

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6599976号
(P6599976)

(45) 発行日 令和1年10月30日 (2019. 10. 30)

(24) 登録日 令和1年10月11日 (2019. 10. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/22 (2006. 01)

C O 7 D 239/22 C S P

C O 7 D 401/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/10

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

請求項の数 13 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-505221 (P2017-505221)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月30日 (2015. 7. 30)
 (65) 公表番号 特表2017-522348 (P2017-522348A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/067504
 (87) 国際公開番号 W02016/016366
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)
 審査請求日 平成30年7月30日 (2018. 7. 30)
 (31) 優先権主張番号 14179289.5
 (32) 優先日 平成26年7月31日 (2014. 7. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

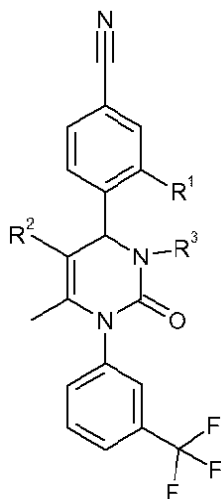
(54) 【発明の名称】 置換ジヒドロピリミジノン及び好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



1

の化合物又はその医薬上許される塩：

10

20

[式中、

R^1 は

-CO- $R^{1.1}$ 、-CONH- $R^{1.2}$ 、 $R^{1.10}$ 、
 -CO-NH₂、-COOH、-CON(CH₃)₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN、
 -CONH-C₁₋₃-アルキル、-CONH-CH₂- $R^{1.7}$ 、-CONH-CH₂CH₂- $R^{1.3}$ 、
 -CONH-CH₂CH₂CH₂- $R^{1.5}$ 、
 -CONH-CH(CH₃) $R^{1.9}$ 、-CON(CH₃)-CH₂- $R^{1.6}$ 、-CON(CH₃)-CH₂CH₂- $R^{1.4}$ 及び
 -CON(CH₃)-CH₂CH₂CH₂- $R^{1.8}$

からなる群から選ばれ、

$R^{1.1}$ は N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員複素環又は 5 ~ 10 員 N 含有ヘテロアリール環を表し、環のそれぞれが ホルホルニル、-NHC OCH₃、N(CH₃)COCH₃、-COCH₃、-OH、-NH₂、-N(CH₃)₂ 及び C₁₋₃ アルキル -N(CH₃)₂、シクロプロピル並びに -CH(CH₃)₂ の中から独立に選ばれた基で置換されていてもよく、

前記 4 ~ 10 員複素環 (N 原子を含む場合) 及び前記 5 ~ 10 員 N 含有ヘテロアリール環の各環の N 原子は -CO- に結合されており、

$R^{1.2}$ は C₃₋₆-シクロアルキル又は

N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 10 員複素環 (環のそれぞれが 1 個又は 2 個の C₁₋₃ アルキル、-NH₂、-OH、-CN 又は =O で置換されていてもよい)

を表し、

$R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{1.5}$ は互いに独立にホルホルニル、F、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH₃、-OH 及び CH₃ からなる群から選ばれ、

$R^{1.6}$ 、 $R^{1.7}$ は互いに独立に -CO-ホルホルニル、-C(CH₃)₂CN、-C(CH₃)₂-OH、-CF₃、-CN、CHF₂ 及び -CH CH の中から選ばれた基、又は

N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員芳香族環又は 5 ~ 10 員ヘテロアリール環 (環のそれぞれが C₁₋₃ アルキル又は CN で置換されていてもよい)

を表し、

$R^{1.8}$ は -OCH₃ を表し、

$R^{1.9}$ はフラニルを表し、

$R^{1.10}$ は N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員複素環 又は 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を表し、環のそれぞれが $R^{1.11}$ 及び $R^{1.12}$ で置換されており、

$R^{1.11}$ 、 $R^{1.12}$ は独立に水素、=O、C₁₋₄-アルキル、-COO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₃-シクロアルキル、OH、-O-C₁₋₃-アルキル、-O-C₁₋₃-シクロアルキル、-CN、ハロゲン、-CO-C₁₋₃-アルキル、-CO-C₁₋₃-シクロアルキル及び -N(CH₃)₂ の中から選ばれ、

R^2 は -COCH₃ 及び -COOCH₂CH₃ からなる群から選ばれ、

R^3 は H、 $R^{3.1}$ 、 $R^{3.1}$ -CO-、 $R^{3.1}$ -O-CO-、 $R^{3.1}$ SO₂- 及び $R^{3.1}$ $R^{3.2}$ N-CO- からなる群から選ばれ、

$R^{3.1}$ は H、-C₁₋₄ アルキル、-C₃₋₆ シクロアルキル、-C₁₋₄-ハロアルキル及び -C₃₋₆-ハロシクロアルキルからなる群から選ばれ、それぞれが OH、CN 及び NH₂ からなる群から独立に選ばれた 1 個の置換基で置換されていてもよく、

$R^{3.2}$ は H 及び Me からなる群から選ばれる]。

【請求項 2】

R^1 が

-CO- $R^{1.1}$ 、-CONH- $R^{1.2}$ 、
 -CONH₂、-COOH、-COOCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN、
 -CONH-C₁₋₂-アルキル、-CONH-CH₂- $R^{1.7}$ 、-CONH-CH₂CH₂- $R^{1.3}$ 、
 -CONH-CH₂CH₂CH₂- $R^{1.5}$ 、
 -CONH-CH(CH₃) $R^{1.9}$ 、-CON(CH₃)-CH₂- $R^{1.6}$ 、-CON(CH₃)-CH₂CH₂- $R^{1.4}$ 及び

$-\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{1.8}$

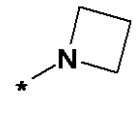
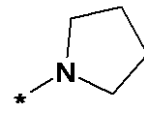
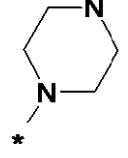
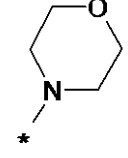
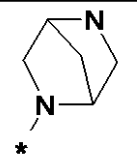
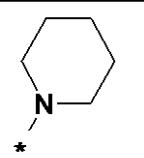
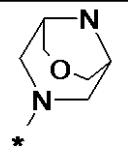
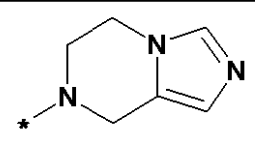
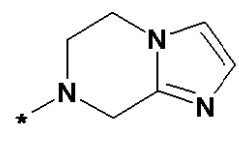
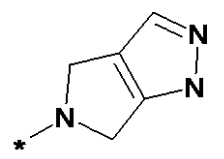
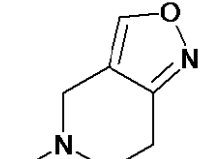
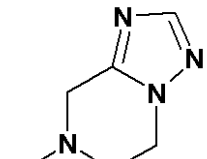
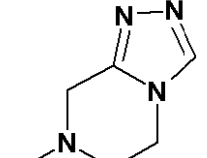
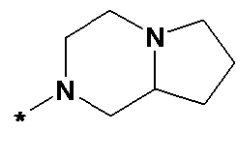
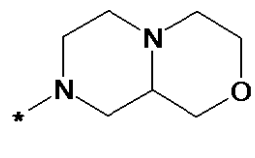
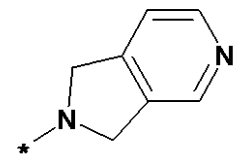
からなる群から選ばれ、

$\text{R}^{1.1}$ が

式a.1 ~ a.16からなる群から選ばれ、


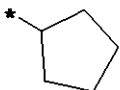

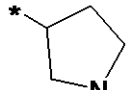
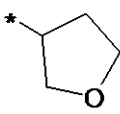
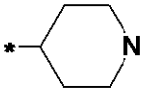
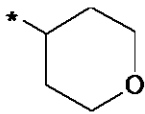
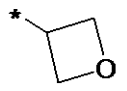
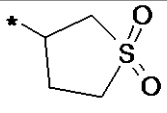
それぞれが $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-2} -アルキル、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロプロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、モルホリン、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 及び $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-\text{CH}_3$ の中から選ばれた基で置換されていてもよく、

【化2】

 a.1	 a.2	 a.3	 a.4	10
 a.5	 a.6	 a.7	 a.8	
 a.9	 a.10	 a.11	 a.12	20
 a.13	 a.14	 a.15	 a.16	30

$\text{R}^{1.2}$ が式b.1 ~ b.9 からなる群から選ばれ、それぞれが $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ の中から選ばれた基で置換されていてもよく、

【化 3】

 b.1	 b.2	 b.3	 b.4
 b.5	 b.6	 b.7	 b.8
 b.9			

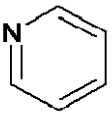
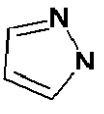
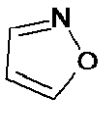
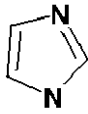
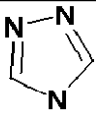
$R^{1 \cdot 3}$ が $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 F 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{OCH}_3$ からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 4}$ が $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 及び $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 5}$ が OH 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及び $-\text{OCH}_3$ からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 6}$ が式c.1 ~ c.5 からなる群から選ばれ、それぞれが CH_3 で置換されていてもよく、

【化 4】











 c.1	 c.2	 c.3	 c.4
 c.5			

$R^{1 \cdot 7}$ が $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ 、

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 及び $-\text{CH}=\text{CH}$ からなる群から選ばれ、又は

$R^{1 \cdot 7}$ が式d.1 ~ d.10からなる群から選ばれ、それぞれが $-\text{CH}_3$ もしくは $-\text{CN}$ で置換されていてもよく、

【化 5】

 d.1	 d.2	 d.3	 d.4
 d.5	 d.6	 d.7	 d.8
 d.9	 d.10		

$R^{1 \cdot 8}$ が $-\text{OCH}_3$ を表し、

$R^{1 \cdot 9}$ が式d.1の基を表し、

R^2 が $-\text{COCH}_3$ 及び $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ からなる群から選ばれ、













R^3 が H 又はメチルである、請求項 1 記載の式 1 の化合物又はその医薬上許される塩。

【請求項 3】

R^1 が $R^{1.10}$ であり、

$R^{1.10}$ が式 a.1 ~ a.12 からなる群から選ばれ、環のそれぞれが $R^{1.11}$ 及び $R^{1.12}$ で置換されており、

【化 6】

 a.1	 a.2	 a.3	 a.4
 a.5	 a.6	 a.7	 a.8
 a.9	 a.10	 a.11	 a.12

10

$R^{1.11}$ 、 $R^{1.12}$ が独立に水素、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{COO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ の中から選ばれ、

20

R^3 が H 又はメチルである、請求項 1 記載の式 1 の化合物又はその医薬上許される塩。

【請求項 4】

R^1 が

$-\text{CONH}-R^{1.2}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-2}$ -アルキル、

$-\text{CONH}-\text{CH}_2-R^{1.7}$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1.3}$ 、 $-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1.5}$ 及び

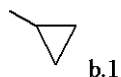
$-\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1.4}$

からなる群から選ばれ、

$R^{1.2}$ が式 b.1 からなる群から選ばれ、それぞれが $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 CN 、 CH_3 及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ の中から選ばれた基で置換されていてもよく、

【化 7】

30



$R^{1.3}$ が $-\text{NH}_2$ 、F 及び $-\text{NHCH}_3$ からなる群から選ばれ、

$R^{1.4}$ が $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ を表し、

$R^{1.5}$ が OH を表し、

$R^{1.7}$ が $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$ 及び $-\text{CH}-\text{CH}$ からなる群から選ばれる、請求項 1 又は 2 記載の式 1 の化合物又はその医薬上許される塩。

40

【請求項 5】

R^2 が $-\text{COCH}_3$ を表す、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の式 1 の化合物。

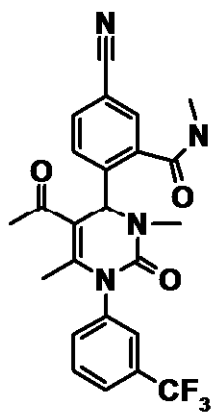
【請求項 6】

R^2 が $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ を表す、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の式 1 の化合物。

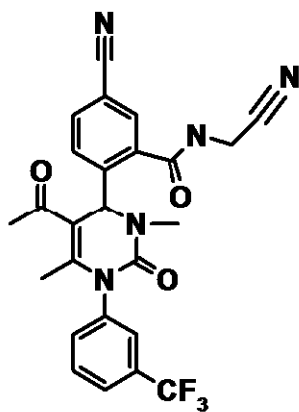
【請求項 7】

化合物 1.a ~ 1.h

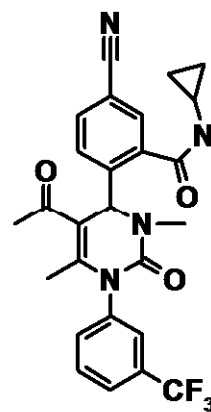
【化 8】



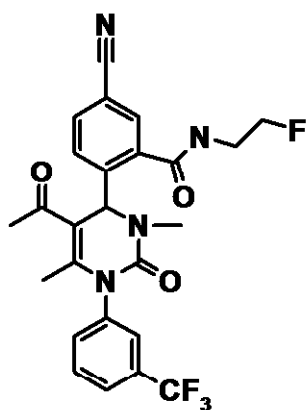
1.a



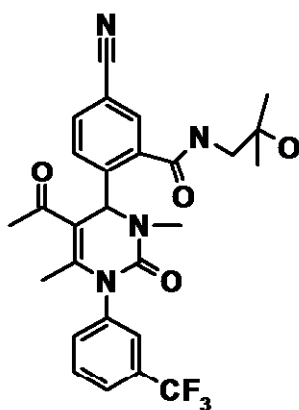
1.b



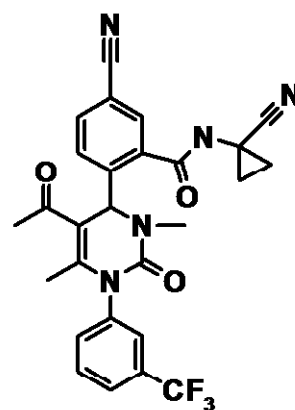
1.c



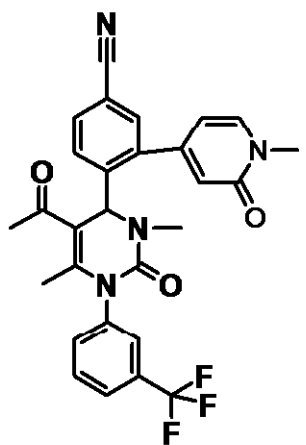
1.d



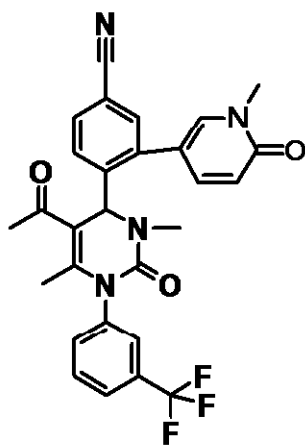
1.e



1.f



1.g



1.h

からなる群から選ばれた、請求項 1 記載の式 1 の化合物又はその医薬上許される塩。

【請求項 8】

式 1 の配置が式 1'

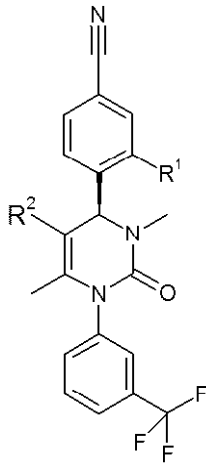
10

20

30

40

【化 9】



1'

である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の式 1 の化合物又はその医薬上許される塩。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の式 1 の化合物またはその医薬上許される塩を含む医薬組成物。

【請求項 10】

喘息、アレルギー性疾患、胃腸の炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、慢性関節リウマチ、好中球性疾患、脾のう胞性線維症(CF)、非脾のう胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張、ANCA関連脈管炎、肺癌、非脾のう胞性線維症気管支拡張、気腫、慢性気管支炎、急性肺障害 (ALI)、急性呼吸困難症候群(ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧 (PAH) 及びアルファ-1-アンチトリプシン欠乏 (AATD)、肥満、肥満関連炎症、インスリン耐性、糖尿病、脂肪肝または肝臓脂肪症の治療のための、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

トラウマ脳障害、腹部大動脈瘤または移植片対宿主疾患(GvHD)の治療のための、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

治療又は予防有効量の請求項 1 から 8 のいずれかに記載の式 1 の化合物またはその医薬上許される塩を含む、好中球エラスターゼ阻害薬が治療上の利益を有する疾患の治療又は予防のための医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の式 1 の化合物またはその医薬上許される塩に加えて、ベータミメチックス、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH2 阻害薬、5-LO阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニスト及びSYK-阻害薬からなる群から選ばれた医薬的に活性な化合物、又は 2 種又は 3 種の前記活性化合物の組み合わせを含むことを特徴とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は式 1 の置換ジヒドロピリミジノン

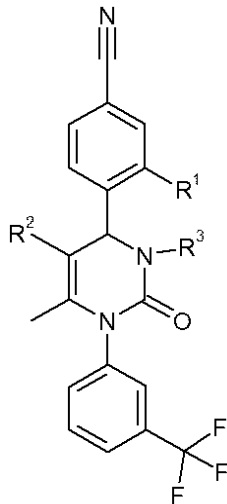
10

20

30

40

【化 1】



1

【 0 0 0 2 】

及び好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、並びに肺疾患、胃腸疾患及び尿生殖器疾患、皮膚及び眼の炎症性疾患及びその他の自己免疫疾患及びアレルギー性疾患、同種異系移植片拒絶、及び癌疾患の治療及び／又は予防のための薬剤としてのそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

下記の文献は単環式ジヒドロ - ピリミジノンコアを有する好中球エラスターゼ阻害薬を記載している：GB2392910、WO04024700、WO05082864、WO05082863、DE102006031314、US100010024、WO10115548、WO09080199、DE102007061766、WO06136857、WO06082412、WO12002502。

下記の文献は二環式テトラヒドロピロロピリミジンジオンコアを有する好中球エラスターゼ阻害薬を記載している：WO07129060、WO08135537、US090093477、WO09013444、WO09060206、WO09060203、WO09060158、US110034433。

下記の文献は本明細書に先に挙げられたもの以外のコア構造を有する好中球エラスターゼ阻害薬を記載している：WO04020412、WO04020410、WO03053930、WO10078953、WO09135599、DE102009004197、WO111110858、WO111110859、WO09060158、WO09037413、WO04024701、US130065913、WO13018804、WO12002502、WO2014029831、WO2014029832及びWO2014029830。

好中球エラスターゼの種々の阻害薬についての総説につき、P.Sjo (Future Med.Chem.2012, 4, 651-660)を参照のこと。

好中球エラスターゼ(NE)は29 kDaのセリンプロテアーゼである。それは骨髄前駆体細胞中で発現され、末梢血顆粒細胞の顆粒中で高濃度で貯蔵され、それは細胞活性化後に放出される。NEの基質に細胞外マトリックスの主要な要素：エラスチン、フィブロンネクチン、ラミニン、コラーゲン及びプロテオグリカンが属する。好中球エラスターゼ活性はECM分解をもたらし、単球細胞及び血管平滑筋細胞の移動及び走化性を増大し、凝固経路及び線維素溶解経路の成分(PAI-1及びTFPI)に直接影響する。好中球エラスターゼの増大された活性は幾つかの器官の慢性炎症性疾患及び線維症と関連している。抗炎症治療薬としての好中球エラスターゼ阻害薬の潜在性がP.A.HenriksenによりCurrent Opinion in Hematology 2014, 21, 23-28に概説されていた。それ故、好中球エラスターゼの阻害薬はCOPD、特発性肺線維症及びその他の線維症、癌、急性肺障害、急性呼吸困難症候群、気管支拡張、脾のう胞性線維症、アルファ1 - アンチトリプシン欠乏等のような異なる疾患の治療に重要な役割を有するであろう。

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの医薬有効性に基づいて、治療上、即ち、好中球エラスターゼの増大された活性により生じられる病態生理学的プロセス治療のために使用し得る新規化合物を調製することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

驚くことに、本発明の化合物は本発明の指示に鑑みて有利である下記の性質を有することがわかった。

生理学上許される塩を含む、本発明の化合物は、好中球エラスターゼの阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイで、半数阻害濃度(IC_{50})により測定して、有利な阻害効力を示す。

10

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、好中球セリンプロテアーゼプロテイナーゼ3の阻害薬として更に有効であり、酵素阻害アッセイで、半数阻害濃度(IC_{50})により測定して、有利な阻害効力を示す。第二の好中球セリンプロテアーゼについてのこの阻害活性は薬理学的効力に有益であり得る。

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、例えば、T.Stevens ら著J.Pharm.Exp.Ther.2011, 339, 313-320 に記載されたような、血漿又は全血アッセイで、半数有効濃度(EC_{50})により測定して、有利な疎外効力を示す。

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、例えば、Tremblayら著Chest 2002, 121, 582-588又はT.Stevens ら著J.Pharm.Exp.Ther.2011, 339, 313-320 に記載されたようなマウス又はヒトにおけるヒト好中球エラスターゼ誘発肺障害のモデルで、半最大有効濃度(ED_{50})により測定して、有利なin vivo 効力を示す。

20

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di 著 Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年, 29章及びその中の文献に記載されたような代謝安定性についてのin vitroミクロソームアッセイで有利な代謝安定性を示す。

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di 著 Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年, 29章及びその中の文献に記載されたような代謝安定性についてのin vitro肝細胞アッセイで有利な代謝安定性を示す。

30

【0006】

in vitro試験システムにおける改良された代謝安定性は低減されたin vivo クリアランス(CL)と言い換えると予想される。何とならば、肝臓中の代謝変換が低減されるからである。薬物動態学的式 $CL/F_{oral} = \text{用量} / AUC$ (F_{oral} : 経口生物利用、AUC: 曲線の下面積)に基づいて、低減されたin vivo クリアランスは薬物の一層高い用量基準化全身暴露 (AUC)をもたらすと予想される。

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di著Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年、26章及びその中の文献に記載されたような透過性についてのin vitro Caco-2 細胞層方法で有利な透過性を示す。経口薬物について、改良された透過性は腸道中で吸収される薬物の一層高い分率と言い換えると予想され、こうして一層高い用量基準化全身暴露 (AUC)をもたらす。

40

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di著Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年、26章及び27章並びにその中の文献に記載されたようなin vitro Caco-2 又はMDCK細胞層方法で有利な、即ち、低い外向きフラックス比(内向きフラックス方向の透過性により割られた外向きフラックス方向の透過性)を示す。経口薬物について、改良された、即ち、低減された外向きフラックス比は腸道中で吸収される薬物の一層高い分率と言い換えると予想され、こうして一層高い用量基準化全身暴露 (AUC)をもたらす。

50

C)をもたらす。

【0007】

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di著Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年、25章及びその中の文献に記載されたような動的又は熱力学的溶解性方法で有利な水溶性を示す。経口薬物について、改良された水溶性は腸道中で吸収される薬物の一層高い分率と言い換えると予想され、一層高い用量基準化全身暴露 (AUC) 及び/又は経口生物利用能 (F_{oral}) 及び/又は投与後のピーク血漿濃度 (C_{max}) をもたらす。更に、改良された水溶性は開発チャレンジ、例えば、高価な製剤、増大された開発時間、高い薬物負担を低減すると予想される。

10

比較的高い用量基準化全身暴露 (AUC) は幾つかの方法で有利であり得る：(1) 或る全身暴露 (AUC) が効力について達成される必要がある場合、薬物が一層低い量で投与し得る。一層低い用量は一層少ない副作用を生じて患者について一層低い薬物負担 (親薬物及びその代謝産物)、及び薬物製品についての一層低い製造コストの利点を有する。(2) 比較的高い用量基準化全身暴露 (AUC) は同じ用量が適用される場合に薬物の増大された効力又は作用の延長された期間をもたらし得る。

【0008】

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、有利な代謝安定性、有利な透過性及び有利な水溶性を示す。従って、本発明の幾つかの化合物は経口投薬後に有利な薬物動態学的(PK)性質、特に有利な全身暴露 (曲線の下面積、AUC) を示すと予想され、こうして、有利なin vivo 効力をもたらす。

20

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、有利な薬物動態学的(PK)性質を示す。PK性質は予備臨床動物種、例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、モルモット、ミニピッグ、シノモルグスサル、アカゲザルで測定し得る。化合物のPK性質は、例えば、下記のパラメーターにより測定し得る：平均滞留時間 (MRT)、排除半減期 ($t_{1/2}$)、分布の容積 (V_D)、曲線下の面積 (AUC)、クリアランス (CL) 及び経口投与後の生物利用能 (F_{oral})、投与後のピーク血漿濃度 (C_{max})、 C_{max} に達する時間 (T_{max})。

本発明の幾つかの化合物及びこれらの代謝産物はBenigni ら著Chem.Rev.2011, 11, 2507-2536に記載されたような突然変異誘発性及び発癌性についての構造上の警告を生じるヒドラジン下位構造を含まない。こうして、本発明の化合物は低減された遺伝子傷害潜在性の利点を有し得る。

30

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di著Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年、32章及びその中の文献に記載されたようなCYP イソ酵素阻害についての相当するin vitroアッセイでシトクロムP450 (CYP) イソ酵素の有利な疎外を示す。CYP イソ酵素の低減された阻害は同時投与される薬物の通常の代謝挙動又は薬物動態学的挙動との一種の薬物の干渉である望ましくない薬物間相互作用についての低減されたりリスクと言い換えると予想される。

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、有利な、即ち、低いCYP 誘発潜在性を示す。シトクロムP450 (CYP) 誘発は多剤投薬 (これは同時投与される薬物との薬物動態学的薬物間相互作用をもたらし得る) 後に薬物分子の薬物動態学に影響し得る。CYP 誘発は誘導化合物 (例えば、自己誘導) の低減された暴露又は誘導酵素により代謝される同時投与された化合物の低減された暴露をもたらし得る。CYP 誘導はまた薬物の代謝の増大をもたらすことができ、薬物学的 (活性代謝産物) 結果及び毒物学的 (毒性代謝産物) 結果の変化を生じる。薬物が酵素誘導を生じる主たるメカニズムは遺伝子転写の活性化による。薬物代謝酵素CYP3A4及びトランスポーターの転写の活性化に最も普通に関係する核受容体はプレグナンX受容体 (PXR) である。

40

生理学上許される塩を含む、本発明の幾つかの化合物は、E.Kerns & L.Di著Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 第1編, 2008年、34章及びその中に引用された文献に記載されたよう

50

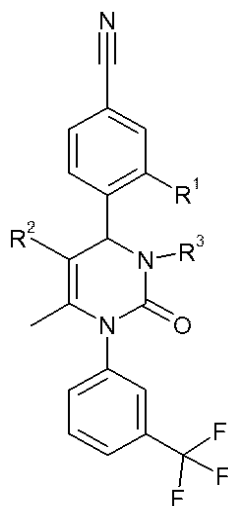
なパッチクランプアッセイでhERGチャンネルの有利な、即ち、低い阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

1. 式1の化合物又はこれらの光学異性体及び幾何異性体、溶媒和物、水和物又は塩、好ましくは医薬上許される塩

【化2】



10

20

1

【0010】

式中、

R¹は

-CO-R¹·¹、-CONH-R¹·²、R¹·¹⁰、

-CO-NH₂、-COOH、-CON(CH₃)₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN、

-CONH-C₁-₃-アルキル、-CONH-CH₂-R¹·⁷、-CONH-CH₂CH₂-R¹·³、

-CONH-CH₂CH₂CH₂-R¹·⁵、

-CONH-CH(CH₃)-R¹·⁹、-CON(CH₃)-CH₂-R¹·⁶、-CON(CH₃)-CH₂CH₂-R¹·⁴ 及び

-CON(CH₃)-CH₂CH₂CH₂-R¹·⁸

30

からなる群から選ばれ、

R¹·¹はN、O及びSの中から独立に選ばれた1個～4個のヘテロ原子を含む、4～10員複素環又は5～10員N含有ヘテロアリール環を表し、環のそれぞれは必要によりホルニル、-NHCOCH₃、N(CH₃)COCH₃、-COCH₃、-OH、-NH₂、-N(CH₃)₂及びC₁-₃アルキル、-N(CH₃)₂、シクロプロピル及び-CH(CH₃)₂の中から独立に選ばれた基で置換されていてもよく、

それぞれの環のN原子はコア構造に結合されており、

R¹·²はC₃-₆-シクロアルキル又は

N、O及びSの中から独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む4～10員複素環（環のそれぞれが必要により1個又は2個のC₁-₃アルキル、-NH₂、-OH、-CN又は=Oで置換されていてもよい）

40

を表し、

R¹·³、R¹·⁴、R¹·⁵は互いに独立にホルニル、F、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH₃、-OH及びCH₃からなる群から選ばれ、

R¹·⁶、R¹·⁷は互いに独立に-CO-ホルニル、-C(CH₃)₂CN、-C(CH₃)₂-OH、-CF₃、-CN、CHF₂及び-CH=CHの中から選ばれた基或いは

N、O及びSの中から独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む、4～10員芳香族環又は5～10員ヘテロアリール環（環のそれぞれが必要によりC₁-₃アルキル又はCNで置換されていてもよい）

を表し、

50

【 0 0 1 1 】

$R^{1 \cdot 8}$ は $-\text{OCH}_3$ を表し、

$R^{1 \cdot 9}$ はフラニルを表し、

$R^{1 \cdot 10}$ はN、O及びSの中から独立に選ばれた1～4個のヘテロ原子を含む、4～10員複素環又は5～10員ヘテロアリアル環を表し、環のそれぞれが $R^{1 \cdot 11}$ 及び $R^{1 \cdot 12}$ で置換されており、

$R^{1 \cdot 11}$ 、 $R^{1 \cdot 12}$ は独立に水素、 $=\text{O}$ 、

C_{1-4} -アルキル、及び $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-3} -シクロアルキル、 OH 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -シクロアルキル、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -シクロアルキル及び $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ の中から選ばれ、

R^2 は $-\text{COCH}_3$ 及び $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ からなる群から選ばれ、

R^3 はH、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 1}-\text{CO}-$ 、 $R^{3 \cdot 1}-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $R^{3 \cdot 1}\text{SO}_2-$ 及び $R^{3 \cdot 1}R^{3 \cdot 2}\text{N}-\text{CO}-$ からなる群から選ばれ、

$R^{3 \cdot 1}$ はH、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ -ハロアルキル及び $-\text{C}_{3-6}$ -ハロシクロアルキルからなる群から選ばれ、それぞれが必要によりOH、CN及び NH_2 からなる群から独立に選ばれた1個の置換基で置換されていてもよく、

$R^{3 \cdot 2}$ はH及びMeからなる群から選ばれる。

【 0 0 1 2 】

使用された用語及び定義

本明細書に特に定義されない用語は開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられる意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書に使用される下記の用語は、その逆に明記されない限り、示される意味を有し、下記の通例に従われる。

以下に定義される基又は部分中で、炭素原子の数が基に先行してしばしば明記され、例えば、 C_{1-6} -アルキルは1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

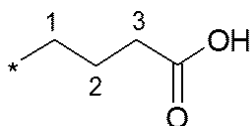
一般に、 HO 、 H_2N 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 NC (シアノ)、 HOOC 、 F_3C 等のような単一の基において、当業者は基それ自体の自由原子価から分子への一つ以上の基結合位置を知ることができる。二つ以上のサブグループを含む組み合わせられた基について、最初に挙げられたサブグループ又は最後に挙げられた基は、自由原子価が示される場合に基結合位置であり、例えば、置換基“アリアル- C_{1-3} -アルキル-”は C_{1-3} -アルキル-基(これはコアー又はその置換基が結合されている基に結合されている)に結合されているアリアル基を意味する

本発明の化合物が化学名の形態で、また式として示されている場合、不一致の場合には式が優先すべきである。アスタリスク又は破線が定義されたコアー分子に連結されている結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。

例えば、“3-カルボキシプロピル-基”という用語は下記の置換基を表す。

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



【 0 0 1 4 】

式中、カルボキシ基はプロピル基の3番目の炭素原子に結合されている。“1-メチルプロピル-”、“2,2-ジメチルプロピル-”又は“シクロプロピルメチル-”基という用語は下記の基を表す。

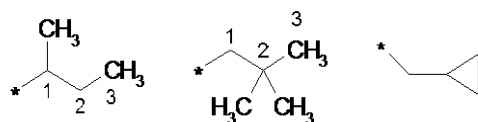
10

20

30

40

【化 4】



【0015】

アスタリスクが定義されたコア分子に連結されている結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。

下記の用語の多くが式又は基の定義に繰り返して使用されてもよく、それぞれの場合に、互いに独立に、先に示された意味の一つを有する。

本明細書に使用される“置換され”という用語は、指定された原子にあるいずれか一つ以上の水素が示された基からの選択で置換されていることを意味し、但し、指定された原子の通常の原子価が超えられないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

【0016】

本明細書に使用される“予防”又は“予防措置”という表現は前記症状を発生するリスクが、特に前記症状についての上昇されたリスク又は相当する病歴、例えば、代謝障害、例えば、糖尿病もしくは肥満又は本明細書に挙げられた別の障害を発生する上昇されたリスクを有する患者で軽減されるという意味で同義語と理解されるべきである。こうして、本明細書に使用される“疾患の予防”という表現は疾患の臨床的発生の前に疾患を発生するリスクのある個体の管理及びケアを意味する。予防の目的は疾患、症状又は障害の発生と闘うことであり、症候又は合併症の発生を予防又は遅延し、かつ関連疾患、症状又は障害の発生を予防又は遅延するための活性化合物の投与を含む。前記予防措置の成功は予防措置しない同等の患者集団と較べてこの症状のリスクのある患者集団内の前記症状の低下された発生率により統計上反映される。

“治療”という表現は特別な指示の症候を軽減するための対症治療又は症状及びその重度に応じて、症状を反転もしくは部分反転し、もしくは指示の進行を遅延するための原因治療（これが可能であり得る限り）を含む、顕在、急性又は慢性の形態の前記症状の一つ以上を既に発生した患者の治療措置を意味する。こうして、本明細書に使用される“疾患の治療”という表現は疾患、症状又は障害を発生した患者の管理及びケアを意味する。治療の目的は疾患、症状又は障害と闘うことである。治療は疾患、症状又は障害を排除又はコントロールするためだけでなく、疾患、症状又は障害と関連する症候又は合併症を軽減するための活性化合物の投与を含む。

特に示されない限り、明細書及び特許請求の範囲中で、所定の化学式又は名称は互変異性体及び全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z 異性体等）並びにこれらのラセミ体だけでなく、別々の鏡像体の異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は以上の形態のいずれかの混合物（このような異性体及び鏡像体が存在する場合）だけでなく、これらの医薬上許される塩を含む、塩並びにこれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物又はその化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を含むべきである。

【0017】

特別な異性体が特別に示されない限り、本発明の化合物の全ての異性体形態（特に全ての立体異性体形態、例えば、全てのキラル形態、鏡像体形態、ジアステレオマー形態及びラセミ形態）が本発明により意図される。明らかに、薬理学上一層強力かつ／又は一層効力のある異性体が好ましい。

本発明の化合物は少なくとも1個の不斉置換炭素原子を含み、それ故、純粋な鏡像体又は両方の鏡像体のラセミもしくは非ラセミ混合物として単離し得ることが認められるであろう。本発明の化合物の幾つかは一つより多い立体中心、即ち、一つより多い不斉置換炭素原子もしくは硫黄原子を含み、それ故、純粋なジアステレオマー又は光学活性形態もし

10

20

30

40

50

くはラセミ形態の両方の、ジアステレオマー混合物として単離し得ることが認められるであろう。

本発明は全ての考えられる立体異性体、特に、例えば、実質的に純粋な形態、ラセミ形態を含む、濃縮形態（例えば、ありとあらゆるその他の望ましくない鏡像体及び／又はジアステレオマーを実質的に含まず、かつ／又はいかなる混合比でも含まない）のジアステレオマー及び鏡像体だけでなく、これらの塩を意図している。

一般に、実質的に純粋な立体異性体は当業者に知られている合成原理に従って、例えば、相当する混合物の分離、立体化学的に純粋な出発物質の使用及び／又は立体選択的合成により得られる。光学活性形態を、例えば、ラセミ形態の分割又は、例えば、光学活性出発物質から開始する合成及び／又はキラル試薬の使用により調製する方法が当業界で知られている。

10

【0018】

本発明の鏡像体上純粋な化合物又は中間体は不斉合成により、例えば、適当なジアステレオマー化合物又は中間体（これらは既知の方法（例えば、クロマトグラフィー分離又は結晶化）及び／又はキラル試薬、例えば、キラル出発物質、キラル触媒又はキラル助剤の使用により分離し得る）の調製及びその後の分離により調製されてもよい。

更に、鏡像体上純粋な化合物を相当するラセミ混合物から、例えば、キラル静止相による相当するラセミ化合物のクロマトグラフィー分離；又は、例えば、光学活性酸又は塩基とのラセミ化合物のジアステレオマー塩生成、続いて塩の分割及び塩からの所望の化合物の放出による適当な分割剤を使用するラセミ混合物の分割；又は光学活性キラル補助試薬による相当する化合物の誘導体化、続いてジアステレオマー分離及びキラル補助基の除去；又はラセミ体の動的分割（例えば、酵素分割）；好適な条件下の鏡像の結晶の団塊からのエナンチオ選択的結晶化；又は光学活性キラル助剤の存在下の好適な溶媒からの（分別）結晶化により調製する方法が当業者に知られている。

20

ハロゲンという用語は一般にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。

本明細書に使用される“プロドラッグ”という用語は(i) 代謝プロセス後に生体内でそれを使用し得る形態又は活性形態に変換してその作用を与える薬物の不活性形態、又は(i) それ自体で活性ではないが、薬理学上活性な代謝産物を生じる物質（即ち、不活性前駆体）を表す。

【0019】

30

“プロドラッグ”又は“プロドラッグ誘導体”という用語はその薬理学的作用を示す前に少なくとも或る生物変換を受ける親化合物又は活性薬物物質の共有結合された誘導体、キャリアー又は前駆体を意味する。このようなプロドラッグは代謝により開裂し得る基又はそれ以外の変換可能な基を有し、例えば、血液中の加水分解又はチオエーテル基の場合のような酸化による活性化により生体内で迅速に変換されて親化合物を生じる。最も普通のプロドラッグとして、親化合物のエステル及びアミド類似体が挙げられる。プロドラッグは改良された化学安定性、改良された患者許容性及びコンプライアンス、改良された生物利用能、作用の延長された期間、改良された器官選択性、改良された製剤化（例えば、増大された水溶性）、及び／又は減少された副作用（例えば、毒性）の目的で製剤化される。一般に、プロドラッグ自体は弱い活性を有し、又は生物学的活性を有さず、しかも通常の条件下で安定である。プロドラッグは当業界で知られている方法、例えば、“薬物設計及び開発の書籍”，Krogsgaard-Larsen 及びH.Bundgaard（編集），Gordon & Breach, 1991, 特に5章：“プロドラッグの設計及び適用”；プロドラッグの設計，H.Bundgaard（編集），Elsevier, 1985；“プロドラッグ：局所及び眼への薬物送出”，K.B.Sloan（編集），Marcel Dekker, 1998；“酵素学における方法”，K.Widderら（編集），42巻，Academic Press, 1985, 特に309-396 頁；“Burgerの医療化学及び薬物発見”，第5編，M. Wolff（編集），John Wiley & Sons, 1995, 特に1巻並びに172-178 頁及び949-982 頁；“新規送出系としてのプロドラッグ”，T.Higuchi 及びV.Stella（編集），Am.Chem.Soc., 1975；“薬物設計における生物可逆的キャリアー”，E.B.Roche（編集），Elsevier, 1987（これらのそれぞれが参考として本明細書にそのまま含まれる）に記載された方法を使

40

50

用して親化合物から直ぐに調製し得る。

本明細書に使用される“医薬上許されるプロドラッグ”という用語は、理にかなった医療判断の範囲内で、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を生じないでヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に好適であり、妥当な利益／リスク比と相応し、かつそれらの意図される使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグだけでなく、可能な場合には双性イオン形態を意味する。

“医薬上許される”という表現は、理にかなった医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症を生じないでヒト及び動物の組織と接触しての使用に適し、かつ妥当な利益／リスク比と相応するこれらの化合物、物質、組成物、及び／又は剤形を表すのに本明細書に使用される。

10

【0020】

本明細書に使用される“医薬上許される塩”は親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることにより変性されている開示された化合物の誘導体を表す。医薬上許される塩の例として、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸塩又は有機酸塩、酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、このような塩として、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ペネタミン、ベンザシン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2,2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2''-ニトリトリリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸塩、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-ショウノウ-10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサノ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクトピオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸からの塩が挙げられる。更なる医薬上許される塩がアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からのカチオンで生成し得る(またPharmaceutical salts, Birge, S.M. 著, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。

20

30

【0021】

本発明の医薬上許される塩は塩基性部分又は酸性部分を含む親化合物から通常の化学方法により合成し得る。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸形態又は塩基形態を水又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルのような有機希釈剤、或いはこれらの混合物中で十分な量の適当な塩基又は酸と反応させることにより調製し得る。

40

例えば、本発明の化合物を精製又は単離するのに有益である上記酸以外の酸の塩(例えば、トリフルオロ酢酸塩)がまた本発明の一部を構成する。

単独又は別の基と組み合わせての“C_{1-n}-アルキル”という用語(式中、nは2からnまでの整数である)は1~n個のC原子を有する非環状、飽和、分枝又は線状の炭化水素基を表す。例えば、C₁₋₅-アルキルという用語は基H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-

50

CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及びH₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-を含む。

単独又は別の基と組み合わせての“C_{1-n}-アルキレン”という用語(式中、nは2からnまでの整数である)は1～n個の炭素原子を含む非環状、直鎖又は分枝鎖の2価のアルキル基を表す。例えば、C₁₋₄-アルキレンという用語は-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃))₂-及び-C(CH₃)(CH₂CH₃)-を含む。

10

【0022】

単独又は別の基と組み合わせての“C_{3-n}-シクロアルキル”という用語(式中、nは4からnまでの整数である)は3～n個のC原子を有する環状、飽和、非分枝炭化水素基を表す。例えば、C₃₋₇-シクロアルキルという用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

“アルキル”、“アルキレン”又は“シクロアルキル”基(飽和又は不飽和)に付加された“ハロ”という用語は1個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素の中から選ばれたハロゲン原子により置換されているこのようなアルキル基又はシクロアルキル基であり、特にフッ素が好ましい。例として、H₂FC-、HF₂C-、F₃C-が挙げられる。

20

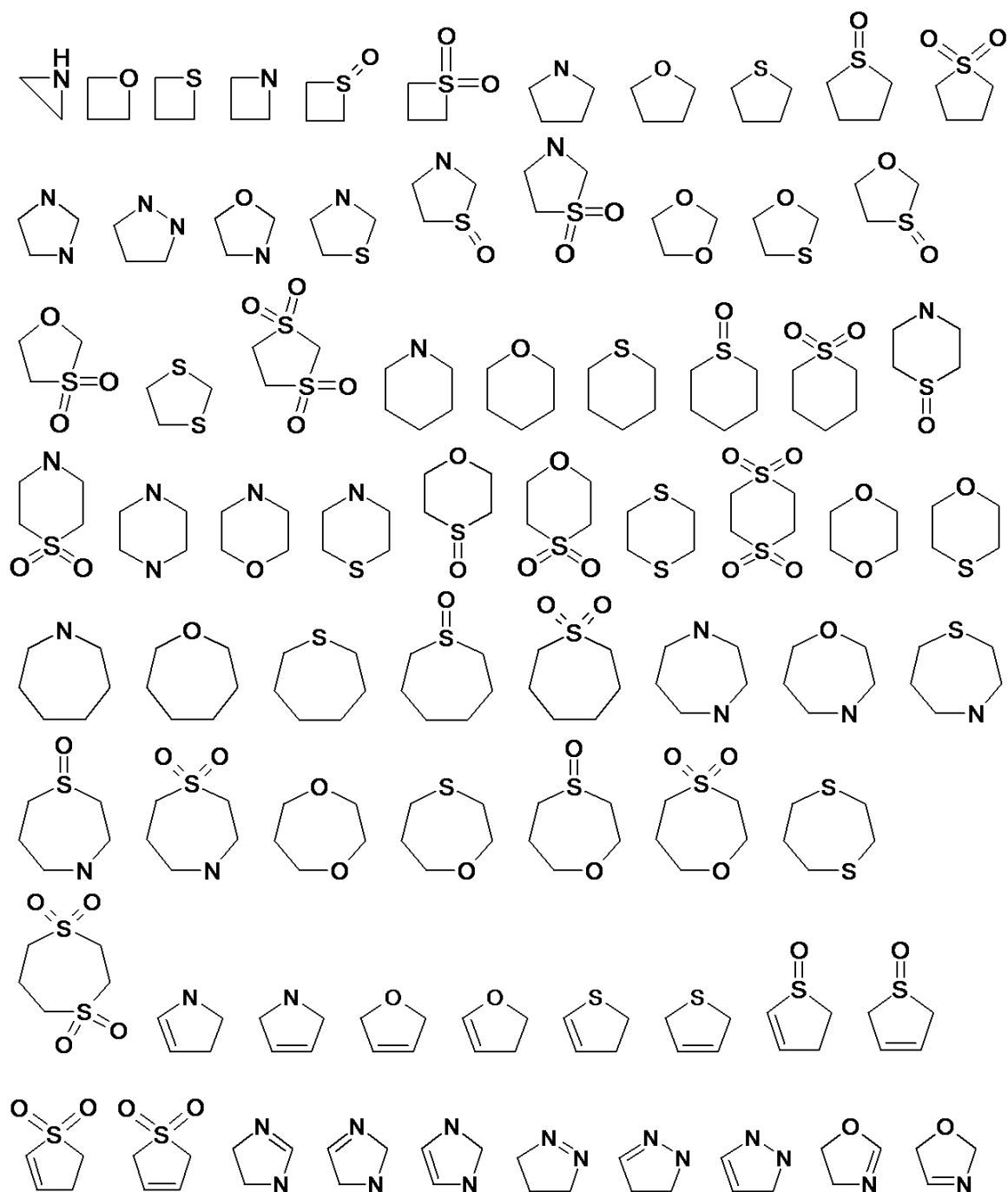
単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“アリール”という用語は、6個の炭素原子を含む炭素環式芳香族単環基(これは第二の5員又は6員炭素環式基(これは芳香族、飽和又は不飽和であってもよい)に更に融合されてもよい)を表す。アリールとして、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。

“複素環”という用語は3～14個の環原子からなる、N、O、S、S(O)又はS(O)₂から選ばれた1個以上の元素を含む芳香族環系を含む飽和又は不飽和単環式又は多環式環系(そのヘテロ原子のいずれもが芳香族環の一部ではない)を意味する。“複素環”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。こうして、“複素環”という用語は下記の例示の構造(これらは適当な原子価が維持される限り、それぞれの形態がいずれかの原子に共有結合を介して結合されてもよいというような基として示されていない)を含む。

30

【0023】

【化 5】



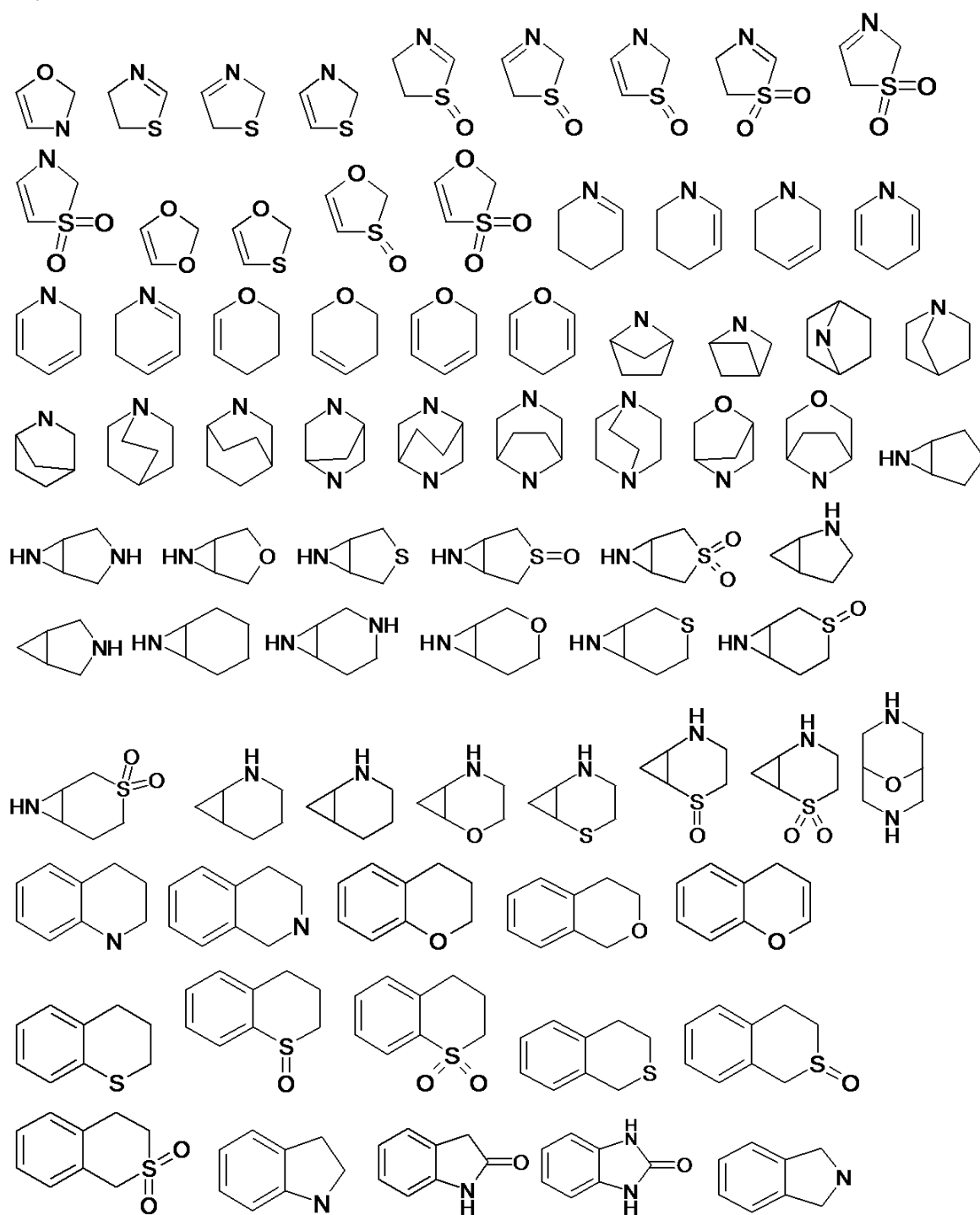
10

20

30

【 0 0 2 4 】

【化 6】



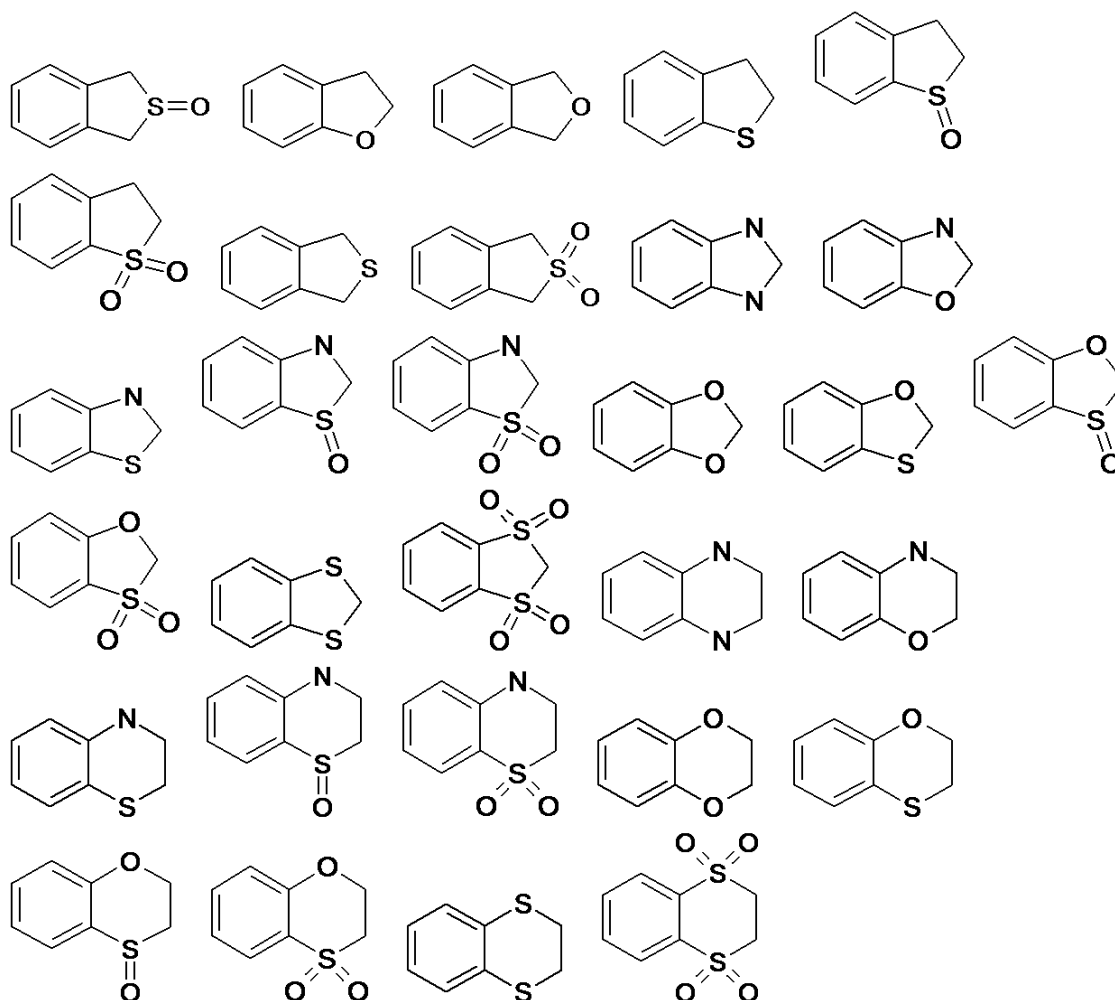
10

20

30

【 0 0 2 5 】

【化 7】



10

20

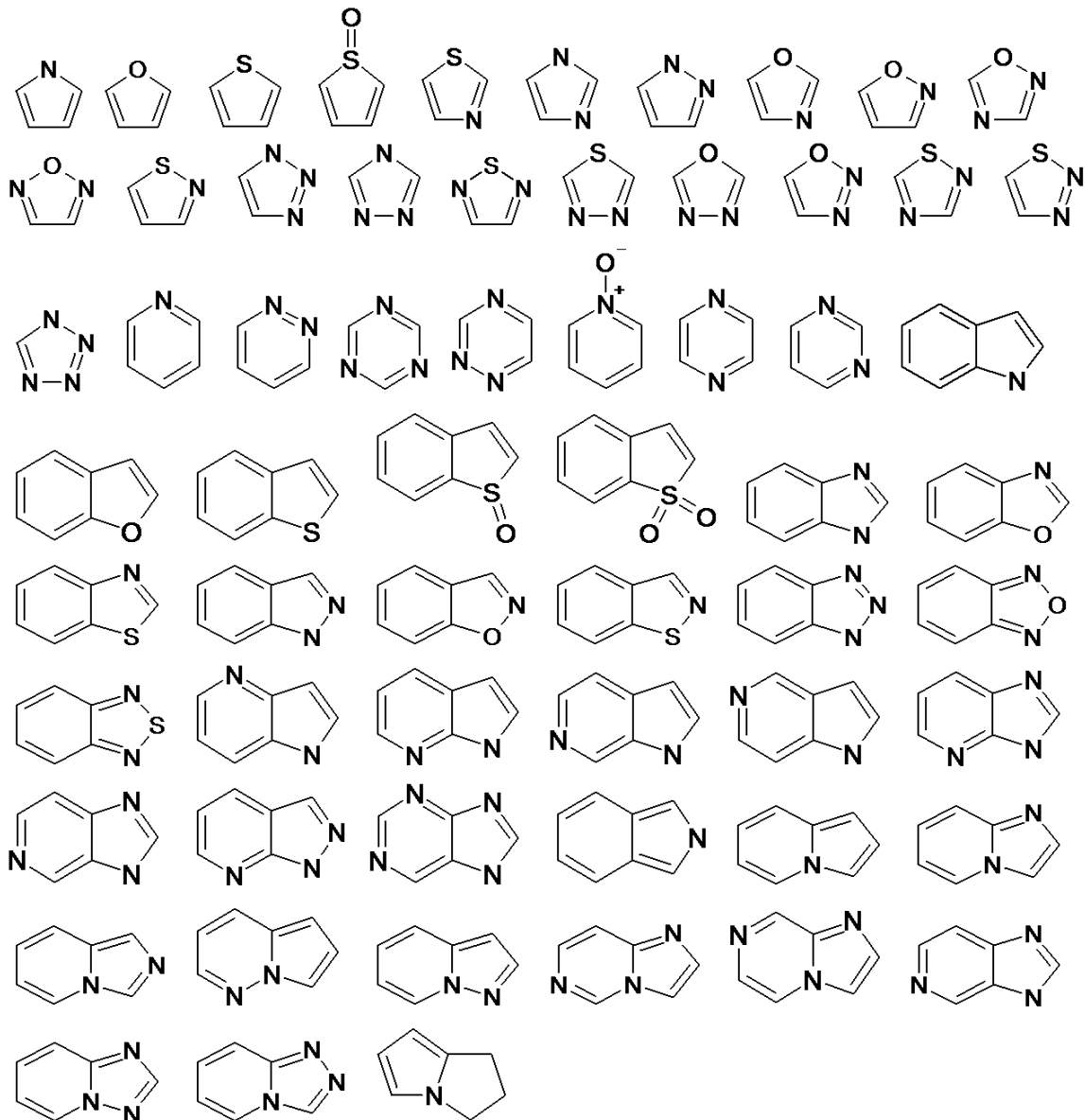
【0026】

“ヘテロアリール”という用語は5～14個の環原子からなる、N、O、S、S(0)又はS(0)₂から選ばれた1個以上の元素を含む単環式又は多環式環系（そのヘテロ原子の少なくとも一つが芳香族環の一部である）を意味する。“ヘテロアリール”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。こうして、“ヘテロアリール”という用語は下記の例示の構造（これらは適当な原子価が維持される限り、それぞれの形態がいずれかの原子に共有結合を介して結合されてもよいというような基として示されていない）を含む。

30

【0027】

【化 8】



10

20

30

【 0 0 2 8 】

更なる実施態様

 R^1 が

-CO- $R^{1 \cdot 1}$ 、-CONH- $R^{1 \cdot 2}$ 、
 -CONH₂、-COOH、-COOCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN、
 -CONH-C₁₋₂-アルキル、-CONH-CH₂- $R^{1 \cdot 7}$ 、-CONH-CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 3}$ 、
 -CONH-CH₂CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 5}$ 、
 -CONH-CH(CH₃)- $R^{1 \cdot 9}$ 、-CON(CH₃)-CH₂- $R^{1 \cdot 6}$ 、-CON(CH₃)-CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 4}$ 及び
 -CON(CH₃)-CH₂CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 8}$

からなる群から選ばれ、

 $R^{1 \cdot 1}$ が

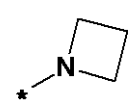
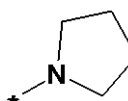
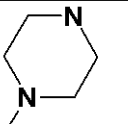
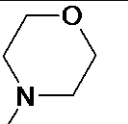
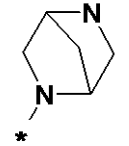
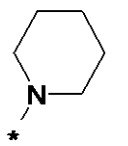
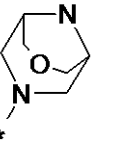
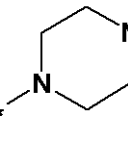
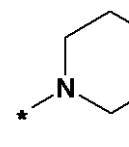
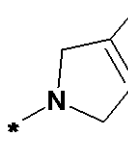
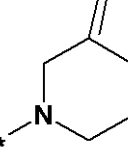
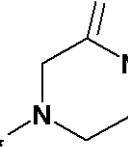
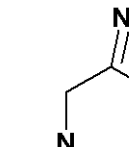
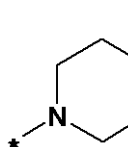
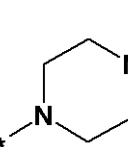
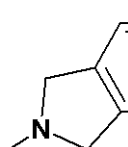
式a.1 ~ a.16からなる群から選ばれ、

それぞれ必要により-OH、-NH₂、C₁₋₂-アルキル、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、シクロプロピル、
 -CH(CH₃)₂、モルホリン、-COCH₃、-NHCOCH₃及び-N(CH₃)CO-CH₃の中から選ばれた基で
 置換されていてもよく、

【 0 0 2 9 】

40

【化 9】

 a.1	 a.2	 a.3	 a.4
 a.5	 a.6	 a.7	 a.8
 a.9	 a.10	 a.11	 a.12
 a.13	 a.14	 a.15	 a.16

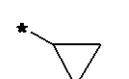
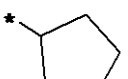


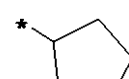
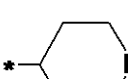
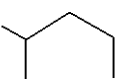

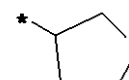
10

20

【 0 0 3 0 】

$R^{1 \cdot 2}$ が式b.1 ~ b.9 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により NH_2 、 OH 、 CN 、 CH_3 及び $-CH(CH_3)_2$ の中から選ばれた基で置換されていてもよく、

【化 1 0】

 b.1	 b.2	 b.3	 b.4
 b.5	 b.6	 b.7	 b.8
 b.9			

30

40

【 0 0 3 1 】

$R^{1 \cdot 3}$ が $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 F 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 4}$ が $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 及び $-N(CH_3)_2$ からなる群から選ばれ、

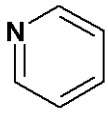
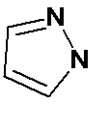
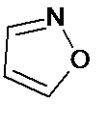
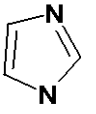
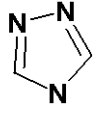
$R^{1 \cdot 5}$ が OH 、 $-N(CH_3)_2$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選ばれ、

50

$R^{1.6}$ が式c.1 ~ c.5 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により CH_3 で置換されていてもよく、

【 0 0 3 2 】

【 化 1 1 】





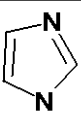
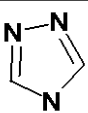
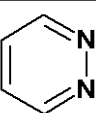
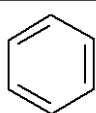
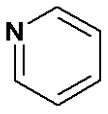
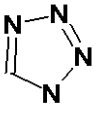
 c.1	 c.2	 c.3	 c.4
 c.5			

10

【 0 0 3 3 】

$R^{1.7}$ が $-C(CH_3)_2-OH$ 、
 $-C(CH_3)_2-NH_2$ 、 CF_3 、 $-CN$ 、 CHF_2 及び $-CH=CH$ からなる群から選ばれ、又は
 $R^{1.7}$ が式d.1 ~ d.10からなる群から選ばれ、それぞれ必要により CH_3 もしくは $-CN$ で置換されていてもよく、

【 化 1 2 】

 d.1	 d.2	 d.3	 d.4
 d.5	 d.6	 d.7	 d.8
 d.9	 d.10		

20

【 0 0 3 4 】

$R^{1.8}$ が $-OCH_3$ を表し、
 $R^{1.9}$ が式d.1 の基を表し、
 R^2 が $-COCH_3$ 及び $-COOCH_2CH_3$ からなる群から選ばれ、
 R^3 がH又はメチルである、式1の上記化合物又はその医薬上許される塩が具体化される。

R^1 が $R^{1.10}$ であり、













$R^{1.10}$ が式a.1 ~ a.12 からなる群から選ばれ、環のそれぞれが $R^{1.11}$ 及び $R^{1.12}$ で置換されており、

【 0 0 3 5 】

30

40

【化 1 3】

 a.1	 a.2	 a.3	 a.4
 a.5	 a.6	 a.7	 a.8
 a.9	 a.10	 a.11	 a.12

10

【 0 0 3 6】

$R^{1 \cdot 11}$ 、 $R^{1 \cdot 12}$ が独立に水素、F、-CN、-OCH₃、=O、-CH₃及び-COO-C(CH₃)₃の中から選ばれ、

R^3 がH又はメチルである、式 1 の上記化合物又はその医薬上許される塩が具体化される。

R^1 が

-CONH- $R^{1 \cdot 2}$ 、-CONH₂、-COOCH₃、-CONH-C(CH₃)₂-CN、-CONH-C₁₋₂-アルキル、
-CONH-CH₂- $R^{1 \cdot 7}$ 、-CONH-CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 3}$ 、-CONH-CH₂CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 5}$ 及び
-CON(CH₃)-CH₂CH₂- $R^{1 \cdot 4}$

20

からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 2}$ が式b.1 及びb.4 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により-NH₂、-OH、CN、CH₃ 及び-CH(CH₃)₂、の中から選ばれた基で置換されていてもよく、

【 0 0 3 7】

【化 1 4】



b.1

30

【 0 0 3 8】

$R^{1 \cdot 3}$ が-NH₂、F 及び-NHCH₃からなる群から選ばれ、

$R^{1 \cdot 4}$ が-NH₂又は-OH を表し、

$R^{1 \cdot 5}$ がOHを表し、

$R^{1 \cdot 7}$ が-CN、-C(CH₃)₂-OH、-C(CH₃)₂-NH₂及び-CH₂CH₃からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物又はその医薬上許される塩が具体化される。

R^2 が-COCH₃ を表す、式 1 の上記化合物が具体化される。

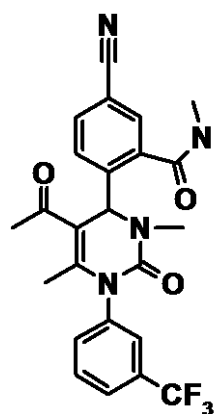
40

R^2 が-COOCH₂CH₃ を表す、式 1 の上記化合物が具体化される。

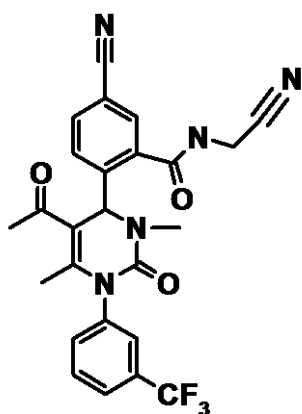
式 1 が式1.a ~ 1.h からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物又はその医薬上許される塩が具体化される。

【 0 0 3 9】

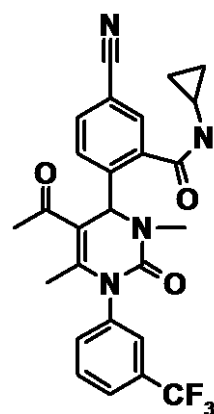
【化 1 5】



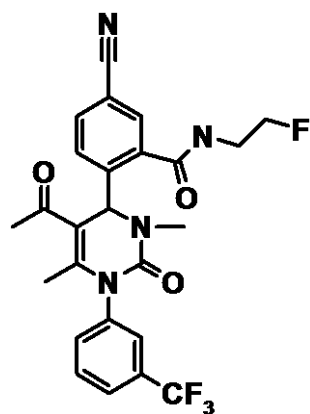
1.a



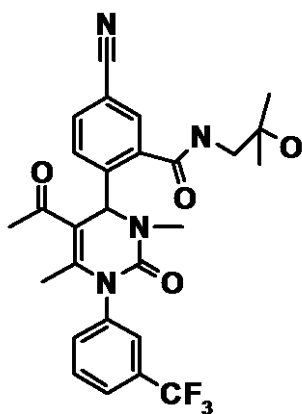
1.b



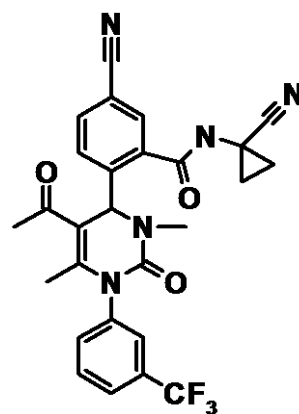
1.c



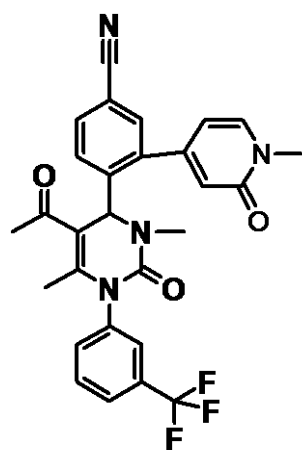
1.d



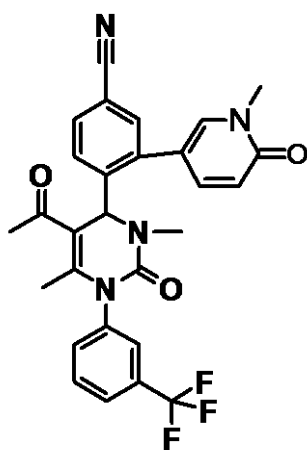
1.e



1.f



1.g



1.h

【 0 0 4 0】

式 1 の配置が式 1' である、式 1 の上記化合物又はその医薬上許される塩が具体化される。

。

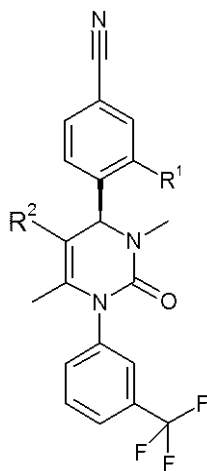
10

20

30

40

【化 16】



1'

【0041】

本発明の別の実施態様は薬物としての使用のための式1の上記化合物である。

本発明の更なる実施態様は喘息及びアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、慢性関節リウマチ、好中球性疾患、腭のう胞性線維症(CF)、非腭のう胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張、ANCA-関連脈管炎、肺癌、非のう胞性線維症気管支拡張、気腫、慢性気管支炎、急性肺障害(ALI)、急性呼吸困難症候群(ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧(PAH)及びアルファ-1-アンチトリプシン欠乏(AATD)、肥満及び関連炎症、インスリン耐性、糖尿病、脂肪肝及び肝脂肪症の治療のための薬物としての使用のための式1の上記化合物である。

本発明の更なる実施態様はトラウマ脳障害、腹大動脈瘤及び移植片対宿主疾患(GvHD)の治療のための薬物としての使用のための式1の上記化合物である。

本発明の更なる実施態様は医薬組成物が式1の一種以上の化合物又はその医薬上活性な塩を含むことを特徴とする、医薬組成物である。

本発明の更なる実施態様は好中球エラストーゼ阻害薬が治療上の利益を有する疾患の治療又は予防の方法であり、その方法はそれを要する患者への治療又は予防有効量の式1の化合物の投与を含む。

本発明の更なる実施態様は式1の化合物に加えて、ベータミメチックス、坑コリン作用性薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、カテプシンC阻害薬、CRTH2阻害薬、5-LO阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニスト及びSYK-阻害薬だけでなく、これらの2種又は3種の活性物質の組み合わせからなる群から選ばれた医薬上活性な化合物を含む医薬組成物である。

【0042】

R¹が

-CO-R^{1.1}、-CONH-R^{1.2}、R^{1.10}、
 -CO-NH₂、-COOH、-CON(CH₃)₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN、
 -CONH-C₁₋₃-アルキル、-CONH-CH₂-R^{1.7}、-CONH-CH₂CH₂-R^{1.3}、
 -CONH-CH₂CH₂CH₂-R^{1.5}、
 -CONH-CH(CH₃)R^{1.9}、-CON(CH₃)-CH₂-R^{1.6}、-CON(CH₃)-CH₂CH₂-R^{1.4} 及び
 -CON(CH₃)-CH₂CH₂CH₂-R^{1.8}

からなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

R¹がR^{1.10}である、式1の上記化合物が具体化される。

R¹が-CO-R^{1.1}である、式1の上記化合物が具体化される。

R¹が-CONH-R^{1.2}である、式1の上記化合物が具体化される。

R¹が

-CONH-R^{1.2}、-CONH₂、-COOCH₃、-CONH-C(CH₃)₂-CN、-CONH-C₁₋₂-アルキル、

-CONH-CH₂-R^{1.7}、-CONH-CH₂CH₂-R^{1.3}、-CONH-CH₂CH₂CH₂-R^{1.5} 及び

-CON(CH₃)-CH₂CH₂-R^{1.4} からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R¹ が -CO-NH₂、-CONH-C(CH₃)₂-CN 及び -CONH-C₁₋₃-アルキルである、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.1} が

式 a.1 ~ a.16 からなる群から選ばれ、

それぞれ必要により -OH、-NH₂、C₁₋₂-アルキル、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、シクロプロピル、-CH(CH₃)₂、モルホリン、-COCH₃、-NHCOCH₃ 及び -N(CH₃)CO-CH₃ の中から選ばれた基で置換されていてもよい、式 1 の上記化合物が具体化される。

【0043】

R^{1.2} が式 b.1 ~ b.9 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により -NH₂、-OH、-CN、-CH₃ 及び -CH(CH₃)₂ の中から選ばれた基で置換されていてもよい、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.2} が式 b.1 であり、必要により -NH₂、-OH、CN、CH₃、-CH(CH₃)₂ で置換されていてもよい、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.3}、R^{1.4}、R^{1.5} が互いに独立にモルホリニル、F、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-OCH₃、-OH 及び CH₃、特に好ましくは OH からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.3} が -NH₂、-OH、F、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃ 及び -OCH₃ からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.3} が -NH₂、F 及び -NHCH₃、特に好ましくは F からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.4} が -NH₂、-OH、-OCH₃、-NHCH₃ 及び -N(CH₃)₂、特に好ましくは -NH₂ 及び -OH からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.5} が OH、-N(CH₃)₂ 及び -OCH₃、特に好ましくは OH からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.6}、R^{1.7} が互いに独立に

-CO-モルホリニル、-C(CH₃)₂CN、-C(CH₃)₂-OH、-CF₃、-CN、CHF₂ 及び -CH=CH、特に好ましくは -C(CH₃)₂-OH 及び -CN の中から選ばれた基、又は

N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員芳香族環もしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリール環（環のそれぞれが必要により C₁₋₃ アルキル又は CN で置換されていてもよい）を表す、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.6} が式 c.1 ~ c.5 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により -CH₃ で置換されていてもよい、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.7} が -C(CH₃)₂-OH、-C(CH₃)₂-NH₂、-CF₃、-CN、-CHF₂ 及び -CH=CH、特に好ましくは CN 及び C(CH₃)₂-OH からなる群から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

【0044】

R^{1.7} が式 d.1 ~ d.10 からなる群から選ばれ、それぞれ必要により -CH₃ 又は -CN で置換されていてもよい、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.8} が -OCH₃ を表し、かつ

R^{1.9} がフラニルを表す、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.10} が N、O 及び S の中から独立に選ばれた 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 10 員複素環又は 5 ~ 10 員ヘテロアリール環を表し、環のそれぞれが R^{1.11} 及び R^{1.12} で置換されている、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.10} が式 a.1 ~ a.12 からなる群から選ばれ、環のそれぞれが R^{1.11} 及び R^{1.12} で置換されている、式 1 の上記化合物が具体化される。

R^{1.11}、R^{1.12} が独立に水素、=O、C₁₋₄-アルキル、及び -COO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₃-シクロアルキル、OH、-O-C₁₋₃-アルキル、-O-C₁₋₃-シクロアルキル、-CN、ハロゲン、-CO-C₁₋₃-アルキル、-CO-C₁₋₃-シクロアルキル 及び -N(CH₃)₂、特に好ましくは =O 及び C₁₋₄-アルキルの中から選ばれる、式 1 の上記化合物が具体化される。

$R^{1 \cdot 11}$ 、 $R^{1 \cdot 12}$ が独立に水素、F、-CN、-OCH₃、=O、-CH₃及び-COO-C(CH₃)₃の中から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

$R^{1 \cdot 11}$ が水素又は=Oを表す。式1の上記化合物が具体化される。

R^2 が-COCH₃及び-COOCH₂CH₃からなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

R^3 がH、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 1}$ -CO-、 $R^{3 \cdot 1}$ -O-CO-、 $R^{3 \cdot 1}$ SO₂-及び $R^{3 \cdot 1}$ $R^{3 \cdot 2}$ N-CO- からなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

【0045】

R^3 がH又はメチルである、式1の上記化合物が具体化される。

R^3 がHである、式1の上記化合物が具体化される。

R^3 がメチルである、式1の上記化合物が具体化される。

$R^{3 \cdot 1}$ がH、-C₁₋₄ アルキル、-C₃₋₆ シクロアルキル、-C₁₋₄-ハロアルキル及び-C₃₋₆-ハロシクロアルキルからなる群から選ばれ、それぞれ必要によりOH、CN及びNH₂ から独立に選ばれた1個の置換基で置換されていてよい、式1の上記化合物が具体化される。

$R^{3 \cdot 1}$ がCH₃である、式1の上記化合物が具体化される。

$R^{3 \cdot 2}$ がH及びMeからなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

化合物が実施例1.6、1.8、1.10、1.22、1.73、13.1、8、16及び17からなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

化合物が実施例1.6、1.8、1.10、1.22、1.73、13.1、16及び17からなる群から選ばれる、式1の上記化合物が具体化される。

R^1 、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 $R^{1 \cdot 5}$ 、 $R^{1 \cdot 6}$ 、 $R^{1 \cdot 7}$ 、 $R^{1 \cdot 8}$ 、 $R^{1 \cdot 9}$ 、 $R^{1 \cdot 10}$ 、 $R^{1 \cdot 11}$ 、 $R^{1 \cdot 12}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3 \cdot 1}$ 及び $R^{3 \cdot 2}$ のいずれか及びお互いが互いに組み合わせられてよい。

【0046】

調製

本発明の化合物及びそれらの中間体は当業者に知られており、また有機合成の文献に記載されている方法を使用して得られてもよい。化合物は以下に更に十分に説明され、特に実験部分に記載されている調製の方法と同様の様式で得られることが好ましい。或る場合には、反応工程を行なう順序が変えられてもよい。当業者に知られているが、ここに詳しく記載されていない種々の反応方法がまた使用されてもよい。本発明の化合物を調製するための一般方法は下記のスキームを研究して当業者に明らかになるであろう。出発物質は市販されており、又は文献もしくは本明細書に記載されている方法により調製されてもよく、又は同様の様式で調製されてもよい。出発物質又は中間体中の官能基は通常の保護基を使用して保護されてもよい。これらの保護基は当業者に良く知られている方法を使用して反応順序内の好適な段階で再度開裂されてもよい。

本発明の化合物Vはスキーム1に示される合成経路を使用して入手し得る。 $R^{1 \cdot 10}$ 、 R^2 及び R^3 は先に、また以下に定義される意味を有する。

中間体IV (工程A) はBiginelli 反応 (C.O.Kappe 著, Tetrahedron, 1993, 32, 6937-6963) により中間体I、II及びIII を有機溶媒中で0 ~ 120 の温度でプレステッド酸又はルイス酸の存在下で反応させることにより調製し得る。好ましいルイス酸はポリリン酸であり、好ましい溶媒はテトラヒドロフランであり、また好ましい温度は室温 ~ 60 である。

【0047】

本発明の化合物V (工程B) は中間体IVを好適な触媒、例えば、1,1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド又はジクロロメタンとの1:1 錯体としての [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の存在下で、かつ塩基、例えば、アルカリ炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩又は酢酸塩、特に炭酸セシウムの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン又はジクロロメタン中でボロン酸 (酸又はエステル、例えば、ピナコールエステル) と反応させることにより調製し得る。その反応は1-72時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 溶媒の沸点、例えば、60

10

20

30

40

50

である。

本発明の化合物VI ($R^3 = R^{3 \cdot 1} - SO_2 -$) はW007137874に記載されたように本発明の化合物Vを塩基、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウム又はグリニャール試薬、例えば、イソ-プロピルマグネシウムクロリドの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン又はジクロロメタン中でスルホニル化剤(工程C)、例えば、メタンスルホニルクロリド又はパラ-トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより調製し得る。その反応は1-72時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 室温である。

10

中間体VII (工程D)はW009080199に記載されたように本発明の化合物Vを塩基、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンの存在下で、必要により触媒、例えば、4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミド中で4-ニトロフェニルクロロホルメートと反応させることにより調製し得る。その反応は1-24時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 50、最も好ましくは室温である。

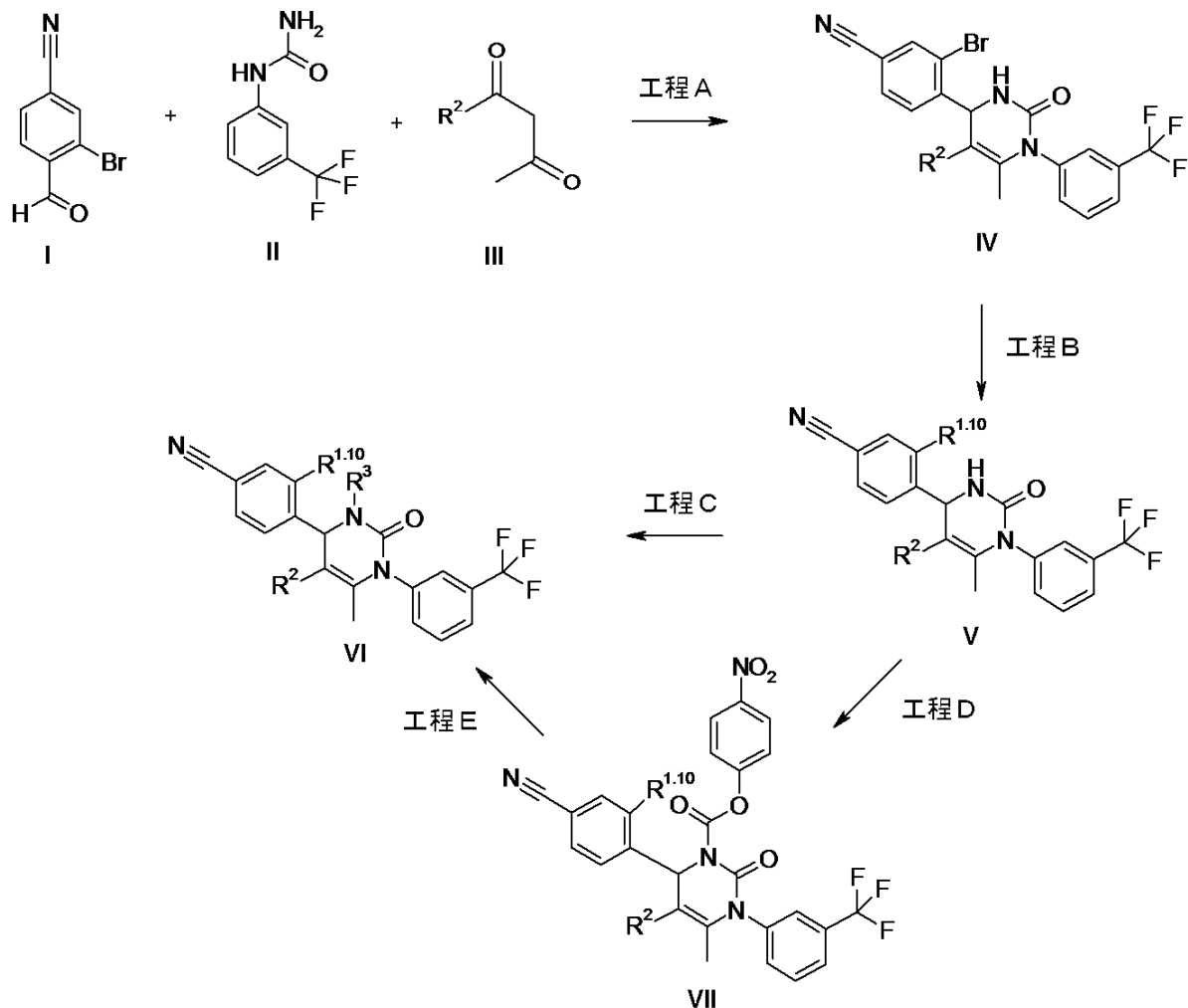
本発明の化合物VI ($R^3 = R^{3 \cdot 1} R^{3 \cdot 2} N - CO -$)はW009080199に記載されたように、中間体VI Iを有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン又はN,N-ジメチルホルムアミド中でアミン $R^{3 \cdot 1} R^{3 \cdot 2} NH_2$ (工程E)と反応させることにより調製し得る。その反応は1-72時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 50、最も好ましくは室温である。また、スズキ反応が中間体VIII ($R^{3 \cdot 1} =$ アルキル、特にメチル) について行なわれて本発明の実施例を得ることができる。

20

【0048】

スキーム 1

【化 17】



【0049】

本発明の化合物XIはスキーム2に示される合成経路により入手し得る。 R^1 、 R^2 、 $R^{3.1}$ は先に、また以下に定義される意味を有し、 E^{R^1} は意味 $-CO-R^{1.1}$ 、 $-CONH-R^{1.2}$ を有する。

中間体VIII(工程F)はWO04024700に記載されたように中間体IVを好適な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウム又はグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン又はトルエン中でアルキル化剤、例えば、硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、アルキルハライド、例えば、ヨウ化メチル又はアルキルスルホニレート、例えば、ベンジルトシレートと反応させることにより調製し得る。その反応は1-72時間以内に起こる。好ましい反応温度は0 ~ 100 である。また、アルキル化反応が化合物V ($R^{1.10}$ = アリール又はhet アリール) について行なわれて本発明の実施例を得ることができる。

【0050】

本発明の化合物IX(工程G)は中間体VIIIを好適な触媒、例えば、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンと酢酸パラジウム(II)、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド又はジクロロメタンとの1:1 錯体としての[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の存在下で、かつ塩基、例えば、アルカリの炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩又は酢酸塩、特に酢酸ナトリウムの存在下で、アルコール、好ましくは一級アルコール、最も好ましくはメタノール又はエタノール(R^1 = Me 又はEt) 中で一酸化炭素と反応させることにより調製し得

る。その反応は1時間～6日間以内に起こる。好ましい反応温度は室温～150℃、例えば、100℃である。その反応は上昇された圧力、好ましくは2～10バール、最も好ましくは5バールのもとで行なわれる。

【0051】

本発明の化合物X（工程H）は本発明の化合物IXの塩基性加水分解により、例えば、水酸化リチウムのようなアルカリ水酸化物を水とTHF、ジオキサン、DMF、DMSO又はアセトニトリル、好ましくはジオキサンのような極性有機溶媒との混合物中で使用して調製し得る。その反応は10分～24時間以内に起こる。好ましい反応温度は0℃～100℃、例えば、室温である。その反応はTLC又はHPLCにより監視されて分子の分解を最小にする必要がある。

10

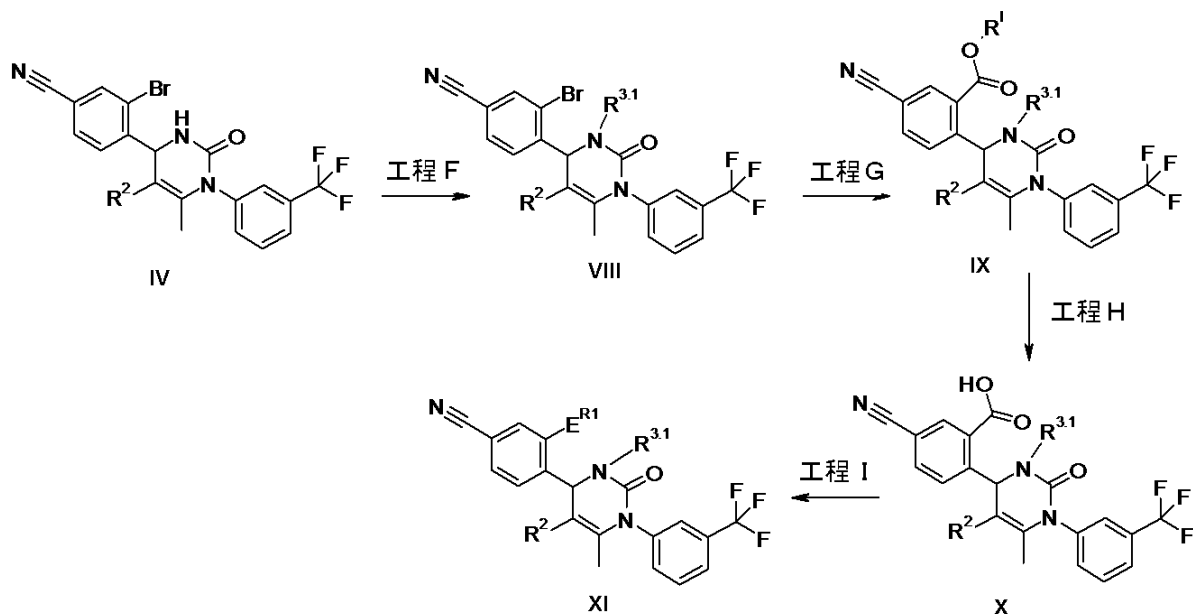
本発明の化合物XI（工程I）は通常の文献操作を使用して充分な量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）のような塩基の存在下のDMF、THF又はジオキサンのような極性溶媒中の本発明の化合物Xと適当なアミン又はアンモニウム塩との反応により調製し得る。そのカルボン酸Xは先に活性化剤、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）との反応により活性化される必要がある。その反応は10分～24時間以内に起こる。好ましい反応温度は-20℃～80℃、好ましくは室温である。

【0052】

20

スキーム2

【化18】



30

【0053】

40

本発明の化合物XIII、XV及びXVIIはスキーム3に示される合成経路を使用して入手し得る。R¹¹、R²及びR^{3.1}は先に、また以下に定義される意味を有する。

中間体XII（工程J）は通常の文献操作を使用して充分な量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）のような塩基の存在下でのDMF、THF又はジオキサンのような極性溶媒中の本発明の化合物Xとプロバギルアミンの反応により調製し得る。そのカルボン酸Xは先に活性化剤、例えば、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（HATU）又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）との反応により活性化される必要がある。その反応は10分～24時間以内に起こる。好ましい反応温度は-20℃～80℃、好ましくは室温である。

50

本発明の化合物XIII (工程 K) は有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中の中間体XIIと塩化金(III) (A.S.K.Hashmi, Gold Bull.2003, 36, 3) の反応により調製し得る。好ましい反応温度は室温 ~ 80 °C、好ましくは室温である。

【 0 0 5 4 】

中間体XIV (工程 L) は通常の文献操作を使用して十分な量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)のような塩基の存在下でのDMF、THF又はジオキサンのような極性溶媒中の本発明の化合物Xとアシルヒドラジド($R^{11} = H$, アルキル) の反応により調製し得る。そのカルボン酸Xは先に活性化剤、例えば、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(HATU)又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)との反応により活性化される必要がある。その反応は10分~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は-20 °C ~ 80 °C、好ましくは室温である。

10

本発明の化合物XV (工程 M) は有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中の中間体XIVと脱水試薬、好ましくはBurgess 試薬 (C.T.Brain, Tetrahedron Lett.40 (1999), 3275-78) の反応により調製し得る。好ましい反応温度は室温 ~ 80 °C、好ましくは40 °Cである。

中間体XVI (工程 N) は通常の文献操作を使用して十分な量のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)のような塩基の存在下でのDMF、THF又はジオキサンのような極性溶媒中の本発明の化合物XとN-ヒドロキシアセトアミジンの反応により調製し得る。そのカルボン酸Xは先に活性化剤、例えば、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(HATU)又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)との反応により活性化される必要がある。その反応は10分~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は-20 °C ~ 80 °C、好ましくは室温である。

20

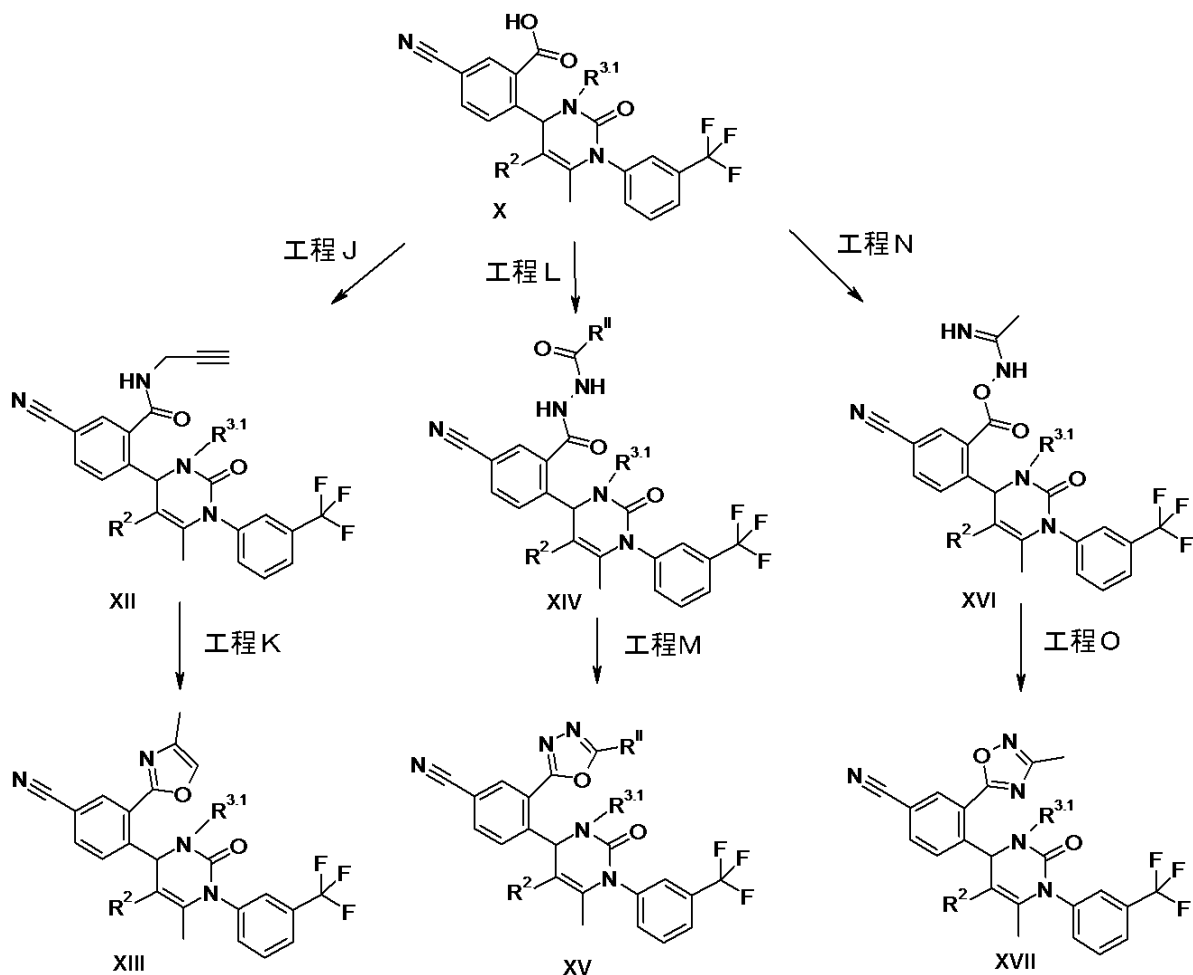
本発明の化合物XVII (工程 O) は有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中の中間体XVIと脱水試薬、好ましくはBurgess 試薬の反応により調製し得る。好ましい反応温度は室温 ~ 80 °C、好ましくは40 °Cである。

【 0 0 5 5 】

スキーム 3

30

【化 19】



【0056】

備考

室温という用語は約20 の温度を表す。一般に、 ^1H NMRスペクトル及び / 又は質量スペクトルが調製された化合物について得られた。立体中心で特別な配置で示される化合物は純粋な異性体として単離される。

示される反応時間は下記の条件下で測定される (TFA:トリフルオロ酢酸、DEA: ジエチルアミン、 scCO_2 : 超臨界二酸化炭素)。

【0057】

【表 1】

方法名:		V011_S01		
カラム:		エクスプリッジ C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給業者:		ウォーターズ		
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H_2O , 0.1% NH_3]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}\text{C}$]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

【0058】

【表 2】

方法名:	X012_S01			
カラム:	エクスブリッジ BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m			
カラム供給業者:	ウォータース			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

10

【 0 0 5 9 】

【表 3】

方法名:	X012_S02			
カラム:	エクスブリッジ BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m			
カラム供給業者:	ウォータース			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

20

30

【 0 0 6 0 】

【表 4】

方法名:	Z011_S03			
カラム:	エクスブリッジ C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
カラム供給業者:	ウォータース			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

40

50

【 0 0 6 1 】

【 表 5 】

方法名:		Z018_S04		
カラム:		サンファイアー, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給業者:		ウォータース		
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

【 0 0 6 2 】

【 表 6 】

方法名:		003_CA03		
カラム:		サンファイアー, 3 x 30 mm, 3.5 µm		
カラム供給業者:		ウォータース		
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	98	2	2.0	60
0.30	98	2	2.0	60
1.50	0	100	2.0	60
1.60	0	100	2.0	60

20

30

【 0 0 6 3 】

【 表 7 】

方法名:		003_CA04		
カラム:		エクスブリッジ C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給業者:		ウォータース		
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60
1.2	0	100	2.0	60
1.4	0	100	2.0	60

40

【 0 0 6 4 】

【表 8】

方法名:	004_CA05			
カラム:	エクスブリッジ C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	ウォーターズ			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60
1.2	0	100	2.0	60
1.4	0	100	2.0	60

10

【 0 0 6 5 】

【表 9】

方法名:	005_CA01			
カラム:	サンファイアー C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μm			
カラム供給業者:	ウォーターズ			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

20

30

【 0 0 6 6 】

【表 10】

方法名:	005_CA07			
カラム:	サンファイアー C18_3.0x30mm, 2.5μm			
カラム供給業者:	ウォーターズ			
勾配/溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	% 溶媒 [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60

40

【 0 0 6 7 】

【表 1 1】

方法名:			LIC_25_MeOH_NH ₃		
カラム:			キラルパック IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給業者:			ダイセル		
勾配/ 溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [MeOH, 0.2% NH ₃]	% 溶媒 [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧 [バー]
0	25	75	4	40	150
10	25	75	4	40	150

10

【 0 0 6 8 】

【表 1 2】

方法名:			LIC_30_MeOH_NH ₃		
カラム:			キラルパック IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給業者:			ダイセル		
勾配/ 溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [MeOH, 0.2% NH ₃]	% 溶媒 [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧 [バー]
0	30	70	4	40	150
10	30	70	4	40	150

20

【 0 0 6 9 】

【表 1 3】

方法名:			LIC_20_MeOH_NH ₃		
カラム:			キラルパック IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給業者:			ダイセル		
勾配/ 溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [MeOH, 20 mM NH ₃]	% 溶媒 [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧 [バー]
0	20	80	4	40	150
10	20	80	4	40	150

30

40

【 0 0 7 0 】

【表 1 4】

方法名:		LIB_15_MeOH_NH3			
カラム:		キラルパック IB 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		ダイセル			
勾配/ 溶媒 時間 [分]	% 溶媒 [MeOH, 20mM NH ₃]	% 溶媒 [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧 [バー]
0	15	85	4	40	150
10	15	85	4	40	150

10

【 0 0 7 1 】

【表 1 5】

方法名:		LIA_20_MeOH_NH3			
装置の記載		アギレント1260 SFCとDAD 及びMS			
カラム		ダイセル キラルパック (登録商標) IA			
カラム寸法		4.6 x 250 mm			
粒子サイズ		5 μ m			
溶媒 勾配時間 [分]	% Sol [scCO ₂]	% Sol [MeOH], 20mM アンモニア	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧 [バー]
0.00	80	20	4	40	150
10.00	80	20	4	40	150

20

【 0 0 7 2 】

出発物質の合成

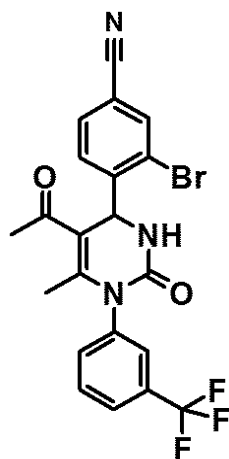
下記の出発物質を引用された文献に記載されたように調製する。

30

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

中間体 3

【化 2 0】



40

【 0 0 7 3 】

4-[5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-プロモ-ベンゾニトリル

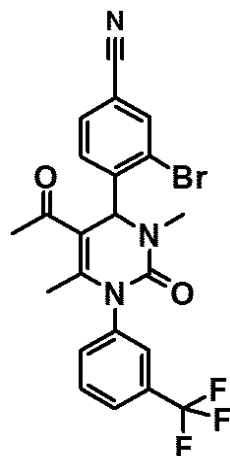
50

3-ブromo-4-ホルミル-ベンゾニトリル (中間体2, 1.09 g, 4.92 ミリモル) を50 のテトラヒドロフラン (40.0 mL) 中でアセチルアセトン (0.60 mL, 5.88 ミリモル)、3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素 (1.00 g, 4.90 ミリモル) 及びポリリン酸 (3.02 g, 7.90 ミリモル) とともに一夜撹拌する。その反応混合物を真空で濃縮し、酢酸エチル及び水を添加し、相を分離する。水相を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮する。収量: 2.38 g; ESI 質量スペクトル: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 478$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 480$; 保持時間HPLC: 1.06 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【 0 0 7 4 】

中間体 4

【 化 2 1 】



10

20

【 0 0 7 5 】

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ブromo-ベンゾニトリル

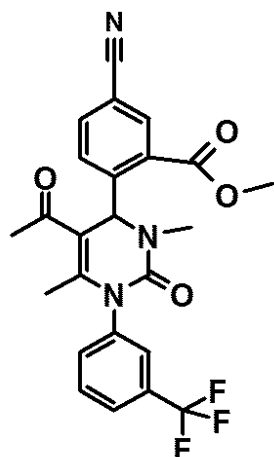
ヨウ化メチル (c = 2 モル/L, 3.24 mL, 6.48 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (50.0 mL) 中の4-[5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ブromo-ベンゾニトリル (中間体 3) (2.48 g, 5.18 ミリモル) 及び炭酸セシウム (2.20 g, 6.74 ミリモル) の懸濁液に添加する。その反応混合物を室温で一夜撹拌する。水及び酢酸エチルを添加し、相を分離する。水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮する。残渣を逆相HPLCにより精製する。収量: 2.64 g.ESI 質量スペクトル: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 492$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 494$; 保持時間 HPLC: 1.06 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【 0 0 7 6 】

中間体 5

30

【化 2 2】



10

【0077】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸メチルエステル

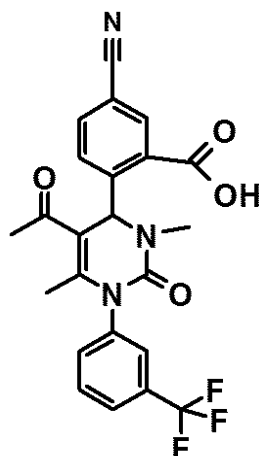
4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-プロモ-ベンゾニトリル (中間体 4) (643.0 mg, 1.31 ミリモル)、1.1-ビス (ジフェニル-ホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II) (51.5 mg, 0.06 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (327.5 mg, 4.0 ミリモル) をメタノール (21 mL) 中で懸濁させ、19時間にわたって 5 バールで 100 で一酸化炭素で処理する。その反応混合物を濃縮し、水及び酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮する。収量: 671 mg.ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 472; 保持時間 HPLC: 1.12分 (HPLC 方法 Z018_S04).

20

【0078】

中間体 6

【化 2 3】



30

40

【0079】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸メチルエステル (中間体 5) (612 mg, 1.30 ミリモル) 及び水酸化リチウム (93.3 mg, 3.90 ミリモル) を室温で 20 分間にわたって 1,4-ジオキサン (12.0 mL) 及び水 (6.0 mL) 中で撹拌する。水 (200 mL) を添加し、その混合物を塩酸 (1.0 M, 44 mL) で 3 の pH 値に酸性にする。水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を水で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮する。収量: 665 mg.ESI 質量ス

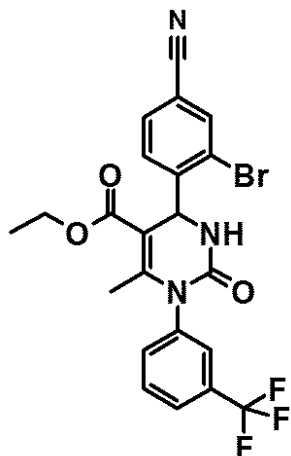
50

ペクトル: $[M+H]^+ = 472$; 保持時間 HPLC: 1.09分 (HPLC 方法 Z018_S04).

【 0 0 8 0 】

中間体 7

【 化 2 4 】



10

【 0 0 8 1 】

4-(2-ブromo-4-シアノ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

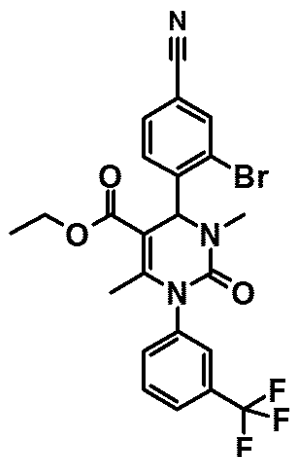
20

3-ブromo-4-ホルミル-ベンゾニトリル (中間体 2, 3.25 g, 14.7 ミリモル) を60 のテトラヒドロフラン (80.0 mL) 中で48時間にわたってアセチルアセトン (2.42 mL, 19.1 ミリモル)、3-(トリフルオロメチル)フェニル尿素 (3 g, 14.7 ミリモル) 及びポリリン酸 (3.02 g, 7.90 ミリモル) とともに攪拌する。その反応混合物を真空で濃縮し、酢酸エチル及び水を添加し、相を分離する。水相を酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮する。収量: 7.66 g; ES I 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 508$; 保持時間 HPLC: 1.14分 (HPLC 方法 Z018_S04)

【 0 0 8 2 】

中間体 8

【 化 2 5 】



30

40

【 0 0 8 3 】

4-(2-ブromo-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

ヨウ化メチル ($c = 2$ モル/L, 1.1 mL, 17.7 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中の4-(2-ブromo-4-シアノ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 7, 4.7 g, 14.7 ミリモル) 及び炭酸セシウム (7.9 g, 24.3 ミリモル) の溶液に添加

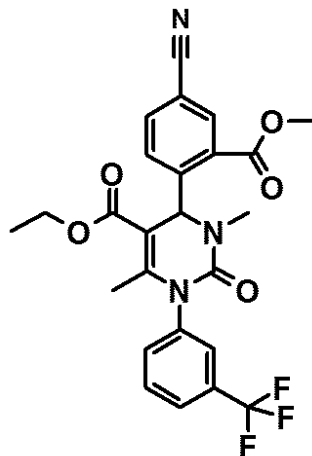
50

する。その混合物を室温で一夜攪拌する。追加のヨウ化メチル (c = 2 モル/L, 1.1 mL, 17.7 ミリモル) 及び炭酸セシウム (5.0 g, 15.4 ミリモル) を添加し、その反応を 5 時間続ける。水及び酢酸エチルを添加し、相を分離する。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮する。残渣を逆相HPLCにより精製する。収量: 7.61 g.ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 522; 保持時間 HPLC: 1.20分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【 0 0 8 4 】

中間体 9

【 化 2 6 】



10

20

【 0 0 8 5 】

4-(4-シアノ-2-メトキシカルボニル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

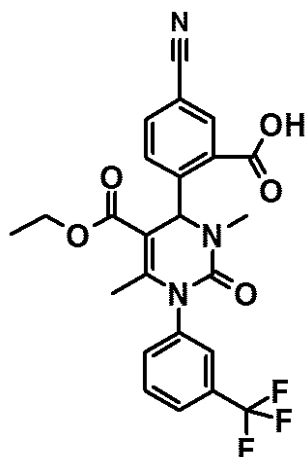
4-(2-ブromo-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 8, 7.16 g, 13.7 ミリモル)、1.1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (559.3 mg, 0.69 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (3.37 g, 41.1 ミリモル) をメタノール (120 mL) 中で懸濁させ、19時間にわたって 8 パールで 100 ° で一酸化炭素で処理する。少量の 1.1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) を添加し、一酸化炭素の下での反応を 8 パールで 100 ° で 19 時間続ける。その反応混合物を濃縮し、逆相HPLCにより精製する。収量: 3.70 g.ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 502; 保持時間 HPLC: 1.20分 (HPLC 方法 Z018_S04)

30

【 0 0 8 6 】

中間体 10

【化 27】



10

【0087】

4-(2-カルボキシ-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

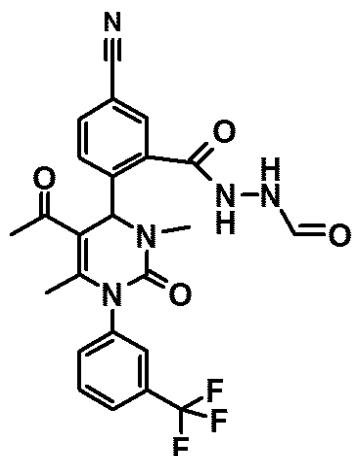
4-(4-シアノ-2-メトキシカルボニル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 9) (3.39 g, 6.76 ミリモル) 及び水酸化リチウム (194.4 mg, 8.11 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (84ml) 及び水 (6.0 mL) 中で室温で100 時間攪拌する。水を添加し、その混合物を塩酸 (4.0 モル/L) で3 のpH値に酸性にする。水相をジクロロメタンで3 回抽出する。合わせた有機相をMgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、逆相HPLCにより精製する。収量: 1.34 g.ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 488; 保持時間 HPLC: 1.08分 (HPLC 方法 Z018_S04) .

20

【0088】

中間体 11

【化 28】



30

【0089】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸ホルミルヒドラジド

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (中間体 6) (75.0 mg, 0.16 ミリモル) 及びトリエチルアミン (57.1 μL, 0.41 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (2mL) 中で懸濁させ、5 時間攪拌し、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムテトラフルオロボレート (63.2 mg, 0.20 ミリモル) を添加する。その混合物を10時間攪拌し、ギ酸ヒドラジド (10.8 mg, 0.18 ミリモル) を添加する。そ

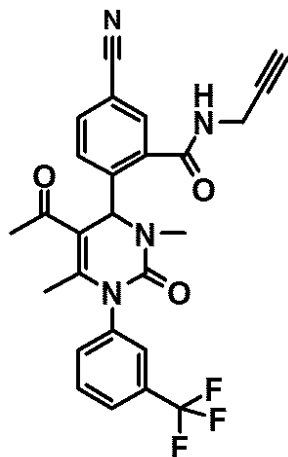
50

の混合物を室温で一夜攪拌する。別の当量のギ酸ヒドラジドを添加してその反応を完結させる。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。収量 30 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 500$; 保持時間 HPLC: 0.94 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【 0 0 9 0 】

中間体 12

【 化 2 9 】



10

【 0 0 9 1 】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-N-プロプ-2-インイル-ベンズアミド

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (中間体 6) (70 mg, 0.15 ミリモル) 及びトリエチルアミン (35 μ L, 0.25 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中で懸濁させ、その混合物を5分間振とうする。N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 及びトリエチルアミン (35 μ L, 0.25 ミリモル) 中の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 (61.1 mg, 0.16 ミリモル) の溶液を添加し、その反応混合物を室温で1.5時間振とうする。生成物を逆相HPLCにより精製する。収量 48 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 495$; 保持時間 HPLC: 0.99 分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

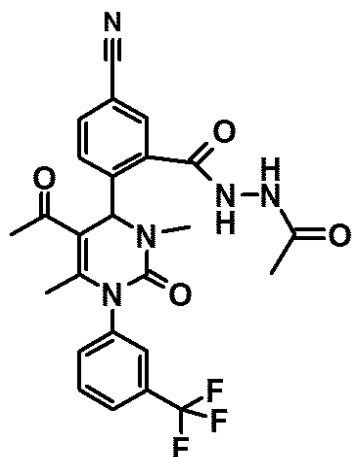
20

30

【 0 0 9 2 】

中間体 13

【 化 3 0 】



40

【 0 0 9 3 】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸アセチルヒドラジド

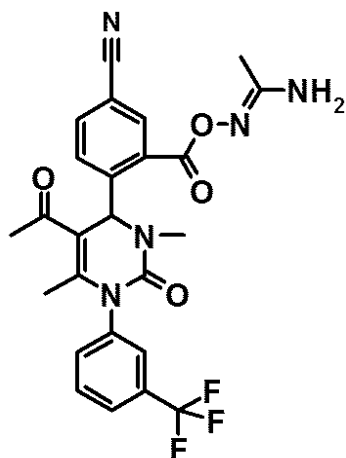
50

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (中間体 6) (47.0 mg, 0.10 ミリモル)) 及びトリエチルアミン (35.8 μ L, 0.26 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中で懸濁させ、5 分間攪拌し、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 (41.0 mg, 0.11 ミリモル) を添加する。その混合物を10分間攪拌し、酢酸ヒドラジド (12.2 mg, 0.16 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で一夜攪拌する。別の当量の酢酸ヒドラジドを添加してその反応を完結させる。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。収量 15 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 514$; 保持時間 HPLC: 0.95 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【0094】

中間体 14

【化31】



【0095】

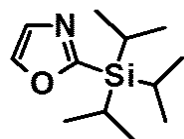
[1-アミノエチリデンアミノ]2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンゾエート

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (実施例 6) (70 mg, 0.15 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (125.1 μ L, 0.73 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中で懸濁させ、10分間攪拌し、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボレート (49 mg, 0.15 ミリモル) を添加する。その混合物を10分間攪拌し、N-ヒドロキシアセトアミジン (17.2 mg, 0.23 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で一夜攪拌する。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。収量16 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 513$; 保持時間 HPLC: 0.96 分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

【0096】

中間体 15

【化32】



【0097】

2-トリイソプロピルシラニル -オキサゾール (Tetrahedron 2009, 65, 6348-6353を参照のこと)

オキサゾール (10 g, 144.797 ミリモル) をアルゴン雰囲気下の無水ジエチルエーテル 400 mLに溶解する。その溶液を-78 に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M の

10

20

30

40

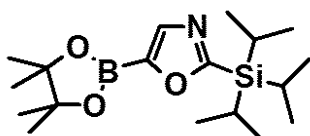
50

溶液, 100 mL, 160 ミリモル) をその温度で徐々に添加する。1 時間攪拌した後、無水ジエチルエーテル100 mL中のトリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート (40.265 mL, 144.797 ミリモル) を徐々に添加する。その混合物を12時間以内に室温に温め、溶媒を真空中で蒸発させる。残渣をシクロヘキサンで処理し、シリカゲルで濾過し、シクロヘキサン/酢酸エチル8:1 で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させる。収量: 33 g; ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 226$; 保持時間 HPLC: 1.428分 (HPLC 方法 Z001_002)。

【0098】

中間体 16

【化33】



10

【0099】

5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール (Tetrahedron 2009, 65, 6348-6353を参照のこと)

2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール (中間体 16, 10 g, 44.365 ミリモル) をアルゴン雰囲気下で無水ジエチルエーテル40 mL に溶解する。その溶液を-78 に冷却し、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M の溶液, 100 mL, 160 ミリモル) をその温度で徐々に添加する。1 時間攪拌した後、無水THF 20 mL 中のボロン酸トリイソプロピルエステル (12 mL, 52.193 ミリモル) を徐々に添加する。その混合物を2 時間攪拌し、室温に温める。その混合物をメタノールで反応停止する。2,3-ジヒドロキシ-2,3-ジメチルブタン (ピナコール, 5.243 g, 44.365 ミリモル) をTHF 10 mL に溶解し、18 で3 分以内にその混合物に注入する。その混合物を酢酸でpH 5に酸性にし、12時間攪拌する。ジエチルエーテル150 mLの添加及びシリカゲルでの濾過後に、溶媒を真空中で蒸発させる。収量: 15.2 g; ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 352$; 保持時間 HPLC: 1.334分 (HPLC 方法 Z001_002)。

20

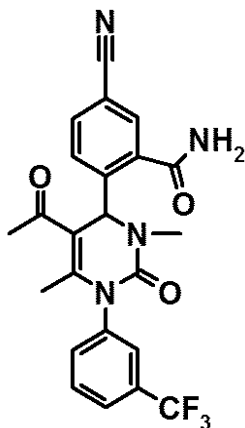
【実施例】

【0100】

実施例の合成

実施例 1

【化34】



40

【0101】

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンズアミド

N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安

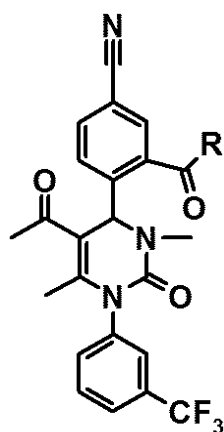
50

息香酸（中間体 6, 20.0 mg, 0.04 ミリモル）の溶液にトリエチルアミン（15.0 μ L, 0.11ミリモル）を添加し、室温で5分間撹拌する。0-(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（17.5 mg, 0.05 ミリモル）を添加し、15分間撹拌する。N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中のアンモニア（0.5 モル/L, 600.0 μ L, 0.30 ミリモル）及びトリエチルアミン（15.0 μ L, 0.11 ミリモル）の溶液を添加し、室温で一夜撹拌する。その反応混合物を逆相HPLCにより精製する。収量：10.0mg；ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 457$ ；保持時間 HPLC：0.94分（HPLC 方法 Z011_S03）。

適当なアミンを出発物質として使用して、下記の実施例を2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンズアミド（実施例 1）と同様にして調製する。実施例1.3 はモルホリンを塩基として使用する。

【 0 1 0 2 】

【 化 3 5 】



10

20

実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC-方法
1.1		471	0.97	Z011_S03
1.2		485	0.97	Z011_S03
1.3		527	0.97	Z011_S03
1.4		485	0.83	003_CA04
1.5		495	0.83	003_CA04
1.6		496	0.78	003_CA04
1.7		497	0.84	003_CA04
1.8		497	0.83	003_CA04
1.9		501	0.73	003_CA04
1.10		503	0.82	003_CA04
1.11		511	0.87	003_CA04
1.12		513	0.74	003_CA04
1.13		513	0.77	003_CA04
1.14		515	0.75	003_CA04
1.15		515	0.82	003_CA04

10

20

30

40

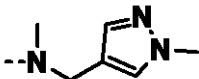
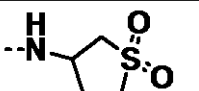
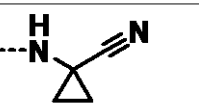
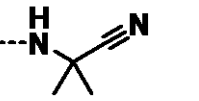
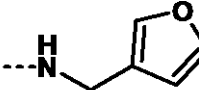
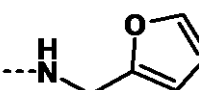

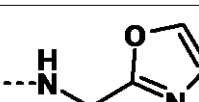
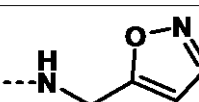
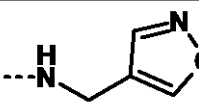
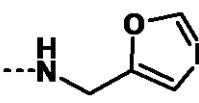
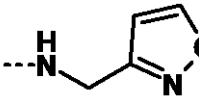
1.16		515	0.74	003_CA04
1.17		521	0.85	003_CA04
1.18		523	0.93	003_CA04
1.19		527	0.80	003_CA04
1.20		529	0.83	003_CA04
1.21		529	0.84	003_CA04
1.22		529	0.79	003_CA04
1.23		539	0.89	003_CA04
1.24		541	0.81	003_CA04
1.25		541	0.77	003_CA04
1.26		541	0.76	003_CA04
1.27		543	0.86	003_CA04
1.28		554	0.81	003_CA04
1.29		563	0.76	003_CA04

10

20

30

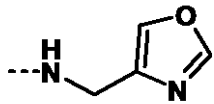
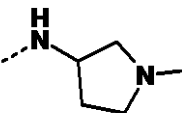
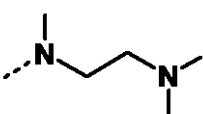
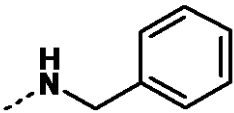
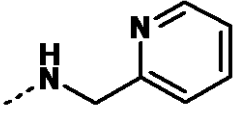
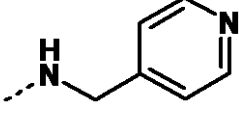
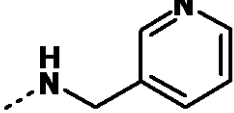
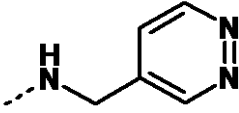
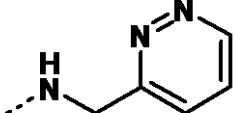
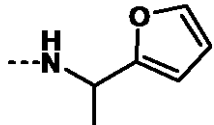
40

1.30		565	0.80	003_CA04
1.31		575	0.77	003_CA04
1.32		522	0.83	005_CA01
1.33		524	1.02	Z018_S04
1.34		537	0.88	005_CA01
1.35		537	0.89	005_CA01
1.36		537	0.72	005_CA01
1.37		538	0.79	005_CA01
1.38		538	0.82	005_CA01
1.39		538	0.82	005_CA01
1.40		538	0.78	005_CA01
1.41		538	0.82	005_CA01

10

20

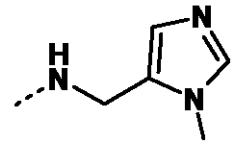
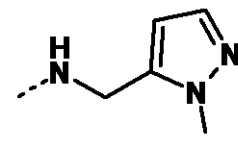
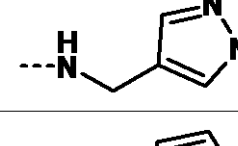
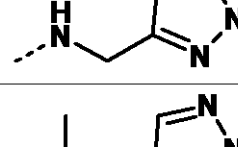
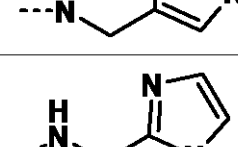
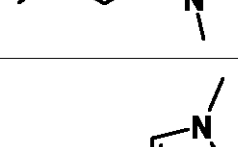
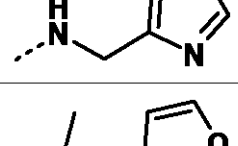
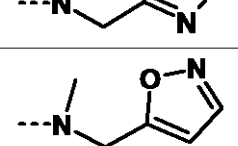
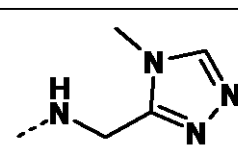

30

1.42		538	0.79	005_CA01
1.43		540	0.59	005_CA01
1.44		542	0.63	005_CA01
1.45		547	0.94	005_CA01
1.46		548	0.63	005_CA01
1.47		546	0.69	005_CA01
1.48		548	0.60	005_CA01
1.49		549	0.70	005_CA01
1.50		549	0.72	005_CA01
1.51		551	0.93	005_CA01

10

20

30

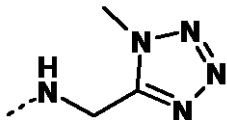
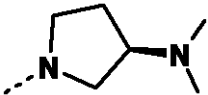
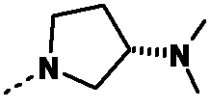

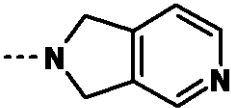
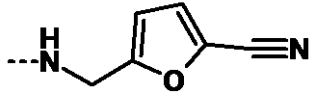
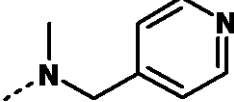
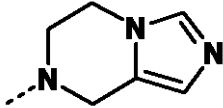
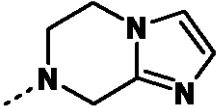
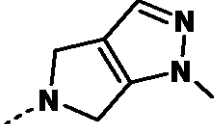
1.52		551	0.59	005_CA01
1.53		551	0.78	005_CA01
1.54		551	0.77	005_CA01
1.55		551	0.79	005_CA01
1.56		551	0.74	005_CA01
1.57		551	0.60	005_CA01
1.58		551	0.85	Z018_S04
1.59		552	0.85	005_CA01
1.60		552	0.85	005_CA01
1.61		552	0.64	005_CA01

10

20

30

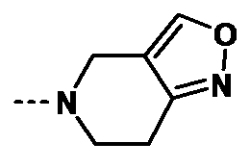
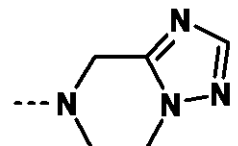
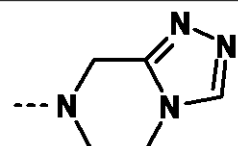
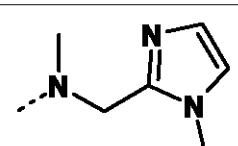
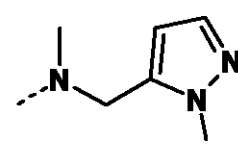
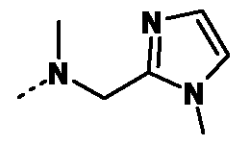
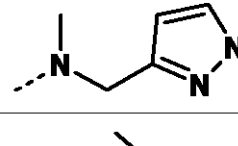
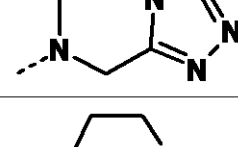
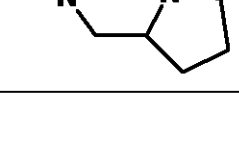
40

1.62		553	0.77	005_CA01
1.63		554	0.59	005_CA01
1.64		554	0.59	005_CA01
1.65		554	0.86	Z018_S04
1.66		560	0.60	005_CA01
1.67		562	0.89	005_CA01
1.68		562	0.61	005_CA01
1.69		563	0.60	005_CA01
1.70		563	0.60	005_CA01
1.71		563	0.79	005_CA01

10

20

30



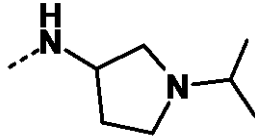
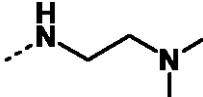
1.72		564	0.84	005_CA01
1.73		564	0.76	005_CA01
1.74		564	0.67	005_CA01
1.75		565	0.60	005_CA01
1.76		565	0.82	005_CA01
1.77		565	0.62	005_CA01
1.78		565	0.83	005_CA01
1.79		566	0.67	005_CA01
1.80		566	0.60	005_CA01

10

20

30

40

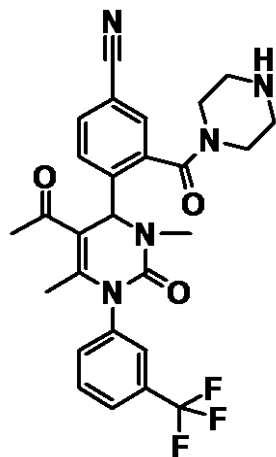
1.81		566	0.61	005_CA01
1.82		568	0.61	005_CA01
1.83		568	0.62	005_CA01
1.84		528	0.59	005_CA01

10

【 0 1 0 3 】

実施例 2

【 化 3 6 】



20

30

【 0 1 0 4 】

4-(5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-m-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル)-3-(ピペラジン-1-カルボニル)-ベンゾニトリル

工程1:

4-{2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンゾイルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (中間体 6, 40.0 mg, 0.09 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (25.0 μ L, 0.18 ミリモル) を添加し、室温で5分間攪拌する。次いで0-(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 (34.9 mg, 0.09 ミリモル) を添加し、15分間攪拌する。N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中のtert-ブチル 1-ピペラジincarboxylate (24.4 mg, 0.13 ミリモル) 及びトリエチルアミン (25.0 μ L, 0.18 ミリモル) の溶液を添加し、室温で72時間攪拌する。その反応混合物を逆相HPLCにより精製する。ESI 質量スペクトル $[M-Boc+H]^+ = 526$; 保持時間 HPLC: 1.16 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

40

【 0 1 0 5 】

工程 2:

50

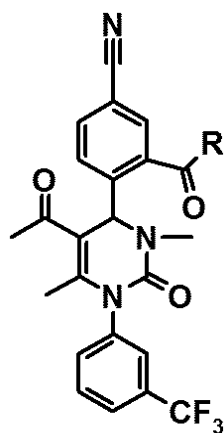
4-(5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-m-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル)-3-(ピペラジン-1-カルボニル)-ベンゾニトリル

ジクロロメタン (1.0 mL) 中の 4-{2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンゾイルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (工程 1) の溶液に、95%のトリフルオロ酢酸水溶液 (1 mL, 6.5 ミリモル) を添加し、室温で 2 時間攪拌する。その反応混合物を濃縮し、逆相HPLCにより精製する。収量: 21.0 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 526$; 保持時間 HPLC: 0.84分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

適当なアミンを出発物質として使用して、下記の実施例を2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド (実施例 2) と同様にして調製する。工程 1 から Boc-保護中間体を精製せず、溶媒の蒸発後に残渣を工程 2 に記載されたようにトリフルオロ酢酸で処理する。

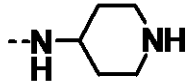
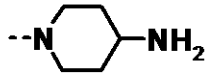
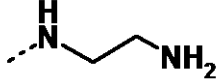
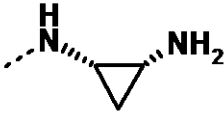

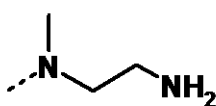
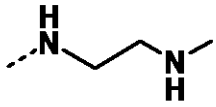
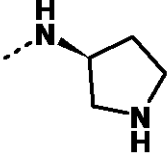
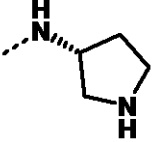
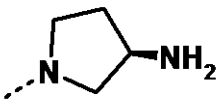
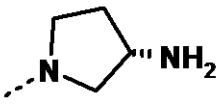
【 0 1 0 6 】

【 化 3 7 】



10

20

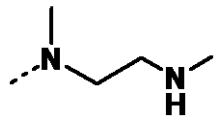
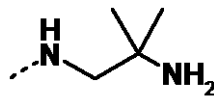

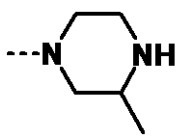
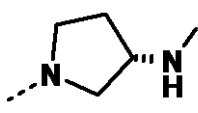
実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
2.1		540	0.84	Z018_S04
2.2		540	0.84	Z018_S04
2.3		500	0.58	005_CA01
2.4		512	0.58	005_CA01
2.5		512	0.58	005_CA01
2.6		514	0.59	005_CA01
2.7		514	0.59	005_CA01
2.8		526	0.59	005_CA01
2.9		525	0.59	005_CA01
2.10		526	0.58	005_CA01
2.11		526	0.58	005_CA01

10

20

30

40

2.12		528	0.60	005_CA01
2.13		528	0.60	005_CA01
2.14		538	0.85	Z018_S04
2.15		540	0.59	005_CA01
2.16		540	0.59	005_CA01

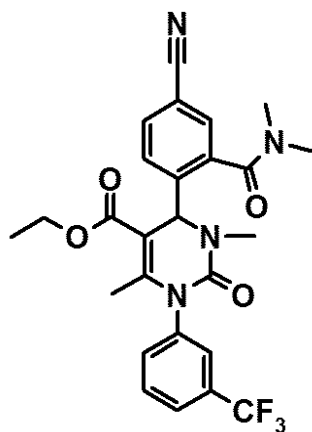
10

【 0 1 0 7 】

20

実施例 3

【 化 3 8 】



30

【 0 1 0 8 】

4-(4-シアノ-2-ジメチルカルバモイル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル
 4-(2-カルボキシ-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 10) (27.0 mg, 0.06 ミリモル) の溶液をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (20.0 μ L, 0.14 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で10分間攪拌し、0-(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 (21.9 mg, 0.06 ミリモル) を添加し、その混合物を15分間攪拌する。N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中のテトラヒドロフラン中のジメチルアミン (c = 2 モル/L, 138.5 μ L, 0.28 ミリモル) 及びトリエチルアミン (20.0 μ L, 0.14 ミリモル) の溶液を添加し、その反応混合物を室温で3日間攪拌する。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。収量 16.1 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 515$; 保持時間 HPLC: 1.04分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

40

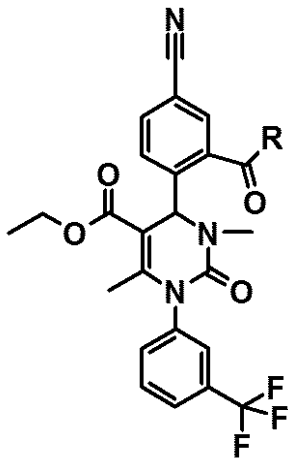
適当なアミンを出発物質として使用して、下記の実施例を4-(4-シアノ-2-ジメチルカルバモイル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3







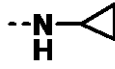

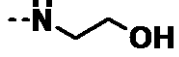

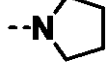
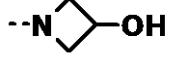
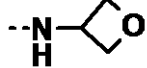
50

,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 3)と同様にして調製する。

【 0 1 0 9 】

【 化 3 9 】



実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
3.1		552	1.10	Z018_S04
3.2		584	0.91	Z018_S04
3.3	--NH ₂	487	0.83	003_CA04
3.4		501	0.88	003_CA04
3.5		515	0.93	003_CA04
3.6		525	0.91	003_CA04
3.7		526	0.87	003_CA04
3.8		527	0.93	003_CA04
3.9		527	0.93	003_CA04
3.10		531	0.82	003_CA04
3.11		533	0.91	003_CA04
3.12		541	0.97	003_CA04
3.13		543	0.83	003_CA04
3.14		543	0.86	003_CA04

10

20

30

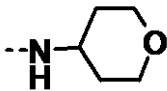
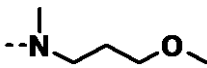
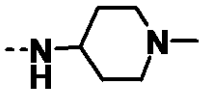
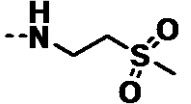
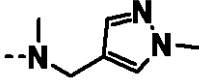
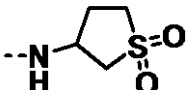
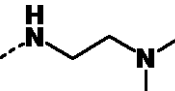
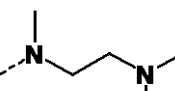
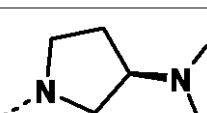
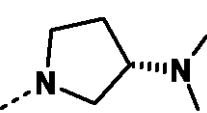

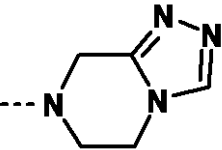
3.15		455	0.91	003_CA04
3.16		455	0.85	003_CA04
3.17		455	0.83	003_CA04
3.18		551	0.93	003_CA04
3.19		553	1.02	003_CA04
3.20		554	0.95	003_CA04
3.21		557	0.89	003_CA04
3.22		557	0.91	003_CA04
3.23		559	0.88	003_CA04
3.24		559	0.94	003_CA04
3.25		559	0.93	003_CA04
3.26		569	0.97	003_CA04
3.27		571	0.82	003_CA04
3.28		571	0.86	003_CA04

10

20

30

40

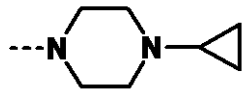
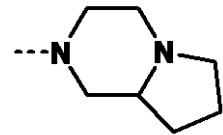
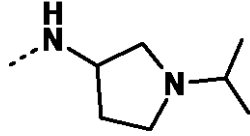

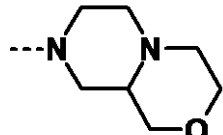
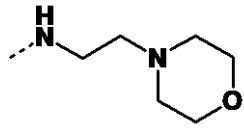
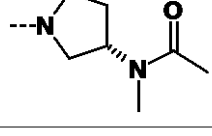
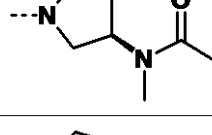
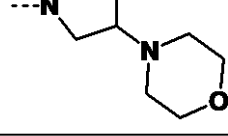
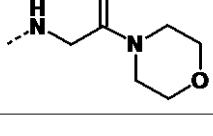
3.29		571	0.91	003_CA04
3.30		573	0.95	003_CA04
3.31		584	0.91	003_CA04
3.32		593	0.84	003_CA04
3.33		595	0.89	003_CA04
3.34		605	0.86	003_CA04
3.35		558	0.66	005_CA01
3.36		572	0.68	005_CA01
3.37		584	0.66	005_CA01
3.38		584	0.66	005_CA01
3.40		584	0.91	Z018_S04
3.41		594	0.76	005_CA01

10

20

30

40

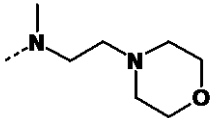
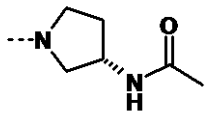
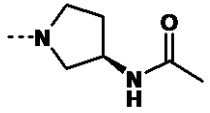
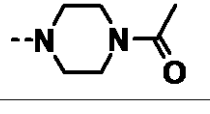
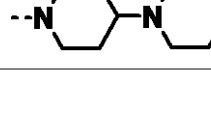
3.42		596	0.68	005_CA01
3.43		596	0.68	005_CA01
3.44		598	0.69	005_CA01
3.45		598	0.68	005_CA01
3.46		612	0.68	005_CA01
3.47		570	0.77	004_CA05
3.48		582	0.96	Z011_S03
3.49		582	0.76	004_CA05
3.50		596	0.85	Z018_S04
3.51		583	0.94	Z011_S03

10

20

30

40

3.52		584	0.79	004_CA05
3.53		568	0.99	Z018_S04
3.54		568	0.73	004_CA05
3.55		568	0.74	004_CA05
3.56		610	0.78	004_CA05

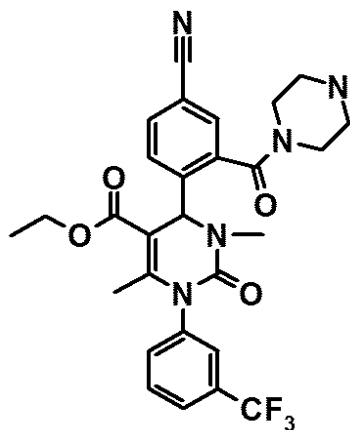
10

【 0 1 1 0 】

実施例 4

20

【 化 4 0 】



30

【 0 1 1 1 】

工程1:

4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-4-シアノ-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-(2-カルボキシ-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 10) (30.0 mg, 0.06 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (20.0 μ L, 0.14 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で5分間攪拌し、0-(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 (24.6 mg, 0.065 ミリモル) を添加し、その混合物を15分間攪拌する。N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 及びトリエチルアミン (20.0 μ L, 0.14 ミリモル) 中のtert-ブチル 1-ピペラジincarboxylate (17.2 mg, 0.09 ミリモル) の溶液を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌する。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。ESI 質量スペクトル $[M-tBu+H]^+ = 600$; 保持時間 HPLC: 1.21分 (HPLC方法 Z018_S08)。

40

【 0 1 1 2 】

50

工程 2:

4-[4-シアノ-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

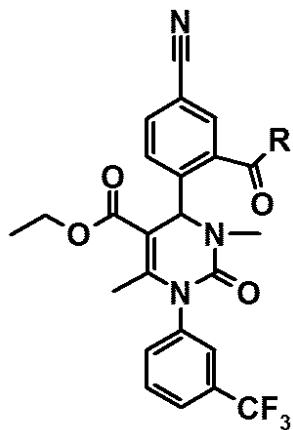
ジクロロメタン (1.0 mL) 中の4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-4-シアノ-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (工程 1) の溶液にトリフルオロ酢酸 (0.75 mL) を添加し、室温で2時間撹拌する。その反応混合物を濃縮し、逆相HPLCにより精製する。収量: 12.5 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 556$; 保持時間 HPLC: 0.88 分 (HPLC方法 Z018_S04)。

10

適当なアミンを出発物質として使用して、下記の実施例を4-[4-シアノ-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 4) と同様にして調製する。工程 1 からのBoc-保護中間体を精製せず、溶媒の蒸発後に残渣を工程 2 に記載されたようにトリフルオロ酢酸で処理する。


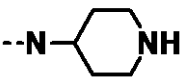
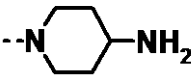

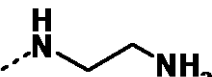


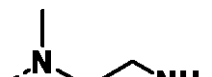
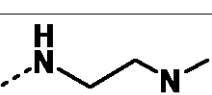
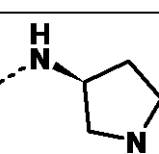
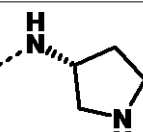
【 0 1 1 3 】

【 化 4 1 】



20

30

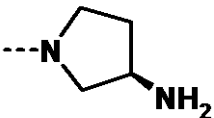
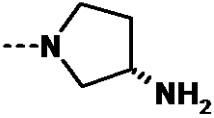

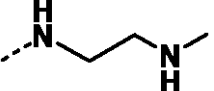
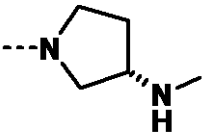
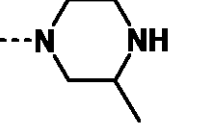
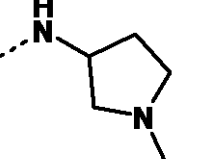
実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
4.1		568	0.90	Z018_S04
4.2		570	0.89	Z018_S04
4.3		570	0.88	Z018_S04
4.4		598	0.89	Z018_S04
4.5		530	0.65	005_CA01
4.6		542	0.65	005_CA01
4.7		542	0.65	005_CA01
4.8		544	0.66	005_CA01
4.9		544	0.67	005_CA01
4.10		556	0.66	005_CA01
4.11		556	0.66	005_CA01

10

20

30

40

4.12		556	0.65	005_CA01
4.13		556	0.65	005_CA01
4.14		584	0.91	Z018_S04
4.15		558	0.68	005_CA01
4.16		570	0.66	005_CA01
4.17		570	0.66	005_CA01
4.18		570	0.67	005_CA01

10

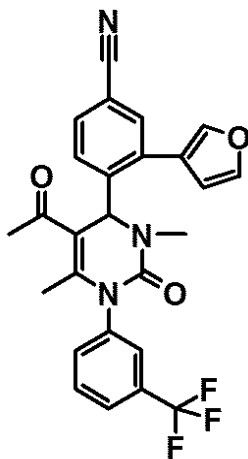
20

【 0 1 1 4 】

30

実施例 5

【 化 4 2 】



40

【 0 1 1 5 】

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-フラン-3-イル-ベンゾニトリル

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-プロモ-ベンゾニトリル (中間体 4) (30.0 mg, 0.06

50

ミリモル) 及びフラン-3 ボロン酸 (10.3 mg, 0.09 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。炭酸セシウム溶液 (2 モル/L, 64 μ L, 0.13 ミリモル) 及び1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (3.97 mg, 0.005 ミリモル) を添加し、その反応液を80 で一夜撹拌する。その反応混合物をシリカゲルと塩基性酸化アルミニウム 1:1 の層で濾過し、逆相HPLCにより精製する。収量: 7.2 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 480$; 保持時間 HPLC: 1.13分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

適当なボロン酸又はボロン酸エステルを出発物質として使用して、下記の実施例を4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-フラン-3-イル-ベンゾニトリル (実施例 5) と同様にして調製する。

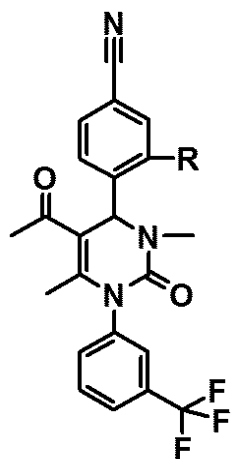
10

実施例5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.13-5.15 につき、炭酸カリウムを塩基として使用し、またアセトニトリルを溶媒として使用する。

5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシリニル-オキサゾール (中間体 16) を試薬として使用して、実施例 5.8を実施例 5について記載されたように合成する。シリル基をトリフルオロ酢酸/水1:1 で脱保護する。

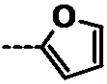
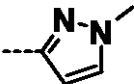
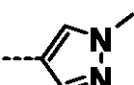
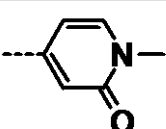
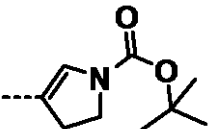
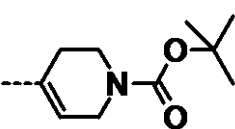
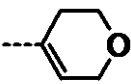
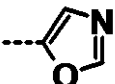
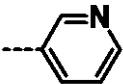
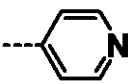
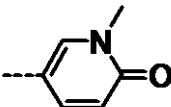
【0116】

【化43】



20

30

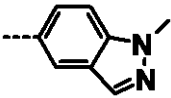
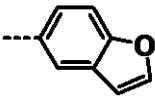
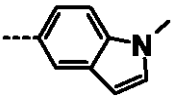
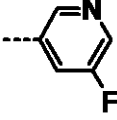
実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
5.1		480	1.13	Z018_S04
5.2		494	0.75	X018_S01
5.3		494	1.05	Z018_S04
5.4		521	0.83	005_CA07
5.5		581	1.20	Z018_S04
5.6		595	1.20	Z018_S04
5.7		496	1.09	Z018_S04
5.8		481	1.04	Z018_S04
5.9		491	0.56	X018_S01
5.10		491	0.53	X018_S01
5.11		521	0.64	X018_S01

10

20

30

40

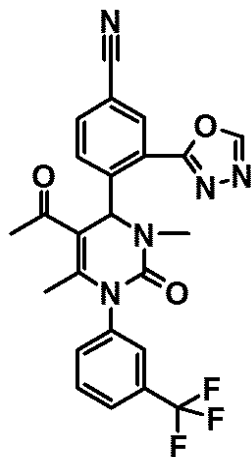
5.12		544	1.06	Z018_S04
5.13		530	0.91	004_CA05
5.14		543	0.91	004_CA05
5.15		509	1.08	Z018_S04

10

【 0 1 1 7 】

実施例 6

【 化 4 4 】



20

【 0 1 1 8 】

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-ベンゾニトリル

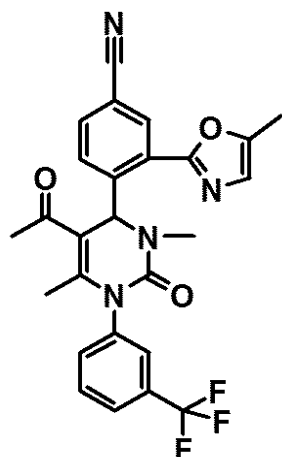
2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸ホルミルヒドラジド (中間体 11) (30.0 mg, 0.06 ミリモル) をジクロロメタン (1 mL) 中で懸濁させ、水酸化 (メトキシカルボニルスルファモイル) トリエチル-アンモニウム (Burgess試薬) (35.8 mg, 0.15 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で3日間攪拌する。追加の水酸化 (メトキシカルボニルスルファモイル) トリエチル-アンモニウム (Burgess 試薬) (35.8 mg, 0.15 ミリモル) を添加し、その反応を40℃で2時間続ける。溶媒を減圧で除去し、精製を逆相HPLCにより行なう。収量: 4 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 482$; 保持時間 HPLC: 1.02分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

40

【 0 1 1 9 】

実施例 7

【化 4 5】



10

【0120】

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-(5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ベンゾニトリル

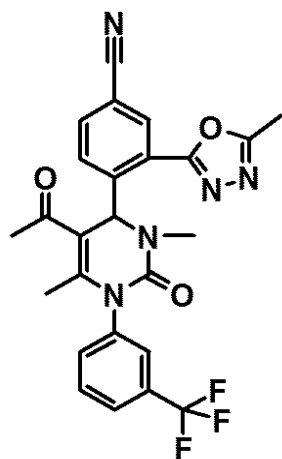
2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-N-プロプ-2-インイル-ベンズアミド (中間体12) (48 mg, 0.097 ミリモル) をジクロロメタン (2 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。塩化金 (III) (1.2 mg, 0.004 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で2時間振とうする。溶媒を蒸発させ、残渣を逆相HPLCにより精製する。収量: 17 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 495$; 保持時間 HPLC: 1.09分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

20

【0121】

実施例 8

【化 4 6】



30

【0122】

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾニトリル

2-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸アセチルヒドラジド (中間体 13) (15 mg, 0.03 ミリモル) をジクロロメタン (1 mL) 中で懸濁させ、水酸化 (メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチル-アンモニウム (Burgess 試薬) (17.4 mg, 0.07 ミリモル) を添加する。その混合物を室温で3日間攪拌する。溶媒を減圧で除去し、精製を逆相HPLCにより行なう。収量: 6.4 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 496$; 保持時間 HPLC: 1.04分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

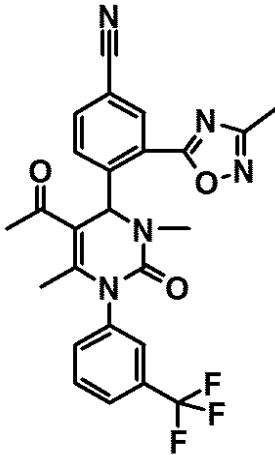
40

50

【 0 1 2 3 】

実施例 9

【 化 4 7 】



10

【 0 1 2 4 】

4- [5-acetyl-3,6-dimethyl-2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl]-3-(5-methyl-[1,3,4]oxasiazol-2-yl)-5-cyano-benzamide

20

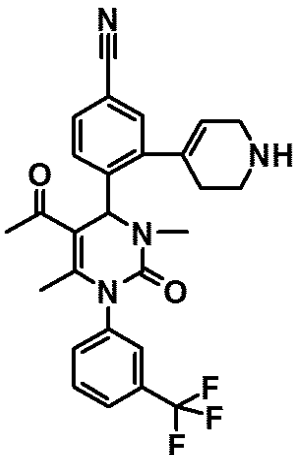
[1-aminoethylidenamino]2-[5-acetyl-3,6-dimethyl-2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl]-5-cyano-benzamide (intermediate 14) (16.0 mg, 0.03 mmol) was suspended in dichloromethane (1 mL) and acidified (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium (Burgess reagent) (18.6 mg, 0.08 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The temperature was raised to 40 °C and additional acidification (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium (Burgess reagent) (9 mg, 0.04 mmol) was added. 3 hours later, the reaction was complete and the solvent was removed under reduced pressure. Purification was performed by reverse HPLC. Yield: 6.0 mg; ESI mass spectrum $[M+H]^+ = 496$; retention time HPLC: 1.06 min (HPLC method Z011_S03).

【 0 1 2 5 】

30

実施例 10

【 化 4 8 】



40

【 0 1 2 6 】

4- [5-acetyl-3,6-dimethyl-2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl]-3-(1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-5-cyano-benzamide

4- {2-[5-acetyl-3,6-dimethyl-2-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3

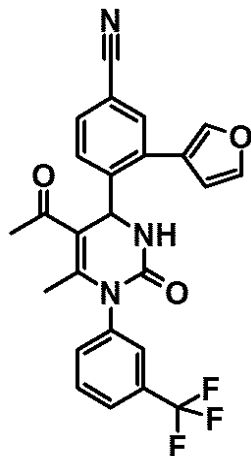
50

,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-フェニル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 5.6) (35 mg, 0.06 ミリモル) をトリフルオロ酢酸水溶液 (95%, 2 mL) で懸濁させる。その反応混合物を15分間振とうし、蒸発させ、生成物を逆相HPLCにより精製する。収量: 25 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 495$; 保持時間 HPLC: 1.20 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

【 0 1 2 7 】

実施例 11

【 化 4 9 】



10

20

【 0 1 2 8 】

4-[5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-フラン-3-イル-ベンゾニトリル

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-プロモ-ベンゾニトリル (中間体 4) (50 mg, 0.11 ミリモル) 及びフラン-3 ボロン酸 (17.6 mg, 0.16 ミリモル) をアセトニトリル (1.5 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。炭酸カリウム溶液 (2 モル/L, 162 μ L, 0.32 ミリモル) 及び1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (4.3 mg, 0.005 ミリモル) を添加し、その反応液を80
で一夜振とうする。その反応混合物をシリカゲルと塩基性酸化アルミニウム1:1 の層で濾過し、逆相HPLCにより精製する。収量: 28.8 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 466$; 保持時間 HPLC: 1.03 分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

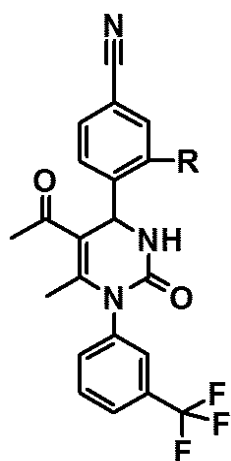
30

適当なボロン酸又はボロン酸エステルを出発物質として使用して、下記の実施例を4-[5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-フラン-3-イル-ベンゾニトリル (実施例 11)と同様にして調製する。炭酸セシウムを塩基として、ジオキサンを溶媒として、また5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール (中間体 16) を試薬として使用して、実施例11.6を合成する。シリル基をトリフルオロ酢酸 / 水 1:1で脱保護する。

40

【 0 1 2 9 】

【化 5 0】



10

実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
11.1		466	0.98	Z018_S04
11.2		480	0.96	Z011_S03
11.3		507	1.03	Z011_S03
11.4		507	0.98	Z018_S04
11.5		507	0.93	Z011_S03
11.6		467	1.0	Z018_S04

20

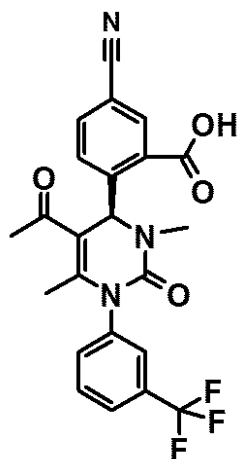
30

【 0 1 3 0】

実施例 12

40

【化 5 1】



10

【0131】

2-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸

そのラセミ体を中間体 6 について記載されたように調製する。収量 2.23g。その鏡像体をキラル相による分取クロマトグラフィー (Lux C4, 20 x 250 mm, 5 μm, 溶離剤: ヘプタン/エタノール及び変性剤としてのトリフルオロ酢酸) により分離する。収量: 877 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 458$; 保持時間: 2.77 分 (先に溶離するR-鏡像体) (方法 1_IC_20_MeOH_NH3)。

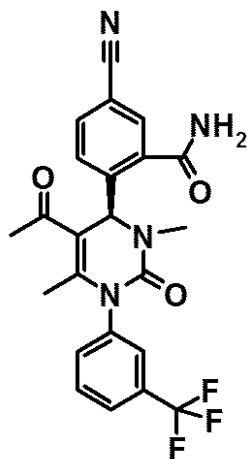
20

実施例12の配置を好中球エラストーゼとの複合体中の実施例12のX線構造に基づいて帰属する。

【0132】

実施例 13

【化 5 2】



30

【0133】

2-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンズアミド

2-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-安息香酸 (実施例 12) (110.0 mg, 0.24 ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中で懸濁させ、トリエチルアミン (10 0.0 μL, 714 μモル) を添加する。その混合物を室温で10分間攪拌し、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 (92.4 mg, 0.24 ミリモル) を添加し、その混合物を15分間攪拌する。N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中のジオキサン中のアンモニアの溶液 (0.5 モル/L, 2 mL, 1.0 ミリ

40

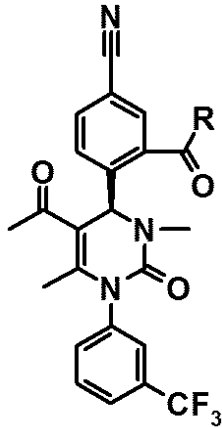
50

モル) を添加し、その反応混合物を室温で一夜撹拌する。粗生成物を逆相HPLCにより精製する。収量 33.7 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 457$; 保持時間 HPLC: 0.92分 (HPLC 方法 Z011_S03)。

適当なアミンを出発物質として使用して、下記の実施例を2-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-5-シアノ-ベンズアミド (実施例 13)と同様にして調製する。

【 0 1 3 4 】

【 化 5 3 】



10

20

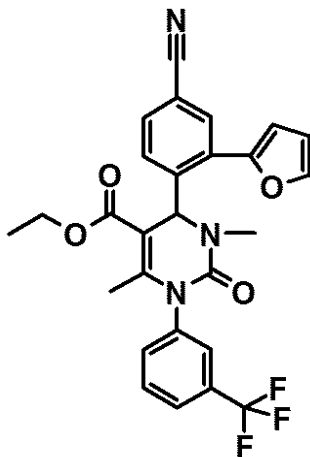
実施例	R	MS $[M+H]^+$	保持時間 [分]	HPLC方法
13.1		471	0.95	Z011_S03
13.2		497	1.0	Z011_S03
13.3		496	0.96	Z011_S03

30

【 0 1 3 5 】

実施例 14

【 化 5 4 】



40

【 0 1 3 6 】

4-(4-シアノ-2-フラン-2-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメ

50

チル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

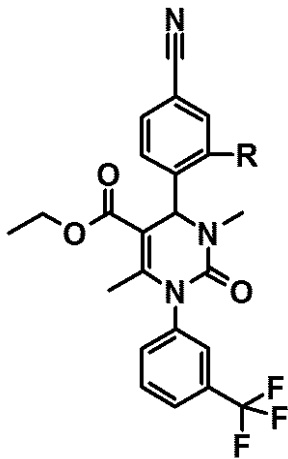
4-(2-ブromo-4-シアノ-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (中間体 8) (50 mg, 0.1 ミリモル) 及びフラン-2 ボロン酸 (13.9 mg, 0.12 ミリモル) をアセトニトリル (2.0 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。炭酸カリウム溶液 (2 モル/L, 144 μ L, 0.29 ミリモル) 及び1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (2.35 mg, 0.003 ミリモル) を添加し、その反応液を80 で7時間振とうする。その反応混合物をシリカゲル及び塩基性酸化アルミニウム1:1 の層で濾過し、逆相HPLCにより精製する。収量:18.3 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 510$; 保持時間 HPLC: 1.20分 (HPLC 方法 Z018_S04).

10

適当なボロン酸又はボロン酸エステルを出発物質として使用して、下記の実施例を4-(4-シアノ-2-フラン-2-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例14) と同様にして調製する。

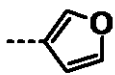
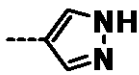
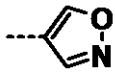
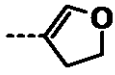
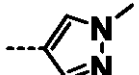
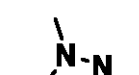
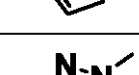
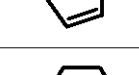
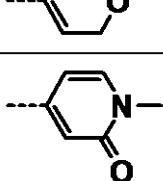
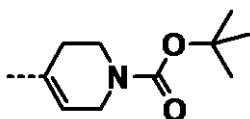
【 0 1 3 7 】

【 化 5 5 】



20

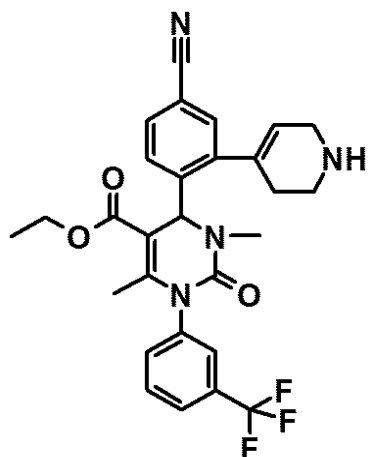
30

実施例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間 [分]	HPLC方法
14.1		510	1.09	Z018_S04
14.2		510	1.07	Z018_S04
14.3		511	1.14	Z018_S04
14.4		512	1.13	Z011_S03
14.5		524	1.11	Z018_S04
14.6		524	1.12	Z018_S04
14.7		524	1.15	Z018_S04
14.8		525	1.16	Z018_S04
14.9		551	1.06	Z018_S04
14.10		525 (-Boc)	1.25	Z018_S04

【 0 1 3 8 】

実施例 15

【 化 5 6 】



【 0 1 3 9 】

4-[4-シアノ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

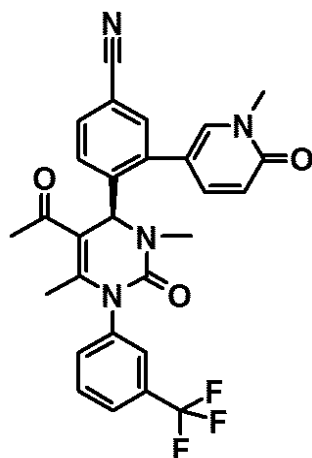
4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-4-シアノ-フェニル]-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 15.10) (35 mg, 0.06 ミリモル) をトリフルオロ酢酸水溶液 (95%, 2 mL) で懸濁させる。その反応混合物を15分間振とうし、蒸発させ、生成物を逆相HPLCにより精製する。収量: 7.2 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 525$; 保持時間 HPLC: 0.56 分 (HPLC 方法 X018_S01)。

【 0 1 4 0 】

10

実施例 16

【 化 5 7 】



20

【 0 1 4 1 】

4-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-プロモ-ベンゾニトリル (中間体 4) (400 mg, 0.81 ミリモル) 及びN-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-ボロン酸ピナコールエステル (248 mg, 1.06 ミリモル) をアセトニトリル (15 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。炭酸カリウム溶液 (2 モル/L, 1.22 mL, 2.44 ミリモル) 及び1.1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロ-パラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (6.34 mg, 0.008 ミリモル) を添加し、その反応液を100 で一夜攪拌する。追加のN-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-ボロン酸ピナコールエステル (100 mg, 0.4 ミリモル) 及び1.1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体 (1:1) (2 mg, 0.002 ミリモル) を添加し、その反応をマイクロウェーブ照射下で120 で60分間続ける。その反応混合物をシリカゲルと塩基性酸化アルミニウム1:1 の層で濾過し、逆相HPLCにより精製する。収量: 125 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 521$; 保持時間 HPLC: 1.01 分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

30

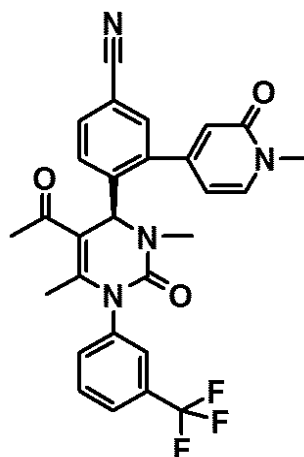
40

鏡像体分離をキラル相による分取超臨界液体クロマトグラフィー (ダイセル・キラルパックIA, 10 x 250 mm, 5 μ m, 20% メタノール及び20 mM NH_3 、超臨界 CO_2 中、40 , 流量10 ml/分, 背圧120 パール) により行なう。収量 55 mg; 保持時間: 1.6 分 (早く溶離する鏡像体) (方法: I_IA_20_MEOH_ NH_3)。実施例16の配置を好中球エラストーゼとの複合体中の実施例16のX線構造に基づいて帰属する。

【 0 1 4 2 】

実施例 17

【化 5 8】



10

【 0 1 4 3】

4-[(R)-5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル

4-[5-アセチル-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル]-3-ブromo-ベンゾニトリル (中間体 4) (300 mg, 0.61 ミリモル) 及び (1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)ボロン酸 (121 mg, 0.79 ミリモル) をアセトニトリル (9 mL) 中で懸濁させ、アルゴンの流れで脱気する。炭酸カリウム溶液 (2 モル/L, 914 μ L, 1.83 ミリモル) 及び1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(1:1) (9.95 mg, 0.012 ミリモル) を添加し、その反応液を75 で一夜振とうする。その反応混合物をシリカゲルと塩基性酸化アルミニウム1:1 の層で濾過し、逆相HPLCにより精製する。収量: 142 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 521$; 保持時間 HPLC: 0.99分 (HPLC 方法 Z018_S04)。

20

鏡像体分離をキラル相による分取超臨界液体クロマトグラフィー (ダイセル・キラルパックIB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 10% メタノール、超臨界CO₂ 中、40 , 流量60 ml/分、背圧150 バール) により行なう。収量 57.9 mg; 保持時間: 3.38分 (遅く溶離する鏡像体) (方法: I_IB_15_MeOH_NH3)。実施例17の配置を好中球エラスターゼとの複合体中の実施例17の X 線構造に基づいて帰属する。

30

【 0 1 4 4】

薬理学的データ

本発明のその他の特徴及び利点が、例として、本発明の原理を説明する下記の更に詳細な実施例から明らかになるであろう。

ヒト好中球エラスターゼアッセイ

物質: ヒト好中球エラスターゼをCalbiochem (カタログ番号: 324681) から購入し、またエラスターゼ基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMCをBachem (カタログ番号: I-1270) から購入した。全てのその他の物質は市販の最高の等級のものであった。

40

下記の緩衝剤を使用した: 化合物緩衝剤: 100mM Tris, 500mM NaCl, pH 7.5に調節; アッセイ緩衝剤: 100mM Tris, 500mM NaCl, pH 7.5に調節, 0.01%BSAを含む。

【 0 1 4 5】

アッセイ条件: 試験化合物をDMSO続いて化合物緩衝液 (5% DMSO最終) 中で予備希釈した。これらの化合物希釈液 5 μ L を黒色384 ウェルオブチプレート (パーキン・エルマー, カタログ番号: 6007270) 中で10 μ L の好中球エラスターゼ (アッセイ緩衝液中9 ng/ml) と混合し、室温で15分間インキュベートした。続いてアッセイ緩衝液中の10 μ L の基質溶液を添加し (250 μ M 最終濃度)、プレートを室温で60分間インキュベートした。酵素の失活後に、蛍光の強さを380 nm励起波長及び460 nm発光波長で測定した。

それぞれのプレートは高い値の対照を含むウェル (DMSO + 酵素 + 基質) 及び低い値の対

50

照を含むウェル（DMSO + 失活酵素 + 基質）を含む。可変傾斜を含むシグモイドの濃度応答曲線を使用して IC_{50} 値を推定した。低い値の平均を0%として採用し、高い値の平均を100%として採用した。好中球エラストーゼアッセイにおける選ばれた化合物の IC_{50} 値を表1にリストする。

表 1

【 0 1 4 6 】

【表 1 6】

化合物	IC_{50} [nM]
中間体 5	<1
中間体 6	3.93
実施例 1	<1
実施例 1.1	<1
実施例 1.2	<1
実施例 1.3	2.25
実施例 1.4	<1
実施例 1.5	<1
実施例 1.6	<1
実施例 1.7	<1
実施例 1.8	<1
実施例 1.9	<1
実施例 1.10	<1
実施例 1.11	<1
実施例 1.12	<1
実施例 1.13	<1
実施例 1.14	<1
実施例 1.15	<1
実施例 1.16	<1
実施例 1.17	<1
実施例 1.18	1
実施例 1.19	<1
実施例 1.20	<1
実施例 1.21	<1
実施例 1.22	1.4

化合物	IC_{50} [nM]
実施例 1.27	<1
実施例 1.28	<1
実施例 1.29	<1
実施例 1.30	<1
実施例 1.31	<1
実施例 1.32	<1
実施例 1.33	1.8
実施例 1.34	<1
実施例 1.35	<1
実施例 1.36	<1
実施例 1.37	<1
実施例 1.38	<1
実施例 1.39	<1
実施例 1.40	<1
実施例 1.41	<1
実施例 1.42	<1
実施例 1.43	<1
実施例 1.44	<1
実施例 1.45	1.0
実施例 1.46	<1
実施例 1.47	<1
実施例 1.48	<1
実施例 1.49	<1
実施例 1.50	<1
実施例 1.51	1.4

化合物	IC_{50} [nM]
実施例 1.56	0.3
実施例 1.57	<1
実施例 1.58	<1.
実施例 1.59	<1.
実施例 1.60	<1
実施例 1.61	<1.3
実施例 1.62	<1
実施例 1.63	1.8
実施例 1.64	<1
実施例 1.65	4.1
実施例 1.66	1.7
実施例 1.67	1.3
実施例 1.68	<1
実施例 1.69	<1
実施例 1.70	<1
実施例 1.71	<1
実施例 1.72	2.8
実施例 1.73	<1
実施例 1.74	<1
実施例 1.75	<1
実施例 1.76	<1
実施例 1.77	<1
実施例 1.78	<1
実施例 1.79	<1
実施例 1.80	6.3

10

20

30

40

実施例 1.23	<1
実施例 1.24	<1
実施例 1.25	1.1
実施例 1.26	4.7
実施例 2.10	<1
実施例 2.11	<1
実施例 2.12	<1
実施例 2.13	<1
実施例 2.14	5.4
実施例 2.15	4.5
実施例 2.16	1.2
実施例 3	<1
実施例 3.1	<1
実施例 3.2	3.0
実施例 3.3	3.0
実施例 3.4	3.0
実施例 3.5	3.0
実施例 3.6	3.0
実施例 3.7	3.0
実施例 3.8	3.0
実施例 3.9	3.0
実施例 3.10	3.0
実施例 3.11	<1
実施例 3.12	<1
実施例 3.13	<1
実施例 3.14	<1

実施例 1.52	<1
実施例 1.53	<1
実施例 1.54	<1
実施例 1.55	<1
実施例 3.22	2.0
実施例 3.23	1.3
実施例 3.24	1.0
実施例 3.25	1.2
実施例 3.26	1.6
実施例 3.27	2.2
実施例 3.28	1.3
実施例 3.29	1.4
実施例 3.30	1.1
実施例 3.31	1.0
実施例 3.32	1.1
実施例 3.33	<1
実施例 3.34	1.0
実施例 3.35	<1
実施例 3.36	<1
実施例 3.37	2.8
実施例 3.38	1.0
実施例 3.40	3.0
実施例 3.41	<1
実施例 3.42	2.9
実施例 3.43	2.8
実施例 3.44	1.1

実施例 1.81	8.8
実施例 1.82	2.7
実施例 1.83	1.2
実施例 1.84	<1
実施例 3.52	<1
実施例 3.53	<1
実施例 3.54	<1
実施例 3.55	1.3
実施例 3.56	1.9
実施例 4	1.4
実施例 4.1	2.4
実施例 4.2	1.7
実施例 4.3	4.8
実施例 4.4	11.4
実施例 4.5	<1
実施例 4.6	<1
実施例 4.7	<1
実施例 4.8	<1
実施例 4.9	<1
実施例 4.10	1.2
実施例 4.11	1.1
実施例 4.12	<1
実施例 4.13	<1
実施例 4.14	3.0
実施例 4.15	<1
実施例 4.16	<1

10

20

30

40

実施例 3.15	<1	実施例 3.45	1.8	実施例 4.17	2.0
実施例 3.16	<1	実施例 3.46	3.8	実施例 4.18	1.3
実施例 3.17	<1	実施例 3.47	<1	実施例 5	2.6
実施例 3.18	<1	実施例 3.48	<1	実施例 5.1	1.9
実施例 3.19	<1	実施例 3.49	<1	実施例 5.2	1.4
実施例 3.20	1.6	実施例 3.50	1.1	実施例 5.3	1.1
実施例 3.21	1.4	実施例 3.51	1.0	実施例 5.4	<1
実施例 5.5	5.3	実施例 10	<1	実施例 14.2	1.9
実施例 5.6	4.8	実施例 11	4.6	実施例 14.3	<1
実施例 5.7	<1	実施例 11.1	1.6	実施例 14.4	1.9
実施例 5.8	<1	実施例 11.2	2.3	実施例 14.5	<1
実施例 5.9	1.4	実施例 11.3	1.6	実施例 14.6	3.1
実施例 5.10	1.3	実施例 11.4	1.3	実施例 14.7	2.4
実施例 5.11	<1	実施例 11.5	<1	実施例 14.8	1.2
実施例 5.12	3.0	実施例 11.6	1.3	実施例 14.9	<1
実施例 5.13	22.6	実施例 13	<1	実施例 14.10	3.0
実施例 5.14	5.7	実施例 13.1	<1	実施例 15	3.0
実施例 6	<1	実施例 13.2	<1	実施例 5.15	<1
実施例 7	<1	実施例 13.3	<1	実施例 16	<1
実施例 8	<1	実施例 14	3.7	実施例 17	<1
実施例 9	<1	実施例 14.1	3.2		

【 0 1 4 7 】

ヒト血漿中の好中球エラスターゼ阻害活性の測定のためのアッセイ

ヒトの健康なドナーからのクエン酸処理血液をザイモサン懸濁液と混合し、室温でインキュベートする。これが好中球の刺激及び血漿への好中球エラスターゼの放出をもたらす。刺激された血液を遠心分離して好中球エラスターゼ濃縮血漿を生成する。

ザイモサン作用溶液の調製

ザイモサン (100 mg) を食塩水 (0.9%, 10 mL) と混合し、1 週まで 4 で貯蔵する (注: ザイモサンは食塩水に溶解せず、懸濁液として使用される)。

全血刺激

・単一の 45 ml の血液サンプルをクエン酸塩 (3.13%, 5mL) を含む 50 ml の管に採取し、管を穏やかに 4 回さかさにする。

・血液サンプリング直後に、ザイモサン作用溶液 (5 mL) を添加する。

・ザイモサン作用溶液の添加後に、管にキャップをし、穏やかに混合し、シェーカー上で 20 rpm で 15 分間にわたって 22 でインキュベートする。

・インキュベーション時間後にアリコート 10 ml をつくる。

・15 ml の管を Jouan 遠心分離機中で 800g で 4 で 15 分間遠心分離する。

- ・血漿を回収し、1-5 mlのアリコートをつくる。
- ・血漿を-80 で貯蔵する。

【 0 1 4 8 】

種々の濃度の好中球エラスターゼ阻害薬を血漿とともにインキュベートする。続いて、蛍光性基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Bachemカタログ番号I-1270, 基質濃度: 250 μ M, pH 7.5, 25 mM TRIS 緩衝剤, 250 mM NaCl)を使用して酵素活性をヒト好中球アッセイについて記載されたのと同様の様式で測定する。用量応答曲線を作成して阻害薬のEC₅₀を計算する。データの分析をバックグラウンド蛍光を引いた後にビヒクル対照の蛍光と較べて試験化合物の存在下の蛍光の%の計算により行なう。好中球エラスターゼ酵素の阻害薬は100 %対照 (阻害薬なし) と0 %対照 (完全阻害) の間の値を示すであろう。

10

上記されたヒト血漿アッセイにおける選ばれた化合物のEC₅₀値を表2にリストする。

表 2

【 0 1 4 9 】

【表 1 7】

実施例	EC ₅₀ [μ M]
1.6	0.001
1.8	0.001
1.10	0.001
1.22	0.002
1.73	0.002
13.1	0.001
8	0.006
16	0.001
17	0.005

20

30

【 0 1 5 0 】

ヒト肝臓ミクロソームを用いる代謝安定性の測定のための方法

試験化合物の代謝分解を溜められたヒト肝臓ミクロソームで37 で分析する。時点当り100 μ lの最終インキュベーション容積はTRIS緩衝剤pH 7.6 (0.1 M)、塩化マグネシウム (5 mM)、ミクロソームタンパク質 (1 mg/ml)及び1 μ Mの最終濃度の試験化合物を含む。37 における短いプレインキュベーション期間後に、反応をベータ - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート、還元形態 (NADPH, 1 mM)の添加により開始し、アリコートを変える時点後にアセトニトリルに移すことにより停止する。更に、NADPH-非依存性分解をNADPH なしのインキュベーション中に監視し、最後の時点で停止する。NADPH 非依存性インキュベーション後の残存試験化合物 [%] はパラメーター c (対照) (代謝安定性) により反映される。反応停止されたインキュベーション物を遠心分離 (10 ' 000 g, 5 分) によりペレットにする。上澄みのアリコートを親化合物の量についてLC-MS/MSにより分析する。

40

半減期 ($t_{1/2}$ INVITRO) を濃度 - 時間プロファイルの半対数プロットの傾斜により測定する。固有のクリアランス (CL_INTRINSIC) をインキュベーション中のタンパク質の量を考慮することにより計算する:

$$CL_INTRINSIC [\mu l / 分 / mg \text{ タンパク質}] = (\ln 2 / (\text{半減期} [分] * \text{タンパク質含量} [mg / ml])) * 1 ' 000$$

上記された代謝安定性アッセイヒト肝臓ミクロソームにおける選ばれた化合物の半減期

50

($t_{1/2}$ INVITRO) 値を表 3 にリストする。

表 3

【 0 1 5 1 】

【表 1 8】

実施例	$t_{1/2}$ INVITRO [分]
1.6	130
1.8	110
1.10	>130
1.22	>130
1.73	120
8	>130
13.1	>130
16	>130
17	>130

10

20

【 0 1 5 2 】

ヒト肝細胞を用いる代謝安定性の測定のためのアッセイ

試験化合物の代謝分解をヒト肝細胞懸濁液中で分析する。ヒト肝細胞（典型的には低温保存されたもの）を 5 % の種血清を含む適当な緩衝剤系（例えば、ダルベッコ改良イーグル培地プラス 3.5 μ g のグルカゴン / 500mL, 2.5mg のインスリン / 500mL 及び 3.75mg / 500mL のヒドロコルチゾン）中でインキュベートする。インキュベーター（37 $^{\circ}$ C, 10% CO_2 ）中の（典型的には）30 分のプレインキュベーション後に、試験化合物溶液（80 μ M; 培地で 1:25 で希釈された DMSO 中の 2 mM の原液から）5 μ l を肝細胞懸濁液 395 μ l に添加する（0.25-5 $\times 10^6$ 細胞/mL の範囲、典型的には 1 $\times 10^6$ 細胞/mL の細胞密度；試験化合物の最終濃度 1 μ M、最終 DMSO 濃度 0.05%）。細胞を 6 時間インキュベートし（インキュベーター、軌道シェーカー）、0 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間で採取する。サンプルをアセトニトリルに移し、遠心分離（5 分間）によりペレットにする。上澄みを新しい 96 深いウェル・プレートに移し、窒素雰囲気下で蒸発させ、再度懸濁させる。親化合物の減少を LC-MS/MS により分析する。

30

固有のクリアランス $\text{CL}_{\text{INTRINSIC}}$ を以下のように計算する。

$$\text{CL}_{\text{INTRINSIC}} = \text{用量} / \text{AUC} = (\text{C}_0 / \text{CD}) / (\text{AUD} + \text{c}_{\text{last}} / k) * 1,000 / 60$$

(C_0 : インキュベーション中の初期濃度 [μ M], CD : 生存細胞の細胞密度 [10^6 細胞/mL], AUD : データの下面積 [μ M * h], c_{last} : 最後のデータ点の濃度 [μ M], k : 親減少についての回帰線の傾斜 [h^{-1}])

40

計算された *in vitro* 肝臓固有クリアランス Q_h は固有 *in vivo* 肝臓クリアランスまでスケールアップでき、肝臓モデル（良く攪拌されたモデル）の使用により肝臓 *in vivo* 血液クリアランス (CL) を予測するのに使用し得る。

$$\text{CL}_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] = (\text{CL}_{\text{INTRINSIC}} [\mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{ 細胞}] * \text{肝細胞充実性} [10^6 \text{ 細胞}/\text{g 肝臓}] * \text{肝臓係数} [\text{g}/\text{kg 体重}]) / 1,000$$

$$\text{CL} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] = \text{CL}_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] * \text{肝臓血流} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] / (\text{CL}_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] + \text{肝臓血流} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}])$$

$$Q_h [\%] = \text{CL} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}] / \text{肝臓血流} [\text{ml}/\text{分}/\text{kg}]$$

（肝細胞充実性、ヒト: 120 $\times 10^6$ 細胞 / g 肝臓；肝臓係数、ヒト: 25.7 g / kg 体重；血流、ヒト: 21 ml / (分 * kg)）

50

このアッセイに基づいて、

上記されたヒト肝細胞を用いる代謝安定性アッセイにおける選ばれた化合物の計算されたin vitro肝臓固有クリアランス値を表4にリストする。

表 4

【 0 1 5 3 】

【 表 1 9 】

実施例	Q_h [%]
1.6	25
1.8	22
1.10	27
1.22	15
1.73	19
13.1	16
16	5
17	6

10

20

【 0 1 5 4 】

ヒトCACO-2細胞を横切る薬物輸送の測定のためのアッセイ

そのアッセイは細胞膜を通過する化合物の潜在性、経口吸収の程度だけでなく、化合物が吸収及び／又は外向きフラックス輸送体により活発に輸送されるか否かについての情報を提供する。分極された、集密ヒト結腸癌カルチノーマ細胞2 (Caco-2) を横切る透過性の測定のために、透過性フィルター支持体上で増殖された細胞単層をin vitro吸収モデルとして使用する。

Caco-2単層を横切る化合物の見掛け透過性係数(PE)を頂端 基底 (AB) (吸収) 輸送方向及び基底 頂端 (BA) (分泌) 輸送方向で測定する(pH 7.2, 37)。AB透過性 (PEAB) は腸から血液への薬物吸収を表し、またBA透過性 (PEBA) は受動透過性だけでなく、Caco-2細胞で発現される外向きフラックス輸送体及び吸収輸送体により媒介される活発な輸送メカニズムの両方による血液から逆に腸への薬物分泌を表す。化合物はヒトにおける既知のin vitro透過性及び経口吸収を有する基準化合物のAB透過性とのAB透過性の比較により透過性 / 吸収クラスに帰属される。両方の輸送方向における同じ又は同様の透過性は付加的な活発な輸送メカニズムに対しベクトルの透過性点である、受動透過性を示す。PEABより高いPEBAは頂端外向きフラックス輸送体 (P-gpのような) 及び／又は基底外側吸収輸送体の関与を示唆し、PEBAより高いPEABは頂端吸収輸送体 (PepT1 のような) 及び基底外側外向きフラックス輸送体 (MRP3のような) の関与を示唆する。活発な輸送は濃度依存的飽和性である。

30

40

【 0 1 5 5 】

Caco-2細胞 (1-2 * 10⁵ 細胞/cm² 面積) をフィルターインサート(Costar トランスウェルポリカーボネートフィルター又はPET フィルター、0.4 μmの細孔サイズ) に接種し、10~25日間培養する(DMEM)。

化合物を適当な溶媒に溶解する (DMSOのような、1-20 mM 原液)。原液をHTP-4 緩衝液 (128.13 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1.8 mM CaCl₂, 4.17 mM NaHCO₃, 1.19 mM Na₂HPO₄·xH₂O, 0.41 mM NaH₂PO₄·xH₂O, 15 mM HEPES, 20 mM グルコース, pH 7.2) で希釈して輸送溶液 (典型的には10 μMの化合物、最終DMSO ≤ 0.5 %)を調製する。その輸送溶液(TL)を、それぞれA-B 透過性又はB-A 透過性を測定するために頂端又は基底外側のドナ

50

ー側に適用する（３フィルターの反復実験）。レシーバー側は２％BSAを補給されたHTP-4緩衝液を含む。サンプルをLC-MS/MS又はシンチレーションカウンティングによる濃度測定のために実験の開始時及び終了時にドナーから集め、また２時間までの種々の時間間隔でレシーバー側から集める。サンプルレシーバー容積を新しいレシーバー溶液で置換する。

上記されたCaco-2薬物輸送アッセイにおける選ばれた化合物の見掛け透過性係数（PEAB及びPEBA）を表５にリストする。

表 5

【 0 1 5 6 】

【 表 2 0 】

実施例	PEAB [cm/秒]	PEBA [cm/秒]
1.6	10×10^{-6}	81×10^{-6}
1.8	44×10^{-6}	74×10^{-6}
1.10	39×10^{-6}	78×10^{-6}
1.22	7.8×10^{-6}	81×10^{-6}
1.73	5.1×10^{-6}	92×10^{-6}
8	77×10^{-6}	63×10^{-6}
13.1	33×10^{-6}	80×10^{-6}
16	12×10^{-6}	120×10^{-6}
17	11×10^{-6}	114×10^{-6}

【 0 1 5 7 】

水溶性の測定のためのアッセイ

化合物の水溶性を、水性緩衝液（２．５％ DMSOを含む）に溶解された量をアセトニトリル／水（１／１）溶液に溶解された量と比較することにより測定する。１０ mM DMSO原液から開始して、アリコートをそれぞれ、アセトニトリル／（１／１）及びMcIlvaine緩衝液pH 6.8で希釈する。２４時間の振とう後に、その溶液又は懸濁液を濾過し、LC-UVにより分析する。緩衝液に溶解された量をアセトニトリル／水（１／１）溶液に溶解された量と比較する。溶解性を２．５％のDMSO濃度で０．００１～０．１２５ mg/mlで測定する。化合物の９０％より多くが緩衝液に溶解される場合、その値を“>”でマークする。

上記された溶解性アッセイにおける選ばれた化合物の水溶性を表６にリストする。

表 6

【 0 1 5 8 】

10

20

30

【表 2 1】

実施例	水溶性 [mg/mL]
1.6	0.070
1.8	0.076
1.10	0.066
1.22	0.065
1.73	0.073
8	0.03
13.1	0.051
16	0.073
17	0.062

10

【 0 1 5 9 】

シトクロムP450 2C9阻害の測定のためのアッセイ

20

試験化合物によるジクロフェナックのシトクロムP450 2C9- イソ酵素触媒ヒドロキシル化の阻害を37 でヒト肝臓ミクロソームで分析する。全てのアッセイをロボットシステムで96ウェルプレート中に行なう。最終インキュベーション容積は2回反復でTRIS緩衝液 (0.1 M)、MgCl₂ (5 mM)、ヒト肝臓ミクロソーム (0.1 mg/ml)、ジクロフェナック (10 μM) 及び5種の異なる濃度の試験化合物を含み、又は化合物を含まない(高対照)(例えば、連続の1:4希釈で最高濃度10-50 μM)。短いプレインキュベーション期間後に、反応を補助因子 (NADPH, 1 mM)で開始し、インキュベーションを8 に冷却し、続いて1倍容のアセトニトリルの添加により停止する。内部標準溶液 - 通常生成された代謝産物の安定な同位体 - をインキュベーションの停止後に添加する。ピーク面積分析対象 (= 生成された代謝産物) 及び内部標準をLC-MS/MSにより測定する。これらのインキュベーションにおいて得られるピーク面積比分析対象対内部標準を試験化合物を含まない対照活性と比較する。アッセイ実験のそれぞれ内で、陽性対照阻害薬 (スルファフェナゾール) のIC₅₀を測定する。実験IC₅₀値を下記の式に従って最小自乗回帰により計算する。

30

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

(I = 阻害薬濃度、S = 傾斜係数、B = バックグラウンド活性)

その反応の阻害が試験化合物の最低濃度で既に>50%である場合、IC₅₀が“ < 試験された最低濃度 ” (通常<0.4 μM)と帰属される。その反応の阻害が試験化合物の最高濃度で依然として<50%である場合、IC₅₀が“ > 試験された最高濃度 ” (通常>50 μM)と帰属される。実施例13.1及び実施例16はこのアッセイでIC₅₀ 値 > 50 μMを示す。

【 0 1 6 0 】

40

シトクロムP450 2C19 阻害の測定のためのアッセイ

試験化合物によるメフェニトインのシトクロムP450 2C9- イソ酵素触媒ヒドロキシル化の阻害を37 でヒト肝臓ミクロソームで分析する。全てのアッセイをロボットシステムで96ウェルプレート中に行なう。最終インキュベーション容積は2回反復でTRIS緩衝液 (0.1 M)、MgCl₂ (5 mM)、ヒト肝臓ミクロソーム (0.5 mg/ml)、(S)-メフェニトイン (70 μM) 及び5種の異なる濃度の試験化合物を含み、又は化合物を含まない(高対照)(例えば、連続の1:4希釈で最高濃度10-50 μM)。短いプレインキュベーション期間後に、反応を補助因子 (NADPH, 1 mM)で開始し、インキュベーションを8 に冷却し、続いて1倍容のアセトニトリルの添加により停止する。内部標準溶液 - 通常生成された代謝産物の安定な同位体 - をインキュベーションの停止後に添加する。ピーク面積分析対象 (= 生成され

50

た代謝産物)及び内部標準をLC-MS/MSにより測定する。これらのインキュベーションにおいて得られるピーク面積比分析対象対内部標準を試験化合物を含まない対照活性と比較する。アッセイ実験のそれぞれ内で、陽性対照阻害薬(トラニルシプロミン)の IC_{50} を測定する。実験 IC_{50} 値を下記の式に従って最小自乗回帰により計算する。

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

(I = 阻害薬濃度、S = 傾斜係数、B = バックグラウンド活性)

その反応の阻害が試験化合物の最低濃度で既に>50%である場合、 IC_{50} が“<試験された最低濃度”(通常<0.4 μM)と帰属される。その反応の阻害が試験化合物の最高濃度で依然として<50%である場合、 IC_{50} が“>試験された最高濃度”(通常>50 μM)と帰属される。実施例13.1及び実施例16はこのアッセイで IC_{50} 値>50 μM を示す。

10

【0161】

シトクロムP450 2C8阻害の測定のためのアッセイ

試験化合物によるアモジアキンのシトクロムP450 2C8- イソ酵素触媒脱エチル化の阻害を37℃でヒト肝臓ミクロソームで分析する。全てのアッセイをロボットシステムで96ウェルプレート中で行なう。最終インキュベーション容積は2回反復でTRIS緩衝液(0.1 M), $MgCl_2$ (5 mM)、ヒト肝臓ミクロソーム (0.05 mg/ml)、アモジアキン(1 μM)及び5種の異なる濃度の試験化合物を含み、又は化合物を含まない(高対照)(例えば、連続の1:4希釈で最高濃度10-50 μM)。短いプレインキュベーション期間後に、反応を補助因子(NADPH, 1 mM)で開始し、インキュベーションを8分間に冷却し、続いて1倍容のアセトニトリルの添加により停止する。内部標準溶液 - 通常生成された代謝産物の安定な同位体 - をインキュベーションの停止後に添加する。ピーク面積分析対象(=生成された代謝産物)及び内部標準をLC-MS/MSにより測定する。これらのインキュベーションにおいて得られるピーク面積比分析対象対内部標準を試験化合物を含まない対照活性と比較する。アッセイ実験のそれぞれ内で、陽性対照阻害薬(モンテルカスト)の IC_{50} を測定する。実験 IC_{50} 値を下記の式に従って最小自乗回帰により計算する。

20

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

(I = 阻害薬濃度、S = 傾斜係数、B = バックグラウンド活性)

その反応の阻害が試験化合物の最低濃度で既に>50%である場合、 IC_{50} が“<試験された最低濃度”(通常<0.4 μM)と帰属される。その反応の阻害が試験化合物の最高濃度で依然として<50%である場合、 IC_{50} が“>試験された最高濃度”(通常>50 μM)と帰属される。実施例13.1及び実施例16はこのアッセイで IC_{50} 値>50 μM を示す。

30

【0162】

シトクロムP450誘導の測定のためのアッセイ

代謝酵素CYP3A4の誘導を評価するために、低温保存されたHepaRG(登録商標)細胞を96ウェル当たり 1.0×10^5 の密度で接種する。細胞を24時間毎の試験物の更新でもって48時間にわたる10 μM の試験物の暴露の前に72時間にわたって平衡にする。既知のプロタイプのCYP3A4誘導物質リファムピシンを25 μM の濃度で陽性対照として使用する。48時間の暴露後に、試験物を含む培地を除去し、細胞をmRNA分離の前に食塩加リン酸緩衝液(PBS)で洗浄した。

計算

40

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

$$\text{誘導能} = (\text{倍率化合物}) / (\text{倍率リファムピシン}) * 100$$

hERG阻害の測定のためのアッセイ

hERG(ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子)カリウムチャンネルの阻害をRast, G.、及びGuth, B.D.著, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.08.001>に記載されたように測定し得る。

このパッチクランプアッセイにおける選ばれた化合物のhERG阻害を表7にリストする。
表7

【0163】

50

【表 2 2】

実施例	hERG阻害
13.1	IC ₅₀ >30 μ M (7% @ 10 μ M)
16	IC ₅₀ >30 μ M (8% @ 10 μ M)

【 0 1 6 4 】

組み合わせ

一般式 1 の化合物はそれら自体で使用されてもよく、又は本発明の式 1 のその他の活性物質と組み合わせられてもよい。一般式 1 の化合物はまた必要によりその他の薬理学上活性な物質と組み合わせられてもよい。これらとして、2-アデノレセプター-アゴニスト（短時間作用性及び長時間作用性）、坑コリン作用薬（短時間作用性及び長時間作用性）、坑炎症性ステロイド（経口及び局所コルチコステロイド）、クロモグリケート、メチルキサンチン、解離グルココルチコイドミメチックス、PDE3阻害薬、PDE4阻害薬、PDE7阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、ドーパミンアゴニスト、PAF アンタゴニスト、リボキシシンA4誘導体、FPRL1 モジュレーター、LTB4受容体（BLT1、BLT2）アンタゴニスト、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、二重ヒスタミンH1/H3-受容体アンタゴニスト、PI3-キナーゼ阻害薬、非受容体キナーゼの阻害薬、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK 又はITK、MAP キナーゼの阻害薬、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3又はSAP、NF- κ Bシグナリング経路の阻害薬、例えば、IKK2キナーゼ阻害薬、iNOS阻害薬、MRP4阻害薬、ロイコトリエン生合成阻害薬、例えば、5-リボキシゲナーゼ（5-LO）阻害薬、cPLA2 阻害薬、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害薬又はFLAP阻害薬、MMP9阻害薬、MMP12-阻害薬、非ステロイド坑炎症薬（NSAID）、カテプシンC（又はDPPI / ジベプチジルアミノペプチダーゼI）阻害薬、CRTH2 アンタゴニスト、D P1-受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、CCR3アンタゴニスト、CCR4アンタゴニスト、CCR1アンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR6アンタゴニスト、CCR7 アンタゴニスト、CCR8アンタゴニスト、CCR9アンタゴニスト、CCR30アンタゴニスト、CXCR3 アンタゴニスト、CXCR4 アンタゴニスト、CXCR2 アンタゴニスト、CXCR1 アンタゴニスト、CXCR5 アンタゴニスト、CXCR6 アンタゴニスト、CX3CR3アンタゴニスト、ニューロキニン（NK1、NK2）アンタゴニスト、スフィンゴシン1-ホスフェート受容体モジュレーター、スフィンゴシン1 ホスフェートリアーゼ阻害薬、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A2a-アゴニスト、プリン作用性受容体のモジュレーター、例えば、P2X7阻害薬、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）アクチベーター、ブラジキニン（BK1、BK2）アンタゴニスト、TACE阻害薬、PPARガンマモジュレーター、Rho-キナーゼ阻害薬、インターロイキン1-ベータ転化酵素（ICE）阻害薬、Toll様受容体（TLR）モジュレーター、HMG-CoA還元酵素阻害薬、VLA-4 アンタゴニスト、ICAM-1阻害薬、SHIPアゴニスト、GABA_A 受容体アンタゴニスト、ENaC阻害薬、プロスタシン阻害薬、メラノコルチン受容体（MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R）モジュレーター、CGRPアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、TNF

アンタゴニスト、坑TNF 抗体、坑GM-CSF抗体、坑CD46抗体、坑IL-1抗体、坑IL-2抗体、坑IL-4抗体、坑IL-5抗体、坑IL-13 抗体、坑IL-4/IL-13抗体、坑TSLP抗体、坑OX40抗体、粘液調節薬、免疫治療薬、気道の膨化に対する化合物、咳に対する化合物、VEGF阻害薬だけでなく、2 種又は3 種の活性物質の組み合わせが挙げられる。

【 0 1 6 5 】

ベータミメチックス、坑コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、カテプシンC 阻害薬、CRTH2 阻害薬、5-LO阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニスト及びSYK-阻害薬、特にカテプシンC 阻害薬だけでなく、2 種又は3 種の活性物質の組み合わせ、即ち、

・ベータミメチックスとコルチコステロイド、PDE4阻害薬、CRTH2-阻害薬又はLTD4アンタ

10

20

30

40

50

ゴニスト、

・ 坑コリン作用薬とベータミメチックス。コルチコステロイド、PDE4阻害薬、CRTH2 阻害薬又はLTD4アンタゴニスト、

・ コルチコステロイドとPDE4阻害薬、CRTH2-阻害薬又はLTD4アンタゴニスト、

・ PDE4阻害薬とCRTH2-阻害薬又はLTD4アンタゴニスト、

・ CRTH2-阻害薬とLTD4アンタゴニスト

が好ましい。

【 0 1 6 6 】

医薬組成物

上記式の化合物を投与するのに適した製剤は当業者に明らかであり、例えば、錠剤、ピル、カプセル、座薬、ロゼンジ、トローチ、溶液、シロップ、エリキシル剤、サッシュ、注射液、吸入薬及び粉末等を含む。好適な錠剤は、例えば、式 I の一種以上の化合物を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、表面活性剤、バインダー及び / 又は潤滑剤と混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層からなってもよい。

【 0 1 6 7 】

指示

本発明の化合物及びそれらの医薬上許される塩は医薬品、特に好中球エラスターゼの阻害薬としての活性を有し、こうして下記の疾患の治療に使用し得る。

1. 呼吸道：気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発喘息、薬物誘発喘息（アスピリン誘発喘息及びNSAID-誘発喘息を含む）及びダスト誘発喘息を含む喘息（間欠性及び持続性の両方並びに全ての重度のもの）、及び気道過敏反応のその他の原因を含む気道の閉塞性疾患；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性気管支炎及び好酸性気管支炎を含む、気管支炎；肺気腫；アルファ1-アンチトリプシン欠乏症；気管支拡張；肺のう胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；過敏性肺炎；特発性線維化肺胞炎、特発性間質性肺炎、坑腫瘍治療を複雑にする線維症を含む、肺線維症並びに結核及びアスペルギロイシス並びにその他の菌類感染症を含む慢性感染症；肺移植の合併症；肺血管の血管障害及び血栓性障害、及び肺高血圧；気道の炎症性症状及び分泌性症状と関連する慢性の咳、及び医原性の咳の治療を含む咳どめ活性；薬物性鼻炎、及び血管神経性鼻炎を含む急性及び慢性の鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含む多年性及び季節性のアレルギー性鼻炎；鼻ポリープ症；普通の風邪、並びに呼吸シンシチウムウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス（SARSを含む）及びアデノウイルスによる感染症を含む急性ウイルス感染症；急性肺障害；急性呼吸困難症候群；

【 0 1 6 8 】

2. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎又はその他の湿疹性皮膚炎、及び遅延型過敏反応；植物皮膚炎及び光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔せん、硬化萎縮性苔せん、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球増加、円形脱毛症、壮年性脱毛症、スイート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑、蜂巣炎（感染性及び非感染性の両方）；脂肪織炎、皮膚リンパ腫、非メラノーマ皮膚癌及びその他の形成異常病変；固定薬疹を含む薬物誘発障害；

3. 眼：眼瞼炎；多年生結膜炎及びアレルギー性春季カタルを含む、結膜炎；虹彩炎；全部及び後部のブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜を冒す自己免疫、変性又は炎症性の障害；交感神経眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス感染症、菌類感染症、及び細菌感染症を含む感染症；

4. 尿生殖器：間質性腎炎及び糸球体腎炎を含む腎炎；ねフローゼ症候群；急性膀胱炎及び慢性（間質性）膀胱炎並びにハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性及び慢性の尿道炎；前立腺炎；精巣巣上体炎、卵巣炎及び卵管炎；外陰腺炎；ペーロニー病；勃起不全（雄及び雌の両方）；

5. 同種異系移植片拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移

10

20

30

40

50

植後又は輸血後の急性及び慢性のもの；又は慢性移植片対宿主疾患；

6. 慢性関節リウマチ、刺激性腸症候群、全身性エリトマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群及びセザリー症候群を含むその他の自己免疫障害及びアレルギー性障害；

7. 癌：前立腺癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、腸及び結腸の癌、胃癌、皮膚癌及び脳腫瘍を含む普通の癌並びに骨髓（白血病を含む）及びリンパ増殖系を冒す悪性の癌。例えば、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫の治療；転移性疾患及び腫瘍再発、並びに腫瘍随伴症候群の予防及び治療を含む；

8. 感染性疾患：ウイルス疾患、例えば、性器ゆうぜい、普通のいぼ、足底いぼ、B型肝炎、C型肝炎、ヘルペス単純ウイルス、伝染性軟属腫、天然痘、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状ヘルペスウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラ-インフルエンザ；細菌疾患、例えば、結核及びマイコバクテリウム・アビウム、ハンセン病；その他の感染性疾患、例えば、菌類疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス・カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ病、トリパノソーマ感染症及びリーシュマニア症並びに

10

9. その他の疾患：トラウマ脳障害、腹部大動脈瘤。

【0169】

20

本発明は喘息及びアレルギー性疾患、胃腸の炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、慢性関節リウマチ、好中球性疾患、脾のう胞性線維症(CF)、非脾のう胞性線維症、特発性肺線維症、非脾のう胞性線維症気管支拡張、ANCA関連脈管炎、肺癌、気管支拡張、気腫、慢性気管支炎、急性肺障害（ALI）、急性呼吸困難症候群(ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧（PAH）及びアルファ-1-アンチトリプシン欠乏（AATD）、肥満及び関連炎症、例えば、慢性脂肪組織炎症、脂肪炎症及び高脂肪食誘発炎症、インスリン耐性、糖尿病、脂肪肝及び肝臓脂肪症を含むが、これらに限定されない、好中球エラスターゼの阻害薬の活性が治療上有益である疾患及び/又は症状の予防及び/又は治療に有益である一般式1の化合物に関する。

生物学的活性と医療指示の間の相関関係が文献、例えば、“Henriksen, P.A. Current Opinion in Hematology (2014), 21(1), 23-28”に記載されている。

30

従って、本発明は薬物としての一般式1の化合物に関する。

本発明の更なる局面において、本発明は上記疾患及び症状の治療又は予防のための方法に関するものであり、その方法はヒトへの有効量の一般式1の化合物の投与を含む。

上記疾患及び症状の治療のために、治療有効量は一般に本発明の化合物の投薬当たり体重1kg当たり約0.01mgから約100mgまで、好ましくは、投薬当たり体重1kg当たり約0.1mgから約20mgまでの範囲であろう。例えば、70kgのヒトへの投与につき、用量範囲は本発明の化合物の投薬当たり約0.7mgから約7000mgまで、好ましくは投薬当たり約7.0mgから約1400mgまでであろう。或る程度のルーチン用量最適化が最適の投薬レベル及びパターンを決めるのに必要とされるかもしれない。活性成分は1日1回から6回まで投与されてもよい。

40

実際の医薬有効量又は治療用量は勿論当業者により知られている因子、例えば、患者の年齢及び体重、投与の経路並びに疾患の重度に依存するであろう。いずれにしても、活性成分は医薬有効量が患者の特異な症状に基づいて送出されることを可能にする用量及び様式で投与されるであろう。

略号のリスト

【0170】

【表 2 3】

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

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 C 0 7 D 487/04 1 3 8
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 498/04 1 0 5
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 T
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/08
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

- (72)発明者 ペーテルス シュテファン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内
- (72)発明者 アンダースケヴィッツ ラルフ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内
- (72)発明者 モルシュハウザー ゲルト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内
- (72)発明者 オースト トシュテン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレイト パテンツ内

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特表2012-522814(JP,A)
特表2011-506503(JP,A)
特表2007-524696(JP,A)
特表2006-507355(JP,A)
特表2005-517666(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)