

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4769192号
(P4769192)

(45) 発行日 平成23年9月7日 (2011.9.7)

(24) 登録日 平成23年6月24日 (2011.6.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 295/20 (2006.01)

C O 7 D 295/20 C S P Z

C O 7 D 261/08 (2006.01)

C O 7 D 261/08

C O 7 D 263/32 (2006.01)

C O 7 D 263/32

C O 7 D 263/56 (2006.01)

C O 7 D 263/56

C O 7 D 267/10 (2006.01)

C O 7 D 267/10

請求項の数 2 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-536882 (P2006-536882)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月22日 (2004.10.22)
 (65) 公表番号 特表2007-509175 (P2007-509175A)
 (43) 公表日 平成19年4月12日 (2007.4.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/035282
 (87) 国際公開番号 W02005/040142
 (87) 国際公開日 平成17年5月6日 (2005.5.6)
 審査請求日 平成19年10月16日 (2007.10.16)
 (31) 優先権主張番号 60/514, 373
 (32) 優先日 平成15年10月24日 (2003.10.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500137976
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 07.ブリッジウォーター.コーポレート
 ドライブ55
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

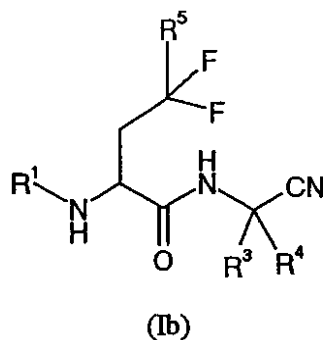
(54) 【発明の名称】 カテブシン阻害剤としての新規な化合物及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I b) :

【化 1】



[式中、

R¹は、R¹³C(O)-であり；

ここで R¹³は、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキル、及び八口置換 (C₁₋₆) アルキルであり；

ここで R^{13} は、 (C_{1-4}) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ置換 (C_{1-4}) アルキル、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 及び $-X^6C(O)R^{10}$ から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

X^6 は、結合又は (C_{1-2}) アルキレンであり；

R^9 は、存在する場合はいずれも独立して、H、 (C_{1-6}) アルキル又はハロ置換 (C_{1-6}) アルキルであり；

R^{10} は、 (C_{1-6}) アルキル又はハロ置換 (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 は、H、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、 (C_{6-12}) アリール (C_{0-6}) アルキル及びヘテロ (C_{5-13}) アリール (C_{0-6}) アルキルから成るグループから選択され、そして (C_{1-4}) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ置換 (C_{1-4}) アルキル、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 及び $-X^6C(O)R^{10}$ から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

R^4 は、H 又は (C_{1-6}) アルキルであり；

R^3 及び R^4 は、それらの双方が結合している炭素原子と一緒になって (C_{3-8}) シクロアルキレン又は (C_{3-8}) ヘテロシクロアルキレンを形成し；

R^5 は、 (C_{1-9}) アルキル又は (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルであり；

ここでアリールはフェニル又はナフチルであり、

ここでヘテロ (C_{5-13}) アリールは、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル又はトリアゾリルであり、

ここでヘテロシクロアルキルは、イミダゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル又は 1,4-オキサゼピニルである；

の構造を有する化合物、それらの個々のジアステレオマー又はジアステレオマー混合物；
或いは、式 (I b) の化合物、それらの個々のジアステレオマー又はジアステレオマー混合物の薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、 $R^{13}C(O)-$ (ここで R^{13} は、ヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキルである) であり；

R^3 が、H、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル又は (C_{1-6}) アルキルであって、これらは $-X^6OR^9$ (ここで X^6 は結合であり、そして R^9 は (C_{1-6}) アルキルである) で場合により置換されており；

R^4 は、H 又は (C_{1-6}) アルキルであり；そして

R^5 は、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルである、

請求項 1 に記載の式 (I b) の構造を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、システインプロテアーゼに関連する疾患、特に、カテプシン S、K 及び B の活性に関連する疾患を治療するための新規ジフルオロ誘導体の使用に関する。本発明は、又、そのような化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

システインプロテアーゼは、酵素の触媒部位にシステイン残基が存在することによって

10

20

30

40

50

特徴付けられる、ある種のペプチダーゼを表す。システインプロテアーゼは、タンパク質の正常な分解及びプロセッシングに関連している。しかしながら、例えば、発現の増加又は活性の増強の結果としてのシステインプロテアーゼの異常な活性は、病的な結末となり得る。これに関しては、ある種のシステインプロテアーゼが、関節炎、アテローム性動脈硬化、気腫、骨粗鬆症、筋ジストロフィー、炎症、腫瘍浸潤、糸球体腎炎、歯周病、異染性白質萎縮症及びその他を包含する、多くの病態に関連している。

【0003】

例えば、カテプシンSのようなカテプシン活性の増加は、例えば、若年性糖尿病、多発性硬化症、尋常性天疱瘡、甲状腺機能亢進症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、過敏性腸疾患、関節リウマチ及び橋本甲状腺炎を包含するがこれらには限定されない自己免疫障害、喘息を包含するがこれには限定されないアレルギー障害、及び臓器移植又は組織移植を包含するがこれには限定されない同種免疫応答のような、多くの疾患の病理及び/又は徴候の原因となっている。カテプシンSは、又、慢性閉塞性肺疾患（例えば、気腫）のような過剰なエラストリシス、細気管支炎、喘息及び気管支炎のような過剰な気管のエラストリシス、肺炎、及びブランク破裂及びアテロームのような心臓血管疾患を包含する障害に関係しているとも見られている。カテプシンSは、原線維形成に関係しているとされており、従って、カテプシンSの阻害剤は、全身性アミロイド症の治療に有効であろうと思われる。

【0004】

滑液における、例えば、カテプシンBの活性は、変形性関節症モデルにおいて有意に上昇する（F. Mehraban, Ann. Rheum. Dis. 1997; 56, 108 - 115）。同様に、カテプシンKは、滑液繊維芽細胞媒介コラーゲン分解における臨界的プロテアーゼである（W. - S. Hou et al., Am. J. Pathol. 2001, 159, 2167 - 2177）。それ故に、例えば、カテプシンB及びKの阻害は、例えば、変形性関節症のような変形性関節疾患の治療に有用な方法である。カテプシンKの阻害は、例えば、骨吸収の阻害の原因となる（G. B. Stroup et al., J. Bone Mineral Res. 2001, 16, 1739 - 1746）。カテプシンK阻害剤は、それ故に、骨粗鬆症の治療に有用である。

【0005】

カテプシンは、結合組織の分解、生理活性タンパク質の生成及び抗原プロセッシングに重要な役割を演じていることは周知である。それらは骨粗鬆症、筋ジストロフィー、気管支炎、気腫、ウイルス感染、癌転移及びアルツハイマー病及びハンチントン病のような神経変性疾患に関係しているとみなされている。最近、カテプシン阻害剤における関心の増加が、骨粗鬆症に対するカテプシンK又はカテプシンL、及び免疫調節に対するカテプシンSのような潜在的な治療標的と共に、生起している（W. Kim, K. Kang, Expert Opin. Ther. Pat. 2002, 12, 419 - 432）。カテプシンK又はBの活性の増加は、多くの疾患の病理及び/又は徴候の原因となる。従って、カテプシンプロテアーゼの活性を阻害する分子は、そのような疾患の治療における治療剤として有用である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の一つの態様において、カテプシンS、B及びKの酵素活性を阻害し、且つ、式I：

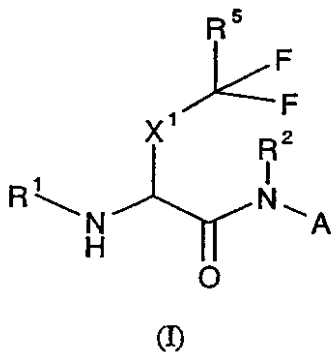
10

20

30

40

【化 1】

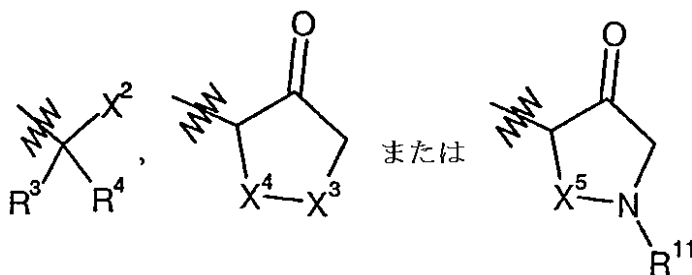


10

式中

A は下記式：

【化 2】



20

で表される基であり；

【0007】

 X^1 は、メチレン、エチレン又は結合であり；

X^2 は、 CN 、 CHO 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)C(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)C(O)R^{13}$ 、 $C(O)C(O)OR^{13}$ 又は $C(O)CH_2X^3R^{13}$ であり；

X^3 は、 O 、 $S(O)_n$ 、 CO 、 $CONH$ 、 $NHCO$ 、 $NHSO_2$ 及び SO_2NH から成るグループから選択され；

30

 X^4 は、 $CH(R^{12})$ 又は $CH(R^{12})-CH_2$ であり； X^5 は、メチレン、エチレン、プロピレン又は結合であり； X^6 は、結合又は (C_{1-2}) アルキレンであり；

【0008】

R^1 は、 H 、 $R^{13}C(O)-$ 、 $R^{13}S(O)_2-$ 、 $R^{13}OC(O)-$ 、 $R^8R^7NC(O)-$ 、 $R^8R^7NS(O)_2-$ 、 $R^{13}S(O)_2NC(O)-$ 又は $R^{13}C(O)NS(O)_2-$ であり；又は、 R^1 は、 (C_{1-9}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、 (C_{6-12}) アリール (C_{0-6}) アルキル及びヘテロ (C_{5-13}) アリール (C_{0-6}) アルキルから成るグループから選択され、それらの各々は、 (C_{1-4}) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ-置換 (C_{1-4}) アルキル、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 及び $-X^6C(O)R^{10}$ から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

40

R^2 は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、 (C_{6-12}) アリール (C_{0-6}) アルキル又はヘテロ (C_{5-12}) アリール (C_{0-6}) アルキルから成るグループから選択され；

R^3 は、 H 、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、 (C_{6-12}) アリール (C_{0-6}) アルキル、又はヘテロ (C_{5-13}) アリール (C_{0-6}) アルキルから成るグループから選択され、そ

50

れらは (C₁₋₄) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ - 置換 (C₁₋₄) アルキル、- X⁶NR⁹R⁹、- X⁶OR⁹、- X⁶SR⁹、- X⁶C(O)NR⁹R⁹、- X⁶OC(O)NR⁹R⁹、- X⁶C(O)OR⁹、- X⁶NC(O)OR⁹、- X⁶S(O)R¹⁰、- X⁶S(O)₂R¹⁰及び - X⁶C(O)R¹⁰から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換される；

【0009】

R⁴は、H又は(C₁₋₆) アルキルであり；又は、R³及びR⁴は、R³及びR⁴の両者に接続している炭素原子と共に、(C₃₋₈) シクロアルキレン又は(C₃₋₈) ヘテロシクロアルキレンを形成し；

R⁵は、H、Fであり、又はR⁵は、(C₁₋₉) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキルであり、それらの各々は、(C₁₋₄) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ - 置換 (C₁₋₄) アルキル、- X⁶NR⁹R⁹、- X⁶OR⁹、- X⁶SR⁹、- X⁶C(O)NR⁹R⁹、- X⁶OC(O)NR⁹R⁹、- X⁶C(O)OR⁹、- X⁶NC(O)OR⁹、- X⁶S(O)R¹⁰、- X⁶S(O)₂R¹⁰及び - X⁶C(O)R¹⁰から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

R⁶は、(C₆₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール及びハロ - 置換 (C₁₋₆) アルキルであり、ここで、R⁶は、(C₁₋₉) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ - 置換 (C₁₋₆) アルキル、- X⁶NR⁹R⁹、- X⁶OR⁹、- X⁶SR⁹、- X⁶C(O)NR⁹R⁹、- X⁶OC(O)NR⁹R⁹、- X⁶C(O)OR⁹、- X⁶NC(O)OR⁹、- X⁶S(O)R¹⁰、- X⁶S(O)₂R¹⁰及び - X⁶C(O)R¹⁰から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

【0010】

R⁷は、H、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキル及びハロ置換 (C₁₋₆) アルキルであり、ここで、R⁷は、(C₁₋₄) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ - 置換 (C₁₋₄) アルキル、- X⁶NR⁹R⁹、- X⁶OR⁹、- X⁶SR⁹、- X⁶C(O)NR⁹R⁹、- X⁶OC(O)NR⁹R⁹、- X⁶C(O)OR⁹、- X⁶NC(O)OR⁹、- X⁶S(O)R¹⁰、- X⁶S(O)₂R¹⁰及び - X⁶C(O)R¹⁰から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場合により置換され；

R⁸は、H、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル及びヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキルから成るグループから選択され；又は、R⁷及びR⁸は、結合した原子と共に、(C₃₋₈) シクロアルキレン又は(C₃₋₈) ヘテロシクロアルキレンを形成し；

R⁹は、存在する場合はいずれも独立して、水素、(C₁₋₆) アルキル又はハロ - 置換 (C₁₋₆) アルキルであり；

【0011】

R¹⁰は、(C₁₋₆) アルキル又はハロ - 置換 (C₁₋₆) アルキルであり；

R¹¹は、水素、(C₁₋₉) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₂) シクロアルキル (C₀₋₆) アルキル、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキル、ヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (C₀₋₆) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₀₋₃) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) - ビシクロアリール (C₀₋₃) アルキル、- C(O)R¹³、- C(S)R¹³、- S(O)₂R¹³、- C(O)OR¹³、- C(O)N(R⁷)R⁸、- C(S)N(R⁷)R⁸及び - S(O)₂N(R⁷)R⁸から成るグループから選択され；

R¹²は、H、又はアミド、(C₆₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₅₋₁₂) アリール、ヘテロ (

10

20

30

40

50

C_{5-12}) シクロアルキル若しくはヒドロキシにより場合により置換された C_{1-6} アルキルであり；

【 0 0 1 2 】

R^{13} は、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{0-6}) アルキル、(C_{6-12}) アリール (C_{0-6}) アルキル、ヘテロ (C_{5-13}) アリール (C_{0-6}) アルキル及びハロ - 置換 (C_{1-6}) アルキルであり、ここで、 R^{13} は、(C_{1-4}) アルキル、シアノ、ハロ、ハロ - 置換 (C_{1-4}) アルキル、 $-X^6NR^9R^9$ 、 $-X^6OR^9$ 、 $-X^6SR^9$ 、 $-X^6C(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6OC(O)NR^9R^9$ 、 $-X^6C(O)OR^9$ 、 $-X^6NC(O)OR^9$ 、 $-X^6S(O)R^{10}$ 、 $-X^6S(O)_2R^{10}$ 及び $-X^6C(O)R^{10}$ から成るグループから独立して選択される 1 から 5 個の基で場

10

合により置換され；そして、
 n は、0 又は 1 若しくは 2 の整数である；

の構造を有する化合物、それらの対応する N - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物；並びに、式 (I a) のそのような化合物、それらの N - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば水和物）が提供される。

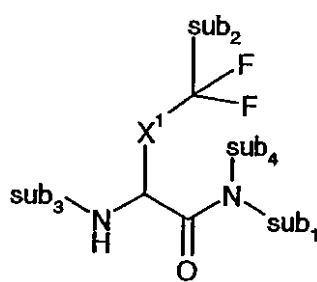
【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様において、発明の主題は式 I I、I I I、I V 又は V の骨格構造であり、ここで、 sub_1 から sub_8 は、一般的な置換基である。具体的な sub_1 から sub_8 の置換基は、本発明のこの態様の一部ではなく、そして、これらの位置で置換可能ないかなる化学基又はラジカル（以後「一般置換基」という）であってもよく、従来のいずれかの手段によって、又は将来開発されるいずれかの新技術によって可能となる置換も含まれる。従って、本出願の目的のためには、「一般置換基」は、請求項の要素又は請求項を限定するものとしての役割を持たず、それ自身新規で進歩性を有する、又は本発明の時点において未知なものであってもよい。

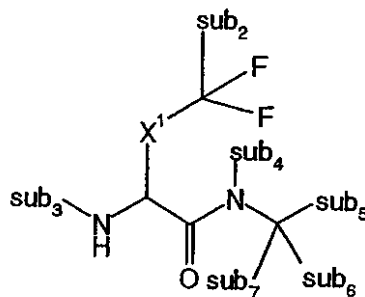
20

【 0 0 1 4 】

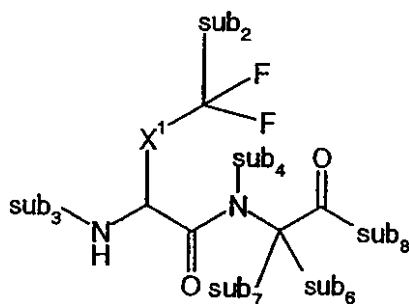
【化 3】



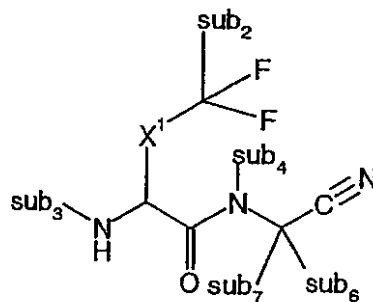
II



III



IV



V

【0015】

本発明の更に別の態様において、発明の主題として、 sub_1 から sub_8 において、公知の置換基を有する式II、III、IV又はVの骨格構造が包含される。本出願の目的のためには、「公知の置換基」は、本発明の時点において、当業者が、以下に指針として開示される具体的な置換反応を用いることにより、本発明の実施において、過度な実験をすることなしに、 sub_1 から sub_8 において現実に置換するとみなされる化学基又はラジカルを意味する。

【0016】

本発明の更に別の態様において、本発明の主題として、式II、III、IV又はVの骨格構造、及び以下に開示される、 sub_1 から sub_8 における具体的な置換基が包含される。本発明において開示される具体的な置換基は、「特定置換基」と呼ばれる。本出願の目的のために、特定置換基は、請求項に列挙されていれば、請求項を限定する役割を有し、そして、それ自身により、又は骨格構造に含まれる他の置換基と共にその骨格構造と組み合わせて、特許性を付与することができる。

【0017】

定義：

特に断らない限り、本明細書及び請求項で使われる以下の用語は、本出願の目的のために定義され、以下の意味を有する。

化合物の「関連化学実体」とは、該化合物のN-オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護基置換誘導体、個々の異性体、異性体の混合物、又は薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を意味し、それらは、当業者により過度な実験なしで製造することができる。

【0018】

「アシル」は、 $H-CO-$ 又はアルキル- $CO-$ 基を意味し、ここで、アルキル基は本明細書に記載される通りである。

「アシルアミノ」は、アシルNH-基を意味し、ここで、アシルは本明細書に定義される通りである。

「アルコキシ」は、アルキル - O - 基を意味し、ここで、アルキル基は本明細書に記載される通りである。典型的なアルコキシ基としては、アリルオキシ、ジフルオロメトキシメトキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ及びヘプトキシが挙げられる。

「アルコシカルボニル」は、アルキル - O - C O - 基を意味し、ここで、アルキル基は本明細書に記載される通りである。典型的なアルコシカルボニル基としては、メトキシ - 及びエトシカルボニルが挙げられる。

【 0 0 1 9 】

単独で表される「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する、直鎖状の若しくは分枝鎖状の、飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する（例えば、(C₁₋₆) アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s e c - ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル、ビニル、アリル、1 - プロベニル、イソプロベニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチルアリル、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル等が挙げられる）。別の基と共に表されるアルキル（例えば、アリールアルキルの様な）は、示された原子数を有する、直鎖状の若しくは分枝鎖状の、飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味し、原子が示されていない場合は、結合を意味する（例えば、(C₆₋₁₂) アリール (C₀₋₆) アルキルとしては、フェニル、ベンジル、フェネチル、1 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル等が挙げられる）。アルキルが不飽和の脂肪族基を表す場合、その様な基は、該不飽和脂肪族基の炭素 - 炭素間の多重結合を介して、酸素、窒素又は硫黄原子と直接結合することはできないということは、当業者には理解されるであらう。

【 0 0 2 0 】

「アルキレン」は、特に断らない限り、直鎖状の若しくは分枝鎖状の、飽和又は不飽和の、示された数の炭素原子を有する脂肪族の二価の基を意味し、(C₁₋₂) アルキレンとしては、メチレン (- C H₂ -) 及びエチレン (- C H₂ C H₂ -) が挙げられる。アルキレンが不飽和脂肪族の二価の基を表す場合、その様な基は、該不飽和脂肪族の二価の基の炭素 - 炭素間の多重結合を介して、酸素、窒素又は硫黄原子と直接結合することはできないということは、当業者には理解されるであらう。

【 0 0 2 1 】

「アルキレンジオキシ」は、- O - アルキレン - O - 基を意味し、ここで、アルキレンは、上記で定義した通りである。典型的なアルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシが挙げられる。

「アルキルスルフィニル」は、アルキル - S O - 基を意味し、ここで、アルキル基は、既に記載した通りである。好ましいアルキルスルフィニル基は、アルキル基がC₁₋₄アルキルである場合である。

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S O₂ - 基を意味し、ここで、アルキル基は、既に記載した通りである。好ましいアルキルスルホニル基は、アルキル基がC₁₋₄アルキルである場合である。

「アルキルチオ」は、アルキル - S - 基を意味し、ここで、アルキル基は、既に記載した通りである。典型的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ及びヘプチルチオが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

「芳香族」は、構成原子が不飽和の環系を形成し、環系における全ての原子がs p²混成軌道を有し、電子の総数が4 n + 2 に等しい部分構造を意味する。

「アロイル」は、アリール - C O - 基を意味し、ここで、アリール基は、本明細書に記載した通りである。典型的なアロイル基としては、ベンゾイル、並びに1 - 及び2 - ナフトイルが挙げられる。

「アロイルアミノ」は、アロイル - N H - 基であり、ここで、アロイルは、既に定義された通りである。

【 0 0 2 3 】

10

20

30

40

50

基又は基の一部としての「アリール」は、(i) 場合により置換されているフェニル又はナフチルの様な、6 から 12 個の炭素原子を有する単環又は多環の芳香族炭素環部分構造；又は(ii) 場合により置換されている一部飽和した多環芳香族炭素環部分構造を意味し、ここで、アリール及びシクロアルキル又はシクロアルケニルは、縮合してテトラヒドロナフチル、インデニル又はインダニル環の様な環構造を形成する。特に定義された場合を除いて、アリール基は、1 つ又はそれ以上の、同一でも異なってもよいアリール基置換基で置換されてもよく、ここで、「アリール基置換基」としては、例えば、アシル、アシルアミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキレンジオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アロイル、アロイルアミノ、アリール、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルボキシ(又は酸生物同配体)、シアノ、シクロアルキル、ハロ、ヘテロアロイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアロイルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $-NY^3Y^4$ 、 $-CONY^3Y^4$ 、 $-SO^2NY^3Y^4$ 、 $-NY^3-C(=O)$ アルキル、 $-NY^3SO_2$ アルキル又は場合によりアリールで置換されるアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ又は $-NY^3Y^4$ (ここで、 Y^3 及び Y^4 は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり；又は $-NY^3Y^4$ 基は、環状アミンを形成してもよい)が挙げられる。典型的な、場合により置換されている(C_{6-12})アリールとしては、ビフェニル、プロモフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、ジメチルフェニル、エトキシカルボニルフェニル、フルオロフェニル、イソプロピルフェニル、メトキシフェニル、メチルフェニル、メチルスルホニルフェニル、ナフチル、ペンタフルオロフェニル、フェニル、トリフルオロメトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル等が挙げられるが、それらに限定されない。本出願において R^6 基に結合する置換基を定義するために使用される、場合により置換された(C_{6-12})アリールとしては、トリフルオロメトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、4-フルオロフェニル等が挙げられる。

【0024】

「アリールアルキルオキシ」は、アリールアルキル-O-基を意味し、ここで、アリールアルキル基は、既に記載された通りである。典型的なアリールアルキルオキシとしては、ベンジルオキシ及び1-又は2-ナフタレンメトキシが挙げられる。

「アリールアルキルオキシカルボニル」は、アリールアルキル-O-C(=O)-基を意味し、ここで、アリールアルキル基は、既に記載された通りである。典型的なアリールアルキルオキシカルボニルは、ベンジルオキシカルボニルである。

「アリールアルキルチオ」は、アリールアルキル-S-基を意味し、ここで、アリールアルキル基は、既に記載された通りである。典型的なアリールアルキルチオは、ベンジルチオである。

「アリールオキシ」は、アリール-O-基を意味し、ここで、アリール基は、既に記載された通りである。典型的なアリールオキシ基としては、フェノキシ及びナフトキシが挙げられ、それぞれ場合により置換される。

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(=O)-基を意味し、ここで、アリール基は、既に記載された通りである。典型的なアリールオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニル及びナフトキシカルボニルが挙げられる。

【0025】

「アリールスルフィニル」は、アリール-SO-基を意味し、ここで、アリール基は、既に記載された通りである。

「アリールスルホニル」は、アリール-SO₂-基を意味し、ここで、アリール基は、既に記載された通りである。

「アリールチオ」は、アリール-S-基を意味し、ここで、アリール基は、既に記載された通りである。典型的なアリールチオ基としては、フェニルチオ及びナフチルチオが挙

10

20

30

40

50

げられる。

【 0 0 2 6 】

「シクロアルキル」は、飽和の又は部分不飽和の、示された数の環構成炭素原子を含む単環、縮合二環又は橋かけ多環基、及びそれらのいずれかの炭素環ケトン、チオケトン又はイミノケトン誘導体をも意味する（例えば、 (C_{3-12}) シクロアルキルとしては、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、シクロヘキセニル、2, 5 - シクロヘキサジエニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン - 1 - イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2 - オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 1 - イル等が挙げられる）。シクロアルキルが不飽和の環状基を表す場合、その様な環は、炭素 - 炭素間の多重結合を介して、酸素、窒素又は硫黄原子と直接結合することはできないということは、当業者には理解されるであろう。

10

「シクロアルキレン」は、二価の、飽和又は部分不飽和の、示された数の環構成炭素原子を含む単環又は橋かけ多環基、及びそれらのいずれかの炭素環ケトン、チオケトン又はイミノケトン誘導体をも意味する。

【 0 0 2 7 】

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール - C(=O) - 基を意味し、ここで、ヘテロアリール基は、本明細書に記載した通りである。典型的なヘテロアロイル基としては、ピリジルカルボニルが挙げられる。

「ヘテロアロイルアミノ」は、ヘテロアロイル - NH - 基を意味し、ここで、ヘテロアロイル部分は、既に記載した通りである。

20

【 0 0 2 8 】

基として又は基の一部としての「ヘテロアリール」は、(i) 場合により置換された約 5 個から約 13 個の環構成員を有する芳香族の単環又は多環の有機部分構造を意味し、ここで、環構成員の 1 つ又はそれ以上は、炭素以外の元素（類）、例えば、窒素、酸素又は硫黄であり（その様な基の例としては、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリル基が挙げられ、それらは、特に定義された場合を除いて、上記のように定義された 1 つ又はそれ以上のアリール基置換基で場合により置換される）；(ii) 場合により置換された部分飽和の多環ヘテロ炭素環部分構造を意味し、ここで、ヘテロアリール及びシクロアルキル又はシクロアルケニル基は、共に縮合して環構造を形成する（その様な基の例としては、特に定義された場合を除いて、上記のように定義された 1 つ又はそれ以上の「アリール基置換基」で場合により置換されたピリダニル基が挙げられる）。場合により置換される基としては、特に定義された場合を除いて、上記のように定義された 1 つ又はそれ以上の「アリール基置換基」が挙げられる。 R^6 を定義するために本出願において使用される、場合により置換されたヘテロ (C_{5-13}) アリールとしては、ベンズオキサゾール - 2 - イル、5 - tert - ブチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル、3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - エチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル、5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - イル、5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル、5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル等が挙げられる。

30

40

50

【 0 0 2 9 】

「ヘテロアリーールアルキルオキシ」は、ヘテロアリーールアルキル - O - 基を意味し、ここで、ヘテロアリーールアルキル基は、既に記載した通りである。典型的なヘテロアリーールアルキルオキシ基としては、場合により置換されたピリジリメトキシが挙げられる。

「ヘテロアリーールオキシ」は、ヘテロアリーール - O - 基を意味し、ここで、ヘテロアリーール基は、既に記載した通りである。典型的なヘテロアリーールオキシ基としては、場合により置換されたピリジリオキシが挙げられる。

【 0 0 3 0 】

「ヘテロシクロアルキル」は、示された 1 つ又はそれ以上の環構成炭素原子が、 - N = 、 - NR - 、 - O - 又は - S - から選択されるヘテロ原子部分構造で置換された場合の、本出願で定義されるシクロアルキルを意味する。ここで、R は、水素、(C₁₋₆) アルキル、保護基であり、又は環構成窒素の結合点の役割を有する自由原子価、及びそれらのいずれかの炭素環ケトン、チオケトン又はイミノケトン誘導体をも表す（例えば、用語ヘテロ(C₅₋₁₂)シクロアルキルとしては、イミダゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジリル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル等が挙げられる）。好適な保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル等が挙げられる。非保護及び保護誘導体の両者は、本発明の範囲内である。

「ヘテロシクロアルキレン」は、示された 1 つ又はそれ以上の環構成炭素原子が、 - N = 、 - NR - 、 - O - 、 - S - 又は - S(O)₂ - から選択されるヘテロ原子部分構造で置換された場合の、本出願で定義されるシクロアルキレンを意味し、ここで、R は水素、(C₁₋₆) アルキル又は保護基である。

【 0 0 3 1 】

本開示において使用される「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序、又はそれらの原子の空間的配置において異なる、本発明の化合物を意味する。原子の空間的配置の異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、そして、互いに重ね合わすことのできない鏡像体である立体異性体は、「エナンチオマー」又は時には「光学異性体」と呼ばれる。4 つの同一でない置換基に対して結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。1 つのキラル中心を有する化合物は、2 つの正反対の対掌性を示すエナンチオマーの形態を有する。「ラセミ混合物」は、両者のエナンチオマーを 1 : 1 の比率で含む。しかしながら、本出願の用語においては、両者のエナンチオマーが存在する場合は、それらの比率に関係なくラセミ混合物という用語が使われる。1 超のキラル中心を有する化合物は、2ⁿ⁻¹ のエナンチオマー対を有し、ここで n はキラル中心の数である。1 超のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又はジアステレオマーの混合物として存在することができ、「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる。キラル中心が 1 つ存在する場合、立体異性体は、このキラル中心の絶対配位により特徴付けられる。絶対配位は、キラル中心に結合した置換基の空間的配置をいう。エナンチオマーは、キラル中心の絶対配位により特徴付けられ、Cahn、Ingold 及び Prelog の R - 及び S - 配列規則により記載される。立体化学命名法の取り決め、立体化学決定の方法及び立体異性体の分離は、当業者に公知である（例えば、Advanced Organic Chemistry, 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992 を参照）。本発明の化合物を記載するため、本開示において使用される名称及び説明図は、全ての可能性のある立体異性体を包含するということが理解される。従って、例えば、[モルホリン - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミドという名称は、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド及びモルホリン - 4 - カルボン酸 { (R) - 1 - [(R) - 1 - (3

10

20

30

40

50

- シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド、並びにそれらのラセミ体又はいかなる混合物をも含むことを意味する]。

【 0 0 3 2 】

「 N - オキシド誘導体 」は、窒素が酸化状態 (即ち、 N - O) であり、そして所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の誘導体を意味する。

「 薬学的に許容される 」とは、一般に安全で非毒性であり、そして生物学的に又はそれ以外でも好ましくないものではない、医薬組成物を製造するために有益であることを意味し、獣医学的使用並びにヒトに対する薬学的使用に許容されることも含まれる。

【 0 0 3 3 】

「 薬学的に許容される塩 」とは、上記で定義されたように薬学的に許容される、所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。その様な塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸 ; 又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メチルスルホン酸、エタンスルホン酸、1 , 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファスルホン酸、4 - メチルピシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、4 , 4 ' - メチレンビス (3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert - ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸で形成された酸付加塩が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

「 薬学的に許容される塩 」には、無機又は有機の塩基との反応可能な酸性プロトンが存在する場合、形成することができる塩基付加塩も又含まれる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミン等が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

「 プロドラッグ 」は、代謝の手段により生体内で本発明の化合物に変換可能な化合物を意味する。例えば、ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のエステルは、生体内での加水分解により、親分子に転換し得る。一方、カルボキシ基を含む本発明の化合物のエステルは、生体内での加水分解により、親分子に転換し得る。ヒドロキシル基を有する本発明の化合物の好適なエステルは、例えば、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、琥珀酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メチルスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル及びキナ酸エステルである。カルボキシル基を有する本発明の化合物の好適なエステルとしては、例えば、F . J . L e i n w e b e r , D r u g M e t a b . R e s . , 1 9 8 7 , 1 8 , p 3 7 9 に記載されたものがある。ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のエステルの特に有用な部類は、B u n d g a a r d e t a l . , J . M e d . C h e m , 1 9 8 9 , 3 2 , p 2 5 0 3 - 2 5 0 7 に記載のものから選択される酸部分構造から形成することができ、そして、置換 (アミノメチル) - 安息香酸エステル、例えば、2 つのアルキル基が一体化してもよい、及び / 又は酸素原子若しくは場合により置換された窒素原子、例えばアルキル化窒素原子が介在するジアルキルアミノ - メチル安息香酸エステル、更に特には、(モルホリノ - メチル) 安息香酸エステル、例え

10

20

30

40

50

ば、3 - 又は 4 - (モルホリノメチル) - 安息香酸エステル及び (4 - アルキルピペラジン - 1 - イル) 安息香酸エステル、例えば、3 - 又は 4 - (4 - アルキルピペラジン - 1 - イル) 安息香酸エステル等のジアルキルアミノ - メチル安息香酸エステルが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

「保護誘導体」は、反応部位又は複数の反応部位が保護基でブロックされている本発明の化合物の誘導体を意味する。本発明の化合物の保護誘導体は、本発明の化合物の製造において有用であり、又はそれ自体活性なカテプシン S 阻害剤であり得る。好適な保護基の総合的なリストは、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed. John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

10

【 0 0 3 7 】

「治療的に有効な量」は、疾患を治療するために動物に投与された場合、疾患のそのような治療の効果に充分である量を意味する。

「治療」又は「治療する」は、本発明の化合物のいずれかの投与を意味し、以下を包含する：

- (1) 疾患にかかりやすいが、しかし未だに疾患の病理又は徴候を経験していない又は示していない動物における発症から、疾患を予防すること；
- (2) 疾患の病理又は徴候を経験している、又は示している動物における疾患を阻害すること (即ち、病理及び / 又は徴候の更なる発症を阻止すること) ；又は
- (3) 疾患の病理又は徴候を経験している、又は示している動物における疾患を改善すること (即ち、病理及び / 又は徴候を逆転させること) 。

20

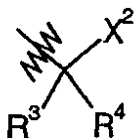
【 0 0 3 8 】

命名法：

本発明の化合物及び本発明の化合物の製造において使用されるその中間体並びに出発物質は、命名法の IUPAC の規則に準拠して命名され、この際、特性基は、酸類、エステル類、アミド類等の様な順序で、主官能基として言及する優先性が低下する。もう一つの方法として、化合物は、Auto Nom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.) によっても命名される。[例えば、式 (I) の化合物で、式中、 R^1 はモルホリン - 4 - カルボニルであり； X^1 はメチレンであり； R^5 はメチルであり； R^2 は H であり；そして A は、

30

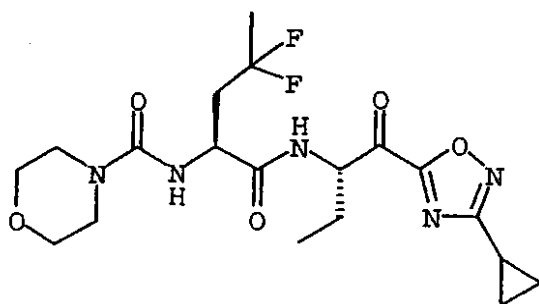
【 化 4 】



であり、ここで、 R^3 はエチルであり、 R^4 は H であり；そして X^2 は $C(O)R^6$ であり、ここで、 R^6 は、3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルである化合物は、即ち以下の構造：

40

【 化 5 】



50

を有する化合物は、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミドと命名される。

【 0 0 3 9 】

しかしながら、構造式と命名法による名称の両者によって言及される特別の化合物においては、構造式と命名法による名称が一致しない場合、構造式の方が命名法による名称より優先されると理解される。

【 0 0 4 0 】

本発明を特徴付ける種々の新規性の特徴は、本開示の一部を形成する付属の請求項において、特殊性を伴って指摘される。本発明、その作用する利点、その利用により達成される具体的な目的をよりよく理解するために、本発明の好ましい実施態様が説明され記載されている以下の記載を参照する必要がある。

10

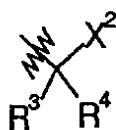
【 0 0 4 1 】

上記の式 (I) に関して、特別のグループ分けは以下の通りである。

X^1 は、特にメチレンを表すことができる。

A は、特に、

【 化 6 】



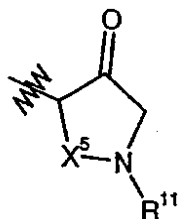
20

を表すことができ、式中、 R^3 は、H、 (C_{6-12}) アリール (C_{2-6}) アルキル又は場合により $-X^6OR^9$ で置換された (C_{1-6}) アルキルであり [ここで、 X^6 は結合であり、そして R^9 は (C_{1-6}) アルキルである] ; R^4 は、H又は (C_{1-6}) アルキルであり ; そして X^2 は、CHO、CN又は $C(O)R^6$ である [ここで、 R^6 は、 (C_{1-9}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{6-12}) アリール又はヘテロ (C_{5-13}) アリールで場合により置換されるヘテロ (C_{5-13}) アリールである] 。

【 0 0 4 2 】

A は、又、特に、

【 化 7 】



30

を表すことができ、式中、 X^5 はプロピレンであり、そして R^{11} は $-C(O)OR^{13}$ 又は $-S(O)_2R^{13}$ であり、ここで、 R^{13} は、アルキル又は (C_{6-12}) アリールである。

【 0 0 4 3 】

40

R^1 は、特に $R^{13}C(O)-$ を表すことができ、ここで、 R^{13} はヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキルである。

R^1 は、又、特に $R^{13}OC(O)-$ を表すことができ、ここで、 R^{13} は (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルである。

R^1 は、又、特に (C_{1-9}) アルキルを表すことができる。

R^1 は、又、特にヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキルを表すことができる。

R^2 は、特にHを表すことができる。

R^5 は、特にヘテロ (C_{1-9}) アルキルを表すことができる

R^5 は、又、特に (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルを表すことができる。

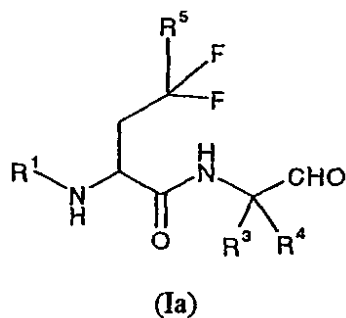
【 0 0 4 4 】

50

特別の属：

本発明の化合物の特別グループは、式 (I a)：

【化 8】



10

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記した通りである；

の化合物、それらの対応するN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物；並びに式 (I a) のそのような化合物、それらのN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護基誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば、水和物）である。

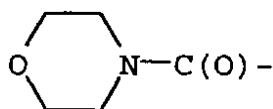
【0045】

R^1 が、 $R^{13}C(O)-$ であり、そして R^{13} がヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキルである式 (I a) の化合物は一例である。

20

R^1 が以下の基：

【化 9】



である式 (I a) の化合物は、特別な例である。

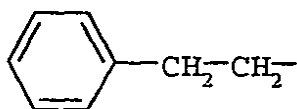
【0046】

R^3 が、H、(C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル又は (C_{1-6}) アルキルである式 (I a) の化合物は一例である。

30

R^3 が、H、以下の基：

【化 10】



又は $CH_3-CH_2-CH_2$ である式 (I a) の化合物は、特別な例である。

【0047】

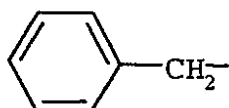
R^4 が、H又はメチルである式 (I a) の化合物は、一例である。

R^5 が、(C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルである式 (I a) の化合物は、一例である。

40

R^5 が以下の基：

【化 11】



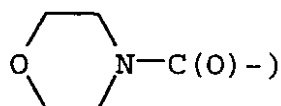
を表す式 (I a) の化合物は、特別な例である。

【0048】

本発明の化合物の特別なグループは、 R^1 が、 $R^{13}C(O)-$ （特に以下の基：

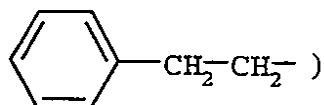
50

【化 1 2】



であり； R^3 が、H、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル（特に以下の基：

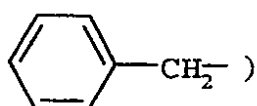
【化 1 3】



10

又は (C_{1-6}) アルキル（特に、 $CH_3-CH_2-CH_2-$ ）であり； R^4 が、H又はメチルであり；そして R^5 が (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル（特に以下の基：

【化 1 4】



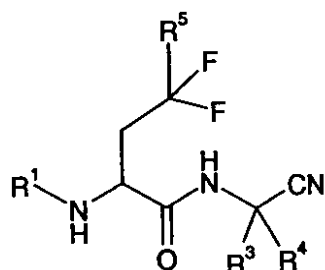
である；式（I a）の化合物である。

【0049】

20

本発明の化合物の更に特別なグループは式（I b）：

【化 1 5】



(Ib)

30

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上記した通りである；

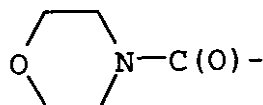
の化合物、対応するそれらのN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物；並びに、式（I b）のそのような化合物、それらのN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば、水和物）である。

【0050】

R^1 が $R^{13}C(O)$ であり、そして R^{13} がヘテロ (C_{5-12}) シクロアルキルである式（I b）の化合物は、一例である。 R^1 が以下の基：

【化 1 6】

40

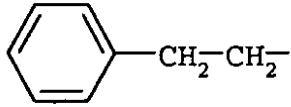


である式（I b）の化合物は、特別な例である。

【0051】

R^3 がH、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル又は (C_{1-6}) アルキルである式（I b）の化合物は一例である。 R^3 が、H、以下の基：

【化 1 7】



又は $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ である式 (I b) の化合物は、特別な例である。

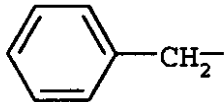
【0052】

R^4 が、H 又はメチルである式 (I b) の化合物は、一例である。

R^5 が、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルである式 (I b) の化合物は、一例である。 R^5 が以下の基：

10

【化 1 8】

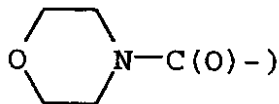


を表す式 (I b) の化合物は、特別な例である。

【0053】

本発明の化合物の特別なグループは、 R^1 が、 $\text{R}^{13} \text{C}(\text{O}) -$ (特に以下の基：

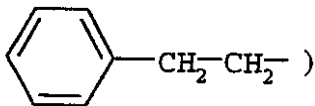
【化 1 9】



20

であり； R^3 が、H、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル (特に以下の基：

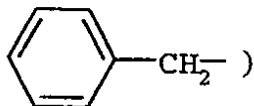
【化 2 0】



又は (C_{1-6}) アルキル (特に、 $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$) であり； R^4 が、H 又はメチルであり、
そして R^5 が (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル (特に以下の基：

30

【化 2 1】



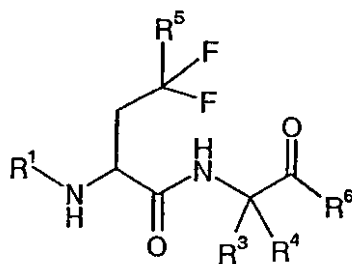
である；式 (I b) の化合物である。

【0054】

本発明の化合物の更に特別なグループは式 I c：

【化 2 2】

40



(Ic)

50

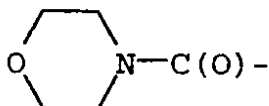
式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、上記した通りである；

の化合物、それらの対応するN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物；並びに、式(I c)のそのような化合物、それらのN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば、水和物）である。

【0055】

R^1 が、 $R^{13}C(O)-$ であり、そして R^{13} がヘテロ(C_{5-12})シクロアルキルである式(I c)の化合物は一例である。 R^1 が以下の基：

【化23】



10

である式(I c)の化合物は、特別な例である。

【0056】

R^3 が、 $-X^6OR^9$ [ここで、 X^6 は結合であり、そして R^9 は(C_{1-6})アルキルである]で場合により置換される(C_{1-6})アルキルである式(I c)の化合物は、一例である。 R^3 が、 CH_3-CH_2- 、 $CH_3-CH_2-CH_2-$ 又は CH_3-O-CH_2- である式(I c)の化合物は、特別な例である。

【0057】

R^4 がH又はメチルである式(I c)の化合物は、一例である。

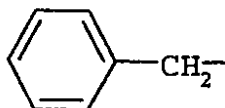
R^4 がHである式(I c)の化合物は、一例である。

【0058】

R^5 が、(C_{1-9})アルキル又は(C_{6-12})アリール(C_{1-6})アルキルである式(I c)の化合物は、一例である。

R^5 が、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 CH_3CH_2 、 CH_3 又は以下の基：

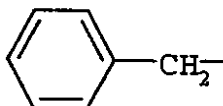
【化24】



30

を表す式(I c)の化合物は、特別な例である。 R^5 が以下の基：

【化25】



である式(I c)の化合物は、特別な例である。

【0059】

R^6 が、場合により(C_{1-9})アルキルで置換されたヘテロ(C_{5-13})アリール、(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{6-12})アリール又はヘテロ(C_{5-13})アリールである式(I c)の化合物は一例である。典型的な、場合により置換されたヘテロ(C_{5-13})アリール基としては、場合により置換されたベンズオキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル又はオキサゾリルが挙げられる。 R^6 が、ベンズオキサゾール - 2 - イル、5 - tert - ブチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル、3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - エチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - イル、5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル、

40

50

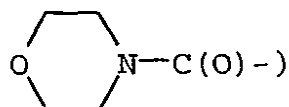
5 - (5 - メチル - チエン - 2 - イル) - オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル、5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル等である式 (I c) の化合物は、一例である。R⁶が、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イルである式 (I c) の化合物は、特別な例である。

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物の特別なグループは、R¹が、R¹³C (O) - (特に下記の基 :

【 化 2 6 】

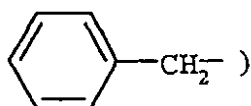
10



であり ; R³が、- X⁶OR⁹で場合により置換された (C₁₋₆) アルキル (特に、CH₃ - CH₂ - 、CH₃ - CH₂ - CH₂ - 又は CH₃ - O - CH₂ - であり) であり ; R⁴がHであり ; そして R⁵が、(C₁₋₉) アルキル又は (C₆₋₁₂) アリール (C₁₋₆) アルキル (特に以下の基 :

【 化 2 7 】

20



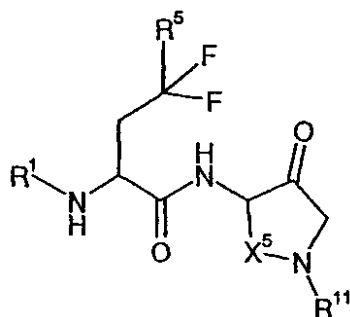
であり ; R⁶が、(C₁₋₉) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₅₋₁₂) シクロアルキル、(C₆₋₁₂) アリール又はヘテロ (C₅₋₁₃) アリールで場合により置換されたヘテロ (C₅₋₁₃) アリール (特に、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル及び 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル) である、式 (I c) の化合物である。

【 0 0 6 1 】

30

本発明の化合物の更に特別なグループは、式 (I d) :

【 化 2 8 】



40

(Id)

式中、R¹、R⁵、R¹¹及びX⁵は上記した通りである ;

の化合物、それらの対応するN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物 ; 並びに式 (I d) のそのような化合物、それらのN - オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物 (例えば、水和物) である。

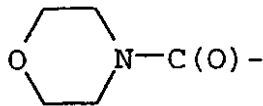
【 0 0 6 2 】

R¹がR¹³C (O) - であり、そしてR¹³がヘテロ (C₅₋₁₂) シクロアルキルである式

50

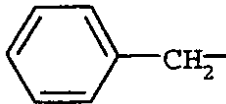
(I d) の化合物は一例である。 R^1 が以下の基 :

【化 2 9】



である式 (I d) の化合物は、特別な例である。 R^5 が、 (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキルである式 (I d) の化合物は一例である。 R^5 が 以下の基 :

【化 3 0】



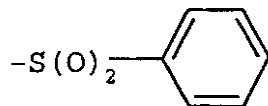
10

で表される式 (I d) の化合物は、特別な例である。

【0063】

R^{11} が $-C(O)OR^{13}$ 又は $-S(O)_2R^{13}$ であり、ここで、 R^{13} がアルキル又は (C_{6-12}) アリールである式 (I d) の化合物は、一例である。 R^{11} が $-C(O)OC(CH_3)_3$ 又は以下の基 :

【化 3 1】



20

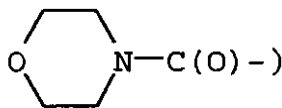
で表される式 (I d) の化合物は、特別な例である。

X^1 がプロピレンである式 (I d) の化合物は、一例である。

【0064】

本発明化合物の特別なグループは、式 (I d) の化合物であり、式中、 R^1 は $R^{13}C(O)-$ (特に、以下の基 :

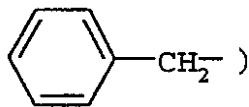
【化 3 2】



30

であり ; R^5 は (C_{6-12}) アリール (C_{1-6}) アルキル (特に、以下の基 :

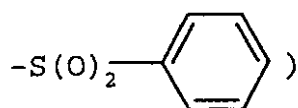
【化 3 3】



であり ; R^{11} は $-C(O)OR^{13}$ [特に、 $-C(O)OC(CH_3)_3$] 又は $-S(O)_2R^{13}$ (特に、以下の基 :

40

【化 3 4】



であり、そして X^1 はプロピレンである。

【0065】

本発明の特別な化合物としては、以下が挙げられる :

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 50

, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - { (S) - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル] - プロピルカルバモイル} - ヘキシル) - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - メチル - ヘキシル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (5 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { 3, 3 - ジフルオロ - 1 - [1 - (5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ヘキシル} - アミド;
【 0 0 6 6 】

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - { 1 - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - プロピルカルバモイル} - ヘキシル) - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (オキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 4 - フェニル - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - [(S) - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンゾオキサゾール - 2 - カルボニル) - ブチルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 1 - メトキシメチル - 2 - オキソ - エチルカルバモイル) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンゾオキサゾール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ブチルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル} - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シアノ - 3 - フェニル - プロピルカルバモイル) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモイル) - 3, 3

10

20

30

40

50

- ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((S) - 1 - ホルミル - 1 - メチル - ブチルカルバモイル) - 4 - フェニル - ブチル] - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - エチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド ;

【 0 0 6 7 】

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - t e r t - ブチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - [(S) - 1 - (5 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミド ;

[(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - カルバミン酸ベンジルエステル ;

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル アミノ) - ペンタン酸 シアノメチル - アミド ;

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - イソブチルアミノ - 5 - フェニル - ペンタン酸シアノメチル - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - オキソ - アゼパン - 4 - イルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド ;

(S) - 4 - { (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタノイルアミノ } - 3 - オキソ - アゼパン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - { (S) - 1 - [(5 - エチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル) - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド ;

【 0 0 6 8 】

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { (S) - 1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ブチル) - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { 1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ブチル) - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { (R) - 1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ブチル) - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンゾオキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド ;

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { (R) - 1 - [5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - プロピル

10

20

30

40

50

カルバモイル}-ヘキシル)-アミド；

モルホリン-4-カルボン酸((S)-3,3-ジフルオロ-1-{(S)-1-[5-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-オキサゾール-2-カルボニル]-プロピルカルバモイル}-ヘキシル)-アミド；及び、

それらの対応するN-オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物；並びに式(Ia)のそのような化合物、それらのN-オキシド、それらのプロドラッグ、それらの保護誘導体、それらの個々の異性体及び異性体混合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物(例えば、水和物)。

【0069】

薬理及び有用性：

本発明の化合物は、カテプシンSの阻害剤であり、そのようなものとして、カテプシンS活性が疾患の病理及び/又は徴候に寄与する疾患の治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、若年性糖尿病、多発性硬化症、尋常性天疱瘡、甲状腺機能亢進症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、過敏性腸疾患、関節リウマチ及び橋本甲状腺炎を包含するがこれらに限定されない自己免疫障害、喘息を包含するがこれに限定されないアレルギー障害、及び臓器移植又は組織移植を包含するがこれに限定されない同種免疫応答を治療するのに有用であろう。

【0070】

カテプシンSは、又、慢性閉塞性肺疾患(例えば、気腫)のような過剰なエラストリシス、細気管支炎、喘息及び気管支炎のような過剰な気管のエラストリシス、肺炎及びブランク破裂及びアテロームのような心臓血管疾患を包含する障害に関係しているとも見られている。カテプシンSは、原線維形成に関係しているとされ、従って、カテプシンSの阻害剤は、全身性アミロイド症の治療に有効であろう。

【0071】

本発明の化合物のシステインプロテアーゼ阻害活性は、当業者に知られた方法によって測定することができる。試験化合物によるプロテアーゼ活性及びその阻害を測定するための好適なインビトロアッセイは公知である。典型的には、アッセイは、ペプチドに基づく基質のプロテアーゼ誘発加水分解を測定する。プロテアーゼ阻害活性を測定するためのアッセイの詳細については、後に実施例31、32、33、34に説明する。

【0072】

本発明の化合物は、又は、カテプシンK及びBの阻害剤であり、そのようなものとして、カテプシンK及びB活性が疾患の病理及び/又は徴候に寄与している疾患の治療に有用である。例えば、本発明の化合物は、変形性関節症、骨粗鬆症又は、肺癌、白血病(B細胞及びT細胞、急性)、卵巣癌、肉腫、カポジ肉腫、大腸癌、リンパ節癌、脳腫瘍、乳癌、膵臓癌、前立腺癌又は皮膚癌のような癌の治療に有用であろう。

【0073】

投与及び医薬組成物：

一般的に、本発明の化合物は、単独で、或いは1つ又はそれ以上の治療剤との併用で、当業者に公知の、通常のそして許容されるいずれかの様式を経て、治療的に有効な量で投与されるであろう。治療的に有効な量は、対象の疾患の重症度、年齢及び相対的健康度、使用される化合物の力価及び別の因子に広範に依存して変化し得る。例えば、本発明の化合物の治療的に有効な量は、約1マイクログラム/kg体重($\mu\text{g}/\text{kg}$)/日から約60ミリグラム/kg体重(mg/kg)/日、典型的には、約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /日から約20 mg/kg /日までの範囲で変化し得る。それ故に、80kgのヒト患者に対する治療有効量は、約80 μg /日から約4.8g/日までの範囲、典型的には約80 μg /日から約1.6g/日までの範囲であり得る。一般的に、個人的な知識及び本願の開示に依存して行動する当業者は、与えられた疾患を治療するための本発明の化合物の治療の有効量を確定することはできるであろう。

【0074】

本発明の化合物は、以下の経路の一つによって医薬組成物として投与することができる

10

20

30

40

50

：経口、全身（例えば、経皮、鼻内又は坐薬により）又は非経口（例えば、筋肉内、静脈内又は皮下）。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、徐放剤、液剤、懸濁剤、エリキシル、エーロゾル又はその他の適切な組成物のいずれかの形態とすることができ、そして、一般的に、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤との組み合わせで本発明の化合物を含む。許容される賦形剤は非毒性であり、投与を助けるものであり、有効成分の治療的利点に悪影響を与えてはならない。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体のいずれでもよく、エーロゾルの場合には、当業者に一般的に入手可能なガス状賦形剤であり得る。

【0075】

固体の医薬賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、乳糖、ショ糖、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、石灰の粉末、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、その他を包含する。液体及び半固体の賦形剤は、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、及び石油、動物、植物又は合成品由来の油を包含する種々の油（例えば、落花生油、大豆油、ミネラルオイル、ゴマ油、その他）から選択することができる。好ましい液体の担体、特に注射用溶液は、水、生理食塩水、デキストロース水溶液及びグリコールを包含する。

【0076】

組成物中の本発明の化合物の量は、製剤の型、剤型の大きさ、賦形剤の種類及び薬学の当業者に公知のその他の因子に広範に依存して変化する。一般的に、与えられた疾患を治療するための本発明の化合物の組成物は、0.01質量%から10質量%、好ましくは0.3質量%から1質量%の有効成分及び残りの賦形剤又は複数の賦形剤を含むであろう。好ましくは、医薬組成物は、連続治療用に単一剤型で、又は、症状の緩和が特に必要なときには、任意な単一剤型で投与される。本発明の化合物を含有する代表的な医薬処方は、実施例35に記載されている。

【0077】

化学：

本発明の化合物の製造方法：

本発明の化合物は、本願により、又は従来使われてきた又は文献記載の方法を意味する公知の方法、例えば、R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989に記載の方法を適用することにより、製造することができる。

【0078】

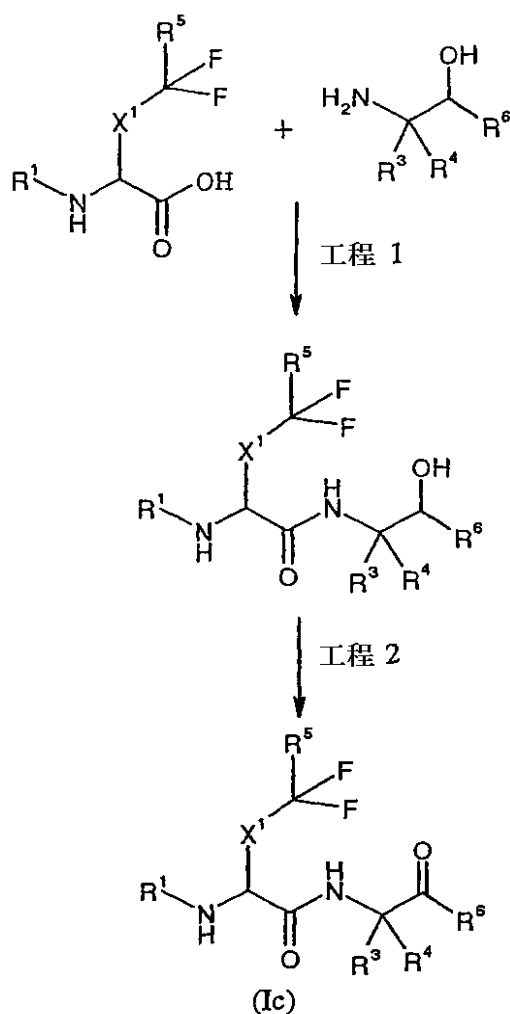
以下に記載される反応において、反応性を有する官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシル基は、それらが最終生成物に所望される場合は、反応中のそれらの無用の関与を避けるために保護する必要がある。標準的な実施方法（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* John Wiley and Sons, 1991を参照）に従って、従来の保護基を使用することができる。

【0079】

本発明の化合物は、反応スキーム1に従って進めることによって製造することができる：

【化 3 5】

反応スキーム 1



10

20

【0080】

ここで、 X^1 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、発明の開示において定義された通りである。このように、工程 1 において、酸は式のアミノ化合物と縮合して、 α -ヒドロキシアミドを与えることができる。この縮合反応は、適切なカップリング剤（例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート（PyBOP（登録商標））；1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩（EDCI）；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・ヘキサフルオロホスファート（HBTU）；1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）等）、及び場合により適切な触媒（例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート（HATU）等）及び非求核性塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等、又はそれらの好適な組み合わせ）を用いて、室温で行うことができ、そして反応を完結するのに2から10時間を要する。次いで、 α -ヒドロキシアミドは、第二工程において酸化され、式（Ic）の化合物を与える。この酸化反応は、Dess-Martinペルヨージナンを用いて、ジクロロメタンの様な不活性溶媒中で、約0 から約室温の温度で、都合よく行うことができる。

30

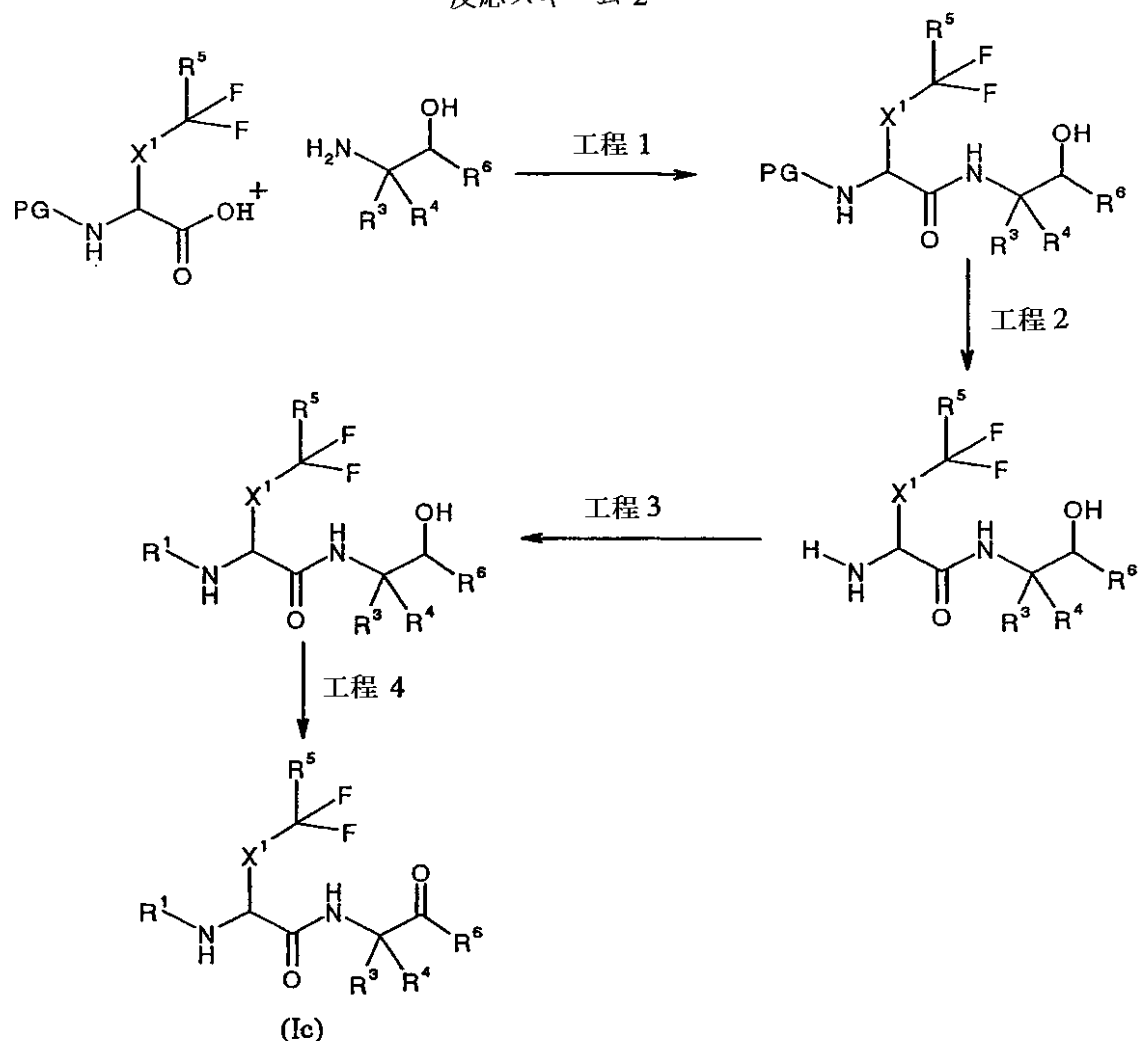
40

【0081】

もう1つの方法として、本発明の化合物は、反応スキーム 2 に従って進めることにより製造することができる：

【化 3 6】

反応スキーム 2



ここで、各 X¹、R¹、R³、R⁴、R⁵及び R⁶は、発明の開示において定義された通りであり、そして PG は、好適な保護基である。このように、工程 1 において、酸を、式のアミノ化合物と縮合させ、 α -ヒドロキシアミドを得ることができる。保護基の除去（工程 2）に続いて、R¹基の導入（工程 3）及び酸化（工程 4）により、式（Ic）の化合物を得る。

【実施例】

【0082】

本発明は、本発明に従う式（I）の化合物（実施例）及び中間体（参考例）の製造を説明する以下の実施例によって更に例証されるが、しかしそれらによって限定されるものではない。

【0083】

¹H 核磁気共鳴スペクトル（NMR）は、Varian Mercury - 300、Unity - 400、Unity Plus - 500 又は Inova - 500 機で記録した。核磁気共鳴スペクトル（NMR）において、ケミカルシフト（ δ ）は、テトラメチルシランと比較して ppm で表現される。略号は以下の意味を有する：s = 一重線；d = 二重線；t = 三重線；m = 多重線；q = 四重線；dd = 二重二重線；ddd = 二重の二重二重線。

高速液体クロマトグラフィ（HPLC）は、移動相としてヘプタン / THF / 1, 2 - ジクロロエタン混合物を用い、クロマジル 10 ミクロン、100 オングストロームシリカの入った、4.6 mm 内径 x 250 mm のカラムで測定した。

質量スペクトルは、Agilent 1100シリーズ、又はMICROMASS LCT-TOF MSで測定した。

薄層クロマトグラフィー (TLC) の R_F 値は、Merckのシリカプレートを用いて定量した。

【0084】

略語

CBZ : ベンジルオキシカルボニル

DAST : (ジエチルアミノ) 硫黄トリフルオリド

DCM : ジクロロメタン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DTT : ジチオトレイトール

EDCI : N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド・塩酸塩

EDTA : エチレンジアミンテトラ酢酸

EtOAc : 酢酸エチル

HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物

MeOH : メタノール

MES : 2 - モルホリノエタンスルホン酸

PyBOP : (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート

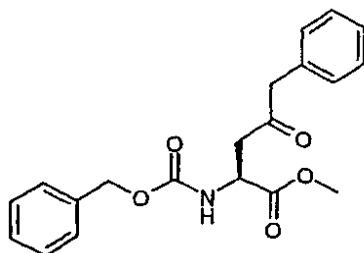
THF : テトラヒドロフラン

【0085】

〔参考例1〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル

【化37】



無水のTHF (3 mL) 中の、臭化銅 (I) (4.26 mmol、611.1 mg) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、乾燥THF (5 mL) 中の臭化リチウム (8.52 mmol、740 mg) 溶液を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。次いで、-78℃に冷却した。ベンジルマグネシウムクロリド (20質量% / THF、4.26 mmol、3.25 mL) 溶液を、次いで乾燥THF (7 mL) 中の(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - クロロカルボニル - プロピオン酸メチルエステル [Synth. Comm. 1993, 23 (18), 2511 - 2526を参照] (3.59 mmol) 溶液を加えた。混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、NH₄Cl飽和溶液 (50 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (30 mL) で2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (35 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 1で溶出して精製し、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - アミノ - 4 - オキソ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (1.07 g、84%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 7.4-7.17 (m, 10H), 5.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.7 (2xs, 5H), 3.24 (dd, J = 18.5, 4.4 Hz, 1H), 3.0 (dd, J = 18.2, 4

10

20

30

40

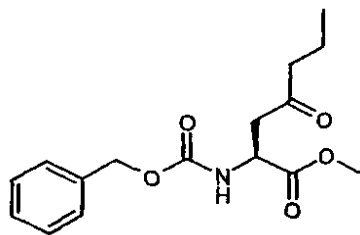
50

.1 Hz, 1H); LC/MS: 100% 378 (M+Na)。

【 0 0 8 6 】

〔参考例 2〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ヘプタン酸メチルエステル
【化 3 8】



10

ベンジルマグネシウムクロリドの代わりにプロピルマグネシウムクロリドを用いること以外は、参考例 1 と同様の手順により、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ヘプタン酸メチルエステルを製造した。

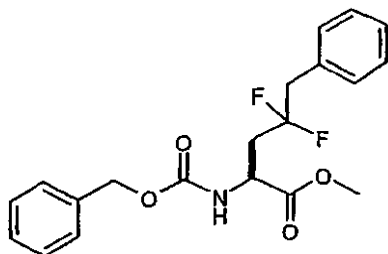
^1H NMR (CDCl_3): 7.35 (m, 5H), 5.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.2 (dd, $J = 18.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 18.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LC/MS: 330 (M+Na)。

【 0 0 8 7 】

〔参考例 3〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル

【化 3 9】



30

2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (3.310 g、9.31 mmol) 及び DAST (7 mL) の混合物を、室温で 3 日間撹拌した。混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、0.5 N の NaOH 溶液 (150 mL) を注意深く加えた。水層をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (110 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 4 その後 1 / 3 で溶出して精製し、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (1.797 g、51.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 7.3 (m, 10H), 5.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (t, $J = 16.5$ Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 97% 400 (M+Na)。

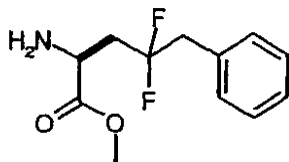
40

【 0 0 8 8 】

〔参考例 4〕

(S) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル・塩
酸塩

【化 4 0】



メタノール (120 mL) 中の (S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (7.806 g、20.68 mmol) 溶液及びジオキサン中の 4 M の HCl 溶液 (41.4 mmol、10, 3 mL) を、50 psi の条件下で、10 % の Pd / C (1.0 g) を用いて水素化した。8 時間後、10 % の Pd / C (1.0 g) を更に加えた。24 時間後、触媒をセライトパッドで濾過して除去した。そして、濾液を減圧下で濃縮した。得られた淡黄色の固体を最少量のメタノールに溶解し、エーテル (150 mL) に徐々に加えた。得られたスラリーを 30 分間熟成し、次いで濾過した。白色の固体を減圧下で乾燥し、(S) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル・塩酸塩 (4.950 g、85.5 %) を得た。

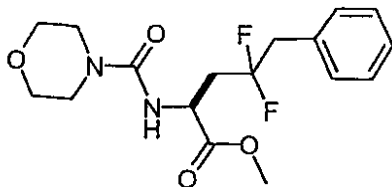
¹H NMR (DMSO-D₆): 8.6 (b, 3H), 7.3 (m, 5H), 4.26 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.3 (t, J = 17.5 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H); LC/MS: 100% 244 (M+1)。

【0089】

〔参考例 5〕

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル

【化 4 1】



乾燥ジクロロメタン (40 mL) 中の (S) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル・塩酸塩 (2.50 g、8.94 mmol) 及びジイソプロピルアミン (22.3 mmol、2.89 g) の混合物に、N₂雰囲気下で、モルホリンカルボニルクロリド (13.4 mmol、2.0 g) を滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮した。シリカゲル (110 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 1 その後 2 / 1 で溶出して精製し、(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (2.82 g、88.5 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 7.3 (m, 5H), 5.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13, 6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H)。LC/MS: 100% 357 (M+1)。

【0090】

〔参考例 6〕

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ - 5 - フェニル - ペンタン酸

【化 4 2】



MeOH / H₂O (2 / 1 体積比、40 mL) 中の、(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸メチルエステル (2.81 g、7.88 mmol) 溶液に、LiOH・1水和物 (662 mg、15.76 mmol) を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌し、次いで、水 (30 mL) で希釈した。メタノールを減圧下で除去した。6 NのHClでpHを1に調節し、そして水層をジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮し、(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸 (2.509 g、93%) を得た。

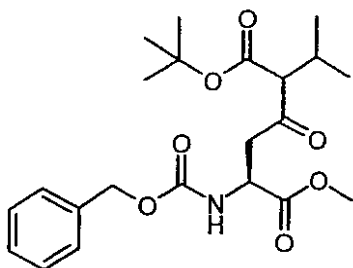
¹H NMR (CDCl₃): 8.2 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.3 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 94% 343 (MH⁺).

【0091】

[参考例 7]

(S) - 5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - ヘキサン二酸 1 - tert - ブチルエステル 6 - メチルエステル

【化 4 3】



- 78 に冷却した、乾燥THF (20 mL) 中のジイソプロピルアミン (3.53 g、34.88 mmol) 溶液に、N₂雰囲気下で、n - ブチルリチウム (2.5 M / ヘキサン、34.88 mmol、13.95 mL) 溶液を滴下した。混合物を - 78 で30分間攪拌し、次いで、THF (40 mL) 中の3 - メチル - 酪酸 tert - ブチルエステル (34.88 mmol、5.52 g) を加えた。混合物を - 78 で30分間攪拌し、次いで、乾燥THF (30 mL) 中の、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - クロロカルボニル - プロピオン酸メチル (Synth. Comm. 1993, 23 (18), 2511 - 2526 を参照) (16.6 mmol) 溶液を滴下した。 - 78 で更に2時間攪拌した後、反応液を1 N HCl (50 mL) でクエンチし、室温まで暖めた。1 NのNaOHでpHを3に調節し、THFを減圧下で除去した。有機層をEtOAc (2 × 60 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (90 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 3その後1 / 2で溶出して精製し、(S) - 5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - ヘキサン二酸 1 - tert - ブチルエステル 6 - メチルエステル (2.417 g、34.5%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 7.4 (m, 5H), 5.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.06 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.45 (2s, 9H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H);

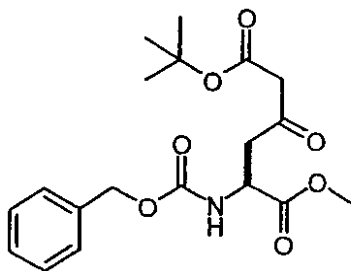
LC/MS: 100% 422 (M+1).

【0092】

〔参考例 8〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ヘキサン二酸 6 - tert - ブチルエステル 1 - メチルエステル

【化 4 4】



10

乾燥テトラヒドロフラン (17 mL) 中の N - C B Z - L - アスパラギン酸 1 - メチルエステル (1.00 g、3.55 mmol) 溶液に、カルボニルジイミダゾール (634.1 mg、3.91 mmol) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、マロン酸モノ tert - ブチルエステルマグネシウム塩 (1.339 g、3.91 mmol) (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18(1), 72-74 に従って製造した) を加えた。混合物を室温で更に 20 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を、エーテル (60 mL) 及び 0.5 N の HCl (60 mL) の間で分配した。有機層を NaHCO₃ 飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (35 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 1 で溶出して精製し、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ヘキサン二酸 6 - tert - ブチルエステル 1 - メチルエステル (1.17 g、87%) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 7.4 (m, 5H), 5.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (dd, J = 18.7, 4.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 18.5, 4.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H);

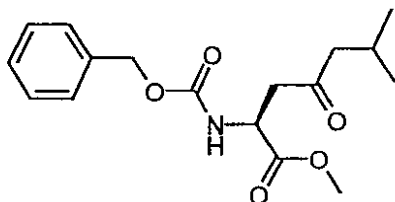
LC/MS: 93% 402 (M+Na).

【0093】

〔参考例 9〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - ヘプタン酸メチルエステル

【化 4 5】



40

トルエン (20 mL) 中の 5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - ヘキサン二酸 1 - tert - ブチルエステル 6 - メチルエステル (1.06 g、2.51 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (35.8 mg、0.19 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下で、6.5 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (35 g) を用い、EtOAc / ヘプタン = 1 / 4 で溶出して精製し、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - ヘプタン酸メチルエステル (727 mg、90%) を得た。

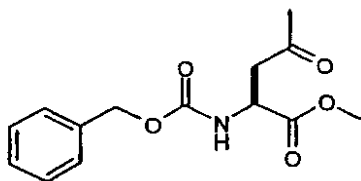
¹H NMR (CDCl₃): 7.4 (m, 5H), 5.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.2 (dd, J = 18.3, 4.4 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 18.2, 4.0 Hz, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS: 77% 322 (MH⁺).

50

【 0 0 9 4 】

〔 参考例 1 0 〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ペンタン酸メチルエステル
【 化 4 6 】



10

2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ヘキサン二酸 6 - t e r t - ブチル
エステル 1 - メチルエステルを使用する以外は、上記の参考例 9 と同様の手順により、(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ペンタン酸メチルエステルを
製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.4 (m, 5H), 5.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.23 (dd, $J = 18.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.0 (dd, $J = 18.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); LC/MS: >85% 280 (MH^+).

【 0 0 9 5 】

代替法

0 に冷却したエーテル (2 0 m L) 中のヨウ化銅 (I) 懸濁液に、 N_2 雰囲気下で、
メチルリチウム (1 . 6 M 溶液 / エーテル、2 1 . 3 m m o l 、 1 3 . 3 m L) を徐々に加
えた。混合物を 0 で 1 0 分間攪拌し、次いで、- 7 8 に冷却した。乾燥 T H F (1 2
m L) 中の (S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - クロロカルボニル - プロ
ピオン酸メチルエステル (3 . 5 5 m m o l) (S y n t h . C o m m 1 9 9 3 , 2 3
(1 8) , 2 5 1 1 - 2 5 2 6 を参照) の溶液を滴下した。混合物を - 7 8 で 3 0 分間
攪拌し、次いで、メタノール (2 m L) を加えてクエンチした。混合物を NH_4Cl 飽和
水溶液 (8 0 m L) に注ぎ、次いで、エーテル (2 x 4 0 m L) で抽出した。有機層を硫
酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (3 5 g) を
用い、E t O A c / ヘプタン = 1 / 1 で溶出して精製し、(S) - 2 - ベンジルオキシカル
ボニルアミノ - 4 - オキソ - ペンタン酸 メチルエステル (2 6 1 m g 、 2 6 %) を得
た。

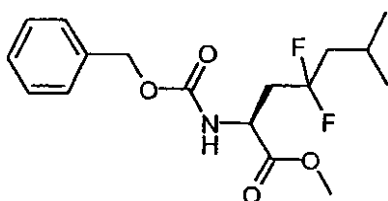
20

30

【 0 0 9 6 】

〔 参考例 1 1 〕

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - メチル - ヘプ
タン酸メチルエステル
【 化 4 7 】



40

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 6 - メチル - 4 - オキソ - ヘプタン酸
メチルエステル (9 1 5 m g 、 2 . 8 5 m m o l) 及び D A S T (3 m L 、 X S) の混合
物を 3 5 で 4 7 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、 NaHCO_3 飽和溶液 (1 5 0 m L) に注意深く加えた。水層をジクロロメタン (3 0 m L) で
抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲ
ル (3 5 g) を用い、E t O A c / ヘプタン = 1 / 4 で溶出して精製し、(S) - 2 - ベ
ンジルオキシカルボニルアミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 6 - メチル - ヘプタン酸メチルエ
ステル (1 5 6 m g 、 1 6 %) を得た。

50

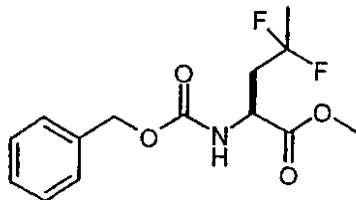
^1H NMR (CDCl_3): 7.4 (m, 5H), 5.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS: 98% 366 ($\text{M}+\text{Na}$).

【0097】

〔参考例12〕

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステル

【化48】



10

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-ペンタン酸メチルエステルを用いること以外は上記の参考例11と同様の手順により、(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステルを製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.4 (m, 5H), 5.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 18.8$ Hz, 3H); LC/MS: 94% 324 ($\text{M}+\text{Na}$).

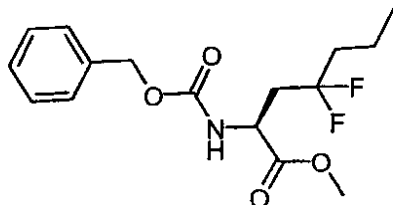
20

【0098】

〔参考例13〕

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチルエステル

【化49】



30

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-オキソ-ヘプタン酸メチルエステルを用いること以外は上記の参考例11と同様の手順により、(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチルエステルを製造した。

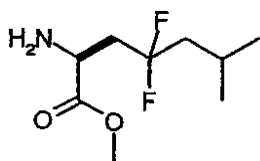
LC/MS: 96% 330 (MH^+), ($\text{M}+\text{Na}$): 354.

【0099】

〔参考例14〕

(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩

【化50】



40

メタノール(10 mL)中の(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル(333 mg、0.97 mmol)とジオキサン(4 mmol、1 mL)中の4 MのHClとの溶液を10% Pd/C(150 mg)上で、55 psiの条件下で水素化した。7時間後、更に10% Pd/C(20

50

0 mg)を加えて、水素化を再開した。5.5時間後、反応は進まなくなった。触媒を濾別し、次いで、濾液を減圧下で濃縮し、水素化条件下に置いた。6.5時間後、触媒を、セライトパッドを通した濾過で取り除き、濾液を減圧下で濃縮し、(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩を黄色の粘着性のある固体(240 mg、定量的)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.8 (b, 3H), 4.35 (b, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 0.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LC/MS: 90% 210 ($M+1$)。

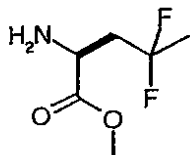
【0100】

〔参考例15〕

(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステル・塩酸塩

10

【化51】



(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステルを用いること以外は、上記の参考例14と同様の手順により、(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステル・塩酸塩を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.8 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.4-2.8 (m, 2H), 1.7 3 (t, $J = 18.9$ Hz, 3H);

20

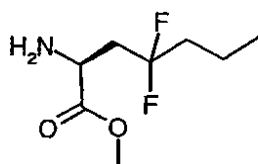
LC/MS: 100% 168 ($M+1$)。

【0101】

〔参考例16〕

(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩

【化52】



30

(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチルエステルを用いること以外は、参考例14と同様の手順により、(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩を製造した。

LC/MS: 100%; $m/z = 196$ (MH^+)。

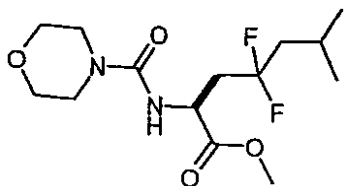
【0102】

〔参考例17〕

(S)-4,4-ジフルオロ-6-メチル-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステル

【化53】

40



乾燥ジクロロメタン(5 mL)中の(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩(238 mg、0.97 mmol)及びジイソプロピルアミン(2.42 mmol、313 mg)の混合物に、 N_2 雰囲気下で、モルホリンカルボニルクロリド(1.45 mmol、218 mg)を滴下した。混合物を室温で2

50

3時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン(25 mL)で希釈し、希HCl(30 mL)、次いでNaHCO₃飽和水溶液(30 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲル(12 g)を用い、EtOAc/ヘプタン=1/1その後2/1で溶出して精製し、(S)-4,4-ジフルオロ-6-メチル-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステル(206 mg、66%)を得た。

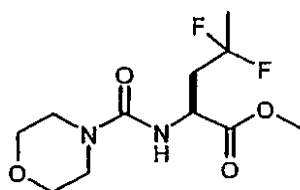
¹H NMR (CDCl₃): 5.2 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 13, 6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC/MS: 90% 345 (M+Na)。

【0103】

〔参考例18〕

(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸メチルエステル

【化54】



(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン酸メチルエステル・塩酸塩を用いること以外は、上記の参考例17と同様の手順により、(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸メチルエステルを製造した。

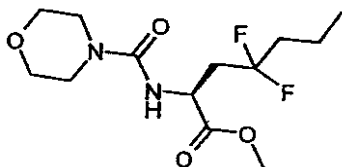
¹H NMR (CDCl₃): 5.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.37-2.55 (m, 2H), 1.67 (t, J = 18.7 Hz, 3H); LC/MS: 100% 303 (M+ Na)。

【0104】

〔参考例19〕

(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステル

【化55】



(S)-2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ヘプタン酸メチル・塩酸塩を用いること以外は、参考例17と同様の手順により、(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸メチルエステルを製造した。

LC/MS: 100%; m/z = 309 (MH⁺)。

【0105】

〔参考例20〕

(S)-4,4-ジフルオロ-6-メチル-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸

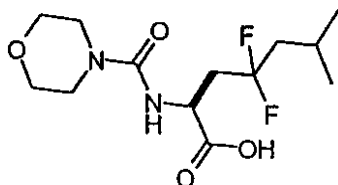
10

20

30

40

【化 5 6】



MeOH / H₂O (2 / 1 体積比、4 mL) 中のメチルエステル (205 mg、0.63 mmol) 溶液に、LiOH・一水和物 (80 mg、1.9 mmol) を加えた。混合物を室温で21時間攪拌し、次いで水 (15 mL) で希釈し、エーテル (20 mL) で抽出した。水層のpHを1NのHClでpH1に調節し、そして、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮し、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 6 - メチル - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸 (168 mg、86%) を得た。

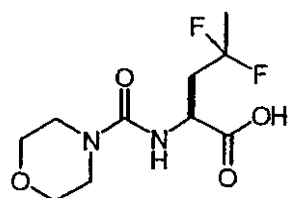
¹H NMR (CDCl₃): 6.4 (b, 1H), 5.3 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.0 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LC/MS: 90% 309 (M+1)。

【0106】

[参考例 21]

(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

【化 5 7】



(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸メチルエステルを用いること以外は、参考例 20 と同様の手順により、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 を製造した。

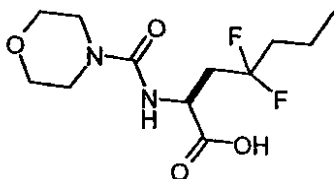
¹H NMR (CDCl₃): 5.9 (b, 1H), 5.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.38-2.65 (m, 2H), 1.70 (t, J = 18.9 Hz, 3H); LC/MS: 100% 267 (M+1)。

【0107】

[参考例 22]

(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸

【化 5 8】



(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸メチルエステルを用いること以外は、参考例 20 と同様の手順で、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸 を製造した。

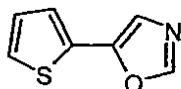
^1H NMR (CDCl_3): 5.3 (b, 1H), 5.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.0 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); LC/MS: 83% 295 ($M+1$)。

【0108】

〔参考例23〕

5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール

【化59】



メタノール (45 mL) 中の p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (3.0 g、15.36 mmol) 及びチオフェン - 2 - カルボキシアルデヒド (1.72 g、15.36 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.12 g、15.36 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。混合物を5時間加熱還流し、次いで冷却し、減圧下で濃縮した (冷水浴)。残留物をエーテル (100 mL) 及び水 (100 mL) の間で分配した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (35 g) を用い酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 5 で溶出して精製し、5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール (0.852 g、37%) を得た。

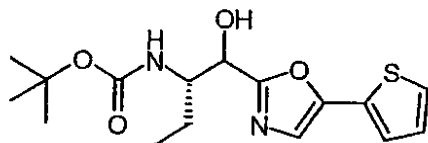
^1H NMR (CDCl_3): 7.9 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (dd, $J = 5, 3.8$ Hz, 1H); LC/MS: 100% 152 ($M+1$)。

【0109】

〔参考例24〕

{ (S) - 1 - [ヒドロキシ - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - メチル] - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化60】



乾燥 THF (4 mL) 中の 5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール (0.85 g、5.62 mmol) の溶液に、トリエチルボラン (1.0 M / THF、5.62 mmol、5.62 mL) を加えた。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで - 78 に冷却し、n - ブチルリチウム (1.6 M / ヘキサン、5.62 mmol、3.51 mL) を滴下した。混合物を - 78 で45分間攪拌し、次いで乾燥 THF (3 mL) 中 (1 - ホルミル - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2.81 mmol、0.526 g) の溶液を徐々に加えた。混合物を - 78 で4時間攪拌し、次いで0 に暖め、そして10% (容量) の HOAc / エタノール (30 mL) を加えてクエンチした。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (90 g) を用い、酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 2 その後 1 / 1 で溶出して精製し、(S) - 1 - [ヒドロキシ - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - メチル] - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (363 mg、38%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3): (異性体混合物) 7.35 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 4.0 (b, 1H), 3.6 (m, 1H), 1.8-1.55 (m, 2H), 1.4 および 1.3 (2s, 9H), 1.0 および 0.9 (2t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LC/MS: 100 339 ($M+1$)。

【0110】

〔参考例25〕

(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩

10

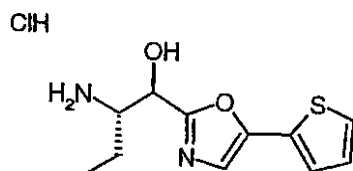
20

30

40

50

【化 6 1】



乾燥ジクロロメタン (3 mL) 中の { (S) - 1 - [ヒドロキシ - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (361 mg、1.07 mmol) の溶液に、ジオキサン (3.0 mL、X S) 中 4 N の HCl を加えた。混合物を 16 時間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を黄褐色の固体 (定量的) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.5 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.4 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (dd, $J = 5, 3.6$ Hz, 1H), 4.8 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (b, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.0 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

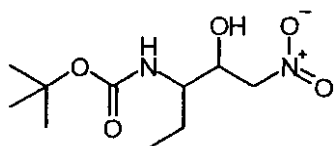
LC/MS: 100% 239 (M+1)。

【 0 1 1 1 】

[参考例 2 6]

1 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチル
エステル

【化 6 2】



乾燥 THF (10 mL) 及びエタノール中の (1 - ホルミル - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.0 g、5.34 mmol) の溶液に、ニトロメタン (3.91 g、64.09 mmol) を加え、次いでトリエチルアミン (2.70 g、26.7 mmol) を加えた。混合物を室温で 22 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をエーテル (50 mL) で希釈し、濃 NH_4Cl 水溶液 (60 mL) で洗浄した。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (35 g) を用い、酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 3 で溶出して精製し、所望のアルコール (1.09 g、82%) を淡黄色の油状固体として得た。

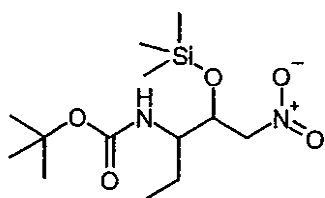
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.2-4.8 (m, 4H), 3.15-3.8 (m, 2H), 1.69-1.6 (m, 2H), 1.47 (2x s, 9H), 1.02 および 1.0 (2xt, $J = 7.1$ Hz, 3H); LC/MS: 2 異性体, 計 100% 149 (M-B OC+1)。

【 0 1 1 2 】

[参考例 2 7]

(1 - エチル - 3 - ニトロ - 2 - トリメチルシリルオキシ - プロピル) - カルバミン酸
tert - ブチルエステル

【化 6 3】



乾燥ジクロロメタン (25 mL) 中の (1 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - プ

10

20

30

40

50

ロピル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1.83 g、7.37 mmol) 及び
 トリエチルアミン (1.49 g、14.75 mmol) の混合物に、N₂雰囲気下でトリメ
 チルシリルクロリド (1.20 g、11.05 mmol) を加えた。混合物を室温で24時
 間攪拌し、次いでジクロロメタン (40 mL) で希釈し、水 (40 mL) で洗浄した。有
 機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (110 g
) を用い、酢酸エチル/ヘプタン = 1/4 で溶出して精製し、(1 - エチル - 3 - ニトロ
 - 2 - トリメチルシラニルオキシ - プロピル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル
 (1.505 g、86%) を無色の油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 4.4-4.65 (m, 4H); 3.55 (m, 1H), 1.2-1.7 (m, 11H), 0.98 (2xt,
 J = 7.4 Hz, 3H), 0.13 (2s, 9H); LC/MS: 2 異性体, 計100% 221 (M-BOC+1)。

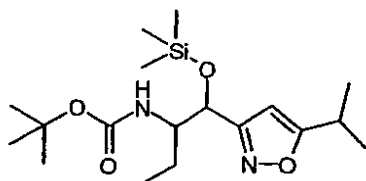
10

【0113】

〔参考例28〕

{ 1 - [(5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - イル) - トリメチルシラニルオキ
 シ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

【化64】



20

乾燥トルエン (15 mL) 中の (1 - エチル - 3 - ニトロ - 2 - トリメチルシラニルオ
 キシ - プロピル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (918 mg、2.86 mm
 ol)、1,4-フェニレンジイソシアネート (1.38 g、8.5 mmol) 及び3-メ
 チル-1-ブチン (586 mg、8.5 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下でトリエチル
 アミン (10 滴) を加えた。混合物を、密封したガラス瓶の中で、50 で28時間加熱
 し、その後室温に冷却した。水 (1 mL) を加え、混合物を更に2時間攪拌し、次いで濾
 過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、シリカゲル (35 g) を用い、酢酸エチル/
 ヘプタン = 1/5 で溶出して精製し、{ 1 - [(5 - イソプロピル - イソオキサゾール -
 3 - イル) - トリメチルシラニルオキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 *tert*
- ブチルエステル (764 mg、72%) を無色の油状物質として得た。

30

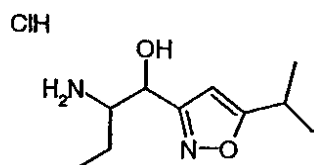
¹H NMR (CDCl₃): 6.0 (2s 1H), 4.4-4.9 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2-1
 .6 (m, 17H), 1.0 (m, 3H), 0.11および0.1 (2xs, 9H); LC/MS: 2 異性体, 計67% 271 (M-BOC+1)。

【0114】

〔参考例29〕

2 - アミノ - 1 - (5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オ
 ール・塩酸塩

【化65】



40

乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中の { 1 - [(5 - イソプロピル - イソオキサゾール -
 3 - イル) - トリメチルシラニルオキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 *tert*
 - ブチルエステルの溶液に、N₂雰囲気下で、ジオキサン (5.0 mL、XS) 中4MのH
 Cl溶液を加えた。混合物を室温で22時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、アミン塩 (4
 75 mg、99%) を黄褐色の固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 6.25 (2xs, 1H), 5.0 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.8 (d, J = 6.8 Hz,

50

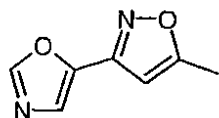
1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.3 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 1.0 (t, J = 6.7 Hz, 3H); LC/MS: 100% 199 (M+1)。

【 0 1 1 5 】

〔参考例 3 0〕

5 - メチル - 3 - オキサゾール - 5 - イル - イソオキサゾール

【化 6 6】



10

ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.0 M / DCM, 25.5 ml, 25.5 mmol) を、-78 で攪拌中の、乾燥塩化メチレン (35 mL) 中の 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸メチル (3.0 gm, 21.3 mmol) の溶液に 20 分間に亘って滴下した。反応混合物を -78 で 5.5 時間攪拌した。反応液を -40 まで温め、氷 (60 gm) でクエンチした。二相混合物を室温まで暖めた後、酒石酸カリウムナトリウム・四水和物 (100 ml の飽和水溶液) を加えた。二層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボアルデヒドを白色固体 (1.3 gm) として得た。

【 0 1 1 6 】

p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1.75 gm, 8.97 mmol) 及び炭酸カリウム (1.24 gm, 8.97 mmol) を乾燥メタノール (35 mL) 中の 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボアルデヒド (1.0 gm, 8.97 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 5 時間還流 (90) した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (100 ml) と水 (200 ml) の間で分配した。有機層を分離し、そして水層をジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物をブライン及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題の化合物を黄色を帯びた固体 (1.25 mg) として得た。

20

LC/MS: 87%, 238 (M+1)

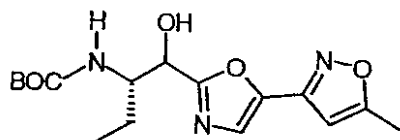
【 0 1 1 7 】

〔参考例 3 1〕

(S) - 1 - {ヒドロキシ - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - メチル - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

30

【化 6 7】



乾燥テトラヒドロフラン (40 mL) 中の 5 - メチル - 3 - オキサゾール - 5 - イル - イソオキサゾール (1.8 gm, 12 mmol) の溶液に、トリエチルボラン (1 M / THF, 12 ml, 12 mmol) を加え、次いで反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物を -78 に冷却し、n - BuLi (2.5 M / ヘキサン, 4.8 ml, 12 mmol) を滴下し、混合物を -78 で 15 分間攪拌した。乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中の (S) - 1 - ホルミル - プロピル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (898.7 mg, 4.8 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物を -78 で 3 時間攪拌した。次いで -30 まで暖め、エタノール中の酢酸 (4%, 250 ml) でクエンチし、2 時間攪拌を継続しながら、その間室温まで暖めた。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をジエチルエーテル (250 ml) に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカを用い、塩化メチレンと酢酸エチルの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーにより、標題の化合物を淡黄色固体 (830 mg) として

40

50

て得た。

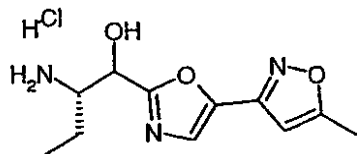
LC / MS : 100% ; m / z = 338 (M + 1) 。

【 0 1 1 8 】

〔 参考例 3 2 〕

(S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - ブタン - 1 - オール ・ 塩酸塩

【 化 6 8 】



10

塩化メチレン (10 m l) 中の ((S) - 1 - { ヒドロキシ - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - メチル } - プロピル) - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.75 g m 、 2.22 m m o l) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 M の塩化水素 (3.3 m l) を滴下した。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、反応液をジエチルエーテル (50 m l) で希釈し、そして、室温で更に 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、標題の化合物を黄色を帯びた固体 (0.75 g m) として得た。

$^1\text{H NMR}$ [(CD)₃SO]: 8.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), LC/MS 100%, 238 (M+1)

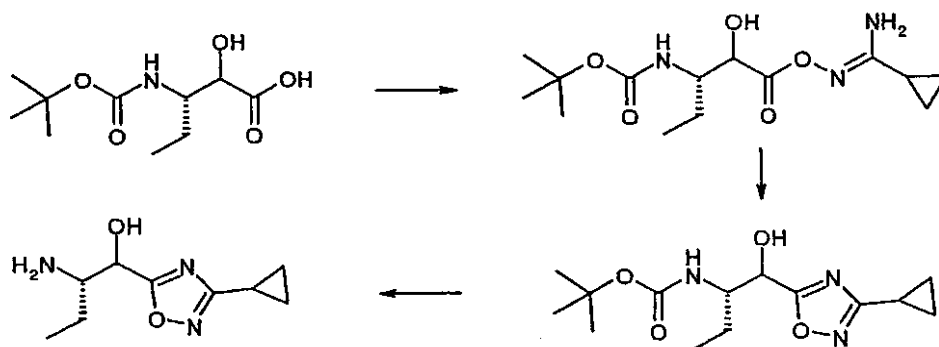
20

【 0 1 1 9 】

〔 参考例 3 3 〕

(S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オール

【 化 6 9 】



30

ジクロロメタン (20 m L) 中の (S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸 (2.00 g 、 8.57 m m o l) 及び N - ヒドロキシ - シクロプロパンカルボキシアミジン (1.03 g 、 10.29 m m o l) の溶液を 0 で攪拌し、1.25 当量の N - シクロヘキシルカルボジイミド - N ' - メチルポリスチレン (1.70 m m o l / g 、 6.30 g 、 10.72 m m o l) を分割して加えた。反応混合物を 15 まで暖めている間、窒素雰囲気化で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、樹脂をジクロロメタンで洗浄し、そして、濾液を減圧下で蒸発乾固した [LC / MS m / z = 338 (M + H + Na)] 。

40

残留物をテトラヒドロフラン (20 m L) に溶解し、マイクロ波反応器 (S m i t h C r e a t o r) 内で、160 で 3 分間加熱した。室温まで冷却し、減圧下で蒸発乾固した [LC / MS m / z = 320 (M + H + Na)] 。残留物をジクロロメタン (50 m L) に溶解し、そして、ジクロロメタン中の 50 % トリフルオロ酢酸溶液 (50 m L) を滴下しながら室温で攪拌した。3 時間後、反応液を減圧下で蒸発乾固し、再びジクロロメタン (50 m L) に溶解した。3 当量のシリシクルトリアミン - 3 を加え、そして混合物

50

を室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、次いで、ジクロロメタンで洗浄した。減圧下で蒸発させ、1.04 g (全工程 61%) を得た [LC/MS, $m/z = 198$ ($M+H$)]。

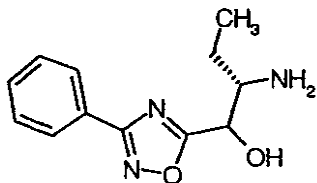
もう一つの方法として、BOC保護基の脱離を、ジオキサン中のHClで行い、(S)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オール・塩酸塩を得た。

【0120】

〔参考例34〕

(S)-2-アミノ-1-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オール

【化70】



ジクロロメタン (40 mL) 中の (S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-ペンタン酸 (2.00 g, 8.57 mmol) 及び N-ヒドロキシ-ベンズアミジン (1.3 g, 9.5 mmol) の溶液を 0 で撹拌した。N-シクロヘキシルカルボジイミド・N'-メチルポリスチレン (1.90 mmol/g, 6 g, 11.4 mmol) を分割して加えた。反応混合物を N_2 雰囲気下で 1 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、樹脂をジクロロメタンで洗浄し、そして濾液を減圧下で蒸発乾固した [LC/MS, $m/z = 352$ ($M+H^+$), 296 ($M+H^+$ -イソブテン)]。残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、次いで、マイクロ波反応器 (Smith Creator) で 180 で 3 時間加熱し、そして室温まで冷却し、蒸発乾固した。残留物をフラッシュ・クロマトグラフィー (ヘプタン中の酢酸エチル濃度を 5% から 65% に傾斜させた溶媒で溶出) で精製し、生成物を白色固体として得た。

[LC/MS: $m/z = 356$ ($M+Na^+$); 234 ($M+H^+$ -Boc)]。

【0121】

生成物をジクロロメタン (45 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。2 時間後、反応液を減圧下で蒸発乾固した。残留物をジクロロメタン (50 mL) に再溶解した。シリシクルトリアミン-3 (9.9 g, 39 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、そしてジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、(S)-2-アミノ-1-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オール (775 mg, 38%) を白色固体として得た。

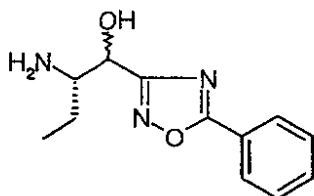
1H NMR ($CDCl_3$): 8.12-8.06 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 4.93 & 4.75 (2xd, $J = 5$ Hz & 3.5 Hz, 1H), 3.25 & 3.11 (2xm, 1H), 1.78-1.42 (2xm, 2H), 1.04 & 1.01 (2xt, $J = 7.5$ Hz, 3H)。[LC/MS $m/z = 234$ ($M+H$)]。

【0122】

〔参考例35〕

(S)-2-アミノ-1-(5-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ブタン-1-オール

【化71】



10

20

30

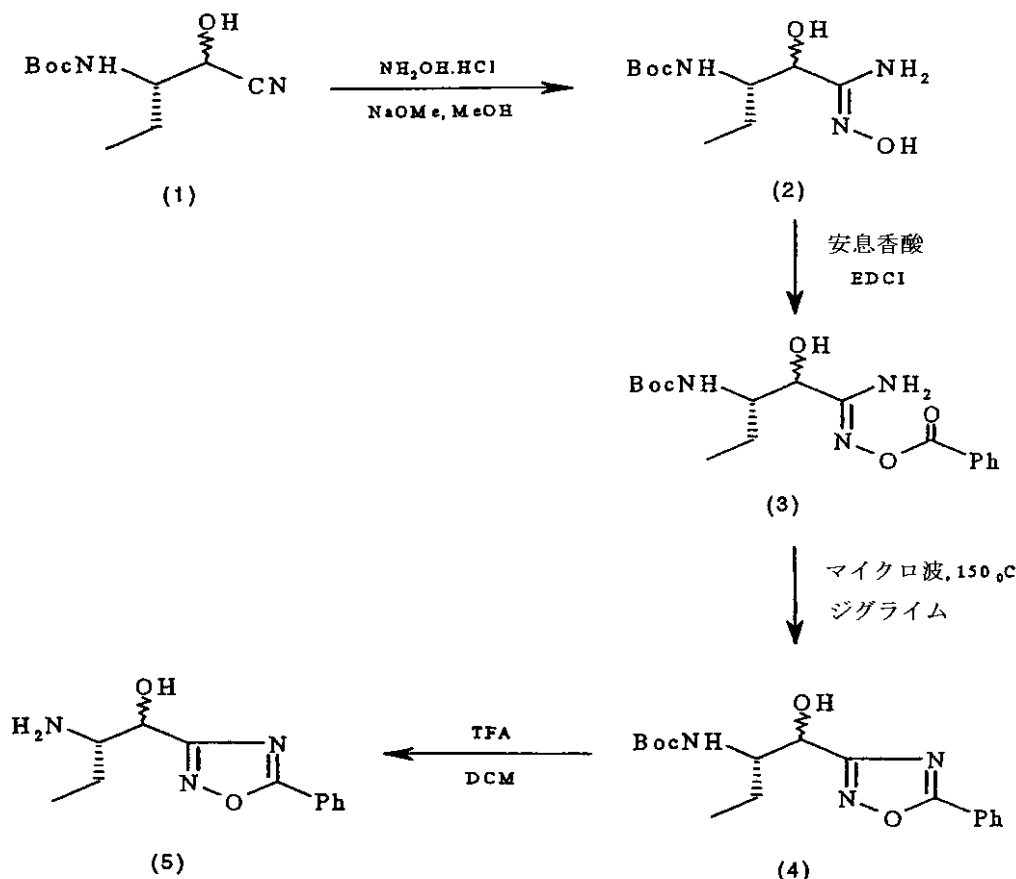
40

50

【 0 1 2 3 】

以下の反応スキームに記載された通りに合成した。

【 化 7 2 】



【 0 1 2 4 】

{ (S) - 1 - [ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2)

メタノール (80 ml) 中の (2 - シアノ - 1 - エチル - 2 - ヒドロキシ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (9.53 g, 44 mmol) 溶液を 0 に冷却し、メタノール (80 ml) 中のヒドロキシルアミン・塩酸塩 (3.05 g, 44 mmol) 及びメタノール (10.2 ml) 中のナトリウムメトキシド (25%) で連続して処理した。0 で 5 分間攪拌した後、反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を、酢酸エチル及び水の間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で蒸発させた。残留した黄色油状物質を、酢酸エチルとヘプタンの混合物で溶出する中圧液体クロマトグラフィー (mp1c) で精製し、{ (S) - 1 - [ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (3.5 g) を白色固体として得た。

MS : $m/z = 248$ (MH^+)。

【 0 1 2 5 】

{ 1 - [ヒドロキシ - (N - ベンゾイルオキシカルバムイミドイル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (3)

ジクロロメタン (125 ml) 中の { 1 - (ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - メチル) - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2) (2.5 g, 10 mmol) の溶液を、安息香酸 (1.36 g, 11 mmol)、EDCI (2.14 g, 11 mmol)、HOBT (1.37 g, 10 mmol) 及びトリエチルアミン (1.35 mL, 11 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物

を酢酸エチル／ヘプタン＝２／３（体積比）中にトリエチルアミン（１％）を含有する混合溶媒で溶出する中圧液体クロマトグラフィー（m p l c）で精製し、{ １ - [ヒドロキシ - （ N - ベンゾイルオキシカルバムイミドイル） - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル（ 8 5 0 m g ）を黄色固体として得た。

M S : m / z = 3 5 2 (M H ⁺) 。

【 0 1 2 6 】

２ - アミノ - １ - （ ５ - フェニル - [１ , ２ , ４] オキサジアゾール - ３ - イル） - ブタン - １ - オール（ ５ ）

ジグライム中の（ ３ ）（ １ . ５ g 、 ４ . ３ m m o l ）の溶液を、マイクロ波反応器（ S m i t h C r e a t o r , S 0 0 2 1 9 ）内で、 1 5 0 で 4 0 分間加熱した。溶媒を G e n e v a c E v a p o r a t o r 内で、 8 0 で 3 時間、減圧下で蒸発させ、茶色の固体を得た。これをジクロロメタン（ 4 0 m l ）に入れ、そして室温で 2 時間トリフルオロ酢酸で処理した。溶媒を減圧下で蒸発乾固させ、粗生成物を水に取り込み、D C M で洗浄し、水層を 1 M の N a O H 溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させ、２ - アミノ - １ - （ ５ - フェニル - [１ , ２ , ４] オキサジアゾール - ３ - イル） - ブタン - １ - オール（ 3 0 0 m g ）を淡褐色固体として得た。

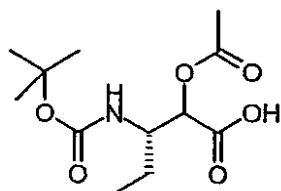
¹H N M R (C D C l ₃) : 8 . 1 4 - 8 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 4 . 8 3 & 4 . 6 5 (d , J = 5 H z , 1 H) , 3 . 1 8 - 3 . 0 5 (2 m , 1 H) , 1 . 7 1 - 1 . 2 0 (m , 2 H) , 1 . 0 5 - 0 . 9 7 (2 x t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

【 0 1 2 7 】

〔 参考例 3 6 〕

（ S ） - ２ - アセトキシ - ３ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタン酸

【 化 7 3 】



ピリジン（ 5 m l ） 、 4 - （ ジメチルアミノ ） ピリジン（ 0 . 0 1 g ） 及び無水酢酸（ 1 1 m m o l 、 1 . 1 2 g ） をジクロロメタン（ 1 5 0 m l ） に溶解し、そして得られた溶液を 0 に冷却した。（ S ） - 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - ペンタン酸（ 1 0 m m o l 、 2 . 3 3 g 、 A ） を一度に加えて、得られた反応混合物を 5 時間撹拌した。

1 M の塩酸（ 2 5 0 m l ） を加え、次いで、混合物を分液漏斗に移した。相を分離し、水相を酢酸エチル（ 2 0 0 m l ） で 3 回抽出した。集めた有機相を水（ 2 0 0 m l ） で 2 回洗浄し、次いでブライン（ 1 0 0 m l ） で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、（ S ） - ２ - アセトキシ - ３ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタン酸（ 2 . 5 3 5 g 、 9 2 % ） を得た。

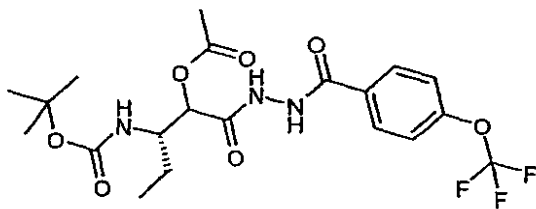
M S : m / z = 2 9 8 (M + N a ⁺) ; 2 7 6 (M + H ⁺) 。

【 0 1 2 8 】

〔 参考例 3 7 〕

酢酸（ S ） - ２ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - １ - [N ' - （ ４ - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル ） ヒドラジノカルボニル] - ブチルエステル

【化 7 4】



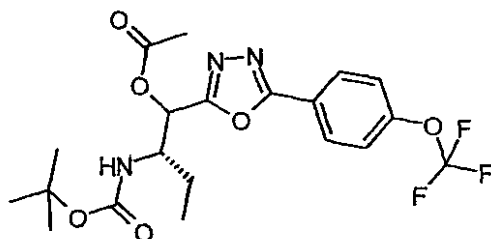
(S) - 2 - アセトキシ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタン酸 (1 . 8 2 mmol、0.5 g、A) をジクロロメタン (30 ml) に溶解した。N - シクロヘキシルカルボジイミド - N - メチルポリスチレン (3.64 mmol、1.92 g、B) を加えて、得られた反応混合物を 2 分間攪拌した。4 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸ヒドラジド (1.65 mmol、0.363 g、C) を加えて、反応混合物を終夜攪拌した。16 時間後、LC / MS 分析により、未だヒドラジドが残っていることが分かった。ポリスチレンメチルイソシアナート (1.65 mmol、1.15 g) を加えて、攪拌を 8 時間継続した。反応混合物を吸引濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮し、酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [N ' - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル) ヒドラジノカルボニル] - ブチルエステルを黄色の泡状物質 (0.5 g、64 %) として得た。LC / MS 分析から、ヒドラジドが未だ存在することが分かった。
MS : m / z = 500 (M + Na⁺) ; 478 (M + H⁺) 。

【 0 1 2 9 】

〔参考例 3 8〕

酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ブチルエステル

【化 7 5】



上記で得られた酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [N ' - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル) - ヒドラジノカルボニル] - ブチルエステルを 5 分割し、それぞれを、次に示す様に別々に反応させた。

酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [N ' - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイル) - ヒドラジノカルボニル] - ブチルエステル (0.21 mmol、0.1 g) を THF (5 ml) に溶解し、溶液を Smith Microwave 合成反応容器に満たした。ポリスチレン上の、2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチルペルヒドロ - 1 , 2 , 3 - ジアザホスホリン (1.05 mmol、0.456 g、2.3 mmol / g 負荷) 及び p - トルエンスルホン酸クロリド (0.25 mmol、0.048 g) を加えて、反応混合物をマイクロ波合成器で、150 で 10 分間 (固定保持時間) 加熱した。集めた反応混合物を吸引濾過し、次いで、樹脂を酢酸エチル (300 ml) で洗浄し、集めた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュ・クロマトグラフィー (Biotage Horizon、25 M カラム、粗生成物をカプレットに載せ、17 ml / 分の流速、12 ml / 画分、酢酸エチル / ヘプタン = 0 / 100 から 30 / 70 % の勾配溶媒 (120 ml) ; 酢酸エチル / ヘプタン = 30 / 70 (240 ml) ; 酢酸エチル / ヘプタン = 30 / 70 から 50 / 50 % の勾配溶媒 (60 ml) ; 酢酸エチル / ヘプタン = 50 / 50 (300 ml)) で精製し、酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェ

ニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - ブチルエステル (0.28 g、58%) を得た。

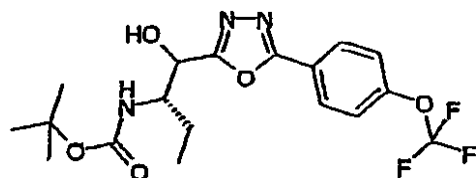
MS: $m/z = 460$ ($M + H^+$)。

【0130】

〔参考例 39〕

((S) - 1 - {ヒドロキシ - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - メチル} - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 76】



10

酢酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - ブチルエステル (0.61 mmol、0.28 g) を、THF (10 ml) 及び水 (10 ml) の混合溶媒に溶解した。水酸化リチウム水和物 (1.22 mmol、0.051 g) を加え、次いで反応混合物を 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (300 ml) 及び水 (50 ml) を有する分液漏斗に移した。相を分離し、有機相をブライン (100 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、そして、高減圧下で乾燥し、((S) - 1 - {ヒドロキシ - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - メチル} - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.225 g、89%) を黄色油状物質として得た。

20

MS: $m/z = 440$ ($M + Na^+$), 418 ($M + H^+$)

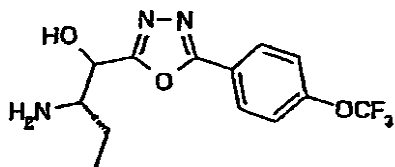
【0131】

〔参考例 40〕

(S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - ブタン - 1 - オール

30

【化 77】



((S) - 1 - {ヒドロキシ - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - メチル} - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.54 mmol、0.225 g) をジクロロメタン (9 ml) に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸 (1 ml) で処理した。反応混合物を 4 時間撹拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン (20 ml) に再溶解し、シリシクルトリアミン (5.4 mmol、1.47 g) を加えた。反応混合物を 60 時間 (週末を越えて) 撹拌した。反応混合物を吸引濾過し、溶媒を蒸発させ、(S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - ブタン - 1 - オール (0.164 g、96%) を得た。

40

MS: $m/z = 318$ ($M + H^+$)。

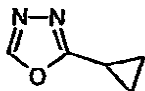
【0132】

〔参考例 41〕

2 - シクロプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール

50

【化 78】



シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (10 g、0.1 mol) 及びヒドラジン水和物 (7.3 mL、0.15 mol) の混合物を 28 時間還流し、次いで室温に冷却した。混合物を減圧下で蒸発させ、次いで、溶媒のトルエンとの共沸除去により乾燥した。残留物をジクロロメタンに溶解し、NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機相を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、シクロプロパンカルボン酸ヒドラジド (4.36 g、44%) を得た。

10

シクロプロパンカルボン酸ヒドラジド (31.35 g、0.31 mol)、オルトギ酸トリメチル (300 mL) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (200 mg) の混合物を終夜還流して加熱した。過剰のオルトギ酸トリメチル及びメタノールを蒸留で除去した。残留物の減圧蒸留により、2-シクロプロピル-[1, 3, 4]オキサジアゾール (22 g、64%) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$): 8.24(s, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.15 (m, 4H)。LCMS: 100%, 111 (MH^+)。

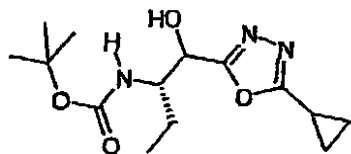
【0133】

[参考例 42]

{1-[5-シクロプロピル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)ヒドロキシ-メチル]-プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

20

【化 79】



乾燥 THF (100 mL) 中 2-シクロプロピル-[1, 3, 4]オキサジアゾール (2.16 g、19.6 mmol) の溶液を -78 に冷却し、n-BuLi (1.6 M/ヘキサン、12.3 mL、19.6 mmol) を滴下した。反応混合物を -78 で 40 分間攪拌し、 $MgBr_2 \cdot OEt_2$ (5.0692 g、19.6 mmol) を加えた。反応混合物を -45 まで暖め、次いで、その温度で 1.5 時間攪拌した。THF (40 mL) 中 (1-ホルミル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.7 g、19.6 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を -20 まで暖め、そして 3.5 時間その温度で攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機物を NaCl 飽和水溶液で洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、そして粗生成物を酢酸エチル及びヘプタンとの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーで精製し、{1-[(5-シクロプロピル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-プロピル}-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.83 g、49%) を得た。

30

LCMS: $m/z = 298$ (MH^+)。

40

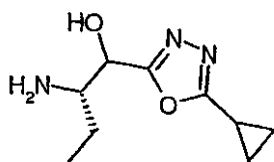
【0134】

[参考例 43]

(S)-2-アミノ-1-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-ブタン-1-オール・トリフルオロ-酢酸との化合物

【化 8 0】

TFA



ジクロロメタン (20 mL) 中 { 1 - [(5 - シクロプロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルエステル (2 . 8 3 g , 9 . 9 5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発乾固させ、(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - ブタン - 1 - オール・トリフルオロ - 酢酸との化合物を得た。

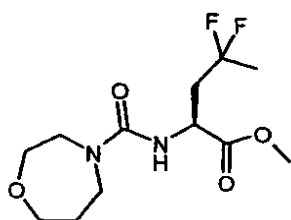
LCMS : 100 % ; m / z = 198 (MH⁺) 。

【 0 1 3 5 】

〔参考例 4 4〕

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサアゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸メチルエステル

【化 8 1】



トリホスゲンをジクロロメタン (10 mL) に溶解し、これにジクロロメタン (10 mL) に溶解した (S) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - ペンタン酸・塩酸塩 (1 . 0 0 g , 4 . 9 0 mmol) (参考例 1 5 を参照) 、ジイソプロピルエチルアミン (1 . 8 8 mL , 10 . 8 0 mmol) 混合物を 1 時間に亘って、シリンジ・ポンプを通して加えた。更に 15 分間攪拌した後、ジクロロメタン (10 mL) 中のホモホルリン・塩酸塩 (0 . 6 7 g , 4 . 9 0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 0 mL , 10 . 9 0 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。次いで、1 M の KHSO₃ (2 × 10 mL) 、NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄した。有機物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、そして濃縮し、淡黄色の油状物質を得た。粗物質を、シリカゲル (20 g) を用い、酢酸エチル / ヘプタン = 50 / 50 から 100 / 0 の勾配溶媒で溶出して精製した。(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサアゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸メチルエステルを白色固体 (0 . 4 0 g , 28 %) として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 5.12 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 4.72 (dd , J = 12.0 , 7.2 Hz , 1H) , 3.75 (m , 7H) , 3.55 (m , 4H) , 2.45 (m , 2H) , 1.98 (m , 2H) , 1.66 (t , J = 18.7 Hz , 3H) 。

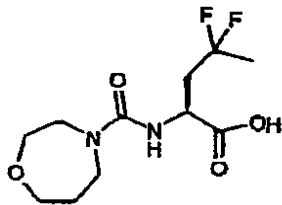
LC / MS : 100 % ; 295 (M + H) ; 317 (M + Na) 。

【 0 1 3 6 】

〔参考例 4 5〕

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサアゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸

【化 8 2】



(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸メチルエステル (0.38 g、1.29 mmol) をテトラヒドロフラン / メタノール (15 mL / 10 mL) に溶解し、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム (35 mg、1.40 mmol) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌し、次いで、メタノール / テトラヒドロフランを減圧下で除去した。残留物を 6 M の塩酸 (0.25 mL) で酸性にし、次いでジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸を白色固体 (0.36 g、99%) として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 12.6 (bs, 1H), 6.60 (d, 8.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (t, J = 9.2 Hz, 3H)。

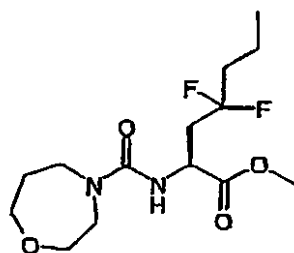
LC/MS: 100% 281 (M+H)

【0137】

[参考例 46]

(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸メチルエステル

【化 8 3】



アセトニトリル (130 mL) 中の重炭酸ナトリウム (5.25 g)、クロロギ酸 p - ニトロフェニル (5.03 g、25 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下で、(S) - 2 - アミノ - 4, 4 - ジフルオロ - ヘプタン酸メチルエステル・塩酸塩 (5.79 g、0.025 mol) を加え、次いで、室温で 5 時間攪拌した。ホモメルホリン・塩酸塩 (3.61 g、26.25 mmol) 及びトリエチルアミン (12.5 mL) を加えて、反応液を終夜室温で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を水 (150 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) 間で分配した。有機層を分離し、K₂CO₃ 水溶液、HCl (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 1 から 8 / 2 (体積比)、次いで酢酸エチルで溶出するカラム・クロマトグラフィーで精製し、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸メチルエステル (4.8 g) を淡黄色の油状物質として得た。

LC / MS : m / z = 323 (M + H)。

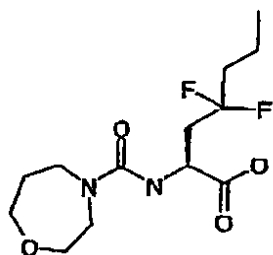
【0138】

[参考例 47]

(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カル

ボニル) - アミノ] - ヘプタン酸

【化 8 4】



10

(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸メチルエステルを用いること以外は、上記の参考例 4 5 と同様な手順により、(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸を製造した。

LC / MS : m / z = 309 (M + H)。

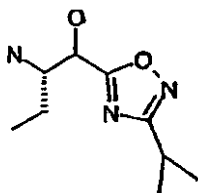
【0139】

[参考例 4 8]

(S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - イソプロピル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - プタン - 1 - オール

【化 8 5】

20



参考例 3 3 の手順に従って同様に製造した。

LCMS : m / z = 200 (M + H)。

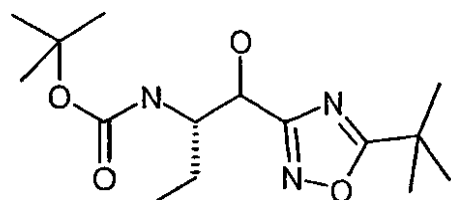
【0140】

[参考例 4 9]

{(S) - 1 - [(5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 8 6】

30



ジグリム (2 ml) 中の {(S) - 1 - [ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバミイミドイル) - メチル] - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (235 mg、0.95 mmol) を無水トリメチル酢酸 (0.212 ml、1.04 mmol) で処理し、次いで、反応混合物を Personal Chemistry 社製のマイクロ波 Emrys Optimizer 中で、170 で 5 分間加熱した。溶媒を高減圧化で蒸発させた。得られた粗生成物を、酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 4 の混合液で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、{(S) - 1 - (5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル} - プロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを褐色の油状物質 (100 mg) (ジアステレオマーの混合物) として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃) : 4.92-4.69 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.57-3.41 & 3.32-3.15 (

50

2xs, 1H), 1.73-1.48 (m, 2H), 1.45 & 1.44 (2xs, 9H), 1.43 & 1.39 (2xs, 9H), 0.99 & 0.96 (2xt, J=7.5Hz, 3H)。

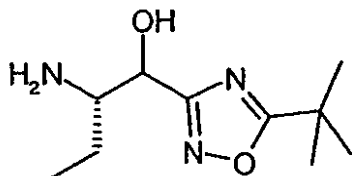
MS : 314 (M+H)。

【 0 1 4 1 】

〔参考例 5 0〕

(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - t e r t - ブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オール

【化 8 7】



10

塩化メチレン (2 0 m l) 中の { (S) - 1 - [(5 - t e r t - ブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (2 . 1 1 g , 6 . 7 2 m m o l) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (5 . 1 8 m l , 6 7 . 2 5 m m o l) で処理し、次いで、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を塩化メチレン (1 0 0 m l) に溶解し、次いで、A r g o n a u t T e c h n o l o g i e s 社製の P S - トリスアミン (5 . 3 8 g , 2 0 . 1 8 m m o l , 3 . 7 5 m m o l / g 負荷) で処理し、反応液を室温で 4 時間撹拌し、濾過し、濾液を蒸発させ、(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - t e r t - ブチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オールを橙色油状物質 (9 7 5 m g) として得た (ジアステレオマーの混合物) 。

20

¹H NMR (CDCl₃) : 4.73 & 4.58 (2xd, J=5Hz, 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.64-2.31 (bs, 3H), 1.69-1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 & 0.97 (2xt, J=7.5Hz, 3H)。

MS : 214 (M+H)。

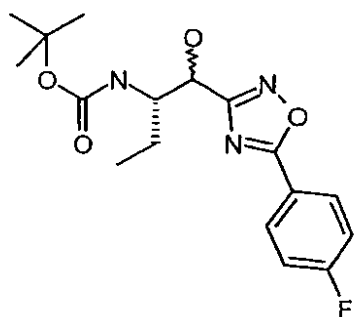
【 0 1 4 2 】

〔参考例 5 1〕

(S) - 1 - { [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - プロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

30

【化 8 8】



40

塩化メチレン (8 0 m l) 中の 4 - フルオロ安息香酸 (1 . 7 0 g , 0 . 0 1 2 m o l) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (2 . 1 2 g , 0 . 0 1 1 m o l) の懸濁液を、(S) - 1 - [ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバミイミドイル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (3 g , 0 . 0 1 2 m o l) 及びトリエチルアミン (1 . 5 4 m l , 0 . 0 1 1 m o l) で処理した。反応液を室温で終夜撹拌した。次いで、塩化メチレン (4 0 m l) で希釈し、飽和の重炭酸水溶液 (3 0 m l) 、水 (3 0 m l) 、ブライン (3 0 m l) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、酢酸エチル / ヘプタン = 2 / 1 の混合溶媒で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、灰色を帯びた白色の固

50

体 (2.20 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 8.10-7.95 (m, 2H), 7.16-7.00 (m, 2H), 5.43-5.24 (m, 2H), 5.2-5.05 (m, 1H), 5.01-4.85 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

MS : 370 (M+H)。

【 0 1 4 3 】

上記で得られた固体化合物 (240 g、0.65 mmol) をジグライム (5 ml) に取り込み、マイクロ波反応器 (Smith Creator、S00219) 中で 160 で 18 分間加熱した。溶媒を高減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 4 の混合溶媒で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、(S) - 1 - { [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - ヒドロキシ - メチル } プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを白色固体 (148 mg) として得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 8.16-8.09 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.98-4.73 (m, 2H), 4.13-3.87 (m, 1H), 3.82-3.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.46 & 1.34 (2xs, 9H), 1.02 & 0.99 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

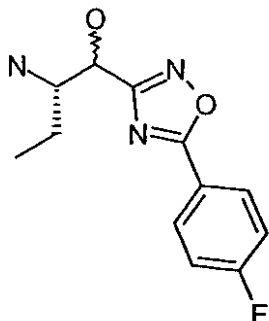
MS : 352 (M+H)。

【 0 1 4 4 】

[参考例 5 2]

(S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - ブタン - 1 - オール

【 化 8 9 】



(S) - 1 - { [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用いること以外は、上記の参考例 5 0 に従って同様に製造した。

^1H NMR (CDCl_3) : 8.18-8.05 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 2H), 4.92 & 4.73 (2xd, $J=5\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.05 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 1H), 1.02 & 1.00 (2xt, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

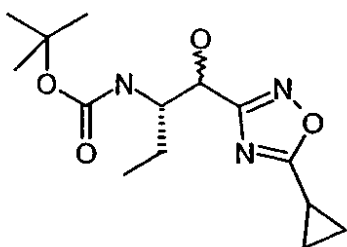
MS : 252 (M+H)。

【 0 1 4 5 】

[参考例 5 3]

{ (S) - 1 - [(5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 化 9 0 】



塩化メチレン (1 5 0 m l) 中の (S) - 1 - [ヒドロキシ - (N - ヒドロキシカルバミイミドイル) - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (6 . 1 2 g 、 2 4 . 7 8 m m o l) の懸濁液をトリエチルアミン (3 . 4 6 m o l 、 2 4 . 8 2 m m o l) で処理し、0 に冷却した。次いで、シクロプロピルカルボニルクロリド (2 . 2 5 m l 、 2 4 . 7 9 m m o l) を滴下した。反応液を室温で 1 時間 4 5 分攪拌し、次いで塩化メチレン (1 5 0 m l) で希釈し、水 (4 0 m l) 、重炭酸飽和水溶液 (2 0 m l) 、水 (2 0 m l) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして溶媒を減圧下で蒸発させ、白色固体 (7 . 1 6 g) を得た。

MS : $m/z = 338$ (M + N a) 。

ジオキサン (1 5 0 m l) 中の上記の化合物 (7 . 4 5 g 、 0 . 0 2 4 m o l) の溶液を 1 5 時間還流下で加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、酢酸エチル / ヘプタンの混合溶媒で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、(S) - 1 - [(5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを淡黄色固体 (5 g) として得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 4.94-4.74 (m , 2H) , 3.97 & 3.85 (2xm , 1H) , 3.62 & 3.48 (2xbs , 1H) , 2.19 (m , 1H) , 1.72-1.42 (m , 2H) , 1.44 & 1.39 (2xs , 9H) , 1.26-1.18 (m , 4H) , 0.98 & 0.95 (2xt , J=7.4Hz , 3H) 。

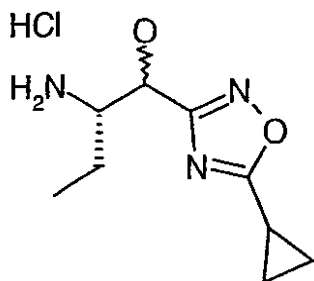
MS : 298 (M+H) 。

【 0 1 4 6 】

[参考例 5 4]

(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オール・H C l 塩

【 化 9 1 】



4 N の H C l / ジオキサン溶液 (4 3 m o l 、 0 . 1 7 2 m m o l) 中の { (S) - 1 - [(5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (3 . 4 1 g 、 0 . 0 1 1 m m o l) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル / エーテル混合溶媒で粉末化し、次いで、濾過し、(S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オール・H C l 塩を褐色の固体 (2 . 4 7 g) として得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 8.21 (bs , 2H) , 5.37 & 5.14 (2xd , 1H) , 3.88 & 3.73 (2xm , 1H) , 2.21 (m , 1H) , 1.92-1.50 (m , 2H) , 1.24 (m , 4H) , 1.08 & 1.06 (2xt , J=7.4Hz , 3H) 。

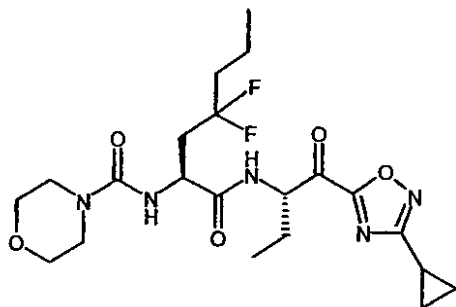
MS : 198 (M+H) 。

【 0 1 4 7 】

[実施例 1]

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド

【化 9 2】



10

乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中の (S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸 (104 mg, 0.35 mmol)、(S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩 (86.7 mg, 0.37 mmol) 及びジイソプロピルアミン (219 mg, 0.42 mmol) の混合物に、PyBOP (113 mg, 0.87 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液 (30 mL)、希HCl (30 mL)、次いでNaHCO₃飽和水溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (12 g) を用い、酢酸エチル/ヘプタン = 2 / 1その後1 / 0で溶出して精製し、モルホリン - 4 - カルボン酸 (1 - { 1 - [(3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル) - アミド (146 mg, 88%) を白色固体として得た。

20

LC/MSは2異性体を示す。計100% ; m/z = 474 (M + 1)。

【0148】

乾燥ジクロロメタン (3 mL) 中のモルホリン - 4 - カルボン酸 (1 - { 1 - [(3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル) - アミド (145 mg, 0.31 mmol) の溶液に、N₂雰囲気下で、Dess - Martinペルヨージナン (15質量%ジクロロメタン溶液、1.73 g, 0.061 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで、NaHCO₃飽和水溶液 (30 mL) 中のNa₂S₂O₃ (193 mg, 1.22 mmol) の溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (12 g) を用い、酢酸エチル/ヘプタン = 1 / 1その後2 / 1で溶出して精製し、所望のケトン (119 mg, 81%) を黄褐色の固体として得た。

30

¹H NMR (CDCl₃): 7.4 (d, 7.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 6H);

LC/MS: 28% 512 (M+H₂O+Na) および 68% 494 (M+Na)。

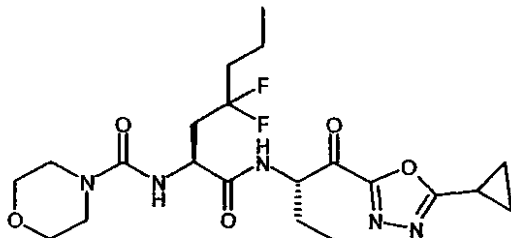
40

【0149】

〔実施例2〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド

【化 9 3】



PyBOP (171.73 mg、0.33 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.575 ml、0.33 mmol) 及び (S)-2-アミノ-1-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ブタン-1-オール・トリフルオロ-酢酸 (0.30 mmol) との化合物を、乾燥塩化メチレン (4 mL) 中の (S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸 (88.29 mg、0.30 mmol) の溶液に加え、次いで、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、塩化メチレンで2度抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で蒸発させた。シリカを用い、塩化メチレン及び酢酸エチルの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーにより、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-{(S)-1-[(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-プロピルカルバモイル}-3,3-ジフルオロ-ヘキシル}-アミドを白色固体 (87 mg) として得た。

LC/MS: 97%; $m/z = 474 (M+1)$ 。

【0150】

Dess-Martinペルヨージナン (15質量% DCM溶液、0.79 g、0.28 mmol) を、乾燥塩化メチレン (10 mL) 中のモルホリン-4-カルボン酸 ((S)-1-{(S)-1-[(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ヒドロキシ-メチル]-プロピルカルバモイル}-3,3-ジフルオロ-ヘキシル)-アミド (67 mg、0.14 mmol) の溶液に加え、次いで、室温で2.5時間撹拌した。反応液を、 NaHCO_3 水溶液中の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (110.68 mg、0.70 mmol) 溶液でクエンチした。有機層を分離し、次いで水層をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカを用い、塩化メチレン及び酢酸エチルの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーにより、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-ヘキシル}-アミドを白色粉末 (48 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.18 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.50-2.22 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.98 (t+t, 6H)。

LC/MS 95%, 472 ($M+1$)。

【0151】

〔実施例3〕

モルホリン-4-カルボン酸{(S)-3,3-ジフルオロ-1-{(S)-1-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニル]-プロピルカルバモイル}-ヘキシル}-アミド

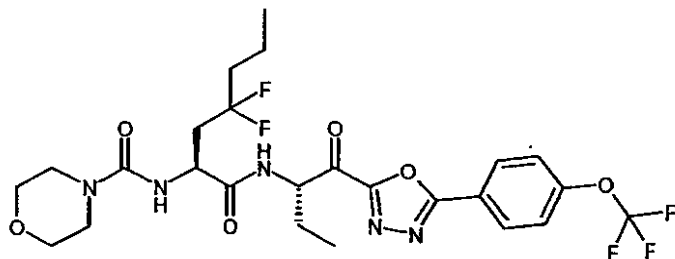
10

20

30

40

【化 9 4】



PyBOP (68.69 mg、0.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.023 ml、0.13 mmol) 及び (S)-2-アミノ-1-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-ブタン-1-オール (38.0 mg、0.12 mmol) を、乾燥塩化メチレン (4 ml) 中の (S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸 (34 mg、0.12 mmol) の溶液に加え、反応混合物を終夜室温で撹拌した。反応液を NaHCO_3 水溶液でクエンチし、塩化メチレンで2回抽出し、有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、次いで減圧下で蒸発させた。シリカを用い、塩化メチレン及び酢酸エチルの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーにより、モルホリン-4-カルボン酸 [(S)-3,3-ジフルオロ-1-((S)-1-{ヒドロキシ-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-メチル}-プロピルカルバモイル)-ヘキシル]-アミド を白色固体 (61 mg) として得た。

LC/MS: 71%; $m/z = 594 (M+1)$ 。

【0152】

Dess-Martin ペルヨージナン (15 質量% DCM 溶液、0.58 gm、0.21 mmol) を、乾燥塩化メチレン (8 ml) 中のモルホリン-4-カルボン酸 [(S)-3,3-ジフルオロ-1-((S)-1-{ヒドロキシ-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-メチル}-プロピルカルバモイル)-ヘキシル]-アミド (61 mg、0.10 mmol) の溶液に加え、室温で3時間撹拌した。反応液を NaHCO_3 水溶液中の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (81.43 mg、0.50 mmol) 溶液でクエンチした。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカを用い、塩化メチレン及び酢酸エチルの混合溶媒により溶出するカラム・クロマトグラフィーにより、モルホリン-4-カルボン酸 ((S)-3,3-ジフルオロ-1-{(S)-1-[5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニル]-プロピルカルバモイル}-ヘキシル)-アミド を白色粉末 (39 mg) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.36 (m, 1H), 5.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.96 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

LC/MS: 96%, 592 ($M+1$)。

【0153】

【実施例 4】

モルホリン-4-カルボン酸 {(S)-1-[(S)-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-4-フェニル-ブチル}-アミド

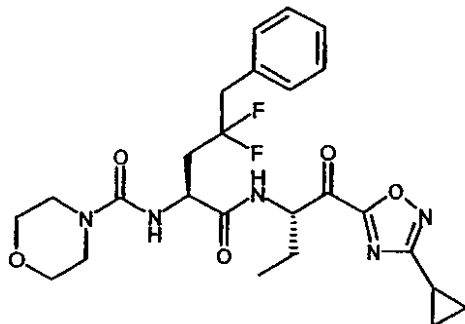
10

20

30

40

【化 9 5】



(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-ペンタン酸及び(S)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オールを用いること以外は、上記の実施例1と同様の手順により、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-4-フェニル-ブチル}-アミドを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.3 (m, 6H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.7 (dd, $J = 12.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.8 Hz, 2H), 2.4-2.1 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

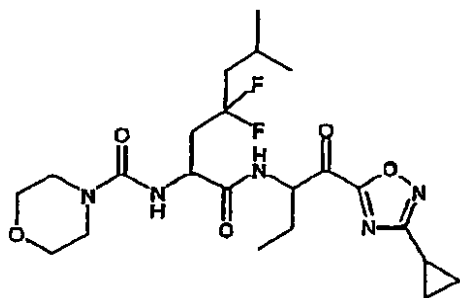
LC/MS: 35% 560 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 65% 542 ($\text{M}+\text{Na}$)。

【0154】

〔実施例5〕

モルホリン-4-カルボン酸{1-[1-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-5-メチル-ヘキシル}-アミド

【化 9 6】



(S)-4,4-ジフルオロ-6-メチル-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘプタン酸及び(S)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オールを用いること以外は、上記の実施例1と同様の手順により、モルホリン-4-カルボン酸{1-[1-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-5-メチル-ヘキシル}-アミドを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.6 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.66 (dd, $J = 13, 7.2$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

LC/MS: 26%, 526 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 74%, 508 ($\text{M}+\text{Na}$)。

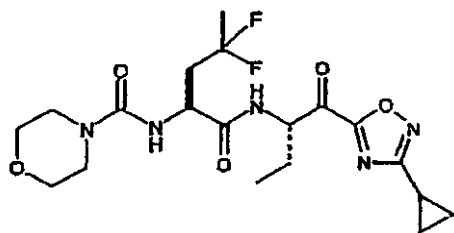
【0155】

〔実施例6〕

モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフ

ルオロ - ブチル } - アミド

【化 9 7】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オールを用いること以外は上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミドを製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 13, 7.4$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.67 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.1 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

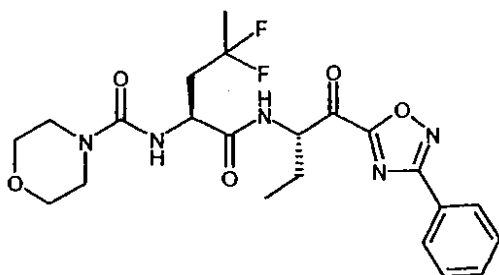
LC/MS: 37% 484 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 63% 484 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}$)。

【 0 1 5 6 】

〔 実施例 7 〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミド

【化 9 8】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (3 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミドを淡褐色の固体として製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 8.15 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.5 (m, 3H), 5.35 (m, 1H), 5.2 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 13.2, 7.8$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.66 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

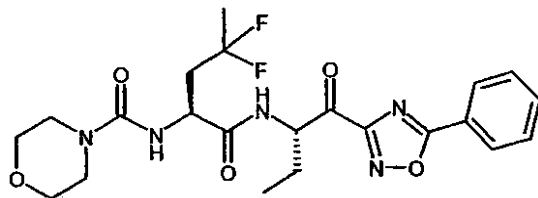
LC/MS: 37% 520 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 63% 502 ($\text{M}+\text{Na}$)。

【 0 1 5 7 】

〔 実施例 8 〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミド

【化 9 9】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - フェニル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オールを用いること以外は上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (5 - フェニル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミドを製造した。

10

^1H NMR (CDCl_3): 8.2 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 5.4 (dd, $J = 12.2, 7$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.7 (dd, $J = 13, 7.3$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.67 (t, 18.7 Hz, 3H), 1.0 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

LC/MS: 6% 520 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 94% 502 ($\text{M}+\text{Na}$)。

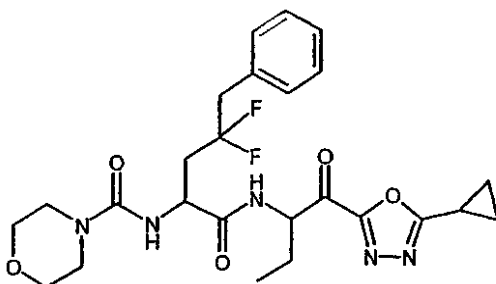
【 0 1 5 8 】

〔 実施例 9 〕

20

モルホリン - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド

【 化 1 0 0 】



30

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - ブタン - 1 - オール・トリフルオロ酢酸塩を用いること以外は上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミドを製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.3 (m, 6H), 5.27 (m, 1H), 5.0 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H major), 4.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H minor), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.3 Hz, 2H), 2.4-2.2 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

40

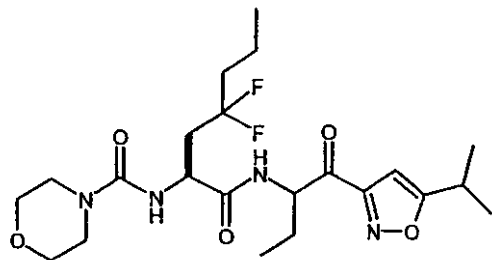
LC/MS: 12% 560 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}$) および 83% 542 ($\text{M}+\text{Na}$)。

【 0 1 5 9 】

〔 実施例 1 0 〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [1 - (5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ヘキシル } - アミド

【化 1 0 1】



(S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩の代わりに、2 - アミノ - 1 - (5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を用いること以外は、上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [1 - (5 - イソプロピル - イソオキサゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ヘキシル } - アミドを白色固体として製造した。

¹H NMR (CDCl₃): ca 2:1 異性体混合物 7.4 (b, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H major), 5.2 (d, J = 7.2 Hz, 1H minor), 4.7 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 1.5 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.95 (m, 6H);

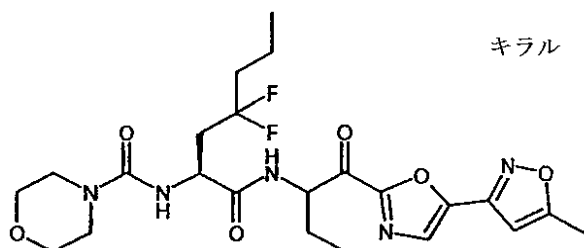
LC/MS: 100% 473 (M+1)。

【 0 1 6 0】

〔実施例 1 1〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { 1 - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] プロピルカルバモイル } - ヘキシル) - アミド

【化 1 0 2】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘブタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - イル] - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を用いること以外は上記の実施例 3 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - { 1 - [5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ヘキシル) - アミドを白色固体として製造した。

¹H NMR (CDCl₃): 7.78 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.08-0.94 (2xt, 6H)。

LC/MS: 99% , 512 (M+1)。

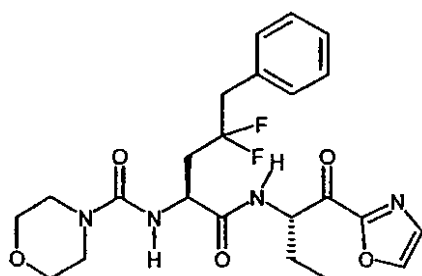
【 0 1 6 1】

〔実施例 1 2〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (オキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 4 - フェニル - プチル } - アミ

ド

【化 1 0 3】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - オキサゾール - 2 - イル - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を用いること以外は、上記の実施例 2 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - [(S) - 1 - (オキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 4 - フェニル - ブチル } - アミドを製造した。

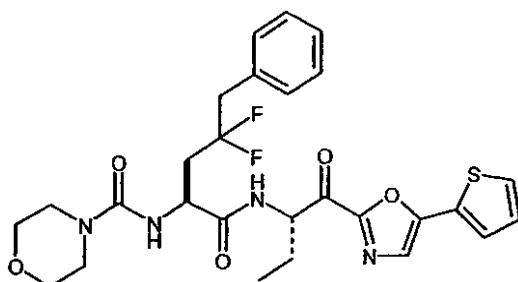
¹H NMR (CDCl₃): 7.86 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.08 (d, J = 9Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.22 (t, J = 17Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.95 (t, J = 9Hz, 3H); LC/MS: 97%, 479 (M+1)。

【 0 1 6 2】

〔実施例 1 3〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - [(S) - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル) - オキサゾール - 2 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ブチル } - アミド

【化 1 0 4】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を用いること以外は、上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 (S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - 1 - [(S) - 1 - (5 - チオフェン - 2 - イル - オキサゾール - 2 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - ブチル } - アミドを製造した。

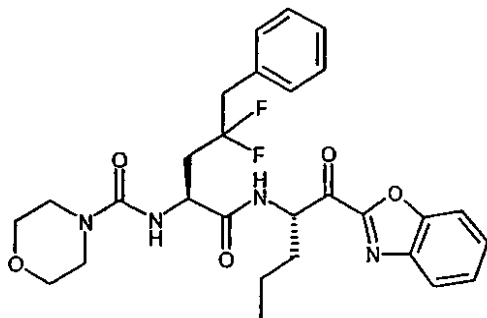
¹H NMR (CDCl₃): 7.53 (dd, J = 3.6, 1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 5, 3.6 Hz, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.7 (dd, J = 13, 7.4 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (t, 16.7 Hz, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC/MS: 100% 561 (M+1)。

【 0 1 6 3】

〔実施例 1 4〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンズオキサゾール - 2 - カルボニル) - ブチルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド

【化 1 0 5】



10

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - ベンズオキサゾール - 2 - イル - ペンタン - 1 - オールを用いること以外は、上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンズオキサゾール - 2 - カルボニル) - ブチルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミドを製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.9 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.6 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

20

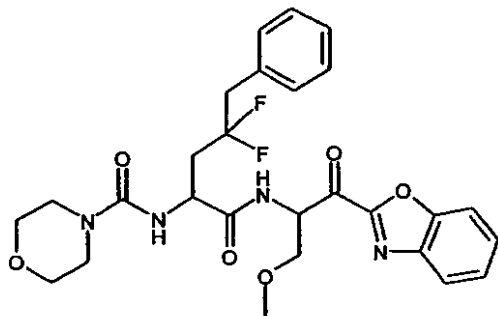
LC/MS: 100% 543 ($M+1$)。

【 0 1 6 4】

〔実施例 1 5〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンズオキサゾール - 2 - イル - 1 - メトキシメチル - 2 - オキシ - エチルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド

【化 1 0 6】



30

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - ベンズオキサゾール - 2 - イル - 3 - メトキシ - プロパン - 1 - オールを用いること以外は上記の実施例 1 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンズオキサゾール - 2 - イル - 1 - メトキシメチル - 2 - オキシ - エチルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミドを製造した。

40

^1H NMR (CDCl_3): 7.9 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 5.7 (m, 1H), 5.1 (d, $J = 7$ Hz, 1H major), 5.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H minor), 4.8 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.4 (m, 2H);

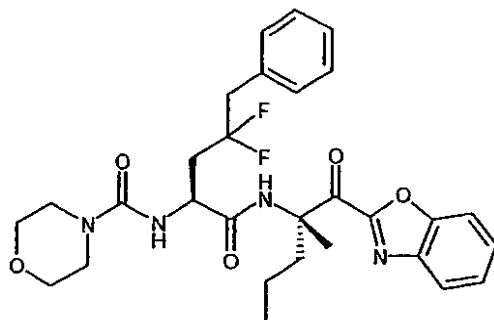
LC/MS: 94% 545 ($M+1$)。

【 0 1 6 5】

50

〔実施例 16〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンズオキサゾール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ブチルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド
【化 107】



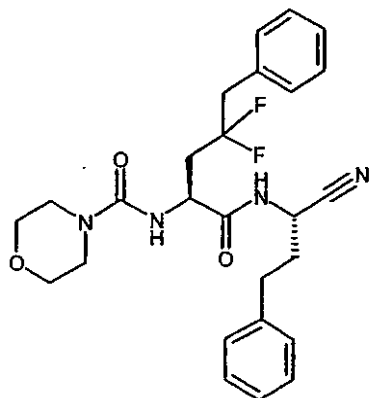
DMF中、(S) - 2 - アミノ - 1 - ベンズオキサゾール - 2 - イル - 2 - メチル - ペンタン - 1 - オン・塩酸塩 (80.6 mg、0.3 mmol)、(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸 (0.102 mg、0.3 mmol)、EDCI (69 mg、0.36 mmol)、HOBt (48.6 mg、0.36 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL) の混合物を終夜室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、冷却した 1 N の HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液、次いで NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。酢酸エチル及びヘプタン混合溶媒で溶出するシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーで精製し、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (ベンズオキサゾール - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - ブチルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド (82%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 7.8 (d, J = 7.8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 8, 1.2 Hz, 1H), 7.2 (m, 6H), 4.9 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (m, 2H), 0.9 (t, J = 7.3 Hz, 3H);
LC/MS: 100% 557 (M+1)。

【0166】

〔実施例 17〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シアノ - 3 - フェニル - プロピルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド
【化 108】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 4 - フェニル - ブチロニトリル・塩酸塩を用いること以外は実施例 1 の PyBOP カップリング法に従って、モルホリン - 4 -

カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シアノ - 3 - フェニル - プロピルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミドを製造した。

^1H NMR (CDCl_3): 7.9 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.2 (m, 10H), 5.1 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 3.2 (t, $J = 16.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m, 2H);

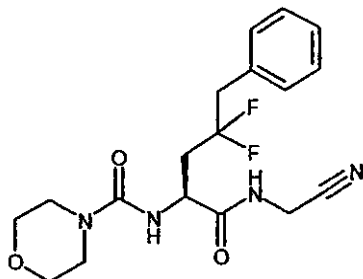
LC/MS: 100 % 485 ($M+1$)。

【 0 1 6 7 】

〔 実施例 1 8 〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミド

【 化 1 0 9 】



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及びアミノ - アセトニトリル・塩酸塩を用いること以外は、実施例 1 の Py B O P カップリング法に従って、モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル] - アミドを製造した。

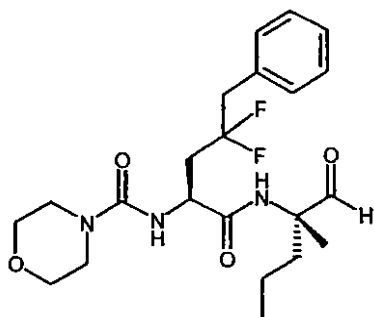
^1H NMR (CDCl_3): 7.95 (b, 1H), 7.3 (m, 5H), 5.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.7 (dd, $J = 12.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.2 (t, $J = 16.3$ Hz, 2H), 2.4 (m, 2H); LC/MS: 83 % 403 ($M+\text{Na}$)。

【 0 1 6 8 】

〔 実施例 1 9 〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((S) - 1 - ホルミル - 1 - メチル - ブチルカルバモイル) - 4 - フェニル - ブチル] - アミド

【 化 1 1 0 】



D M F (2 m L) 中の (S) - 2 - アミノ - 2 - メチル - ペンタン - 1 - オール・塩酸塩 (1 0 4 . 4 m g 、 0 . 6 7 m m o l) 、 (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸 (2 3 1 m g 、 0 . 6 7 m m o l) 、 E D C I (1 5 4 m g 、 0 . 8 m m o l) 、 H O B T (1 0 8 m g 、 0 . 8 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 3 m L) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、冷却した 1 N の H C l 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液、次いで N a C l 飽和水溶液で洗浄した。有機相を M g S O ₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。酢酸エチル及びヘプタンの混合溶媒で溶出するシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーで精製し、モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 3 -

10

20

30

40

50

ジフルオロ - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ブチルカルバモイル) - 4 - フェニル - ブチル] - アミド (2 2 3 m g 、 7 5 %) を得た。

【 0 1 6 9 】

D C M (5 m L) 中のモルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ブチルカルバモイル) - 4 - フェニル - ブチル] - アミド (2 1 7 m g) 及び D e s s - M a r t i n ペルヨージナン (1 5 % D C M 溶液、2 当量) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。次いで、N a H C O ₃ 飽和水溶液中のチオ硫酸ナトリウムでクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、N a C l 飽和溶液で洗浄した。有機相を無水 M g S O ₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル及びヘプタンの混合溶媒で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーで精製し、モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ((S) - 1 - ホルミル - 1 - メチル - ブチルカルバモイル) - 4 - フェニル - ブチル] - アミド (8 3 m g 、 3 8 %) を得た。

¹H NMR (C D C l ₃) : 9.3 (s , 1 H) , 7.2 (m , 5 H) , 7.0 (s , 1 H) , 5.0 (d , J = 7 H z , 1 H) , 4.64 (dd , J = 13 , 7.3 H z , 1 H) , 3.7 (m , 4 H) , 3.4 (m , 4 H) , 3.2 (t , J = 16.5 H z , 2 H) , 2.3 (m , 2 H) , 1.9 (m , 1 H) , 1.65 (m , 1 H) , 1.35 (s , 3 H) , 1.2 (m , 2 H) , 0.9 (t , J = 7.3 H z , 3 H) ;

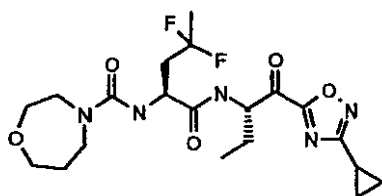
LC/MS: 100% 440. (M+1)

【 0 1 7 0 】

〔 実施例 2 0 〕

ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミド

【 化 1 1 1 】



乾燥ジクロロメタン (1 2 m L) 中の (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ペンタン酸 (9 7 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 (S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩 (8 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 2 1 μ L 、 0 . 7 0 m m o l) の混合物に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (6 6 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (4 7 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間撹拌し、次いでジクロロメタン (2 0 m L) で希釈し、希 H C l (3 0 m L) 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液 (3 0 m L) で洗浄した。有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (1 2 g) を用い、酢酸エチル/ヘプタン (5 0 ~ 1 0 0 % の勾配) で溶出して精製し、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - { (S) - 1 - [(3 - シアノプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル) - アミド (1 2 0 m g 、 7 5 %) を無色のガラス状固体として得た。

LC / MS : 1 0 0 % ; m / z = 4 6 0 (M + H) 。

【 0 1 7 1 】

乾燥ジクロロメタン (2 0 m L) 中ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - { (S) - 1 - [(3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3 , 3 - ジフルオロ

- ブチル) - アミド (1 1 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の溶液に、N₂雰囲気下で、D e s s - M a r t i n ペルヨージナン (1 4 3 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いでジクロロメタン (2 0 m L) を加えた。反応液を N a₂S₂O₃ (0 . 2 6 M 、 2 m L) 溶液でクエンチし、次いで N a H C O₃ 飽和水溶液 (2 0 m L) で洗浄した。水層をジクロロメタン (2 × 3 0 m L) で抽出した。有機層を乾燥 (N a₂S O₄) し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲル (1 2 g) を用い、酢酸エチル / ヘプタン (5 0 から 1 0 0 % の傾斜) で溶出して精製し、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル } - アミド (8 2 m g 、 7 5 %) を白色固体として得た。

10

¹H NMR (CDCl₃) 7.52 (d, 6.2H), 5.28 (m, 1H), 5.05 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 1.15 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC/MS: 97% 458 (M+H).

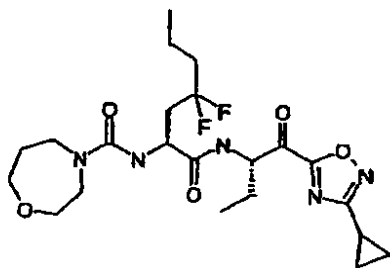
【 0 1 7 2 】

〔実施例 2 1〕

ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド

【化 1 1 2】

20



(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - ブタン - 1 - オール・塩酸塩を用いること以外は、上記の実施例 2 0 と同様の手順により、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド (9 8 m g 、 6 5 %) を白色固体として製造した。

30

¹H NMR (CDCl₃) 7.6 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=14, J=7.5 Hz, 1H), 3.75 (m, 6H), 3.55 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 6H);

LC/MS: 70% 486 (M+1) および 30% 504 (M+1+H₂O)。

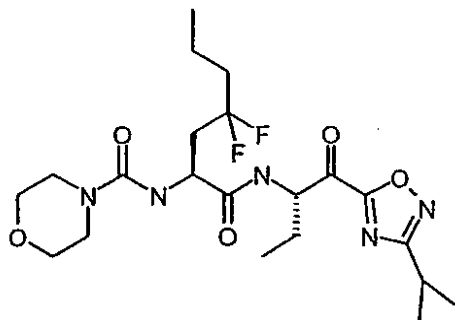
40

【 0 1 7 3 】

〔実施例 2 2〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (3 - イソプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド

【化 1 1 3】



10

(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘブタン酸及び(S)-2-アミノ-1-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ブタン-1-オールを用いること以外は、上記の実施例20と同様の手順により、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-ヘキシル}-アミド(122mg、71%)を白色固体として製造した。

¹H NMR (CDCl₃) 7.5 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.25 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=13, 7.0 Hz, 1H), 3.7 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (d, J=7 Hz, 6H), 0.9 (t, J=7.0 Hz, 6H);

20

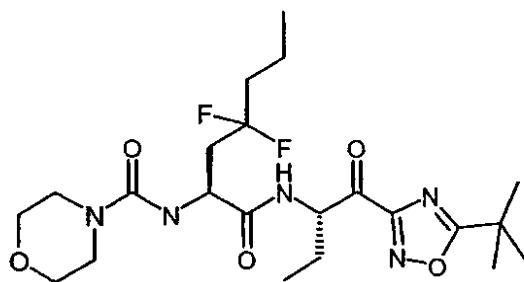
LC/MS: 72% 474 (M+1) および 28% 492 (M+1+H₂O)。

【0174】

〔実施例23〕

モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-ヘキシル}-アミド

【化 1 1 4】



30

ジメチルホルムアミド(6ml)中の(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ヘブタン酸(175mg、0.60mmol)の溶液を、(S)-2-アミノ-1-(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ブタン-1-オール(240mg、1.13mmol)、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・ヘキサフルオロホスフェート(226mg、0.59mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.104ml、0.60mmol)で連続して処理した。反応液を終夜室温で撹拌した。高減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに取り込み、1Nの塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、シリカ(10gカラム)を用いて、酢酸エチル/ヘブタン混合溶媒(2/1)で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[(S)-1-[(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ヒドロキシ-メチル]-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-ヘキシル}-アミドを褐色の油状物質(60mg)として得た。

40

50

MS : $m/z = 490$ (M + H)。

【0175】

塩化メチレン (3 mL) 中のモルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - { (S) - 1 - [(5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - プロピルカルバモイル } - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル) - アミド (57 mg、0.117 mmol) の溶液を Dess - Martin ペルヨージナン (59 mg、0.139 mmol) で処理し、室温で 90 分間攪拌した。反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (0.26 M)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、次いで水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル / ヘプタン = 1 / 1 の混合溶媒で溶出するフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [(S) - 1 - (5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミドを灰色を帯びた白色の固体 (41 mg) として得た。

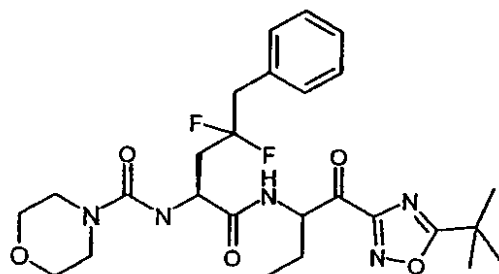
MS : $m/z = 488$ (M + H)。

【0176】

〔実施例 24〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミド

【化 115】



(S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 5 - フェニル - ペンタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、上記の実施例 23 と同様の手順により、モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - tert - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - フェニル - ブチル } - アミドを 7 / 3 のジアステレオマー異性体の混合物として製造した。

^1H NMR (CDCl_3) : 7.36-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.03 & 4.96 (2xd, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.76-3.59 (m, 4H), 3.45-3.26 (m, 4H), 3.18 (t, $J=16.8\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.18 (m, 2H), 2.17-1.94 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

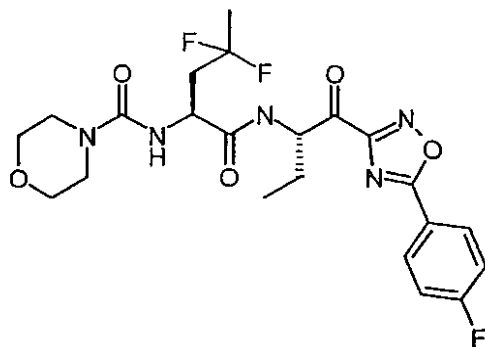
MS : 536 (M+H)。

【0177】

〔実施例 25〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 { (S) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - { (S) - 1 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル] - プロピルカルバモイル } - ブチル } - アミド

【化 1 1 6】



10

(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-ペンタン酸及び(S)-2-アミノ-1-[5-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-ブタン-1-オールを用いること以外は、上記の実施例23と同様の手順により、モルホリン-4-カルボン酸((S)-3,3-ジフルオロ-1-{(S)-1-[5-(4-フルオロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニル]-プロピルカルバモイル}-ブチル)-アミドを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.21 (m, 2H), 7.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.07 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 4H), 2.58-2.28 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.66 (t, $J=18.8\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

MS : 498 (M+H)。

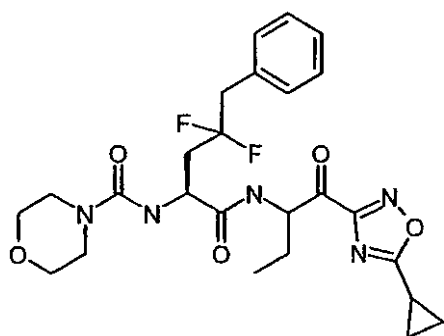
20

【0 1 7 8】

【実施例 2 6】

モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[1-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-4-フェニル-ブチル}-アミド

【化 1 1 7】



30

(S)-4,4-ジフルオロ-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-5-フェニル-ペンタン酸及び(S)-2-アミノ-1-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ブタン-1-オールを用いること以外は、上記の実施例23と同様の手順により、モルホリン-4-カルボン酸{(S)-1-[1-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボニル)-プロピルカルバモイル]-3,3-ジフルオロ-4-フェニル-ブチル}-アミドを3/1のジアステレオマー異性体混合物として製造した。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.36-7.20 (m, 5H), 7.14 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.02 & 4.96 (2xd, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 4H), 3.43-3.28 (m, 4H), 3.18 (t, $J=16.5\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.21 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

MS : 520 (M+H)。

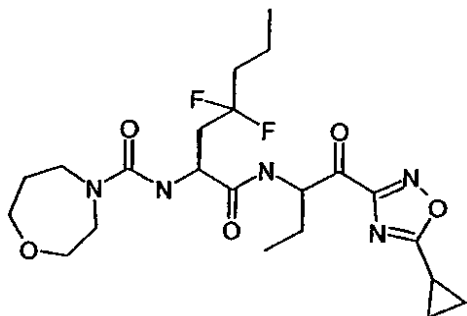
50

【 0 1 7 9 】

〔 実施例 2 7 〕

ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - シクロ
 プロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボニル) - プロピルカルバモイル]
 - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミド

【 化 1 1 8 】



10

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カル
 ボニル) - アミノ] - ヘプタン酸及び (S) - 2 - アミノ - 1 - (5 - シクロプロピル -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、
 上記の実施例 2 3 と同様の手順により、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボ
 ン酸 { (S) - 1 - [1 - (5 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -
カルボニル) - プロピルカルバモイル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル } - アミドを、
 5 / 1 のジアステレオマー異性体混合物として製造した。

20

¹H NMR (CDCl₃) : 7.44 & 7.39 (2xd, J=7.3Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.05 & 4.98 (2xd, J=6.5Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.59-3.53 (m, 4H), 2.47-2.23 (m, 3H), 2.15-1.76 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)。

MS : 486 (M+H)。

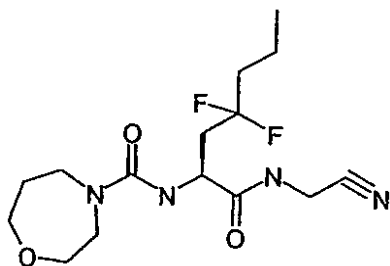
【 0 1 8 0 】

〔 実施例 2 8 〕

ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カ
 ルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド

30

【 化 1 1 9 】



40

D C M (1 0 m l) 中のポリスチレンに結合したカルボジイミド (5 7 0 m g 、 0 . 7
 3 m m o l) 及び (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼ
 ピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸 (1 3 5 m g) の懸濁液を 1 0 分間攪拌
 した。H O B T (6 0 m g) を加えて、1 0 分間攪拌した。D C M (5 m l) 中のアミノ
 アセトニトリル・塩酸塩 (3 4 m g) 及びトリエチルアミン (5 2 μ L) の懸濁液を加え
 て、終夜室温で攪拌した。P S - トリスアミン (4 9 3 m g) を加えて、室温で 2 時間 3
 0 分間攪拌した。濾過後、濾液を D C M で希釈し、水で洗浄し、減圧下で蒸発させ、酢酸
 エチル及びヘプタンの混合溶媒で溶出するカラム・クロマトグラフィーで精製し、ペルヒ
 ドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (シアノメチル - カルバモ
 イル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミドを白色固体として得た。

50

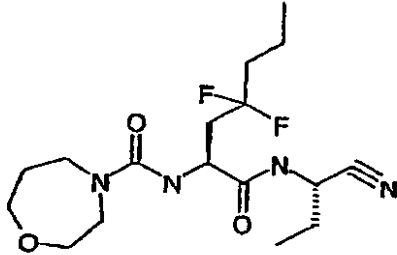
LCMS : 100% ; $m/z = 347$ (M + H)。

【0181】

〔実施例29〕

ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シアノ - プロピルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド

【化120】



10

4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [([1 , 4] オキサゼピン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸及び (S) - 2 - アミノ - ブチロニトリル・塩酸塩を用いること以外は、上記の実施例28と同様の手順により、ペルヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - ((S) - 1 - シアノ - プロピルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] アミドを製造した。

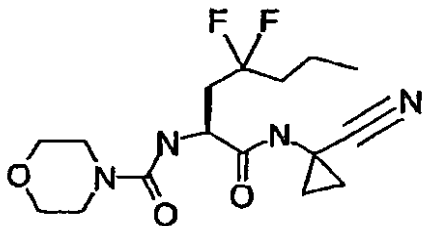
LCMS : 100% ; $m/z = 375$ (M + H)。

【0182】

〔実施例30〕

モルホリン - 4 - カルボン酸 [(S) - 1 - (1 - シアノ - シクロプロピルカルバモイル) - 3 , 3 - ジフルオロ - ヘキシル] - アミド

【化121】



30

カップリン剤としてTOTUを、そして塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いて、(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(モルホリン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ヘプタン酸及び1 - アミノ - シクロプロパンカルボニトリル・塩酸塩を反応させて製造した。

LCMS : $m/z = 359$ (M + H)。

【0183】

〔実施例31〕

カテプシンSのアッセイ

種々の濃度の試験化合物の溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 10 μ Lで製造し、次いでアッセイバッファ (MES : 50 mM (pH 6.5) ; EDTA : 2.5 mM ; 及び NaCl : 100 mM、DTT : 0.5 mM ; 及び0.01%トリトンX - 100を含む、40 μ L) で希釈した。

ヒトカテプシンS (ウエル中の最終濃度は1.74 nM) を希釈物に加えた。アッセイ溶液をシェーカープレート上で5から10秒間混合し、覆いをして室温で30分間インキュベートした。Z - Val - Val - Arg - AMC (ウエル中の最終濃度は0.08 mM) をアッセイ溶液に加え、引き続き加水分解を分光学的に (460 nm) で5分間行った。見掛けの阻害定数 (K_i) を、標準数学モデルを使用して酵素プログレス曲線から計算した。

40

50

【 0 1 8 4 】

〔 実施例 3 2 〕

カテプシン B のアッセイ

種々の濃度の試験化合物の溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 10 μ L で製造し、次いでアッセイバッファ (MES、50 mM (pH 6) ; EDTA、2.5 mM ; 2 % DMSO ; 及びジチオスレイトール (DTT)、2.5 mM、を含む) で希釈した。

ヒトカテプシン B (最終濃度 0.3 ng / μ l) を希釈物に加えた。アッセイ溶液をシェーカープレート上で 5 ~ 10 秒間混合し、覆いをして、室温で 30 分間インキュベートした。Z - FR - pNa (最終濃度 100 μ M) をアッセイ溶液に加え、引き続き加水分解を分光学的に (405 nm) で 60 分間行った。明白な阻害定数 (K_i) を、標準数学的モデルを使用して酵素プログレス曲線から計算した。

10

【 0 1 8 5 】

〔 実施例 3 3 〕

カテプシン K アッセイ

種々の濃度の試験化合物の溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 10 μ L で製造し、次いでアッセイバッファ (MES : 50 mM (pH 5.5) ; EDTA : 2.5 mM ; 及び DTT : 2.5 mM を含む、40 μ l) で希釈した。ヒトカテプシン K (アッセイバッファ 25 μ l 中、0.0906 ピコモル (pMoles)) を希釈物に加えた。アッセイ溶液を、シェーカープレート上で 5 から 10 秒間混合し、覆いをして、室温で 30 分間インキュベートした。Z - Phe - Arg - AMC (アッセイバッファ 25 μ l 中 4 ナノモル (nMoles)) をアッセイ溶液に加え、引き続き加水分解を分光学的に (460 nm) で 5 分間行った。見掛けの阻害定数 (K_i) を、標準数学モデルを使用して酵素プログレス曲線から計算した。

20

【 0 1 8 6 】

〔 実施例 3 4 〕

カテプシン L のアッセイ

種々の濃度の試験化合物の溶液を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 10 μ L で製造し、次いでアッセイバッファ (MES : 50 mM (pH 6) ; EDTA : 2.5 mM ; 及び DTT : 2.5 mM を含む、40 μ l) で希釈した。ヒトカテプシン L (0.2 ng / μ L のもの 10 μ l、最終濃度 0.02 ng / μ l) を希釈物に加えた。アッセイ溶液を、シェーカープレート上で 5 から 10 秒間混合し、覆いをして、室温で 30 分間インキュベートした。Z - Phe - Arg - AMC (0.1 mM のもの 10 μ l、最終濃度 10 μ M) をアッセイ溶液に加え、引き続き加水分解を分光学的に (460 nm) で 30 分間行った。見掛けの阻害定数 (K_i) を、標準数学モデルを使用して酵素プログレス曲線から計算した。

30

本発明の化合物を、プロテアーゼ阻害のために上記したアッセイに従って試験し、選択的カテプシン S 阻害活性を示すことを観察した。カテプシン S に対する本発明の化合物の見掛けの阻害定数 (K_i) は、約 10^{-10} M から約 10^{-7} M の範囲内であった。

【 0 1 8 7 】

〔 実施例 3 5 〕

式 (I) の化合物を含有する代表的な医薬処方：

40

経口剤処方

式 I の化合物	10 ~ 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
着香料	
水	適量加え 100 mL にする

【 0 1 8 8 】

静脈注射剤処方

式 I の化合物	0.1 ~ 10 mg
----------	-------------

50

デキストロース・一水和物	適量を加え等張化する
クエン酸・一水和物	1.05 mg
水酸化ナトリウム	0.18 mg
水	適量加え 1.0 mL にする

【0189】

錠剤処方

式Ⅰの化合物	1 %
微結晶セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイダル・シリカ	1 %

10

【0190】

本発明の好ましい実施態様に適用するものとして、本発明の基本的な新規特徴を記載し、指摘したが、例示した組成物及び方法の形態及び詳細において、種々の省略や置換や変更が、本発明の精神から離れることなく当業者によってなされ得ることは、理解されるであろう。例えば、実質的に同じ機能を実質的に同じ方法で実行して同じ結果を得るような、化学ラジカルの置換及び／又は方法の工程は、本発明の範囲内であることは、はっきりと意図されている。

本発明は、例示としてのみ提示された上記の実施態様によって限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲によって定義された保護の範囲内で、種々の方法で変形することができる。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 271/06	(2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 271/10	(2006.01)	C 0 7 D 271/10	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/16	(2006.01)	A 6 1 P 5/16	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 K 5/062	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 K 5/065	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 3
		C 0 7 K 5/062	
		C 0 7 K 5/065	

(72)発明者 スカンティーニ・トゥライラトナム

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 2 1 . ベドミンスター . スモークライズレーン 6

(72)発明者 デイヴィッド・ジョン・オーダス

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 3 3 . ジレット . ゲイツアヴェニュー 2 6 8

(72)発明者 ヴィンセント・リーロイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 3 . サマーセット . ジェイ・エフ・ケイ・ブルヴァード 1 . フランクリングリーングズアパートメント # 3 6 K

(72)発明者 アンドレーアス・パウル・ティム

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . ボニーコート 9 7

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第02/069901(WO, A1)
国際公開第02/098850(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 295/00-20

A61K 31/00-553

CA/REGISTRY(STN)