

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5799479号
(P5799479)

(45) 発行日 平成27年10月28日(2015.10.28)

(24) 登録日 平成27年9月4日(2015.9.4)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 207/16	(2006.01) C07D 207/16
C07D 417/12	(2006.01) C07D 417/12 C S P
C07D 513/04	(2006.01) C07D 513/04 3 4 3
C07D 277/60	(2006.01) C07D 277/60
C07D 401/12	(2006.01) C07D 401/12

請求項の数 14 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-518685 (P2013-518685)
(86) (22) 出願日	平成23年6月30日(2011.6.30)
(65) 公表番号	特表2013-530237 (P2013-530237A)
(43) 公表日	平成25年7月25日(2013.7.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/042507
(87) 國際公開番号	W02012/006202
(87) 國際公開日	平成24年1月12日(2012.1.12)
審査請求日	平成26年6月30日(2014.6.30)
(31) 優先権主張番号	61/362,036
(32) 優先日	平成22年7月7日(2010.7.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(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 ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

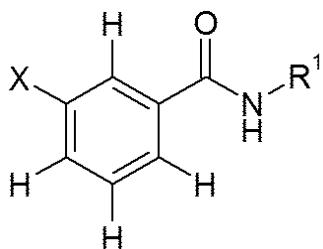
(54) 【発明の名称】 Rhôキナーゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



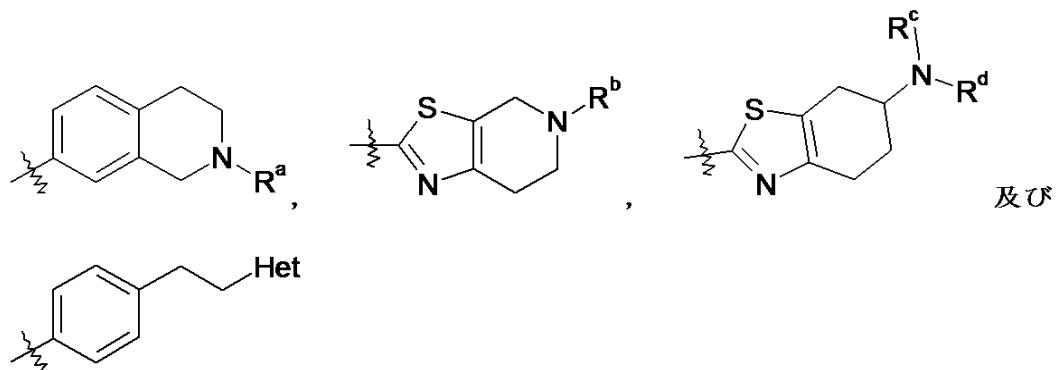
I

の化合物又はその塩。

[式中、

R¹は下記の基からなる基R¹a から選ばれ、

【化2】

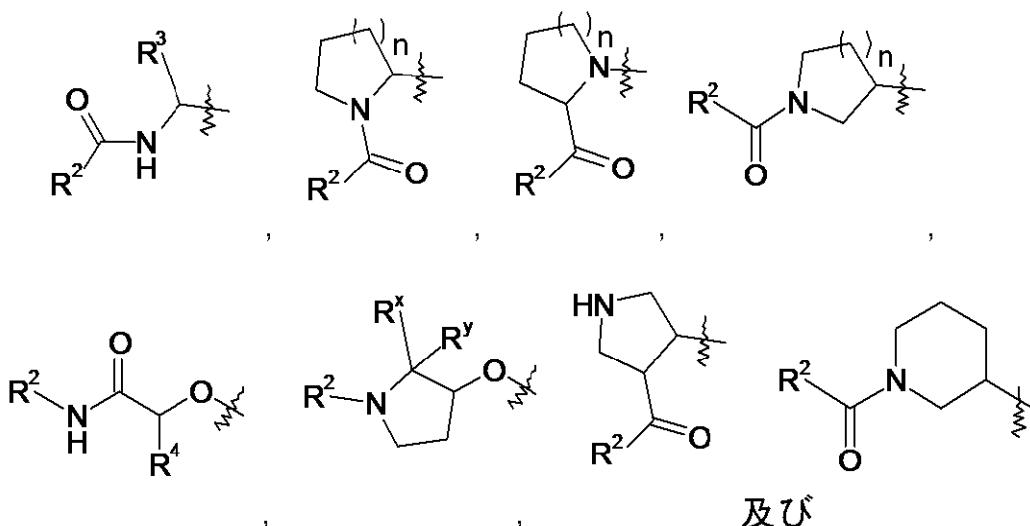


10

R^a は H 及び C_{1-6} アルキルからなる基 R^{a1} から選ばれ、
 R^b は C_{1-6} アルキル及びベンジルからなる基 R^{b1} から選ばれ、
 R^c 及び R^d は独立に H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_2OMe$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、及び $-(CH_2)_2CN$ からなる基 R^{cd1} から選ばれ、又は
 R^c 及び R^d は、それらが結合されている N と一緒に、モルホリン及びピペラジンから選ばれた複素環（必要によりシクロプロピル又はメチルで置換されていてもよい）を形成し、
Het は N-ピロリジニル及び N-モルホリニルから選ばれ、
X は下記の基からなる基 X^a から選ばれ、

【化3】

20

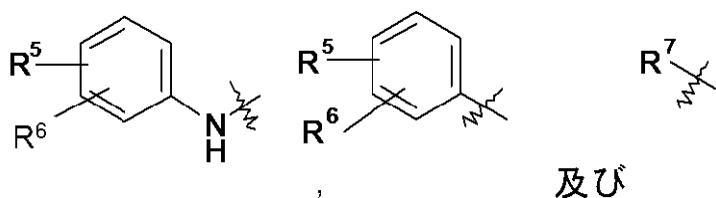


30

$n = 1$ 又は 2 、
 R^x 及び R^y は H であり、又は
 R^x 及び R^y は一緒にされてオキソを表し、
 R^2 は下記の基からなる基 R^{2a} から選ばれ、

【化4】

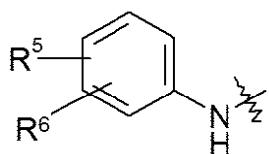
40



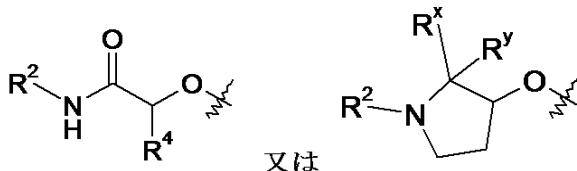
及び

但し、 R^2 が下記の基である場合には、

【化5】



X が下記の基ではないことを条件とし、
【化6】



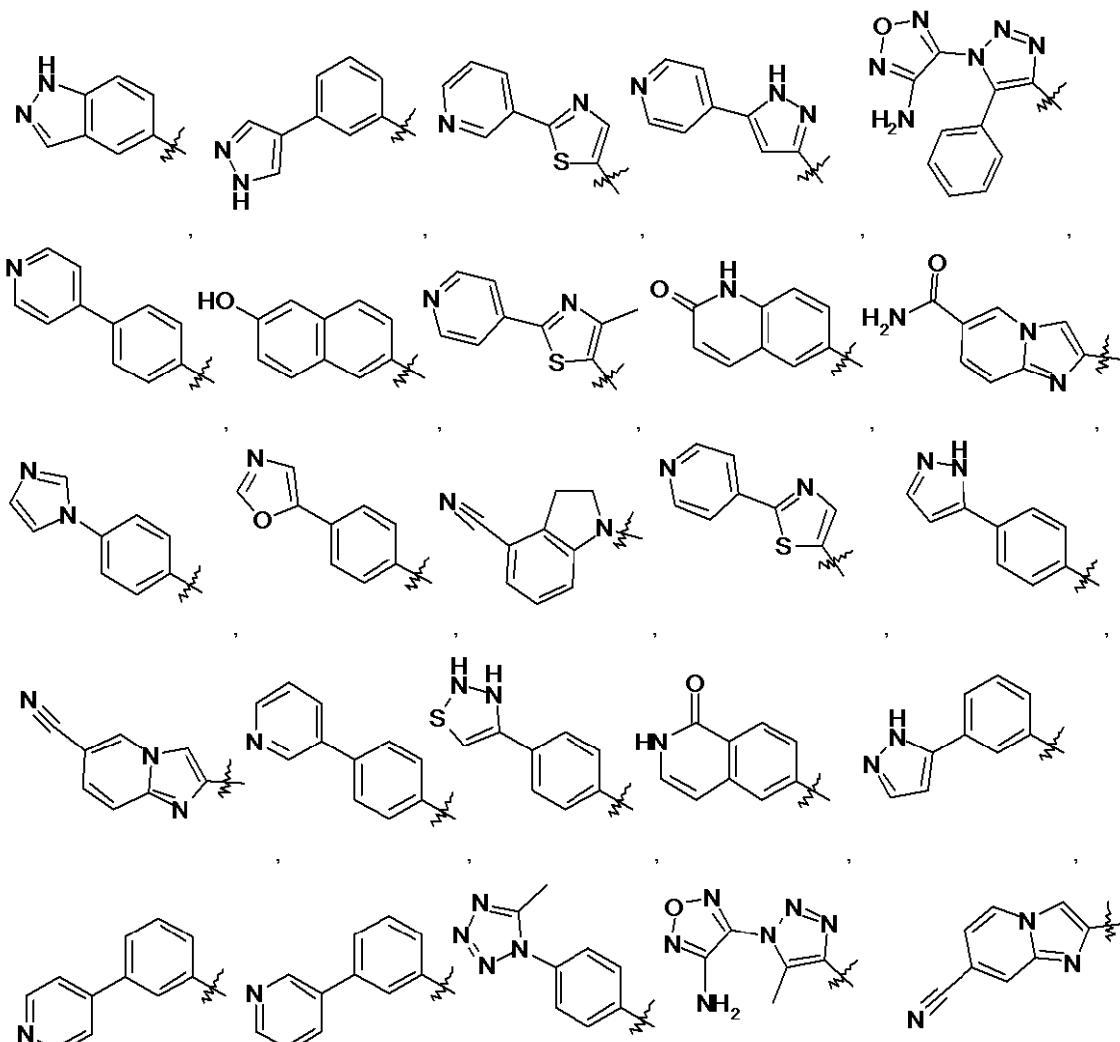
R³はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、及び-CH₂C(O)NHCH₃からなる基R^{3a}から選ばれ、

R⁴はH及び-CH₃から選ばれ、

R⁵及びR⁶は独立にH、-CH₃、-OCH₃、-C(O)NH₂、及び-CNから選ばれ、但し、R⁵及びR⁶が両方ともHであることはないことを条件とし、

R⁷は下記の基からなる基R^{7a}から選ばれる】

【化7】



及び

10

20

30

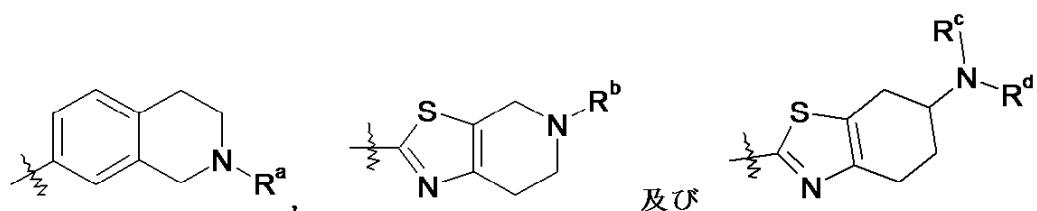
40

50

【請求項 2】

R^1 が下記の基からなる基 R^{1b} から選ばれ、

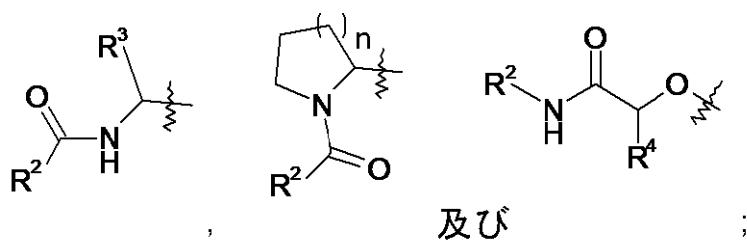
【化 8】



かつ、 X が下記の基からなる基 X^b から選ばれる請求項 1 記載の化合物又はその塩。

10

【化 9】

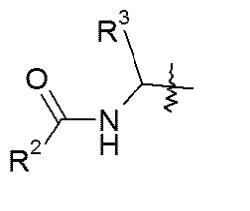


【請求項 3】

20

X が下記の基からなる基 X^c から選ばれる請求項 2 記載の化合物又はその塩。

【化 10】

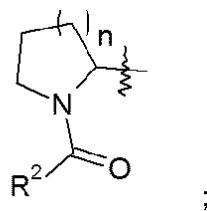


【請求項 4】

30

X が下記の基からなる基 X^d から選ばれる、請求項 2 記載の化合物又はその塩。

【化 11】



【請求項 5】

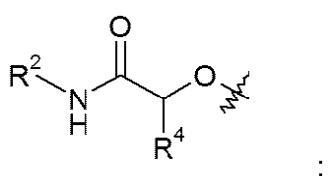
40

n が 1 である、請求項 4 記載の化合物、又はその塩。

【請求項 6】

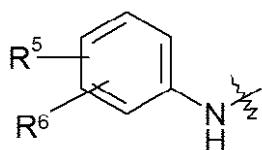
X が下記の基からなる基 X^e から選ばれ、

【化 12】



但し、 R^2 が下記の基ではないことを条件とする、請求項 2 記載の化合物又はその塩。

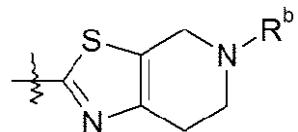
【化13】



【請求項7】

R¹が下記の基からなる基R^{1d}から選ばれる、請求項2記載の化合物又はその塩。

【化14】

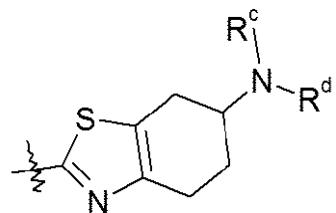


10

【請求項8】

R¹が下記の基からなる基R^{1e}から選ばれる、請求項2記載の化合物又はその塩。

【化15】

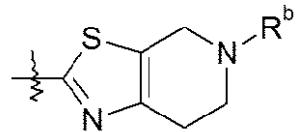


20

【請求項9】

R¹が下記の基からなる基R^{1d}から選ばれ、

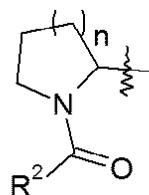
【化16】



30

Xが下記の基からなる基X^dから選ばれ、

【化17】



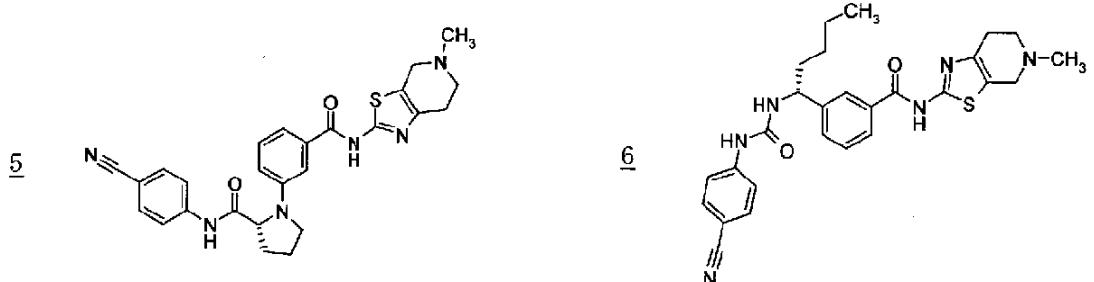
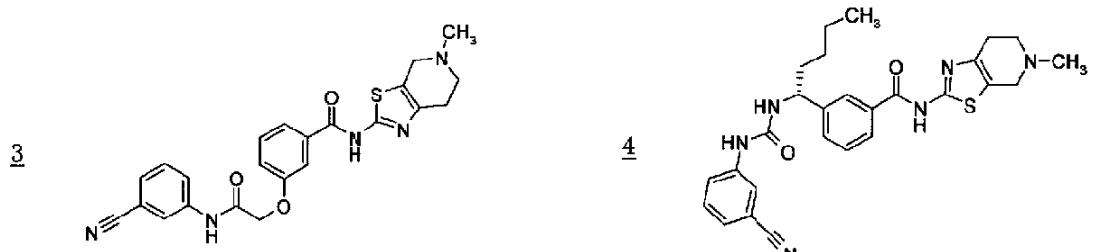
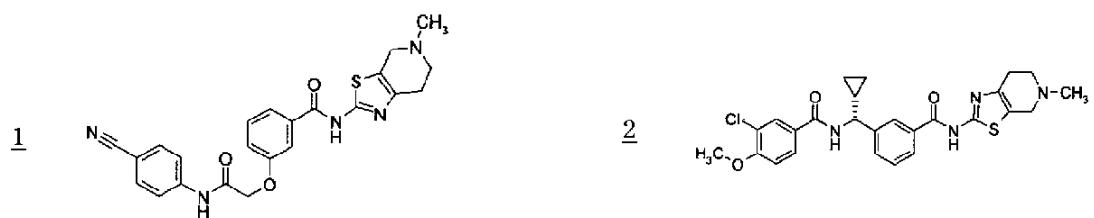
かつ、nが1である、請求項1記載の化合物又はその塩。

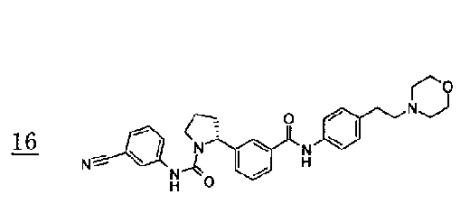
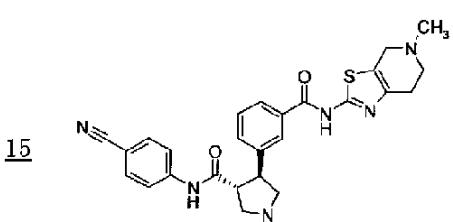
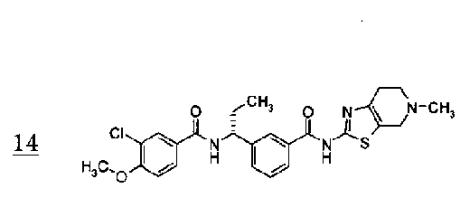
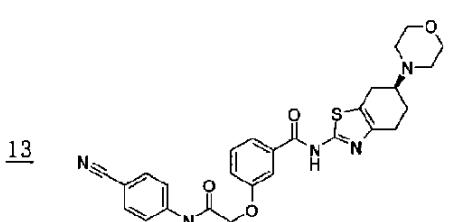
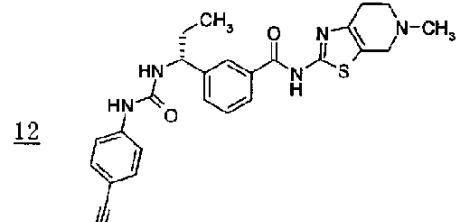
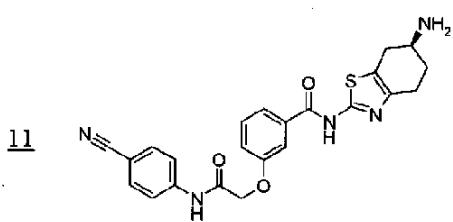
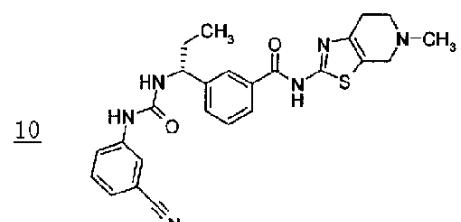
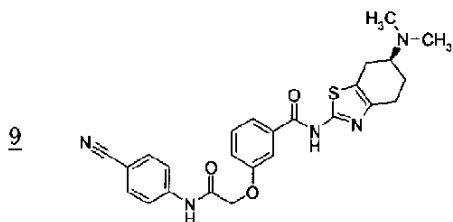
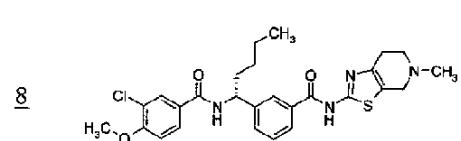
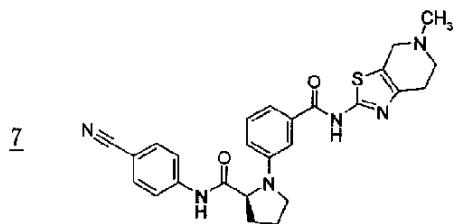
【請求項10】

40

下記の化合物からなる群から選ばれる化合物又はその医薬上許される塩。

【化 1 8】



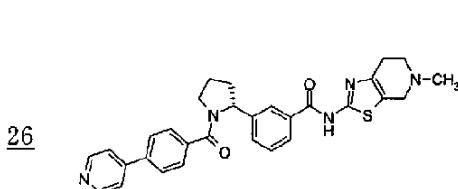
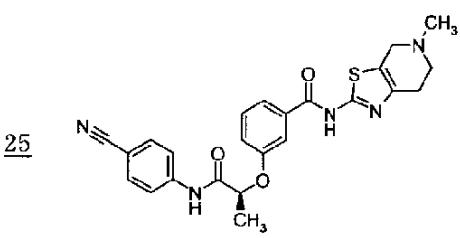
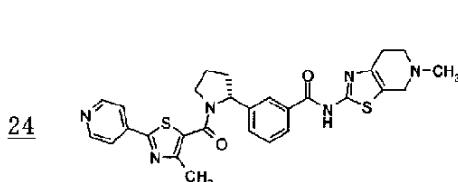
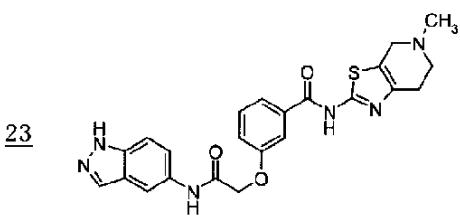
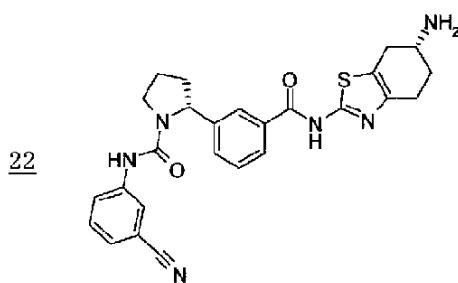
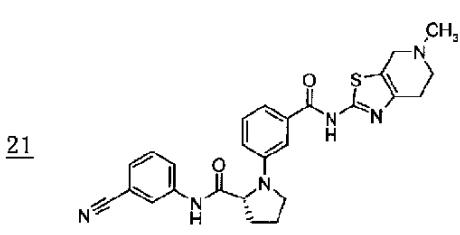
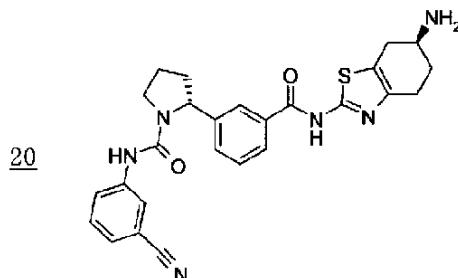
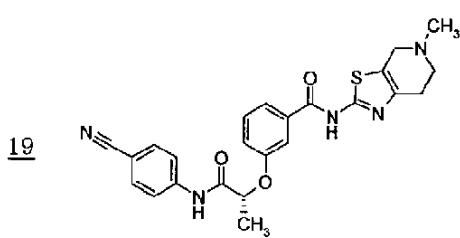
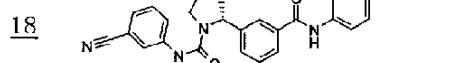
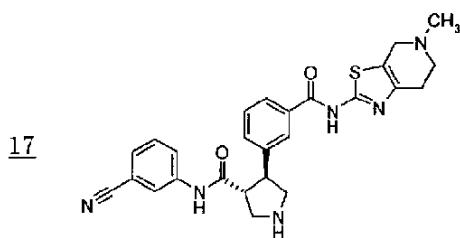


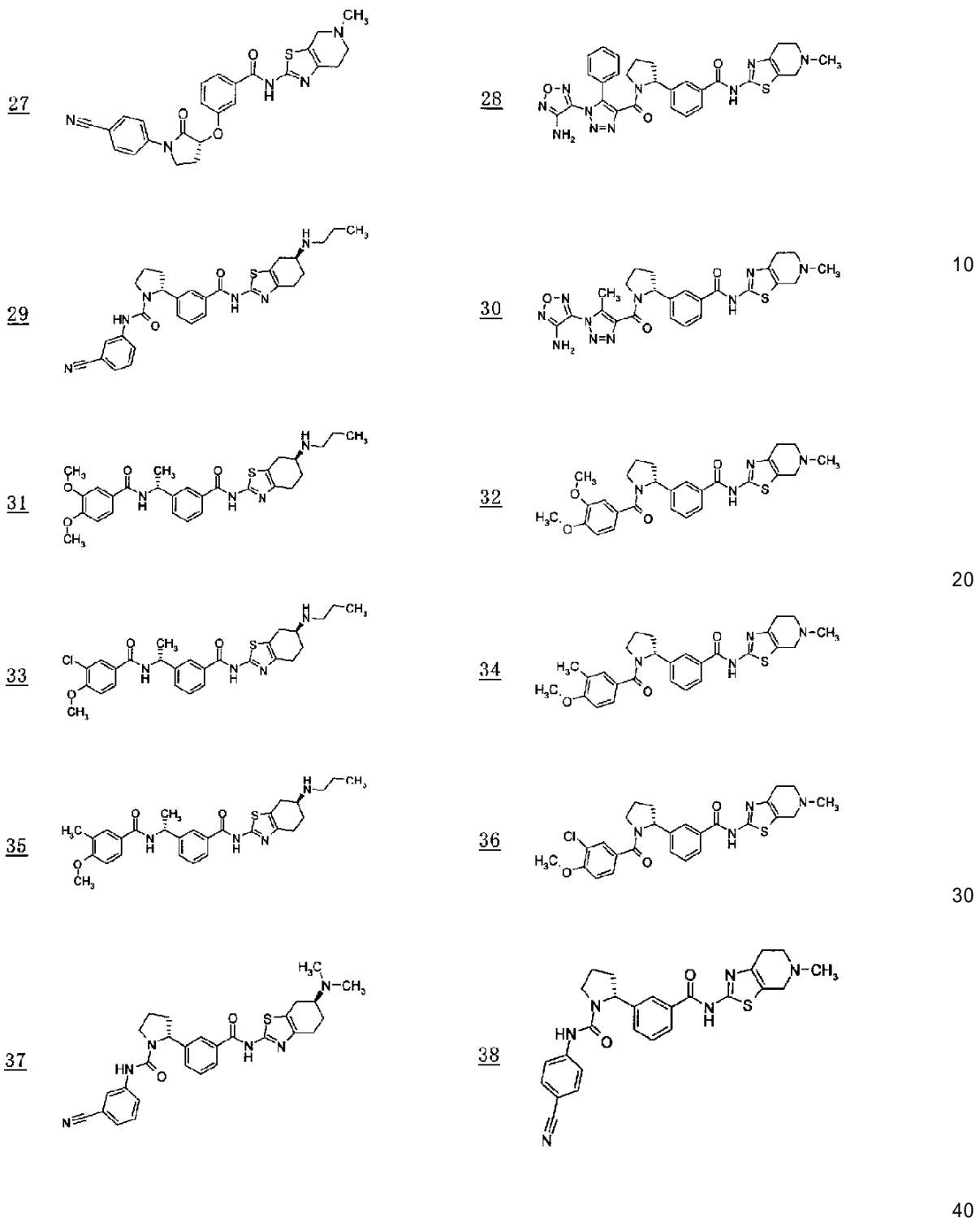
10

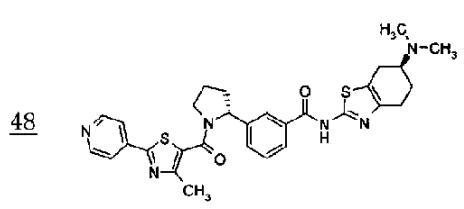
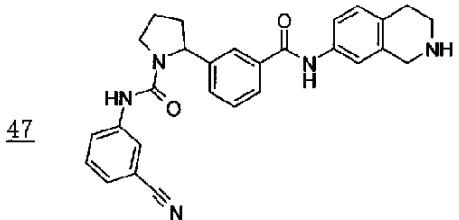
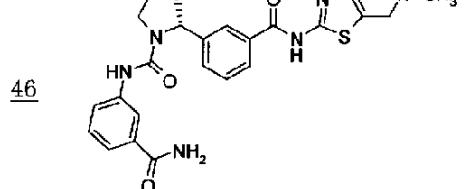
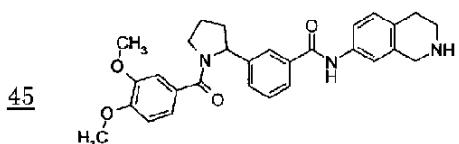
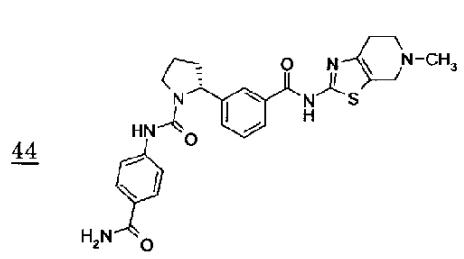
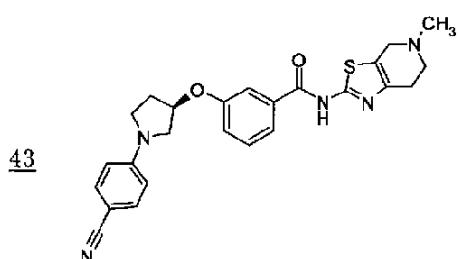
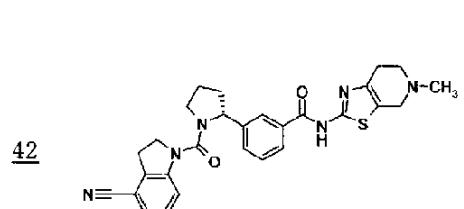
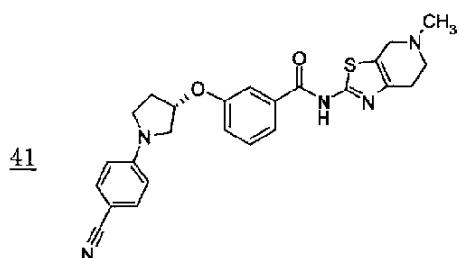
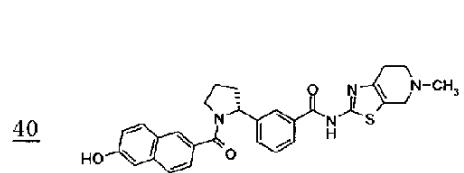
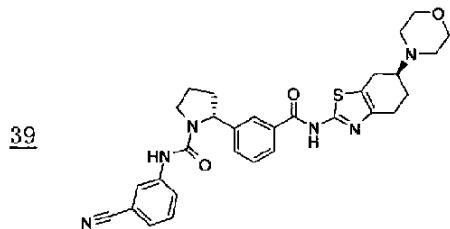
20

30

40





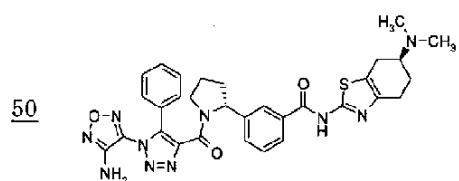
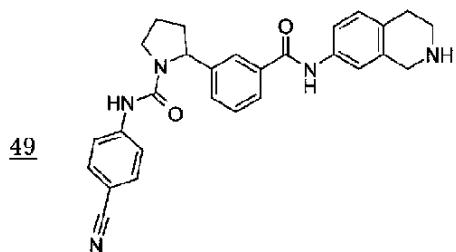


10

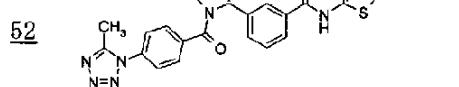
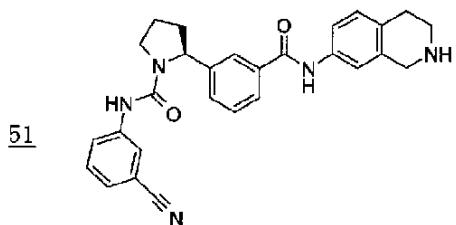
20

30

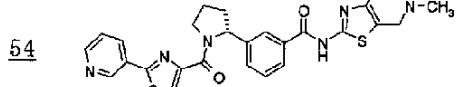
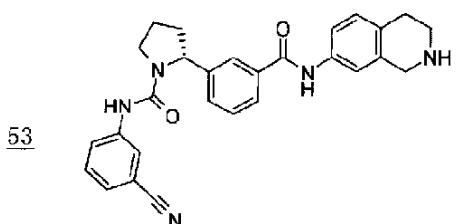
40



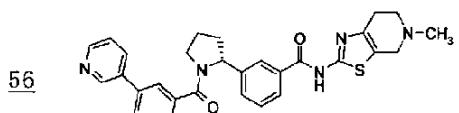
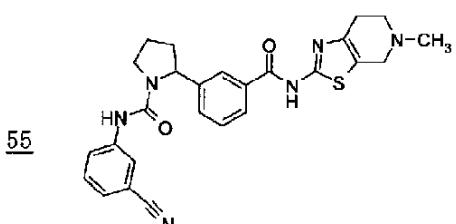
10



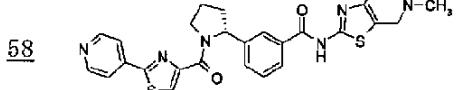
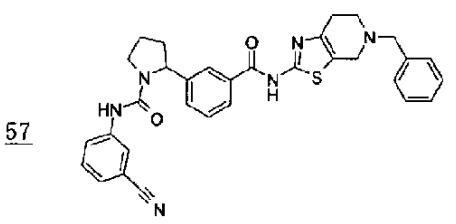
20

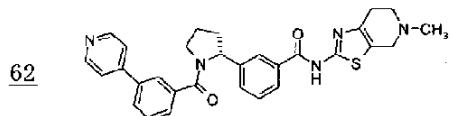
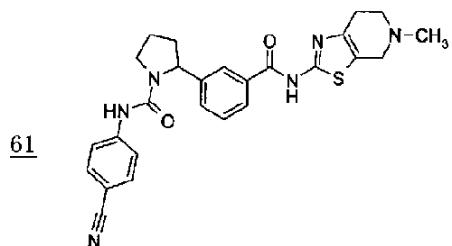
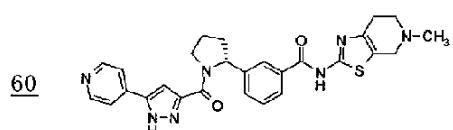
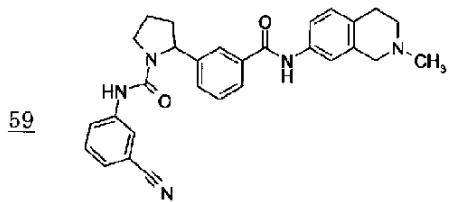


30

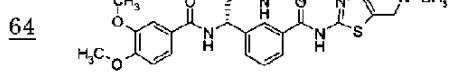
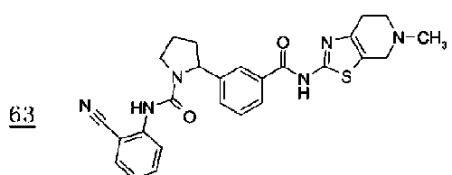


40

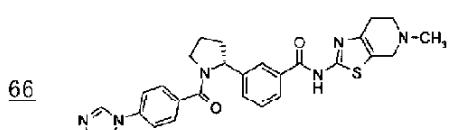
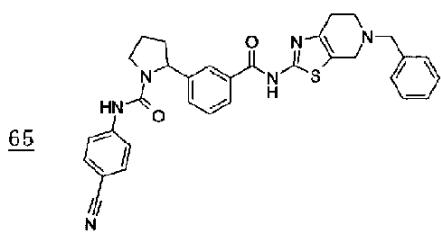




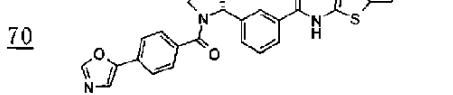
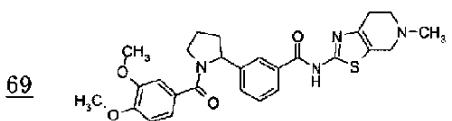
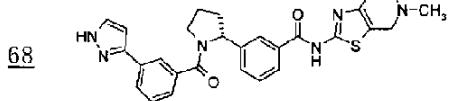
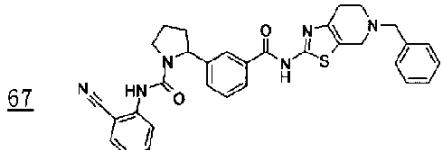
10



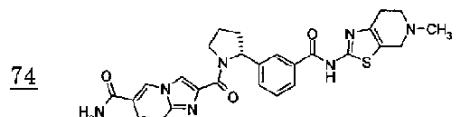
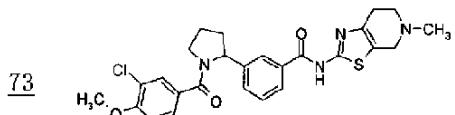
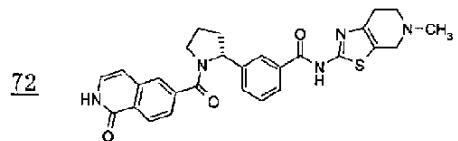
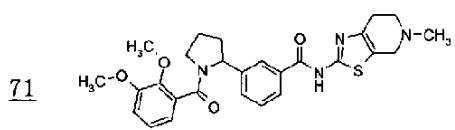
20



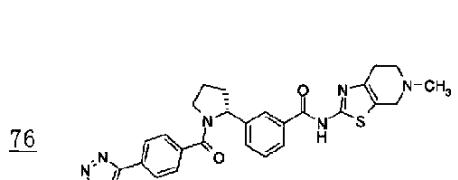
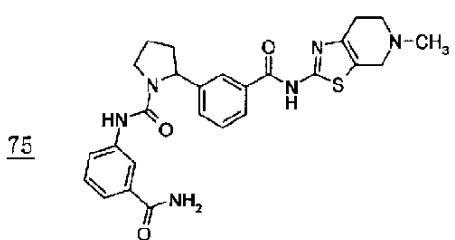
30



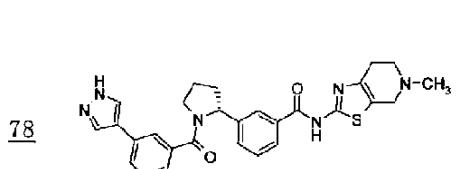
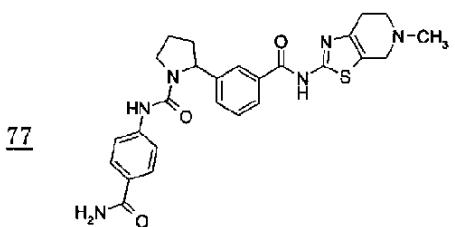
40



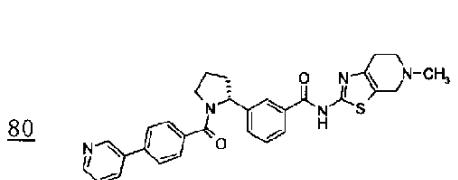
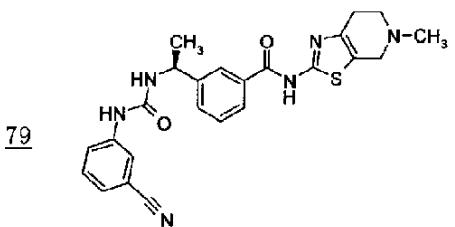
10



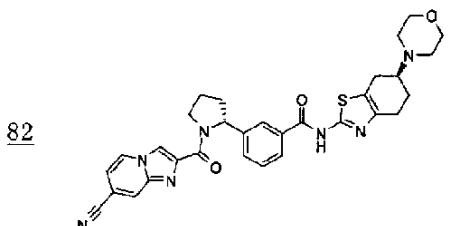
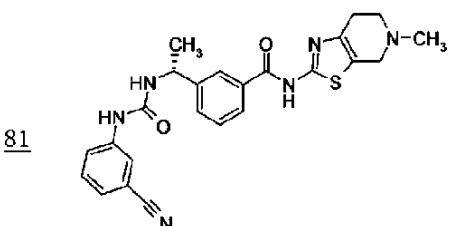
20



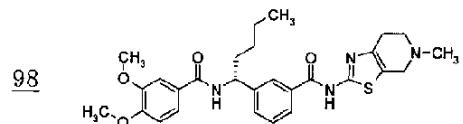
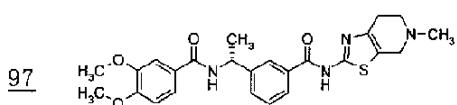
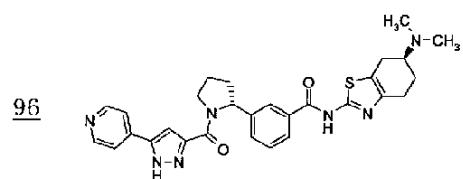
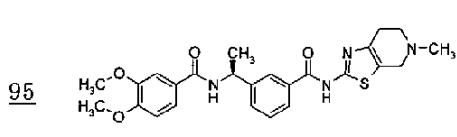
30



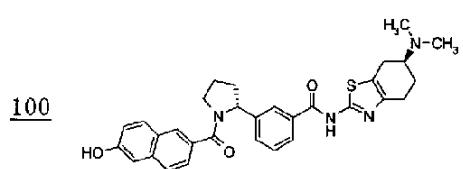
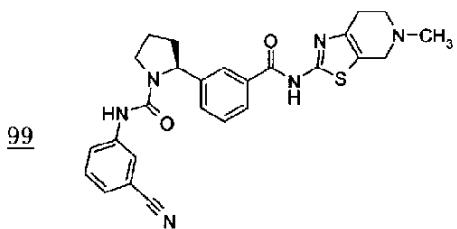
40



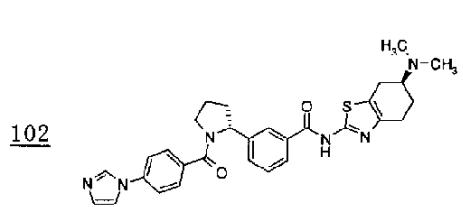
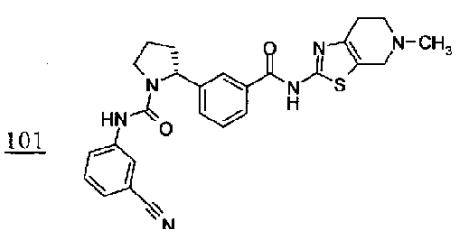




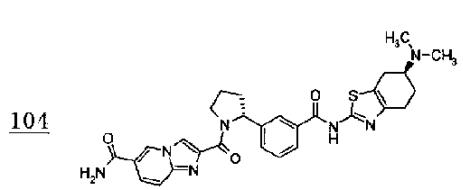
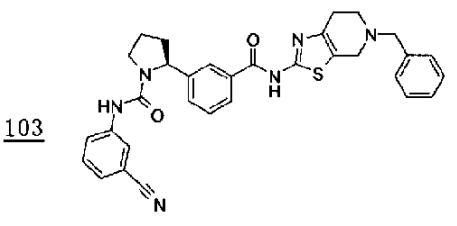
10



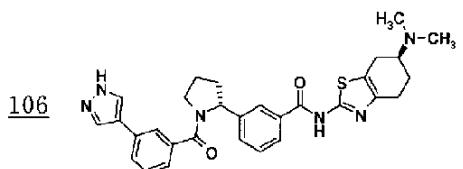
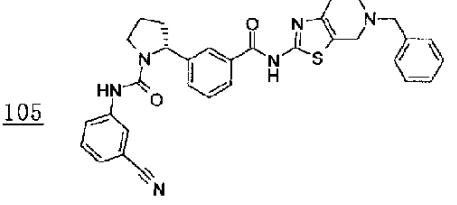
20

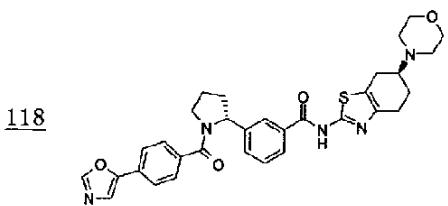
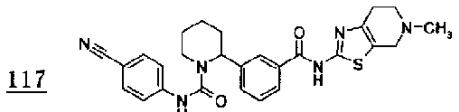
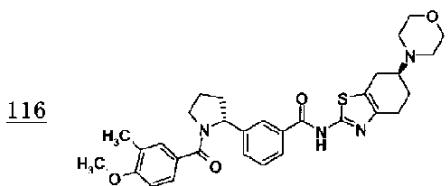
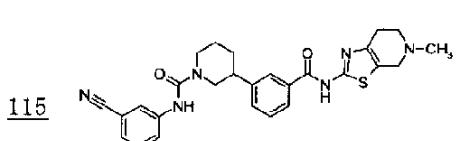
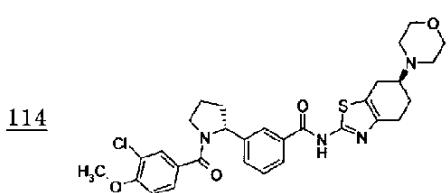
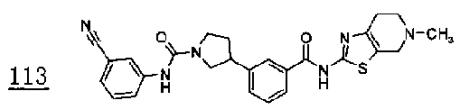
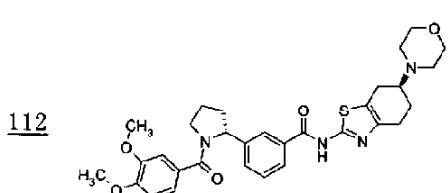
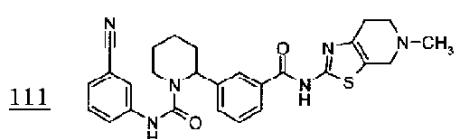
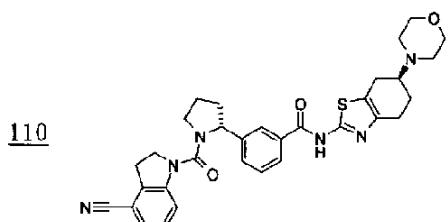
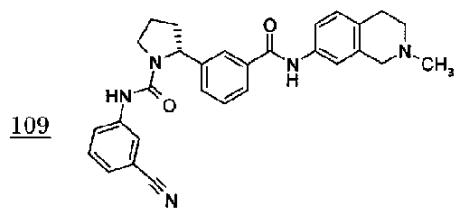
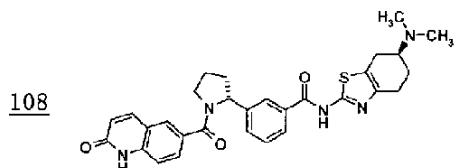
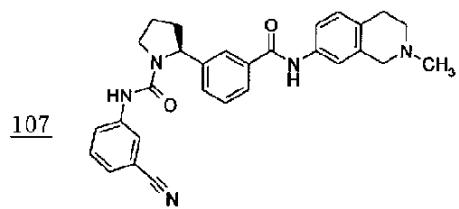


30



40



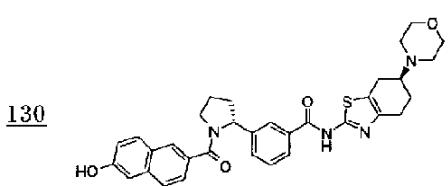
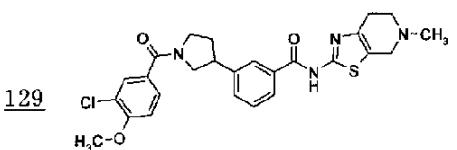
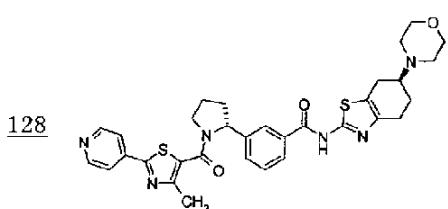
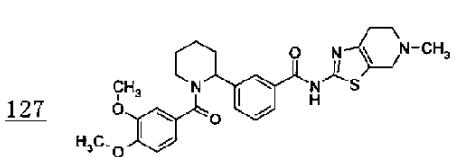
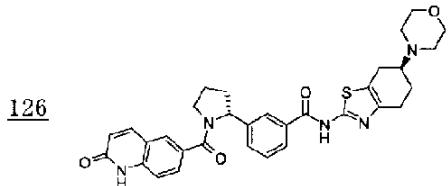
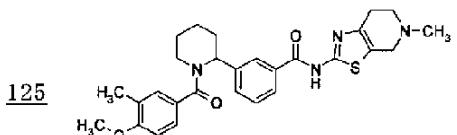
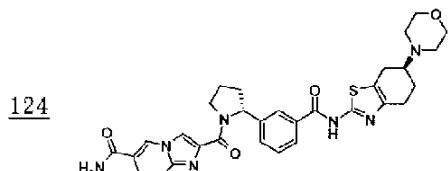
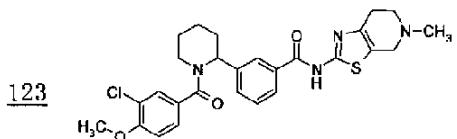
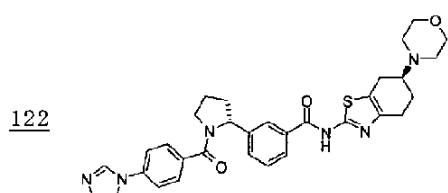
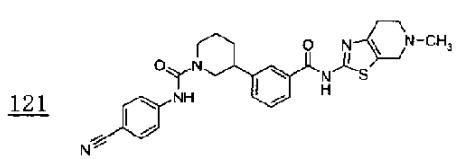
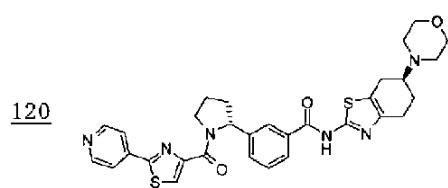
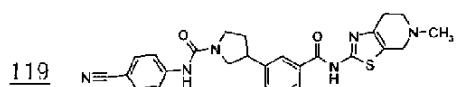


10

20

30

40

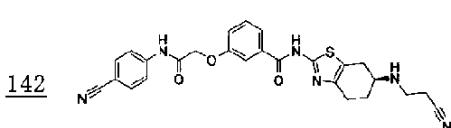
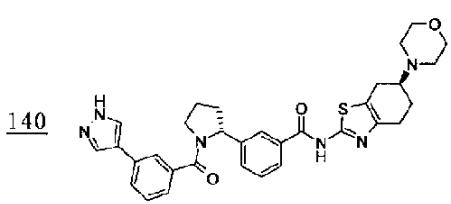
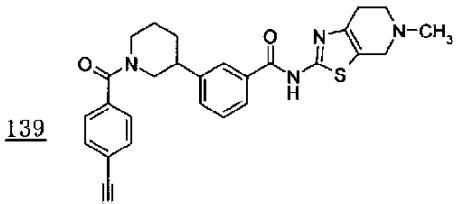
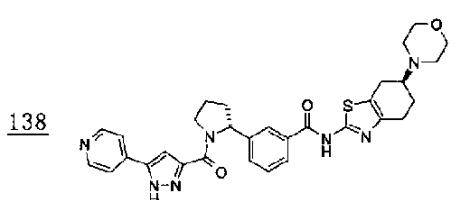
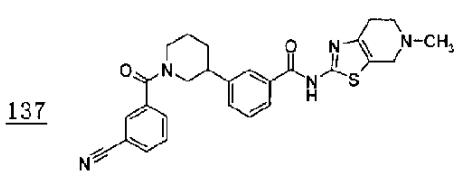
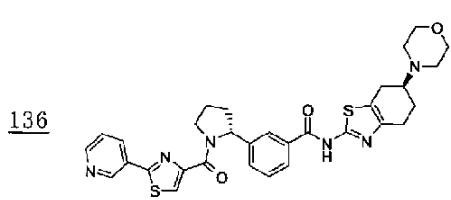
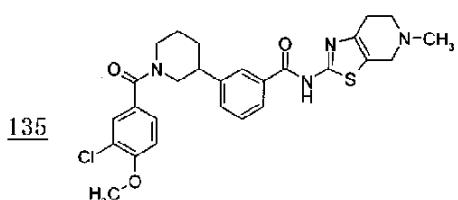
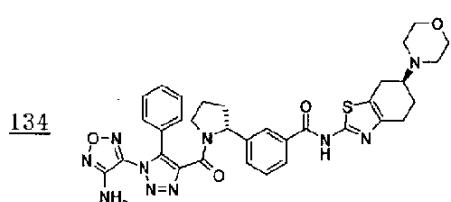
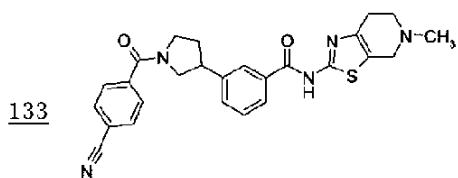
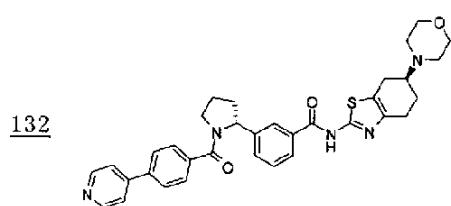
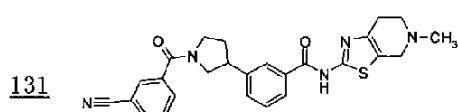


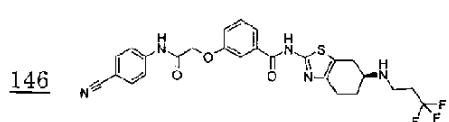
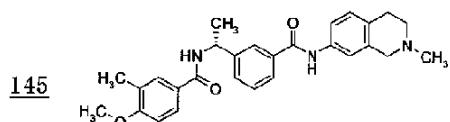
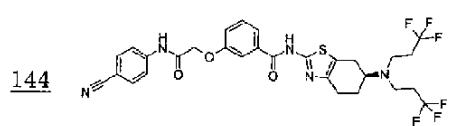
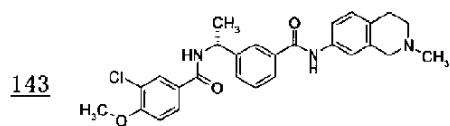
10

20

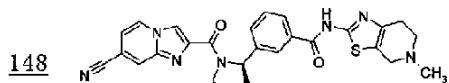
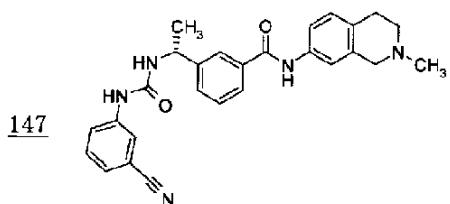
30

40

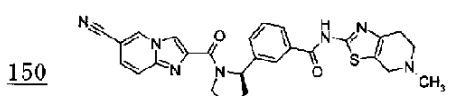
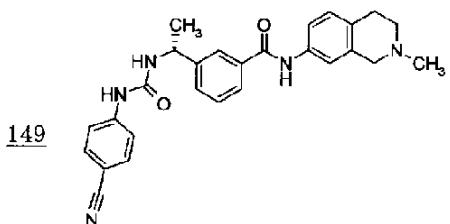




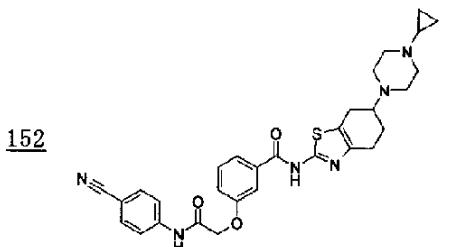
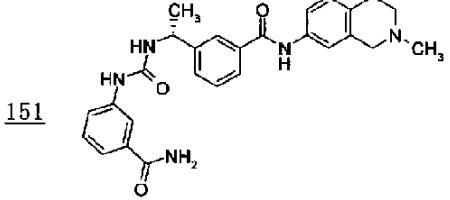
10



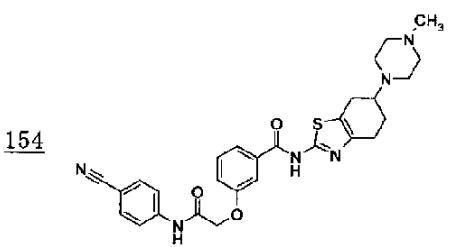
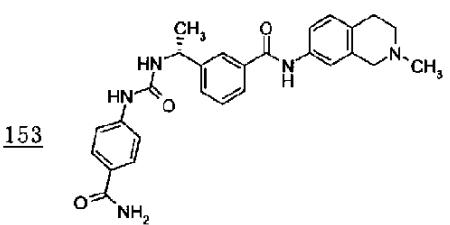
20

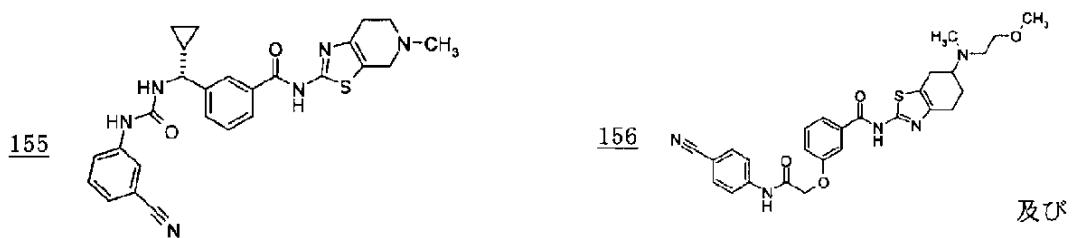


30

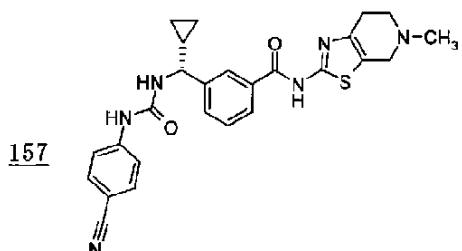


40





及び



10

【請求項 1 1】

化合物番号 1、2、4、5、8-16、18-24、26、28-40、42、44、46-48、50、52-61、64、66、70、74、77、78、81-86、88-90、92-94、96-98、100-102、104-106、108-112、114-118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140-143、145-150 及び 152-157 からなる群から選ばれた請求項 1 0 記載の化合物、又はその医薬上許される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 記載の化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 3】

Rho キナーゼ媒介疾患の治療の為の請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

Rho キナーゼ媒介疾患が高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、卒中、心筋梗塞、心不全、冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、冠状動脈血管痙攣、脳血管痙攣、虚血 / 再灌流障害、肺高血圧、アンギーナ、勃起不全、腎臓疾患、臓器不全、喘息、緑内障、癌、アルツハイマー病、多発性硬化症、脊髄損傷、神経痛、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、及びこのような疾患の組み合わせから選ばれる、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は Rho キナーゼのインヒビターとして有益であり、こうして Rho キナーゼの活性により媒介又は持続される種々の疾患及び障害（心血管疾患、癌、神経疾患、腎臓疾患、気管支喘息、勃起不全、及び緑内障を含む）を治療するのに有益である置換アミド誘導体に関する。本発明はまたこれらの化合物を含む医薬組成物、種々の疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用方法、これらの化合物の調製方法並びにこれらの方法に有益な中間体に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

Rho キナーゼ (ROCK) はセリン-スレオニンタンパク質キナーゼファミリーの一員である。ROCK は 2 種のイソ型、ROCK1 及び ROCK2 で存在する (T. Ishizaki ら著, EMBO J., 1996, 15, 1885-1893)。ROCK は多くの細胞シグナリング経路で主要な役割を果たす小さい GTP 結合タンパク質 (G タンパク質) である、RhoA のエフェクター分子として同定されていた。ROCK 及び RhoA は組織にわたって遍く発現される。RhoA/ROCK シグナリング経路は幾つかの細胞機能、例えば、アクチン組織化、細胞付着、細胞移動、及び細胞質分裂に関係する (K

40

50

. Riento 及びA. J. Ridley著, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4, 446-56)。それはまた平滑筋収縮を調節するのに直接関係している(A.P. Somlyo著, *Nature*, 1997, 389, 908-9 11)。その受容体の活性化後に、RhoAが活性化され、順に、それがROCKを活性化する。活性化されたROCKがミオシンL鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、これがホスファターゼの活性を抑制し、収縮をもたらす。血管系中の平滑筋の収縮が血圧を上昇し、高血圧をもたらす。

そのRhoA/ROCKシグナリング経路が数種の血管作用性因子、例えば、アンギオテンシンII(T. Yamakawaら著, *Hypertension*, 2000, 35, 313-318)、ウロテンシンII(V. Sauzeauら著, *Circ. Res.*, 2001, 88, 1102-1104)、エンドセリン-1(P. Tangkijivanichら著, *Hepatology*, 2001, 33, 74-80)、セロトニン(H. Shimokawa著, *Jpn. Circ. J.*, 2000, 64, 1-1 10 2)、ノルエピネフリン(M.C. Martinez著, *Am. J. Physiol.*, 2000, 279, H1228-H1238)及び血小板由来成長因子(PDGF)(H. Kishi著, *J. Biochem.*, 2000, 128, 719-722)により開始されるシグナル伝達に重要な役割を果たすというかなりの証拠が文献にある。これらの因子の多くが心血管疾患の病因にかかわる。

幾つかが既知のROCKインヒビターファスジル(T. Asano著, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987, 241, 1033-1040)又はY-27632(M. Uehata著, *Nature*, 1997, 389, 990-994)を使用する、文献中の付加的な研究がROCKと心血管疾患との関連を更に説明している。例えば、ROCK発現及び活性が自然高血圧のラットで上昇されると示されており、これらの動物における高血圧の発生への関連を示唆していた(Y. Mukai著, *FASEB J.*, 2001, 15, 106 2-1064)。ROCKインヒビターY-27632 (M. Uehata著, 上記文献のNature)は自然高血圧のラット、腎性高血圧のラット及びデオキシコルチゾン酢酸塩高血圧のラットモデルを含む、高血圧の3種のラットモデルで血圧を有意に低下することが示されたものの、対照ラットでは血圧にほんのわずかな効果を有していた。これはROCKと高血圧との関連を強化する。

【 0 0 0 3 】

その他の研究がROCKとアテローム硬化症との関連を示唆する。例えば、ROCKの優性のネガチブの形態の遺伝子導入がブタの大腸動脈のバルーン損傷後に内膜増生(neointimal formation)を抑制した(Y. Eto著, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 278, H1744-H1750)。同様のモデルで、ROCKインヒビターY-27632はまたラットで内膜増生を抑制した(N. Sawada著, *Circulation*, 2000, 101, 2030-2033)。IL-1ベータ誘発冠状動脈狭窄のブタモデルで、ROCKインヒビターファスジルによる長期治療が冠状動脈狭窄を漸次減少するだけでなく、冠状動脈狭窄性改造作用の回帰を促進することが示された(H. Shimokawa著, *Cardiovascular Res.*, 2001, 51, 169-177)。

付加的な研究はROCKインヒビターがその他の心血管疾患を治療するのに有益であろうと示唆している。例えば、ラット卒中モデルでは、ファスジルが梗塞サイズ及び神経欠損の両方を減少すると示された(Y. Toshima著, *Stroke*, 2000, 31, 2245-2250)。ROCKインヒビターY-27632はダール塩感受性ラットで鬱血性心不全のモデルで心室の肥大及び機能を改善すると示された(N. Kobayashi著, *Cardiovascular Res.*, 2002, 55, 757-767)。

【 0 0 0 4 】

その他の動物研究又は臨床研究は冠状動脈血管痙攣(H. Shimokawa著, *Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 1029-1039)、脳血管痙攣(M. Sato著, *Circ. Res.*, 2000, 87, 195-200)、虚血 / 再灌流障害(T. Yada著, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, 599-607)、肺高血圧(Y. Fukumoto著, *Heart*, 2005, 91, 391-392)、アンギーナ(H. Shimokawa著, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2002, 39, 319-327)、腎臓疾患(S. Satoh著, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 455, 169-174)及び勃起不全(N.F. Gonzalez-Cadavid及びJ. Rajifer著, *Endocrine*, 2004, 23, 167-176)を含む付加的な疾患にROCKを密接に結び付けていた。

別の研究では、RhoA/ROCKシグナリング経路の抑制が単球の生産的移動を乱す多くの競合的膜状仮足の形成を可能にすることが実証されていた(R.A. Worthy lake著, *The Journal of Biol. Chem.*, 2003, 278, 13578-13584)。また、Rhoキナーゼの小分子インヒビターがMCP-1媒介走化性を *in vitro*で抑制し得ることが報告されていた(H. Iijima著, *Biorg* 50

anic and Medicinal Chemistry, 2007, 15, 1022-1033)。RhoA/ROCKシグナリング経路の際の免疫細胞移動の依存性のために、Rhoキナーゼの抑制がまた慢性関節リウマチ、乾癬、及び炎症性腸疾患の如き疾患について利益を与えるべきと予想するであろう。

上記研究は高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、卒中、心不全、冠状動脈血管痙攣、脳血管痙攣、虚血／再灌流障害、肺高血圧及びアンギーナを含む心血管疾患だけでなく、腎臓疾患及び勃起不全とROCKとの関連についての証拠を与える。平滑筋についてのROCKの実証された効果を考えると、ROCKインヒビターはまた喘息及び緑内障を含む、平滑筋反応性亢進を伴なうその他の疾患に有益であるかもしれない(H. Shimokawaら著, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2005, 25, 1767-1775)。更に、Rhoキナーゼは気道炎症及び応答性亢進(P.J. Henryら著, Pulm Pharmacol. Ther., 2005, 18, 67-74)、癌(R. Rattanら著, J Neurosci. Res., 2006, 83, 243-55、D. Lepleyら著, Cancer Res., 2005, 65, 3788-95)だけでなく、神経障害、例えば、脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、卒中及び神経痛(B.K. Muellerら著, Nat Rev Drug Disc, 2005, 4, 387-398; X. Sunら著, J. Neuroimmunology, 2006, 180, 126-134)を含む、種々のその他の疾患の治療のための薬物標的として示されていた。

【0005】

心血管疾患を治療するための新規薬物についての満たされない医療上の要望が存する。2003年に公表された研究は米国の成人人口のほぼ29%が1999-2000年に高血圧を有すると推定した(I. Hajjarら著, JAMA, 2003, 290, 199-206)。更に、この期間中に研究された高血圧の個体の69%がそれらの血圧を測定した時点でそれらの高血圧を制御されていなかった。研究されたこれらの患者の75%がそれらの血圧を目標レベルに制御されていなかった場合、この数値は糖尿病及び高血圧を有する患者で劣っていた。別の最近の研究は同様の結果を示し、研究された高血圧の患者の1/3未満が目標レベルに制御された血圧を有していた(V. Andros著, Am. J. Manag. Care, 2005, 11, S215-S219)。それ故、利尿薬、ベータプロッカー、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、アンギオテンシンプロッカー及びカルシウムチャンネルプロッカーを含む、高血圧を治療するのに利用できる薬物の数にもかかわらず、高血圧が多くの患者について不十分に制御され、又は現行の薬物に対して耐性に留まる。適切に治療されない場合、高血圧は冠状動脈疾患、卒中、心筋梗塞、心不全、腎不全及び末梢動脈疾患を含むその他の心血管疾患並びに臓器不全をもたらし得る。

研究下のROCKインヒビターの多くの報告(例えば、米国特許出願第2010/0041645 A1号、同第2008/0161297 A1号並びにE. Hu及びD. Lee著, Expert Opin. Ther. Targets, 2005, 9, 715-736を参照のこと)があるが、ファスジルがこの時点で唯一市場に出されたROCKインヒビターである。i.v.製剤が脳血管痙攣の治療について日本で認可されていた。心血管疾患、癌、神経疾患、腎臓疾患、気管支喘息、勃起不全、及び緑内障の治療のための、ROCKインヒビターを含む、新規治療薬についての要望が存する。

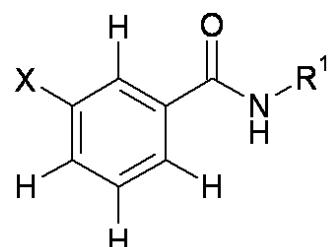
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一般局面において、本発明は下記の式Iの化合物だけでなく、これらの互変異性体及び医薬上許される塩に関する。

【化1】



【0007】

式中、R¹及びXは本明細書に定義されるとおりである。式Iの化合物は、特にRhoキナーゼの活性を抑制するのに、有益な薬理学的性質を有することがわかった。

別の局面において、本発明は患者に本発明の上記化合物を投与することを特徴とする患者のRhoキナーゼ活性の抑制方法に関する。

別の局面において、本発明はRhoキナーゼの活性化と関連する疾患又は障害の治療方法に関するものであり、その方法はこのような治療を要する患者に本発明の上記化合物を投与することを特徴とする。

別の局面において、本発明は心血管疾患又は関連疾患の治療方法に関するものであり、その方法はこのような治療を要する患者に本発明の上記化合物を投与することを特徴とする。治療し得るこのような疾患の例として、例えば、高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、卒中、心不全、腎不全、冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、冠状動脈血管痙攣、脳血管痙攣、虚血／再灌流障害、肺高血圧、アンギーナ、勃起不全及び腎臓疾患が挙げられる。

別の局面において、本発明は喘息及び緑内障を含む平滑筋反応亢進を伴う疾患の治療方法に関するものであり、その方法はこのような治療を要する患者に本発明の上記化合物を投与することを特徴とする。

別の局面において、本発明は脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、卒中、神経痛、慢性関節リウマチ、乾癬及び炎症性腸疾患を含むRhoキナーゼにより少なくとも部分的に媒介される疾患の治療方法に関するものであり、その方法はこのような治療を要する患者に本発明の上記化合物を投与することを特徴とする。

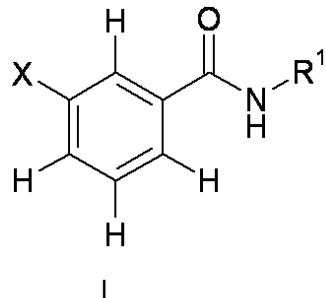
更に付加的な局面において、本発明は上記化合物を含む医薬組成物、上記化合物の調製方法及びこれらの方に使用される中間体に関する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

実施態様において、式Iの化合物又はこれらの塩が提供される。

【化2】

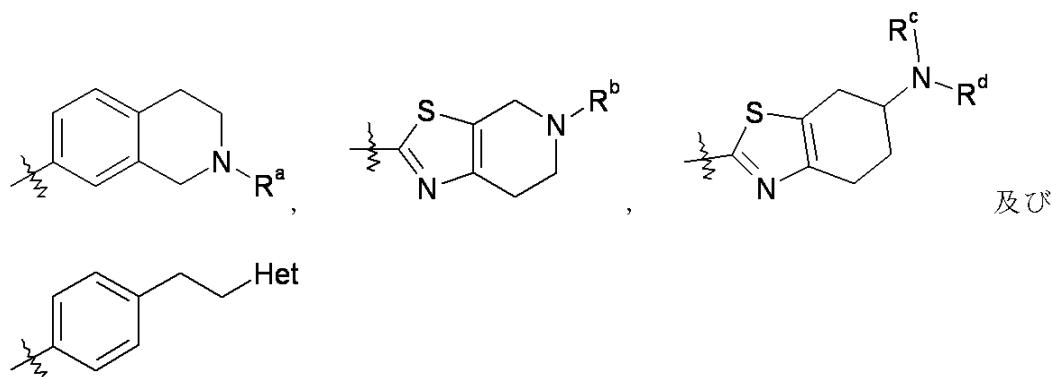


【0009】

式中、

R¹は下記の基からなる基R^{1a}から選ばれ、

【化3】



【0010】

10

20

30

40

50

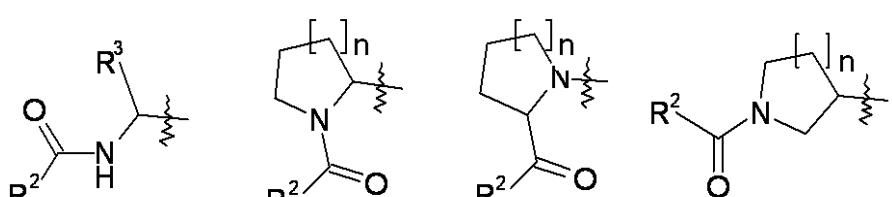
R^a は H 及び C_{1-6} アルキルからなる基 R^{a1} から選ばれ、
 R^b は C_{1-6} アルキル及びベンジルからなる基 R^{b1} から選ばれ、
 R^c 及び R^d は独立に H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_2OMe$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、及び $-(CH_2)_2CN$ からなる基 R^{cd1} から選ばれ、又は基 R^{cd1} 中に含まれ、

R^c 及び R^d は、それらが結合されている N と一緒に、モルホリン及びピペラジンから選ばれた複素環（必要によりシクロプロピル又はメチルで置換されていてもよい）を形成し、
 Het は N-ピロリジニル及び N-モルホリニルから選ばれ、
 X は下記の基からなる基 X^a から選ばれ、

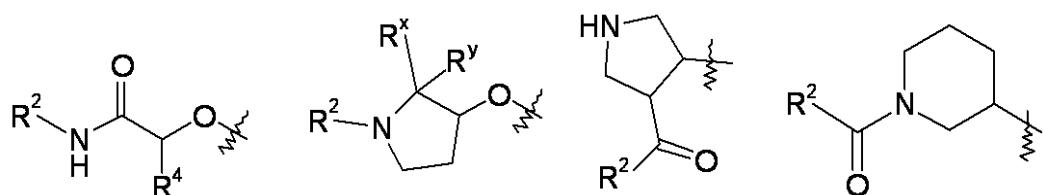
【0011】

【化4】

10



, , , ,



, , , ,

20

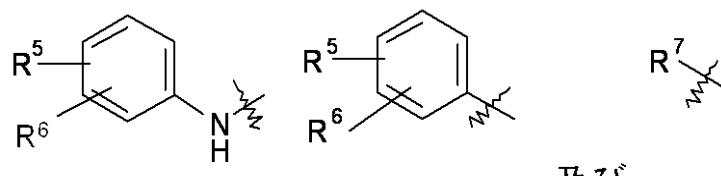
及び

【0012】

 $n = 1$ 又は 2、 R^x 及び R^y は H であり、又は R^x 及び R^y は一緒にされてオキソを表し、 R^2 は下記の基からなる基 R^{2a} から選ばれ、

30

【化5】



, , , ,

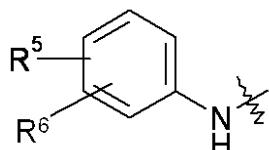
及び

【0013】

但し、 R^2 が下記の基である場合には、

【化6】

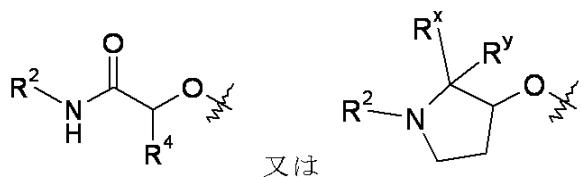
40



【0014】

 X が下記の基ではないことを条件とし、

【化7】



【0015】

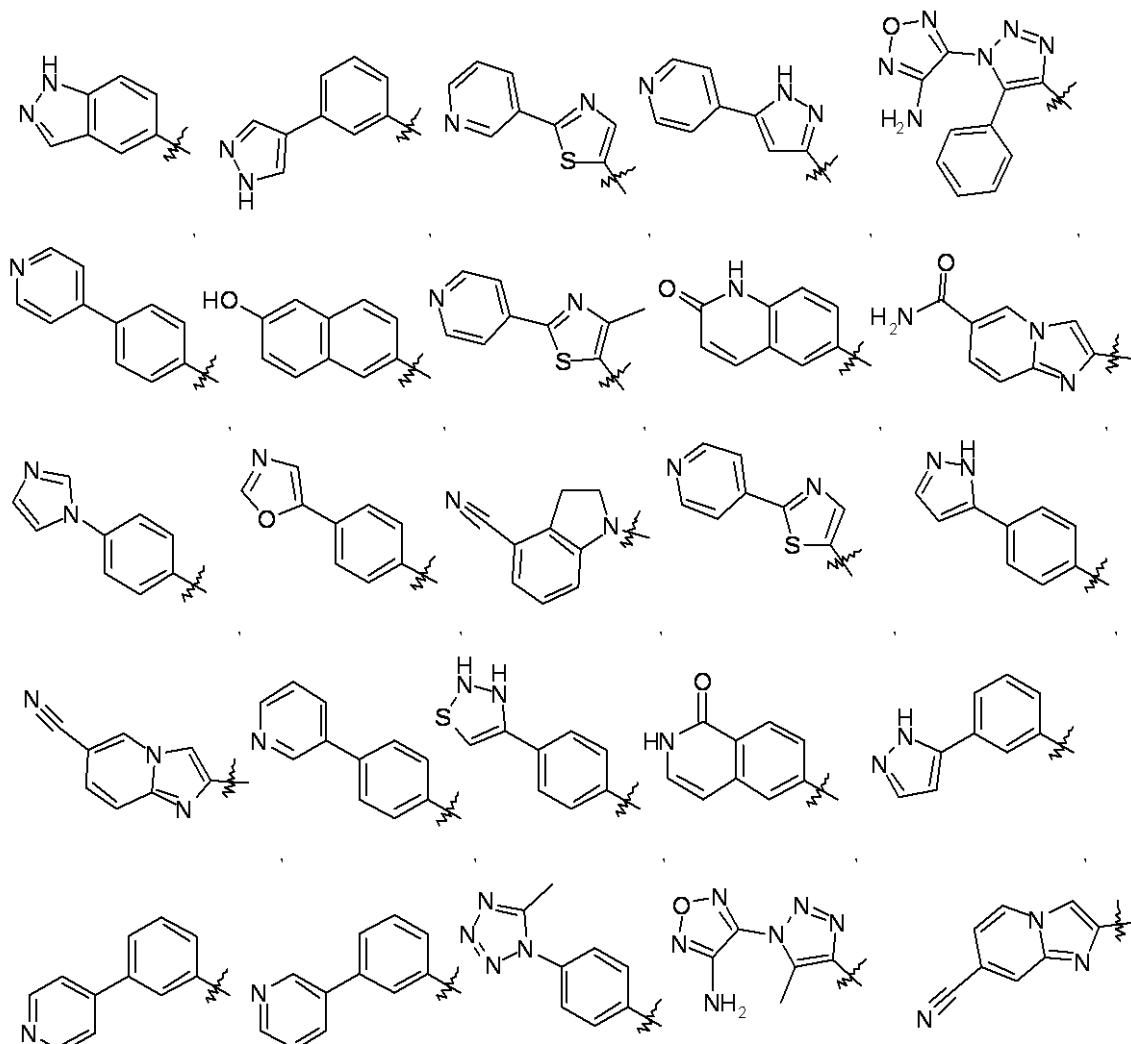
R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び $-CH_2C(O)NHCH_3$ からなる基 R^{3a} から選ばれ、

R^4 はH及び $-CH_3$ から選ばれ、

R^5 及び R^6 は独立にH、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-CN$ から選ばれ、但し、 R^5 及び R^6 が両方ともHであることはないことを条件とし、

R^7 は下記の基からなる基 R^{7a} から選ばれる。

【化8】



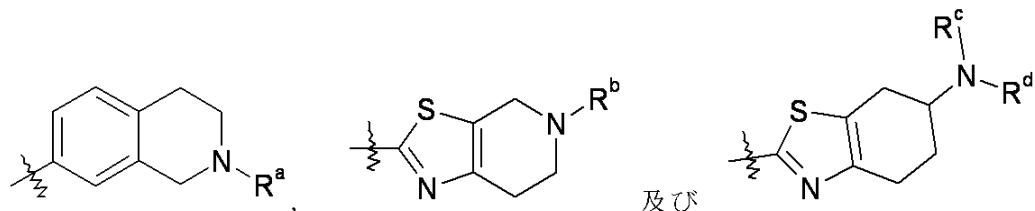
及び

【0016】

別の実施態様において、

R^1 が下記の基からなる基 R^{1b} から選ばれる、上記式Iの化合物、又はこれらの塩が提供される。

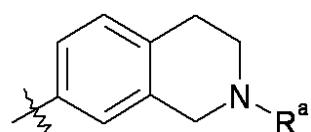
【化9】



【0017】

別の実施態様において、
R¹が下記の基からなる基R^{1c}である、第一の実施態様に記載された式Iの化合物又はこれら10の塩が提供される。

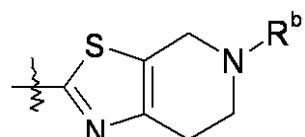
【化10】



【0018】

別の実施態様において、
R¹が下記の基からなる基R^{1d}から選ばれる、第一の実施態様に記載された式Iの化合物20又はこれらの塩が提供される。

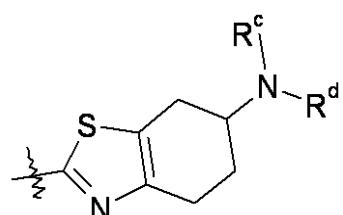
【化11】



【0019】

別の実施態様において、
R¹が下記の基からなる基R^{1e}から選ばれる、第一の実施態様に記載された式Iの化合物又はこれらの塩が提供される。

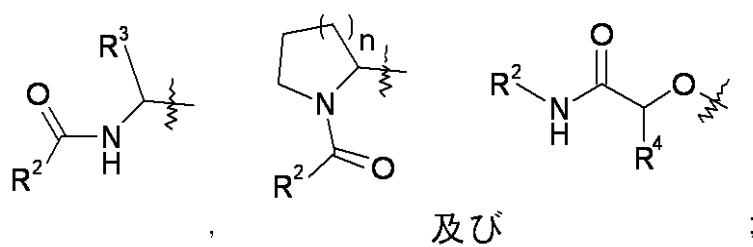
【化12】



【0020】

別の実施態様において、
Xが下記の基からなる基X^bから選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式Iの化合物又はこれらの塩が提供される。

【化13】



【0021】

10

20

20

30

40

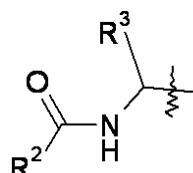
40

50

別の実施態様において、

X が下記の基からなる基X^cから選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

【化 1 4】



;

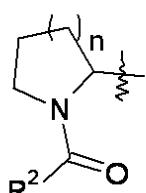
10

【 0 0 2 2 】

別の実施態様において、

X が下記の基からなる基X^dから選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

【化 1 5】



;

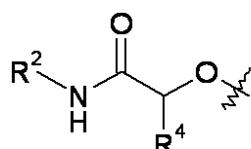
20

【 0 0 2 3 】

別の実施態様において、

X が下記の基からなる基X^eから選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

【化 1 6】



;

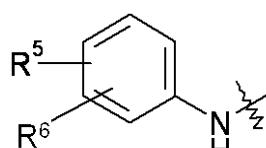
30

【 0 0 2 4 】

別の実施態様において、

R² が下記の基からなる基R^{2b} から選ばれ、

【化 1 7】



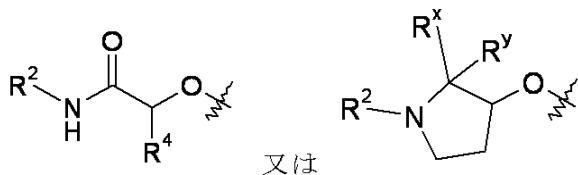
;

40

【 0 0 2 5 】

但し、X が下記の基ではないことを条件とする、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

【化 1 8】



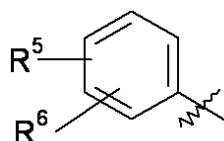
【 0 0 2 6 】

別の実施態様において、

R^2 が下記の基からなる基 R^{2c} から選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

10

【化 1 9 】



〔 0 0 2 7 〕

別の実施様態において、

R^2 が下記の基からなる基 R^{2d} から選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

20

【化 2 0】

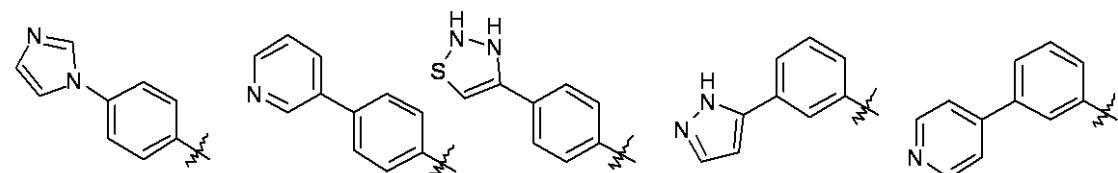
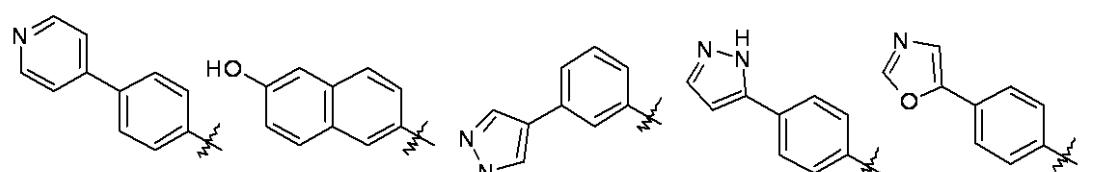


【 0 0 2 8 】

別の実施態様において、

R^7 が下記の基からなる基 R^{7b} から選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式 I の化合物又はこれらの塩が提供される。

【化 2 1】



及下

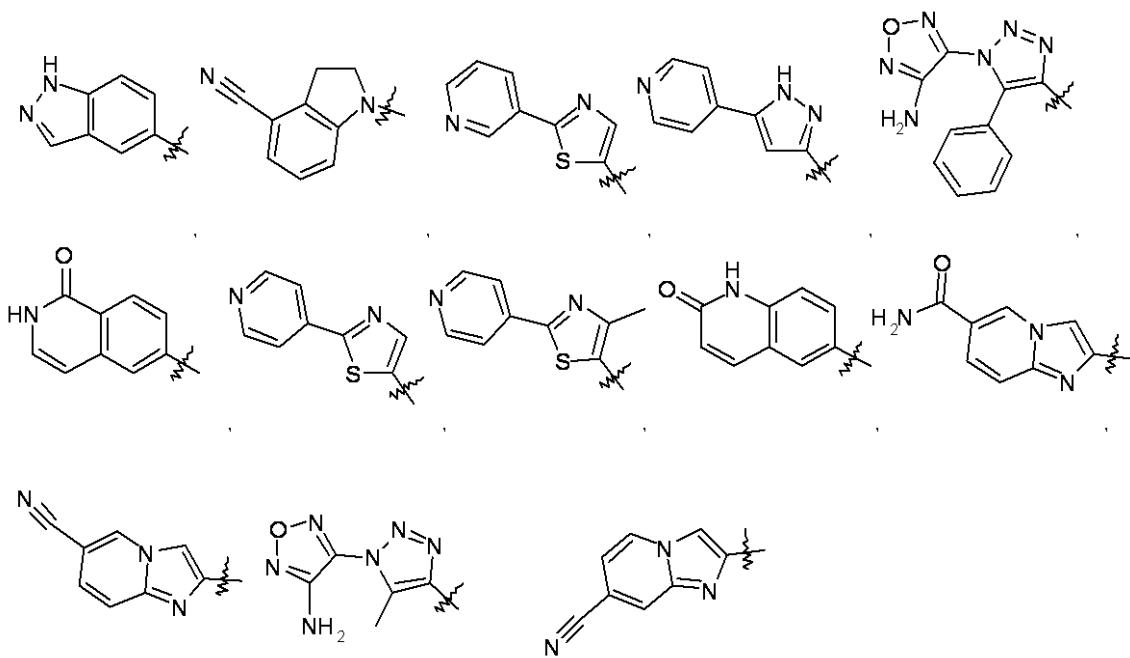
〔 0 0 2 9 〕

別の実施様式において

R⁷が下記の基からなる基R^{7c}から選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式Iの化合物又はこれらの塩が提供される。

50

【化 2 2】



10

20

30

【0030】

別の実施態様において、

R^a がH及びメチルからなる基 R^{a2} から選ばれ、

R^c 及び R^d が独立にH、メチル、 $-(CH_2)_2OMe$ 、 $-(CH_2)_2CF_3$ 、及び $-(CH_2)_2CN$ からなる基 R^{cd} ²から選ばれ、又は

R^c 及び R^d は、それらが結合されているNと一緒に、モルホリン及びピペラジンから選ばれた複素環（必要によりシクロプロピル又はメチルで置換されていてもよい）を形成し、かつ

R^3 がメチル及びシクロプロピルからなる基 R^{3b} から選ばれる、上記実施態様のいずれかに記載された式Iの化合物又はこれらの塩が提供される。

上記置換基の定義のいずれかが組み合わされて付加的な実施態様を形成してもよい。例えば、下記の表が式Iの化合物の更なる代表的な実施態様を示す。

【0031】

【表1】

実施態様								
I-a	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-b	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-c	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-d	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7b}
I-e	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7c}
I-f	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^c	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-g	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-h	R ^{1b}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{7b}
I-i	R ^{1c}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-j	R ^{1d}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-k	R ^{1e}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^b	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-l	R ^{1d}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-m	R ^{1d}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-n	R ^{1e}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{7a}
I-o	R ^{1e}	R ^{a1}	R ^{b1}	R ^{cd1}	X ^d	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{7a}

10

【0032】

20

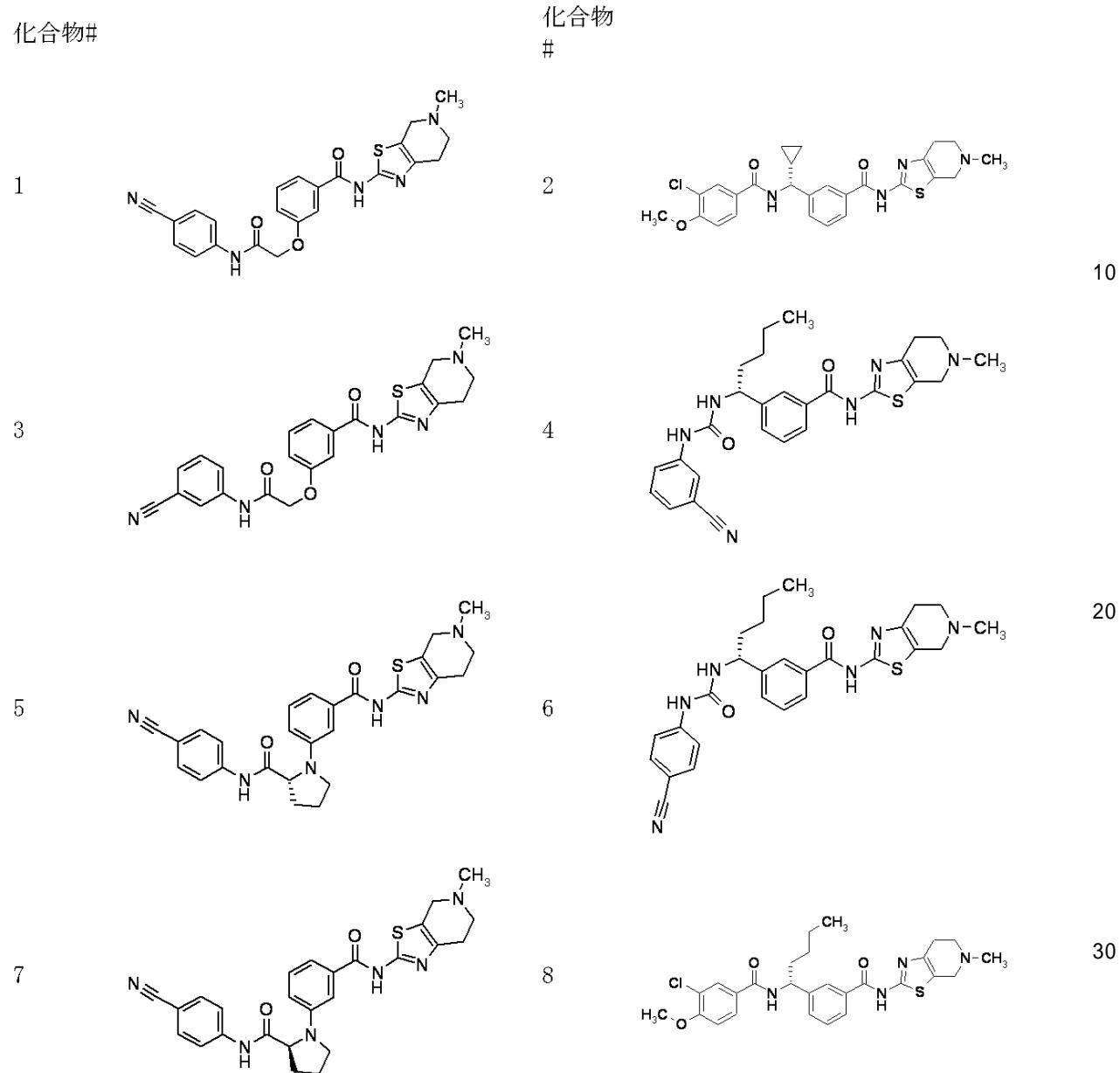
更なる実施態様として、その表に先にリストされた実施態様、又は $n = 1$ であるその表中の実施態様のいずれもが挙げられる。

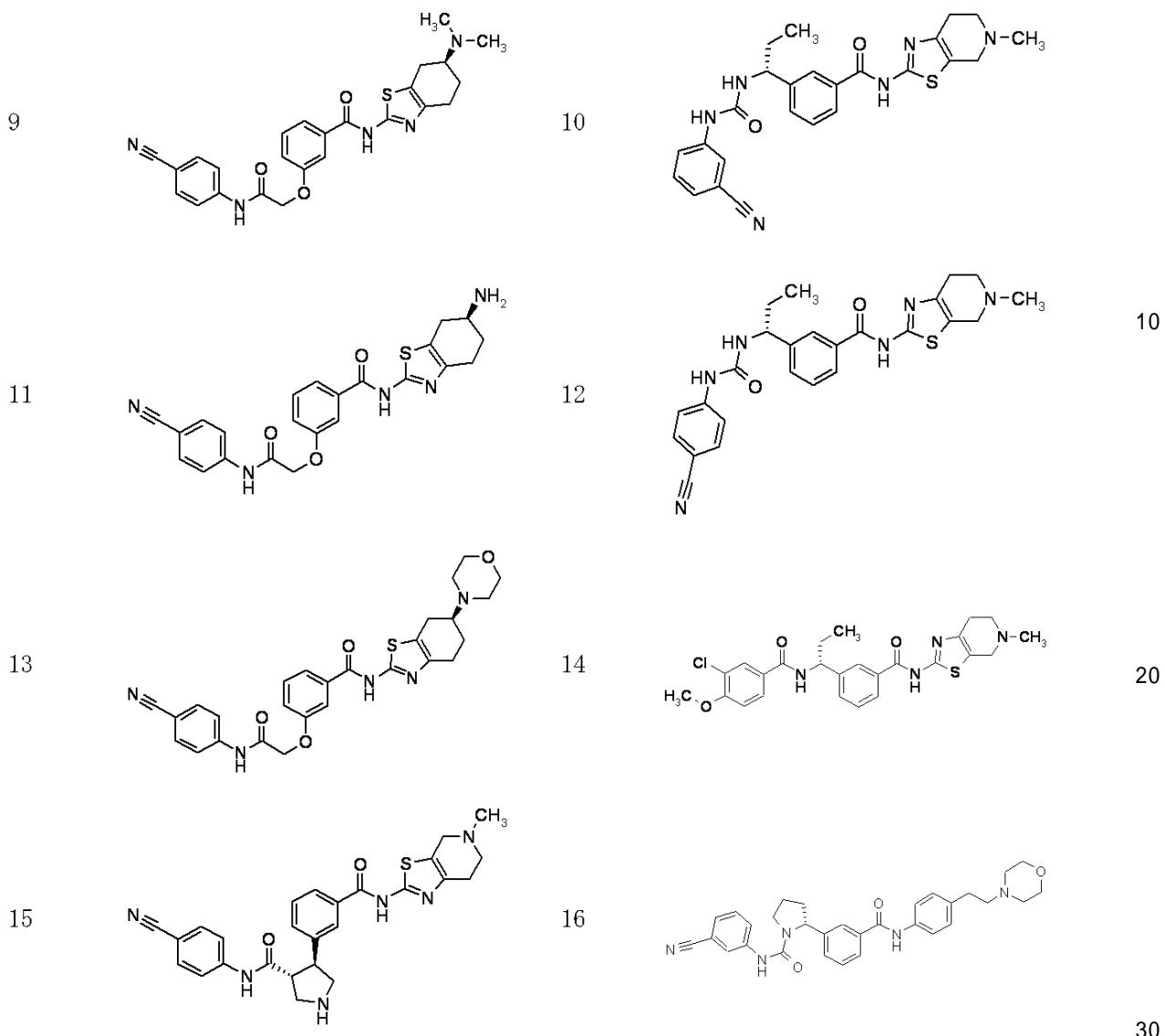
以下が一般合成スキーム、実施例、及び当業界で知られている方法によりつくられる本発明の代表的な化合物である。

表1

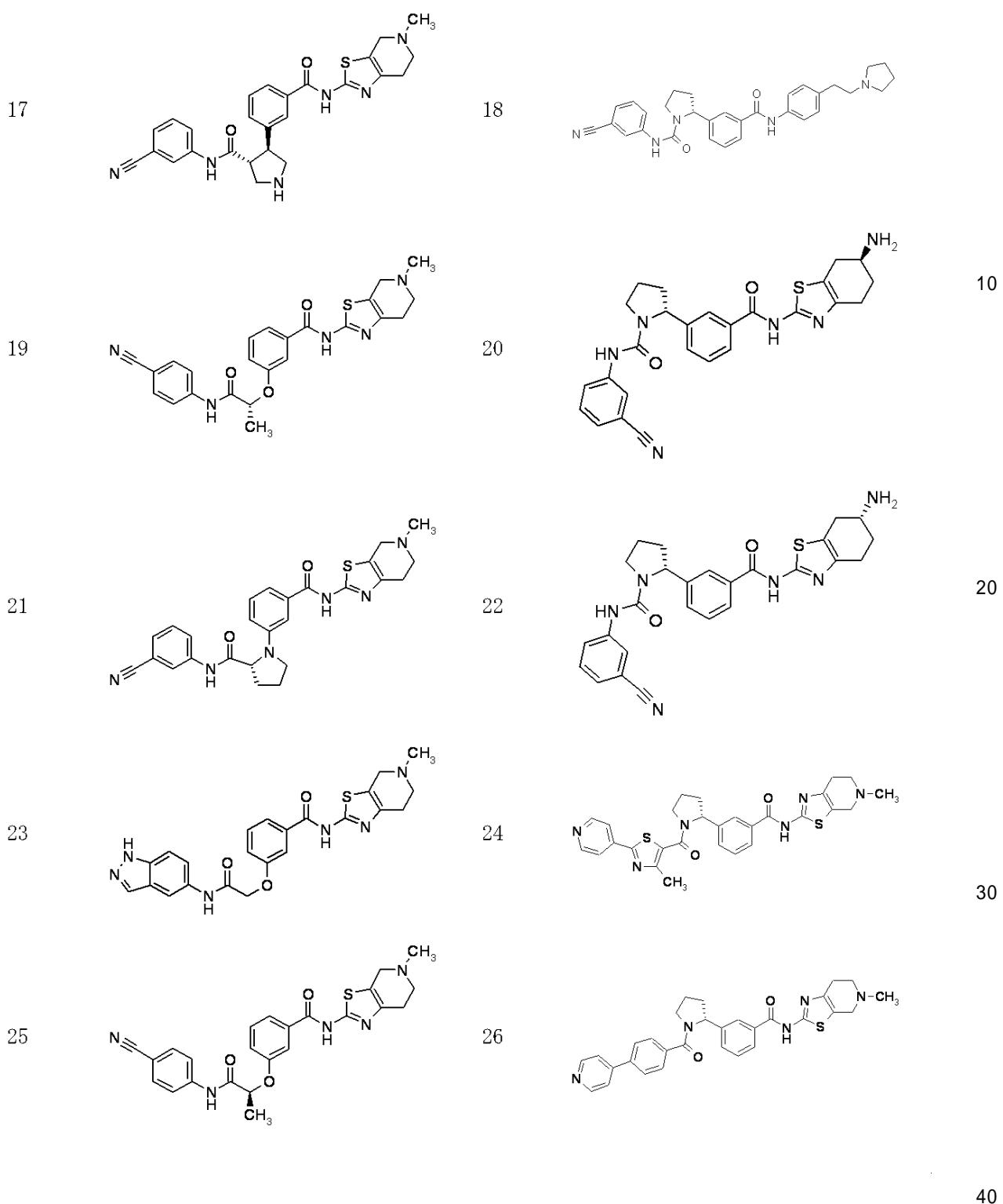
【0033】

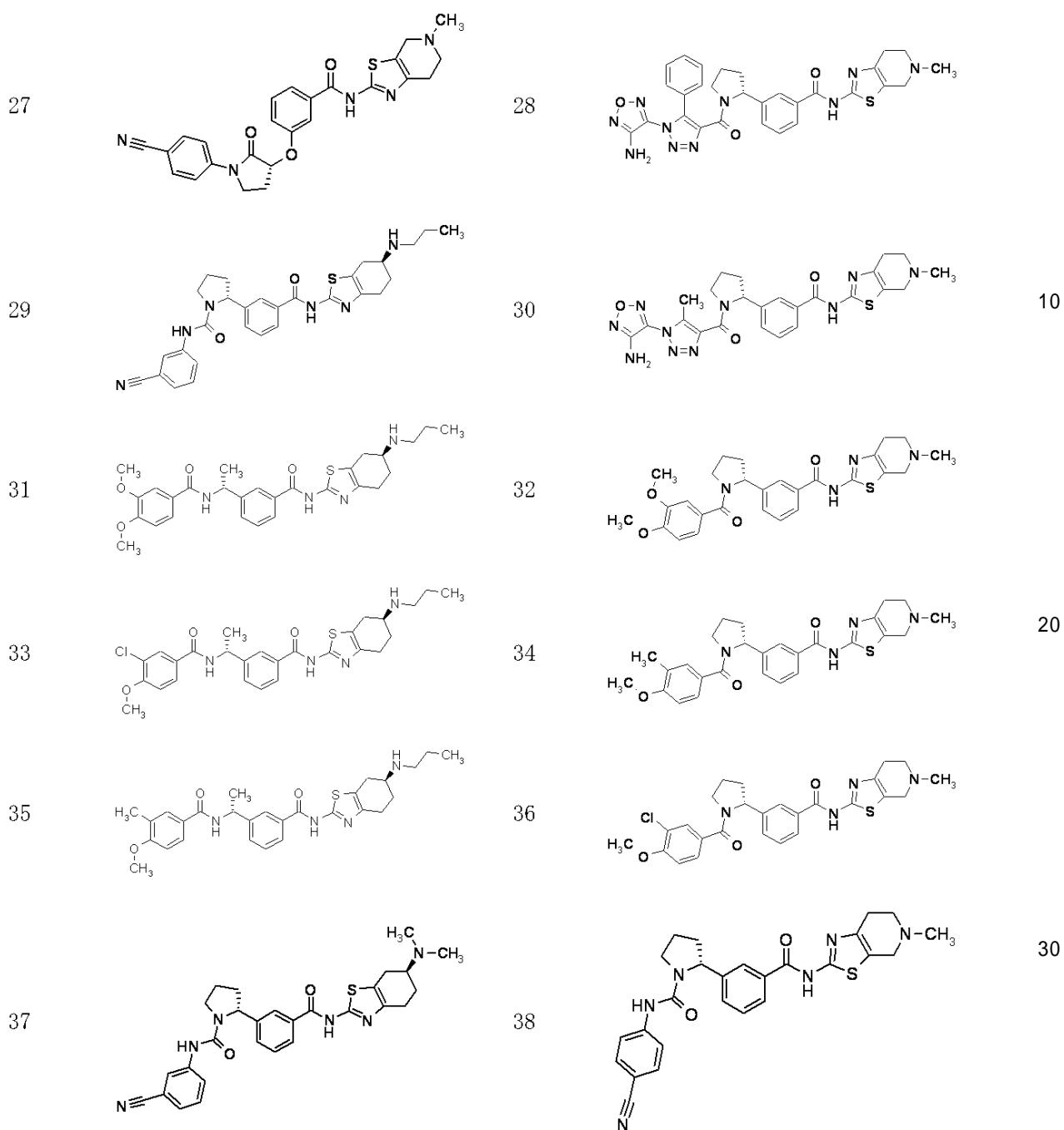
【表 2】

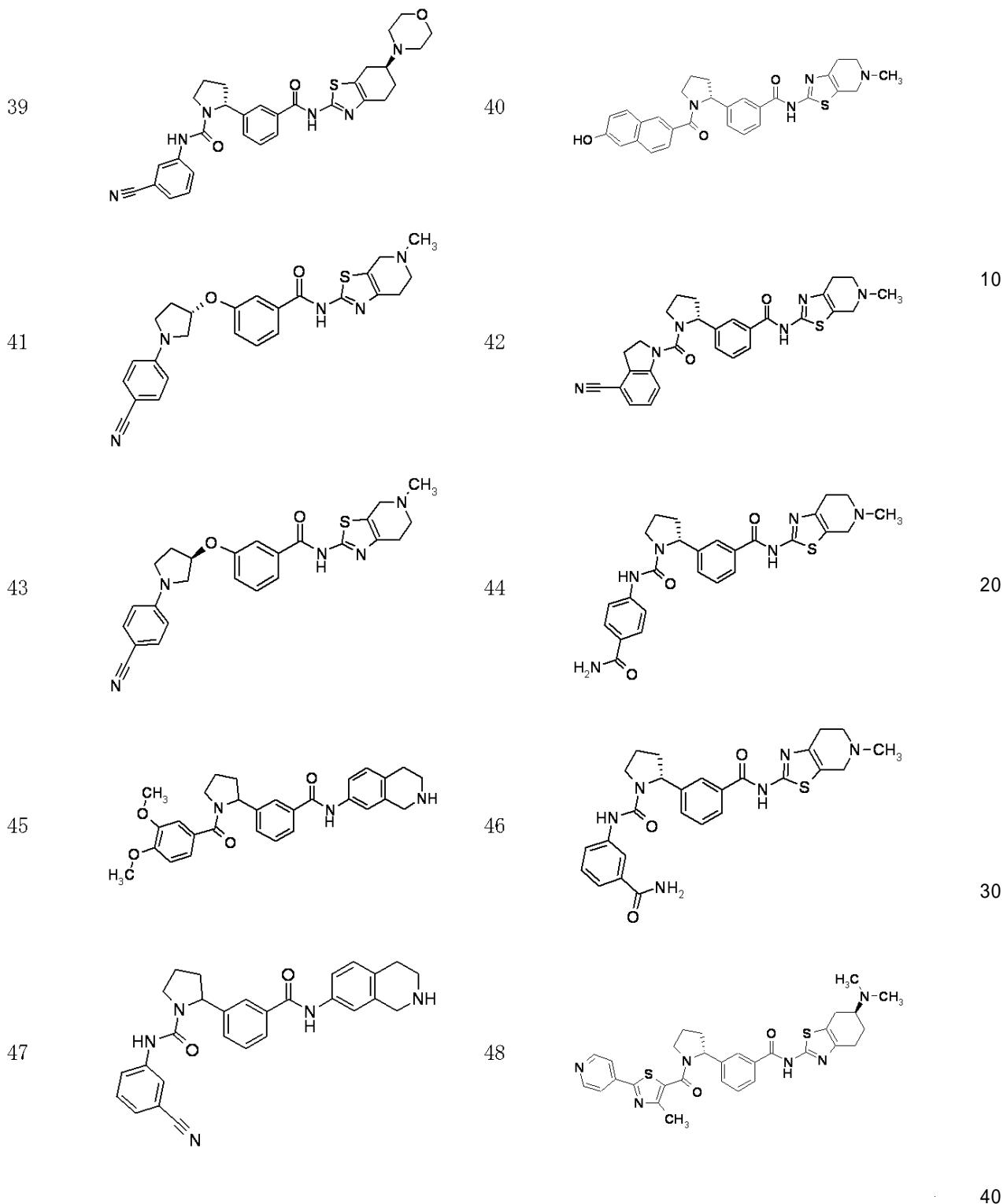


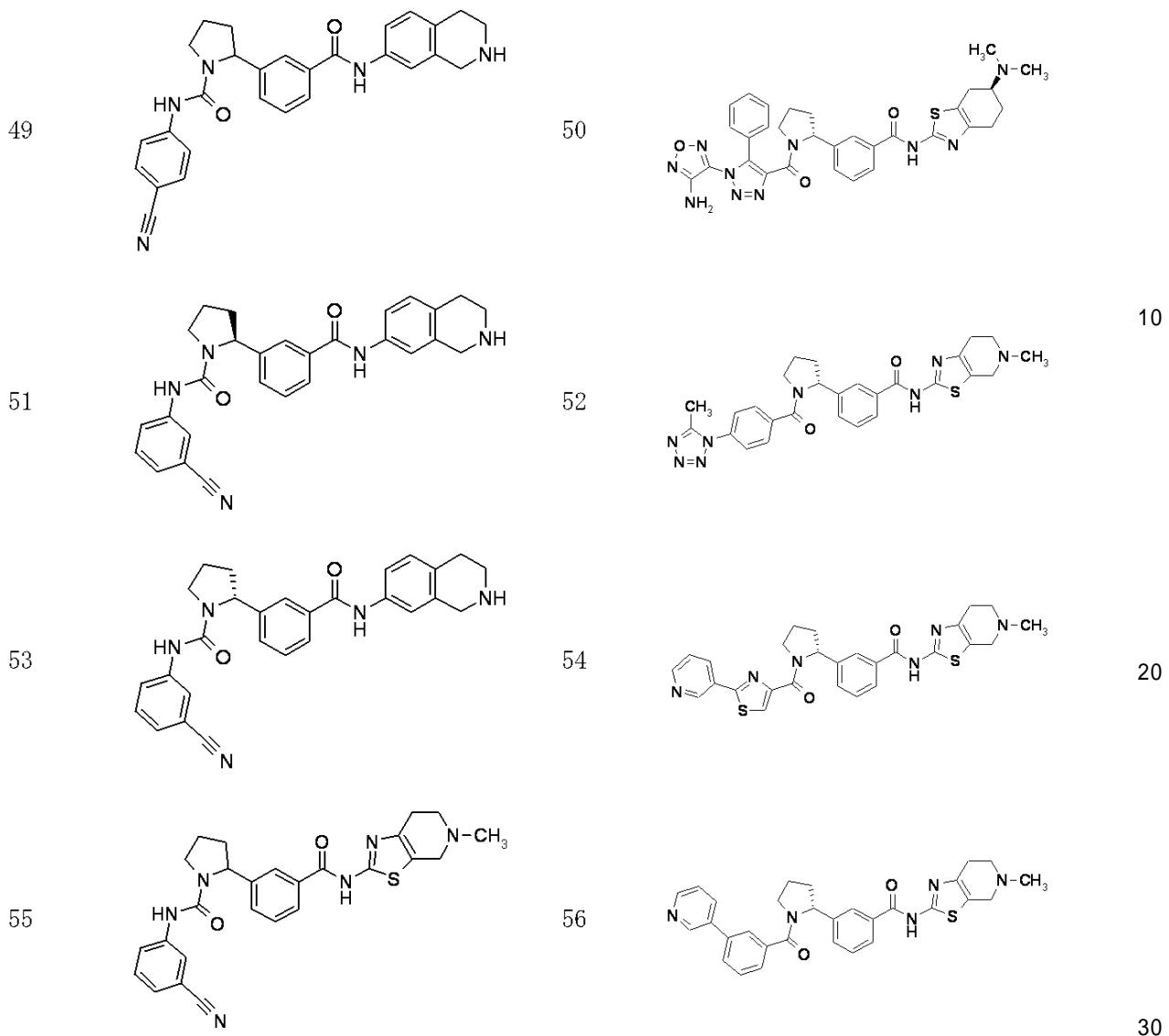


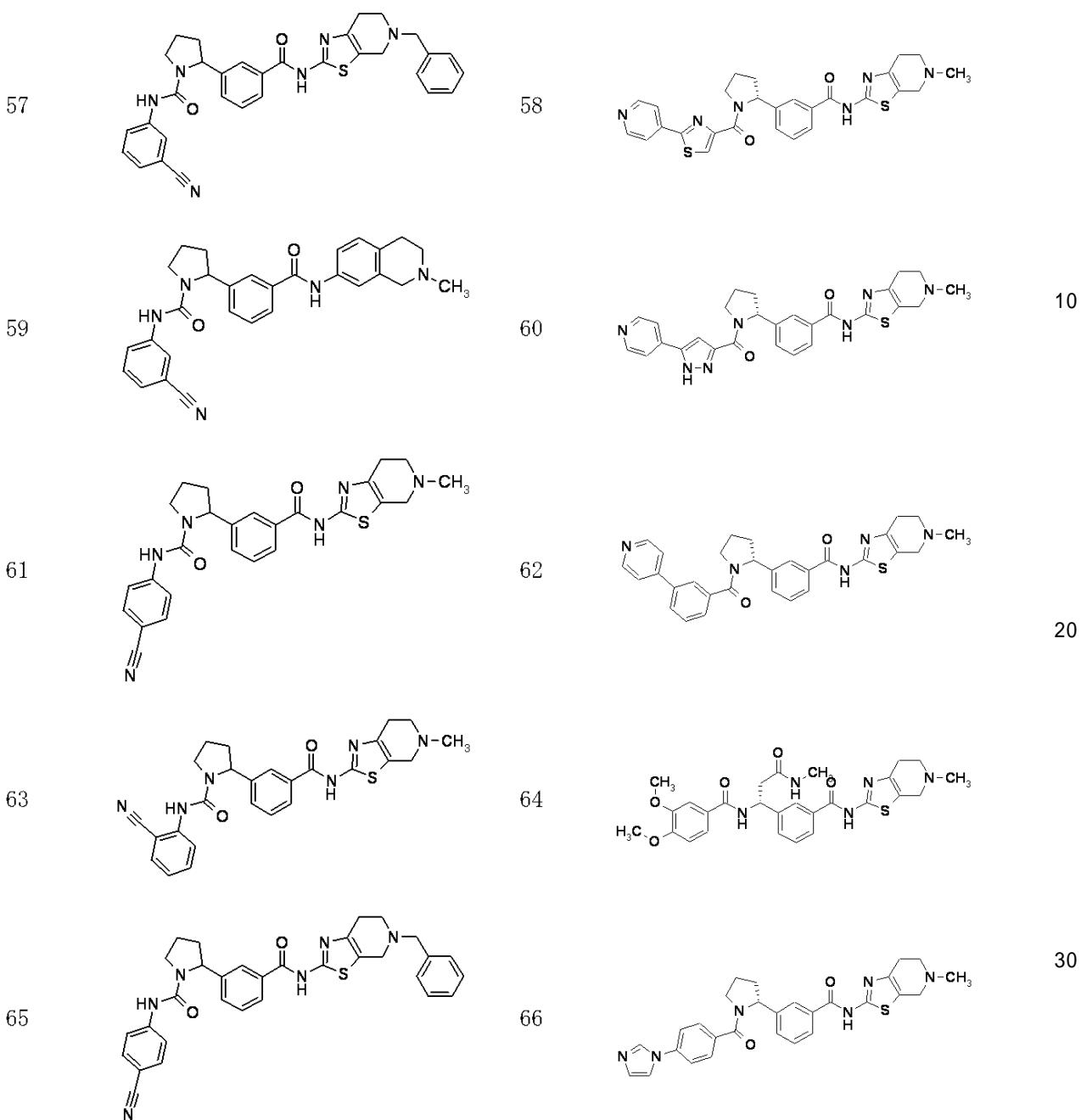
30

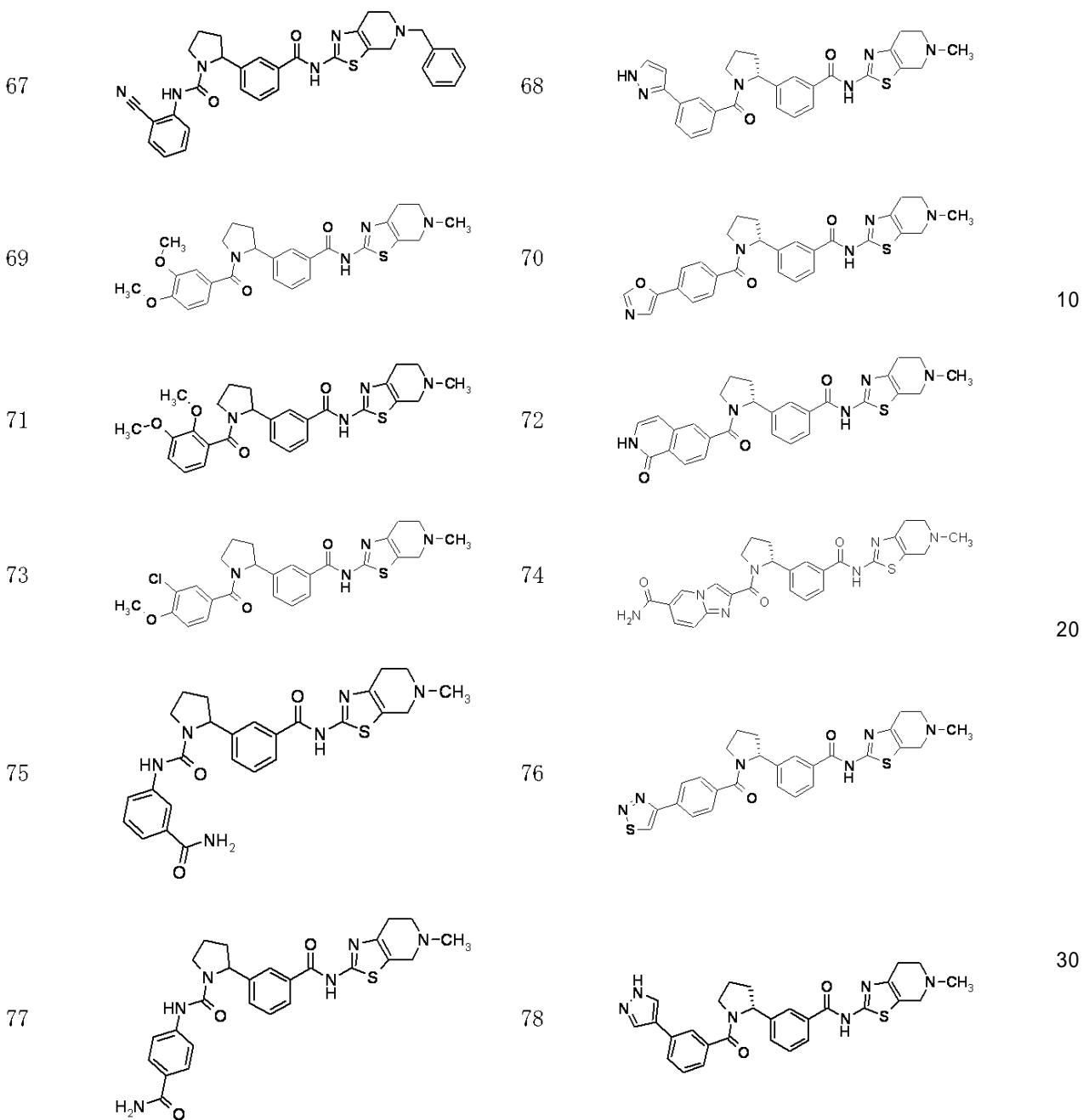


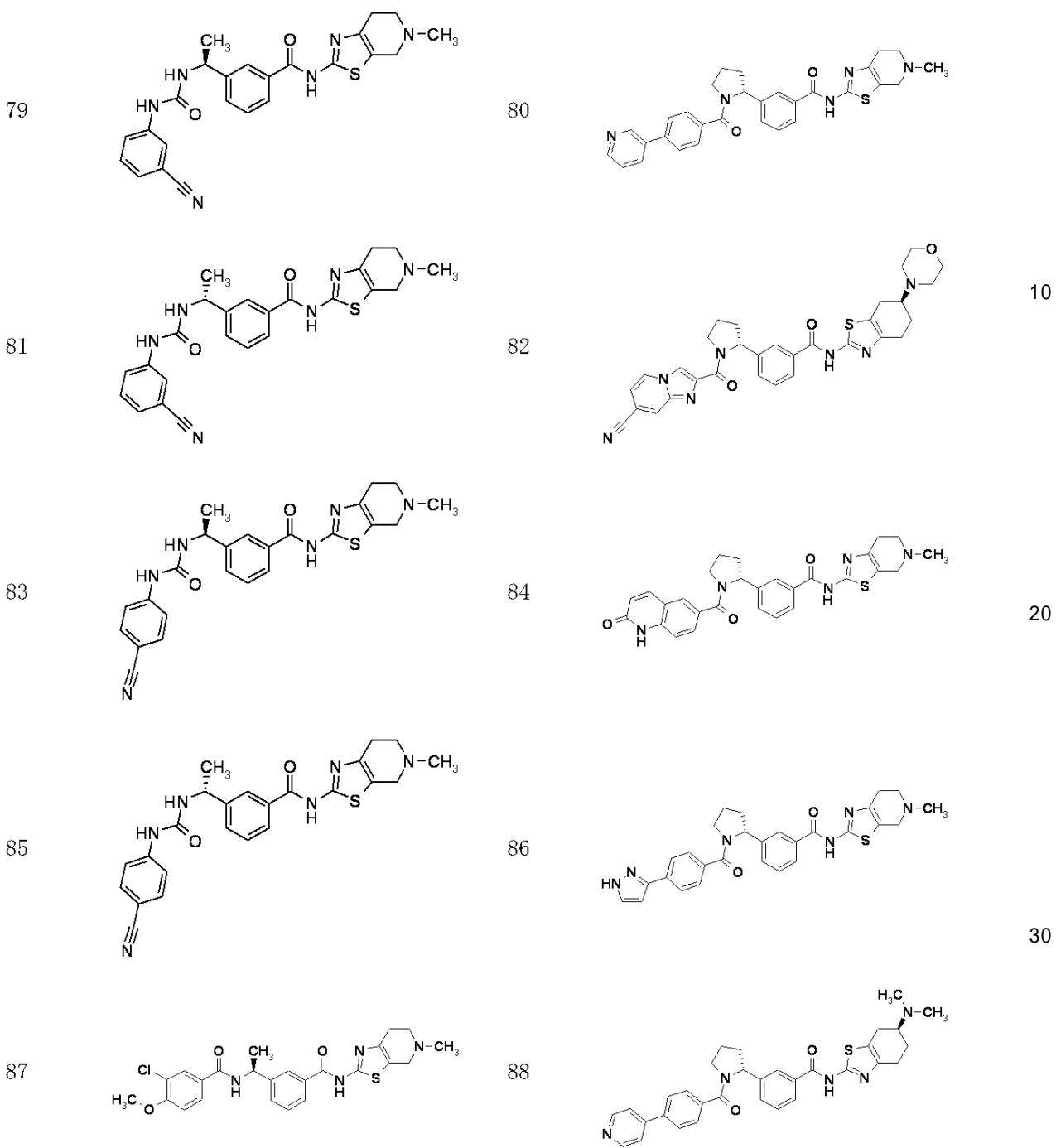




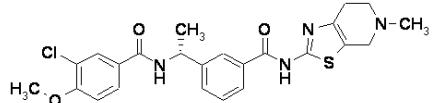




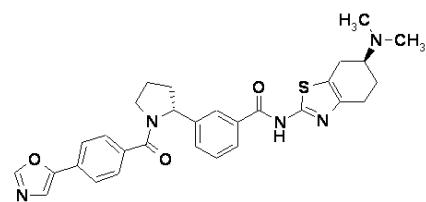




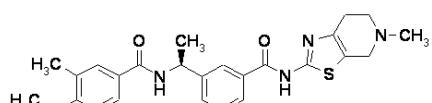
89



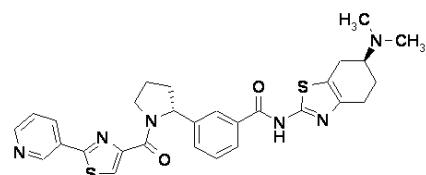
90



91

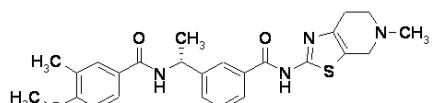


92

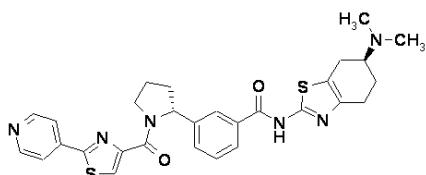


10

93

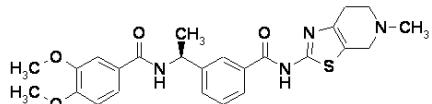


94

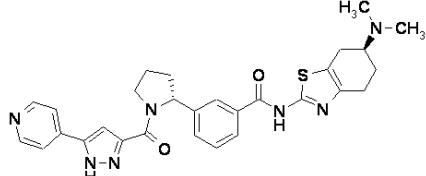


20

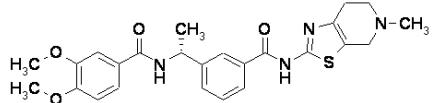
95



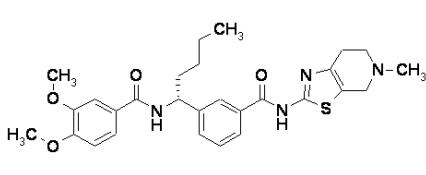
96



97

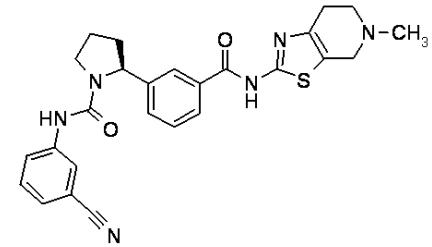


98

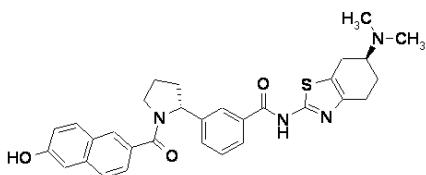


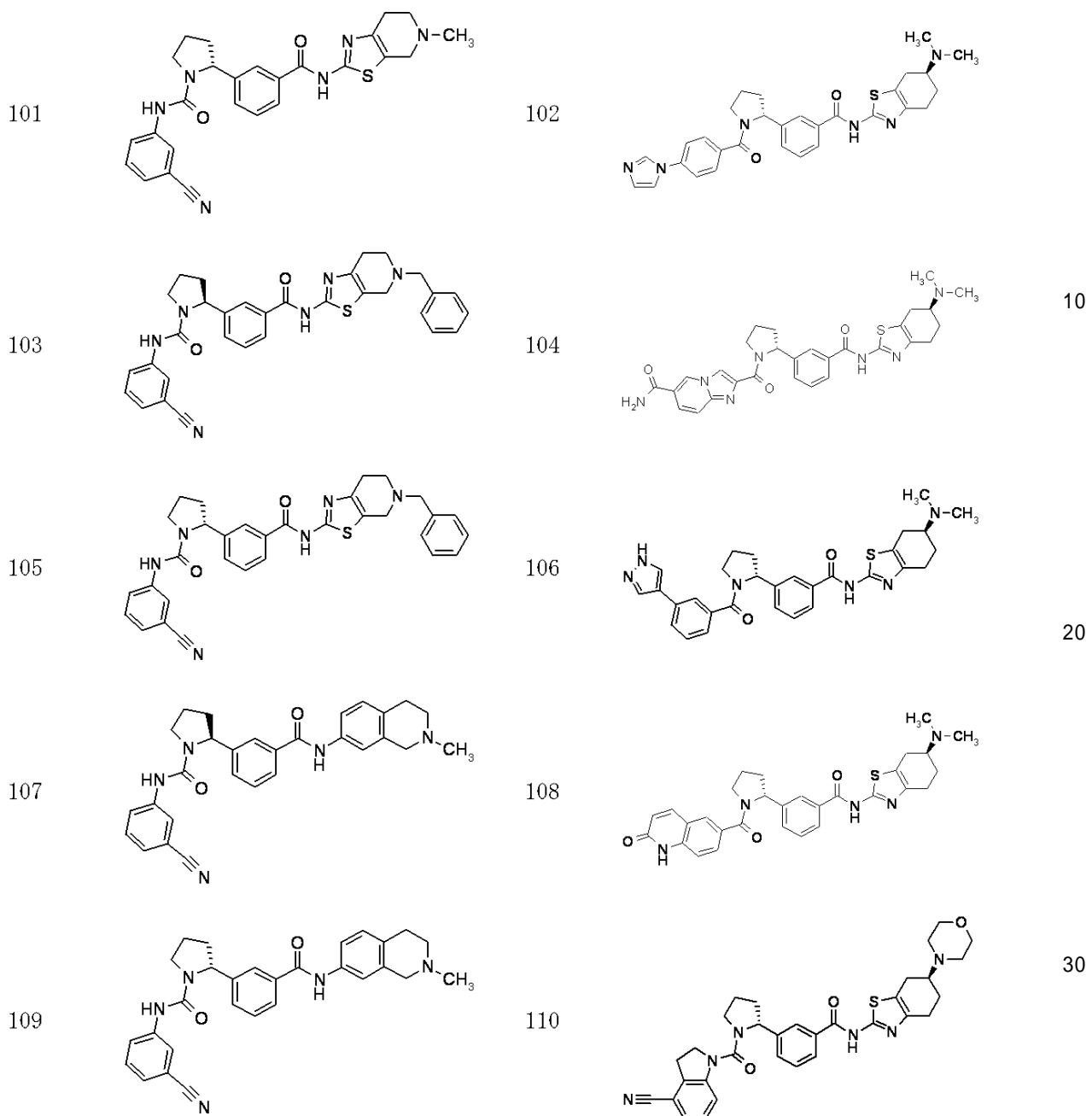
30

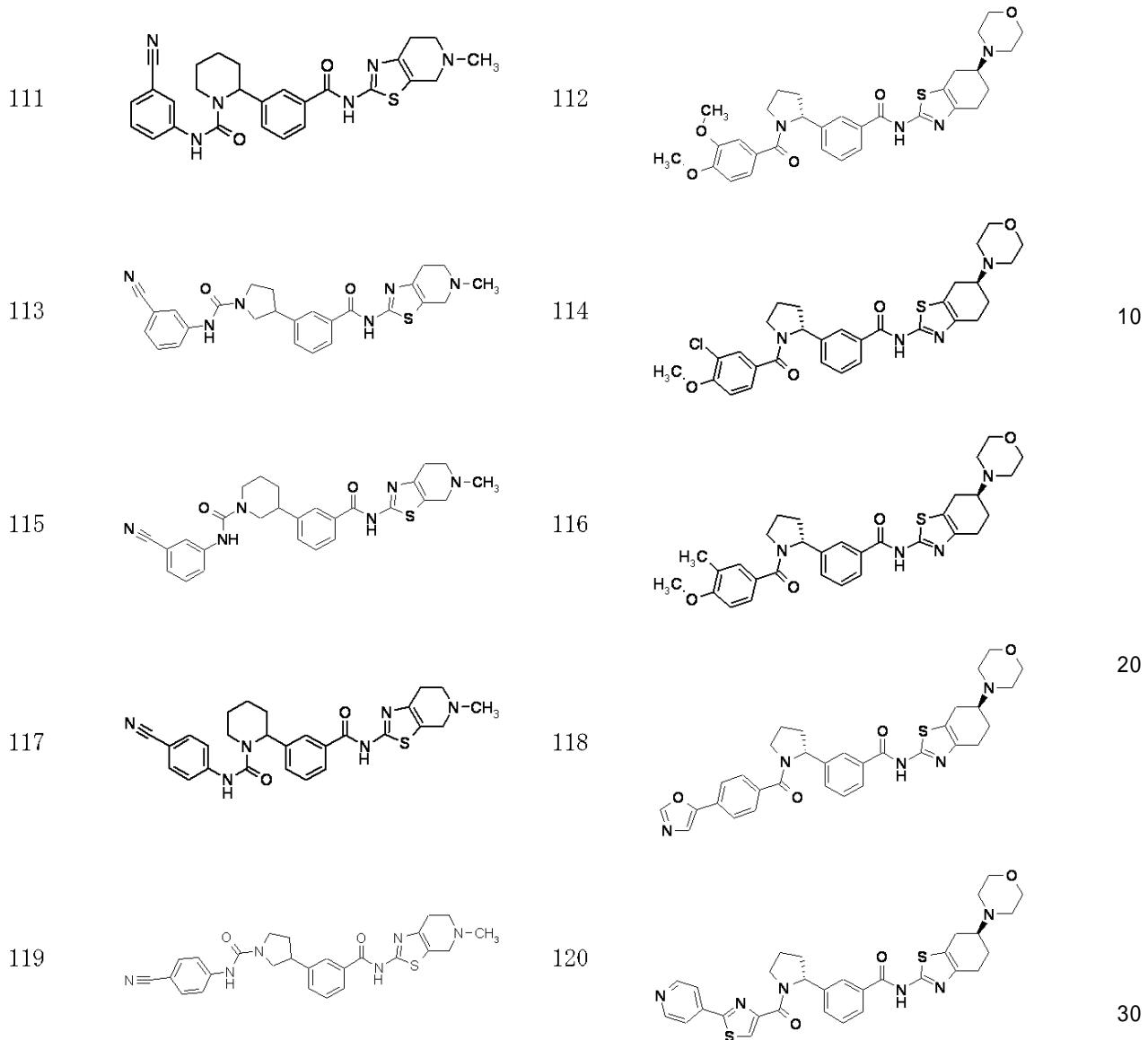
99



100



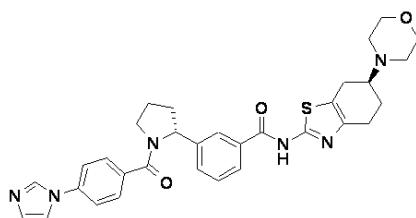




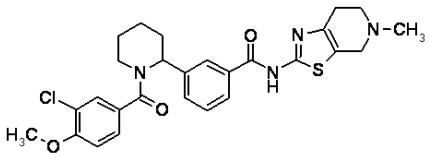
121



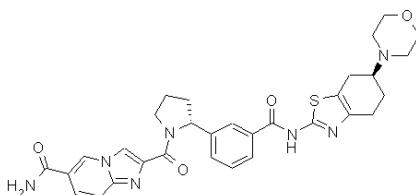
122



123

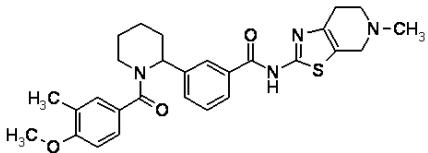


124

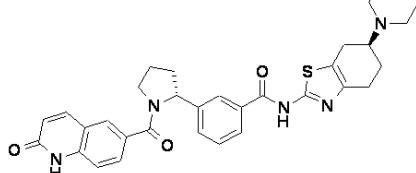


10

125

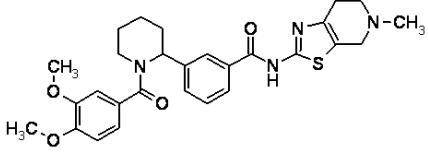


126

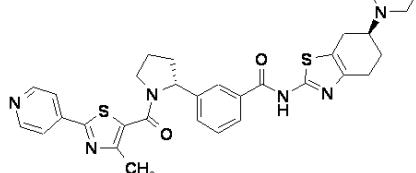


20

127

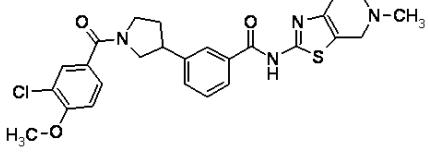


128

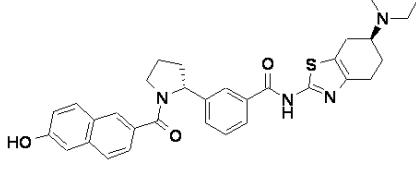


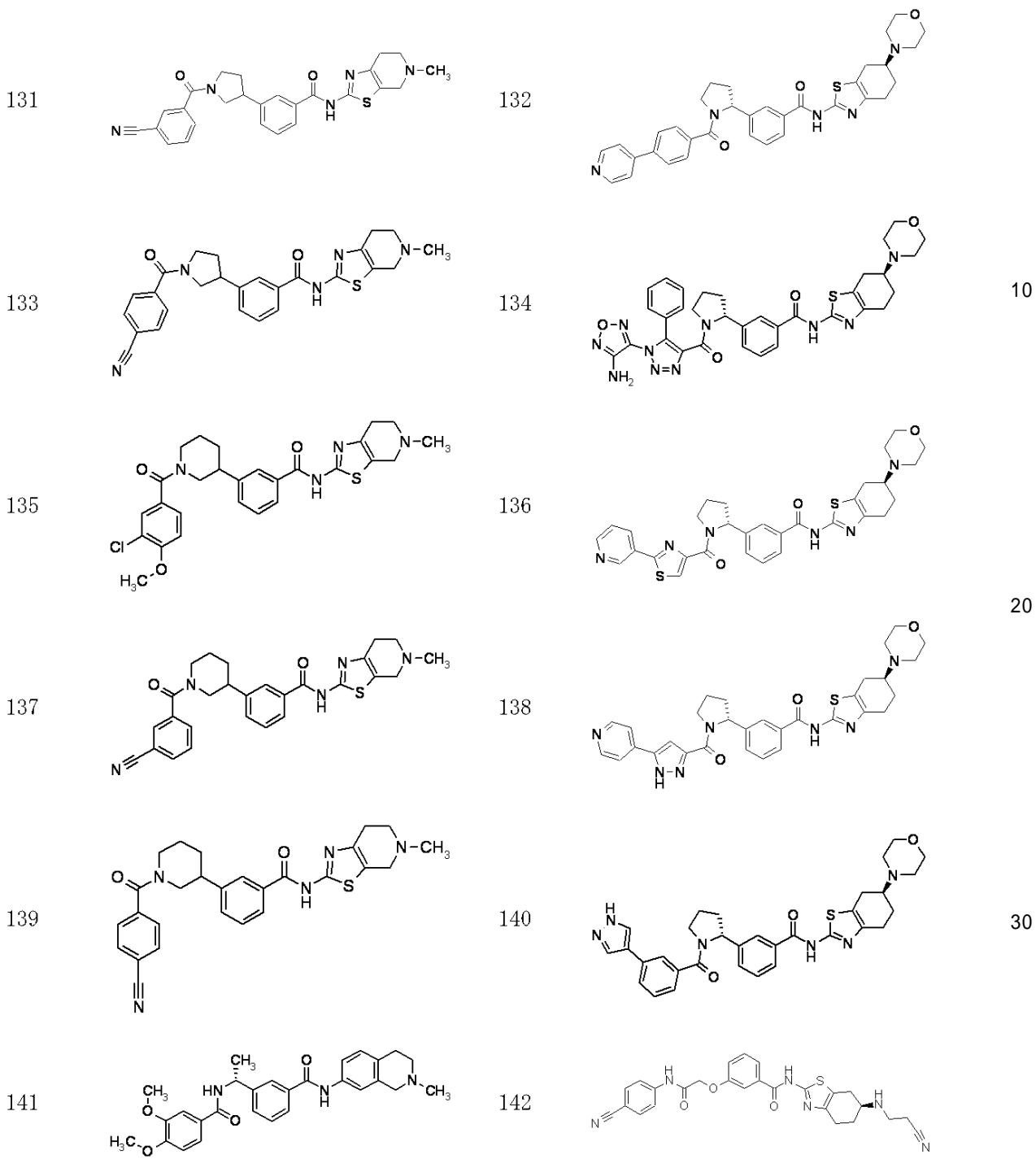
30

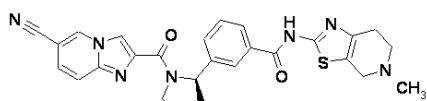
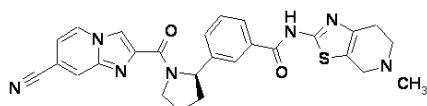
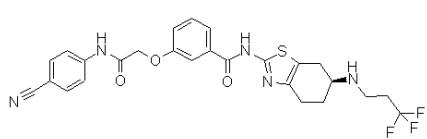
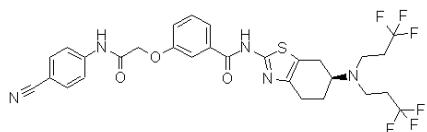
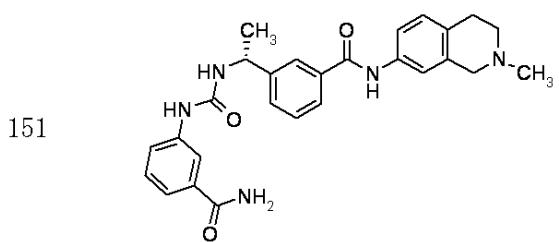
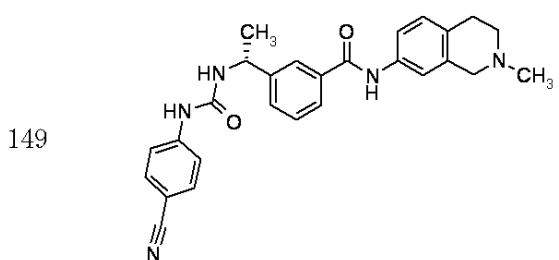
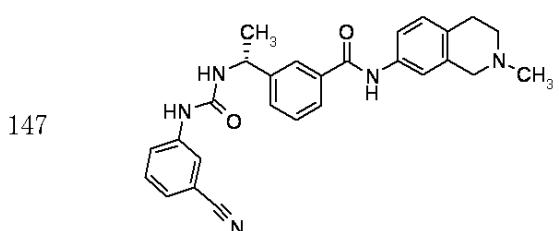
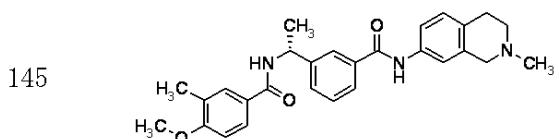
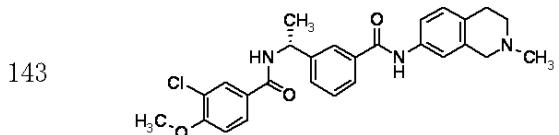
129



130



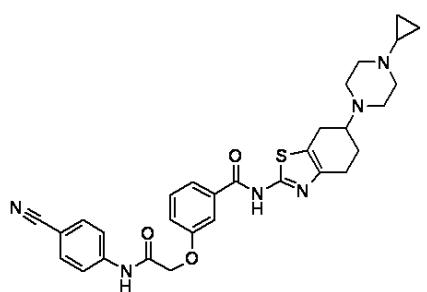


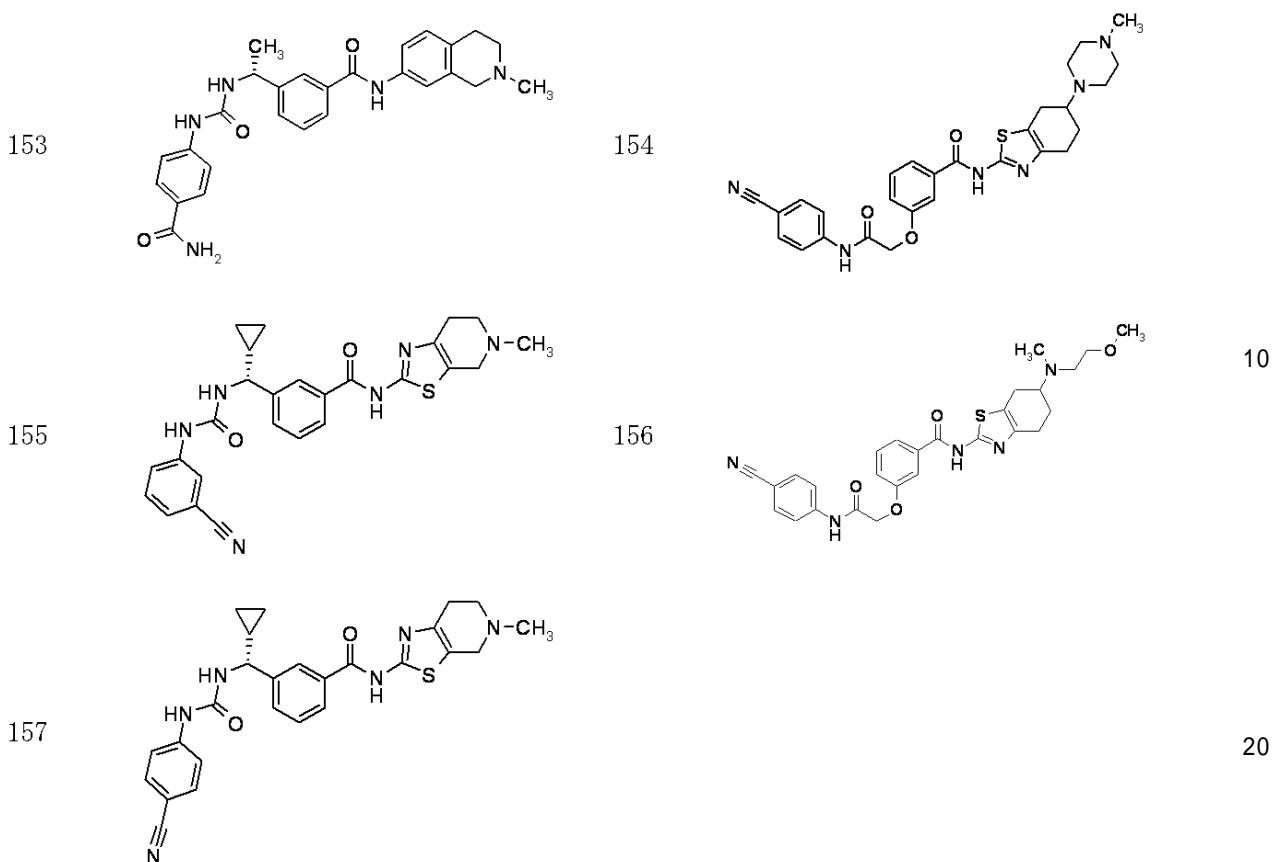


10

20

30





【 0 0 3 4 】

一実施態様において、本発明は上記表1に示された化合物のいずれか及びこれらの医薬上許される塩に関する。

別の実施態様において、本発明は表1中の化合物1、2、4、5、8-16、18-24、26、28-40、42、44、46-48、50、52-61、64、66、70、74、77、78、81-86、88-90、92-94、96-98、100-102、104-106、108-112、114-118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140-143、145-150及び152-157から選ばれた化合物、並びにこれらの医薬上許される塩に関する。

特別に示されない限り、本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。

式(I)の化合物の幾つかは一種より多い互変異性体形態で存在し得る。本発明は全てのこのような互変異性体の使用方法を含む。

【 0 0 3 5 】

本発明は式(I)の化合物の医薬上許される誘導体を含む。“医薬上許される誘導体”は患者への投与後に、本発明に有益な化合物、又はその薬理学上活性な代謝産物もしくは薬理学上活性な残渣を（直接又は間接に）与え得る、あらゆる医薬上許される塩もしくはエステル、又はあらゆるその他の化合物を表す。薬理学上活性な代謝産物は酵素により、又は化学的に代謝し得る本発明のあらゆる化合物を意味すると理解されるべきである。これは、例えば、式(I)のヒドロキシリ化誘導体化合物又は酸化誘導体化合物を含む。

本明細書に使用される“医薬上許される塩”はその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

30

40

50

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、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸潮、安息香酸塩、ベシレート、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、エデト酸塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エジシラート、エタンジスルホン酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニレート、ヘキシリレゾルシネート、ヒドロバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチルプロミド、硝酸メチル塩、硫酸メチル塩、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム塩、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインが挙げられる。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. ら著, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと）。

〔 0 0 3 6 〕

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充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。

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された酸以外の酸の塩（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。

加えて、本発明の範囲内に、式(1)の化合物のプロドラッグの使用がある。プロドラッグは、簡単な化学的変換後に、変性されて本発明の化合物を生じる化合物を含む。簡単な化学的変換として、加水分解、酸化及び還元が挙げられる。詳しくは、プロドラッグが患者に投与される場合、プロドラッグが先に開示された化合物に変換されてもよく、それににより所望の薬理学的效果を与える。

本発明の化合物は当業者により認められるように“化学的に安定”であると意図される化合物のみである。例えば、“ダンギング原子価”、又は“カルバニオン”を有するような化合物は本明細書に開示された本発明の方法により意図される化合物ではない。

この出願で先に開示された全ての化合物について、命名法が構造と不一致である場合には、その化合物はその構造により特定されると理解されるべきである。

この明細書に使用される全ての用語は、特にことわらない限り、当業界で知られている
ようなそれらの通常の意味で理解されるべきである。例えば、“C₁₋₄アルキル”は1-4個
の炭素を含む飽和脂肪族炭化水素の1価の基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-
メチルエチル（イソプロピル）、n-ブチル又はt-ブチルであり、“C₁₋₄アルコキシ”は末
端酸素を有するC₁₋₄アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシで
ある。全てのアルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は構造上可能な場合、また特に
明記されない限り、分岐もしくは非分岐、環化又は非環化であると理解されるべきである
。その他の更に特別な定義は以下のとおりである。

〔 0 0 3 7 〕

$C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を含む。

“ C_1-C_n -アルキレン”という用語（ n は1～ n の整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、1個から n 個までの炭素原子を含む非環式、直鎖又は分岐鎖の2価のアルキル基を表す。例えば、 C_1-C_4 -アルキレンという用語は $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 及び $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH(CH_3))_2)-$ 及び $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を含む。

10

【0038】

“ C_3-C_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、単独で、又は別の基と組み合わせて、3～ n 個のC原子を有する環式、飽和、非分岐炭化水素基を表す。例えば、 C_3-C_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。

本明細書に使用される“ヘテロ原子”という用語は炭素以外の原子、例えば、O、N、S及びPを意味すると理解されるべきである。

全てのアルキル基又は炭素鎖中で、1個以上の炭素原子が必要によりヘテロ原子：O、S又はNにより置換されていてもよく、Nが置換されていない場合には、それがNHであることが理解されるべきであり、またヘテロ原子が分岐又は非分岐炭素鎖内で末端炭素原子又は内部炭素原子を置換してもよいことが理解されるべきである。このような基は本明細書に先に記載されたようにオキソの如き基により置換されてアルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソ（これらに限定されない）の如き定義をもたらし得る。

20

本明細書に使用される“窒素”即ちN及び“硫黄”即ちSは窒素及び硫黄のあらゆる酸化された形態並びに塩基性窒素の四級化形態を含む。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基について、特に明記されない限り、これは $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル及び $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルを含むと理解されるべきであり、同様に、 $-S-R_a$ は R_a がフェニルである場合にフェニル- $S(O)_m-$ （式中、 m は0、1又は2である）と表されてもよい。

【0039】

一般合成方法

30

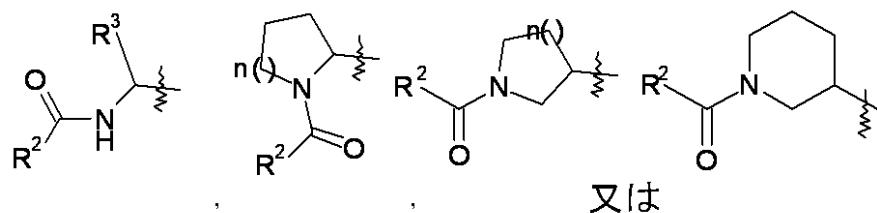
本発明の化合物は以下に提示される一般方法及び実施例、並びに当業者に知られている方法により調製し得る。最適の反応条件及び反応時間は使用される特別な反応体に応じて変化し得る。特に明記されない限り、溶媒、温度、圧力、及びその他の反応条件は当業者により直ぐに選択し得る。特別な操作が合成実施例の節に提示される。アミド結合形成は当業界で公知の通常のカップリング条件（例えば、M. Bodanszky著、ペプチド合成の通例（Springer-Verlag: 1984）（これが参考として本明細書にそのまま含まれる）により、例えば、炭素環式酸及びアミンを1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（EDC）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で反応させることにより行なわれてもよい。以下の合成に使用される中間体は市販されており、又は当業者に知られている方法により容易に調製される。反応進行は通常の方法、例えば、薄層クロマトグラフィー（TLC）又は高圧液体クロマトグラフィー-質量スペクトル（HPLC-MS）により監視し得る。中間体及び生成物はカラムクロマトグラフィー、HPLC、分取TLC又は再結晶を含む、当業界で知られている方法により精製されてもよい。

40

以下に記載され、また合成実施例の節に記載される方法が式Iの化合物を調製するに使用し得る。

X =

【化23】

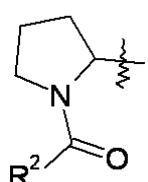


を有する式Iの化合物は下記の基についてスキーム1に記載されるように調製されてもよい。

10

【0040】

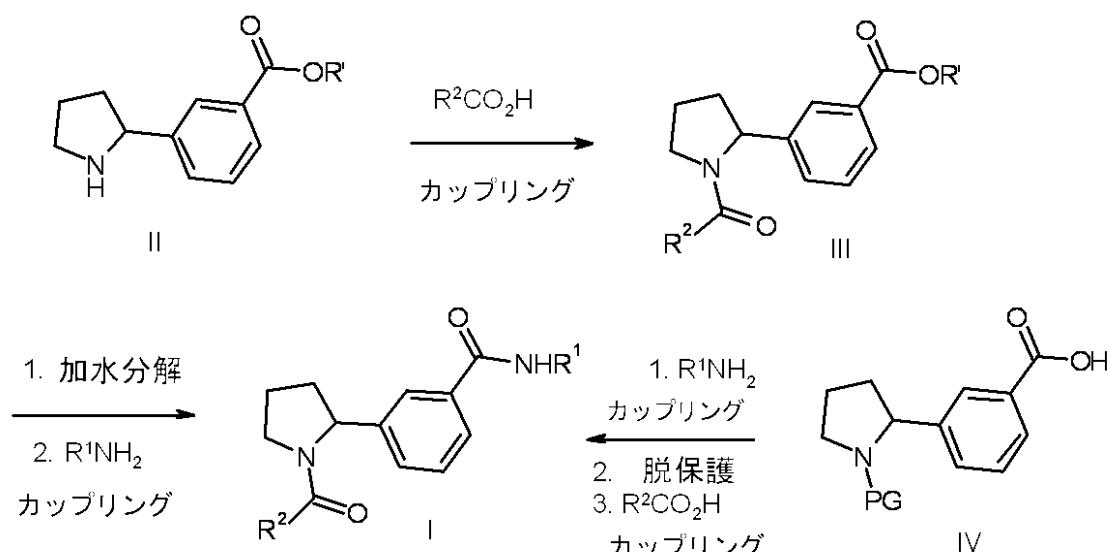
【化24】



【0041】

スキーム1

【化25】



【0042】

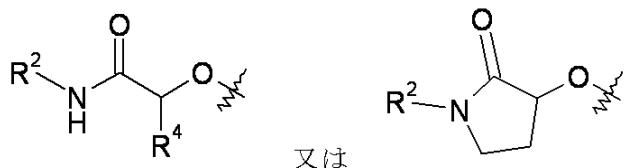
スキーム1に示されたように、アミド形成R²C(O)-基を欠いているXのアミン部分を有する安息香酸エステル（この場合、R' = アルキル、例えば、メチル又はエチル）を通常のカップリング条件下で、例えば、好適な溶媒、例えば、DMF 中で好適なカップリング剤、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) の存在下で攪拌してR²CO₂Hと反応させてアミド中間体 IIIを得る。そのエステルを、例えば、水性塩基による処理により加水分解し、続いてR¹NH₂とカップリングして式Iの所望の化合物を得る。また、そのカップリング反応を中間体IV（この場合、PGは好適なアミン保護基、例えば、t-ブトキシカルボニル (t-Boc) 基である）で開始し、R¹NH₂とカップリングする逆の順序で行なってもよい。これに続いて、例えば、t-Boc 保護基についてHCl による処理によりアミンを脱保護し、R²CO₂Hとカップリングする。

30

スキーム2は下記の基であるXを有する式Iの化合物の合成方法を示す。

【0043】

【化26】



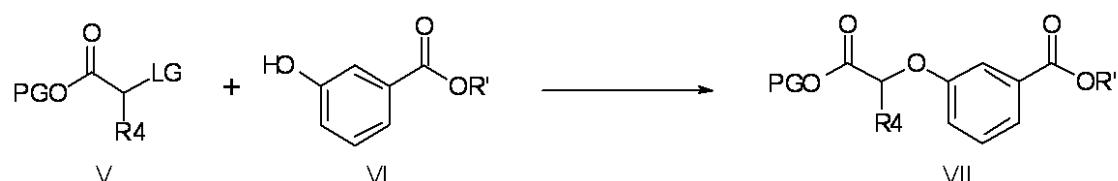
【0044】

以下に示されるように、フェノールエステル VI (R'は先に定義されたとおりである)を、LGがBrである場合にはDMF 中で塩基性条件、例えば、 K_2CO_3 下で置換反応のために中間体 V (又はX = ピロリジノンについて同様の中間体) (この場合、LGは好適な基、例えば、Br又はOHであり、かつPGは酸保護基、例えば、t-Boc 基である)と反応させ、又はLGがOHである場合には、その反応を好適な溶媒、例えば、THF 中でジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)及びトリフェニルホスフィンの存在下で行なってエーテル中間体 VIIを得る。そのPG含有エステルを、例えば、PGがt-Boc 基である場合にはHCl による処理により選択的に脱保護し、続いて所望の R^2NH_2 とカップリングし、次いで残存エステルを加水分解し、続いて R^1NH_2 とカップリングして式 I の所望の化合物を得る。

スキーム 2

【0045】

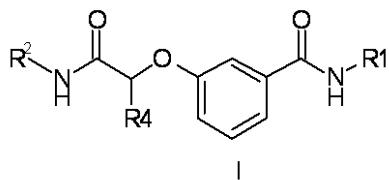
【化27】



1) 脱保護

2) R^2NH_2 とカップリング

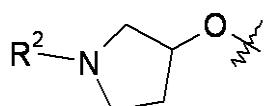
3) 加水分解

4) R^1NH_2 とカップリング

【0046】

下記の基である X を有する式 I の化合物はスキーム 3 に示されるように調製されてもよい。

【化28】



【0047】

スキーム 3

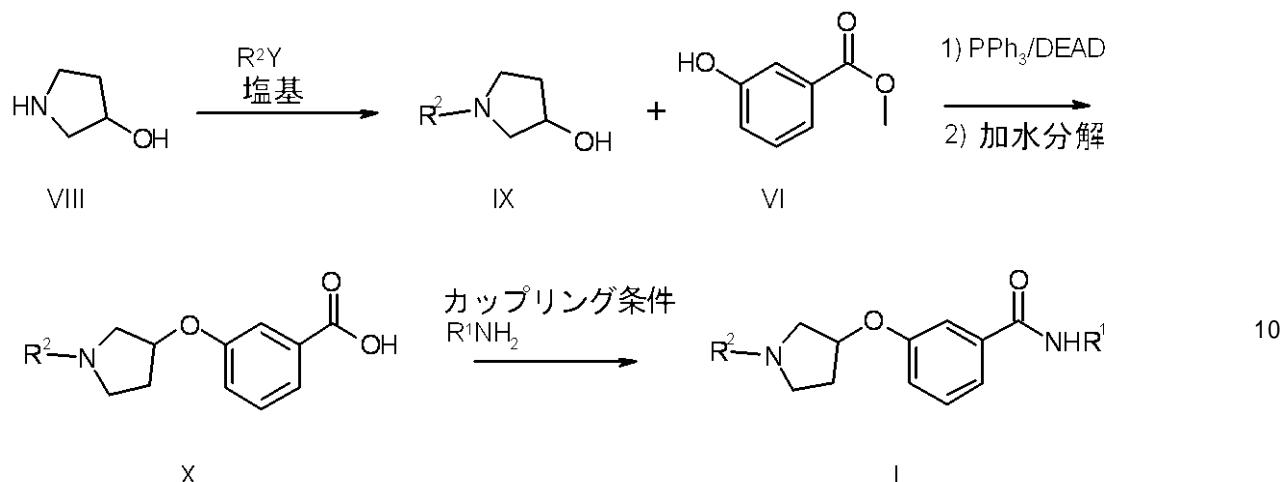
10

20

30

40

【化29】



【0048】

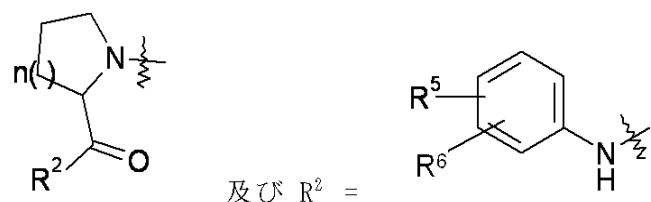
先に示されたように、3-ヒドロキシピロリジンVIIIを好適な溶媒、例えば、DMSO中で好適な塩基、例えば、 K_2CO_3 の存在下で R^2Y （この場合、Yはハロゲン、例えば、Cl、Br又はIである）と反応させてIXを得る。中間体IXをDEAD及び PPh_3 の存在下でVIと反応させ、そのエステルを、例えば、水性塩基による処理により加水分解してXを得る。中間体Xを通常のカップリング条件下で R^1NH_2 と反応させて式Iの所望の化合物を得る。

20

下記の基であるX及び下記の基である R^2 を有する化合物の合成がn = 1中間体XIについてスキーム4に示される。

【0049】

【化30】



【0050】

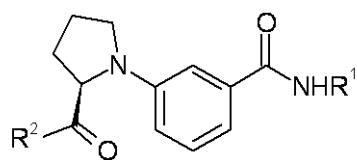
スキーム4

【化31】



40

1) カップリング条件
 R^2H
 2) 加水分解
 3) カップリング条件
 R^1NH_2



I

【0051】

先に示されたように、中間体XI（この場合、PGは好適な保護基、例えば、t-Boc基である）を、DMF中で約90°で好適な塩基、例えば、 K_2CO_3 の存在下でCuIによる処理により中間体XII（ R' は先に定義されたとおりである）とカップリングする。これに続いて、カ

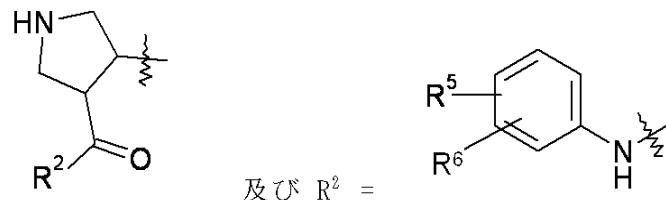
50

ルボン酸を脱保護してXIIIを得る。次いで中間体XIIIをアミン R^2H とカップリングする。そのエステルを加水分解し、続いて R^1NH_2 とカップリングして式Iの所望の化合物を得る。

下記の基であるX及び下記の基である R^2 を有する式Iの化合物はスキーム5に示されるように調製されてもよい。

【0052】

【化32】

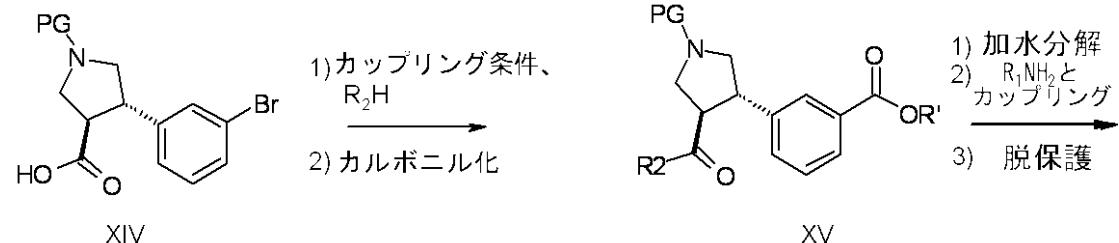


10

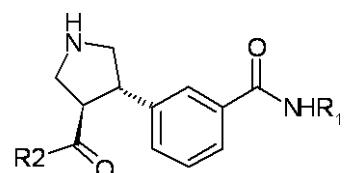
【0053】

スキーム5

【化33】



20



30

I

【0054】

先に示されたように、中間体 XIV（この場合、PGはアミン保護基、例えば、t-Boc基である）を、アミン R_2H とカップリングし、続いて、カルボニル化反応、例えば、マイクロウェーブ反応器中で、好適な溶媒、例えば、MeOH/THF中で好適な塩基、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン及びヘルマンのパラダサイクルの存在下でモリブデンヘキサカルボニルとの反応を行なってXVを得る。そのエステルを加水分解し、続いて R_1NH_2 とカップリングし、次いでアミンを、例えば、t-Boc保護基についてHClによる処理により脱保護して、式Iの所望の化合物を得る。

表I中の化合物の全てを先に、また下記の合成実施例の節に示された方法により調製した。

40

下記の方法の一つを使用して、合成実施例の節中の化合物について報告される保持時間(RT)を得た。

【0055】

【表3】

HPLC 方法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム
		H ₂ O (0. 1%FA)	CH ₃ CN (0. 1%FA)		
A1	0	95	5	2.5	アギレント・ゾルバックス C18 SB 3.5um 4.6x30mm カートリッジ 10
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	95	5	2.5	
	2.3	95	5	2.5	
B1	0	70	30	2.5	アギレント・ゾルバックス C18 SB 3.5um 4.6x30mm カートリッジ
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	70	30	2.5	
	2.3	70	30	2.5	
C1	0	99	1	2.5	アギレント・ゾルバックス C18 SB 3.5um 4.6x30mm カートリッジ 20
	1.7	50	50	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	5	95	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D1	0	95	5	1.5	アギレント・ゾルバックス・エクリプスXDB-C8 5um 4.6x150mm
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	95	5	1.5	
	10	95	5	1.5	
C2	0	99	1	2.5	アギレント・ゾルバックス C18 SB 3.5um 4.6x30mm カートリッジ 30
	1.6	80	20	2.5	
	1.7	5	95	2.5	
	2	5	95	2.5	
	2.1	99	1	2.5	
	2.3	99	1	2.5	
D2	0	99	1	1.5	アギレント・ゾルバックス・エクリプスXDB-C8 5um 4.6x150mmカラム 40
	2	80	20	1.5	
	7	5	95	1.5	
	9	5	95	1.5	
	9.3	99	1	1.5	
	10	99	1	1.5	

A3	0	88	12	1.5	アギレントSB-C18 1.8um 3x50mm カラム
	0.25	70	30	1.5	
	0.3	60	40	1.5	
	1.19	5	95	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
B3	0	60	40	1.5	アギレント・エクリプスC8 1.8um 3x50mm カラム
	1.19	15	85	1.5	
	1.75	0	100	1.5	
C3	0	95	5	1.5	アギレントSB-AQ 1.8um 3x50mm カラム
	0.25	50	50	1.5	
	0.3	70	30	1.5	
	1.3	10	90	1.5	
	1.7	0	100	1.5	
D3	0	95	5	1.5	アギレントSB-C18 1.8um 3x50mm カラム
	3.8	10	90	1.5	
	4.5	0	100	1.5	

【0056】

【表4】

HPLC 方法	時間 (分)	移動相		流量 (mL/分)	カラム
		95% H ₂ O + 5 % CH ₃ CN (0.05%ギ酸)	CH ₃ CN (0.05%ギ酸)		
E	0	90	10	0.8	BEH 2.1x50mm C18, 1.7um 粒子直径
	1.19	5	95	0.8	
	1.7	5	95	0.8	

10

20

30

【実施例】

【0057】

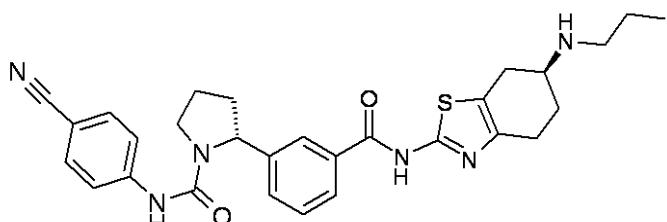
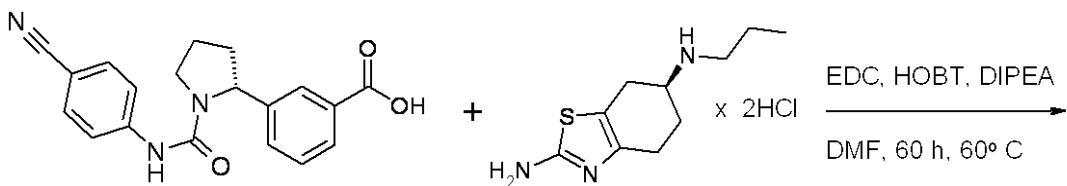
合成実施例

下記の実施例中の化合物番号は表1中の化合物番号を表す。

実施例 1: (R)-2-[3-((S)-6-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミド (化合物 29) の合成

【0058】

【化34】



29

10

【0059】

3-[(R)-1-(4-シアノフェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-安息香酸 (158 mg, 0.47 ミリモル)、EDC (165 mg, 0.86 ミリモル) 及びHOBT (125 mg, 0.82 ミリモル) を DMF 3 mL に溶解する。その混合物を 1 時間攪拌する。(S)-N-6-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン二塩酸塩 (150 mg, 0.52 ミリモル) をその混合物に添加し、その上に流れているAr流とともに60 の浴に入れる。その混合物を14時間攪拌して濃縮残渣を得る。LC-MS 分析が所望の生成物を示す。DMF 5 mLに溶解し、ギルソン分取HPLC系(5%-70% CH₃CN/H₂O)により精製して生成物の混合物を得る。SiO₂分取プレートに適用する。(10% MeOH/1% NH₃/CH₂Cl₂)で溶離して標題化合物47.3 mgを得る。MS, 電子噴霧 529.57 (M+H), rt 4.33分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例 1 に記載された操作に従って調製する。

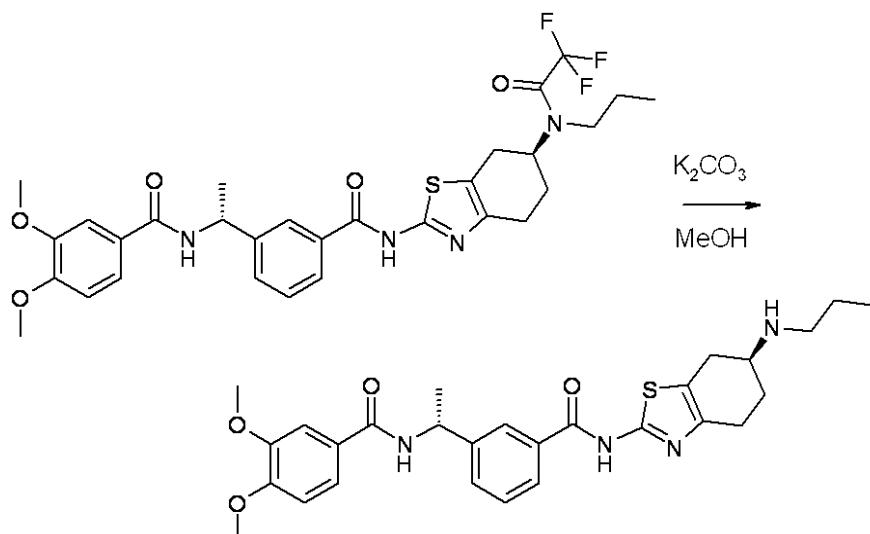
化合物 37: MS, 電子噴霧 515.81 (M+H), rt 7.12 分

化合物 39: MS, 電子噴霧 558.01 (M+H), rt 1.33 分

実施例 2: 3,4-ジメトキシ-N-[(R)-1-[(3-((S)-6-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル]-ベンズアミド (化合物 31) の合成

【0060】

【化35】



31

40

50

【0061】

3,4-ジメトキシ-N-[(R)-1-(3-[(S)-6-[プロピル-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル]-フェニル)-エチル]-ベンズアミド (109 mg, 0.18 ミリモル) をMeOH 10 mL 及びH₂O 5 mLに溶解する。これにK₂CO₃ (200 mg, 1.50 ミリモル) を添加し、その混合物を一夜にわたって55 ℃に加熱する。LC-MS 分析が所望の物質を示す。トリフルオロ酢酸を添加し、MeOHに溶解し、ギルソン分取HPLC系 (5%-70% CH₃CN/H₂O) により精製して標題化合物62.6 mgを得る。MS, 電子噴霧 523.67 (M+H), rt 1.14分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例2における操作に従って調製する。

化合物 33: MS, 電子噴霧 527.61 (M+H), rt 1.27 分

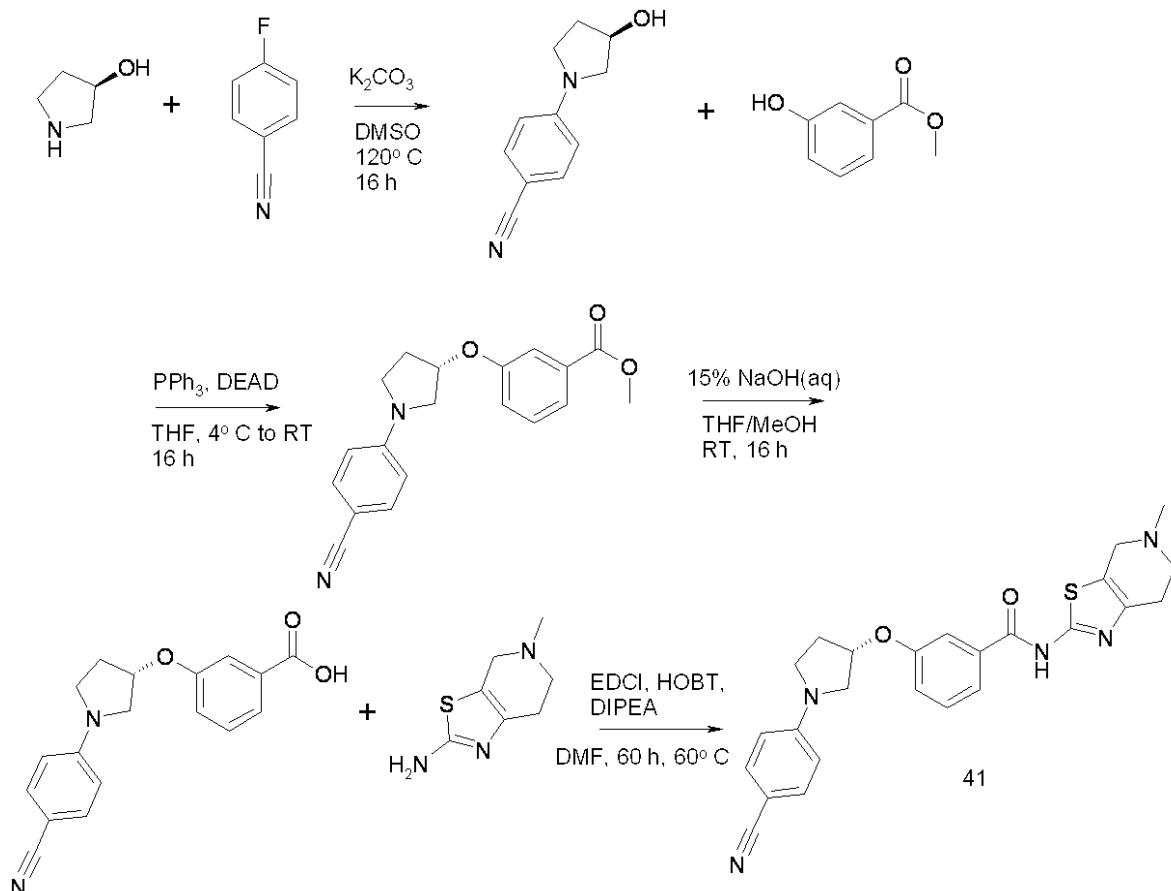
10

化合物 35: MS, 電子噴霧 507.67 (M+H), rt 1.24 分

3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド (化合物 41)の合成

【0062】

【化36】



20

30

30

【0063】

40

(R)-ピロリジン-3-オール (0.08 mL, 1.00 ミリモル) 及び4-フルオロベンゾニトリル (121 mg, 1.00 ミリモル) をDMSO 1 mL に溶解する。K₂CO₃ (276 mg, 2.00 ミリモル) を添加し、その混合物を16時間にわたって120 ℃で加熱する。LC-MS 分析が所望の中間体を示す。H₂O 10 mLを添加する。沈澱を濾過し、ブフナーロート中で1時間乾燥させて4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾニトリル188 mgを得る。

4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-ベンゾニトリル (188 mg, 1.00 ミリモル)、トリフェニルホスфин (393 mg, 1.50 ミリモル) 及び3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル (228 mg, 1.5 ミリモル) をAr下で乾燥THF 10 mL に溶解する。4 ℃に冷却する。DEAD (0.26 mL, 1.50 ミリモル) を滴下様式で添加する。混合物を室温に温めながら一夜攪拌する。LC-MS 分析が所望の中間体を示す。その混合物を濃縮し、乾燥させる。残渣

50

をCH₂Cl₂に溶解し、2mm SiO₂分取プレートに適用する。50%EtOAc/ヘキサンで溶離してわずかに不純な3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸メチルエスチル113 mgを得る。

3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸メチルエスチル(113 mg, 0.35 ミリモル)をTHF/MeOHの1:1混合物(4 mL)に溶解する。15% NaOH溶液を添加し、その混合物を室温で一夜攪拌する。LC-MS分析が所望の生成物を示す。その混合物を濃縮し、乾燥させる。残渣をH₂O 5 mL中で懸濁させ、その混合物を5% HClの添加により酸性にする。沈殿を濾過し、乾燥させて3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸82.6 mgを得る。

【0064】

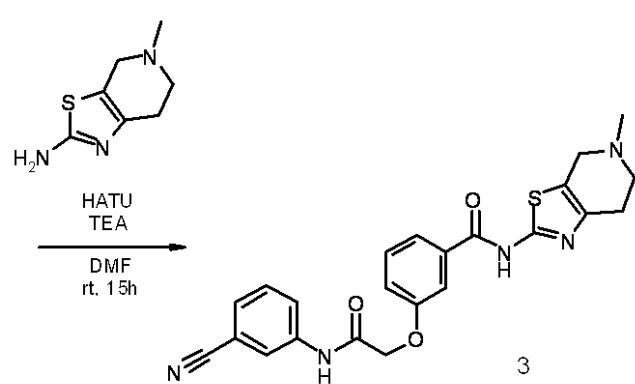
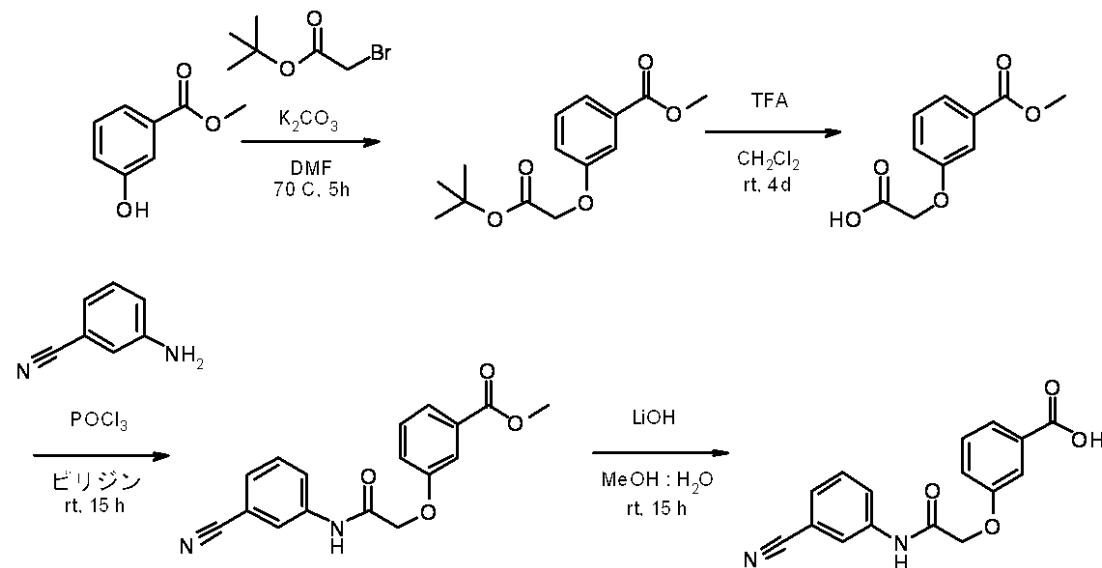
3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニル)-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸(80.2 mg, 0.26 ミリモル)、EDC(99.2 mg, 0.52 ミリモル)及びHOBT(79.6 mg, 0.52 ミリモル)をDMF 2 mLに溶解する。その混合物を1時間攪拌する。5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン(46.5 mg, 0.28 ミリモル)をその混合物に添加し、その上に流れているAr流とともに60 °Cの浴に入れる。その混合物を14時間攪拌して濃縮残渣を得る。LC-MS分析が所望の生成物を示す。DMF 5 mLに溶解し、ギルソン分取HPLC系(5%-80% CH₃CN/H₂O)により精製して標題化合物59.4 mgを得る。MS, 電子噴霧 560.58 (M+H), rt 6.01分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例3における操作に従って調製する。
化合物 43: MS, 電子噴霧 560.51 (M+H), rt 5.96 分

実施例 4: 3-[(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド(化合物3)の合成

【0065】

【化37】



3

10

20

30

40

50

【0066】

N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中のメチル 3-ヒドロキシベンゾエート (1.00 g, 6.57 ミリモル) の溶液に、tert-ブチル ブロモアセテート (1.10 mL, 7.44 ミリモル) 、続いて炭酸カリウム (4.0 g, 29 ミリモル) を添加する。その混合物を 5 時間にわたって 70 °C で加熱する。室温に冷却し、氷の上に注ぐ。氷の全てが融解するまでその混合物を放置し、その時間中に固体が溶液から沈澱する。白色の固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて 3-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-安息香酸メチルエステル 1.49 g を得る。

塩化メチレン (4 mL) 中の 3-tert-ブトキシカルボニルメトキシ-安息香酸メチルエステル (1.00 g, 3.75 ミリモル) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.50 mL, 6.6 ミリモル) を添加する。その混合物を開いたバイアル中で室温で一夜攪拌して溶媒を逃がす。追加の部分のトリフルオロ酢酸 (0.50 mL, 6.6 ミリモル) を添加し、その反応混合物を更に 24 時間攪拌する。追加の部分のトリフルオロ酢酸 (1.50 mL, 19.8 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で 3 日間攪拌する。減圧で濃縮して 3-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステル 0.750 g (95.0%) を明褐色の固体として得る。

ピリジン (6 mL) 中の 3-アミノベンゾニトリル (0.35 g, 2.96 ミリモル) の溶液を 0 °C に冷却し、3-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステル (0.75 g, 3.57 ミリモル) 、続いてオキシ塩化リン (0.34 mL, 3.6 ミリモル) を添加する。その混合物を室温に温め、15 時間攪拌する。その混合物を水で希釈して物質を溶液から油として析出させる。MeOH を添加し、その混合物を激しく攪拌して固体が徐々に生成するようにする。固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて 3-[(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステル 0.940 g を得る。

【0067】

水酸化リチウム (0.15 g, 6.3 ミリモル) を MeOH: 水の 1:1 混合物 (30 mL) 中の 3-[(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステル (0.94 g, 3.1 ミリモル) の懸濁液に添加する。その混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いでその反応液の pH を塩酸の 2N 溶液の添加によりわずかに酸性に調節する。固体が溶液から沈澱する。濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて 3-[(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸 0.650 g を固体として得る。

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン (0.03 g, 0.18 ミリモル) 続いて 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウラニウムヘキサフルオロホスフェート (0.07 g, 0.18 ミリモル) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.54 ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 3-[(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸 (0.05 g, 0.17 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで水で希釈して固体を溶液から沈澱させる。固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させる。粗生成物を塩化メチレンで碎き、フィルターパッド上で乾燥させて標題化合物 0.020 g を粉末として得る。MS, 電子噴霧 448.96 (M+H), rt. 1.13 分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例 4 における操作に従って調製する。

化合物 1. MS, 電子噴霧 448.96 (M+H), rt. 1.23 分

化合物 9. MS, 電子噴霧 476.74 (M+H), rt. 1.19 分

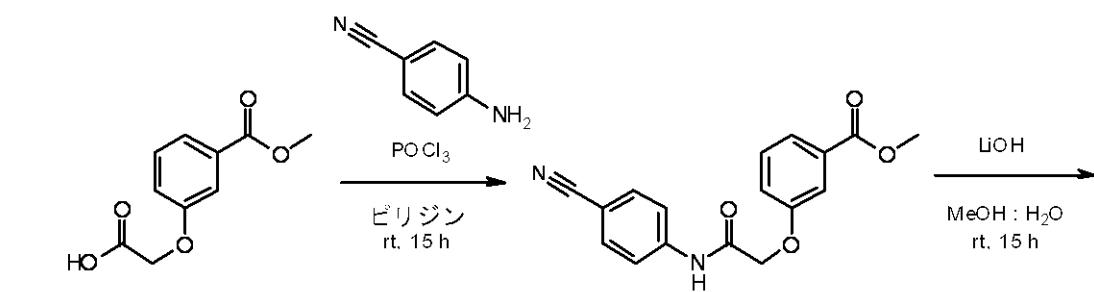
化合物 13. MS, 電子噴霧 518.73 (M+H), rt. 1.25 分

化合物 23. MS, 電子噴霧 463.73 (M+H), rt. 1.14 分

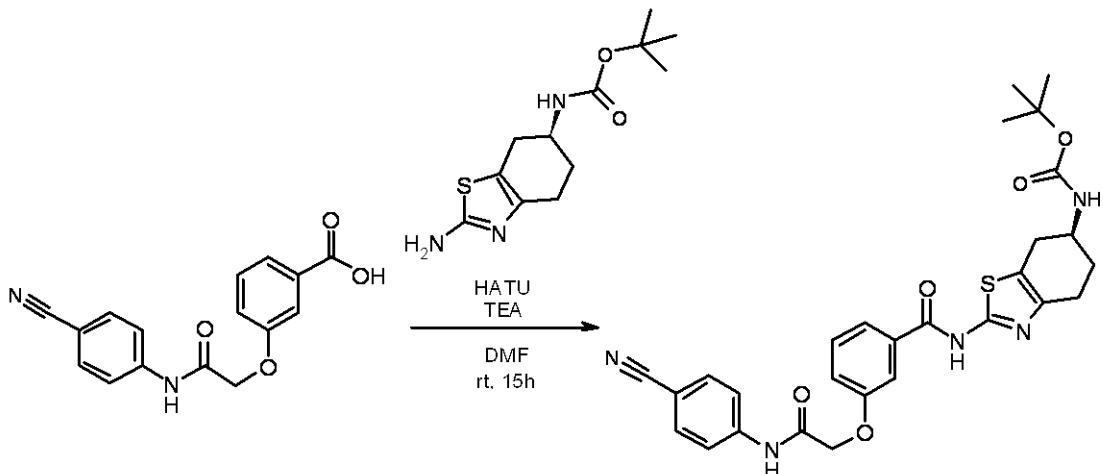
実施例 5: N-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンズアミド (化合物 11) の合成

【0068】

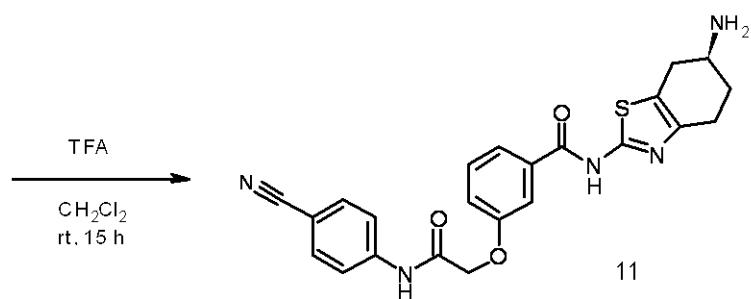
【化38】



10



20



30

【0069】

ピリジン (30 mL) 中の4-アミノベンゾニトリル (0.48 g, 4.02 ミリモル) の溶液を0℃に冷却し、3-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステル (0.79 g, 3.76 ミリモル) 続いてオキシ塩化リン (0.38 mL, 4.02 ミリモル) を添加する。その混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで水で希釈して固体を溶液から沈澱させる。固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステル1.01 g (81.0%)を得る。

水酸化リチウム (0.10 g, 4.18 ミリモル) を水: MeOH: テトラヒドロフランの1:1:1混合物中の3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステル (0.50 g, 1.61 ミリモル) の懸濁液に添加する。その混合物を室温で36時間攪拌し、次いで水で希釈し、EtOAcで洗浄する。水相のpHを塩酸の1N溶液の添加により調節する。その混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧で濃縮して3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸0.290 gを固体として得る。

【0070】

((S)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.10 g, 0.37 ミリモル) 続いて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 (0.13 g, 0.34 ミリモル)

40

50

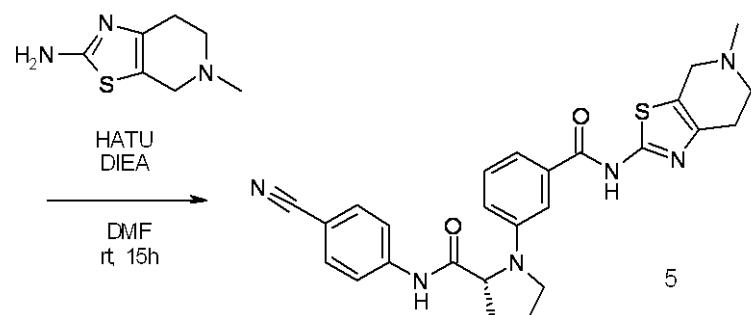
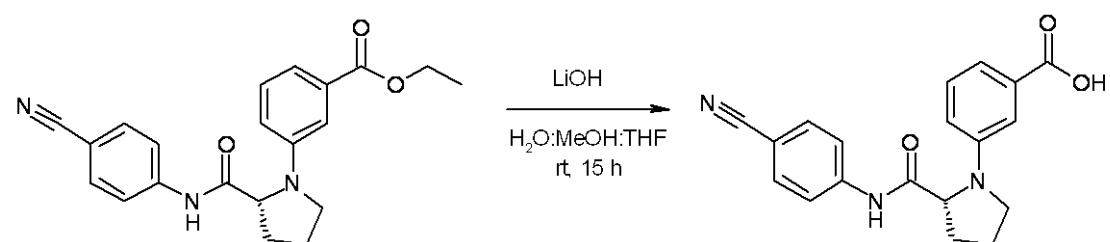
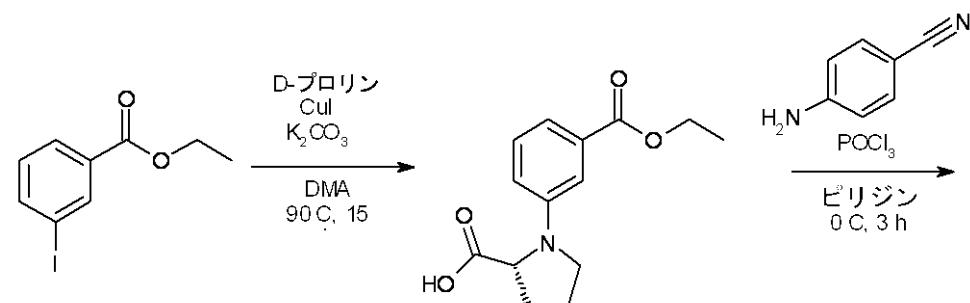
ル) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.70 ミリモル) をN,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中の3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-安息香酸 (0.10 g, 0.34 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を2時間にわたって50℃に加熱し、次いで室温に冷却し、水で希釈して固体を溶液から沈澱させる。明黄色の固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させて((S)-2-{3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル0.14 gを得る。

トリフルオロ酢酸 (1.0 mL, 14 ミリモル) を塩化メチレン (10 mL) 中の((S)-2-{3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンゾイルアミノ}-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.14 g, 0.26 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で15時間攪拌し、次いで減圧で濃縮する。0.1% 10 トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル/水を溶離剤として使用して、残渣を分取逆相HPLCにより精製して標題化合物0.07 gを白色の粉末として得る。MS, 電子噴霧 448.7 5 (M+H), rt. 1.21分

実施例 6: (R)-1-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-シアノ-フェニル)-アミド (化合物5)の合成

【0071】

【化39】



【0072】

エチル 3-ヨードベンゾエート (1.5 mL, 8.9 ミリモル)、炭酸カリウム (1.3 g, 9.4 ミリモル) 及びヨウ化銅 (I) (0.17 g, 0.89 ミリモル) をN,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 中のD-プロリン (1.00 g, 8.69 ミリモル) の溶液に添加する。アルゴンを30分間 50

にわたってその混合物に吹き込み、次いでその反応液を15時間にわたって90℃に加熱する。その混合物を室温に冷却し、水で希釈し、濾過して不溶性物質を除去する。濾液をジエチルエーテルで洗浄し、水相のpHを塩酸の2N溶液の添加によりわずかに酸性に調節する。その混合物を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して油を得る。その物質を再度塩化メチレンに溶解し、窒素の流れの下で濃縮して(R)-1-(3-エトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸0.44 g (19.2%)を油として得る。

【0073】

ピリジン(2 mL)中の4-アミノベンゾニトリル(0.05 g, 0.42 ミリモル)の溶液を0℃に冷却し、(R)-1-(3-エトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸(0.10 g, 0.38 ミリモル)、続いてオキシ塩化(0.04 mL, 0.43 ミリモル)を添加する。その混合物を0℃で2時間攪拌し、続いてオキシ塩化リンの第二の部分(0.04 mL, 0.43 ミリモル)を添加する。その混合物を更に1時間にわたって0℃で攪拌する。その混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出する。合わせた有機相を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、続いて塩化アンモニウムの飽和水溶液次いで食塩水で洗浄する。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して3-[(R)-2-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-イル]-安息香酸エチルエステル0.052 gを固体として得る。

水酸化リチウム(0.03 g, 1.3 ミリモル)を水:MeOH/テトラヒドロフランの1:1:1混合物(3 mL)中の粗3-[(R)-2-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-イル]-安息香酸エチルエステル(0.05 g, 0.14 ミリモル)に添加する。その混合物を室温で15時間攪拌し、次いでEtOAcで洗浄する。水相のpHを塩酸の2N溶液の添加によりわずかに酸性に調節する。その混合物を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、窒素の流れの下で濃縮して3-[(R)-2-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-イル]-安息香酸0.020 gを黄色の油として得る。

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン(0.012 g, 0.071 ミリモル)、続いて0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウラニウムヘキサフルオロホスフェート(0.025 g, 0.066 ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04 mL, 0.20 ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の3-[(R)-2-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-イル]-安息香酸(0.02 g, 0.06 ミリモル)の溶液に添加する。その混合物を室温で15時間攪拌し、次いで水で希釈し、0.1%トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル:水の溶離剤を使用して分取逆相HPLCにより精製して(R)-1-[(3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-シアノ-フェニル)-アミド0.002 gを固体として得る。MS, 電子噴霧 487.80 (M+H), rt. 1.51分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例6における操作に従って調製する。
化合物 7. MS, 電子噴霧 487.80 (M+H), rt. 1.27 分

化合物 21. MS, 電子噴霧 487.74 (M+H), rt. 1.31分

実施例 7: 3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド(化合物 19)の合成

【0074】

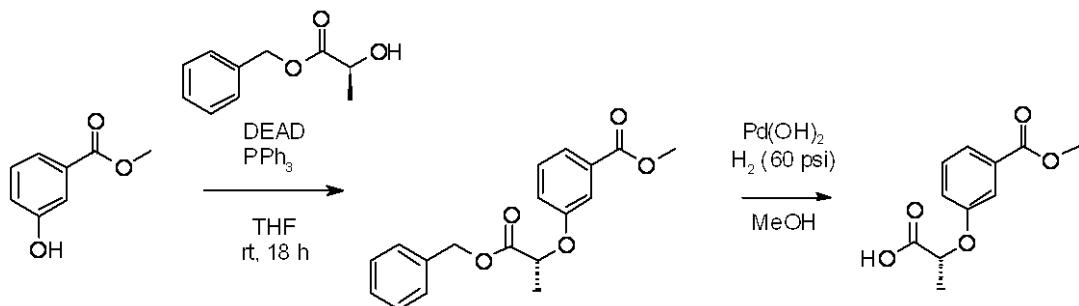
10

20

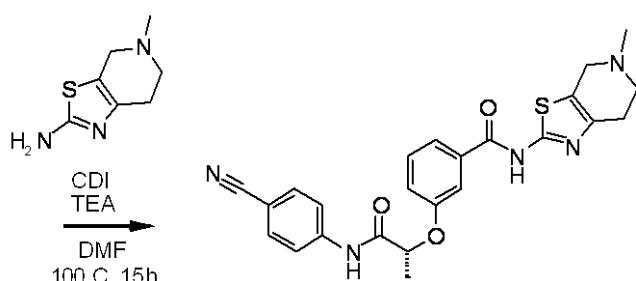
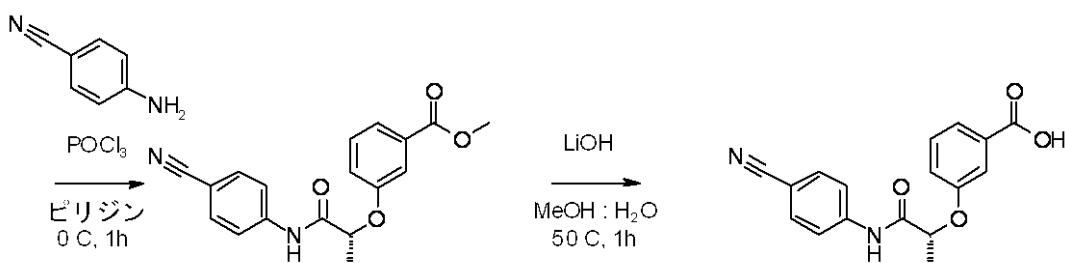
30

40

【化40】



10



20

【0075】

0 に冷却された、テトラヒドロフラン(125 mL)中の3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(10.0 g, 55.5 ミリモル)の溶液に、(S)-2-ヒドロキシ-プロピオン酸ベンジルエステル(8.44 g, 55.5 ミリモル)、及びトリフェニルホスフィン(14.5 g, 55.5 ミリモル)を添加する。この混合物に1時間の期間にわたってテトラヒドロフラン(25 mL)中のジエチルアゾジカルボキシレート(11.3 mL, 72.2 ミリモル)の溶液をシリングジポンプにより添加する。その反応混合物を室温に温め、18時間攪拌し、次いで減圧で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して3-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル13 gを油として得る。

水酸化パラジウム(3.0 g, 21 ミリモル)をMeOH(400 mL)中の3-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル(14 g, 45 ミリモル)の溶液に添加する。その混合物を10分間にわたってアルゴンで脱気し、4.2 kg/cm²(60 psi)の水素の下に入れる。容器を2時間振とうする。その混合物をケイソウ土のパッドにより濾過し、減圧で濃縮する。残渣をヘキサンと塩化メチレンの混合物で40 破いて3-((R)-1-カルボキシ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル7.5 gを固体として得る。

【0076】

ピリジン(5 mL)中の3-((R)-1-カルボキシ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル(0.50 g, 1.90 ミリモル)の溶液を0に冷却し、4-アミノベンゾニトリル(0.28 g, 2.33 ミリモル)続いてオキシ塩化(0.22 mL, 2.4 ミリモル)を添加する。その混合物を0で1時間攪拌し、次いで水で希釈し、減圧で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル0.59 gを油として得る。

水酸化ナトリウムの10%水溶液(2.5 mL, 6.2 ミリモル)を水: MeOHの1:1混合物(20

30

40

50

mL) 中の3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル (0.59 g, 0.81 ミリモル) の懸濁液に添加する。その混合物を1時間にわたって50度加熱し、次いで室温に冷却し、その混合物のpHを塩酸の2N溶液の添加によりほぼpH 5に調節する。その混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸0.55 gをフォームとして得る。

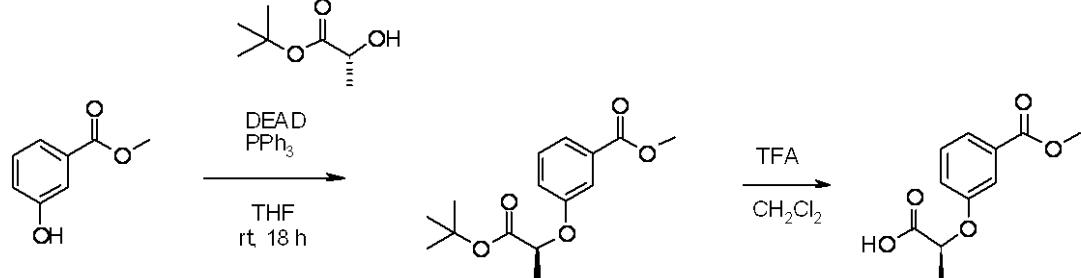
【0077】

1,1-カルボニルジイミダゾール (0.10 g, 0.62 ミリモル) 続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL, 1.5 ミリモル) をジメチルアセトアミド (4 mL) 中の3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸 (0.18 g, 0.58 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン (0.11 g, 0.65 ミリモル) を添加し、その反応液を15時間にわたって100度加熱する。その混合物を室温に冷却し、水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。0.1% トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル：水を溶離剤として使用して、残渣を分取逆相HPLCにより精製し、減圧下の濃縮後に、標題化合物0.045 gを固体として得る。MS, 電子噴霧 462.74 (M+H), rt 1.19分

実施例 8: 3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド (化合物 25) の合成

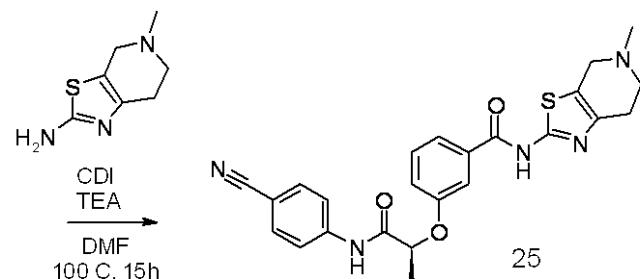
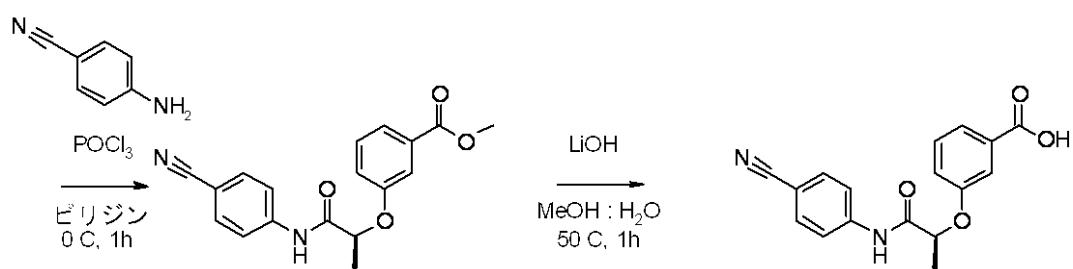
【0078】

【化41】



20

30



40

【0079】

テトラヒドロフラン (8 mL) 中の3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル (0.50 g, 3.42 ミリモル) の溶液を0度に冷却し、(R)-2-ヒドロキシ-プロピオン酸 tert-ブチルエステ

50

ル (0.52 g, 3.42 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.90 g, 3.42 ミリモル) を添加する。ジエチルアゾジカルボキシレート (0.70 mL, 4.4 ミリモル) を 1 時間の期間にわたってシリングポンプによりこの混合物に添加する。その反応混合物を減圧で濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル0.80 g を油として得る。

塩化メチレン (10 mL) 中の3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-エトキシ)-安息香酸メチルエステル (0.80 g, 2.85 ミリモル) の溶液を 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (0.98 g, 8.60 ミリモル) を添加する。その混合物を室温に温め、一夜搅拌する。その混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を減圧で濃縮し、残渣をヘキサン及び塩化メチレンによるすり砕きにより精製して3-((S)-1-カルボキシ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル0.40 gを固体として得る。

【 0 0 8 0 】

ピリジン (5 mL) 中の3-((S)-1-カルボキシ-エトキシ)-安息香酸メチルエステル (0.32 g, 1.43 ミリモル) の溶液を 0 に冷却し、4-アミノベンゾニトリル (0.20 g 1.69 ミリモル) 続いてオキシ塩化リン (0.15 mL, 1.60 ミリモル) を添加する。その混合物を 1 時間にわたって 0 で搅拌し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機相を塩酸の2N溶液で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル0.42 gをフォームとして得る。

MeOH:水の1:1混合物 (10 mL) 中の3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル (0.42 g, 1.30 ミリモル) の懸濁液を 50 に加熱し、水酸化ナトリウムを10%水溶液 (1.0 mL, 2.5 ミリモル) として添加する。その混合物を 50 で 1 時間搅拌し、その時間中に固体の全てが溶解する。その反応混合物を室温に冷却し、その混合物のpHを塩酸の2N溶液の添加によりほぼpH 5に調節する。その混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮して3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸0.38 g をフォームとして得る。

1,1-カルボニルジイミダゾール (0.05 g 0.31 ミリモル) 続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.80 mL, 0.45 ミリモル) をジメチルアセトアミド (4 mL) 中の3-[(S)-1-(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-エトキシ]-安息香酸 (0.05 g, 0.16 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で 1 時間搅拌し、次いで5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン (0.08 g 0.44 ミリモル) を添加し、その反応液を 3 日間にわたって 100 で加熱する。その混合物を室温に冷却し、水で希釈し、減圧で濃縮する。0.1%トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル：水を溶離剤として使用してその残渣を分取逆相HPLCにより精製し、減圧下の濃縮後に、標題化合物0.04 gを固体として得る。MS, 電子噴霧 462.74 (M+H), rt. 1.24分

実施例 9: 3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 27) の合成

【 0 0 8 1 】

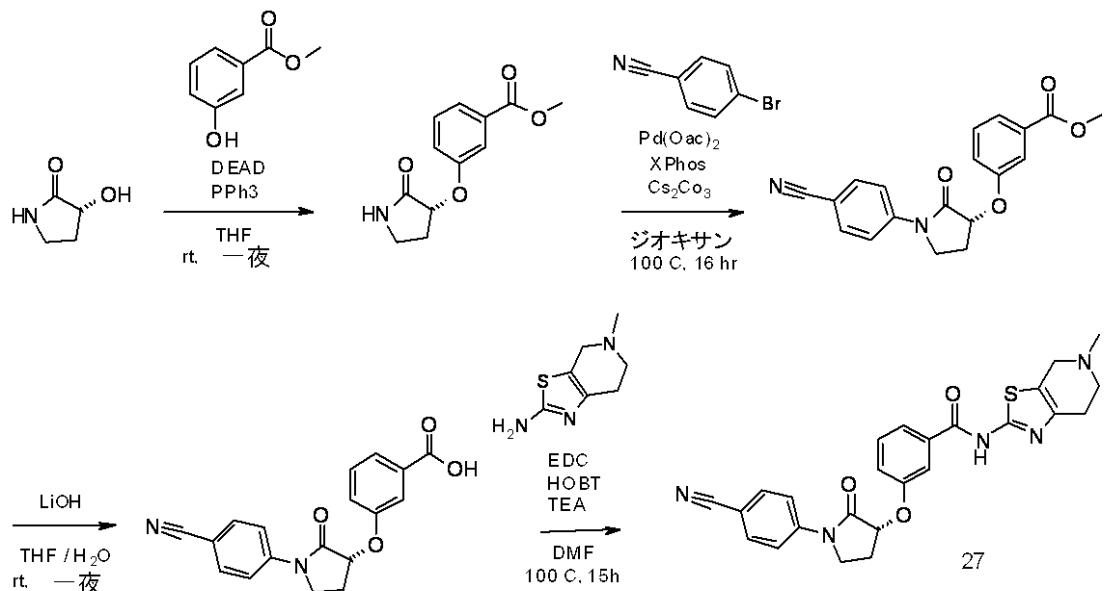
10

20

30

40

【化42】



【0082】

テトラヒドロフラン(125 mL)中の3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(9.03 g, 59.4 ミリモル)の溶液を0℃に冷却し、(R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-オン(5.00 g, 49.5 ミリモル)及びトリフェニルホスフィン(15.6 g, 59.4 ミリモル)を添加する。この混合物にジエチルアゾジカルボキシレート(10.2 mL, 64.3 ミリモル)を徐々に添加する。その反応混合物を室温に温め、一夜攪拌する。その混合物を減圧で濃縮し、残渣をフランシシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して3-((R)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル11.2 gを油として得る。

4-ブロモ-ベンゾニトリル(7.0 g, 38 ミリモル)続いて炭酸セシウム(17.5 g, 54.0 ミリモル)を1,4-ジオキサン(42 mL)中の3-(R)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル(10.8 g, 46.1 ミリモル)の溶液に添加する。アルゴンガスを15分間にわたってその混合物に吹き込み、次いでキサントフォス(1.67 g, 2.88 ミリモル)続いて酢酸パラジウム(0.43 g, 1.92 ミリモル)を添加する。アルゴンガスを更に30分間にわたってその混合物に吹き込む。その混合物を16時間にわたって100℃で加熱し、次いで室温に冷却し、水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を減圧で濃縮し、残渣をジエチルエーテル、ヘキサン及び塩化メチレンによるすり碎きにより精製して3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸メチルエステル8.5 gを固体として得る。

【0083】

水(2 mL)続いて水酸化リチウム(0.62 g, 14.9 ミリモル)をテトラヒドロフラン(4 mL)中の3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸メチルエステル(1.00 g, 2.98 ミリモル)の溶液に添加する。その混合物を室温で一夜攪拌し、次いで減圧で濃縮して揮発性有機物を除去する。濃縮された水性混合物をEtOAcで洗浄し、次いでクエン酸の0.5M溶液を使用してpH 4に酸性にする。その混合物をEtOAcで抽出し、減圧で濃縮して3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸0.74 gを固体として得る。

N-(-3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.04 g, 0.21 ミリモル)続いて7-アザヒドロキシトリアゾール(0.03 g, 0.22 ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08 mL, 0.45 ミリモル)をジメチルアセトアミド(1 mL)中の3-[(R)-1-(4-シアノ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-イルオキシ]-安息香酸(0.05 g, 0.15 ミリモル)の溶液に添加する。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン(0.03 g, 0.18 ミリモル)を添加し、次いでその反応液を一夜にわたって攪拌しながら50℃に加熱する。その混合

10

20

30

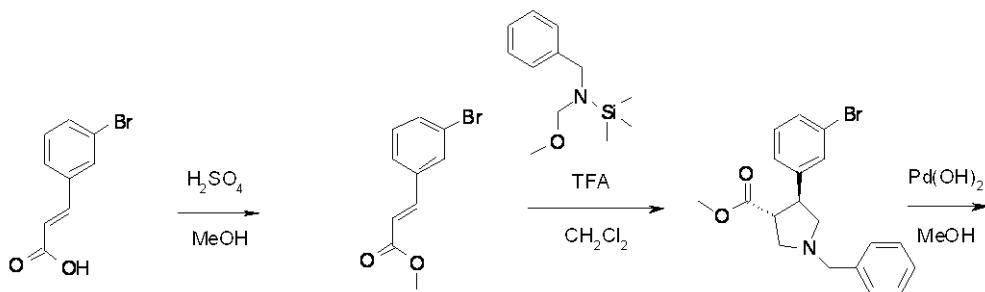
40

50

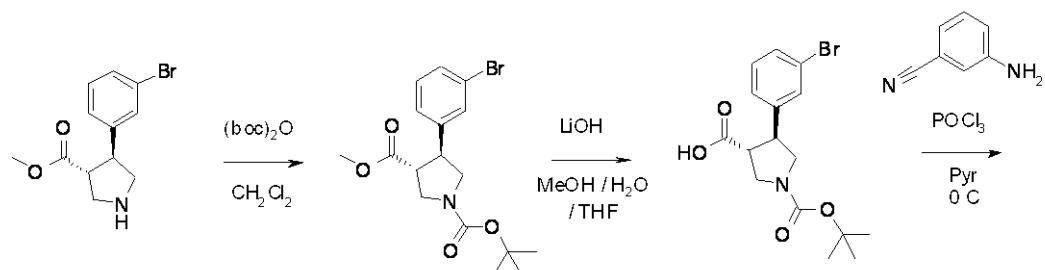
物を室温に冷却し、水で希釈し、減圧で濃縮する。0.1%トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル：水を溶離剤として使用して残渣を分取逆相HPLCにより精製し、減圧下の濃縮後に、標題化合物0.02 gを粉末として得る。MS, 電子噴霧 474.71 (M+H), rt 1.20 分
実施例 10: トランス-4-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-3-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドビス-トリフルオロ酢酸塩 (化合物 17)の合成

【0084】

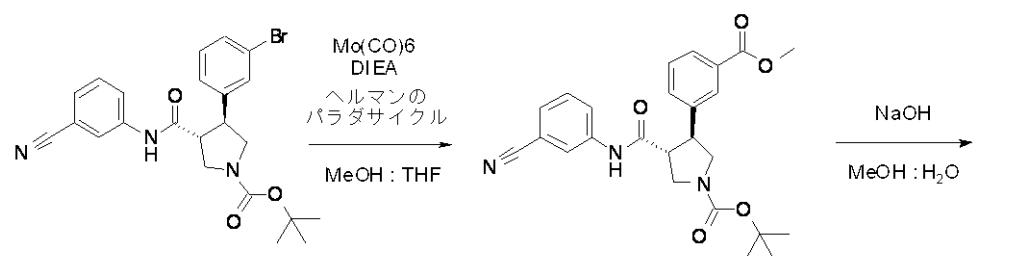
【化43】



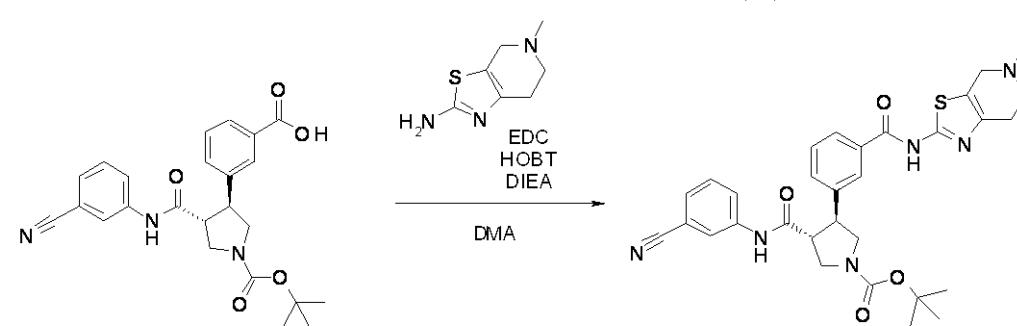
10



20



30



40

【0085】

濃硫酸 (5.0 mL, 90 ミリモル) を MeOH (250 mL) 中の 3-ブロモケイ皮酸 (25.0 g, 110 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を 5 時間にわたって加熱して還流し、次いで室温に冷却し、減圧で濃縮する。残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機相を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してトランス-3-(3-ブロモ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル 26 g を得る。

50

ベンジル-メトキシメチル-トリメチルシラニル-アミン (14.7 g, 2.20 ミリモル) を塩化メチレン (80 mL) 中のトランス-3-(3-プロモ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル (10.0 g, 41.4 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を 0 に冷却し、10 分間攪拌し、次いでトリフルオロ酢酸 (0.92 mL, 12.4 ミリモル) を添加し、その混合物を更に 4 時間にわたって 0 で攪拌する。その反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してトランス-1-ベンジル-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル 12 g (77%) を得る。

【0086】

水酸化パラジウム (3.1 g, 22 ミリモル) を MeOH (200 mL) 中のトランス-1-ベンジル-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル (15 g, 40 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を水素の雰囲気下に入れ、室温で 12 時間攪拌する。その反応混合物をケイソウ土のパッドにより濾過し、減圧で濃縮してトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル 11 g (97%) を得る。

重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (350 mL) を塩化メチレン (350 mL) 中のトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル (11 g, 38 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を 0 に冷却し、BOC-酸無水物 (8.9 g, 41 ミリモル) を滴下して添加する。その混合物を室温に徐々に温め、12 時間攪拌する。その反応混合物を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル 13 g を得る。

水酸化リチウム (0.50 g, 12 ミリモル) を MeOH: テトラヒドロフラン: 水の 1:2:1 混合物 (8 mL) 中のトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル (0.80 g, 2.08 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで減圧で濃縮して揮発性有機物を除去する。その濃縮された水性混合物を EtOAc で洗浄し、次いでクエン酸の 0.5M 溶液を使用して pH 5 に酸性にする。その混合物を EtOAc で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮してトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 0.53 g を得る。

【0087】

ピリジン (5 mL) 中のトランス-4-(3-プロモ-フェニル)-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (0.50 g, 1.35 ミリモル) の溶液を 0 に冷却し、3-アミノベンゾニトリル (0.18 g, 1.48 ミリモル) 続いてオキシ塩化リン (0.14 mL, 1.50 ミリモル) を添加する。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで水で希釈する。その混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機部分を洗浄水溶液の pH が強酸性になるまで塩酸の 2N 溶液で洗浄する。有機相を食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してトランス-3-(3-プロモ-フェニル)-4-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.53 g を固体として得る。

MeOH/THF 1:1 混合物 (10 mL) 中のトランス-3-(3-プロモ-フェニル)-4-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.53 g, 1.13 ミリモル) の溶液を三つのマイクロウェーブ加圧管に分ける。夫々の管にモリブデンヘキサカルボニル (0.06 g, 0.23 ミリモル) 続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.80 ミリモル) 及びヘルマンのパラダサイクル (0.16 g, 0.17 ミリモル) を添加する。マイクロウェーブ反応器中の夫々の混合物を 150 で 15 分間加熱し、次いで室温に冷却する。その混合物を合わせ、EtOAc で希釈し、シリカゲルに装填する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製してトランス-3-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-4-(3-メトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 0.20 g をフォームとして得る。

【0088】

10

20

30

40

50

MeOH (3 mL) 中のトランス-3-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-4-(3-メトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.20 g, 0.44 ミリモル) の溶液に、10%水溶液としての水酸化ナトリウム (0.40 mL, 1.00 ミリモル) を添加する。その混合物を30分間にわたって50 に加熱し、次いで室温に冷却し、MeOHを減圧で除去する。その混合物を水で希釈し、塩酸の2N溶液の添加によりpHをほぼpH 5に調節して固体を溶液から沈澱させる。生成した固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させてトランス-3-(3-カルボキシ-フェニル)-4-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル0.17 gを粉末として得る。

N-(-3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (0.10 g, 0.52 ミリモル) 続いてヒドロキシベンゾトリアゾール (0.07 g, 0.52 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL, 1.00 ミリモル) をジメチルアセトアミド (5 mL) 中のトランス-3-(3-カルボキシ-フェニル)-4-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.17 g, 0.39 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン (0.08 g, 0.50 ミリモル) を添加し、その混合物を一夜にわたって攪拌しながら50 に加熱する。その反応液を室温に冷却し、水で希釈して固体を溶液から沈澱させる。生成した固体を濾過により集め、水で洗浄し、フィルターパッド上で乾燥させてトランス-3-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-4-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル0.23 g (定量的) を粉末として得る。

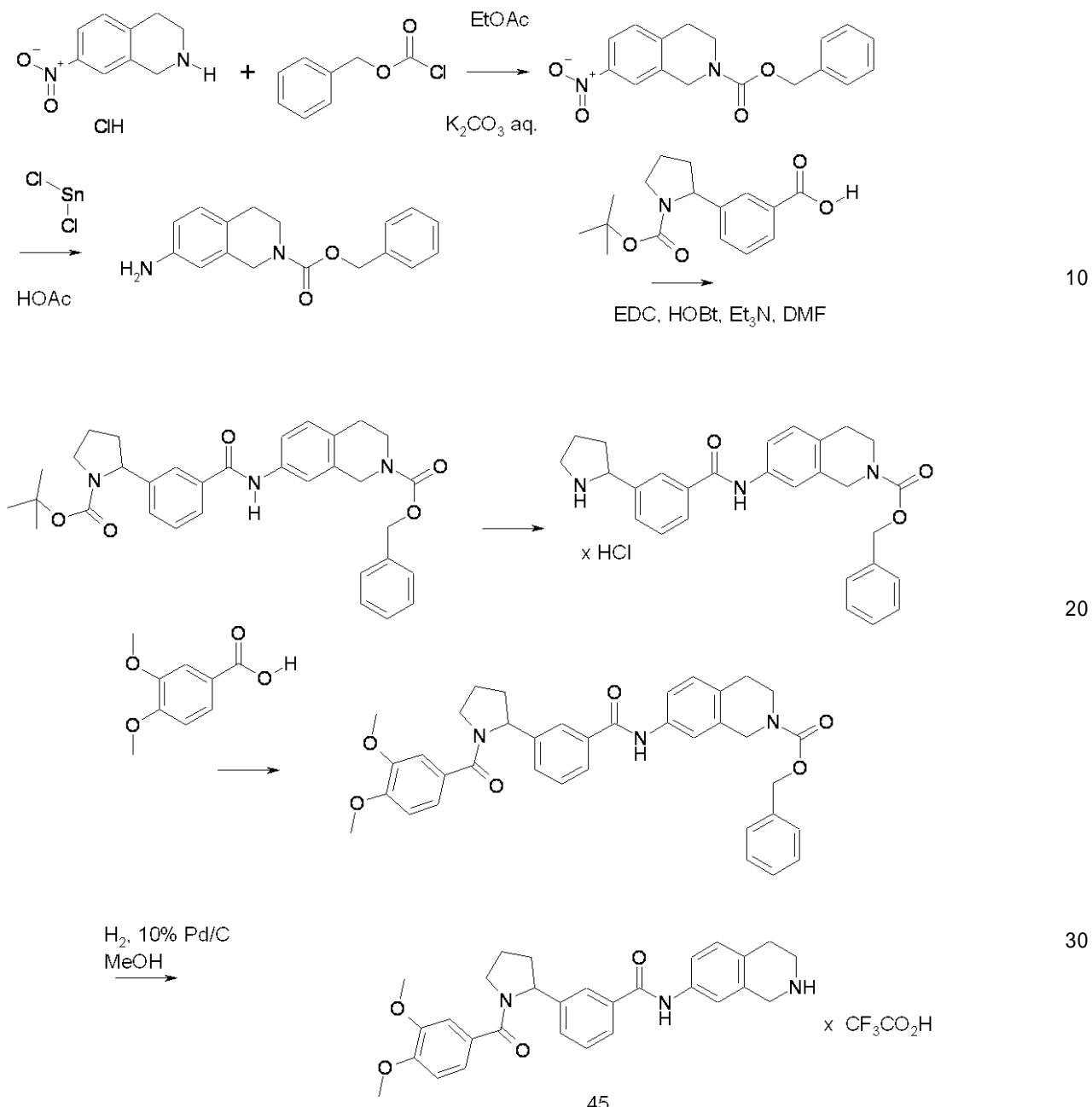
1,4-ジオキサン中の4.0 M 溶液としてのHCl (0.40 mL, 1.6 ミリモル) を塩化メチレン (10 mL) 中のトランス-3-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-4-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.23 g, 0.39 ミリモル) の溶液に添加する。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで窒素の流れの下で濃縮する。0.1% トリフルオロ酢酸添加剤を含むアセトニトリル/水を溶離剤として使用して残渣を分取逆相HPLCにより精製し、減圧での濃縮後に、標題化合物0.07 g (25%)を固体として得る。MS, 電子噴霧 487.77 (M+H), rt. 0.92分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例10における操作に従って調製する。
化合物 15: MS, 電子噴霧 487.71 (M+H), rt. 0.90 分

実施例 11: 3-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ピロリジン-2-イル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸 (化合物 45)の合成

【0089】

【化44】



【0090】

氷浴中の 0 の EtOAc (150 mL) 中の 7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (11.0 g, 51.25 ミリモル) の溶液に水 (150 mL) 中の K_2CO_3 (15.65 g, 113.25 ミリモル) の溶液続いてベンジルクロロホルムエート (8.37 mL, 56.37 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で24時間激しく攪拌する。層を分離し、水層を多量の EtOAc (150 mL) で抽出する。有機物を飽和 $NaHCO_3$ (200 mL)、飽和 NH_4Cl (200 mL) 及び水 (200 mL) で洗浄し、次いで乾燥させる (Na_2SO_4)。真空で濃縮して 7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル 14.70 g を油 (これは一部結晶化する) として得る。

氷酢酸 (180 mL) 中の 7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (14.70 g, 42.36 ミリモル) の溶液に、10% HCl (71 mL) 中の 塩化スズ (II) (25.0 g, 129.21 ミリモル) 及び 塩化スズ (II) 二水和物 (19.5 g, 84.72 ミリモル) の溶液を添加する。得られる溶液を室温で24時間攪拌する。TLC が不完全な反応を示す。更に多くの 塩化スズ (II) 二水和物 (49.3 g, 213.95 ミリモル) 続いて 6M HCl (20 mL) を添加し、その反応液を室温で24時間以上攪拌する。今、TLC が完全な反応を示す。反応液を氷

40

50

(500 mL) 及びEtOAc (600 mL) とともに水 (250 mL) 中のNaOH (135.4 g) の激しく攪拌している溶液に注ぐ。その懸濁液を10分間にわたって激しく攪拌し (pH = 5) 、次いで水 (100 mL) 中の溶液としての多量のNaOH (72 g) を添加する。その懸濁液が1時間にわたる激しい攪拌で透明になる。層 (水溶液のpH = 9-10) を分配し、水層を多量のEtOAc (2 x 600 mL) で抽出する。合わせた有機物を乾燥させ (K_2CO_3 及び Na_2SO_4) 、真空で濃縮する。残渣を塩化メチレンに溶解し、濾過して残留無機物を除去する。溶媒を真空で除去して7-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル13.38 g を油として得る。

【0091】

DMF (5 mL) 中の2-(3-カルボキシ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (500 mg, 1.682 ミリモル) 、EDC (346 mg, 1.766 ミリモル) 、及びHOBt (240 mg, 1.682 ミリモル) の溶液に Et_3N (0.355 mL, 2.523 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で15分間攪拌する。これにDMF (5 mL) 中の溶液としての7-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (500 mg, 1.682 ミリモル) の溶液を添加し、その溶液を65 で24時間攪拌する。その反応液をEtOAc (250 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl (250 mL) 、飽和 $NaHCO_3$ (250 mL) 、次いで水 (250 mL) で洗浄する。水層を多量のEtOAc (250 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4) 、真空で濃縮して7-[3-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル902 mg を固体として得る。

塩化メチレン(50 mL)中の7-[3-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-ベンゾイルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (900 mg, 1.62 ミリモル) の溶液に、ジオキサン中の4M HCl (8.1 mL, (32.4 ミリモル))を添加し、その反応液を室温で24時間攪拌する。溶媒を真空で40 で除去し、残渣をEtOAc に溶解し、再度濃縮し、乾燥させる。残渣を真空で乾燥させ、次いでEtOAc 及びヘキサン中ですり碎いて7-(3-ピロリジン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル HCl 2.63 gを固体として得る。

【0092】

DMF (7 mL) 中の3,4-ジメトキシ安息香酸 (85 mg, 0.461 ミリモル) 、EDC (91 mg, 0.461 ミリモル) 、HOBt (66 mg, 0.461 ミリモル) 、及び Et_3N (0.195 mL, 1.383 ミリモル) の溶液を室温で30分間攪拌する。これにDMF 中の溶液としての7-(3-ピロリジン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル HCl 塩 (236 mg, 0.384 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で48時間攪拌する。その反応を飽和 NH_4Cl (100 mL)で停止し、EtOAc (2 x 150 mL)で抽出する。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ (Na_2SO_4) 、油に濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、10% EtOAc/ヘキサン ~ 100% EtOAcで溶離する。生成物を含む画分を真空で濃縮して7-{3-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ピロリジン-2-イル]-ベンゾイルアミノ}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル137 mgを固体フォームとして得る。

MeOH (20 mL)中の7-{3-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ピロリジン-2-イル]-ベンゾイルアミノ}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (131 mg, 0.211 ミリモル) の溶液に10% Pd/C (60 mg)を添加し、1気圧で24時間にわたって水素化する。Pd/C をケイソウ土パッド (1 x 4 cm) で除去し、MeOH (5 x 25 mL)で洗浄する。溶媒を真空で除去して透明な残渣を得、逆相分取HPLC (10% ~ 90% ACN/水)により精製する。生成物を含む画分を真空で濃縮して3-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ピロリジン-2-イル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸106 mgをガラス状固体残渣をして得る。MS, 電子噴霧 486.7 (M+H), rt 1.12 分

実施例 12: 2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミド トリフルオロ酢酸 (化合物 47) の合成

【0093】

10

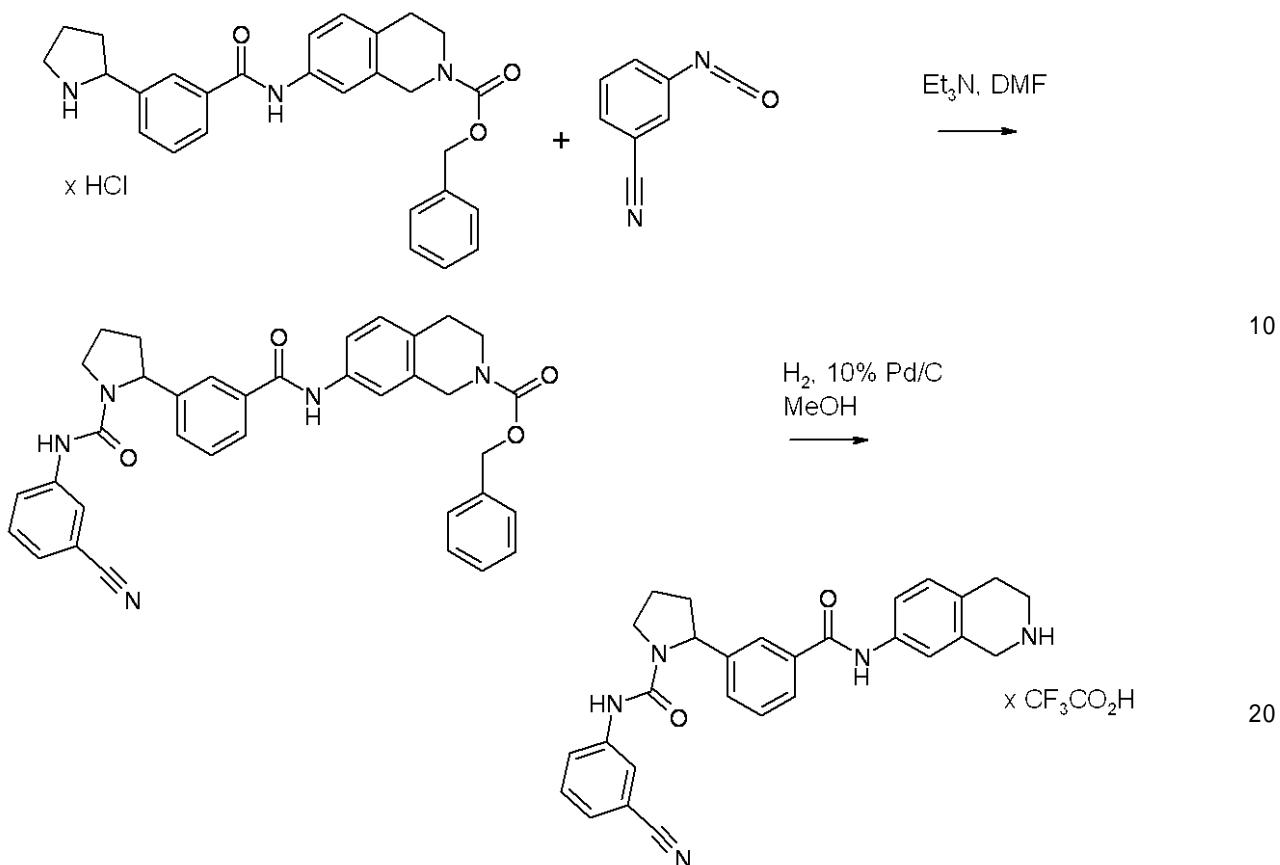
20

30

40

50

【化 4 5】



【 0 0 9 4 】

DMF (5 mL) 中の 7-(3-ピロリジン-2-イル-ベンゾイルアミノ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル HCl (238 mg, 0.387 ミリモル) の溶液に Et_3N (0.082 mL, 0.581 ミリモル) 続いて 3-シアノフェニルイソシアネート (69 mg, 0.464 ミリモル) を添加する。その溶液を室温で 48 時間攪拌する。LCMS 分析が出発物質の存在を示す。多量のイソシアネート (69 mg, 0.464 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で 24 時間以上攪拌する。その反応を飽和 NH_4Cl (100 mL) で停止し、 EtOAc (2 x 150 mL) で抽出する。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、油に濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、10% ~ 75% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ で溶離して 7-[1-(3-シアノフェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-ベンゾイルアミノ}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル 186 mg を固体フォームとして得る。

MeOH (20 mL) 中の 7-[3-[1-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-ベンゾイルアミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (163 mg, 0.272 ミリモル) の溶液に 10% Pd/C (60 mg) を添加し、1 気圧で 24 時間にわたって水素化する。LCMS 分析が出発物質 (34%) の存在を示す。更に MeOH 5 mL 中の 10% Pd/C (70 mg) を添加し、24 時間以上水素化する。Pd/C をケイソウ土パッド (1 x 4 cm) で除去し、MeOH (5 x 25 mL) で洗浄する。溶媒を真空で除去して透明な残渣を得る。逆相分取 HPLC (10% ~ 90% ACN/水) により精製し、生成物を含む画分を濃縮して生成物 2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 91 mg を固体として得る。

〔 0 0 9 5 〕

適當な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例11又は12における操作に従って調製する。

化合物 49: MS. 电子喷雾 466.6 ($M+H$)⁺, *rt* 1.17 分

化合物 55: MS, 離子噴霧 487.6 (M+H), *rt* 1.21 分

化合物 57: MS, 電子噴霧 563.5 (M+H), rt 1.40分
 化合物 59: MS, 電子噴霧 480.6 (M+H), rt 1.26分
 化合物 61: MS, 電子噴霧 487.4 (M+H), rt 1.17分
 化合物 63: MS, 電子噴霧 487.4 (M+H), rt 1.13分
 化合物 65: MS, 電子噴霧 563.5 (M+H), rt 1.35分
 化合物 67: MS, 電子噴霧 563.5 (M+H), rt 1.31分
 化合物 111: MS, 電子噴霧 501.0 (M+H), rt 1.38 分
 化合物 113: MS, 電子噴霧 487.0 (M+H), rt 1.29 分
 化合物 115: MS, 電子噴霧 501.1 (M+H), rt 1.36 分

【0096】

10

化合物 117: MS, 電子噴霧 501.0 (M+H), rt 1.37 分
 化合物 119: MS, 電子噴霧 487.1 (M+H), rt 1.29 分
 化合物 121: MS, 電子噴霧 501.1 (M+H), rt 1.37 分
 化合物 147: MS, 電子噴霧 454.7 (M+H), rt 1.21 分
 化合物 149: MS, 電子噴霧 454.8 (M+H), rt 1.21 分
 化合物 155: MS, 電子噴霧 487.4 (M+H), rt 1.26 分
 化合物 157: MS, 電子噴霧 487.5 (M+H), rt 1.21 分

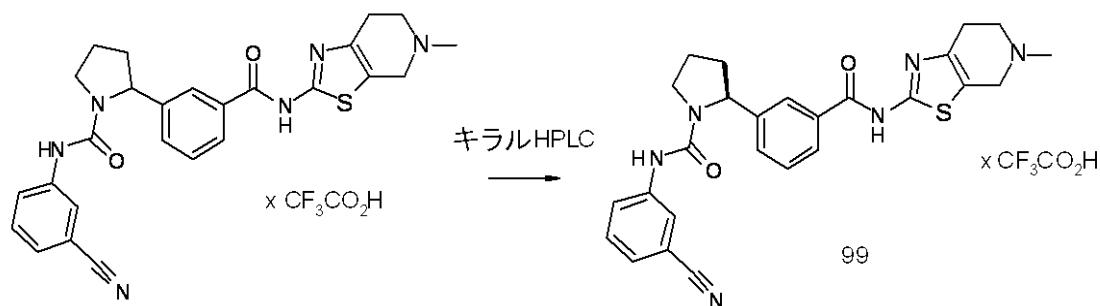
化合物 4: MS, 電子噴霧 503.6 (M+H), rt 1.34 分
 化合物 6: MS, 電子噴霧 503.6 (M+H), rt 1.33 分

実施例 13: (S)-2-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (化合物 99) 及び (R)-2-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (化合物 101) の合成

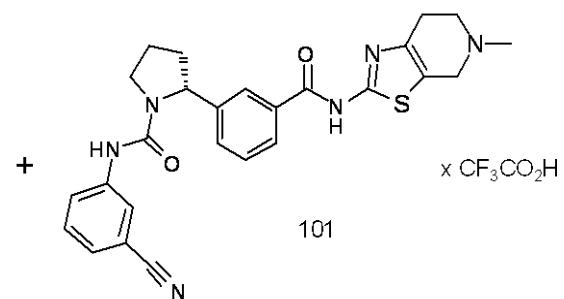
20

【0097】

【化46】



30



40

【0098】

ラセミ体の2-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (128 mg, 0.207 ミリモル) をキラルAD-H カラムにより分割し、EtOH/ヘキサン勾配で溶離する。夫々の鏡像体を含む画分を濃縮し、夫々の残渣を逆相分取HPLC (10% ~

50

90% ACN/水) により再度精製する。生成物を含む画分を濃縮し、夫々の残渣をEtOAc 及びヘキサン中ですり砕いて生成物を固体として得る。キラルHPLCで最初に溶離するピーク99% ee (37 mg) 化合物 99: MS, 電子噴霧 487.3 (M+H), rt 1.24 分; 及びキラルHPLCで2番目に溶離するピーク91% ee (27 mg) 化合物 101: MS, 電子噴霧 487.3 (M+H), rt 1.24 分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例11-13における操作に従って調製する。

化合物 51: MS, 電子噴霧 466.4 (M+H), rt 1.22分

化合物 53: MS, 電子噴霧 466.4 (M+H), rt 1.22分

化合物 103: MS, 電子噴霧 563.5 (M+H), rt 1.47 分

10

化合物 105: MS, 電子噴霧 563.5 (M+H), rt 1.46 分

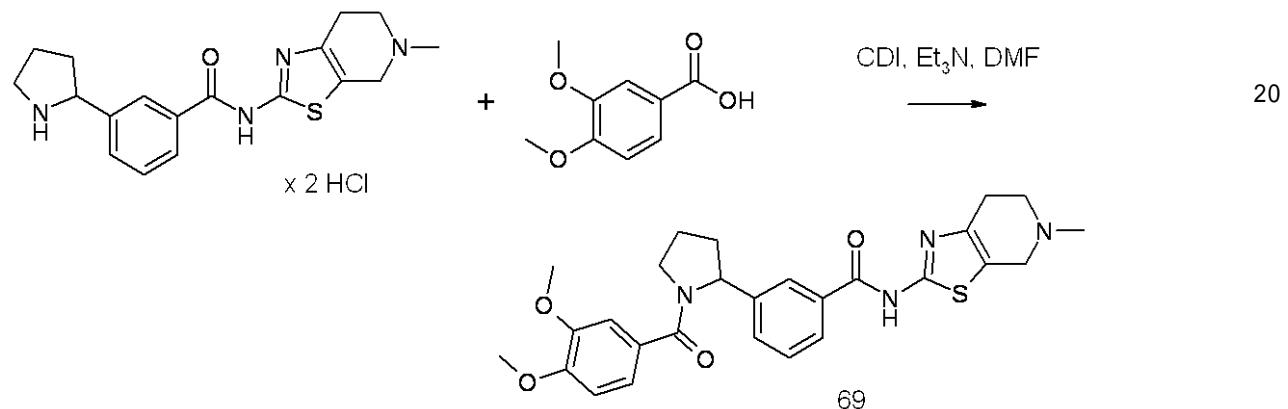
化合物 107: MS, 電子噴霧 480.2 (M+H), rt 1.30 分

化合物 109: MS, 電子噴霧 480.2 (M+H), rt 1.29 分

実施例 14: 3-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイル)-ピロリジン-2-イル]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド (化合物 69) の合成

【0099】

【化47】



【0100】

DMF (2.5 mL) 中の3,4-ジメトキシ安息香酸 (49 mg, 0.265 ミリモル) 及びCDI (44 mg, 0.265 ミリモル) の溶液を室温で10分間攪拌する。N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-ピロリジン-2-イル-ベンズアミド 二HCl (100 mg, 0.241 ミリモル) 続いてEt₃N (0.118 mL, 0.844 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で24時間攪拌する。粗反応液を逆相分取HPLC (10% ~ 90% CH₃CN/水) により精製する。生成物を含む画分を濃縮して標題化合物を固体 (100 mg) として得る。MS, 電子噴霧 507.5 (M+H), rt 1.13 分

30

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例11及び14における操作に従って調製する。

化合物 71: MS, 電子噴霧 507.5 (M+H), rt 1.13分

化合物 73: MS, 電子噴霧 511.4 (M+H), rt 1.23分

40

化合物 123: MS, 電子噴霧 525.4 (M+H), rt 1.29 分

化合物 125: MS, 電子噴霧 505.6 (M+H), rt 1.31 分

化合物 127: MS, 電子噴霧 521.5 (M+H), rt 1.19 分

化合物 129: MS, 電子噴霧 511.0 (M+H), rt 1.34 分

化合物 131: MS, 電子噴霧 472.0 (M+H), rt 1.20 分

【0101】

化合物 133: MS, 電子噴霧 472.1 (M+H), rt 1.22 分

化合物 135: MS, 電子噴霧 525.0 (M+H), rt 1.38 分

化合物 137: MS, 電子噴霧 486.1 (M+H), rt 1.28 分

化合物 139: MS, 電子噴霧 486.0 (M+H), rt 1.28 分

50

化合物 141: MS, 電子噴霧 474.6 (M+H), rt 1.12 分

化合物 143: MS, 電子噴霧 478.5 (M+H), rt 1.23 分

化合物 145: MS, 電子噴霧 458.6 (M+H), rt 1.22 分

化合物 2: MS, 電子噴霧 511.5 (M+H), rt 1.27 分

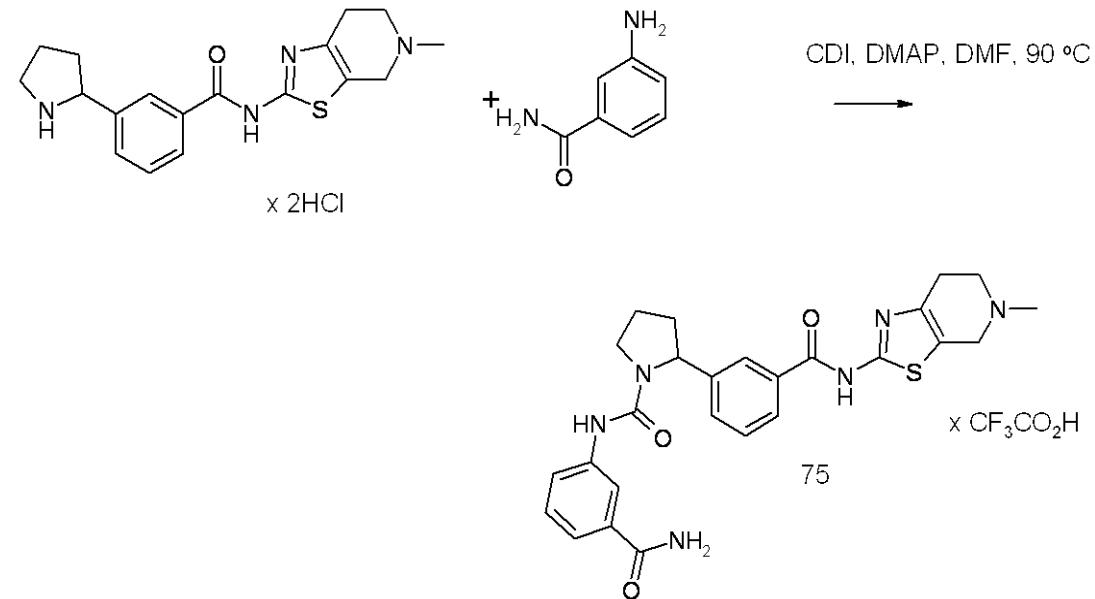
化合物 8: MS, 電子噴霧 527.5 (M+H), rt 1.41 分

化合物 98: MS, 電子噴霧 523.8 (M+H), rt 1.36 分

実施例 15: 2-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (化合物 75)の合成

【0102】

【化48】



【0103】

DMF (1.5 mL) 中の 3-アミノベンズアミド (51 mg, 0.362 ミリモル)、CDI (60 mg, 0.362 ミリモル)、及び DMAP (45 mg, 0.362 ミリモル) の溶液を 90 °C で 30 分間攪拌する。沈澱が初期の均一溶液から生成する。N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-ピロリジン-2-イル-ベンズアミド二HCl (100 mg, 0.241 ミリモル) 続いて更に DMF (1 mL) をその熱反応液に添加し、90 °C での加熱を 20 分間続ける。その反応液を室温に冷却し、水 (1 mL) で希釈し、TFA (0.2 mL) で酸性にし、逆相分取 HPLC により直接精製する。生成物を含む画分を固体 (これは対称ベンズアミド尿素 (30%) を含む) に濃縮する。その固体を MeOH (4 mL) 中で懸濁させ、音波処理し、固体副生成物を濾別し、MeOH (1 mL) で洗浄する。濾液を濃縮し、残渣を真空で乾燥させ、EtOAc 及びヘキサン中ですり碎いて標題化合物を固体 (97 mg) として得る。MS, 電子噴霧 505.4 (M+H), rt 1.05 分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例11及び15における操作に従って調製する。

化合物 77: MS, 電子噴霧 505.4 (M+H), rt 1.04 分

化合物 151: MS, 電子噴霧 472.6 (M+H), rt 1.03 分

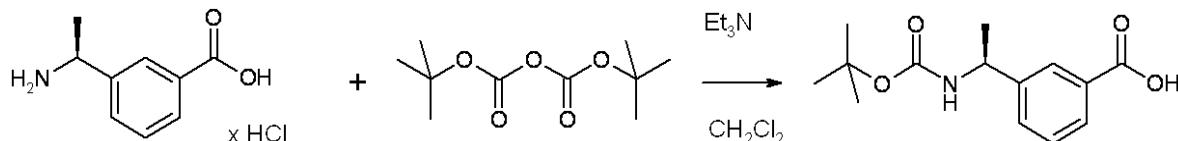
化合物 153: MS, 電子噴霧 472.6 (M+H), rt 1.02 分

実施例 16: 3-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-安息香酸の合成

【0104】

40

【化49】



【0105】

室温の塩化メチレン(5 mL)中の(S)-3-((1R)-1-アミノエチル)安息香酸 HCl (734 mg, 3.64 ミリモル)の懸濁液にEt₃N (1.02 mL, 7.28 ミリモル) 続いてジ-tert-ブチル-ジカボネート (883 mg, 4.004 ミリモル)を塩化メチレン(5 mL)中の溶液として添加する。DMF (5 mL)を添加して可溶化を助けて、その反応液を室温で24時間攪拌する。その反応液をEtOAc (200 mL)及び水 (200 mL)の間に分配し、氷酢酸1 mLで酸性にする。水層を更にEtOAc (200 mL)で抽出し、合わせた有機物を水 (200 mL)及び食塩水 (50 mL)で洗浄する。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。残渣をEt₂O及びヘキサン中ですり砕き、固体を濾過して標題化合物を白色の固体 (550 mg)として得る。

実施例11及び12に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例16で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 79: MS, 電子噴霧 461.3 (M+H), rt 1.16分

化合物 81: MS, 電子噴霧 461.3 (M+H), rt 1.15分

化合物 83: MS, 電子噴霧 461.4 (M+H), rt 1.22分

化合物 85: MS, 電子噴霧 461.5 (M+H), rt 1.22分

【0106】

実施例11及び14に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例16で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 87: MS, 電子噴霧 485.0 (M+H), rt 1.27分

化合物 89: MS, 電子噴霧 485.1 (M+H), rt 1.28分

化合物 91: MS, 電子噴霧 465.5 (M+H), rt 1.24分

化合物 93: MS, 電子噴霧 465.6 (M+H), rt 1.22分

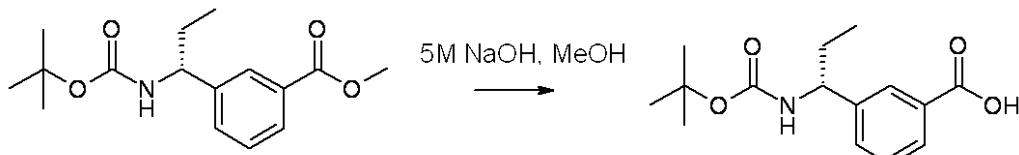
化合物 95: MS, 電子噴霧 481.3 (M+H), rt 1.15分

化合物 97: MS, 電子噴霧 481.2 (M+H), rt 1.16分

実施例 17: 3-((R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-安息香酸の合成

【0107】

【化50】



【0108】

室温のMeOH (5 mL)中のN-Boc メチル 3-((1R)-アミノプロピル)ベンゾエート (500 mg, 1.704 ミリモル)の攪拌溶液に5M NaOH 水溶液 (3.41 mL, 17.04 ミリモル)を添加し、その反応液を周囲温度で4時間攪拌する。その反応液を氷内で0℃に冷却し、pH 5までの氷酢酸 (1 mL, 17.5 ミリモル)の添加により反応停止し、次いで飽和酒石酸水素ナトリウム (50 mL)でpH 2まで希釀する。これをEtOAc (3 x 75 mL)で抽出し、有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、透明な油まで濃縮し、これが真空で固化して標題化合物を固体 (486 mg)として得る。MS, 電子噴霧 559.7 (M+H, 二量体), rt 1.50分

実施例11及び14に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例17で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 10: MS, 電子噴霧 475.5 (M+H), rt 1.35分

化合物 12: MS, 電子噴霧 475.4 (M+H), rt 1.33分

化合物 14: MS, 電子噴霧 499.4 (M+H), rt 1.43分

10

20

30

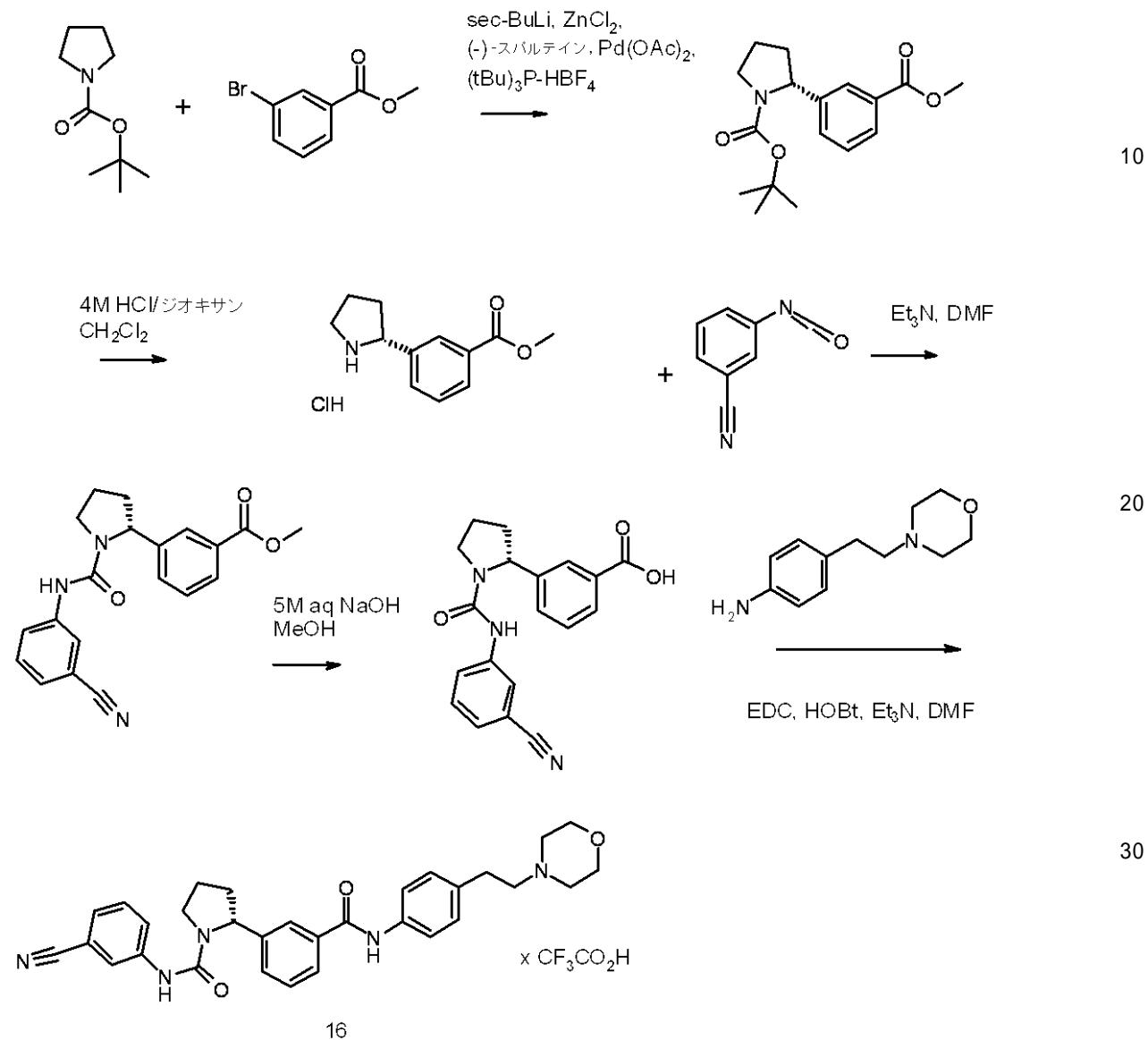
40

50

実施例 18: (R)-2-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-フェニルカルバモイル]-フェニル}-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (化合物 16) の合成

【0109】

【化51】



【0110】

熱伝対、添加ロート、及び攪拌機を取り付けた1Lの3口フラスコ中で、無水MTBE (350 mL) 中のtert-ブチル 1-ピロリジンカルボキシレート (42.0 mL, 232.5 ミリモル) 及び (-)-スパルテイン (54.0 mL, 232.7 ミリモル) の溶液を室温で10分間攪拌し、次いで-78 に冷却する。これにsec-BuLi (シクロヘキサン中の1.4M溶液170 mL, 238.0 ミリモル) を添加ロートにより直接にその溶液に90分間にわたってその温度を-73 以下に保って滴下して添加する。得られる溶液を-78 で3時間攪拌する。その温度を-70 以下に保って迅速に攪拌しながらZnCl₂ の溶液(Et₂O中の1M溶液235.0 mL, 235.0 ミリモル) を1時間にわたってその溶液に滴下して添加する。得られる明るい懸濁液を-75 で20分間攪拌し、1時間にわたって0 に温め、次いで15分間にわたって20 に温める。その反応液を室温で40分間攪拌する。その反応液を、室温で水浴中で、メチル 3-ブロモベンゾエート (43.4 g, 197.8 ミリモル)、酢酸パラジウム(II) (2.61 g, 11.62 ミリモル) 及びトリ-tert-ブチル-ホスホニウムテトラフルオロボレート (4.172 g, 13.95 ミリモル) (全て均一にされた) とともに一度に仕込む。濃厚な懸濁液が軽度の発熱を伴なって5分以内

40

50

に発生する。その懸濁液を室温で24時間攪拌する。MTBE (400 mL) をその反応液に添加して濾過を促進する。水酸化アンモニウム (16 mL) をその反応液に添加し、室温で2時間攪拌する。スラリーをケイソウ土のパッド (4 x 10 cm) により濾過し、Et₂O (5 x 300 mL) で洗浄する。有機物を室温で1Lの容積まで濃縮し、次いで5℃に冷却する。冷たい濾液を冷1M HCl (1 L) 次いで水 (2 x 1L) 及び食塩水 (300 mL) で洗浄する。水層をEtOAc (400 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、35℃で濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、100% ヘキサン～20% EtOAc/ヘキサンで溶離する。生成物を含む画分を溜め、真空で40℃で濃縮して(R)-2-(3-メトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを油 (49.62 g) として得る。

【0111】

10

室温の塩化メチレン (30 mL) 中の(R)-2-(3-メトキシカルボニル-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (830 mg, 2.582 ミリモル) の攪拌溶液にジオキサン溶液中の4 M HCl (12.91 mL, 51.64 ミリモル) を添加し、その反応液を周囲温度で18時間攪拌する。その溶液を真空で35℃で濃縮して殆どの溶媒を除去する。その固体のジオキサン懸濁液をEt₂O (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で希釈し、攪拌する。固体を濾過し、Et₂O次いでヘキサンで洗浄し、真空でP₂O₅で乾燥させて(R)-3-ピロリジン-2-イル-安息香酸メチルエステル HClを固体 (577 mg) として得る。

DMF (10 mL) 中の(R)-3-ピロリジン-2-イル-安息香酸メチルエステル HCl (550 mg, 2.230 ミリモル) の溶液に乾燥Et₃N (1.1 mL, 7.81 ミリモル) 続いて3-シアノフェニルイソシアネート (663 mg, 4.46 ミリモル) を添加する。その溶液を室温で72時間攪拌する。その反応を飽和NH₄Cl (150 mL) で停止し、EtOAc (2 x 150 mL) で抽出する。有機層を水 (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、40℃で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、10%～50% EtOAc/ヘキサンで溶離する。生成物を含む画分を濃縮して固体の3-[(R)-1-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-安息香酸メチルエステル1.086 gを得る。

【0112】

20

室温のMeOH (30 mL) 中の3-[(R)-1-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-安息香酸メチルエステル (1.086 g, 2.487 ミリモル) の攪拌溶液に5 M NaOH水溶液 (10 mL, 49.74 ミリモル) を添加し、その反応液を周囲温度で18時間攪拌する。その反応液を氷水中で0℃に冷却し、内部温度を5℃に維持して、15分間にわたって1の最終pHまでの濃HCl (5 mL) の徐々の添加で反応停止する。その冷懸濁液をEtOAc (2 x 100 mL) で抽出し、有機物を水 (2 x 100 mL) で洗浄する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空で残渣に濃縮する。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、50% EtOAc/ヘキサン～100% EtOAcの勾配で溶離する。生成物を含む画分を溜め、濃縮し、残渣をEt₂O及びヘキサン中ですり碎いて3-[(R)-1-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-安息香酸を固体 (347 mg) として得る。

30

DMF (2.5 mL) 中の3-[(R)-1-(3-シアノ-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-2-イル]-安息香酸 (68 mg, 0.197 ミリモル)、EDC (41 mg, 0.207 ミリモル)、及びHOEt (28 mg, 0.197 ミリモル) の溶液にEt₃N (0.042 mL, 0.296 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で30分間攪拌する。これに4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)アニリン (42 mg, 0.197 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で24時間攪拌する。その反応液を水 (1 mL) で希釈し、TFA (0.3 mL) で反応停止し、逆相分取HPLC (10%～90% CH₃CN/水) により直接精製する。生成物を含む画分を濃縮し、残渣をEtOAc (3 mL) 中に移す。ヘキサンを添加して沈澱させて標題化合物を固体 (105 mg) として得る。MS, 電子噴霧 524.8 (M+H), rt 1.36 分

40

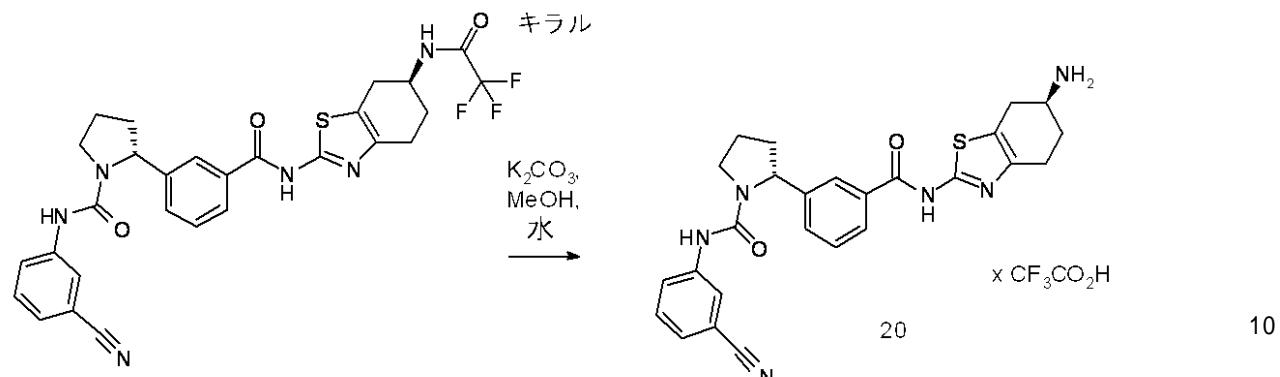
適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例18における操作に従って調製する。
化合物 18: MS, 電子噴霧 508.8 (M+H), rt 1.39分

実施例 19: (R)-2-[3-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-フェニル]-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドトリフルオロ酢酸 (化合物 20) の合成

【0113】

50

【化52】



【0114】

室温のMeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の粗(R)-2-{(S)-6-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル]-フェニル}-ピロリジン-1-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミド (87 mg, 0.149 ミリモル) の攪拌溶液に無水 K_2CO_3 (200 mg, 1.447 ミリモル) を添加し、その反応液を 65 で 18 時間攪拌する。溶媒を真空中で除去し、固体残渣を真空中で乾燥させる。DMF 中で懸濁させ、 K_2CO_3 を濾別する。水で希釈し、TFA (0.5 mL) で反応停止する。その溶液を逆相分取HPLC (10% ~ 90% CH_3CN /水) により精製する。生成物を含む画分を溜め、濃縮し、真空中で乾燥させて標題化合物を固体 (35 mg) として得る。MS, 電子噴霧 487.5 ($M+H$), rt 1.26 分

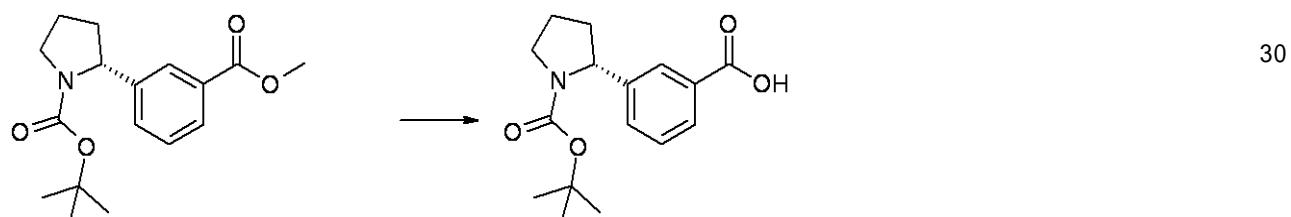
適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例18及び19における操作に従って調製する。

化合物 22: MS, 電子噴霧 487.5($M+H$), rt 1.26 分

実施例 20: (R)-2-(3-カルボキシ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの合成

【0115】

【化53】



【0116】

15 の水浴中のMeOH (1000 mL) 中の(R)-2-(3-メトキカルボニル-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (98.6 g, 319.7 ミリモル) の攪拌溶液に 10M aOH 水溶液 (500 mL) を 5 分間にわたって少しづつ添加し (37 に発熱)、その反応液を周囲温度で 20 時間攪拌する。その反応液を真空中で 35 で濃縮して MeOH を除去し、懸濁液を得る。そのスラリーを水 (200 mL) で希釈し、ドライアイス/iPrOH 沸浴中で -15 に冷却し、内部温度を -5 に維持して激しく機械攪拌しながら 1 時間にわたって 1 の最終 pH までの濃HCl (417 mL) の添加により反応停止する。その冷懸濁液を EtOAc (2 x 1500 mL) で抽出し、有機物を水 (2 x 1000 mL) 及び食塩水 (400 mL) で洗浄する。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、40 で固体に濃縮する。これをヘキサン (750 mL) 中で懸濁させ、濾過して生成物 (R)-2-(3-カルボキシ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル 91.65 g を固体として得る。

実施例11、14及び18に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例20で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 24: MS, 電子噴霧 545.4 ($M+H$), rt 1.04 分

化合物 26: MS, 電子噴霧 524.4 (M+H), rt 0.97分
 化合物 28: MS, 電子噴霧 587.8 (M+H), rt 1.38分
 化合物 30: MS, 電子噴霧 535.8 (M+H), rt 1.27分
 化合物 32: MS, 電子噴霧 508.0 (M+H), rt 1.13分
 化合物 34: MS, 電子噴霧 492.0 (M+H), rt 1.25分
 化合物 36: MS, 電子噴霧 512.0 (M+H), rt 1.24分
 化合物 40: MS, 電子噴霧 514.0 (M+H), rt 1.20分
 化合物 48: MS, 電子噴霧 573.5 (M+H), rt 1.05分

【0117】

化合物 50: MS, 電子噴霧 625.5 (M+H), rt 1.29分
 化合物 52: MS, 電子噴霧 530.1 (M+H), rt 1.10分
 化合物 54: MS, 電子噴霧 532.0 (M+H), rt 1.12分
 化合物 56: MS, 電子噴霧 525.1 (M+H), rt 1.03分
 化合物 58: MS, 電子噴霧 532.0 (M+H), rt 1.04分
 化合物 60: MS, 電子噴霧 515.1 (M+H), rt 0.93分
 化合物 62: MS, 電子噴霧 525.1 (M+H), rt 0.98分
 化合物 66: MS, 電子噴霧 514.1 (M+H), rt 0.91分
 化合物 68: MS, 電子噴霧 514.0 (M+H), rt 1.13分
 化合物 70: MS, 電子噴霧 515.1 (M+H), rt 1.13分
 化合物 74: MS, 電子噴霧 531.1 (M+H), rt 0.97分
 化合物 76: MS, 電子噴霧 532.0 (M+H), rt 1.17分
 化合物 77: MS, 電子噴霧 514.1 (M+H), rt 1.11分
 化合物 80: MS, 電子噴霧 525.1 (M+H), rt 1.01分
 化合物 82: MS, 電子噴霧 582.9 (M+H), rt 1.20分
 化合物 84: MS, 電子噴霧 514.8 (M+H), rt 1.02分
 化合物 86: MS, 電子噴霧 513.8 (M+H), rt 1.15分
 化合物 88: MS, 電子噴霧 552.5 (M+H), rt 1.03分
 化合物 90: MS, 電子噴霧 542.5 (M+H), rt 1.19分
 化合物 92: MS, 電子噴霧 559.4 (M+H), rt 1.17分
 化合物 94: MS, 電子噴霧 559.8 (M+H), rt 1.10分
 化合物 96: MS, 電子噴霧 542.9 (M+H), rt 0.98分
 化合物 100: MS, 電子噴霧 541.5 (M+H), rt 1.19 分
 化合物 102: MS, 電子噴霧 541.5 (M+H), rt 0.94 分
 化合物 104: MS, 電子噴霧 558.8 (M+H), rt 1.02 分
 化合物 106: MS, 電子噴霧 541.8 (M+H), rt 1.16 分
 化合物 108: MS, 電子噴霧 542.8 (M+H), rt 1.07 分
 化合物 112: MS, 電子噴霧 577.8 (M+H), rt 1.21 分
 化合物 114: MS, 電子噴霧 581.8 (M+H), rt 1.34 分
 化合物 116: MS, 電子噴霧 561.8 (M+H), rt 1.36 分
 化合物 119: MS, 電子噴霧 584.4 (M+H), rt 1.17 分

【0118】

化合物 120: MS, 電子噴霧 601.4 (M+H), rt 1.10 分
 化合物 122: MS, 電子噴霧 583.5 (M+H), rt 0.96 分
 化合物 124: MS, 電子噴霧 600.7 (M+H), rt 1.02 分
 化合物 126: MS, 電子噴霧 584.7 (M+H), rt 1.08 分
 化合物 128: MS, 電子噴霧 615.4 (M+H), rt 1.09 分
 化合物 130: MS, 電子噴霧 583.5 (M+H), rt 1.22 分
 化合物 132: MS, 電子噴霧 594.5 (M+H), rt 1.02 分
 化合物 134: MS, 電子噴霧 667.5 (M+H), rt 1.31 分
 化合物 136: MS, 電子噴霧 601.4 (M+H), rt 1.15 分

10

20

30

40

50

化合物 138: MS, 電子噴霧 584.5 (M+H), rt 0.98 分

化合物 140: MS, 電子噴霧 583.5 (M+H), rt 1.16 分

実施例11、12及び18に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例20で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 38: MS, 電子噴霧 487.8 (M+H), rt 1.27分

実施例11、15及び18に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例20で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

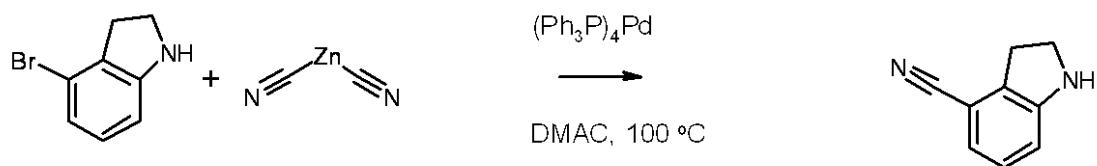
化合物 44: MS, 電子噴霧 505.1 (M+H), rt 1.04分

化合物 46: MS, 電子噴霧 506.0 (M+H), rt 1.05分

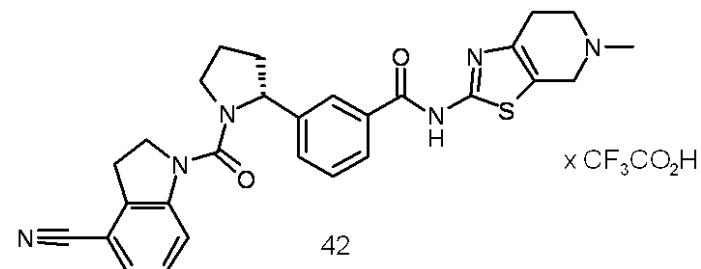
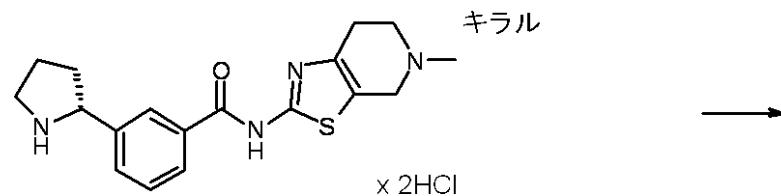
実施例 21: 3-[(R)-1-(4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボニル)-ピロリジン-2-イル]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミドトリフルオロ酢酸 (化合物 42) の合成 10

【0119】

【化54】



20



30

【0120】

DMAC (2 mL) 中の4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (250 mg, 1.224 ミリモル) の溶液をAr下で脱気する。これにシアノ化亜鉛 (147 mg, 1.224 ミリモル) 続いてテトラキス-(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (143 mg, 0.123 ミリモル) を添加し、その反応液をシールした管中で100 °C で4時間にわたってアルゴン下で加熱する。冷却した反応液を飽和 NH_4Cl (50 mL) で反応停止し、 EtOAc (3 x 50 mL) で抽出する。有機物を水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、次いで真空で濃縮してガムを得る。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5% ~ 30% EtOAc /ヘキサンで溶離する。生成物を含む画分を溜め、濃縮し、次いで残渣を Et_2O (5 mL) 及びヘキサン (50 mL) に溶解する。これを固体に再度濃縮する。ヘキサン中で懸濁させ、濾過し、ヘキサンで洗浄して2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-カルボニトリルを粉末 (131 mg) として得る。MS, 電子噴霧 145.2 (M+H), rt 1.02 分 40

アセトニトリル (3 mL) 中の2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-カルボニトリル (25 mg, 0.168 ミリモル) の溶液にCDI (28 mg, 0.168 ミリモル) 続いてDMAP (42 mg, 0.340 ミリモル) 50

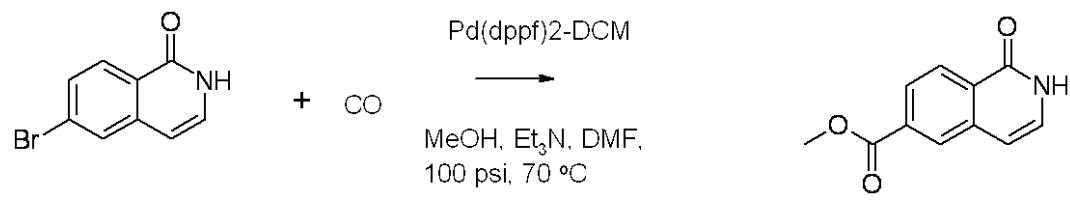
ル) を添加し、シールしたバイアルを90 °C で4時間攪拌する。その反応液を濃縮し、乾燥させ、DMF (3 mL) 中のN-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-(R)-ピロリジン-2-イル-ベンズアミド二HCl (70 mg, 0.168 ミリモル) 及びEt₃N (5) (0.081 mL, 0.588 ミリモル) の溶液を添加する。シールしたバイアルを90 °C で4時間攪拌する。その反応液を水 (1 mL) で希釈し、TFA (0.3 mL) で反応停止する。これを逆相分取HPLC (10% ~ 90% CH₃CN/水) により精製する。生成物を含む画分を溜め、濃縮する。残渣をEtOAc (3 mL) 中で懸濁させ、ヘキサン (100 mL) で沈澱させる。固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して標題化合物を固体 (23 mg) として得る。MS, 電子噴霧 514.0 (M+H), rt 1.26分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例21における操作に従って調製する。
化合物 110: MS, 電子噴霧 583.8 (M+H), rt 1.36 分

実施例 22: 1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸メチルエステルの合成

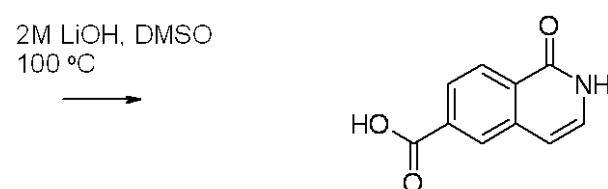
【0121】

【化55】



10

20



【0122】

パールボンベ中の6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン (4.00 g, 17.9 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) (750 mg, 0.92 ミリモル)、トリエチルアミン (9.0 mL, 65 ミリモル) の混合物にDMF とMeOHの1:1 混合物(v/v) を添加する。その装置をシールし、7kg/cm² (100 psi) の一酸化炭素で3回フラッショナル蒸留する。その反応混合物を70 °C で攪拌しながら15時間加熱する。溶媒を真空中で除去し、残渣をMeOHで洗浄し、次いでジクロロメタンから結晶化して所望の生成物1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸メチルエステル3.11 gを86%の収率でオフホワイトの固体として得る。

1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸メチルエステル (3.11g, 15.3 ミリモル) をDMSOと2 M 水酸化リチウムの混合物 (30 mL) 中で100 °C で16時間加熱する。その反応混合物を1M塩酸で処理し、得られる白色の沈澱を濾過により集め、水及びMeOHで洗浄する。高真空中でP₂O₅の存在下で乾燥させて標題化合物2.87 gを得る。

実施例11、14、18及び20に記載されたのと同様の適当な中間体及び操作を使用して、実施例22で合成された中間体を使用して以下にリストされる化合物を調製する。

化合物 72: MS, 電子噴霧 515.1 (M+H), rt 1.04分

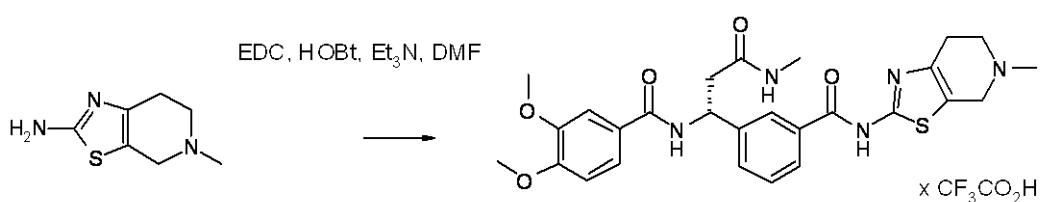
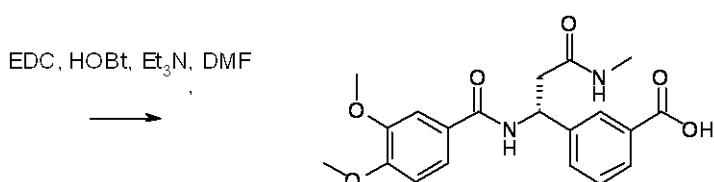
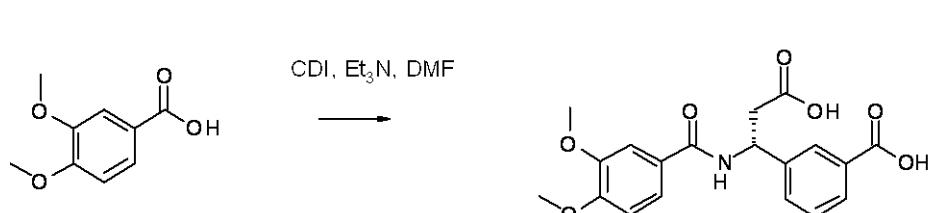
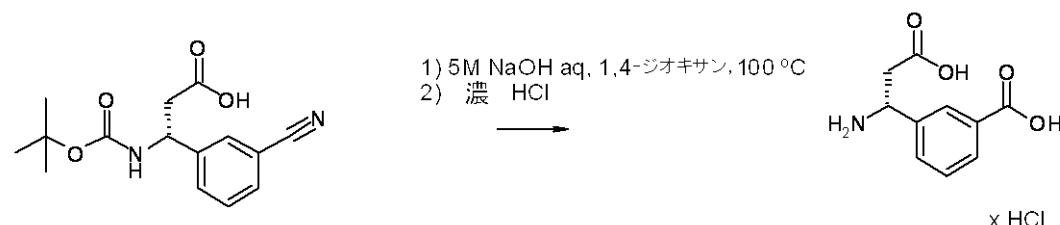
実施例 23: 3,4-ジメトキシ-N-{(R)-2-メチルカルバモイル-1-[3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルカルバモイル)-フェニル]-エチル}-ベンズアミドトリフルオロ酢酸 (化合物 64) の合成

【0123】

30

40

【化56】



30

64

【0124】

1,4-ジオキサン (30mL) 中の (R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-シアノ-フェニル)-プロピオン酸 (2.0 g, 6.89 ミリモル) の溶液に 5M NaOH 水溶液 (27.6 mL, 137.8 ミリモル) を添加し、100 で 2.5 時間加熱する。粗反応液を水 (100 mL) 中で希釈し、氷浴中で 5 に冷却する。氷酢酸 HOAc (8 mL) の少しづつの添加により反応停止し、更に内部温度を 10 未満に保って最終 pH 1 への濃 HCl (15 mL) の少しづつの添加により酸性にする。その冷溶液を EtOAc (2 x 200 mL) で洗浄する。LCMS は脱 BOC 生成物が酸性水層中にトラップされることを示す。その水層を真空で 35 で濃縮して所望の生成物及び有機塩を含む、固体を得る。これを真空で P_2O_5 で 24 時間にわたって完全に乾燥させ、次いで固体を粉末に微粉碎し、DMF (3 x 25 mL) 中ですり砕き / 音波処理し、有機双性イオン生成物を抽出する。抽出物を濾過して残留無機塩を除去し、次いで溜め、真空で 40 で濃縮してガム状残渣を得、これを真空で P_2O_5 で乾燥させて半固体中間体 3-((R)-1-アミノ-2-カルボキシ-エチル)-安息香酸 N,N-ジメチル-ホルムアミド複合体 1.93 g を HCl 塩として得る。

【0125】

室温の DMF (75 mL) 中の 3,4-ジメトキシ安息香酸 (2.318 g, 12.59 ミリモル) 及び CDI (2.063 g, 12.59 ミリモル) の溶液を 1 時間攪拌する。これに 3-((R)-1-アミノ-2-カルボキシ-エチル)-安息香酸 N,N-ジメチル-ホルムアミド複合体 HCl 塩 (1.606 g, 5.04 ミリモル) 続いて Et_3N (2.47 mL, 17.63 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で 24 時間攪拌する。DMF を真空で 40 で除去し、残渣をガムに乾燥させる。EtOAc (200 mL) に再度溶

40

50

解する。0.5 M HCl (200 mL) 次いで水 (200 mL) 及び食塩水 (100 mL) で洗浄する。水層を多量のEtOAc (200 mL) で抽出し、有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、次いでガム状残渣に濃縮する。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、50% ヘキサン/EtOAc ~ 100% EtOAc で溶離する。所望の生成物 ($R_f = 0.10$ 100% EtOAc) を含む画分を溜め、残渣をEtOAc/ヘキサン中ですり碎いて3-[(R)-2-カルボキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-エチル]-安息香酸693 mgを固体として得る。

【0126】

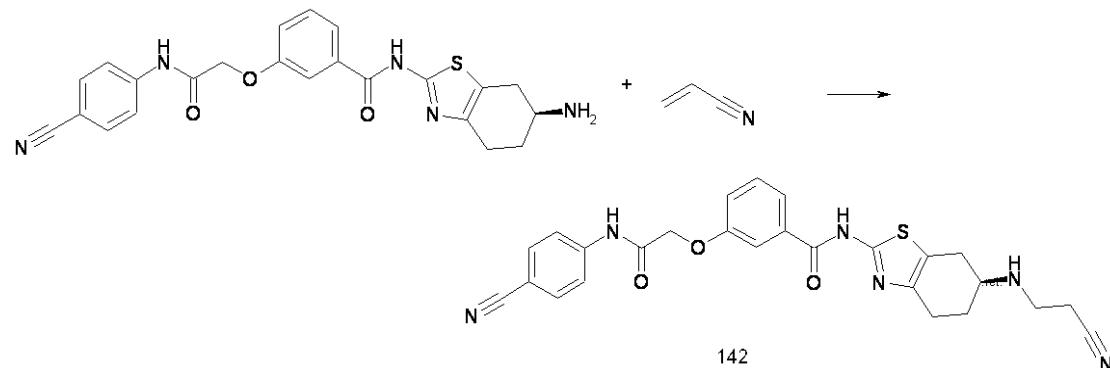
DMF (2 mL) 中の3-[(R)-2-カルボキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-エチル]-安息香酸 (100 mg, 0.268 ミリモル)、HOt (42 mg, 0.295 ミリモル)、EDC (58 mg, 0.295 ミリモル) の溶液に Et_3N (0.149 mL, 1.072 ミリモル) を添加する。これを室温で2時間攪拌し、次いでTHF 中の2Mメチルアミン溶液 (1.34 mL, 2.68 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で24時間攪拌する。その反応液を水 (1 mL) で希釈し、濃HCl (数滴) で反応停止する。EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、有機物を水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空で残渣に濃縮し、次いで P_2O_5 で乾燥させる。固体をMeOH/EtOAc中ですり碎き、無機塩を濾別する。濾液を濃縮し、真空で残渣に乾燥させる。これをEtOAc/ヘキサン中ですり碎いて3-[(R)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-2-メチルカルバモイル-エチル]-安息香酸164 mgを吸湿性固体として得る。

DMF (5 mL) 中の3-[(R)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-2-メチルカルバモイル-エチル]-安息香酸 (164 mg, 0.424 ミリモル)、HOt (127 mg, 0.89 ミリモル)、及びEDC (174 mg, 0.89 ミリモル) の溶液に Et_3N (0.295 mL, 2.12 ミリモル) を添加する。これを室温で1時間攪拌する。これに5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミン (179 mg, 1.06 ミリモル) を添加し、その溶液を室温で24時間攪拌する。その反応液を水 (2 mL) 及びTFA (0.3 mL) で希釈し、逆相分取HPLCにより精製する。生成物 (不純) を含む画分を溜め、真空で40 °C で濃縮し、更にシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、100% 塩化メチレン ~ 25% MeOH/ 塩化メチレンで溶離する。生成物を含む画分を溜め、濃縮し、 Et_2O /ヘキサン中ですり碎いて標題化合物1 mgを固体として得る。MS, 電子噴霧 538.5 ($\text{M}+\text{H}$), rt 1.03分

実施例 24: N-[(S)-6-(2-シアノ-エチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンズアミド (化合物 142) の合成

【0127】

【化57】



【0128】

N-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩の遊離塩基を、濃 Na_2C ₃O₃水溶液を50 mg に添加し、MeOH-EtOAc混合物で4回抽出し、 H_2O で洗浄し、真空で濃縮し、乾燥させて固体45 mgを得ることにより調製する。EtOH 1 mL 中のその遊離塩基 (22.8 mg, 0.051 ミリモル) 及びアクリロニトリル (34 μL , 0.51 ミリモル) の懸濁液を75 °C で一夜加熱する。EtOHを真空で除去し、5% MeOH/ 塩化メチレン中で分取プレートで精製し、3つのバンドの下部を25% MeOH/ 塩化メチレンで溶離し、真空で濃縮して不純な生成

10

20

30

40

50

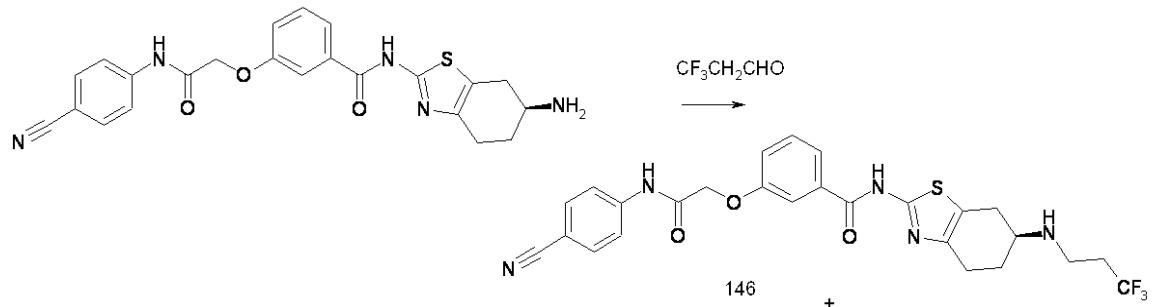
物4.9 mgを得る。5% MeOH/ 塩化メチレン中で0.5 mm 分取プレートで2回再度展開し、2つのバンドの下部を濃縮して標題化合物2.7 mgを得る。MS, 電子噴霧 501.67 (M+H), rt 1.39分

実施例 25: N-((S)-6-[ビス-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンズアミド (化合物 144) 及び3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-N-[(S)-6-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-ベンズアミド (化合物 146) の合成

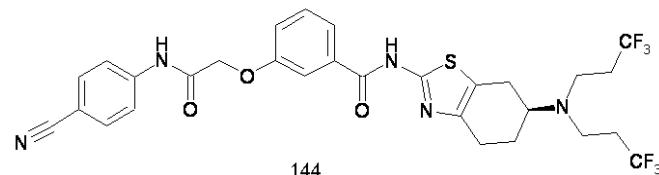
【0129】

【化58】

10



20



【0130】

30% MeOH/CH₂Cl₂ 1 mL 中のN-((S)-6-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[(4-シアノ-フェニルカルバモイル)-メトキシ]-ベンズアミド (21.2 mg, 0.047 ミリモル)、3,3,3-トリフルオロプロピオニアルデヒド (53 mg, 0.470 ミリモル) 及びHOAc 20 μL の溶液を0.5 時間攪拌し、次いでシアノホウ水素化ナトリウム (5 mg, 0.235 ミリモル) を更に1.5 時間にわたって攪拌しながら添加する。溶媒を真空で除去し、Na₂CO₃水溶液を添加し、その溶液をEtOAc で4回抽出し、H₂O で2回洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮する。残渣を分取プレートで精製し、5% MeOH/ 塩化メチレンで溶離し、2つのバンドを単離する。真空で濃縮する。上部バンドが化合物 144 8.6 mgを与える。MS, 電子噴霧 640.71 (M+H), rt 2.04分 下部バンドが化合物 146 8.8 mg (33%) を与える。MS, 電子噴霧 544.69 (M+H), rt 1.55分

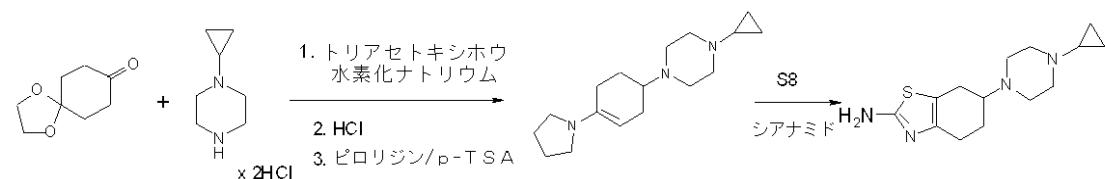
実施例 26: 6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミンの合成

【0131】

【化59】

30

40



【0132】

AcOH (300 mg, 5.00 ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1590 mg, 7.50 ミリモル) をアセトニトリル(40 mL) 中の1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オン (781 mg, 5.00 ミリモル) 及び1-シクロプロピル-ピペラジンニ塩酸塩 (1095 mg, 5.50

50

ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を室温で一夜攪拌する。この混合物のpHを3M NaOH で塩基性にし、EtOAc で抽出する。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて油 (1233 mg)を得る。

この油生成物を室温で6時間にわたって攪拌しながらHCl 水溶液 (6 M, 20 mL) で処理する。この混合物のpHを3M NaOHで塩基性に調節し、塩化メチレンで抽出する。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて油 (990 mg)を得る。

上記油及びピロリジン (348 mg, 4.9 ミリモル) をシクロヘキサン (30 mL) に溶解し、続いてp-TSA 一水和物 (85 mg, 0.45ミリモル) を添加する。その反応混合物を6時間にわたってディーン・スタークトラップで還流する。シクロヘキサンを回収し、残っているオレンジ色の残渣を5分間にわたって室温で攪拌しながらエーテル (2 x 50 mL) と混合する。全ての有機層を合わせ、濃縮して粗1-シクロプロピル-4-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキサ-3-エンイル)-ピペラジン中間体を無色の油 (1156 mg) として得る。

【0133】

硫黄 (134 mg, 0.52 ミリモル) 、及びMeOH (10 mL) 中のシアナミド (176 mg, 4.2 ミリモル) をMeOH (20 mL) 中の1-シクロプロピル-4-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキサ-3-エンイル)-ピペラジンの溶液に添加する。その混合物を40 °C で6時間攪拌する。その混合物を濃縮し、残渣をバイオテージ (MeOH/DCM: 0-10%) 中で精製して標題化合物を褐色の油 (542 mg, 46%) として得る。MS, 電子噴霧 279.65 (M+H), rt 0.19分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例26における操作に従って調製する。6-(2-メトキシ-エチル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン MS, 電子噴霧 242.52 (M+H), rt 0.16 分

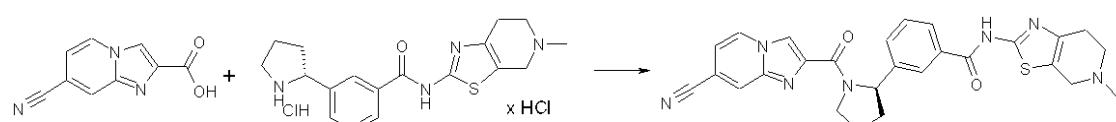
6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イルアミン

MS, 電子噴霧 253.58 (M+H), rt 0.17分

実施例 27: 3-[(R)-1-(7-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボニル)-ピロリジン-2-イル]-N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-ベンズアミド (化合物 148) の合成

【0134】

【化60】



148

【0135】

7-シアノ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (40 mg, 0.214 ミリモル) 及びTBTU (82 mg, 0.256ミリモル) をDMF (4 mL) 中で混合し、室温で30分間攪拌する。N-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-(R)-ピロリジン-2-イル-ベンズアミド二塩酸塩 (89 mg, 0.214 ミリモル) 及びトリエチルアミン (108 mg, 1.07 ミリモル) を添加する。その混合物を一夜攪拌する。その反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC系 (5%-80% CH₃CN/H₂O) により精製して標題化合物63 mg (57%)を得る。MS, 電子噴霧 512.21 (M+H), rt 0.53分

適当な出発物質を使用して、下記の化合物を実施例27における操作に従って調製する。

化合物 150: MS, 電子噴霧 512.20 (M+H), rt 0.52 分

化合物 152: MS, 電子噴霧 557.69 (M+H), rt 1.44 分

化合物 154: MS, 電子噴霧 531.75 (M+H), rt 1.35 分

化合物 156: MS, 電子噴霧 520.68 (M+H), rt 1.44 分

【0136】

生物学的活性の評価

分子アッセイ

10

20

30

40

50

本発明の化合物を下記の二つの分子アッセイの一方又は両方で評価し得る。

1. ルシフェリン-ルシフェラーゼアッセイ

Cambrex PKLight ATP検出試薬、ルシフェリン-ルシフェラーゼを使用して残留ATPを定量する均一アッセイ技術を利用してROCKII (1-543) キナーゼの活性を測定した。そのアッセイを384ウェル低容積、白色、非結合表面ミクロタイタ・プレート(コーニング)中で行なった。そのアッセイ緩衝液は25 mM HEPES, pH 7.5、10 mM MgCl₂、50 mM KCl、0.2 % BSA、0.01% CHAPS、100 μM Na₃VO₄ 及び0.5 mM DTTであった。500 μg/mLでニートDMSOに溶解された、試験化合物を、アッセイ緩衝液の1 %DMSO中 3 μg/mlの最終の開始濃度について用量応答のために連続的に希釈した。ROCKII (1-543) (62,408Da) をアッセイ緩衝液中で15 μLの全容積で7.5 nM の最終濃度に希釈した。陽性対照は試験化合物を含まない反応混合物であり、陰性対照(ブランク)はキナーゼを含まない反応混合物であった。キナーゼとともに試験化合物のプレ-インキュベーションの15分後に、アッセイ緩衝液中のATPとペプチド基質(AKRRRLSSLRA)の混合物を夫々750 nM ATP 及び500 nM ペプチドの最終濃度について夫々のウェルに添加した。28 °Cの温度におけるキナーゼ反応の90分のインキュベーション後に、PKLight ATP 検出試薬(前もって室温に温めた)10 μLを夫々のウェルに添加した。そのアッセイプレートを更に15分間にわたって室温でインキュベートし、次いでルミネセンスモードでAnalystで読み取った。試験化合物の夫々についての用量-応答実験を4回反復で行なった。試験化合物のIC₅₀ 値は用量-応答曲線からの陽性対照の50%応答に相当する。

【0137】

2. IMAPアッセイ

このアッセイを、Molecular Devices (Sunnyvale, CA) からのFAM S6基質ペプチド(カタログ#R7184) 及びIMAP FPスクリーニングExpressキット検出試薬をIMAPキナーゼ反応緩衝液(Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.05% NaN₃, 0.1% 無リン酸塩BSA) (1 mM DTTを含む) 中で使用して行なう。0.3 mg/mLでニートDMSOに溶解された試験化合物を濃度応答のために100% DMSO 中で1対3に連続希釈する。更にDMSO連続希釈液をキナーゼ反応緩衝液中で33.33倍に希釈し、この緩衝液希釈液10 μLを1% DMSO 中の3 μg/mLの最終トップ濃度についてコーニング黒色96ウェルハーフエリアNBSプレートに移す。キナーゼ反応緩衝液中で希釈された3 nM ROCKII (1-543) のアリコート10 μLを1 nMキナーゼの最終濃度について夫々のアッセイウェルに添加する。キナーゼ反応緩衝液中で希釈された600 nM FAM S6 ペプチドと300 μM ATPの混合物10 μLを200 nMペプチド及び100 μM ATPの最終濃度について夫々のウェルに添加する。このキナーゼ反応混合物を室温で60分間インキュベートする。陽性対照は試験化合物を含まない反応混合物であり、陰性対照(ブランク)はキナーゼを含まない反応混合物である。そのキナーゼ反応を1X結合緩衝液A中で400倍に希釈されたIMAPプログレッシブ結合試薬(カタログ# R7284) 60 μLの添加により停止する。室温での30分のインキュベート後に、プレートをAnalystプレートリーダーでEx 485 nm、Em 530 nm、及びFL 505ダイクロイックミラーを使用して蛍光偏光について読み取る。下記の式を使用して、mPシグナルを対照の% (POC) 値に変換する。

$$POC = 100 * (\text{シグナル-BCTRL}) \div (\text{PCTRL-BCTRL})$$

この場合、シグナルは試験ウェルシグナルであり、BCTRLはプレートのバックグラウンド(陰性対照)ウェルシグナルの平均であり、かつPCTRLはプレートの陽性対照ウェルシグナルの平均である。濃度応答性化合物について、試験化合物濃度の関数としてのPOCを下記の形態の4パラメータロジスティック式にフィットする。

$$Y = A + (B-A) / [1 + (x/C)^D]$$

この場合、A、B、C、及びDはフィットされたパラメーター(パラメーターBはゼロPOCに固定される)であり、かつx及びyは夫々独立変数及び従属変数である。IC₅₀を変曲点パラメーター、Cとして測定する。

本発明の代表的な化合物を上記アッセイの一方又は両方で活性について試験した。好ましい化合物は1,000nM未満のIC₅₀を有し、更に好ましい化合物はこれらのアッセイで100 nM未満のIC₅₀を有していた。例として、下記のデータを下記の名称の化合物について得た

10

20

30

40

50

。

【0138】

【表5】

化合物番号 (表1)	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)	化合物番号 (表1)	アッセイ1 IC ₅₀ (nM)	アッセイ2 IC ₅₀ (nM)
1	23.4		82		1.7
2	2.8		83	37.8	
4	22.4		84	20.8	
5	19.1		85	22.4	
8	38.1		86	44.9	
9	1.7	2.2	88		3.8
10	5.7		89	3.9	13.0
11	3.7	11	90		2.1
12	23.1		92		1.3
13	3.4	8.5	93	9.0	29
14	3.8		94		2
15	21.2		96		0.8
16	5.8	23	97	3.1	5.8
18	6.0	19	98	6.2	11
19	35		100		2
20	1.7	0.39	101	3.1	6.8
21	95.5		102	2.6	3.6
22	2.6	1.0	104		1.7
23		0.8	105	12.5	
24	12.5		106		1.9
26	1.7	5.8	108	2.3	3.6
28	6.0	44	109	9.5	
29	1.6	0.8	110	2.9	2.9
30	33.4		111	39.3	
31	1.0	0.3	112	3.6	6.8
32	30.7		114	5.8	7.9
33	1.2	0.5	115	77.5	
34	45.1		116	7.8	9.7
35	0.9	0.4	117	18.7	
36	38.0		118	2.5	6.9
37		0.3	120	3.2	7.9
38	15.3		122	3.5	8.3
39		0.6	124	2.3	6.7
40	2.1	4.0	126	2.7	7
42	6.9	44.5	128	3.6	29

10

20

30

40

44	1. 4	0. 7	130	2. 5	6. 3
46	94. 6		132	2. 6	17
47	17. 8		134	2. 7	30
48	2. 8	10	136	2. 6	6. 9
50	2. 2	8. 7	138		4. 2
52	91. 4		140	2. 5	4. 9
53	11. 5		141	8. 9	
54	4. 0	13	142	5. 2	27
55	8. 8		143	14. 0	
56	80. 4		145	10. 5	
57	20. 9		146	5. 1	32
58	6. 1	16	147	18. 9	
59	22. 4		148	2. 9	12
60		4. 1	149	57. 5	
61	74. 4		150	25. 5	
64			152	6. 1	24
66	14. 5		153	9. 5	
70	2. 6	11. 2	154	6. 5	33
74	2. 5	7. 4	155	9. 7	
77	5. 4		156	7. 2	31
78	1. 9	2. 1	157	45. 7	
81	5. 5				

【0139】

治療上の使用方法

本発明に従って、式(I)の化合物の新規使用方法が提供される。本明細書に開示された化合物はRhoキナーゼを有効に抑制する。Rhoキナーゼの抑制はRhoキナーゼ活性化と関連する種々の心血管疾患又は症状を予防し、治療するのに魅力的な手段である。こうして、これらの化合物は下記の症状及び疾患を含む、背景技術の節に記載された疾患及び症状の治療に有益である：高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、卒中、心筋梗塞、心不全、冠状動脈疾患、末梢動脈疾患、冠状動脈血管痙攣、脳血管痙攣、虚血／再灌流障害、肺高血圧、アンギーナ、勃起不全、腎臓疾患及び臓器不全。背景技術の節に開示されたように、本発明の化合物はまた平滑筋反応性亢進又はその他の病態生理学的条件下の活性化Rhoキナーゼと関連する疾患又は症状を治療するのに有益であろう。これらの疾患として、喘息、緑内障、癌、アルツハイマー病、多発性硬化症、脊髄損傷、神経痛、慢性関節リウマチ、乾癬及び炎症性腸疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

これらの障害は男性で良く特性決定されていたが、またその他の哺乳類で同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物により治療し得る。

【0140】

治療上の使用のために、本発明の化合物はあらゆる通常の様式であらゆる通常の医薬投薬形態の医薬組成物により投与し得る。通常の投薬形態は典型的には選ばれた特別な投薬形態に適した医薬上許される担体を含む。投与の経路として、静脈内、筋肉内、皮下、滑液包内、注入、舌下、経皮、経口、局所又は吸入が挙げられるが、これらに限定されない。投与の好みの様式は経口及び静脈内である。

本発明の化合物は単独で投与されてもよく、又はインヒビターの安定性を高め、或る実施態様においてそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、増大された溶解もしくは分散を与え、抑制活性を増大し、補助治療を与える等のアジュvant(その他の活性成分を含む)と組み合わせて投与されてもよい。一実施態様において、例えば、本発明の多種の化

10

20

30

40

50

物が投与し得る。有利には、このような組み合わせ治療薬は低用量の通常の治療薬を利用し、こうしてこれらの薬剤が単一治療薬として使用される場合にこうむる可能な毒性及び不利な副作用を回避する。本発明の化合物は単一医薬組成物へと通常の治療薬又はその他のアジュバントと物理的に合わされてもよい。有利には、これらの化合物はその後に単一投薬形態で一緒に投与されてもよい。或る実施態様において、化合物のこのような組み合わせを含む医薬組成物は少なくとも約5%、更に好ましくは少なくとも約20% (w/w) の式(I)の化合物又はその組み合わせを含む。本発明の化合物の最適% (w/w) は変化してもよく、当業者の範囲内にある。また、本発明の化合物及び通常の治療薬又はその他のアジュバントは別々に(連続的又は平行に)投与されてもよい。別々の投薬が投薬養生法で一層大きい融通性を可能にする。

10

【0141】

上記したように、本発明の化合物の投薬形態は当業者に知られており、かつ投薬形態に適した医薬上許される担体及びアジュバントを含んでもよい。これらの担体及びアジュバントとして、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩又は電解質及びセルロースをベースとする物質が挙げられる。好ましい投薬形態として、錠剤、カプセル、カプレット、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、ロゼンジ、シロップ、再生可能な粉末、顆粒、座薬及び経皮パッチが挙げられる。このような投薬形態の調製方法が知られている(例えば、H.C. Ansel 及びN.G. Popovish著、"医薬投薬形態及び薬物送出系"、第5編、Lea and Febiger (1990)を参照のこと)。本発明の化合物についての投薬レベル及び要件は特別な患者に適した利用できる方法及び技術から当業者により選ばれてもよい。或る実施態様において、投薬レベルは70kgの患者について約1-1000 mg/投薬の範囲である。1日当たり1回の投薬が充分であり得るが、1日当たり5回までの投薬が施されてもよい。経口用量について、2000 mg/日までが必要とされるかもしれない。当業者が認めるように、一層低いか、又は高い用量が特別な因子に応じて必要とされるかもしれない。例えば、特別な投薬及び治療養生法は患者の全般の健康プロフィール、患者の障害の重度及び経過又はそれらの気質、並びに治療医師の判断の如き因子に依存するであろう。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
C 0 7 D	217/04 (2006.01)	C 0 7 D	217/04	
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
		A 6 1 P	19/02	
		A 6 1 P	17/06	
		A 6 1 P	1/00	

(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 100156982

弁理士 秋澤 慶

(72)発明者 ジン ジョン ディヴィッド

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 マーシャル ダニエル リチャード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 シブレー ロバート

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ

カルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ソーセック ロナルド ジョン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ヤング エリック リチャード ラウシュ
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジャン ユンロン
アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2010-514842 (JP, A)
国際公開第2009/027392 (WO, A1)
米国特許出願公開第2007/0173530 (US, A1)
特表2006-504761 (JP, A)
特開平01-139557 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
A 61 K
C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)