

50

各Rmは、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、-ORc、-COORd、および-NRfRfからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである]
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【請求項2】

R50aがHである、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項3】

R50aがR51である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項4】

R50aが非置換C₁~C₆アルキルである、請求項3記載の化合物または塩。 10

【請求項5】

R50aが非置換C₁~C₃アルキルである、請求項3記載の化合物または塩。

【請求項6】

R50aがメチルである、請求項3記載の化合物または塩。

【請求項7】

R51がRiまたはRjで置換されている、請求項3記載の化合物または塩。

【請求項8】

R51がフェニルで置換されているC₁~C₃アルキルである、請求項7記載の化合物または塩。 20

【請求項9】

R51がNReReで置換されている、請求項3記載の化合物または塩。

【請求項10】

各Reがメチルである、請求項9記載の化合物または塩。

【請求項11】

R51が-SRkで置換されている、請求項3記載の化合物または塩。

【請求項12】

R51が-SRkで置換されているC₁~C₃である、請求項3記載の化合物または塩。 30

【請求項13】

-SRkが-CH₂-Riである、請求項11または12記載の化合物または塩。

【請求項14】

R60aがHまたはR51である、前記請求項のいずれか1項記載の化合物または塩。 30

【請求項15】

R60aがHである、前記請求項のいずれか1項記載の化合物または塩。

【請求項16】

R60aがR51である、前記請求項のいずれか1項記載の化合物または塩。

【請求項17】

R60aが非置換C₁~C₄アルキルである、請求項16記載の化合物または塩。

【請求項18】

R60aがメチルである、請求項16記載の化合物または塩。

【請求項19】

R60aが、NReReおよびRiからなる群から選択される1個の置換基で置換されているC₁~C₄アルキルである、請求項16記載の化合物または塩。 40

【請求項20】

各Reが、独立して、HまたはC₁~C₃アルキルである、請求項19記載の化合物または塩。

【請求項21】

R50aおよびR60aが、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5~7個の構成原子を有する飽和単環式環を形成する(ここで、該環は、構成原子としてさらに1個のヘテロ原子を含有していてもよく、かつ、該環は、C₁~C₃アルキル、ORc、およびNRfRfからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていても

よい)、請求項 1 記載の化合物または塩。

【請求項 2 2】

飽和单環式環がピペラジン環である、請求項 2 1 記載の化合物または塩。

【請求項 2 3】

ピペラジン環が非置換である、請求項 2 2 記載の化合物または塩。

【請求項 2 4】

ピペラジン環がメチルで置換されている、請求項 2 2 記載の化合物または塩。

【請求項 2 5】

飽和单環式環がピペリジン環である、請求項 2 1 記載の化合物または塩。

【請求項 2 6】

ピペリジン環が非置換である、請求項 2 5 記載の化合物または塩。

【請求項 2 7】

ピペリジン環がメチルで置換されている、請求項 2 5 記載の化合物または塩。

【請求項 2 8】

飽和单環式環がピロリジン環である、請求項 2 1 記載の化合物または塩。

【請求項 2 9】

ピロリジンが非置換である、請求項 2 8 記載の化合物または塩。

【請求項 3 0】

ピロリジン環がメチルで置換されている、請求項 2 8 記載の化合物または塩。

【請求項 3 1】

飽和单環式環がアゼパン環である、請求項 2 1 記載の化合物または塩。

【請求項 3 2】

アゼパン環が非置換である、請求項 3 1 記載の化合物または塩。

【請求項 3 3】

アゼパン環がメチルで置換されている、請求項 3 1 記載の化合物または塩。

【請求項 3 4】

V が N R 5 0 b R 6 0 b である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 3 5】

R 5 0 b が H である、請求項 3 4 記載の化合物または塩。

【請求項 3 6】

R 5 0 b が R 5 1 である、請求項 3 5 記載の化合物または塩。

【請求項 3 7】

R 5 0 b が非置換 C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 3 5 記載の化合物または塩。

【請求項 3 8】

R 5 0 b がメチルである、請求項 3 4 記載の化合物または塩。

【請求項 3 9】

R 6 0 b が H である、請求項 3 4 ~ 3 8 いずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 4 0】

R 6 0 b が R 5 1 である、請求項 3 4 ~ 3 8 いずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 4 1】

R 6 0 b が非置換 C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 4 0 記載の化合物または塩。

【請求項 4 2】

R 6 0 b が、N R e R e および R i からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されている C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 4 0 記載の化合物または塩。

【請求項 4 3】

各 R e が、独立して、H または C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 4 2 記載の化合物または塩。

【請求項 4 4】

R 5 0 b および R 6 0 b が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5 ~ 7 個の構成原子を有する飽和单環式環を形成する(ここで、該環は、構成原子としてさらに 1

10

20

30

40

50

【請求項 6 7】

f が 2 である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 6 8】

R 2 0 a および R 2 0 b が共に H である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 6 9】

R 4 0 が H または C₁ ~ C₃ アルキルである、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 0】

Z が 0 である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

10

【請求項 7 1】

Z が S である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 2】

e が 1 ~ 3 の整数である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 3】

e が 1 または 2 である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 4】

e が 0 である、請求項 1 ~ 7 1 いずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 5】

B がシクロペンチルである、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

20

【請求項 7 6】

B がシクロヘキシルである、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 7】

B がシクロヘプチルである、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 8】

B がビシクロ - オクタニルである、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 7 9】

g が 0 である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 8 0】

K 、 L 、 および M がそれぞれ N である、前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩。

30

【請求項 8 1】

K および M がそれぞれ N であり、 L が C R 7 0 である、請求項 1 ~ 7 9 いずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 8 2】

K および L がそれぞれ N であり、 M が C R 7 0 である、請求項 1 ~ 7 9 いずれか 1 項記載の化合物または塩。

【請求項 8 3】

R 7 0 が H である、請求項 8 1 または 8 2 記載の化合物または塩。

【請求項 8 4】

前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩および 1 種類またはそれ以上の医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

40

【請求項 8 5】

高血圧症の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 8 6】

心不全の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 8 7】

腎不全の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項

50

記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 8 8】

肝不全の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 8 9】

末梢血管疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 9 0】

冠動脈疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

10

【請求項 9 1】

心筋虚血の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 9 2】

狭心症の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 9 3】

心筋梗塞の予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

20

【請求項 9 4】

脳卒中の予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に前記請求項のいずれか 1 項記載の化合物または塩の安全かつ有効な量を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規 s E H 阻害剤、および s E H 酵素により媒介される疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

エポキシド官能基は、薬物、生体異物および内在性生体分子に見られる。植物および動物のどちらにも見られるエポキシドヒドロラーゼは、加水分解によってエポキシドをジオールに変換する酵素である。哺乳動物において、可溶性エポキシドヒドロラーゼ（「s E H」）は、主に、エポキシエイコサトリエン酸類（「E E T s」）として知られているアラキドン酸誘導体の代謝に関与する。s E H は、E E T s をジヒドロキシエイコサトリエン酸類（「D H E T s」）に変換する。E E T s の有益な血管拡張効果、抗炎症効果および抗血栓効果を記載している刊行物がいくつかある。非特許文献 1、非特許文献 2 を参照。D H E T s は、一般的に、不活性であり、かくして、E E T s の有益な効果を示さない。

30

【0 0 0 3】

反対に、ミクロソームエポキシドヒドロラーゼ（「m E H」）は、発癌性多環式芳香族炭化水素および反応性エポキシドを包含する様々なエポキシド基質の加水分解を触媒し、かくして、重要な解毒作用経路をもたらす。m E H の多型は前発癌物質の生体内活性化の差異をもたらす可能性があり、m E H 遺伝子型が発癌リスクの変化に関与することを示唆すヒト疫学研究がいくつかある。非特許文献 3。

40

【0 0 0 4】

ノックアウトマウス表現型および遺伝子多型の薬理学的研究は、E E T レベルの上昇が高血圧症 [非特許文献 4；非特許文献 5；非特許文献 6；非特許文献 7] 、心不全 [非特許文献 8] 、腎機能障害 / 末期臓器障害 [非特許文献 9；非特許文献 10] 、脳卒中 [非特許文献 11；非特許文献 12；非特許文献 13] 、アテローム性動脈硬化症および血栓症 [非特許文献 14；非特許文献 15；非特許文献 16；非特許文献 17] ならびに炎症

50

[非特許文献18]を含む多くの心血管障害において防御的であることを示唆している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】E.g. Spector et al., *Prog. Lipid Res.*, 43, 55-90, 2004

【非特許文献2】Imig, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 24, 169-188, 2006

【非特許文献3】Fretland & Omiecinski, *Chemico-Biol. Int.*, 129, 41-59, 2000

【非特許文献4】Sinal et al., *J. Biol. Chem.*, 275, 40504-40510, 2000

【非特許文献5】Imig et al., *Hypertension*, 39, 690-694, 2002

【非特許文献6】Jung et al., *Hypertension*, 45, 759-765, 2005

10

【非特許文献7】Loch et al., *Cell Biochem Biophys.*, 47, 87-98, 2007

【非特許文献8】Xu et al., *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 18733-18738, 2006

【非特許文献9】Zhao et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, 1244-1253, 2004

【非特許文献10】Imig et al., *Hypertension*, 46, 975-981, 2005

【非特許文献11】Dorrance et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 46, 842-848, 2005

【非特許文献12】Fornage et al., *Hum. Mol. Genet.*, 14, 2829-2837, 2005

【非特許文献13】Koerner et al., *J. Neurosci.*, 27, 4642-4649, 2007

【非特許文献14】Sato et al., *J. Hum. Genet.*, 49, 29-34, 2004

【非特許文献15】Lee et al., *Hum Mol Genet.*, 15, 1640-1649, 2006

【非特許文献16】Wei et al., *Atherosclerosis*, 190, 26-34, 2007

20

【非特許文献17】Krotz et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24; 595-600, 2004

【非特許文献18】Inceoglu et al., *Life Sci.*, 79, 2311-2319, 2006

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

EETsの有益な効果を利用するように設計されたかかる状態の治療に対する一のアプローチは、sEHの作用を阻害し、それによりETs分解を防止することであった。sEHがETsの分解において果たす役割を考慮すると、その活性を阻害する化合物を製造することが望ましい。かくして、sEH酵素により媒介される様々な状態の治療に用いることができる、sEHを阻害する化合物を同定することが必要とされている。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、新規sEH阻害剤、および高血圧症のようなsEH酵素によって媒介される疾患の治療におけるそれらの使用に関する。本発明は、また、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。本発明は、また、sEHを阻害する方法、および本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を使用するsEHに関連する状態の治療に関する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

(発明の詳細な説明)

本発明を説明するにおいて、化学元素は、元素周期表に従って同定される。本明細書で用いられる略語および記号は、化学的技術分野および生物学的技術分野の当業者によるかかる略語および記号の汎用に従う。例えば、本明細書では以下の略語が使用される：

「aq」は、水性(aqueous)の略語である。

「BOP」は、(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・ヘキサフルオロリン酸塩の略語である。

「」は、摂氏温度の略語である。

「DIEA」は、ジ-イソプロピルエチルアミンの略語である。

「DMAP」は、ジメチルアミノピリジンの略語である。

「DMF」は、ジメチルホルムアミドの略語である。

40

50

「DMSO」は、ジメチルスルホキシドの略語である。

「EDCI」は、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩の略語である。

「equiv」は、当量の略語である。

「HOBt」は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの略語である。

「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーの略語である。

「g」は、グラムの略語である。

「L」は、リットルの略語である。

「LC-MS」は、液体クロマトグラフィー-質量分析の略語である。

「mL」は、ミリリットルの略語である。

10

「min」は、分の略語である。

「mmol」は、ミリモルの略語である。

「N」は、規定の略語であり、溶液1リットル当たりの試薬の当量数をいう。

「Ph」は、フェニルの略語である。

「sat」は、飽和の略語である。

「TFA」は、トリフルオロ酢酸の略語である。

「THF」は、テトラヒドロフランの略語である。

【0009】

用語および定義

「アルキル」とは、所定の数の構成原子を有する一価の飽和炭化水素鎖をいう。例えば、C₁~C₈アルキルは、構成原子を1~8個有するアルキル基をいう。アルキル基は、本明細書で定義されるような1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。アルキル基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。代表的な分枝アルキル基は、1、2または3本の分枝を有する。アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル(n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(n-ブチル、イソブチル、およびt-ブチル)、ペンチル(n-ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチル)、およびヘキシルが挙げられる。

20

【0010】

単独でまたは接尾語もしくは接頭語として用いられる「アルキレン」とは、炭素原子を1~12個含む二価の直鎖または分枝鎖炭化水素基をいい、2つの構造体を連結する役割を果たす。

30

【0011】

「アリール」は、芳香環を少なくとも1個含有する、置換されていてもよい単環式または二環式環系を意味する。「アリール」なる用語の例および好適な意味は、フェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インジルおよびインデニルである。

【0012】

「アラルキル」および「ヘテロアラルキル」とは、アルキル基を介してアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基に結合している置換基をいう。

【0013】

「シクロアルキル」とは、所定の数の構成原子を有する一価の飽和または不飽和炭化水素環をいう。例えば、C₃~C₆シクロアルキルとは、構成原子を3~6個有するシクロアルキル基をいう。不飽和シクロアルキル基は、環内に炭素-炭素二重結合を1つまたはそれ以上有する。シクロアルキル基は芳香族ではない。C₃~C₇シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、およびシクロヘプテニルをいう。構成原子を8個以上有するシクロアルキル基は、単環式、架橋、または縮合二環式環系であり得る。シクロアルキル基は、本明細書で定義されるような1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0014】

「(C₁~C₆アルキル)O-」は、アルキルエーテルを意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、ビニルオキシ、アリルオキシ、エチニルオキシ、および2-プロピニルオキシが

50

挙げられる。

【0015】

「鏡像異性的に豊富」とは、鏡像体過剩率が0よりも大きい生成物に適用される。例えば、鏡像異性的に豊富とは、鏡像体過剩率が50%eeよりも大きい生成物、75%eeよりも大きい生成物、および90%eeよりも大きい生成物をいう。

【0016】

「鏡像体過剩率」または「ee」は、他のエナンチオマーに対する一のエナンチオマーの超過をパーセンテージとして表したものである。結果として、両方のエナンチオマーがラセミ混合物中に等量存在する場合には、鏡像体過剩率は0(0%ee)である。しかし、一のエナンチオマーが豊富であって生成物の95%を構成する場合、鏡像体過剩率は、90%eeである(豊富なエナンチオマーの量95%から他のエナンチオマーの量5%を差し引く)。

10

【0017】

「鏡像異性的に純粹な」とは、鏡像体過剩率が99%eeまたはそれ以上である生成物に適用される。

【0018】

「半減期」とは、インピトロまたはインピボで、ある物質の量の半分が化学的に異なる別の種に変換されるのに要する時間をいう。

20

【0019】

「ハロ」とは、ハロゲン基であるフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードをいう。

【0020】

「ハロアルキル」とは、1個またはそれ以上のハロ置換基で置換されているアルキル基をいう。ハロアルキルとしては、トリフルオロメチルが挙げられる。

30

【0021】

「ヘテロアリール」とは、環中に構成原子としてのヘテロ原子を1~4個含有する一価の芳香環をいう。ヘテロ原子を2個以上含有するヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含有することができる。ヘテロアリール基は、本明細書で定義されるような置換基の1個またはそれ以上で置換されていてもよい。他に特に規定されない限り、ヘテロアリール基は、単環式環系であるか、または縮合、スピロもしくは架橋二環式環系である。単環式ヘテロアリール環は、構成原子を5個または6個有する。二環式ヘテロアリール環は、構成原子を7~11個有する。二環式ヘテロアリール環としては、フェニルと単環式ヘテロシクロアルキル環が結合して縮合、スピロまたは架橋二環式環系を形成するこれらの環、ならびに、単環式ヘテロアリール環と単環式シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環が結合して縮合、スピロまたは架橋二環式環系を形成するこれらの環が挙げられる。ヘテロアリールとしては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、ブリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ブテリジニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチエニル、フロピリジニル、およびナフチリジニルが挙げられる。

40

【0022】

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子をいう。

【0023】

「ヘテロシクロアルキル」とは、構成原子を3~20個有し、かつ、環中に構成原子としてのヘテロ原子を1~4個含有する飽和または不飽和の環をいう。しかし、ヘテロシクロアルキル環は芳香族ではない。ヘテロ原子を2個以上含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含有することができる。ヘテロシクロアルキル基は、本明細書で

50

定義されるような 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、環を 2 個以上含有することができる。他に特に規定されない限り、ヘテロシクロアルキル基は、単環式、架橋、または縮合環系である。単環式ヘテロシクロアルキル環は、構成原子を 4 ~ 7 個有する。架橋または二環式ヘテロシクロアルキル環は、構成原子を 7 ~ 11 個有する。ある実施態様では、ヘテロシクロアルキルは飽和している。別の実施態様では、ヘテロシクロアルキルは不飽和であるが、芳香族ではない。ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、アゼピニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、アゼチジニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[3.3.1]ノニル、アザビシクロ[4.3.0]ノニル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、およびフタルイミジルが挙げられる。

10

【0024】

「構成原子」とは、鎖または環を形成する原子をいう。鎖または環の中に構成原子が 2 個以上存在する場合、各構成原子は、鎖または環の中で隣接する構成原子と共有結合する。鎖または環上の置換基を形成する原子は、該鎖または環の構成原子ではない。

20

【0025】

「置換されていてもよい」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールのような基が非置換であっても、本明細書で定義されるような 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいことを示す。基に関する「置換される」とは、基の中の構成原子に結合した水素原子が置き換えられることを示す。「置換される」なる用語は、かかる置換が置換された原子と置換基との許容バランスに従うこと、および該置換が安定な化合物（すなわち、転位、環化または脱離によるような変換を自然には受けないもの）をもたらすこと、という暗黙の条件を含むと解すべきである。ある実施態様では、置換が原子の許容バランスに従う限りは、1 個の原子は 2 個以上の置換基で置換され得る。置換された基が C = O である場合、当該炭素原子上の 2 個の水素原子が置換されている。適当な置換基は、置換されている基または置換されていてもよい基の各々について本明細書で定義される。

30

【0026】

「医薬上許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内で、妥当な利益 / リスク比に見合っている、過剰の毒性、刺激または他の問題もしくはめんどうな問題を伴わずにヒトおよび動物の組織との接触使用に好適なこれらの化合物、物質、組成物および投与剤形に適用される。

【0027】

「治療上有効な量」とは、宿主において S E H を阻害するのに有効な本発明の化合物の量または本発明の化合物の組合せの量を包含するものとする。

【0028】

特に明記しない限り、「5 員または 6 員環」とは、部分的に飽和されていても完全に飽和されていてもよい芳香環およびヘテロ芳香環、ならびに炭素環および複素環をいう。かかる環の例としては、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、フェニル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびシクロヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

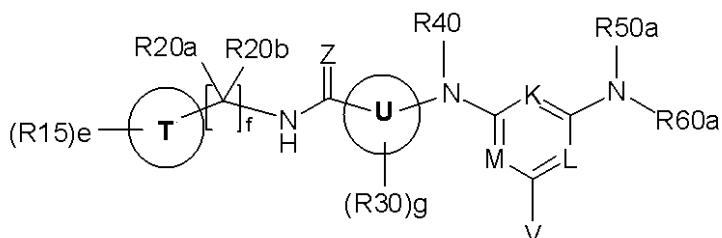
【0029】

化合物

50

一の実施態様では、本発明は、式 A :

【化 1】



式A

10

[式中、

T は、フェニル、単環式ヘテロアリール、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルであり；
T がフェニルまたは単環式ヘテロアリールである場合、各 R15 は、独立して、ハロ、
- CN、Ra、R1、Rm、- ORc、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NRe
Re、- NRD C(O)Rc、- NRD S(O₂)Ra、- SRC、- S(O₂)Ra、および
- S(O₂)NRdRd からなる群から選択され；

T が $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである場合、各 R15 は、独立して、Ra、- ORc、
- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NRD C(O)Rc からなる群から選択され；

20

e は、0 ~ 5 の整数であり；

各 R20a は、独立して、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R20b は、独立して、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

f は、0、1 または 2 であり；

Z は、O または S であり；

U は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり；

各 R30 は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、- ORc、または - SRC であり；

g は、0 ~ 6 の整数であり；

R40 は、H、R41、または R42 であり；

30

R41 は、CF₃、- ORc、- SRC、- NReRe、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、R1、および Rm からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R42 は、- ORc、- SRC、- NReRe、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

K、L、および M は、各々独立して、N または CR70 であり（ただし、K、L および M のうち少なくとも 1 つは N である）；

V は、H、ハロ、- OR80、または N R50b R60b であり；

R50a および R50b は、各々独立して、H、R51、R52、R53、R54、R55、- C(O)Rc、- C(O)NRdRd、- S(O₂)Ra、または - S(O₂)NRdRd であり；

40

各 R51 は、ハロ、- ORa、- ORi、- ORj、- ORk、- SRCa、- SRI、
- SRj、- SRk、- C(O)ORd、- C(O)NRdRd、- NReRe、Rg、Rh、
Ri、および Rj からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R52 は、ハロ、- ORc、- SRC、- C(O)ORc、- C(O)NRdRd、- NReRe、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、および $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R53 は、1 個またはそれ以上の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい 単環式ヘテロシクロアルキルであり；

50

R 54 は、ハロ、CN、Ra、-ORc、-C(O)ORd、-C(O)NRdRd、-NRdRd、-NRcC(O)Rc、-NRdS(O₂)Ra、-SRC、-S(O₂)Ra、および-S(O₂)NReRe からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R 55 は、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、ORc、-SRC、-S(O₂)Ra、-S(O₂)NReRe、およびNRdRd からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり；

R 60a および R 60b は、各々独立して、H、R 51、または R 52 であるか；または

R 50a および R 60a、および / または、R 50b および R 60b は、それぞれの場合において独立して、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5~7 個の構成原子を有する飽和単環式環を形成し（ここで、該環は、構成原子としてさらに 1 個のヘテロ原子を含有していてもよく、かつ、該環は、C₁~C₃アルキル、ORc、およびNRfRf からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

R 70 は、H、R 71、または -OR71 であり；

R 71 は、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、および -NReRe からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい C₁~C₆アルキルであり；

R 80 は、H であるか、または、ハロ、-ORc、-SRC、-NReRe、C₃~C₆シクロアルキル、R i、および R j からなる群から選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい C₁~C₈アルキルであり；

各 Ra は、独立して、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、-C(O)NReRe、-NReRe、Rg、Rh、Ri、Rj からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい C₁~C₆アルキルであり；

各 R c は、独立して、H、C₁~C₆アルキルまたは C₁~C₆ハロアルキルであり；

各 R d は、独立して、H または C₁~C₆アルキルであり；

各 R e は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、CH₂-CF₃ であるか；または

2 つの R e 基は、それぞれの場合において独立して、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5~7 個の構成原子を有する飽和単環式環を形成し（ここで、該環は、構成原子としてさらに 1 個のヘテロ原子を含有していてもよく、かつ、該環は、C₁~C₃アルキル、-ORd、および -NRfRf からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

各 R f は、独立して、H または C₁~C₃アルキルであり；

各 R g は、ハロ、-ORc、-SRC、-C(O)ORd、-C(O)NReRe、-NReRe、および C₁~C₃アルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい C₃~C₆シクロアルキルであり；

各 R h は、1 個またはそれ以上の C₁~C₃アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロシクロアルキルであり；

各 R i は、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、-ORc、および -NReRe からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

各 R j は、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、-ORc、および -NReRe からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり；

各 R k は、独立して、-CH₂-R i または -CH₂-R j であり；

各 R l は、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、-ORc、-C(O)ORd、および -NRfRf からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

各 R m は、ハロ、-CN、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃ハロアルキル、-ORc、-C(O)ORd、および -NRfRf からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基

10

20

30

40

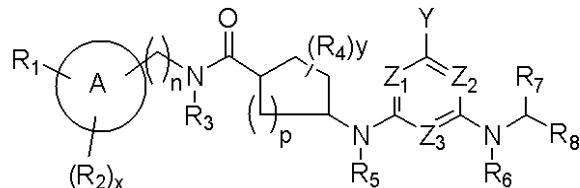
50

で置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである]
で示される化合物に関する。

【0030】

別の実施態様では、本発明は、式I：

【化2】



式I

10

[式中、

【化3】



は、6員のアリールまたはヘテロアリール環であり；

R_1 は、水素、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C(=O)NR'R''$ （ここで、 R' および R'' は、各々独立して、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである）、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-(C_2 \sim C_{10})$ アルキレン- $NR'R''$ 、 $-(C_2 \sim C_{10})$ アルキレン- OR' 、および $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

各 R_2 は、存在する場合には、独立して、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

n は、0または1であり；

x は、0、1または2であり；

R_3 は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

p は、0、1、2または3であり；

20

30

各 R_4 は、存在する場合には、独立して、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキルである（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）か、または結合している炭素と一緒にになって $C=O$ を形成し；

y は、0、1または2であり；

R_5 は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R_6 は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

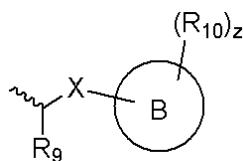
R_7 は、水素、ハロまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか；または

R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にになって、炭素上にてハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）から選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい3~10員環を形成するか、または結合している炭素と一緒にになって $C=O$ を形成し；

R_8 は、水素、ハロ、もしくは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、または

40

【化4】



であり、ここで、

【化5】

「~~~」

10

は、結合の位置を示し、ここで、

R_9 は、水素、ハロ、または($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

X は、存在しないか、または、O、 $S(O)_m$ (ここで、 m は、0、1または2である)、- CH_2-S- 、- CH_2-O- 、- CH_2-NH- 、または- $CH_2-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル-であり；

【化6】



20

は、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 R_{10} は、存在する場合には、独立して、ハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、-O- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、-S- ($C_1 \sim C_6$)アルキルである(これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい)か、または結合している炭素と一緒にになって $C=O$ を形成し；

z は、0、1または2であり；

Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうち少なくとも1つはNであり、残りは $C-R_b$ であり、ここで、 R_b は、水素、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、または($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり；

Y は、H、ハロ、 OR_{11} 、または $NR_{11}R_{12}$ であり；

30

R_{11} は、水素または($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R_{12} は、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、アラルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、-アルキレン- ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、-アルキレン- ($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルである(これらは、炭素上にてハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、-O- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、-S- ($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい)】

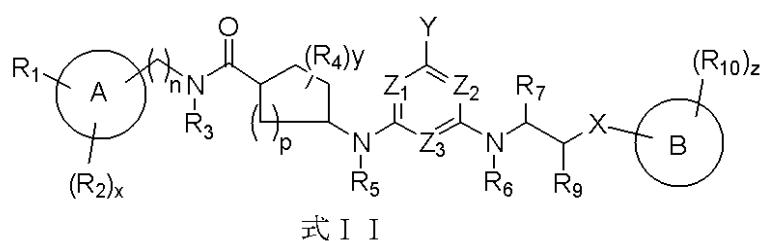
で示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【0031】

別の実施態様では、本発明は、式II：

【化7】

40



[式中、

【化8】



は、6員のアリールまたはヘテロアリール環であり；

R_1 は、水素、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CONR}'\text{R}''$ （ここで、 R' および R'' は、各々独立して、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルである）、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{10})$ アルキレン- $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_{10})$ アルキレン- OR' 、および $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

各 R_2 は、存在する場合には、独立して、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

n は、0または1であり；

x は、0、1または2であり；

R_3 は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

p は、0、1、2または3であり；

各 R_4 は、存在する場合には、独立して、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルである（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）か、または結合している炭素と一緒にになって $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

y は、0、1または2であり；

R_5 は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

R_6 は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

R_7 は、水素、ハロまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

R_9 は、水素、ハロまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

X は、存在しないか、または、 O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ （ここで、 m は0、1または2である）、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-であり；

【化9】



は、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 R_{10} は、存在する場合には、独立して、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルである（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）か、または結合している炭素と一緒にになって $\text{C}=\text{O}$ を形成し；

z は、0、1または2であり；

Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうち少なくとも1つはNであり、残りは $\text{C}-\text{R}_b$ であり（ここで、 R_b は、水素、ハロゲン、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである）；

Y は、H、ハロ、 OR_{11} 、または $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ であり；

R_{11} は、水素または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

R_{12} は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール、アラルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $-\text{アルキレン}-(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ ヘテロシクロアルキル、 $-\text{アルキレン}-(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルである（これらは、炭素上にてハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい）】

で示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

10

20

30

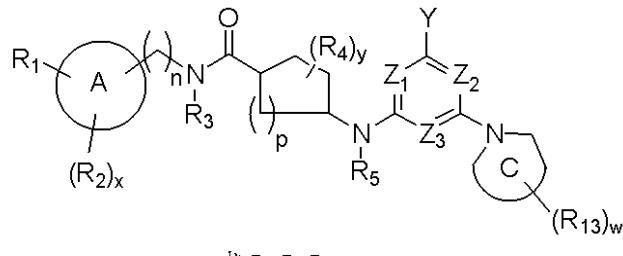
40

50

【0032】

別の実施態様では、本発明は、式III：

【化10】



式III

10

[式中、

【化11】



は、6員のアリールまたはヘテロアリール環であり；

R₁は、水素、CO₂H、CO₂(C₁～C₆)アルキル、CONR'R''（ここで、R'およびR''は、各々独立して、水素または(C₁～C₆)アルキルである）、アラルキル、ヘテロアラルキル、-(C₂～C₁₀)アルキレン-NR'R''、-(C₂～C₁₀)アルキレン-OR'、および-O-(C₁～C₆)アルキル、-S-(C₁～C₆)アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

各R₂は、存在する場合には、独立して、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、-O-(C₁～C₆)アルキル、-S-(C₁～C₆)アルキルであり（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）；

nは、0または1であり；

xは、0、1または2であり；

R₃は、水素または(C₁～C₆)アルキルであり；

pは、0、1、2または3であり；

30

各R₄は、存在する場合には、独立して、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、または-O-(C₁～C₆)アルキル、-S-(C₁～C₆)アルキルである（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）か、または結合している炭素と一緒にになってC=Oを形成し；

yは、0、1または2であり；

R₅は、水素または(C₁～C₆)アルキルであり；

【化12】



40

は、O、S(O)_m（ここで、mは0、1または2である）、またはNR'''（ここで、R'''は、水素または(C₁～C₆)アルキルである）から選択されるヘテロ原子1個をさらに含有していてもよい3～10員環であり、ここで、

【化13】

「~~~」

は、結合の位置を示し；

各R₁₃は、存在する場合には、独立して、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、または-O-(

50

$C_1 \sim C_6$)アルキル、-S-($C_1 \sim C_6$)アルキルである(これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい)か、または結合している炭素と一緒にになって $C=O$ を形成し;

wは、0、1または2であり;

Yは、H、ハロ、OR₁₁、またはNR₁₁R₁₂であり;

R₁₁は、水素または($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

R₁₂は、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、アラルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、-アルキレン-($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、-アルキレン-($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルである(これらは、炭素上にてハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、-O-($C_1 \sim C_6$)アルキル、-S-($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい)】

10

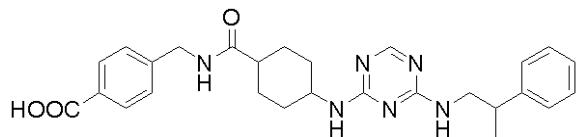
で示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【0033】

別の実施態様では、本発明は、以下のものである、式I、IIまたはIIIで示される化合物またはその医薬上許容される塩に関する:

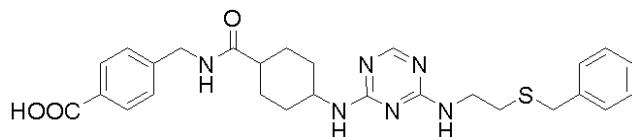
【0034】

【化14】

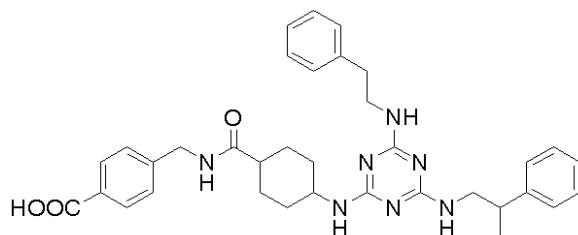


20

【化15】

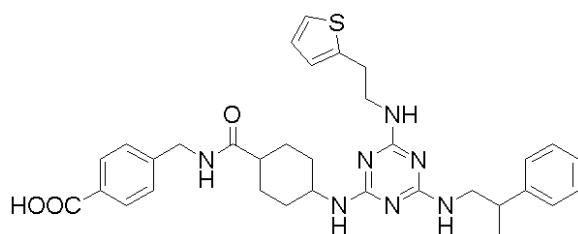


【化16】



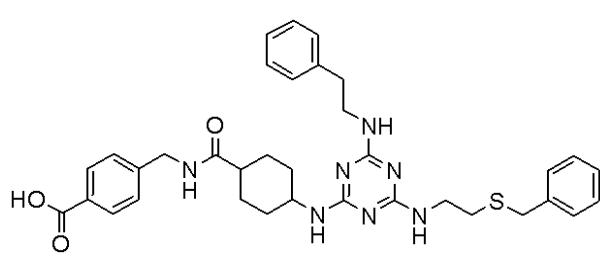
30

【化17】



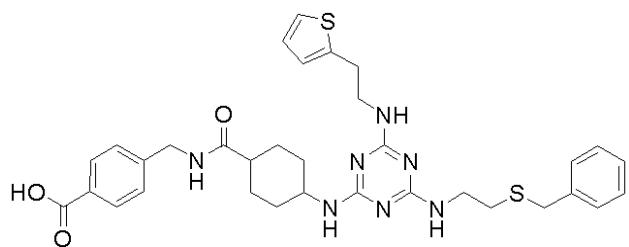
40

【化18】

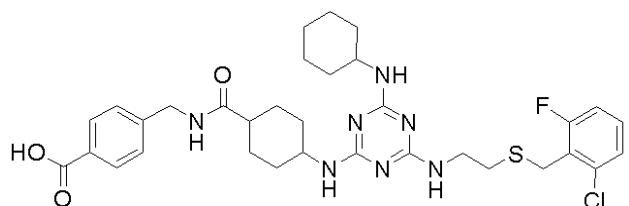


50

【化 19】

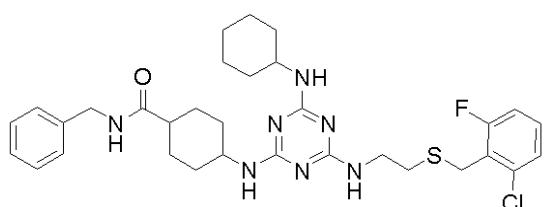


【化 20】



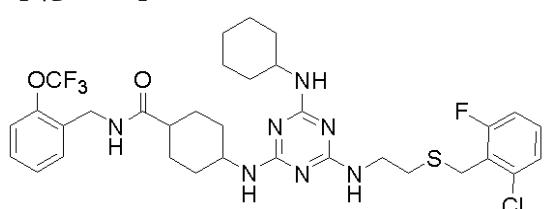
10

【化 21】



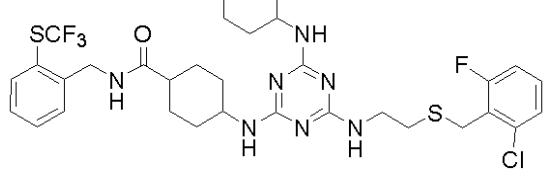
20

【化 22】

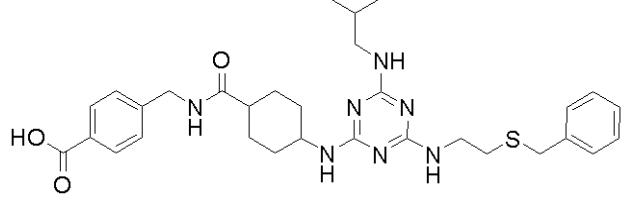


30

【化 23】

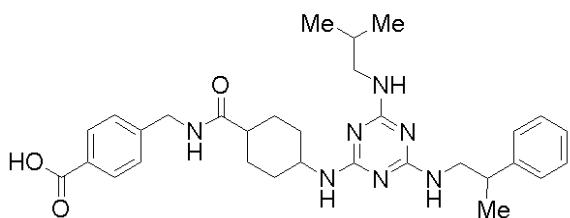


【化 24】

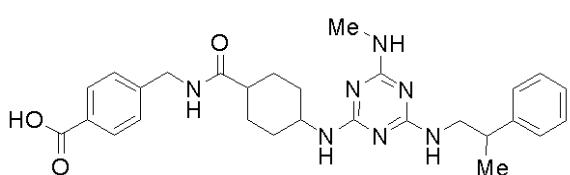


40

【化 2 5】

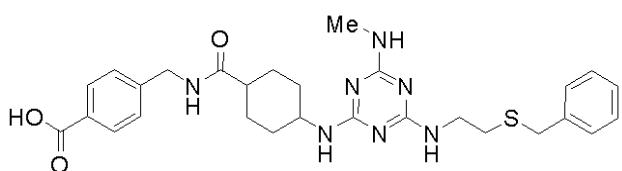


【化 2 6】



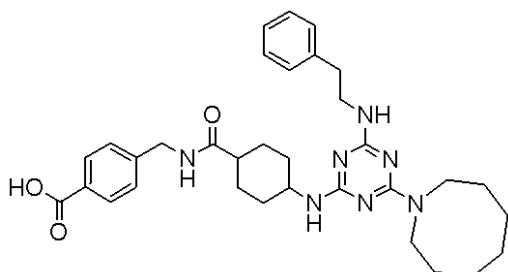
10

【化 2 7】



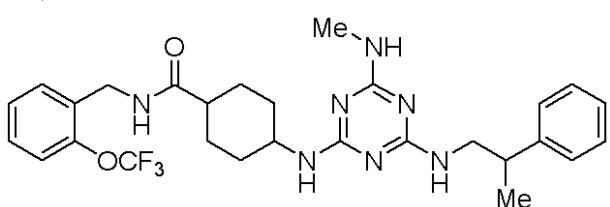
20

【化 2 8】

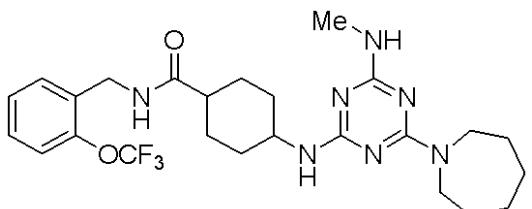


30

【化 2 9】

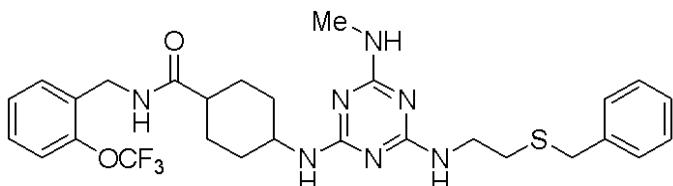


【化 3 0】

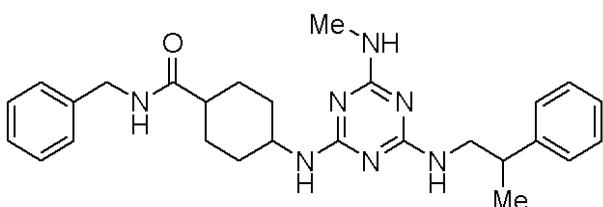


40

【化31】

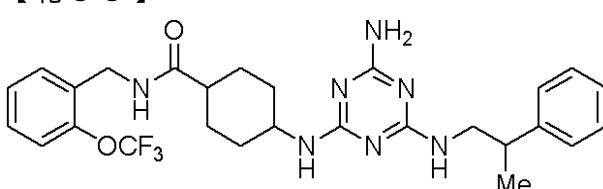


【化32】



10

【化33】

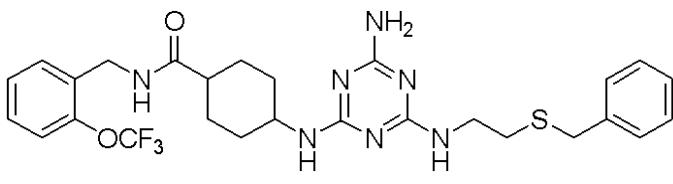


20

【化34】



【化35】



30

【0035】

別の実施態様では、本発明は、医薬上許容される担体および式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩の治療上有効量を含む医薬組成物に関する。

【0036】

別の実施態様では、本発明は、高血圧症障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩形態の治療上有効量を投与することを含む方法に関する。

【0037】

別の実施態様では、本発明は、炎症性障害の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩形態の治療上有効量を投与することを含む方法に関する。

【0038】

別の実施態様では、本発明は、哺乳動物におけるsEHによって媒介される状態または疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳動物に式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩形態の治療上有効量を投与することを含む方法に関する。

【0039】

別の実施態様では、本発明は、下記スキーム1～3に概略記載した工程を含む式Iで示される化合物の製造方法に関する。

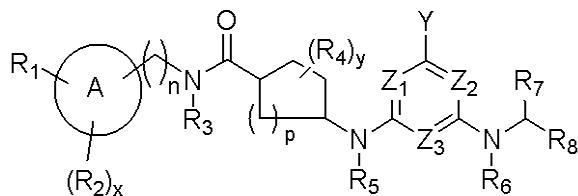
40

50

【0040】

ここで、式Iで示される化合物に言及する。

【化36】



【0041】

10

【化37】



についての特定の意味はフェニルである。

【化38】



についての別の特定の意味はピリジルである。

20

【0042】

R_1 についての特定の意味は水素である。 R_1 についての別の特定の意味は CO_2H である。 R_1 についての別の特定の意味は CO_2Me である。 R_1 についての別の特定の意味はメトキシである。 R_1 についての別の特定の意味はエトキシである。 R_1 についての別の特定の意味は SCF_3 である。 R_1 についての別の特定の意味は OCF_3 である。 R_1 についての別の特定の意味は CF_3 である。

【0043】

各 R_2 (存在する場合)についての特定の意味は、独立して、クロロである。 R_2 についての別の特定の意味はフルオロである。 R_2 についての別の特定の意味はメチルである。 R_2 についての別の特定の意味はエチルである。 R_2 についての別の特定の意味はメトキシである。 R_2 についての別の特定の意味はエトキシである。 R_2 についての別の特定の意味はチオメチルである。 R_2 についての別の特定の意味はトリフルオロメチルである。 R_2 についての別の特定の意味はトリフルオロメトキシである。

30

【0044】

x についての特定の意味は0である。 x についての別の特定の意味は1または2である。

【0045】

n についての特定の意味は0である。 n についての別の特定の意味は1である。

【0046】

R_3 についての特定の意味は水素である。 R_3 についての別の特定の意味はメチルである。

40

【0047】

p についての特定の意味は0である。 p についての別の特定の意味としては1、2および3が挙げられる。

【0048】

各 R_4 (存在する場合)についての特定の意味は、独立して、クロロである。 R_4 についての別の特定の意味はフルオロである。 R_4 についての別の特定の意味はメチルである。 R_4 についての別の特定の意味はエチルである。 R_4 についての別の特定の意味はメトキシである。 R_4 についての別の特定の意味はエトキシである。 R_4 についての別の特定の意味はチオメチルである。 R_4 についての別の特定の意味はトリフルオロメチルである。 R_4 に

50

についての別の特定の意味はトリフルオロメトキシである。

【0049】

yについての特定の意味は0である。yについての別の特定の意味は1または2である。

【0050】

R_5 についての特定の意味は水素である。 R_5 についての別の特定の意味はメチルである。

【0051】

R_6 についての特定の意味は水素である。 R_6 についての別の特定の意味はメチルである。

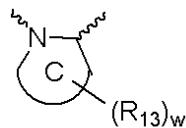
【0052】

R_7 についての特定の意味は水素である。 R_7 についての別の特定の意味はクロロ、フルオロ、プロモまたはヨードである。 R_7 についての別の特定の意味はメチルである。

【0053】

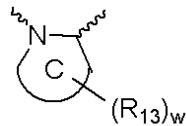
別法としては、 R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒にになって、3~10員環：

【化39】



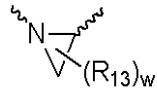
を形成してよい（ここで、該環は、O、 $S(O)_m$ （ここで、mは、0、1または2である）、または NR''' （ここで、R'''は水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである）から選択されるヘテロ原子1個をさらに含有していてもよく、かつ、炭素上にてハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-S-$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（これらは、炭素上にて1、2または3個のハロで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）か、または結合している炭素と一緒にになって $C = O$ を形成する。かくして、

【化40】



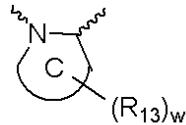
についての特定の意味は、

【化41】



である。

【化42】



についての別の特定の意味としては、

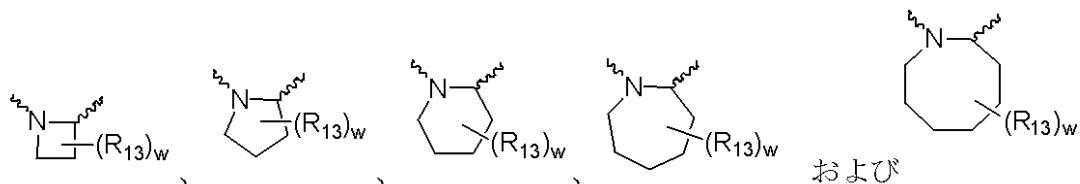
10

20

30

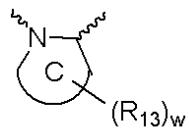
40

【化43】



が挙げられる。

【化44】

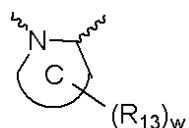


についてのこれらの特定の意味は、炭素上にてクロロ、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、およびトリフルオロメトキシから選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい。

【0054】

上記の

【化45】



の構造において、各 R_{13} (存在する場合) についての特定の意味は、独立して、クロロである。 R_{13} についての別の特定の意味はフルオロである。 R_{13} についての別の特定の意味はメチルである。 R_{13} についての別の特定の意味はエチルである。 R_{13} についての別の特定の意味はメトキシである。 R_{13} についての別の特定の意味はエトキシである。 R_{13} についての別の特定の意味はチオメチルである。 R_{13} についての別の特定の意味はトリフルオロメチルである。 R_{13} についての別の特定の意味はトリフルオロメトキシである。 R_{13} についての別の特定の意味はトリフルオロチオメチルである。

【0055】

wについての特定の意味は0である。wについての別の特定の意味は1または2である。

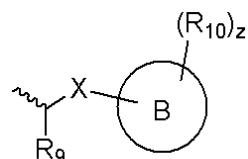
【0056】

R_8 についての特定の意味は水素である。 R_8 についての別の特定の意味はクロロである。 R_8 についての別の特定の意味はフルオロである。 R_8 についての別の特定の意味はメチルである。 R_8 についての別の特定の意味はトリフルオロメチルである。 R_8 についての別の特定の意味はメトキシである。 R_8 についての別の特定の意味はトリフルオロメトキシである。 R_8 についての別の特定の意味はトリフルオロチオメチルである。

【0057】

R_8 についての別の特定の意味は、

【化46】



であり、ここで、

10

20

30

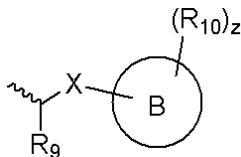
40

【化47】

「~~~」

は、結合の位置を示す。かくして、 R_8 が

【化48】



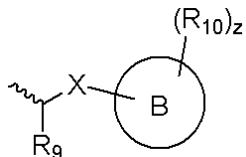
10

である場合、 R_9 についての特定の意味は水素である。 R_9 についての別の特定の意味はメチルである。

【0058】

 R_8 が

【化49】



20

である場合、 X は、存在しなくてもよい。別法としては、 X についての特定の意味は O である。 X についての別の特定の意味は S 、 SO 、または SO_2 である。 X についての別の特定の意味としては、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-NMe$ が挙げられる。 X が $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、または $-CH_2-NMe$ である場合、 X は、どちらかの方向で

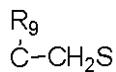
【化50】



に結合することができる（すなわち、 $-CH_2-S-$ について記載される場合、

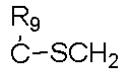
30

【化51】



として、または

【化52】

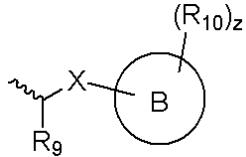


として）。

【0059】

 R_8 が

【化53】



40

である場合、

【化54】



についての特定の意味はフェニルである。

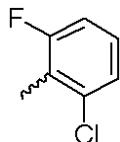
【化55】



についての別の特定の意味は、

10

【化56】



であり、ここで、

【化57】

「~~~」

20

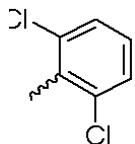
は結合の位置を示す。

【化58】



についての別の特定の意味は、

【化59】



30

であり、ここで、

【化60】

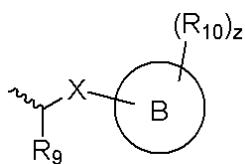
「~~~」

は結合の位置を示す。

【0060】

R_8 が

【化61】



40

である場合、各 R_{10} (存在する場合) についての特定の意味は、独立して、クロロである。 R_{10} についての別の特定の意味はフルオロである。 R_{10} についての別の特定の意味はメチルである。 R_{10} についての別の特定の意味はエチルである。 R_{10} についての別の特定の意味はメトキシである。 R_{10} についての別の特定の意味はエトキシである。 R_{10} についての別の特定の意味はチオメチルである。 R_{10} についての別の特定の意味はトリフルオロメ

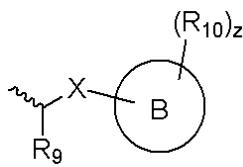
50

チルである。R₁₀についての別の特定の意味はトリフルオロメトキシである。R₁₀についての別の特定の意味はトリフルオロチオメチルである。

【0061】

R₈が

【化62】



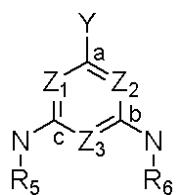
10

である場合、zについての特定の意味は0である。zについての別の特定の意味としては1および2が挙げられる。

【0062】

上記したように、

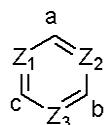
【化63】



20

において、

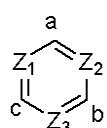
【化64】



におけるZ₁、Z₂およびZ₃のうち少なくとも1つはNであり、残りはC-R_bであり、ここで、R_bは水素、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、またはNR'R''であり、ここで、R'およびR''は、各々独立して、水素または(C₁~C₆)アルキルである。かくして、

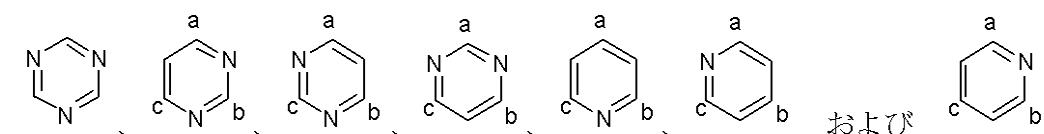
30

【化65】



についての特定の意味としては、

【化66】



40

が挙げられる。

【0063】

Yについての特定の意味は水素である。Yについての別の特定の意味はクロロおよびフルオロである。Yについての別の特定の意味はOR₁₁およびNR₁₁R₁₂である。

【0064】

R₁₁についての特定の意味は水素である。R₁₁についての別の特定の意味はメチルである。

50

【0065】

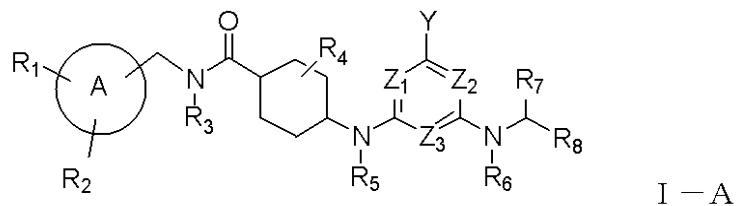
R_{12} についての特定の意味は水素である。 R_{12} についての別の特定の意味としては、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、アラルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、-アルキレン- ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、-アルキレン- ($C_3 \sim C_6$)ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルが挙げられ、これらは、炭素上にてハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、-O- ($C_1 \sim C_6$)アルキル、-S- ($C_1 \sim C_6$)アルキルから選択される1または2個の基で置換されていてもよい。かくして、 R_{12} についての特定の意味としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロヘキシリル、-CH₂CH₂-フェニル、フェニル環上にて塩素、フッ素および臭素からなる群から独立して選択される1または2個の基で置換されている-CH₂CH₂-フェニル、-CH₂CH₂-チオフェン、ならびに、チオフェン環上にて塩素、フッ素および臭素からなる群から独立して選択される1または2個の基で置換されている-CH₂CH₂-チオフェンが挙げられる。

10

【0066】

本発明の化合物の特定の群は、式I-A：

【化67】



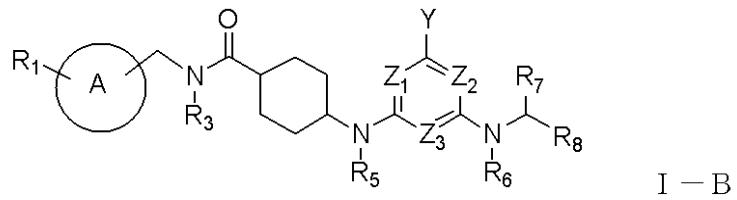
20

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0067】

本発明の化合物の特定の群は、式I-B：

【化68】



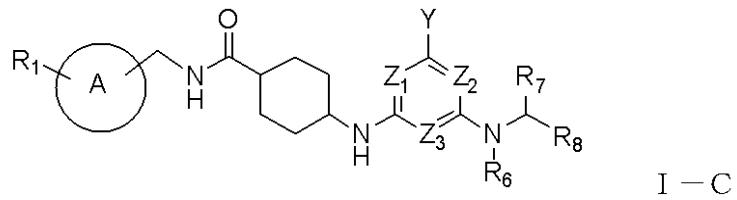
30

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0068】

本発明の化合物の特定の群は、式I-C：

【化69】



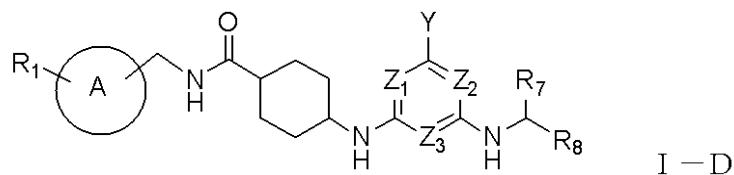
40

で示される化合物である。

【0069】

本発明の化合物の特定の群は、式I-D：

【化70】



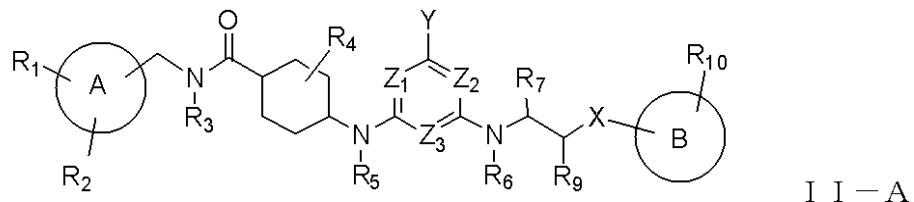
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0070】

本発明の化合物の特定の群は、式II-A：

10

【化71】



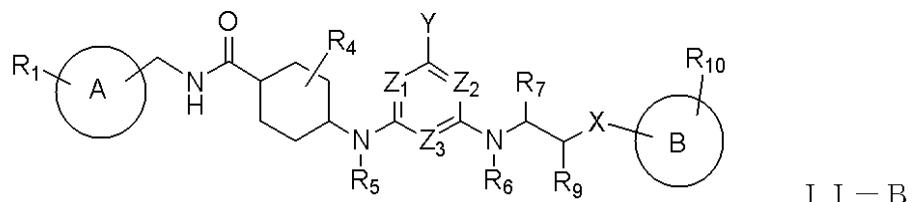
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0071】

20

本発明の化合物の特定の群は、式II-B：

【化72】



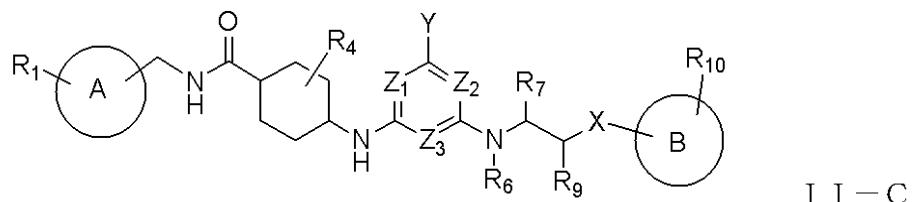
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

30

【0072】

本発明の化合物の特定の群は、式II-C：

【化73】



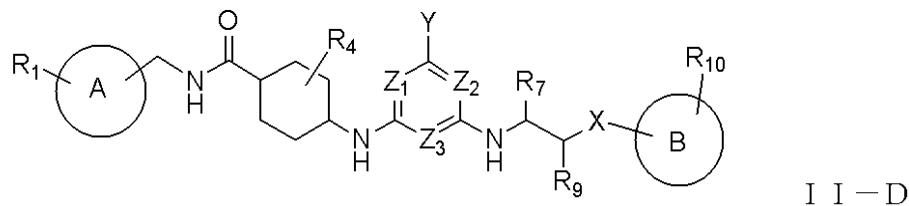
で示される化合物である。

40

【0073】

本発明の化合物の特定の群は、式II-D：

【化74】



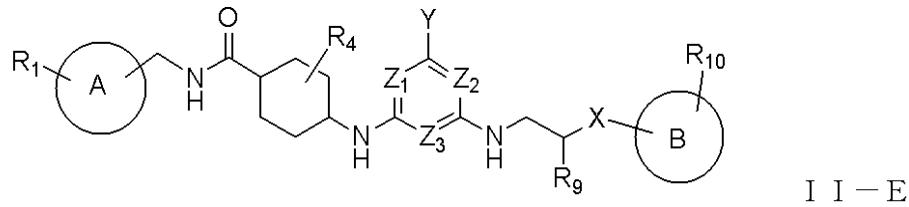
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0074】

10

本発明の化合物の特定の群は、式II-E：

【化75】



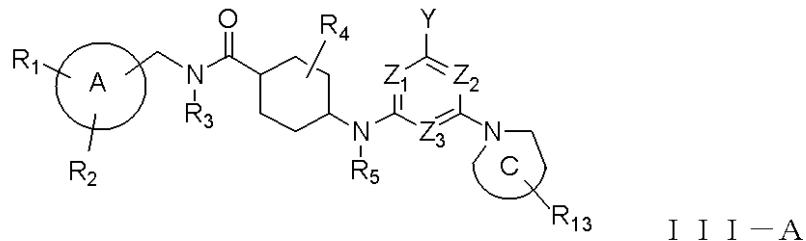
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

20

【0075】

本発明の化合物の特定の群は、式III-A：

【化76】



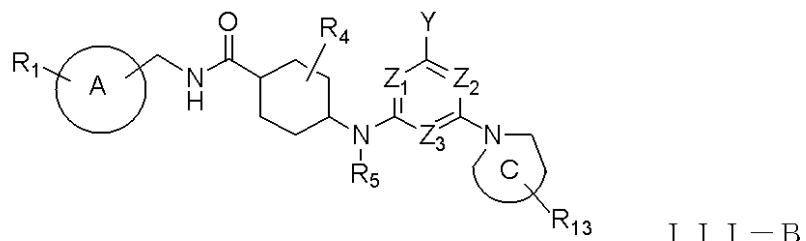
30

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0076】

本発明の化合物の特定の群は、式III-B：

【化77】



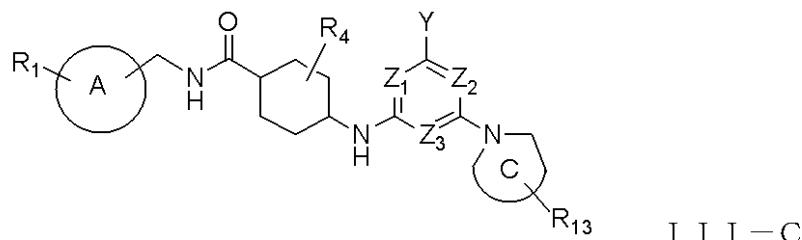
40

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0077】

本発明の化合物の特定の群は、式III-C：

【化78】



で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

10

【0078】

本明細書における式またはその下位の式において、いずれか1つの場合における官能基またはその置換基の意味は、特に明記しない限り、他の場合におけるその意味または他の官能基もしくは置換基の意味から独立している。

【0079】

置換基への結合が環中の2個の原子を連結している結合を横切るように示される場合、この置換基は、環上のどの原子と結合してもよい。置換基が所定の式で示される化合物の残りの部分と結合する原子を示すことなくかかる置換基が挙げられる場合、この置換基は、該置換基のどの原子と結合してもよい。置換基および/または可変記号の組合せは、かかる組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許される。

20

【0080】

本明細書におけるいずれもの式で示される化合物には、1個またはそれ以上の中心（キラル中心とも称される）を含有するものがあり、したがって、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは他の立体異性体形態として、またはその混合物として存在するものがある。キラル炭素原子のようなキラル中心はまた、アルキル基のような置換基中に存在することがある。式中または本明細書に例示されるいずれもの化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明記されていない場合、該式/構造は、いずれもの立体異性体およびその混合物の全てを包含するものとする。かくして、1個またはそれ以上のキラル中心を含有する本明細書におけるいずれもの式で示される化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性的に豊富な混合物、または鏡像異性的に純粋な個々の立体異性体として使用され得る。

30

【0081】

1個またはそれ以上の不斉中心を含有する本明細書におけるいずれもの式で示される化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法で分割され得る。たとえば、かかる分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、錯体または他の誘導体の形成によって；(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、例えば、酵素酸化もしくは還元によって；または(3)キラル環境下での、例えば結合キラルリガンドを用いるかまたはキラル溶媒中のシリカのようなキラル支持体上での、ガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって、行うことができる。当業者には当然のことながら、上記の分離法のうちの1つによって所望の立体異性体が別の化学物質に変換される場合、所望の形態を遊離するのにさらなる工程が必要である。別法として、光学活性試薬、基質、触媒または溶媒を使用して不斉合成を行うことによって、または、不斉変換によりーのエナンチオマーを別のエナンチオマーに変換することによって、特定の立体異性体を合成することができる。

40

【0082】

本明細書におけるいずれもの式で示される化合物にはまた、二重結合または他の幾何学的非対称中心を含有するものがある。式中または本明細書に例示されるいずれもの化学構造中に存在する幾何学的非対称中心の立体化学が明記されていない場合、該式/構造は、トランス(E)幾何異性体、シス(Z)幾何異性体、およびその混合物の全てを包含するものとする。同様に、互変異性体が平衡状態で存在するか主に1つの形態で存在するかにかかわらず、全ての互変異性体が式/構造に包含される。

50

【0083】

ある実施態様では、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物には、酸性官能基を含有するものがあり、したがって、好適な塩基による処理によって医薬上許容される塩基付加塩を形成することができる。他の実施態様では、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物には、塩基性官能基を含有するものがあり、したがって、好適な酸による処理によって医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。かくして、当業者には当然のことながら、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物の医薬上許容される塩を調製することができる。実際に、本発明のある実施態様では、本明細書におけるいずれかの式で示される化合物の医薬上許容される塩は、かかる塩がより大きな安定性または溶解性を分子に付与することによって投与剤形への製剤化を容易にするので、個々の遊離塩基または遊離酸よりも好ましいことがある。したがって、本発明は、また、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物の医薬上許容される塩に関する。

【0084】

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される塩」なる用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持しており、かつ、最小限の望ましくない毒物効果を示す塩をいう。これらの医薬上許容される塩は、該化合物の最終単離および精製の間にそのままで調製され得るか、または、独立して精製化合物をその遊離酸または遊離塩基の形態にてそれぞれ適切な塩基または酸と反応させることによって製造され得る。

【0085】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」（複数）なる用語は、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物とその医薬上許容される塩の両方を意味する。「本発明の化合物」（単数）なる用語もまた、本明細書におけるいずれもの式で示される化合物とその医薬上許容される塩の両方をいう。

【0086】

固体状態では、本発明の化合物は、結晶形、半結晶形および非晶形ならびにそれらの混合物で存在することができる。当業者には当然のことながら、本発明の化合物の医薬上許容される溶媒和物が形成されることもあり、この場合、結晶化の間に溶媒分子が固体構造に取り込まれる。溶媒和物は、水もしくは非水性溶媒またはその混合物にかかるものであり得る。加えて、かかる溶媒和物の溶媒含量は、環境に応じて、および貯蔵により、様々な値をとり得る。例えば、水は、相対湿度および温度に依存して経時的に別の溶媒と置き換わることがある。

【0087】

固体構造中に取り込まれる溶媒が水である場合には、溶媒和物は、典型的には、「水和物」と称される。2種類以上の溶媒が固体構造中に取り込まれる場合には、溶媒和物は、典型的には、「混合溶媒和物」と称される。溶媒和物は、「化学量論溶媒和物」および可変量の溶媒を含有する組成物（「非化学量論溶媒和物」と称される）を含む。固体構造中に取り込まれる溶媒が水である場合の化学量論溶媒和物は、典型的には、「化学量論水和物」と称され、固体構造中に取り込まれる溶媒が水である場合の非化学量論溶媒和物は、典型的には、「非化学量論水和物」と称される。本発明は、化学量論溶媒和物および非化学量論溶媒和物の両方を含む。

【0088】

加えて、溶媒和物を含む本発明の化合物の結晶形は、固体構造中に取り込まれていない溶媒分子を含有することができる。例えば、溶媒分子は、単離後に結晶中に閉じ込められるようになることがある。加えて、溶媒分子は、結晶の表面上に保持され得る。本発明は、かかる形態を包含する。

【0089】

さらに当業者には当然のことながら、溶媒和物を含む本発明の化合物は多形性（すなわち、異なる結晶充填配置で生じる能力）を示すことがある。これらの異なる結晶形は、典型的には、「多形体」として知られている。本発明は、かかる多形体の全てを包含する。多形体は、同一の化学組成を有するが、幾何学的充填配置、および結晶性の固体状態の他

の記述的特性が異なる。したがって、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性および溶解性の特性のような物理的特性が異なり得る。多形体は、典型的には、IRスペクトルおよびX線粉末回折図形が異なり、同定に使用することができる。多形体はまた、融点が異なることがあることがあり、同定に使用することができる。当業者には当然のことながら、例えば化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調整することによって、異なる多形体を製造することができる。例えば、温度、圧力または溶媒の変更が、結果的に、異なる多形体の生成をもたらすことがある。加えて、一の多形体が、ある条件下で自然に別の多形体に変わることがある。

【実施例】

【0090】

化合物の製造および実施例

本発明の化合物は、慣用の有機合成を使用して製造することができる。以下の一般的な反応スキームに好適な合成経路を示す。全ての官能基は、特に定義しない限り、上記で定義したとおりである。以下の一般的な反応スキームに示される出発物質および試薬は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造することができる。

【0091】

当業者には当然のことながら、場合によっては、以下の一般的な反応スキームに示される反応の順序を変更することができる。さらに当業者には当然のことながら、本明細書に記載される置換基が本明細書に記載の合成方法に適しない場合、該置換基は、該反応条件に対して安定な適当な保護基で保護することができる。該保護基を反応シーケンスにおける適切な時点で除去して所望の中間体または目的化合物を得ることができる。適切な保護基、ならびにかかる適切な保護基を使用して異なる置換基を保護および脱保護する方法は、当業者に周知であり、例えば、T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999) に見ることができる。場合によっては、置換基は、使用される反応条件下で反応性を有するように特異的に選択することができる。このような場合には、該反応条件は、選択された置換基を、中間化合物として有用であるかまたは目的化合物中の所望の置換基である別の置換基に変換する。

【0092】

本発明を例示する実施例化合物もまた以下に示される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物および方法を調製および使用するための指針を当業者に与えるものである。本発明の特定の実施態様が記載されるが、当業者には当然のことながら、本発明の精神および範囲を逸脱することなく様々な変更および修正を行うことができる。

【0093】

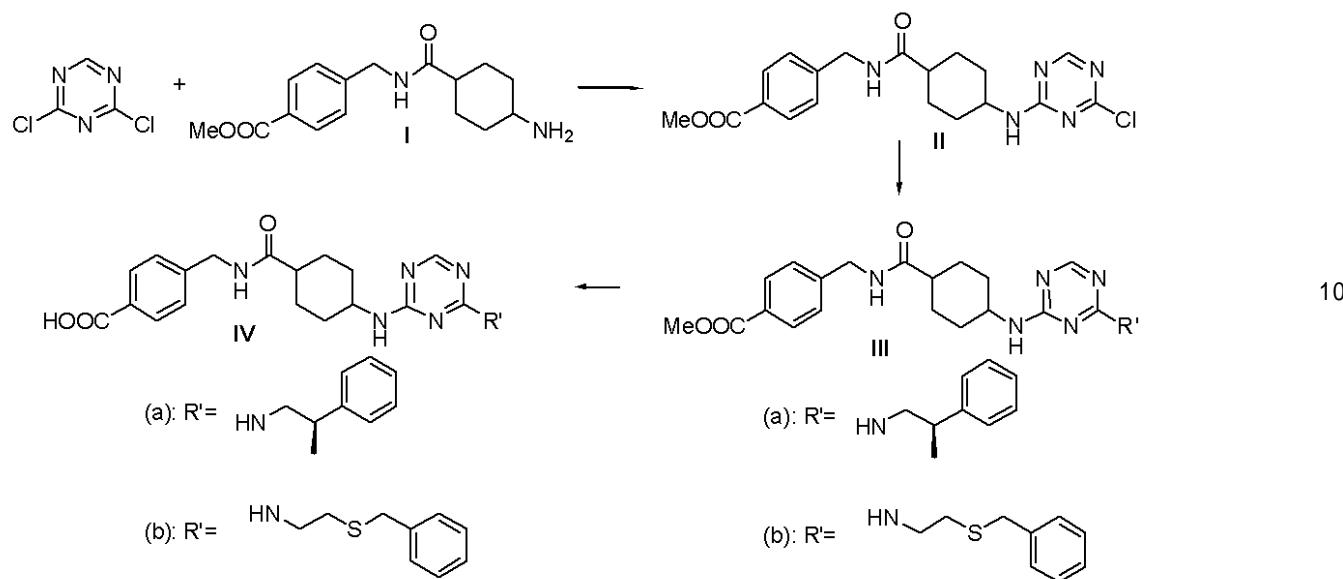
10

20

30

【化79】

スキーム1



【0094】

化合物Iの製造

4-(Boc-アミノ)シクロヘキサンカルボン酸(2.0 g、8.22 mmol、1当量)、4-(アミノメチル)安息香酸メチル・塩酸塩(1.89 g、9.37 mmol、1.14当量)およびD MAP(200.8 mg、1.644 mmol、0.2当量)の塩化メチレン(50 mL)中溶液を氷浴中で攪拌しながら冷却した。DIEA(1.79 mL、10.275 mmol、1.25当量)を添加し、次いで、EDCI(1.97 g、10.275 mmol、1.25当量)を添加した。反応混合物を0°で2時間攪拌し、次いで、室温で3時間攪拌した。溶液を塩化メチレン(50 mL)で希釈し、それをさらに飽和重炭酸ナトリウム、水、塩で洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空除去して、粗化合物を得、それをシリカクロマトグラフィー(ヘキサン中60%~70% EtOAc)により精製して、所望の生成物を得た(2.97 g、92.5%)。この化合物(2.97 g)をジクロロメタン(80 mL)中50% TFAで室温にて25分間処理した。反応混合物を濃縮して、所望の化合物をTFA塩として薄黄色油状物として得た。MS: C 16H22N2O3 + H⁺の計算値: 291.16、測定値: 291.11。

【0095】

化合物IIの製造

氷浴中にて2,4-ジクロロトリアジン(96.6 mg、0.612 mmol、1当量)をCH₃CN/H₂O(1/1、6 mL)と混合した。TFA塩としての化合物I(272 mg、0.673 mmol、1.1当量)を添加した。1N NaOHの滴下により反応混合物のpHを約9に調整した。該添加後、LC-MSモニターリングに基づいて反応混合物が完全であると決定した。粗生成物を同反応容器中でそのまま次工程に使用した。

【0096】

化合物IIIの一般的な製造方法

化合物IIの製造からの反応混合物(1 mL、約0.1 mmol)に第一または第二アミン(5当量)を添加した。反応混合物を80°で加熱し、LC-MSによりモニターした。2~3時間後、反応が完了した。有機溶媒を蒸発させ、粗化合物を酸性化し、R P-HPLCで精製した。

【0097】

化合物III(a)の製造

CH₃CN/H₂O(1/1、1 mL)中の粗化合物II(約0.1 mmol)を(R)-

50

+) - - メチルフェネチルアミン (67.7 mg、0.5 mmol、5当量) で 80 にて 2 時間処理した。粗物質を RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2)、100 \times 21 mm、20 ~ 65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、17分) で精製して、所望の生成物を得た (2.2 mg)。MS : C₂₈H₃₄N₆O₃ + H⁺ の計算値 : 503.27、測定値 : 503.39。

【0098】

化合物 III (b) の製造

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 / 1、1 ml) 中の粗化合物 III (約 0.1 mmol) に S - ベンジルシスティアミン・塩酸塩 (101.9 mg、0.5 mmol、5当量) および Et₃N (84 μ l、0.6 mmol、6当量) を添加した。反応混合物を 80 で 2 時間加熱した。粗物質を RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2)、100 \times 21 mm、20 ~ 65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、17分) で精製して、所望の生成物を得た (4 mg)。MS : C₂₈H₃₄N₆O₃S + H⁺ の計算値 : 535.24、測定値 : 535.33。

【0099】

化合物 IV の一般的な製造方法

化合物 III (0.044 mmol、1当量) の MeOH (0.4 mL) 中溶液に 1N NaOH (0.2 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。該反応を LC - MS でモニターした。該溶液を 1N HCl で中和し、粗生成物を RP - HPLC で精製した。

【0100】

化合物 IV (a) の製造

MeOH (0.4 mL) 中の化合物 III (a) (約 2.2 mg) を 1N NaOH (0.2 mL) で処理して、化合物 IV (a) (2 mg) を得た。該生成物を RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2)、100 \times 21 mm、10 ~ 65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS : C₂₇H₃₂N₆O₃ + H⁺ の計算値 : 489.25、測定値 : 489.4。

【0101】

化合物 IV (b) の製造

MeOH (0.4 mL) 中の化合物 III (b) (約 4 mg) を 1N NaOH (0.2 mL) で処理して、化合物 IV (b) を得た (3.4 mg、収率 87%)。該生成物を RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2)、100 \times 21 mm、10 ~ 65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS : C₂₇H₃₂N₆O₃S + H⁺ の計算値 : 521.23、測定値 : 521.3。

【0102】

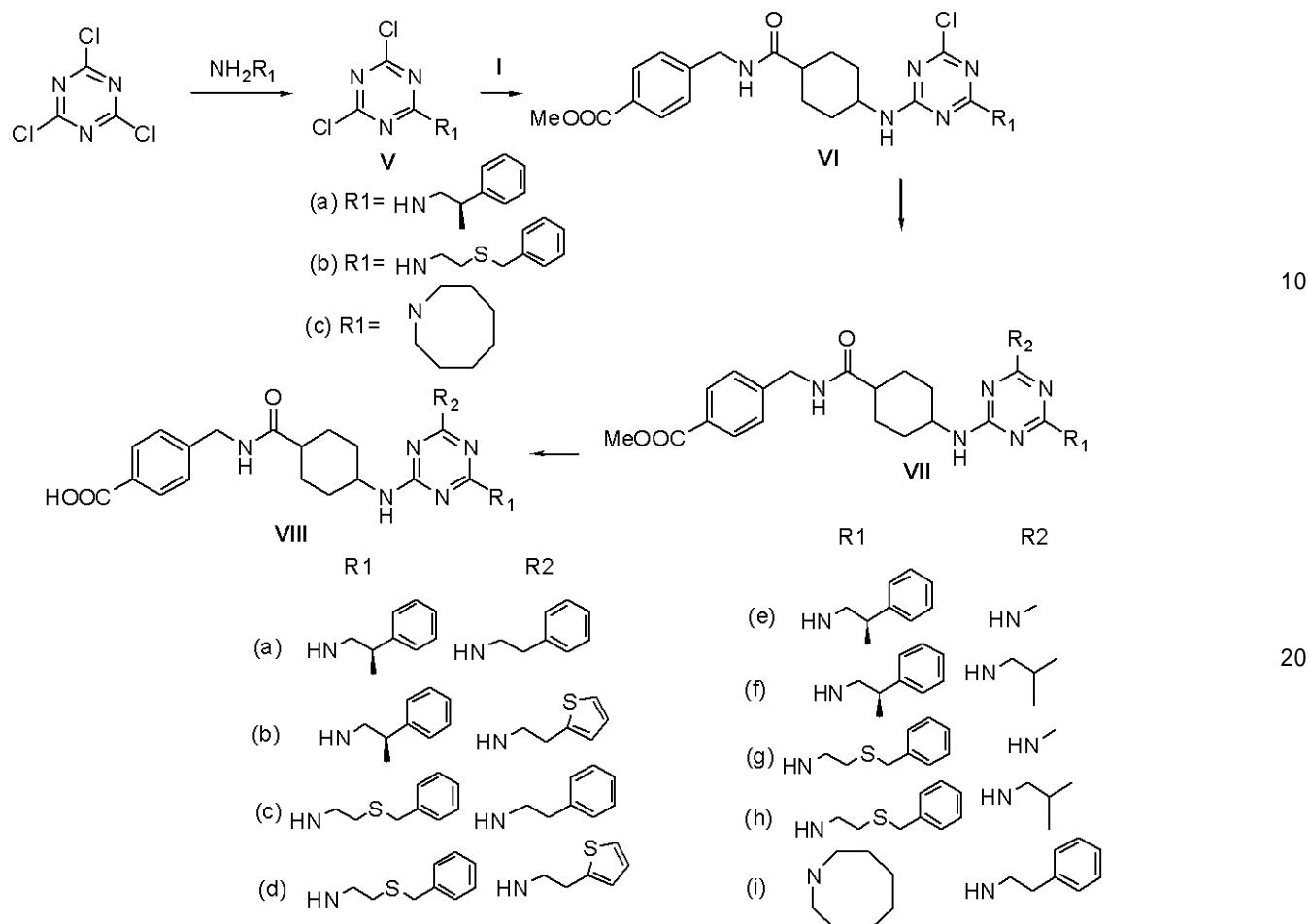
10

20

30

【化 8 0】

スキーム 2



【0103】

化合物 V の一般的な製造方法

塩化シアヌル (1.22 mmol, 1当量) の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 2 mL) 中混合物を 0 に冷却した。第一または第二アミン (1当量) を添加した。1N NaOH を用いて、反応混合物の pH を約 9~10 に調整した。30 分間、pH を約 9~10 に保持した。LC-MS を使用して反応をモニターした。粗生成物を同反応容器中にて次なるアミン付加のために使用した。

【0104】

化合物 V (a) の製造

上記の一般的な方法に従って、塩化シアヌル (50 mg, 0.27 mmol) を (R)-(+)-1-メチルフェネチルアミン (36.7 mg, 0.27 mmol, 1当量) と反応させた。MS : C₁₂H₁₂C₁₂N₄+H⁺の計算値 : 283.04、測定値 : 283.12。

【0105】

化合物 V (b) の製造

上記の一般的な方法に従って、塩化シアヌル (50 mg, 0.27 mmol) を S-ベンジルシステアミン・塩酸塩 (55.2 mg, 0.27 mmol, 1当量) と反応させた。MS : C₁₂H₁₂C₁₂N₄S+H⁺の計算値 : 315.02、測定値 : 315.01。

【0106】

化合物 V (c) の製造

上記の一般的な方法に従って、塩化シアヌル (50 mg, 0.27 mmol) をヘプタメチレンイミン (30.7 mg, 0.27 mmol, 1当量) と反応させた。MS : C₁₀

10

20

30

40

50

H 1 4 C 1 2 N 4 + H⁺の計算値： 2 6 0 . 0 6 、測定値： 2 6 1 . 1 7 。

【 0 1 0 7 】

化合物 V I の一般的な製造方法

C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V (0 . 2 7 mmol 、 1 当量) に化合物 I を T F A 塩として添加した (0 . 2 7 mmol 、 1 当量) 。該反応物に 1 N N a O H を添加して、p H を約 1 0 に調整した。p H を 9 ~ 1 0 に保持しながら反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。粗化合物 V I をそのまま次工程で使用した。

【 0 1 0 8 】

化合物 V I (a) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V (a) (0 . 2 7 mmol) を化合物 I (1 3 1 . 4 2 mg 、 0 . 3 2 mmol 、 1 . 2 当量) と反応させた。M S : C 2 8 H 3 3 C 1 N 6 O 3 + H⁺ の計算値： 5 3 7 . 2 3 、測定値： 5 3 7 . 3 1 。

【 0 1 0 9 】

化合物 V I (b) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V (b) (0 . 2 7 mmol) を化合物 I (1 3 1 . 4 2 mg 、 0 . 3 2 mmol 、 1 . 2 当量) と反応させた。M S : C 2 8 H 3 3 C 1 N 6 O 3 S + H⁺ の計算値： 5 6 9 . 2 0 、測定値： 5 6 9 . 2 8 。

【 0 1 1 0 】

化合物 V I (c) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V (c) (0 . 2 7 mmol) を化合物 I (1 3 1 . 4 2 mg 、 0 . 3 2 mmol 、 1 . 2 当量) と反応させた。M S : C 2 6 H 3 5 C 1 N 6 O 3 + H⁺ の計算値： 5 1 5 . 2 4 、測定値： 5 1 5 . 3 1 。

【 0 1 1 1 】

化合物 V I I の一般的な製造方法

C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 1 mL) 中の粗化合物 V I (0 . 1 3 mmol 、 1 当量) にアミン (1 . 3 mmol 、 1 0 当量) を添加した。反応混合物を 8 0 °C で 4 ~ 6 時間加熱した。該反応を L C - M S でモニターした。粗化合物 V I I をそのまま次工程で使用した。

【 0 1 1 2 】

化合物 V I I (a) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V I (a) (0 . 1 3 mmol) をフェネチルアミン (1 7 0 μl 、 1 . 3 mmol 、 1 0 当量) と反応させた。M S : C 3 6 H 4 3 N 7 O 3 + H⁺ の計算値： 6 2 2 . 3 4 、測定値： 6 2 2 . 4 7 。

【 0 1 1 3 】

化合物 V I I (b) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V I (a) (0 . 1 3 mmol) を 2 - チオフェンエチルアミン (1 0 当量) と反応させた。M S : C 3 4 H 4 1 N 7 O 3 S + H⁺ の計算値： 6 2 8 . 3 0 、測定値： 6 2 8 . 4 3 。

【 0 1 1 4 】

化合物 V I I (c) の製造

上記の一般的な方法に従って、C H₃ C N / H₂O (1 / 1 、 2 mL) 中の粗化合物 V I (b) (0 . 1 3 mmol) をフェネチルアミン (1 7 0 μl 、 1 . 3 mmol 、 1 0 当量) と反応させた。M S : C 3 6 H 4 3 N 7 O 3 S + H⁺ の計算値： 6 5 4 . 3 1 、測定値： 6 5 4 . 4 3 。

【 0 1 1 5 】

化合物 V I I (d) の製造

10

20

30

40

50

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2 mL) 中の粗化合物 V I (b) (0.13 mmol) を 2-チオフェンエチルアミン (10 当量) と反応させた。MS : C 34H41N7O3S2 + H⁺ の計算値 : 660.27、測定値 : 660.38。

【0116】

化合物 V I I (e) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4 mL) 中の粗化合物 V I (a) (0.1625 mmol) をメチルアミン (3.25 mmol、20 当量) と反応させた。MS : C 29H37N7O3 + H⁺ の計算値 : 532.30、測定値 : 532.36。
。

【0117】

化合物 V I I (f) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4 mL) 中の粗化合物 V I (a) (0.1625 mmol) をイソブチルアミン (1.625 mmol、10 当量) と反応させた。MS : C 32H43N7O3 + H⁺ の計算値 : 574.34、測定値 : 574.42。

【0118】

化合物 V I I (g) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4 mL) 中の粗化合物 V I (b) (0.1625 mmol) をメチルアミン (3.25 mmol、20 当量) と反応させた。MS : C 29H37N7O3S + H⁺ の計算値 : 564.27、測定値 : 564.34。

【0119】

化合物 V I I (h) および V I I I (h) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4 mL) 中の粗化合物 V I (b) (0.1625 mmol) をイソブチルアミン (1.625 mmol、10 当量) と反応させた。該溶液の pH は約 11 であった。80 °C で 2 時間加熱した後、ほとんど脱メチル化した生成物 V I I I (h) が少量の化合物 V I I (h) と合わせて製造された。化合物 V I I I (h) を RP-HPLC (Luna 5 μ C 8(2)、100 × 21 mm、30 ~ 70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20 分) によって精製した。化合物 V I I (h) についての MS : C 32H43N7O3S + H⁺ の計算値 : 606.31、測定値 : 606.39；化合物 V I I I (h) についての MS : C 31H41N7O3S + H⁺ の計算値 : 592.30、測定値 : 592.37。

【0120】

化合物 V I I (i) の製造

上記の一般的な方法に従って、 CH_3CN (0.5 mL) 中の粗化合物 V I (c) (9.4 mg、0.018 mmol) をフェネチルアミン (11 μl、0.09 mmol、5 当量) と反応させた。MS : C 34H45N7O3 + H⁺ の計算値 : 600.36、測定値 : 600.49。

【0121】

化合物 V I I I の一般的な製造方法

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、1 mL) 中の粗化合物 V I I (0.13 mmol、1 当量) に 1N NaOH (0.5 - 1 mL) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間 ~ 一夜攪拌した。該反応溶液を 1N HCl で中和し、それを RP-HPLC でさらに精製した。

【0122】

化合物 V I I I (a) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2 mL) 中の粗化合物 V I I (a) (0.13 mmol) を 1N NaOH (0.5 mL) と室温で一夜反応させた。該生成物を RP-HPLC (Luna 5 μ C 8(2)、100 × 21 mm、25 ~ 80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20 分) で精製した。MS : C 35H41N7O3 + H⁺ の計算値 : 608.33、測定値 : 608.40。

10

20

30

40

50

【0123】

化合物VII (b) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2mL) 中の粗化合物VII (b) (0.13mmol) を1N NaOH (1.0mL) と室温で3時間反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、25~80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C33H39N7O3S + H^+ の計算値: 614.28、測定値: 614.36。

【0124】

化合物VII (c) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2mL) 中の粗化合物VII (c) (0.13mmol) を1N NaOH (0.5mL) と室温で一夜反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、20~65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C35H41N7O3S + H^+ の計算値: 640.30、測定値: 640.38。

【0125】

化合物VII (d) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2mL) 中の粗化合物VII (d) (0.13mmol) を1N NaOH (0.5mL) と室温で3時間反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、25~80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C33H39N7O3S2 + H^+ の計算値: 646.26、測定値: 646.30。

【0126】

化合物VII (e) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4mL) 中の粗化合物VII (e) (0.1625mmol) を5N NaOH (0.5mL) と室温で14時間反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、25~65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C28H35N7O3 + H^+ の計算値: 518.28、測定値: 518.36。

【0127】

化合物VII (f) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4mL) 中の粗化合物VII (f) (0.1625mmol) を5N NaOH (0.5mL) と室温で14時間反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、30~85% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C31H41N7O3 + H^+ の計算値: 560.33、測定値: 560.41。

【0128】

化合物VII (g) の製造

上記の一般的な方法に従って、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、4mL) 中の粗化合物VII (g) (0.1625mmol) を5N NaOH (0.5mL) と室温で14時間と反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、25~70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、20分) で精製した。MS: C28H35N7O3S + H^+ の計算値: 550.25、測定値: 550.31。

【0129】

化合物VII (i) の製造

上記の一般的な方法に従って、 CH_3CN (0.5mL) 中の粗化合物VII (i) (0.018mmol) を1N NaOH (0.2mL) と室温で一夜と反応させた。該生成物をRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2)、100 \times 21mm、25~70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、17分) で精製した。MS: C33H43N7O3 + H^+ の計算値: 586.34、測定値: 586.43。

【0130】

10

20

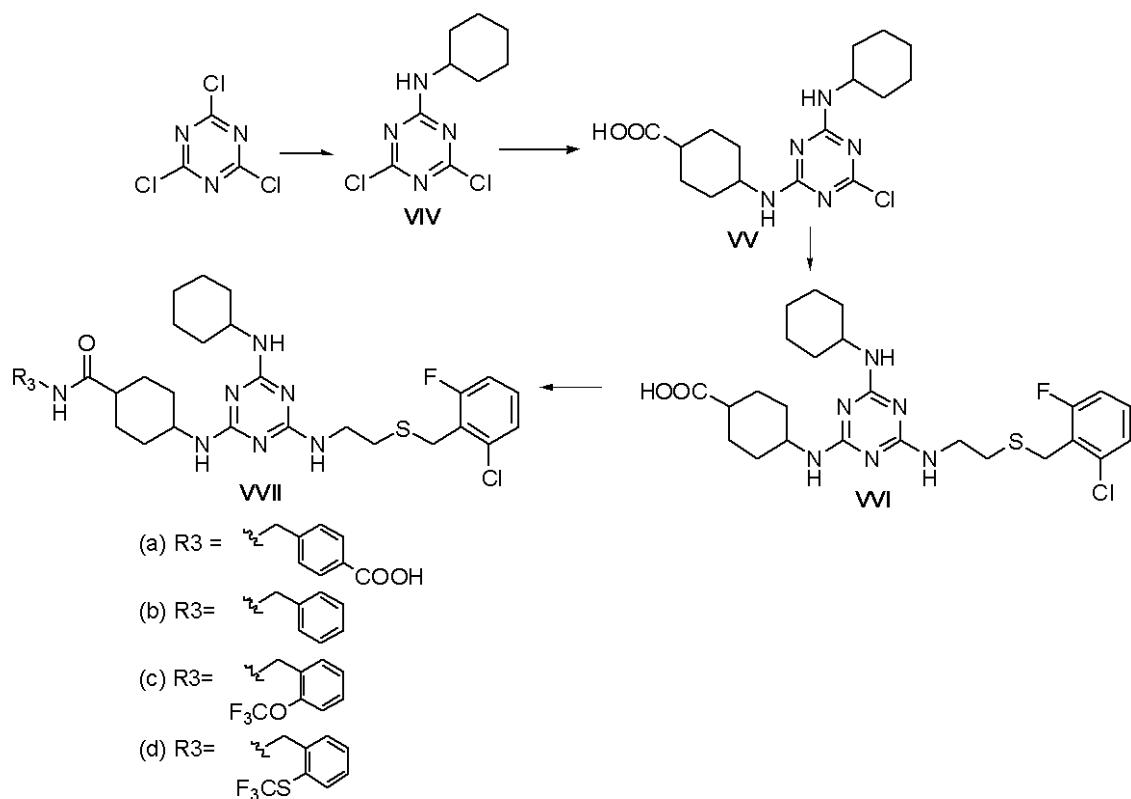
30

40

50

【化 8 1】

スキーム 3



【0 1 3 1】

化合物 V I V の製造

化合物 V の一般的な製造方法に従って、塩化シアヌル (100 mg、0.54 mmol) をシクロヘキシリアミン (62 μ l、0.54 mmol、1当量) と反応させた。LC-MS は、出発物質が所望の生成物 V I V に変換されたことを示した。粗生成物を精製せずに次反応に使用した。

30

【0 1 3 2】

化合物 V V の製造

化合物 V I の一般的な製造方法に従って、粗化合物 V I V (0.54 mmol) を 4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (77.2 mg、0.54 mmol、1当量) と反応させた。該反応物を室温で一夜搅拌した。粗生成物をさらには精製せずに使用した。MS : C 16 H 24 C 1 N 5 O 2 + H⁺ の計算値 : 354.16、測定値 : 354.24。

30

【0 1 3 3】

化合物 V V I の製造

化合物 V I I の一般的な製造方法に従って、粗化合物 V V (0.54 mmol) を 2-(2-クロロ-6-フルオロベンジルチオ)エチルアミン (236.5 mg、1.08 mmol、2当量) と反応させた。80 で一夜搅拌した後、反応が完了した。溶媒を蒸発させ、粗化合物 V V I を R P - H P L C (Luna 5 μ C 8 (2)、100 \times 21 mm、30 ~ 77% CH₃CN / H₂O、0.1% TFA、17分) によって精製して、所望の生成物 (138.5 mg、三工程で 47.8%) を得た。MS : C 25 H 34 C 1 F N 6 O 2 S + H⁺ の計算値 : 537.21、測定値 : 537.34。

40

【0 1 3 4】

化合物 V V I I の一般的な製造方法

化合物 V V I (0.026 mmol、1当量)、アミン (0.0326 mmol、1.25当量) および D M A P (0.2 当量) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液を氷浴中で搅拌しながら冷却した。1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド

50

・塩酸塩 (E D C I 、 0 . 0 3 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。該溶液をジクロロメタン (1 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよび水でさらに洗浄した。溶媒を真空除去して、粗化合物 V V I I を得、 R P - H P L C によってさらに精製した。

【 0 1 3 5 】

化合物 V V I I (a) の製造

化合物 V V I I の一般的な製造方法に従って、化合物 V V I (1 4 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l 、 1 当量) を 4 - (アミノメチル) 安息香酸メチル・塩酸塩 (6 . 6 m g 、 0 . 0 3 2 6 m m o l 、 1 . 2 5 当量) 、ジイソプロピルエチルアミン (D I E A 、 6 . 8 μ l 、 0 . 0 3 9 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 D M A P (0 . 6 m g 、 0 . 0 0 5 2 m m o l 、 0 . 2 当量) および E D C I (7 . 5 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l 、 1 . 5 当量) で処理した。後処理後、溶媒を真空除去し、粗生成物を M e O H (6 0 0 μ l) に再溶解した。 1 N N a O H (7 0 0 μ l) を添加し、反応混合物を室温で約 2 時間攪拌し、次いで、 6 0 で 30 分間加熱した。 1 N H C l の添加により反応溶液を中和した後、粗生成物を R P - H P L C (L u n a 5 μ C 8 (2) 、 1 0 0 \times 2 1 m m 、 2 5 ~ 7 5 % C H ₃ C N / H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 1 7 分) で精製して、所望の生成物 (1 . 6 m g) を生成し、メチルエステル (1 0 . 5 m g) を回収した。 M S : C 3 3 H 4 1 C 1 F N 7 O 3 S + H ⁺ の計算値 : 6 7 0 . 2 7 、測定値 : 6 7 0 . 4 。

【 0 1 3 6 】

化合物 V V I I (b) の製造

化合物 V V I I の一般的な製造方法に従って、化合物 V V I (1 3 . 3 m g 、 0 . 0 2 4 7 m m o l 、 1 当量) をベンジルアミン (3 . 4 μ l 、 0 . 0 3 1 m m o l 、 1 . 2 5 当量) 、 D M A P (0 . 6 m g 、 0 . 0 0 5 m m o l 、 0 . 2 当量) および E D C I (7 . 1 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l 、 1 . 5 当量) で室温にて 2 時間処理した。粗生成物を R P - H P L C (L u n a 5 μ C 8 (2) 、 1 0 0 \times 2 1 m m 、 3 0 ~ 7 8 % C H ₃ C N / H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 1 7 分) で精製して、化合物 V V I I (b) (6 . 4 m g 、 4 1 %) を得た。 M S : C 3 2 H 4 1 C 1 F N 7 O 3 S + H ⁺ の計算値 : 6 2 6 . 2 8 、測定値 : 6 2 6 . 4 0 。

【 0 1 3 7 】

化合物 V V I I (c) の製造

化合物 V V I I の一般的な製造方法に従って、化合物 V V I (1 1 . 3 8 m g 、 0 . 0 2 1 2 m m o l 、 1 当量) を 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンメタンアミン (5 . 1 m g 、 0 . 0 2 6 5 m m o l 、 1 . 2 5 当量) 、 D M A P (0 . 5 m g 、 0 . 2 当量) および E D C I (6 . 1 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l 、 1 . 5 当量) で室温にて 2 時間処理した。粗生成物を R P - H P L C (L u n a 5 μ C 8 (2) 、 1 0 0 \times 2 1 m m 、 3 0 ~ 7 8 % C H ₃ C N / H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 1 7 分) で精製して、化合物 V V I I (c) (9 . 2 m g 、 6 1 %) を得た。 M S : C 3 3 H 4 0 C 1 F 4 N 7 O 2 S + H ⁺ の計算値 : 7 1 0 . 2 6 、測定値 : 7 1 0 . 3 8 。

【 0 1 3 8 】

化合物 V V I I (d) の製造

化合物 V V I I の一般的な製造方法に従って、化合物 V V I (1 0 . 7 8 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 1 当量) を T F A 塩としての 2 - (トリフルオロメチル) チオ - ベンゼンメタンアミン (8 . 2 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l 、 1 . 6 当量) 、 D I E A (5 . 6 μ l 、 1 . 6 当量) 、 D M A P (0 . 5 m g 、 0 . 2 当量) および E D C I (5 . 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 1 . 5 当量) で室温にて 2 時間処理した。粗生成物を R P - H P L C (L u n a 5 μ C 8 (2) 、 1 0 0 \times 2 1 m m 、 3 0 ~ 7 8 % C H ₃ C N / H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 1 7 分) で精製して、化合物 V V I I (d) (1 2 . 8 m g 、 8 8 %) を得た。 M S : C 3 3 H 4 0 C 1 F 4 N 7 O S 2 + H ⁺ の計算値 : 7 2 6 . 2 4 、測定値 : 7 2 6 . 3 6 。

【 0 1 3 9 】

10

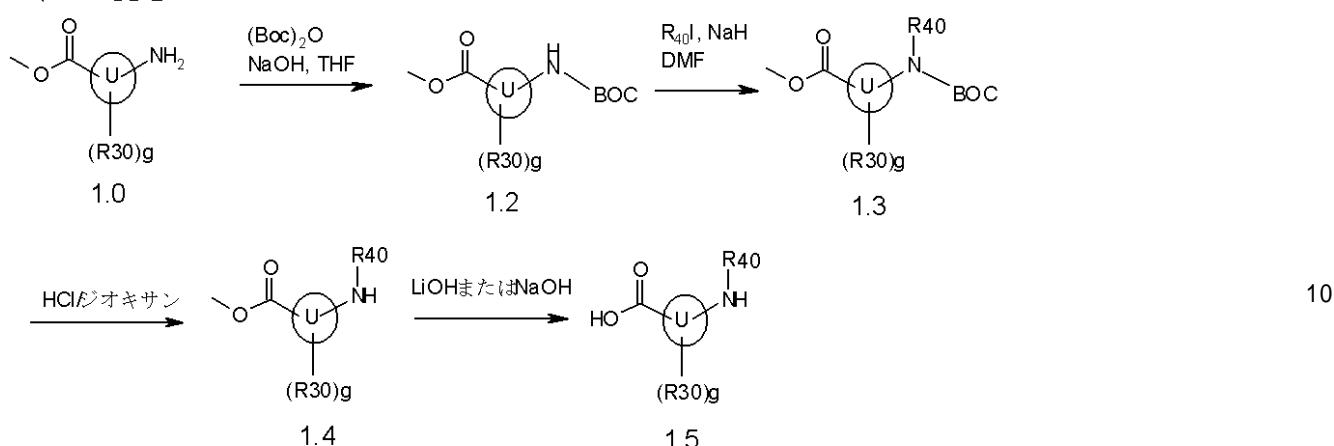
20

30

40

【化82】

スキームA 1



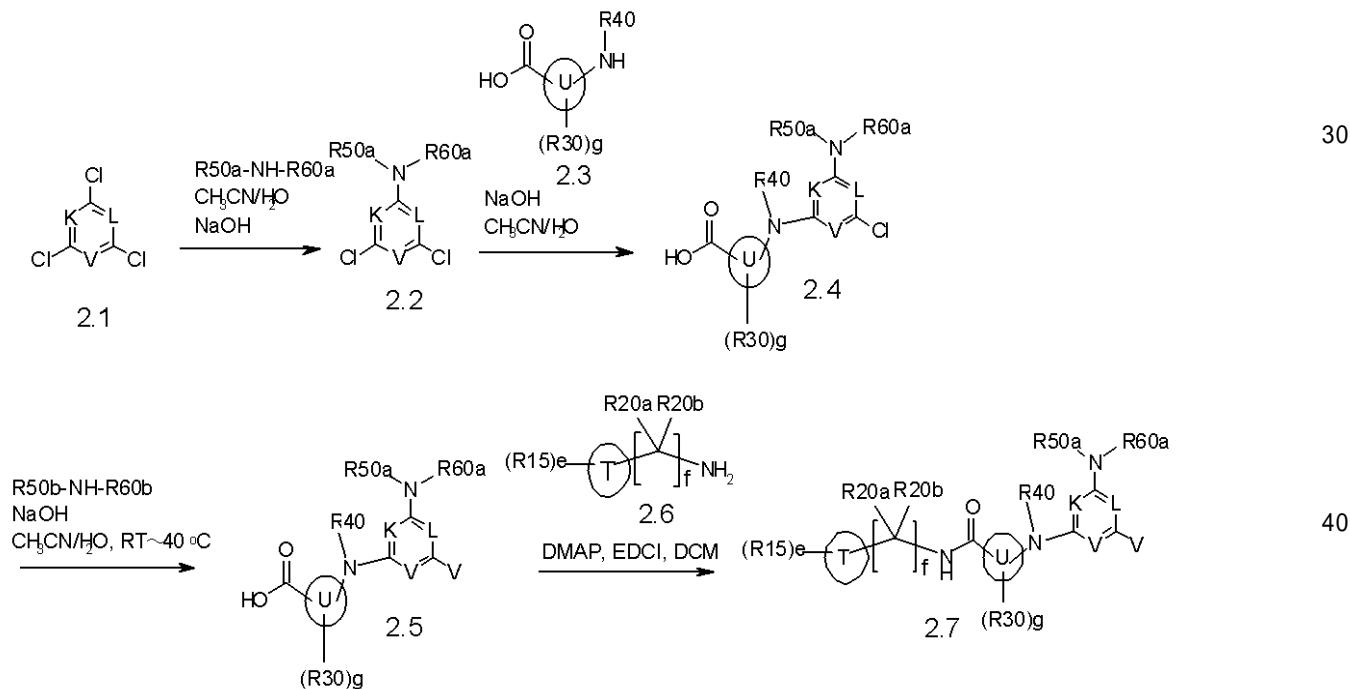
【0140】

アミン1.0(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)をBOC無水物で処理して、対応するカルバメート1.2を得た。1.2をヨウ化アルキルまたはヨウ化シクロアルキル(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)でアルキル化して、中間体1.3を得た。BOC-中間体1.3をHClで脱保護して、アミン1.4を得た。メチルエステル1.4を水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのどちらかで加水分解して、アミノ-酸1.5を得た。

【0141】

【化83】

スキームA 2



【0142】

2,4,6-トリクロロトリアジン2.1(商業的に入手可能)をアミンHNR50aR06a(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)で処理して、アミノ-トリアジン2.2を得た。クロロ-トリアジン2.2をアミノ-カルボン酸2.3(商業的に入手可能であるか、または当業

者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)と反応させて、トリアジン2.4を得た。クロロ-トリアジン2.4をアミンHNR50bR06b(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)で処理して、トリアミノ-トリアジン2.5を得た。カルボン酸中間体2.5をアミン2.6(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)およびカップリング試薬(例えば、EDCIまたはBOP試薬)および塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理して、アミド2.7を得た。

【 0 1 4 3 】

【化 8 4】

スキームA 3

10

Reaction scheme showing the synthesis of compound 3.7 from reagents 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, and 3.7. The structures of the reagents are as follows:

- Reagent 3.0: ClC(=O)C1=CC(Cl)=C(Cl)C=C1
- Reagent 3.1: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=N)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.2: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.3: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.4: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.5: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.6: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a
- Reagent 3.7: CC1=C(Cl)C(Cl)=C(Cl)C=N1N2R50aC(=O)N3C(Cl)=C(Cl)C=C3N2R60a

【 0 1 4 4 】

2,4,6-トリクロロトリアジン3.0(商業的に入手可能)をアミンHNR50aR06a(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)で処理して、アミノ-トリアジン3.1を得た。クロロ-トリアジン3.1をアミノ-カルボン酸3.2(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)と反応させて、トリアジン3.3を得た。クロロ-トリアジン3.3をアミンHNR50bR06b(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)で処理して、トリアミノ-トリアジン3.4を得た。カルボン酸中間体3.4をアミン3.5(商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)およびカップリング試薬(例えば、EDCIまたはBOP試薬)および塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理して、アミド3.6を得た。水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムのどちらかを使用してカルボン酸メチル3.6を加水分解して、目的物3.7を得た。

【 0 1 4 5 】

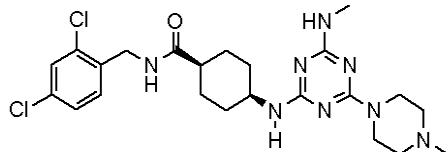
化合物 1 3

40

50

シス - N - [(2,4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミド

【化85】



【0146】

a) 4,6 - ジクロロ - N - メチル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - アミンの製造
2,4,6 - トリクロロ - 1,3,5 - トリアジン (4.27 g, 17.46 mmol) の $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ 溶液 (1 : 1, 28.6 mL) 中混合物を 0 に冷却した。 H_2O 中 30% NH_2Me 溶液 (17.46 mmol) を添加した。1N NaOH を使用して反応混合物の pH を約 9 ~ 10 に調整した。該 pH を約 9 ~ 10 に 15 分間維持した。LCMS 分析は、2,4,6 - トリクロロ - 1,3,5 - トリアジンの完全な消費を示した。粗生成物を次工程に使用した。MS (ES+) : m/e 178.9 [M + H]⁺。

10

【0147】

b) シス - 4 - {[4 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸の製造

商業的に入手可能なシス - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸 (17.46 mmol) を上記の 4,6 - ジクロロ - N - メチル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - アミンの $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1, 28.6 mL) 中粗溶液に添加した。 NaOH 溶液の添加により pH を 9 ~ 10 に維持しながら、反応混合物を室温 ~ 40 で 3 時間攪拌した。LCMS 分析は、4,6 - ジクロロ - N - メチル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - アミンの完全な消費を示した。粗生成物を次工程に使用した。MS (ES+) : m/e 286.0 [M + H]⁺。

20

【0148】

c) 4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸の製造

商業的に入手可能な 1 - メチルピペラジン (17.46 g, 174.6 mmol) を粗シス - 4 - {[4 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (17.46 mmol) の $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$ 溶液 (1 : 1, 28.6 mL) 中混合物に添加した。反応混合物を 80 に一夜加熱した。LCMS 分析は、シス - 4 - {[4 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸の完全な消費を示した。溶媒を除去し、残留物を $\text{DMSO} / \text{MeOH}$ に溶解し、HPLC により精製して、所望の生成物 6 g (92%) を得た。MS (ES+) : m/e 350.1 [M + H]⁺。

30

【0149】

d) シス - N - [(2,4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (150 mg, 0.43 mmol) 、 [(2,4 - ジクロロフェニル)メチル]アミン (95 mg, 0.54 mmol) および DMAP (8 mg, 0.06 mmol) の DCM 中溶液を室温で攪拌した。これに EDCI (90.8 mg, 0.47 mmol) を添加し、得られた混合物を一夜攪拌した。該溶液を水で洗浄した。有機層を乾燥させ、HPLC により精製して、該生成物 78 mg (収率 36%) を白色固体として得た。MS (ES+) : m/e 507.1 [M + H]⁺。

40

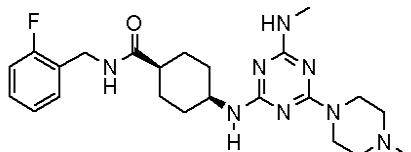
【0150】

化合物 1 4

50

シス - N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ} シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化 8 6】



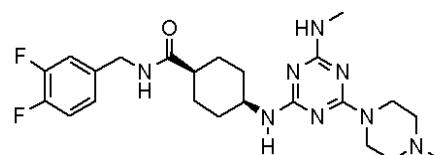
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 14 を製造した。MS (ES+) : m/e 457.2 [M + H]⁺。

[0 1 5 1]

化合物 1 5

シス - N - [(3,4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 4 - {[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ} シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化 8 7】



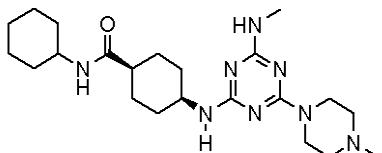
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 15 を製造した。MS (ES+) : m/e 475.2 [M + H]⁺。

【 0 1 5 2 】

化合物 1 6

シス - N - シクロヘキシル - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化 8 8】



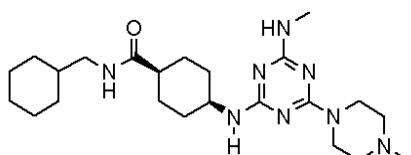
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 16 を製造した。MS (ES+) : m/e 431.2 [M + H]⁺。

【 0 1 5 3 】

化合物 1 7

シス - N - (シクロヘキシルメチル) - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ } シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化 8 9】



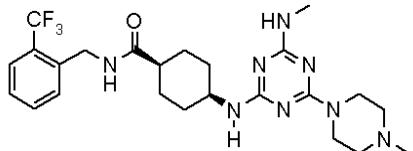
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 17 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 445.2 [M + H]⁺。

【0154】

化合物18

シス-4-{[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-N-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化90】



10

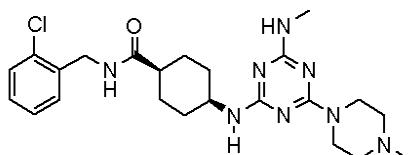
適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物18を製造した。MS (ES+) : m/e 507.2 [M+H]⁺。

【0155】

化合物19

シス-N-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-{[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化91】



20

適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物19を製造した。MS (ES+) : m/e 473.1 [M+H]⁺。

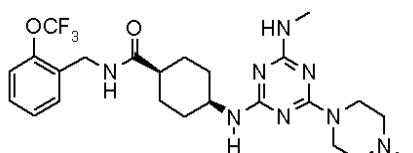
【0156】

化合物20

シス-4-{[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-N-((2-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

30

【化92】



適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物20を製造した。MS (ES+) : m/e 523.2 [M+H]⁺。

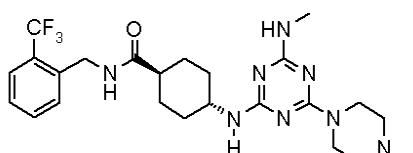
【0157】

化合物21

トランス-4-{[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-N-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

40

【化93】



50

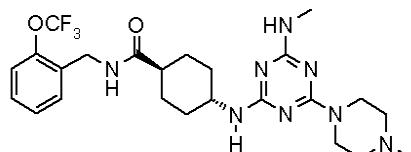
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 21 を製造した。MS (ES+) : m/e 507.1 [M + H]⁺。

【0158】

化合物 22

トランス - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } - N - ({ 2 - [(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル } メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化94】



10

適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 22 を製造した。MS (ES+) : m/e 523.2 [M + H]⁺。

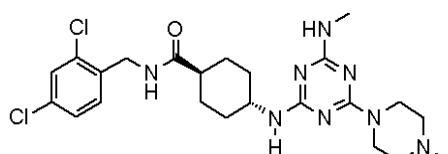
【0159】

化合物 23

トランス - N - [(2,4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

20

【化95】



適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 23 を製造した。MS (ES+) : m/e 507.1 [M + H]⁺。

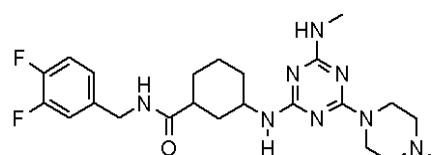
【0160】

化合物 24

N - [(3,4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 3 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

30

【化96】



適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 24 を製造した。MS (ES+) : m/e 475.1 [M + H]⁺。

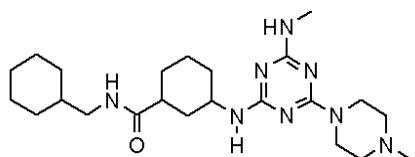
40

【0161】

化合物 25

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化97】



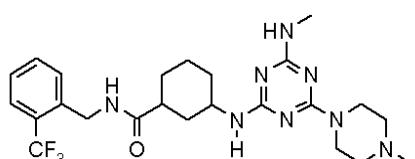
適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物25を製造した。MS (ES+) : m/e 445.2 [M+H]⁺。

【0162】

化合物26

3-{[4-(methylamino)-6-(4-methyl-1-piperazineyl)-1,3,5-triazenyl]-2-yl}amino-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one

【化98】



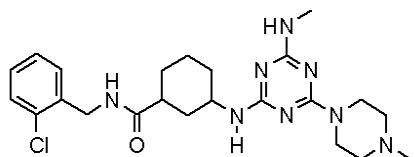
適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物26を製造した。MS (ES+) : m/e 507.1 [M+H]⁺。

【0163】

化合物27

N-[(2-crotonyl)phenyl]methyl-3-{[4-(methylamino)-6-(4-methyl-1-piperazineyl)-1,3,5-triazenyl]-2-yl}amino-1-(4-phenylbutyl)propan-1-one

【化99】



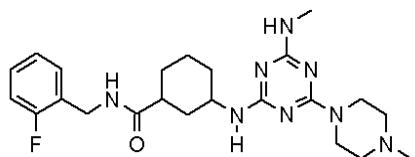
適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物27を製造した。MS (ES+) : m/e 473.1 [M+H]⁺。

【0164】

化合物28

N-[(2-fluorophenyl)methyl]methyl-3-{[4-(methylamino)-6-(4-methyl-1-piperazineyl)-1,3,5-triazenyl]-2-yl}amino-1-(4-phenylbutyl)propan-1-one

【化100】



適当な出発物質に替え、化合物13について上記した一般的な方法を使用して化合物28を製造した。MS (ES+) : m/e 457.1 [M+H]⁺。

【0165】

化合物29

3-{[4-(methylamino)-6-(4-methyl-1-piperazineyl)-1,3,5-triazenyl]-2-yl}amino-1-(4-phenylbutyl)propan-1-one

10

20

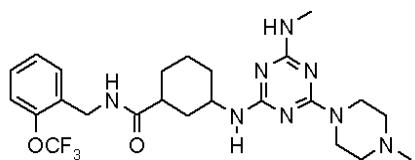
30

40

50

アジン - 2 - イル]アミノ} - N - ({ 2 - [(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル } メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化 1 0 1 】



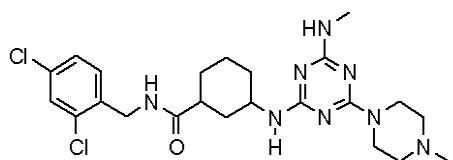
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 29 を製造した。MS (ES+) : m/e 523.3 [M + H]⁺。

[0 1 6 6]

化合物 3 0

N - [(2,4 - ジクロロフェニル)メチル] - 3 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 2 】



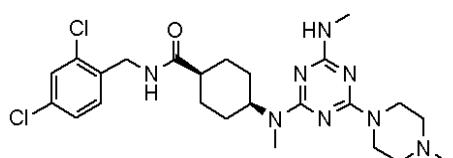
適当な出発物質に替え、化合物 13 について上記した一般的な方法を使用して化合物 30 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 507.2 [M + H]⁺。

[0 1 6 7]

化合物 3 1

シス - N - [(2,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - {メチル[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 0 3 】



〔 0 1 6 8 〕

a) シス-4-[{(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチルの製造

水酸化ナトリウム (5.6 g、0.14 mol) および 1,4-ジオキサンの水溶液をシス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル (5 g、0.035 mol) に添加し、次いで、0 度 Boc 無水物 (15.3 g、0.07 mol) を添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、1 M HCl を用いて pH を 4 ~ 5 に調整した。有機層をさらなる水で洗浄し、濃縮して、白色固体として粗生成物 9.3 g を得た。MS (ES+) : m/e 158.2 [M + H - boc]⁺。

【 0 1 6 9 】

b) シス-4-[{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチルの製造

シス-4-(([(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル(9g、粗物質)のN,N-ジメチルアセトアミド(50mL)中溶液を0℃に冷却し、60%NaH(2.45g、0.062mol)で30分間にわたって処理した。該混合物を室温に1時間加温し、次いで、0℃に再冷却し、ヨードメタン(30

g、0.144 mol)で処理した。得られた混合物を室温に加温し、一夜搅拌した。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、塩化アンモニウムの氷冷溶液中に注いだ。次いで、該混合物を1M硫酸ナトリウムで酸性化し、濃縮して、N,N-ジメチルアセトアミドを含有する粗生成物10gを油状物として得た。MS(ES+) : m/e 172.1 [M+H-boc]⁺。

【0170】

c) シス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルの製造
シス-4-[{(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル(約10g、上記からの粗生成物)およびジオキサン中1M HCl(20mL)の混合物を50℃に加熱し、一夜搅拌した。該混合物を濃縮して、粗生成物3gを得た。MS(ES+) : m/e 172.1 [M+H]⁺。

【0171】

d) シス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造
上記からのシス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル(3g、0.0175mol)をTHF/H₂O混合液(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。次いで、NaOHの0.025M溶液2Lをゆっくりと添加した。該混合物を0℃でさらに0.5時間搅拌した。次いで、該混合物をpH7~8に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。水層をpH3~4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物2.49g(0.016mol、収率90%)を得た。

【0172】

e) シス-4-{メチル[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸の製造
2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(0.5g、2.0mmol)のCH₃CN:H₂O溶液(1:1、20mL)中混合物を約0℃に冷却した。メチルアミンのTHF中2M溶液(1mL、2.0mmol)を添加した。1N NaOHで反応混合物のpHを約8~9に調整した。pHを約9~10に0.5時間維持した。LCMS分析は、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジンの完全な消費を示した。この混合物にシス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(0.32g、2.0mmol)を添加した。pHを8~9に維持しながら、反応混合物を室温で搅拌した。次いで、1-メチルピペラジン(2g、20mmol)を添加し、該混合物を50℃に一夜加熱した。溶媒を除去し、粗生成物をHPLCにより精製して、所望の生成物0.32g(0.09mmol、収率44%)を得た。MS(ES+) : m/e 364.2 [M+H]⁺。

【0173】

f) シス-N-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-{メチル[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボキシアミドの製造
シス-4-{メチル[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸(50mg、0.138mmol)、[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]アミン(30mg、0.17mmol)、およびDMAP(3.37mg、0.028mmol)のDMF/DCM中溶液を氷浴中で冷却した。EDCl(40mg、0.21mmol)を添加した。反応混合物を0℃で0.5時間搅拌し、次いで、室温で2時間搅拌した。該溶液をDCMで希釈し、次いで、NaCl飽和溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、それをHPLCにより精製した。精製後、生成物29mg(0.06mmol、収率40%)を白色固体として得た。MS(ES+) : m/e 521.1 [M+H]⁺。

【0174】

化合物32

シス-4-{メチル[4-(メチルアミノ)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-N-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

10

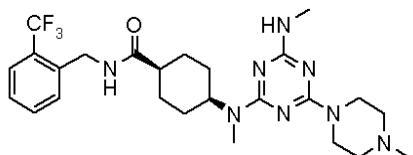
20

30

40

50

【化 1 0 4】



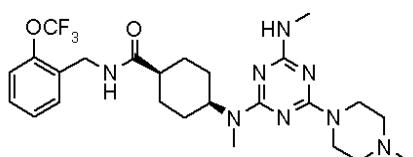
適当な出発物質に替え、化合物 3-1 について上記した一般的な方法を使用して化合物 3-2 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 521.3 [M + H]⁺。

〔 0 1 7 5 〕

化合物 3 3

シス - 4 - { メチル[4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } - N - ({ 2 - [(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル } メチル)シクロヘキサンカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 5 】



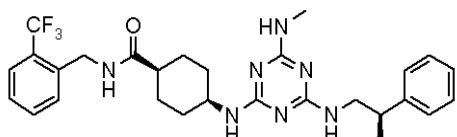
適当な出発物質に替え、化合物 3-1 について上記した一般的な方法を使用して化合物 3-3 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 537.3 [M + H]⁺。

【 0 1 7 6 】

化合物 3 4

(1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 0 6 】



【 0 1 7 7 】

a) (R)-4,6-ジクロロ-2-(2-フェニルプロピル)-1,3,5-トリアゾン-2-アミンの製造

塩化シアヌル (75 mg, 0.407 mmol, 1当量) の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 5 ml) 中混合物を 0℃ に冷却した。 (R) - (+) - メチルフェネチルアミン (55 mg, 0.407 mmol, 1当量) を添加し、次いで、1 N NaOH (0.366 ml) を添加した。LCMS 分析は、2,4,6 - トリクロロ - 1,3,5 - トリアジンの完全な消費を示した。粗生成物を次工程で使用した。MS (ES⁺) : m/e 283.06 [M + H]⁺。

【 0 1 7 8 】

b) (1S,4S)-4-(4-クロロ-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

上記の(R)-4,6-ジクロロ-N-(2-フェニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(0.2035mmol)のCH₃CN/H₂O(1/1、2.5ml)中反応溶液にシス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(27.5mg、0.2035mmol、1当量)を添加した。該反応物に1N NaOHを添加して、pHを約9~10に調整した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。該反応物にさらなるシス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(7.0mg、0.049mmol、0.25当量)を添加した。該

反応物に 1 N NaOH を添加して pH を約 9 ~ 10 に調整した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗生成物を次工程で使用した。MS (ES+) : m/e 390.21 [M + H]⁺。

【0179】

c) (1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

上記の(1S,4S)-4-(4-クロロ-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(0.2 mmol)のCH₃CN/H₂O(1/1, 2.5 ml)中反応溶液にメチルアミン(40%水溶液(w)、0.158 ml, 2.305 mmol, 10当量)を添加した。反応混合物を80℃で3時間加熱した。該反応溶液を酸性化し、濃縮して、粗物質を得、それをRP-HPLC(Luna 5 μ; C8(2), 100 × 21 mm, 30~80%CH₃CN/H₂O, 0.1%TFA, 20分)によってさらに精製して、生成物(46.7 mg)を得た。MS (ES+) : m/e 385.28 [M + H]⁺。

【0180】

d) (1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

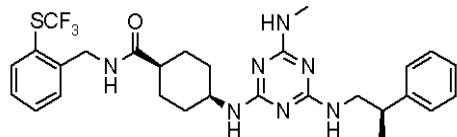
(1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(10.0 mg, 0.026 mmol, 1当量)、2-トリフルオロメチルベンジルアミン(23.0 mg, 0.130 mmol, 5.0当量)およびDMAP(0.6 mg, 0.2当量)のジクロロメタン(0.5 ml)中溶液を氷浴中で攪拌しながら冷却した。EDCI(6.2 mg, 0.0324 mmol, 1.25当量)を添加した。反応混合物を徐々に室温に加温しながら16時間攪拌した。該溶液をジクロロメタンで希釈し、それを飽和重炭酸ナトリウムおよび水でさらに洗浄した。溶媒を除去して、粗生成物を得、それを逆相HPLC(Luna 5 μ; C8(2), 100 × 21 mm, 25~85%CH₃CN/H₂O, 0.1%TFA, 20分)によってさらに精製して、最終生成物(11.1 mg, 78.8%)を得た。MS (ES+) : m/e 542.3 [M + H]⁺。

【0181】

化合物35

(1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチルチオ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化107】



適当な出発物質に替え、化合物34について上記した一般的な方法を使用して化合物35を製造した。MS (ES+) : m/e 574.3 [M + H]⁺。

【0182】

化合物36

(1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

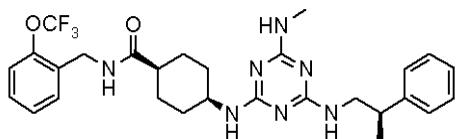
10

20

30

40

【化108】



適当な出発物質に替え、化合物3-4について上記した一般的な方法を使用して化合物3-6を製造した。MS (ES+) : m/e 558.3 [M+H]⁺。

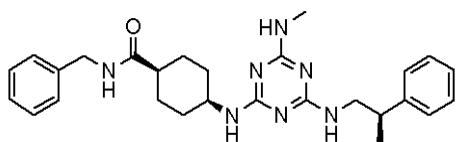
【0183】

化合物3-7

(1S,4S)-N-ベンジル-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド

10

【化109】



適当な出発物質に替え、化合物3-4について上記した一般的な方法を使用して化合物3-7を製造した。MS (ES+) : m/e 474.3 [M+H]⁺。

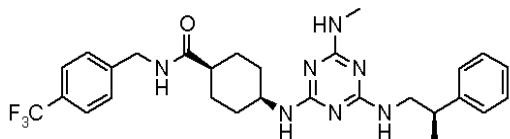
20

【0184】

化合物3-8

(1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化110】



30

適当な出発物質に替え、化合物3-4について上記した一般的な方法を使用して化合物3-8を製造した。MS (ES+) : m/e 542.2 [M+H]⁺。

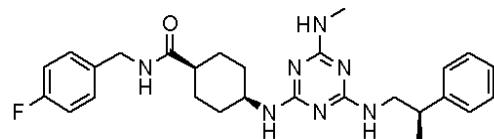
【0185】

化合物3-9

(1S,4S)-N-(4-フルオロベンジル)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド

40

【化111】



適当な出発物質に替え、化合物3-4について上記した一般的な方法を使用して化合物3-9を製造した。MS (ES+) : m/e 492.2 [M+H]⁺。

【0186】

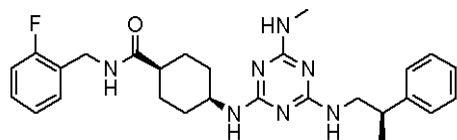
化合物4-0

(1S,4S)-N-(2-フルオロベンジル)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-

50

2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 1 2】



適当な出発物質に替え、化合物 3 4 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4 0 を製造した。MS (ES+) : m/e 492.2 [M + H]⁺。

10

【0 1 8 7】

化合物 4 1

(1S,4S) - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - o - トリルシクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 1 3】



20

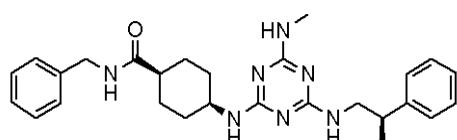
適当な出発物質に替え、化合物 3 4 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4 1 を製造した。MS (ES+) : m/e 474.2 [M + H]⁺。

【0 1 8 8】

化合物 4 2

(1R,4R) - N - ベンジル - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 1 4】



30

適当な出発物質に替え、化合物 3 4 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4 2 を製造した。MS (ES+) : m/e 474.2 [M + H]⁺。

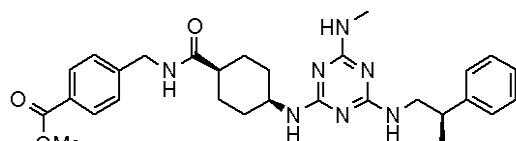
【0 1 8 9】

化合物 4 3

4 - (((1S,4S) - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸メチル

40

【化 1 1 5】



適当な出発物質に替え、化合物 3 4 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4 3 を製造した。MS (ES+) : m/e 532.3 [M + H]⁺。

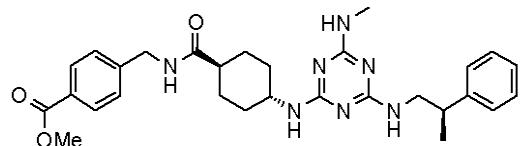
50

【0 1 9 0】

化合物 4 4

4 - (((1 R, 4 R) - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸メチル

【化 1 1 6 】



10

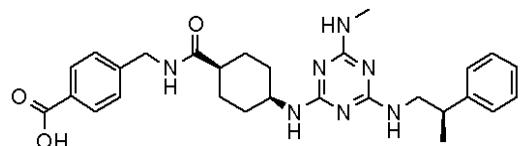
適当な出発物質に替え、化合物 3-4 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4-4 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 532.3 [M + H]⁺。

(0 1 9 1)

化合物 4 5

4 - (((1S,4S)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸

【化 1 1 7 】



30

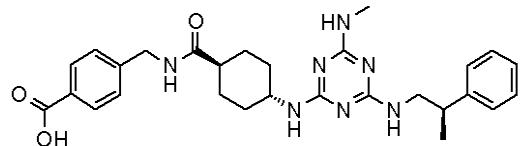
粗 4 - (((1 S, 4 S) - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸メチル(化合物 4 3、0.025 mmol)の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、2 ml) 中溶液に 5 M NaOH (0.5 ml) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酸性化し、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得、それを逆相 HPLC (Luna 5 μ ; C 8 (2)、100 \times 21 mm、25 ~ 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% TFA、19 分) によってさらに精製して、最終生成物 (9.0 mg、66.9%) を得た。MS (ES⁺) : m/e 518.35 [M + H]⁺。

(0 1 9 2)

化合物 4 6

4 - (((1R,4R)-4-(4-(メチルアミノ)-6-((R)-2-フェニルプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド)メチル)安息香酸

【化 1 1 8 】



40

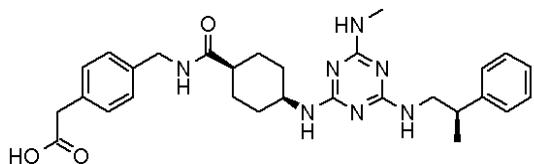
適当な出発物質に替え、化合物 4 5 について上記した一般的な方法を使用して化合物 4 6 を製造した。MS (ES+) : m/e 518.4 [M + H]⁺。

【 0 1 9 3 】

化合物 4 7

2 - (4 - ((1 S , 4 S) - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキサンカルボキシアミド) フェニル) 酢酸

【化119】



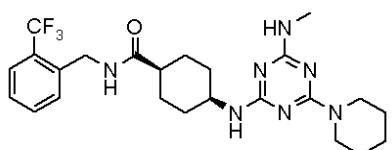
適当な出発物質に替え、化合物4-5について上記した一般的な方法を使用して化合物4-7を製造した。MS (ES+) : m/e 518.2 [M+H]⁺。

【0194】

化合物4-8

(1S,4S)-4-((4-(メチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化120】



【0195】

a) シス-4-((4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

塩化シアヌル (493.65 mg、2.7 mmol、1当量) のCH₃CN/H₂O (1/1、20 ml) 中混合物を0℃に冷却した。シス-4-アミノシクロヘキシルカルボン酸 (283.26 mg、2.7 mmol、1当量) を添加し、次いで、1N NaOH (10.7 ml、2当量) を添加した。該反応物を0℃で15分間攪拌した。LCMS分析は、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジンの完全な消費を示した。粗生成物を次工程で使用した。

【0196】

b) シス-4-((4-クロロ-6-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

シス-4-((4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (2.7 mmol) のCH₃CN/H₂O (1/1、20 ml) 中粗溶液に冷メチルアミン (水中40% (w)、234 μL、1当量) を添加し、次いで、1N NaOH (5.34 ml、1当量) を添加した。反応混合物を室温で2~3時間攪拌した。粗生成物を次工程で使用した。MS (ES+) : m/e 286.09 [M+H]⁺。

【0197】

c) シス-4-((メチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

シス-4-((4-クロロ-6-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (約0.38 mmol) のCH₃CN/H₂O (1/1、5 ml) 中粗溶液にピペリジン (188 μL、5当量) を添加した。反応混合物を80℃で一夜加熱した。該反応溶液を濃縮し、粗物質を酸性化し、RP-HPLC (Luna 5 μ C 8 (2)、100 × 21 mm、15~60% CH₃CN/H₂O、0.1% TFA、17分) によって精製して、生成物 (34.9 mg) を得た。MS (ES+) : m/e 335.22 [M+H]⁺。

【0198】

d) シス-4-((メチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

10

20

30

40

50

シス - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (7.6 mg、0.023 mmol、1当量)、2 - トリフルオロメチルベンジルアミン (4 μ L、0.03 mmol、1.25当量)およびD M A P (0.6 mg、0.2当量)のジクロロメタン (1.5 mL) 中溶液を氷浴中で搅拌しながら冷却した。E D C I (6.6 mg、0.034 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を0 度で30分間搅拌し、次いで、室温で2~3時間搅拌した。該溶液をジクロロメタン (1 mL) で希釈し、それを飽和重炭酸ナトリウムおよび水でさらに洗净した。有機層を乾燥させ、H P L C (Luna 5 μ C8 (2)、100 \times 21 mm、28~70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% T F A、20分)によって精製して最終生成物 (8.0 mg、収率71%)を得た。M S (E S +) : m / e 492.30 [M + H]⁺。

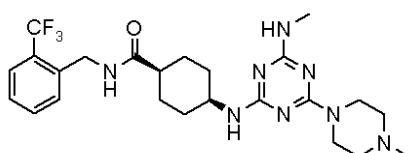
10

【0199】

化合物49

シス - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル]アミノ } - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド・塩酸塩

【化121】



20

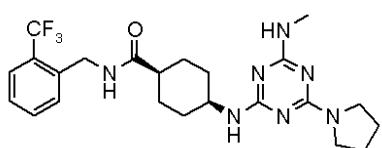
適當な出発物質に替え、化合物48について上記した一般的な方法を使用して化合物49を製造した。M S (E S +) : m / e 507.2 [M + H]⁺。

【0200】

化合物50

シス - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化122】



30

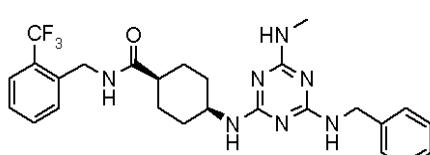
適當な出発物質に替え、化合物48について上記した一般的な方法を使用して化合物50を製造した。M S (E S +) : m / e 478.2 [M + H]⁺。

【0201】

化合物51

シス - 4 - (4 - (ベンジルアミノ) - 6 - (メチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化123】



40

適當な出発物質に替え、化合物48について上記した一般的な方法を使用して化合物51を製造した。M S (E S +) : m / e 514.2 [M + H]⁺。

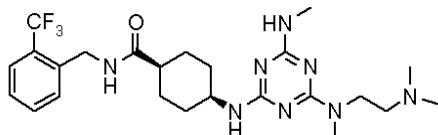
50

【0202】

化合物52

シス-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-6-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化124】



10

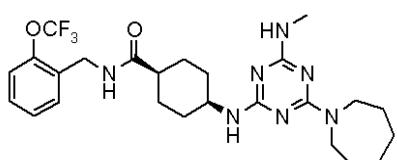
適当な出発物質に替え、化合物48について上記した一般的な方法を使用して化合物52を製造した。MS (ES+) : m/e 509.2 [M+H]⁺。

【0203】

化合物53

シス-4-((4-(アゼパン-1-イル)-6-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化125】



20

【0204】

a) 1-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アゼパンの製造
塩化シアヌル (142 mg, 0.77 mmol, 1当量) の CH₃CN / H₂O (1/1, 20 ml) 中混合物を0℃に冷却した。ヘキサメチレンイミン (86.7 μL, 0.77 mmol, 1当量) を添加し、次いで、1N NaOH (0.77 ml) を添加した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。粗生成物を次工程で使用した。MS (ES+) : m/e 247.18 [M+H]⁺。

30

【0205】

b) シス-4-((4-(アゼパン-1-イル)-6-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

粗1-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)アゼパン (0.77 mmol) の CH₃CN / H₂O (1/1, 20 ml) 中溶液にシス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (110 mg, 0.77 mmol, 1当量) を添加し、次いで、1N NaOH (1.54 ml, 1.54 mmol, 2当量) を添加した。反応混合物を室温で5~6時間攪拌した。粗生成物を次工程で使用した。

40

【0206】

c) シス-4-((アゼパン-1-イル)-6-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

粗シス-4-((アゼパン-1-イル)-6-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (0.77 mmol) の CH₃CN / H₂O (1/1, 20 ml) 中溶液にメチルアミン (0.4 ml, 6当量) を添加した。反応混合物を80℃で一夜加熱した。該反応溶液を6N HClで酸性化した。該溶液を濃縮して、粗生成物を得、それをRP-HPLC (Luna 5 μ C8(2), 100 × 21 mm, 1.5~6.0% CH₃CN / H₂O, 0.1% TFA, 17分) によってさらに精製して、生成物 (29 mg)を得た。MS (ES+) : m/e 349.33 [M+H]⁺。

【0207】

50

d) シス - 4 - (4 - (アゼパン - 1 - イル) - 6 - (メチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

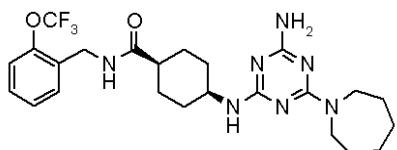
シス - 4 - (4 - (アゼパン - 1 - イル) - 6 - (メチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (8.96 mg, 0.026 mmol, 1 当量) の DMF (1 ml) 中溶液に DMF (0.2 ml) 中の HATU (10.8 mg, 0.028 mmol, 1.1 当量) を添加し、次いで、DIEA (11.2 μ L, 0.064 mmol, 2.5 当量) を添加した。DMF (0.1 ml) 中の 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンメタンアミン (5.9 mg, 0.031 mmol, 1.2 当量) を添加した。該反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。反応物を EtOAc (2 ml) で希釈し、それを水 (2 \times 1.5 ml) でさらに洗浄した。有機層を乾燥させ、RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2), 100 \times 21 mm, 25 ~ 80 % CH₃CN / H₂O, 0.1% TFA, 20 分) によって精製して、最終生成物 (約 7.7 mg, 57%) を得た。MS (ES+) : m/e 522.4 [M + H]⁺。

【0208】

化合物 54

シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - (アゼパン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化126】



【0209】

a) シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

0 で、2 - アミノ - 4,6 - ジクロロトリアジン (307 mg, 1.86 mmol, 1 当量) およびシス - 4 - アミノ - シクロヘキシルカルボン酸 (266.5 mg, 1.86 mmol, 1 当量) の CH₃CN (20 ml) および H₂O (4 ml) 中混合物に 1N NaOH (1.86 ml, 1.86 mmol, 1 当量) を添加した。未溶解出発物質は、徐々に消失した。LCMS 分析は、2 - アミノ - 4,6 - ジクロロトリアジンの完全な消費を示した。粗生成物を次工程で使用した。MS (ES+) : m/e 272.14 [M + H]⁺。

【0210】

b) シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - (アゼパン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸の製造

粗シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (約 0.46 mmol) の CH₃CN / H₂O (5 ml / 1 ml) 中溶液にヘキサメチレンイミン (240 μ l, 約 5 当量) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、粗生成物を RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2), 100 \times 21 mm, 15 ~ 65 % CH₃CN / H₂O, 0.1% TFA, 18 分) によって精製して、生成物 (65 mg) を得た。MS (ES+) : m/e 335.3 [M + H]⁺。

【0211】

c) シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - (アゼパン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

シス - 4 - (4 - アミノ - 6 - (アゼパン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (13.9 mg, 0.042 mmol, 1 当量) の D

10

20

40

50

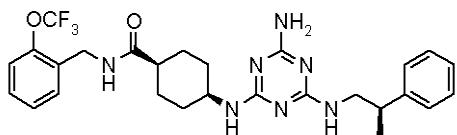
M F (1 m l) 中溶液に D M F (0 . 2 m l) 中の H A T U (1 7 . 4 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l 、 1 . 1 当量) を添加し、次いで、 D I E A (1 8 . 1 u l 、 0 . 1 0 4 m m o l 、 2 . 5 当量) を添加した。 D M F (0 . 1 m l) 中の 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンメタンアミン (9 . 5 4 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 1 . 2 当量) を添加した。該反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。 L C - M S は、反応が完了したことを示した。反応物を E t O A c (2 m l) で希釈し、それを水 (2 × 1 . 5 m l) でさらに洗浄した。有機層を乾燥させ、 R P - H P L C (L u n a 5 μ C 8 (2)、 1 0 0 × 2 1 m m 、 2 5 ~ 8 0 % C H ₃ C N / H ₂ O 、 0 . 1 % T F A 、 2 0 分) によって精製して、所望の生成物を得た (1 2 . 2 m g 、 5 8 %) 。 M S (E S +) : m / e 5 0 8 . 4 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 1 2 】

化合物 5 5

(1 S , 4 S) - 4 - (4 - アミノ - 6 - ((R) - 2 - フェニルプロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) シクロヘキサンカルボキシアミド

【 化 1 2 7 】



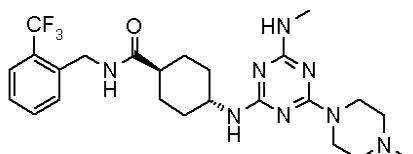
適當な出発物質に替え、化合物 5-3 について上記した一般的な方法を使用して化合物 5-5 を製造した。 M S (E S +) : m / e 5 4 4 . 4 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 1 3 】

化合物 5 6

トランス - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) シクロヘキサンカルボキシアミド

【 化 1 2 8 】



【 0 2 1 4 】

a) 4 - クロロ - N - メチル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンの製造

塩化シアヌル (3 . 8 6 g 、 2 0 . 9 m m o l 、 1 当量) の C H ₃ C N / H ₂ O (1 / 1 、 2 0 0 m l) 中混合物を 0 $^{\circ}$ C に冷却した。メチルアミン水溶液 (4 0 % (w) 、 1 . 8 3 m l 、 2 0 . 9 m m o l 、 1 当量) を添加し、次いで、 1 N N a O H (2 0 . 9 m l 、 2 0 . 9 m m o l 、 1 当量) を添加した。反応混合物を 0 $^{\circ}$ C で 1 5 分間攪拌し、 L C M S は、反応が完了したことを示した。 0 $^{\circ}$ C にて、 N - メチルピペラジン (2 . 3 m l 、 2 0 . 9 m m o l 、 1 当量) を添加し、次いで、 1 N N a O H (4 . 2 m l 、 0 . 2 当量) を添加した。該溶液は透明になった。溶媒を蒸発させて、粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 7 0 % B 、溶媒 B は 1 % E t ₃ N を含む D C M 中 1 0 % M e O H である) によってさらに精製して、生成物 (1 . 8 g) を得た。¹ H N M R (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) : 2 . 3 3 (s , 3 H) 、 2 . 4 4 (b r , 4 H) 、 2 . 9 5 & 2 . 9 6 (3 H) 、 3 . 8 6 (b r , 4 H) 、 5 . 1 & 5 . 7 (b r , 1 H) 。

【 0 2 1 5 】

b) トランス - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸の製造

4 - クロロ - N - メチル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミノの E S + M S (E S +) : m / e 5 0 8 . 4 [M + H] ⁺ 。

10

20

30

40

50

ジン-2-アミン(100mg、0.412mmol、1当量)のCH₃CN(8ml)中溶液にトランス-4-アミノシクロヘキシリカルボン酸(472mg、3.30mmol、8当量)およびトリエチルアミン(0.46ml、3.30mmol、8当量)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をRP-HPLC(Luna 5 μ C8(2)、100×21mm、2~45%CH₃CN/H₂O、0.1%TFA、25分)で精製して、生成物(18.4mg、10%)を得た。MS(ES+): m/e 350.13 [M+H]⁺。

【0216】

c) トランス-4-(4-(メチルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

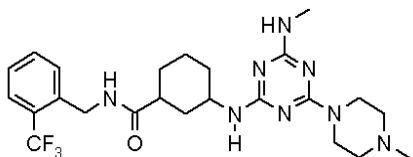
TFA塩としてのトランス-4-(4-(メチルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(18.4mg、0.04mmol、1当量)、2-トリフルオロメチルベンジルアミン(10.5mg、0.06mmol、1.5当量)およびDMAP(1.3mg、0.26当量)のジクロロメタン(1ml)中溶液を氷浴中で攪拌しながら冷却した。EDCI(12.7mg、0.066mmol、1.65当量)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。該溶液をジクロロメタン(1ml)で希釈し、それを飽和重炭酸ナトリウムおよび水でさらに洗浄した。溶媒を除去して、粗生成物を得、それをRP-HPLC(Luna 5 μ C8(2)、100×21mm、5~40%CH₃CN/H₂O、0.1%TFA、25分)によってさらに精製して、最終生成物(5.33mg、21.5%)を得た。MS(ES+): m/e 507.21 [M+H]⁺。

【0217】

化合物57

3-(4-(メチルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド

【化129】



【0218】

a) 3-アミノ-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

3-(Boc-アミノ)シクロヘキサンカルボン酸(500mg、2.055mmol、1当量)のジメチルホルムアミド(10ml)中溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩(HATU、781mg、2.055mmol、1当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.716ml、4.11mmol、2当量)を添加した。2-トリフルオロメチルベンジルアミン(360mg、2.055mmol、1当量)を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物を得、それをRP-HPLCで精製した。精製化合物をDCM中50%TFA(20ml)で室温にて2時間処理し、次いで、溶媒を真空除去した。生成物(103mg、収率12%)をそれ以上精製せずに次工程で使用した。MS(ES+): m/e 301.06 [M+H]⁺。

【0219】

b) 3-(4-(メチルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

10

20

30

40

50

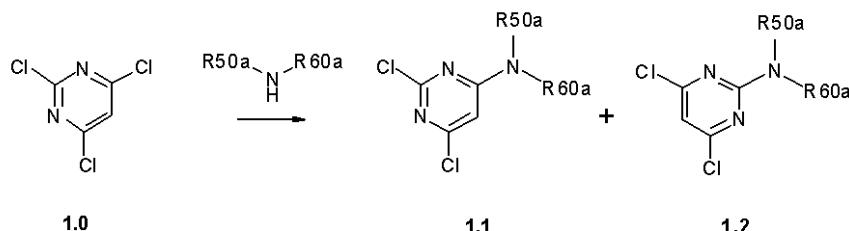
4 - クロロ - N - メチル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (30.0 mg, 0.084 mmol, 1 当量) および TFA 塩としての 3 - アミノ - N - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキシアミド (103 mg, 0.248 mmol, 2.95 当量) の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 2 ml) 中溶液の pH を 1 N NaOH で 9 ~ 10 に調整した。得られた溶液を 80 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空除去して、粗生成物を得、それを RP - HPLC (Luna 5 μ C8 (2), 100 × 21 mm, 10 ~ 50 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0.1 % TFA, 25 分) で精製して、最終化合物 (0.94 mg, 1.8 %) を得た。MS (ES+) : m/e 507.17 [M + H]⁺。

【0220】

10

【化130】

スキーム B 1



20

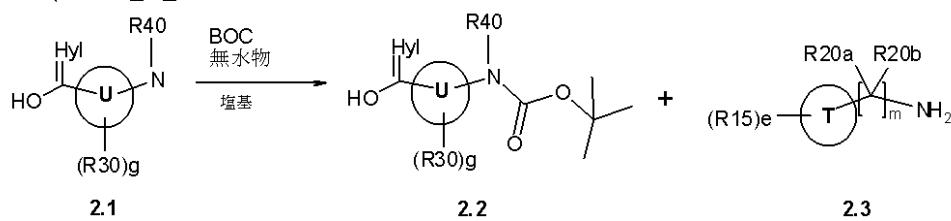
スキーム B 1 は、ある中間体 1.1 および 1.2 の製造のための一般的な反応スキームを示す。2,4,6 - トリクロロピリミジン (商業的に入手可能) をアミン H N R 5 0 a R 0 6 a (商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される) にて THF のような溶媒と共に 0 ~ 50 °C の温度で処理して、中間体 1.1 および 1.2 を得る。

【0221】

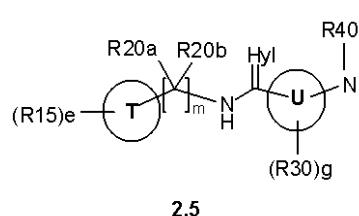
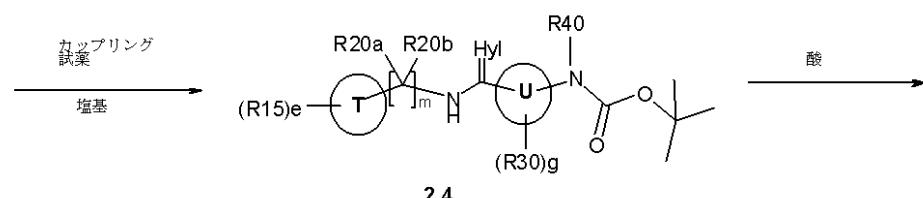
30

【化131】

スキーム B 2



40



スキーム B 2 は、2.5 として上記されたある中間体の製造のための一般的な反応スキームを示す。溶媒 (例えば、イソプロパノールおよび水) 中にて中間体 2.1 (商業的に

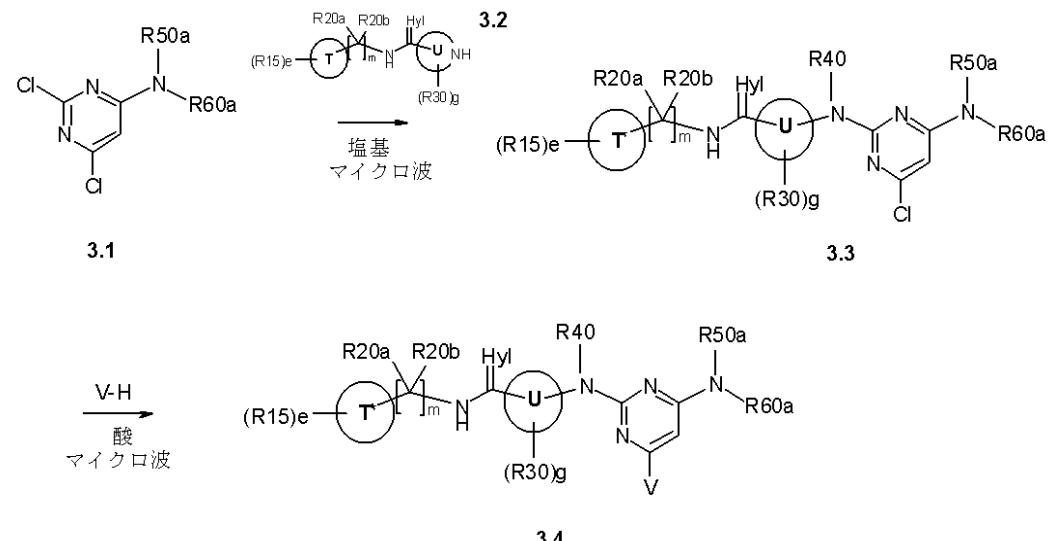
50

入手可能であるか、または当業者に公知の方法を使用して商業的に入手可能な出発物質から製造される)をB O C無水物および塩基(例えば、N a O H)で処理して、中間体2.2を得る。溶媒(例えば、D M F)中にて中間体2.2をアミン2.3およびカップリング試薬(例えば、1 H - 1, 2, 3 - 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・ヘキサフルオロリン酸塩(B O P)試薬)および塩基(例えば、トリエチルアミン)で処理して、中間体2.4を得る。溶媒(例えば、塩化メチレン)中にて中間体2.4を酸(例えば、トリフルオロ酢酸)で処理して、中間体2.5を得た。

【0 2 2 2】

【化132】

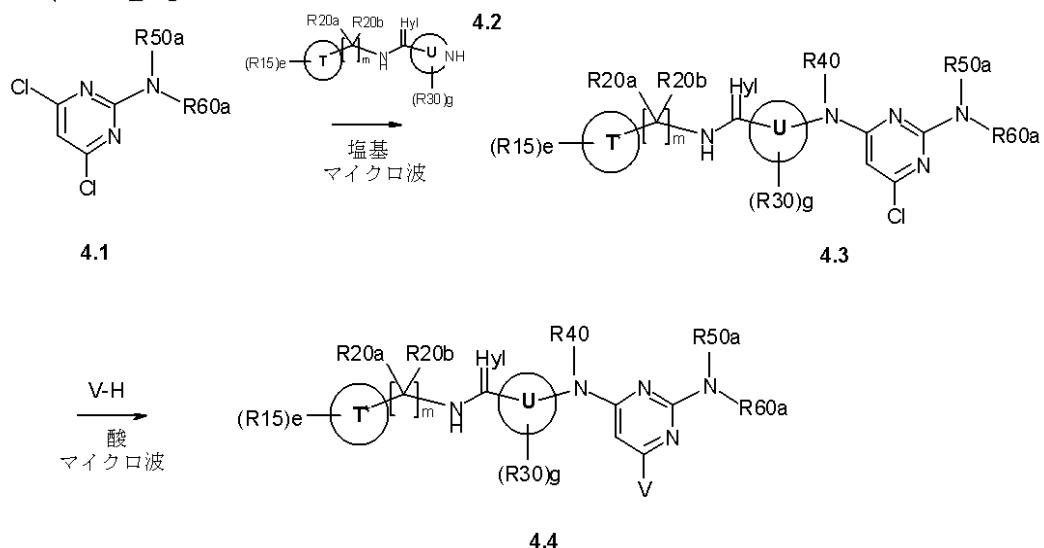
スキームB 3



【0 2 2 3】

【化 1 3 3】

スキームB 4



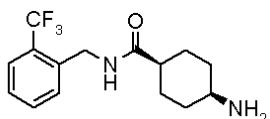
スキームB4は、式Iで示されるある化合物の製造のための一般的な反応スキームを示す。マイクロ波反応容器中にて85～200の温度で、MeCNおよび水のような溶媒中にて中間体4.1（中間体1.2として上記した）を中間体4.2（中間体2.5として上記した）およびNaOHのような塩基で処理して中間体4.3を得た。マイクロ波反応容器中にて85～200の温度で、中間体4.3を所望のアミンおよびHClのような酸で2-プロパノールのような溶媒と共に処理して、VがNR50bR60bである化合物4.4を得る。

[0 2 2 4]

中間体 1

シス - 4 - アミノ - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 3 4】



【 0 2 2 5 】

工程 1 : シス - 4 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) シクロヘキサンカルボン酸の製造

アルゴンを充填した 250 mL の丸底フラスコに磁気攪拌棒およびオイルブラーを装着した。室温にて該フラスコにシス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (9.27 g、64.7 mmol)、イソプロパノール (83 mL) および 1N NaOH (70.6 mL、70.6 mmol) を供給した。固体がすべて溶解した後、ジ炭酸ビス(tert-ブチル) (15.54 g、71.2 mmol) を添加し、該混合物をその温度で 21 時間維持した後、¹H NMR により、完了したと判定した。粗混合物をヘキサン (3 × 100 mL) で洗浄した。その後、該水性層に 1N HCl (100 mL) を添加し、該混合物を酢酸エチル (300 mL) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス-4-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸 12.85 g (52.8 mmol、82%) をオフホワイト色の固体として得た。

【 0 2 2 6 】

工程2： {シス-4-[({[2(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバミン酸1,1-ジメチルエチルの製造

アルゴンを充填した 250 mL の丸底フラスコに磁気攪拌棒を装着した後、室温にてシス - 4 - ({ [(1 , 1 - ジメチルエチル) オキシ] カルボニル } アミノ) シクロヘキサンカルボン酸 (15.54 g, 63.9 mmol) 、 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (8.95 mL, 63.9 mmol) および DMF (100 mL) を添加した。その後、トリエチルアミン (26.7 mL, 192 mmol) を添加し、該溶液を数分間攪拌した後、 DMF (60 mL) に溶解した 1H - 1,2,3 - 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・ヘキサフルオロリン酸塩 (BOP 試薬、 28.3 g, 63.9 mmol) の分離溶液を室温にて該混合物に供給した。反応物をその温度で 2 時間維持した後、 LCMS により、完了したと判定した (R t = 8.34 分、 m / e 401 [M + 1]⁺) 。飽和重炭酸ナトリウムおよび水を強く攪拌した 50 / 50 溶液 (1.6 L) 中に粗混合物を注ぎ、所望の生成物の沈殿物をオフホワイト色の固体として得た。該固体を真空濾過によって回収し、 24 時間真空乾燥させて、 { シス - 4 - [({ [2 (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } アミノ) カルボニル] シクロヘキシル } カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル 24.88 g (62.1 mmol, 97 %) を得た。 MS (ES) m / e 401 [M + H]⁺ 。

【 0227 】

工程 3 : シス - 4 - アミノ - N - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

磁気攪拌棒を装着した 500 mL の丸底フラスコに { シス - 4 - [({ [2 (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } アミノ) カルボニル] シクロヘキシル } カルバミン酸 1,1 - ジメチルエチル (24.88 g, 62.1 mmol) および DCM (100 mL) を室温にて充填した。トリフルオロ酢酸 (100 mL) をゆっくりと添加し、反応物を室温で 1 時間維持した後、 LCMS により、完了したと判定した (保持時間 = 5.71 分、 m / e 301 [M + 1]⁺) 。ロータリー式蒸発によって揮発物質を除去し、粗油状物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液 (3 × 200 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物 18.3 g (60.9 mmol, 98 %) をオフホワイト色の固体として得た。 MS (ES) m / e 301 [M + H]⁺ 。

【 0228 】

中間体 2

2,6 - ジクロロ - N - メチル - 4 - ピリミジンアミン

中間体 3

4,6 - ジクロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンアミン

【 化 135 】



2,4,6 - トリクロロピリミジン (0.50 g, 2.7 mmol) の THF (3 mL) 中に混合物にメチルアミン (2 M THF, 3.0 mL, 6.0 mmol) を滴下した。反応混合物を室温に加温し、 30 分間攪拌し、この時点で、 LCMS は、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を水 (10 mL) で処理し、 EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。有機物質をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、排気した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % EtOAc の勾配液) によって精製して、 2,6 - ジクロロ - N - メチル - 4 - ピリミジンアミン 180 mg (1.01 mmol, 38 %) および 4,6 - ジクロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンアミン 150 mg (0.85 mmol, 31 %) を得た。それについて、 MS (ES +) m / e 178 [M + H]⁺ 。

【 0229 】

化合物 58

シス - 4 - ({ 4 - (メチルアミノ) - 6 - [(フェニルメチル) アミノ] - 2 - ピリミジニ

10

20

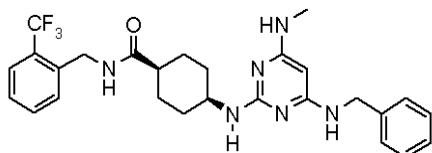
30

40

50

ル } アミノ) - N - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 3 6】



[0 2 3 0]

工程 1 : シス - 4 - { [4 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 2 - ピリミジニル]アミノ } - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミドの製造

2,6-ジクロロ-4-メチル-4-ピリミジンアミン (360 mg, 2.0 mmol) およびシス-4-アミノ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルシクロヘキサンカルボキシアミド(中間体1)・トリフルオロ酢酸塩(829 mg, 2.0 mmol)のMeCN/H₂O(1:1, 5 mL)中溶液に1N NaOH溶液を、pHが12になるまで添加した。該混合物に170 °Cで4時間マイクロ波照射し、その時、LCMSは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物をEtOAc(2×50 mL)で抽出し、水(2×50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、ワックス状の固体を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0~5% MeOHの勾配液)によって精製して、無色のワックス状物質300 mg(0.68 mmol, 34%)を得た。MS(ES+) m/e 442 [M+H]⁺。2D NMR分析によって位置化学を確認した。

【 0 2 3 1 】

工程2：シス-4-(4-(メチルアミノ)-6-[(フェニルメチル)アミノ]-2-ピリミジニル)アミノ)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルシクロヘキサンカルボキシアミドの製造

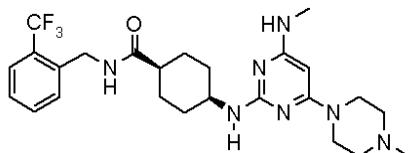
シス - 4 - { [4 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 2 - ピリミジニル]アミノ } - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド (50.0 mg, 0.11 mmol) およびベンジルアミン (59.0 mg, 0.55 mmol) の 2 - プロパノール (3 mL) 中溶液に濃 HCl を 1 滴添加した。該混合物に 170 で 3 時間マイクロ波照射し、その時、LCMS は、所望の生成物の形成を示した。粗反応混合物を濾過し、そのまま分取 HPLC (勾配液 ; 30 ~ 80% CH₃CN : H₂O (0.1% TFA)) によって精製して、標記化合物 (30 mg, 0.58 mmol, 52%) を得た。MS (ESI⁺) m / e 513 [M + H]⁺。

【 0 2 3 2 】

化合物 5 9

シス - 4 - { [4 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ } - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 3 7】



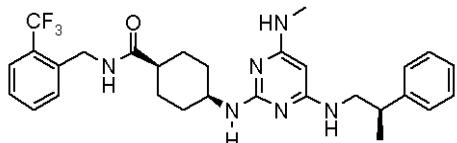
ベンジルアミンを適當な第一または第二アミンに替え、化合物 5-8 について上記した一般的な方法を使用して化合物 5-9 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 506 [M+H]⁺

[0 2 3 3]

化合物 6 0

シス - 4 - [(4 - (メチルアミノ) - 6 - {[(2R) - 2 - フェニルプロピル]アミノ} - 2 - ピリミジニル)アミノ] - N - {[2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル} シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 3 8】



10

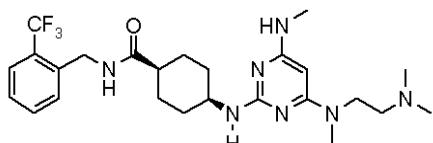
ベンジルアミンを適當な第一または第二アミンに替え、化合物 5-8 について上記した一般的な方法を使用して化合物 6-0 を製造した。MS (ES+) : m/e 541 [M+H]⁺。

〔 0 2 3 4 〕

化合物 6 1

シス-4-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-6-(メチルアミノ)-2-ピリミジニル]アミノ}-N-{{2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}シクロヘキサンカルボキシアミド

【化 1 3 9】



ベンジルアミンを適當な第一または第二アミンに替え、化合物 5-8 について上記した一般的な方法を使用して化合物 6-1 を製造した。MS (ES⁺) : m/e 508 [M + H]⁺

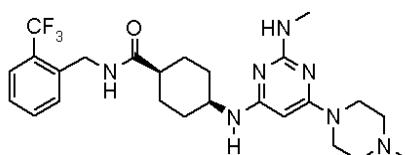
[0 2 3 5]

化合物 6 2

シス - 4 - { [2 - (メチルアミノ) - 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - ピリミジニル]アミノ } - N - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル } シクロヘキサンカルボキシアミド

30

【化 1 4 0 】



2,6-ジクロロ-N-メチル-4-ピリミジンアミンを4,6-ジクロロ-N-メチル-2-ピリミジンアミンに替え、ベンジルアミンを適當な第一または第二アミンに替え、化合物58について上記した一般的な方法を使用して化合物62を製造した。MS(ES⁺) : m/e 506 [M+H]⁺。

40

[0 2 3 6]

上記で使用する場合、「上記した一般的な方法を使用して」なる文言は、用いられる方法が引用された反応条件と同様であるが必ずしも同一というわけではない反応条件を使用することを示す。

【 0 2 3 7 】

生物活性

本発明の化合物は s E H 阻害剤である。したがって、本発明の化合物は、高血圧症、および s E H 活性に関連する他の状態の治療に有用である。上記のように、m E H は、哺乳

50

動物において重要な解毒経路をもたらす。したがって、mEHに対するよりもsEHに対するほうが高い薬理選択性を示す化合物は、下記の処置法において望ましい。したがって、一の実施態様では、本発明は、mEHに対するよりもsEHに対するほうが10倍またはそれ以上高い選択性を示す本発明の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、mEHに対するよりもsEHに対するほうが100倍またはそれ以上高い選択性を示す本発明の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、mEHに対するよりもsEHに対するほうが1000倍またはそれ以上高い選択性を示す本発明の化合物に関する。

【0238】

本発明の化合物の生物活性は、sEHおよび/またはmEH阻害剤としての候補化合物の活性を判定するのに好適なアッセイ、ならびに好適な組織および/またはインビボモデルを使用して決定することができる。

【0239】

sEH発現および精製

PCRプライマー-5' a a t c a g c g a t c g c c A T G A C G C T G C G C G C G Gおよび3' a g a t a t c t a g a c t t C T A C A T C T T T G A G A C C を使用して、sEH遺伝子を、ヒトsEHのcDNAクローンを用いて開始するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）に付す。該PCR増幅sEH DNAを、2つの親和性標識6xHi sおよびストレプトアビジン結合ペプチド（M D E K T T G W R G G H V V E G L A G E L E Q L R A R L E H H P Q G Q R E P）（Keefe, A.D., et al., Protein Expr. Purif., 23, 440-446 (2001)）の配列を含有するpcDNA3.1哺乳動物発現ベクター（Invitrogen、V790-20）のAsiSIおよびXbaI部位に挿入する。配列決定によってヒトsEH発現ベクターの配列が確認される。QIAGEN Plasmid Maxi Kit（Cat. N 12162）を使用して、該プラスミドを精製する。

【0240】

ヒトsEHタンパク質を生成するために、FreeStyle 293 Expression System（Invitrogen、カタログ番号K9000-01）を使用して、FreeStyle 293-F細胞中にpcDNA3.1-sEHプラスミドをトランスフェクトする。細胞を、120回転/分で一定に回転するFreeStyleTM 293 Expression Medium中にて37℃で48時間増殖させ、次いで、回収し、氷冷溶解バッファー（40mM Tris-HCl pH 7.5、300mM NaCl、1% Triton X-100、タンパク質阻害剤カクテル）中にて溶解させる。粗細胞抽出物を13,000gで20分間遠心分離して、細胞残屑を除去する。UltraLink Immobilized Streptavidin Plus Sepharose（Pierce、カタログ番号53117）を充填したカラム上に上清を負荷する。ストレプトアビジンに対するSBP標識（ストレプトアビジン結合ペプチド）の親和性を用いて、タンパク質を精製する。結合sEHを有するカラムを洗浄バッファー（50mM Tris-HCl 7.5、150mM NaCl、0.03% Brij-35、5mM BMEおよびプロテアーゼ阻害剤カクテル）で洗浄する。

【0241】

洗浄バッファー中2mMビオチンを用いて精製タンパク質をStreptavidin Sepharoseカラムから溶出させる。溶出フラクションを回収し、4~12% SDS-PAGE分離ゲル（Invitrogen、NP00322 BOX）にて分析する。標準としてBSAを使用し、Pierce BCAアッセイ（Pierce、イリノイ州ロックフォード）を用いてタンパク質濃度を測定する。

精製タンパク質をアリコートに分け、-80℃で保持する。

【0242】

ヒト組換え可溶性エポキシドヒドロラーゼ（hEH）の加水分解活性を試験するアッセイ

非蛍光性EnzCheckエポキシドヒドロラーゼ基質（Molecular Probes、カタログ番号E33956）を使用して、本発明の化合物の生物活性を測定することができる。エポ

10

20

30

40

50

キシドヒドロラーゼの存在下で、非蛍光性 *E* n *z* *C* h *e* *k* エポキシドヒドロラーゼ基質は、励起極大および発光極大がそれぞれ約 350 nm および 455 nm である鮮やかな青色の蛍光生成物を生成する。

【0243】

50 mM HEPES (pH 8) を含有するアッセイバッファー中にてアッセイを行うことができる。アッセイにおける可溶性エポキシドヒドロラーゼ酵素（全長、上記のように製造される）の最終濃度は 10 nM である。

【0244】

化合物を 100% DMSO に再懸濁し、次いで、アッセイバッファーで最終濃度の 4 倍に希釈する (0.8% DMSO)。sEH 酵素を、様々な化合物濃度に対して、室温で 10 分間振盪しながらインキュベートする。希釈した *E* n *z* *C* h *e* *k* 基質（最終濃度 10 uM）を添加することによって加水分解反応を開始する。反応は室温で行われ、30 分の間、30 秒ごとに測定値を記録する。蛍光は、350 nm の励起および 455 nm の発光で測定される。

【0245】

化合物の活性は、式： $100 * (1 - (\text{酵素} + \text{阻害剤の勾配} / \text{酵素単独の勾配}))$ を使用して阻害%として算出され、IC50 値（酵素活性を 50%まで遮断する阻害剤の濃度）として表される。

【0246】

インビトロ蛍光アッセイ

可溶性エポキシドヒドロラーゼ (sEH) 活性の阻害は、Wolf et al. (Analytical Biochemistry Vol. 355 (2006) pp. 71-80) によって記載されているフォーマットに基づいて蛍光アッセイにて測定される。sEH の存在下で、PHOME ((3-フェニル-オキシラニル)-酢酸シアノ-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-メチルエステル) をジオールに加水分解し、分子内環化させ、シアノヒドリンの遊離および分解を行う（生成物 = シアニドおよび 6-メトキシ-2-ナフトルデヒド）。6-メトキシ-2-ナフトルデヒドの生成を 360 nm の励起および 465 nm の発光でモニターする。

【0247】

該アッセイは、所望の濃度の化合物 25 ~ 100 nL でプレスタンプした 384 ウェルアッセイプレート (Greiner 784076) に連続して酵素 (5 uL; 25 mM HEPES (pH 7.0)、0.01% CHAPS (w/v)、0.005% カゼイン (w/v) 中の 200 pM sEH；添加後 10 分間、環境プレインキュベーション)、次いで、PHOME 基質 (5 uL; 25 mM HEPES (pH 7.0)、0.01% CHAPS (w/v)、0.005% カゼイン (w/v) 中の 10 uM PHOME 基質) を添加することによってクエンチしたアッセイフォーマットにて使用される。反応物を室温で 30 分間インキュベートし、次いで、停止液 (5 uL; 25 mM HEPES (pH 7.0)、0.01% CHAPS (w/v)、0.005% カゼイン (w/v) 中の 10 mM ZnSO₄) の添加によってクエンチする。毎添加後にマイクロプレートを 500 rpm で 30 秒間遠心分離する。360 nm 励起フィルター、465 nm 発光フィルター、および 400 nm 干渉フィルターを使用して EnVision プレートリーダーブラットフォーム (Perkin Elmer) にて蛍光を測定する。

【0248】

まず、DMSO 原液中にて 10 mM の濃度で化合物を調製し、次いで、必要に応じて希釈して所望のアッセイ濃度にする。阻害曲線のために、3 倍段階希釈液を使用して化合物を希釈し、11 種類の濃度（例えば、50 μM ~ 0.8 nM、または 25 μM ~ 0.42 nM、または 2.5 μM ~ 42 pM）で試験する。Activity Base および XLF を使用して曲線を解析し、結果を IC50 値として表す。

【0249】

細胞ベース sEH 阻害剤アッセイ

以下の方法に従って、Detroit R&D から入手可能な 14,15-DHETrイムノアッセイ

10

20

30

40

50

ELISAキット（カタログ番号DH1）を使用して、細胞ベースsEH阻害を測定する。

【0250】

・以下のとおり、HEK293細胞（Biocat ID 80556）をsEH Ba c M a mウイルスによって形質導入させてsEH発現を増大させる（他の細胞株が好適なこともある）：実験の1日前、 25 cm^2 のフラスコ（Corning Incorporatedから、カタログ番号430639）中にて、10%ウシ胎仔血清（SAFC Biosciencesから、カタログ番号12176-1000M）を含むが抗生物質を含まないD MEM/F12（L-グルタミンを含む、15mM HEPES（pH 7.30）を含む；Media Prep Labから）3mL中に150万個のHEK293細胞（Biocat ID 80556）を入れ、sEH Ba c M a mウイルス $30\text{ }\mu\text{L}$ を添加する。細胞を静かに混合し、次いで、37℃で5%CO₂にて24時間インキュベートする。
10

【0251】

・細胞をトリプシン処理してそれらを増殖フラスコから離し、PBSで1回洗浄し、次いで、フェノールレッドを含まないD MEM/F12（Media Prep Labから）5mLに再懸濁する。Cedex AS²⁰（Innovatisから）を使用してカウントされる細胞密度は、約 3×10^5 細胞/mL（=300細胞/ μL ）である。

【0252】

・次いで、細胞をD MEM/F12で5.1細胞/ μL に希釈し、この細胞懸濁液の $98\text{ }\mu\text{L}$ ／ウェル（=500細胞／ウェル）をアッセイプレート（96ウェル、透明なポリスチレン製、平底；Whatmanから、カタログ番号7701-1350）に移す。
20

【0253】

・次いで、アッセイプレート中にて該細胞に希釈した試験化合物 $2\text{ }\mu\text{L}$ を添加する。該反応プレートを静かに振盪し、室温で30分間インキュベートし、その後、基質溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ を添加する（基質溶液は、14,15-EET（Cayman Chemicalから、カタログ番号50651） $1.24\text{ }\mu\text{L}$ をD MEM/F12（ $8.24\text{ }\mu\text{L}$ ）で希釈することによって調製される）。次いで、該アッセイプレートを室温で1時間インキュベートする。

【0254】

・1時間の反応後、反応混合物を試料希釈バッファーで3倍希釈し（例えば、反応混合物 $110\text{ }\mu\text{L}$ に $220\text{ }\mu\text{L}$ を加え）、十分に混合し、500rpmで5分間回転させる。
30

【0255】

・次いで、希釈した反応混合物 $100\text{ }\mu\text{L}$ を反応プレートからELISAプレートへ移し、キットに添付された説明書に従ってELISAを行う。

【0256】

・次いで、IC50およびpIC50を算出する。IC50は、14,15-DHE-T濃度を使用して、または、阻害% [阻害% = $100 * (1 - (\text{試料DHE-T - 細胞0個のDHE-T}) / (\text{細胞500個のDHE-T - 細胞0個のDHE-T})$]を使用して、直接算出することができる。

【0257】

・まず、DMSO原液中にて 0.5 mM の濃度で化合物を調製し、次いで、必要に応じて希釈して所望のアッセイ濃度を達成する。阻害曲線のために、3倍段階希釈液を使用して化合物を希釈し、9種類の濃度（例えば、 $10\text{ }\mu\text{M} \sim 1.5\text{ nM}$ ）で試験する。Activity BaseおよびXLFitを使用して曲線を解析し、結果をpIC50値として表す。
40

【0258】

生物活性結果

本発明の化合物はすべて、sEH阻害剤としての活性を有するものと考えられる。特定の化合物についてのアッセイが2回またはそれ以上行われた場合、それらの活性に関する以下の結論は個々の実験の平均に基づく：試験した代表的な化合物の全てが、 $0.1 \sim 25,000\text{ nM}$ の範囲のIC50を有することが判明した。
50

【0259】

使用方法

本発明の化合物は、sEH酵素を阻害し、基礎症状がsEH関与に（少なくとも一部）起因する症状の治療において、または基礎症状がsEH関与に（一部であっても）起因しない場合でさえsEH阻害が若干の臨床的有効性をもたらす症状において、有用であり得る。かかる症状の例としては、高血圧症、臓器不全／損傷（心不全、腎不全、および肝不全を含む）、末梢血管疾患（虚血性四肢疾患、間欠性跛行、内皮機能不全、勃起機能不全、レイノー病、および糖尿病性脈管障害（例えば、網膜症）を含む）、アテローム血栓性障害（冠動脈疾患、冠動脈痙攣、狭心症、脳卒中、心筋虚血、心筋梗塞、および高脂血症を含む）、代謝障害（糖尿病を含む）、および炎症性障害（関節炎、炎症性疼痛、過活動性膀胱、喘息、およびCOPDを含む）が挙げられる。したがって、別の態様では、本発明は、かかる症状を治療する方法に関する。

10

【0260】

本態性高血圧症は、一般に、腎機能障害、内皮機能障害、心筋機能障害、および勃起機能障害のような重大な末端臓器障害の発症に関与する。かかる症状は、全身動脈血圧の上昇により「二次的に」生じる。二次的症状は、根本（「第一」）原因の治療によって予防され得る。したがって、別の態様では、本発明は、かかる二次的症状を予防する方法に関する。

20

【0261】

加えて、sEHは、間接的に、ETsに対するその効果によって血小板機能の調節に関与する。血小板凝集を阻害する薬物は、罹患している心血管アテローム性動脈硬化性疾患の患者において心筋梗塞および脳卒中のようなアテローム血栓事象のリスクを減少させると考えられる。したがって、別の態様では、本発明は、最近の心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定性狭心症、またはアテローム性動脈硬化症の病歴を持つ患者における心筋梗塞および脳卒中のようなアテローム血栓事象を予防する方法に関する。

20

【0262】

上記の治療方法および予防方法は、それを必要とする患者に本発明の化合物の安全かつ有効な量を投与することを含む。

【0263】

本明細書で使用する場合、症状に関連する「治療」とは、（1）治療される症状または治療される症状の1種類もしくはそれ以上の生物学的現象の対応または予防、（2）（a）治療される症状を引き起こすかまたは該症状の原因となる生物学的カスケードにおける1つまたはそれ以上の点の干渉または（b）治療される症状の1種類またはそれ以上の生物学的現象の干渉、または（3）治療される症状に伴う1種類またはそれ以上の症状または影響の軽減を意味する。

30

【0264】

上記で示す場合、症状の「治療」は、症状の予防を包含する。当業者には当然のことながら、「予防」は、絶対的な用語ではない。医学において、「予防」とは、症状またはその生物学的現象の可能性または重篤度を実質的に減少させるか、またはかかる症状またはその生物学的現象の発症を遅延させる薬物の予防的投与をいうものと解される。

40

【0265】

本明細書で使用する場合、本発明の化合物または他の医薬的に活性な剤に関連する「安全かつ有効な量」とは、正しい医学的判断の範囲内で、治療される症状の好みの変更を有意に誘発するのに十分であるが重篤な副作用を回避できる程度に低い（妥当な利益／リスク比の）化合物の量を意味する。本発明の化合物の安全かつ有効な量は、選択された特定の化合物（例えば、化合物の効力、有効性および半減期を考慮）；選択された投与経路；治療される症状；治療される症状の重篤度；治療を受ける患者の年齢、サイズ、体重および健康状態；治療を受ける患者の病歴；治療の期間；併用療法の性質；所望の治療効果；および同類のファクターによって異なるが、それにもかかわらず、当業者によって決定され得る。

50

【0266】

本明細書で使用する場合、「患者」とは、ヒトまたは他の動物をいう。

【0267】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含むいずれの適切な投与経路によっても投与され得る。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が挙げられる。非経口投与とは、経腸、経皮または吸入以外の投与経路をいい、典型的には、注射または輸液によるものである。非経口投与としては、静脈内、筋肉内および皮下の注射または輸液が挙げられる。吸入とは、口を介するか鼻道を介するかにかかわらず吸入されて患者の肺中に投与されることをいう。局所投与としては、皮膚への適用、ならびに眼内投与、耳投与、膣内投与および鼻腔内投与が挙げられる。

10

【0268】

本発明の化合物は、1回、または多数の投与が所定の期間に様々な時間間隔で施される投与計画に従って、投与され得る。例えば、投与は、1日1回、2回、3回または4回施され得る。投与は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を永久に維持するために、施され得る。本発明の化合物に適切な投与計画は、当業者であれば決定することができる吸収、分布および半減期のような該化合物の薬物動態学的特性に依存する。加えて、投与量および計画が施される期間を含む好適な投与計画は、本発明の化合物について、治療される症状、治療される症状の重篤度、治療を受ける患者の年齢および健康状態、治療を受ける患者の病歴、併用療法の性質、選択された特定の投与経路、所望の治療効果、および当業者の知識および専門的技術の範囲内の同類のファクターに依存する。好適な投与計画が、該投与計画に対する個々の患者の反応を鑑みて、または個々の患者が変更を必要とする場合には徐々に、調節を必要とするかもしれないことは、かかる当業者に理解されるであろう。一般的なガイダンスによって、各活性成分の1日経口投与量は、所定の効果のために使用される場合には、体重1kgあたり約0.001~1000mgの範囲であろう。典型的な1日投与量は、1mg~1000mgの範囲である。

20

【0269】

また、本発明の化合物は、プロドラッグとして投与することができる。本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、患者への投与後にインビボで最終的に本発明の化合物を遊離する、該化合物の機能的誘導体である。プロドラッグとしての本発明の化合物の投与によって、当業者は、下記事象のうち1つまたはそれ以上を行うことができるようになる：(a)インビボで該化合物の発現を変えること；(b)インビボで該化合物の作用期間を変えること；(c)インビボで該化合物の輸送または分布を変えること；(d)インビボで該化合物の溶解性を変えること；および(e)該化合物によってたらされる副作用または他の問題を回避すること。プロドラッグの製造に使用される典型的な機能的誘導体は、インビボで化学的または酵素的に開裂される化合物の変更を含む。リン酸塩、アミド、エステル、チオエステル、炭酸塩、およびカルバミン酸塩の調製を含むかかる変更は当業者に周知である。

30

【0270】

組成物

本発明の化合物は、必ずではないが通常、患者への投与前に医薬組成物に製剤化されるであろうが、必ずではない。したがって、別の態様では、本発明は、本発明の化合物および医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

40

【0271】

本発明の医薬組成物は、バルク形態で調製および包装され得、この場合、本発明の化合物の安全かつ有効な量が抽出され得、次いで、例えば散剤、シロップ剤および注射液剤でもって患者に投与され得る。別法として、本発明の医薬組成物は、単位投与剤形で調製および包装され得、この場合、各々の物理的に個別のユニットは、本発明の化合物の安全かつ有効な量を含有する。単位投与剤形で調製される場合、本発明の医薬組成物は、典型的には、1mg~1000mgを含有する。

【0272】

50

本発明の医薬組成物は、典型的には、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、実施態様によっては、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。例えば、実施態様によっては、本発明の医薬組成物は、2種類の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、1種類またはそれ以上のさらなる医薬活性化合物を含むことができる。反対に、本発明の医薬組成物は、典型的には、2種類以上の医薬上許容される賦形剤を含有する。しかしながら、実施態様によっては、本発明の医薬組成物は、1種類の医薬上許容される賦形剤を含有する。

【0273】

本明細書で使用する場合、「医薬上許容される賦形剤」とは、医薬組成物に形態または一貫性を与えることに関する医薬上許容される物質、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、患者に投与した場合の本発明の化合物の効力を実質的に減少させるであろう相互作用および医薬上許容されない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるように、混ぜ合わせた場合に医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。加えて、各賦形剤は、もちろん、それを医薬上許容できるものにするのに十分に高い純度のものでなければならない。。

10

【0274】

本発明の化合物および医薬上許容される賦形剤は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適した投与剤形に製剤化されるであろう。例えば、投与剤形としては、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、乳剤、サシェ剤およびカシェ剤のような経口投与に適したもの；(2)滅菌液剤、懸濁剤、および復元用散剤のような非経口投与に適したもの；(3)経皮パッチ剤のような経皮投与に適したもの；(4)坐剤のような直腸投与に適したもの；(5)エアゾール剤および液剤のような吸入に適したもの；(6)クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、液剤、ペースト剤、スプレー剤、フォーム剤およびゲル剤のような局所投与に適したものが挙げられる。

20

【0275】

好適な医薬上許容される賦形剤は、選ばれた特定の投与剤形によって異なるであろう。加えて、好適な医薬上許容される賦形剤は、それらが組成物において役割を果たすことが可能な特定の機能で選ばれ得る。例えば、ある種の医薬上許容される賦形剤は、均一な投与剤形の生成を促進することができるそれらの能力で選ばれ得る。ある種の医薬上許容される賦形剤は、安定な投与剤形の生成を促進することができるそれらの能力で選ばれ得る。ある種の医薬上許容される賦形剤は、一旦患者に投与されるとある臓器または身体のある部分から別の臓器または身体の別の部分への本発明の化合物の運搬または輸送を促進することができるそれらの能力で選ばれ得る。ある種の医薬上許容される賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めることができるそれらの能力で選ばれ得る。

30

【0276】

適当な医薬上許容される賦形剤としては、以下の種類の賦形剤が挙げられる：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、香味マスキング剤、着色剤、凝固防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定化剤、界面活性剤および緩衝剤。当業者には当然のことながら、ある種の医薬上許容される賦形剤は、2種類以上の機能を果たすことがあり、製剤中に存在する賦形剤の量および製剤中に存在する他の成分によって別の機能を果たすことがある。

40

【0277】

当業者は、本発明において使用するに適当な量の好適な医薬上許容される賦形剤を選択することができる知識および技術を有する。加えて、医薬上許容される賦形剤を記載しており、好適な医薬上許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る、当業者入手可能な多くのリソースがある。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceut

50

ical Association and the Pharmaceutical Press) が挙げられる。

【0278】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている技術および方法を使用して製造される。当該技術分野で一般的に使用される方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) に記載されている。

【0279】

一の態様では、本発明は、本発明の化合物の安全かつ有効な量および希釈剤または充填剤を含む錠剤またはカプセル剤のような固体経口投与剤形に関する。好適な希釈剤および充填剤としては、ラクトース、シュークロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン(例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン)、セルロースおよびその誘導体(例えば、微結晶性セルロース)、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムが挙げられる。経口固体投与剤形は、さらに、結合剤を含むことができる。好適な結合剤としては、デンプン(例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン)、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカント、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体(例えば、微結晶性セルロース)が挙げられる。経口固体投与剤形は、さらに、崩壊剤を含むことができる。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。経口固体投与剤形は、さらに、滑沢剤を含むことができる。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが挙げられる。

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/83449
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 213/02(2006.01),239/34(2006.01),239/48(2006.01),239/50(2006.01),251/54(2006.01);A61K 31/44(2006.01),31/505(2006.01),31/506(2006.01),31/53(2006.01);A61P 1/16(2006.01),9/02(2006.01),9/04(2006.01),9/10(2006.01)		
USPC: 544/197,208,317,320,323;546/268.1;514/272,274,275,348,349 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) U.S. : 544/197,208,317,320,323;546/268.1;514/272,274,275,348,349		
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 practicable, search terms used) CASONLINE, EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1464335 A2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.) See page 5, formula I. See pages 82-126 for various species.	1-94
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 application or patent 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		
Date of the actual completion of the international search 21 May 2008 (21.05.2008)		Date of mailing of the international search report 07 JUL 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commission for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  /Venkataraman Balasubramanian/ Telephone No. (571) 272-1600

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 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 103	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 111	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
	A 6 1 P 11/00	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74) 代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72) 発明者 ディン・ユン

アメリカ合衆国 0 2 5 4 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ウィンター・ストリート 8 3 0 番

(72) 発明者 ジョゼフ・ポール・マリノ・ジュニア

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 7 0 9 番

(72) 発明者 リ・ベン

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 7 0 9 番

(72) 発明者 アリン・ティ・ロンドレガン

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 7 0 9 番

(72) 発明者 バリー・エイ・モーガン

アメリカ合衆国 0 2 5 4 1 マサチューセッツ州ウォルサム、ウィンター・ストリート 8 3 0 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33

ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA59 ZA75 ZA81 ZA96 ZB11 ZC20

ZC33 ZC35