

(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2008-533136

(P2008-533136A)

(43) 公表日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/82 (2006.01)	C O 7 D 213/82 C S P	4 C O 5 5
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-501839 (P2008-501839)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成18年3月14日 (2006. 3. 14)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月13日 (2007. 9. 13)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2006/000327		LAG
(87) 国際公開番号	W02006/098683		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成18年9月21日 (2006. 9. 21)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0500604-4	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成17年3月16日 (2005. 3. 16)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

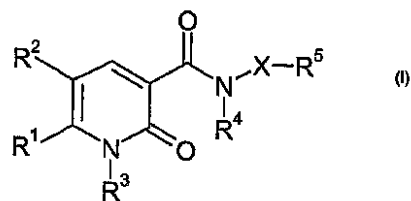
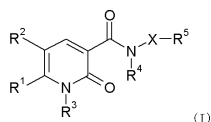
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 好中球エラスターゼの阻害剤としての2-ピリジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



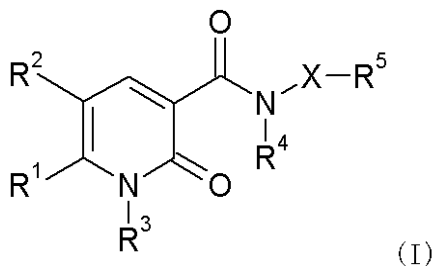
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびXは本明細書で規定される通りである)の化合物ならびにそれらの光学的な異性体、ラセミ化合物および互変異性体、ならびにそれらの薬学的に許容される塩を、それらの製造、それらを含んでいる医薬組成物および治療におけるそれらの使用と共に提供する。化合物は、ヒトの好中球エラスターゼの阻害剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

の化合物であって、式中、

R^1 は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^2 はハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の 3 ~ 10 員環の環系から選択される基を表して、それぞれの基はハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、酸素、ニトロ、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の 5 ~ 6 員環の単環式環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基により任意に置換されていて；

20

R^3 はハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルもしくはメチルカルボニルから選択される少なくとも一つの置換基で置換されるフェニル基を表し；

R^4 は水素もしくはヒドロキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される少なくとも一つの置換基で任意に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

X は結合または $-C_1 \sim C_6$ アルキレン - Y - 基 (式中、Y は単結合、酸素原子、 NR^{24} もしくは $S(O)_w$ を表す) を表し；

30

R^5 は、

i) フェノキシ、

ii) フェニル、

iii) 窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を含んでいる 5 - もしくは 6 員環の複素環式芳香族環、

iv) 飽和のもしくは部分的に不飽和の $C_3 \sim C_6$ ヒドロカルビル環、または

v) 酸素、 $S(O)_r$ および NR^{20} から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を含んでいる飽和のもしくは部分的に不飽和の 4 ~ 7 員環の複素環式環 (そこでは、少なくとも一つの環炭素原子はカルボニル基により任意に取替えられ得る)；

40

から選択される単環式環系を表し；

R^5 は酸素、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $S(O)_vR^{21}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオおよび $-C(O)NR^{22}R^{23}$ から選択される少なくとも一つの置換基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される少なくとも一つの置換基により置換されていて；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

p は 0、1 もしくは 2 であり；

q は 0、1 もしくは 2 であり；

r は 0、1 もしくは 2 であり；

50

w は 0、1 もしくは 2 であり；
 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；
 R^{20} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルを表し；
 v は 0、1 もしくは 2 であり；
 R^{21} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを表し；
 R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；
 R^5 が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルもしくは $S(O)_v R^{21}$ 置換基で置換されるときには、 R^2 は、

- (a) その中で少なくとも一つの置換基がシアノ、カルボキシル、 $-S(O)_p R^{15}$ 、 $-NR^{16} S(O)_q R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18} R^{19}$ もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルである置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、
- (b) その中で少なくとも一つの置換基がヒドロキシルである置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または
- (c) その中で少なくとも一つの置換基が窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる 5 ～ 6 員環の飽和のもしくは不飽和の単環式環系である置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、

 のいずれかを表すという条件で；
 R^{24} は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、化合物

10

20

【請求項 2】

R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物であって、 R^2 がハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択される基ならびに窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の 3 ～ 6 員環の環系を表して、それぞれの基はシアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-S(O)_p R^{15}$ 、 $-NR^{16} S(O)_q R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18} R^{19}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルならびに窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の 5 ～ 6 員環の単環式環系から独立して選択される一つまたは二つの置換基により任意に置換されている、化合物。

30

【請求項 4】

R^3 がトリフルオロメチル置換基で置換されるフェニル基を表す、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 R^5 がフェニルまたは窒素および酸素から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を含んでいる 5 または 6 員環の複素環式芳香族環から選択される単環式環系を表して、単環式環系は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $S(O)_v R^{21}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオおよび $-C(O)NR^{22} R^{23}$ から独立して選択される一つもしくは二つの置換基で置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される一つまたは二つの置換基により置換されている、化合物。

40

【請求項 6】

$N - \{ [3 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) \text{イソオキサゾール} - 5 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 6 - \text{メチル} - 5 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 5 - \text{イル}) - 2 - \text{オキソ} - 1 - [3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] - 1, 2 - \text{ジヒドロピリジン} - 3 - \text{カルボキサミド}；$

$5 - (3, 5 - \text{ジメチルイソオキサゾール} - 4 - \text{イル}) - N - \{ [3 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) \text{イソオキサゾール} - 5 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 6 - \text{メチル} - 2 - \text{オキソ} - 1 - [3 - (\text{トリフ$

50

ルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 5 - ヨード
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒド
ロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5
- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメ
チル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)
イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオ
ロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - エチル - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6
- メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピ
リジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - シクロプロピル - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メ
チル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 -
(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチ
ル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - ({ 3 - [(メチ
ルチオ)メチル]イソオキサゾール - 5 - イル}メチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフル
オロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} -
6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (
トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (2 - シアノエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5
- (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメ
チル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (3 - ヒドロキシプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチ
ル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフル
オロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール
- 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ
ル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - シアノエチル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メ
チル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 5 - [3 - (ジメチル
アミノ) - 3 - オキソプロピル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチ
ル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - { 5 - ({ [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル]アミノ}カルボ
ニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸 ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - [
3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ
ル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - {[
3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチ
ル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 5 - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - N - [4 - (メチルスル

10

20

30

40

50

ホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルス
ルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 -
ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベン
ジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (2 - モルホリン -
4 - イルエトキシ) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - [(メチルスルホニ
ル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ
ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (1 - シアノエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 -
オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カ
ルボキサミド ;

3 - { 5 - ({ [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ }カルボニル) - 2 - メ
チル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジ
ン - 3 - イル }プロパン酸エチル ;

3 - { 5 - ({ [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ }カルボニル) - 2 - メ
チル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジ
ン - 3 - イル }プロパン酸 ;

およびそれらの任意の一つの薬学的に許容される塩 :

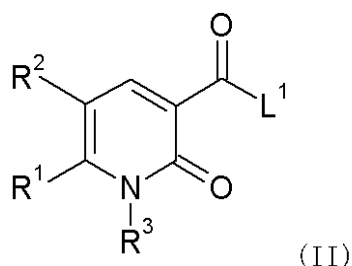
から選択される請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって

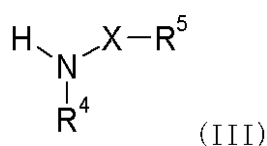
(a) 式

【化 2】



[式中、 L^1 は脱離基を表して、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) で規定される通りである]
の化合物を式

【化 3】



[式中、 X 、 R^4 および R^5 は式 (I) で規定される通りである]
の化合物と反応させるか ; または

(b) R^2 がハロゲン原子を表すときには、式

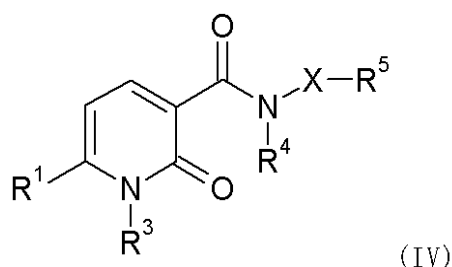
10

20

30

40

【化 4】

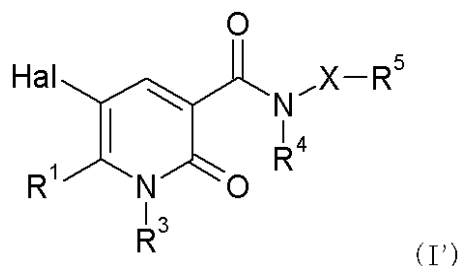


[式中、X、R¹、R³、R⁴およびR⁵は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、ハロゲン化剤と反応させるか；または

(c) R²がハロゲン原子以外であるときには、式

【化 5】



[式中、Halはハロゲン原子を表して、X、R¹、R³、R⁴およびR⁵は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、求核試薬のR²'-M[式中、R²'は、ハロゲン原子以外で式(I)規定される通りであって、Mは、有機スズもしくは有機ホウ素酸基を表す]

と反応させ；

ならびに(a)、(b)もしくは(c)の後で任意に、以下：

- ・ 得られた化合物を請求項1に記載のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

の一つもしくはそれ以上を行うこと；

を含む、方法。

【請求項 8】

薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤もしくは担体と一緒に、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤もしくは担体と共に請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を混合することを含む請求項8に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 10】

治療に使用のための請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

好中球エラスターゼ活性の調節が有益であるヒトの疾患もしくは異常の処置のための薬剤の製造における請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 12】

成人呼吸促進症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺高血圧、喘息、鼻炎、虚血再灌流障害、関節リウマチ、変形性関節症、癌、アテローム性動脈硬化症もしくは胃粘膜傷害を処置するのに使用のための薬剤の製造における請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 3】

好中球エラスターゼ活性の阻害が有益である疾患もしくは異常を処置するかまたはそのリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

炎症性疾患もしくは異常を処置するかまたはそのリスクを軽減する方法であって、それを必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

10

【請求項 1 5】

請求項 1 3 または請求項 1 4 に記載の方法であって、疾患または異常が成人呼吸促進症候群 (A D R S)、嚢胞性線維症、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、肺高血圧、喘息、鼻炎、虚血再灌流障害、関節リウマチ、変形性関節症、癌、アテローム性動脈硬化症もしくは胃粘膜傷害である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、2 - ピリドン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

エラスターゼは恐らく生体内で最も破壊的な酵素であり、事実上全ての結合組織成分を分解する能力を有している。エラスターゼによる無制御のタンパク質分解が数多くの病態に関与している。ヒトの好中球エラスターゼ (h N E)、セリンプロテアーゼの中のキモトリプシンスーパーファミリーの一員、は、好中球のアズール顆粒の中に貯蔵される 33- K D a の酵素である。好中球内では、N E の濃度は 5 m M を超えて、その細胞内の総量は、3 p g に達すると推測されている。活性化を受けると、N E は顆粒から迅速に細胞外空間に放出されるが、或る部分は好中球の細胞質膜に結合したまま残っている (Kawabat et al . 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10 を参照)。N E の主要な細胞内の生理的機能は、好中球により貪食された異物有機分子の分解である一方で、細胞外エラスターゼの主要な標的はエラスチンである (Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155)。他のプロテアーゼ類 (例えば、プロテイナーゼ 3) と比較して、それが殆ど全ての細胞外マトリックスおよび重要な血漿タンパク質を分解する能力を有している点において、N E は独特である (Kawabat et al ., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10 を参照)。それは、エラスチン、3 型および 4 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、サイトカイン等のような広範囲の細胞外マトリックスタンパク質を分解する (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。N E は上皮の損傷を含んでいる慢性肺疾患で見られる多くの病的変化の主要な共通メディエーターである (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

30

40

【0 0 0 3】

N E の破壊的な役割は、Laurell および Eriksson が慢性気道閉塞および肺気腫と血清 α_1 - アンチトリプシンの欠失との関連を報告した約 40 年前に強固なものとなった (Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。その後、 α_1 - アンチトリプシンがヒトの N E の最も重要な内因性の阻害剤であることが決定された。ヒトの N E と内在性のアンチプロテアーゼの間の不均衡が、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) の主要な病因と考えられている肺組織における過剰なヒトの N E を引き起こすと信じられている。過剰なヒトの N E は、顕著な破壊的プロファイルを示して、正常な肺の構造の破壊に積極的に参加し、引き続いて、主として肺気腫で見られるように、呼吸性気腔の非可逆的拡張に関与する。 α_1 - プロテイナーゼ欠失マウスにおいて肺エラスターゼ負荷の増加およ

50

び肺気腫に関連する肺の中への好中球の動員の増加がある(Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280)。気管支肺胞洗浄液中にNE- α_1 -プロテアーゼ阻害剤複合体の更に高いレベルを持つ個体は、更に低いレベルを持つ者に比べて、肺機能の有意に加速された低下を示す(Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267)。ラットにおいてヒトのNEの気管を介する点滴注入は、急性期の間に肺出血、好中球蓄積および慢性期の間に気腫性の変化を引き起こす(Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500)。研究は、ハムスターにおいてNEにより引き起こされる急性期の肺気腫および肺出血は、NEの阻害剤での前処置により阻害できることを示している(Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167)。

【 0 0 0 4 】

好中球が優勢の気道炎症および気道の粘液性閉塞は、嚢胞性線維症および慢性気管支炎を含む、COPDの主要な病態である。NEはムチン産生に障害をもたらして、気道の粘液性閉塞へと導く。NEは、主要な呼吸器のムチン遺伝子、MUC5ACの発現を増加させると報告されている(Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452)。モルモットへのNEのエアロゾル投与は、接触後20分以内に広範な上皮損傷をもたらす(Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411)。さらに、NEはインビトロでヒトの呼吸上皮の繊毛打の頻度を低下させる(Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667)が、これは、COPD患者に見られる粘膜繊毛クリアランスの低下(Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130)と合致する。NEの気道の中への点滴注入は、ハムスターにおいて粘液腺の過形成に導く(Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366)。NEの役割が、喘息における粘液過分泌でまた推測されている。アレルギー感作したモルモット急性喘息モデルにおいて、NEの阻害剤が杯細胞の脱顆粒および粘液の過剰分泌を防止した(Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196)。

【 0 0 0 5 】

NEは肺線維症の病因に役割を演じていることがまた示されている。NE： α_1 -プロテナーゼ阻害剤複合体が、肺線維症を持つ患者の血清で増加しており、これはこれらの患者における臨床的パラメーターと相関している(Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125)。ヒトの肺線維症のマウスモデルにおいて、NE阻害剤はブレオマイシン誘発性肺線維症を低下した(Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265)。さらに、研究者たちは、NE欠失マウスがブレオマイシン誘発性肺線維症に対して抵抗性であることを示している(Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S)。ARDSに進行した患者では血漿NEレベルが上昇していることが見出されており、初期のARDSの病因におけるNEの重要性を示唆している。(Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433)。アンチプロテアーゼおよびアンチプロテアーゼと複合体化したNEが、肺癌の部位で増加している((Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629)。最近の研究は、NE遺伝子のプロモーター領域における多型性が肺癌発症と関連することを示している(Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120)。

【 0 0 0 6 】

実験動物においてエンドトキシンにより引き起こされる急性肺損傷は、NEのレベルの上昇と関連している(Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018)。マウスにおいてリボ多糖の気管内注入により引き起こされる急性の肺の炎症は、NE阻害剤により有意に阻害される気管支肺胞洗浄液中のNE活性を上昇させることが示されている(Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299)。NEはまた、単離灌流のウサギ肺において腫瘍壊死因子(TNF)および酢酸ミリスチン酸ホルボール(PMA)により引き起こされる急性肺損傷のモデルで観察される肺微小血管透過性の好中球誘発性の増加に重要な役割を演じている(Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94)。

【 0 0 0 7 】

NEの役割は、モノクロタリン誘発性の肺の血管壁肥厚および心肥大においてまた示唆されている(Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419)。セリンエラスターゼ阻害剤は、モノクロタリン誘発性の肺高血圧症およびラットの肺動脈のリモデリングを逆転する(Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702)。最近の研究は、セリンエラスターゼ、即ち、NEもしくは血管エラスターゼが、モルモットにおける肺小血管の喫煙誘発性の筋肉化に重要であることを示している(Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960)。

【0008】

NEは、実験的脳虚血損傷(Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60)、虚血再灌流による肺損傷(Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918)およびラットの心臓における心筋虚血(Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570)において重要な役割を演じる。血漿中のヒトのNEレベルは、炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎において正常値を超えて有意に増加する(Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311)。加えて、NEは、関節リウマチの病因に関与するとまた推測されている(Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57)。マウスにおいてコラーゲン誘発性関節炎の発症は、NE阻害剤により抑制される(Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32)。

【0009】

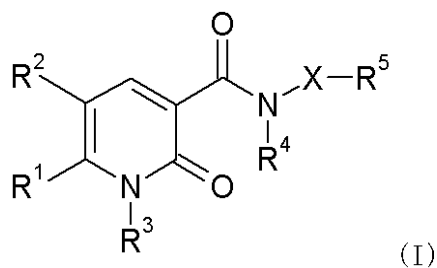
かくして、ヒトのNEは、最も破壊的なセリンプロテアーゼの一つとして知られており、種々の炎症性疾患への関与が示唆されている。ヒトのNEの重要な内在性阻害剤は、 α_1 -アンチトリプシンである。ヒトのNEおよびアンチプロテアーゼとの間の不均衡が、ヒトのNEの過剰をもたらして、無制御の組織破壊をもたらすと信じられている。プロテアーゼ/アンチプロテアーゼの均衡は、喫煙のようなオキシダントによる不活性化を通して、もしくは十分な血清レベルを産生する遺伝的不能の結果としての何れかで、 α_1 -アンチトリプシン量の減少により破られ得る。ヒトのNEは、肺気腫、肺線維症、成人呼吸促進症候群(ARDS)、虚血再灌流障害、関節リウマチ、および肺高血圧症のような多数の疾患の進行もしくは増悪への関与が示唆されてきている。

【発明の開示】

【0010】

本発明にしたがって、それ故に式

【化1】



の化合物であって、式中、

R^1 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^2 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の3～10員環の環系から選択される基を表して、それぞれの基は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、酸素、ニトロ、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも

一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の5～6員環の単環式環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の置換基により任意に置換されていて；

R^3 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルもしくはメチルカルボニルから選択される少なくとも一つの置換基で置換されるフェニル基を表し；

R^4 は、水素もしくはヒドロキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される少なくとも一つの置換基で任意に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

X は、結合または $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-Y-基(式中、Yは単結合、酸素原子、N R^{24} もしくは $S(O)_w$ を表す)を表し；

R^5 は、

i) フェノキシ、

ii) フェニル、

iii) 窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を含んでいる5-もしくは6員環の複素環式芳香族環、

iv) 飽和のもしくは部分的に不飽和の $C_3 \sim C_6$ ヒドロカルビル環、または

v) 酸素、 $S(O)_r$ および NR^{20} から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を含んでいる飽和のもしくは部分的に不飽和の4～7員環の複素環式環(そこでは、少なくとも一つの環炭素原子は、カルボニル基により任意に取替えられ得る)；

から選択される単環式環系を表し；

R^5 は、酸素、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $S(O)_v R^{21}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオおよび $-C(O)NR^{22} R^{23}$ から選択される少なくとも一つの置換基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される少なくとも一つの置換基により置換されていて；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

p は、0、1もしくは2であり；

q は、0、1もしくは2であり；

r は、0、1もしくは2であり；

w は、0、1もしくは2であり；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルを表し；

v は、0、1もしくは2であり；

R^{21} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを表し；

R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^5 が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルもしくは $S(O)_v R^{21}$ 置換基で置換されるときには、 R^2 は、

(a) その中で少なくとも一つの置換基がシアノ、カルボキシル、 $-S(O)_p R^{15}$ 、 $-NR^{16} S(O)_q R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18} R^{19}$ もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルである置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、

(b) その中で少なくとも一つの置換基がヒドロキシルである置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、または

(c) その中で少なくとも一つの置換基が、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる5～6員環の飽和のもしくは不飽和の単環式環系である置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、

のいずれかを表すという条件で、

R^{24} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す；化合物

またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0011】

本明細書の文脈において、それ以外の言及がない限り、置換基の中のアルキル、アルケ

10

20

30

40

50

ニルもしくはアルキニル置換基またはアルキル部分は、直鎖または枝分れであり得る。同様に、アルキレン基は、直鎖または枝分れであり得る。R²の定義では、飽和のもしくは不飽和の3～10員環の環系および飽和のもしくは不飽和の5～6員環の単環式環系は、脂環式もしくは芳香性の性質をそれぞれ有し得る。不飽和の環系は、部分的にもしくは完全に不飽和である。

【0012】

R¹は、水素またはC₁～C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)を表す。

本発明の一つの態様において、R¹は、C₁～C₄もしくはC₁～C₂アルキル基、特にメチル基を表わす。

【0013】

R²は、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨード)、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、-C(O)H、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²R¹³、または

C₁～C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)、

C₁～C₆アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシもしくはn-ヘキソキシ)、

C₁～C₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニルもしくはn-ヘキシルカルボニル)、

C₁～C₆アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカルボニルもしくはn-ヘキソキシカルボニル)、

C₂～C₆アルケニル(例えば、エテニル、プロピ-1-エニル、プロピ-2-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ヘキサ-1-エニルもしくは2-メチル-ペント-2-エニル)、

C₂～C₆アルキニル(例えば、エチニル、プロピ-1-イニル、プロピ-2-イニル、ブト-1-イニル、ペント-1-イニル、ヘキサ-1-イニルもしくは2-メチル-ペント-2-イニル)ならびに

窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を任意に含んでいる飽和のまたは不飽和の3～10員環(例えば、3-、4-、もしくは5～6-、7-、8-、9-または10員環)の環系

から選択される基を表して、

それぞれの基は、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨード)、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、酸素、ニトロ、-S(O)_pR¹⁵、-NR¹⁶S(O)_qR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、C₁～C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)、C₁～C₆アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシもしくはn-ヘキソキシ)、C₁～C₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニルもしくはn-ヘキシルカルボニル)、C₁～C₆アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル

10

20

30

40

50

、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニルもしくは*n*-ヘキソキシカルボニル)、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の5~6員環の単環式環系から独立して選択される一つまたはそれ以上の(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つの)置換基により任意に置換されている。

【0014】

単環式、または二つもしくはそれ以上の環が縮合されている多環式(例えば二環式)であり得る、使用され得る飽和のまたは不飽和の3~10員環の環系の例としては、一つもしくはそれ以上(任意の組合せで)のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピシクロ[2.2.1]ヘブチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、ナフチル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサソリル、キノリニル、オキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリジニル、インダニル、チエニル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、ピリミニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルが含まれる。

好ましい環系には、シクロプロピル、イソオキサゾリルおよびピラゾリルが含まれる。

【0015】

使用され得る飽和のもしくは不飽和の5~6員環の単環式環系の例としては、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フラニル、チエニル、ピロリル、フェニル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミニル、ピラジニルおよびテトラゾリルが含まれる。好ましい環系には、モルホリニルおよびピペラジニルが含まれる。

【0016】

本発明の態様において、 R^2 は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ または $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニルならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のまたは不飽和の3~6員環の環系を表して、それぞれの基は、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、酸素、ニトロ、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシカルボニル、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のまたは不飽和の5~6員環の単環式環系から独立して選択される一つまたは二つの置換基により任意に置換されている。

【0017】

本発明のもう一つの態様において、 R^2 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択される基ならびに窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の3~6員環の環系を表して、それぞれの基は、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルならびに窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を任意に含んでいる飽和のもしくは不飽和の5~6員環の単環式環系から独立して選択される一つまたは二つの置換基により任意に置換されている。

【0018】

本発明のさらなる態様において、 R^2 は、ヨードもしくはメチル、エチル、 n -プロピル、 n -プロポキシ、プロピ-1-イニル、シクロプロピル、イソオキサゾリルおよびピラゾリルを表して、それぞれの基は、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-S(O)_p$ 、 R^{15} 、 $-NR^{16}S(O)_q$ 、 R^{17} 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、メチル、エトキシカルボニルおよびモルホリニルから独立して選択される一つもしくは二つの置換基により任意に置換されている。

【0019】

R^3 は、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素もしくはヨード)、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルまたはメチルカルボニルから選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つ、二つもしくは三つの置換基を独立して)で置換されるフェニル基を表わす。

10

【0020】

一つの態様において、 R^3 は、フッ素、塩素、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルもしくはメチルカルボニルから独立して選択される一つまたは二つの置換基で置換されるフェニル基を表わす。

【0021】

もう一つの態様において、 R^3 は、フッ素、塩素もしくはトリフルオロメチルから選択される一つの置換基で置換されるフェニル基を表わす。

さらにもう一つの態様において、 R^3 は、トリフルオロメチル置換基(好ましくは、メタ位置で)で置換されるフェニル基を表わす。

20

【0022】

R^4 は、水素またはヒドロキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ペントキシもしくは n -ヘキソキシ)から選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つもしくは二つの置換基を独立して)で任意に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチルもしくは n -ヘキシル)を表わす。

一つの態様において、 R^4 は、水素またはヒドロキシルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される一つもしくは二つの置換基で任意に置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルを表わす。

30

もう一つの態様において、 R^4 は、水素を表わす。

【0023】

X は、結合または $-C_1 \sim C_6$ アルキレン- Y -基を表わす。疑問を避けるために、 X は、 Y が式(I)の中で R^5 に付着されるように位置する。

本発明の態様において、 Y は単結合を表して、アルキレン部分は直鎖の $C_1 \sim C_6$ 、もしくは $C_1 \sim C_4$ 、アルキレンである。

本発明のもう一つの態様において、 X はメチレンを表わす。

【0024】

R^5 は、

i) フェノキシ、

40

ii) フェニル、

iii) 窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を含んでいる5または6員環の複素環式芳香族環、

iv) 飽和のもしくは部分的に不飽和の $C_3 \sim C_6$ ヒドロカルビル環、または

v) 酸素、 $S(O)_r$ および NR^{20} から選択される少なくとも一つの環ヘテロ原子(例えば、一つ、二つ、三つもしくは四つの環ヘテロ原子を独立して)を含んでいる飽和のまたは部分的に不飽和の4~7員環の複素環式環(そこでは、少なくとも一つの環炭素原子がカルボニル基により任意に取替えられ得る)；

から選択される単環式環系を表し；

50

単環式環系は、酸素(例えば、N - オキシドを形成するために)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはシクロオクチル)、 $-S(O)_v R^{2\ 1}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペントキシもしくはn - ヘキソキシ)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、イソブチルチオ、tert - ブチルチオ、n - ペンチルチオもしくはn - ヘキシルチオ)および $-C(O)NR^{2\ 2}R^{2\ 3}$ から選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つ、二つもしくは三つの置換基を独立して)で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチルもしくはn - ヘキシル)から選択される少なくとも一つの置換基(例えば、一つ、二つもしくは三つの置換基を独立して)により置換(環原子の上に)されている。

10

【0025】

5 - もしくは6員環の複素環式芳香族環の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミニジニルおよびピラジニルが含まれる。好ましい複素環式芳香族環としては、イソオキサゾリルが含まれる。

20

【0026】

それ以外の指示が無い限り、“飽和のまたは部分的に不飽和の $C_3 \sim C_6$ ヒドロカルビル環”は、一つもしくはそれ以上の二重結合を任意に組込んでいる3~6員環の非芳香族性のヒドロカルビル環を意味して、その例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが含まれる。

【0027】

それ以外の指示が無い限り、“飽和のもしくは部分的に不飽和の4~7員環の複素環式環”は、上で指示されるように、一つもしくはそれ以上の二重結合を任意に組込んでいて、カルボニル基を任意に組込んでいる4~7員環の非芳香族性の複素環式環を意味して、その例としては、テトラヒドロフラニル、テトラメチレンスルホニル、テトラヒドロピラニル、4 - オキソ - 4H - ピラニル(4H - ピラン - 4 - オニル)、ピロリジニル、3 - ピロリニル、イミダゾリジニル、1,3 - ジオキサニル(1,3 - ジオキサシクロペンタニル)、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、過ヒドロアゼピニル(ヘキサメチレンイミニル)、ピロリドニルおよびピペリドニルが含まれる。

30

【0028】

本発明のさらなる態様において、 R^5 は、

- i) フェノキシ、
 - ii) フェニル、
 - iii) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を含んでいる5または6員環の複素環式芳香族環、
 - iv) 飽和のもしくは部分的に不飽和の $C_3 \sim C_6$ ヒドロカルビル環、または
 - v) 酸素、 $S(O)_r$ および $NR^{2\ 0}$ から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を含んでいる飽和のまたは部分的に不飽和の4~7員環の複素環式環(そこでは、少なくとも一つの環炭素原子は、カルボニル基により任意に取替えられ得る)；
- から選択される単環式環系を表し；

40

単環式環系は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-S(O)_v R^{2\ 1}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオおよび $-C(O)NR^{2\ 2}R^{2\ 3}$ から独立して選択される一つもしくは二つの置換基で置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される一つまたは二つの置換基により置換されている。

【0029】

本発明のなおさらなる態様において、 R^5 は、フェニルまたは窒素および酸素から独立

50

して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を含んでいる5または6員環の複素環式芳香族環から選択される単環式環系を表して、単環式環系は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-S(O)_v R^{21}$ 、ならびにシアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオおよび $-C(O)NR^{22}R^{23}$ から独立して選択される一つもしくは二つの置換基で置換される $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選択される一つまたは二つの置換基により置換されている。

【0030】

もう一つの態様において、 R^5 は、フェニルまたは窒素および酸素から独立して選択される一つもしくは二つの環ヘテロ原子を含んでいる5または6員環の複素環式芳香族環(イソオキサゾリルのような)から選択される単環式環系を表して、単環式環系は、シクロプロピル、 $-S(O)_v R^{21}$ 、メチル、エチルおよびn-プロピルから独立して選択される一つもしくは二つの置換基により置換されていて、アルキル基は、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、メチルチオおよび $-C(O)NR^{22}R^{23}$ から独立して選択される一つもしくは二つの置換基で順番に置換されている。

10

【0031】

なおもう一つの態様において、 R^5 は、フェニルもしくは窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を含んでいる5員環の複素環式芳香族環から選択される単環式環系を表して、単環式環系は、シクロプロピル、 $-S(O)_v R^{21}$ 、メチル、エチルおよびn-プロピルから選択される一つの置換基により置換されていて、アルキル基は、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、メチルチオおよび $-C(O)NR^{22}R^{23}$ から選択される一つの置換基で順番に置換されている。

20

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)を表わす。

【0032】

本発明の態様において、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素もしくはメチルを表わす。

一つの態様において、pは2である。

一つの態様において、qは2である。

【0033】

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)を表わす。

30

本発明の態様において、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素もしくはメチルを表わす。

【0034】

R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルもしくはn-ヘキシル)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル(アセチル)、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニルもしくはn-ヘキシルカルボニル)、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカルボニルもしくはn-ヘキソキシカルボニル)を表わす。

40

【0035】

本発明の態様において、 R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルを表わす。

さらなる態様において、 R^{20} は、水素、メチル、エチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メトキシカルボニルもしくはエトキシカルボニルを表わす。

50

一つの態様において、 v は 2 である。

【0036】

R^{21} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチルもしくは n -ヘキシル)または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはシクロオクチル)を表わす。

本発明にしたがう態様において、 R^{21} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを表わす。

【0037】

もう一つの態様において、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル(特に、メチルもしくはイソプロピル)またはシクロプロピルを表わす。

R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチルもしくは n -ヘキシル)を表わす。

【0038】

本発明の態様において、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素を表わす。

R^{24} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチルもしくは n -ヘキシル)を表わす。

本発明の態様において、 R^{24} は、水素を表わす。

【0039】

本発明の態様において、

R^1 は、メチルを表し；

R^2 は、ヨードもしくはメチル、エチル、 n -プロピル、 n -プロポキシ、プロピ-1-イニル、シクロプロピル、イソオキサゾリルおよびピラゾリルから選択される基を表して、それぞれの基は、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-S(O)_p R^{15}$ 、 $-NR^{16} S(O)_q R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18} R^{19}$ 、メチル、エトキシカルボニルおよびモルホリニルから独立して選択される一つもしくは二つの置換基により任意に置換されていて；

R^3 は、トリフルオロメチル置換基で置換されるフェニル基を表し；

R^4 は、水素を表し；

X は、メチレンを表し；

R^5 は、フェニルもしくは窒素および酸素から独立して選択される二つの環ヘテロ原子を含んでいる 5 員環の複素環式芳香族環から選択される単環式環系を表して、単環式環系は、シクロプロピル、 $-S(O)_v R^{21}$ 、メチル、エチルおよび n -プロピルから選択される一つの置換基により置換されていて、アルキル基は、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、メチルチオおよび $-C(O)NR^{22} R^{23}$ から選択される一つの置換基で順番に置換されており；

p は、2 であり；

q は、2 であり；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素もしくはメチルを表し；

v は、2 であり；

R^{21} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルもしくはシクロプロピルを表し；ならびに

R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素を表す。

【0040】

本発明の化合物の例としては：

$N - \{ [3 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) \text{イソオキサゾール} - 5 - \text{イル}] \text{メチル} \} - 6 - \text{メチル} - 5 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 5 - \text{イル}) - 2 - \text{オキソ} - 1 - [3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] - 1, 2 - \text{ジヒドロピリジン} - 3 - \text{カルボキサミド}；$

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - エチル - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - シクロプロピル - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - ({3 - [(メチルチオ)メチル]イソオキサゾール - 5 - イル}メチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (2 - シアノエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - {[3 - (3 - ヒドロキシプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

【0041】

5 - (2 - シアノエチル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - {5 - ({[(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸 ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - {[

10

20

30

40

50

3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 5 - {3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - [(メチルスルホニル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (1 - シアノエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸エチル ;

3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸 ;

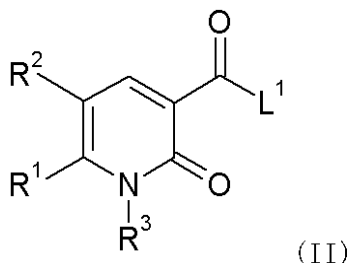
およびそれらの任意の一つの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0042】

本発明はさらに、上に規定される通りの、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供して、それは、

(a) 式

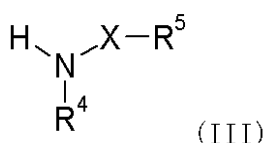
【化2】



[式中、 L^1 は、脱離基(ハロゲンもしくはヒドロキシルのような)を表して、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で規定される通りである]

の化合物を式

【化3】

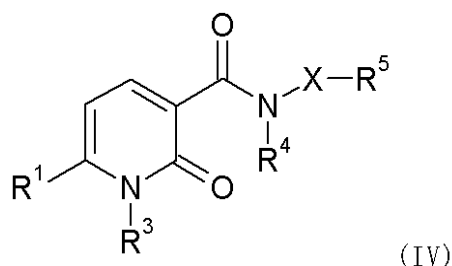


[式中、X、 R^4 および R^5 は式(I)で規定される通りである]

の化合物と反応させるか；または

(b) R^2 がハロゲン原子を表すときには、式

【化 4】



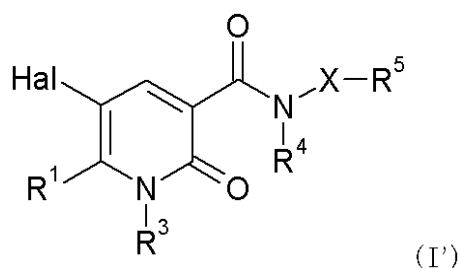
10

[式中、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、ハロゲン化剤(トリフルオロ酢酸もしくはトリフルオロメタンスルホン酸のような酸の存在下にN-ヨードスクシンイミドのような)と反応させるか；または

(c) R^2 がハロゲン原子以外であるときには、式

【化 5】



20

[式中、Hal はハロゲン原子を表して、X、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、求核試薬の $R^{2'}$ - M [式中、 $R^{2'}$ は、ハロゲン原子以外で式(I)規定される通りであって、Mは、有機スズもしくは有機ホウ素酸基を表す]と反応すること；

ならびに(a)、(b)もしくは(c)の後で任意に、以下：

- ・ 得られた化合物を本発明のさらなる化合物に変換すること
- ・ 化合物の薬学的に許容される塩を形成すること

30

の一つもしくはそれ以上を行うことを含む。

【0043】

(a)方法では、反応を、ジクロロメタンもしくはN-メチルピロリジノンのような有機溶媒の中で、例えば、0 から溶媒の沸点までの範囲の温度で便利に行い得る。必要であれば、または望むならば、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-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)、HOAT(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)もしくはDIEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)のような塩基および/またはカップリング試薬を加え得る。

40

【0044】

(b)方法では、反応を、アセトニトリルのような有機溶媒の中で、例えば、0 ~ 50 の範囲の、温度でおよびトリフルオロメタンスルホン酸のような酸の存在で便利に行い得る。

【0045】

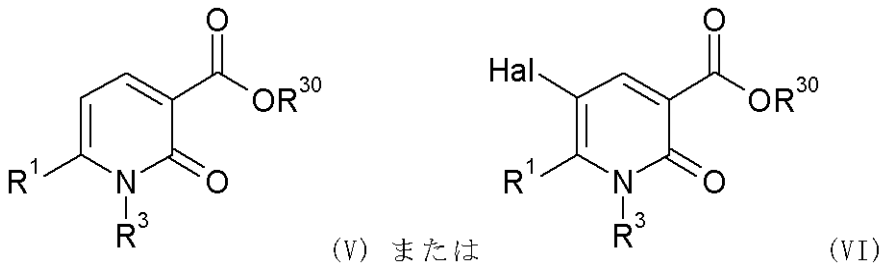
(c)方法では、反応を、トルエンのような有機溶媒の中で、高温で(即ち、環境温度、20 以上で)、例えば、50 ~ 150 の範囲の温度でおよびパラジウムのような遷移金属触媒の存在で便利に行い得る。必要であれば、または望むならば、炭酸カリウムのような塩基を加え得る。

50

【 0 0 4 6 】

式(I I)の化合物を、式

【 化 6 】



10

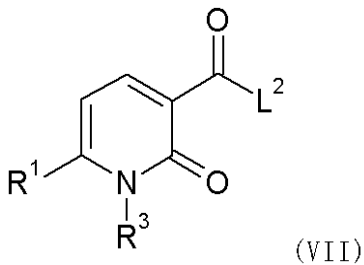
[式中、H a l はハロゲン原子を表わし、 R^{30} は水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルを表わして、 R^1 および R^3 は式(I)で規定される通りである]

の化合物から出発して、上の(b)ならびに(c)に記述されるものと類似の方法により製造し得る。

【 0 0 4 7 】

式(I V)の化合物を、式

【 化 7 】



20

[式中、 L^2 は、脱離基(ハロゲンもしくはヒドロキシルのような)を表して、 R^1 および R^3 は式(I)で規定される通りである]

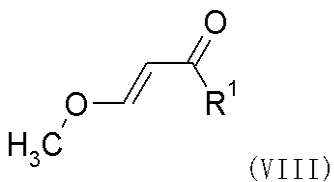
の化合物を、上に規定される通りに式(I I I)の化合物と(a)方法について上で記述されるのと同じ条件下に反応することにより製造し得る。

30

【 0 0 4 8 】

式(V I I)の化合物は、市販されているか、文献で既知であるかもしくは既知の技法を用いて製造され得るかの何れかである。例えば、式(V I I) [式中、 L^2 は、ヒドロキシル基を表す]の化合物を、式

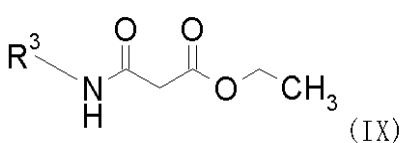
【 化 8 】



40

[式中、 R^1 は式(I)で規定される通りである]
の化合物を、式

【 化 9 】



[式中、 R^3 は式(I)で規定される通りである]

50

の化合物と、塩基(ナトリウムメトキシドのような)の存在で、有機溶媒(エタノールのような)の中で、縮合させて、引き続いて水酸化ナトリウムのような塩基を用いる加水分解により製造し得る。

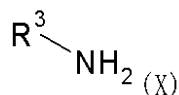
【0049】

式(V I I I)および(I X)の化合物は、既知であるかもしくは当業者に容易に明白である方法を用いて製造され得るかの何れかである。例えば、式(V I I I)の化合物を、S.M Brombridge et al., Synthetic Communications, 1993, 23, 487-494の方法にしたがって製造することができて、式(I X)の化合物を、Igor V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338の方法にしたがって製造することができる。

【0050】

これに代えて、式(V I I)[式中、 L^2 はヒドロキシル基を表して、 R^1 は水素を表す]の化合物を、式

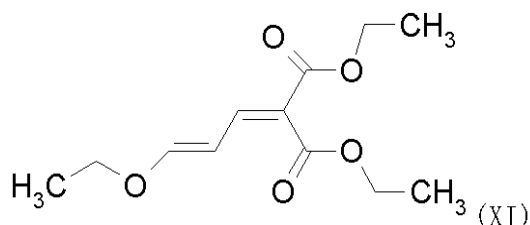
【化10】



[式中、 R^3 は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、式

【化11】

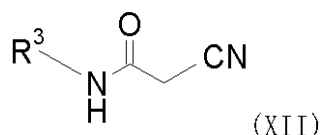


の化合物と、例えば、160 の温度で反応させて、引き続いて塩基で促進される環化および酸加水分解により製造し得る。式(X I)の化合物は、米国特許第3,838,155号の開示にしたがって製造され得る。

【0051】

もう一つの選択肢として、式(V I I)[式中、 L^2 は、ヒドロキシル基を表して、 R^1 はメチルを表す]の化合物を、式

【化12】



[式中、 R^3 は式(I)で規定される通りである]

の化合物を、4-メトキシ-3-ブテン-2-オンと反応することにより製造し得る。反応を、ジエチレングリコールモノメチルエーテルのような有機溶媒の中で、例えば、20 ~ 110 の、温度でおよび1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンのような塩基の存在で行い、引き続いて酸加水分解により、便利に行い得る。

【0052】

式(I I I)、(V)、(X)および(X I I)の化合物は、市販されているか、文献で既知であるかもしくは既知の技法を用いて製造され得るかの何れかである。

式(I)の化合物を、標準的手順を用いて式(I)のさらなる化合物に変換することができる。

【0053】

10

20

30

40

50

例えば、式(I)[式中、 R^2 は $-C(O)NR^{10}R^{11}$ を表す]の化合物を、相当するカルボン酸を相当する酸塩化物(即ち、式中で R^2 の位置は置換基の $-C(O)Cl$ により占められている)に変換して、それを、次いで、式 $HNR^{10}R^{11}$ [式中、 R^{10} および R^{11} は上で規定される通りである]のアミンと反応することにより製造し得る；または式(I)[式中、 R^2 は $-NR^{12}R^{13}$ を表す]の化合物を、相当するカルボン酸を相当する酸アジド(即ち、式中で R^2 の位置は置換基の $-C(O)N_3$ により占められている)に変換して、それを、次いで、溶媒(例えばトルエン)の中で、高温で(例えば、 $50 \sim 150$ の範囲で)水性の酸もしくは適当な(ジ)アルキルアミンと反応することにより製造され得るが、酸もしくは(ジ)アルキルアミンは、酸アジド化合物が約0.5～16時間の期間の間加熱されてきた後で加えられる。

10

【0054】

本発明の方法においては、試薬の中のヒドロキシルもしくはアミノ基のような或る特定の官能基が保護基により保護される必要があり得ることは、当業者により認識されるであろう。かくして、式(I)の化合物の製造は、適切な段階で、一つもしくはそれ以上の保護基の除去を伴い得る。

【0055】

官能基の保護および脱保護は、「有機化学における保護基」(‘Protective Groups in Organic Chemistry’), edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)および「有機合成における保護基、第3版」(‘Protective Groups in Organic Synthesis’, 3rd edition), T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)の中に記述されている。

20

【0056】

上の式(I)の化合物は、それらの薬学的に許容される塩、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはp-トルエンスルホン酸塩のような酸付加塩、に変換され得る。

【0057】

式(I)の化合物は、立体異性体の形で存在する能力がある。本発明が式(I)の化合物の全ての幾何学的なおよび光学的な異性体(アトロプ異性体を含んで)ならびにラセミ化合物を含むそれらの混合物の使用を包含することは、理解されるであろう。互変異性体およびそれらの混合物の使用はまた、本発明の局面を形成する。鏡像異性体的に純粋な形が特に望まれる。

30

【0058】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、特にプロテイナーゼ3および膵臓エラスターゼならびに、特に、ヒト好中球エラスターゼのようなセリンプロテアーゼのモジュレーターとして、薬剤としての活性を有していて、それ故に炎症性疾患および異常の処置もしくは予防に有益であり得る。

【0059】

そのような異常の例としては：成人呼吸促進症候群(ARDS)、肺線維症、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および虚血再灌流障害が含まれる。本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心筋梗塞；肝硬変を含むがこれらに限定されない肝臓障害、全身性エリテマトーデス、Tリンパ球、Bリンパ球、胸腺細胞を含むがこれらに限定されないリンパ系起源の炎症性疾患；自己免疫性疾患、骨髄；関節の炎症(特に、関節リウマチ、変形性関節症および痛風)、消化管の炎症(特に、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、膵炎および胃炎)；皮膚の炎症(特に、乾癬、湿疹、皮膚炎)を引き起こすおよび/もしくは伝播させる内在性のならびに/または外来性の生物学的刺激物の調節に；腫瘍の転移または侵襲において；変形性関節症のような細胞外マトリックスの無制御な破壊に関連する疾患において；骨吸収疾患(骨粗鬆症およびバジェット病のような)；血管異常形成に関連する疾患；糖尿病に関連するコラーゲンリモデリングの亢進、歯周病(歯肉炎のような)、角膜潰瘍、皮膚潰瘍、術後の異常(結腸吻合のような)および皮膚の

40

50

創傷治癒；中枢および末梢神経系の脱髄疾患(多発性硬化症のような)；痴呆症のような加齢性疾患、心臓血管起原の炎症性疾患；肉芽腫症；腎炎を含むがこれに限定されない腎疾患および多発性動脈炎；癌；肺高血圧、毒物摂取、皮膚接触、刺傷、咬傷；喘息；鼻炎；H I V 疾患の進行において；ヒトの臓器を含むがこれに限定されない臓器移植における臓器拒絶の作用を最小化するために；ならびにプロテイナーゼ阻害剤の補充治療にまた有用であり得る。

かくして、本発明は、治療の使用のために上に規定される通りに、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0060】

さらなる局面では、本発明は治療の使用のための薬剤製造に上に規定される通りに、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

本明細書の文脈においては、用語“治療”は、それ以外に反対に特別な指示が無い限り、“予防”をまた含む。用語“治療的”および“治療的に”は、これにしたがって解釈しなければならない。

【0061】

予防は、過去に問題の疾患もしくは異常に罹患した経験がある、またはそれ以外にその高リスクを有していると考えられる人の処置に特に適切であると期待される。特定の疾患もしくは異常を発生するリスクにある人としては一般に、疾患もしくは異常の家族歴を有する者、または遺伝学的検査もしくはスクリーニングにより疾患または異常を特に発症しやすいと特定された者が含まれる。

【0062】

本発明はまた、その中で好中球エラスターゼ活性の阻害が有益である疾患もしくは異常を処置するかまたはそのリスクを軽減する方法を提供して、それは、それを必要とする患者に治療的に有効な量の上に規定される通りの式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0063】

本発明はなおさらに、炎症性疾患もしくは異常を処置するかまたはそのリスクを軽減する方法をも提供して、それは、それを必要とする患者に治療的に有効な量の上に規定される通りの式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0064】

特に、本発明の化合物は、成人呼吸促進症候群(A D R S)、嚢胞性線維症、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)、肺高血圧、喘息、鼻炎、虚血再灌流障害、関節リウマチ、変形性関節症、癌、アテローム性動脈硬化症および胃粘膜傷害の処置に使用され得る。

【0065】

上述の治療的な使用については、投与される投与量は、使用される化合物、投与のモード、望まれる処置および指示される障害で、勿論、変わる。本発明の化合物の一日投与量は、 $0.05 \text{ mg / kg} \sim 100 \text{ mg / kg}$ の範囲にあり得る。

【0066】

本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、それら自身で使用され得るが、その中で式(I)の化合物/塩(活性成分)が、薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤もしくは担体と関連している医薬組成物の形で一般的に投与されるであろう。適当な医薬製剤の選択および調製のための従来の手順は、例えば、「薬剤-剤型のデザインの科学」(“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”), M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988の中に記述されている。

【0067】

投与のモードに依存して、医薬組成物は、 $0.05 \sim 99\% \text{w}$ (重量パーセント)、さらに好ましくは、 $0.05 \sim 80\% \text{w}$ 、なおさらに好ましくは、 $0.10 \sim 70\% \text{w}$ 、なおもさらに好ましくは、 $0.10 \sim 50\% \text{w}$ の、活性成分を好ましくは含むであろうが、全ての重量百分率は全体の組成に基づいている。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤もしくは担体と共に、上に規定される通りに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含んでいる医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 9 】

本発明はさらに、上に規定される通りに式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤もしくは担体と混合することを含む本発明の医薬組成物の調製の方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

医薬組成物は、例えば、クリーム剤、溶液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカン(H F A)のエアゾール剤および乾燥粉末製剤、例えば、Turbuhaler[登録商標]として知られる吸入器の中の製剤の形で局所的に(例えば、皮膚へまたは肺および/もしくは気管へ)；または、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤もしくは顆粒剤の形での経口投与により；または溶液剤もしくは懸濁剤の形での非経口投与により；もしくは皮下投与により；もしくは坐薬の形での直腸内の投与により、全身的に；または経皮的に投与され得る。

10

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物の乾燥粉末製剤および加圧 H F A エアゾール剤は、経口のもしくは経鼻の吸入により投与され得る。吸入のためには、化合物は、望ましくは微細に分割される。微細に分割された化合物は好ましくは、 $10\mu\text{m}$ の質量メジアン径を有して、 $C_8 \sim C_{20}$ 脂肪酸もしくはその塩、(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキル糖、過フッ素化のもしくはポリエトキシ化の表面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤のような、分散剤の助けで推進薬の混合液の中に懸濁され得る。

20

【 0 0 7 2 】

本発明の化合物は、乾燥粉末吸入器によりまた投与され得る。吸入器は、単回のもしくは多回の服用量の吸入器であり得て、呼気作動の乾燥粉末吸入器であり得る。

【 0 0 7 3 】

一つの可能性は、本発明の微細に分割された化合物を担体物質、例えば、モノ、ジもしくはポリ糖、糖アルコール、またはもう一つのポリオールと混合することである。適当な担体は、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、ラヒノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール；およびでん粉である。これに代えて、微細に分割された化合物を、もう一つの物質により被膜し得る。粉末混合物は、硬ゼラチンカプセルの中にまた分配され得て、それぞれが望ましい服用量の活性化化合物を含んでいる。

30

【 0 0 7 4 】

もう一つの可能性は、微細に分割された化合物を、吸入過程の間に粉々に碎かれる球体に加工することである。この球体化された粉末を、例えば、Turbuhaler[登録商標]として知られる多回服用吸入器の薬物貯蔵器の中に充填し得て、ここで服用ユニットが望ましい服用量を定量し、次いで患者により吸入される。このシステムでもって、活性成分は、担体物質の有無で、患者に送達される。

【 0 0 7 5 】

経口投与のためには、本発明の化合物は、アジュバントまたは担体、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール；でん粉、例えば、馬鈴薯でん粉、トウモロコシでん粉もしくはアミロペクチン；セルロース誘導体；結合剤、例えば、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン；および/または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン等と混合され得て、次いで、錠剤に打錠される。もしもコーティング錠が要求されるならば、上で記述されるように調製された、芯を、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含有し得る濃厚砂糖溶液で被膜し得る。これに代えて、錠剤を、容易に揮発される有機溶媒の中に溶解された適当な高分子で被膜し得る。

40

【 0 0 7 6 】

50

軟ゼラチンカプセル剤の調製のためには、本発明の化合物は、例えば、植物油もしくはポリエチレングリコールと混和され得る。硬ゼラチンカプセル剤は、錠剤について上述のいずれかの添加物を用いている化合物の顆粒を含有し得る。また、本発明の化合物の液体のもしくは半固体の製剤を、硬ゼラチンカプセルの中に充填し得る。

【0077】

経口適用のための液体製剤は、シロップ剤もしくは懸濁剤、例えば、本発明の化合物を含有している溶液の形であり得て、バランスは砂糖ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合液である。任意に、そのような液体製剤は、着色剤、風味剤、サッカリンおよび/もしくは濃厚化剤としてカルボキシメチルセルロースまたは当業者に公知の他の添加物を含有し得る。

10

【0078】

本発明の化合物は、上の異常の処置に使用される他の化合物と併用してまた投与され得る。

【0079】

本発明を、ここで、以下の例示的实施例を参照してさらに説明する。

【実施例】

【0080】

一般方法

^1H NMRおよび ^{13}C NMRスペクトルを、Varian Inova 400 MHzのもしくはVarian Mercury-VX 300 MHzの機器の上で記録した。クロロホルム- d (^1H 7.27 ppm)、ジメチルスルホキシド- d_6 (^1H 2.50 ppm)、アセトニトリル- d_3 (^1H 1.95 ppm)もしくはメタノール- d_4 (^1H 3.31 ppm)の中心ピークを、内参照として使用した。カラムクロマトマトグラフィーを、シリカゲル(0.040~0.063 mm, Merck)を用いて行った。言及が無い限り、出発原料は、市販品であった。全ての溶媒および市販の試薬は、実験室級であって、受領したままで使用した。

20

【0081】

以下の方法を、LC/MS分析に使用した：

機器 Agilent 1100；カラム Waters Symmetry 2.1 × 3.0 mm；質量 APCI；流速 0.7 mL/分；波長 254 nm；A溶媒：水 + 0.1% TFA；B溶媒：アセトニトリル + 0.1% TFA；グラジエント 15~95% / B 8分、95% B 1分。

30

【0082】

分析クロマトマトグラフィーを、3.5 μm粒子サイズを持つSymmetry C₁₈-カラム、2.1 × 3.0 mm、の上で、5%~95%アセトニトリルの8分に亘るグラジエントで0.7 mL/分の流量で、アセトニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸を移動相として操作した。

【0083】

実施例で用いられる略語もしくは用語は、以下の意味を有する：

HBTU： O-(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： 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

40

HOAT： 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

NMP： 1-N-メチル-2-ピロリジノン

DME： 1,2-ジメトキシエタン

THF： テトラヒドロフラン

TFA： トリフルオロ酢酸

DMF： N,N-ジメチルホルムアミド

DCM/CH₂Cl₂： ジクロロメタン

SOCl₂： 塩化チオニル

DIPEA： N,N-ジイソプロピルエチルアミン

50

EtOAc :	酢酸エチル
TEA :	トリエチルアミン
NaOMe :	ナトリウムメトキシド
Pd :	パラジウム
Pd(PPh ₃) ₄ :	パラジウム(0)テトラキストリフェニルホスヒン
Pd ₂ (DBA) ₃ :	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(OAc) ₂ :	酢酸パラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ :	塩化パラジウム(IV)トリフェニルホスヒン
MeOH :	メタノール
p-TSA :	p-トルエンスルホン酸
Na ₂ CO ₃ :	炭酸ナトリウム
NaOH :	水酸化ナトリウム
Na ₂ SO ₄ :	硫酸ナトリウム
PPh ₃ :	トリフェニルホスヒン
P(c-Hex) ₃ :	トリシクロヘキシルホスヒン
K ₃ PO ₄ :	リン酸カリウム
TMS-polyphosphate :	テトラメチルシラン-ポリホスフェート
NaHCO ₃ :	炭酸水素ナトリウム
CHCl ₃ :	トリクロロメタン
NCS :	N-クロロスクシンイミド
KHCO ₃ :	炭酸水素カリウム
MeCN/CH ₃ CN :	アセトニトリル
EtOH :	エタノール
CuI :	ヨウ化銅(I)
Na ₂ SO ₄ :	ナトリウムヒドロサルファイト
DMSO :	ジメチルスルホキシド

10

20

30

40

50

【0084】

中間体の実施例 1

6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

a) 3-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン酸エチルアセトン(700 ml)中の3-(トリフルオロメチル)アニリン(64.5 g、0.40 mol)およびトリエチルアミン(60 ml)の氷冷溶液に、アセトン(50 ml)中の3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(63.6 g、0.42 mol)を滴下して加えた。添加後に(およそ30分)、攪拌を室温で終夜継続した。溶媒を除去して、水(1200 ml)を加えた。生じた沈殿をろ去し、水で二回十分に洗浄して、次いで乾燥して、副表題化合物を黄色の粉末(109 g、99%)として得た。

APCI-MS m/z: 276.1 [MH⁺].

【0085】

b) 6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

EtOH(250 ml)中の3-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}プロパン酸エチル(実施例 1 a、19.2 g、70 mmol)およびナトリウムメトキシド(7.6 g、140 mmol)の溶液に、4-メトキシブテ-3-エン-2-オン(90%)(7.72 g、77 mmol)を加えた。添加後に、反応混合液を2時間還流して、次いで冷却した。水(50 ml)および2 M NaOHを加えて、混合液を室温で終夜攪拌した。有機溶媒を除去して、反応混合液をEtOAcで抽出した(洗浄した)。水相を塩酸でpH 3~4に酸性化し、オレンジ色に着色した沈殿が現れて、ろ去し、水で洗浄して、乾燥した。ヘプタン/EtOAc(4:1)からの二回の再結晶は、表題化合物(12 g、58%)を白色の粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3): 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s)。

APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+]。

【0086】

実施例 1

N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

a) 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸プロピ - 2 - イニルアミド

フラスコの中で、 CH_2Cl_2 (7 ml) および TFA (3 ml) の中に 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (中間体の実施例 1 で記述されたように製造された、0.5 g、1.68 mmol) を溶解した。N - ヨードスクシンイミド (0.378 g、1.68 mmol) を加えて、混合液を室温で 1 時間攪拌した。揮発物を蒸発により除去して、5 - ヨード化生成物を得て、それを CH_2Cl_2 (5 ml) の中に溶解して、 SOCl_2 (5 ml) を加えた。混合液を 1 時間攪拌して、次いで十分に濃縮した。粗製の固体の酸塩化物を、1, 4 - ジオキサン (10 ml、乾燥) の中に溶解して、Hunig 塩基 (DIPEA、1 ml) およびプロパルギルアミン (0.165 g、3 mmol) の混合液を加えた。混合液を 5 分間激しく攪拌し、蒸発して、EtOAc および水の間で分配した。有機相を乾燥して、真空中で濃縮した。シリカの上での精製は、副表題化合物 0.46 g (58%) を帯黄色の固体として得た。

APCI-MS m/z : 461.2 [MH^+]。

【0087】

b) 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸{3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルメチル} - アミド

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸プロピ - 2 - イニルアミド (実施例 1 a、0.1 g、0.217 mmol)、2 - (3 - ニトロ - プロボキシ) - テトラヒドロ - ピラン (0.056 g、0.3 mmol)、イソシアン酸フェニル (0.071 g、0.6 mmol) および TEA (トリエチルアミン、2 滴) を、ベンゼン (乾燥、2.5 ml) の中に溶解した。混合液を攪拌して 3 時間加熱 (90) した。蒸発および分取 HPLC の上の精製に引き続き凍結乾燥は、帯黄色の固体 0.063 g (46%) を得た。

APCI-MS m/z : 548.2 [MH^+]。

【0088】

c) N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

バイアルの中で、5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸{3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルメチル}アミド (実施例 1 b、0.032 g、0.051 mmol) および 1 - メチル - 5 - トリメチルスタニル - 1H - ピラゾール (0.037 g、0.152 mmol) を DME (ジメトキシエタン、2 ml) の中に溶解した。溶液を窒素で脱ガスして、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg) を加えた。バイアルを封印して、攪拌して 2 時間加熱 (120) した。反応混合液をろ過して、真空中で濃縮した。残渣を MeOH (10 ml) の中に溶解すること、p - TSA (p - トルエンスルホン酸一水和物、10 mg) を加えることおよびこの混合液を終夜攪拌することは、表題化合物の粗製の混合液を得た。混合液を真空中で蒸発し、分取 HPLC の上で精製して、凍結乾燥して、表題化合物 0.013 g (51%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.83 (1H, t, J 6.3 Hz); 8.22 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92

(1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.23 (1H, s); 4.74 (1H, t, J 5.0 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 3.63 (2H, q, J 6.3 Hz); 2.69 (2H, t, J 6.3 Hz); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 502.4 [MH⁺].

【0089】

実施例 2

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド;

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸{3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルメチル} - アミド(実施例 1 b、0.032 g、0.051 mmol)、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル - ホウ素酸(0.020 g、0.142 mmol)および Na₂CO₃(2 M、1.5 ml)から出発して、中間体を EtOAc / 水の間に分配して、有機相を加水分解工程の前にシリカの上で精製したことを除いて、実施例 1 c で記述された方法にしたがい、化合物を製造した。分取 HPLC の上での精製および凍結乾燥は、表題化合物 0.010 g (38%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.88 (1H, t, J=6.3 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, J 5.5 Hz); 7.92 (1H, d, J 7.2 Hz); 7.87-7.79 (2H, m); 6.23 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.3 Hz); 3.62 (2H, t, J 6.6 Hz); 2.69 (2H, t, J 6.6 Hz); 2.32-2.29 (3H, m) 2.14-2.10 (3H, m); 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z: 517.4 [MH⁺].

【0090】

実施例 3

N - {[3 - (2 - ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸{3 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルメチル} - アミド(実施例 1 b、0.14 g、0.22 mmol)を、実施例 1 c で記述された加水分解工程にしたがい加水分解した。分取 HPLC の上での精製および凍結乾燥は、表題化合物 0.060 g (50%) を白色の固体として得た。

【0091】

中間体の実施例 2

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸

a) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

NMP (60 ml) 中の 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸(中間体の実施例 1 b、13.1 g、43.9 mmol)、炭酸ナトリウム(5.2 g、48.3 mmol)およびヨードエタン(10.6 g、67.7 mmol)の懸濁液を、環境温度で窒素雰囲気下に 19 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルおよび水の間に分配した。有機相を収集し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。残渣を、tert - ブチルメチルエーテル/メタノール(10 : 0.4)で溶離しているシリカの上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、副表題化合物を淡褐色の固体(12.5 g、87%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 8.21 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, t

, J 7.8 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.25 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz)。

APCI-MS m/z: 326.1 [MH⁺]。

【0092】

b) 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

CH₂Cl₂ (45 ml) および TFA (38 ml) の中の 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (中間体の実施例 2 a、9.9 g、30.5 mmol) の溶液に、N - ヨードスクシンニド (6.89 g、30.6 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。環境温度で 19 時間攪拌後に、溶媒を真空で濃縮した。残渣に、酢酸エチルおよび飽和水性炭酸水素ナトリウムを加えて、残存する TFA を中和した。有機相を収集し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮した。残渣は、黄色の固体 (11.4 g、83%) としての副表題化合物であった。

¹H NMR (CDCl₃): 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz)。

APCI-MS m/z: 452.0 [MH⁺]。

【0093】

c) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (中間体の実施例 2 b、0.77 g、1.7 mmol)、DME (25 ml)、5 - トリメチルスタニル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (0.49 g、2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.10 g、0.087 mmol) および磁気攪拌バーを耐圧ガラス容器の中に置いた。容器を封印して、攪拌して終夜加熱 (130 °C) した。LC-MS は、生成物の完全な生成を示した。混合液を冷却させて、次いで、EtOAc (50 ml) で希釈し、水および食塩水で洗浄して、さらに Na₂SO₄ で乾燥した。ろ過および蒸発ならびに引き続くシリカの上の精製は、中間体のエステルを得た。この物質を THF (10 ml) および水 (5 ml) の中に溶解し、そして NaOH (2 M、1 ml、2 mmol) を加えた。混合液を 50 °C で 1 時間攪拌した。THF を留去して、水溶液を酸性化すると、生成物が沈殿した。生成物を EtOAc で抽出した。抽出液を乾燥 (Na₂SO₄ の上で) して、蒸発して、表題化合物 (0.3 g、47%) を帯黄色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.80 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.90-7.85 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.36 (1H, d, J 1.8 Hz); 3.73 (3H, s); 1.86 (3H, s)。

APCI-MS m/z: 363.3 [MH⁺]。

【0094】

実施例 4

N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (中間体の実施例 2、0.020 g、0.053 mmol)、HBTU (0.020 g、0.053 mmol) および Hunig 塩基 (DIPEA、0.034 g、0.26 mmol) を 1, 4 - ジオキササン (乾燥、5 ml) の中に溶解して、室温で 30 分攪拌した。この混合液に、5 - アミノメチル - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール (0.014 g、0.053 mmol) を加えた。得られた混合液を終夜攪拌し、溶媒を蒸発して、残渣を分取 HPLC の上で精製

した。凍結乾燥は、表題化合物 0.014 g (5.4%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.85 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.27 (1H, s); 4.63 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.44 (2H, s); 3.72 (3H, s); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 488.2 [MH^+].

【0095】

中間体の実施例 3

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル(中間体の実施例 2 b、0.72 g、1.6 mmol)、DME (20 ml)、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ホウ素酸 (0.28 g、2 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0.036 g、0.039 mmol)、 PPh_3 (0.062 g、0.23 mmol)、2 M Na_2CO_3 (10 ml) および磁気攪拌バーを耐圧ガラス容器の中に置いた。容器を封止して、攪拌して終夜加熱 (120) した。LC-MS は、望ましい生成物(エステルの加水分解を含んで)の完全な生成を示した。混合液を冷却させ、水相を酸性化して、有機相を EtOAc (50 ml) で希釈して、相を分離させた。有機相を水および食塩水で洗浄して、さらに Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および蒸発は粗製の混合物を得て、それを分取 HPLC により精製して、表題化合物 (0.27 g、4.3%) を帯黄色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 13.93 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.89-7.85 (2H, m); 2.35 (3H, m); 2.15-2.10 (3H, m); 1.85 (3H, s)。

APCI-MS m/z: 393.1 [MH^+].

【0096】

実施例 5

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(中間体の実施例 3、0.023 g、0.059 mmol) から出発して、実施例 4 について記述された方法にしたがって化合物を製造した。凍結乾燥は、表題化合物 0.019 g (6.4%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, J 5.3 Hz); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 6.27 (1H, s); 5.41 (1H, t, J 6.0 Hz); 4.62 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.44 (2H, d, J 5.7 Hz); 2.34 (3H, ds); 2.13 (3H, ds); 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z: 503.1 [MH^+].

【0097】

中間体の実施例 4

5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

a) 5 - エテニル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

耐圧ガラス容器の中に、5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル(中間体の実施例 2 b、1.0 g、2.21 mmol)、ジメトキシエタン (DME、30 ml)、エテニル - トリブチルスタナン (1.4 g、4.4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 g、0.035 mmol) および磁気攪拌バーを加えた。容器を封止して、攪拌して 5 時間加熱 (110

)した。LC-MSは、中間体のエチルエステルの完全な生成を示した。混合液を冷却させて、溶媒を真空で蒸発した。得られた油をシリカの上(ヘプタン：EtOAc)で精製して、望ましい中間体0.6g(77%)を微帯黄色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO): 8.32 (1H, s); 7.78 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.83 (1H, s); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.81 (1H, dd); 5.64 (1H, d, J 17.6 Hz); 5.28 (1H, d, J 11.2 Hz); 4.22 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.00 (3H, s); 1.26 (3H, t, J 7.2 Hz)

APCI-MS m/z: 352.2 $[\text{MH}^+]$ 。

【0098】

b) 5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

10

フラスコの中で、EtOAc(20ml)およびEtOH(20ml)ならびに木炭上の5%Pd(0.12g)の中に5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル(中間体の実施例4a、0.6g、1.7mmol)を溶解した。混合液を一気圧および室温で48時間水素化した。触媒をCelite[登録商標]を通する過により除去して、引き続いて真空中で濃縮して、中間体0.55g(91%)をベージュ色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO): 8.04 (1H, s); 7.87 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.81-7.76 (2H, m); 7.62 (1H, d, J 7.9 Hz); 4.20 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.53-2.46 (2H, m); 1.92 (3H, s); 1.24 (3H, t, J 7.1 Hz); 1.11 (3H, t, J 7.6 Hz)

20

APCI-MS m/z: 354.1 $[\text{MH}^+]$ 。

【0099】

c) 5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

フラスコの中で、THF(20ml)および水(10ml)の中に5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル(中間体の実施例4b、0.55g、1.55mmol)を溶解した。この攪拌した混合液に、NaOH(1M、4ml、4mmol)を加えて、混合液を室温で3時間攪拌した。LC-MSは、エステルの完全な加水分解を示して、THFを真空中で除去した。水溶液を酸性化して、EtOAc(2×20ml)で抽出した。抽出液を水および食塩水で洗浄して、最後に Na_2SO_4 の上で乾燥した。ろ過および蒸発は、表題化合物0.50g(100%)をベージュ色の固体として得た。

30

^1H NMR (DMSO): 14.25 (1H, s); 8.38 (1H, s); 7.97 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.77 (1H, d, J 7.7 Hz); 2.62 (2H, q, J 7.5 Hz); 2.04 (3H, s); 1.15 (3H, t, J 7.5 Hz)

APCI-MS m/z: 326.2 $[\text{MH}^+]$ 。

【0100】

実施例6

5 - エチル - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

5 - エチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(中間体の実施例4、0.032g、0.10mmol)から出発して、実施例4について記述された方法にしたがって化合物を製造した。凍結乾燥は、表題化合物0.023g(53%)を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.97 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.33 (1H, s); 7.91-7.86 (2H, m); 7.81 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.25 (1H, s); 5.40 (1H, t, J 6.0 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.43 (2H, d, J 5.8 Hz); 2.57 (2H, q, J 7.4 Hz); 1.98 (3H, s); 1.14 (3H, t, J 7.5 Hz)

APCI-MS m/z: 436.5 $[\text{MH}^+]$ 。

50

【0101】

中間体の実施例 5

5 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル(中間体の実施例 2 b、0.77 g、1.6 mmol)、トルエン(35 ml)、シクロプロピル - ホウ素酸(0.257 g、3 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.072 g、0.35 mmol)、 $\text{P}(\text{c-Hex})_3$ (0.169 g、0.6 mmol)、 K_3PO_4 - 水和物(1.6 g、6.9 mmol)、水(0.7 ml)および磁気攪拌バーを耐圧ガラス容器の中に置いた。容器を封印して、攪拌して終夜加熱(130)した。LC-MSは、中間体のエチルエステルの完全な生成を示した。混合液を冷却させて、相を EtOAc (50 ml)および水(50 ml)で希釈して、相を分離させた。有機相を水および食塩水で洗浄して、さらに Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および蒸発は粗製の間接体を得た。この物質を THF (10 ml)および水(5 ml)の中に溶解した。この溶液に、 NaOH (1 M、3 ml、3 mmol)を加えて、混合液を50 で2時間攪拌した。 THF を蒸発して、残留する水相を酸性化して、 EtOAc (2 x 20 ml)で抽出した。抽出液を水および食塩水で洗浄して、最後に Na_2SO_4 の上で乾燥した。ろ過および蒸発は、表題化合物(0.19 g、33%)を得た。

APCI-MS m/z : 338.1 [MH^+]。

【0102】

実施例 7

5 - シクロプロピル - N - {[3 - (ヒドロキシエチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(中間体の実施例 5、0.030 g、0.11 mmol、以前に記述された)から出発して、実施例 4 について記述された方法にしたがって化合物を製造した。凍結乾燥は、表題化合物0.021 g(47%)を白色の固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.94 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.18 (1H, s); 7.92-7.86 (2H, m); 7.82 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.25 (1H, s); 5.40 (1H, t, J 6.0 Hz); 4.60 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.43 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.13 (3H, s); 1.88-1.79 (1H, m); 0.98-0.90 (2H, m); 0.64-0.57 (2H, m)

APCI-MS m/z : 448.4 [MH^+]。

【0103】

実施例 8

N - {[3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

(3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル(0.045 g、0.2 mmol)を、1, 4 - ジオキサン(2 ml)の中に溶解した。Hunig塩基(DIPEA 、0.050 g、0.38 mmol)および塩化メタンスルホニル(0.043 g、0.30 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間放置して、次いで、真空中で濃縮した。残渣を MeOH (2 ml)の中に溶解して、 NaOMe (0.032 g、0.6 mmol)を一つの部分で加えて、混合液を攪拌して終夜加熱(50)した。混合液を真空中で濃縮して、 CH_2Cl_2 (5 ml)および TFA (1 ml)の中に溶解した。混合物を1時間放置して、真空中で再び濃縮して、{[3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル}アミンを粗製の生成物として生じた。

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(中間

体の実施例 2、0.038 g、0.1 mmol) から出発しておよびアミンとして上で記述された{[3 - (メトキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル}アミンの粗製の生成物を用いて、実施例 4 について記述された方法にしたがって表題化合物を製造した。凍結乾燥は、表題化合物 0.010 g (20%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.86 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.30 (1H, s); 4.63 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.42 (2H, s); 3.71 (3H, s); 3.27 (3H, s); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 502.6 [MH⁺].

【0104】

実施例 9

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - {[3 - (メチルチオ)メチル]イソオキサゾール - 5 - イル}メチル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - {[3 - (ヒドロキシメチル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例 5、0.050 g、0.1 mmol) を、1, 4 - ジオキサン(3 ml) の中に溶解して、引き続いてジメチルジスルフィド(0.075 g、0.8 mmol) およびトリエチルホスフィン(0.094 g、0.8 mmol) を添加した。混合液を窒素雰囲気下に攪拌して 3 時間加熱(80) して、次いで、蒸発した。残渣を分取 HPLC により精製して、凍結乾燥して、表題化合物 0.040 g (75%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, J 5.3 Hz); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 6.27 (1H, s); 4.62 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.66 (2H, s); 2.31 (3H, m); 2.13 (3H, m); 1.99 (3H, s), 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z: 533.5 [MH⁺]

【0105】

実施例 10

N - {[3 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 3 - [5 ({[5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - プロピオン酸メチルエステル

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸プロピ - 2 - イニルアミド(実施例 1a) およびメチル - 4 - ニトロブチレートから出発して、実施例 1b について記述された方法にしたがって化合物を製造した。粗製の生成物をシリカの上で精製して、さらなる合成に十分純粋な、物質 0.14 g (47%) を溶離した。

APCI-MS m/z: 589.7 [MH⁺].

【0106】

b) N - {[3 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

3 - [5 ({[5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - プロピオン酸メチルエステル(実施例 10a、0.13 g、0.22 mmol) を、実施例 1c で記述された方法の初めの部分にしたがって、1 - メチル - 5 - トリメチルスタニル - 1 H - ピラゾール(0.162 g、6.6 mmol) と反応した。ろ液を THF (10 ml) の中に溶解した。水(2 ml) および NaOH (2 M、2 ml、4 ml

10

20

30

40

50

m o l)を加えて、溶液を室温で1時間攪拌して、エステルの完全な加水分解をもたらした。T H Fを蒸発し、水相を水で希釈して、酸性化した。E t O A cでの抽出、分取H P L Cにより精製および凍結乾燥は、0.071 g (61%)の中間体のカルボン酸(6-メチル-5-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-(2-カルバモイル-エチル)-イソオキサゾール-5-イルメチル]-アミド)を白色の固体として得た。この化合物をC H ₂ C l ₂ (5 m l)の中に溶解して、S O C l ₂ (4 滴)を加えて、混合液を密閉したフラスコの中で1時間放置した。混合液を真空中で濃縮した。得られた酸塩化物を1,4-ジオキサン(乾燥、5 m l)の中に溶解し、アンモニア(32%水性、2 m l)を加えて、混合物を室温で5分間放置して、引き続いて蒸発乾固した。粗製のアミドを分取H P L Cにより精製し、凍結乾燥は、表題化合物0.039 g (33%)を白色の固体として得た。

10

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.83 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.2 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 7.32 (1H, bs); 6.80 (1H, bs); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.18 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 2.76 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.38 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 529.4[MH⁺].

【0107】

実施例11

N - {[3-(2-シアノエチル)イソオキサゾール-5-イル]メチル} - 6-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

20

N - {[3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)イソオキサゾール-5-イル]メチル} - 6-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(実施例10、0.022 g、0.041 m m o l)を、T M S - polyphosphate(2 m l、C H ₂ C l ₂ 溶液、Synthesis 1982 p 591-2)の中に溶解して、攪拌して2時間加熱(80)した。混合液をC H ₂ C l ₂ で希釈し、水で洗浄して、乾燥した。蒸発は、化合物の粗製の混合物を得て、これを分取H P L Cにより精製した。凍結乾燥は、表題化合物0.016 g (75%)を白色の固体として得た。

30

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.85 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.88-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.32 (1H, s); 4.64 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.72 (3H, s); 2.96-2.82 (4H, m); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 511.3[MH⁺].

【0108】

実施例12

N - {[3-(3-ヒドロキシプロピル)イソオキサゾール-5-イル]メチル} - 6-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

40

a) 酢酸3-[5-({[5-ヨード-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニル]-アミノ}-メチル)-イソオキサゾール-3-イル]-プロピルエステル

5-ヨード-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸プロピ-2-イニルアミド(実施例1a)および酢酸3-ニトロプロピルから出発して、実施例1bについて記述された方法にしたがって化合物を製造した。粗製の生成物をシリカの上で精製して、副標題化合物0.17 g (76%)を得た。

APCI-MS m/z: 603.9 [MH⁺].

【0109】

50

b) N - {[3 - (3 - ヒドロキシプロピル)イソオキサゾール - 5 - イル]メチル} - 6 -
メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリ
フルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

酢酸 3 - [5 - ({[5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチ
ル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - イ
ソオキサゾール - 3 - イル] - プロピルエステル(実施例 1 2 a、0.16 g、0.26 mmol)
を、実施例 1 c で記述された方法の初めの部分にしたがって、1 - メチル - 5 - ト
リメチルスタニル - 1 H - ピラゾール(0.162 g、6.6 mmol)と反応した。溶液を
ろ過して、シリカの上で精製して、0.060 g (41%) の中間体(6 - メチル - 5 - (2
- メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル -
フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸[3 - (3 - ヒドロキシ - プロピ
ル] - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド)を得た。加水分解を実施例 1 b の加
水分解に従い実施したが、5 時間攪拌した。凍結乾燥は、HPLC の上での精製の後で、
表題化合物 0.033 g (62%) を白色の固体として得た。

10

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.83 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92
(1H, d, J 7.4 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8
Hz); 6.20 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.50 (1H, t, J 5.2 Hz); 3.72 (3H, s)
; 3.40 (2H, q, J 5.9 Hz); 2.59 (2H, t, J 7.7 Hz); 1.82 (3H, s); 1.70 (2H, p, J 7
.4 Hz)

APCI-MS m/z: 516.4 [MH^+].

20

【0110】

実施例 13

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール
- 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ
ル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル)
- 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール
- 5 - イルメチル) - アミド

シクロプロパンカルボキサリデヒド(0.7 g、0.01 mmol)を MeOH (25 ml)
の中に溶解した。塩酸ヒドロキシルアミン(1.4 g、0.02 mmol)および NaHCO₃
(1.7 g、0.02 mmol)を加えて、混合液を終夜還流して、次いで、ろ過した。ろ
液を真空で濃縮して、CHCl₃ (20 ml)の中に溶解した。溶液を氷浴の上で磁気攪拌
下に冷却して、NCS (N - クロロスクシンイミド、1.3 g、0.03 mmol)に引き続
いてピリジン(4 滴)を加えた。完了された添加後に、氷浴を除去して、混合液を 1 時間攪
拌した。帯緑色の溶液を水で洗浄して、乾燥した。有機相の蒸発は、油 1.05 g (75 %
)を得て、それをさらなる合成に直接使用した。この油 0.22 g (2 mmol)を、EtO
Ac (30 ml)中の 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチ
ル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸プロピ - 2 - イニルアミド
(実施例 1 a、0.15 g、0.326 mmol)の攪拌した溶液に加えた。この混合物に、
水(0.3 ml)および KHCO₃ (0.2 g、2 mmol)を加えた。混合液を終夜攪拌して
加熱(45)した。水を加え、相を分離して、有機相を食塩水で洗浄して、乾燥した。ろ
過および蒸発は粗製の混合物を得て、これをシリカの上で精製して、副標題化合物 0.1
5 g (85 %) を無定形の半固体の物質として得た。

30

40

APCI-MS m/z: 543.8 [MH^+].

【0111】

b) 3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバモ
イル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 6 - ジヒ
ドロ - ピリジン - 3 - イル] - アクリル酸メチルエステル

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1
, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5

50

- イルメチル) - アミド(実施例13 a、0.20 g、0.37 mmol)およびアクリル酸メチル(0.17 g、1.9 mmol)を CH_3CN (3 ml)の中に溶解した。この溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.15 g)およびTEA(トリエチルアミン、0.2 ml)を加えた。混合液を窒素雰囲気下に攪拌して2時間加熱(95℃)した。溶液をろ過して、真空中で濃縮した。シリカの上での精製は、副標題化合物0.14 g(75%)を帯黄色の無定形の固体として得た。

APCI-MS m/z : 502.4 $[\text{MH}^+]$ 。

【0112】

c) 3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸

3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - アクリル酸メチルエステル(実施例13 b、0.14 g、0.28 mmol)をEtOAc(5 ml)およびEtOH(99.5%、5 ml)ならびに Pd/C (10%、0.015 g)の中に溶解した。混合液を終夜水素化した。触媒をろ過により除去した。蒸発は、副標題化合物0.13 g(92%)を得た。この物質(0.127 g、0.25 mmol)をTHF(5 ml)、水(3 ml)およびNaOH(2 M、0.5 ml、1 mmol)の中に溶解した。溶液を室温で1時間攪拌した。THFを蒸発して、残存する水溶液を水で希釈して、1 M H_2SO_4 で酸性化した。EtOAcでの抽出は、酸の粗製の溶液を単離して、それを真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製および凍結乾燥は、副標題化合物0.075 g(75%)を白色の固体として得た。

APCI-MS m/z : 490.4 $[\text{MH}^+]$ 。

【0113】

d) 5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸(実施例13 c)から出発するが水性アンモニアの代わりにMeOH中のアンモニアでもって、実施例10 bについて記述された方法(1, 4 - ジオキサンおよびアンモニアを用いる最終工程)にしたがって化合物を製造した。HPLCの上での精製および凍結乾燥は、表題化合物0.010 g(80%)を白色の固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.90 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.32 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.83 (1H, s); 7.82 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.33 (1H, bs), 6.82 (1H, bs); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.76 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.30 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.99 (3H, s); 1.99-1.90 (1H, m); 1.00-0.92 (2H, m); 0.74-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z : 489.4 $[\text{MH}^+]$ 。

【0114】

実施例14

5 - (2 - シアノエチル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの粗製の生成物(実施例13 d)から出発して、実施例11について記述された方法にしたがって化合物を製造して、表題化合物0.013 g(56%)を白色の固体として生じた。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.87 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.41 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.85 (1H, s); 7.82 (1H, t, J 7.6 Hz); 7.67 (1H, d, J 7.6 Hz); 6.04 (1H, s), 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.91 (2H, t, J 6.8 Hz); 2.74 (2H, t, J 6.8 Hz); 2.98 (3H, s); 1.99-1.90 (1H, m); 1.00-0.91 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

APCI-MS m/z: 471.4 [MH^+].

【 0 1 1 5 】

実施例 1 5

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸(実施例 1 3 c)から出発しておよびジメチルアミンで失活して、実施例 1 0 bについて記述された方法(1, 4 - ジオキサンおよびアンモニアを用いる最終工程)にしたがって化合物を製造して、表題化合物 0.012 g (75%)を白色の固体として生じた。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.91 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.36 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.83 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.04 (1H, s); 4.54 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.95 (3H, s); 2.82 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7.5 Hz); 2.56 (2H, t, J 7.5 Hz); 1.99 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 0.99-0.92 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

【 0 1 1 6 】

実施例 1 6

3 - {5 - ({[(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸

a) 5 - (3 - ヒドロキシ - プロピ - 1 - イニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド(実施例 1 3 a、0.18 g、0.33 mmol)、プロパルギルアルコール(0.034 g、0.62 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.007 g)およびCuI(0.0007 g)をジエチルアミン(7 ml、95%)の中に溶解した。混合液を窒素雰囲気下に攪拌して2時間加熱(50℃)して、その後真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、凍結乾燥して、副表題化合物 0.093 g (60%)を白色の固体として得た。

APCI-MS m/z: 472.4 [MH^+].

【 0 1 1 7 】

b) 3 - {5 - ({[(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸

5 - (3 - ヒドロキシ - プロピ - 1 - イニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド(実施例 1 6 a、0.093 g、0.19 mmol)をEtOAc(5 ml)およびEtOH(99.5%、5 ml)の中に溶解した。Pd/C(10%、0.010 g)を加えて、混合液を室温および一気圧で3時間水素化した。ろ過した溶液を真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製、および凍結乾燥は、表題化合物 0.073 g (81%)を白色の固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): 9.93 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.31 (1H, s); 7.89 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.83 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.04 (1H, s); 4.54 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.95 (3H, s); 2.82 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7.5 Hz); 2.56 (2H, t, J 7.5 Hz); 1.99 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 0.99-0.92 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

1 Hz); 7.87 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.52 (1H, t, J 5.1 Hz); 3.45 (2H, q, J 5.8 Hz); 2.58 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.98 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 1.65 (2H, p, J 6.9 Hz); 0.99-0.92 (2H, m); 0.73-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z: 476.4 [MH⁺]. 保持時間 2.17分

【0118】

実施例 17

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) メタンスルホン酸 3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピルエステル

3 - {5 - ({[(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸(実施例 16、0.070 g、0.147 mmol)を 1, 4 - ジオキサン(乾燥、5 ml)の中に溶解した。Hunig塩基(DIPEA、0.050 g、0.38 mmol)および塩化メタンスルホニル(0.050 g、0.4 mmol)を加えて、混合液を室温で 1 時間放置して、次いで、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、凍結乾燥して、副表題化合物 0.038 g (47%) を白色の固体として得た。

APCI-MS m/z: 554.4 [MH⁺].

【0119】

b) 6 - メチル - 5 - (3 - メチルスルファニル - プロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド

メタンスルホン酸 3 - [5 - [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピルエステル(実施例 17 a、0.037 g、0.067 mmol)を DMF (1.5 ml)の中に溶解した。メタンチオール酸ナトリウム(NaSMe、0.012 g、0.156 mmol)を加えて、混合液を室温で 1 時間攪拌した。分取 HPLC の上での精製、および蒸発は、副表題化合物 0.026 g (77%) を帯黄色の油として得た。

APCI-MS m/z: 506.4 [MH⁺].

【0120】

c) N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - [3 - (メチルスルホニル)プロピル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

6 - メチル - 5 - (3 - メチルスルファニル - プロピル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド(実施例 17 b、0.022 g、0.044 mmol)を CH₂Cl₂ (5 ml)の中に溶解した。m - CPBA (m - クロロ過安息香酸、0.025 g、およそ 0.10 mmol)を加えて、溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、分取 HPLC により精製した。凍結乾燥は、表題化合物 0.021 g (89%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.34 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.23-3.25 (2H, m); 2.97 (3H, s); 2.73-2.66 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.97-1.86 (3H, m); 0.99-0.92 (2H, m); 0.74-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z: 538.4 [MH⁺].

【 0 1 2 1 】

実施例 1 8

N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) { 3 - [5 [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

化合物を二つの工程で製造した；第一の工程を、5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド (実施例 1 3 a) およびカルバミン酸プロパルギルアミン - N - t e r t - ブチルから出発して、実施例 1 6 a について記述された方法にしたがって、実施した。シリカの上での精製は、中間体 0 . 0 9 g を無定形の固体として得た。第二の工程、12 時間の水素化を、実施例 1 6 b について記述された方法にしたがうが、精製無しで、実施した。代わりに、ろ液を真空で濃縮して、副表題化合物 0 . 0 9 g (77%) を帯黄色の無定形の固体として得た。

APCI-MS m/z: 575.1 [MH⁺].

【 0 1 2 2 】

b) 5 - (3 - アミノ - プロピル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド

{ 3 - [5 [(3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - プロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 1 8 a、0 . 0 9 g、0 . 1 5 6 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (5 m l) および T F A (1 m l) の中に溶解した。混合液を室温で 1 時間放置して、引き続いて真空で濃縮して、副表題化合物を帯褐色の油として得て、それを精製無しに合成に使用した。

APCI-MS m/z: 475.5 [MH⁺].

【 0 1 2 3 】

c) N - [(3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - メチル - 5 - { 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (3 - アミノ - プロピル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - シクロプロピル - イソオキサゾール - 5 - イル)メチル - アミド (実施例 1 8 b、0 . 0 3 9 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (2 m l)、Hunig塩基 (D I P E A、5 滴) および塩化メタンスルホニル (3 滴) の中に溶解した。混合物を 20 分間放置して、真空で濃縮した。分取 H P L C による精製および凍結乾燥は、表題化合物 0 . 0 0 9 g (42%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.34 (1H, s); 7.89 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.86 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.06 (1H, t, J 5.7 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.01 (2H, q, J 6.2 Hz); 2.90 (3H, s); 2.63-2.56 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 1.70 (2H, p, J 7.5 Hz); 0.99-0.90 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

APCI-MS m/z: 553.4 [MH⁺].

【 0 1 2 4 】

中間体の実施例 6

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

NMP (65 ml) 中の 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (中間体の実施例 1 b、7.43 g、25 mmol)、HATU (10.5 g、27.5 mmol)、HOAT (3.75 g、27.5 mmol) および DIEA (14.2 ml、82.5 mmol) の混合液を、1 時間反応し、次いで、塩酸 4 - メチルスルホニルベンジルアミン (5.8 g、26 mmol) を加えた。1 時間後に、反応混合液を攪拌した氷水 (1 L) の中にゆっくりと注入した。粉末が生成し、そして水の混合液をクエン酸 (0.5 M) で酸性化して、攪拌を 1 時間継続した。沈殿をろ去し、水で洗浄して、真空で終夜乾燥した。EtOAc からの再結晶は、副表題化合物 8.1 g (70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s)。

APCI-MS m/z : 465.1 [MH^+]。

【0125】

b) 5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

MeCN (1.5 ml) 中の 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 6 a、200 mg、0.43 mmol) の溶液に室温でかつアルゴン下に、トリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) に引き続いて N - ヨードスクシンイミド (97 mg、0.43 mmol) を加えた。45 分後に、反応混合液を DCM で希釈して、水性 NaHCO_3 、水性 Na_2SO_4 および水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) して、蒸発して、表題化合物 (200 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s)。

APCI-MS m/z : 591.0 [MH^+]。

【0126】

中間体の実施例 7

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

表題化合物を、中間体の実施例 6 について記述されたものと類似の手順を用いて製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m)。

APCI-MS m/z : 617 [MH^+]。

【0127】

実施例 19

6 - メチル - 5 - {3 - [(メチルスルホニル)アミノ]プロピル} - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 6) から出発して、実施例 18 について記述された手順にしたがって、表題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 10.00 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.35 (1H, s); 7.91-7.84 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.06 (1

10

20

30

40

50

H, t, J 5.7 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 3.01 (2H, q, J 6.1 Hz); 2.90 (3H, s); 2.63-2.56 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.70 (2H, p, J 7.5 Hz)

APCI-MS m/z: 600.4 [MH⁺].

【 0 1 2 8 】

実施例 2 0

5 - (3 - ヒドロキシプロピ - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 6、0.10 g、0.169 mmol) から出発して、実施例 16 a について記述された手順にしたがって、化合物を製造した。この方法にしたがって、表題化合物 0.064 g (73%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.78 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.31 (1H, s); 7.95 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 5.34 (1H, t, J 5.9 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.33 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s)

APCI-MS m/z: 518.8 [MH⁺].

【 0 1 2 9 】

実施例 2 1

5 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピル) - N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 7) から出発して、実施例 13 a ~ 13 d で記述された手順にしたがって、化合物を製造した。これは、表題化合物 0.015 g (75%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.99 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.33 (1H, s); 7.89 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.85-7.78 (4H, m); 7.67 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.33 (1H, bs); 6.82 (1H, bs); 4.58 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.84-2.74 (1H, m); 2.76 (2H, t, J 7.7 Hz); 2.31 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.99 (3H, s); 1.11-1.06 (2H, m); 1.05-0.97 (2H, m)

APCI-MS m/z: 562.4 [MH⁺].

【 0 1 3 0 】

中間体の実施例 8

5 - ヒドロキシ - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DCM 中の 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (中間体の実施例 1 b、16.27 g、54.3 mmol) の混合液に、塩化チオニル (12 ml、165 mmol) をアルゴン下に加えた。環境温度で 50 分の攪拌後に、溶媒を蒸発により除去した。最後の痕跡の塩化チオニルを、トルエンとの共沸蒸発により除去した。DCM 中の残渣の氷冷した溶液に、DCM 中の 1 - [4 - (イソプロピルスルホニル)フェニル]メタナミン (11.8 g、55.4 mmol) およびトリエチルアミン (30 ml、215 mmol) の混合液を激しい攪拌下に滴下して加えた。添加後に、暗色の懸濁液を室温に温めさせた。環境温度で 30 分間攪拌後に、反応混合液を真空で濃縮して、残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層を、水で

洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮して、暗色の油を得て、それは放置で結晶した。固体を酢酸エチルで粉末化し、ろ過し、酢酸エチル、エーテル、ヘプタンで洗浄して、真空下に乾燥して、表題化合物を淡黄色の粉末(15.3 g)として得た。ろ液を収集し、濃縮して、tert-ブチルメチルエーテル~tert-ブチルメチルエーテル中の5%メタノールのグラジエントで溶離している、シリカの上のフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製して、粗製の生成物のさらに別な8.78 gを得た。固体を合併して、副表題化合物(24.1 g、89%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.96 (1H, t, J 5.5 Hz); 8.57 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.78 (3H, t, J 4.1 Hz); 7.72 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52 - 7.45 (3H, m); 7.43 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.46 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.67 (2H, ddd, J 22.0 15.7 6.2 Hz); 3.13 (1H, septet, J 9.8 Hz); 2.07 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz)。

10

APCI-MS m/z : 493.2 [MH^+]。

【0131】

b) 5 - ヨード - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DCM(90 ml)中のN-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(中間体の実施例8a、23.98 g、48.73 mmol)およびTFA(90 ml)の攪拌した溶液に、N-ヨードスクシンイミド(11.03 g、49.14 mmol)を加えた。2時間後に、反応が完了して、溶媒を蒸発により除去した。残渣に、酢酸エチル(100 ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60 ml)を攪拌下に加えた。黄色の固体を吸引ろ過により収集し、水で洗浄し、30分間風乾し、ジエチルエーテル、ヘプタンで再び洗浄して、真空乾燥して、副表題化合物を淡黄色の粉末(29.67 g、98%)として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.83 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83 - 7.76 (3H, m); 7.73 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.47 (3H, d, J 8.0 Hz); 7.39 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.66 (2H, ddd, J 22.3, 15.8 and 6.3 Hz); 3.13 (1H, septet, J 9.0 Hz); 2.29 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz)。

APCI-MS m/z : 619.1 [MH^+]。

30

【0132】

c) 5 - アセチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DMF(14 ml)中の5-ヨード-N-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(中間体の実施例8b、3.55 g、5.7 mmol)、ビス[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]-パラジウム(0)(24.5 mg、0.03 mmol)、n-ブチルビニルエーテル(1.16 g、11.6 mmol)、トリエチルアミン(4 ml、28.7 mmol)の混合液を、アルゴン下に100℃で19時間攪拌した。反応混合液を冷却して、真空で濃縮した。残渣をメタノール(20 ml)の中に溶解して、2 M塩酸(2 ml)を加えた。室温で1時間攪拌後に、混合液を酢酸エチル/水の間で分配して、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化した。水層を酢酸エチル(2 x 50 ml)およびDCM(1 x 30 ml)で抽出した。合併した有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮した。残渣を、tert-ブチルメチルエーテル/メタノール(10:0.2)で溶離しているシリカの上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、副表題化合物を淡黄色の固体(2.5 g、82%)として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.71 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.05 (1H, s); 7.85 - 7.78 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.51 - 7.44 (3H, m); 7.39 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.68 (2H, dd, J 22.4, 15.8 and 6.2 Hz); 3.14 (1H, septet, J 7.7 Hz); 2.63 (3H, s); 2.40 (3

50

H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz)。

APCI-MS m/z: 535.2 [MH⁺]。

【0133】

d) 5 - ヒドロキシ - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

氷冷した 35% 過酸化水素 (11.11 g、114.4 mmol) に、DCM (3 ml) 中の濃硫酸 (8.92 g、91.0 mmol) および 5 - アセチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 8 c、2.2 g、4.1 mmol) を加えた。混合液を激しく攪拌して、45 で 1.5 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却して、次いで、酢酸エチル (100 ml) および飽和炭酸ナトリウム水溶液の氷冷した混合液に攪拌下に滴下して加えた。有機層を収集して、水層を酢酸エチル (2 × 60 ml) で抽出した。合併した有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空で濃縮した。残渣を、tert - ブチルメチルエーテル/メタノール (10 : 0.2) で溶離しているシリカの上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色の固体 (1.1 g、52%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 10.66 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.97 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.81 (3H, m); 7.74 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.51 (3H, t, J 4.1 Hz); 7.43 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.68 (2H, td, J 9.5 4.5 Hz); 3.16 (1H, quintet, J 6.9 Hz); 2.04 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Hz)。

APCI-MS m/z: 509.1 [MH⁺]。

【0134】

実施例 22

N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - (2 - プロモエトキシ) - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DCM 中の 5 - ヒドロキシ - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 8、500 mg、0.98 mmol) および炭酸セシウム (1.28 g、3.94 mmol) の混合液に、1, 3 - ジプロモプロパン (795 mg、3.94 mmol) を加えて、混合液を 70 で 0.5 時間加熱した。次いで、化合物を分取 HPLC の上で精製した。混合液の凍結乾燥は、表題化合物 (100 mg、16%) を得た。

APCI-MS m/z: 629.2 [MH⁺]。

【0135】

b) N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (2 - プロモエトキシ) - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 22 a、23 mg、0.036 mmol) およびモルホリン (32 mg、0.36 mmol) の溶液を、電子レンジの中で 5 分間 50 で加熱した。混合液を分取 HPLC により精製して、表題化合物を白色の固体 (3 mg、13%) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 10.10 (1H, t, J=5.9 Hz); 8.40 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.82 (3H, dd, J=11.6, 8.3 Hz); 7.72 (1H, d, J=8.2 Hz); 7.54 (2H, d, J=8.2 Hz)

); 4.61 (2H, d, J=6.0 Hz); 4.03 (2H, t); 3.62 (3H, s,); 3.39 (3H, t, J=6.7 Hz); 1.96 (3H, s); 1.13 (6H, d, J=6.8 Hz)

APCI-MS m/z: 636.3 [MH⁺].

【 0 1 3 6 】

中間体の実施例 9

5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - (1 - ブトキシビニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

10

磁気攪拌バーを備えたSchlenk容器の中に、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(中間体の実施例 6、101.5 mg、0.17 mmol)、ビス[1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン] - パラジウム(0)(16.5 mg、18.3 μmol)、n - ブチルビニルエーテル(60 μl、0.46 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml、3.6 mmol)およびDMF(6 ml)を置いた。容器をアルゴンでパージし、密閉して、100℃で終夜加熱した。反応混合液を冷却して、酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムの上で乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。残渣を、分取HPLCにより精製して、副標題化合物を白色の固体(27.3 mg、28%)として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.56 - 7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Hz); 4.43 (1H, d, J 2.6 Hz); 4.26 (1H, d, J 2.6 Hz); 3.83 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H, quintet, J 9.2 Hz); 1.46 (2H, sextet, J 9.1 Hz); 0.98 (3H, t, J 7.4 Hz)。

APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].

【 0 1 3 7 】

b) 5 - アセチル - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

DMF(0.5 ml)中の5 - (1 - ブトキシビニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(中間体の実施例 9 a、38 mg、67.5 μmol)、の溶液に、水性塩酸(2.0 M、50 μl)を加えた。20分後に、溶液を水性炭酸水素ナトリウムで中和した。反応混合液を分取HPLCにより精製して、副標題化合物を白色の固体(17.6 mg、51%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 9.75 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.70 (2H, t, J 6.0 Hz); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s)。

40

APCI-MS m/z: 507 [MH⁺].

【 0 1 3 8 】

c) 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

無水イソプロパノール(30 ml)中の5 - アセチル - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(中間体の実施例 9 b、180 mg、0.35 mmol)およびアルミニウムトリ - sec - ブトキシド(0.2 mg、0.79 mmol)の混

50

合液を、窒素雰囲気下に 85 で 48 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、水 (0.2 ml) を加えて、次いで、混合液を真空で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物を白色の固体 (134 mg、74%) として得た。

^1H NMR (CDCl_3): 10.01 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.84 (1H, d, J 1.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.9 Hz); 5.03 (1H, dd, J 10.9 1.6 Hz); 4.67 (2H, q, J 6.3 Hz); 3.02 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (1H, t, J 3.9 Hz); 1.58 (3H, dd, J 6.4 2.6 Hz)。

APCI-MS m/z : 509.2 [MH^+]。

【0139】

中間体の実施例 10

5 - (クロロメチル) - 6 - メチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

表題化合物を、中間体の実施例 9c について記述されたものと類似の手順を用いて製造した。

【0140】

b) 5 - (クロロメチル) - 6 - メチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 10a) を塩化チオニルと処理して、表題化合物を得た。

【0141】

実施例 23

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - [(メチルスルホニル)メチル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DMSO (2 ml) 中の 5 - (クロロメチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (中間体の実施例 10、103 mg、0.192 mmol) およびメタンスルフィン酸ナトリウム (29.5 mg、0.288 mmol) の混合液を、アルゴン下に 50 で終夜加熱した。混合液を分取 HPLC により精製して、表題化合物を白色の固体 (18 mg、16%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, dmsO): 9.89 (1H, t, J=6.0 Hz); 8.47 (1H, s); 7.91 (3H, t, J=7.7 Hz); 7.82 (3H, t, J=8.2 Hz); 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J=8.3 Hz); 4.60 (4H, m); 3.57 (3H, s); 3.04 (3H, s); 2.80 (1H, m); 2.08 (3H, s); 1.09 (2H, m); 1.01 (2H, m);

APCI-MS m/z : 583.3 [MH^+]。

【0142】

実施例 24

5 - (1 - シアノエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

ジクロロメタン (2.5 ml) 中の 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]

- 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(中間体の実施例 9、71 mg、0.03 mmol)の溶液に、塩化チオニル(0.5 ml、6.9 mmol)をアルゴン雰囲気下に加えた。環境温度で2時間の攪拌後に、溶媒を真空で除去した。最後の痕跡の塩化チオニルを、トルエンとの共沸蒸発により除去した。残渣を無水のN,N - ジメチルホルムアミド(2 ml)の中に溶解して、シアン酸カリウム(113 mg、1.8 mmol)を加えた。55 で20分攪拌後に、反応混合液を水で希釈して、さらに分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色の固体(59.8 mg、82%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.88 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.71 (1H, d, J 6.7 Hz); 7.88 (3H, d, J 8.3 Hz); 7.84 (3H, d, J 7.9 Hz); 7.77 (1H, mult); 7.52 (3H, d, J 8.3 Hz); 7.49 (3H, s); 7.43 (2H, t, J 9.3 Hz); 4.68 (2H, mult); 3.95 (1H, q, J 7.3 Hz); 3.02 (3H, s); 2.16 (3H, d, J 3.0 Hz); 1.73 (3H, dd, J 7.3, 2.9 Hz)。

APCI-MS m/z: 518.1 [MH^+]。

【0143】

実施例 25

3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸エチル

a) (2E) - 3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}アクリル酸エチル

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(中間体の実施例 7)から出発して、実施例 13bで記述された手順にしたがって、表題化合物を製造した。

APCI-MS m/z: 589.6 [MH^+]。

【0144】

b) 3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸エチル

(2E) - 3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}アクリル酸エチル(実施例 25a、157.6 mg、0.27 mmol)、エタノール(10 ml)中の炭素上の5%パラジウム(15.6 mg)および酢酸エチル(10 ml)の混合液を水素雰囲気下に6時間激しく攪拌した。混合液をセライトを通してろ過し、ろ液を蒸発乾固して、残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色の固体(132.3 mg、82%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.01 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.54 (1H, s); 7.82 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.79 (1H, s); 7.74 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.49 (3H, d, J 8.1 Hz); 7.41 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.67 (2H, mult); 4.16 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.89 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.62 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.42 (1H, mult); 2.08 (3H, s); 1.33 (2H, mult); 1.28 (3H, t, J 7.2 Hz); 1.01 (2H, mult)。

APCI-MS m/z: 591.6 [MH^+]。

【0145】

実施例 26

3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸

3 - {5 - ({[4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル}プロパン酸エチル(実施例 25、108.8 mg、0.18 mmol); メタ

ノール(1 ml)、THF(1 ml)、水(0.5 ml)および2 M水酸化ナトリウム溶液(0.2 ml、0.4 mmol)の混合液を、環境温度で20分攪拌した。溶液を酢酸で酸性化し、水で希釈して、分取HPLCにより精製して、表題化合物を白色の固体(88.1 mg、87%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.10 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.58 (1H, s); 7.82 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.80 (1H, s); 7.74 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.49 (3H, d, J 8.1 Hz); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.67 (2H, mult); 2.91 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.70 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.42 (1H, mult); 2.09 (3H, s); 1.32 (2H, mult); 1.00 (2H, mult)。

APCI-MS m/z : 563.6 [MH^+]。

【0146】

ヒトの好中球エラスターゼ消滅のFRETアッセイ

アッセイは、血清(Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841)から精製されたヒトの好中球エラスターゼ(HNE)を使用する。HNEを、30%グリセロール添加の50 mM酢酸ナトリウム(NaOAc)、200 mM塩化ナトリウム(NaCl)、pH 5.5の中に-20℃で保存した。使用されたプロテアーゼ基質は、Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)であった。基質を、ジメチルスルホキシド(DMSO)の中に-20℃で保存した。アッセイの添加は以下の通りであった：試験化合物および対照を、黒色の96穴平底プレート(Greiner 655076)に、100% DMSOの中で1 μL に引き続いて0.01% Triton[登録商標]X-100界面活性剤添加のアッセイ緩衝液の中で30 μL HNEで加えた。アッセイ緩衝液の成分は：100 mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS)(pH 7.5)および500 mM NaCl であった。酵素および化合物を室温で15分間インキュベートした。次いで、アッセイ緩衝液中の基質30 μL を加えた。アッセイを室温で30分間インキュベートした。インキュベーションの間のHNE酵素および基質の濃度は、それぞれ、1.7 nMおよび100 μM であった。次いで、アッセイを、60 μL の停止溶液(140 mM酢酸、200 mMモノクロロ酢酸ナトリウム、60 mM酢酸ナトリウム、pH 4.3)を加えることにより停止した。蛍光をWallac 1420 Victor 2機器の上で、励起380 nm、発光460 nm：の設定で測定した。IC₅₀値を、205モデルを用いるXlfit曲線調整を使用して決定した。

【0147】

上のスクリーニングの中で試験するとき、実施例の化合物は、30 μM (マイクロモル)以下のヒトの好中球エラスターゼ活性の阻害についてのIC₅₀値を得て、本発明の化合物が有用な治療的性質を所有すると期待される。試料の結果を以下の表に示している。

【0148】

【表1】

下記実施例の化合物	ヒトの好中球エラスターゼの阻害 IC ₅₀ (マイクロモル、 μM)
実施例 4	0.031
実施例 6	0.045
実施例 7	0.048
実施例 20	0.023
実施例 23	0.061

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004043924 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 May 2004 (27.05.2004)	1-15

A	WO 2005021509 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 March 2005 (10.03.2005)	1-15

A	WO 2004020410 A2 (BAYER HEALTHCARE AG), 11 March 2004 (11.03.2004)	1-15

A	EP 1357111 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 29 October 2003 (29.10.2003)	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2006

Date of mailing of the international search report

21-06-2006

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/MP

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000327

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2005026123 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) --	1-15
P, A	WO 2005026124 A1 (ASTRAZENECA AB), 24 March 2005 (24.03.2005) -- -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2006/000327
--

International patent classification (IPC)

C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **YGULBUQCSY**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000327

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-15 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000327

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000327

WO	2004043924	A1	27/05/2004	AU	2003276802	A	00/00/0000
				BR	0316081	A	27/09/2005
				CA	2504766	A	27/05/2004
				CN	1711243	A	21/12/2005
				EP	1562902	A,B	17/08/2005
				JP	2006513261	T	20/04/2006
				MX	PA05004818	A	22/07/2005
				NO	20052818	A	11/07/2005
				RU	2005113168	A	20/01/2006
				SE	0203348	D	00/00/0000
				US	20060035938	A	16/02/2006
				AU	2003210096	A	22/09/2003
				EP	1483813	A	08/12/2004
				JP	2005520328	T	07/07/2005
				SE	0300388	D	00/00/0000
				US	20050202679	A	15/09/2005
				SE	0302120	D	00/00/0000
<hr/>							
WO	2005021509	A1	10/03/2005	SE	0302323	D	00/00/0000
<hr/>							
WO	2004020410	A2	11/03/2004	AU	2003293356	A	19/03/2004
				CA	2496815	A	11/03/2004
				EP	1554246	A	20/07/2005
				GB	0219894	D	00/00/0000
				GB	0221143	D	00/00/0000
				JP	2006503820	T	02/02/2006
				US	20060100207	A	11/05/2006
<hr/>							
EP	1357111	A1	29/10/2003	BR	0116539	A	23/09/2003
				CA	2433158	A	11/07/2002
				US	6977266	B	20/12/2005
				US	20060052411	A	09/03/2006
				CN	1492856	A	28/04/2004
				WO	02053543	A	11/07/2002
<hr/>							
WO	2005026123	A1	24/03/2005	AU	2004272484	A	24/03/2005
				NO	20061660	A	11/04/2006
				SE	0302486	D	00/00/0000
<hr/>							
WO	2005026124	A1	24/03/2005	AU	2004272485	A	24/03/2005
				NO	20061700	A	18/04/2006
				SE	0302487	D	00/00/0000
<hr/>							

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

(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,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ペーター・ハンセン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 カロリナ・ラヴィッツ
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 ハンス・レン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 アントニオス・ニキティディス
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C055 AA06 AA09 BA03 BA05 BA06 BA42 CA03 CA58 CB02 CB09
CB16 DA01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC51 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC67 BC73 GA08 GA09 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA60 ZA68
ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC20