

(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2007-502844

(P2007-502844A)

(43) 公表日 平成19年2月15日(2007.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/08 (2006.01)	C O 7 D 209/08 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 8 6
C O 7 D 231/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12 D	4 C 2 O 4
C O 7 D 235/08 (2006.01)	C O 7 D 235/08	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-524107 (P2006-524107)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月19日 (2004.8.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年4月13日 (2006.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/027316
 (87) 国際公開番号 W02005/018568
 (87) 国際公開日 平成17年3月3日 (2005.3.3)
 (31) 優先権主張番号 60/496,858
 (32) 優先日 平成15年8月20日 (2003.8.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/922,362
 (32) 優先日 平成16年8月18日 (2004.8.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

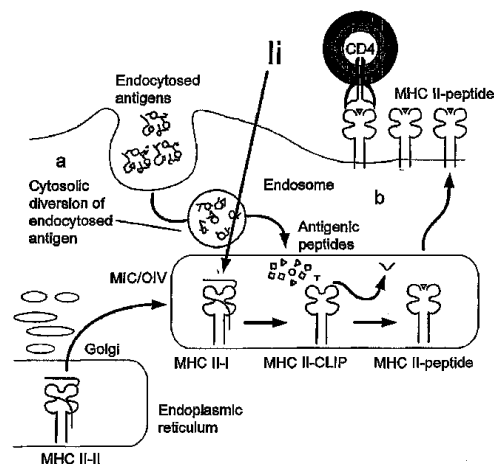
(71) 出願人 503261524
 アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
 I R M, L L C
 英国領バーミューダ、エイチエム11、ハミルトン、トロット・ロード12番、'ハースト・ホーム'
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (72) 発明者 リュー・ホン
 アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サンディエゴ、オリアンダー・ウェイ6348番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カテプシンSの阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、カテプシンSの選択的阻害のための化合物、組成物および方法を提供する。好ましい局面において、カテプシンSが、少なくとも1種の他のカテプシンイソ酵素の存在下で選択的に阻害される。本発明はまたカテプシンSを選択的に阻害することによる、対象の疾患状態を処置する方法も提供する。

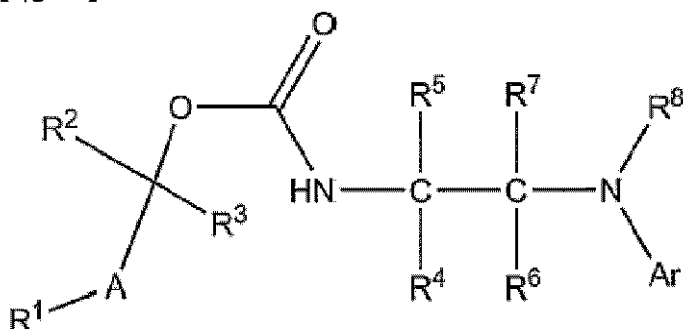


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

(I)

〔式中、

A は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および結合から成る群から選択されるメンバーであり；

R^1 は、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている)、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $\text{C}_3 - \text{C}_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{1a} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{1a} は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、OH、アセチル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ； $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル； $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $\text{C}_3 - \text{C}_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{14} で置換されており、飽和または部分的不飽和である)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^2 は、0 - 2 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル(ここで、該 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルは、所望により、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ および $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ ビシクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{2a} は、0 - 3 個の R^{14} で置換されている $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ペルフルオロフェニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ ビシクロアルキル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0

20

30

40

50

- 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 各 R^{2b} は、H、OH、F、Cl、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 R^3 は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択されるメンバーであり ;
 R^4 は、H、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、0 - 2 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14} で置換されている)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂- および -NR¹⁶- から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)から成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の各々は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか ;
 あるいは、 R^4 および R^6 は、一体となって $C_5 - C_7$ シクロアルキルを形成し ;
 各 R^9 は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 R^{10} および R^{11} の各々は、H、および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか ;
 あるいは、同じ窒素上の R^{10} と R^{11} は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し ;
 各 R^{12} は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_1 - C_4$ アルキル) - $C(=O)$ - および ($C_1 - C_4$ アルキル) - $S(=O)_2$ - から成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 各 R^{13} は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか ;
 あるいは、同じ窒素上の R^{12} および R^{13} は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し ;
 各 R^{14} は、H、OH、F、Cl、Br、CN、NO₂、COOR¹⁰、 $C(=O)NR^{10}$ 、 R^{11} 、 $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ 、アセチル、-SCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、NR¹²R¹³、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 各 R^{15} は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 1 個の R^{18} で置換されている $C_1 - C_4$ アルキル、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 各 R^{16} は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、および 0 - 1 個の R^{18} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり ;
 各 R^{17} は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか ;
 あるいは、同じ N 原子上の R^{16} および R^{17} は、一体となって各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む $C_5 - C_7$ ヘテロ環を形成し ;
 各 R^{18} は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルおよび各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり ;

10

20

30

40

50

Ar は、0 - 3 個の R^{19} で置換されているフェニル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含み、かつ 0 - 3 個の R^{19} で置換されている 5 - から 6 - 員ヘテロアリールから成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{19} は、H、F、Cl、Br、CN、 OR^{21} 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、アセチル、 $C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 CO_2R^{10} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 ；および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであるか；

10

あるいは、 R^{19} および R^8 は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環(ここで、該 5 から 7 員ヘテロ環式環は Ar にオルト縮合し、かつ 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環は、所望により 0 - 2 個の R^{22} で置換されていてよい)を形成し；

各 R^{20} は、H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{14} で置換されており、かつ飽和または部分的不飽和である)、および $C_3 - C_8$ シクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

20

各 R^{21} は、H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、および 1 個の R^{18} で置換されている CH_2 から成る群から選択される独立したメンバーであり；そして

30

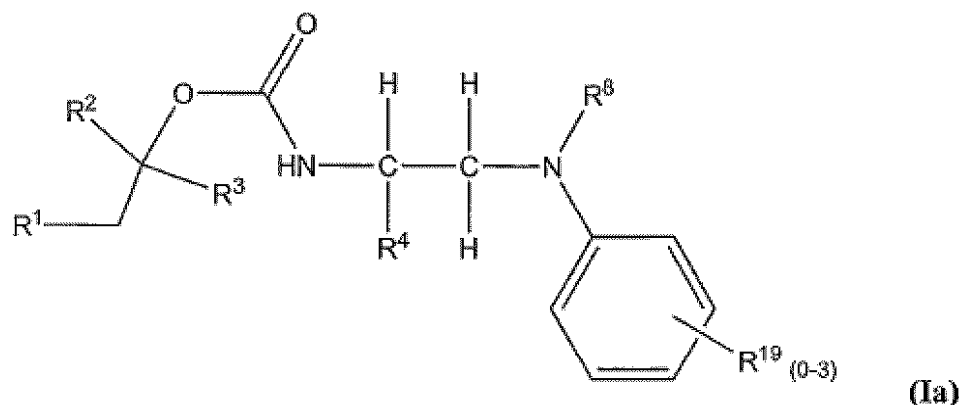
各 R^{22} は、 $C_1 - C_4$ アルキル、F、Cl および $C_1 - C_4$ アルコキシ、 CF_3 および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであるか、または 2 個の R^{22} が一体となって $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し得る。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

該化合物が、式：

【化 2】



40

〔式中、 R^3 は H である。〕

50

を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキル、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択されるメンバーであり；そして

各 R^{2a} が、0 - 3 個の R^{14} で置換されている $C_6 - C_{10}$ アリール、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーである、請求項 2 記載の化合物。

10

【請求項 4】

R^2 が $C_1 - C_6$ アルキル、および 1 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択され；そして

R^{2a} が 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキルから成る群から選択される、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{1a} で置換されている)、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{1a} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーである、請求項 2 記載の化合物。

20

【請求項 6】

R^1 が、0 - 3 個の R^{1a} で置換されているモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾオキサゾリルから成る群から選択されるメンバーである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 1 個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)₂- から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)から成る群から選択されるメンバーであり；

30

各 R^{20} が、H、OH、C(=O)OR¹⁵、C(=O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹²R¹³、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{14} で置換されており、かつ飽和または部分的不飽和である)、および $C_3 - C_8$ シクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

40

あるいは、 R^{19} および R^8 が、一体となって 1 個の窒素を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環(ここで、該 5 から 7 員ヘテロ環式環は Ar にオルト縮合しており、該 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環は、所望により 0 - 2 個の R^{22} で置換されていてよい)を形成する、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、0 - 3 個の R^{1a} で置換されているモルホリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾオキサゾリルから成る群から選択され；

50

R^{2a} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、および 1 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_2$ アルキルから成る群から選択され；そして

R^{2a} が、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキルから成る群から選択され；

R^4 が、H、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、0 - 1 個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)₂-から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)から成る群から選択されるメンバーであり；そして

各 R^{20} が、H、OH、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択される独立したメンバーである、

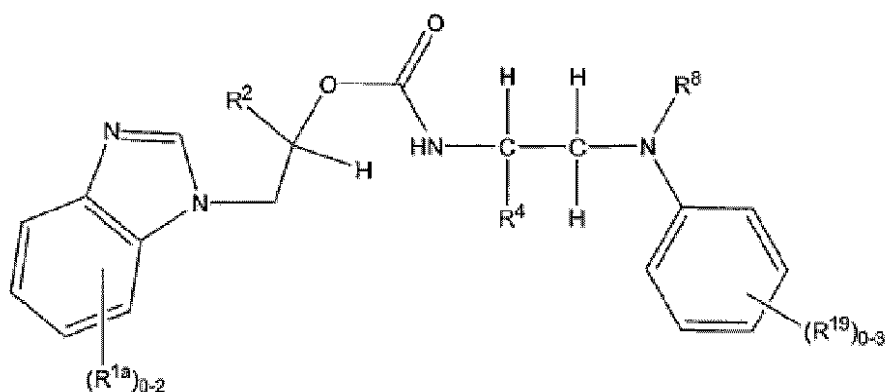
10

請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

式

【化 3】



Ib

20

〔式中、

各 R^{1a} が、F、Cl、Br、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

30

R^4 が、H、 $CH_2CO_2R^{15}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロプロピル、ベンジルオキシメチル、ベンジル、フェネチル、メタンスルホニルエチル、メチルスルホニルエチルおよび($C_1 - C_4$ アルキル)-OHから成る群から選択されるメンバーであり；

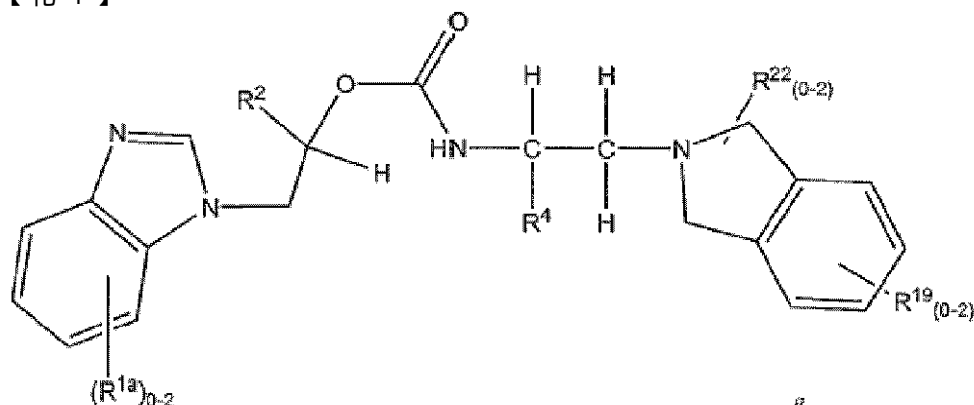
各 R^{15} が、Hおよび $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーである。〕

である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 10】

該化合物が、式

【化 4】



Ic

40

50

を有する、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

該化合物が、

- 1 - (R) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル - 3, 3 - ジメチル) - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 3, 3 - ジメチル - (S) - 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 2 - (ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 1 - (S) - シクロペンチルメチル - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート - 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；
- 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル - 3, 3 - ジメチル) - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート；および
- 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート

から成る群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 記載の化合物および賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

哺乳動物に、治療的有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、処置を必要とする哺乳動物における、カテプシン S 活性を阻害する方法。

【請求項 1 4】

該式 I の化合物についてのカテプシン S 阻害定数が 10 μ M 未満である、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

該式 I の化合物についてのカテプシン S 阻害定数が 1.0 μ M 未満である、請求項 1 4 記載の方法。

40

50

【請求項 16】

該式 I の化合物についてのカテプシン S 阻害定数が $0.1 \mu\text{M}$ 未満である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

少なくとも 1 種の他のカテプシンの存在下で、カテプシン S が選択的に阻害される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 18】

上記の少なくとも 1 種の他のカテプシンに対する、該式 I の化合物の阻害定数が、該式 I の化合物のカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 10 倍大きい、請求項 17 記載の方法。

10

【請求項 19】

上記の少なくとも 1 種の他のカテプシンに対する、該式 I の化合物の阻害定数が、該式 I の化合物のカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 100 倍大きい、請求項 18 記載の方法。

【請求項 20】

上記の少なくとも 1 種の他のカテプシンに対する、該式 I の化合物の阻害定数が、該式 I の化合物のカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 1000 倍大きい、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

該化合物が、請求項 11 に記載の化合物から選択される、請求項 13 記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2003 年 8 月 20 日出願の米国特許出願 60/496,858 の優先権を主張しており、その教示は、引用により、その全体として、かつすべての目的に関して、本出願に包含される。

【0002】

発明の背景

30

システインプロテアーゼは、酵素の活性部位におけるシステイン残基の求核スルフヒドリル基によるペプチド結合の加水分解を触媒する、タンパク質の酵素クラスを代表する。哺乳動物における数種の正常および疾患過程が、システインプロテアーゼ活性と関連し、それは下記を含むがこれに限定されない：骨粗鬆症、骨関節症(Inui, T., O. Ishibashi, J Biol Chem 1997, 272(13), 8109-12; Saftig, P., E. Hunziker, et al., Adv Exp Med Biol 2000+ADs 2000, 477, 293-303; Saftig, P., E. Hunziker, et al., Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95(23), 13453-8)、歯周病、ページェット病、アテローム性動脈硬化症(Jormsjo, S., D. M. Wuttge, et al., Am J Pathol 2002 161(3), 939-45)、多発性硬化症(Beck, H., G. Schwarz, et al., Eur J Immunol 2001, 31(12), 3726-36)、リウマチ性関節炎(Nakagawa, T. Y., W. H. Brissette, et al., Immunity 1999, 10(2), 207-17; Hou, W. S., Z. Li, et al., Am J Pathol 2001, 159(6), 2167-77)、若年性糖尿病、狼瘡、喘息(Cimerman, N., P. M. Brguljan, et al., Pflugers Arch 2001, 442(6 Suppl 1), R204-6)、組織拒絶反応、アルツハイマー病(Lemere, C. A., J. S. Munger, et al., Am J Pathol 1995, 146(4), 848-60)、パーキンソン病(Liu, Y., L. Fallon, et al., Cell 2002, 111(2), 209-18)、神経変性、ショック(Jaescheke, H., M. A. Fisher, et al., J Immunol 1998, 160(7), 3480-6)、癌(Fernandez, P. L., X. Farre, et al., Int J Cancer 2001, 95(1), 51-5)、マラリア(Malhotra, P., P. V. Dasaradhi, et al., Mol Microbiol 2002, 45(5), 1245-54)、アメリカトリパノソーマ症(Eakin, A. E., A. A. Mills, et al., J Biol Chem 1992, 267(11), 7411-20)、リーシュマニア症、住血吸虫症(shistosomiasis)、および嗜眠性脳炎(Caffrey, C. R., S. Scory, et al., Curr Drug Targ

40

50

ets 2000, 1(2), 155-62; Lalmanach, G., A. Boulange, et al., Biol Chem 2002, 383(5), 739-49)。

【 0 0 0 3 】

カテプシンは、酵素分類 E C 3 . 4 . 2 2 に属するシステインプロテアーゼのサブクラスである (Barrett, A. J., N. D. Rawlings, et al., Handbook of proteolytic enzymes. London, Academic Press)。カテプシンは、リソソーム、エンドソーム、および細胞外タンパク質分解において重要な役割を担い、故に、多くの疾患過程に関与している。例えば、カテプシン B [E C 3 . 4 . 2 2 . 1] は、腫瘍転移において役割を担うと仮説が立てられている (Berquin, I. M. and B. F. Sloane Adv Exp Med Biol 1996, 389, 281-94)。

【 0 0 0 4 】

カテプシン S [E C 3 . 4 . 2 2 . 2 7] は、マクロファージおよび樹状細胞のような専門的抗原提示細胞において多く発現される。カテプシン S は、適切な M H C クラス II 抗原提示に必須であることが示されている (Shi, G. P., J. A. Villadangos, et al., Immunity 1999, 10(2)197-206)。その M H C クラス II 抗原提示における非余剰的な役割の結果、カテプシン S は、炎症、関節炎およびアテローム性動脈硬化症と関連する。カテプシン K [E C 3 . 4 . 2 2 . 3 8] の、破骨細胞における選択的発現は、カテプシン K が I 型コラーゲンを分解する能力と組み合わせられており、それが正常および病的骨リモデリングにおいて役割を担うことを示唆する (Bromme, D., K. Okamoto, et al., J Biol Chem 1996, 271(4), 2126-32)。哺乳動物におけるいくつかの病的障害を処置するための、特異的システインプロテアーゼ化合物および方法が、本分野で必要とされている。本発明は、それらのおよび他の要求を満たす。

10

20

【 0 0 0 5 】

発明の要約

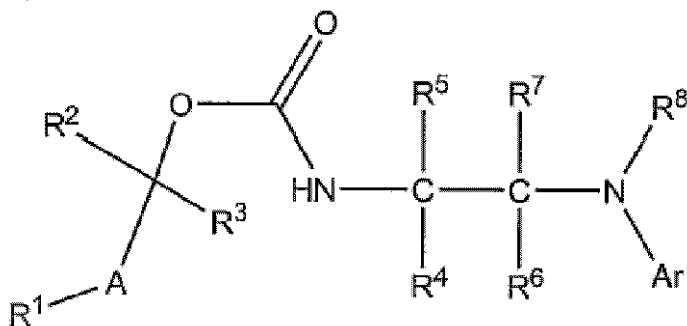
本発明は、カテプシン S の選択的阻害のための化合物、組成物および方法を提供する。本発明の化合物は、他のカテプシンイソ酵素存在下で、カテプシン S 選択的である。好ましい態様において、本発明の化合物は、カテプシン K、L、B またはそれらの組み合わせの存在下で、カテプシン S 選択的である。本発明はまた、他のカテプシンイソ酵素の存在下で、カテプシン S を選択的に阻害することにより、対象の疾患状態を処置する方法も提供する。好ましい局面において、カテプシン S は、カテプシン K、L、B またはそれらの組み合わせの存在下で選択的に阻害される。

30

【 0 0 0 6 】

一つの局面において、本発明は、式 I :

【 化 1 】



40

(I)

〔 式中、

A は、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NR^9CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ および結合から成る群から選択されるメンバーであり；

R^1 は、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている $C_6 - C_{10}$ アリール、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 -

50

から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている)、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{1a} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{1a} は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、OH、アセチル、 $C(=O)OR^{10}$ 、 $C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ ； $C_3 - C_7$ シクロアルキル；-SCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{14} で置換されており、飽和または部分的不飽和である)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^2 は、0 - 2 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)- および -S(=O)₂- から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $C_3 - C_6$ アルキニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{2a} は、0 - 3 個の R^{14} で置換されている $C_6 - C_{10}$ アリール、ペルフルオロフェニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 R^{2b} は、H、OH、F、Cl、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであり；

【0007】

R^3 は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択されるメンバーであり；

R^4 は、H、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、0 - 2 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14} で置換されている)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂- および - NR^{16} - から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の各々は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、 R^4 および R^6 は、一体となって $C_5 - C_7$ シクロアルキルを形成し；

各 R^9 は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^{10} および R^{11} の各々は、H、および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ窒素上の R^{10} と R^{11} は、一体となって、各々 N、O および S から成る

10

20

30

40

50

群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し；

各 $R^{1\ 2}$ は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_1 - C_4$ アルキル) - $C(=O)$ - および ($C_1 - C_4$ アルキル) - $S(=O)_2$ - から成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 $R^{1\ 3}$ は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ窒素上の $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し；

各 $R^{1\ 4}$ は、H、OH、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $COOR^{1\ 0}$ 、 $C(=O)NR^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $S(=O)_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、アセチル、 $-SCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 $R^{1\ 5}$ は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 1 個の $R^{1\ 8}$ で置換されている $C_1 - C_4$ アルキル、および 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 $R^{1\ 6}$ は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニル、および 0 - 1 個の $R^{1\ 8}$ で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 $R^{1\ 7}$ は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ N 原子上の $R^{1\ 6}$ および $R^{1\ 7}$ は、一体となって各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む $C_5 - C_7$ ヘテロ環を形成し；

各 $R^{1\ 8}$ は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニルおよび各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

【0008】

Ar は、0 - 3 個の $R^{1\ 9}$ で置換されているフェニル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含み、かつ 0 - 3 個の $R^{1\ 9}$ で置換されている 5 - から 6 - 員ヘテロアリールから成る群から選択されるメンバーであり；

各 $R^{1\ 9}$ は、H、F、Cl、Br、CN、 $OR^{2\ 1}$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、アセチル、 $C(=O)NR^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $CO_2R^{1\ 0}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 ；および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、 $R^{1\ 9}$ および R^8 は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環(ここで、該 5 から 7 員ヘテロ環式環は Ar にオルト縮合し、かつ 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環は、所望により 0 - 2 個の $R^{2\ 2}$ で置換されてよい)を形成し；

各 $R^{2\ 0}$ は、H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、 $C(=O)OR^{1\ 5}$ 、 $C(=O)NR^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール

(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む C_3 - C_8 ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の $R^{1\ 4}$ で置換されており、かつ飽和または部分的不飽和である)、および C_3 - C_8 シクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 $R^{2\ 1}$ は、H、 CF_3 、 CHF_2 、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)、および 1 個の $R^{1\ 8}$ で置換されている CH_2 から成る群から選択される独立したメンバーであり；そして

各 $R^{2\ 2}$ は、 C_1 - C_4 アルキル、F、Cl および C_1 - C_4 アルコキシ、 CF_3 および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであるか、または 2 個の $R^{2\ 2}$ が一体となって C_3 - C_6 シクロアルキルを形成し得る。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

10

【0009】

第 2 の局面において、本発明は、上記の通りの式 I の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0010】

第 3 の局面において、本発明は、治療的有効量の上記で定義の通りの式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを哺乳動物に投与することを含む、処置を必要とする哺乳動物における、カテプシン S 活性を阻害する方法を提供する。

20

【0011】

これらおよび他の局面において、目的および態様は、添付の図面および下記の詳細な記載を読むことにより、より明白となろう。

【0012】

図面の簡単な説明

図 1 は MHC II 抗原提示を記載する。

【0013】

発明の詳細な記載

30

I. 定義

特記されない限り、本明細書で使用するすべての技術的および科学的用語は、一般的に、本発明が属する分野の当業者に共通して理解されているのと同じ意味を有する。一般に、本明細書で使用されている命名法ならびに有機化学および分析化学における研究室法は既知のものであり、当分野で一般的に用いられているものである。

【0014】

本明細書で使用する場合、下記の略語および用語は、その用語を使用する文脈において明白に修飾されない限り、下記で定義した意味を有する：

【表 1】

A c	アセチル	
B n	ベンジル	
B o c	t-ブトキシカルボニル	
C b z または Z	ベンジルオキシカルボニル	
D C C	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	
D I C	N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド	
D I B A L	ジイソブチルアルミニウムハイドライド	
D I E A または D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	10
D M A P	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C または E D C I	1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド	
F m o c	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	20
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラジド	
L A H	リチウムアルミニウムハイドライド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m-C P B A	m-クロロペル安息香酸	
M W	マイクロ波	
N a H M D S	ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
P G	保護基	
P T S A	p-トルエンスルホン酸	30
P y	ピリジン	
R T または r t	室温	
T E A	トリエチルアミン	
T f	トリフルオロメタンスルホニル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T o l	p-トリル	

【0015】

40

有機ラジカルまたは化合物と関連して、上記および下記で使用する“低級”なる用語は、7個まで(7個を含む)、および好ましくは4個まで(4個を含む)および(非分枝鎖として)1個または2個の炭素原子を含む、分枝または非分枝でよい、化合物またはラジカルを各々意味する。

【0016】

有機ラジカルまたは化合物と関連して、上記および下記で使用する“ペルフルオロ”なる用語は、フッ素で置換された少なくとも2個の利用可能な水素を有する化合物またはラジカルを各々意味する。例えば、ペルフルオロフェニルは、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフルオロフェニルを、ペルフルオロメタンは1, 1, 1-トリフルオロメチルを、およびペルフルオロメトキシは1, 1, 1-トリフルオロメトキシを意味する。

50

【 0 0 1 7 】

アルキル基は、分枝または非分枝であり、1個から7個の炭素原子、好ましくは1 - 4個の炭素原子を有する。アルキルは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルまたはイソブチルを意味する。

【 0 0 1 8 】

アルケニルは、2個から7個の炭素原子、好ましくは2 - 4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルケニル、例えばビニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニルまたはブタジエニルを意味する。

【 0 0 1 9 】

アルキニルは、2個から7個の炭素原子、好ましくは2 - 4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキニル、例えばアセチレニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニルまたはイソブチニルを意味する。

【 0 0 2 0 】

アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、所望により置換されているアミノ、または所望により置換されているアミノ - オキシまたはトリフルオロメチルから選択される3個までの置換基で置換されていてよい。

【 0 0 2 1 】

アルキレンは、1個から7個の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキレン、すなわち1個から7個の炭素原子の2価炭化水素ラジカルを意味する；例えば、直鎖アルキレンは、式 $-(CH_2)_n$ (ここで、 n は1、2、3、4、5、6または7である)の2価ラジカルである。好ましくは、アルキレンは、1個から4個の炭素原子の直鎖アルキレン、例えばメチレン、エチレン、プロピレンもしくはブチレン鎖、または $C_1 - C_3$ - アルキル(好ましくはメチル)でモノ置換されている、または同一は異なる原子を $C_1 - C_3$ - アルキル(好ましくはメチル)でジ置換されているメチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレン鎖を意味し、炭素原子の総数は7個まで(7個を含む)である。

【 0 0 2 2 】

アルコキシ(またはアルキルオキシ)基は、好ましくは1 - 7個の炭素原子、より好ましくは1 - 6個の炭素原子を含み、例えばエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、好ましくはメトキシを意味する。アルコキシは、シクロアルキルオキシおよびシクロアルキル - アルキルオキシを含む。

【 0 0 2 3 】

ハロゲン(ハロ)は、好ましくはクロロまたはフルオロを意味し、またブromoまたはヨードでもよい。

【 0 0 2 4 】

アリールは、単環式、二環式または三環式アリール、例えば、フェニルまたは、アルキル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、アミノ - アルキル、トリフルオロメチル、アルキレンジオキシおよびオキシ - $C_2 - C_3$ - アルキレンから選択される、1個、2個または3個のラジカルで、モノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されているフェニル(これらすべては、所望により、例えば前記で定義の通りさらに置換されている)、または1 - または2 - ナフチル；または1 - または2 - フェナントレニルを意味する。アルキレンジオキシは、フェニルの2個の隣接炭素原子に結合した2価置換基、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシである。オキシ - $C_2 - C_3$ - アルキレンはまた、フェニルの2個の隣接炭素原子に結合した2価置換基であり、例えばオキシエチレンまたはオキシプロピレンである。オキシ - $C_2 - C_3$ - アルキレン - フェニルの例は、2,3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イルである。

【 0 0 2 5 】

アリールとして好ましいのは、ナフチル、フェニルまたは、アルコキシ、フェニル、ハロゲン、アルキルもしくはトリフルオロメチルでモノ - もしくはジ - 置換されているフェニル、とりわけフェニルまたは、アルコキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチルでモ

10

20

30

40

50

ノ - もしくはジ - 置換されているフェニル、および特にフェニルである。

【0026】

Rとしての置換フェニル基の例は、例えば4 - クロロフェン - 1 - イル、3,4 - ジクロロフェン - 1 - イル、4 - メトキシフェン - 1 - イル、4 - メチルフェン - 1 - イル、4 - アミノメチルフェン - 1 - イル、4 - メトキシエチルアミノメチルフェン - 1 - イル、4 - ヒドロキシエチルアミノメチルフェン - 1 - イル、4 - ヒドロキシエチル - (メチル) - アミノメチルフェン - 1 - イル、3 - アミノメチルフェン - 1 - イル、4 - N - アセチルアミノメチルフェン - 1 - イル、4 - アミノフェン - 1 - イル、3 - アミノフェン - 1 - イル、2 - アミノフェン - 1 - イル、4 - フェニル - フェン - 1 - イル、4 - (イミダゾール - 1 - イル) - フェニル、4 - (イミダゾール - 1 - イルメチル) - フェン - 1 - イル、4 - (モルホリン - 1 - イル) - フェン - 1 - イル、4 - (モルホリン - 1 - イルメチル) - フェン - 1 - イル、4 - (2 - メトキシエチルアミノメチル) - フェン - 1 - イルおよび4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェン - 1 - イル、4 - (チオフェニル) - フェン - 1 - イル、4 - (3 - チオフェニル) - フェン - 1 - イル、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - フェン - 1 - イル、ならびに所望によりヘテロ環式環を置換されている4 - (ピペリジニル) - フェニルおよび4 - (ピリジニル) - フェニルである。

10

【0027】

ベンジルは、フェニル - CH₂ - 基を意味する。置換ベンジルは、フェニル環が1個またはそれ以上の環系置換基で置換されているベンジル基を意味する。代表的ベンジル基は、4 - ブロモベンジル、4 - メトキシベンジル、2,4 - ジメトキシベンジルなどを含む。

20

【0028】

ヘテロアリールは、単環式または二環式ヘテロアリール、例えばピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、または、例えばアルキル、ニトロまたはハロゲンで特にモノ - もしくはジ - 置換されている、これらのラジカルのいずれかを意味する。ピリジルは、2 - 、3 - または4 - ピリジル、有利には2 - または3 - ピリジンを意味する。チエニルは2 - または3 - チエニルを意味する。キノリニルは、好ましくは2 - 、3 - または4 - キノリニルを意味する。イソキノリニルは、好ましくは1 - 、3 - または4 - イソキノリニルを意味する。ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニルは、好ましくは各々3 - ベンゾピラニルまたは3 - ベンゾチオピラニルを意味する。チアゾリルは、好ましくは2 - または4 - チアゾリル、および最も好ましくは、4 - チアゾリルを意味する。トリアゾリルは、好ましくは1 - 、2 - または5 - (1,2,4 - トリアゾリル)である。テトラゾリルは、好ましくは5 - テトラゾリルである。

30

【0029】

好ましくは、ヘテロアリールは、ピリジル、インドリル、キノリニル、ピロリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、オキサゾリル、インダゾリル、または置換、とりわけモノ - またはジ - 置換されている、これらのラジカルのいずれかを意味する。

40

【0030】

ビアリールは、好ましくは、例えば、各々、所望により、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはシアノで置換されている、ビフェニル、すなわち2,3または4 - ビフェニル、好ましくは、4 - ビフェニル、またはヘテロ環式 - 炭素環式ビアリール、好ましくは、例えば、チエニルフェニル、ピロリルフェニルおよびピラゾリルフェニルを意味する。

【0031】

シクロアルキルは、所望によりアルキルで置換されている、3個から10個の環炭素を

50

含む、飽和環状炭化水素を意味し、有利には、所望によりアルキルで置換されている、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルである。

【0032】

アミノは、所望により例えば、アルキルで置換されていてよい。

【0033】

炭素環は、5から7環員の飽和または部分的不飽和環状炭化水素であり、ここで、1個から2個の環員が、所望により下記の基の1個で置換されていてよい：-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-および-NR- (ここで、Rは、本発明のラジカルである)。

【0034】

ヘテロシクリルは、O、NまたはSから選択される1個またはそれ以上の、好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含み、かつ3から10、好ましくは5から8環原子の、飽和環状炭化水素を意味する；例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリノである；これらのすべては、所望により、例えばアリアルについて上記で定義の通りに置換されていてよい。

【0035】

本発明の酸性化合物の薬学的に許容される塩は、塩基と形成される塩、すなわちアルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなカチオン性塩、ならびに、アンモニウム塩、例えば、アンモニウム、トリメチル-アンモニウム、ジエチルアンモニウム、およびトリス-(ヒドロキシメチル)-メチル-アンモニウム塩である。

【0036】

同様に、酸付加塩、例えば、鉱酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸もまた、塩基性基、例えばピリジルが構造の一部を形成するとき、可能である。

【0037】

“処置”、“処置し”および“処置する”なる用語は、疾患および/またはその附随症状を軽減するまたは無くす方法の意味する。

【0038】

“阻害”、“阻害する”および“阻害剤”なる用語は、特異的作用または機能を阻止する化合物、または阻止する方法を意味する。

【0039】

“阻害定数”、 K_i は、酵素-阻害剤複合体の解離定数、阻害剤の酵素に対する結合親和性の逆数である。古典的阻害について、 K_i の値は酵素濃度より大きく、かつ K_i は、複数の阻害剤濃度での競合的基質に対する反応の速度のモニタリングにより測定できる。次いで、阻害速度を、非直線的回帰により、下記式に適合させる：

【数1】

$$v_i/v_o = \frac{K_m + [S]}{K_m (1 + [I]/K_i) + [S]}$$

(式中、 v_o は、阻害剤の非存在下での基質処理の初期速度であり、 v_i は、濃度[I]の阻害剤での基質処理の初期速度であり、 K_m は定常状態ミハエリス定数(Fersht, A. Structure and Mechanism in Protein Science. New York, W. H. Freeman and Company, 1999)であり、そして[S]は競合的基質の濃度である)。

【0040】

上記の古典的阻害について、遊離阻害剤濃度が総阻害剤濃度と等しいことを仮定する。酵素濃度[E]とほぼ等しい K_i を有する阻害剤について、遊離阻害剤濃度が総阻害剤濃度と等しいとの仮定は、もはや価値はなく、別の式を、見かけの阻害定数、 K_i^{app} を測定するために、記載の方法を使用して適合させなければならない(Kuzmic, P., K. C. Elr

10

20

30

40

50

od, et al., Anal Biochem 2000, 286(1), 45-50):

【数 2】

$$v_i/v_0 = \frac{[E] - [I] - K_i^{app} + \text{SQRT}([E] - [I] - K_i^{app})^2 + 4[E] K_i^{app}}{2[E]}$$

阻害定数、 K_i は、見かけの阻害定数、 K_i^{app} から、下記の関係を使用して、競合的阻害剤について決定できる：

【数 3】

$$K_i = \frac{K_i^{app}}{1 + [S]/K_m}$$

10

【0041】

2 個の隣接環のいずれかが、共通して 2 個の (例えば 2 個のみの) 隣接原子を有する多環式環系は、“オルト - 縮合”していると言う。このような環系は、 n 個の共通側鎖および $2n$ 個の共通原子を有する。

【0042】

“治療的有効量”は、処置すべき状態または障害の症状の 1 個またはそれ以上の発症を防止するのにまたはある程度軽減するのに十分な、投与している化合物の量である。

20

【0043】

本明細書で使用する“組成物”は、特異的な量で特異的成分を含む製品、ならびに、特異的量の特異的成分の組み合わせに、直接的または間接的に、由来する何らかの製品を包含することを意図する。“薬学的に許容される”は、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤中の他の成分と適合しなければならず、その受け手に危険ではないことを意味する。

【0044】

“対象”は、霊長類 (例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含むが、これらに限定されない哺乳動物を意味する。ある態様において、対象はヒトである。

【0045】

30

II. 全般

カテプシン S は、哺乳動物において、いくつかの正常および疾患過程と関与するシステインプロテアーゼである。特に、カテプシン S は、MHC クラス II 抗原提示におけるその役割の結果、炎症、関節炎、およびアテローム性動脈硬化症と直接関与する。好ましい局面において、本発明は、カテプシン S の活性を阻害する化合物を提供する。本発明はまたカテプシン S の活性を阻害することにより、哺乳動物におけるいくつかの疾患状態を処置する方法も提供する。より好ましい局面において、本発明の化合物は、少なくとも 1 種のカテプシンイソ酵素の存在下で、カテプシン S を選択的に阻害する。

【0046】

III. 化合物

40

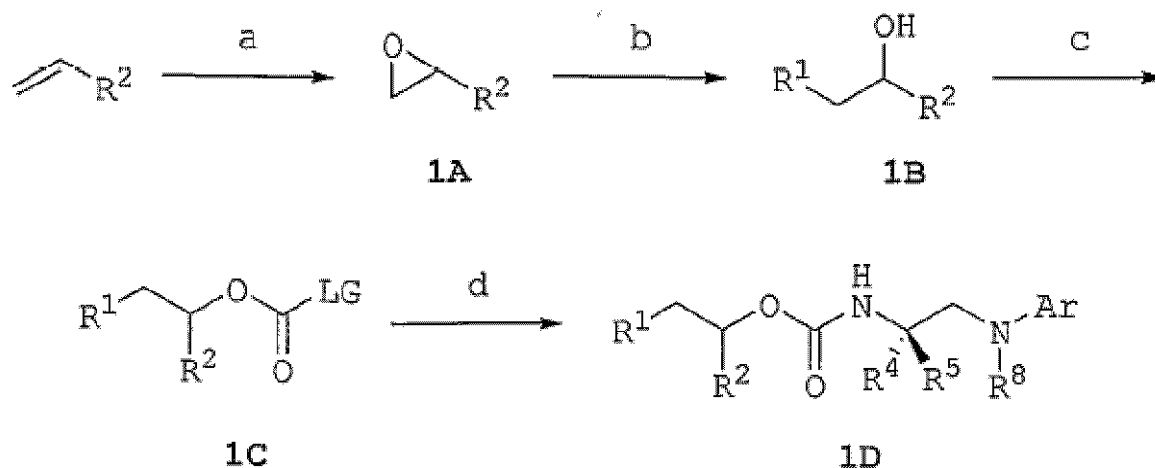
A. 化合物の製造

下記のスキームにおいて、本発明の化合物の数種の製造法を説明する。当業者は、これらの方法が代表例であり、いかなる方法でも本発明の化合物を製造するための全ての方法を包含するものではないことを認識しよう。スキーム 1 - 4 に記載のラジカルは、式 I に記載の通りである。

【0047】

ある態様において、本発明の化合物への一つの経路をスキーム 1 により示す。

【化 2】



スキーム 1

a) MeReO_3 、 H_2O_2 、3-シアノピリジン、 CH_2Cl_2 ；

b) ヘテロ環 R^1H 、 K_2CO_3 、DMF、160℃、マイクロ波、6分；またはそのままの(neat)脂肪族アミン、マイクロ波照射

c) 4-ニトロフェニルクロロホルメート、ピリジン、加熱または4-ニトロフェニルクロロホルメート、DMA P、DMF、加熱；

d) $\text{NH}_2 - \text{CR}^4\text{R}^5\text{CH}_2\text{NR}^8\text{Ar}$ 、DMF、DIEA。

【0048】

この反応において、末端オレフィンを対応するラセミ末端エポキシド1Aに、メチルトリオキソレニウム法を使用して酸化した(Sharpless, K. B. et al. A simple and efficient method for epoxidation of terminal alkenes. Chem. Commun. 1997, 1565; Sharpless, K. B. et al. Highly efficient epoxidation of olefins using aqueous H_2O_2 and catalytic methyltrioxorhenium/pyridine: Pyridine-mediated ligand acceleration J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6189)。この中間体(ある R^2 置換基のものは市販されている)を次いで、1Bに開環した。 R^1H がNH含有ヘテロ環であるとき、本反応は、粉末炭酸カリウムのDMF溶液およびマイクロ波照射を使用して行った。 R^1H が脂肪族アミンであるとき、本反応はそのままのアミン中で、マイクロ波照射を使用して行った。1Bのヒドロキシルを次いで脱離基(LG)を有する混合カーボネート1Cとして官能化した。これは、4-ニトロフェニルカーボネートのピリジン溶液またはDMF溶液と、塩基としてのDMA Pにより行った。これらの条件に耐性でないとき、この変換を、ホスゲンの CH_2Cl_2 で行った。他の脱離基(LG)もまた使用できる：LGがClである式1Cの化合物の製造法は当分野で既知であり、当業者が認識するように、代わりに使用できる。最後に、混合カーボネート1Cをアミン $\text{NH}_2 - \text{CR}^4\text{R}^5\text{CH}_2\text{NR}^8\text{Ar}$ のDMF溶液と、塩基としてのDIEAを使用して反応させ、所望のカルバメート1Dを得た。

【0049】

本発明の化合物への他の経路をスキーム2に記載する。

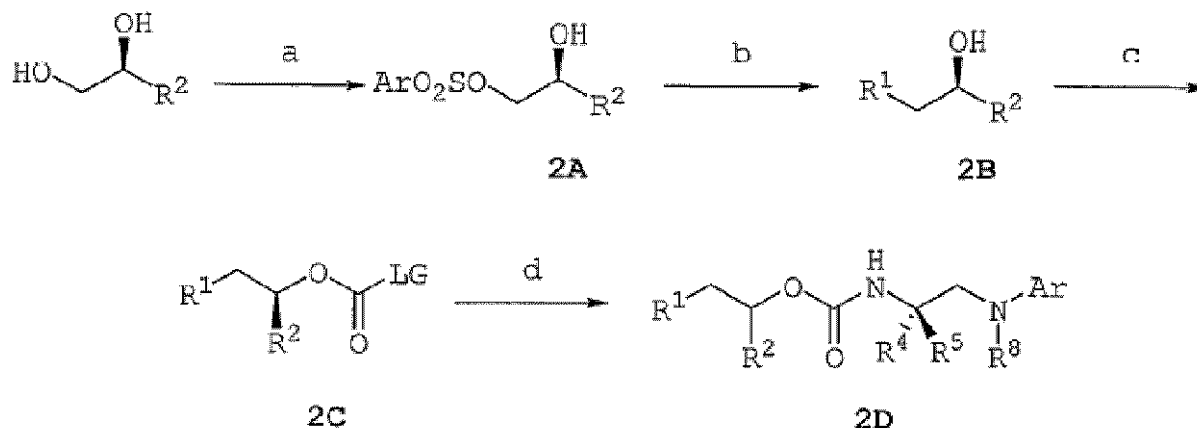
10

20

30

40

【化 3】



10

スキーム 2

a) ArSO_2Cl 、ピリジン、 CH_2Cl_2 ；

b) ヘテロ環 R^1H 、 K_2CO_3 、DMF、 160°C 、マイクロ波、6分またはそのま
の Amin、 160°C 、マイクロ波、6分；

c) 4-ニトロフェニルクロロホルメート、ピリジン、加熱または 4-ニトロフェニルクロ
ロホルメート、DMAP、DMF、加熱またはホスゲン、 CH_2Cl_2 、RT；

20

d) $\text{NH}_2-\text{CR}^4\text{R}^5\text{CH}_2\text{NR}^8\text{Ar}$ 、DMF、DIEA

【0050】

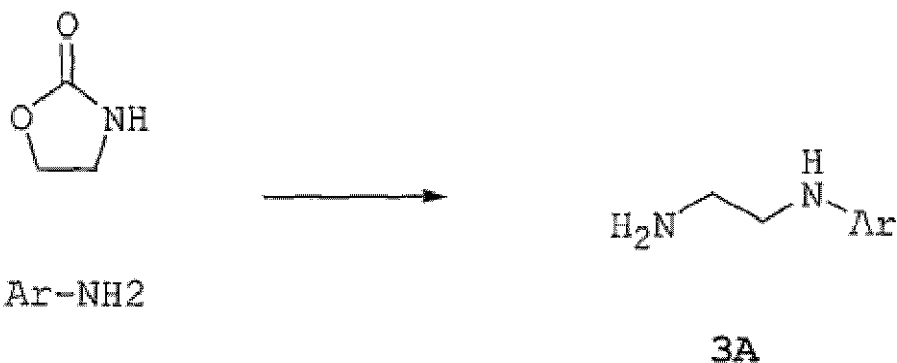
ジオール(適当な乳酸の末端オレフィンのジヒドロキシ化または還元 of the いずれかにより
入手可能)から出発して、1級ヒドロキシル基を選択的にスルホニル化して、2Aを産
生する。次いで、末端炭素を、例えば、ヘテロ環式アニオンまたは有機アミンのいずれか
を使用して官能化し、2Bを得る。次いで、2級アルコールをカルバメート形成のために、
ニトロフェニルクロロホルメートまたはホスゲンのいずれかを使用して活性化し、2C
を得る。上記の通り、他の反応性アシル化剤、例えばクロロホルメート(2C、式中LG =
Cl)もまた既知の方法により産生できる。この中間体を次いでアミンと反応させ、所望
の2Dを得る。光学的に純粋なジオールの製造および誘導体化について、Sharpless, K.
B. et al. Catalytic asymmetric dihydroxylation Chem. Rev. 1994, 94, 2483; Sharpless,
K. B. et al. In Catalytic Asymmetric Synthesis Ojima, I. (Ed.); Wiley-VCH, 20
02; 2nd Ed. pp. 357-398参照。

30

【0051】

本発明に使用するアリールアミノエチルアミン3A(スキーム3)を、E. Altman et al.
J. Med Chem. 2002, 45, 2352-54およびその引用文献に記載の通りのオキサゾリジン-
2-オンの芳香族性アミンでの脱カルボキシル化開環により製造できる。

【化 4】



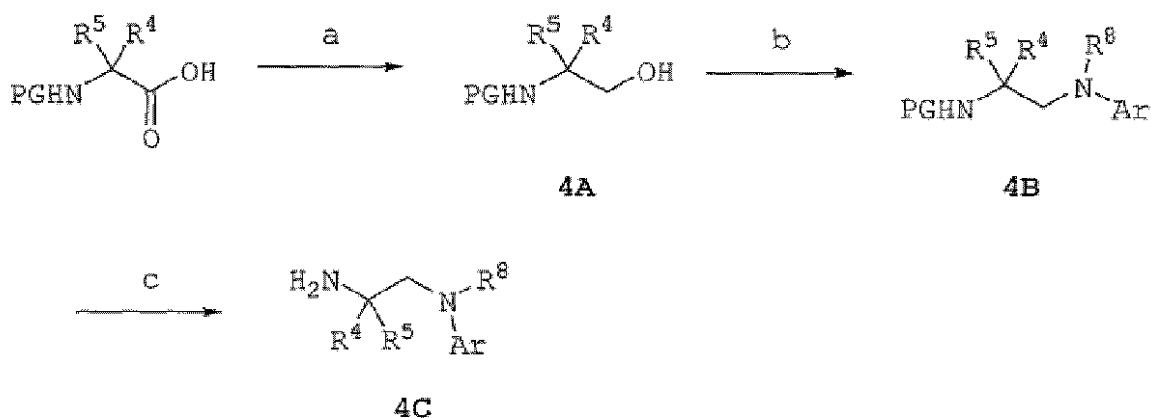
スキーム 3

10

【0052】

本発明で使用するジアミンへの他の合成経路をスキーム 4 に記載する。

【化 5】



スキーム 4

20

30

a) [B₃H₃ · THF、THF 0] または [i) TEA、i - ブチル - クロロホルメート、THF、0 ; ii) NaBH₄、H₂O、0 から RT];

b) i) Dess-Martin ペルヨージナン、DCM ; ii) NHR⁸Ar、NaCNBH₃、AcOH、MeOH ;

c) PG の除去。

【0053】

N - 保護アミノ酸を、BH₃ 法または対応する混合無水物の NaBH₄ 還元 of the いくつかにより還元し [R. C. Larock A guide to functional group preparations pp. 548-552, Wiley-VCH, 1989 参照]、4A (スキーム 4) を得ることができる。次いで、アルコールをアルデヒドに酸化し、得られたアルデヒドをアミンで還元的アミノ化して、4B を得ることができる。この中間体を、次いで PG に関して適当な試薬、例えば、Boc については TFA を使用して、脱保護できる。

40

【0054】

本発明で使用するインドリンの合成法は、文献に広範に記載され、当業者に既知である。典型的な方法は下記の引用文献に記載されているが、これに限定されない。(a) G. W. Gribble et al. Synthesis 1977, 859 ; (b) A. Smith et al. Chem. Commun. 1965, 427 ; (c) G. W. Gribble et al. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7812 ; (d) J. G. Berger Synthesis 1974, 508 ; (e) L. J. Dolby et al. J. Heterocycl. Chem. 1966, 3, 124 ; (f) W. A. Remers et al. J. Org. Chem. 1971, 36, 279 ; (g) S. O'Brien et al. J. Chem.

50

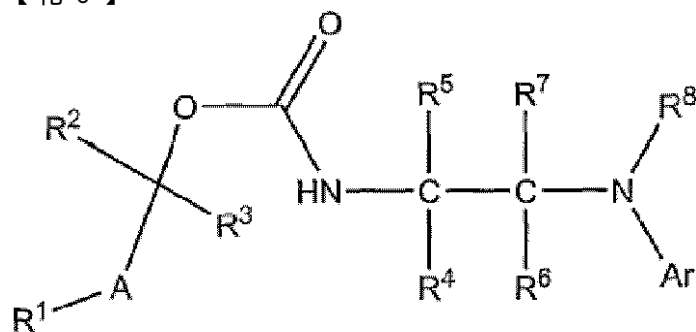
Soc. 1960, 4609; (h)Y. Kikugawa et al. Synthesis 1978,477参照。

【0055】

B. 好ましい化合物

一つの局面において、本発明は、式 I :

【化6】



10

(I)

〔式中、

Aは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および結合から成る群から選択されるメンバーであり；

20

R^1 は、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは、0 - 3 個の R^{1a} で置換されている)、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $\text{C}_3 - \text{C}_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{1a} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{1a} は、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、OH、アセチル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ； $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル； $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ペルフルオロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $\text{C}_3 - \text{C}_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{14} で置換されており、飽和または部分的不飽和である)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

30

R^2 は、0 - 2 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル(ここで、該 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルは、所望により、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ および $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでよい)、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ ビシクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択されるメンバーであり；

40

各 R^{2a} は、0 - 3 個の R^{14} で置換されている $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ペルフルオロフェニル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $\text{C}_7 - \text{C}_{11}$ ビシクロアルキル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 -

50

員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{14} で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり；
各 R^{2b} は、H、OH、F、Cl、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであり；

【0056】

R^3 は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択されるメンバーであり；

R^4 は、H、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、0 - 2 個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14} で置換されている)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂- および -NR¹⁶- から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてよい)から成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の各々は、H および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、 R^4 および R^6 は、一体となって $C_5 - C_7$ シクロアルキルを形成し；

各 R^9 は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^{10} および R^{11} の各々は、H、および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ窒素上の R^{10} と R^{11} は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し；

各 R^{12} は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、($C_1 - C_4$ アルキル) - $C(=O)$ - および ($C_1 - C_4$ アルキル) - $S(=O)_2$ - から成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 R^{13} は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ窒素上の R^{12} および R^{13} は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環を形成し；

各 R^{14} は、H、OH、F、Cl、Br、CN、NO₂、COOR¹⁰、 $C(=O)NR^{10}$ 、 R^{11} 、 $S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ 、アセチル、-SCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、NR¹²R¹³、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 R^{15} は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 1 個の R^{18} で置換されている $C_1 - C_4$ アルキル、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 R^{16} は、H、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニル、および 0 - 1 個の R^{18} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

各 R^{17} は、H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

あるいは、同じ N 原子上の R^{16} および R^{17} は、一体となって各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む $C_5 - C_7$ ヘテロ環を形成し；

各 R^{18} は、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルおよび各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであり;

【0057】

Ar は、0 - 3 個の $R^{1\ 9}$ で置換されているフェニル、および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含み、かつ 0 - 3 個の $R^{1\ 9}$ で置換されている 5 - から 6 - 員ヘテロアリールから成る群から選択されるメンバーであり;

各 $R^{1\ 9}$ は、H、F、Cl、Br、CN、 $OR^{2\ 1}$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)_2NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、アセチル、 $C(=O)NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ 、 $CO_2R^{1\ 0}$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CF_3 ; および各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)から成る群から選択される独立したメンバーであるか;

あるいは、 $R^{1\ 9}$ および R^8 は、一体となって、各々 N、O および S から成る群から選択される独立したメンバーである 1 - 2 個のヘテロ原子を含む 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環(ここで、該 5 から 7 員ヘテロ環式環は Ar にオルト縮合し、かつ 5 - から 7 - 員ヘテロ環式環は、所望により 0 - 2 個の $R^{2\ 2}$ で置換されていてよい)を形成し;

各 $R^{2\ 0}$ は、H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、 $C(=O)OR^{1\ 5}$ 、 $C(=O)NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 、 $NR^{1\ 2}R^{1\ 3}$ 、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の $R^{1\ 4}$ で置換されており、かつ飽和または部分的不飽和である)、および $C_3 - C_8$ シクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり;

各 $R^{2\ 1}$ は、H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されているフェニル、各々独立して N、O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員ヘテロアリール(ここで、該 5 - から 6 - 員ヘテロアリールは 0 - 3 個の $R^{1\ 4}$ で置換されている)、および 1 個の $R^{1\ 8}$ で置換されている CH_2 から成る群から選択される独立したメンバーであり;そして

各 $R^{2\ 2}$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル、F、Cl および $C_1 - C_4$ アルコキシ、 CF_3 および OCF_3 から成る群から選択される独立したメンバーであるか、または 2 個の $R^{2\ 2}$ が一体となって $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し得る。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0058】

本発明の化合物は、カテプシン S 阻害剤である。特に好ましい態様において、カテプシン S 阻害剤は、カテプシン K、L、B またはそれらの組み合わせに対して阻害性ではない。

【0059】

好ましい局面において、本発明は、式 Ia :

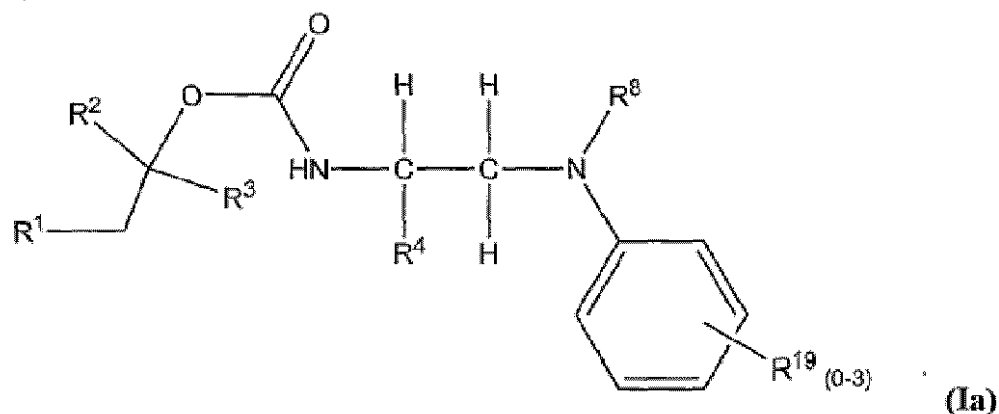
10

20

30

40

【化 7】



10

〔式中、 R^3 は H である。〕
 の化合物を提供する。

【0060】

ある態様において、
 R^2 が、0 - 1 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキル、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択されるメンバーであり；そして
 各 R^{2a} が、0 - 3 個の R^{14} で置換されている $C_6 - C_{10}$ アリール、0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_8$ シクロアルキル、および 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーである、
 式 Ia の化合物が特に好ましい。

20

【0061】

ある他の態様において：
 R^2 が $C_1 - C_6$ アルキル、および 1 個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択され；そして
 R^{2a} が 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および 0 - 2 個の R^{2b} で置換されている $C_7 - C_{11}$ ビシクロアルキルから成る群から選択される、
 式 Ia の化合物も好ましい。

30

【0062】

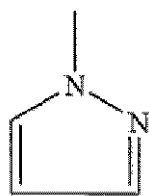
さらに別の態様において：
 R^1 が、各々独立して N 、 O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリール（ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{1a} で置換されている）、および各々独立して N 、 O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 2 個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環（ここで、該ヘテロ環は 0 - 2 個の R^{1a} で置換されている）から成る群から選択されるメンバーである、
 式 Ia の化合物が好ましい。

40

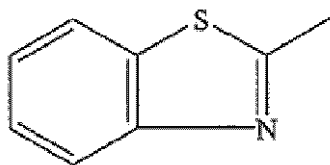
【0063】

R^1 は好ましくは、各々独立して N 、 O および S から成る群から選択されるメンバーである 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む、5 - から 6 - 員単環式または 8 - から 10 - 員二環式ヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールは 0 - 3 個の R^{1a} で置換されている。この式の適当な R^1 基は、下記を含む：

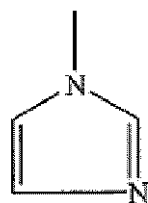
【化 8】



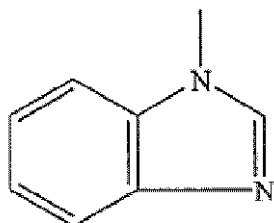
1-ピラゾリル



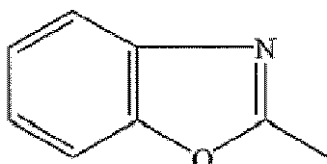
2-ベンゾチアゾリル



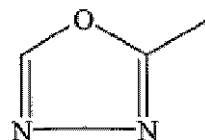
1-イミダゾリル



1-ベンズイミダゾリル



2-ベンズオキサゾリル



1-オキサジアゾリル

10

【0064】

一つの局面において、 R^1 置換基は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンズオキサゾリル(各々0-3個の R^{1a} で置換されている)を含むが、これらに限定されない。

20

【0065】

ある他の態様において：

R^4 が、H、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0-1個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでよい)から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{20} が、H、OH、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、0-3個の R^{14} で置換されているフェニル、各々独立してN、OおよびSから成る群から選択されるメンバーである1個から4個のヘテロ原子を含む5-から6-員ヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールは0-3個の R^{14} で置換されている)、各々独立してN、OおよびSから成る群から選択されるメンバーである1個から2個のヘテロ原子を含む $C_3 - C_8$ ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は0-2個の R^{14} で置換されており、かつ飽和または部分的不飽和である)、および $C_3 - C_8$ シクロアルキルから成る群から選択される独立したメンバーであるか；

30

あるいは、 R^{19} および R^8 が、一体となって1個の窒素を含む5-から7-員ヘテロ環式環(ここで、該5から7員ヘテロ環式環はArにオルト縮合しており、該5-から7-員ヘテロ環式環は、所望により0-2個の R^{22} で置換されていてよい)を形成する、式Iaの化合物も好ましい。

40

【0066】

さらに別の態様において：

R^1 が、0-3個の R^{1a} で置換されているモルホリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンズオキサゾリルから成る群から選択され；

R^2 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、および1個の R^{2a} で置換されている $C_1 - C_2$ アルキルから成る群から選択され；そして

R^{2a} が、0-2個の R^{2b} で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキルから成る群から選択され；

R^4 が、H、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、0-1個の R^{20} で置換されている $C_1 - C_6$

50

アルキル(ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、所望により、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ から成る群から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい)から成る群から選択されるメンバーであり；そして

各 R^{20} が、 H 、 OH 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、および 0 - 3 個の R^{14} で置換されているフェニルから成る群から選択される独立したメンバーである、

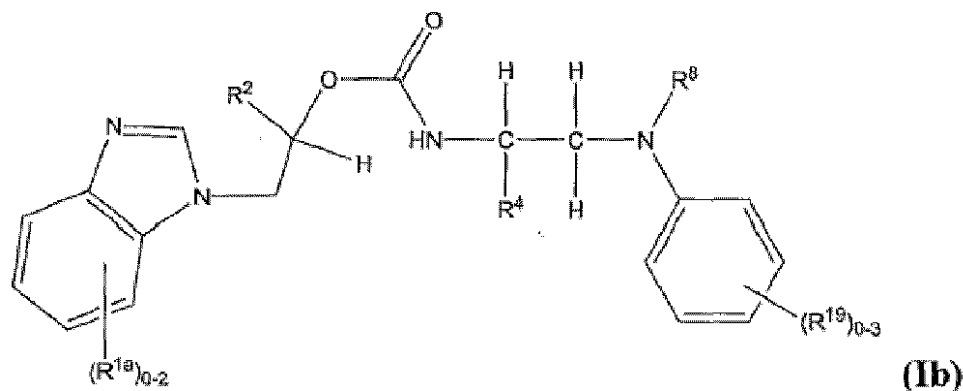
化合物も好ましい。

【0067】

他の好ましい局面において、本発明は、式 Ib：

【化9】

10



20

〔式中、

各 R^{1a} が、 F 、 Cl 、 Br 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_3$ ペルフルオロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーであり；

R^4 が、 H 、 $CH_2CO_2R^{15}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロプロピル、ベンジルオキシメチル、ベンジル、フェネチル、メタンスルホニルエチル、メチルスルホニルエチルおよび $(C_1 - C_4$ アルキル) - OH から成る群から選択されるメンバーであり；

各 R^{15} が、 H および $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択される独立したメンバーである。〕

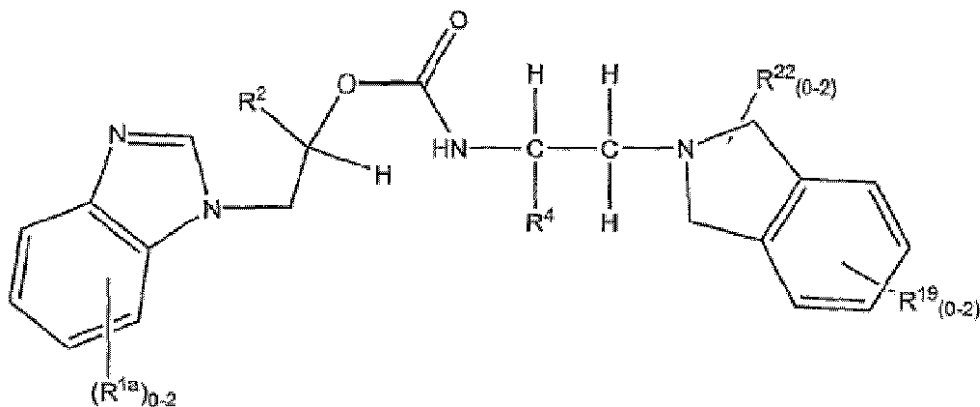
30

の化合物を提供する。

【0068】

さらに別の好ましい局面において、本発明は、式 Ic：

【化10】



40

の化合物を提供する。

【0069】

好ましい式 I の化合物を、下記に示す：

50

1. 1 - (R) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート;
2. 1 - (S) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート;
3. 1 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート;
4. 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル - 3, 3 - ジメチル) - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
5. 3, 3 - ジメチル - (S) - 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
6. 2 - (ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 1 - (S) - シクロペンチルメチル - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
7. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
8. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート; および
9. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
10. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
11. 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル - 3, 3 - ジメチル) - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート;
12. 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート。

【0070】

本発明の化合物は、遊離形で、または塩形成基が存在するとき、その塩として、またはエステル形成基が存在するとき、そのエステルとして得られる。

【0071】

酸性基を有する本発明の化合物は、薬学的に許容される塩基、例えば、水性アルカリ金属水酸化物との塩に、有利にはエーテル性またはアルコール性溶媒、例えば低級アルカノールの存在下、変換できる。得られた塩を、遊離化合物に、例えば、酸との処理により変換できる。これら、または他の塩はまた得られた化合物の精製にも使用できる。アンモニウム塩は、適当なアミン、例えば、ジエチルアミンなどとの反応により得られる。

【0072】

ある態様において、塩基性基を有する本発明の化合物を、酸付加塩、とりわけ薬学的に許容される塩に変換できる。これらは、例えば、無機酸、例えば鉱酸、例えば、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸と、または有機カルボン酸、例えば非置換またはハロゲンで置換されている、例えば(C₁ - C₄)アルカンカルボン酸、例えば、酢酸、例えば、飽和

10

20

30

40

50

または不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、例えば、ヒドロキシカルボン酸、例えば、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、例えば、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸と、または有機スルホン酸、例えば、非置換または置換(例えばハロゲンで)されている、($C_1 - C_4$) - アルキルスルホン酸(例えば、メタンスルホン酸)またはアリールスルホン酸と、形成される。好ましいのは、塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸と形成される塩である。

【0073】

遊離化合物と、その塩またはエステル形の化合物の密接な関係の観点から、化合物を本明細書で言及するとき、対応する塩またはエステルも、それらがその状況で可能であるかまたは適合である限り、意図される。

10

【0074】

その塩を含む化合物は、また、その水和物の形で得ることができ、またはその結晶化に使用した他の溶媒を含む。

【0075】

遊離ヒドロキシル基を含む本発明の化合物は、また、薬学的に許容される、生理学的に開裂されるエステルの形で存在でき、そして、それ自体、本発明の範囲内に包含される。このような、薬学的に許容されるエステルは、好ましくは、生理学的条件下で加溶媒分解または開裂により、遊離ヒドロキシル基を含む対応する本発明の化合物に変換できる、プロドラッグエステル誘導体である。適当な薬学的に許容されるプロドラッグエステルは、カルボン酸、炭酸モノエステルまたはカルバミン酸由来のもの、好ましくは所望により置換されている低級アルカン酸またはアリールカルボン酸由来のエステルである。

20

【0076】

当業者には明白なように、ある本発明の化合物は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有する；ラセミ体、ジアステレオマー、エナンチオマー、幾何異性体および個々の異性体を、全て本発明の範囲内に包含することが意図される。

【0077】

本発明は、カテプシンSを選択的に阻害する化合物を提供する。ある好ましい態様において、本発明は、カテプシンイソ酵素、例えばカテプシンA、B、C、D、E、F、G、H、K、L、M、O、P、Q、R、V、WおよびXの存在下で、カテプシンSを選択的に阻害する。より好ましい局面において、本発明は、カテプシンK、L、Bまたはそれらの組み合わせの存在下で、カテプシンSを選択的に阻害する化合物を提供する。

30

【0078】

カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の化合物は、好ましくは10 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する。より好ましくは、カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の化合物は、1.0 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する。最も好ましくは、カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の化合物は、0.1 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する。

【0079】

好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも10倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。より好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも100倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。最も好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも1000倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。

40

【0080】

IV. 組成物

本発明の医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に、カテプシンS活性を阻害するために、およびカテプシンS依存性障害、特に慢性神経障害性疼痛(WO 03 / 020287 参照)

50

、アルツハイマー病、ならびに若年性糖尿病、多発性硬化症、尋常性天疱瘡、グレーブス病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎および橋本甲状腺炎を含むが、これらに限定されないある種の自己免疫性障害；喘息を含むが、これに限定されないアレルギー性障害；および臓器移植または組織移植片の拒絶反応を含むが、これらに限定されない同種免疫応答の処置のために、経腸、例えば経口または経直腸、経皮、局所および非経腸投与される。

【0081】

より具体的に、本医薬組成物は、有効なカテプシンS阻害量の本発明の化合物を含む。

【0082】

薬理的に活性な本発明の化合物は、有効量のそれを、その経腸または非経腸投与に適した賦形剤または担体と組み合わせて、または混合して含む、医薬組成物の製造に有用である。

10

【0083】

好ましいのは、活性成分をa)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；b)滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤に関してはまたc)結合剤、例えば、マグネシウムアルミニウムシリケート、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびまたはポリビニルピロリドを得た；望むならばd)崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡混合物；および/またはe)吸着剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む、錠剤およびゼラチンカプセルである。注射用組成物は、好ましくは水性等張溶液または懸濁液であり、そして坐薬は好ましくは脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造される。該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらは他の治療的に価値のある物質も含み得る。該組成物は、各々慣用の混合、造粒またはコーティング法により製造し、約0.1から75%、好ましくは約1から50%の活性成分を含む。

20

【0084】

錠剤は、当分野で既知の方法に従い、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティング

30

されている。

【0085】

経皮投与に適当な製剤は、有効量の本発明の化合物と担体を含む。好ましい担体は、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収可能な薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、本化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により該化合物を宿主の皮膚に制御されかつ予定された速度で長期にわたり送達させるための速度制御バリア、および皮膚にデバイスを固定させるための手段を含む、バンデージの形である。マトリックス経皮製剤も使用できる。

【0086】

例えば、皮膚および眼への局所投与に適当な製剤は、好ましくは当分野で既知の水溶液、軟膏、クリームまたはゲルである。これらは可溶化剤、安定化剤、張性増強剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

40

【0087】

該医薬製剤は、有効なカテプシンS阻害量の上記の本発明の化合物を単独で、または他の治療剤と組み合わせて含む。

【0088】

他の活性成分と組み合わせて、本発明の化合物は、他の活性成分と同時に、前にまたは後に、別々に、または同じもしくは異なる投与経路で、または同じ医薬製剤と一緒に投与してよい。

【0089】

50

投与する活性化合物の量は、温血動物(哺乳動物)の種、体重、年齢および個々の状態に、および、投与形に依存する。約 50 から 70 kg の哺乳動物への経口投与の単位用量は、約 5 から 500 mg の活性成分を含み得る。

【0090】

一つの態様において、本発明の医薬組成物は、上記で定義の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を提供する。

【0091】

好ましい局面において、本発明の医薬組成物は、上記の式 I a の化合物を提供する。

【0092】

好ましい局面において、本発明の医薬組成物は、上記の式 I b の化合物を提供する。

10

【0093】

本発明の一つの局面において、本発明の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む本発明の組成物は、他のカテプシンイソ酵素の存在下で、カテプシン S を選択的に阻害する。より好ましい局面において、本発明は、カテプシン K、L、B またはそれらの組み合わせの存在下でカテプシン S を選択的に阻害する、組成物を提供する。

【0094】

本発明の他の局面において、カテプシン S 依存性状態の処置に有用な本発明の組成物は、好ましくは 10 μ M 未満のカテプシン S 阻害定数を有する。より好ましくは、カテプシン S 依存性状態の処置に有用な本発明の組成物は、1.0 μ M 未満のカテプシン S 阻害定数を有する。最も好ましくは、カテプシン S 依存性状態の処置に有用な本発明の組成物は、0.1 μ M 未満のカテプシン S 阻害定数を有する。

20

【0095】

好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシン S を選択的に阻害する化合物を利用する本発明の組成物は、そのカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 10 倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。より好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシン S を選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 100 倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。最も好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシン S を選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシン S 阻害定数よりも少なくとも 1000 倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。

30

【0096】

V. 方法

カテプシン S 阻害剤としてのその活性の観点から、本発明の化合物は、カテプシン S の上昇したレベルが関与する疾患および医学的状態の処置および予防のための薬剤として、哺乳動物に特に有用である。例えば、本発明の化合物は、アルツハイマー病、ならびに若年性糖尿病、多発性硬化症、尋常性天疱瘡、グレーブス病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎および橋本甲状腺炎を含むが、これらに限定されないある種の自己免疫性障害；喘息を含むが、これに限定されないアレルギー性障害；および臓器移植または組織移植片の拒絶反応を含むが、これらに限定されない同種免疫応答の処置に有用である。

40

【0097】

有利な効果は、一般に本分野で既知の、および下記に説明した通りの、インビトロおよびインビボ薬理学的試験により評価する。

【0098】

上記の特性は、インビトロおよびインビボ試験で、有利には哺乳動物、例えば、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、サルまたは単離臓器および組織、ならびに、天然または、例えば、組み換え技術で製造したいずれかの哺乳動物酵素調製物を使用して証明できる。本発明の化合物は、インビトロに溶液、例えば、好ましくは水溶液または懸濁液の形で、およびインビボに経腸または非経腸、好ましくは経口で、例えば、懸濁液または水溶液で、または固体カプセル製剤として適用できる。インビトロの用量は約 10^{-5} モル濃度から 1

50

$0.1 \sim 1000$ mg/kgの範囲である。インビボの投与量は、投与経路に依存し、約0.1から1000 mg/kgの範囲内である。

【0099】

リウマチ性関節炎の処置のための本発明の化合物の抗関節炎効果は、先に記載されたようなアジュバント関節炎のラットモデルを使用して、またはそれに準じて測定できる(R. E. Esser, et al., J. Rheumatology 1993, 20, 1176)。骨関節症の処置のための本発明の化合物の効果は、先に記載されたようなウサギ部分的側半月切除のモデルを使用して、またはそれに準じて、測定できる(Colombo et al., Arth. Rheum. 1993, 26, 875-886)。このモデルでの本発明の効果は、先に記載されたように、組織学的採点法を使用して定量できる(O'Byrne et al., Inflamm. Res. 1995, 44, S 177-S118)。

10

【0100】

本発明はまた、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の、カテプシンSを阻害するための、および本明細書に記載のカテプシンS依存性状態、例えば、炎症、リウマチ性関節炎および骨関節症のようなカテプシンS依存性状態を処置するための、哺乳動物における使用に関する。

【0101】

好ましい局面において、本発明は、処置を必要とする哺乳動物に、相応じた有効量の本発明の化合物を投与することを含む、哺乳動物におけるリウマチ性関節炎、骨関節症、および炎症(および上記で定義の他の疾患)を処置する方法を提供する。

【0102】

20

好ましい局面において、本発明の方法は、式Iの化合物を提供する。

【0103】

好ましい局面において、本発明の方法は、式Iaの化合物を提供する。

【0104】

好ましい局面において、本発明の方法は、式Ibの化合物を提供する。

【0105】

カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の方法は、好ましくは10 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する化合物を使用する。より好ましくは、カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の方法は、1.0 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する化合物を使用する。最も好ましくは、カテプシンS依存性状態の処置に有用な本発明の方法は、0.1 μ M未満のカテプシンS阻害定数を有する化合物を使用する。

30

【0106】

さらに、本発明は、処置を必要とする哺乳動物に、有効なカテプシンS阻害量の本発明の化合物を投与することを含む、カテプシンSを選択的に阻害する方法を提供する。好ましい局面において、本発明の方法は、カテプシンイソ酵素、例えばカテプシンA、B、C、D、E、F、G、H、K、L、M、O、P、Q、R、V、WおよびXの存在下でカテプシンSを選択的に阻害する化合物を使用する。より好ましい局面において、本発明の方法は、カテプシンK、L、Bまたはそれらの組み合わせの存在下でカテプシンSを選択的に阻害する化合物を使用する。

【0107】

40

好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する化合物を利用する本発明の方法は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも10倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。より好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも100倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。最も好ましい局面において、カテプシンイソ酵素の存在下でカテプシンSを選択的に阻害する本発明の化合物は、そのカテプシンS阻害定数よりも少なくとも1000倍高いカテプシンイソ酵素阻害定数を有する。

【0108】

VI. 実施例

50

A. 一般法

特記されない限り、ガラス製品は使用前に空気乾燥し、乾燥のために特に注意は払わなかった。無水として記載した全溶媒は、製造者からその方法で購入し、受け取ったまま使用した。購入した他の全ての試薬は、受け取ったまま使用した。特記されない限り、全ての反応は窒素の陽圧で行った。シリカゲルクロマトグラフィーは、予充填カートリッジならびに自動フラクション収集と共に直線溶媒勾配を作るための装置を使用して行った。

^1H NMR スペクトルデータは下記の通り報告した： スケールの化学シフト(内部標準として、残存プロトン(protio)溶媒)、多重度($s = \text{singlet}$ 、 $d = \text{doublet}$ 、 $t = \text{triplet}$ 、 $q = \text{quartet}$ 、 $m = \text{multiplet}$)、統合および結合定数、ヘルツで。 ^{13}C スペクトルは APT 実験として記録し、内部標準としての残存溶媒と共に ppm で報告した。 ^1H および ^{13}C NMR スペクトルデータは Bruker 400 MHz NMR スペクトロメーターで記録した。マイクロ波補助反応は、Personal Chemistry, Sweden の Emrys Optimizer で行った。

【0109】

参考例 1. (S)-2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-1-メチルエチルアミンの合成工程 A: (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオンアルデヒドの製造。(S)-(-)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-プロパノール(523 mg、2.98 mmol、1.0 当量)を、45 mL 塩化メチレンに、磁気攪拌棒を備えた 100 mL 丸底フラスコ中で溶解した。この透明で均質な溶液に、Dess-Martin ペルヨージナン(1.523 g、3.591 mmol、1.2 当量)を一度に添加し、濁った白色反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーで、反応の終了をモニターした。反応混合物を 100 mL 酢酸エチルで希釈した。重亜硫酸ナトリウム溶液(2 M、20 mL)を反応混合物に添加し、有機層を分離した。水性層を 3×30 mL EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を 50 mL 1 M NaOH、続いて飽和 NaCl(30 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過およびロータリーエバポレーションにより、所望の生成物を黄色油状物として得た(475 mg、92% 収率、 $R_f = 0.63$ 、1:1 ヘキサン/酢酸エチル)。

【0110】

工程 B: [2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-(1S)-メチル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオンアルデヒド(473 mg、2.74 mmol)および p-アニシジン(1.031 g、8.371 mmol、3.0 当量)を、45 mL の MeOH に 0 で、磁気攪拌棒を備えた 100 mL 丸底フラスコ中で溶解した。所望により、酢酸(469 μL 、8.21 mmol、3.0 当量)をシリンジを介して添加して、反応を促進できる。攪拌している暗色溶液に、ナトリウムシアノボロハイドライド(326 mg、5.82 mmol、1.89 当量)を添加した。ガス発生および退色が観察された。反応物を、室温にゆっくり 30 分にわたり攪拌しながら温め、反応を LC/MS でモニターした。反応が終了すると、混合物を 1 M NaOH でクエンチし、 3×50 mL 酢酸エチルで抽出した。得られた有機物を 50 mL 飽和 NaHCO₃、40 mL 飽和 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。酢酸エチルの蒸発により 728 mg の褐色油状物を得た。自動化 ISCO クロマトグラフィーによる精製により、透明油状物の [2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-(1S)-メチル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(583 mg、2.079 mmol、76% 収率)を得た。HPLC-MS、 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$) の計算値 281.2、実測値 281.5。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 1.21 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.47 (s, 9H), 3.05 (dd, 1H, $J=12.2$, 7.3 Hz), 3.13 (dd, 1H, $J=12.2$, 4.6 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.93 (broad s, 1H), 4.62 (broad s, 1H), 6.60 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=6.8$ Hz)。

【0111】

工程 C: [2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-(1S)-メチル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(383 mg、1.37 mmol)を、10 mL のトリフルオロ酢酸溶液(10 v/v%、塩化メチレン中)に、室温で、磁気攪拌棒を備えた 25 mL 丸底フラスコ中で添加した。反応物は 5 分後に色が濃紫色/黒色に変わった。反応物を HPLC/MS

により終了が判断されるまで、室温で撹拌する。溶媒を蒸発により除去し、2-(4-メトキシ-フェニルアミノ)-(1S)-メチル-エチル-アンモニウム；トリフルオロ-アセテート塩を褐色油状物(394 mg、1.34 mmol、98%収率)として得て、次反応に直接使用する。HPLC-MS、 $C_{10}H_{16}N_2O$ ($M+H^+$)の計算値181.1、実測値181.5。

【0112】

参考例2. (R)-3-ベンジルオキシ-N¹-(4-メトキシ-フェニル)-プロパン-1,2-ジアミン

工程A：N-Boc-OBn-セリン(750 mg、2.54 mmol)、p-アニシジン(344 mg、2.79 mmol)およびHOBt(377 mg、2.79 mmol)を50 mL丸底フラスコに入れ、 CH_2Cl_2 (6 mL)で処理した。次いで、反応物をEDCI(535 mg、2.79 mmol)で処理し、2時間撹拌した。次いで、反応物を酢酸エチルで希釈し、水、1M HClで2回および1M NaOHで2回抽出した。有機物を、次いで $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去して、450 mg(44%)の白色固体を得た：¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.49 (s, 9H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.55-4.70 (m, 2H), 5.45-5.60 (m, 1H), 6.87 (d, 2H, J=8.8), 7.30-7.41 (m, 7H), 8.20-8.33 (m, 1H); HPLC-MS、 $C_{22}H_{28}N_2O_5$ ($M+H^+$)の計算値401.2、実測値401.4。

10

【0113】

工程B：工程Aの生成物(400 mg、1.00 mmol)を、ボラン(1M)のTHF中の氷冷溶液に添加した。冷却浴を除去し、反応物を24時間撹拌し、その時点で過剰な試薬を5% NaHSO₄を使用してクエンチした。反応物を酢酸エチルで希釈し、2回1M NaOHで抽出した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた残渣はBoc基がない物質を含み、幾分かはまだそれを含んだ(HPLC-MSで)。油状物をMeOH(2 mL)および4M HCl(2 mL)で処理し、3時間撹拌した。溶媒を次いで除去し、反応物を酢酸エチルおよび1M NaOHに分配した。水性相を2回以上酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。

20

【0114】

参考例3. (S)-N¹-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロパン-1,2-ジアミンの合成

30

工程A：(S)-2-(ベンジルカルボニルアミノ)-プロピオンアルデヒド。

(S)-2-(ベンジルカルボニルアミノ)-プロパノール(5 g、23.9 mmol)を、 CH_2Cl_2 (200 mL)に溶解し、Dess-Martinペルヨージナン(12.26 g、1.1当量)で処理した。混合物を2時間撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、溶媒を真空中で除去した。次いで残渣を水酸化ナトリウム(1M、500 mL)および酢酸エチル(500 mL)に分配した。有機物を塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空中で蒸発させて、透明油状物を得て、それをさらに精製することなく次工程に直ぐに使用した。

【0115】

工程B：[1-(S)-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル

40

(S)-2-(ベンジルカルボニルアミノ)-プロピオンアルデヒドを、メタノール(300 mL)に溶解した。酢酸(4 mL、2.9当量)を添加し、混合物を4-トリフルオロメトキシアニリン(9.6 mL、3当量)で処理し、15分撹拌し、次いでナトリウムシアノボロハイドライド(4.36 g、2.9当量)を添加して、幾分か泡だった。混合物を3時間撹拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。これを、次いで塩酸(1M、500 mL×2)および酢酸エチル(500 mL)に分配した。有機物を重炭酸ナトリウム(500 mL)、塩水(500 mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空中で蒸発させて、透明油状物を得て、それを0-100%酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【0116】

工程C：(S)-N¹-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロパン-1,2-ジア

50

ミン

【1 - (S) - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (23.9 mmol) を、エタノール (200 mL) に溶解し、次いで窒素下に置いた。10%パラジウム / 炭素 (0.5 g) を添加し、混合物を水素下 (大気圧) で一晚攪拌した。反応が終了したとき、混合物をセライトを通して濾過した。セライトをエタノール (5 × 50 mL) で洗浄し、次いで真空で蒸発させて、褐色油状物 (4.03 g、17.21 mmol、72% 収率、3 工程で) を得た。

【0117】

参考例 4. 2, 2 - ジメチル - 5 - フルオロインドリンの合成

工程 A : N - B o c - 4 - フルオロアニリン (9.02 g、42.7 mmol) の T H F (112 mL) 溶液を - 60 に cryocool 装置を使用して冷却した。溶液を 1.7 M t - B u L i のペンタン (63 mL、106.7 mmol) 溶液を滴下して処理した。最初の当量の塩基が消費された後、黄色溶液が形成された。反応物を - 20 に温め、その温度で 2.5 時間攪拌した。反応物を次いでメタクリルプロマイド (5.67 g、42.7 mmol) の T H F (35 mL) 溶液を滴下して処理し、さらに 1.5 時間、- 20 で攪拌した。反応を、次いで水の添加によりクエンチした。室温になった後、反応物を酢酸エチルで処理し、水および塩水で抽出し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を次いで除去し、残渣をヘキサン中の 0 - 25% 酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルで精製し、11.3 g (80% 収率) の [4 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - アリル) - フェニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを白色固体として得た ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.50 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.32-6.50 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H, J₁=3.0, J₂=9.1), 6.93 (ddd, 1H, J₁=3.0, J₂=8.5, J₃=11.5), 7.65-7.82 (m, 1H) ; H P L C - M S、C₁₅H₂₀FNO₂ (M + H⁺ - t B u) の計算値 210.1、実測値 210.3。

【0118】

工程 B : [4 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - アリル) - フェニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1.10 g、4.14 mmol) のサンプルをアニソール (5 mL)、ジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) で処理し、4 時間攪拌した。溶媒を除去し、反応物をマイクロ波反応容器にメタンスルホン酸 (3 mL) を使用して移した。反応物を 170 で 10 分加熱した。反応物を室温に冷却し、過剰の攪拌している 1 M N a O H でクエンチした。水性相を 2 回酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過した。得られた油状物を 0 - 70% t - ブチルエチルエーテルおよびヘキサンの勾配を使用したシリカゲルで精製し、450 mg (66% 収率) の 2, 2 - ジメチル - 5 - フルオロインドリンを得た ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.08 (s, 6H), 2.58 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H, J₁=4.4, J₂=8.4), 6.43-6.48 (m, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H) ; H P L C - M S、C₁₀H₁₂FN (M + H⁺) の計算値 166.1、実測値 166.4。

【0119】

参考例 5. 3, 3 - ジメチル - 5 - フルオロインドリンの合成

S. Coulton et al.、W O 9 9 2 5 7 0 9 に記載の方法に従い、下記の改変をした。N - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - メチル - アリル) - アセトアミド (5 g、24.12 mmol) を、アルミニウムトリクロライド (7 g、52.4 mmol) と共にマイクロ波試験管に添加した。試験管を蓋し、150 で 20 分、マイクロ波下で加熱した。スラリーを水および酢酸エチルで後処理し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液の 3 回の洗浄で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を次いで濾過し、ロータリーエバポレーションして、純粋 1 - (5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - エタノン を定量的収率で得た。これを遊離インドリンに、全 5 g の生成物を 20 mL の 6 M H C l に懸濁させ、マイクロ波で 200 で 10 分加熱することにより変換した。得られた 5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドールは、冷却すると塩酸塩として定量的収率で結晶化した。この物質は、以前に報告された化合物と同一であった。

【0120】

参考例6. (S)-[1-シクロプロピル-2-(5-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステルの合成
 工程A: (S)-シクロプロピルグリシンを、D. J. Bayston et al.、米国特許6,191,306が報告したものの改変法により製造した。(R)-フェネチル-(S)-シクロプロピルグリシン(16.8 g、76.7 mmol)のサンプルをTHF(200 mL)、水(100 mL)および10% Pd/C(4.76 g)で処理した。攪拌している混合物にギ酸(17 mL)を添加し、反応物を一晩攪拌した。次いで、触媒をセライトのパッドを通して濾過して除去し、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。物質をメタノールと数回共沸させ、真空下で乾燥させて4.75 g(54%収率)の所望の物質を固体として得て、それをさらに精製することなく使用した。

10

【0121】

前工程からの物質(4.75 g、41 mmol)を、130 mLの1N NaOHに溶解し、ベンジルクロロホルメート(5.92 g、49.5 mmol)で激しく攪拌しながら処理した。反応物を一晩攪拌し、次いでジクロロメタンで2回抽出した。有機物を廃棄し、水性相を濃HClで酸性化し、ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去して、7.38 g(72%収率)の(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロプロピル-酢酸を白色固体として得た。

【0122】

工程B: (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-シクロプロピル-酢酸(3.2 g、12.8 mmol)のTHF(20 mL)溶液を氷/水浴で冷却し、THF中のBH₃の1M溶液(16.7 mL、16.7 mmol)で処理した。反応物を4時間攪拌し、次いで1M HClで泡が無くなるまで処理した。反応物を一晩攪拌し、有機溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。残渣を酢酸エチルで処理し、分取漏斗に移した。水性相を廃棄し、有機物を2回1M NaOHで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をヘキサン中の0-100%酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルで精製し、1.5 g(50%収率)の(S)-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステルを白色固体として得た;¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0.26-0.37 (m, 1H), 0.34-0.44 (m, 1H), 0.47-0.61 (m, 2H), 0.83-0.94 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J₁=5.8, J₂=11.1), 3.79-3.88 (m, 1H), 5.00-5.12 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.29-7.31 (m, 5H); HPLC-MS、C₁₃H₁₇NO₃ (M+H⁺)の計算値236.1、実測値236.3。

20

30

【0123】

工程C: (S)-[1-シクロプロピル-2-(5-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステルを、前工程からのアルコールおよび1当量の3,3-ジメチル-5-フルオロインドリン(WO9925709)をカップリングパートナーとして使用した以外、参考例3に準じた方法で67%収率で製造した; HPLC-MS、C₂₃H₂₇FN₂O₂ (M+H⁺)の計算値383.2、実測値383.4。

【0124】

参考例7. 5-フルオロ-3,3-スピロシクロプロピル-インドリンの合成

工程A: 5-フルオロイサチン(5 g、30.2 mmol)のDMF(60 mL)溶液を氷/水浴で冷却し、水素化ナトリウム(1.44 g、60.6 mmol)で少しずつ処理した。反応物を15分攪拌し、最後の添加後、次いでp-メトキシベンジルクロライド(5.32 g、45.3 mmol)で処理し、1時間攪拌した。反応を次いで過剰のメタノールのゆっくりした添加によりクエンチした。泡の発生が止んだ後、反応物を水(100 mL)に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をヘキサン中の0-100%酢酸エチルの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、7.1 g(82%)の5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-インドール-2,3-ジオンを得た;¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3.79 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.75

40

50

(dd, 1H, $J_1=3.6$, $J_2=8.6$), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.19 (ddd, 1H, $J_1=J_2=8.6$, $J_3=3.6$), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H); HPLC-MS、 $C_{16}H_{12}FNO_3$ ($M+H^+$)の計算値286.1、実測値286.3。

【0125】

工程B：5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-インドール-2,3-ジオン(7.1g、24.9mmol)のヒドラジン水和物(35mL)およびエタノール(15mL)の溶液を一晩還流し、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中の0-100%酢酸エチルの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、6.1g(90%)の5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンを得た； 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 3.59 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.63 (dd, 1H, $J_1=4.2$, $J_2=8.6$), 6.82-6.91 (m, 3H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H); HPLC-MS、 $C_{16}H_{14}FNO_2$ ($M+H^+$)の計算値272.1、実測値272.3。

【0126】

工程C：5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン(6.12g、22.6mmol)のDMF(65mL)溶液を氷/水浴で冷却し、ジブロモエタン(6.35g、33.8mmol)、続いて水素化ナトリウム(1.09g、45mmol)で少しずつ処理した。0で1時間攪拌後、反応物を-78に冷却し、過剰のメタノールで処理した。泡の発生が止んだ後、反応物を水(100mL)に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機物を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をヘキサン中の0-100%酢酸エチルの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4.1g(61%)の5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-スピロシクロプロピルオキシインドールを得た； 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.54 (dd, 2H, $J_1=4.0$, $J_2=7.8$), 1.83 (dd, 2H, $J_1=4.3$, $J_2=8.1$), 3.77 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.57 (dd, 1H, $J_1=2.5$, $J_2=8.0$), 6.69 (dd, 1H, $J_1=4.2$, $J_2=8.5$), 6.81 (dd, 1H, $J_1=2.5$, $J_2=9.3$), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H); HPLC-MS、 $C_{18}H_{16}FNO_2$ ($M+H^+$)の計算値298.1、実測値298.3。

【0127】

工程D：5-フルオロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-スピロシクロプロピルオキシインドール(3.38g、11.4mmol)のTFA(20mL)溶液を、60で一晩攪拌した。溶媒を次いで除去し、反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ で洗液が中性になるまで洗浄した。有機相を次いで塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をヘキサン中の0-100%酢酸エチルの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.94g(96%)の5-フルオロ-スピロシクロプロピルオキシインドールを得た； 1H NMR (MeOD, 400 MHz) 1.76-1.86 (m, 4H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 2H); HPLC-MS、 $C_{10}H_8FNO$ ($M+H^+$)の計算値178.2、実測値178.3。

【0128】

工程E：5-フルオロ-スピロシクロプロピルオキシインドール(172mg、97 μ mol)のサンプルを氷/水浴で冷却し、LAHの1.0M溶液(1.94mL、1.9mmol)で処理した。反応物を室温で15分、次いで50で3時間攪拌し、最後に氷/水浴で再冷却した。反応物を1M NaOH(1.9mL)続いて水(1.9mL)で処理した。反応物をセライトを通して濾過し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過後、溶媒を除去し、粗物質の5-フルオロ-スピロシクロプロピルインドリンを精製せずに使用した。

【0129】

加えて、他の3,3-スピロ-シクロアルキルインドリンの合成がまた(1)Jackson, A. H. et al. Tetrahedron (1968), 24(1), 403-13; (2)Jansen, A. B. A. et al. Tetrahedron (1965), 21(6), 1327-31; (3)Bermudez, J. et al. J. Med. Chem. (1990), 33(7), 1929-32; (4)Nishio, T. et al. Helv. Chim. Acta (1990), 73(6), 1719-23; (5)N

ishio, T. et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1991), (1), 141-3; (6) KucEROVY, A. et al. Synth. Commun. (1992), 22(5), 729-33; (7) Kato, M. et al. Chem. Pharm. Bull. (1995), 43(8), 1351-7にも記載されている。

【 0 1 3 0 】

参考例 8. 2, 2, 5 - トリフルオロインドリンの合成

工程 A : 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオン (956 mg、5.79 mmol、1 当量) を乾燥 DMF 中の溶液として、撹拌している水素化ナトリウム (278 mg、11.6 mmol、2 当量) の乾燥 DMF 中のスラリーに 15 分にわたり、H₂ 発生のために適当に加圧した不活性雰囲気下、滴下した。得られた混合物を 1 時間撹拌し、p - メトキシベンジルクロライドをシリンジを介して反応物に添加した。溶液を次いで 2 時間撹拌し、水の添加により後処理し、続いて酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 回水で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させた。酢酸エチル / ヘキサンでのカラムクロマトグラフィーにより、5 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - インドール - 2, 3 - ジオンを赤色固体として得た (1.3 g、80% 収率)。¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 7.3-7.24 (m, 3H), 7.20 (td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.9-6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.6, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。LC / MS = 286.1 (M + 1)。

10

【 0 1 3 1 】

工程 B : 工程 A の生成物 (200 mg、0.701 mmol、1 当量) を 10 mL の乾燥 DCM に溶解し、不活性雰囲気下に置いた。DAST (339 mg、2.103 mmol、3 当量) をシリンジを介して添加し、反応物を一晩撹拌した。反応物を飽和水性重炭酸ナトリウムの添加により後処理し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで乾固した。得られた粗物質を、酢酸エチル / ヘキサンを溶媒系として使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 7.3-7.28 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.09 (td, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。LC / MS = 308.1 (M + 1)。

20

【 0 1 3 2 】

工程 C : 工程 B からの生成物 (1.178 g、3.83 mmol、1 当量) を 75 mL の乾燥 THF に溶解し、不活性雰囲気下に置いた。LiAlH₄ (291 mg、7.66 mmol、2 当量) を、固体として、N₂ の陽圧下に -78 で添加した。反応物をその温度で 30 分撹拌し、次いで 6 時間かけて室温に温めた。反応物を水、続いて 4 当量の水性 KOH の滴下により後処理した。スラリーを 500 mL の水で希釈し、2 × 200 mL 分の酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで乾固した。得られた粗物質を、酢酸エチル / ヘキサンを溶媒系として使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、320 mg の純粋物質 (28%) を得た。¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 7.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (s, 2H)。LC / MS = 294.1 (M + 1)。

30

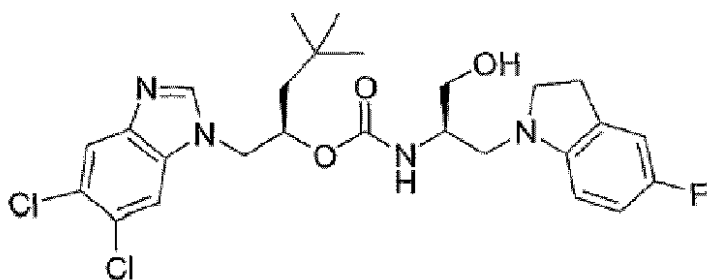
【 0 1 3 3 】

工程 D : 工程 C の生成物 (50 mg、0.1704 mmol、1 当量) を 1 mL の TFA に取り込んだ。溶液をマイクロ波試験管に入れ、密封し、175 で 5 分加熱した。得られた黒色溶液を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、2 × 50 mL 分の酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで乾固した。得られた固体を DMF / MeOH の 50 : 50 混合物に溶解し、分取 HPLC で精製した。収量 23.8 mg の白色固体 (81%)。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 10.41 (s, 1H), 7.13 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.8 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.5 (s, 2H)。

40

【 0 1 3 4 】

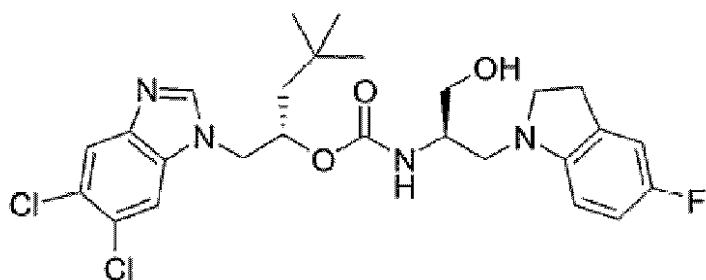
【化 1 1】



実施例 1. 1 - (R) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート ; 10

【 0 1 3 5】

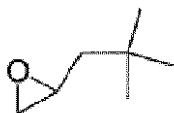
【化 1 2】



実施例 2. 1 - (S) - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3, 3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート。 20

【 0 1 3 6】

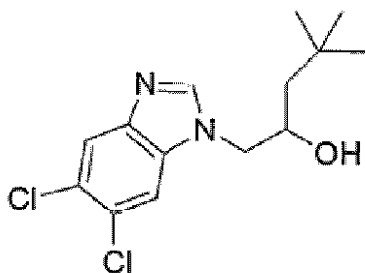
【化 1 3】



工程 A : 1, 2 - エポキシ - 4, 4 - ジメチルペンタンの製造。4, 4 - ジメチル - 1 - ペンテン(8.05 g、82 mmol)の CH_2Cl_2 (45 mL)溶液を、メチルトリオキシソレニウム(0.10 g、0.41 mmol)で処理し、水浴に入れ、攪拌を開始した。反応混合物を 3 - シアノピリジン(853 mg)で処理し、物質が溶解するまで攪拌した。31%水性過酸化水素(11.7 mL、107 mmol)を、次いで、温度を 20 から 25 に維持しながら約 30 分にわたり滴下した。反応物を一晩攪拌した。次いでフラスコの中身を分液漏斗に移した。別のフラスコに 15 mg の MnO_2 および攪拌棒を入れ、氷浴で冷却した。有機相をゆっくりこのフラスコに注ぎ、過酸化水素がクエンチするのに十分な時間放置した。15 分攪拌後、硫酸ナトリウム(~20 g)を添加し、攪拌をさらに 15 分続けた。次いで、溶液を 100 mL ナシ型フラスコに移した。 CH_2Cl_2 を、Vigreux カラムを通して大気圧で留去した。最初の蒸留後、Vigreux を除去し、通常の短通路蒸留ヘッドと代えた。フラスコを 120 に温め、穏やかな真空に付して、無色液体としての 7.7 g (82%) の生成物に変えた： ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 0.94(s, 9H), 1.31(dd, 1H, $J_1=5.4$, $J_2=14.0$), 1.38(dd, 1H, $J_1=6.4$, $J_2=14.0$), 2.35(dd, 1H, $J_1=2.8$, $J_2=5.1$), 2.67-2.71(m, 1H), 2.86-2.93(m, 1H)。 40

【 0 1 3 7】

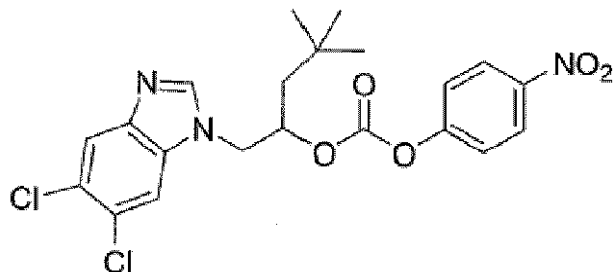
【化 1 4】



工程 B : 1 - (5 , 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - ペンタン - 2 - オールの合成 : 大容量 (2 - 5 mL) マイクロ波リアクターフラスコに 5 , 6 - ジクロロベンゾイミダゾール (7 0 0 mg、 3 . 7 4 mmol)、工程 A で得たオキシラン (6 0 0 mg、 3 . 3 7 mmol)、粉末無水 K_2CO_3 (5 1 7 mg、 3 . 7 4 mmol) および DMF (2 mL) を入れた。反応混合物を次いで 1 6 0 で 5 分加熱する。反応混合物を次いで酢酸エチルで希釈し、水で 1 回および 1 M NaOH で 2 回抽出した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を、酢酸エチルを溶離剤として使用したシリカゲルで精製し、4 7 5 mg (4 2 %) の生成物を固体として得た : 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.99 (s , 9 H) , 1.39 (dd , 1 H , $J_1=2.4$, $J_2=14.4$) , 1.48 (dd , 1 H , $J_1=8.4$, $J_2=14.4$) , 3.63-3.71 (m , 1 H) , 3.90 (dd , 1 H , $J_1=8.9$, $J_2=14.4$) , 4.00 (dd , 1 H , $J_1=2.8$, $J_2=14.4$) , 4.03-4.12 (m , 1 H) , 7.40 (s , 1 H) , 7.42 (s , 1 H) , 7.74 (s , 1 H) ; HPLC - MS、 $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O$ ($M + H^+$) の計算値 3 0 1 . 1、実測値 3 0 1 . 3。

【 0 1 3 8 】

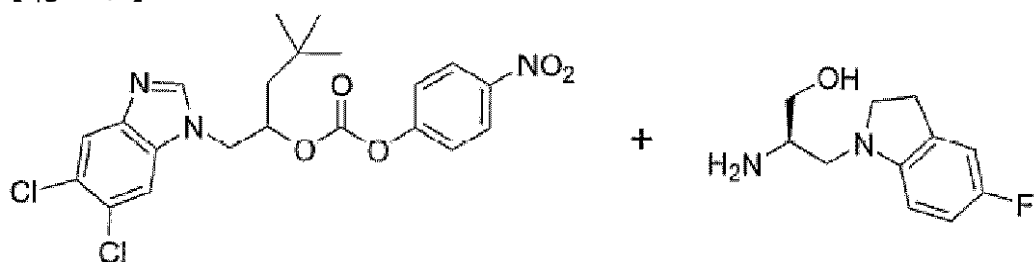
【化 1 5】



工程 C : 1 - (5 , 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3 , 3 - ジメチル - ブチル 4 - ニトロフェニルカーボネートの合成。工程 B (の生成物 4 4 5 mg、 1 . 4 8 mmol) をピリジン (4 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解し、4 - ニトロフェニルクロロホルメート (3 2 8 mg、 1 . 6 2 mmol) で処理した。反応容器を密封し、8 0 で一晩加熱した。室温に冷却後、反応物を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、1 M 水性 HCl で 3 回、水で 1 回および飽和水性 NaCl で 1 回抽出した。有機物を次いで $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をエーテルで処理し、加熱還流し、冷蔵庫に一晩、- 1 0 で置いた。得られた固体を回収し、冷エーテルで洗浄し、乾燥させて、5 3 1 mg (7 7 %) の生成物を、わずかに着色された固体として得た : 1H NMR (DMSO , 400 MHz) 1.01 (s , 9 H) , 1.66-1.79 (m , 2 H) , 4.62 (dd , 1 H , $J_1=8.2$, $J_2=14.9$) , 4.70 (dd , 1 H , $J_1=3.4$, $J_2=14.9$) , 5.23-5.32 (m , 1 H) , 7.11-7.17 (m , 2 H) , 8.03 (s , 1 H) , 8.21 (s , 1 H) , 8.28-8.33 (m , 2 H) , 8.51 (s , 1 H) ; HPLC - MS、 $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$ ($M + H^+$) の計算値 4 6 6 . 1、実測値 4 6 6 . 3。

【 0 1 3 9 】

【化 1 6】



工程 D : フラスコに (R) - [1 - ベンジルオキシメチル - 2 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジ
10 ヒドロ - インドール - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (2
0 0 mg、0 . 5 0 mmol、参考例 2 に従い製造) および 1 0 % P d / C (1 0 mg) を入れた。材
料を M e O H (3 . 5 mL) および 4 M H C l のジオキサン (0 . 5 mL) 溶液で処理した。反応
中の雰囲気、水素を溶液を通してバブリングすることにより水素に置換し、水素のバル
ーン圧を保ち、反応を 1 時間撹拌した。雰囲気、窒素に戻し、反応物を一晩撹拌した。触
媒をセライトおよび M e O H を使用して除去し、溶媒を除去して、粗アミノアルコールを
得て、それをさらに精製することなく使用した。H P L C - M S、 $C_{11}H_{15}FN_2O$
($M + H^+$) の計算値 2 1 1 . 1、実測値 2 1 1 . 4。

【 0 1 4 0】

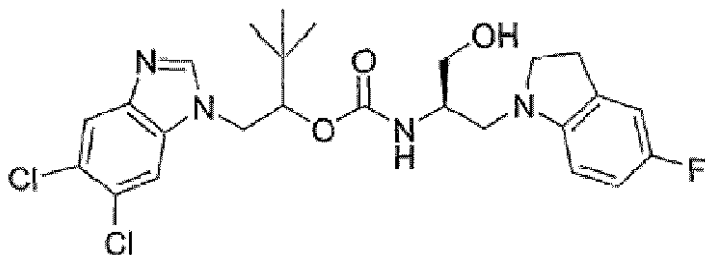
アミノアルコールを含むフラスコに、工程 C で得たカーボネート (2 3 2 mg、0 . 5 0 mmol)、
20 D M F (4 mL) および D I E A (3 7 4 μ L、2 . 0 mmol) を入れた。反応物を一晩撹拌
し、酢酸エチルで希釈し、1 M 水性 N a O H で 3 回および水で 1 回抽出した。有機物を
M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた物質を温酢酸エチルに溶解し、- 1 0
で冷蔵庫に 2 日間入れた。得られた固体を回収し、冷酢酸エチルで洗浄して、8 0 mg (3 0 %)
の実施例 1 の表題化合物を得て、それは T L C で他のジアステレオマーよりも早
く移動した。¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) 0 . 87 (s, 9 H), 1 . 44 (dd, 1 H, $J_1=9.3$, $J_2=14.7$),
1 . 46 - 1 . 53 (m, 1 H), 2 . 62 (dd, 1 H, $J_1=6.6$, $J_2=13.7$), 2 . 79 - 2 . 93 (m, 3 H), 3 . 08 - 3 . 18 (m,
1 H), 3 . 23 (dd, 1 H, $J_1=8.7$, $J_2=16.2$), 3 . 38 - 3 . 49 (m, 1 H), 4 . 25 (dd, 1 H, $J_1=7.6$, $J_2=1$
4 . 5), 4 . 35 (dd, 1 H, $J_1=3.9$, $J_2=14.6$), 4 . 64 - 4 . 72 (m, 1 H), 5 . 09 - 5 . 17 (m, 1 H), 6 . 30 (dd
30 , 1 H, $J_1=4.3$, $J_2=8.6$), 6 . 70 - 6 . 78 (m, 1 H), 6 . 86 (dd, 1 H, $J_1=2.6$, $J_2=8.6$), 6 . 93 (d, 1
H, $J=8.5$), 7 . 83 (s, 1 H), 7 . 97 (s, 1 H), 8 . 24 (s, 1 H); H P L C - M S、 $C_{26}H_{31}Cl_2FN_4O_3$ ($M + H^+$) の計算値 5 3 7 . 2、実測値 5 3 7 . 4。

【 0 1 4 1】

濾液を濃縮し、シリカゲルで、0 - 1 0 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を使用して
精製し、5 0 mg (1 9 %) の実施例 2 の表題化合物を得た。¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) 0
30 . 80 (s, 9 H), 1 . 37 (dd, 1 H, $J_1=9.9$, $J_2=14.5$), 1 . 45 - 1 . 51 (m, 1 H), 2 . 76 - 2 . 83 (m, 1 H), 2
. 94 (dd, 1 H, $J_1=8.4$, $J_2=13.7$), 3 . 06 (dd, 1 H, $J_1=4.5$, $J_2=13.8$), 3 . 16 - 3 . 26 (m, 3 H), 3
. 47 - 3 . 57 (m, 1 H), 4 . 28 (dd, 1 H, $J_1=7.0$, $J_2=14.7$), 4 . 40 (dd, 1 H, $J_1=3.9$, $J_2=14.6$), 4
. 66 - 4 . 76 (m, 1 H), 5 . 04 - 5 . 12 (m, 1 H), 6 . 35 (dd, 1 H, $J_1=4.3$, $J_2=8.6$), 6 . 69 - 6 . 76 (m, 1 H
40), 6 . 84 (dd, 1 H, $J_1=2.5$, $J_2=8.6$), 6 . 96 (d, 1 H, $J=8.8$), 7 . 92 (s, 1 H), 7 . 96 (s, 1 H), 8
. 26 (s, 1 H); H P L C - M S、 $C_{26}H_{31}Cl_2FN_4O_3$ ($M + H^+$) の計算値 5 3 7
. 2、実測値 5 3 7 . 4。

【 0 1 4 2】

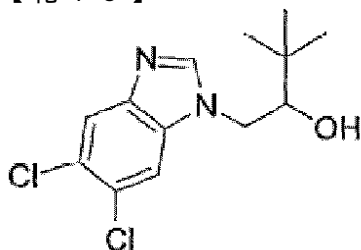
【化 17】



実施例 3. 1 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート。 10

【0143】

【化 18】

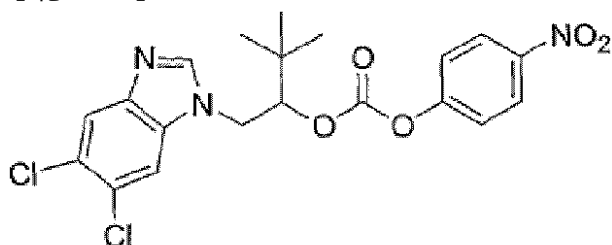


工程 A : 1 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オールの製造。 20

大容量 (2 - 5 mL) マイクロ波リアクターフラスコに 5, 6 - ジクロロベンズイミダゾール (571 mg、3.1 mmol)、1, 2 - エポキシ - 3, 3 - ジメチルブタン (307 mg、3.1 mmol)、粉末無水炭酸カリウム (424 mg、3.1 mmol) および DMF (1.5 mL) を入れた。反応物を次いでマイクロ波リアクターで 6 分、160 で加熱した。反応物を次いで酢酸エチルで希釈し、水で 3 回抽出した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を CH_2Cl_2 から結晶化し、653 mg (73%) の生成物を白色固体として得た： 1H NMR (DMSO, 400 MHz) 1.06(s, 9H), 3.47(dd, 1H, $J_1=2.0$, $J_2=10.4$), 4.08(dd, 1H, $J_1=10.5$, $J_2=14.4$), 4.47(dd, 1H, $J_1=2.0$, $J_2=14.4$), 7.75(s, 1H), 7.79(s, 1H), 8.23(s, 1H); HPLC - MS、 $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$ ($M + H^+$) の計算値 287.1、実測値 287.3。 30

【0144】

【化 19】



工程 B : 1 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピル 4 - ニトロ - フェニルカルバメート。工程 A の生成物 (100 mg、0.35 mmol) のジクロロエタン (3 mL) 溶液を、DMA P (90 mg、0.74 mmol) および 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (90 mg、0.45 mmol) で処理した。反応物を 80 で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水性 1 M HCl、続いて飽和水性 NaCl で希釈した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルで、0 - 100% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を使用して精製し、111 mg (70%) の生成物を白色固体として得た： 1H NMR (MeOD, 400 MHz) 1.18(s, 9H), 4.56(dd, 30

1H, $J_1=10.9$, $J_2=15.1$), 4.76(dd, 1H, $J_1=2.3$, $J_2=15.1$), 4.94(dd, 1H, $J_1=2.3$, $J_2=10.8$), 6.85-6.92(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.87(s, 1H), 8.15-8.21(m, 2H), 8.38(s, 1H); HPLC-MS、 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_5$ ($M+H^+$)の計算値452.1、実測値452.2。

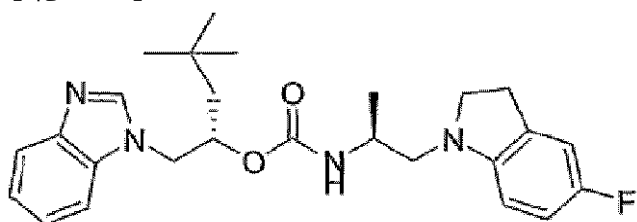
【0145】

工程C：この工程を、実施例1の方法に準じて行い、実施例3の表題化合物を、66%収率で、2個のジアステレオマーの混合物として得た。 1H NMR (MeOD, 400 MHz) 1.03(s, 4.5H), 1.10(s, 4.5H), 2.25(dd, 0.5H, $J_1=5.3$, $J_2=13.6$), 2.72-2.88(m, 2.5H), 2.92-3.12(m, 1.5H), 3.15-3.36(m, 2H), 3.49-3.56(m, 2H), 4.30(dd, 0.5H, $J_1=8.1$, $J_2=10.8$), 4.34(dd, 0.5H, $J_1=8.0$, $J_2=10.7$), 4.55-4.63(m, 1H), 4.79(dd, 0.5H, $J_1=2.3$, $J_2=10.7$), 4.90(dd, 0.5H, $J_1=2.5$, $J_2=10.9$), 6.25(dd, 0.5H, $J_1=4.3$, $J_2=8.5$), 6.38(d, 0.5H, $J_1=4.2$, $J_2=8.5$), 6.61-6.70(m, 1H), 6.72-6.79(m, 1H), 7.63(s, 0.5H), 7.77(s, 0.5H), 7.78(s, 1H), 8.20(s, 0.5H), 8.23(s, 0.5H); HPLC-MS、 $C_{25}H_{29}Cl_2FN_4O_3$ ($M+H^+$)の計算値523.2、実測値523.4。

10

【0146】

【化20】

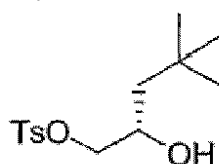


20

実施例4. 1-(S)-(ベンズイミダゾール-1-イルメチル-3,3-ジメチル)-ブチル[2-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル)-1-(S)-メチル-エチル]カルバメート。

【0147】

【化21】



30

工程A：(S)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンタン酸(2.13g、14.6mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、氷浴温度に冷却した。THF中の BH_3 の1M溶液(29.2mL、29.2mmol)を~3分にわたりシリンジを介して添加した。添加終了後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で室温で4時間撹拌した。 $NaOH$ の1M溶液(100mL)を添加し、反応物を一晩撹拌する。反応物を分液漏斗に移し、水性層を3回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた油状物を、0-100%酢酸エチルのヘキサン溶液を使用したシリカゲルクロマトグラフィで精製し、1.63g(85%)のジオールを油状物として得た。この物質の全て(12.4mmol)を CH_2Cl_2 に溶解し、ピリジン(1.96g、24.6mmol)で処理し、氷浴温度に冷却した。混合物を次いでp-トルエンスルホンクロライド(2.60g、13.6mmol)で処理し、温度を環境温度に上げながら一晩撹拌した。反応物を次いで分液漏斗に入れ、3回 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた油状物を、注意深く、0から100%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を使用したシリカゲルで精製し、1.5g(42%)の(S)-トルエン-4-スルホン酸2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチルエステルを得た；HPLC-MS、 $C_{14}H_{22}O_4S$ ($M+H^+$)の計算値286.1、実測値286.4。

40

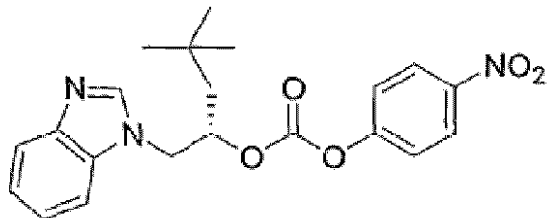
【0148】

50

工程 B : 工程 A から得た (S) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - ヒドロキシ - 4,4 - ジメチル - ペンチルエステル (355 mg、1.24 mmol)、 K_2CO_3 (429 mg、3.10 mmol)、ベンゾイミダゾール (191 mg、1.61 mmol) および DMF (2 mL) を大容量マイクロ波リアクター容器に入れた。容器をしわを寄せて閉め、マイクロ波リアクター中で 160 で 6 分加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、1 M 水性 NaOH で 3 回抽出した。有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去して、270 mg の粗生成物を得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0149】

【化22】



10

工程 C : (S) - 1 - (ベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3,3 - ジメチル - ブチル 4 - ニトロ - フェニルカルバメートの製造。前工程の産物をピリジン (4 mL) および 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (325 mg、1.61 mmol) に溶解した。反応物を 60 で 2.5 時間および 40 で一晩加熱した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、反応物を酢酸エチルおよび水に分配した。有機物を合計 2 回水で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を除去し、得られた油状物を 0 - 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液の直線勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーに付し、135 mg (27 %) の表題化合物を固体として得た；HPLC - MS、 $C_{21}H_{23}N_3O_5$ ($M + H^+$) の計算値 398.2、実測値 398.4。

20

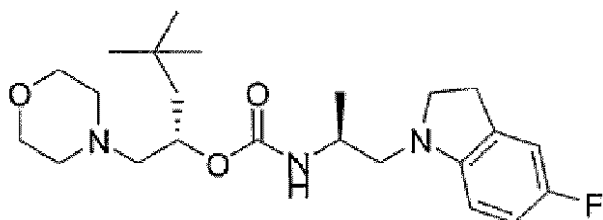
【0150】

工程 D : この変換は、実施例 1 の記載の方法に準じて行い、実施例 4 の表題化合物を 85 % 収率で得た： 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.84(s, 9H), 1.08(d, 1H, $J=8.6$), 1.35-1.43(m, 1H), 1.53(dd, 1H, $J_1=9.1$, $J_2=14.5$), 2.80-2.91(m, 3H), 2.97(dd, 1H, $J_1=7.0$, $J_2=13.4$), 3.23(dd, 1H, $J_1=8.5$, $J_2=17.3$), 3.36(dd, 1H, $J_1=8.4$, $J_2=16.9$), 3.68-3.78(m, 1H), 4.42(dd, 1H, $J_1=6.7$, $J_2=14.3$), 6.27(dd, 1H, $J_1=4.1$, $J_2=8.5$), 6.60-6.68(m, 1H), 6.69-6.77(m, 1H), 7.45-7.54(m, 3H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.92-7.99(m, 1H), 9.58(s, 1H)；HPLC - MS、 $C_{26}H_{33}FN_4O_2$ ($M + H^+$) の計算値 453.3、実測値 453.5。

30

【0151】

【化23】

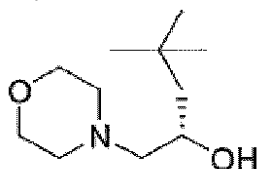


40

実施例 5 . 3,3 - ジメチル - (S) - 1 - モルホリン - 4 - イルメチル - ブチル [2 - (5 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート。

【0152】

【化 2 4】



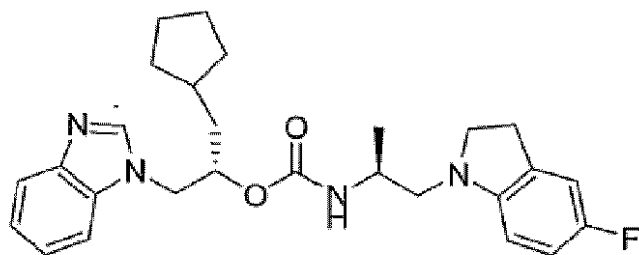
工程 A : (S) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - ペンタン - 2 - オールの製造。実施例 4、工程 A で得た (S) - トルエン - 4 - スルホン酸 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - ペンチルエステル (700 mg、2.4 mmol) を大容量マイクロ波リアクターバイアルに入れ、モルホリン (3 mL) で処理した。バイアルをしわを寄せて閉め、160 で 6 分加熱した。溶媒を次いで除去した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、3 回水性 1 M HCl で抽出した。有機物を廃棄し、水性層を固体 NaOH で塩基性にし、3 回酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を除去して、330 mg (67%) の物質を得て、それをさらに精製することなく使用した：HPLC - MS、C₁₁H₂₃NO₂ (M + H⁺) の計算値 202.2、実測値 202.5。

【0153】

工程 B : 火炎乾燥させた 25 mL 丸底フラスコに、トリホスゲン (28 mg、95 μmol) およびジクロロメタン (1 mL) を入れた。フラスコを -78 に冷却し、工程 A で得た (S) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - モルホリン - 4 - イル - ペンタン - 2 - オール (71.5 mg、0.36 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を滴下した。添加終了後、冷却浴を氷 / 水浴に代え、反応物をさらに 15 分撹拌した。(S) - 2 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - メチル - エチルアミン (100 mg、0.24 mmol、参考例 1 に従い製造) のジクロロメタン (1 mL) 溶液、続いて過剰のジイソプロピルエチルアミンを添加し、冷却浴を除去した。反応物を 1.5 時間撹拌し、水性 1 M NaOH を注入し、水性層を 3 回ジクロロメタンで抽出することにより後処理した。有機物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた油状物を、0 - 10% MeOH のジクロロメタン溶液の直線勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、8.1 mg (8.1%) の所望の物質を油状物として得た：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0.83 (s, 9H), 1.18 (d, 1H, J=6.6), 1.30-1.46 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 1H), 2.15 (dd, 1H, J₁=5.9, J₂=12.4), 2.31-2.42 (m, 3H), 2.43-2.52 (m, 2H), 2.86 (dd, 2H, J₁=J₂=8.1), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H, J₁=6.3, J₂=13.6), 3.26 (dd, 1H, J₁=8.6, J₂=17.1), 3.36 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=16.4), 3.54-3.61 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H, J₁=4.2, J₂=8.5), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H); HPLC - MS、C₂₃H₂₆FN₃O₃ (M + H⁺) の計算値 422.3、実測値 422.6。

【0154】

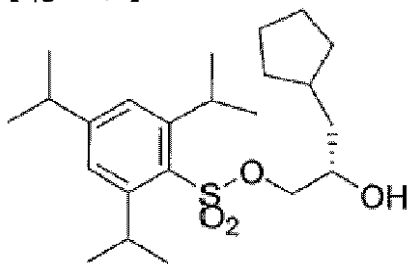
【化 2 5】



実施例 6 . 2 - (ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 1 - (S) - シクロペンチルメチル - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート。

【0155】

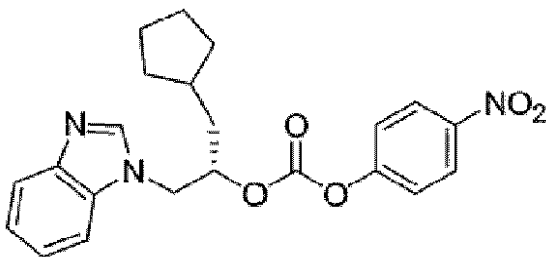
【化 2 6】



工程 A : (S) - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸 3 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - プロピルエステルの製造。フラスコに t - B u O H (2 5 0 m L)、水 (2 5 0 m L)、(D H Q)₂ P Y R (4 4 0 m g、0 . 5 0 m m o l)、K₃ F e (C N)₆ (4 9 . 5 g、0 . 1 5 m o l)、K₂ C O₃ (2 1 g、0 . 1 5 m o l) および K₂ O s O₄ - 2 H₂ O (7 0 m g、0 . 1 9 m m o l) を入れ、ほとんどの塩が溶解するまで撹拌した。フラスコを次いで 4 に冷却し、アリルシクロペンタン (5 g、4 5 m m o l) を添加した。反応物を一晩、4 で撹拌し、N a₂ S O₃ (5 0 g) の添加によりクエンチした。室温で 1 . 5 時間撹拌後、揮発物を真空中で除去した。得られた物質を酢酸エチルおよび水に分配した。水性層を酢酸エチルで 2 回以上抽出し、有機物を M g S O₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。得られた油状物を 8 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を使用したシリカゲルクロマトグラフィーに付し、4 . 8 1 g (7 4 % のジオール) を得た。この物質のサンプル (1 . 2 1 g、8 . 4 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m L) に溶解し、ピリジン (1 . 4 4 g、1 8 m m o l) で処理した。反応物を次いで氷浴温度に冷却し、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンクロライド (2 . 8 3 g、9 . 3 m m o l) で処理した。反応物をゆっくり室温にし、3 日間撹拌した。1 M 水性 H C l 溶液を添加し、反応物をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機物を M g S O₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1 . 7 5 g (5 1 %) の白色粉末を得た。物質を温ヘキサンに冷却し、- 4 で一晩冷却することにより結晶化させた。質量回収は 7 5 % であった : ¹H N M R (C D C l₃, 4 0 0 M H z) 0 . 9 2 - 1 . 0 8 (m, 2 H), 1 . 1 5 (d d, 1 H, J₁ = 5 . 5, J₂ = 6 . 8), 1 . 1 7 - 1 . 2 2 (m, 1 8 H), 1 . 2 7 - 1 . 3 6 (m, 2 H), 1 . 4 0 - 1 . 5 7 (m, 5 H), 1 . 6 4 - 1 . 7 6 (m, 2 H), 1 . 7 8 - 1 . 9 0 (m, 1 H), 2 . 8 0 - 2 . 9 0 (m, 1 H), 3 . 8 2 - 3 . 8 9 (m, 2 H), 3 . 9 7 - 4 . 1 0 (m, 3 H), 7 . 1 3 (s, 2 H); H P L C - M S、C₂₃ H₃₈ O₄ S (M + H⁺) の計算値 4 1 1 . 3、実測値 4 1 1 . 4。

【 0 1 5 6 】

【化 2 7】



工程 B : 2 - (ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 1 - (S) - シクロペンチルメチル - エチル 4 - ニトロ - フェニルカーボネートを実施例 4、工程 B および C の方法に準じて製造した。全体的収率は 9 % であった : H P L C - M S、C₂₂ H₂₃ N₃ O₅ (M + H⁺) の計算値 4 1 0 . 2、実測値 4 1 0 . 3。

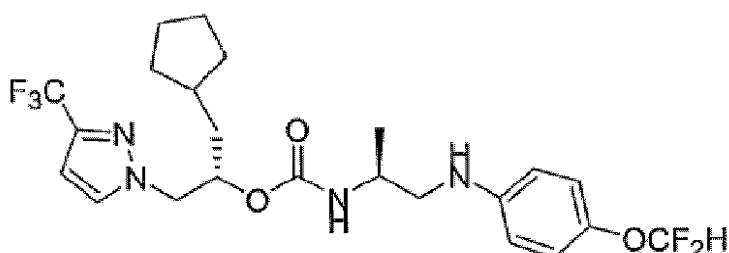
【 0 1 5 7 】

工程 C : 工程 B の生成物 (2 8 m g、6 8 μ m o l) および (S) - 2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - メチル - エチルアミン (2 9 m g、6 9 μ m o l、参考例 1 に従い製造) を D M F (1 m L) に溶解し、D I E A (3 0 m g、0 . 2 3 m m o l) で処理した。反応混合物を 6 0 で 3 日間加熱し、その時点でカップリングはほとんど終了していた

が、HPLC-MSは、インドリン部分がインドールに酸化されていることを示唆した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で3回抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を AcOH (0.5 mL)に溶解し、 NaCNBH_3 (3 mg、48 μmol)で処理した。1時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、2回1 M 水性 NaOH で抽出した。有機物を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を、50 - 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液の直線勾配を使用したシリカゲルで精製し、10 mg (31 %)の表題化合物を油状物として得た： $^1\text{H NMR}$ (MeOD , 400 MHz) 0.96(d, 3H, $J=6.7$), 1.03-1.16(m, 3H), 1.37-1.47(m, 3H), 1.49-1.83(m, 9H), 2.77(dd, 1H, $J_1=5.4$, $J_2=13.6$), 2.78-2.88(m, 3H), 2.94(dd, 1H, $J_1=8.1$, $J_2=13.6$), 3.17(dd, 1H, $J_1=8.7$, $J_2=17.4$), 3.37-3.46(m, 1H), 3.55-3.64(m, 1H), 4.42(dd, 1H, $J_1=8.9$, $J_2=14.7$), 4.61(dd, 1H, $J_1=3.1$, $J_2=14.7$), 5.09-5.18(m, 1H), 6.34(dd, 1H, $J_1=4.2$, $J_2=8.5$), 6.60-6.67(m, 1H), 6.69-6.75(m, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.78-7.88(m, 2H), 8.77(s, 1H); HPLC-MS、 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値465.3、実測値465.4。

【0158】

【化28】

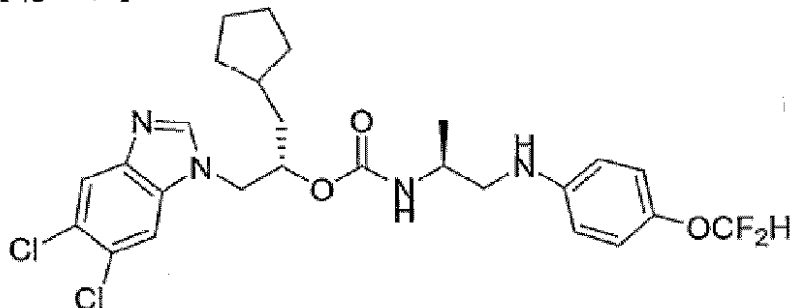


実施例7. 1-(S)-シクロペンチルメチル-2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-エチル[2-(4-ジフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-1-(S)-メチル-エチル]カルバメート。

表題化合物を、実施例6に準じた方法で製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 0.93-1.20(m, 5H), 1.36-1.60(m, 6H), 1.60-1.82(m, 3H), 2.90-3.10(m, 2H), 4.15-4.37(m, 2H), 4.47-4.62(m, 1H), 4.99-5.06(m, 0.5H), 5.13-5.21(m, 0.5H), 6.29(dd, 1H, $J_1=J_2=74.9$), 6.42-6.51(m, 3H), 6.84-6.92(m, 2H), 7.35-7.46(m, 1H); HPLC-MS、 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{NO}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$)の計算値505.2、実測値505.4。

【0159】

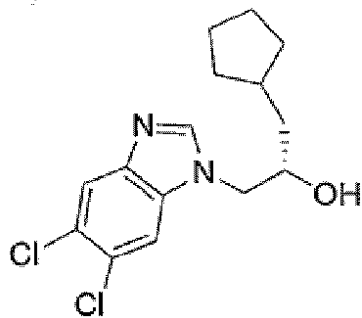
【化29】



実施例8. 1-(S)-シクロペンチルメチル-2-(5,6-ジクロロ-ベンズイミダゾール-1-イル)-エチル[2-(4-ジフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-1-(S)-メチル-エチル]カルバメート。

【0160】

【化 3 0】



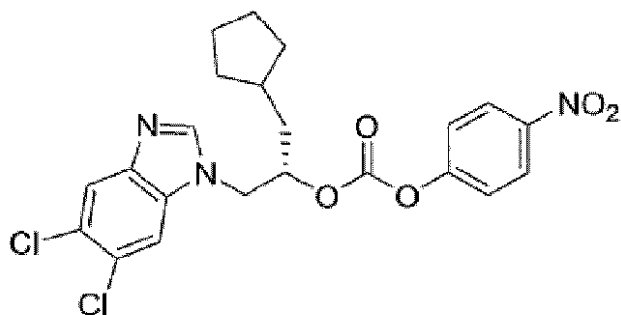
10

工程 A : (S) - 1 - シクロペンチル - 3 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - プロパン - 2 - オールの製造。2 個の大容量 (2 - 5 mL) マイクロ波リアクター試験管に (S) - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸 3 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - プロピルエステル (実施例 6、工程 A、1.88 g、4.6 mmol)、5, 6 - ジクロロベンズイミダゾール (859 mg、4.6 mmol)、 K_2CO_3 (1.27 g、9.2 mmol) および DMF (4 mL) を入れた。次いで試験管を 160 で 6 分加熱した。反応物を酢酸エチルおよび水に分配した。水性層を合計 2 回酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を除去し、得られた油状物を 0 - 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液の直線勾配を使用したシリカゲルクロマトグラフィーに付し、566 mg (40 %) の表題化合物を固体として得た：HPLC - MS、 $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O$ ($M + H^+$) の計算値 313.1、実測値 313.2。

20

【0161】

【化 3 1】



30

工程 B : 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル 4 - ニトロ - フェニルカーボネートを、実施例 1 に準じた方法で、18 % 収率で製造した。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.03-1.21(m, 2H), 1.47-1.66(m, 5H), 1.76-1.95(m, 4H), 4.26(dd, 1H, $J_1=7.8$, $J_2=15.2$), 4.34(dd, 1H, $J_1=3.7$, $J_2=15.2$), 5.04-5.12(m, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.14-8.19(m, 2H); HPLC - MS、 $C_{22}H_{21}Cl_2N_3$ ($M + H^+$) の計算値 478.1、実測値 478.2。

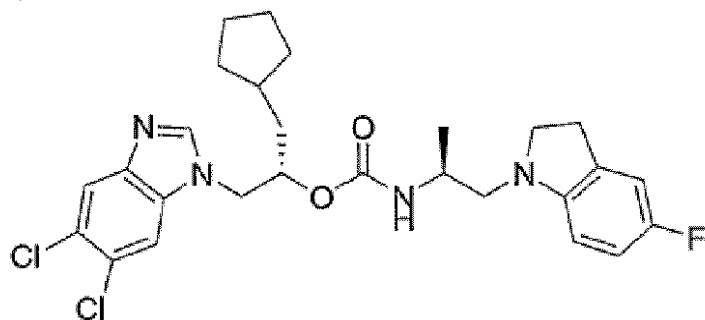
【0162】

40

工程 C : 実施例 8 の表題化合物を、実施例 1 の方法に準じて製造し、39 % 収率で生成物を得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 0.92-1.10(m, 2H), 1.08(d, 1H, $J=6.7$), 1.37-1.58(m, 6H), 1.61-1.82(m, 3H), 2.90-3.10(m, 2H), 3.70-3.82(m, 1H), 4.08(dd, 1H, $J_1=6.3$, $J_2=15.0$), 4.25(dd, 1H, $J_1=3.6$, $J_2=14.9$), 4.72(d, 1H, $J=8.1$), 4.99-5.07(m, 1H), 6.29(dd, 1H, $J_1=J_2=74.8$), 6.44-6.50(m, 2H), 6.84-6.89(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.79(s, 1H); HPLC - MS、 $C_{26}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$ ($M + H^+$) の計算値 555.2、実測値 555.3。

【0163】

【化 3 2】



10

実施例 9. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート。

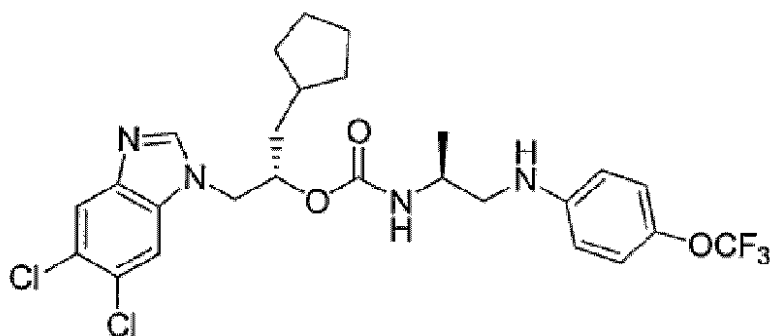
1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル 4 - ニトロ - フェニルカーボネート(実施例 8、工程 C)を、表題化合物に、実施例 1 の方法に準じて 69% 収率で変換した：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0.90-1.07(m, 2H), 1.08(d, 1H, J=6.6), 1.32-1.57(m, 6H), 1.58-1.78(m, 3H), 2.79-2.98(m, 4H), 3.21(dd, 1H, J₁=8.5, J₂=17.1), 3.30-3.79(m, 1H), 3.71-3.81(m, 1H), 4.02-4.11(m, 1H), 4.23(dd, 1H, J₁=3.8, J₂=15.0), 4.85(d, 1H, J=7.8), 4.96-5.04(m, 1H), 6.23(dd, 1H, J₁=3.9, J₂=8.3), 6.58-6.66(m, 1H), 6.68-6.73(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.74-7.79(m, 2H); HPLC - MS、C₂₇H₃₁Cl₂FN₄O₂ (M + H⁺) の計算値 533.2、実測値 533.3。

20

【0164】

実施例 10. 1 - (S) - シクロペンチルメチル - 2 - (5, 6 - ジクロロ - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - エチル[2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミノ) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート。

【化 3 3】



30

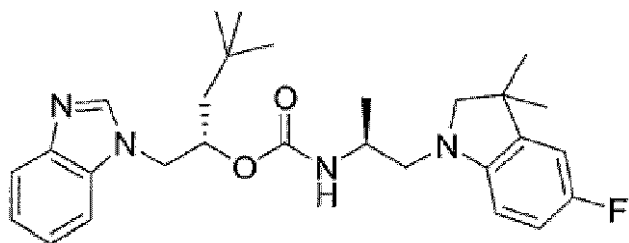
HPLC - MS、C₂₆H₂₉Cl₂FN₄O₃ (M + H⁺) の計算値 573.2、実測値 573.1。

【0165】

実施例 11. 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル - 3,3 - ジメチル) - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (S) - メチル - エチル]カルバメート。

40

【化 3 4】

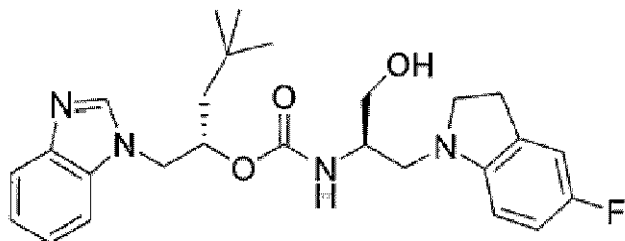


HPLC-MS、 $C_{28}H_{37}FN_4O_2$ ($M+H^+$) の計算値 481.3、実測値 481.3。

【0166】

実施例 12. 1 - (S) - (ベンズイミダゾール - 1 - イルメチル) - 3,3 - ジメチル - ブチル[2 - (5 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル) - 1 - (R) - ヒドロキシメチル - エチル]カルバメート。

【化 3 5】



1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 0.82(s, 9H), 1.42-1.56(m, 2H), 2.78-2.88(m, 2H), 2.96-3.04(m, 2H), 3.21(dd, 1H, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=17.3$ Hz), 3.34-3.42(m, 3H), 3.62-3.70(m, 1H), 4.29(dd, 1H, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=14.6$ Hz), 5.20-5.28(m, 1H), 6.38(dd, 1H, $J_1=4.2$ Hz, $J_2=8.6$ Hz), 6.60-6.67(m, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.58-7.64(m, 2H), 8.11(s, 1H); HPLC-MS、 $C_{26}H_{33}FN_4O_3$ ($M+H^+$) の計算値 469.3、実測値 469.5。

【0167】

B. カテプシン阻害活性のアッセイ

カテプシン S

カテプシン S の最適な基質である、アセチル - ヒスチジン - プロリン - バリン - リシン - アミノカルバモイルクマリンを、蛍光性ペプチド基質のコンビナトリアルライブラリーのスクリーニングから同定した (Harris, J. L., B. J. Backes, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97(14), 7754-9)。動力学測定は、30 μ l の総反応量で、384 ウェルマイクロタイタープレートで行う。最終濃度 0.3 - 3 nM (活性部位) のカテプシン S を、12 種の異なる濃度の化合物と、100 mM NaAc (pH 5.5)、1 mM EDTA、100 mM NaCl、0.01% Brij-35 含有緩衝液中、20 分、室温でインキュベートする。阻害剤非存在下のコントロール反応を 24 回繰り返して行う。反応を基質、アセチル - ヒスチジン - プロリン - バリン - リシン - アミノカルバモイルクマリンの 50 μ M の最終濃度での添加により開始させる。基質加水分解の速度を、基質の酵素によるアニリン結合の開裂に由来する、380 nm の励起波長および 450 nm の放出波長の増加のモニタリングにより測定する。化合物の見かけの阻害定数を、酵素進行曲線 (Kuzmic, P., K. C. Elrod, et al., Anal Biochem 2000, 286(1), 45-50) から測定し、次いで競合阻害剤の阻害定数の計算に使用する。

【0168】

カテプシン K

カテプシン K の最適基質である、アセチル - リシン - ヒスチジン - プロリン - リシン - アミノカルバモイルクマリンを、蛍光性ペプチド基質のコンビナトリアルライブラリーの

10

20

30

40

50

スクリーニングから同定した(Harris, J. L., B. J. Backes, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97(14), 7754-9)。動力学的測定は、30 μ l の総反応量で、384 ウェルマイクロタイタープレートで行う。最終濃度 3.5 nM (活性部位) のカテプシン K を、12 種の異なる濃度の化合物と、100 mM NaAc (pH 5.5)、1 mM EDTA、100 mM NaCl、0.01 % Brij-35 含有緩衝液中、20 分、室温でインキュベートする。阻害剤非存在下のコントロール反応を 24 回繰り返して行う。反応を基質、アセチル-リシン-ヒスチジン-プロリン-リシン-アミノカルバモイルクマリンの 40 μ M の最終濃度での添加により開始させる。基質加水分解の速度を、基質の酵素によるアニリン結合の開裂に由来する、380 nm の励起波長および 450 nm の放出波長の増加のモニタリングにより測定する。化合物の見かけの阻害定数を、酵素進行曲線(Kuzmic, P., K. C. Elrod, et al., Anal Biochem 2000, 286(1), 45-50)から測定し、次いで競合阻害剤の阻害定数の計算に使用する。

10

【0169】

カテプシン L

カテプシン L の最適基質である、アセチル-ヒスチジン-リシン-フェニルアラニン-リシン-アミノカルバモイルクマリンを、蛍光性ペプチド基質のコンビナトリアルライブラリーのスクリーニングから同定した(Harris, J. L., B. J. Backes, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97(14), 7754-9)。動力学的測定は、30 μ l の総反応量で、384 ウェルマイクロタイタープレートで行う。最終濃度 0.1 nM (活性部位) のカテプシン L を、12 種の異なる濃度の化合物と、100 mM NaAc (pH 5.5)、1 mM EDTA、100 mM NaCl、0.01 % Brij-35 含有緩衝液中、20 分、室温でインキュベートする。阻害剤非存在下のコントロール反応を 24 回繰り返して行う。反応を基質、アセチル-ヒスチジン-リシン-フェニルアラニン-リシン-アミノカルバモイルクマリンの 20 μ M の最終濃度での添加により開始させる。基質加水分解の速度を、基質の酵素によるアニリン結合の開裂に由来する、380 nm の励起波長および 450 nm の放出波長の増加のモニタリングにより測定する。化合物の見かけの阻害定数を、酵素進行曲線(Kuzmic, P., K. C. Elrod, et al., Anal Biochem 2000, 286(1), 45-50)から測定し、次いで競合阻害剤の阻害定数の計算に使用する。

20

【0170】

カテプシン B

カテプシン B の最適基質である、アセチル-ヒスチジン-プロリン-バリン-リシン-アミノカルバモイルクマリンを、蛍光性ペプチド基質のコンビナトリアルライブラリーのスクリーニングから同定した(Harris, J. L., B. J. Backes, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97(14), 7754-9)。動力学的測定は、30 μ l の総反応量で、384 ウェルマイクロタイタープレートで行う。最終濃度 1.5 nM (活性部位) のカテプシン B を、12 種の異なる濃度の化合物と、100 mM NaAc (pH 5.5)、1 mM EDTA、100 mM NaCl、0.01 % Brij-35 含有緩衝液中、20 分、室温でインキュベートする。阻害剤非存在下のコントロール反応を 24 回繰り返して行う。反応を基質、アセチル-ヒスチジン-プロリン-バリン-リシン-アミノカルバモイルクマリンの 10 μ M の最終濃度での添加により開始させる。基質加水分解の速度を、基質の酵素によるアニリン結合の開裂に由来する、380 nm の励起波長および 450 nm の放出波長の増加のモニタリングにより測定する。化合物の見かけの阻害定数を、酵素進行曲線(Kuzmic, P., K. C. Elrod, et al., Anal Biochem 2000, 286(1), 45-50)から測定し、次いで競合阻害剤の阻害定数の計算に使用する。

30

40

【0171】

本発明の化合物の好ましいカテプシン S 阻害定数は 10 μ M 未満である。本発明の化合物のより好ましい阻害定数は 1.0 μ M 未満である。本発明の化合物の最も好ましい阻害定数は 0.1 μ M 未満である。

【0172】

カテプシンイソ酵素の存在下でのカテプシン S 選択性を、本発明の化合物のカテプシン

50

イソ酵素阻害定数に対する同じ化合物のカテプシン S 阻害定数の比率から決定した。カテプシン S に選択的な好ましい本発明の化合物は、10 より大きい比率を有する。カテプシン S に選択的なより好ましい本発明の化合物は、100 より大きい比率を有する。カテプシン S に選択的な最も好ましい本発明の化合物は、1000 より大きい比率を有する。

【0173】

【表2】

表1：カテプシン S 阻害剤のアッセイデータ

実施例	K_i カテプシン S ^a	カテプシン K を超える カテプシン S への選択性 ^b	カテプシン L を超える カテプシン S への選択性 ^b	カテプシン B を超える カテプシン S への選択性 ^b
1	+	-	+	+
2	+++	++	+	+++
3	+++	+	-	+
4	+++	+	++	+++
5	++	-	++	++
6	+++	+	++	+++
7	++	+	++	++
8	++	+	++	+++
9	+++	+	+	+++
10	+++	+	+	+++
11	+++	-	++	+++
12	+++	-	++	+++

^a 式 I の化合物のカテプシン S 阻害定数：+、 $< 10 \mu M$ ；++、 $< 1.0 \mu M$ ；+++、 $< 0.1 \mu M$ 。

^b 他のカテプシンを超えているカテプシン S に対する式 I の化合物の選択性：+、 > 10 ；++、 > 100 ；+++、 > 1000 。

【0174】

前記で本発明は、理解を明白にするために説明および例示の方法で幾分詳細に記載しているが、一定の変化および修飾を添付の特許請求の範囲の範囲内で行い得ることは明白であろう。加えて、本明細書に記載した各引用文献はその全体を、個々に各引用文献が引用により包含されたのと同程度に本明細書に包含する。

【図面の簡単な説明】

【0175】

【図1】図1はMHC II抗原提示を記載する。

【 図 1 】

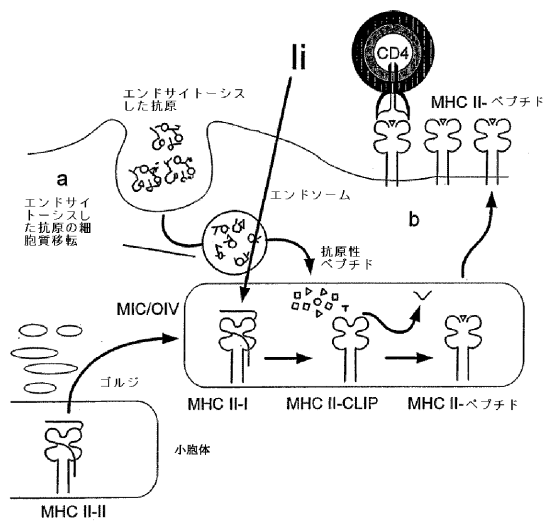


FIG. 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/27316
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 235/08, C07D231/12, C07D 413/12 US CL : 548/310.4, 376.1; 544/111 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 548/310.4, 376.1; 544/111 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) STN (CAPLUS Online, Registry Online, East)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/0127426 A1 (GRAUPE et al) 1 July 2004.	PA
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 10 June 2005 (10.06.2005)		Date of mailing of the international search report 24 JUN 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300		Authorized officer Nyeemah A. Grazier <i>Julia Jackson</i> Telephone No. (571) 272-8781

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/27316

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-10 and 12-21
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See continuation Sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	

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

(72)発明者 フィリップ・ビー・アルパー

アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州ポーウェイ、ペッパー・ツリー・レイン 1 2 1 4 8 番

(72)発明者 ドナルド・エス・カラニユースキー

アメリカ合衆国 9 2 0 2 9 カリフォルニア州エスコンディッド、コンティネンタル・レイン 1 7 9 7 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC26 DD06 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC39 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04
 NA14 ZA02 ZA16 ZA59 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11
 ZB13 ZB15 ZC20 ZC35
 4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB16 GB24