

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-525687

(P2017-525687A)

(43) 公表日 平成29年9月7日 (2017.9.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/70 (2006.01)	C 0 7 D 239/70 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 112 頁) 最終頁に続く

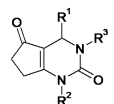
(21) 出願番号	特願2017-505220 (P2017-505220)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成27年7月30日 (2015.7.30)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月30日 (2017.1.30)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/067501		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02016/016365		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	14179288.7		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成26年7月31日 (2014.7.31)	(74) 代理人	100094569
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 田中 伸一郎
		(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤

最終頁に続く

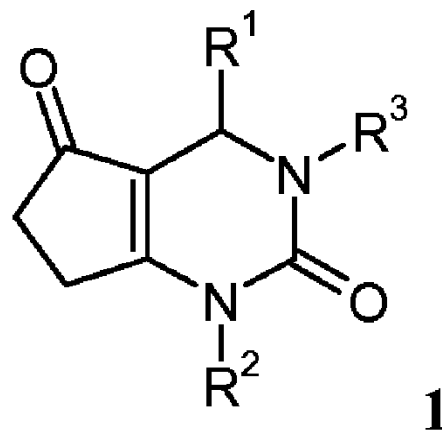
(54) 【発明の名称】置換二環式ジヒドロピリミジノンおよび好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式1の置換二環式ジヒドロピリミジノン、ならびに好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、ならびに肺、胃腸、および尿生殖器疾患、皮膚および眼の炎症性疾患、および他の自己免疫およびアレルギー性障害、同種移植拒絶、および腫瘍疾患を処置および／または予防するための薬剤としてそれらを使用する方法に関する。



1



1

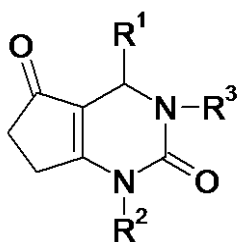
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物

【化 1】



10

1

(式中、

R^1 は、CNで置換されており、かつ

第 2 の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{1.1}$ は、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ および $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{C}$

20

H_3 、

からなる群から選択され、

R^2 は、フェニルまたはピリジルであり、各環は、 $R^{2.1}$ で置換されており、

$R^{2.1}$ は、 CF_3 、 CHF_2 、Br および Cl からなる群から選択され、

R^3 は、

H、 CH_3 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

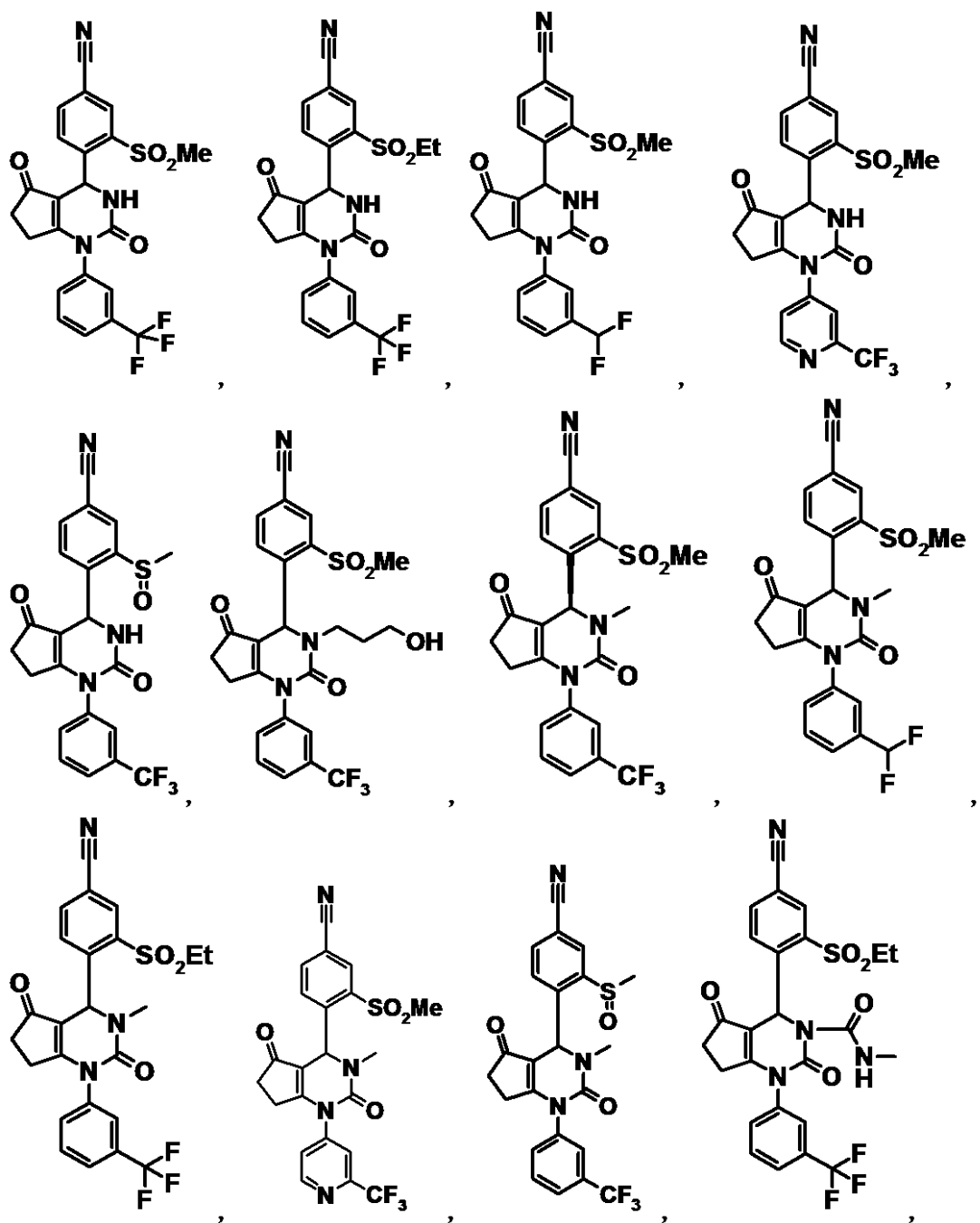
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2$ -オキセタン、

からなる群から選択される)であって、

下記からなる群から選択される化合物ではないことを条件とする式 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【化 2】

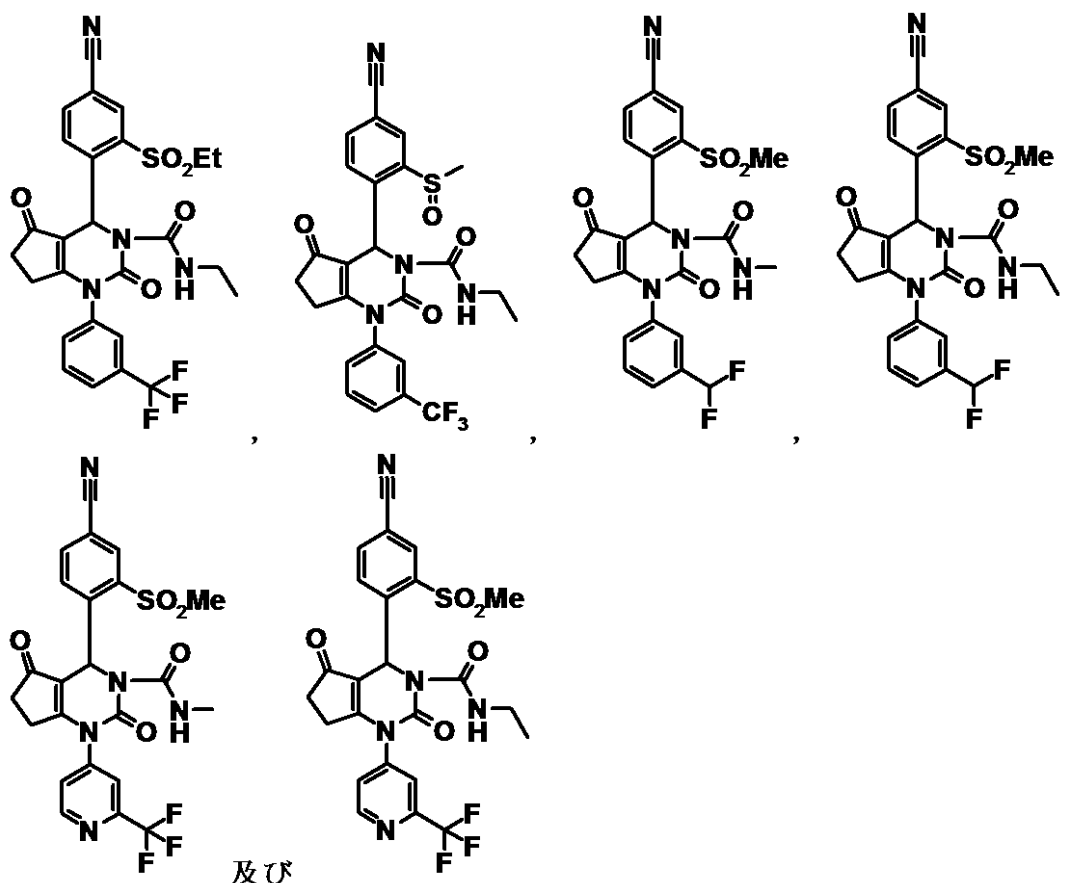


10

20

30

【化 3】



10

20

【請求項 2】

R^1 が、CNで置換されており、かつ
第 2 の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{1.1}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、
 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、

からなる群から選択され、

R^2 が、 $R^{2.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{2.1}$ が、 CF_3 および CHF_2 からなる群から選択され、

R^3 が、

Hおよび CH_3 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 3】

R^1 が、CNで置換されており、かつ

第 2 の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

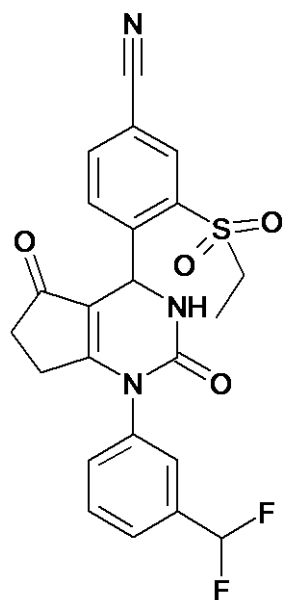
$R^{1.1}$ が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である、請求項 1 または 2 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

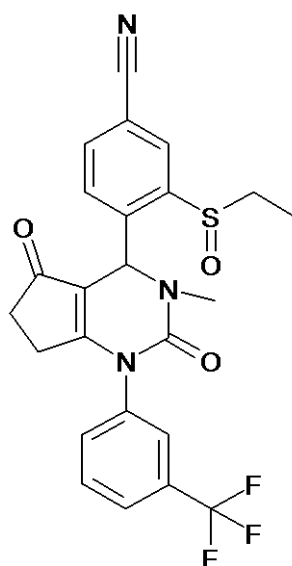
【請求項 4】

化合物 1. a ~ 1. h :

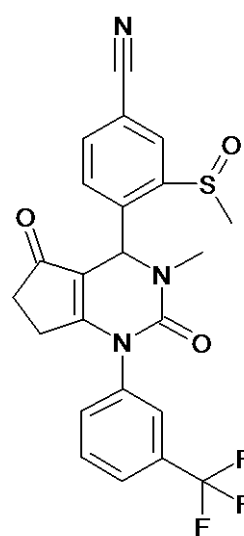
【化 4】



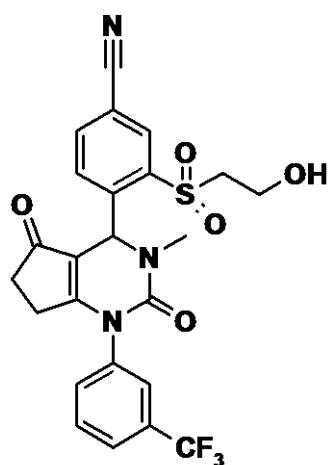
1.a



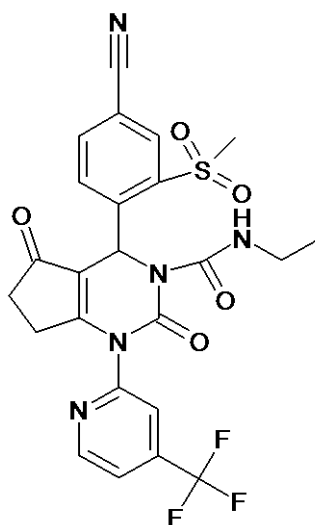
1.b



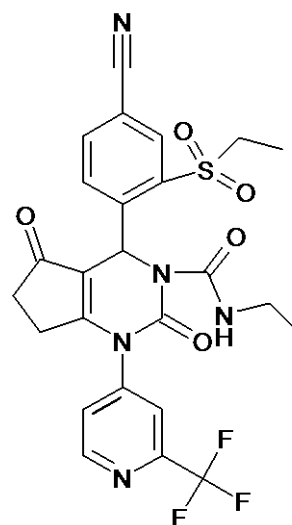
1.c



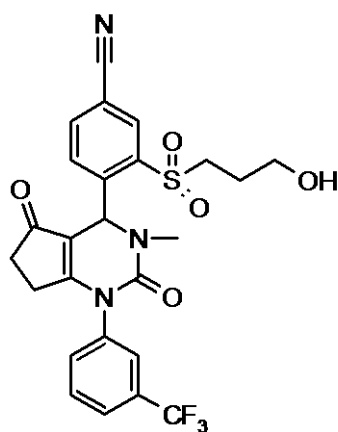
1.d



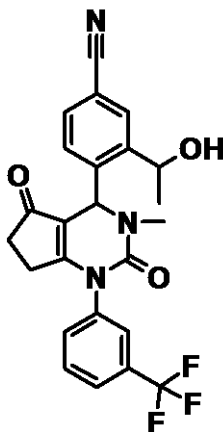
1.e



1.f



1.g



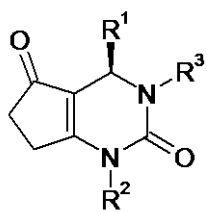
1.h.

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 1 の立体配置が、式 1'、

【化 5】



1'

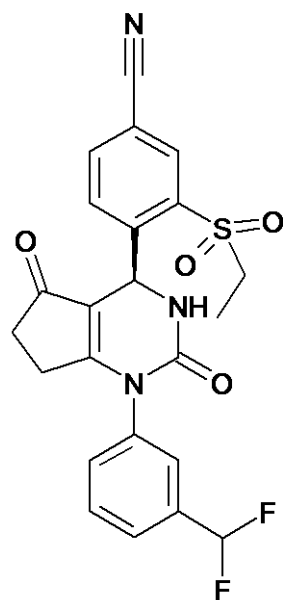
10

である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

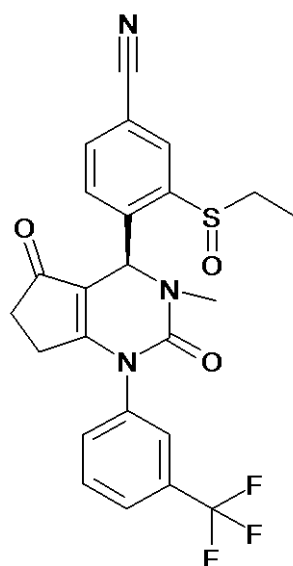
【請求項 6】

化合物 1. a' ~ 1. h' :

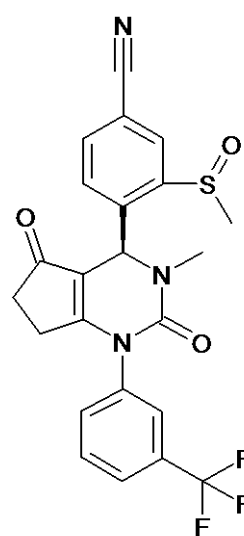
【化 6】



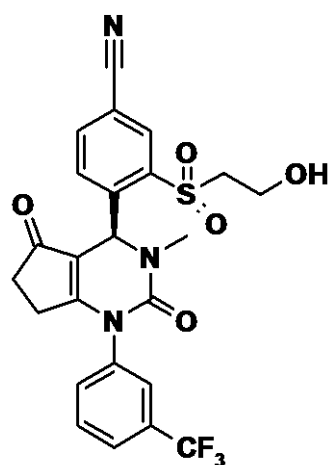
1.a'



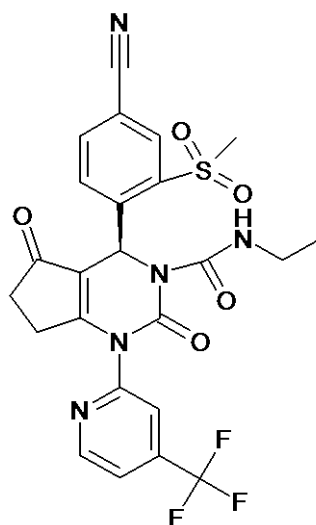
1.b'



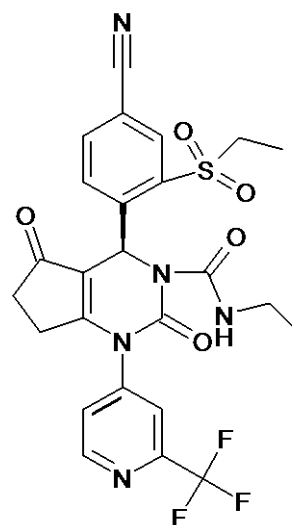
1.c'



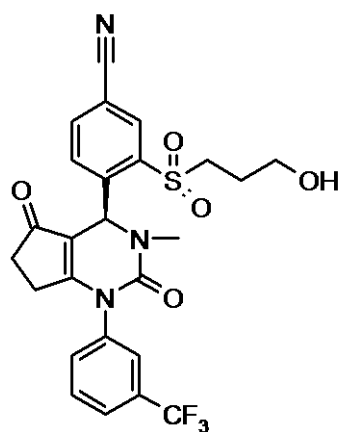
1.d'



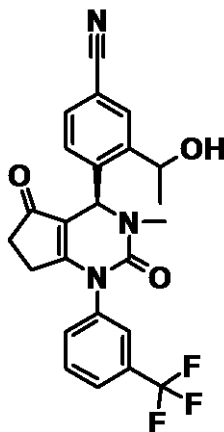
1.e'



1.f'



1.g'



1.h'

からなる群から選択される、請求項 5 に記載の式 1' の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 8】

喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症および関節リウマチを処置するための医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 9】

好中球性疾患、嚢胞性線維症（CF）、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA 関連脈管炎、肺癌、非嚢胞性線維症性気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷（ALI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺高血圧、肺動脈高血圧症（PAH）およびアルファ-1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）を処置するための医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

10

【請求項 10】

肥満および関連炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症を処置するための医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 11】

外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤および移植片対宿主病（GVHD）を処置するための医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

20

【請求項 12】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の 1 種または複数の式 1 の化合物またはその薬学的活性な塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 13】

好中球エラスターゼ阻害薬が治療ベネフィットを有する疾患を処置または予防する方法であって、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物の治療的または予防的有效量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 14】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物に加えて、ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、LTD 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH 2 阻害薬、5-LO 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび SYK 阻害薬からなる群から選択される 1 種の薬学的に活性な化合物を含み、ただし、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせを含んでもよい医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

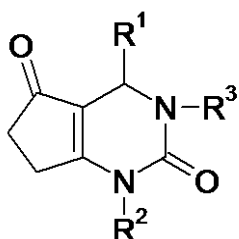
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 1 の置換二環式ジヒドロピリミジノン：

【化 1】

40



1

ならびに好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用、それらを含有する医薬組成物、ならびに肺、胃腸および尿生殖器疾患、皮膚および眼の炎症性疾患、および他の

50

自己免疫およびアレルギー性障害、同種移植拒絶、および腫瘍疾患を処置および／または予防するための薬剤としてそれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

次の参照文献には、単環式ジヒドロピリミジノン核を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：英国特許第2392910号、WO04024700、WO05082864、WO05082863、独国特許第102006031314号、米国特許第100010024号、WO10115548、WO09080199、独国特許第102007061766号、WO06136857、WO06082412、WO12002502。

10

次の参照文献には、二環式テトラヒドロピロロピリミジンジオン核を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：WO07129060、WO08135537、米国特許第090093477号、WO09013444、WO09060206、WO09060203、WO09060158、米国特許第110034433号。

【0003】

次の参照文献には、本明細書において上述したもの以外の核構造を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：WO04020412、WO04020410、WO03053930、WO10078953、WO09135599、独国特許第102009004197号、WO11110858、WO11110859、WO09060158、WO09037413、WO04024701、米国特許第130065913号、WO13018804、WO12002502、米国特許出願公開第2014/0171414号、WO14009425、WO2014029831、WO2014029832およびWO2014029830、WO14122160、WO14135414。

20

好中球エラスターゼの様々な阻害薬についての総説については：P. Sjöe (Future Med. Chem. 2012, 4, 651-660)を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

好中球エラスターゼ (NE) は、29 kDa セリンプロテアーゼである。これは、骨髄前駆体細胞において発現され、末梢血顆粒球の顆粒内に高濃度で貯蔵され、細胞が活性化されると放出される。NEの基質には、細胞外マトリックス (ECM) の主要要素：エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲンおよびプロテオグリカンが属する。好中球エラスターゼ活性は、ECM分解、単球および血管平滑筋細胞の遊走および走化性の増大をもたらす、凝集および線維素溶解経路の構成要素 (PAI-1およびTFPI) に直接的に影響を及ぼす。好中球エラスターゼの活性の増大は、複数の器官の慢性炎症性および線維性疾患に関連している。抗炎症治療薬としての好中球エラスターゼ阻害薬の可能性は、P. A. Henriksenによって、Current Opinion in Hematology 2014, 21, 23-28において検討されている。したがって、好中球エラスターゼの阻害薬は、COPD、特発性肺線維症および他の線維性疾患、癌、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、嚢胞性線維症、アルファ1-アンチトリプシン欠乏症などの種々の疾患を処置するために重要な役割を果たすこととなる。

30

本発明の課題は、好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの薬学的有効性に基づき、治療で、すなわち、好中球エラスターゼの活性の増大に起因する病態生理学のプロセスを処置するために使用することができる新たな化合物を調製することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の化合物は、本発明の適応症を考慮すると有利である次の特性を有することが、意外にも見出された。

生理学的に許容される塩を含む本発明による化合物は、好中球エラスターゼの阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイにおいて50%阻害濃度 (IC₅₀) によって決定した

50

場合に、好ましい阻害効力を示す。

加えて、生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好中球セリンプロテアーゼプロテイナーゼ3の阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイにおいて50%阻害濃度 (IC_{50}) によって決定した場合に、好ましい阻害効力を示す。第2の好中球セリンプロテアーゼでのこの阻害活性は、薬理学的有効性のために有益であり得る。

【0006】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、例えば、T. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320)において記載されているとおりの血漿または全血アッセイにおいて50%有効濃度 (EC_{50}) によって決定した場合に、好ましい阻害効力を示す。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、例えば、Tremblay et al. (Chest 2002, 121, 582-588)またはT. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320)において記載されているとおりの、例えば、マウスまたはラットにおけるヒト好中球エラスターゼ誘発性肺損傷のモデルにおいて50%有効用量 (ED_{50}) によって決定した場合に、好ましい *in vivo* 効力を示す。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29およびその参照文献において記載されているとおりの代謝安定性のための *in vitro* ミクロソームアッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29およびその参照文献において記載されているとおりの代謝安定性のための *in vitro* 肝細胞アッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

【0007】

肝臓における代謝変換が低減されるので、*in vitro* 試験システムにおける代謝安定性の改善は、*in vivo* クリアランス (CL) の低減に翻訳されると予測される。薬物動態式: $CL / F_{oral} = \text{用量} / AUC$ (F_{oral} : 経口生物学的利用能、AUC: 曲線下面積) に基づき、*in vivo* クリアランスの低減は、より高い薬物の用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

【0008】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26およびその参照文献において記載されているとおりの透過率のための *in vitro* Caco-2細胞層法において好ましい透過率を示す。経口薬物では、透過率の改善は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26、27およびその参照文献において記載されているとおりの *in vitro* Caco-2またはMDCK細胞層法において好ましい、すなわち、低い排出比 (流入方向の透過率で割った排出方向での透過率) を示す。経口薬物では、排出比の改善、すなわち、低減は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

【0009】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, 15 structure design and methods: from ADME to toxicity

ty optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 25およびその参照文献において記載されているとおりの動態学的または熱力学的溶解性法において、好ましい水溶解度を示す。経口薬物では、水溶解度の改善は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) および／または経口生物学的利用能 (F_{oral}) および／または投与後ピーク血漿中濃度 (C_{max}) をもたらすと予測される。さらに、水溶解度の改善は、費用のかかる製剤化、開発時間の増大、高い薬物負荷などの開発上の困難のリスクを低減すると予測される。

【0010】

比較的高い用量－正規化全身曝露 (AUC) は、下記の複数の点において有利であり得る：(1) 有効性のために、特定の全身曝露 (AUC) が達成されることが必要である場合に、薬物を、より少ない量で投与することができる。より少ない投薬量は、潜在的に少ない副作用をもたらす患者への低い薬物負荷 (親薬物およびその代謝産物)、および薬物生産のためのより少ない生産コストの利点を有する。(2) 比較的高い用量－正規化全身曝露 (AUC) は、同じ用量を適用した場合に、薬物の有効性の増大または長時間の作用持続時間をもたらし得る。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい代謝安定性、好ましい透過率、および好ましい水溶解度を示す。したがって、本発明の一部の化合物は、経口投与後に好ましい薬物動態 (PK) 特性、特に好ましい全身曝露 (曲線下面積、AUC) を示し、したがって、*in vivo*において好ましい有効性をもたらすと予測される。

【0011】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい薬物動態 (PK) 特性を示す。PK特性は、前臨床動物種、例えば、マウス、ラット、ハムスター、イス、モルモット、ミニブタ、カニクイザル、アカゲザルにおいて決定することができる。化合物のPK特性は、例えば、次のパラメーターによって記載され得る：平均滞留時間 (MRT)、排泄半減期 ($t_{1/2}$)、分布容積 (V_D)、曲線下面積 (AUC)、経口投与後のクリアランス (CL) および生物学的利用能 (F_{oral})、投与後のピーク血漿中濃度 (C_{max})、C_{max}に達するまでの時間 (T_{max})。

【0012】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 32およびその参照文献において記載されているとおりのCYPアイソザイム阻害のための対応する*in vitro*アッセイにおいて、シトクロムP450 (CYP) アイソザイムの好ましい、すなわち低い、阻害を示す。CYPアイソザイムの阻害の低減は、一方の薬物による、同時投与された薬物の正常な代謝または薬物動態行動の干渉である望ましくない薬物－薬物相互作用についてのリスクの低減に翻訳されると予測される。

【0013】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい、すなわち低いシトクロムP450 (CYP) 誘導可能性を示す。CYP誘導は、複数回の投与で、薬物分子の薬物動態に影響を及ぼし得て、これは、同時投与された薬物との薬物動態上の望ましくない薬物－薬物相互作用をもたらし得る。CYP誘導は、誘導化合物の曝露の低下 (例えば、自己誘導) または誘導された酵素によって代謝された同時投与化合物の曝露の低下をもたらし得る。CYP誘導はまた、薬物の代謝の増大をもたらし、薬理学的 (活性代謝産物) および毒物学的 (毒性代謝産物) 結果に変化をもたらし得る。

【0014】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 34およびそこに引用されている参照文献において記載されているとおりのパッチクランプアッセイにおいて、好ましい、すな

10

20

30

40

50

わち低い、hERGチャネルの阻害を示す。

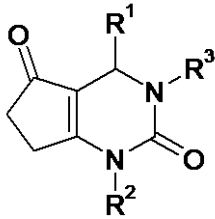
【発明を実施するための形態】

【0015】

式1の化合物

【0016】

【化2】



1

10

(式中、

R^1 は、CNで置換されており、かつ

第2の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{1.1}$ は、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ および $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_3$ 、

からなる群から選択され、

R^2 は、フェニルまたはピリジルであり、各環は、 $R^{2.1}$ で置換されており、

$R^{2.1}$ は、 CF_3 、 CHF_2 、BrおよびClからなる群から選択され、

R^3 は、

H、 CH_3 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、および

$-\text{CH}_2$ -オキセタン

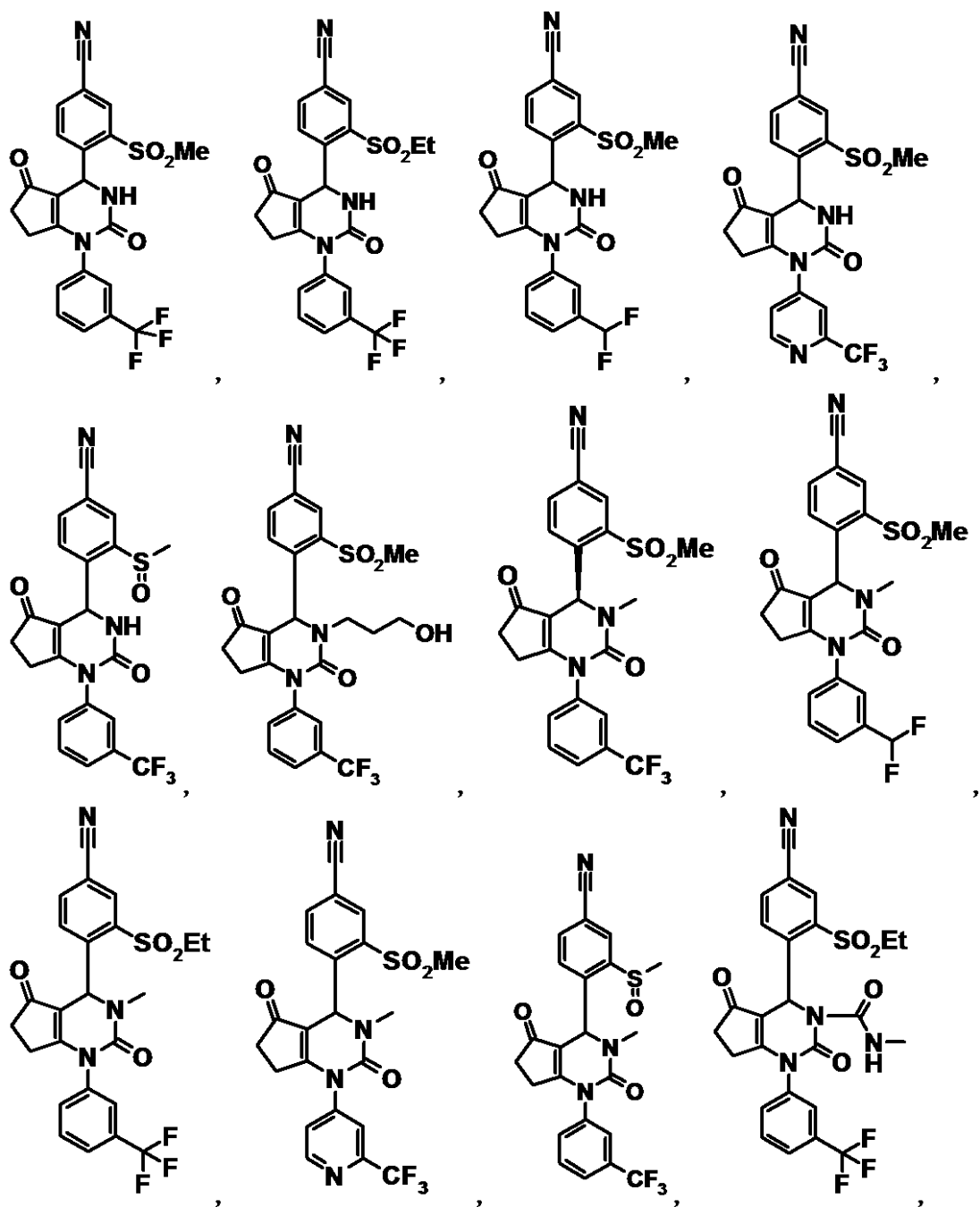
からなる群から選択される)であって、

30

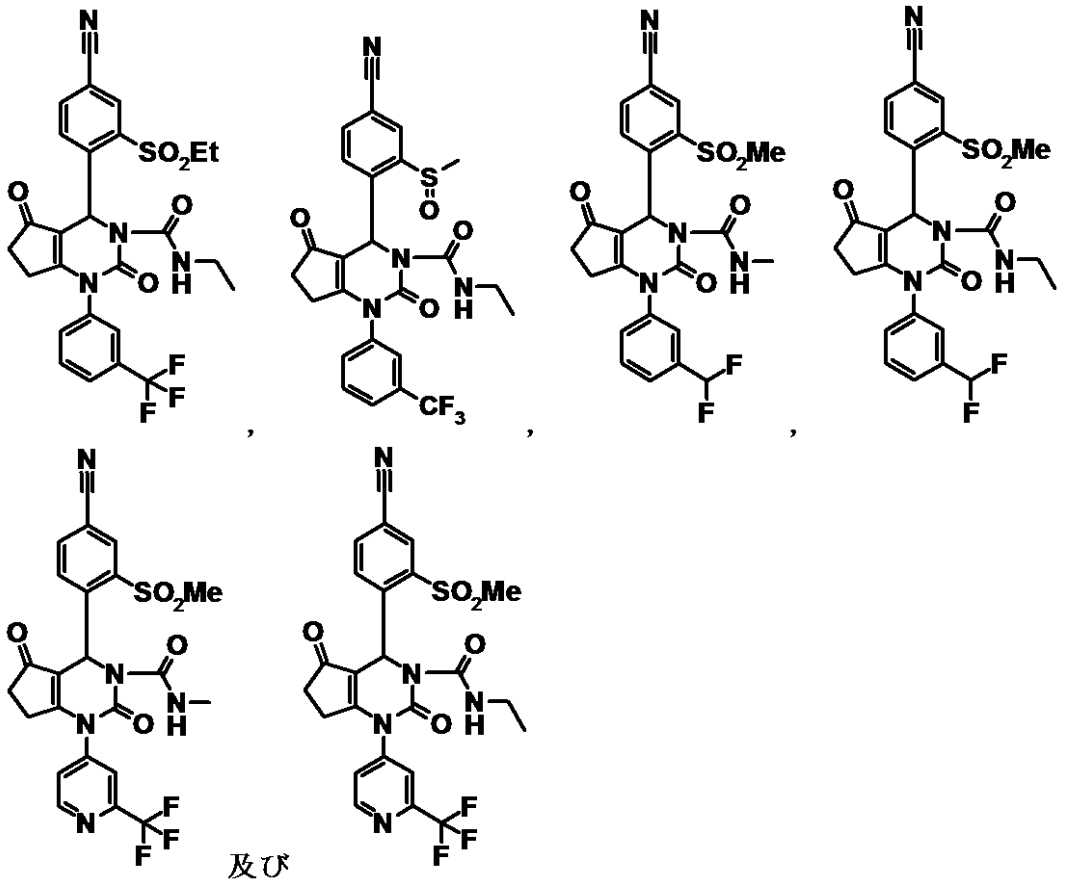
下記からなる群から選択される化合物ではないことを条件とする式1の化合物、またはその光学および幾何異性体、溶媒和物、水和物もしくは塩、好ましくは薬学的に許容される塩。

【0017】

【化 3】



【化 4】



【0018】

使用用語および定義

本明細書において具体的に定義しない用語には、本開示および内容を考慮して当業者がそれらに与えるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書において使用する場合、逆に指定されていない限り、次の用語は、示されている意味を有し、次の規則が順守される。

下記で定義する基、ラジカル、または部分において、炭素原子の数が多くの場合に、基に先行して指定されており、例えば、 C_{1-6} -アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。

【0019】

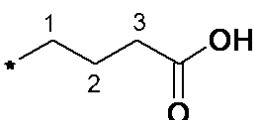
一般に、 HO 、 H_2N 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NC （シアノ）、 $HOOC$ 、 F_3C などの単一の基では、当業者は、分子へのラジカル結合点（複数可）を基自体の自由原子価から知ることができる。2個以上のサブ基を含む結合基では、最後に挙げられているサブ基がラジカル結合点であり、例えば、置換基「アリール- C_{1-3} -アルキル」は、 C_{1-3} -アルキル基に結合しているアリール基を意味し、その C_{1-3} -アルキル基が、その置換基が結合している核または基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態で、かつ式として示されている場合に、何らかの矛盾がある場合には、式を優先することとする。定義されているとおりの核分子に接続される結合を示すために、アスタリスクを、サブ式において使用することができる。

例えば、「3-カルボキシプロピル基」という用語は、次の置換基：

【0020】

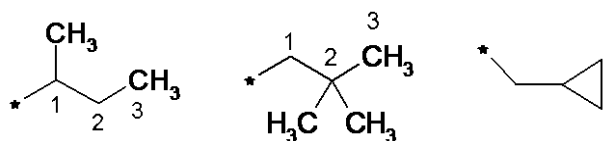
【化 5】



(式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している)を表す。「1-メチルプロピル」、「2,2-ジメチルプロピル」または「シクロプロピルメチル」基という用語は、次の基:

【0021】

【化6】



10

を表す。

定義されているとおりの核分子に接続される結合を示すために、アステリスクをサブ式において使用することができる。

次の用語の多くは、式または基の定義において繰り返し使用されることがあり、かつそれぞれの場合に、相互に独立に、上記で示した意味の1つを有する。

「置換(置換されている)」という用語は、本明細書において使用する場合、その指定の原子の通常の価を越えず、かつその置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定の原子上の任意の1個または複数の水素が、指定の群からの選択枝で置き換えられていることを意味する。

20

【0022】

本明細書において使用する「予防(prevention)」、「予防(prophylaxis)」、「予防処置(prophylactic treatment)」、または「防止処置(preventive treatment)」という表現は、同意語として、かつ本明細書において上述した状態が発生するリスクを、特に、上記状態または対応する既往歴について高いリスク、例えば、糖尿病もしくは肥満または本明細書において上述した別の障害などの代謝障害が発生する高いリスクを有する患者において低減するという意味で理解されるべきである。したがって、「疾患の予防」という表現は、本明細書において使用する場合、疾患の臨床的発生前の、疾患を発生するリスクのある個体の管理およびケアを意味する。予防の目的は、疾患、状態または障害の発生を撲滅することであり、症状または合併症の発生を予防または遅延させるため、かつ関連疾患、状態または障害の発生を予防または遅延させるための活性化合物の投与を含む。上記予防処置の成功は、予防処置を伴わなかった同等の患者個体群と比較しての、この状態についてリスクのある患者個体群内での上記状態の発病率の低下によって統計的に反映される。

30

【0023】

「処置(treatment)」または「治療(therapy)」という表現は、顕性、急性または慢性形態で上記状態の1つまたは複数を経験している患者の治療処置を意味し、特定の適応症の症状を軽減するための対症療法、または状態およびその重要度に応じて、状態を反転もしくは部分的に反転させるか、もしくは適応症の進行を可能な限り遅延させるための原因療法を含む。したがって、「疾患の処置」という表現は、本明細書において使用する場合、疾患、状態または障害を経験している患者の管理およびケアを意味する。処置の目的は、疾患、状態または障害を撲滅することである。処置には、疾患、状態または障害を排除または制御するための、さらには、疾患、状態または障害に関連する症状または合併症を緩和するための活性化合物の投与が含まれる。

40

【0024】

具体的に示されていない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、所与の化学式または名称は、互変異性体、およびそのすべての立体、光学および幾何異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体など)ならびにそれらのラセミ体、さらには、別々の鏡像異性体の異なる割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する上述の形態のいずれかの混合物、さらに

50

は、その薬学的に許容される塩を含む塩および遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば、水和物などのその溶媒和物を包含することとする。

具体的な異性体が具体的に示されていない限り、本発明の化合物のすべての異性体型（特に、すべての立体異性体型、例えば、すべてのキラル、鏡像異性、ジアステレオマーおよびラセミ形態、すべての互変異性およびすべての幾何異性形態）が、本発明で意図されている。明白には、薬理学的により効力があり、かつ／またはより有効である異性体が好ましい。

本発明の化合物が、少なくとも1個の不斉置換炭素原子を含有し、したがって、純粋な鏡像異性体として、または両方の鏡像異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物として単離され得ることは分かるであろう。本発明の化合物の一部が、1個よりも多い不斉中心、すなわち、1個よりも多い不斉置換炭素または硫黄原子を含有し、したがって、純粋なジアステレオマーとして、またはジアステレオマー混合物として、光学的活性形態またはラセミ形態の両方において、単離され得ることは分かるであろう。

10

【0025】

本発明は、例えば、実質的に純粋な形態、富化された形態（例えば、いずれか、またはすべての他の望ましくない鏡像異性体および／またはジアステレオマーを実質的に含有しない）かつ／またはラセミ形態を含む任意の混合比、さらには、その塩での考えられ得るすべての立体異性体、詳細には、本明細書において上述したジアステレオマーおよび鏡像異性体を企図している。

一般に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に公知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物を分離することによって、立体化学的に純粋な出発物質を使用することによって、かつ／または立体選択的合成によって得ることができる。ラセミ体を分割することによって、または例えば、光学的に活性な出発物質から出発して合成することによって、かつ／またはキラル試薬を使用することによって、光学的に活性な形態を調製する方法は、当技術分野で公知である。

20

【0026】

鏡像異性的に純粋な本発明の化合物または中間体は、不斉合成を介して、例えば、公知の方法によって（例えば、クロマトグラフィー分離または結晶化によって）分離することができる適切なジアステレオマー化合物または中間体の調製およびその後の分離によって、かつ／またはキラル出発物質、キラル触媒またはキラル補助剤などのキラル試薬を使用することによって調製することができる。

30

さらに、対応するラセミ混合物をキラル固定相でクロマトグラフィー分離することによる方法；または適切な分割剤を使用してラセミ混合物を分割することによる、例えば、光学的に活性な酸または塩基でラセミ化合物のジアステレオマー塩を形成し、その後、塩を分割し、塩から所望の化合物を放出することによる方法；または光学的に活性なキラル補助試薬で対応するラセミ化合物を誘導体化し、その後、ジアステレオマーを分離し、キラル補助基を除去することによる方法；またはラセミ体の動態学的分割（例えば、酵素による分割）による方法；適切な条件下で鏡像異性結晶の複合体からエナンチオ選択的に結晶化させることによる方法；または光学的に活性なキラル補助剤の存在下で適切な溶媒から（分別）結晶化させることによる方法など、対応するラセミ混合物から鏡像異性的に純粋な化合物を調製する方法が、当業者に公知である。

40

【0027】

ハロゲンという用語は一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示している。

本明細書において使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、（i）それを利用可能もしくは活性な形態へと変換する体内での代謝プロセスの後に、その作用を発揮する薬物の不活性形態、または（ii）それ自体は活性ではないが、薬理学的活性代謝産物をもたらす物質（すなわち、不活性な前駆体）を指す。

【0028】

「プロドラッグ」または「プロドラッグ誘導体」という用語は、その薬理学的作用（複数可）を示す前に少なくともいくつかの生体内変換を受ける親化合物または実薬物質の共

50

有結合で結合した誘導体、担体または前駆体を意味する。そのようなプロドラッグは、代謝によって切断可能か、または別段に変換可能な基を有し、かつ例えば、血液中での加水分解によって、またはチオエーテル基の場合のように、酸化を介した活性化によって、*in vivo*で迅速に変換されて親化合物をもたらす。最も一般的なプロドラッグには、親化合物のエステルおよびアミド類似体が含まれる。プロドラッグは、化学的安定性の改善、患者容認および服薬遵守の改善、生物学的利用能の改善、長時間の作用持続時間、器官選択性の改善、配合の改善（例えば、ヒドロ溶解性の増大）、および／または副作用（例えば、毒性）の減少を目的として配合される。一般に、プロドラッグ自体は、弱い生物学的活性を有するか、生物学的活性を有さず、通常の下で安定している。それぞれその全体が参照によって本明細書に組み込まれるA Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991、特にChapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985、特にpp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995、特にVol. 1ならびにpp. 172-178およびpp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987において記載されているものなどの当技術分野で公知の方法を使用して、親化合物からプロドラッグを容易に調製することができる。

10

20

【0029】

「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、本明細書において使用する場合、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなくヒトおよび下級動物の組織と接触させて使用するために適して、合理的なベネフィット／リスク比に見合い、かつそれらの意図されている使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグ、さらには、可能な場合には、双性イオン形態を意味する。

【0030】

「薬学的に許容される」という語句は本明細書において、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させて使用するために適して、合理的なベネフィット／リスク比に見合う化合物、物質、組成物、および／または剤形を指すために使用される。

30

【0031】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩または塩基塩の形成によって修飾されている開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、これらだけに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが含まれる。例えば、そのような塩には、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン（2，2'-イミノビス（エタノール））、ジエチルアミン、2-（ジエチルアミノ）-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-（2-ヒドロキシエチル）-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-（2-ヒドロキシエチル）-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン（2，2'，2"-ニトリロトリス（エタノール））、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2，2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2，5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、（+）-カンフル酸、（+）-カンファー10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1，2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グ

40

50

ルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、D L-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(－)－L－リンゴ酸、マロン酸、D L－マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトアル酸、ナフタレン－1，5－ジスルホン酸、ナフタレン－2－スルホン酸、1－ヒドロキシ－2－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸（エンボン酸）、リン酸、プロピオン酸、(－)－L－ピログルタミン酸、サリチル酸、4－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(＋)－L－酒石酸、チオシアン酸、p－トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸からの塩が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属からのカチオンと共に形成され得る (Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい)。

10

【0032】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中、またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル、またはそれらの混合物などの有機希釈剤中でこれらの化合物の遊離酸または塩基形態を十分な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

例えば、本発明の化合物を精製または単離するために有用である上述のもの以外の他の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）も、本発明の一部を構成する。

20

「アルキル」、「アルキレン」または「シクロアルキル」基（飽和または不飽和）に「ハロ」という用語が追加されることによって、そのようなアルキルまたはシクロアルキル基は、1個または複数個の水素原子がフッ素、塩素、または臭素、好ましくは、フッ素および塩素（特に好ましいのはフッ素である）のうちから選択されるハロゲン原子によって置き換えられているものとなる。例には、 $\text{H}_2\text{F C}-$ 、 $\text{H F}_2\text{ C}-$ 、 $\text{F}_3\text{ C}-$ が含まれる。

【0033】

式1の化合物は、上述の群から選択される化合物ではないという上述の条件は具体的には、式1の化合物が、欧州特許出願第13154256.5号において開示されている下記からなる群から選択される化合物ではないことを意味する。

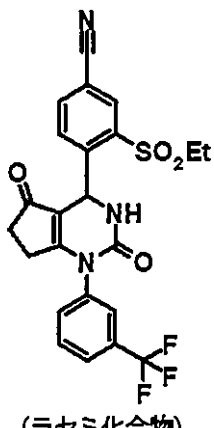
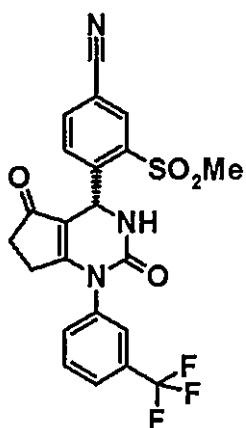
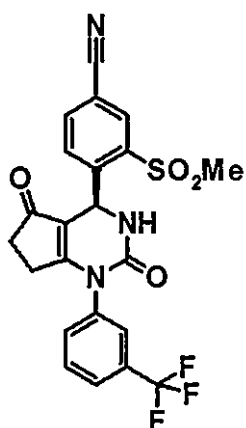
【0034】

30

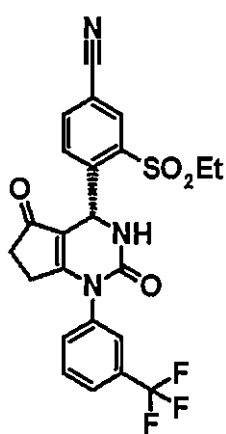
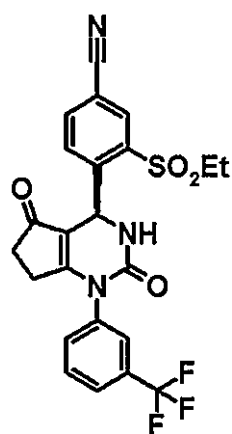
【化 7】



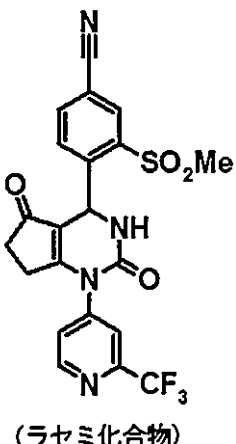
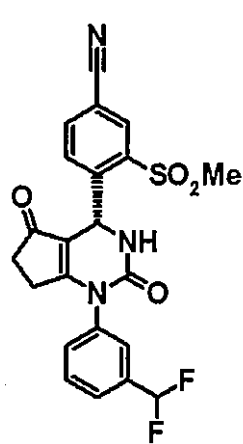
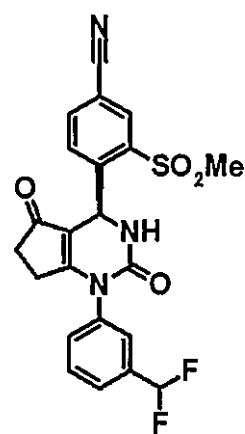
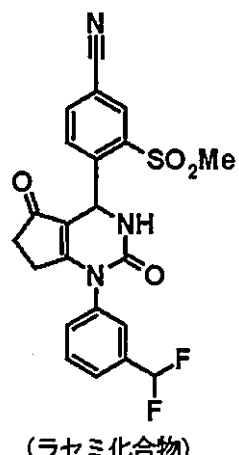
(ラセミ化合物)



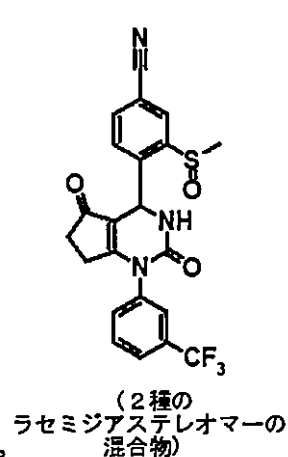
(ラセミ化合物)



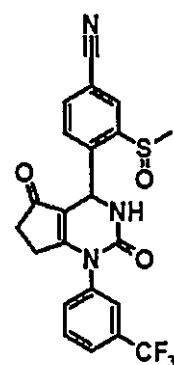
(ラセミ化合物)



(ラセミ化合物)



(2種のラセミジアステレオマーの混合物)



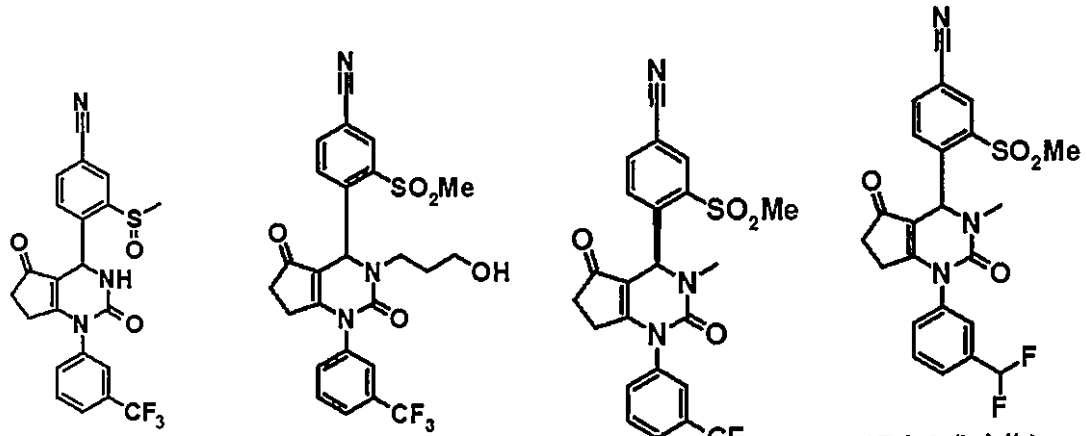
(ラセミジアステレオマー1)

10

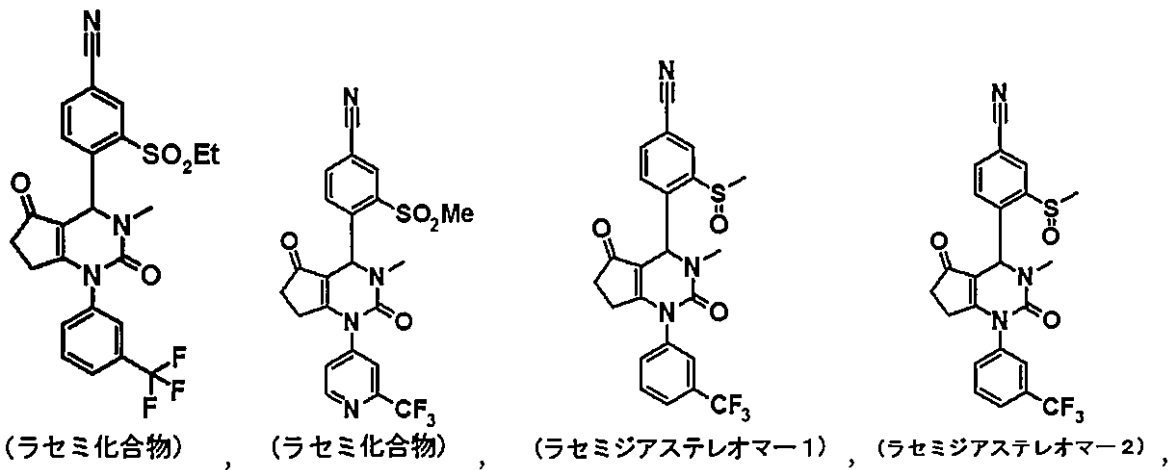
20

30

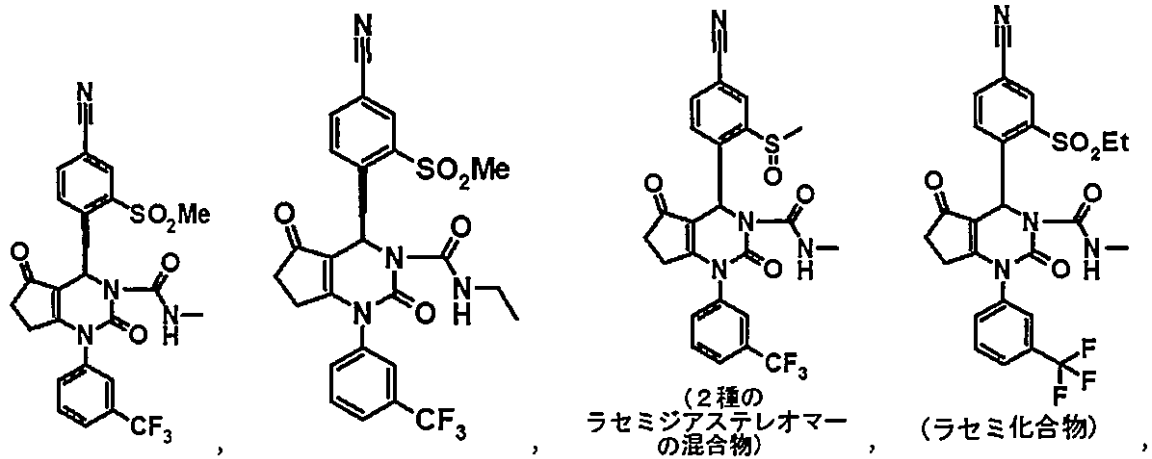
【化 8】



10



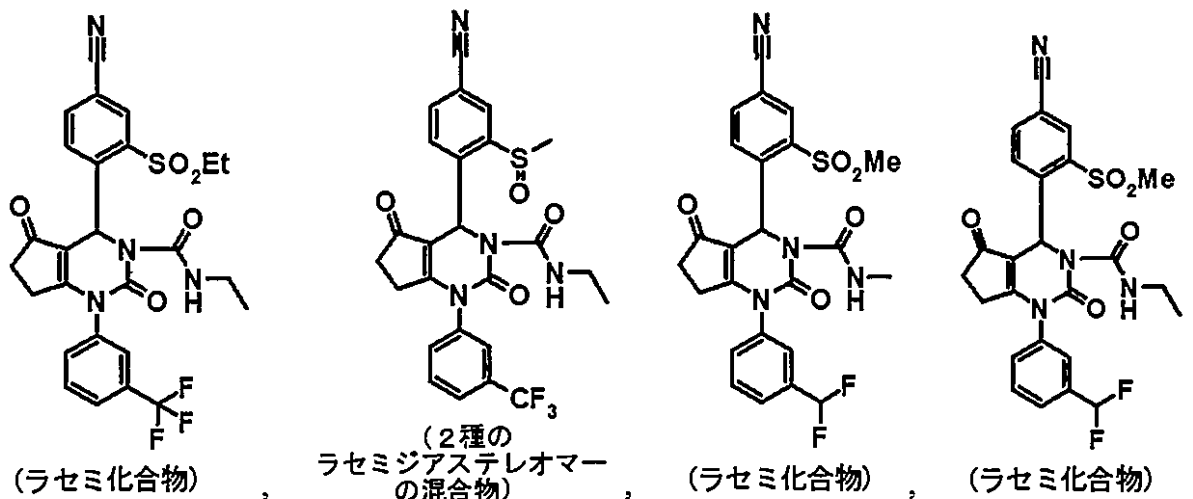
20



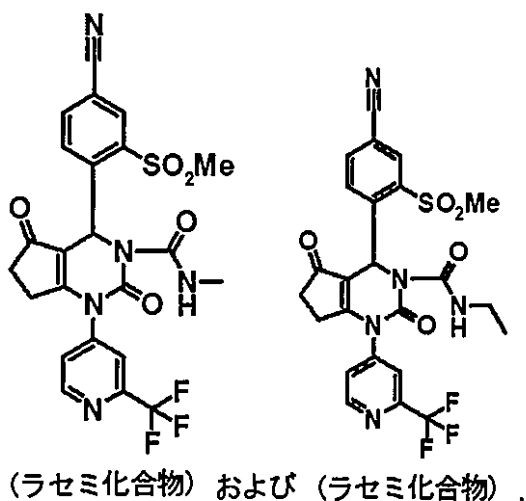
30

40

【化 9】



10



20

【0035】

実施形態

30

R^1 が、CNで置換されており、かつ

第2の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{1.1}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$

$-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$ からなる群から選択され、

R^2 が、 $R^{2.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{2.1}$ が、

CF_3 および CHF_2 からなる群から選択され、

R^3 が、

Hおよび CH_3 からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

40

【0036】

R^1 が、CNで置換されており、かつ

第2の置換基 $R^{1.1}$ で置換されているフェニルであり、

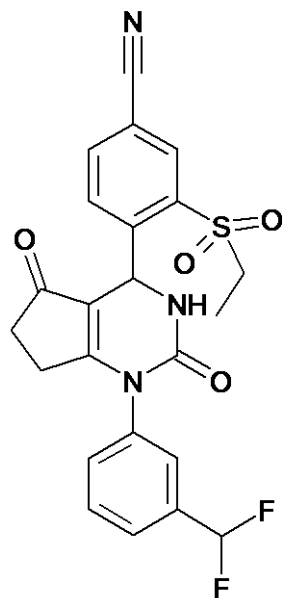
$R^{1.1}$ が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0037】

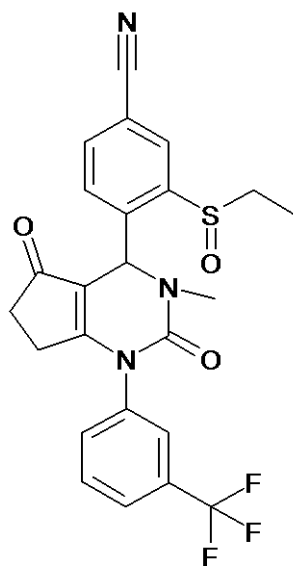
化合物1. a ~ 1. h :

50

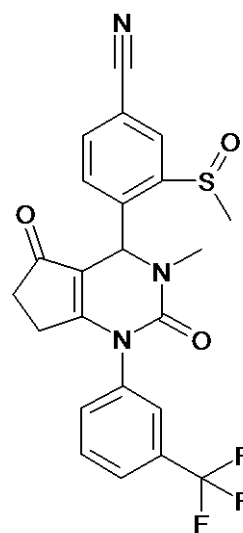
【化 10】



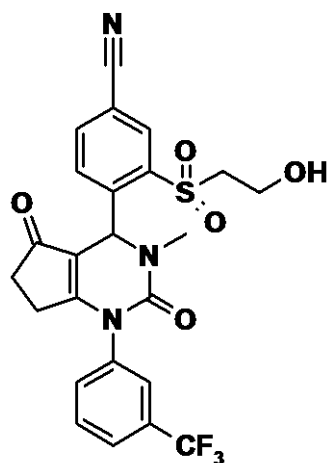
1.a



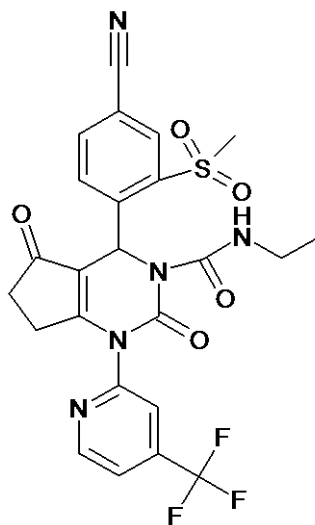
1.b



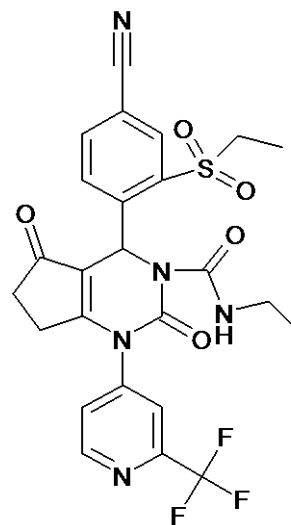
1.c



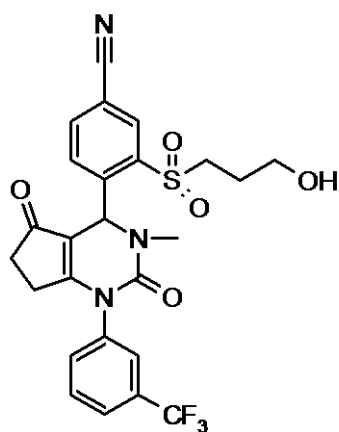
1.d



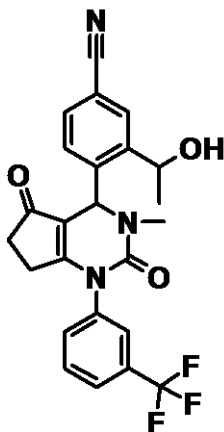
1.e



1.f



1.g



1.h

10

20

30

40

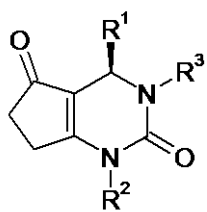
からなる群から選択される、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

50

【 0 0 3 8 】

式 1 の立体配置が、式 1 '

【 化 1 1 】



1'

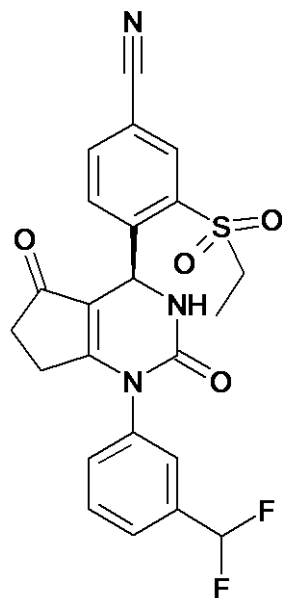
10

である、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

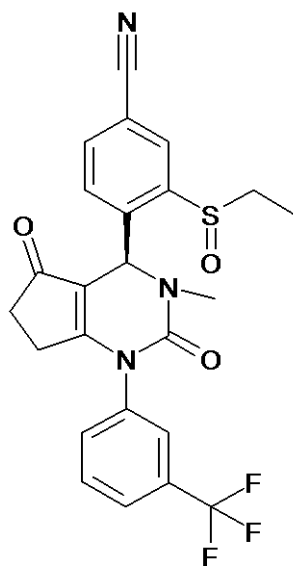
【 0 0 3 9 】

化合物 1 . a ' ~ 1 . h ' :

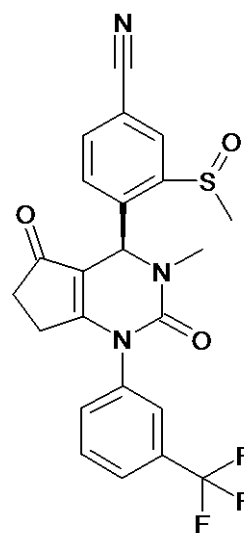
【化 1 2】



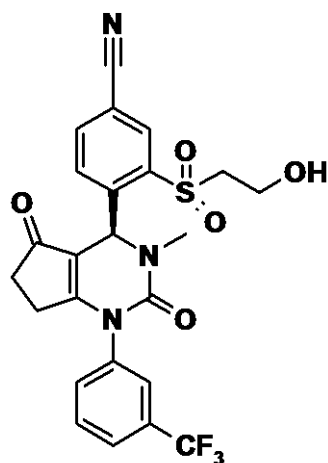
1.a'



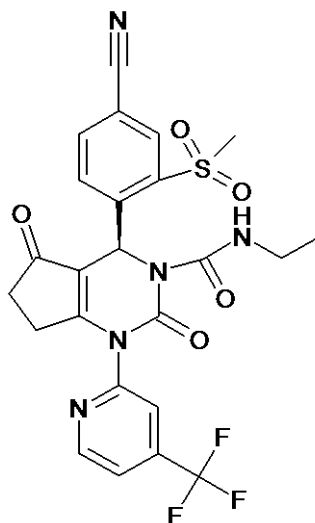
1.b'



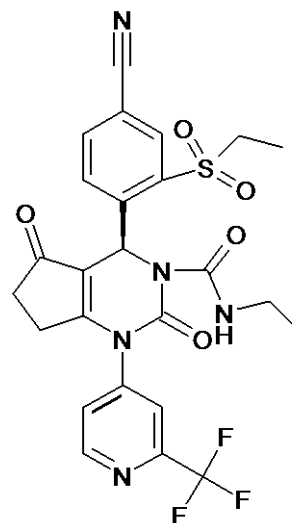
1.c'



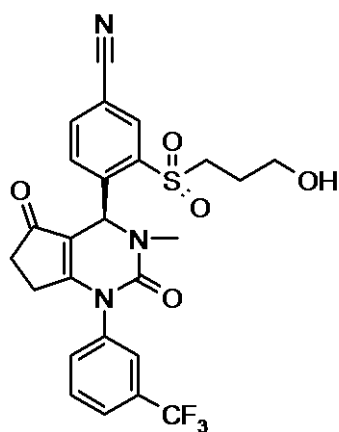
1.d'



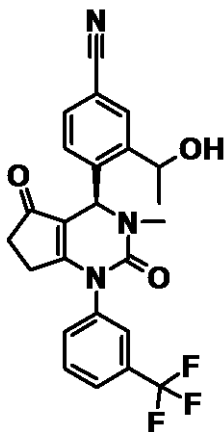
1.e'



1.f'



1.g'



1.h'

からなる群から選択される、上記式 1' の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

10

20

30

40

50

【0040】

$R^{1.1}$ が、 $R^{1.1.a}$ であり、

$R^{1.1.a}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$

からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

$R^{1.1}$ が、 $R^{1.1.b}$ であり、

$R^{1.1.b}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$

からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

10

【0041】

$R^{1.1}$ が、 $R^{1.1.b}$ であり、

$R^{1.1.b}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$

からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

20

【0042】

$R^{1.1}$ が、 $R^{1.1.c}$ であり、

$R^{1.1.c}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$

からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

30

【0043】

$R^{1.1}$ が、 $R^{1.1.c}$ であり、

$R^{1.1.c}$ が、

$-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$

$-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{SO}-\text{CH}_3$

からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

40

【0044】

R^2 が、 $R^{2.a}$ であり、

$R^{2.a}$ が、フェニルまたはピリジルであり、各環が、 $R^{2.1}$ で置換されており、

$R^{2.1}$ が、 CF_3 、 CHF_2 、 Br および Cl からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

R^2 が、 $R^{2.b}$ であり、

$R^{2.b}$ が、 $R^{2.1}$ で置換されているフェニルであり、

$R^{2.1}$ が、 CF_3 および CHF_2 からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

R^2 が、 $R^{2.c}$ であり、

$R^{2.c}$ が、 $R^{2.1}$ で置換されているピリジルであり、

50

$R^{2 \cdot 1}$ が、 CF_3 および CHF_2 からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

$R^{2 \cdot 1}$ が、 CF_3 である、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

$R^{2 \cdot 1}$ が、 CHF_2 である、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0045】

R^3 が、 $R^{3 \cdot a}$ であり、

$R^{3 \cdot a}$ が、

H、 CH_3 、 $-CO-NH-CH_3$ 、 $-CO-NH-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-OH$ および $-CH_2$ -オキセタンからなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

R^3 が、 $R^{3 \cdot b}$ であり、

$R^{3 \cdot b}$ が、

H、 CH_3 、 $CO-NH-CH_3$ 、 $-CO-NH-CH_2CH_3$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-OH$ からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

R^3 が、 $R^{3 \cdot c}$ であり、

$R^{3 \cdot c}$ が、

Hおよび CH_3 からなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0046】

例A. 1A、A. 2、A. 3、B. 1. 2B、B. 1. 3A、C. 1B、C. 2A、C 5. 1、C. 5. 2、D. 1A、D. 3B、D. 4. 1A、D. 4. 4、D. 4. 5およびD. 5Aからなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

例A. 2、A. 3、B. 1. 2B、B. 1. 3A、C. 1B、C. 2A、C 5. 1、C. 5. 2、D. 1A、D. 3B、D. 4. 1A、D. 4. 4、D. 4. 5およびD. 5Aからなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

例A. 1A、A. 3、B. 1. 2B、B. 1. 3A、C. 1B、C. 2A、C 5. 1、C. 5. 2、D. 4. 1A、D. 4. 5およびD. 5Aからなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0047】

例A. 3、B. 1. 2B、B. 1. 3A、C. 1B、C. 2A、C 5. 1、C. 5. 2、D. 4. 1A、D. 4. 5およびD. 5Aからなる群から選択される、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

R^1 、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 1 \cdot a}$ 、 $R^{1 \cdot 1 \cdot b}$ 、 $R^{1 \cdot 1 \cdot c}$ 、 R^2 、 $R^{2 \cdot a}$ 、 $R^{2 \cdot b}$ 、 $R^{2 \cdot c}$ 、 $R^{2 \cdot 1}$ 、 R^3 、 $R^{3 \cdot a}$ 、 $R^{3 \cdot b}$ および $R^{3 \cdot c}$ の定義のいずれも相互に、相互に組み合わせることができる。

【0048】

本発明の別の実施形態は、医薬品として使用するための上記式1の化合物である。

本発明のさらなる実施形態は、喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症ならびに関節リウマチを処置するための医薬品として使用するための上記式1の化合物である。

本発明のさらなる実施形態は、好中球性疾患、嚢胞性線維症(CF)、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA関連脈管炎、肺癌、非嚢胞性線維症性(non-cystic fibrosis)気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷(ALI)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧症(PAH)およびアルファ-1-アンチトリプシン欠乏症(AATD)を処置するための医薬品として使用するための上記式1の化合物である。

10

20

30

40

50

本発明のさらなる実施形態は、肥満および関連炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症を処置するための医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

本発明のさらなる実施形態は、外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤および移植片対宿主病（GvHD）を処置するための医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

【0049】

本発明のさらなる実施形態は、1 種または複数の上記式 1 の化合物またはその薬学的に活性な塩を含有する医薬組成物である。

本発明のさらなる実施形態は、好中球エラスターゼ阻害薬が治療ベネフィットを有する疾患を処置または予防する方法であって、上記式 1 の化合物の治療的または予防的有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法である。

本発明のさらなる実施形態は、上記式 1 の化合物に加えて、ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、LT D 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH 2 阻害薬、5-L O 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび SYK 阻害薬からなる群から選択される 1 種の薬学的に活性な化合物を含有し、ただし、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせを含有してもよい医薬組成物である。

【0050】

調製

当業者に知られていて、有機合成の文献に記載されている合成方法を使用して、本発明による化合物およびそれらの中間体を得ることができる。好ましくは、化合物を、本明細書において下記でさらに十分に説明する調製方法に類似の様式で、特に、実験セクションにおいて記載するとおりに得る。場合によっては、反応ステップを実施する順序は変えてもよい。当業者に知られてはいるが、本明細書において詳細には記載していない反応方法の変異型も使用することができる。本発明による化合物を調製するための一般プロセスは、次のスキームを研究することで当業者には明らかになるであろう。出発物質は、市販されているか、または文献もしくは本明細書において記載されている方法によって調製することができるか、または類似または同様の手法において調製することができる。慣用の保護基を使用して、出発物質または中間体中の任意の官能基を保護することができる。これらの保護基を、反応シーケンス内の適切な段階で、当業者が熟知する方法を使用して再び切断することができる。

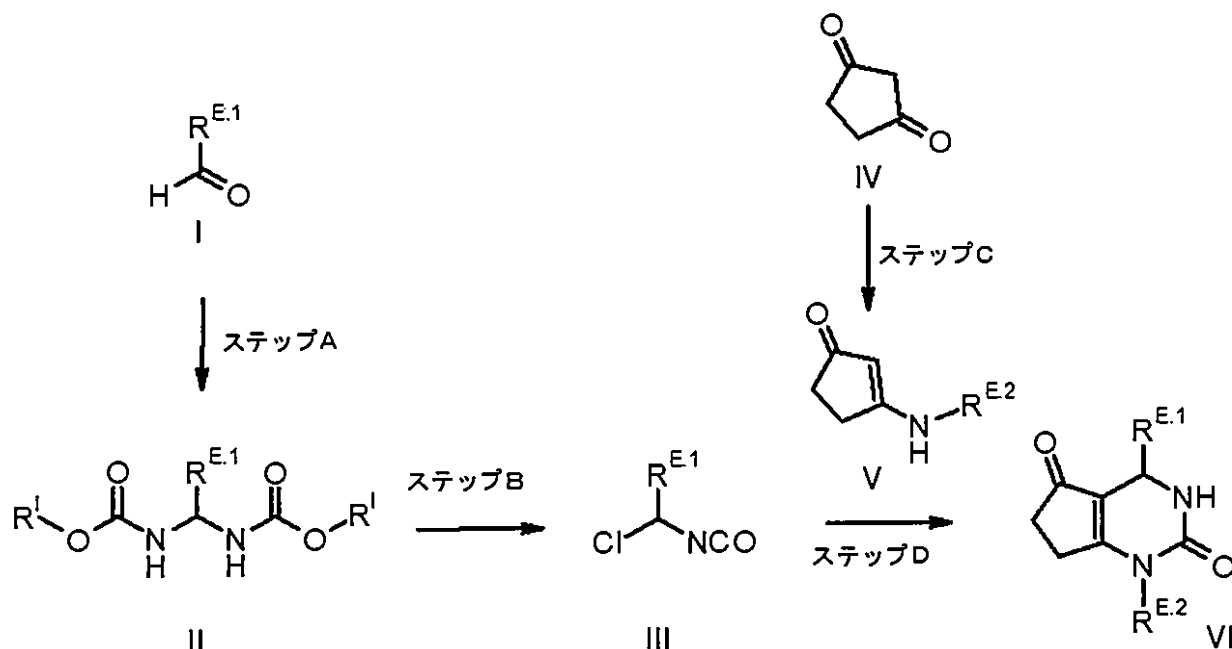
【0051】

本発明の化合物 VI には、スキーム 1 に図示されている合成経路を使用してアクセスすることができる； R^1 、 $R^{E \cdot 1}$ 、 $R^{E \cdot 2}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。

【0052】

スキーム 1

【化 1 3】



10

中間体 II (ステップ A、中間体 I → 中間体 II) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) または PL2004/369318 において記載されているとおりに、強ブレンステッド酸またはルイス酸、例えば、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸、Amberlyst 15、テトラフルオロホウ酸、トリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素の存在下で、溶媒を含まずに溶融物として、またはベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、クロロホルム、無水酢酸またはそれらの混合物などの適切な溶媒中で、脂肪族または芳香族アルデヒド I を、カルバミン酸エステル、例えば、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル (ウレタン) またはカルバミン酸ベンジルと共に加熱することによって調製することができる。反応を 1～24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から 160℃、またはそれぞれ、溶媒の沸点の間である。好ましくは、反応を、反応物としての溶融カルバミン酸エチルおよび触媒量の濃硫酸で、140～160℃の温度で、いずれの追加の溶媒も含まずに行う。

20

30

【0053】

塩素化 (ステップ B、中間体 II → 中間体 III) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) and Sinitisa et al. (J. Org. Chem. USSR 1978, 14, 1107) において記載されているとおり、有機溶媒、例えば、ベンゼンまたはトルエン中で、中間体 II を、塩素化剤、例えば、五塩化リン、塩化ホスホリルまたは塩化スルフリルと一緒に加熱することによって行うことができる。反応を 1～24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、50℃から 150℃の間である。

【0054】

別法では、中間体 III は、Jochims et al. (Chem. Ber. 1982, 115, 860-870) において記載されているとおり、例えば、臭素化剤、例えば、N-ブロモスクシンイミドを使用して脂肪族イソシアネ酸エステル、例えば、イソシアネ酸ベンジルを α-ハロゲン化することによって調製することができる。イソシアネ酸エステルは、米国特許第 6207665 号および Charalambides et al. (Synth. Commun. 2007, 37, 1037-1044) において記載されているとおり、アミン前駆体をホスゲンと反応させることによって合成することができる。

40

中間体 V (ステップ C、中間体 III → 中間体 V) は、Chen et al. (Synth. Commun. 2010, 40, 2506-2510) および Tietcheu et al. (J. Heterocyclic Chem. 2002, 39, 965-973) において記載されているとおり、触媒、例えば、トリフルリン酸イッテルビウム [Yb(OTf)₃] または酸、例えば、塩化水素、酢酸、または p-トルエンスルホン酸の存在

50

下で、場合により溶媒、例えば、水、酢酸、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン中で、シクロペンタン-1, 3-ジオン (I V) および脂肪族または芳香族アミンを反応させることによって調製することができる。反応を1~24時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から120℃の間であり、最も好ましくは室温である。

【0055】

別法では、中間体Vは、Scott et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 1947-1955)において記載されているとおり、適切な溶媒、例えば、ベンゼンまたはトルエン中での還流下、水を共沸除去しながら、1, 3-ジカルボニル化合物を脂肪族または芳香族アミンと直接縮合させることによって調製することができる。別法では、中間体Vは、Mariano et al. (J. Org. Chem. 1984, 49, 220-228)において記載されているとおりに、脂肪族または芳香族アミンを、シクロペンタン-1, 3-ジオンから調製することができる3-クロロ-2-シクロペンテン-1-オンと反応させることによって調製することができる。

10

【0056】

本発明による化合物 (ステップD、中間体III→本発明の化合物VI) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378), Vovk et al. (Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 709-715) およびKushnir et al. (Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1727-1732)において記載されているとおり、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはトルエン中で、中間体IIIを中間体Vと反応させることによって調製することができる。反応を1~24時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から100℃の間である。

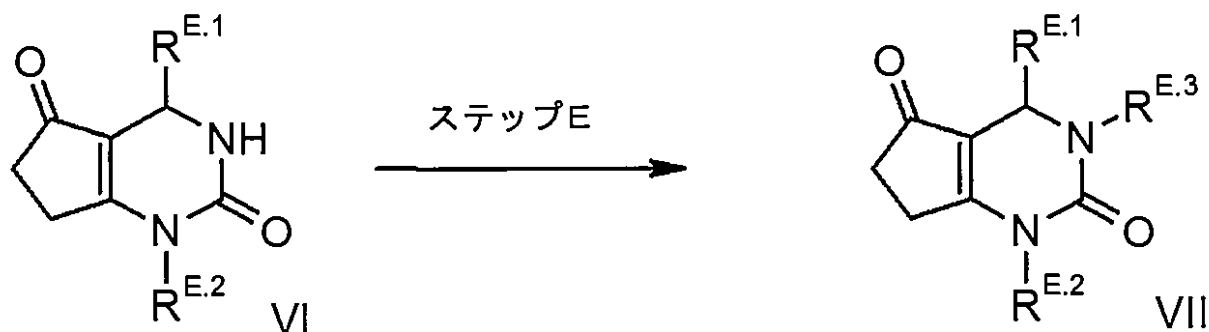
本発明による化合物VIIには、スキーム2に図示されている合成経路を介してアクセスすることができる; $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ 、 $R^{E.3}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するおりの意味を有する。

20

【0057】

スキーム2

【化14】



30

本発明の化合物VII (ステップE、本発明の化合物VI→本発明の化合物VII、 $R^{E.3}$ =アルキルまたは置換アルキル) は、WO04024700において記載されているとおりに、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、オルガノリチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタンまたはトルエン中で、本発明の化合物VIをアルキル化剤、例えば、硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、アルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチルまたはスルホン酸アルキル、例えば、トシル酸ベンジルと反応させることによって調製することができる。反応を1~72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から100℃の間である。

40

【0058】

本発明による化合物VIIIには、スキーム3に図示されている合成経路を介してアクセスすることができる; $R^{I.1}$ 、 $R^{I.4}$ 、 $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ は、本明細書において上記で、かつ

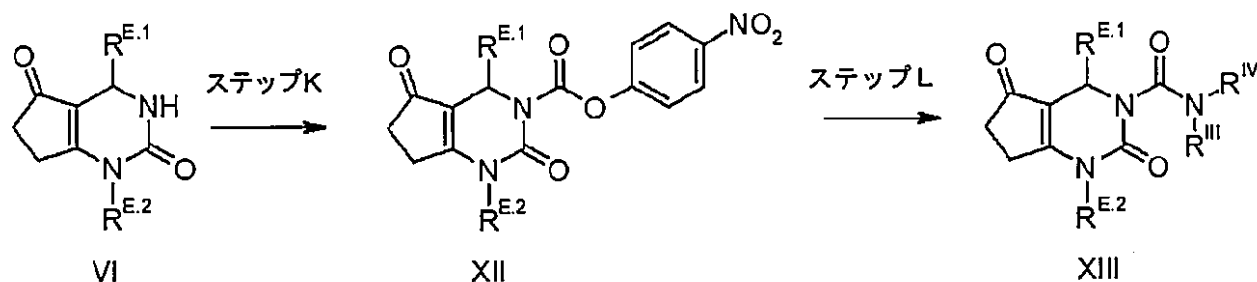
50

本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。

【0059】

スキーム 3

【化15】



10

【0060】

4-ニトロフェニルカルバマート中間体X I I (ステップK、本発明の化合物V I → 中間体X I I)は、WO 0 9 0 8 0 1 9 9において記載されているとおりに、塩基、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で、場合により、触媒、例えば、4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはN, N-ジメチルホルムアミド中で、本発明の化合物V Iをクロロギ酸4-ニトロフェニルと反応させることによって調製することができる。反応を1~24時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から50℃の間であり、最も好ましくは室温である。

20

【0061】

本発明の化合物X I I I (ステップL、4-ニトロフェニルカルバマート中間体X I I → 本発明の化合物X I I I)は、WO 0 9 0 8 0 1 9 9において記載されているとおりに、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、トルエンまたはN, N-ジメチルホルムアミド中で中間体X I IをアミンR^{III}NH₂またはR^{III}R^{IV}NHと反応させることによって調製することができる。反応を1~72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から50℃の間であり、最も好ましくは室温である。

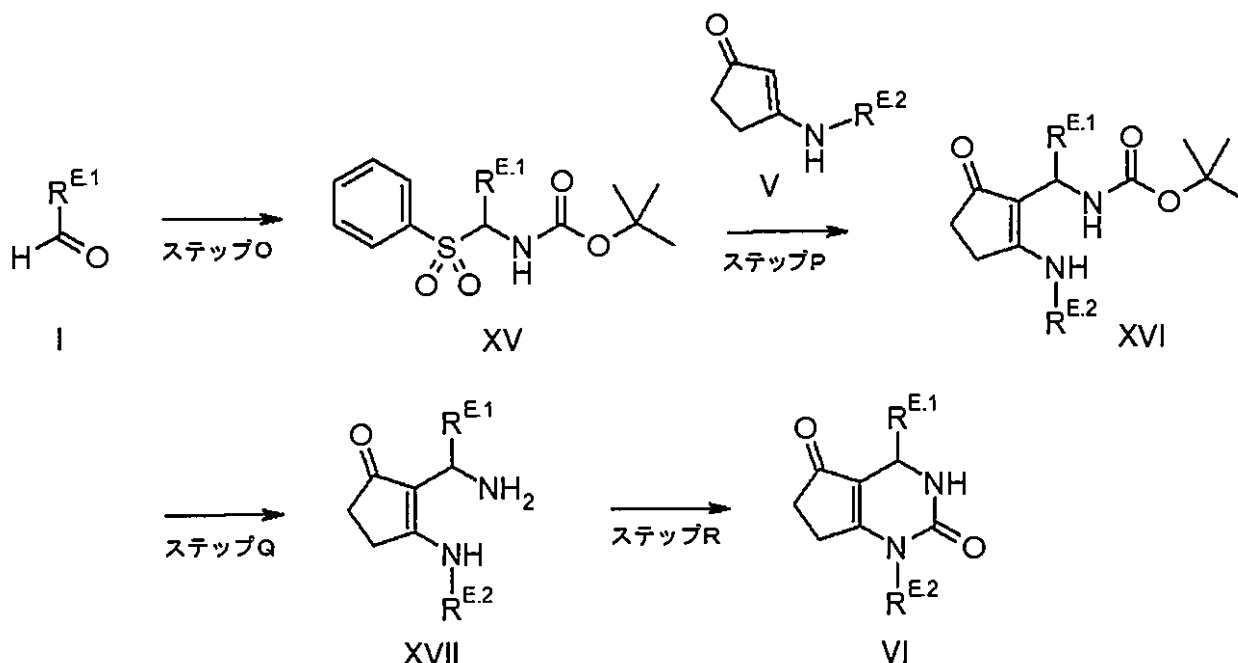
スキーム1に図示されている合成経路に加えて、本発明の化合物V Iにはまた、スキーム4に図示されている合成経路を使用してアクセスすることができ、R^{E.1}、R^{E.2}は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。

30

【0062】

スキーム 4

【化 16】



10

中間体 XV (ステップ O、中間体 I → 中間体 XV) は、Best et al. (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18193-18196) または Yang et al. (Org. Synth. 2009, 86, 11-17) において記載されているとおり、適切な酸、例えば、ギ酸の存在下で、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノールまたは溶媒の混合物、例えば、テトラヒドロフランおよび水中で、芳香族アルデヒド I を適切なスルフィン酸塩、例えば、ベンゼンスルフィン酸ナトリウムおよび適切なカルバミン酸エステル、例えば、カルバミン酸メチルまたはカルバミン酸 tert-ブチルと反応させることによって調製することができる。別法では、Reingruber et al. (Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 1019-1024) または W006136305 において記載されているとおり、適切なルイス酸、例えば、塩化トリメチルシリルを酸として使用することができ、かつアセトニトリルまたはトルエンを溶媒として使用することができる。反応を 1～6 日以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から 50℃の間であり、最も好ましくは室温である。

20

30

【0063】

中間体 XVI (ステップ P、中間体 XV → 中間体 XVI) は、本発明の化合物 VI (スキーム 1、ステップ D、中間体 III → 本発明の化合物 VI) を調製するために記載した方法と同様に、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウムまたはナトリウム tert-ブトキシドの存在下で、適切な有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたは 2-メチルテトラヒドロフラン中で、中間体 XV を中間体 V と反応させることによって調製することができる。反応を 1～24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から 50℃の間であり、最も好ましくは室温である。

【0064】

中間体 XVII (ステップ Q、中間体 XVI → 中間体 XVII) は、適切な溶媒、例えば、1,4-ジオキサン中で、中間体 XVI を適切な酸、例えば、塩化水素と反応させることによって調製することができる。反応を 1～72 時間の間で行う。好ましい反応温度は、0℃から室温の間であり、最も好ましくは室温である。

40

【0065】

本発明の化合物 VI (ステップ R、中間体 XVII → 本発明の化合物 VI) は、Csuetto et al. (Tetrahedron Lett. 2011, 67, 8564-8571) または W011042145 において記載されているとおり、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは炭酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはトルエン中で、中間体 XVII を適切な試

50

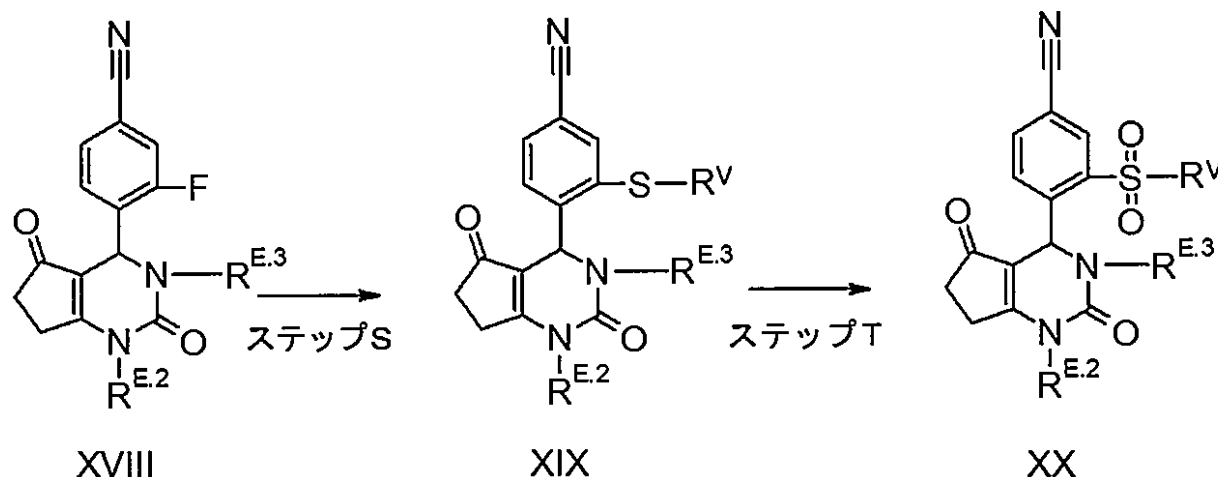
薬、例えば、ホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールと反応させることによって調製することができる。反応を1から72時間の間で行う。好ましい反応温度は、0℃から50℃の間であり、最も好ましくは室温である。

本発明の化合物XXには、スキーム5に図示されている合成経路を介してアクセスすることができ； R^V 、 $R^{E.2}$ 、 $R^{E.3}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。

【0066】

スキーム5

【化17】



中間体XIX（ステップS、化合物XVIII→化合物XIX、 $R^{E.3}=H$ またはアルキル）は、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、オルガノリチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタンまたはトルエン中で、フルオロ中間体XVIIIをチオール R^V-SH と反応させることによって調製することができる。反応を1～72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0℃から100℃の間である。

【0067】

本発明の化合物XXは、場合により、金属触媒の存在下で、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水またはそれらの混合物中で、硫化物中間体XIX（ステップT、中間体XIX→本発明の化合物XX、 $R^{E.3}=H$ またはアルキル）を酸化剤、例えば、過酸化水素、3-クロロ-過安息香酸、過ヨウ素酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、尿素-過酸化水素付加物で酸化させることによって調製することができる。反応を1～72時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から使用溶媒の沸点の間である。

【0068】

スルホキシド基を有する本発明の化合物は、場合により、金属触媒、例えば、メチルトリオキシレニウム、 $FeCl_3$ 、 $Sc(OTf)_3$ 、チタン(IV)錯体の存在下で、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノールエタノール、水またはそれらの混合物中で、対応する硫化物中間体を酸化剤、例えば、過酸化水素、3-クロロ-過安息香酸、過ヨウ素酸、過ヨウ素酸ナトリウム塩、水酸化tert-ブチル、尿素-過酸化水素付加物で酸化させることによって調製することができる。反応を1～72時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から使用溶媒の沸点の間である。

前置き

室温という用語は、約20℃の温度を示す。通例、 ^1H NMRスペクトルおよび／ま

10

20

30

40

50

たは質量スペクトルは、調製された化合物から得ている。示されている保持時間は、次の条件下で測定されている（T F A：トリフルオロ酢酸、D E A：ジエチルアミン、s c C O₂：超臨界二酸化炭素）：

【表 1】

方法名:		V011_S01		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

10

方法名:		V012_S01		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

20

30

方法名:		X012_S01		
カラム:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

40

方法名:		X012_S02		
カラム:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

10

方法名:		Z011_S03		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法名:		Z017_S04		
カラム:		ZORBAX(商標) SB-C ₁₈ , 3 x 30 mm, 1.8 μm		
カラム供給者:		Agilent		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

40

方法名:		Z018_S04		
カラム:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法名:		005_CA01		
カラム:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

20

方法名:		005_CA07		
カラム:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	95	5	1.5	60.0
1.3	0	100	1.5	60.0
1.5	0	100	1.5	60.0
1.6	95	5	1.5	60.0

30

方法名:		LIA_20_MeOH_NH3			
カラム:		Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 µm			
カラム供給者:		Daicel			
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[℃]	背圧[bar]
10	20	80	4	40	150

40

50

方法名:			LIA_25_MeOH_NH3		
カラム:			Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 µm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10	25	75	4	40	150

方法名:			LIB_20_MeOH_DEA		
カラム:			Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 µm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 0.2% DEA]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10	20	80	4	40	150

10

方法名:			LIB_20_MeOH_NH3		
カラム:			Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 µm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10	20	80	4	40	150

20

方法名:			LIC_25_MeOH_NH3		
カラム:			Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10	25	75	4	40	150

30

方法名:			LIC_30_MeOH_NH3		
カラム:			Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10分	30	70	4	40	150

40

方法名:		LIC_40_MeOH_NH3			
カラム:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給者:		Daicel			
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒[scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10分	40	60	4	40	150

【 0 0 6 9 】

出発物質の合成

10

次の出発物質を、引用文献において記載されているとおりに調製する：

3-（3-（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）シクロペンタ-2-エノン：Aust. J. Chem. 2005, 58, 870-876。

【 0 0 7 0 】

中間体の合成

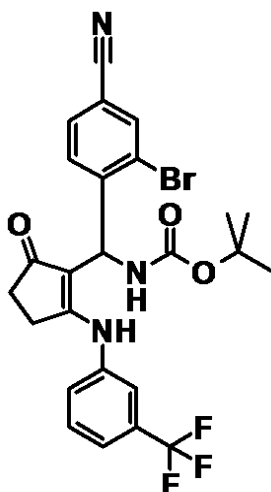
中間体 A. 1

{（2-ブロモ-4-シアノフェニル）-〔5-オキソ-2-（3-トリフルオロメチルフェニルアミノ）-シクロペンタ-1-エニル〕-メチル}-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル

【 0 0 7 1 】

20

【 化 1 8 】



30

ステップ 1：

〔ベンゼンスルホニル-（2-ブロモ-4-シアノフェニル）-メチル〕-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル

ギ酸（3.9 mL、104 mmol）を、THF（7.0 mL）および水（60 mL）の混合物中のカルバミン酸 t e r t -ブチル（1.90 g、16.2 mmol）、2-ブロモ-4-シアノベンズアルデヒド（CAS # 89891-69-0、3.41 g、16.2 mmol）およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム（2.67 g、16.2 mmol）の混合物に添加し、混合物を室温で6日間攪拌する。水（180 mL）を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄する。沈殿物を t e r t -ブチルメチルエーテル（30 mL）で処理し、混合物を30分間攪拌する。沈殿物を濾別し、t e r t -ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量：3.35 g。ESI質量スペクトル：〔M+H〕⁺=451（酸素同位体パターン）；保持時間HPLC：0.66分（X012-S01）。

40

【 0 0 7 2 】

ステップ 2：

{（2-ブロモ-4-シアノフェニル）-〔5-オキソ-2-（3-トリフルオロメチ

50

ルーフェニルアミノ)ーシクロペンタ－1－エニル]ーメチル}ーカルバミン酸 t e r t
ーブチルエステル

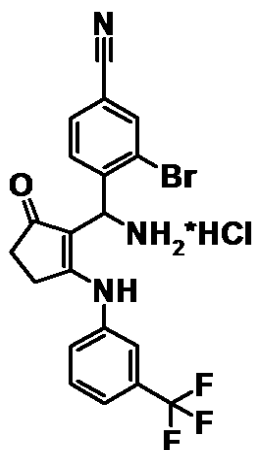
水素化ナトリウム（鉱油中 60%、360 mg、9.00 mmol）を少量ずつ、3－
（3－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）シクロペンタ－2－エノン（2.16 g
、8.96 mmol）および 2－メチルテトラヒドロフラン（30 mL）の混合物に添加
する。30 分後に、[ベンゼンスルホニル－（2－ブロモ－4－シアノーフェニル）－メ
チル]ーカルバミン酸 t e r t－ブチルエステル（ステップ 1、3.35 g、7.43 m
mol）を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌する。水を添加し、相を分離する。水相を
酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃
縮する。残渣を t e r t－ブチルメチルエーテルで処理し、混合物を 15 分間攪拌する。
沈殿物を濾過し、t e r t－ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量：3.18 g.
ESI質量スペクトル：[M+H]⁺ = 550（臭素同位体パターン）；保持時間HPLC：0.73分（X01
2_S01）.

10

【0073】

中間体 A. 2

【化19】



20

4－{アミノ－[5－オキソ－2－（3－トリフルオロメチル－フェニルアミノ）ーシク
ロペンタ－1－エニル]ーメチル}ー3－ブロモ－ベンゾニトリルヒドロクロリド

30

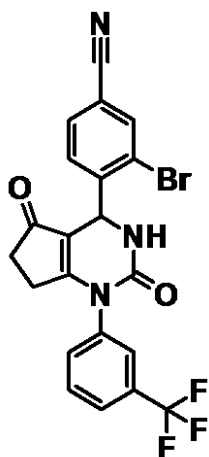
1，4－ジオキサン中の塩化水素の溶液（4 M、15.2 mL、61 mmol）を、1
，4－ジオキサン（30 mL）中の t e r t－ブチル {（2－ブロモ－4－シアノーフェ
ニル）－[5－オキソ－2－（3－トリフルオロメチル－フェニルアミノ）ーシクロペ
ンタ－1－エニル]ーメチル}ーカルバミン酸エステル（中間体 A. 1、6.71 g、12
.2 mmol）の混合物に添加する。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、氷浴中で冷
却する。沈殿物を濾過し、冷アセトニトリルおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する
。収量：5.90g. ESI質量スペクトル：[M+H]⁺ = 450（臭素同位体パターン）；保持時間HP
LC：1.17分（V011_S01）.

【0074】

中間体 A. 3

40

【化 2 0】



10

3-ブロモ-4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0075】

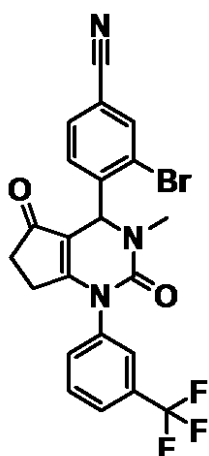
トリエチルアミン (4.11 mL、29.3 mmol) を、アセトニトリル (290 mL) 中の 4-{アミノ-[5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-3-ブロモベンゾニトリルヒドロクロリド (中間体 A. 2、28.5 g、58.6 mmol) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (11.9 g、73.2 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。水 (1.5 L) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 24.5 g。ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 476$ (臭素同位体パターン); 保持時間 HPLC: 1.11 分 (V011_S01)。

20

【0076】

中間体 A. 4

【化 2 1】



30

3-ブロモ-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0077】

ヨウ化メチル (3.61 mL、58.0 mmol) を、DMF (230 mL) 中の混合物 3-ブロモ-4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-ベンゾニトリル (中間体 A. 3、23.0 g、48.3 mmol) および炭酸セシウム (

40

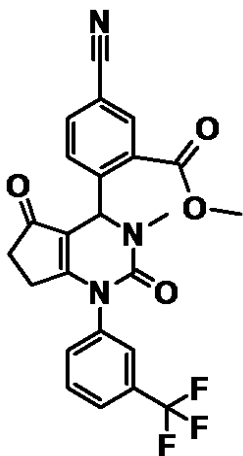
50

20.5 g、62.8 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮する。収量: 24.0 g. ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 490 (臭素同位体パターン); 保持時間HPLC: 1.18分 (V011_S01).

【0078】

中間体 A. 5

【化22】



10

20

5-シアノ-2-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-安息香酸メチルエステル

【0079】

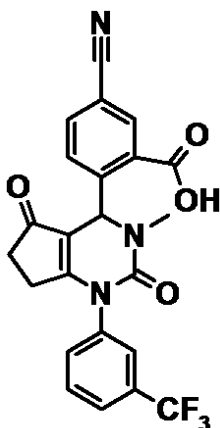
3-ブromo-4-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル (中間体 A. 4、11.85 g、24.2 mmol)、1.1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン (1.34 g、2.42 mmol)、酢酸パラジウム (0.27 g、1.21 mmol) および酢酸ナトリウム (5.95 g、72.5 mmol) の溶液を、5 bar および 100 °C で 40 時間一酸化炭素で処理する。減圧下で揮発性物質を蒸発させた後に、水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1) によって精製する。収量: 8.0 g. ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 470; 保持時間HPLC: 1.15分 (V011_S01).

30

【0080】

中間体 A. 6

【化23】



40

5-シアノ-2-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-安息香酸

50

エニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - 安息香酸

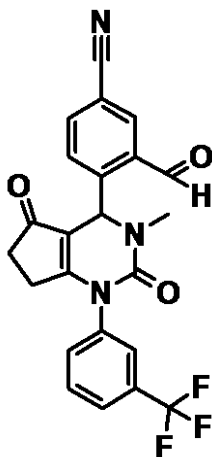
1, 4-ジオキサン (135 ml) および水 (67.0 mL) 中の 5-シアノ-2-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - 安息香酸メチルエステル (中間体 A. 5.6.70 g、14.3 mmol) および水酸化リチウム (1.03 g、42.8 mmol) の混合物を、室温で 90 分間攪拌する。水 (250 mL) および塩酸 (1.0 M、44 mL) を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量: 6.2 g. ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 456; 保持時間 HPLC: 0.63 分 (X012_S01).

10

【0081】

中間体 A. 7

【化 24】



20

3-ホルミル-4-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - ベンゾニトリル

【0082】

30

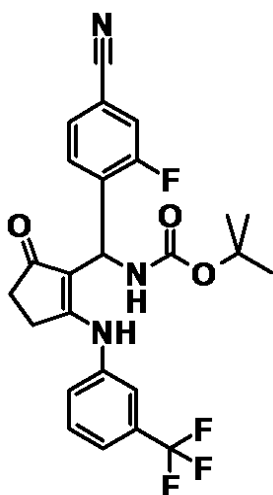
デスマーチンペルヨージナン (2.36 g; 5.57 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中の 3-ヒドロキシメチル-4-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] - ベンゾニトリル (例 A. 1; 2.05 g; 4.644 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 90 分間攪拌する。反応混合物を、10% チオ硫酸ナトリウム溶液 (50 mL) および飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) の混合物でクエンチし、相を分離する。水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 98:2) によって精製する。収量: 510 mg; ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 440; 保持時間 HPLC: 0.63 分 (X012_S02).

40

【0083】

中間体 B. 1

【化 2 5】



10

{ (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - [5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル] - メチル } - カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0084】

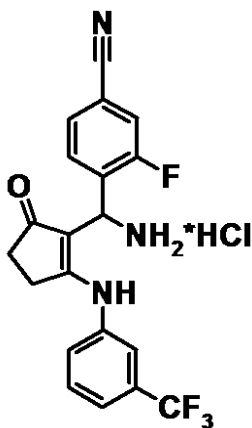
中間体 B. 1 を、中間体 A. 1 について記載した様式と同様の様式で、出発物質として 2-ブロモ-4-シアノベンズアルデヒドを 3-フルオロ-4-ホルミルベンズニトリル (CAS # 105942-10-7) に置き換えて調製する。粗製の物質の精製を、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% ギ酸) によって行う。ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 490$; 保持時間 HPLC: 1.13 分 (Z018_S04).

20

【0085】

中間体 B. 2

【化 2 6】



30

4 - { アミノ - [5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル] - メチル } - 3-フルオロベンズニトリルヒドロクロリド

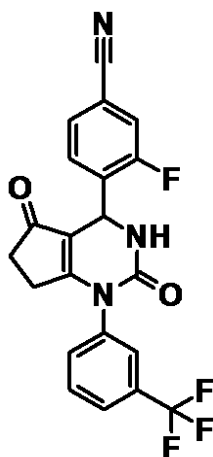
40

中間体 B. 2 を、中間体 A. 2 について記載した様式と同様の様式で、出発物質として中間体 A. 1 を中間体 B. 1 に置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル: $[M+H-NH_3]^+ = 373$; 保持時間 HPLC: 0.81 分 (Z018_S04).

【0086】

中間体 B. 3

【化 27】



10

4-[[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-フルオロベンゾニトリル

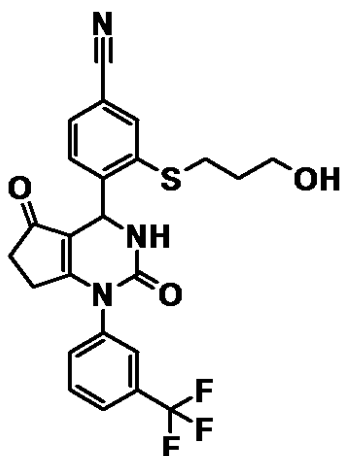
中間体 B. 3 を、中間体 A. 3 について記載した様式と同様の様式で、出発物質として中間体 A. 2 を中間体 B. 2 に置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 416$; 保持時間 HPLC: 0.97 分 (Z018_S04).

20

【0087】

中間体 B. 4

【化 28】



30

4-[[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-ベンゾニトリル

【0088】

40

DMF (0.30 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 55%, 32 mg, 0.73 mmol) の混合物に、0℃で、3-メルカプト-1-プロパノール (55 μL, 0.64 mmol) を添加し、混合物を 0℃で 25 分間攪拌する。DMF (0.30 mL) 中の 4-[[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-フルオロベンゾニトリル (中間体 B. 3, 110 mg, 0.21 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で 2.5 時間攪拌する。反応混合物を水でクエンチし、希酢酸で酸性化し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 13 mg. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 488$; 保持時間 HPLC: 0.93 分 (Z018_S04).

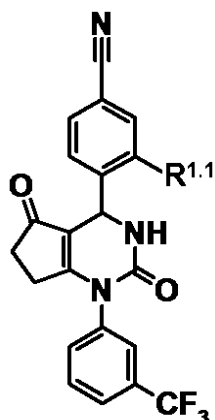
50

【 0 0 8 9 】

次の中間体 B. 4. 1 を、中間体 B. 4 について記載した様式と同様の様式で、出発物質として 3-メルカプト-1-プロパノールを 2-メトキシエタントールに置き換えて調製する。

【 0 0 9 0 】

【 化 2 9 】



10

【 表 2 】

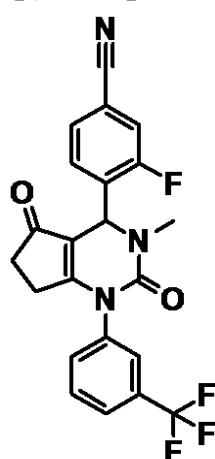
中間体	R ^{1.1}	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
B.4.1		488	1.00	Z018_S04

20

【 0 0 9 1 】

中間体 B. 5

【 化 3 0 】



30

40

3-フルオロ-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【 0 0 9 2 】

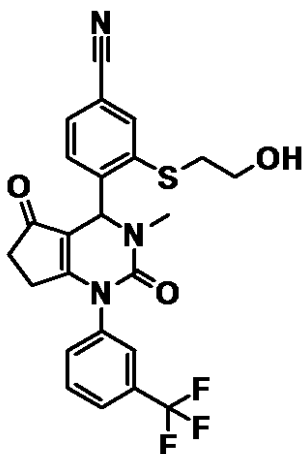
中間体 B. 5 を、中間体 A. 4 について記載した様式と同様の様式で、中間体 A. 3 を中間体 B. 3 に置き換えて調製し、反応混合物を逆相 HPLC (Agilent ZORBAX (商標) SB-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 430; 保持時間HPLC: 1.02分 (Z018_S04).

50

【 0 0 9 3 】

中間体 B. 6

【 化 3 1 】



10

3 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

【 0 0 9 4 】

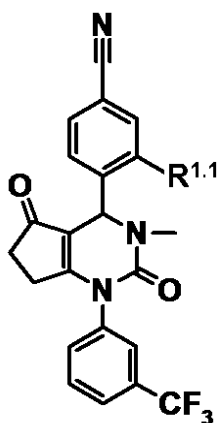
20

中間体 B. 6 を、中間体 B. 4 について記載した様式と同様の様式で、それぞれ出発物質として中間体 B. 3 を中間体 B. 5 に、かつ 3 - メルカプト - 1 - プロパノールを 2 - メルカプトエタノールに置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 488$; 保持時間 HPLC: 0.97 分 (Z018_S04)。

【 0 0 9 5 】

次の中間体 B. 6. 1 および B. 6. 2 を、中間体 B. 6 について記載した様式と類似の様式で、それぞれ出発物質として適切なチオールを使用して調製する。

【 化 3 2 】



30

【 表 3 】

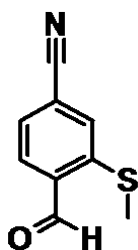
40

中間体	R ^{1.1}	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
B.6.1	--S--CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	502	0.98	Z018_S04
B.6.2	--S--CH ₂ CH ₂ OC(=O)CH ₃	502	1.07	Z018_S04

【 0 0 9 6 】

中間体 C. 1

【化 3 3】



4-ホルミル-3-メチルスルファニル-ベンゾニトリル

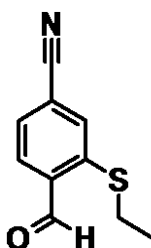
炭酸カリウム (3.8 g; 27.2 mmol) を、DMF (10 mL) 中の 3-フルオロ-4-ホルミル-ベンゾニトリル (2.0 g; 13.4 mmol) およびナトリウムチオメタノラート (1.175 g; 16.77 mmol) の混合物に添加し、混合物を 120 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷浴で冷却する。水を添加し、沈澱物を濾別し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 1.98 g. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 178$; 保持時間 HPLC: 0.73 分 (Z011_S03).

10

【0097】

中間体 C. 2

【化 3 4】



20

3-エチルスルファニル-4-ホルミル-ベンゾニトリル

中間体 C. 2 を、中間体 C. 1 について記載した様式と同様の様式で、ナトリウムチオメタノラートをナトリウムチオエタノラートに置き換えて調製する (反応温度 50 °C)。ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 192$; 保持時間 HPLC: 0.81 分 (Z011_S03).

30

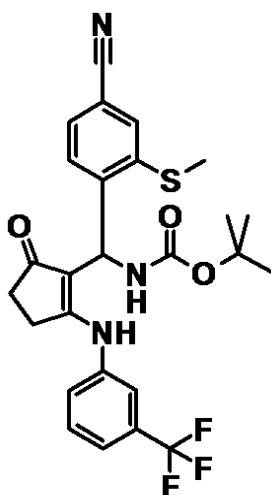
【0098】

中間体 C. 3

{ (4-シアノ-2-メチルスルファニル-フェニル) - [5-オキソ-2- (3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) -シクロペンタ-1-エニル] -メチル} -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0099】

【化 3 5】



40

50

中間体 C. 3 を、中間体 A. 1 について記載した様式と同様の様式で、2-ブロモ-4-シアノベンズアルデヒドを 4-ホルミル-3-メチルスルファニル-ベンゾニトリル（中間体 C. 1）に置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 518；保持時間 HPLC: 1.14 分 (Z017_S04)。

【0100】

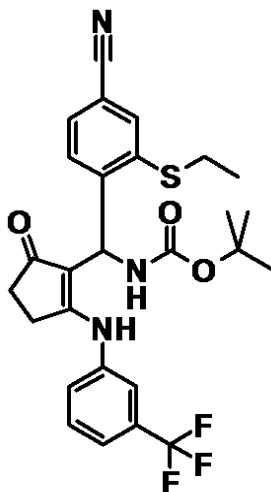
中間体 C. 4

{(4-シアノ-2-エチルスルファニル-フェニル) - [5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル] - メチル} - カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0101】

10

【化36】



20

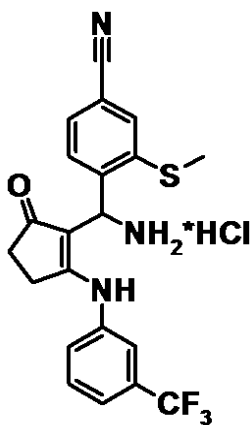
中間体 C. 4 を、中間体 A. 1 について記載した様式と同様の様式で、2-ブロモ-4-シアノベンズアルデヒドを 3-エチルスルファニル-4-ホルミル-ベンゾニトリル（中間体 C. 2）に置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル：[M+H]⁺ = 532；保持時間 HPLC: 1.19 分 (Z018_S04)。

【0102】

30

中間体 C. 5

【化37】



40

4 - {アミノ - [5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル] - メチル} - 3-メチルスルファニル-ベンゾニトリルヒドロクロリド

1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液（4 M、5 mL、20 mmol）を、アセトニトリル（10 mL）中の {(4-シアノ-2-メチルスルファニル-フェニル) - [5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]

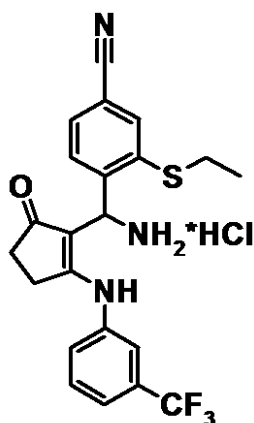
50

]-メチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(中間体C. 3、4. 3 g、純度80%、6. 7 mmol)の混合物に添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。沈澱物を濾別し、冷アセトニトリルで洗浄し、乾燥する。収量: 4.14g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 418$; 保持時間HPLC: 0.90分 (Z011_S03).

【0103】

中間体C. 6

【化38】



10

4- {アミノ-[5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-3-エチルスルファニルベンゾニトリルヒドロクロリド

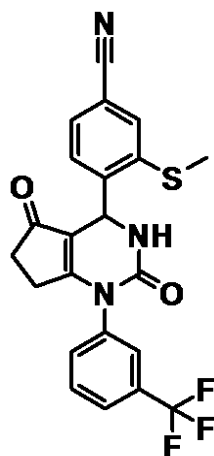
20

中間体C. 6を、中間体C. 5について記載した様式と同様の様式で、中間体C. 3を中間体C. 4に置き換えて調製する。ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 432$; 保持時間HPLC: 0.94分 (Z011_S03).

【0104】

中間体C. 7

【化39】



30

4-[2, 5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-メチルスルファニルベンゾニトリル

トリエチルアミン(95 μ L、0. 68 mmol)を、アセトニトリル(3 mL)中の4- {アミノ-[5-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-3-メチルスルファニルベンゾニトリルヒドロクロリド(中間体C. 5、570 mg、純度90%に基づき1. 13 mmol)および1, 1'-カルボニルジイミダゾール(220 mg、1. 36 mmol)の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で処理する。沈澱

40

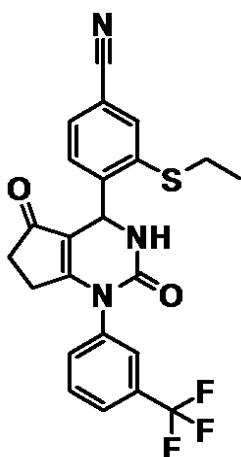
50

物を濾別し、水で洗浄し、乾燥する。収量：460 mg；ESI質量スペクトル： $[M+H]^+ = 444$ ；保持時間HPLC：0.98分 (Z017_S04)。

【0105】

中間体 C. 8

【化40】



10

4-〔2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エチルスルファニルベンゾニトリル

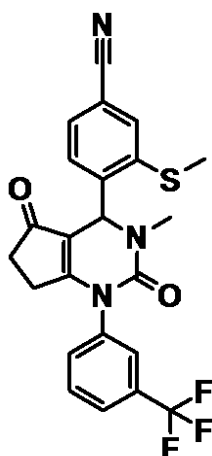
20

中間体 C. 8 を、中間体 C. 7 について記載した様式と同様の様式で、中間体 C. 5 を中間体 C. 6 に置き換えて調製する。ESI質量スペクトル： $[M+H]^+ = 458$ ；保持時間HPLC：1.03分 (Z018_S04)。

【0106】

中間体 C. 9

【化41】



30

4-〔3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-メチルスルファニルベンゾニトリル

40

【0107】

ヨウ化メチル (834 μ L、13.4 mmol) を、DMF (5 mL) 中の 4-〔2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-メチルスルファニルベンゾニトリル (中間体 C. 7；1.981 g；4.467 mmol) および炭酸セシウム (2.911 g、8.935 mmol) の混合物に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を逆相HPLC (Stablebond、水中のアセトニトリルの勾配

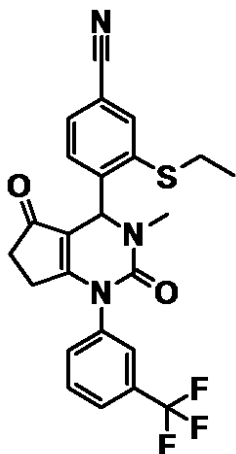
50

、0.1% TFA) によって精製する。収量: 1.145 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 458$; 保持時間HPLC: 1.03分 (Z017_S04).

【0108】

中間体C. 10

【化42】



10

4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-エチルスルファニルベンゾニトリル

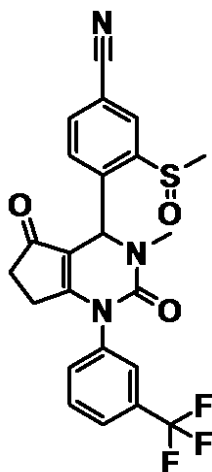
20

中間体C. 10を、中間体C. 9について記載した様式と同様の様式で、中間体C. 7を中間体C. 8に置き換えて調製する。ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 472$; 保持時間HPLC: 1.09分 (Z018_S04).

【0109】

中間体C. 11. 1および中間体C. 11. 2

【化43】



30

3-メタンスルフィニル-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0110】

3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%、46 mg、0.203 mmol) を室温で、ジクロロメタン (5 mL) 中の4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-メチルスルファニルベンゾニトリル (中間体C. 9、93 mg、0.203 mmol) の溶液に添加し、混合物を20分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相HPLC (Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0

40

50

． 1 % T F A) によって精製して、 2 種のジアステレオマーを得る。

【 0 1 1 1 】

中間体 C . 1 1 . 1 :

収量: 46 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間HPLC: 0.94分 (早く溶出する
ジアステレオマー) (Z018_S04).

中間体 C . 1 1 . 2 :

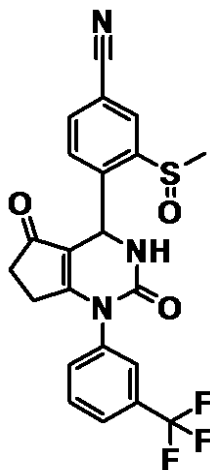
収量: 46 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間HPLC: 0.96分 (遅く溶出する
ジアステレオマー) (Z018_S04).

【 0 1 1 2 】

中間体 C . 1 2 . 1 および中間体 C . 1 2 . 2

10

【 化 4 4 】



20

4 - [2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチルスルフィニル - ベンゾニトリル

3 - クロロペルオキシ安息香酸 (7 7 % , 5 1 m g , 0 . 2 2 6 m m o l) を室温で、ジクロロメタン (3 m L) 中の 4 - [2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチルスルファニル - ベンゾニトリル (中間体 C . 7 , 1 0 0 m g , 0 . 2 2 6 m m o l) の溶液に添加し、混合物を 2 0 分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相 H P L C (S u n f i r e 、水中のアセトニトリルの勾配、 0 . 1 % T F A) によって精製し、 2 種のジアステレオマーを得る。

30

【 0 1 1 3 】

中間体 C . 1 2 . 1 :

収量: 35 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 460$; 保持時間HPLC: 0.90分 (早く溶出する
ジアステレオマー) (Z018_S04).

中間体 C . 1 2 . 2 :

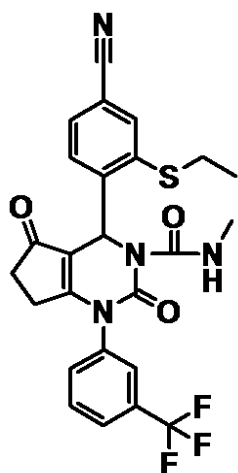
収量: 26 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 460$; 保持時間HPLC: 0.92分 (遅く溶出する
ジアステレオマー) (Z018_S04).

40

【 0 1 1 4 】

中間体 C . 1 3

【化 4 5】



10

4-(4-シアノ-2-エチルスルファニル-フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド

アセトニトリル(1 mL)中の4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-エチルスルファニル-ベンゾニトリル(中間体C. 8; 100 mg; 純度90%; 0.20 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(130 μL; 0.76 mmol)の混合物に少量ずつ、室温で5時間かけて、4-ニトロフェニルクロロホルマート(160 mg; 0.79 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(140 mg; 1.15 mmol)を添加する。メチルアミン(THF中の1 M; 1 mL; 1.00 mmol)を、4-ニトロフェニルカルバマート中間体を含む混合物に添加し、反応物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を逆相HPLC(Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA)によって精製する。収量: 58 mg. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 515$; 保持時間HPLC: 1.08分 (Z018_S04).

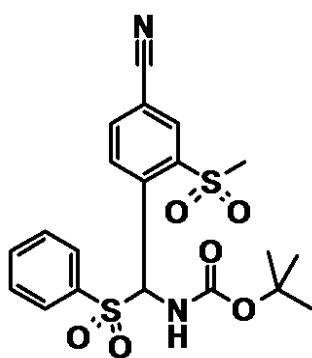
20

【0115】

中間体D. 1

30

【化 4 6】



40

[ベンゼンスルホニル-(4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル)-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0116】

ギ酸(6.2 mL、164 mmol)をTHF(10.0 mL)および水(25.0 mL)中のtert-ブチルカルバマート(3.05 g、26.0 mmol)、4-ホルミル-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(米国特許出願第2011/34433号に従って調製、5.44 g、26.0 mmol)およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム(4.27 g、26.0 mmol)の混合物に添加し、反応混合物を室温で4日間攪拌する。水を添加し、沈澱物を濾別し、水およびアセトニトリルで洗浄し、乾燥する。収量:

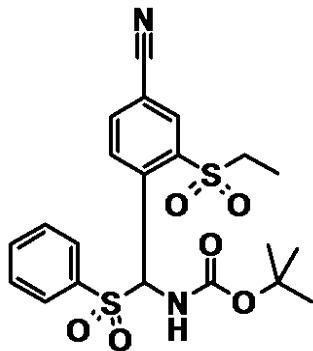
50

5.10 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 451$; 保持時間HPLC: 0.59分 (X012_S01).

【0117】

中間体 D. 2

【化47】



10

〔ベンゼンスルホニル- (4-シアノ-2-エタンスルホニル-フェニル)-メチル〕-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

中間体 D. 2 を、中間体 D. 1 について記載した様式と同様の様式で、4-ホルミル-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリルを3-エタンスルホニル-4-ホルミル-ベンゾニトリル (米国特許第 2011/34433 号に従って調製) に置き換えて調製する。

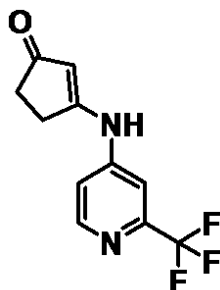
ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 465$; 保持時間HPLC: 1.03分 (Z017_S04).

20

【0118】

中間体 D. 3

【化48】



30

3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ)-シクロペンタ-2-エノン

酢酸 (15.0 mL) 中の 1. 3-シクロペンタンジオン (3.03 g、30.8 mmol) および 4-アミノ-2-トリフルオロメチルピリジン (5.00 g、30.8 mmol) の溶液を 130 °C で、マイクロ波オーブン内で 5 時間攪拌する。反応混合物をメタノールおよび水で希釈し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% ギ酸) によって精製する。収量: 4.52 g; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 243$; 保持時間HPLC: 0.77分 (Z018_S04).

【0119】

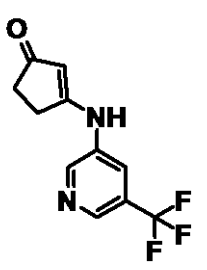
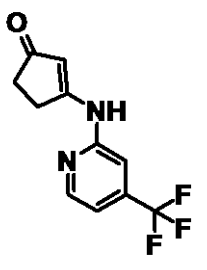
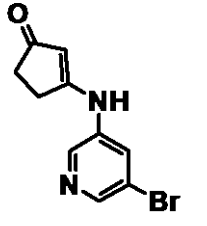
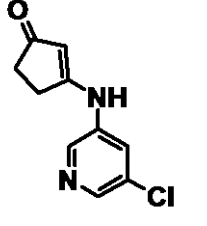
40

中間体 D. 3. 1 ~ D. 3. 4 を、中間体 D. 3 について記載した様式と類似の様式で、それぞれ出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【0120】

【表 4】

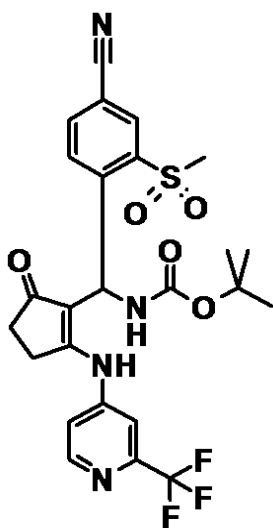
表1

中間体	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
D.3.1		243	0.77	Z018_S04
D.3.2		243	0.86	Z018_S04
D.3.3		253 (臭素同位体パターン)	0.72	Z018_S04
D.3.4		209 (塩素同位体パターン)	0.68	Z017_S04

【0 1 2 1】

中間体 D. 4

【化 4 9】



{ (4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル) - [5-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ) -シクロペンタ-1-エニル] -メチル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中60%、515mg、12.9mmol) を少量ずつ、2-メチルテトラヒドロフラン (40.0mL) 中の3- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イルアミノ) シクロペンタ-2-エノン (中間体D. 3、2.60g、10.7mmol) の混合物に添加する。10分後に、[ベンゼンスルホニル- (4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル) -メチル] -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (中間体D. 1、4.83g、10.7mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で洗浄し、減圧下で濃縮する。収量: 6.20 g; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 551$; 保持時間HPLC: 1.12分 (Z018_S04).

10

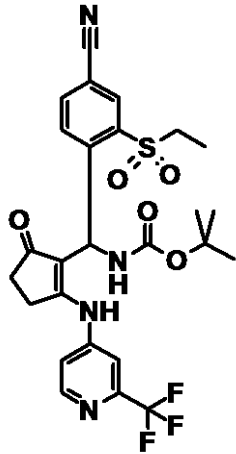
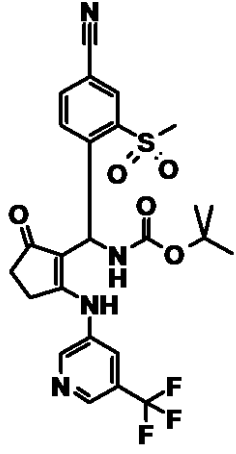
【0122】

中間体D. 4. 1 ~ D. 4. 5を、中間体D. 4について記載した様式と類似の様式で、次の表に示す出発物質を使用して調製する。

【0123】

【表5】

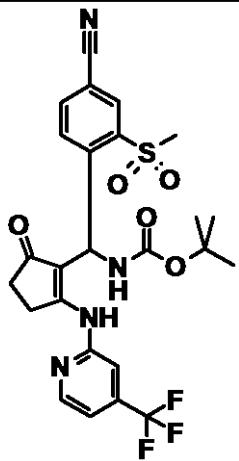
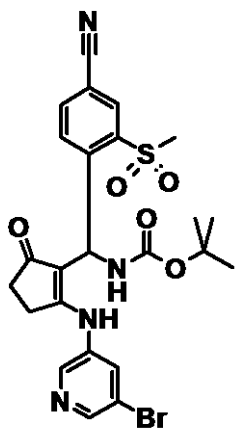
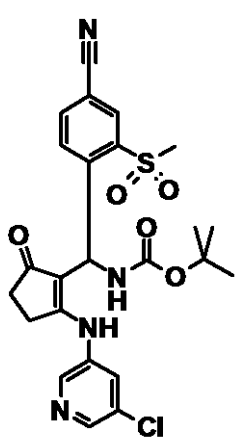
表2

中間体	出発物質	構造	MS $[M+H]^+$	保持時間[分]	HPLC法
D.4.1	中間体D.2 およびD.3		565	1.15	Z018_S04
D.4.2	中間体D.1 およびD.3.1		551	1.12	Z018_S04

20

30

40

D.4.3	中間体D.1 およびD.3.2		551	1.23	Z018_S04
D.4.4	中間体D.1 およびD.3.3		561 (臭 素同位 体パタ ーン)	1.08	Z018_S04
D.4.5	中間体D.1 およびD.3.4		517 (塩 素同位 体パタ ーン)	1.06	Z017_S04

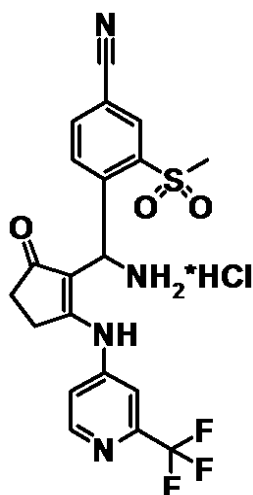
10

20

30

40

【化 5 0】



10

4- {アミノ- [5-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-3-メタンスルホニル-ベンズニトリル
ヒドロクロリド

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の { (4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル)- [5-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (中間体 D. 4、5. 20 g、9. 45 mmol) の溶液に、1, 4-ジオキサン中の塩化水素 (4 M、50. 0 mL、200 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物をメチル-*tert*-ブチルエーテルで希釈し、沈澱物を濾別し、メチル-*tert*-ブチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量: 4.40g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 451$; 保持時間HPLC: 0.78分 (Z018_S04).

20

【0125】

中間体 D. 5. 1 ~ D. 5. 5 を、中間体 D. 5 について記載した様式と類似の様式で、次の表に示す出発物質を使用して調製する。

【0126】

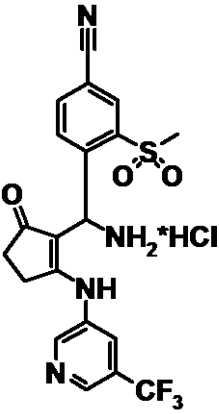
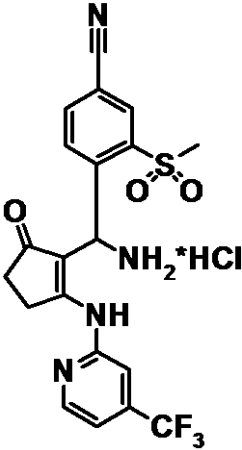
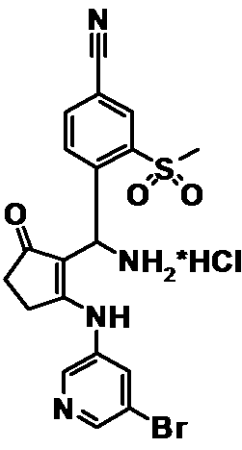
30

【表 6】

表3

中間体	出発物質	構造	MS $[M+H]^+$	保持時間[分]	HPLC法
D.5.1	中間体D.4.1		465	1.82	Z018_S04

40

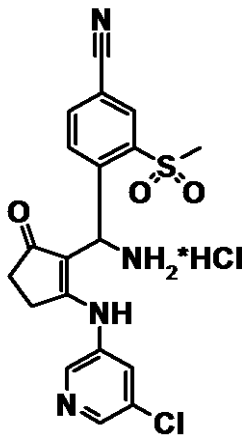
D.5.2	中間体D.4.2		451	0.78	Z018_S04
D.5.3	中間体D.4.3		451	0.84	Z018_S04
D.5.4	中間体D.4.4		461 (臭素 同位体パ ターン)	0.74	Z018_S04

10

20

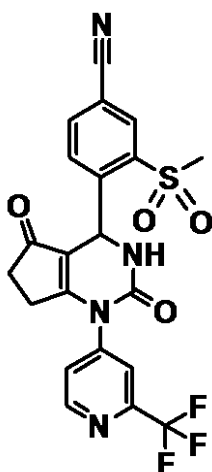
30

40

D.5.5	中間体D.4.5		417 (塩素同位体パターン)	0.74	Z011_S03
-------	----------	---	-----------------	------	----------

10

【0127】
 中間体 D. 6
 【化51】



20

30

4- [2, 5-ジオキソ-1- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] -3-メタンスルホニル-ベンゾニトリル

アセトニトリル (100 mL) 中の 4- {アミノ- [5-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ) -シクロペンタ-1-エニル] -メチル} -3-メタンスルホニル-ベンゾニトリルヒドロクロリド (中間体 D. 5、4.78 g、9.81 mmol) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.99 g、12.3 mmol) およびトリエチルアミン (0.34 mL、2.45 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣を水で処理し、沈澱物を濾別し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 3.73 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 477$; 保持時間HPLC: 0.90分 (Z018_S04).

40

【0128】

中間体 D. 6 A および中間体 D. 6 B: ラセミ中間体 D. 6 の鏡像異性体

ラセミ中間体 D. 6 (300 mg、0.63 mmol) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IC、20 × 250 mm、5 μm、超臨界CO₂中の20% MeOH + 20 mM アンモニア、40 °C、120 bar 背圧) によって分離する。

【0129】

中間体 D. 6 A:

収量: 92 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 477$; 保持時間: 2.67分 (早く溶出する鏡像

50

体) (I_IB_20_MeOH_NH₃).

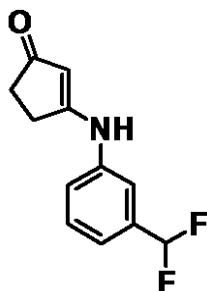
中間体 D. 6 B :

収量: 96 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 477$; 保持時間: 3.03分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MeOH_NH₃).

【0130】

中間体 D. 7

【化52】



10

3-(3-(ジフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-2-エノン

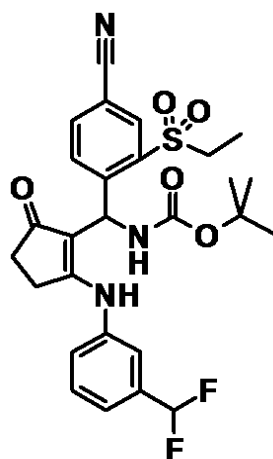
シクロペンタン-1, 3-ジオン (2.00 g、20.4 mmol)、3-(ジフルオロメチル)アニリン (2.92 g、20.4 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) (63 mg、0.10 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌する。メタノールおよび水を添加し、得られた沈澱物を濾別し、乾燥する。収量: 2.75 g; ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 224$; 保持時間HPLC: 0.82分 (V012_S01).

20

【0131】

中間体 D. 8

【化53】



30

{(4-シアノ-2-エタンスルホニルフェニル)-[2-(3-(ジフルオロメチル)フェニルアミノ)-5-オキソシクロペンタ-1-エニル]-メチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

40

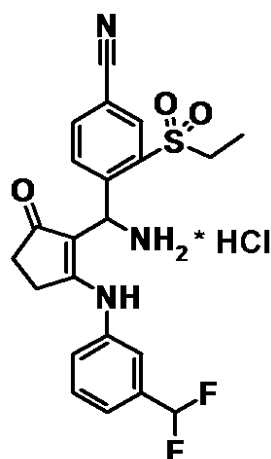
水素化ナトリウム (鉱油中60%、155 mg、3.88 mmol) を少量ずつ、2-メチルテトラヒドロフラン (10 mL) 中の3-(3-(ジフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-2-エノン (中間体 D. 7; 936 mg、4.20 mmol) の混合物に添加する。30分後に、[ベンゼンスルホニル-(4-シアノ-2-エタンスルホニルフェニル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (中間体 D. 2、1.50 g、3.23 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。酢酸エチルおよび水を添加し、相を分離する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量: 2.35 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 546$; 保持時間HPLC: 1.14分 (Z017_S04).

【0132】

50

中間体 D. 9

【化 5 4】



10

4- {アミノ- [2- (3-ジフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-オキソ-シクロペンター-1-エニル]-メチル}-3-エタンスルホニル-ベンズニトリルヒドロクロリド

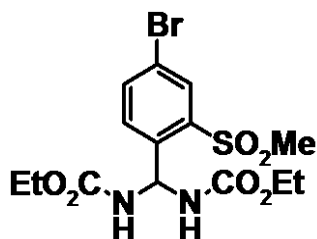
1, 4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4 M、3. 0 mL、12. 0 mmol) を、アセトニトリル (6 mL) 中の { (4-シアノ-2-エタンスルホニル-フェニル)- [2- (3-ジフルオロメチル-フェニルアミノ)-5-オキソ-シクロペンター-1-エニル]-メチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (中間体 D. 8、2. 35 g、純度 75%、3. 23 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、氷浴中で冷却する。沈澱物を濾別し、冷アセトニトリルで洗浄し、乾燥する。収量: 1. 52 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 446$; 保持時間HPLC: 0.86分 (Z017_S04).

20

【0133】

中間体 E. 1

【化 5 5】



30

ジエチル (4-ブロモ-2-メチルスルホニル) フェニル) メチレンジカルバマート

塩化カルシウムを充填された乾燥管および窒素用の入口を備えた三つ口丸底フラスコ内で、4-ブロモ-2-メタンスルホニル-ベンズアルデヒド (4. 50 g、17. 10 mmol) およびカルバミン酸エチル (3. 35 g、37. 63 mmol) を145℃で5時間加熱する。フラスコを窒素流でパージしながら、濃硫酸 (約200 μL、約3 mmol) を一滴ずつゆっくり添加する。7時間後に、固化した反応混合物を室温に冷却し、破碎し、水と十分に混合し、乾燥する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタンからジクロロメタン/メタノール95:5への勾配) によって精製する。収量: 5.05 g; ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 423$ (臭素の同位体パターン); 保持時間HPLC: 0.77分 (Z011_S03).

40

【0134】

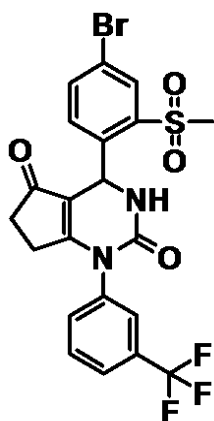
中間体 E. 2

4- (4-ブロモ-2-メタンスルホニル-フェニル)-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-2, 5-ジオン

50

【0135】

【化56】



10

【0136】

ステップ1:

4-ブロモ-1-(クロロ(イソシアナト)メチル)-2-(メチルスルホニル)ベンゼン

五塩化リン(5.47g、26.2mmol)を、トルエン(30mL)中のジエチル(4-ブロモ-2-メチルスルホニル)フェニル)メチレンジカルバマート(中間体E. 1、5.05g、11.9mmol)の懸濁液に添加し、混合物を還流状態で3時間加熱する。トルエンを減圧下で蒸発させ、次いで、混合物を減圧下で蒸留することによって精製する(約160℃、0.1mbar)。収量: 945mg。

20

【0137】

ステップ2:

4-(4-ブロモ-2-メタンサルホニルフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-2,5-ジオン

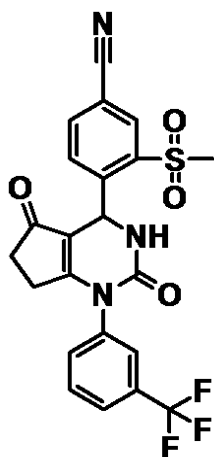
3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-2-エノン(234mg、0.97mmol)を、ジクロロメタン(10mL)中の4-ブロモ-1-(クロロ(イソシアナト)メチル)-2-(メチルスルホニル)ベンゼン(ステップ1、945mg、2.91mmol)の溶液に添加する。混合物を還流状態で終夜加熱し、次いで、減圧下で濃縮する。残渣を逆相HPLC(Agilent ZORBAX(商標)SB-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1%ギ酸)によって精製する。収量: 110mg; ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 529(臭素の同位体パターン); 保持時間HPLC: 1.21分(Z017_S04)。

30

【0138】

中間体E. 3

【化 57】



10

4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

アルゴン雰囲気下で、DMF (2 mL) 中の 4-(4-ブromo-2-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-2,5-ジオン (中間体 E. 2、110 mg、0.21 mmol)、シアン化亜鉛 (32 mg、0.27 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24 mg、21 μmol) の混合物を 110 °C で終夜加熱し、次いで、室温に冷却する。水を添加し、混合物を濾過する。沈澱物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチルの勾配、8:2 から 3:7 へ) によって精製する。収量: 40 mg; ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 476$; 保持時間 HPLC: 0.94 分 (Z017_S04).

20

【0139】

中間体 E. 3A および 中間体 E. 3B: 中間体 E. 3 の鏡像異性体

ラセミ 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル (中間体 E. 3、1.82 g、3.83 mmol) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB、20 × 250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中の 15% MeOH + 0.2% ジエチルアミン、40 °C、120 bar 背圧) によって分離する。

30

【0140】

中間体 E. 3A:

収量 620 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 476$; 保持時間: 2.52 分 (早く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MeOH_DEA).

中間体 E. 3B:

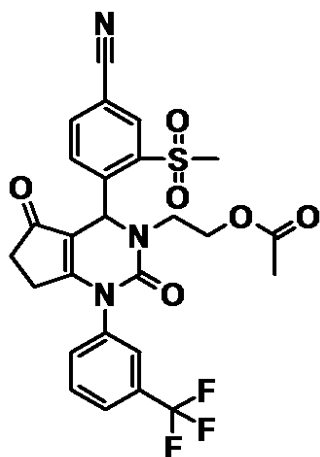
収量 554 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 476$; 保持時間: 2.78 分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MeOH_DEA).

40

【0141】

中間体 E. 4

【化 5 8】



10

酢酸 2-〔4-(4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-イル〕-エチルエステル

DMF (5.0 mL) 中の 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル (中間体 E. 3、300 mg、0.57 mmol) および炭酸セシウム (463 mg、1.42 mmol) の混合物に、2-ブロモ酢酸エチル (0.20 mL、1.82 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 3 日間攪拌する。反応混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 104 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 562; 保持時間 HPLC: 1.03 分 (Z018_S04).

20

【実施例】

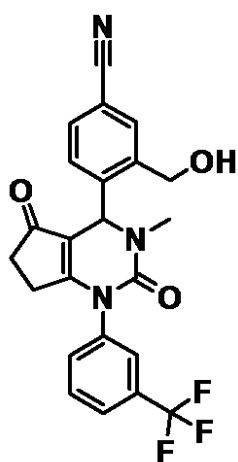
【0142】

例の合成

(例 A. 1)

30

【化 5 9】



40

3-ヒドロキシメチル-4-〔3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-ベンゾニトリル

THF (10.5 mL) 中の 5-シアノ-2-〔3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-安息香酸 (中間体 A. 6; 700 mg; 1.5

50

37 mmol) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (274 mg; 1.691 mmol) を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、5℃に冷却する。5℃から10℃の間の温度を維持しながら、水 (1.4 mL) 中のホウ水素化ナトリウム (87 mg; 2.31 mmol) を滴下添加する。反応混合物を45分間攪拌し、1M HCl 水溶液でクエンチする。酢酸エチルおよび水を添加し、相を分離する。有機層を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 95:5→75:25) によって精製する。収量: 390 mg; ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 442; 保持時間HPLC: 0.61分 (X012_S02).

【0143】

例 A. 1A および A. 1B: 例 A. 1 の鏡像異性体

10

例 A. 1 (1220 mg) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IC、20×250 mm、5 μm、超臨界CO₂中の30% MeOH + 20 mM アンモニア、流速10 mL/分; 150 bar 背圧) によって分離する。

例 A. 1A:

収量 330 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 442; 保持時間: 2.93分 (早く溶出する鏡像体) (I_IC_40_MEOH_NH3).

例 A. 1B:

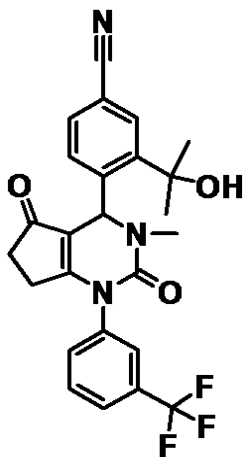
収量 314 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 442; 保持時間: 4.54分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IC_40_MEOH_NH3).

20

【0144】

(例 A. 2)

【化60】



30

3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンズニトリル

【0145】

40

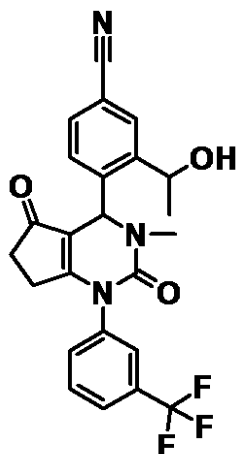
THF (5 mL) 中の5-シアノ-2-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-安息香酸メチルエステル (中間体 A. 5; 400 mg; 0.852 mmol) の溶液に、THF中のメチルマグネシウムクロリドの溶液 (3M、625 μL; 1.875 mmol) を滴下で0℃で添加する。反応混合物を室温で終夜攪拌し、1M HClでクエンチする。酢酸エチルおよび水を添加し、相を分離する。有機層を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣を逆相HPLC (Waters Xbridge (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 90 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 470; 保持時間HPLC: 0.69分 (X012_S02).

50

【0146】

(例 A. 3)

【化61】



10

3-(1-ヒドロキシエチル)-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0147】

20

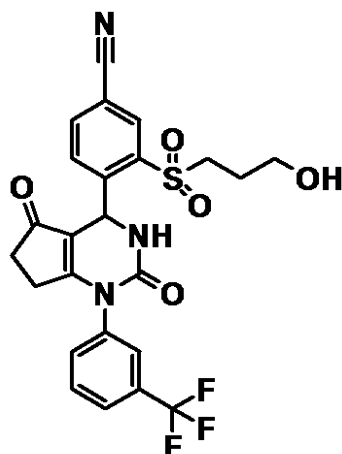
THF中のメチルマグネシウムクロリドの溶液(3M、0.239mL; 0.717mmol)を5℃で、ジエチルエーテル(3mL)およびTHF(2.5mL)中の3-ホルミル-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル(中間体A. 7、300mg; 0.683mmol)の溶液に添加する。反応混合物を0℃で15分間、および室温で1時間攪拌する。pHが酸性になるまで、水および1M HCl水溶液を添加する。酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー(最初の実行:ジクロロメタン/メタノール 98:2、第二の実行:シクロヘキサン/酢酸エチル 2:8)によって精製する。収量:112 mg; ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 456; 保持時間HPLC: 0.62分 (X012_S02).

30

【0148】

(例 B. 1)

【化62】



40

4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-(3-ヒドロキシプロパン-1-スルホニル)-ベンゾニトリル

50

ジクロロメタン (2.0 mL) 中の 4- [2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3- (3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-ベンゾニトリル (中間体 B. 4、13 mg、0.027 mmol) の溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (40 mg、0.18 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相 HPLC (Agilent ZORBAX (商標) SB-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 5 mg. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 520$; 保持時間 HPLC: 0.93 分 (Z018_S04).

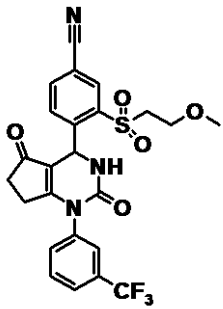
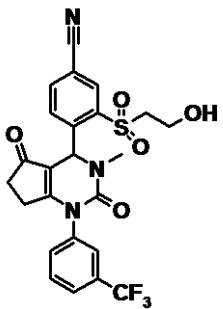
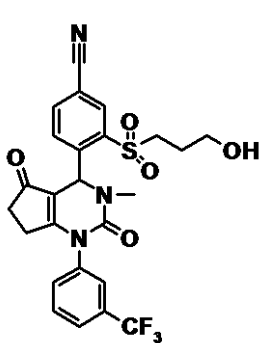
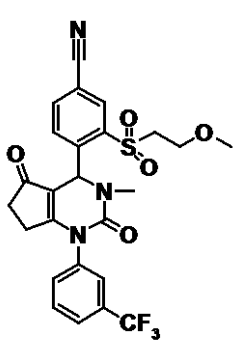
【0149】

次の例 B. 1. 1 ~ B. 1. 4 を、例 B. 1 について記載した様式と類似の様式で、次の表に示す出発物質を使用して調製する。 10

【0150】

【表 7】

表4

例	出発物質	構造	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
B.1.1	中間体B.4.1		520	0.99	Z018_S04
B.1.2	中間体B.6		520	0.96	Z018_S04
B.1.3	中間体B.6.1		534	0.99	Z018_S04
B.1.4	中間体B.6.2		534	1.04	Z018_S04

【0151】

例 B. 1. 2 A および例 B. 1. 2 B : 例 B. 1. 2 の鏡像異性体

例 B. 1. 2 (142 mg) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB、10×250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中の 20 % MeOH + 20 mM NH₃、流速 10 mL / 分、120 bar 背圧、40 °C) によって分離する。

例 B. 1. 2 A :

収量 65 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 520; 保持時間: 2.15 分 (早く溶出する鏡像体

10

20

30

40

50

) (I_IB_20_MEOH_NH3).

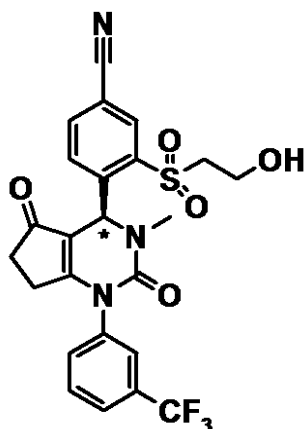
例 B. 1. 2 B :

収量 63 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 520$; 保持時間: 2.77分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MEOH_NH3).

好中球エラストーゼに結合した例 B. 1. 2 B の X 線構造によって、次の構造およびアステリスクでマークされた炭素での立体配置が明らかになった:

【0152】

【化63】



10

20

【0153】

例 B. 1. 3 A および例 B. 1. 3 B : 例 B. 1. 3 の鏡像異性体

例 B. 1. 3 (120 mg) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB、 20×250 mm、 5μ m、超臨界 CO_2 中の 15% MeOH + 20 mM NH_3 、流速 60 mL/分、150 bar 背圧、 $40^\circ C$) によって分離する。

例 B. 1. 3 A :

収量 60 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 534$; 保持時間: 2.03分 (早く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MEOH_NH3).

例 B. 1. 3 B :

収量 54 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 534$; 保持時間: 2.27分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MEOH_NH3).

30

【0154】

例 C. 1 A および例 C. 1 B : 中間体 C. 11. 1 の鏡像異性体

中間体 C. 11. 1 (初期に分離するジアステレオマー、490 mg、 1.035 mmol) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB、 10×250 mm、 5μ m、超臨界 CO_2 中の 20% MeOH + 20 mM NH_3 、流速 10 mL/分、120 bar 背圧) によって分離する。

例 C. 1 A :

収量 167 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間: 2.83分 (早く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MEOH_NH3).

40

例 C. 1 B :

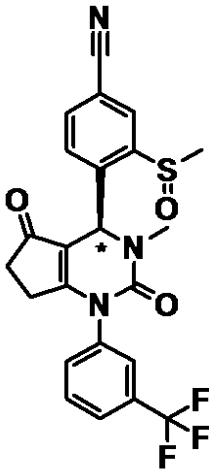
収量 170 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間: 3.25分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MEOH_NH3).

好中球エラストーゼに結合した例 C. 1 B の X 線構造によって、次の構造およびアステリスクでマークされた炭素での立体配置が明らかになった:

例 C. 1 B

【0155】

【化 6 4】



10

【0156】

例 C. 2 A および例 C. 2 B : 中間体 C. 1 1. 2 の鏡像異性体

中間体 C. 1 1. 2 (後期に溶離するジアステレオマー、317 mg、0.670 mmol) の鏡像異性体をキラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IA、超臨界 CO₂ 中の 20% MeOH + 20 mM NH₃、流速 60 mL/分、150 bar 背圧) によって分離する。

20

例 C. 2 A

収量 126 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間: 1.58 分 (早く溶出する鏡像体) (I_IA_20_MEOH_NH3).

例 C. 2 B

収量 126 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間: 2.33 分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IA_20_MEOH_NH3).

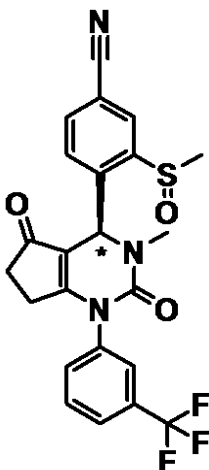
好中球エラストーゼに結合した例 C. 2 A の X 線構造によって、次の構造およびアステリクスでマークされた炭素での立体配置が明らかになった:

(例 C. 2 A)

【0157】

30

【化 6 5】



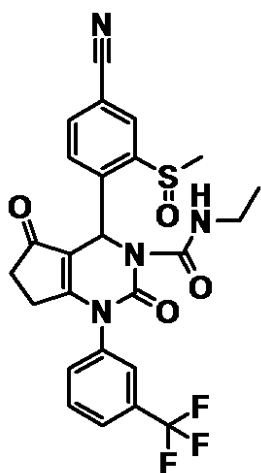
40

したがって、例 C. 1 B および例 C. 2 A は、アステリクスでマークされた炭素では同じ立体配置を有し、かつ硫黄原子の立体配置に関しては異なる。したがって、例 C. 1 B および例 C. 2 A はジアステレオマーである。

【0158】

(例 C. 3)

【化 6 6】



10

4-((4-シアノ-2-メタンスルフィニル-フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸エチルアミド

【0159】

アセトニトリル (3 mL) 中の 4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-メタンスルフィニル-ベンゾニトリル (中間体 C. 12.2、後期溶離ジアステレオマー、26 mg; 0.057 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (38 μ L; 0.23 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (8 mg; 0.06 mmol) の混合物に、4-ニトロフェニルクロロホルマート (12.6 mg; 0.062 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 5 時間攪拌する。エチルアミン (THF 中の 2 M; 114 μ L; 0.228 mmol) を、4-ニトロフェニルカルバマート中間体を含有する反応混合物に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を逆相 HPLC (Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 4 mg. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 531$; 保持時間 HPLC: 1.02 分 (Z018_S04).

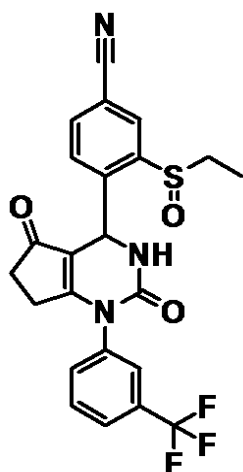
20

【0160】

(例 C. 4.1 および例 C. 4.2)

30

【化 6 7】



40

4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-エタンスルフィニル-ベンゾニトリル

【0161】

3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%、45 mg、0.201 mmol) を室温で、

50

ジクロロメタン（2 mL）中の 4-〔2, 5-ジオキソ-1-（3-トリフルオロメチルフェニル）-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エチルスルファニル-ベンゾニトリル（中間体 C. 8、106 mg、0.210 mmol）の溶液に添加し、混合物を 20 分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相 HPLC（Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA）によって精製して、2 種のジアステレオマーを得る。

例 C. 4. 1:

収量: 15 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間 HPLC: 0.91 分（早く溶出するジアステレオマー）(Z018_S04).

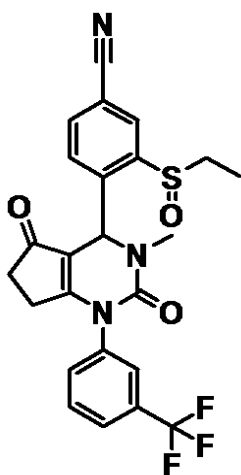
例 C. 4. 2:

収量: 32 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 474$; 保持時間 HPLC: 0.93 分（遅く溶出するジアステレオマー）(Z018_S04).

【0162】

（例 C. 5. 1 および例 C. 5. 2）

【化 68】



3-エタンスルフィニル-4-〔3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-（3-トリフルオロメチルフェニル）-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-ベンゾニトリル

【0163】

3-クロロベルオキシ安息香酸（77%、24 mg、0.107 mmol）を室温で、ジクロロメタン（1 mL）中の 4-〔3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-（3-トリフルオロメチルフェニル）-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エチルスルファニル-ベンゾニトリル（中間体 C. 10、53 mg、0.112 mmol）の溶液に添加し、混合物を 20 分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相 HPLC（Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA）によって精製して、2 種のジアステレオマーを得る。

例 C. 5. 1:

収量: 26 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 488$; 保持時間 HPLC: 0.96 分（早く溶出するジアステレオマー）(Z018_S04).

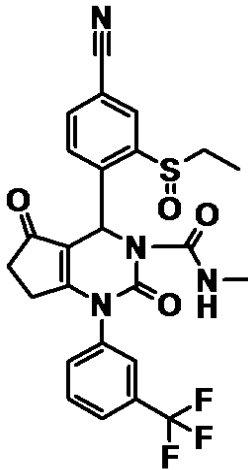
例 C. 5. 2:

収量: 17 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 488$; 保持時間 HPLC: 0.97 分（遅く溶出するジアステレオマー）(Z018_S04).

【0164】

（例 C. 6. 1 および例 C. 6. 2）

【化 69】



10

4- (4-シアノ-2-エタンスルフィニル-フェニル)-2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド

【0165】

3-クロロベルオキシ安息香酸 (77%、24 mg、0.107 mmol) を室温で、ジクロロメタン (2 mL) 中の 4- (4-シアノ-2-エチルスルファニル-フェニル)-2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド (中間体 C. 13、58 mg、0.113 mmol) の溶液に添加し、混合物を 20 分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相 HPLC (Sunfire、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製して、2 種のジアステレオマーを得る。

20

例 C. 6. 1:

収量: 7 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 531$; 保持時間 HPLC: 0.98 分 (早く溶出するジアステレオマー) (Z018_S04).

例 C. 6. 2:

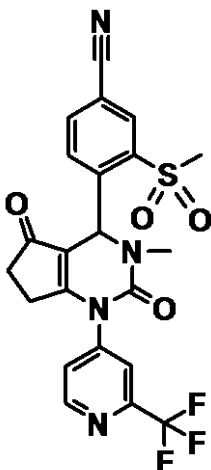
収量: 15 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 531$; 保持時間 HPLC: 1.00 分 (遅く溶出するジアステレオマー) (Z018_S04).

30

【0166】

(例 D. 1A)

【化 70】



40

【0167】

(鏡像異性体 1)

3-メタンスルホニル-4- [3-メチル-2, 5-ジオキソ-1- (2-トリフルオロ

50

メチルーピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

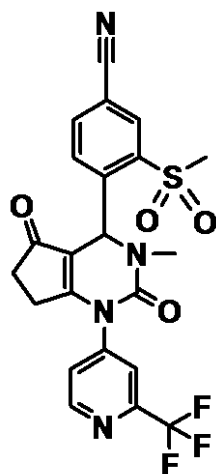
DMF (3.0 mL) 中の 4-[2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチルーピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-メタンスルホニル-ベンゾニトリル (中間体 D. 6 A、初期溶離鏡像異性体、92 mg、0.19 mmol) および炭酸セシウム (126 mg、0.39 mmol) の混合物に、メチル-tert-ブチルエーテル中のヨウ化メチルの溶液 ($c = 2 \text{ mol/L}$ 、116 μL 、0.23 mmol) を添加し、混合物を室温で 5 時間攪拌する。氷を反応混合物に添加し、混合物をトリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 54 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 491$; 保持時間 HPLC: 0.98 分 (Z018_S04). 出発物質が鏡像異性的に純粋であるので、例 D. 1 A は、鏡像異性的に純粋であり、出発物質と同じ立体配置を有すると推定される。

10

【0168】

(例 D. 1 B)

【化 71】



20

(鏡像異性体 2)

30

3-メタンスルホニル-4-[3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチルーピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0169】

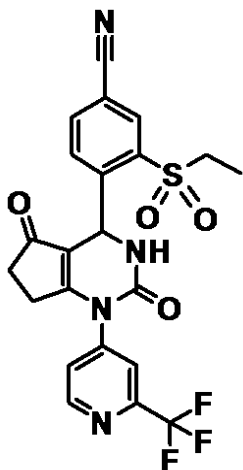
例 D. 1 B を、例 D. 1 A について記載した様式と類似の様式で、出発物質として中間体 D. 6 A (初期溶離鏡像異性体) を中間体 D. 6 B (後期溶離鏡像異性体) に置き換えて調製する。ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 491$; 保持時間 HPLC: 0.98 分 (Z018_S04). 例 D. 1 B は、例 D. 1 A の鏡像異性体である。出発物質が鏡像異性的に純粋であるので、例 D. 1 B は、鏡像異性的に純粋であり、出発物質と同じ立体配置を有すると推定される。

【0170】

40

(例 D. 2)

【化 7 2】



10

4-[2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-エタンスルホニル-ベンゾニトリル

【 0 1 7 1 】

アセトニトリル（3.0 mL）中の4- {アミノ- [5-オキソ-2-（2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルアミノ）-シクロペンタ-1-エニル]-メチル}-3-エタンスルホニル-ベンゾニトリルヒドロクロリド（中間体D. 5. 1、706 mg、1.41 mmol）およびトリエチルアミン（50 μ L、0.36 mmol）の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（260 mg、1.60 mmol）を添加し、混合物を室温で15分間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相HPLC（Water's SunFire（商標）-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1%ギ酸）によって精製する。収量：562 mg；ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 491；保持時間HPLC：0.94分（Z018_S04）。

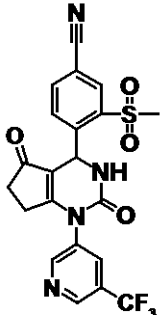
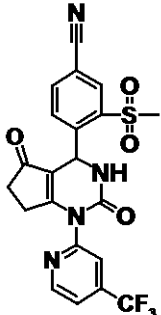
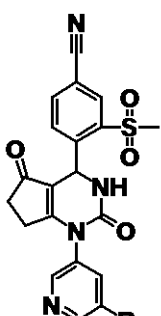
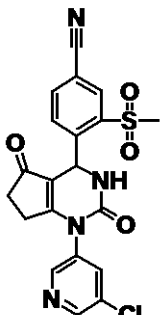
【 0 1 7 2 】

例 D. 2. 1 ~ D. 2. 4 を、例 D. 2 について記載した様式と類似の様式で、それぞれ次の表に示されている出発物質を使用して調製する。

【 0 1 7 3 】

【表 8】

表5

例	出発物質	構造	MS [M+ H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
D.2.1	中間体D.5.2		477	0.89	Z018_S04
D.2.2	中間体D.5.3		477	0.91	Z018_S04
D.2.3	中間体D.5.4		487 (臭素 同位体パ ターン)	0.85	Z018_S04
D.2.4	中間体D.5.5		443 (塩素 同位体パ ターン)	0.62	005_CA07

10

20

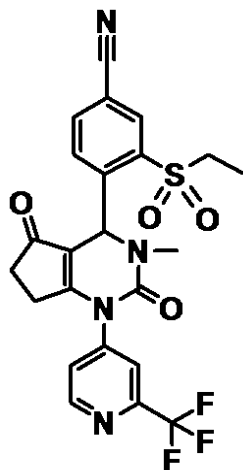
30

40

【 0 1 7 4 】

(例 D . 3)

【化 7 3】



10

3-エタンスルホニル-4-〔3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-ベンゾニトリル

【0175】

メチル-tert-ブチルエーテル中のヨウ化メチルの溶液 ($c = 2 \text{ mol/L}$ 、 $97 \mu\text{L}$ 、 0.19 mmol) を、DMF (1.0 mL) 中の4-〔2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エタンスルホニル-ベンゾニトリル (例D. 2、 80 mg 、 0.16 mmol) および炭酸セシウム (97 mg 、 0.30 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を酢酸で酸性化し、逆相HPLC (Waters SunFire (商標)- C_{18} 、水中のアセトニトリルの勾配、 $0.1\% \text{ TFA}$) によって精製する。収量: 63 mg . ESI質量スペクトル: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505$; 保持時間HPLC: 1.02 分 (Z018_S04).

20

【0176】

例D. 3Aおよび例D. 3B: 例D. 3の鏡像異性体

ラセミの3-エタンスルホニル-4-〔3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-ベンゾニトリル (例D. 3、 104 mg 、 0.206 mmol) の鏡像異性体をキラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IC、 $10 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、超臨界 CO_2 中の $30\% \text{ MeOH} + 20 \text{ mM NH}_3$ 、 40°C 、 120 bar 背圧) によって分離する。

30

例D. 3A:

収量 45 mg ; ESI質量スペクトル $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505$; 保持時間: 1.94 分 (早く溶出する鏡像体) (I_IC_30_MeOH_NH_3).

例D. 3B:

収量 47 mg ; ESI質量スペクトル $[\text{M}+\text{H}]^+ = 505$; 保持時間: 2.36 分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IC_30_MeOH_NH_3).

40

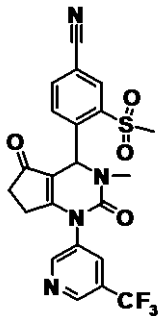
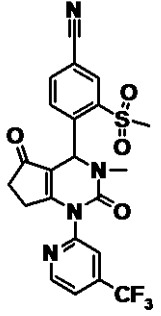
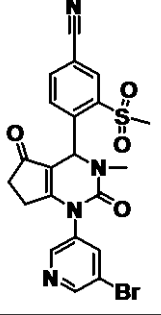
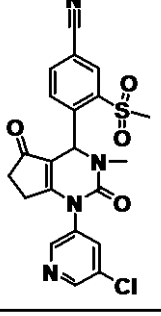
【0177】

例D. 3. 1~D. 3. 4を、例D. 3について記載した様式と類似の様式で、それぞれ次の表に示されている出発物質を使用して調製する。

【0178】

【表 9】

表6

例	出発物質	構造	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC 法
D.3.1	例D.2.1		491	0.97	Z018_S04
D.3.2	例D.2.2		491	0.99	Z018_S04
D.3.3	例D.2.3		501 (臭素同位体パターン)	0.94	Z018_S04
D.3.4	例D.2.4		457 (塩素同位体パターン)	0.91	Z017_S04

【0179】

(例D.4)

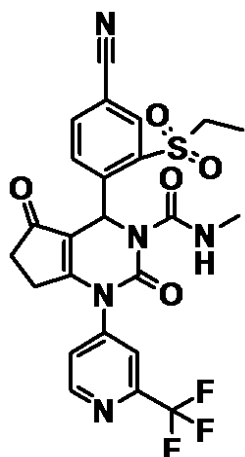
10

20

30

40

【化 7 4】



10

4- (4-シアノ-2-エタンスルホニル-フェニル) -2, 5-ジオキソ-1- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド

アセトニトリル (1.0 mL) 中の 4- [2, 5-ジオキソ-1- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] -3-エタンスルホニル-ベンゾニトリル (例 D. 2、80 mg、0.16 mmol)、4-ニトロクロロギ酸フェニル (100 mg、0.50 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (70 mg、0.57 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.71 mmol) の混合物を室温で終夜攪拌する。メチルアミン (c = 2 mol/L、1.0 mL; 2.00 mmol) を、4-ニトロフェニルカルバマート中間体を含む混合物に添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸で酸性化し、逆相HPLC (Waters SunFire (商標) -C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 43 mg. ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 548; 保持時間HPLC: 0.99分 (Z018_S04).

20

【0180】

例 D. 4. 1 ~ D. 4. 10 を、例 D. 4 について記載した様式と類似の様式で、それぞれ次の表に示されている出発物質を使用して調製する。

30

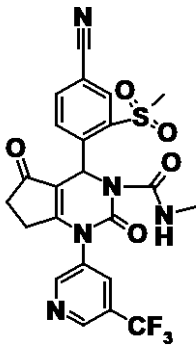
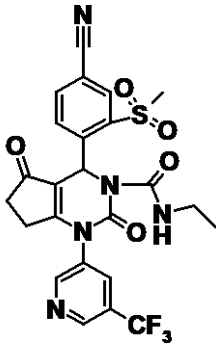
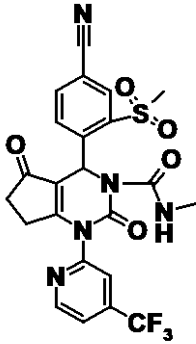
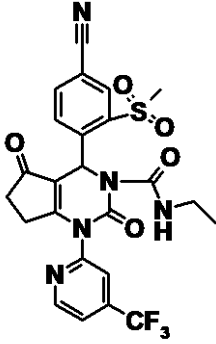
【0181】

【表 10】

表7

例	出発物質	構造	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
D.4.1	例D.2 (メチルアミンの代わりにエチルアミン)		562	1.03	Z018_S04

40

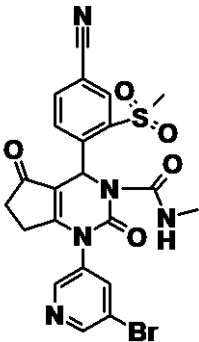
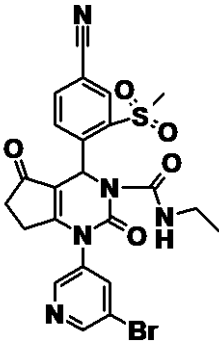
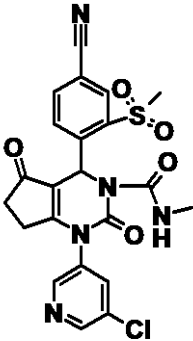
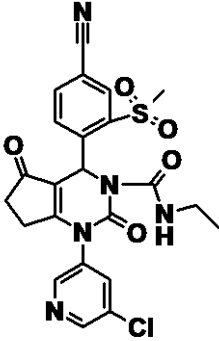
D.4.2	例D.2.1		534	0.95	Z018_S04
D.4.3	例D.2.1 (メチルアミンの代わりにエチルアミン)		548	1.05	Z018_S04
D.4.4	例D.2.2		534	0.97	Z018_S04
D.4.5	例D.2.2 (メチルアミンの代わりにエチルアミン)		548	1.01	Z018_S04

10

20

30

40

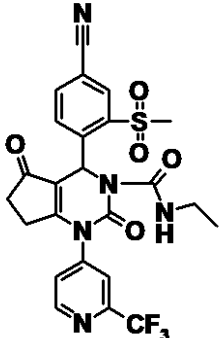
D.4.6	例D.2.3		544 (臭素 同位体パ ターン)	0.92	Z018_S04
D.4.7	例D.2.3 (メチルア ミンの代わりにエ チルアミン)		558 (臭素 同位体パ ターン)	0.96	Z018_S04
D.4.8	例D.2.4		500 (塩素 同位体パ ターン)	0.88	Z017_S04
D.4.9	例D.2.4 (メチルア ミンの代わりにエ チルアミン)		514 (塩素 同位体パ ターン)	0.93	Z017_S04

10

20

30

40

D.4.10*	中間体D.6A	 (鏡像異性体)	548	1.00	Z018_S04
---------	---------	--	-----	------	----------

10

* 出発物質の中間体D.6.Aが鏡像異性的に純粋であるので、例D.4.10は、鏡像異性的に純粋であり、出発物質と同じ立体配置を有すると推定される。

【0182】

例D. 4. 1 Aおよび例D. 4. 1 B：例D. 4. 1の鏡像異性体

ラセミの4-（4-シアノ-2-エタンスルホニルフェニル）-2, 5-ジオキソ-1-（2-トリフルオロメチルピリジン-4-イル）-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸エチルアミド（例D. 4. 1、127 mg、0. 226 mmol）の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー（Daicel Chiralpak IA、10×250 mm、5 μm、超臨界CO₂中の25% MeOH、40℃、120 bar 背圧）によって分離する。

20

例D. 4. 1 A：

収量 56 mg；ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 562$ ；保持時間：1.51分（早く溶出する鏡像体）（I_IA_25-MeOH-NH₃）。

例D. 4. 1 B：

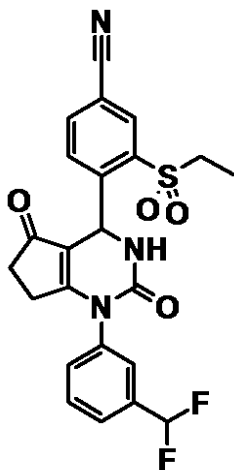
収量 54 mg；ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 562$ ；保持時間：2.59分（遅く溶出する鏡像体）（I_IC_25-MeOH-NH₃）。

30

【0183】

（例D. 5）

【化75】



40

4-〔1-（3-ジフルオロメチルフェニル）-2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エタンスルホニルベンズニトリル

【0184】

50

トリエチルアミン (238 μ L、1.699 mmol) を、アセトニトリル (10 mL) 中の 4-〔アミノ-〔2-(3-ジフルオロメチルフェニル)アミノ]-5-オキソシクロペンタ-1-エニル〕-メチル〕-3-エタンスルホニルベンゾニトリルヒドロクロリド (中間体 D. 9、1.516 g、純度 90%、2.831 mmol) および 1,1'-カルボニルジイミダゾール (551 mg、3.40 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で処理する。沈澱物を濾過し、乾燥する。収量: 1.24 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 472$; 保持時間HPLC: 0.92分 (Z017_S04).

【0185】

例 D. 5 A および例 D. 5 B: 例 D. 5 の鏡像異性体

10

ラセミの 4-〔1-(3-ジフルオロメチルフェニル)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エタンスルホニルベンゾニトリル (例 D. 5、490 mg、1.04 mmol) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Lux C1、20 $\times$ 250 mm、5 μ m、MeOH、流速 21 mL/分) によって分離する。

例 D. 5 A:

収量 262 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 472$; 保持時間: 2.95分 (早く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MeOH_NH₃).

例 D. 5 B:

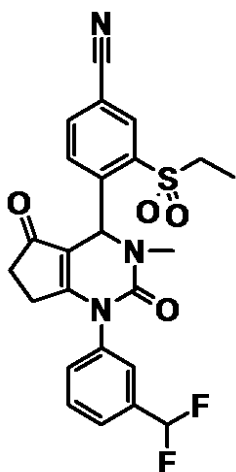
収量 223 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 472$; 保持時間: 3.66分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_20_MeOH_NH₃).

20

【0186】

(例 D. 6)

【化76】



30

4-〔1-(3-ジフルオロメチルフェニル)-3-メチル-2,5-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エタンスルホニルベンゾニトリル

40

【0187】

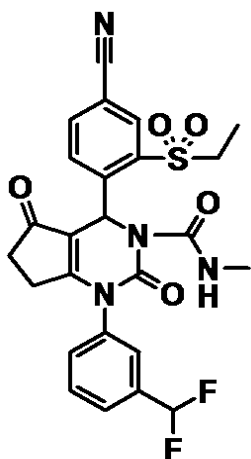
ヨウ化メチル (20 μ L、0.32 mmol) を、DMF (1 mL) 中の 4-〔1-(3-ジフルオロメチルフェニル)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル〕-3-エタンスルホニルベンゾニトリル (例 D. 5、50 mg、0.106 mmol) および炭酸セシウム (69 mg、0.212 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を逆相HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 36 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 486$; 保持時間HPLC: 0.79分 (005_CA01).

【0188】

50

(例 D. 7)

【化 77】



10

4- (4-シアノ-2-エタンスルホニル-フェニル) -1- (3-ジフルオロメチル-フェニル) -2, 5-ジオキソ-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-カルボン酸メチルアミド

4-ニトロフェニルクロロホルマート (23 mg; 0.12 mmol) を、アセトニトリル (1 mL) 中の 4- [1- (3-ジフルオロメチル-フェニル) -2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] -3-エタンスルホニル-ベンゾニトリル (例 D. 5; 50 mg; 0.106 mmol)、DIPEA (72 μ L; 0.42 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (14 mg; 0.12 mmol) の混合物に添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌する。4-ニトロフェニルクロロホルマート (23 mg; 0.12 mmol) を添加し、反応を 1 時間攪拌する。メチルアミン (THF 中の 2 M、159 μ L; 0.318 mmol) を、4-ニトロフェニルカルバマート中間体を含む混合物に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を逆相 HPLC (安定な結合、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 32 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 529$; 保持時間 HPLC 0.98 分 (Z017_S04).

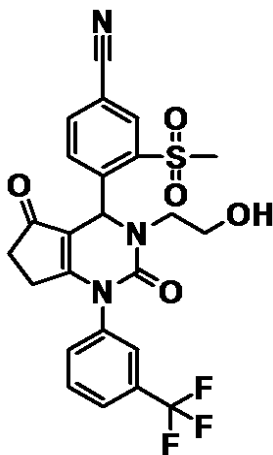
20

30

【0189】

(例 E. 1)

【化 78】



40

4- [3- (2-ヒドロキシ-エチル) -2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル] -3-メタンスルホニル-ベンゾニトリル

【0190】

50

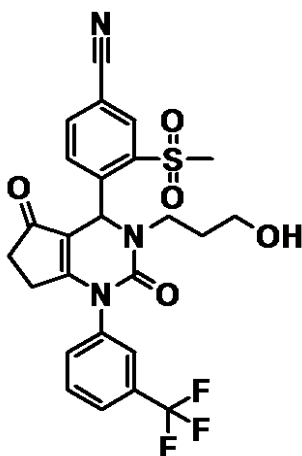
酢酸 2- [4- (4-シアノ-2-メタンスルホニル-フェニル)-2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-シクロペンタピリミジン-3-イル]-エチルエステル (中間体 E. 4、40 mg、0.071 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26 mmol) と共に 60℃ で終夜攪拌し、混合物を減圧下で濃縮する。残渣をアセトニトリルおよび水と共に 2 時間攪拌し (→トリフルオロ酢酸エステルの加水分解)、次いで、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 17 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 520; 保持時間 HPLC: 0.96 分 (Z018_S04).

【0191】

(例 E. 2)

【化79】

10



20

(鏡像異性体)

4- [3- (3-ヒドロキシプロピル)-2, 5-ジオキソ-1- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-メタンスルホニル-ベンズニトリル

【0192】

30

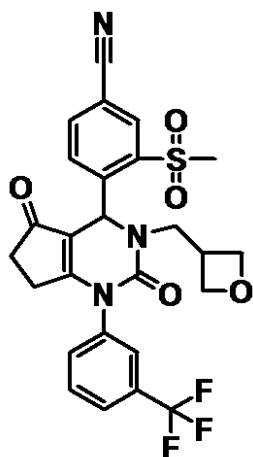
DMF (2.0 mL) 中の 4- (2, 5-ジオキソ-1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-3- (メチルスルホニル) ベンズニトリル (中間体 E. 3A、初期溶離鏡像異性体、150 mg、0.32 mmol) および炭酸セシウム (206 mg、0.63 mmol) の混合物に、3-ブロモ-1-プロパノール (55 μL、0.63 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で終夜攪拌する。反応混合物を氷水で処理し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 40 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 534; 保持時間 HPLC: 0.97 分 (Z018_S04). 出発物質が鏡像異性的に純粋であるので、例 E. 2 は、鏡像異性的に純粋であり、出発物質と同じ立体配置を有すると推定される。

40

【0193】

(例 E. 3)

【化 80】



10

3-メタンスルホニル-4-[3-オキセタン-3-イルメチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル

【0194】

DMF (2.0 mL) 中の 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル (中間体 E. 3, 150 mg, 0.32 mmol) および炭酸セシウム (206 mg, 0.63 mmol) の混合物に、3-プロモメチル-オキセタン (95 mg, 0.63 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で終夜攪拌する。反応混合物を氷水で処理し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標)-C₁₈、水中のアセトニトリルの勾配、0.1% TFA) によって精製する。収量: 55 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 546; 保持時間 HPLC: 1.01 分 (Z018_S04).

20

【0195】

例 E. 3A および例 E. 3B: 例 E. 3 の鏡像異性体

ラセミの 3-メタンスルホニル-4-[3-オキセタン-3-イルメチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル (例 E. 3, 55 mg, 0.065 mmol) の鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IC, 10 × 250 mm, 5 μm, 超臨界 CO₂ 中の 30% MeOH + 20 mM NH₃, 40 °C, 120 bar 背圧) によって分離する。

30

例 E. 3A:

収量 11 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 546; 保持時間: 4.12 分 (早く溶出する鏡像体) (I_IC_30_MeOH_NH₃).

例 E. 3B:

収量 11 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 546; 保持時間: 4.66 分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IC_30_MeOH_NH₃).

40

【0196】

薬理学的データ

本発明の他の特徴および利点は、本発明の原理を例によって説明する下記のより詳細な例から明らかになるであろう。

ヒト好中球エラストーゼアッセイ

材料: ヒト好中球エラストーゼは、Calbiochem (Cat. No.: 324681) から、かつエラストーゼ基質 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-A-MC は、Bachem (Cat. No.: I-1270) から購入した。他の材料はすべ

50

て、市販の最高グレードのものであった。

【0197】

次の緩衝液を使用した：化合物緩衝液：pH7.5に調節された100mMトリス、500mM NaCl；アッセイ緩衝液：0.01%BSAを含有する、pH7.5に調節された100mMトリス、500mMNaCl。

アッセイ条件：試験化合物を、DMSO、続いて、化合物緩衝液中で事前希釈した（最終5%DMSO）。これらの化合物希釈液5μLを黒色384ウェルOptiPlate（Perkin Elmer、Cat No.：6007270）内で好中球エラスターゼ10μl（アッセイ緩衝液中9ng/ml）と混合し、室温で15分間インキュベートした。続いて、アッセイ緩衝液中の基質溶液10μLを添加し（250μMの最終濃度）、プレートを室温で60分間インキュベートした。酵素の不活性化の後に、励起波長380nmおよび発光波長460nmで蛍光強度を測定した。

各プレートは、高値対照を有するウェル（DMSO＋酵素＋基質）および低値対照を有するウェル（DMSO＋不活性化酵素＋基質）を含む。可変傾斜（variable slope）と共にシグモイド濃度応答曲線を使用して、IC₅₀値を推定した。低値の平均を0%とし、高値の平均を100%とした。好中球エラスターゼアッセイにおける選択化合物のIC₅₀値を表12において列挙する。

【0198】

【表11】

表8

例	IC ₅₀ [nM]
A.1	1.6
A.1A	<1
A.1B	2780
A.2	<1
A.3	<1
B.1	2.1
B.1.1	5.7
B.1.2A	224
B.1.2B	<1
B.1.3A	<1
B.1.3B	11
B.1.4	<1
C.1A	1825
C.1B	<1
C.2A	<1
C.2B	13
C.3	<1
C.4.1	5.2
C.4.2	8.9
C.5.1	1.9
C.5.2	1.9
C.6.1	<1

10

20

30

40

50

C.6.2	<1	
D.1A	2.6	
D.1B	19	
D.2	24	
D.2.1	60	
D.2.2	65	
D.2.3	101	10
D.2.4	103	
D.3	4.0	
D.3A	2810	
D.3B	1.4	
D.3.1	8.8	
D.3.2	9.5	
D.3.3	13	
D.3.4	8.1	20
D.4	<1	
D.4.1	<1	
D.4.1A	<1	
D.4.1B	338	
D.4.2	<1	
D.4.3	<1	
D.4.4	<1	
D.4.5	<1	
D.4.6	1.2	30
D.4.7	<1	
D.4.8	<1	
D.4.9	<1	
D.4.10	<1	
D.5	5.5	
D.5A	2.2	
D.5B	892	
D.6	<1	40
D.7	<1	
E.1	<1	
E.2	<1	
E.3A	<1	
E.3B	106	

【 0 1 9 9 】

ヒト血漿において好中球エラスターゼ阻害活性を決定するためのアッセイ

50

健康なヒトドナーからのクエン酸塩添加血をチモサン懸濁液と混合し、室温でインキュベートする。これは、好中球の刺激および血漿への好中球エラスターゼの放出をもたらす。刺激された血液を遠心して、好中球エラスターゼ富化血漿を生成する。

チモサン使用液の調製：

チモサン（100 mg）を、生理食塩水（0.9%、10 mL）と混合し、4℃で最高1週間貯蔵する（注：チモサンは、生理食塩水に溶解せず、懸濁液として使用される）。

【0200】

全血刺激：

単一45 mL血液サンプルを、クエン酸塩（3.13%、5 mL）を含有する50 mL管に採取し、その管を静かに4回反転させる。

血液採取の直後に、チモサン使用液（5 mL）を添加する。

チモサン使用液の添加の後に、管を封止し、静かに混合し、22℃で15分間、20 rpmの振盪機上でインキュベートする。

インキュベーション時間の後に、10 mLアリコットを作製する。

15 mL管を800 gで15分間、4℃でJouan遠心分離器内で遠心する。

血漿を採取し、1～5 mLアリコットを作製する。

血漿を-80℃で貯蔵する。

【0201】

様々な濃度の好中球エラスターゼ阻害薬を血漿と共にインキュベートする。続いて、ヒト好中球アッセイについて記載した様式と同様の様式で蛍光原基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC（Bachem Cat. No. I-1270、基質濃度：250 μM、pH 7.5、25 mM トリス緩衝液、250 mM NaCl）を使用して、酵素活性を測定する。用量反応曲線を生成して、阻害薬のEC₅₀を計算する。バックグラウンド蛍光を差し引いた後に、ビヒクル対照の蛍光と比較して、試験化合物の存在下での蛍光のパーセンテージを計算することによって、データの分析を行う：好中球エラスターゼ酵素の阻害薬は、100%対照（阻害なし）および0%対照（完全阻害）の間の値を示すはずである。

上記のヒト血漿アッセイにおける選択化合物のEC₅₀値を表9において列挙する。

【0202】

10

20

【表 1 2】

表9

例	EC ₅₀ [μM]
A.1A	0.002
A.2	0.001
A.3	0.001
B.1.2B	0.001
B.1.3A	0.001
C.1B	0.001
C.2A	0.002
C.5.1	0.002
C.5.2	0.001
D.1A	0.001
D.3B	0.001
D.4.1A	<0.001
D.4.4	0.002
D.4.5	0.001
D.5A	0.001

10

20

30

【0 2 0 3】

ヒト肝臓ミクロソームを用いて代謝安定性を決定するためのアッセイ

試験化合物の代謝分解を、貯留ヒト肝臓ミクロソームを用いて 37℃ でアッセイする。1 時点当たり 100 μl の最終インキュベーション体積は、トリス緩衝液 pH 7.6 (0.1 M)、塩化マグネシウム (5 mM)、ミクロソームタンパク質 (1 mg/ml) および 1 μM の最終濃度の試験化合物を含有する。37℃での短時間の事前インキュベーション期間の後に、ベーターニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスファート還元形態 (NADPH、1 mM) の添加によって反応を開始し、種々の時点の後に、アリコットをアセトニトリルに移すことによって停止する。加えて、NADPH 非依存分解を、NADPH を含まないインキュベーションにおいてモニターし、最終時点で停止する。NADPH 非依存インキュベーション後に残る試験化合物 [%] は、パラメーター c (対照) (代謝安定性) によって反映される。クエンチしたインキュベーションを遠心 (10,000 g、5 分) によってペレット化する。上清のアリコットを LC-MS/MS によって、親化合物の量についてアッセイする。

40

【0 2 0 4】

半減期 ($t_{1/2}$ IN VITRO) を、濃度-時間プロファイルの片対数プロットの傾斜によって決定する。固有クリアランス (CL_{INTRINSIC}) を、インキュベーション中のタンパク質の量を考慮することによって計算する：

CL_{INTRINSIC} [μl/分/タンパク質 mg] = (ln 2 / (半減期 [分] × タンパク質含有量 [mg/ml])) × 1,000

50

【 0 2 0 5 】

上記の代謝安定性アッセイにおける選択化合物の半減期 ($t_{1/2}$ INVITRO) 値を表 10 において列挙する。

【 0 2 0 6 】

【表 1 3】

表10

例	$t_{1/2}$ INVITRO[分]
A.2	>130
A.3	>130
B.1.2B	>130
B.1.3A	91
C.1B	93
C.2A	>130
C.5.1	110
C.5.2	>130
D.1A	>130
D.3B	120
D.4.1A	>130
D.4.4	>130
D.4.5	>130
D.5A	>130

10

20

30

【 0 2 0 7 】

ヒト肝細胞を用いて代謝安定性を決定するためのアッセイ

試験化合物の代謝分解をヒト肝細胞懸濁液においてアッセイする。ヒト肝細胞（典型的には、凍結保存されたもの）を、種血清 5 % を含有する適切な緩衝液系（例えば、Dulbecco 変法イーグル培地 + グルカゴン $3.5 \mu\text{g} / 500 \text{ mL}$ 、インスリン $2.5 \text{ mg} / 500 \text{ mL}$ およびヒドロコルチゾン $3.75 \text{ mg} / 500 \text{ mL}$ ）中でインキュベートする。インキュベーター（ 37°C 、 $10\% \text{ CO}_2$ ）中での（典型的には）30 分の事前インキュベーションの後に、試験化合物溶液 $5 \mu\text{L}$ （ $80 \mu\text{M}$ ；培地で 1 : 25 希釈された DMSO 中の 2 mM ストック溶液から）を肝細胞懸濁液 $395 \mu\text{L}$ に添加する（ $0.25 \sim 5 \times 10^6$ 細胞 / mL の範囲、典型的には 1×10^6 細胞 / mL の細胞密度；試験化合物の最終濃度 $1 \mu\text{M}$ 、最終 DMSO 濃度 0.05% ）。細胞を 6 時間インキュベートし（インキュベーター、オービタルシェーカー）、サンプル（ $25 \mu\text{L}$ ）を、0、0.5、1、2、4 および 6 時間目に採取する。サンプルをアセトニトリル中に移し、遠心（5 分間）によってペレット化する。上清を新たな 96 深型ウェルプレートに移し、窒素下で蒸発させ、再懸濁させる。親化合物の減少を LC-MS/MS によって分析する。

40

【 0 2 0 8 】

固有クリアランス $CL_{\text{INTRINSIC}}$ を次のとおり計算する：

$$CL_{\text{INTRINSIC}} = \text{用量} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + c_{\text{last}} / k)$$

50

$\times 1,000/60$

(C_0 : インキュベーションにおける当初濃度 [μM]、 CD : 生細胞の細胞密度 [10^6 細胞/ mL]、 AUD : データ下面積 [$\mu\text{M} \times \text{h}$]、 c_{last} : 最終データポイントの濃度 [μM]、 k : 親減退での回帰線の傾斜 [h^{-1}])

【0209】

計算された *in vitro* 肝固有クリアランスを、固有 *in vivo* 肝クリアランスに拡大し、肝臓モデル (well stirredモデル) の使用によって、肝 *in vivo* 血液クリアランス (CL) を予測するために使用することができる:

$CL_INTRINSIC_INVIVO [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] = (CL_INTRINSIC [\mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{細胞}] \times \text{肝細胞性 (hepatocellularity)} [10^6 \text{細胞}/\text{肝臓g}] \times \text{肝臓因子} [\text{g}/\text{体重kg}] / 1,000$

10

$CL [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] = CL_INTRINSIC_INVIVO [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] \times \text{肝血流} [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] / (CL_INTRINSIC_INVIVO [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] + \text{肝血流} [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}])$

$Q_h [\%] = CL [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}] / \text{肝血流} [\text{mL}/\text{分}/\text{kg}]$

(肝細胞性、ヒト: 120×10^6 細胞/肝臓g; 肝臓因子、ヒト: $25.7 \text{g}/\text{体重kg}$; 血流、ヒト: $21 \text{mL}/(\text{分} \times \text{kg})$)

このアッセイに基づき、例C. 2Aは、3%ヒト肝血流の予測肝臓 *in vivo* 血液クリアランスを示す。

【0210】

20

ヒトCACO-2細胞を通過しての薬物輸送を決定するためのアッセイ

このアッセイは、細胞膜を通過する化合物の可能性、経口吸収の規模、さらには、化合物が取込みおよび/または排出輸送体によって活性に輸送されるかどうかについての情報を提供する。分極した集密なヒト癌結腸癌腫細胞2 (CACO-2) を通過しての透過率を測定するために、透過性フィルター支持体上で成長させた細胞の単層を *in vitro* 吸収モデルとして使用する。

【0211】

CACO-2単層を通過しての化合物の見掛け透過性係数 (PE) を、頂から基底 (AB) (吸収) および基底から頂 (BA) (分泌) 輸送方向で測定 ($\text{pH} 7.2$ 、 37°C) する。 AB 透過率 (PE_{AB}) は、小腸から血液への薬物吸収を表し、 BA 透過率 (PE_{BA}) は、受動透過性、さらにはCACO-2細胞で発現される排出および取込み輸送体によって媒介される能動輸送機構の両方を介して血液から小腸へ戻る薬物分泌を表す。 AB 透過率を、ヒトにおいて既知の *in vitro* 透過率および経口吸収を有する参照化合物の AB 透過率と比較することによって、化合物を透過性/吸収群に割り当てる。両方の輸送方向における同一または同様の透過率は、追加の能動輸送機構に対する受動透過、ベクトル透過ポイントを示す。 PE_{AB} よりも高い PE_{BA} は、頂の排出輸送体 ($P-gp$ など) および/または基底外側取込み輸送体の関与を示唆し; PE_{BA} 透過率よりも高い PE_{AB} は、頂の取込み輸送体 ($Pept1$ など) および/または基底外側排出輸送体 ($MRP3$ など) の関与を示唆する。能動輸送は、濃度依存的に飽和し得る。

30

【0212】

40

CACO-2細胞 ($1 \sim 2 \times 10^5$ 細胞/面積 cm^2) をフィルターインサート (CostarトランスウェルポリカーボネートまたはPETフィルター、空孔サイズ $0.4 \mu\text{m}$) 上に播種し、 $10 \sim 25$ 日間培養する (DMEM)。化合物を、適切な溶媒 (DMSO、 $1 \sim 20 \text{mM}$ ストック溶液など) に溶解させる。ストック溶液をHTP-4緩衝液 (128.13mM NaCl 、 5.36mM KCl 、 1mM MgSO_4 、 1.8mM CaCl_2 、 4.17mM NaHCO_3 、 $1.19 \text{mM Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $0.41 \text{mM NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 、 15mM HEPES 、 20mM グルコース、 $\text{pH} 7.2$) で希釈し、輸送溶液 (典型的には、 $10 \mu\text{M}$ 化合物、最終DMSO $\leq 0.5\%$) を調製する。輸送溶液 (TL) を、頂または基底外側ドナー側に施与して、それぞれA-BまたはB-A透過率を測定する (3つのフィルター反復試験)。レシーバー側は、2% B

50

S Aを補充されたH T P－4緩衝液を含有する。サンプルを、実験の開始および終了時にトナーから、かつ様々な時間間隔で最高2時間にわたって、レシーバー側から収集して、L C－M S／M Sまたはシンチレーションカウントによって濃度を測定する。採取したレシーバー体積を、新たなレシーバー溶液で置き換える。

上記のC a c o－2薬物輸送アッセイにおける選択化合物の見掛け透過性係数（P E A BおよびP E B A）を、表11に列挙する。

【0213】

【表14】

表11

例	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]
A.1A	0.000053	0.000098
A.2	0.000092	0.000080
A.3	0.000067	0.000087
B.1.2B	0.000012	0.000120
B.1.3A	0.0000099	0.000130
C.1B	0.0000037	0.000041
C.2A	0.000013	0.000073
C.5.1	0.0000071	0.000057
C.5.2	0.000016	0.000082
D.1A	0.000019	0.000081
D.3B	0.000021	0.000085
D.4.1A	0.0000036	0.000061
D.4.4	0.0000031	0.000060
D.4.5	0.0000073	0.000067
D.5A	0.0000075	0.000078

10

20

30

【0214】

水溶解度を決定するためのアッセイ（「ハイスループット法」）

水性緩衝液（D M S O 2．5％含有）に溶解する量をアセトニトリル／水（1／1）溶液に溶解する量と比較することによって、化合物の水溶解度を決定する。10mM D M S Oストック溶液から開始して、アリコットをそれぞれアセトニトリル／水（1／1）およびM c I l v a i n e緩衝液pH6．8で希釈する。24時間の振盪後に、溶液または懸濁液を濾過し、L C－U Vによって分析する。緩衝液に溶解した量を、アセトニトリル／水（1／1）溶液に溶解した量と比較する。溶解性を2．5％のD M S O濃度で0．001から0．125mg／mlまで測定する。化合物の90％超が緩衝液に溶解すれば、その値を「>」でマークする。

40

上記の溶解性アッセイにおける選択化合物の水溶解度を表12に列挙する。

【0215】

【表 1 5】

表12

例	水溶解度[mg/mL]
A.1A	0.058
A.3	0.065
B.1.2B	0.073
B.1.3A	0.093
C.1B	0.061
C.2A	0.058
C.5.1	0.086
C.5.2	0.069
D.4.1A	0.081
D.4.5	0.078
D.5A	0.067

10

20

【0 2 1 6】

水溶解度を決定するためのアッセイ（「振盪フラスコ法」）

適切な体積の選択された水性培地（典型的には、0.25～1.5 mLの範囲）を、既知の量の固体薬物物質（典型的には、0.5～5.0 mgの範囲）を含有する各ウェルに添加することによって、飽和溶液をウェルプレート内で調製する。ウェルを予め規定しておいた時間（典型的には2～24時間の範囲）振盪または攪拌し、次いで、適切なフィルター膜（典型的には、空孔サイズ0.45 μmを有するPTFEフィルター）を使用して濾過する。最初の数滴の濾液を廃棄することによって、フィルター吸収を回避する。溶解した薬物物質の量を、UV分光法によって、またはUV検出を伴うHPLCによって決定する。加えて、ガラス電極pHメーターを使用して、飽和水溶液のpHを測定する。表12中の例は、この溶解性アッセイにおいて、pH6.8（McIlvaine緩衝液）で>0.01 mg/mLの溶解性を示す。

30

【0 2 1 7】

シトクロムP450 2C9阻害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロムP450 2C9-アイソエンザイムが触媒するジクロフェナクのヒドロキシ化の阻害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて、37℃でアッセイする。すべてのアッセイをロボットシステムで96ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は2連で、トリス緩衝液（0.1 M）、MgCl₂（5 mM）、ヒト肝臓ミクロソーム（0.1 mg/mL）、ジクロフェナク（10 μM）を含有し、かつ5種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない（高対照）（例えば、最高濃度10～50 μM、その後に連続1：4希釈）。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子（NADPH、1 mM）で開始し、インキュベーションを8℃まで冷却し、続いて、1体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。インキュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物（＝形成した代謝産物）および内標準のピーク面積を、LC-MS/MSによって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれ

40

50

ぞれの範囲内で、陽性対照阻害薬（スルファフェナゾール）の IC_{50} を決定する。実験の IC_{50} 値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

$$\% \text{対照活性} = (100\% \text{対照活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

（ I = 阻害薬濃度、 S = 傾斜因子、 B = バックグラウンド活性）

【0218】

反応の阻害が、試験化合物の最低濃度ですでに $> 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $<$ 試験された最低濃度」（通常 $< 0.4 \mu M$ ）に割り当てられる。反応の阻害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」（通常 $> 50 \mu M$ ）に割り当てられる。例 A. 1 A、例 B. 1. 2 B、および例 C. 2 A は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu M$ を示す。

10

【0219】

シトクロム P450 2C19 阻害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロム P450 2C8-アイソエンザイムが触媒するメフェニトインのヒドロキシ化の阻害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて $37^{\circ}C$ でアッセイする。すべてのアッセイを、ロボットシステムで、96 ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は 2 連で、トリス緩衝液（ $0.1 M$ ）、 $MgCl_2$ （ $5 mM$ ）、ヒト肝臓ミクロソーム（ $0.5 mg/ml$ ）、（ S ）-メフェニトイン（ $70 \mu M$ ）を含有し、かつ 5 種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない（高対照）（例えば、最高濃度 $10 \sim 50 \mu M$ 、その後に連続 $1:4$ 希釈）。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子（ $NADPH$ 、 $1 mM$ ）で開始し、インキュベーションを $8^{\circ}C$ まで冷却し、続いて、1 体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。インキュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物（= 形成した代謝産物）および内標準のピーク面積を、 $LC-MS/MS$ によって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれぞれの範囲内で、陽性対照阻害薬（トラニルシプロミン）の IC_{50} を決定する。実験の IC_{50} 値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

20

$$\% \text{対照活性} = (100\% \text{対照活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

（ I = 阻害薬濃度、 S = 傾斜因子、 B = バックグラウンド活性）

【0220】

30

反応の阻害が、試験化合物の最低濃度ですでに $> 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $<$ 試験された最低濃度」（通常 $< 0.4 \mu M$ ）に割り当てられる。反応の阻害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」（通常 $> 50 \mu M$ ）に割り当てられる。例 A. 1 A、例 B. 1. 2 B、および例 C. 2 A は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu M$ を示す。

【0221】

シトクロム P450 2C8 阻害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロム P450 2C19-アイソエンザイムが触媒するアモジアキンの脱エチルの阻害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて $37^{\circ}C$ でアッセイする。すべてのアッセイを、ロボットシステムで、96 ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は 2 連で、トリス緩衝液（ $0.1 M$ ）、 $MgCl_2$ （ $5 mM$ ）、ヒト肝臓ミクロソーム（ $0.05 mg/ml$ ）、アモジアキン（ $1 \mu M$ ）を含有し、かつ 5 種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない（高対照）（例えば、最高濃度 $10 \sim 50 \mu M$ 、その後に連続 $1:4$ 希釈）。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子（ $NADPH$ 、 $1 mM$ ）で開始し、インキュベーションを $8^{\circ}C$ まで冷却し、続いて、1 体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。インキュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物（= 形成した代謝産物）および内標準のピーク面積を、 $LC-MS/MS$ によって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれぞれの

40

50

範囲内で、陽性対照阻害薬（モンテルカスト）の IC_{50} を決定する。実験の IC_{50} 値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

$$\% \text{対照活性} = (100\% \text{対照活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

（ I = 阻害薬濃度、 S = 傾斜因子、 B = バックグラウンド活性）

【0222】

反応の阻害が、試験化合物の最低濃度ですでに $> 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $<$ 試験された最低濃度」（通常 $< 0.4 \mu M$ ）に割り当てられる。反応の阻害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」（通常 $> 50 \mu M$ ）に割り当てられる。例 A. 1A、例 B. 1. 2B、および例 C. 2A は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu M$ を示す。

10

【0223】

シトクロム P450 誘導を決定するためのアッセイ

代謝酵素 CYP3A4 の誘導を評価するために、凍結保存された HepaRG（登録商標）細胞を、96 ウェル当たり 1.0×10^5 の密度で播種する。細胞を 72 時間平衡化させ、その後、24 時間ごとに試験物を更新しながら 48 時間、 $10 \mu M$ 試験物に曝露する。既知のプロタイプ CYP3A4 誘導因子リファンピシンを、陽性対照として $25 \mu M$ の濃度で使用する。曝露の 48 時間後に、試験物を含有する培地を除去し、細胞をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄し、その後、mRNA を単離した。

計算：

$$\text{誘導倍率} = (\text{酵素 mRNA 化合物}) / (\text{酵素 mRNA 溶媒対照})$$

20

$$\text{誘導因子効力} = (\text{化合物倍率}) / (\text{リファンピシン倍率}) \times 100$$

【0224】

hERG 阻害を決定するためのアッセイ

hERG（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）カリウムチャネルの阻害は、Rast, G., & Guth, B.D., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.08.001> において記載されているとおりに決定することができる。このパッチクランプアッセイにおける選択化合物の hERG 阻害を、表 13 において列挙する。

【0225】

【表 16】

30

表13

例	hERG阻害
A.1A	$IC_{50} > 30 \mu M$ ($10 \mu M$ で 7%)
B.1.2B	$IC_{50} > 30 \mu M$ ($10 \mu M$ で 12%)
C.2A	$IC_{50} > 30 \mu M$ ($10 \mu M$ で 7%)
D.1A	$IC_{50} > 30 \mu M$ ($10 \mu M$ で 8%)

40

【0226】

併用

一般式 1 の化合物は、それらだけで使用しても、他の本発明による式 1 の活性物質と組み合わせてもよい。一般式 1 の化合物は、他の薬理的に活性物質と組み合わせてもよい。これらには、 $\beta 2$ -アドレナリン受容体-アゴニスト（短時間および長時間作用性）、抗コリン作動性（短時間および長時間作用性）、抗炎症性ステロイド（経口および局所コルチコステロイド）、クロモグリケート、メチルキサント、解離型グルココルチコイド

50

模倣物質、PDE 3 阻害薬、PDE 4 阻害薬、PDE 7 阻害薬、LTD 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害薬、ドーパミンアゴニスト、PAF アンタゴニスト、リポキシン A 4 誘導体、FPR L 1 モジュレーター、LTB 4 受容体 (BLT 1、BLT 2) アンタゴニスト、ヒスタミン H 1 受容体アンタゴニスト、ヒスタミン H 4 受容体アンタゴニスト、二重ヒスタミン H 1 / H 3 受容体アンタゴニスト、PI 3 キナーゼ阻害薬、非受容体型チロシンキナーゼ、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK または ITK の阻害薬、MAP キナーゼ、例えば、p 38、ERK 1、ERK 2、JNK 1、JNK 2、JNK 3 または SAP の阻害薬、NF- κ B シグナル伝達経路の阻害薬、例えば、IKK 2 キナーゼ阻害薬など、iNOS 阻害薬、MRP 4 阻害薬、ロイコトリエン合成阻害薬、例えば、5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 阻害薬、cPLA 2 阻害薬、ロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ阻害薬または FLAP 阻害薬、MMP 9 阻害薬、MMP 12 阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、カテプシン C (または DPP I / ジペプチジルアミノペプチダーゼ I) 阻害薬、CRTH 2 アンタゴニスト、DP 1 受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、CCR 3 アンタゴニスト、CCR 4 アンタゴニスト、CCR 1 アンタゴニスト、CCR 5 アンタゴニスト、CCR 6 アンタゴニスト、CCR 7 アンタゴニスト、CCR 8 アンタゴニスト、CCR 9 アンタゴニスト、CCR 30 アンタゴニスト、CXCR 3 アンタゴニスト、CXCR 4 アンタゴニスト、CXCR 2 アンタゴニスト、CXCR 1 アンタゴニスト、CXCR 5 アンタゴニスト、CXCR 6 アンタゴニスト、CX3CR 3 アンタゴニスト、ニューロキニン (NK 1、NK 2) アンタゴニスト、スフィンゴシン 1 リン酸受容体モジュレーター、スフィンゴシン 1 リン酸リアーゼ阻害薬、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A 2 a-アゴニスト、プリン受容体のモジュレーター、例えば、P 2 X 7 阻害薬、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 活性化因子、ブラジキニン (BK 1、BK 2) アンタゴニスト、TACE 阻害薬、PPAR ガンマモジュレーター、Rho-キナーゼ阻害薬、インターロイキン 1- β 変換酵素 (ICE) 阻害薬、Toll 様受容体 (TLR) モジュレーター、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬、VLA-4 アンタゴニスト、ICAM-1 阻害薬、SHIP アゴニスト、GABA_a 受容体アンタゴニスト、ENaC 阻害薬、プロスタシン阻害薬、メラノコルチン受容体 (MC 1 R、MC 2 R、MC 3 R、MC 4 R、MC 5 R) モジュレーター、GRP アンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、TNF α アンタゴニスト、抗 TNF 抗体、抗 GM-CSF 抗体、抗 CD 46 抗体、抗 IL-1 抗体、抗 IL-2 抗体、抗 IL-4 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-13 抗体、抗 IL-4 / IL-13 抗体、抗 TSLP 抗体、抗 OX 40 抗体、粘膜調節薬 (mucoregulator)、免疫治療薬、気道の腫脹に対する化合物、咳に対する化合物、VEGF 阻害薬が含まれるが、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせも含まれる。

【0227】

ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、LTD 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH 2 阻害薬、5-LO 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび SYK 阻害薬、特に、カテプシン C 阻害薬が好ましいが、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせ、すなわち：

ベータ模倣物質と、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬または LTD 4 アンタゴニスト、

抗コリン作動薬と、ベータ模倣物質、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬または LTD 4-アンタゴニスト、

コルチコステロイドと、PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬または LTD 4 アンタゴニスト、

PDE 4-阻害薬と、CRTH 2 阻害薬または LTD 4-アンタゴニスト

CRTH 2 阻害薬と、LTD 4-アンタゴニスト

も好ましい。

【0228】

医薬組成物

10

20

30

40

50

式の化合物を投与するために適した製剤は、当業者に明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤などが含まれる。

【0229】

例えば、1種または複数の式Iによる化合物を公知の賦形剤、例えば、不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および／または滑沢剤と混合することによって、適切な錠剤を得ることができる。錠剤は、複数の層からなってもよい。

【0230】

適応症

本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、医薬品として、特に、好中球エラスターゼの阻害薬として活性を有し、したがって、下記の処置において使用することができる：

1. 呼吸器：下記を含む気道の閉塞性疾患：間欠性および持続性の両方で、かつすべての重症度の気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性（アスピリンおよびNSAID誘発性を含む）および埃誘発性、ならびに気道応答性亢進の他の原因による喘息を含む喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；アルファ1-アンチトリプシン欠乏症；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺臓炎；原因不明性線維化性肺胞隔炎、特発性間質性肺炎、抗新生物療法に併発する線維症ならびに結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染症を含む慢性感染症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態に関連する慢性咳ならびに医原性咳の処置を含む鎮咳活動；薬物性鼻炎、および血管神経性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含む通年性および季節アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ症；感冒、ならびに呼吸系発疹ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスによる感染症を含む急性ウイルス感染症；急性肺損傷；急性呼吸窮迫症候群；

【0231】

2. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物-および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加、円形脱毛症、壮年性脱毛症、スイート症候群、ウェーバークリスチャン症候群、多形紅斑；感染性および非感染性の両方の蜂巣炎；脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

3. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜が罹患する自己免疫変性または炎症性障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス性、真菌性、および細菌性を含む感染症；

4. 尿生殖器：間質性腎炎および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性膀胱炎ならびにハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎ならびに卵管炎；外陰部炎症；ペーロニー病；勃起機能不全（男性および女性の両方）；

【0232】

5. 同種移植拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後または輸血後の急性および慢性同種移植拒絶；または慢性移植片対宿主病；

6. 関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群およびセザリー症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

7. 腫瘍学：転移性疾患および腫瘍再発、ならびに腫瘍随伴症候群の予防および処置を含む、前立腺、乳房、肺、卵巣、脾臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍を含む一

10

20

30

40

50

般的な癌、ならびに骨髄が罹患する悪性病変（白血病を含む）ならびにホジキンおよび非ホジキンリンパ腫などのリンパ増殖系の処置；ならびに

8. 感染症：性器疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、痘瘡、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザなどのウイルス疾患；結核およびマイコバクテリウムアビウム、ハンセン病などの細菌性疾患；真菌性疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチスーカリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染症およびリーシュマニア症などの他の感染症、ならびに

9. 他の疾患：外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤。

【0233】

本発明は、これらだけに限定されないが、喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、関節リウマチ、好中球性疾患、嚢胞性線維症（CF）、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA関連脈管炎、肺癌、非嚢胞性線維症性気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷（ALI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺高血圧、肺動脈高血圧〔症〕（PAH）、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）、肥満および関連炎症、例えば、慢性脂肪組織炎症、脂肪炎症、高脂肪食誘発性炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症の処置および／または予防を含む、好中球エラストーゼの阻害薬の活性が治療ベネフィットを有する疾患および／または状態の予防および／または処置において有用である一般式1の化合物を対象とする。

【0234】

生物学的活性と医学的適応症との間の相関は、文献、例えば、「Henriksen, P. A. Current Opinion in Hematology (2014), 21(1), 23-28」において記載されている。したがって、本発明は、医薬品としての一般式1の化合物に関する。

本発明のさらなる一態様では、本発明は、上述の疾患および状態を処置または予防するための方法であって、一般式1の化合物の有効量をヒトに投与することを含む方法に関する。

【0235】

上記疾患および状態を処置するために、治療上有効な用量は一般に、本発明の化合物の投薬当たり約0.01mg～約100mg／体重kg；好ましくは、投薬当たり約0.1mg～約20mg／体重kgの範囲であろう。例えば、70kgのヒトへの投与では、投薬量範囲は、本発明の化合物の1回の投薬当たり約0.7mg～約7000mg、好ましくは約7.0mg～約1400mgであろう。最適な投与レベルおよびパターンを決定するために、ある程度の通常の用量最適化が必要なことがある。活性成分を、1日1～6回投与してよい。

実際の薬学的有効量または治療的投薬量はもちろん、患者の年齢および体重、投与経路ならびに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に依存するであろう。いずれの場合も、患者に特有の状態に基づく薬学的に有効な量を送達することができる投薬量および手法で、活性成分を投与する。

【0236】

10

20

30

40

【表 17】

略語リスト

ACN	アセトニトリル
aq.	水性
BOC	tert-ブチルオキシカルボニル
d	日
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
FA	ギ酸
h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン
NaH	水素化ナトリウム
PE	石油エーテル
RT, r.t.	室温
rt	保持時間
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	o-(1H-ベンゾ-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TSA	トルエンスルホン酸

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成29年1月30日(2017.1.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

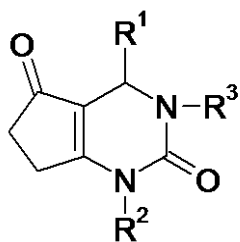
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物

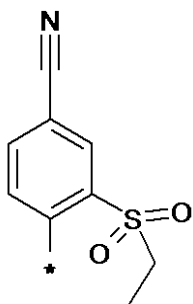
【化 1】



1

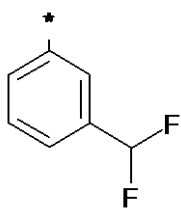
(式中、
R¹は、

【化 2】



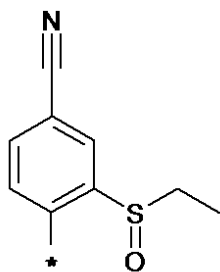
であり、
R²は、

【化 3】



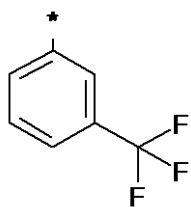
であり、かつ
R³は、Hである、あるいは
R¹は、

【化 4】



であり、
R²は、

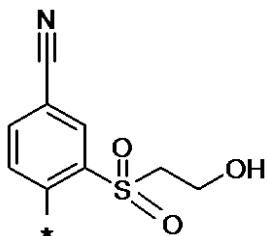
【化 5】



であり、かつ

 R^3 は、 CH_3 である、あるいは R^1 は、

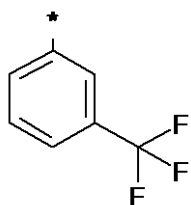
【化 6】



であり、

 R^2 は、

【化 7】



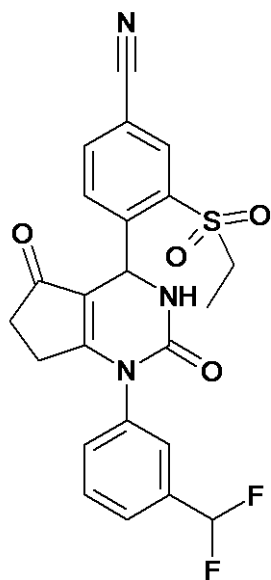
であり、かつ

 R^3 は、 CH_3 である) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

下記式 1.a :

【化 8】



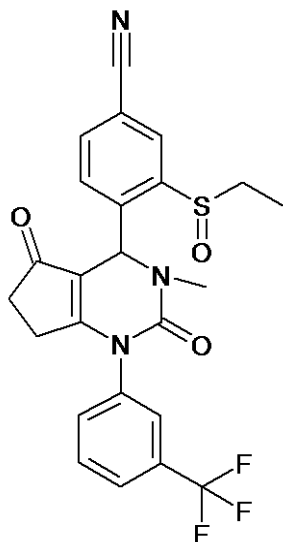
1. a

で表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

下記式 1.b :

【化 9】



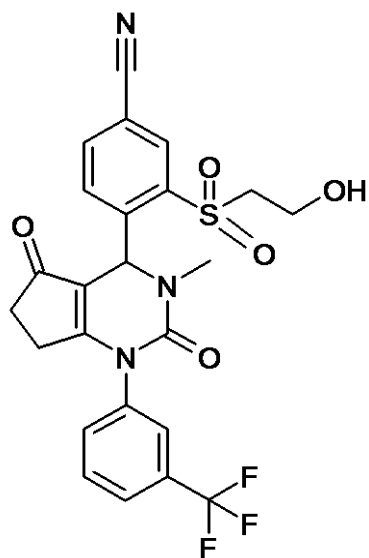
1. b

で表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

下記式 1.c :

【化 10】



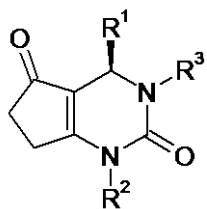
1. c

で表される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【請求項 5】

式 1 の立体配置が、式 1 ' ,

【化 1 1】



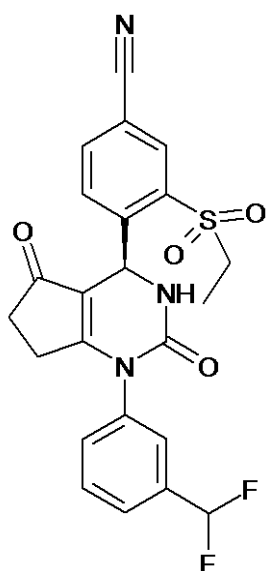
1'

である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

下記式 1.a' :

【化 1 2】



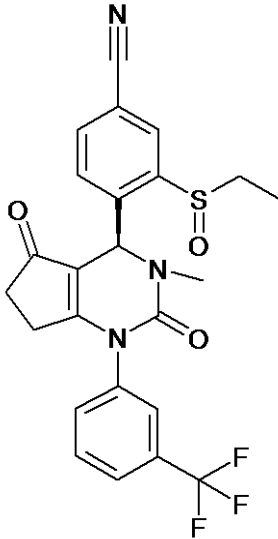
1.a'

で表される請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

下記式 1.b' :

【化 1 3】



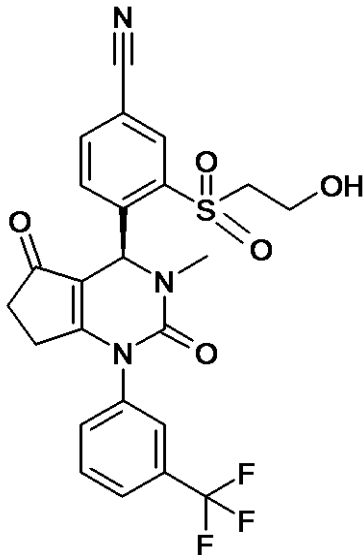
1.b'

で表される請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

下記式 1.c' :

【化 1 4】



1.c'

で表される請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

医薬品の製造における、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物の使用。

【請求項 10】

喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症および関節リウマチからなる群から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 11】

好中球性疾患、嚢胞性線維症（CF）、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張

症、A N C A 関連脈管炎、肺癌、非嚢胞性線維症性気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷（A L I）、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、肺高血圧、肺動脈高血圧症（P A H）およびアルファー 1 - アンチトリプシン欠乏症（A A T D）からなる群から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 2】

肥満および関連炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症からなる群から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 3】

外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤および移植片対宿主病（G v H D）からなる群から選択される疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の 1 種または複数の式 1 の化合物またはその薬学的活性な塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 5】

好中球エラスターゼ阻害薬が治療ベネフィットを有する疾患を処置または予防ための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物の治療的または予防的有効量を含む、前記医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物に加えて、ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、P D E 4 阻害薬、L T D 4 アンタゴニスト、E G F R 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、C R T H 2 阻害薬、5 - L O 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび S Y K 阻害薬からなる群から選択される 1 種の薬学的に活性な化合物を含み、ただし、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせを含んでもよい医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/067501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/70 A61K31/517 A61P29/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2014/122160 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 14 August 2014 (2014-08-14) cited in the application whole document, specially examples 10, 14, 15.4, 15.6, 17, 24.1, 25, 27, 27.3, 29, 30, 50.7, 51.3, 51.4, 53.1, 53.2, 56.1 and 56.2 and examples 10A, 10B, 14A, 14B, 15A, 15B, 17A, 17B, 30A, 30B, 47.1, 47.2 and 50.5	1,2,4, 7-14
A	----- WO 2009/080199 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; NUSSBAUM FRANZ [DE]; KARTHAUS DAGMAR [D]) 2 July 2009 (2009-07-02) cited in the application claim 1 and page 210-212 ----- -/--	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2015

Date of mailing of the international search report

24/09/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sahagún Krause, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/067501

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/135599 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; VON NUSSBAUM FRANZ [DE]; KARTHAUS DAGMA) 12 November 2009 (2009-11-12) cited in the application claim 1 and pages 91-92 -----	1-14
A	WO 2007/129060 A1 (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; RAY NICHOLAS CHARLES [GB]; FINCH HARRY [GB]) 15 November 2007 (2007-11-15) cited in the application claims 1 and 35 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/067501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014122160 A1	14-08-2014	AU 2014214031 A1 CA 2900308 A1 TW 201444804 A US 2014221335 A1 UY 35311 A WO 2014122160 A1	02-07-2015 14-08-2014 01-12-2014 07-08-2014 29-08-2014 14-08-2014
WO 2009080199 A1	02-07-2009	AR 069765 A1 AT 548355 T AU 2008340733 A1 BR P10821027 A2 CA 2709786 A1 CN 101903356 A CN 103204815 A CO 6280490 A2 CR 11472 A DK 2234985 T3 DO P2010000165 A EC SP10010216 A EP 2234985 A1 ES 2382143 T3 HK 1146485 A1 HR P20120457 T1 IL 205742 A JO 2756 B JP 5519526 B2 JP 2011506503 A KR 20100098710 A MA 31920 B1 MY 150285 A NZ 586263 A PE 14292009 A1 PT 2234985 E RS 52270 B RU 2010129724 A SG 186679 A1 SI 2234985 T1 SV 2010003581 A TW 200940063 A US 2011034433 A1 US 2014045802 A1 US 2015045344 A1 UY 31526 A1 WO 2009080199 A1	17-02-2010 15-03-2012 02-07-2009 16-06-2015 02-07-2009 01-12-2010 17-07-2013 20-05-2011 12-11-2010 25-06-2012 31-07-2010 30-07-2010 06-10-2010 05-06-2012 25-10-2013 30-06-2012 31-12-2014 15-03-2014 11-06-2014 03-03-2011 08-09-2010 01-12-2010 31-12-2013 29-06-2012 26-09-2009 17-05-2012 31-10-2012 27-01-2012 30-01-2013 29-06-2012 21-02-2011 01-10-2009 10-02-2011 13-02-2014 12-02-2015 03-08-2009 02-07-2009
WO 2009135599 A1	12-11-2009	CA 2723559 A1 DE 102008022521 A1 EP 2285809 A1 ES 2405766 T3 JP 5498484 B2 JP 2011519880 A US 2011118221 A1 WO 2009135599 A1	12-11-2009 12-11-2009 23-02-2011 03-06-2013 21-05-2014 14-07-2011 19-05-2011 12-11-2009
WO 2007129060 A1	15-11-2007	AT 480543 T AU 2007246889 A1 BR P10711169 A2 CA 2657956 A1	15-09-2010 15-11-2007 23-08-2011 15-11-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/067501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CY 1111437 T1	05-08-2015
		DK 2024367 T3	03-01-2011
		EA 200870391 A1	30-06-2009
		EP 2024367 A1	18-02-2009
		HK 1130794 A1	26-04-2013
		IL 194843 A	30-04-2014
		JP 4999920 B2	15-08-2012
		JP 2009535389 A	01-10-2009
		NZ 572250 A	28-10-2011
		PT 2024367 E	03-12-2010
		SI 2024367 T1	29-04-2011
		US 2012202826 A1	09-08-2012
		WO 2007129060 A1	15-11-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
C O 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C O 7 D 405/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
	C O 7 D 401/04	
	C O 7 D 405/06	

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

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 オースト トシュテン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテント内

(72)発明者 アンダースケヴィッツ ラルフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

- コーポレイト パテント内
- (72)発明者 グナム クリスチャン
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレイト パテント内
- (72)発明者 ヘッシュ ホルガー
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレイト パテント内
- (72)発明者 モルシュハウザー ゲルト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレイト パテント内
- (72)発明者 ペーテルス シュテファン
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレイト パテント内
- (72)発明者 リース ウーヴェ ヨルク
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレイト パテント内
- F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 CC31 CC72 DD12 DD31 EE01
 4C084 AA19 NA05 ZA011 ZA361 ZA421 ZA511 ZA591 ZA661 ZA701 ZA751
 ZA811 ZA961 ZB081 ZB111 ZB131 ZB151 ZB211 ZB261 ZB321 ZC082
 ZC201 ZC202 ZC331 ZC351 ZC412 ZC422
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC45 GA02 GA07 GA08 GA16 MA01 MA02
 MA04 NA02 NA03 NA05 NA06 NA14 ZA01 ZA36 ZA42 ZA51
 ZA59 ZA66 ZA70 ZA75 ZA81 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
 ZB21 ZB26 ZB32 ZC20 ZC33 ZC35 ZC75