

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5340918号  
(P5340918)

(45) 発行日 平成25年11月13日 (2013.11.13)

(24) 登録日 平成25年8月16日 (2013.8.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/73 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

C O 7 D 213/73 C S P

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/06

請求項の数 23 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-508455 (P2009-508455)  
 (86) (22) 出願日 平成19年5月1日 (2007.5.1)  
 (65) 公表番号 特表2009-535385 (P2009-535385A)  
 (43) 公表日 平成21年10月1日 (2009.10.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/001596  
 (87) 国際公開番号 W02007/129040  
 (87) 国際公開日 平成19年11月15日 (2007.11.15)  
 審査請求日 平成22年4月27日 (2010.4.27)  
 (31) 優先権主張番号 0608855.3  
 (32) 優先日 平成18年5月4日 (2006.5.4)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 0613914.1  
 (32) 優先日 平成18年7月13日 (2006.7.13)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 507288718  
 クロマ セラピューティクス リミテッド  
 CHROMA THERAPEUTICS  
 LTD  
 イギリス、オックスフォードシャー オー  
 エックス14 4アールワイ、アビンドン  
 、ミルトン パーク 93  
 93 Milton Park, Abin  
 gdon, Oxfordshire OX  
 14 4RY, UNITED KINGD  
 OM  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

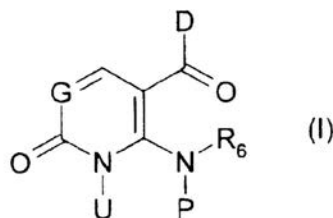
(54) 【発明の名称】 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

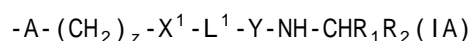
【化 1】



10

(式中 :

Gは-CH=であり ;

Dは、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシから独立して選択される1~4  
の置換基で置換されていてもよいフェニルであり ;R<sub>6</sub>は、水素、又は置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルであり ;Pは水素を表し、かつUは式(IA)の基を表すか ; 又はUは水素を表し、かつPは式(IA)の基を  
表す ;

20

(式中、

Aは、1～4のハロゲンで置換されていてもよいフェニレン又はシクロヘキサンジイルであり；

zは0又は1であり；

Yは、結合手又は-C(=O)-であり；

L<sup>1</sup>は、

(i) 結合手；

(ii) -(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>- (式中、m及びnは0であり、pは1であり、Alk<sup>2</sup>は直鎖状若しくは分岐鎖状の二価のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、又は-O-が末端をなしている直鎖状若しくは分岐鎖状の二価のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンである)；又は

(iii) -(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>- (式中、m及びpはともに0であり、nは1であり、Qは式-X<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-又は-Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>- (式中、X<sup>2</sup>は-O-であり、Q<sup>1</sup>は二価のシクロヘキサンジイル基である)である)であり；

X<sup>1</sup>は結合手であり；

R<sub>1</sub>は、カルボン酸基 (-COOH)、又は式-(C=O)OR<sub>14</sub> (式中、R<sub>14</sub>は、R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>C- (式中：

(i) R<sub>8</sub>は、水素、又は置換されていてもよい(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-[(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>b</sub>- (式中、bは0又は1である)であり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、独立して水素、又は(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-であるか；

(ii) R<sub>8</sub>はR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N-(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル- (式中、R<sub>12</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり、R<sub>13</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであるか；又はR<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は、それらが結合している窒素と一緒にモルホリニルを形成する)であり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、独立して、水素又は(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル-であるか；或いは

(iii) R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロペンチル又はシクロヘキシルを形成し、R<sub>10</sub>は水素である)

である)のエステル基であり；

R<sub>2</sub>は、フェニル、ベンジル、シクロヘキシル若しくはt-ブトキシメチル、又は(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルである))

の化合物。

#### 【請求項2】

Dが、クロロ、フルオロ、メチル及びメトキシから独立して選択される1～4の置換基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

R<sub>6</sub>が、水素である請求項1又は2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Pが水素であり、Uが請求項1で定義される式(IA)の基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項5】

Aが、クロロおよびフルオロから選択される1～4の置換基で置換されていてもよい1,4フェニレンである請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項6】

式(IIA)、(IIB)及び(IIC)：

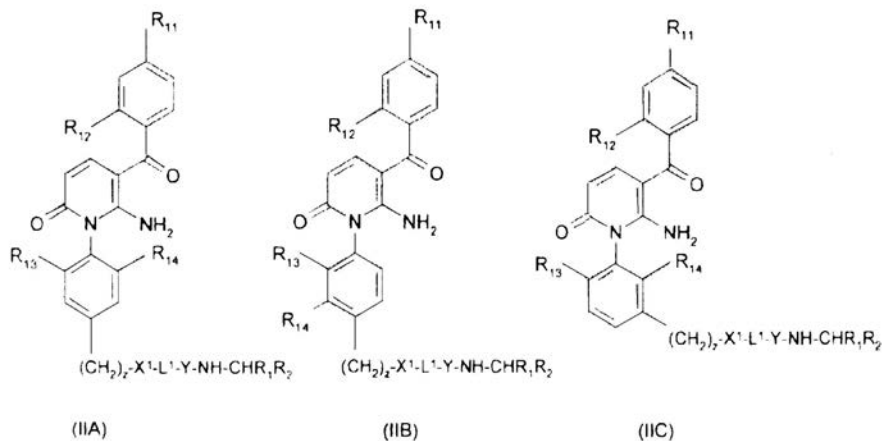
10

20

30

40

## 【化 3】



10

(式中、 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = H$ 、 $R_{13} = H$ 及び $R_{14} = H$ ；又は  
 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = H$ 及び $R_{14} = H$ ；又は  
 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = H$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = F$ ；又は  
 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = F$ ；又は  
 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = H$ であり、  
 $z$ 、 $X^1$ 、 $L^1$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 及び $R_2$ は、請求項1で定義されたとおりである)  
 を有する請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項 7】

式(IIA)を有し、 $R_{11}$ がFであり、 $R_{12}$ がFであり、 $R_{13}$ がFであり、 $R_{14}$ がFである請求項6に記載の化合物。

## 【請求項 8】

基- $Y-L^1-X^1-[CH_2]_z$ -が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 又は $-C(=O)-CH_2O-$ である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R_{14}$ が、メチル、エチル、 $n$ -若しくはイソ-プロピル、 $n$ -、 $sec$ -若しくは $tert$ -ブチル、又はシクロヘキシルである請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項 10】

$R_2$ が、フェニル、ベンジル、イソ-ブチル、シクロヘキシル又は $t$ -ブトキシメチルである請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R_2$ が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R_1$ が、式 $-(C=O)OR_{14}$  (式中、 $R_{14}$ はシクロペンチルである)のエステル基であり、 $R_2$ が、フェニル、ベンジル、イソ-ブチル、シクロヘキシル又は $t$ -ブトキシメチルである請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

40

## 【請求項 13】

シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル アセテート；  
 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタノエート；  
 ；  
 シクロペンチル (2R)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル)アセテート；  
 2-モルホリン-4-イルエチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-L-ロイシネート；

50

2-(ジメチルアミノ)エチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ  
 ピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリ  
 ジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1  
 (2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル N-[3-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリ  
 ジン-1(2H)-イル]フェニル)プロピル]-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル (2S)-4-アミノ-2-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-  
 オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ]ブタノエート  
 ；  
 シクロペンチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)  
 -イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソ  
 ピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート；  
 tert-ブチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピ  
 リジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート；  
 シクロペンチル (2S)-[[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソ  
 ピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]アミノ](フェニル)エタノエート；  
 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジ  
 ン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート；又は  
 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジ  
 ン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート  
 からなる群より選択される化合物。

10

【請求項 14】

医薬的に許容される塩の形である請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を、医薬的に許容される担体とともに含む医  
 薬組成物。

20

【請求項 16】

p38 MAPキナーゼ酵素の活性の阻害に応答する疾患の治療のための医薬の製造における  
 請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 17】

前記疾患が、自己免疫又は炎症性疾患である請求項16に記載の使用。

【請求項 18】

前記疾患が、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘  
 息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主疾患、又は全身性エリテマ  
 トーデスである請求項16に記載の使用。

【請求項 19】

前記疾患が、リウマチ性関節炎である請求項16に記載の使用。

40

【請求項 20】

p38 MAPキナーゼ酵素の活性の阻害に応答する疾患の治療のための請求項1～14のいづれ  
 か1項に記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 21】

前記疾患が、自己免疫又は炎症性疾患である請求項20に記載の薬剤。

【請求項 22】

前記疾患が、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘  
 息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主疾患、又は全身性エリテマ  
 トーデスである請求項20に記載の薬剤。

【請求項 23】

50

前記疾患が、リウマチ性関節炎である請求項20に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連のアミノ酸及びアミノ酸エステル化合物、それらを含む組成物、それらの製造方法、並びにリウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主疾患、全身性エリテマトーデスなどを含む自己免疫及び炎症性疾患の治療のための、p38 MAPキナーゼ阻害剤としての医薬品におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

10

【0002】

TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及びIL-8のようなサイトカインの産生レベルの上昇を導く、単球、マクロファージ及び好中球を含む白血球の不適切な活性化は、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息及び乾癬を含むいくつかの炎症性疾患の病因の特徴である。炎症性細胞によるサイトカインの産生は、種々の外部刺激に対する応答の結果であり、いくつかの細胞内シグナル伝達機構の活性化を導く。これらのうち顕著なものは、細胞成長、分化及びストレス応答を調節する高度に保存されたシグナル伝達キナーゼからなるマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)スーパーファミリーである。哺乳動物細胞は、MAPKの少なくとも3つのファミリーを含む：p42/44細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK) MAPK、c-Jun NH2-末端キナーゼ(JNKs)、及びp38 MAPK(p38a/Mpk2/RK/SAPK2a/CSBP1/2ともよばれる)。p38 MAPKは、リポ多糖(LPS)による単球の刺激の後にチロシンリン酸化されるキナーゼとして同定された後に、最初にクローニングされた[Hanら, Science 1994, 265, 808]。哺乳動物p38のさらなるホモログは、記載されており、p38 [Jiangら, J.Biol.Chem, 1996, 271, 17920]、p38 [Liら, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996, 228, 334]、及びp38 [Jiangら, J.Biol.Chem. 1997, 272, 30122]を含む。p38 及びp38 $\beta$ は遍在して発現されるが、p38 $\alpha$ は骨格筋に主に限定され、p38 $\beta$ は肺及び腎臓において主に発現される。

20

【0003】

宿主の防御細胞によるサイトカインの放出、並びにサイトカイン及び他の炎症誘発性ストレスに対する白血球の応答は、種々の程度でp38 MAPKにより調節される程度を変動させる[Cuendaら, FEBS Lett, 1995, 364, 229~233]。他の細胞タイプにおいて、p38 MAPKは、TNF- $\alpha$ により刺激された気管支上皮細胞によるIL-8の産生、及びLPS-刺激内皮細胞における細胞接着分子ICAM-1のアップレギュレーションのようなストレス応答を制御する。二重特異性キナーゼMKK3及びMKK6によるTG $\gamma$ モチーフの二重リン酸化による活性化により、p38 MAPKは、転写因子及びその他のキナーゼのリン酸化によりその効果を発揮する。MAPキナーゼ-活性化タンパク質キナーゼ-2(MAPKAPK-2)は、p38リン酸化についての標的であると同定されている。MAPKAP-K2欠損マウス[Kotlyarovら, Nat. Cell Biol. 1999, 1, 94~97]では、LPS/ガラクトサミン媒介内毒素性ショックに反応してTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10及びIFN- $\gamma$ の放出レベルが低下した。これらのサイトカイン、及びCOX-2のレベルの調節は、mRNAレベルで行われる。TNF- $\alpha$ レベルは、TNF- $\alpha$  mRNAの3'-UTRのAUリッチエレメントを介して、転写制御により調節され、MAPKAP-K2シグナル伝達がTNF- $\alpha$  mRNA翻訳を増加させる。MAPKAP-K2シグナル伝達は、COX-2、IL-6及びマクロファージ炎症性タンパク質についてのmRNAの安定性の増加を導く。MAPKAP K2は、p38 MAPKの細胞内位置を決定するとともに、p38 MAPKシグナル伝達を変換し、そのカルボキシ末端に核局在化シグナルと、その自己抑制ドメインの一部として核外輸送シグナルとを保持する[Engelら, EMBO J. 1998, 17, 3363~3371]。ストレスが負荷された細胞では、MAPKAP-K2及びp38 MAPKが核から細胞質に移動し、この移動は、p38 MAPKが触媒活性である場合にのみ起こる。この事象は、p38 MAPKによるリン酸化の結果としてのMAPKAP-K2核外輸送シグナルの曝露により駆動されると考えられている[Mengら, J. Biol. Chem. 2002, 277, 37401~37405]。さらに、p38 MAPKは、ATF1/2(活性化転写因子(activating transcription factors) 1/2)、C

30

40

50

HOP-10/GADD-153 (成長停止及びDNA損傷誘導性遺伝子(growth arrest and DNA damage inducible gene) 153)、SAP-1 (血清応答因子アクセサリタンパク質(serum response factor accessory protein)-1)、及びMEF2C (筋細胞エンハンサー因子(myocyte enhancer factor)-2)を含む炎症を媒介すると考えられるいくつかの転写因子のリン酸化を直接又は間接的に導く[Fosterら, Drug News Perspect. 2000, 13, 488~497]。

【0004】

小分子によるp38 MAPK活性の阻害が、リウマチ性関節炎、COPD、喘息及び脳虚血を含む、不適切なサイトカイン産生により媒介されるいくつかの疾患の状態の治療に有用であることが、いくつかの場合において示されている。この様相は、いくつかの総説の主題である[Salituroら, Current Medicinal Chemistry, 1999, 6, 807~823及びKumarら, Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2, 717~726]。

10

【0005】

p38 MAPKの阻害剤は、ラットにおけるコラーゲン誘導関節炎[Reveszら, Biorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10, 1261~1364]、及びラットにおけるアジュバント誘導関節炎[Wadsworthら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 291, 1685~1691]のようなリウマチ性関節炎の動物モデルにおいて、効果があることが示されている。肺炎誘導肺損傷のマウスモデルにおいて、p38 MAPK阻害剤による前処理が、気道及び肺浮腫におけるTNF- $\alpha$ 放出を減少させた[Denhamら, Crit. Care Med., 2000, 29, 628及びYangら, Surgery, 1999, 126, 216]。オボアルブミン(OVA)感作マウスにおけるOVA攻撃の前のp38 MAPKの阻害は、炎症のアレルギー性気道モデルにおける気道でのサイトカイン及び炎症性細胞の蓄積を低下させた[Underwoodら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000, 293, 281]。p38 MAPキナーゼの活性の増加は、炎症性腸疾患に罹患している患者において観察されている[Waetzigら, J. Immunol., 2002, 168, 5432~5351]。p38 MAPK阻害剤は、心臓肥大のラットモデル[Behrら, Circulation, 2001, 104, 1292~1298]、及び局所脳虚血[Baroneら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001, 296, 312~321]において効果があることが示されている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

我々は、p38 MAPK (p38  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、及び $\delta$ )、並びにそのアイソフォーム及びスプライスバリエント、特にp38  $\alpha$ 、p38  $\beta$ 、及びp38  $\gamma$ の強力で選択的な阻害剤である化合物の群を、今回、見出した。これらの化合物は、医薬品、例えば本明細書に記載される免疫及び炎症性障害の治療及び予防において有用である。上記の化合物は、アミノ酸モチーフ又は細胞内カルボキシルエステラーゼにより加水分解され得るアミノ酸エステルモチーフが分子内に存在することを特徴とする。親油性アミノ酸エステルモチーフを有する本発明の化合物は、細胞膜を通過し、細胞内カルボキシルエステラーゼにより酸に加水分解される。極性加水分解産物は、細胞膜を容易に通過しないので、細胞内に蓄積する。よって、この化合物のp38 MAPキナーゼ活性は、細胞内で持続し、増強される。本発明の化合物は、国際特許出願WO03076405の開示に含まれるp38 MAPキナーゼ阻害剤に関連するが、本発明の化合物は、上記のアミノ酸エステルモチーフを有する点で、これらとは異なる。

30

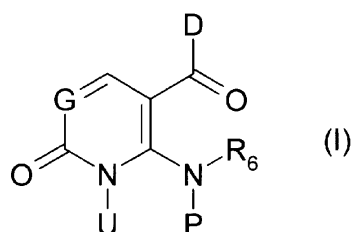
【課題を解決するための手段】

40

【0007】

本発明によると、式(I)：

【化1】



50

(式中：

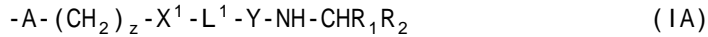
Gは、-N=又は-CH=であり；

Dは、任意に置換されていてもよい二価の単環若しくは二環式で5～13員環のアリール又はヘテロアリール基であり；

R<sub>6</sub>は、水素、又は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり；

Pは水素を表し、かつUは式(IA)の基を表すか；又はUは水素を表し、かつPは式(IA)の基を表す；

【0008】



(式中、

Aは、任意に置換されていてもよい二価の単環若しくは二環式で5～13員環の炭素環式又は複素環式の基であり；

zは0又は1であり；

Yは、結合手、-C(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)NR<sub>3</sub>-、-C(=S)-NR<sub>3</sub>-、-C(=NH)NR<sub>3</sub>-、又は-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>- (式中、R<sub>3</sub>は、水素又は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである)であり；

L<sup>1</sup>は、式-(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-の二価の基

(式中、m、n及びpは、独立して0又は1であり、

Qは、(i) 任意に置換されていてもよい二価の単環若しくは二環式で5～13員環の炭素環式又は複素環式の基であるか、又は(ii) m及びpがともに0である場合は、式-X<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-又は-Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>- (式中、X<sup>2</sup>は、-O-、S-又はNR<sup>A</sup>- (式中、R<sup>A</sup>は、水素又は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである)であり、Q<sup>1</sup>は、任意に置換されていてもよい二価の単環若しくは二環式で5～13員環の炭素環式又は複素環式の基である)の二価の基であり；

Alk<sup>1</sup>及びAlk<sup>2</sup>は、独立して、任意に置換されていてもよい二価のC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基、又は任意に置換されていてもよい直鎖状又は分岐鎖状のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレン若しくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレン基を表し、これらの基は、エーテル(-O-)、チオエーテル(-S-)又はアミノ(-NR<sup>A</sup>-) (式中、R<sup>A</sup>は、水素又は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである)結合を任意に含むか又は該結合が末端をなしていてもよい)

であり；

【0009】

X<sup>1</sup>は、結合手；-C(=O)；又は-S(=O)<sub>2</sub>-；-NR<sub>4</sub>C(=O)-、-C(=O)NR<sub>4</sub>-、-NR<sub>4</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>-、-NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>-、又は-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>- (式中、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、独立して、水素又は任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである)であり；

R<sub>1</sub>は、カルボン酸基 (-COOH)、又は1若しくは複数の細胞内エステラーゼ酵素によりカルボン酸基に加水分解され得るエステル基であり；

R<sub>2</sub>は、天然又は非天然のアルファアミノ酸の側鎖である))

の化合物が提供される。

【0010】

上記の式(I)は、その塩、特に医薬的に許容される塩、N-オキシド、水和物及び溶媒和物の形で製造し得る。本明細書における化合物についてのいずれの請求項、又は本明細書で用いる場合「本発明の化合物」、「本発明に係る化合物」、「式(I)の化合物」などの記載は、このような化合物の塩、N-オキシド、水和物及び溶媒和物を含む。

【0011】

上記の定義は、高分子量の分子を潜在的に含むが、医薬品化学のプラクティスの通常の原理に従って、本発明に係る化合物は、600以下の分子量を有することが好ましい。

【0012】

別の広い態様において、本発明は、上記で定義される式(I)の化合物、又はそれらのN-オキシド、塩、水和物若しくは溶媒和物の、p38 MAPキナーゼ酵素の活性を阻害するための組成物の製造における使用を提供する。

本発明に係る化合物は、インビトロ又はインビボでのp38 MAPキナーゼ酵素活性の阻害のために用い得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 3 】

本発明のある態様において、本発明の化合物は、自己免疫疾患又は炎症性疾患、特にp38 MAPキナーゼ活性が役割を演じる上記のものの治療用の組成物の製造において用い得る。

## 【 0 0 1 4 】

別の態様において、本発明は、上記のタイプの疾患に罹患している患者に、上記で定義される式(1)の化合物の有効量を投与することを含む、上記のタイプの疾患の治療方法を提供する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【 0 0 1 5 】

用語

用語「エステル」又は「エステル化されたカルボキシ基」は、基 $R^XO(C=O)-$ （式中、 $R^X$ は、アルコール $R^XOH$ に概念的に由来するエステルに特徴的な基である）を意味する。

本明細書で用いる場合、用語「 $(C_a \sim C_b)$ アルキル」（ここで、 $a$ 及び $b$ は整数である）は、 $a \sim b$ 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基のことである。よって、例えば $a$ が1であり $b$ が6である場合、この用語は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル及び $n$ -ヘキシルを含む。

## 【 0 0 1 6 】

本明細書で用いる場合、用語「二価の $(C_a \sim C_b)$ アルキレン基」（ここで、 $a$ 及び $b$ は整数である）は、 $a \sim b$ 個の炭素原子と2つの不飽和原子価(unsatisfied valences)を有する飽和炭化水素鎖のことをいう。

本明細書で用いる場合、用語「 $(C_a \sim C_b)$ アルケニル」（ここで、 $a$ 及び $b$ は整数である）は、 $a \sim b$ 個の炭素原子を有し、適用可能である場合に $E$ 又は $Z$ の立体化学の少なくとも1つの二重結合をする直鎖又は分岐鎖のアルケニル部分のことである。この用語は、例えばビニル、アリル、1-及び2-ブテニル及び2-メチル-2-プロペニルを含む。

本明細書で用いる場合、用語「二価の $(C_a \sim C_b)$ アルケニレン基」は、 $a \sim b$ 個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び2つの不飽和原子価を有する炭化水素鎖のことである。

## 【 0 0 1 7 】

本明細書で用いる場合、用語「 $C_a \sim C_b$ アルキニル」（ここで、 $a$ 及び $b$ は整数である）は、 $a \sim b$ 個の炭素原子を有し、さらに1つの三重結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基のことである。この用語は、例えばエチニル、1-プロピニル、1-及び2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルを含む。

本明細書で用いる場合、用語「二価の $(C_a \sim C_b)$ アルキニレン基」（ここで、 $a$ 及び $b$ は整数である）は、 $a \sim b$ 個の炭素原子及び少なくとも1つの三重結合を有する二価の炭化水素鎖である。

## 【 0 0 1 8 】

本明細書で用いる場合、用語「炭素環式」は、全て炭素の16個までの環原子を有する単環式、二環式又は三環式の基のことであり、アリール及びシクロアルキルを含む。

本明細書で用いる場合、用語「シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子を有する単環式の飽和炭素環式基のことであり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。

## 【 0 0 1 9 】

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「アリール」は、単環式、二環式又は三環式の炭素環式芳香族基のことであり、共有結合により直接連結された2つの単環式の炭素環式芳香族環を有する基を含む。このような基の例は、フェニル、ビフェニル及びナフチルである。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「ヘテロアリール」は、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の芳香族基のこと

10

20

30

40

50



あり、そのような単環式環を2つ有する基、又はそのような単環式環1つと1つの単環式アリール環とが共有結合により直接連結された基を含む。そのような基の例は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル及びインダゾリルである。

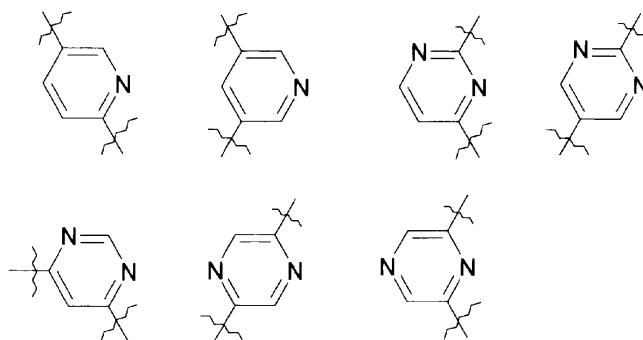
#### 【0021】

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、上記で定義される「ヘテロアリール」を含み、その非芳香族の意味は、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の非芳香族基、及びこのような1又は複数のヘテロ原子を含む単環式の非芳香族基からなり、該非芳香族基が別のそのような基又は単環式の炭素環式基に共有結合した基に関する。そのような基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミド及びスクシンイミド基である。

#### 【0022】

「二価のフェニレン、ピリジニレン、ピリミジニレン又はピラジニレン基」は、2つの不飽和原子価を有するベンゼン、ピリジン、ピリミジン又はピラジン環であり、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン及び以下のものを含む。

#### 【化2】



#### 【0023】

その用語を用いるときの関係において特に言及しない限りは、いずれの部分に適用される用語「置換」は、4つまでの適合性の置換基で置換されることを意味する。該置換基はそれぞれ独立して、例えば(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、メルカプト、メルカプト(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、フェニル、ハロ（フルオロ、ブロモ及びクロロを含む）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、-COOH、-COOR<sup>A</sup>、-COR<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONHR<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>、-CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>A</sup>、-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR<sup>A</sup>、-OC(=O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-NHCOR<sup>A</sup>、-NHCOOR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>、-NHSO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OH、-NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>、-NHCONHR<sup>B</sup>、-NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>、-NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、又は-NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>（ここで、R<sup>A</sup>及びR<sup>B</sup>は独立して(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、フェニル又は5若しくは6個の環原子を有する単環式ヘテロアリールである）であり得る。「任意の置換基」は、上記の置換基の1つであり得る。

#### 【0024】

用語「天然又は非天然のアルファアミノ酸の側鎖」は、式NH<sub>2</sub>-CH(R<sup>Y</sup>)-COOHの天然又は非天然アミノ酸中のR<sup>Y</sup>基のことをいう。

天然のアルファアミノ酸の側鎖の例は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、ヒスチジン、5-ヒドロキシリジン、4-ヒドロキシプロリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、パリン、 $\beta$ -アミノアジピン酸、 $\beta$ -アミノ-n-酪酸、3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン、ホモセリン、 $\beta$ -メチルセリン、オルニチン、ピペコリン酸(pipecolic acid)及びチロキシンのものを含む。

【0025】

その特徴的な側鎖に官能性置換基、例えばアミノ、カルボキシル、ヒドロキシ、メルカプト、 Guanidyl、Imidazolyl又はIndolyl基を含む天然のアルファ-アミノ酸は、アルギニン、リジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、トリプトファン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン及びシステインを含む。本発明の化合物において $R_2$ がこれらの側鎖の1つである場合、官能性置換基は、任意に保護され得る。

【0026】

天然のアルファ-アミノ酸の側鎖における官能性置換基の関係において用いる場合、用語「保護された(る)」は、実質的に非官能性であるこのような置換基の誘導体を意味する。例えば、カルボキシ基はエステル化でき(例えば $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルとして)、アミノ基はアミド(例えば、 $NHCOC_1 \sim C_6$ アルキルアミドとして)又はカルバメート(例えば $NHC(=O)OC_1 \sim C_6$ アルキル又は $NHC(=O)OCH_2Ph$ カルバメートとして)に変換でき、ヒドロキシ基は、エーテル(例えば $OC_1 \sim C_6$ アルキル又は $O(C_1 \sim C_6$ アルキル)フェニルエーテル)又はエステル(例えば $OC(=O)C_1 \sim C_6$ アルキルエステル)に変換でき、チオール基は、チオエーテル(例えばtert-ブチル又はベンジルチオエーテル)又はチオエステル(例えば $SC(=O)C_1 \sim C_6$ アルキルチオエステル)に変換できる。

【0027】

非天然アルファアミノ酸の側鎖の例は、本発明の化合物で用いるための適切な $R_2$ 基の説明において以下に述べるものを含む。

【0028】

本明細書で用いる場合、用語「塩」は、塩基付加塩、酸付加塩及び第4級塩を含む。酸性である本発明の化合物は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム及びカリウム；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、バリウム及びマグネシウムのような塩基と；例えばN-メチル-D-グルカミン、コリントリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルペリジン、ジベンジルアミンのような有機塩基と形成できる。塩基性であるこれらの化合物(1)は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸などの無機酸と、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸及びマンデル酸などの有機酸とともに形成できる。適切な塩の総説のために、Stahl及びWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0029】

用語「溶媒和物」は、本明細書で用いられる場合、本発明の化合物と、1又は複数の医薬的に許容される溶媒分子、例えばエタノールの化学量論量とを含む分子複合体のことである。用語「水和物」は、該溶媒が水のときに用いられる。

【0030】

不斉炭素原子の存在のために1又は複数の実際の又は潜在的なキラル中心を含む本発明の化合物は、鏡像異性体又は各キラル中心にてR若しくはSの立体化学を有するいくつかのジアステレオ異性体として存在し得る。本発明は、全てのこのような鏡像異性体及びジアステレオマー、並びにその混合物を含む。

【0031】

上記のように、本発明のエステルは、細胞内エステラーゼにより、カルボン酸に変換さ

10

20

30

40

50

れる。エステル及びカルボン酸はともに、それ自体でp38 MAPキナーゼ阻害活性を有し得る。よって、本発明の化合物は、エステルだけでなく、対応するカルボン酸加水分解生成物も含む。

#### 【0032】

本発明に係る化合物において：

基D

Dは、任意に置換されていてもよい二価の単環若しくは二環式の5～13員環のアリール又はヘテロアリール基である。現在のところ、Bは任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいピリジニルであることが好ましい。Bにおける好ましい任意の置換基は、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ及びトリフルオロメチルを含み、例えばBが2,4-ジフルオロフェニルのときである。

10

#### 【0033】

置換基 $R_6$

$R_6$ は、水素又は任意に置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルである。現在のところ、 $R_6$ が水素又はメチルであるのが好ましい。

#### 【0034】

P/U位置異性体

現在のところ、Pが水素であり、Uが上記で定義される式(IA)の基であるのが好ましい。

#### 【0035】

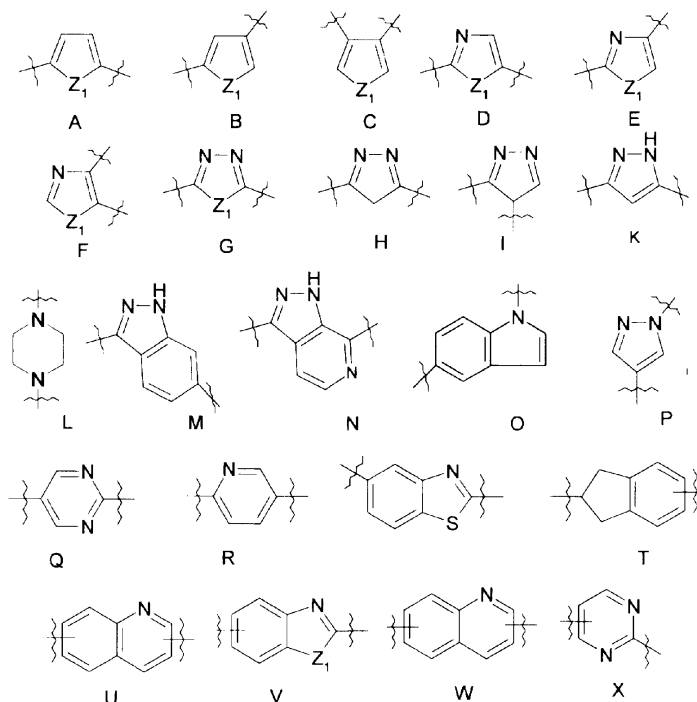
基A

20

式(IA)の基において、現在のところ、Aは任意に置換されていてもよい1,4-フェニレンであるのが好ましい。この場合、好ましい任意の置換基は、フルオロ及びクロロを含む。Aは、例えば、任意に置換されていてもよい以下のいずれかでもあり得る：

#### 【0036】

#### 【化3】



30

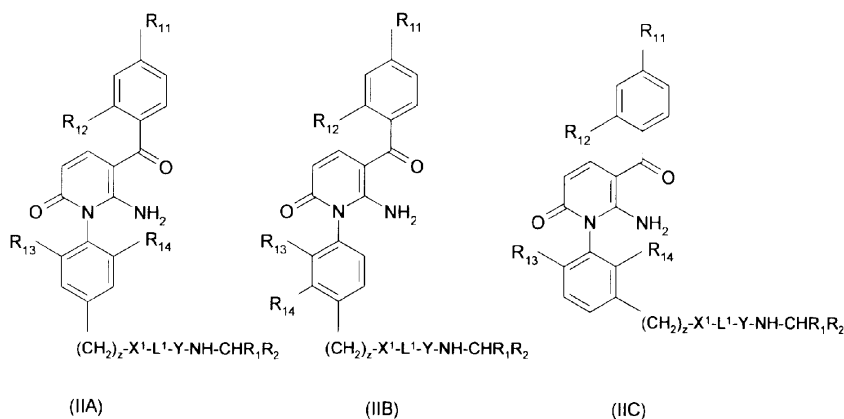
40

(式中、 $Z_1$ は、NH、S又はOである)。

#### 【0037】

本発明の化合物の特に好ましい部分群は、式(IIA)、(IIB)及び(IIC)のものからなる：

## 【化4】



10

(式中、 $R_{11} = F$ 、 $R_{12} = H$ 、 $R_{13} = H$ 及び $R_{14} = H$ ；又は

$R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = H$ 及び $R_{14} = H$ ；又は

$R_{11} = F$ 、 $R_{12} = H$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = F$ ；又は

$R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = F$ ；又は

$R_{11} = F$ 、 $R_{12} = F$ 、 $R_{13} = F$ 及び $R_{14} = H$ であり、

$z$ 、 $X^1$ 、 $L^1$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 及び $R_2$ は、式(I)に関して上記で定義し、以下にさらに説明するとおりである)。

## 【0038】

20

基- $Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$

この基(又は結合手)は、アミノ酸エステルモチーフ $R_1CH(R_2)NH-$ を、環系Aに連結する際に選択される具体的な化学的方策から生じる。この結合のための化学的方策は、明らかに、広く変動可能であり、可変部 $Y$ 、 $L^1$ 、 $X^1$ 及び $z$ の多くの組み合わせが可能である。アミノ酸エステルモチーフと環系Aとの間の連結化学を構成する可変部の厳密な組み合わせは、全体としての化合物の最初の結合形態とはしばしば無関係である。一方、連結化学は、酵素とのさらなる結合相互作用を採用する場合がある。

## 【0039】

アミノ酸エステルモチーフの利点(細胞内への侵入、細胞内でのエステラーゼ加水分解、及び活性なカルボン酸加水分解産物の細胞内での蓄積が容易)は、アミノ酸エステルモチーフと環系Aとの間の連結が、細胞内のペプチダーゼ活性(分子からのアミノ酸の切断をもたらし得る)の基質でない場合に、最もよく成就されることにも注目すべきである。もちろん、細胞内ペプチダーゼへの耐性は、化合物を、破碎細胞内容物とインキュベートし、いずれかのこのような切断を分析することにより容易に試験される。

30

## 【0040】

上記の一般的な考察を念頭において、基- $Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ を構成する可変部を順番に採用する：

$z$ は、0又は1であり得、よって、環系Aに連結するメチレン基は任意である；

マクロファージ選択性が要求されない場合の $Y$ の好ましい具体例は、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ 、及び $-(C=O)O-$ である。マクロファージ選択性が要求される場合は、 $Y$ が結合手である場合を含む、 $Y$ についてのいずれのその他の選択肢が適切である。

40

## 【0041】

基 $L^1$ において、存在する場合、 $Alk^1$ 及び $Alk^2$ 基の例は：

$-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $C$   
 $H_2CH=CHCH_2-C$ 、 $-C$ 、 $CCH_2-$ 、 $CH_2C$ 、 $-C$ 、及び $CH_2C$ 、 $CCH_2$

を含む。 $Alk^1$ 及び $Alk^2$ のさらなる例は、 $-CH_2W-$ 、 $-CH_2CH_2W-$ 、 $-CH_2CH_2WCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2WCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ 、及び $-WCH_2CH_2-$ (式中、 $W$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、又は $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$ である)を含む。 $Alk^1$ 及び $Alk^2$ のさらなる例は、二価のシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基を含む。

## 【0042】

50

$L^1$ において、 $n$ が0である場合、この基は炭化水素鎖である(任意に置換されていてもよく、おそらくエーテル、チオエーテル又はアミノ結合を有する)。現在のところ、 $L^1$ には任意の置換基は存在しないのが好ましい。 $m$ 及び $p$ がともに0である場合、 $L^1$ は、二価の単環若しくは二環式の5~13環原子を有する炭素環式又は複素環式の基である(任意に置換されていてもよい)。 $n$ が1でありかつ $m$ 及び $p$ の少なくとも一方が1である場合、 $L^1$ は、炭化水素鎖、及び単環若しくは二環式の5~13環原子を有する炭素環式又は複素環式の基(任意に置換されていてもよい)を含む二価の基である。存在する場合、 $Q$ は、例えば、二価のフェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロペンチル若しくはシクロヘキシル基、又は単環若しくは二環式の5~13員環の複素環式基、例えばピペリジニル、ピペラジニル、インドリル、ピリジル、チエニル若しくはピロリル基であり得るが、現在のところ、1,4-フェニレンが好ましい。

10

## 【0043】

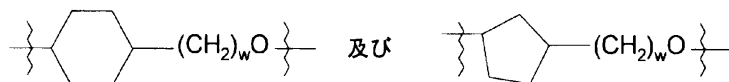
具体的に、本発明、 $L^1$ のいくつかの実施形態において、 $m$ 及び $p$ は0、かつ $n$ は1であり得る。別の実施形態において、 $n$ 及び $p$ は0、かつ $m$ は1であり得る。さらなる実施形態において、 $m$ 、 $n$ 及び $p$ は全て0であり得る。さらなる実施形態において、 $m$ は0であり得、 $n$ は1、かつ $Q$ は単環式の複素環式の基であり得、かつ $p$ は0又は1であり得る。 $Alk^1$ 及び $Alk^2$ は、存在する場合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2-$ から選択され、 $Q$ は1,4-フェニレンであり得る。

## 【0044】

基 $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ の具体的な例は、 $-C(=O)-$ 及び $-C(=O)NH-$ 、並びに $-(CH_2)_v-$ 、 $-(CH_2)_vO-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_v-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_vO-$ 、 $-C(=O)-NH-(CH_2)_w-$ 、 $-C(=O)-NH-(CH_2)_wO-$ 、

20

## 【化5】



## 【0045】

(式中、 $v$ は1、2、3又は4であり、 $w$ は1、2又は3である)を含み、例えば $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-C(=O)-CH_2O-$ 、 $-C(=O)-NH-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-NH-CH_2O-$ である。

30

## 【0046】

基 $R_1$

本発明の化合物のあるクラスにおいて、 $R_1$ は、カルボン酸基である。このクラスの化合物は、カルボン酸又はその塩として投与され得るが、これらが、細胞内で、 $R_1$ がエステル基である対応する化合物に対する細胞内エステラーゼの作用により生じることが好ましい。

## 【0047】

エステル基 $R_1$ は、本発明の化合物において、1又は複数の細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素によりカルボン酸基に加水分解され得るものでなければならない。本発明の化合物のエステル基を対応する酸に加水分解可能な細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素は、3つの既知のヒト酵素アイソタイプhCE-1、hCE-2及びhCE-3を含む。これらが主要な酵素であると考えられるが、ピフェニルヒドロラーゼ(BPH)のような他の酵素も、エステルの加水分解において役割を有し得る。通常、カルボキシルエステラーゼが遊離のアミノ酸エステルを親の酸に加水分解するならば、阻害剤に共有的にコンジュゲートされているエステルモチーフも加水分解するであろう。よって、本明細書に記載される破碎細胞アッセイ及び/又は単離されたカルボキシルエステラーゼアッセイは、要求される加水分解プロフィールを有するエステルの直接的で、迅速かつ単純な最初のスクリーニングを提供する。この方法で選択されたエステルモチーフは、次いで、選択されたコンジュゲーション化学により阻害剤にコンジュゲートされた場合に、同じカルボキシルエステラーゼアッセイにおいて再アッセイされ、それがそのバックグラウンドにおいてもまだカルボキシルエステラ

40

50

ーゼの基質であることが確認される。

【0048】

それらが細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素により加水分解可能であるという要件に従って、具体的なエステル基 $R_1$ の例は、式-(C=O)OR<sub>14</sub> (式中、R<sub>14</sub>は、R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>C- (式中、(i) R<sub>8</sub>は、水素、又は任意に置換されていてもよい(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>b</sub>-、又は(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)アルケニル-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル]<sub>b</sub>- (式中、a及びbは、独立して0又は1であり、Z<sup>1</sup>は、-O-、-S-又は-NR<sub>11</sub>- (式中、R<sub>11</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルである)であり；R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、独立して、水素又は(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル-であるか；(ii) R<sub>8</sub>は、水素、又は任意に置換されていてもよいR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>N-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル- (式中、R<sub>12</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルであり、R<sub>13</sub>は、水素又は(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルであるか；又はR<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい単環式の5~6環原子の複素環式環、又は二環式の8~10環原子の複素環式環系を形成する)であり、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は、独立して水素又は(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル-であるか；或いは(iii) R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、それらが結合する炭素と一緒に、任意に置換されていてもよい単環式の3~7環原子の炭素環式環、又は二環式の8~10環原子の炭素環式環系を形成し、R<sub>10</sub>は水素である)である)のものを含む。

10

【0049】

これらのクラス内で、R<sub>10</sub>は、しばしば水素である。R<sub>14</sub>の具体的な例は、メチル、エチル、n-若しくはイソ-プロピル、n-、sec-若しくはtert-ブチル、シクロヘキシル、アリル、フェニル、ベンジル、2-、3-若しくは4-ピリジルメチル、N-メチルピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-3-イル又はメトキシエチルを含む。現在好ましいものは、R<sub>14</sub>がシクロペンチルであるものである。

20

【0050】

マクロファージは、サイトカイン、特にTNF 及びIL-1の放出により炎症性障害において重要な役割を演じていることが知られている(van Roonら, Arthritis and Rheumatism, 2003, 1229~1238)。リウマチ性関節炎において、これらは、関節の炎症及び関節の破壊の維持に主に寄与する。マクロファージは、腫瘍の成長及び発達にも関与する(Naldini及びCarraro, Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 3~8)。よって、マクロファージ細胞増殖を選択的に標的にする薬剤は、癌及び自己免疫疾患の治療において価値があるだろう。特定の細胞のタイプを標的にすることは、副作用の低減を導くことが期待される。本発明者らは、p38キナーゼ阻害剤にマクロファージを標的にさせる方法を見出し、これは、エステラーゼモチーフがp38キナーゼ阻害剤に連結する様式が、それが加水分解されるかを決定し、よって、それが異なる細胞のタイプにおいて蓄積するか否かを決定するという観察に基づく。具体的に、マクロファージが、ヒトカルボキシルエステラーゼhCE-1を含有するが、他のタイプの細胞は含有しないことが見出されている。一般式(I)において、エステラーゼモチーフ(R<sub>1</sub>CH(R<sub>2</sub>)NH-)の窒素がカルボニル(-C(=O)-)に直接連結していない場合、すなわちYが-C(=O)、-C(=O)O-又は-C(=O)NR<sub>3</sub>-基でない場合、エステルは、hCE-1のみによって加水分解され、よって、阻害剤は、マクロファージにおいてのみ蓄積する。本明細書で用いる場合、「単球」と特定しない限り、マクロファージの用語は、マクロファージ(腫瘍関連マクロファージを含む)及び/又は単球のことをいうために用いられる。

30

40

【0051】

アミノ酸側鎖R<sub>2</sub>

エステル基 $R_1$ が細胞内カルボキシルエステラーゼ酵素により加水分解され得るという要件に従って、側鎖基R<sub>2</sub>の同定(identity)は重要でない。

アミノ酸側鎖の例は、以下のものを含む。

C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、2-、3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2-、3-若しくは4-ピリジルメチル、ベンジル、フェニルエチル、2-、3-又は4-ヒドロキシベンジル、2-、3-若しくは4-ベンジルオキシベンジル、2-、3-若しくは4-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシベンジル、及びベンジルオキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)-基；

50

## 【 0 0 5 2 】

いずれの官能基が保護されていてもよい天然の アミノ酸の特徴的な基；

基-[Alk]<sub>n</sub>R<sub>6</sub> (式中、Alkは、1又は複数の-O-若しくは-S-原子又は-N(R<sub>7</sub>)-基[式中、R<sub>7</sub>は、水素原子又は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基である]が任意に介在していてもよい(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル又は(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル基であり、nは0又は1であり、R<sub>6</sub>は、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又はシクロアルケニル基である)；

フェニル環において、式-OCH<sub>2</sub>COR<sub>15</sub> (式中、R<sub>15</sub>は、ヒドロキシル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、アミノ酸又は酸ハロゲン化物の残基、そのエステル又はアミド誘導体(該残基は、アミド結合を介して連結され、該アミノ酸は、グリシン、若しくはアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン、グルタミン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、グルタミン酸及びアスパラギン酸から選択される)で置換されたベンジル基；

10

## 【 0 0 5 3 】

非置換であるか、又は複素環式環においてハロ、ニトロ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルカノイル、トリフルオロメチル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、メルカプト、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルチオ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、メルカプト(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルフェニルメチルで1若しくは2置換された複素環式(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基；並びに

20

## 【 0 0 5 4 】

基-CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>

(式中：

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>はそれぞれ独立して、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキルであるか；

R<sub>c</sub>は水素であり、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は独立して、フェニル又はヘテロアリール、例えばピリジルであるか；

R<sub>c</sub>は、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル又は(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキルであり、R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3~8員のシクロアルキル又は5若しくは6員の複素環式環を形成するか；

30

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>は、それらが結合する炭素原子と一緒に、3環式の環(例えばアダマンチル)を形成するか；

## 【 0 0 5 5 】

R<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>はそれぞれ独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、フェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、又はR<sub>c</sub>について以下で定義される水素以外の基であるか、又はR<sub>a</sub>及びR<sub>b</sub>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル又は複素環式環を形成し、R<sub>c</sub>は、水素、-OH、-SH、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)ペルフルオロアルキル、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-O(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-S(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-SO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-S(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-SO(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル又は-Q<sup>2</sup>-W (式中、Q<sup>2</sup>は、結合手又は-O-、-S-、-SO-又は-SO<sub>2</sub>-を表し、Wは、フェニル、フェニルアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル基を表し、基Wは、ヒドロキシル、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-CHO、-CH<sub>2</sub>OH、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)ペルフルオロアルキル、-O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-S(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-SO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルケニル、フェニル又はベンジルから独立して選択される1又

40

50

は複数の置換基で任意に置換されていてもよい)である。

【0056】

具体的な $R_2$ 基の例は、水素(グリシンの「側鎖」)、ベンジル、フェニル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、ピリジン-3-イルメチル、tert-ブトキシメチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ベンジルチオ-1-メチルエチル、1-メチルチオ-1-メチルエチル、1-メルカプト-1-メチルエチル、及びフェニルエチルを含む。現在好ましい $R_2$ 基は、フェニル、ベンジル、イソ-ブチル、シクロヘキシル及びt-ブトキシメチルを含む。

【0057】

全身投与される本発明の化合物について、カルボキシルエステラーゼ切断の速度が遅いエステルが好ましい。なぜなら、それらは、前全身性(pre-systemic)代謝に、より影響を受けにくいからである。よって、それらの標的組織に無傷で到達するそれらの能力は増加し、エステルは標的組織の細胞の内部で酸生成物に変換され得る。しかし、エステルが標的組織に直接用いられるか又は指向される局所投与のためには、エステルのエステラーゼ切断速度が迅速であり、全身への曝露、よって望ましくない副作用を最小限にすることがしばしば望ましい。本発明の化合物において、アルファアミノ酸エステルのアルファ炭素に隣接する炭素が1置換されている場合、すなわち $R_2$ が $CH_2R^2$  ( $R^2$ は1置換基である)である場合、このエステルは、 $R_2$ が例えばフェニル又はシクロヘキシルである場合のように炭素が2又は3置換されている場合よりも、より迅速に切断される傾向にある。

【0058】

上記のように、本発明に係る化合物は、p38 MAKキナーゼ活性の阻害剤であり、よって、p38 MAPキナーゼ活性が役割を有する乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、多発性硬化症、糖尿病、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主疾患又は全身性エリテマトーデス及びリウマチ性関節炎のような疾患の治療において有用である。

【0059】

いずれの特定の患者についての具体的な用量レベルが、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食餌、投与の時間、投与経路、排泄経路、薬物の組み合わせ及び治療を受ける特定の疾患の重篤度を含む種々の因子に依存することが理解される。最適な用量レベル及び投与の頻度は、臨床試験により決定される。

【0060】

本発明に係る化合物は、それらの薬物動態学的特性に矛盾しないいずれの経路による投与のために製造できる。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、液剤又はゲル製剤の形であり得、例えば経口、局所若しくは滅菌非経口の溶液又は懸濁液の形であり得る。

経口投与のための錠剤及びカプセル剤は、単位用量提示形態(unit dose presentation form)であり得、通常の賦形剤、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント又はポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、ショ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、又はシリカ；崩壊剤、例えばバレイショデンプン、或いは許容される湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含有し得る。錠剤は、通常の製薬のプラクティスにおいて公知の方法に従って被覆できる。

経口の液体製剤は、例えば水性若しくは油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ又はエリキシル剤の形であり得るか、或いは使用前に水又はその他の適切なビヒクルを用いる再構成のための乾燥物質であり得る。このような液体製剤は、通常の添加剤、例えば懸濁剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン硬化食用油；乳化剤、例えばレクチン、ソルビタンモノオレエート、又はアカシア；非水性ビヒクル(食用油を含み得る)、例えばアーモンド油、ヤシ油、油状エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコール又はエチルアルコール；防腐剤、例えばメチル若しくはブ

10

20

30

40

50



ロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸、並びに所望により通常の矯味矯臭剤又は着色剤を含み得る。

【0061】

皮膚への局所的な塗布のために、薬剤は、クリーム、ローション又は軟膏剤として製造できる。薬剤に使用し得るクリーム又は軟膏の製剤は、例えば英国薬局方のような製薬の標準的な参考書に記載されるような当該技術における通常の製剤である。

【0062】

吸入による局所的な使用のために、薬剤は、例えば圧力駆動噴射噴霧器又は超音波噴霧器によるか、或いは好ましくは噴射剤駆動計量供給噴霧器又は微粉末の噴射剤フリーの投与、例えば吸入カプセル若しくはその他の「乾燥粉末」送達系によるエアロソル送達用に処方できる。賦形剤、例えば噴射剤(例えば計量供給エアロソルの場合、Frigen)、界面活性剤、乳化剤、安定化剤、防腐剤、矯味矯臭剤及び充填剤(例えば粉末吸入器の場合、ラクトース)が、このような吸入製剤に存在し得る。吸入の目的のために、患者に適する吸入法を用いて、最適粒子サイズのエアロソルを発生させ投与できる多数の装置が利用可能である。アダプタ(スパーサー、エキスパンダー)及び洋ナシ形の容器(例えばNebulator(登録商標)、Volumatic(登録商標))、及び特に粉末吸入器の場合の計量供給エアロソル用の吹きかけるスプレーを発射する自動装置(Autohaler(登録商標))に加えて、多くの技術的解決法が利用可能である(例えば、Diskhaler(登録商標)、Rotadisk(登録商標)、Turbohaler(登録商標)、又は欧州特許出願EP 0 505 321に記載されるような吸入器)。

【0063】

眼への局所的な使用のために、薬剤は、安定で滅菌の水性又は非水性のビヒクル中の液剤又は懸濁剤として製造できる。添加剤、例えば緩衝剤、例えばメタ重硫酸ナトリウム又はエデト酸二ナトリウム；殺菌剤及び殺真菌剤を含む防腐剤、例えば酢酸-若しくは硝酸-フェニル第2水銀、塩化ベンザルコニウム又はクロルヘキシジン、及び増粘剤、例えばヒプロメロースも含まれることができる。

【0064】

活性成分は、滅菌媒体中で非経口的に投与することもできる。用いるビヒクル及び濃度に応じて、薬剤は、ビヒクル中に懸濁又は溶解できる。有利には、アジュバント、例えば局所麻酔剤、防腐剤及び緩衝剤をビヒクル中に溶解できる。

【0065】

合成

本発明に係る化合物(I)の合成のために多数の合成方策があるが、それらは全て、合成有機化学者に知られる既知の化学に基づく。よって、式(I)の化合物は、標準的な文献に記載され、かつ当業者に公知の手順に従って合成できる。典型的な文献の出典は、"Advanced organic chemistry", 第4版(Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 第2版(Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 第2版(Pergamon), A.R. Katritzky, "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev."に見出される総説文献、又はオンラインの標準的な文献検索若しくは"Chemical Abstracts"若しくは"Beilstein"のような二次的な出典により同定される一次的な文献の出典である。

【0066】

本発明の化合物は、以下に一般的に、そして以下の実施例により具体的に記載されるいくつかの方法により調製され得る。以下に記載される反応において、反応性官能基、例えばヒドロキシル、アミノ及びカルボキシ基を、最終生成物においてそれらが所望される場合に保護して、それらの望ましくない反応への参加を避ける必要がある[例えばGreene, T.W., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1999を参照されたい]。通常の保護基は、標準的なプラクティスに従って用い得る。一般式(I)の化合物の合成における最終工程が脱保護である場合があり、以下の本明細書に記載される本発明による方法は、保護基のそのような除去に拡張されると理解される。

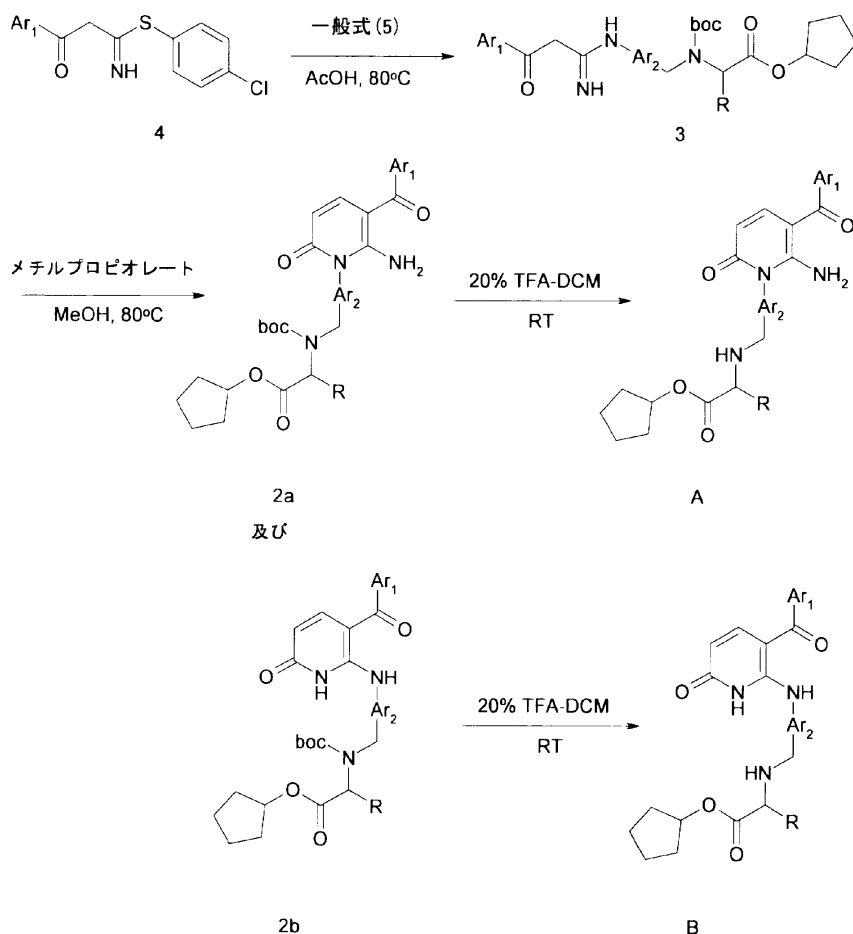
【0067】

一般式(I)の化合物の合成に用い得るそのような方法の例は、限定されないが、以下の

スキーム1に示す反応に示す。

【化6】

スキーム1



【0068】

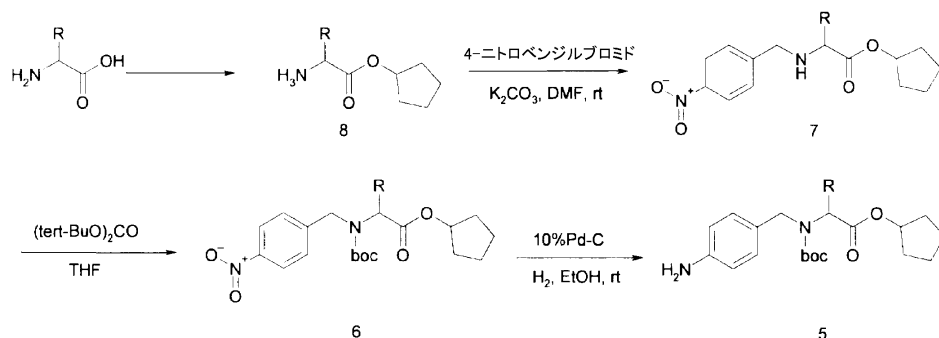
よって、一般式(A)のアミノエステルは、一般式(2a)のtert-ブチルカルバメートを、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で処理することにより調製できる。一般式(2)の中間体は、WO 03/076405号及びその中の参考文献に記載される方法により製造できる。一般式(2b)のアミノエステルは、式(2a)の化合物の合成において副産物として形成でき、トリフルオロ酢酸で処理されて、一般式(B)の化合物が得られる。

一般式(5)の中間体エステルは、スキーム2に示す手順により調製できる。

【0069】

【化7】

スキーム2



【0070】

10

20

30

40

50

THF中のパラジウムカーボン触媒上でのニトロベンジル中間体(6)の水素化により、一般式(5)のアミンが得られる。式(6)の中間体は、周囲温度にて、THFのような不活性溶媒中での対応するアミンのジ-tert-ブトキシカーボネートとの反応により調製できる。一般式(7)の中間体は、式(8)のアミノエステルの、4-ニトロベンジルプロミドを用いるアルキル化により製造できる。反応は、DMFのようなジアルキルアミド溶媒中で、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような無機塩基の存在下で行い得る。このような反応は、March's Advanced Organic Chemistry [John Wiley and Sons, 1992]に示されている。

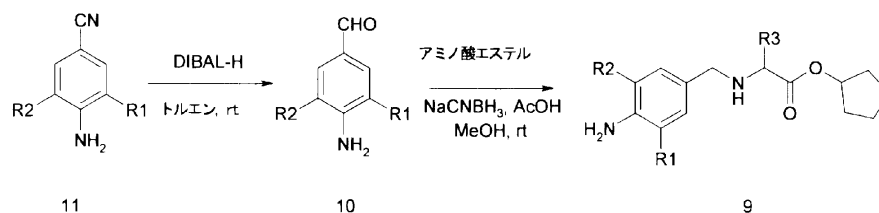
【0071】

ベンジル置換基のアリール環上にさらなる官能化が要求される一般式(9)のN-ベンジルアミノ酸エステルの別の一般的な合成方法は、スキーム3に示す。

【0072】

【化8】

スキーム3



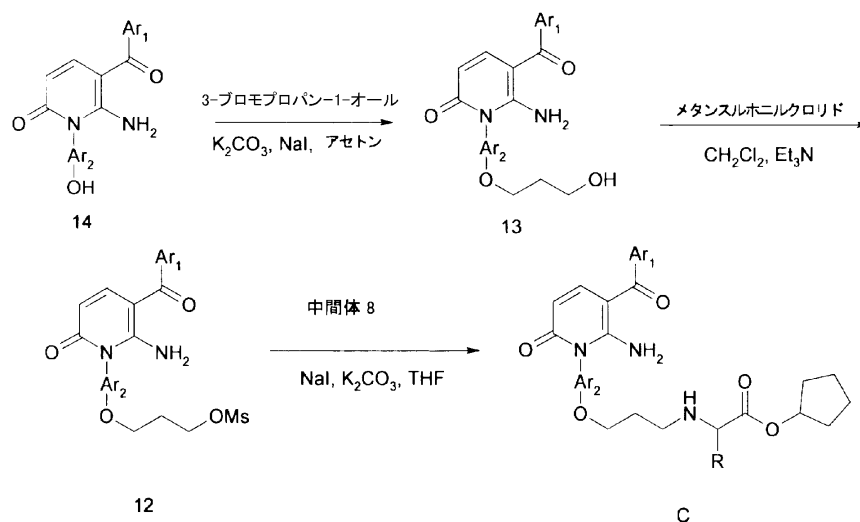
【0073】

本発明のさらなる態様において、一般式(9)のアミノエステルは、限定されないが、スキーム3に示す反応により調製できる。よって、市販で入手可能であるか又は当業者に知られる方法により容易に合成できる一般式(11)のベンゾニトリルは、一般式(10)の対応するベンズアルデヒドに、DIBAL-Hのような適切な金属水素化物を用いる還元と、中間体イミンの酸加水分解とにより変換できる[例えばLeBel J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 3759を参照]。一般式(9)のN-ベンジルアミノ酸エステルは、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ のようなホウ化水素試薬を、メタノールのようなプロトン性溶媒中の酸性条件下で用いる還元的アルキル化の条件下で上記のベンズアルデヒドとの反応により調製できる[例えばBorschら, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897を参照]。

【0074】

【化9】

スキーム4



【0075】

本発明のさらなる態様において、一般式(C)の化合物は、スキーム4に示す方法により、

10

20

30

40

50

一般式(12)のメシレートを用いる一般式(8)の中間体のアルキル化から調製できる。アルキル化は、THFのような不活性エーテル溶媒中で、ヨウ化ナトリウムと炭酸カリウムのような無機塩基との存在下で行い得る。当業者により、対応するアルキルブロミド又はアルキルクロリドが、この方法において有用であることが認識されるだろう。メシレート(12)の製造は、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、かつトリエチルアミンのような有機塩基の存在下でのメタンスルホニルクロリドとの1級アルコール(13)の処理により行い得る。一般式(14)の化合物は、WO 03/076405及びその中の参考文献に記載される方法により調製できる。

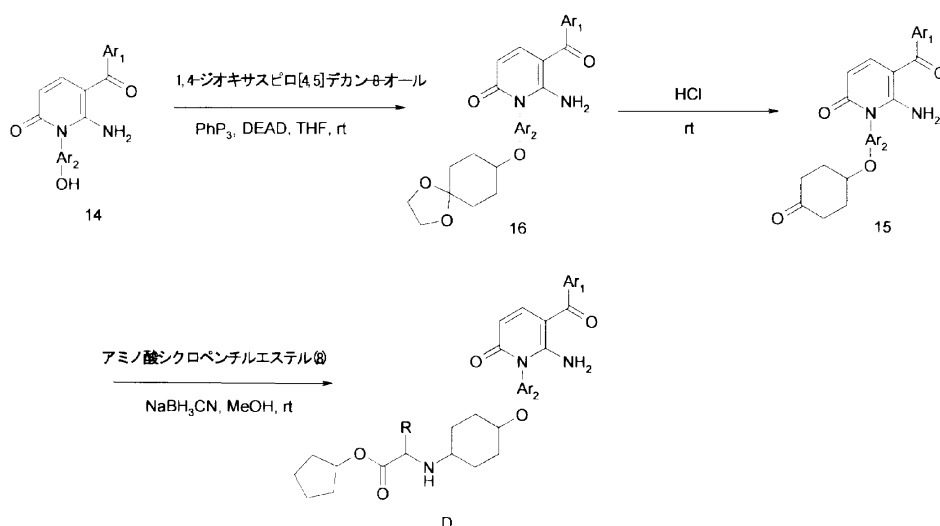
【0076】

本発明のさらなる態様において、一般式(D)の化合物は、限定されないが、スキーム5の反応により調製できる。

【0077】

【化10】

スキーム5



【0078】

よって、一般式(14)のアルコールは、適切に保護されたシクロアルカノール誘導体、例えば1,4-ジオキサスピロ[4,5]デカン-8-オールと、不活性エーテル溶媒中のトリフェニルホスフィン及びジアルキルアザジカルボキシレート、例えばDEADを用いてアルキル化できる[例えばMitsunobuら, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967, 40, 2380を参照]。一般式(16)のケタールは、水性酸性条件下で対応するケトンに脱保護できる。式(16)の化合物の還元的アミノ化は、シアノホウ素化水素ナトリウム及びトリアセトキシホウ素化水素ナトリウムのようなホウ化水素試薬の存在下で、酸性条件下で一般式(8)のアミノ酸エステルを用いて処理することにより達成でき、一般式(D)の化合物が得られる。

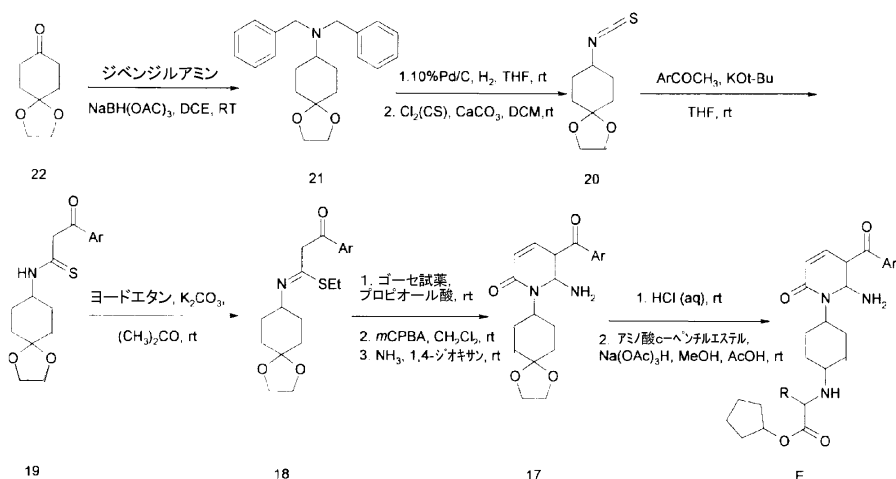
【0079】

本発明のさらなる態様において、一般式(E)の化合物は、限定されないが、スキーム6の反応により調製できる。

【0080】

## 【化 1 1】

## スキーム 6



10

## 【0081】

式(22)の化合物の還元的アミノ化は、シアノホウ素化水素ナトリウム及びトリアセトキシホウ素化水素ナトリウムのようなホウ化水素試薬の存在下で、酸性条件下にジベンジルアミンを用いる処理により達成でき、一般式(21)の化合物が得られる。(21)の水素化及びチオホスゲンを用いるその後の反応により、一般式(20)のイソシアネートを得ることができる。一般式(19)の化合物は、ナトリウムtert-ブトキシドを用いる対応するアセトフェノンとの(20)の反応により調製できる。(19)のヨードエタンとのアルキル化は、アセトンのような溶媒中で、炭酸カリウムのような無機塩基を用いて行い得る。一般式(18)の化合物は、環化、酸化及びその後のアンモニア置換に供することができ、一般式(17)のケタールが得られる。よって、一般式(17)のケタールは、水性酸性条件下で対応するシクロヘキサノン中間体に脱保護でき、シクロヘキサノンは、次いで、シアノホウ素化水素ナトリウム及びトリアセトキシホウ素化水素ナトリウムのようなホウ化水素試薬を用いる還元的アミノ化の条件下で、一般式(8)のアミノ酸エステルと反応させる。

20

## 【0082】

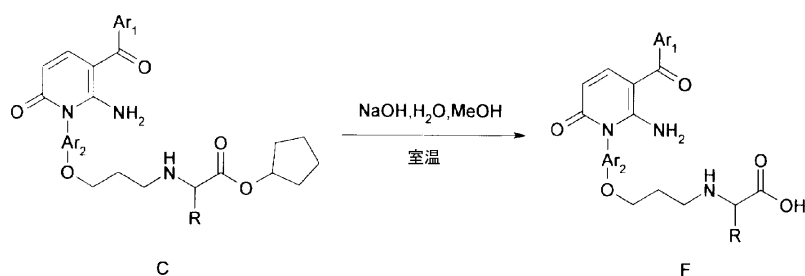
本発明の別の態様において、一般式(F)のアミノ酸は、限定されないが、スキーム7に示す方法により調製できる。

30

## 【0083】

## 【化 1 2】

## スキーム 7



40

## 【0084】

よって、例えば、一般式(C)のアミノ酸エステルは、メタノール又はエタノールのような共溶媒中、周囲温度での水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム水溶液、又はいずれの適切な塩基の水溶液との処理により、対応するアミノ酸(F)に加水分解され得る。

## 【0085】

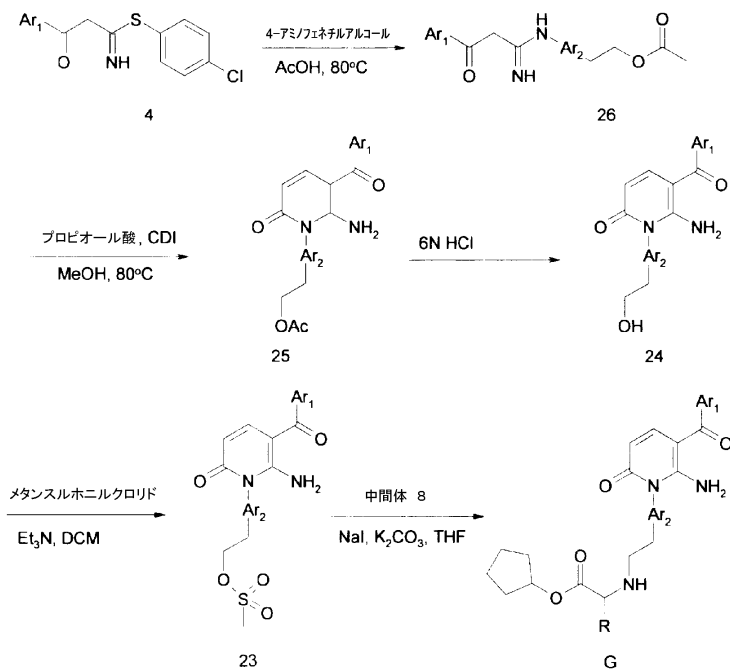
本発明の別の態様において、一般式(G)のアミノ酸は、限定されないが、スキーム8に示す方法により調製できる。

50

【 0 0 8 6 】

【 化 1 3 】

スキーム 8



10

20

【 0 0 8 7 】

よって、一般式Gのアミノエステルは、一般式(23)のメシレートを用いる一般式(8)の中間体のアルキル化により調製できる。アルキル化は、THFのような不活性エーテル溶媒中で、ヨウ化ナトリウムと炭酸カリウムのような無機塩基との存在下で行い得る。メシレート(23)の調製は、ジクロロメタンのような不活性溶媒中で、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下で、メタンスルホニルクロリドを用いる1級アルコール(24)の処理により行い得る。アルコール(24)は、HClのような酸性条件下で、中間体(25)のアセチル基の脱保護により調製できる。一般式(4)、(25)及び(26)の中間体は、WO 03/076405号及びその中の参考文献に記載されるものと同様の方法により調製できる。

30

【 実施例 】

【 0 0 8 8 】

以下の実施例は、本発明を説明する。全ての温度は、である。以下の略語を用いる。

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

EtOAc = 酢酸エチル

Boc = tert-ブトキシカルボニル

CDI = 1,1'-カルボニルジイミダゾール

DCM = ジクロロメタン

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 炭酸ナトリウム

HCl = 塩酸

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン

NaH = 水素化ナトリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

NaHCO<sub>3</sub> = 炭酸水素ナトリウム

Pd/C = パラジウムカーボン

40

50

TME = tert-ブチルメチルエーテル

N<sub>2</sub> = 窒素

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 硫酸ナトリウム

【 0 0 8 9 】

Et<sub>3</sub>N = トリエチルアミン

NH<sub>3</sub> = アンモニア

TMSCl = トリメチルクロロシラン

TBME = 第3級ブチルメチルエーテル

NH<sub>4</sub>Cl = 塩化アンモニウム

LiAlH<sub>4</sub> = 水素化アルミニウムリチウム

MgSO<sub>4</sub> = 硫酸マグネシウム

nBuLi = n-ブチルリチウム

CO<sub>2</sub> = 二酸化炭素

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

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル

LiOH = 水酸化リチウム

HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

ELS = 蒸発光散乱

TLC = 薄層クロマトグラフィー

【 0 0 9 0 】

ml = ミリリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル

mmol = ミリモル

LCMS = 高性能液体クロマトグラフィー/質量分析

NMR = 核磁気共鳴

RT = 室温

【 0 0 9 1 】

マイクロ波照射は、CEM Discover集束(focused)マイクロ波反応器を用いて行った。

溶媒は、加熱せずにGeneVac Series Iを用いるか、又は30℃にてVacRampを備えるGenevac Series IIを用いるか、又はBuchiロータリーエバポレータを用いて除去した。

フラッシュクロマトグラフィーカラムによる化合物の精製は、Silicycleから得た粒子サイズ40~63 μm (230~400メッシュ)のシリカゲルを用いて行った。分取HPLCによる化合物の精製は、逆相ThermoHypersil-Keystone Hyperprep HS C18カラム(12 μm、100×21.2 mm)、9.5分かけてのグラジエント20~100% B (A= 水/ 0.1% TFA、B= アセトニトリル/ 0.1% TFA)、流速= 30 ml/分、注入溶媒2:1 DMSO:アセトニトリル (1.6 ml)、215 nmでのUV検出を用いるGilsonシステムで行った。

【 0 0 9 2 】

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、重水素化溶媒中でのBruker 400 MHz AV又はBruker 300 MHz AV分光計で記録した。ケミカルシフト( )は、百万分率である。薄層クロマトグラフィー(TLC)分析は、Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck)プレートで行い、UV光を用いて視覚化した。

【 0 0 9 3 】

分析HPLCMSは、Agilent HP1100, Waters 600又はWaters 1525 LCシステムで、逆相Hypersil BDS C18カラム(5 μm、2.1×50 mm)、2.10分かけてのグラジエント0~95% B (A= 水/ 0.1% TFA、B= アセトニトリル/0.1% TFA)、流速= 1.0 ml/分を用いて行った。UVスペクトルは、215 nmにて、Gilson G1315Aダイオードアレイ検出器、G1214A単一波長UV検出器、Waters 2487二波長UV検出器、Waters 2488二波長UV検出器、又はWaters 2996ダイオードアレイUV検出器を用いて記録した。質量スペクトルは、1秒当たり2スキャン又は1.2秒当たり1スキャンのサンプリング速度にてm/z 150~850の範囲で、Z-スプレーインターフ

10

20

30

40

50

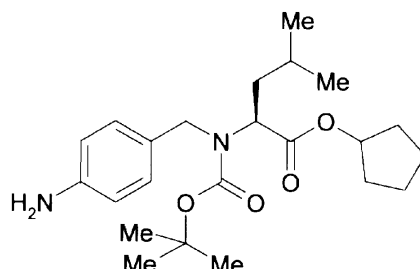
エースを有するMicromass LCT、又はZ-スプレー若しくはMUXインターフェースを有するMicromass LCTを用いて得た。データは、OpenLynx及びOpenLynx Browserソフトウェアを用いて積分して報告した。

【 0 0 9 4 】

中間体

中間体 1A シクロペンチル (S)-2-[(4-アミノベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-4-メチルペンタノエート

【 化 1 4 】



10

【 0 0 9 5 】

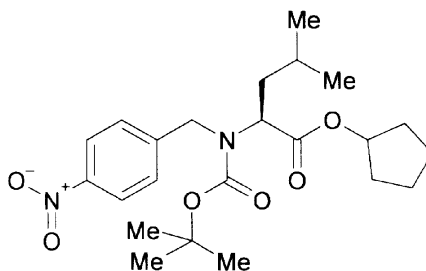
シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-ニトロベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート(3.8g, 8.74mmol)を、EtOH (100ml)に溶解した後に、Pd/C (10%湿潤)触媒(100mg)を加え、バルーン圧の下で室温にて18時間水素化した。反応混合物を、セライトパッドを通してろ過し、蒸発乾固して、ピンク色の固体を得た(3.15g, 89%収率)。LCM S純度 100%, m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【 0 0 9 6 】

この手順のためのニトロベンジルカルバメート出発物質は、以下のようにして調製した。

【 化 1 5 】



30

【 0 0 9 7 】

シクロペンチル (S)-[(4-ニトロベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート(15.8g, 47.4mmol)を、THF (250ml)に溶解した後に、炭酸カリウム(7.58g, 56.9mmol)及び水(150ml)を加えた。ジ-tert-ブチルジカーボネート(15.5g, 71.1mmol)を加え、反応混合物を50℃にて18時間加熱した。反応混合物を、減圧下に濃縮して、揮発性物質を除去し、水性の残渣を得て、これをEtOAc (200ml)で抽出した。EtOAc層を0.1 M HCl (150ml)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及び水(150 ml)で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮乾燥した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(10% EtOAc/ ヘキサン)の後に、生成物を単離した(9.36g, 46%収率)。LC純度 94%, m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>。

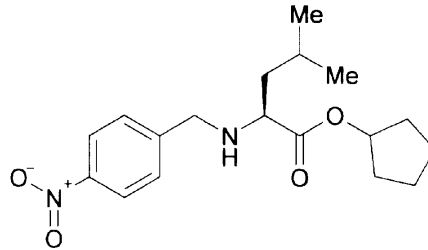
40

【 0 0 9 8 】

この手順において用いたニトロベンジルアミノ出発物質は、次のようにして調製した。



## 【化 16】



## 【0099】

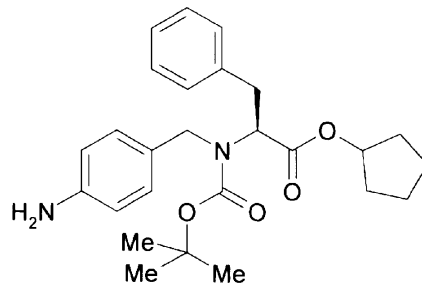
4-ニトロベンジルブロミド(11g, 50 mmol)をDMF (180ml)に溶解し、炭酸カリウム(13.6 g, 99 mmol)、次いでL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体 8) (16g, 43 mmol)を加えた。反応物をRTにて18時間撹拌した。残渣をEtOAc (500ml)で希釈し、水(3×100ml)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、濃縮乾燥して粗生成物(15.8g)を得て、これを、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。LCMS純度 60%,  $m/z$  335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0100】

以下の化合物は、同様の方法で調製した。

中間体1B シクロペンチル (S)-2-[(4-アミノベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 17】

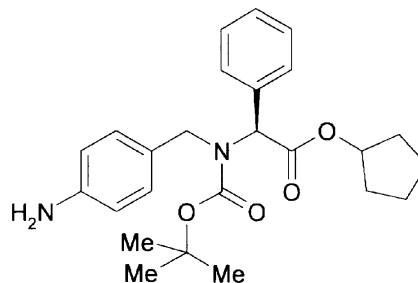


LCMS純度 75%,  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0101】

中間体1C シクロペンチル (S)-[(4-アミノベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-フェニルアセテート

## 【化 18】



LCMS純度 100%,  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【0102】

中間体1D シクロペンチル (S)-2-[(4-アミノ-3,5-ジフルオロベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-4-メチルペンタノエート

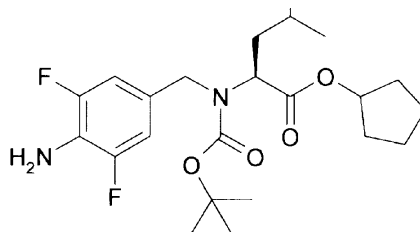
10

20

30

40

## 【化 19】



## 【 0 1 0 3 】

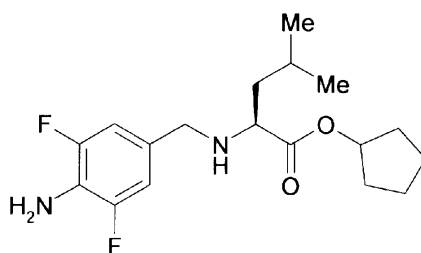
シクロペンチル 2(S)-(4-アミノ-3,5-ジフルオロベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート(2.54g 粗製, 推定5.73mmol)を、THF (25ml)及び水(25ml)の混液に溶解した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.15g, 37.3mmol)及びBoc<sub>2</sub>O (8.14g, 37.2mmol)を加え、RTでの攪拌を18時間継続した。揮発性物質を減圧下に除去し、残存水相をEtOAc (50ml)で抽出した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(5% EtOAc/ヘプタン)により、N-Boc-保護された生成物を得た(1.0g, 40%)。LCMS純度 89% m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【 0 1 0 4 】

出発物質として用いたベンジルアミノカルバメートは、次のようにして調製した。

## 【化 20】



20

## 【 0 1 0 5 】

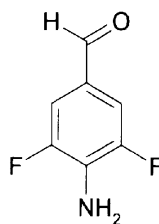
1/1 MeOH/ DMF (16ml)中の4-アミノ-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド(0.90g, 5.73mmol)の溶液に、L-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8) (3.19g, 8.59mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.19g, 8.59mmol)を加えた。反応混合物を、氷酢酸(滴下)を用いてpH 5~6に調整し、1時間攪拌した後にNaCNBH<sub>3</sub> (0.72g, 11.46mmol)を加えた。攪拌を、室温にて18時間継続した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、EtOAc (20ml)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (5ml)、次いで水(10ml)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空濃縮して、粗生成物を得て(2.54g)、これを、さらなる精製を行わずに次の工程で反応させた。LC純度= 68%。

30

## 【 0 1 0 6 】

出発物質として用いたベンズアルデヒドは、次のようにして調製した。

## 【化 21】



40

## 【 0 1 0 7 】

トルエン(16ml)中の4-アミノ-3,5-ジフルオロベンズニトリル(2.0g, 12.98mmol)の攪拌した溶液に、DIBAL (トルエン中に1.5M)を0 にて滴下した。反応混合物をRTに温め、攪拌を2時間継続した。反応を、10%クエン酸水溶液(10ml)の滴下により停止した。EtOAc (50ml)及び飽和酒石酸カリウムナトリウム(ロッシェル塩)水溶液(30ml)を加え、混合物を20分間激しく攪拌した。有機層を単離し、水(10ml)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮乾燥して淡黄色の固体を得た(1.9g, 93%)、LCMS純度 92%, m/z 158 [M+H]<sup>+</sup>。

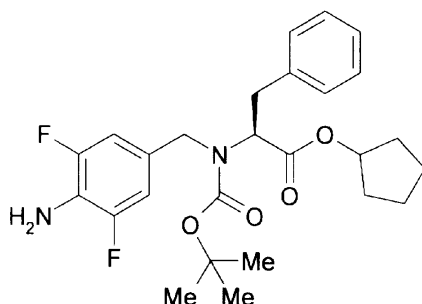
50

## 【 0 1 0 8 】

以下の化合物は、同様の方法で調製した。

中間体1E シクロペンチル (S)-2-[(4-アミノ-3,5-ジフルオロベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 2 2】



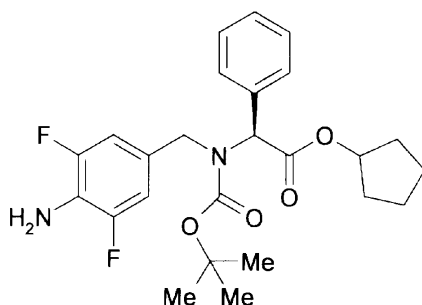
10

LCMS純度 86%,  $m/z$  475  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 0 9 】

中間体1F シクロペンチル (S)-2-[(4-アミノ-3,5-ジフルオロベンジル)-tert-ブトキシカルボニルアミノ]-フェニルアセテート

## 【化 2 3】



20

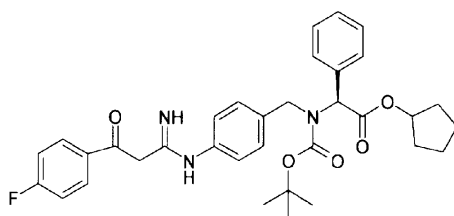
LCMS純度 86%,  $m/z$  461  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 1 0 】

中間体 2A シクロペンチル (S)-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノベンジル)アミノフェニルアセテート

30

## 【化 2 4】



## 【 0 1 1 1 】

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソチオプロピオンイミド酸 4-クロロフェニルエステル [WO 03/076405] (300mg, 0.874mmol)、中間体1C (0.41g, 0.961mmol)及び氷酢酸(3 ml)の混合物を、80 にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固して、濃厚な残渣を得て、これをエーテル(3ml)で粉砕した。得られた固体を吸引ろ過により回収した。生成物を、EtOAc (20ml)及び飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10ml)とに分配することにより中性にした。有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空濃縮した。収率 = 305mg (59%)。LCMS純度 = 75%,  $m/z$  588  $[M+H]^+$ 。生成物を、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。

40

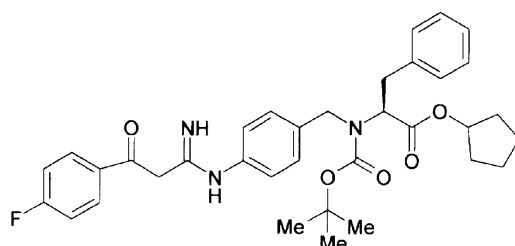
## 【 0 1 1 2 】

以下の出発物質は、同様の方法で調製した。

中間体2B シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-3-フェニルプロピオネート

50

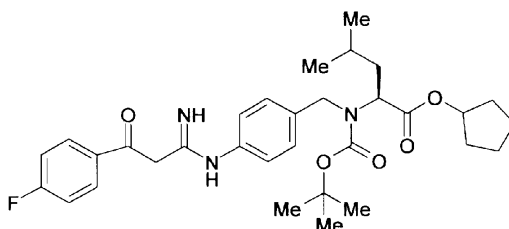
## 【化 2 5】



中間体1Bから、LCMS純度76%,  $m/z$  602  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 1 3 】

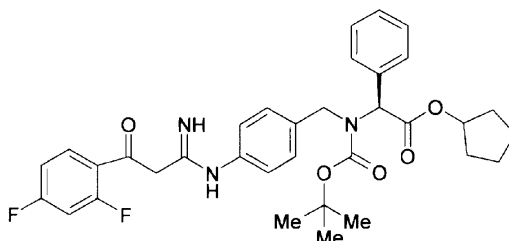
中間体2C シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート  
【化 2 6】



中間体1Aから、LCMS純度55%,  $m/z$  568  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 1 4 】

中間体2D シクロペンチル (S)-[tert-ブトキシカルボニル-(-4-[3-(2,4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノフェニルアセテート  
【化 2 7】

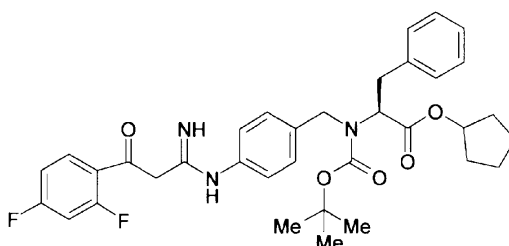


中間体1Cから、LCMS純度76%,  $m/z$  606  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 1 5 】

中間体2E シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 2 8】

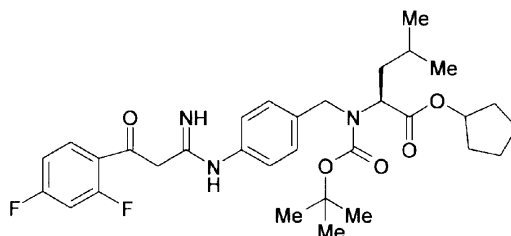


中間体1Bから、LCMS純度78%,  $m/z$  620  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 1 6 】

中間体2F シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 29】

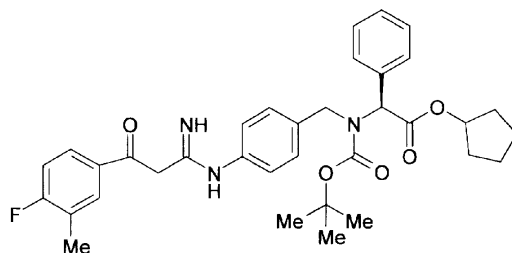


中間体1Aから、LCMS純度76%,  $m/z$  586  $[M+H]^+$ 。

## 【0117】

中間体2G シクロペンチル (S)-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノベンジル)アミノフェニルアセテート

## 【化 30】

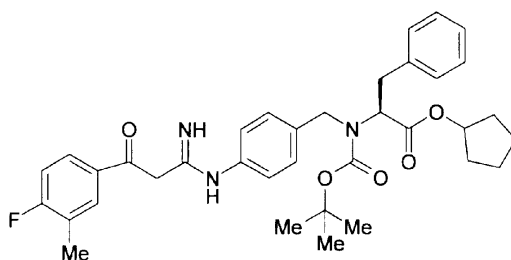


中間体1Cから、LCMS純度77%,  $m/z$  602  $[M+H]^+$ 。

## 【0118】

中間体2H シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 31】

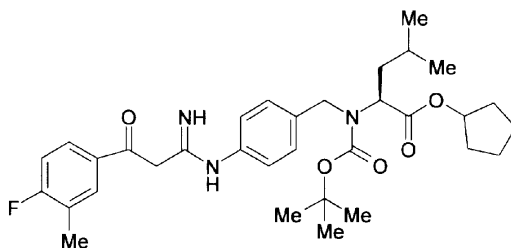


中間体1Bから、LCMS純度77%,  $m/z$  616  $[M+H]^+$ 。

## 【0119】

中間体2I シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-[3-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 32】



中間体1Aから、LCMS純度77%,  $m/z$  582  $[M+H]^+$ 。

## 【0120】

中間体2J シクロペンチル (S)-[tert-ブトキシカルボニル-(3,5-ジフルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]フェニルア

10

20

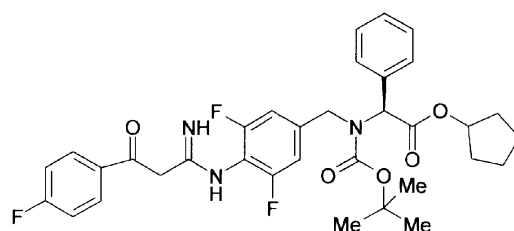
30

40

50

セテート

【化 3 3】

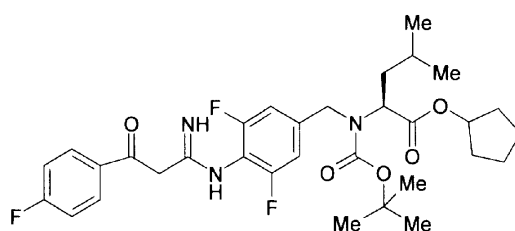
中間体1Fから、LCMS純度 %,  $m/z$  624  $[M+H]^+$ 。

10

【 0 1 2 1】

中間体2K シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(3,5-ジフルオロ-4-[[3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート

【化 3 4】



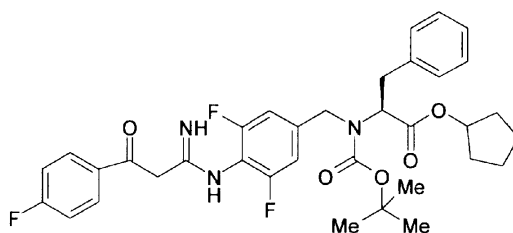
20

中間体1Dから、LCMS純度 %,  $m/z$  604  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 2】

中間体2L シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(3,5-ジフルオロ-4-[[3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)-アミノ]-3-フェニルプロピオネート

【化 3 5】



30

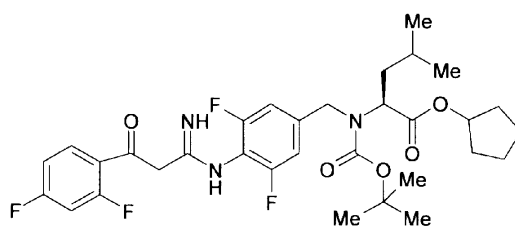
中間体1Eから、LCMS純度100%,  $m/z$  638  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 3】

中間体2M シクロペンチル (S)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(3,5-ジフルオロ-4-[[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオンイミドイル]アミノ]ベンジル)アミノ]-4-メチルペンタノエート

40

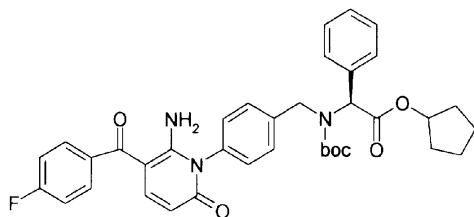
【化 3 6】

中間体1Dから、LCMS純度86%,  $m/z$  622  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 4】

50

中間体3A シクロペンチル (S)-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジニル-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルアセテート  
【化 3 7】



【 0 1 2 5 】

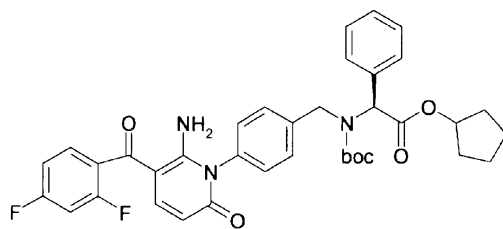
10

中間体2A (305mg, 0.52mmol)のMeOH (5ml)溶液に、プロピオール酸メチル(70  $\mu$ l, 0.78 mmol)を加えた。混合物を80  $^{\circ}$ Cにて3時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した(30% EtOAc/ ヘプタン)。収率= 200mg (60%)。LCMS 純度80%, m/z 640 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 2 6 】

以下の化合物は、同様の様式で製造した。

中間体3B シクロペンチル (S)-([4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジニル-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルアセテート  
【化 3 8】



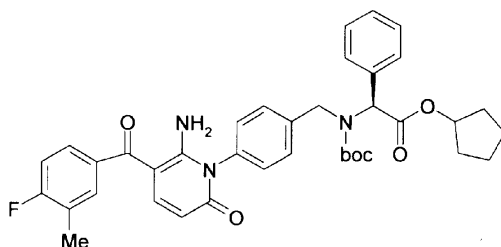
20

中間体2Dから、LCMS純度71%, m/z 658 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 2 7 】

中間体3C シクロペンチル (S)-([4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジニル-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルアセテート  
【化 3 9】

30



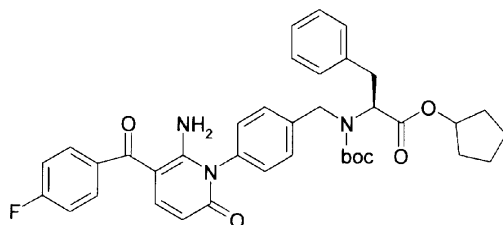
中間体2Gから、LCMS純度73%, m/z 654 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【 0 1 2 8 】

中間体3D シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

【化 4 0】



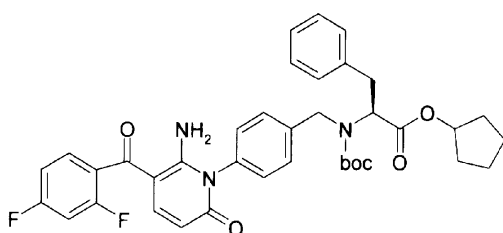
中間体2Bから、LCMS純度64%,  $m/z$  654  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 9】

10

中間体3E シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

【化 4 1】



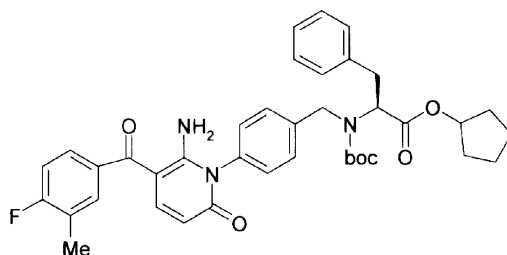
20

中間体2Eから、LCMS純度59%,  $m/z$  672  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 3 0】

中間体3F シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

【化 4 2】



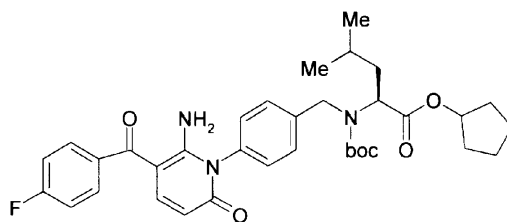
30

中間体2Hから、LCMS純度87%,  $m/z$  668  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 3 1】

中間体3G シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノエート

【化 4 3】



40

中間体2Cから、LCMS純度82%,  $m/z$  620  $[M+H]^+$ 。

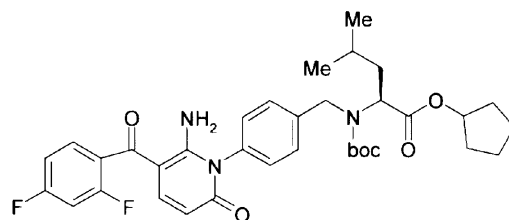
【 0 1 3 2】

中間体3I シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノエート

50



## 【化 4 4】



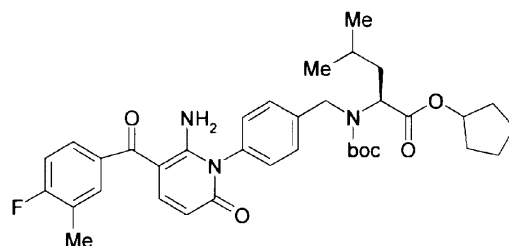
中間体2Fから、LCMS純度84%,  $m/z$  638  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 3 3】

中間体3J シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノエート

10

## 【化 4 5】



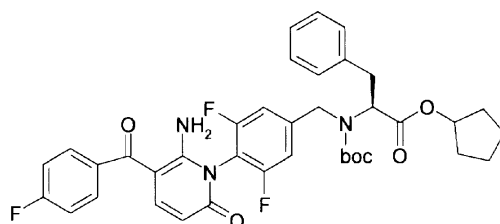
20

中間体2Iから、LCMS純度90%,  $m/z$  634  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 3 4】

中間体3K シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

## 【化 4 6】



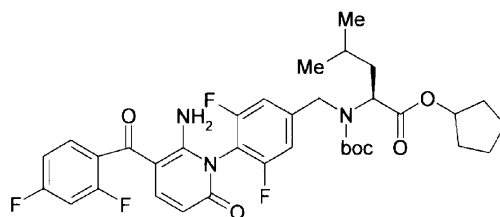
30

中間体2Lから、LCMS純度92%,  $m/z$  690  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 3 5】

中間体3L シクロペンチル (S)-2-([4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジル]-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタノエート

## 【化 4 7】



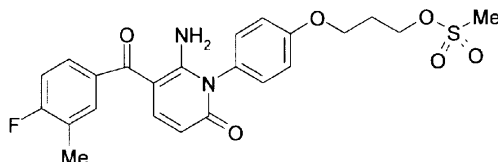
40

中間体2Mから、LCMS純度92%,  $m/z$  674  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 3 6】

中間体4A メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピル エステル

## 【化 4 8】



## 【 0 1 3 7】

6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(100mg, 0.25mmol)の無水DCM (1ml)中の懸濁物に、メタンスルホニルクロリド(21.5  $\mu$ l, 0.28mmol)、次いでEt<sub>3</sub>N (70  $\mu$ l, 0.50mmol)を0 にて加えた。反応混合物を、RTまで温め、完了まで10~20分間攪拌し、TLC (5% MeOH/ DCM)によりモニターした。反応混合物をDCM (10ml)で希釈し、10%クエン酸(5ml)、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)及び水(5ml)で洗浄した。DCM層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空濃縮した。収率= 105mg (88%)。LCMS純度 = 79% m/z = 475 [M+H]<sup>+</sup>。この物質を、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。

10

## 【 0 1 3 8】

出発物質として用いたアルコールは、次のようにして調製した。

6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オンを、次のようにして調製した。

6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1-[4-ヒドロキシ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン[WO 03/076405] (0.80g, 2.37mmol)、3-ブromo-1-プロパノール(0.23 ml, 2.60mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.37g, 9.46mmol)、NaI (0.73g, 4.86mmol)のアセトン(20ml)中の混合物を、N<sub>2</sub>の下で、70 にて18時間加熱した。反応混合物を、減圧下に濃縮し、水(20ml)に懸濁し、得られた固体をろ過し、エーテル(0.5ml)で洗浄した。収率= 0.8g (85%)。LCMS純度= 96%, m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【 0 1 3 9】

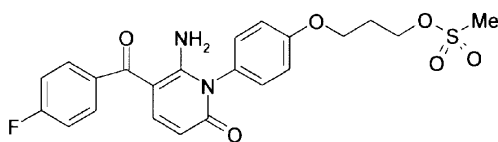
以下のメタンスルホネート中間体は、対応する4-ヒドロキシフェニル中間体の合成についてWO 03/076405号に記載される方法を用いて、中間体4Aと同様にして調製した。

## 【 0 1 4 0】

中間体4B メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピル エステル

30

## 【化 4 9】



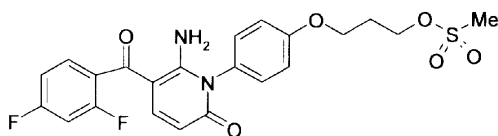
LCMS純度 66%, m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 4 1】

中間体4C メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピル エステル

40

## 【化 5 0】

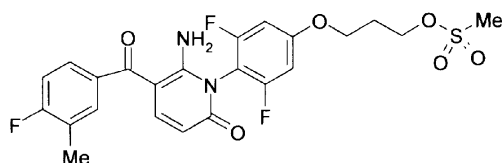


LCMS純度88%, m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 4 2】

中間体4D メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル エステル

## 【化 5 1】



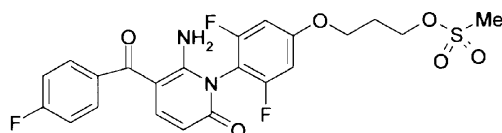
LCMS純度51%,  $m/z$  511  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 4 3】

中間体4E メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]-プロピル エステル

10

## 【化 5 2】



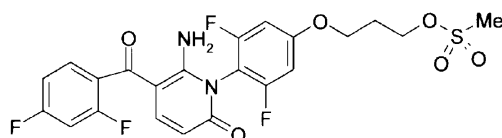
LCMS純度72%,  $m/z$  497  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 4 4】

中間体4F メタンスルホン酸 3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル エステル

## 【化 5 3】

20



LCMS純度81%,  $m/z$  515  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 4 5】

以下の中間体は、4-ヒドロキシフェニル中間体(W003/076405号に記載される)の1-プロモ-5-クロロペンタンを用いる直接アルキル化により調製した。

中間体4G 6-アミノ-1-[4-[(5-クロロペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(2,4-ジフルオロ-ベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン

30

## 【化 5 4】



## 【 0 1 4 6】

6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-ピリジン-2(1H)-オン(300 mg, 0.79 mmol)のアセトン(6 ml)溶液に、窒素雰囲気下で、1-プロモ-5-クロロペンタン(0.115 ml, 0.87 mmol, 1.1 eq)、ヨウ化ナトリウム(238 mg, 1.59 mmol, 2 eq)及び炭酸カリウム(438 mg, 3.17 mmol, 4 eq)を加えた。混合物を、70

にて16時間加熱した後に、室温まで冷却させ、EtOAc (50 ml)と水(50 ml)とに分配した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(ヘプタン中30 %のEtOAc)により、表題化合物と6-アミノ-1-[4-[(5-ヨードペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(142 mg)との3:2混合物を得て、これをさらなる精製を行わずに用いた。

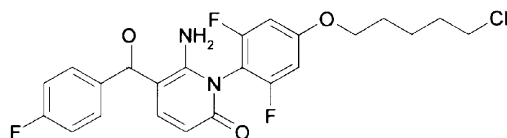
40

LC/MS:  $m/z$  483, 575  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 4 7】

中間体4H 6-アミノ-1-[4-[(5-クロロペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン

## 【化55】



## 【0148】

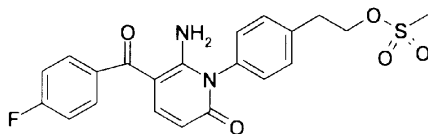
6-アミノ-5-(2,4-フルオロベンゾイル)-1-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-ピリジン-2(1H)-オン(200 mg, 0.56 mmol)の無水DMF (6 ml)溶液に、窒素雰囲気下で、1-ブromo-5-クロロペンタン(0.088 ml, 0.67 mmol, 1.2 eq)及び炭酸カリウム(115 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq)を加えた。混合物を40℃にて19時間加熱した後に、室温まで冷却させ、EtOAc (20 ml)で希釈した。溶液を水(3×20 ml)及び塩水(20 ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(ヘプタン中20~40%のEtOAc)により、表題化合物を黄色固体として得て(104 mg)、これをさらなる精製を行わずに用いた。

LC/MS: m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.60 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.33 (2H, m), 7.05 (2H, m), 5.72 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.84-1.77 (4H, m), 1.56 (2H, m).

## 【0149】

中間体4J メタンスルホン酸 2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェニル]-エチル エステル

## 【化56】



## 【0150】

6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(150mg, 0.43mmol)の無水DCM (3ml)中の懸濁物に、0℃にて、メタンスルホン酸クロリド(34 μl, 0.47mmol)、続いてEt<sub>3</sub>N (120 μl, 0.85mmol)を加えた。反応混合物を、RTまで温め、完了まで24時間攪拌した。反応混合物をDCM (10ml)で希釈し、10%クエン酸(5ml)、続いて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5ml)及び水(5ml)で洗浄した。DCM層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空濃縮した。収率= 183mg (粗製)。LCMS純度 = 85% m/z= 431 [M+H]<sup>+</sup>。この物質を、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。出発物質として用いたアルコールは、次のようにして調製した。

## 【0151】

酢酸 2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェニル]-エチル エステル(300mg)を、水(5ml)及び濃HCl (5ml)に溶解し、100℃まで1時間加熱した。反応物を次いで冷却し、10mlの水で希釈し、ろ過した。得られた固体を、次いで、減圧下に乾燥させて、264mgの生成物を得た、m/z= 353 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0152】

出発物質として用いた酢酸 2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェニル]-エチル エステルは、次のようにして調製した。

プロピオール酸(270 μl, 4.39mmol)及びCDI (712mg, 4.34mmol)のTHF (13ml)溶液を、0℃からRTまで温め、1.5時間攪拌した。この溶液に、THF (6ml)中の酢酸 2-(4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオンイミドイル]-アミノ)-フェニル]-エチル エステル (1g, 2.92mmol)を加え、反応物を80℃まで最大2時間かけて加熱した。冷却及び減圧下での蒸発の後に、粗製残渣をメタノール(7ml)で超音波破碎し、その後、ろ過し、最少量のメタノールで洗浄した。オフホワイトの固体を回収した(350mg 粗製)。

## 【0153】

出発物質として用いた酢酸 2-(4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-プロピオンイ

ミドイル]-アミノ]-フェニル)-エチル エステルは、次のようにして調製した。

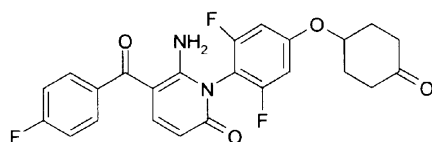
3-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステル(1g, 2.9mmol)及び4-アミノフェネチルアルコール(418mg, 3.08mmol)を、酢酸(5ml)に溶解し、80℃まで24時間の期間加熱した。反応物をRTまで冷却し、減圧下に蒸発させた。粗製残渣をDCM及び $\text{Na}_2\text{CO}_3$ に分配した。DCM層を、塩水でさらに洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた後に、減圧下に蒸発させた。生成物を、アセチル化生成物：アルコールの3：1混合物として単離した(1g 粗製)。これを、上記の環化反応に、未精製で用いた。生成物の $m/z=343$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , アルコール  $m/z=301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0154】

中間体5 6-アミノ-1-[2,6-ジフルオロ-4-(4-オキソ-シクロヘキシルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン

10

【化57】



【0155】

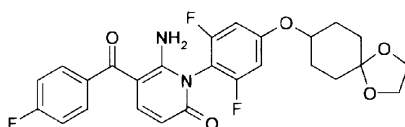
6-アミノ-1-[4-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イルオキシ)-2,6-ジフルオロ-フェニル]-5-(4-フルオロベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン(0.55g, 1.10mmol)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に、2M HCl水溶液(5ml)を室温にて加えた。攪拌を、18時間継続した。反応の完了の際に、反応混合物を水(10ml)で希釈し、その後、減圧下でジオキサンを蒸発させた。残存水溶液をEtOAc (2×10ml)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、減圧下に濃縮乾燥して、所望のケトン白色固体として得た(0.43g, 86%)。LCMS純度98%,  $m/z$  457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.05-2.15 (2H, m), 2.25-2.45 (4H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 5.85 (1H, d), 6.70-6.75 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.50-7.65 (3H, m),

20

【0156】

出発物質として用いたケタールを、次のようにして調製した。

【化58】



30

【0157】

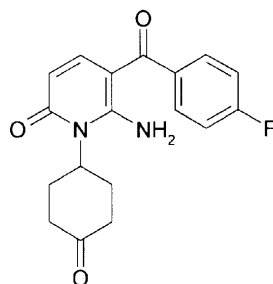
1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-8-オール(0.5g, 1.45mmol)のTHF (1.5ml)溶液に、攪拌しながら6-アミノ-1-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン(WO 03/076405号に記載される方法により調製)(0.5g, 1.39mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.38g, 1.45mmol)をRTにて加えた。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.29ml, 1.45mmol)を滴下し、攪拌を18時間継続した。反応混合物を蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の物質白色固体として得た(0.55g, 79%)。LCMS純度99%,  $m/z$  501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.55-1.65 (2H, m), 1.75-2.00 (6H, m), 3.85-3.90 (4H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 5.85 (1H, d), 6.10-6.20 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

40

【0158】

中間体6 6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-オキソ-シクロヘキシル)-1H-ピリジン-2-オン

## 【化59】



## 【0159】

10

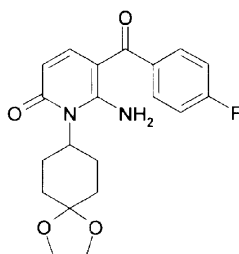
2M HCl (14ml)を、6-アミノ-1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-5-(4-フルオロベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン(664mg, 1.78mmol)の1,4-ジオキササン(60ml)中の黄色溶液に、RTにて加えた。得られた黄色溶液を、RTにて24時間攪拌し、次いで、H<sub>2</sub>O (30ml)で希釈し、真空濃縮して1,4-ジオキササンを除去し、黄色の結晶固体を得た。固体をろ過により単離し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、空気乾燥して黄色の結晶固体を得た。収率 = 479mg, 82%。LCMS純度92%, m/z 329 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), : 1.90-2.30 (8H, m), 5.35 (1H, m), 5.65 (1H, d), 7.05-7.15 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.35-7.45 (2H, m), 11.45 (1H, s).

## 【0160】

20

上記の手順において出発物質として用いたピリドンアセタールは、次のようにして調製した。

## 【化60】



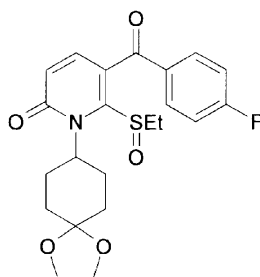
トリエチルアミン(0.74ml, 5.31mmol)を、1-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-6-エタンサルフィニル-5-(4-フルオロベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン(1.046g, 2.42 mmol)の1,4-ジオキササン中0.5MのNH<sub>3</sub> (30ml)の溶液に、RTにてN<sub>2</sub>の下で加えた。得られた黄色の溶液を、RTにて一晩攪拌し、次いで真空濃縮して黄色固体を得て、これをTBMEで粉砕し、ろ過により単離し、TBMEで洗浄して、淡黄色の固体を得た。収率 = 802mg, 89%。LCMS純度100%, m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), : 1.90-2.00 (6H, m), 2.60 (2H, m), 4.15 (4H, m), 5.90 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.65 (2H, m).

30

## 【0161】

上記の手順で用いたスルホキシドは、次のようにして調製した。

## 【化61】



40

## 【0162】

m-クロロ過安息香酸(583mg, 2.60mmol)を、1-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシ-8-イル)-6-エチルスルファニル-5-(4-フルオロベンゾイル)-1H-ピリジン-2-オン(986mg, 2.36mmol)

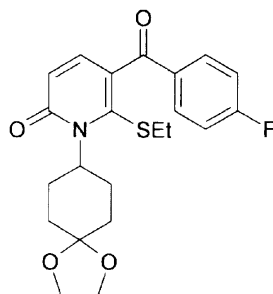
50

)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30ml)中の黄色溶液に、RTにて $\text{N}_2$ の下で一度に加えた。得られた黄色溶液を、RTにて一晩攪拌し、次いで $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25ml)で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2×30ml)、飽和 $\text{NaHCO}_3$  (2×30ml)、 $\text{H}_2\text{O}$  (30ml)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空濃縮して、明黄色の油を得た。収率 = 1.046g, 102%. LCMS純度96%,  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 6 3 】

上記の手順で用いたスルフィドは、次のようにして調製した。

【 化 6 2 】



10

【 0 1 6 4 】

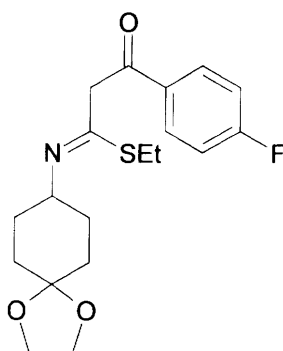
1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン(2.03ml, 15.34mmol)を、プロピオール酸(0.94ml, 15.34mmol)の無水THF (50ml)中の無色の溶液に、0 にて $\text{N}_2$ の下で加えた。得られた無色の溶液を、0 にて2時間攪拌し、その後、N-(1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシ-8-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸(4.667g, 12.79mmol)の無水THF (50ml)中の黄色溶液を5分かけて0 にて加えた。得られた黄色溶液を、次いで、RTまで温め、24時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、暗茶色の油を得て、これをEtOAc (20ml)で希釈し、RTにて一晩放置して、結晶固体を得て、これをろ過により単離し、ヘプタン及びTBMEで洗浄した。収率 = 216mg。ろ液を真空濃縮して、茶色の固体を得て、これを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に溶解し、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3×100ml)、 $\text{H}_2\text{O}$  (2×100ml)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、真空濃縮して、茶色の油を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(シリカ, 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 30% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )により、TBMEでの粉碎の後に、環化生成物を得た。収率 = 770mg。全体の収率 = 986mg, 19%. LCMS純度100%,  $m/z$  418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【 0 1 6 5 】

上記の手順で用いたチオプロピオンイミド酸は、次のようにして調製した。

【 化 6 3 】



40

【 0 1 6 6 】

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (16.1g, 117mmol)を、N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシ-8-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-チオプロピオンアミド(18.8g, 55.7mmol)のアセトン(200ml)溶液に、RT/ $\text{N}_2$ にて加え、続いてヨウ化エチル(6.68ml, 83.6mmol)を加えた。反応混合物を、RT/ $\text{N}_2$ にて2時間攪拌し、次いで真空濃縮して、茶色のペーストを得て、これをEtOAc (300ml)に採取し、 $\text{H}_2\text{O}$  (250ml)で洗浄した。有機層を分離し、水相をEtOAc (2×150ml)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、茶色の油を真空濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(シリカ, 15% EtOAc/ヘプタン)により、黄色の油を得

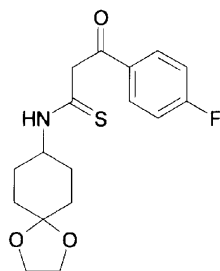
50

た。収率 = 9.94g, 49%. LCMS純度94%,  $m/z$  366  $[M+H]^+$ 。

【0167】

上記の手順で用いたチオプロピオンアミドは、次のようにして調製した。

【化64】



10

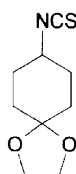
【0168】

4-フルオロアセトフェノン(6.76ml, 55.7mmol)のTHF (50ml)溶液を、ゆっくりと5分かけて $KO^tBu$  (6.56g, 58.5mmol)のTHF (40ml)溶液に搅拌しながら0℃にて加えた。8-イソチオシアネート-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(11.1g, 55.7mmol)のTHF (30ml)溶液を0℃にて5分かけて加え、得られた混合物を0℃にて90分間搅拌した。反応混合物を蒸発乾固して、暗茶色の固体を得て、これを粗製のまま次の段階に用いた。収率 = 18.8g, 100%. LCMS純度55%,  $m/z$  338  $[M+H]^+$ 。

【0169】

上記の手順で用いたイソチオシアネートは、次のようにして調製した。

【化65】



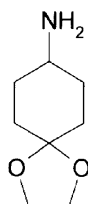
【0170】

炭酸カルシウム(13.75g, 137.4mmol)を、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシ-8-イルアミン(13.5g, 85.9mmol)の $CH_2Cl_2$  (675ml)及び $H_2O$  (330ml)溶液に、激しく搅拌しながらRTにて加えた。チオホスゲン(8.5ml, 111.6mmol)を5分かけて滴下し、添加の完了時に反応混合物をRTにて2時間搅拌した。反応混合物を $H_2O$  (600ml)で希釈し、 $CH_2Cl_2$  (300ml)中に抽出した。有機層を乾燥し( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、真空濃縮して、生成物を得た。収率 = 8.5g, 50%. LCMS純度47%,  $m/z$  200  $[M+H]^+$ 。

【0171】

上記の手順で用いたシクロヘキシルアミンは、次のようにして調製した。

【化66】



40

【0172】

10%  $Pd(OH)_2/C$  (1g)を、N,N-ジベンジル-N-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デシ-8-イルアミン(21.13g, 62.7mmol)のEtOH (400ml)中の微細懸濁物に、RTにて加えた。得られた混合物を、排出し、 $H_2$ で3回パージし、次いで $H_2$  (バルーン)雰囲気下一晩保持した。反応混合物を排出し、 $N_2$ で3回パージし、次いで、触媒をろ過により除去した。ろ液を真空濃縮して、アミンを無色の油として得た。収率 = 14.34g, 99%. LC-MS (ELS検出)純度100%,  $m/z$  158  $[M+H]^+$ 。

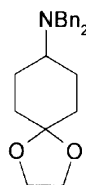
50



## 【 0 1 7 3 】

上記の手順で用いたジベンジルアミンは、次のようにして調製した。

## 【 化 6 7 】



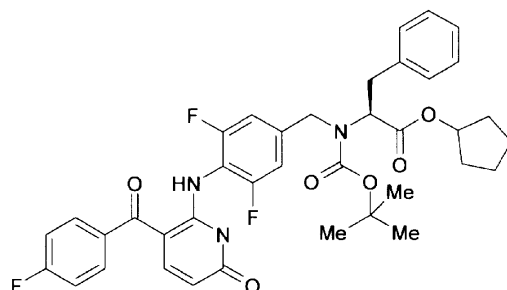
## 【 0 1 7 4 】

ジベンジルアミン (27.8ml, 145mmol) を、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (21.5 g, 138mmol) の DCE (350ml) 溶液に、RT に  $N_2$  の下に加え、1時間撹拌した。トリアセトキシホウ素化水素ナトリウム (46.7g, 220mmol) を少しずつ10分かけて加え、添加の完了時に反応物を RT/ $N_2$  にて一晩撹拌した。飽和  $NaHCO_3$  (300ml)、続いて DCM (300ml) を加え、反応混合物を30分間撹拌した。有機相を分離し、 $NaHCO_3$  (300ml)、塩水 (300ml) で洗浄し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、真空濃縮して、油を得て、ヘプタンでの粉砕により白色固体を得て、これをろ過により単離した。収率 = 30.95g, 67%。LCMS 純度 100%,  $m/z$  338  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 7 5 】

中間体7 シクロペンチル (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル-[3,5-ジフルオロ-4-[3-(4-フルオロ-ベンゾイル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルアミノ]ベンジル]アミノ)-3-フェニル プロピオネート

## 【 化 6 8 】



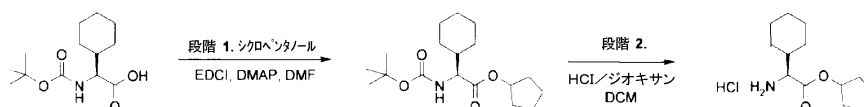
ピリドンは、中間体3Kの合成について記載した手順の副生物として形成された。LCMS 純度 80%,  $m/z$  690  $[M+H]^+$ 。

## 【 0 1 7 6 】

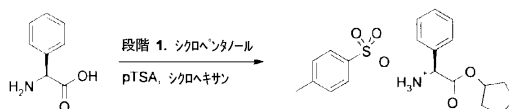
アミノ酸エステルの調製 (中間体8~16)

## 【 化 6 9 】

経路 I, 中間体8, 9, 13, 14及び15の調製に用いた



経路 II, 中間体10, 11, 12及び16の調製に用いた



## 【 0 1 7 7 】

調製した中間体：

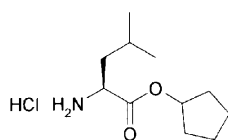
10

20

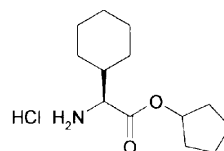
30

40

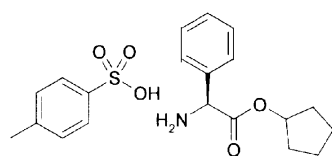
## 【化 7 0】



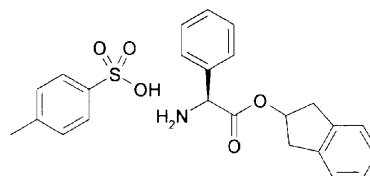
中間体 8



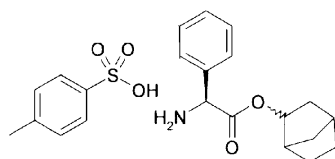
中間体 9



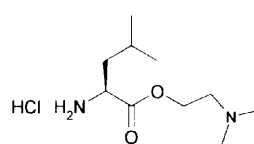
中間体 10



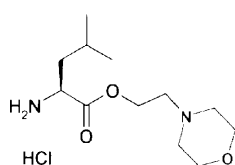
中間体 11



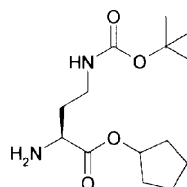
中間体 12



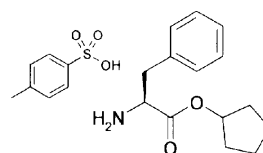
中間体 13



中間体 14



中間体 15



中間体 16

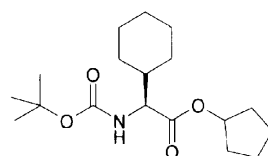
図 1

## 【 0 1 7 8】

図1に概説した化合物の合成  
経路I (中間体9について例示)

段階1 - エステル形成

## 【化 7 1】



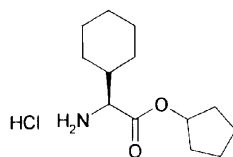
## 【 0 1 7 9】

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシル-プロピオン酸(5g, 19.4mmol)のDMF (50ml)溶液に、0 にて、シクロペンタノール(8.8ml, 97.15mmol)、EDCI (4.09g, 21.37mmol)、及び最後にDMAP (237mg, 1.94mmol)を加えた。反応混合物をRTまで温め、18時間撹拌した。DMFを真空除去して、澄んだ油を得た。これを水とEtOAcに分配した。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空濃縮した。粗抽出物をカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘプタン中25%のEtOAc)、所望の生成物を澄んだ油として得た(14.87g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) ; 7.09 (1H, d), 5.08 (1H, t), 3.76 (1H, t), 1.50-1.85 (10 H, br m), 1.39 (9H, s), 1.00-1.25 (9H, br m).

## 【0180】

段階2 - シクロペンチル (2S)-アミノ(シクロヘキシル)アセテート 塩酸塩(中間体9)を得るためのBoc脱保護

## 【化72】



## 【0181】

10

段階1の生成物(14.87g, 45.69mmol)を、DCM (100ml)に溶解し、4M HCl/ジオキサン(22.8ml, 91.38mmol)で処理し、反応混合物をRTにて24時間撹拌した。粗混合物を減圧下に濃縮して、橙色の油を得た。これをEt<sub>2</sub>Oで粉砕して、白色の沈殿物を得た。これをさらにEt<sub>2</sub>Oで洗浄して、所望の生成物を白色粉末として得た(7.78g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) ; 8.45 (3H, br s), 5.22 (1H, t), 3.28 (1H, d), 1.95-1.50 (10H, br m), 1.30-0.90 (9H, br m).

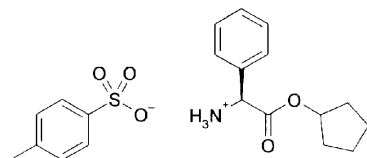
## 【0182】

経路II (中間体10について例示)

段階1 - (1S)-2-(シクロペンチルオキシ)-2-オキソ-1-フェニルエタンアミニウム 4-メチルベンゼンスルホネート(中間体10)を得るためのエステル形成

20

## 【化73】



## 【0183】

(S)-フェニルグリシン(5g, 33.1mmol)のシクロヘキサン(150ml)中のスラリーに、シクロペンタノール(29.84ml, 331mmol)及びp-トルエンスルホン酸(6.92g, 36.4mmol)を加えた。反応物をディーン-スターク受け器に入れ、135 に加熱して完全に溶解させた。12時間後に、反応物をRTに冷却して、白色固体の沈殿を導いた。固体をろ過し、EtOAcで洗浄した後に減圧下で乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(11.01g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) ; 8.82 (2H, br s), 8.73 (1H, br s), 7.47 (7H, m), 7.11 (2H, d), 5.25 (1H, br s), 5.18 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.87-1.36 (8H, m).

30

## 【0184】

中間体11及び12を、シクロペンタノールの代わりにそれぞれ2-インダノール及び -ノルボルネオールを用いて調製した(経路IIを介して)。同様にして、中間体13及び14を、それぞれジメチルアミノエタノール及び4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンを用いて調製した(経路Iを介して)。中間体15を、市販で入手可能なZ-Dab(Boc)-OH (N- -Z-N- -Boc-L-2,4-ジアミノ酪酸)を用いて経路Iを介して調製した。

40

## 【0185】

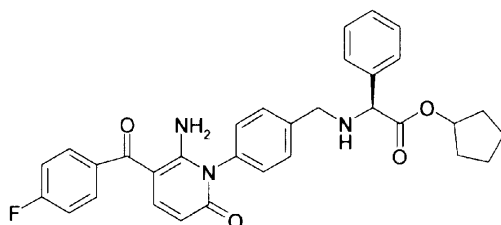
上記の中間体の対応する(R)-アミノ酸エステルは、関係する市販で入手可能な(R)-アミノ酸から開始して、上記と同様の方法により調製できる。さらに、対応するロイシン及びフェニルグリシン tert-ブチルエステルは、市販で入手可能であり、適切である場合に直接用いられる。

## 【0186】

実施例

実施例1 シクロペンチル (S)-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニルアセテート

## 【化 7 4】



## 【 0 1 8 7】

中間体3A (80mg, 0.125mmol)の20% TFA/DCM溶液(5ml)中の混合物を、RTにて1時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、分取HPLCにより精製して、所望の生成物を得た、収率 = 33mg (40%), LCMS純度= 100%  $m/z$  540  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.21-1.82 (8H, m), 4.01-4.14 (2H, m), 5.11-5.21 (2H, m), 5.64 (1H, d), 7.21-7.54 (13H, m), 7.62 (1H, d), 10.16 (2H, br s).

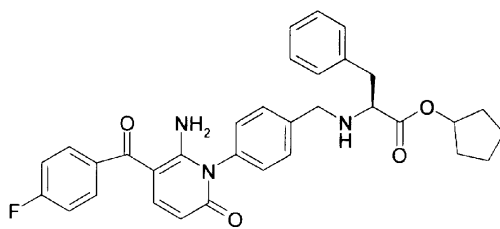
10

## 【 0 1 8 8】

以下の実施例は、実施例1と同様の方法で調製した。

実施例2 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 7 5】



20

## 【 0 1 8 9】

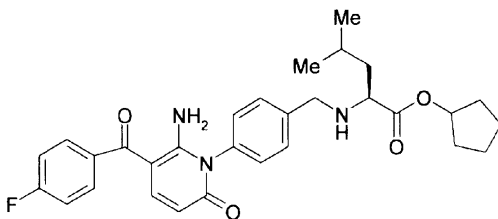
中間体 3Dから。LCMS純度100%,  $m/z$  554  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.22-1.83 (8H, m), 3.10 (1H, m), 4.45 (3H, m), 5.19 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.35-7.74 (14H, m), 7.82 (1H, br s), 9.96 (1H, br s).

30

## 【 0 1 9 0】

実施例3 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 7 6】



40

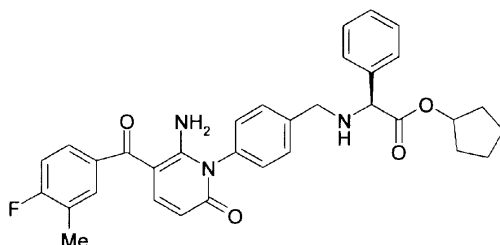
## 【 0 1 9 1】

中間体3Gから。LCMS純度100%,  $m/z$  520  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.10 (6H, m), 1.70-2.11 (11H, m), 4.14-4.53 (3H, m), 5.42 (1H, m, CH), 5.90 (1H, d), 7.49-7.91 (9H, m), 9.83 (2H, br s).

## 【 0 1 9 2】

実施例4 シクロペンチル (S)-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニルアセテート

## 【化 7 7】



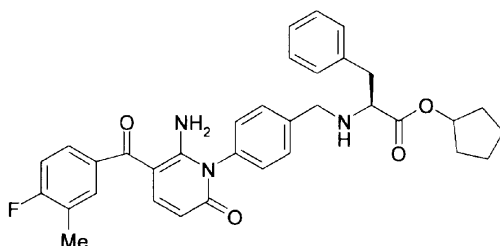
## 【 0 1 9 3】

中間体3Cから、LCMS純度97%,  $m/z$  554  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.30-1.81 (8H, m), 2.25 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.34 (1H, s), 5.08 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.03-7.38 (10H, m), 7.46-7.61 (3H, m).

## 【 0 1 9 4】

実施例5 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 7 8】



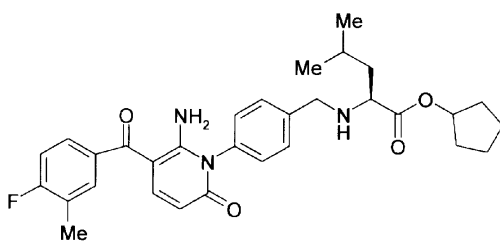
## 【 0 1 9 5】

中間体3Fから。LCMS純度100%,  $m/z$  568  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.09-1.77 (8H, m), 2.30 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.14 (2H, s), 4.19-4.42 (3H, m), 5.02 (1H, m), 5.69 (1H, d), 7.19-7.51 (11H, m), 7.68 (2H, m), 9.79 (2H, br s).

## 【 0 1 9 6】

実施例6 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 7 9】



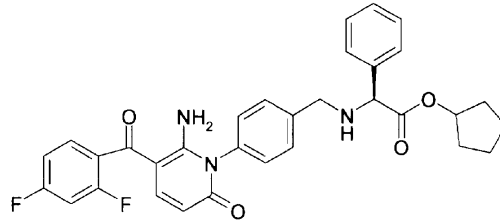
## 【 0 1 9 7】

中間体3Jから。LCMS純度100%,  $m/z$  534  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 0.71 (6H, m), 1.32-1.70 (11H, m), 2.09 (3H, s), 3.72-4.14 (3H, m), 5.03 (1H, m), 5.50 (1H, d), 7.00-7.29 (6H, m), 7.46 (2H, m), 9.40 (2H, br s).

## 【 0 1 9 8】

実施例7 シクロペンチル (S)-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニルアセテート

## 【化 8 0】



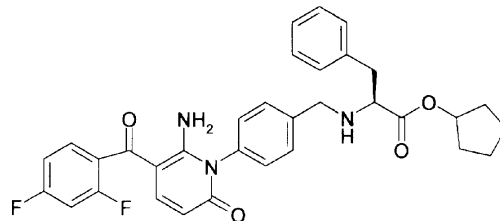
## 【 0 1 9 9】

中間体3Bから。LCMS純度100%,  $m/z$  558  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.33-1.89 (8H, m), 3.71 (2H, m), 4.28 (1H, s), 5.04 (1H, m), 5.61 (1H, d), 6.91 (1H, br s), 7.18-7.60 (13H, m), 10.05 (1H, br s).

## 【 0 2 0 0】

実施例8 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 8 1】



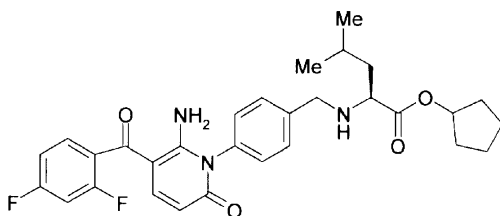
## 【 0 2 0 1】

中間体3Eから。LCMS純度 100%,  $m/z$  572  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 1.08-1.76 (8H, m), 2.95 (1H, t), 4.11-4.40 (3H, m), 4.98 (1H, m), 5.68 (1H, d), 6.89 (1H, br s), 7.13-7.50 (12H, m), 7.65 (1H, m), 9.64-10.12 (2H, br s).

## 【 0 2 0 2】

実施例9 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 8 2】



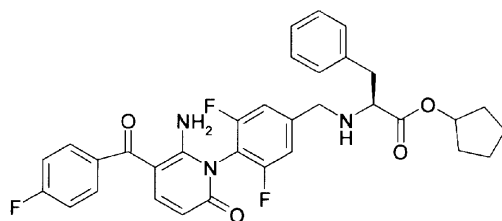
## 【 0 2 0 3】

中間体3Iから。LCMS純度 100%,  $m/z$  538  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 0.79 (6H, m), 1.39-1.78 (11H, m), 3.84-4.22 (3H, m), 5.10 (1H, m), 5.59 (1H, d), 6.79 (1H, br s), 7.03-7.18 (2H, m), 7.21-7.42 (4H, m), 7.56 (2H, m), 9.54 (1H, br s), 9.92 (1H, br s).

## 【 0 2 0 4】

実施例10 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(2,4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオネート

## 【化 8 3】



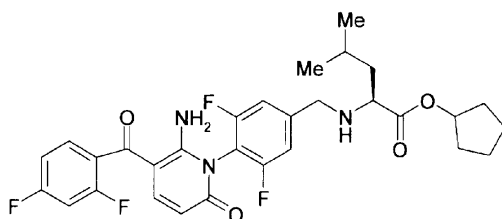
## 【 0 2 0 5】

中間体3Kから。LCMS純度94%,  $m/z$  591  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.20 10  
-1.90 (10H, m), 3.10 (1H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.40-4.50 (4H, m), 5.20 (1H, m)  
, 5.90 (1H, d), 7.35-7.50 (7H, m), 7.65-7.70 (5H, m), 9.50 (1H, br)

## 【 0 2 0 6】

実施例11 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-  
ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジルアミノ]-4-メチルペンタノエート

## 【化 8 4】



20

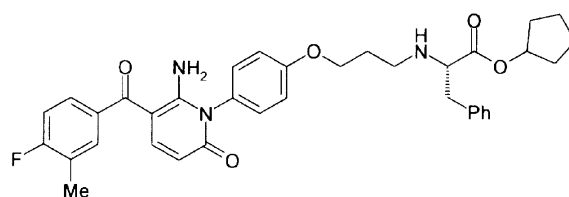
## 【 0 2 0 7】

中間体3Lから。LCMS純度 96%,  $m/z$  574  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 0.95-  
1.15 (6H, m), 1.65-2.05 (11H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 5.35-5.4  
5 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.10-7.20 (2H, m), 7.45-7.55 (4H, m).

## 【 0 2 0 8】

実施例12 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-  
2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオネート

## 【化 8 5】



30

## 【 0 2 0 9】

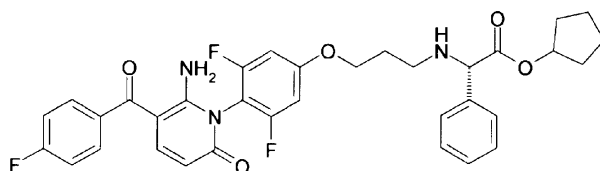
L-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16) (218mg, 0.54mmol)  
、 $K_2CO_3$  (192mg, 1.39mmol)、NaI (108mg, 0.72mmol)の混合物に、THF (2ml)中のメシレ  
ート中間体4A (170mg, 0.35mmol)の溶液を加えた。反応混合物をDMF (2ml)で希釈し、70 40  
にて18時間、攪拌しながら加熱した。反応混合物をRTまで冷却し、THFを減圧濃縮によ  
り除去した。残渣をEtOAc (20ml)で希釈し、水(10ml)で洗浄し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、ろ過し  
、蒸発乾固した。分取HPLCによる精製により、所望の生成物を得た、収率= 57mg, 15%。L  
CMS純度97%,  $m/z$  612  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.30-2.00 (8H, m), 2.30  
(2H, m), 3.10 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.25 (2 H, m), 4.40 (1H, m), 5.20 (1H, m),  
5.85 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.10 (2H, d), 7.20-7.45 (7H, m), 7.65 (2H, m), 7.75  
(1H, m).

## 【 0 2 1 0】

以下の化合物は、同様の方法で調製した。

実施例13 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H 50

-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニルアセテート  
【化 8 6】



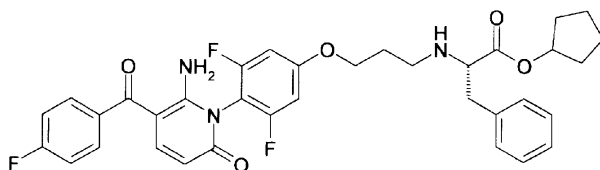
【 0 2 1 1 】

中間体4E及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、  
LCMS純度96%,  $m/z$  620  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.40-1.65 (5H, m), 1.80 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.30 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.30 (1H, m), 4.25 (2H, m), 5.25 (1H, s), 5.40 (1H, m), 5.90 (1H, d), 6.90 (2H, d), 7.30 (2H, t), 7.55-7.60 (5H, m), 7.65 (2H, m) 7.75 (1H, d).

10

【 0 2 1 2 】

実施例14 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニルアセテート  
【化 8 7】



20

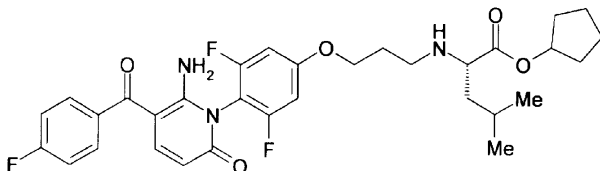
【 0 2 1 3 】

中間体4E及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16)から、  
LCMS純度97%,  $m/z$  634  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.30-2.00 (8H, m), 2.30 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.25 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.20 (1H, m), 5.85 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.10 (2H, d), 7.20-7.45 (7H, m), 7.65 (2H, m), 7.75 (1H, m).

【 0 2 1 4 】

実施例15 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタノエート  
【化 8 8】

30



【 0 2 1 5 】

中間体4E及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度96%,  $m/z$  600  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.10 (6H, m), 1.70-2.0 (12H, m), 2.30 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.25 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.85 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.10 (2H, d), 7.60 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.75 (1H, m).

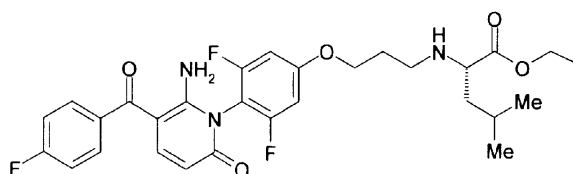
40

【 0 2 1 6 】

実施例16 エチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-L-ロイシネート



## 【化 8 9】



## 【 0 2 1 7】

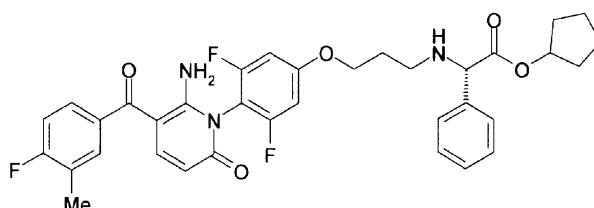
中間体4E及びL-ロイシンエチルエステルから LCMS純度 98%,  $m/z$  560  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.10-1.20 (6H, m), 1.45-1.55 (3H, t), 1.65-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.55 (1H, m), 4.35-4.50 (4H, m), 6.00 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.45-7.55 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.95 (1H, d).

10

## 【 0 2 1 8】

実施例17 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ) フェニルアセテート

## 【化 9 0】



20

## 【 0 2 1 9】

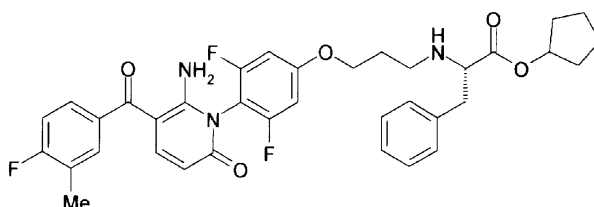
中間体4D及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、LCMS純度100%,  $m/z$  634  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.20-1.80 (8H, m), 2.0 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.10 (2H, m), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, s), 5.60 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (8H, m), 9.65 (1H, m).

## 【 0 2 2 0】

30

実施例18 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

## 【化 9 1】



40

## 【 0 2 2 1】

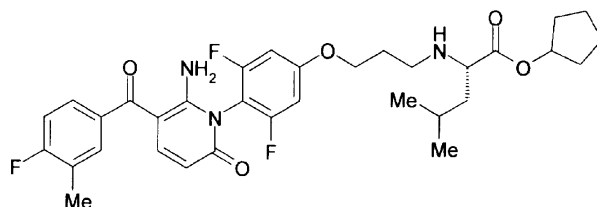
中間体4D及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16)から、LCMS純度97%,  $m/z$  648  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.20-1.90 (9H, m), 2.25 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.25 (2H, m), 4.40 (1H, d), 5.20 (2H, m), 5.82 (1H, d), 6.95 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.30-7.50 (7H, m), 7.75 (1H, d).

## 【 0 2 2 2】

実施例19 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタノエート

50

## 【化 9 2】



## 【 0 2 2 3】

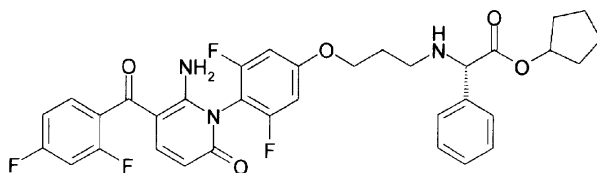
中間体4D及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度100%,  $m/z$  614  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.90 (6H, m), 1.60-1.70 (10H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 4.10 (1H, s), 4.20 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.60 (1H, d).

10

## 【 0 2 2 4】

実施例20 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル アセテート

## 【化 9 3】



20

## 【 0 2 2 5】

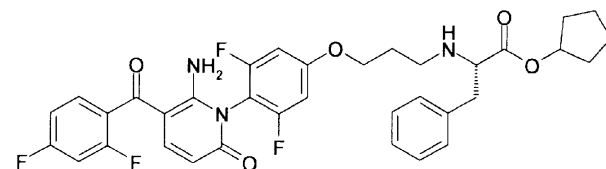
中間体4F及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、LCMS純度91%,  $m/z$  638  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.50-2.10 (8H, m), 2.30 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 4.33 (2H, m), 5.40 (1H, m), 5.56 (1H, m), 5.90 (1H, d), 7.20 (1H, d) 7.40-7.75 (9H, m), 9.85 (2H, m).

## 【 0 2 2 6】

実施例21 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]-プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオネート

30

## 【化 9 4】



## 【 0 2 2 7】

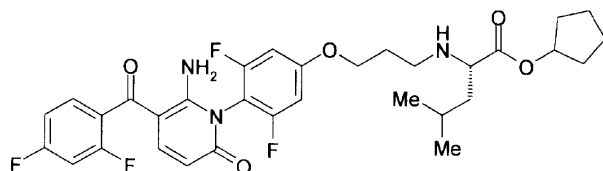
中間体4F及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16)から。LCMS純度 100%,  $m/z$  652  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.10-1.80 (9H, m), 2.15 (2H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.75 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.25-7.58 (9H, m), 9.34 (2H, m).

40

## 【 0 2 2 8】

実施例22 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタノエート

## 【化 9 5】



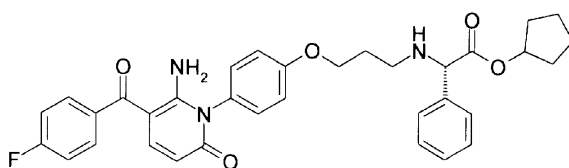
## 【 0 2 2 9】

中間体4F及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度87%,  $m/z$  618  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.0 (6H, m), 1.75 (9H, m), 1.95 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.16 (1H, m), 4.26 (2H, m), 5.33 (1H, m), 5.80 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.40-7.65 (4H, m), 9.13- 9.25 (2H, m).

## 【 0 2 3 0】

実施例23 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニルアセテート

## 【化 9 6】



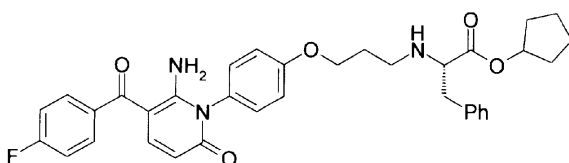
## 【 0 2 3 1】

中間体4B及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、LCMS純度95%,  $m/z$  584  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.25-1.55 (5H, m), 1.60-1.85 (3H, m), 2.15 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.05 (2H, m), 5.10 (1H, s), 5.25 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.00 (2H, m), 7.15 (4H, m), 7.40-7.50 (7H, m), 7.55 (1H, d).

## 【 0 2 3 2】

実施例24 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

## 【化 9 7】



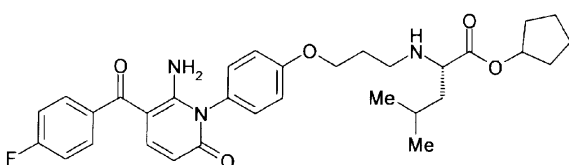
## 【 0 2 3 3】

中間体4B及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステル(中間体16)から、LCMS純度93%,  $m/z$  598  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.50-2.10 (8H, m), 2.50 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.60 (1H, m), 5.40-5.45 (1H, m), 6.05-6.10 (1H, d), 7.40-7.65 (11H, m), 7.85 (2H, m), 7.90 (1H, m).

## 【 0 2 3 4】

実施例25 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタノエート

## 【化 9 8】



## 【 0 2 3 5】

10

20

30

40

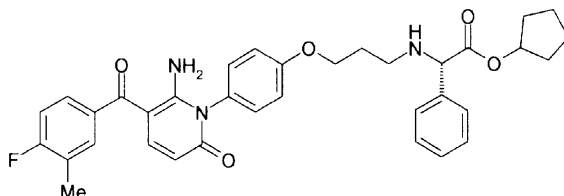
50

中間体4B及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度97%,  $m/z$  564  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.90 (6H, m), 1.60-1.75 (10H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.30 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.35 (2H, t), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, m) 9.05-30 (2H, m).

【0236】

実施例26 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニルアセテート

【化99】



10

【0237】

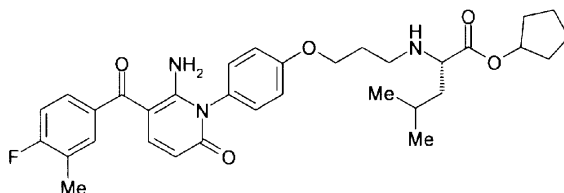
中間体4A及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、LCMS純度95%,  $m/z$  598  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.30 2.20 (10H, m), 2.30 (3H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.15 (2H, m), 5.20 (1H, m), 5.30 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.25-7.40 (5H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.55 (5H, m), 9.70 (2H, m).

20

【0238】

実施例27 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタノエート

【化100】



30

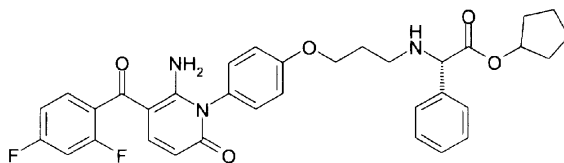
【0239】

中間体4A及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度89%,  $m/z$  578  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.95 (6H, m), 1.55-2.25 (12H, m), 2.30 (3H, m), 2.75-3.30 (2H, m), 4.15 (3H, m), 5.25 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.30-7.40 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

【0240】

実施例28 シクロペンチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニルアセテート

【化101】



40

【0241】

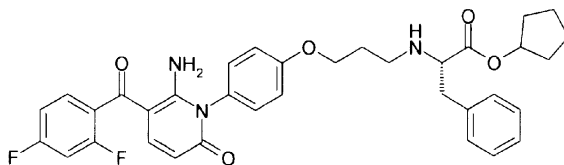
中間体4C及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体10)から、LCMS純度99%,  $m/z$  602  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.35-2.15 (10H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.10 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.25-7.30 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55 (5H, m), 9.70 (2H, m).

50

## 【 0 2 4 2 】

実施例29 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオネート

## 【 化 1 0 2 】



## 【 0 2 4 3 】

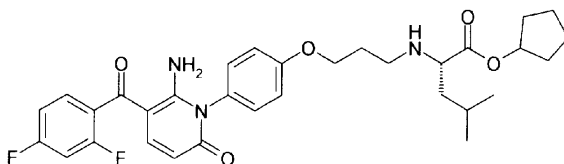
10

中間体4C及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16)から、LCMS純度99%,  $m/z$  616  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO),  $\delta$ : 1.10-1.80 (8H, m), 2.20 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.05 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.20-7.55 (11H, m), 9.70 (2H, m).

## 【 0 2 4 4 】

実施例30 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタノエート

## 【 化 1 0 3 】



20

## 【 0 2 4 5 】

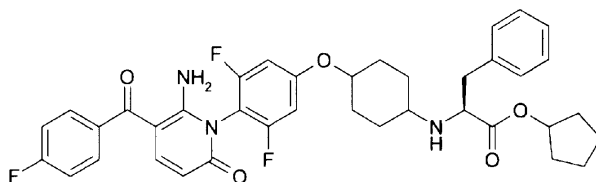
中間体4C及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から、LCMS純度99%,  $m/z$  582  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO),  $\delta$ : 0.95 (6H, m), 1.65-2.15 (13H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.15 (3H, m), 5.30 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.25-7.55 (6H, m), 9.24 (2H, m).

## 【 0 2 4 6 】

30

実施例31 シクロペンチル (S)-2-(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシルアミノ)-4-メチルペンタノエート トリフルオロアセテート

## 【 化 1 0 4 】



40

## 【 0 2 4 7 】

中間体5 (120mg, 0.263mmol) 及びL-フェニルアラニンシクロペンチルエステルトシル酸塩(中間体16) (98mg, 0.263mmol) のMeOH (1.2ml) 中の懸濁物を、RTにて1時間攪拌した後、 $NaCNBH_3$  (66mg, 1.05mmol) を加えた。攪拌をRTにて18時間継続した。反応の完了時に、反応混合物を濃縮乾燥し、EtOAc (10ml) と水(10ml) で分配した。有機層を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、ろ過し、減圧下で濃縮乾燥し、分取HPLCにより精製した。これにより、所望の生成物をTFA塩として得た。収率= 37mg (18%)。

LCMS純度97%,  $m/z$  674  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$ : 1.10-2.20 (16H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 5.70 (1H, d), 6.75 (2H, dd), 7.05-7.25 (7H, m), 7.45-7.55 (2H, m),

50

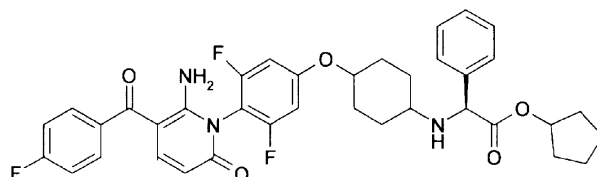
7.65 (1H, d)

【 0 2 4 8 】

以下の実施例は、同様の方法で調製した。

実施例32 シクロペンチル (2S)-[(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ  
ピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシル)アミノ](フェニル)ア  
セテート

【 化 1 0 5 】



10

【 0 2 4 9 】

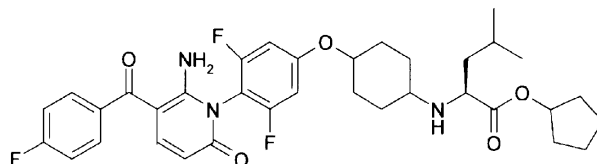
中間体5 (120mg, 0.263mmol) 及びL-フェニルグリシンシクロペンチルエステル(中間体10)から。LCMS純度97%,  $m/z$  660  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 1.30-1.80 (14H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 5.05-5.10 (1H, m), 5.70 (1H, d), 6.75-6.85 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m).

【 0 2 5 0 】

実施例33 シクロペンチル (S)-2-(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-  
2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシルアミノ)-4-メチルペン  
タノエート

20

【 化 1 0 6 】



【 0 2 5 1 】

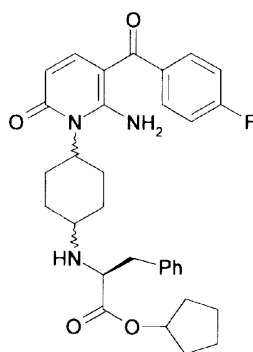
中間体5 (120mg, 0.263mmol) 及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)から。LCMS純度100%,  $m/z$  640  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 0.95-1.05 (6H, m), 1.50-2.00 (16H, m), 2.10-2.35 (3H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 4.40及び4.75 (それぞれ0.5H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.75 (1H, d), 6.85-6.95 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

30

【 0 2 5 2 】

実施例34及び35 シクロペンチル (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-  
2H-ピリジン-1-イル]シクロヘキシル アミノ]-3-フェニルプロピオネート

【 化 1 0 7 】



40

【 0 2 5 3 】

中間体6 (50mg, 0.15mmol) を、L-フェニルアラニンシクロペンチルエステル(89mg, 0.3

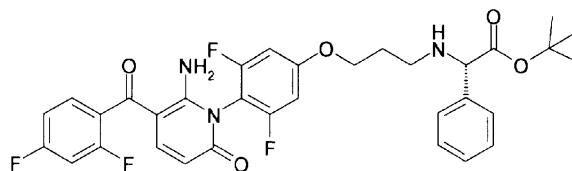
50

8mmol)のMeOH (10ml)中の無色の溶液に、RT/N<sub>2</sub>にて加え、RTにて1時間攪拌した。氷AcOHを滴下してpHを6に調整した後に、NaCNBH<sub>3</sub> (38mg, 0.61mmol)を加えた。得られた無色の溶液をRTにて一晩攪拌し、次いで、飽和NaHCO<sub>3</sub> (20ml)を用いて注意深く停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15ml)に抽出した。合わせた有機層を2M HCl (2×20ml)、塩水(20ml)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空濃縮して、クリーム色の固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(シリカ, 勾配溶出40~100% EtOAc/ ヘプタン)により、2つの異性体として分離可能な所望の物質、異性体1 (実施例34)を白色固体として(収率 = 39mg, 47%)、LCMS純度 100%, m/z 546 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), : 1.40-2.05 (16H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.15-7.40 (7H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m)及び異性体2 (実施例35) LCMS純度 97%, m/z 546 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), : 1.25-1.85 (12H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.45-2.95 (4H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 5.65 (1H, d), 7.20-7.35 (7H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m)を無色のフィルムとして得た(収率 = 15mg, 18%)。 10

#### 【 0 2 5 4 】

実施例36 tert-ブチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル アセテート

#### 【 化 1 0 8 】



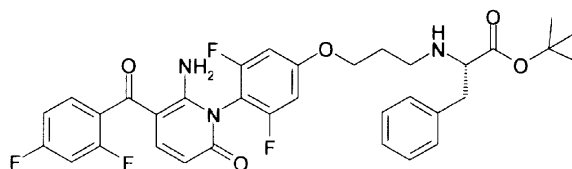
#### 【 0 2 5 5 】

中間体4F及びL-フェニルグリシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度93%, m/z 626 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), : 1.30 (9H, s), 2.15 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 4.06 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.70 (1H, d), 6.75 (2H, d), 7.02 (2H, m), 7.30-7.50 (7H, m). 20

#### 【 0 2 5 6 】

実施例37 tert-ブチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]-プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオネート 30

#### 【 化 1 0 9 】



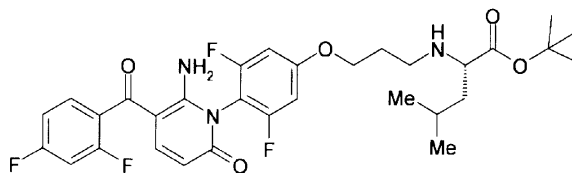
#### 【 0 2 5 7 】

中間体4F及びL-フェニルアラニン tert-ブチルエステルから。LCMS純度97%, m/z 640 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), : 1.25 (9H, s), 2.16 (2H, m), 3.00 (1H, dd), 3.15-3.25 (2H, m), 3.35 (1H, dd), 4.10 (2H, m), 4.20 (1H, m), 5.71 (1H, d), 6.79 (2H, d), 7.02 (2H, t), 7.20-7.30 (5H, m), 2H (2H, m). 40

#### 【 0 2 5 8 】

実施例38 tert-ブチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタノエート

## 【化 1 1 0】



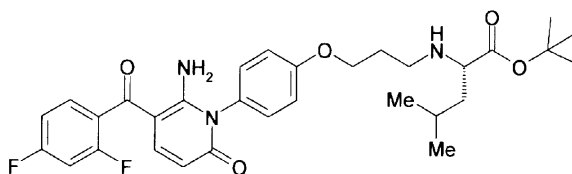
## 【 0 2 5 9】

中間体4F及びL-ロイシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度97%,  $m/z$  606  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 0.95 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.15 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.13 (2H, m), 4.20 (1H, m), 5.40 (1H, s), 5.75 (1H, d), 6.85 (2H, d), 7.00 (2H, t), 7.40 (2H, m).

## 【 0 2 6 0】

実施例39 tert-ブチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタノエート

## 【化 1 1 1】



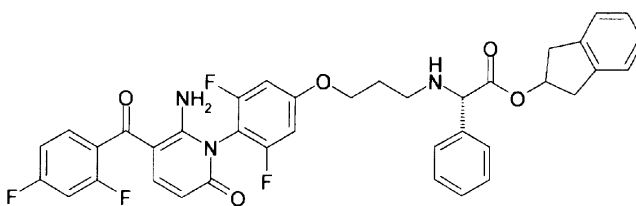
## 【 0 2 6 1】

中間体4C及びL-ロイシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度91%,  $m/z$  570  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 0.95 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.65 (1H, m), 2.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.75 (1H, d), 7.00-7.20 (6H, m), 7.35 (2H, m).

## 【 0 2 6 2】

実施例40 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル (2S)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル) アセテート

## 【化 1 1 2】



## 【 0 2 6 3】

中間体4F及びL-フェニルグリシン インダニルエステル(中間体11)から、LCMS純度96%,  $m/z$  686  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ), : 7.55-7.47 (2H, m), 7.46-7.31 (5H, m), 7.22-7.10 (6H, m), 6.85 (2H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.82 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.57-5.51 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.13 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.32-3.21 (2H, m), 3.05-2.98 (1H, m), 2.80-2.63 (3H, m), 2.05-1.97 (2H, m).

## 【 0 2 6 4】

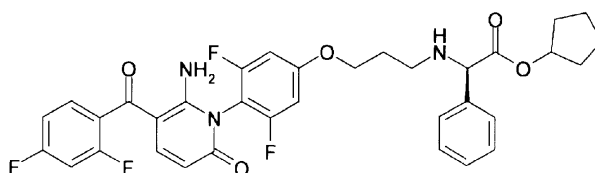
実施例41 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル (2R)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル)アセテート



O=C1C(=O)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C1C(=O)N3C(=O)C=C(C=C3C(F)=C(F)C=C(F)F)C(F)=C(F)C=C(F)F

10

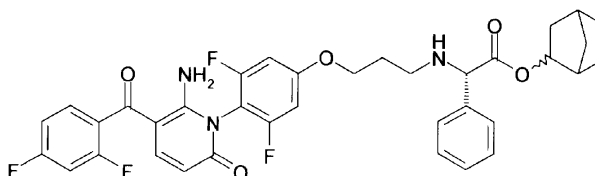
実施例42 シクロペンチル (2R)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル)アセテート



20

中間体4F及びD-フェニルグリシン シクロペンチルエステルから、LCMS純度95%,  $m/z$  638  $[M+H]^+$ .

実施例43 ピシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル (2S)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロペンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル)アセテート

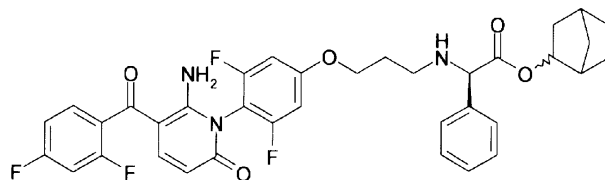


30

40

実施例44 ピシクロ[2.2.1]ヘプチ-2-イル (2R)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](フェニル)アセテート

## 【化 1 1 6】



## 【 0 2 7 0】

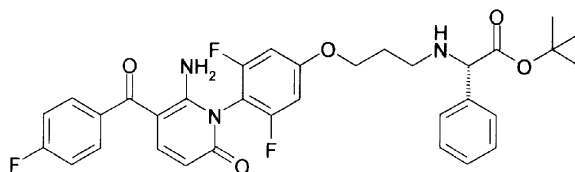
中間体4F及びD-フェニルグリシン ノルボルネイルエステルから、LCMS純度98%,  $m/z$  664  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ), : 7.42-7.17 (7H, m), 7.00 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 5.69 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.32-4.26 (1H, m), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.70-2.52 (2H, m), 2.18-1.86 (4H, m), 1.63-0.92 (8H, m).

10

## 【 0 2 7 1】

実施例45 tert-ブチル (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル アセテート

## 【化 1 1 7】



20

## 【 0 2 7 2】

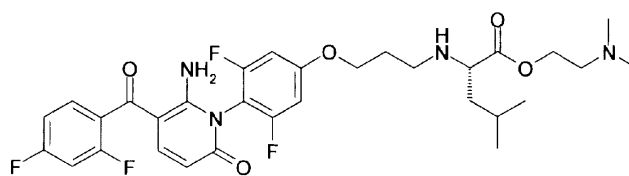
中間体4E及びL-フェニルグリシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度100%,  $m/z$  608  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ), : 7.55-7.47 (3H, m), 7.30-7.21 (6H, m), 7.09 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 6.61 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 5.81 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.18 (1H, s), 4.03 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.75-2.69 (1H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.96-1.88 (2H, m), 1.32 (9H, s)

## 【 0 2 7 3】

実施例46 2-(ジメチルアミノ)エチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-L-ロイシネート

30

## 【化 1 1 8】



## 【 0 2 7 4】

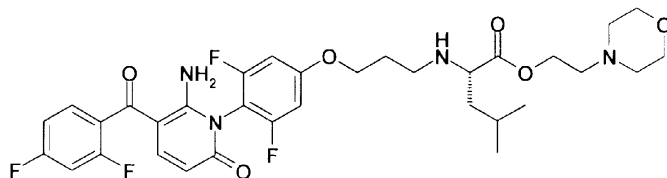
中間体4F及び中間体13から、LCMS純度90%,  $m/z$  621  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 10.18 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 7.57 (1H, q,  $J=7.8$  Hz), 7.39 (2H, m), 7.37-7.15 (3H, m), 7.04 (2H, m), 5.73 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.59-4.46 (2H, m), 4.21 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 4.11 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.86 (6H, s), 2.14 (2H, m), 1.74 (2H, m), 0.92 (8H, m).

40

## 【 0 2 7 5】

実施例47 2-モルホリン-4-イルエチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-L-ロイシネート

## 【化 1 1 9】



## 【 0 2 7 6】

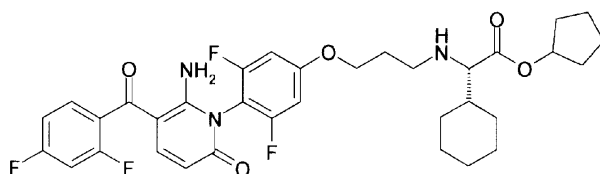
中間体4F及び中間体14から、LCMS純度90%,  $m/z$  621  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO),  
 : 7.57 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 7.40 (2H, m), 7.26-7.17 (3H, m), 7.06 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 5.74 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.53 (2H, m), 4.21 (4H, m), 3.80 (4H, m), 3.37 (2H, m), 3.17 (4H, m), 2.15 (2H, m), 1.75 (3H, m), 0.94 (6H, br s).

10

## 【 0 2 7 7】

実施例48 シクロペンチル (2S)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](シクロヘキシル)アセテート

## 【化 1 2 0】



20

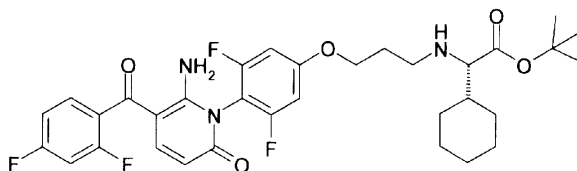
## 【 0 2 7 8】

中間体4F及びL-シクロヘキシルグリシン シクロペンチルエステル(中間体9)から、LCMS純度95%,  $m/z$  664  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 9.15 (1H, br s), 8.95 (1H, br s), 7.62-7.52 (1H, m), 7.46-7.31 (2H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 7.05 (2H, d,  $J=10.2$  Hz), 5.74 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.30-5.25 (1H, m), 4.20 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.10-3.95 (1H, m), 3.25-2.95 (2H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 2.00-1.50 (15H, m), 1.30-1.00 (4H, m), 0.95-0.75 (1H, m)

## 【 0 2 7 9】

実施例49 tert-ブチル (2S)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](シクロヘキシル)アセテート

## 【化 1 2 1】



30

## 【 0 2 8 0】

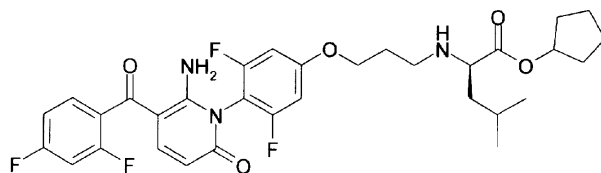
中間体4F及びL-シクロヘキシルグリシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度95%,  $m/z$  632  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 9.10 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 7.62-7.52 (1H, m), 7.45-7.31 (2H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 7.06 (2H, d,  $J=10.2$  Hz), 5.74 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.20 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.95-3.85 (1H, m), 3.25-2.95 (2H, m), 2.20-2.07 (2H, m), 2.00-1.60 (6H, m), 1.51 (9H, s), 1.35-1.07 (4H, m), 1.00-0.85 (1H, m).

40

## 【 0 2 8 1】

実施例50 シクロペンチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-D-ロイシネート

## 【化 1 2 2】



## 【 0 2 8 2】

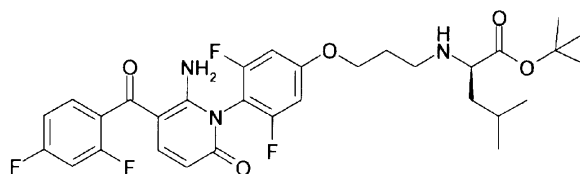
中間体4F及びD-ロイシンシクロペンチルエステルから、LCMS純度95%,  $m/z$  618  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 10.10 (1H, br s), 9.40-9.10 (2H, m), 8.15 (1H, br s), 7.62-7.52 (1H, m), 7.47-7.31 (2H, m), 7.28-7.12 (1H, m), 7.07 (2H, d,  $J=10.5$  Hz), 5.73 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.30-5.20 (1H, m), 4.25-4.00 (3H, m), 3.30-3.00 (2H, m), 2.20-2.00 (2H, m), 1.95-1.80 (2H, m), 1.75-1.55 (10H, m), 1.00-0.90 (6H, m).

10

## 【 0 2 8 3】

実施例51 tert-ブチル N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-D-ロイシネート

## 【化 1 2 3】



20

## 【 0 2 8 4】

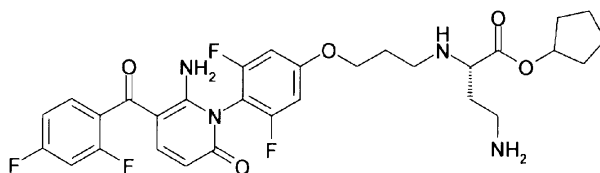
中間体4F及びD-ロイシン tert-ブチルエステルから、LCMS純度95%,  $m/z$  606  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 9.30-9.00 (2H, m), 7.62-7.52 (1H, m), 7.47-7.32 (2H, m), 7.28-7.12 (1H, m), 7.06 (2H, d,  $J=10.2$  Hz), 5.73 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.20 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.99 (1H, br s), 3.25-2.95 (2H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 1.80-1.60 (3H, m), 1.49 (9H, s), 0.95 (6H, d,  $J=4.8$  Hz).

## 【 0 2 8 5】

実施例52 シクロペンチル (2S)-4-アミノ-2-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ]ブタノエート

30

## 【化 1 2 4】



## 【 0 2 8 6】

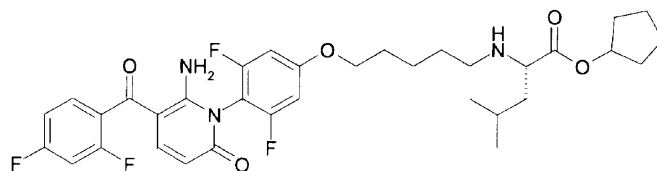
中間体4F及び中間体15から、LCMS純度90%,  $m/z$  605  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ), : 7.46 - 7.55 (2H, m), 7.12 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.81 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.37 - 5.44 (1H, m), 4.20 - 4.31 (4H, m), 3.33 - 3.42 (1H, m), 2.25 - 2.49 (4H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 1.65 - 1.89 (7H, m).

40

## 【 0 2 8 7】

実施例53 シクロペンチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート

## 【化 1 2 5】



## 【 0 2 8 8】

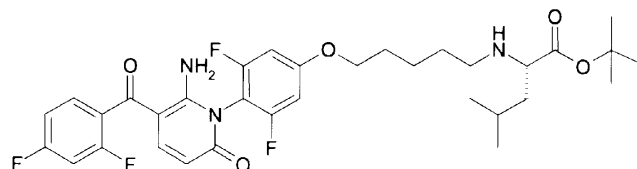
中間体4Gから。6-アミノ-1-[4-[(5-クロロペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(138mg, 0.29mmol)の無水DMF (3ml)溶液に、窒素雰囲気下で、シクロペンチル-L-ロイシネート(中間体8) (284mg, 1.43mmol, 5 eq)、ヨウ化ナトリウム(86mg, 0.57mmol, 2eq)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.052ml, 0.29mmol, 1eq)を加えた。混合物を90℃にて16時間加熱した後に、室温まで冷却させ、EtOAc (25ml)で希釈した。溶液を水(2×25ml)及び塩水(25ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(DCM中3~4%のMeOH)の後に分取HPLCを行って、表題化合物をクリーム色の固体として得た(96mg, 52%収率)。

LC/MS: m/z 646 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.56-7.47 (2H, m), 7.13 (2H, m), 6.88 (2H, m), 5.82 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.23 (1H, t, J=4.1 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.28 (1H, m), 2.61-2.51 (2H, m), 1.95-1.41, (17H, br m), 0.98-0.93 (6H, m).

## 【 0 2 8 9】

実施例54 tert-ブチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート

## 【化 1 2 6】



## 【 0 2 9 0】

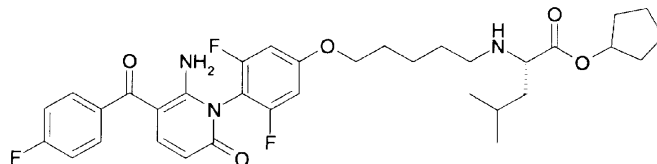
中間体4Gから。6-アミノ-1-[4-[(5-クロロペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(96mg, 0.20mmol)の無水DMF (3ml)溶液に、窒素雰囲気下で、tert-ブチル-L-ロイシネート 塩酸塩(198mg, 0.99mmol, 5eq)、ヨウ化ナトリウム(60mg, 0.40mmol, 2eq)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.072ml, 0.40mmol, 2eq)を加えた。混合物を90℃にて20時間加熱した後に、室温まで冷却させ、EtOAc (20ml)で希釈した。溶液を水(2×20ml)及び塩水(20ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(DCM中1~3%のMeOH)、続いて分取HPLCを行うことにより、表題化合物を白色固体として得た(23mg, 18%収率)。

LC/MS: m/z 634 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.56-7.47 (2H, m), 7.14 (2H, m), 6.89 (2H, m), 5.81 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.19 (1H, m), 2.60-2.53 (2H, m), 1.89-1.84 (2H, m), 1.72-1.41 (16H, m), 0.96 (6H, m).

## 【 0 2 9 1】

実施例55 シクロペンチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート

## 【化 1 2 7】



## 【 0 2 9 2】

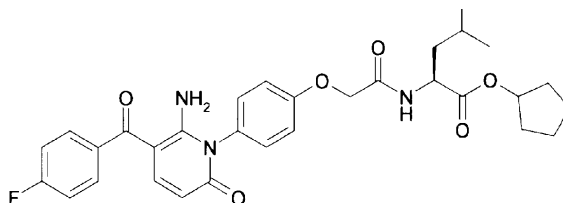
中間体4Hから。6-アミノ-1-[4-[(5-クロロペンチル)オキシ]-2,6-ジフルオロフェニル]-5-(4-フルオロベンゾイル)ピリジン-2(1H)-オン(99 mg, 0.21 mmol)の無水DMF (3 ml)溶液に、窒素雰囲気下で、シクロペンチル L-ロイシネート(中間体8) (212 mg, 1.06 mmol, 5 eq)、ヨウ化ナトリウム(64mg, 0.43mmol, 2eq)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.039ml, 0.21mmol, 1eq)を加えた。混合物を90℃にて20時間加熱した後に、室温まで冷却させ、EtOAc (25ml)で希釈した。溶液を水(2×25ml)及び塩水(25ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(DCM中2%のMeOH)、続いて分取HPLCを行うことにより、表題化合物を黄色固体として得た(64mg, 48%収率)。

LC/MS: m/z 628 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.71 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.62 (2H, m), 7.26 (2H, m), 6.89 (2H, m), 5.81 (1H, d, J=9.6 Hz), 5.23 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.28 (1H, m), 2.55 (2H, m), 1.91-1.48 (17H, m), 0.98-0.93 (6H, m).

## 【 0 2 9 3】

実施例56 シクロペンチル N-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェノキシ]アセチル)-L-ロイシネート

## 【化 1 2 8】



## 【 0 2 9 4】

LC/MS: m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.47 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.38-7.24 (4H, m), 7.15 (2H, m), 5.69 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.09 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.63 (2H, m), 4.31 (1H, m), 1.84-1.79 (2H, m), 1.66-1.53 (9H, m), 0.92-0.86 (6H, m).

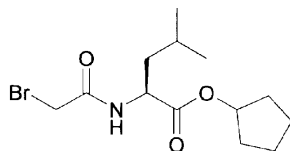
## 【 0 2 9 5】

6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン [WO 03/076405] (100mg, 0.31mmol)の無水DMF (3ml)溶液に、窒素雰囲気下で、シクロペンチル N-(プロモアセチル)-L-ロイシネート(109mg, 0.34mmol, 1.1eq)及び炭酸カリウム(51mg, 0.37mmol, 1.2eq)を加えた。混合物を40℃で16時間加熱した後に室温まで冷却させ、水(20 ml)に加えた。混合物をEtOAc (3×15ml)で抽出し、合わせた抽出物を水(2×40 ml)及び塩水(40ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製(DCM中の2~3%のMeOH)に続いて最少量のMeOHでの粉砕を行うことにより、表題化合物を白色固体として得た(91mg, 52%収率)。

## 【 0 2 9 6】

シクロペンチル N-(プロモアセチル)-L-ロイシネートは、シクロペンチル L-ロイシネートから1工程で合成したが、その詳細は以下に概説する。

## 【化 1 2 9】



## 【 0 2 9 7】

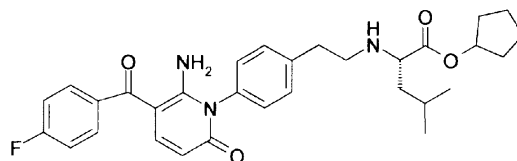
シクロペンチル L-ロイシネート(中間体8) (568mg, 2.84mmol) のDCM (6ml) 中の溶液に、トリエチルアミン(0.24ml, 2.84mmol, 1eq)及びブromoアセチルクロリド(1.44ml, 3.13 mmol, 1.1eq)を滴下した。混合物を室温にて20時間攪拌し、DCM (50ml)で希釈し、水(50ml)及び塩水(50ml)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、減圧下に濃縮して、  
表題化合物を含む粗混合物を得て(902mg)、これを、さらなる精製を行わずに用いた。LC/MS: m/z 320/322 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【 0 2 9 8】

実施例57 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 0】



20

## 【 0 2 9 9】

中間体4J及びL-ロイシン シクロペンチルエステル(中間体8)から。LC/MS: m/z 534 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.47 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.56 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.38-7.24 (4H, m), 7.15 (2H, m), 5.69 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.09 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.63 (2H, m), 4.31 (1H, m), 1.84-1.79 (2H, m), 1.66-1.53 (9 H, m), 0.92-0.86 (6H, m).

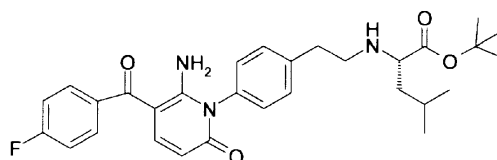
## 【 0 3 0 0】

以下の実施例は、同様の方法で合成した。

実施例58 tert-ブチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

30

## 【化 1 3 1】



## 【 0 3 0 1】

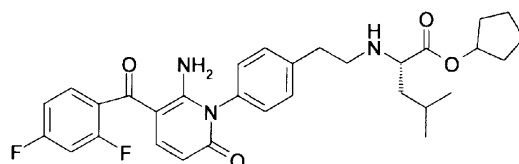
中間体4J及びL-ロイシン tブチルエステルから。LC/MS: m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.40-9.10 (2H, m), 7.59-7.44 (5H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 5.71 (1H, d, J=9.6Hz), 4.00 (1H, br s), 3.40-3.28 (1H, m), 3.25-3.15 (1H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 1.80-1.70 (3H, m), 0.96 (6H, d, J=5.1Hz).

40

## 【 0 3 0 2】

実施例59 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 2】



## 【 0 3 0 3】

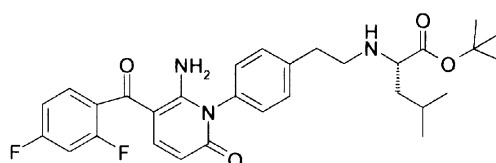
実施例59は、実施例57と同様の経路にて、3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステルを用いて合成した。LC/MS:  $m/z$  552 [ $M+H$ ] $^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.07 (1H, br s), 9.35 (2H, br s), 7.55-6.95 (8H, m), 5.72 (1H, d,  $J=9.9$ Hz), 5.27 (1H, t,  $J=5.7$ Hz), 4.15-4.00 (1H, m), 3.41-3.15 (2H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 1.96-1.80 (2H, m), 1.78-1.55 (9H, m), 0.95 (6H, d,  $J=5.1$ Hz).

10

## 【 0 3 0 4】

実施例60 tert-ブチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 3】



20

## 【 0 3 0 5】

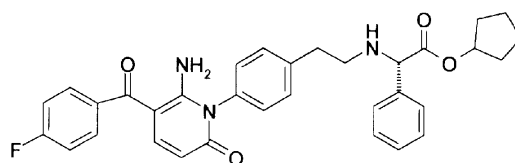
実施例60は、実施例57と同様の経路にて、3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステルを用いて合成した。LC/MS:  $m/z$  540 [ $M+H$ ] $^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.07 (1H, br s), 9.30 (2H, br s), 7.55-6.94 (8H, m), 5.72 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 4.05-3.93 (1H, m), 3.40-3.10 (2H, m), 3.08-3.00 (2H, m), 1.80-1.65 (3H, m), 1.50 (9H, s), 0.96 (6H, d,  $J=5.1$ Hz).

## 【 0 3 0 6】

実施例61 シクロペンチル (2S)-[[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]アミノ](フェニル)エタノエート

30

## 【化 1 3 4】



## 【 0 3 0 7】

中間体4J及びL-フェニルグリシン シクロペンチルエステル(中間体10)から。LC/MS:  $m/z$  554 [ $M+H$ ] $^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, CDCl $_3$ ) : 10.35 (1H, br s), 7.60-7.13 (14H, m), 5.91 (1H, d,  $J=10.2$ Hz), 5.22-5.14 (1H, m), 4.36 (1H, s), 3.00-2.85 (4H, m), 2.16 (1H, br s), 1.99-1.43 (8H, m).

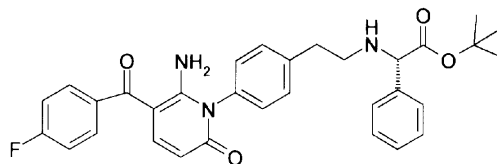
40

## 【 0 3 0 8】

実施例62 tert-ブチル (2S)-[[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]アミノ](フェニル)エタノエート



## 【化 1 3 5】



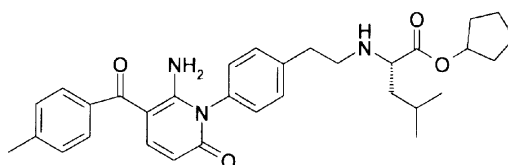
## 【 0 3 0 9】

中間体4J及びL-フェニルグリシン tブチルエステルから。LC/MS: m/z 542 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.30 (1H, br s), 7.51-7.45 (3H, m), 7.38 (2H, d, J=6.9Hz), 7.27-7.04 (9H, m), 5.82 (1H, d, J=9.6Hz), 4.20 (1H, s), 2.86-2.75 (4H, m), 2.04 (1H, br s), 1.31 (9H, s). 10

## 【 0 3 1 0】

実施例63 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 6】



20

## 【 0 3 1 1】

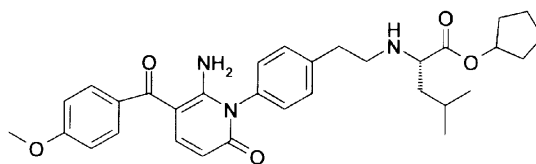
実施例63は、実施例59と同様の方法により、中間体4Jについて用いたのと同様の方法により調製された3-(4-メチル-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステルを用いて調製した。LC/MS: m/z 530 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.65 (1H, d, J=9.9Hz), 7.47 (4H, m), 7.26 (4H, m), 5.89 (1H, d, J=9.9Hz), 5.20 (1H, m), 3.25 (1H, t, J=7.2Hz), 2.87 (4H, m), 2.44 (3H, s), 1.99-1.53 (9H, m), 1.42 (2H, t, J=6.3Hz), 0.91 (6H, m).

## 【 0 3 1 2】

実施例64 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

30

## 【化 1 3 7】



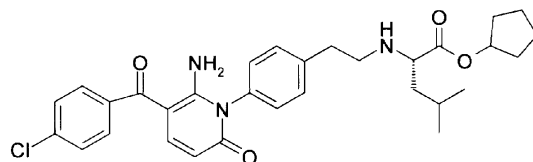
## 【 0 3 1 3】

実施例64は、実施例59と同様の方法により、中間体4Jについて用いたのと同様の方法により調製した3-(4-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステルを用いて調製した。LC/MS: m/z 546 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.67 (1H, d, J=9.9Hz), 7.55 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=6.9 Hz), 5.90 (1H, d, J=9.6 Hz), 5.18 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.24 (1H, t, J=7.2 Hz), 2.87 (4H, m), 1.97-1.53 (9H, m), 1.43 (2H, t), 0.90 (6H, m). 40

## 【 0 3 1 4】

実施例65 シクロペンチル N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 8】



## 【 0 3 1 5】

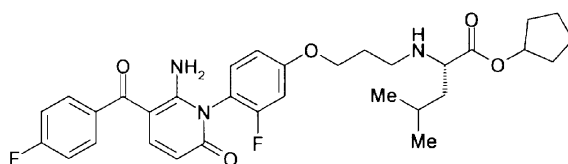
実施例65は、実施例59と同様の方法により、中間体4Jについて用いたのと同様の方法により調製した3-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-チオプロピオンイミド酸 4-クロロ-フェニルエステルを用いて調製した。LC/MS:  $m/z$  551  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.40 (7H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 5.82 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 5.11 (1H, m), 3.17 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.78 (4H, m), 1.92-1.43 (9H, m), 1.35 (2H, t), 0.82 (6H, dd)

10

## 【 0 3 1 6】

実施例66 シクロペンチル N-[3-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3-フルオロフェノキシ)プロピル]-L-ロイシネート

## 【化 1 3 9】



20

## 【 0 3 1 7】

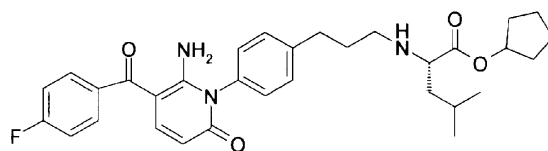
実施例66は、実施例25と同様の方法により、6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチル-ベンゾイル)-1-[2-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン [WO 03/076405]を用いて調製した。LCMS純度 97%,  $m/z$  582  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 7.57 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 7.34 (3H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=11.9$ , 2.3Hz), 7.00 (1H, dd,  $J=9.7$ , 2.3Hz), 5.70 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 5.12 (1H, m), 4.11 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.14 (1H, m), 2.68 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.88-1.82 (4H, m), 1.67-1.57 (7H, m), 0.88 (6H, t,  $J=7.2$ Hz).

30

## 【 0 3 1 8】

実施例67 シクロペンチル N-[3-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)プロピル]-L-ロイシネート

## 【化 1 4 0】



## 【 0 3 1 9】

実施例61は、実施例57と同様の経路により、3-(4-アミノ-フェニル)-プロパン-1-オールを用いて合成した。LC/MS:  $m/z$  548  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.13 (2H, br s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.50-7.42 (3H, m), 7.39-7.25 (4H, m), 5.70 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 5.28-5.24 (1H, m), 4.04 (1H, br s), 3.35-2.85 (2H, m), 2.80-2.70 (2H, m), 2.10-1.80 (4H, m), 1.75-1.55 (10H, m), 0.93 (6H, d,  $J=3.4$ Hz).

40

## 【 0 3 2 0】

3-(4-アミノ-フェニル)-プロパン-1-オールを、4-ニトロシンナミルアルコールから、1工程で以下に示すようにして合成した。

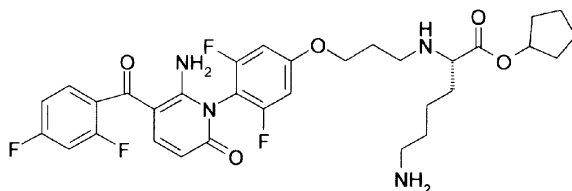
4-ニトロシンナミルアルコール(2g, 11.1mmol)のメタノール(30ml)溶液に、窒素雰囲気下で、ラネーニッケルを加えた(水中のスラリー2ml)。反応物を、次いで、水素ガスに曝

50

露し、水素雰囲気下で12時間、反応の完了のために撹拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、メタノール及び酢酸エチルで洗浄した。ろ液を次いで減圧下に濃縮した後に、カラムクロマトグラフィーによる精製(8:2 EtOAc:ヘキサン)を行い、所望の生成物(1.68g, 95%)を黄色固体として得た。

【0321】

実施例68 シクロペンチル N<sup>2</sup>-[3-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-L-リジネート  
【化141】



10

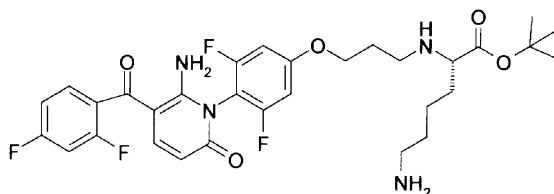
【0322】

実施例68は、実施例52と同様の経路により、L-リジン(Z)-シクロペンチルエステルを用いて合成した。LC/MS: m/z 633 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.45 - 7.54 (2H, m), 7.12 (2H, t, J=8.6 Hz), 6.93 (2H, d, J=9.8 Hz), 5.81 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.33 - 5.40 (1H, m), 4.25 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.10 - 4.16 (1H, m), 2.96 (2H, t), 2.27 - 2.35 (2H, m), 1.63 - 2.12 (16H, m).

20

【0323】

実施例69 tert-ブチル N<sup>2</sup>-[3-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ)プロピル]-L-リジネート  
【化142】



30

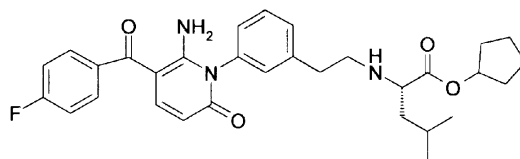
【0324】

実施例69は、実施例52と同様の経路により、L-リジン(Z)-tert-ブチルエステルを用いて合成した。LC/MS: m/z 621 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.48 (2H, dd, J=9.7, 2.7 Hz), 7.12 (2H, t, J=8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J=9.2 Hz), 5.81 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.18 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.15 (1H, t, J=6.6 Hz), 2.76 - 2.87 (3H, m), 2.68 (1H, dt, J=11.5, 6.9 Hz), 1.97 - 2.05 (4H, m), 1.64 (4H, dt, J=6.1 Hz), 1.01 (9H, s).

【0325】

実施例70 シクロペンチル N-[2-(3-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシネート  
【化143】

40



【0326】

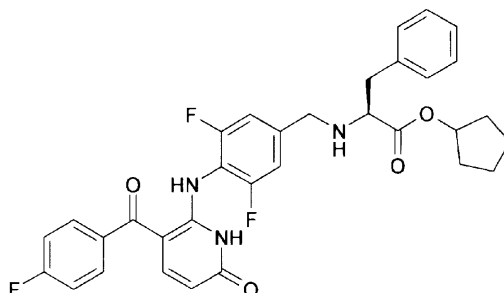
実施例70は、中間体4Jと同様の方法(代わりに3-アミノフェネチルアルコールを用いる)、及びL-ロイシンシクロペンチルエステル(中間体8)を用いて合成した。LC/MS: m/z 534 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.40-9.00 (2H, m), 7.65-7.44 (5H, m), 7.38

50

-7.11 (4H, m), 5.72 (1H, d, J=9.9Hz), 5.30-5.20 (1H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.45-3.15 (2H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 1.95-1.80 (2H, m), 1.75-1.55 (9H, m), 9.93 (6H, d, J=4.8Hz).

【 0 3 2 7 】

実施例71 シクロペンチル (S)-2-[3,5-ジフルオロ-4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イルアミノ]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオネート  
【化 1 4 4】



10

【 0 3 2 8 】

中間体7 (20mg)の20% TFA/ DCM (0.5ml)溶液を、RTにて1時間放置した。完了時に、反応混合物を、N<sub>2</sub>の穏やかな流れの下で蒸発乾固した。DCM (0.5ml)を加え、N<sub>2</sub>を流した。N<sub>2</sub>の下での乾燥を一晩継続した。収率 =20mg, 98%。

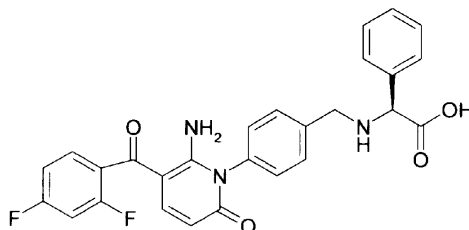
LCMS純度96%, m/z 590 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO), : 0.75 -1.33 (8H, m), 2.90 (1H, m), 3.50 (2H, m), 4.25 (3H, m), 4.93 (1H, m), 5.70, (1H, m), 5.98 (1H, m), 7.15-7.62 (11H, m), 9.7 ( 1H, br s), 10.42 (0.5H br s)

20

【 0 3 2 9 】

実施例72 (S)-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニル酢酸

【化 1 4 5】



30

【 0 3 3 0 】

実施例7 (100mg, 0.179mmol)のTHF (1ml)及びMeOH (0.5ml)中の溶液に、2M NaOH (aq, 1ml)を加えた。混合物をRTにて3時間攪拌し、ほぼ乾燥するまで蒸発させ、1M HClの滴下を用いて酸性化し、EtOAc (5ml)で抽出した。EtOAc層を真空濃縮して、粗製の酸を得た。LCMSは、80%の生成物m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>及び20%の不純物m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>を示す。分取HPLCによる精製により、所望の生成物を得た。収率= 34mg, 31%)。LCMS純度 100%, m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO), : 3.64 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.06 (1H, s, CH), 5.50 (1H, d, Ar), 6.75 (1H, br s, NH), 6.96 (13H, m, Ar), 9.84 (1H, br s, NH).

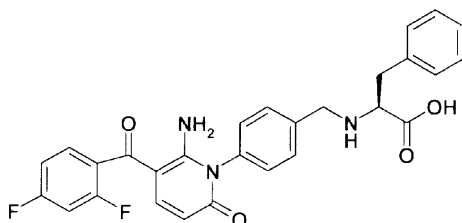
40

【 0 3 3 1 】

以下の化合物は、同様の方法で調製した。

実施例73 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸

## 【化 1 4 6】



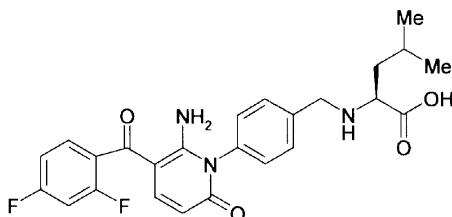
## 【 0 3 3 2】

実施例8から。LCMS純度99%,  $m/z$  504  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 2.96-3.09 (3H, m), 3.81 (1H, d), 3.98 (1H, d), 5.76 (1H, d), 7.00 (1H, br s), 7.22-7.40 (9H, m), 7.41-7.61 (4H, m), 10.11 (1H, br s).

## 【 0 3 3 3】

実施例74 (S)-2-[4-[6-amino-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-4-メチルペンタン酸

## 【化 1 4 7】



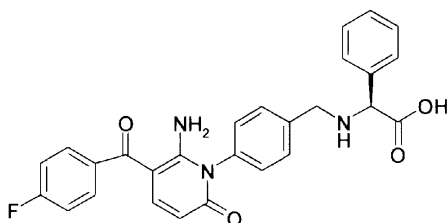
## 【 0 3 3 4】

実施例9から。LCMS純度91%,  $m/z$  470  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 0.71 (6H, m), 1.40 (2H, m), 1.60 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.89 (2H, s), 5.49 (1H, d), 6.70 (1H, br s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.14-7.33 (4H, m), 7.46 (2H, m), 9.86 (1H, br s).

## 【 0 3 3 5】

実施例75 (S)-[4-[6-amino-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニル酢酸

## 【化 1 4 8】



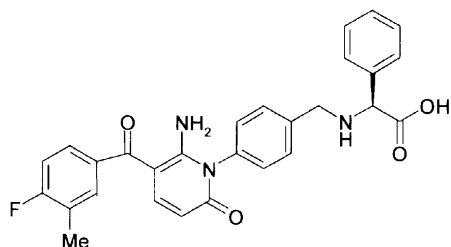
## 【 0 3 3 6】

実施例1から。LCMS純度100%,  $m/z$  472  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 4.13 (1H, d), 4.22 (1H, d), 5.18 (1H, s), 5.73 (1H, d), 7.30-7.61 (13H, m), 7.73 (1H, d), 10.09 (2H, br s).

## 【 0 3 3 7】

実施例76 (S)-[4-[6-amino-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]フェニル酢酸

## 【化 1 4 9】



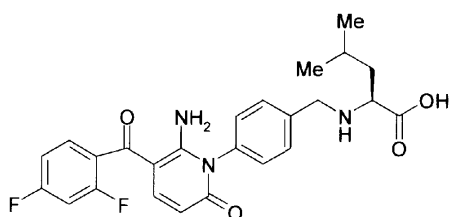
## 【 0 3 3 8】

実施例4から。LCMS純度86%,  $m/z$  486  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 2.20 (3H, s), 3.98 (1H, d), 4.06 (1H, d), 5.07 (1H, s), 5.62 (1H, d), 7.12-7.50 (12H, m), 7.61 (1H, d), 9.90 (2H, br s).

## 【 0 3 3 9】

実施例77 (S)-2-[4-[6-amino-5-(2,4-difluorobenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]benzylamino]-4-methylpentanoic acid

## 【化 1 5 0】

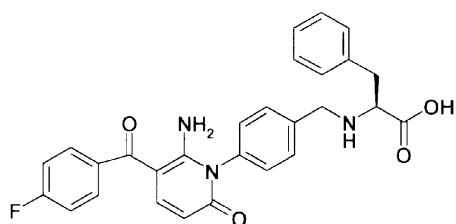


実施例9から。LCMS純度91%,  $m/z$  470  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 0.71 (6H, m), 1.40 (2H, m), 1.60 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.89 (2H, s), 5.49 (1H, d), 6.70 (1H, br s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.14-7.33 (4H, m), 7.46 (2H, m), 9.86 (1H, br s).

## 【 0 3 4 0】

実施例78 (S)-2-[4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]benzylamino]-3-phenylpropanoic acid

## 【化 1 5 1】

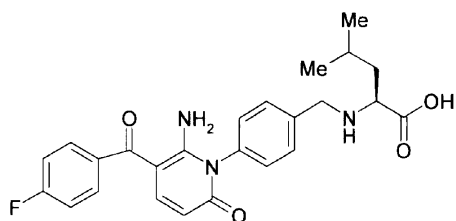


実施例2から。LCMS純度100%,  $m/z$  486  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 3.00 (2H, m), 3.98 (3H, m), 5.65 (1H, d), 7.15-7.34 (11H, m), 7.40 (1H, d), 7.51 (2H, m).

## 【 0 3 4 1】

実施例79 (S)-2-[4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]benzylamino]-4-methylpentanoic acid

## 【化 1 5 2】



10

20

30

40

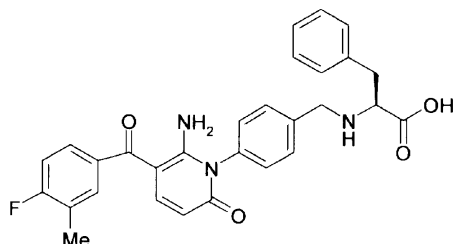
50

実施例3から。LCMS純度100%,  $m/z$  452  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 0.81 (6 H, m), 1.51 (2H, m), 1.72 (1H, m), 3.95 (2H, m), 5.61 (1H, d), 7.21-7.30 (4H, m), 7.39 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.52 (2H, m).

【 0 3 4 2 】

実施例80 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸

【化 1 5 3 】



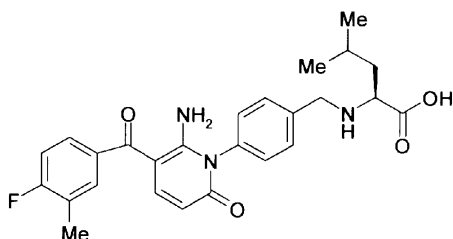
10

実施例5から。LCMS純度100%,  $m/z$  500  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 2.33 (3 H, s), 2.90-3.07 (3H, m), 3.76 (1H, d), 3.92 (1H, d), 5.72 (1H, d), 7.20-7.42 (9 H, m), 7.49 (4H, m).

【 0 3 4 3 】

実施例81 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]ベンジルアミノ]-4-メチルペンタン酸

【化 1 5 4 】



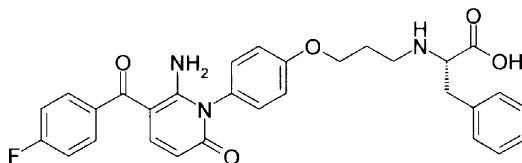
20

実施例6から。LCMS純度98%,  $m/z$  500  $[M+H]^+$ .

【 0 3 4 4 】

実施例82 シクロペンチル (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

【化 1 5 5 】



30

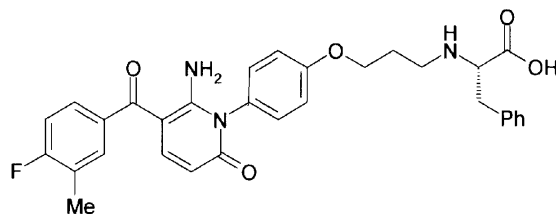
実施例24から。LCMS純度93%,  $m/z$  530  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.90 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.05 (2H, m), 5.70 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.30 (5H, m), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.60 (1H, d).

【 0 3 4 5 】

実施例83 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(3-メチル-4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

40

## 【化 1 5 6】



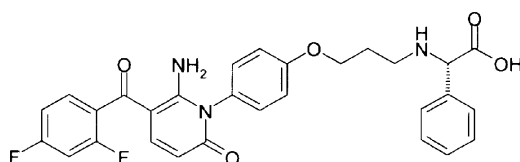
実施例12から。LCMS純度96%,  $m/z$  544  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.30 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.30 (1H, m), 4.30 (2H, m), 4.45 (1H, m), 5.85 (1H, d), 5.40 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.40-7.55 (9H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

10

## 【 0 3 4 6】

実施例84 (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニル 酢酸

## 【化 1 5 7】



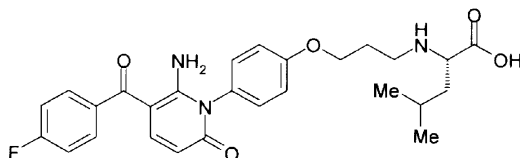
実施例28から。LCMS純度82%,  $m/z$  534  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 2.25 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.25 (1H, m), 4.20 (1 H, m), 5.83 (1H, d), 7.15-7.60 (13H, d).

20

## 【 0 3 4 7】

実施例85 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタン酸

## 【化 1 5 8】



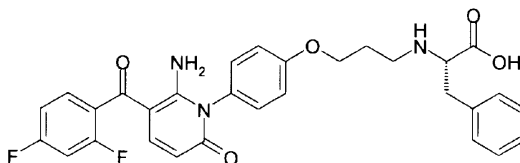
30

実施例25から。LCMS純度100%,  $m/z$  496  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 1.00 (6H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 2.30 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (2H, m), 5.85 (1H, d), 5.40 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, m).

## 【 0 3 4 8】

実施例86 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオン酸

## 【化 1 5 9】



40

実施例29から。LCMS純度100%,  $m/z$  548  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.15 (2H, m), 3.15-3.30 (3H, m), 3.35 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.20 (1H, m), 5.65 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.20- 7.35 (11H, m)

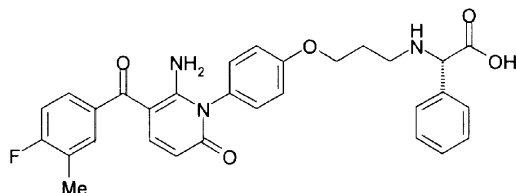
## 【 0 3 4 9】

実施例87 (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニル酢酸

50



## 【化 1 6 0】

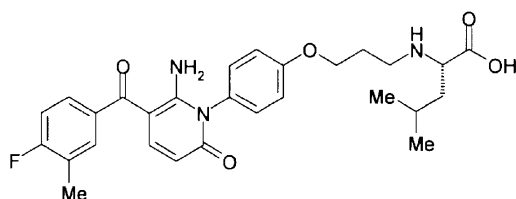


実施例26から。LCMS純度95%,  $m/z$  530  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.15 (3H, s) -2.35 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.05 (2H, m), 4.10 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.70 (1H, d), 4.25 (2H, m), 5.85 (1H, d), 5.40 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.3 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.40-7.55 (5H, m), 7.60 (2H, m).

## 【 0 3 5 0】

実施例88 (S)-2-(3-[4-[6-amino-5-(4-fluoro-3-methylbenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]phenoxy]propylamino)-4-methylpentanoic acid

## 【化 1 6 1】

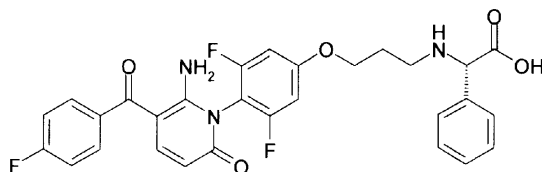


実施例27から。LCMS純度94%,  $m/z$  510  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.90 (6H, br s), 1.65-1.80 (3H, m), 2.1-2.30 (3H, s+ 2H, m), 3.0-3.20 (2H, m), 3.90 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.65 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.20-7.30 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.45 (2H, s).

## 【 0 3 5 1】

実施例89 (S)-2-(3-[4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]-3,5-difluorophenoxy]propylamino)phenylacetic acid

## 【化 1 6 2】

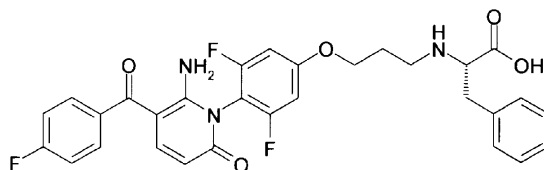


実施例13から。LCMS純度91%,  $m/z$  552  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.10 -2.25 (2H, br m), 2.80 (1H, m), 3.00 (1H, m), 4.15 (2H, d), 5.20 (1H, s), 5.70 (1H, d), 5.65 (1H, d), 6.95 (2H, d), 7.30 (2H, t), 7.30 (1H, m), 7.40 -7.60 (8H, m).

## 【 0 3 5 2】

実施例90 (S)-2-(3-[4-[6-amino-5-(4-fluorobenzoyl)-2-oxo-2H-pyridin-1-yl]-3,5-difluorophenoxy]propylamino)phenylacetic acid

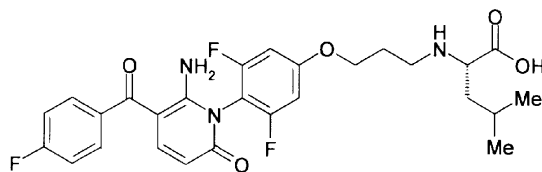
## 【化 1 6 3】



実施例14から。LCMS純度98%,  $m/z$  566  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.35 (2H, m), 3.1-3.3 (3H, m), 3.50 (1H, m), 4.25-4.40 (3H, m), 5.80 (1H, d), 5.70 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.30 -7.45 (7H, m), 7.60-7.70 (3H, m).

## 【 0 3 5 3 】

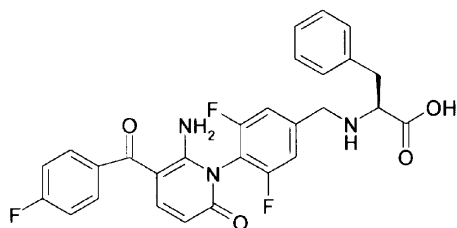
実施例91 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタン酸  
【化164】



実施例15から。LCMS純度92%,  $m/z$  532  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.95 (6H, m), 1.8 (3H, m), 2.30 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.25 (2H, m), 5.80 (1H, d), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.65 (2H, m).

## 【 0 3 5 4 】

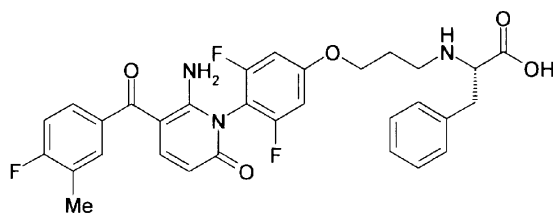
実施例92 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(2,4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸  
【化165】



実施例10から。LCMS純度95%,  $m/z$  522  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ), : 3.30 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.25 (2H, m), 5.75 (1H, d), 7.15-7.35 (9H, m), 5.20 (1H, m), 5.90 (1H, d), 7.35-7.50 (9H, m), 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, d).

## 【 0 3 5 5 】

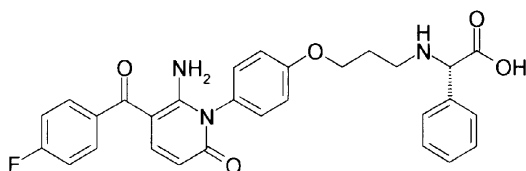
実施例93 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸  
【化166】



実施例18から。LCMS純度92%,  $m/z$  580  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.30 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.15-3.35 (4H, m), 3.50 (1H, m), 4.30 (2H, m), 4.35 (1H, m), 5.80 (1H, d), 7.10 (2H, m), 7.35-7.50 (7H, m), 7.55 (1H, m), 7.65 (1H, m).

## 【 0 3 5 6 】

実施例94 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-フェノキシ]プロピルアミノ)フェニル酢酸  
【化167】



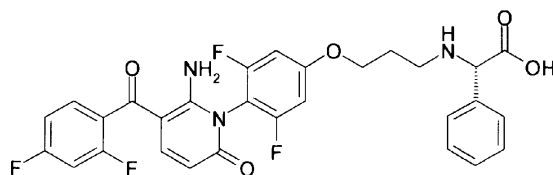
実施例23から。LCMS純度87%,  $m/z$  516  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.25 (2H, m), 2.80 (1H, m), 3.10 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.30 (1H, s), 5.75 (2H, d),

7.15 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.50-7.70 (7H, m).

【 0 3 5 7 】

実施例95 (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル 酢酸

【 化 1 6 8 】



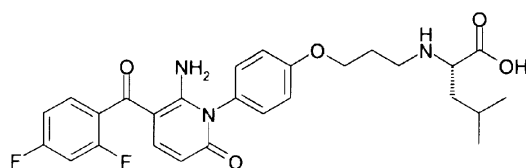
10

実施例20から。LCMS純度84%,  $m/z$  570  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.30 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.23 (2H, m), 5.32 (1H, s), 5.85 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.50 (3H, m), 7.60-7.65 (6H, m).

【 0 3 5 8 】

実施例96 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]フェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタン酸

【 化 1 6 9 】



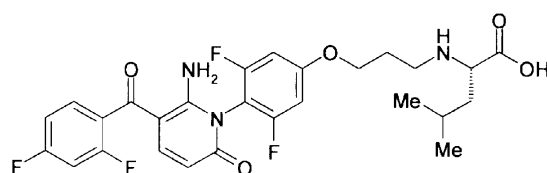
20

実施例30から。LCMS純度93%,  $m/z$  514  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.95 (6H, m), 1.85 (3H, m), 2.30 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.99 (1H, m), 4.21 (2H, m), 5.77 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.30 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m).

【 0 3 5 9 】

実施例97 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチル ペンタン酸

【 化 1 7 0 】



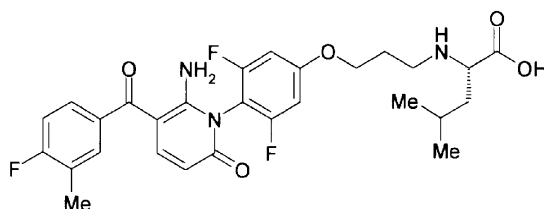
30

実施例22から。LCMS純度88%,  $m/z$  550  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.80-0.95 (6H, m), 1.50-1.85 (3H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.65 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.80-8.25 (1H, br s), 9.90-10.20 (1H, br s).

【 0 3 6 0 】

実施例98 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)-4-メチルペンタン酸

【 化 1 7 1 】



40

実施例19から。LCMS純度93%,  $m/z$  546  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 0.95

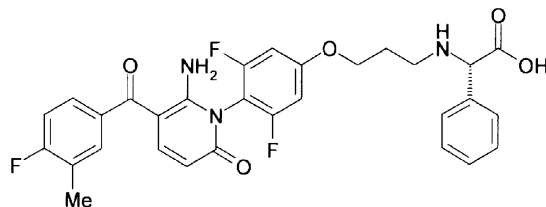
50

-1.05 (6H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.70 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.80 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.25-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.90-10.70 (2H, br s).

【 0 3 6 1 】

実施例99 (S)-(3-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ) フェニル酢酸

【 化 1 7 2 】



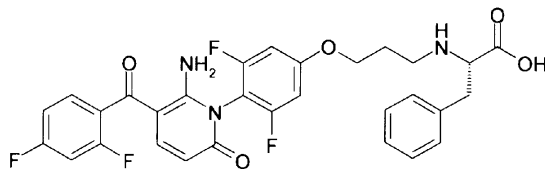
10

実施例17から。LCMS純度100%,  $m/z$  566  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO), : 2.05-2.20 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.75-3.05 (2H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 5.70 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.60 (8H, m).

【 0 3 6 2 】

実施例100 (S)-2-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]-プロピルアミノ)-3-フェニル プロピオン酸

【 化 1 7 3 】



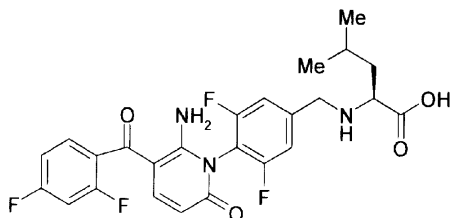
20

実施例21から。LCMS純度100%,  $m/z$  584  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 2.05-2.15 (2H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 4.00-4.25 (4H, m), 5.75 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.25-7.50 (8H, m), 7.55-7.65 (1H, m).

【 0 3 6 3 】

実施例101 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロベンジルアミノ]-4-メチルペンタン酸

【 化 1 7 4 】



30

実施例11から。LCMS純度92%,  $m/z$  506  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD), : 0.85-1.05 (6H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.75 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (4H, m).

【 0 3 6 4 】

実施例102 (S)-2-(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシルアミノ)-4-メチルペンタン酸

40

O=C(O)[C@H](Nc1ccccc1)C2=CC=CC=C2Oc3cc(F)c(N)c(C(=O)c4ccc(F)cc4)c3=O

10

実施例103 (2S)-[(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシル)アミノ](フェニル)酢酸

OC(=O)[C@H](N)C1CCC(OC2=CC(F)=CC(N2C(=O)c3ccc(F)cc3)C4=CC=CC=C4)C1

20

実施例104 N-(4-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル  
1-3,5-ジフルオロフェノキシ]シクロヘキシル)-L-ロイシン

CC(C)C(=O)N[C@H]1CCCC(Oc2cc(F)c(NC(=O)c3ccc(F)cc3)c2)c1

30

実施例105 (S)-2-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]シクロヘキシル アミノ]-3-フェニルプロピオン酸

O=C(O)[C@H](Nc1ccc(NC(=O)c2ccc(F)cc2)c3ccccc13)c4ccccc4

40

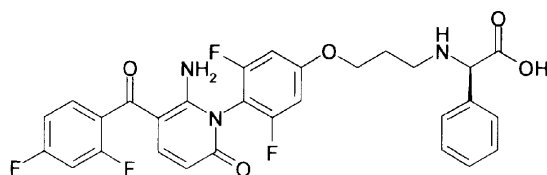
50

.85 (4H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.30-2.75 (2H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.60 (1H, d), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (5H, m), 7.35-7.45 (3H, m).

【 0 3 6 8 】

実施例106 (R)-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピルアミノ)フェニル 酢酸

【 化 1 7 9 】



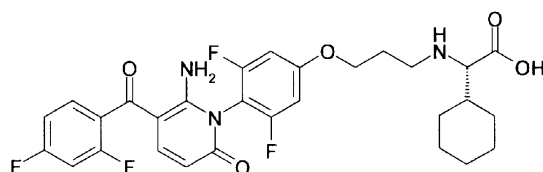
10

実施例42から。LCMS純度88%,  $m/z$  570  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO), : 2.05-2.20 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 5.75 (1H, d), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.35-7.50 (7H, m), 7.55-7.65 (1H, m).

【 0 3 6 9 】

実施例107 (2S)-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸

【 化 1 8 0 】



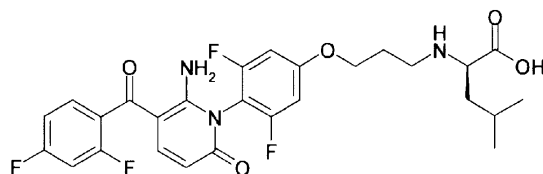
20

実施例48から、LCMS純度95%,  $m/z$  576  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 10.16 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 8.12 (1H, br s), 7.62-7.53 (1H, m), 7.47-7.32 (2H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.07 (2H, d,  $J=10.2$ Hz), 5.74 (1H, d,  $J=9.6$ Hz), 4.19 (2H, t,  $J=5.7$ Hz), 3.85-3.75 (1H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 1.95-1.60 (6H, m), 1.40-0.90 (5H, m).

【 0 3 7 0 】

実施例108 N-(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)-D-ロイシン

【 化 1 8 1 】



30

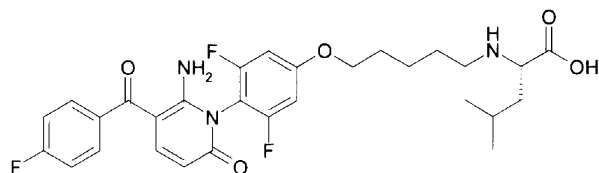
実施例50から。LCMS純度90%,  $m/z$  550  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO), : 7.63-7.52 (1H, m), 7.46-7.32 (2H, m), 7.28-7.10 (1H, m), 7.06 (2H, d,  $J=10.2$ Hz), 5.73 (1H, d,  $J=9.9$ Hz), 4.25-4.15 (2H, m), 3.90-3.80 (1H, m), 3.20-3.00 (2H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 1.80-1.55 (3H, m), 0.98-0.90 (6H, m).

【 0 3 7 1 】

実施例109 N-(5-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシン

40

## 【化 1 8 2】



## 【 0 3 7 2】

実施例55から。シクロペンチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート(33mg, 0.05mmol)のTHF (1ml)及び水(1ml)中の溶液に、LiOH (25mg, 1.05mmol, 20eq)を加えた。混合物を室温にて16時間攪拌し、80℃にて10時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮して、水(5 ml)を加えた。1M HClを用いてpHを7に調整し、水相を1-ブタノール(3×5ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を、減圧下に濃縮した。固体の残渣をEt<sub>2</sub>Oで粉砕し、ろ過により回収し、分取HPLCにより精製して、表題化合物を、モノTFA塩の白色固体として得た(7mg, 24%収率)。

10

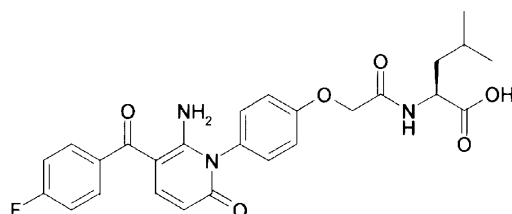
LC/MS: m/z 560 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.62-7.51 (3H, m), 7.34 (2H, m), 7.05 (2H, m), 5.72 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.23 (1H, m), 2.80 (2H, m), 1.79-1.43 (9H, m), 0.89 (6H, t, J=6.7 Hz).

## 【 0 3 7 3】

実施例110 N-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェノキシ]-アセチル)-L-ロイシン

20

## 【化 1 8 3】



## 【 0 3 7 4】

実施例56から。シクロペンチル N-([4-[6-アミノ-5-(4-フルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェノキシ]アセチル)-L-ロイシネート(35mg, 0.06mmol)のTHF (1ml)及び水(1ml)中の溶液に、LiOH (30mg, 1.24mmol, 20eq)を加えた。混合物を室温にて16時間攪拌し、減圧下に濃縮して、水(5ml)を加えた。1M HClを用いてpHを7に調整し、水相を1-ブタノール(3×5ml)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。固体の残渣をEt<sub>2</sub>Oで粉砕し、ろ過し、減圧下に乾燥して、表題化合物をクリーム状の固体として得た(11mg, 36%収率)。

30

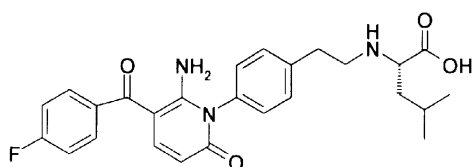
LC/MS: m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.58-7.53 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.36-6.98 (6H, m), 5.68 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.58 (2H, s), 3.90 (1H, m), 1.67-1.31 (3H, m), 0.86 (6H, m).

## 【 0 3 7 5】

実施例111 N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシン

40

## 【化 1 8 4】



実施例58から。LC/MS: m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.21 (1H, br s), 7.60-7.44 (4H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 5.76-5.69 (1H, m), 4.00-3.85 (1H, m)

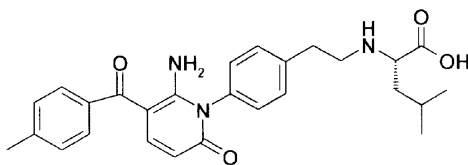
50

), 3.10-2.95 (2H, m), 1.85-1.60 (3H, m), 1.30-1.10 (2H, m), 0.95 (6H, d, J=6Hz).

【 0 3 7 6 】

実施例112 N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシン

【 化 1 8 5 】



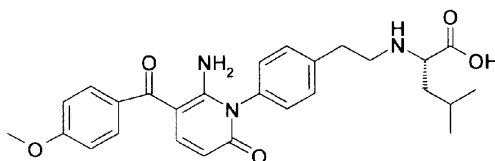
10

実施例63から。LC/MS: m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.69 (1H, d, J=9.6Hz), 7.53 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 5.80 (1H, d, J=9.6 Hz), 3.15 (1H, m), 3.02-2.75 (4H, m), 2.45 (3H, s), 1.73 (1H, m), 1.56-1.22 (2H, m), 0.96 (6H, dd).

【 0 3 7 7 】

実施例113 N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシン

【 化 1 8 6 】



20

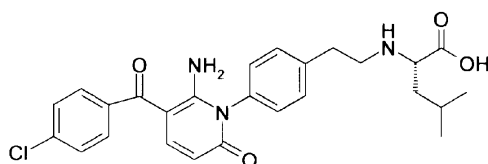
実施例64から。LC/MS: m/z 478 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.28 (2H, d, J=8.7Hz), 7.15 (2H, d, J=8.1Hz), 7.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.89 (4H, m), 4.87 (1H, d, J=9.3Hz), 3.78 (1H, m), 3.41 (3H, s), 2.75 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.24 (2H, m),

0.86 (6H, t).

【 0 3 7 8 】

実施例114 N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシン

【 化 1 8 7 】

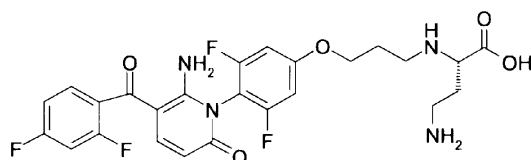


実施例65から。LC/MS: m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.16 (1H, d), 7.52 (6H, m), 7.23 (2H, d), 6.82 (1H, d), 3.15 (1H, t), 1.74 (1H, m), 1.44 (2H, m), 0.93 (6H, dd).

【 0 3 7 9 】

実施例115 (2S)-4-アミノ-2-[(3-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]プロピル)アミノ]ブタノエート

【 化 1 8 8 】



実施例52から。LC/MS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.52 - 7.7

50

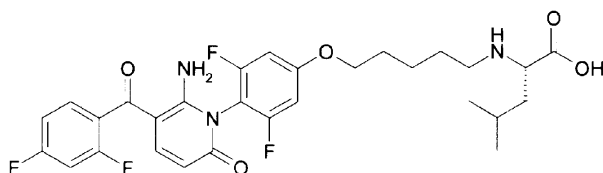


5 (2H, m), 7.30 - 7.48 (2H, m), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.09 (2H, d, J=9.7 Hz), 4.23 (1H, t, J=6.1Hz), 4.07 - 4.17 (2H, m), 2.14 - 2.32 (2H, m), 1.22 - 1.41 (6H, m), 0.88 (4H, t, J=7.3 Hz)

【0380】

実施例116 N-(5-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシン

【化189】



10

【0381】

実施例54から。tert-ブチル N-(5-[4-[6-アミノ-5-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ]ペンチル)-L-ロイシネート (21mg, 0.04mmol) のDCM (2.5ml) 溶液に、TFA (2.5ml) を加えた。混合物を室温にて20時間攪拌した後に、減圧下に濃縮した。残渣を最少量のMeOHに溶解し、1:1 トルエン/DCMと3回共沸した。表題化合物を、モノTFA塩のクリーム色の固体として得た (21mg, 92%収率)。

LC/MS: m/z 634 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.14 (1H, br s), 8.21 (1H, br s), 7.57 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J=9.6, 2.4 Hz), 7.21 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=10.2 Hz), 5.73 (1H, d, J=9.9 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.40 (1H, m), 2.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 1.79-1.48 (9H, m), 0.90 (6H, t, J=6.3 Hz).

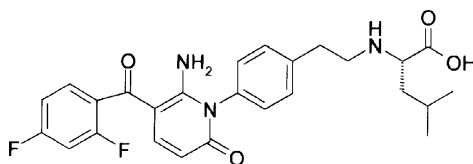
20

【0382】

以下の実施例は、同様の方法で調製した。

実施例117 N-[2-(4-[6-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]-L-ロイシン

【化190】



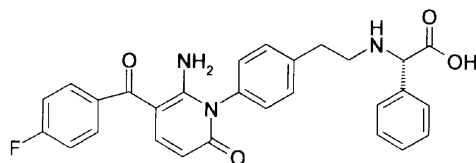
30

実施例60から。LC/MS: m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.06 (1H, br s), 9.17 (2H, br s), 7.55-6.94 (8H, m), 5.72 (1H, d, J=9.6Hz), 4.05-3.93 (1H, m), 3.40-3.10 (3H, m), 1.85-1.65 (4H, m), 0.95 (6H, d, J=5.7Hz).

【0383】

実施例118 (2S)-[[2-(4-[6-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-2-オキソピリジン-1(2H)-イル]フェニル)エチル]アミノ](フェニル)エタン酸

【化191】



40

実施例62から。LC/MS: m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.80 (2H, br s), 7.70-7.20 (14H, m), 5.70 (1H, d, J=9.6Hz), 5.24 (1H, s), 3.20-2.90 (4H, m).

【0384】

生物学的活性の測定  
p38 MAPキナーゼ活性

50

化合物がp38 MAP aキナーゼ活性を阻害する能力を、Upstate (Dundee UK) により行われるアッセイにおいて測定した。最終反応容量25  $\mu$ L中に、p38 MAPキナーゼ a (5~10 mU) を、25mM Tris pH 7.5、0.002 mMEGTA、0.33 mg/mLミエリン塩基性タンパク質、10mM酢酸Mg及び[g-33p-ATP] (特異的活性約500cpm/pmol、所望の濃度)とインキュベートする。反応は、MgATPミックスの添加により開始する。室温にて40分間のインキュベートの後に、反応を、5  $\mu$ Lの3%リン酸溶液の添加により停止する。10  $\mu$ Lの反応物を、次いで、P30フィルタマットにスポットし、75 mMリン酸中で5分間、3回、及びメタノール中で1回洗浄した後に、乾燥してシンチレーションカウントを行う。

【 0 3 8 5 】

二重のデータ点を、DMSO中のストック溶液の1/3 log希釈系列から作製する。最高濃度10  $\mu$ Mから9つの希釈段階を作製し、「化合物なし」ブランクを含める。標準的な放射分析フィルタ結合アッセイを、 $K_m$ 又はそれに近いATP濃度で行う。シンチレーションカウントからのデータを回収し、Prismソフトウェアによるフリー-フィット分析に供する。作製された曲線から、50%阻害を与える濃度を決定し、報告する。

【 0 3 8 6 】

THP-1細胞のLPS刺激

THP-1細胞を、100  $\mu$ Lに $4 \times 10^4$ 細胞/ウェルの密度で、V底96ウェル組織培養処理プレートに植え、37  $^{\circ}$ Cにて5% CO<sub>2</sub>中で16時間インキュベートした。阻害剤を100  $\mu$ Lで組織培養培地に添加した2時間後に、細胞を1  $\mu$ g/mlの最終濃度のLPS (E coli 005:B5株、Sigma)で刺激し、37  $^{\circ}$ Cにて5% CO<sub>2</sub>中で6時間インキュベートした。TNF- $\alpha$ のレベルを、サンドイッチELISA (R&D Systems #QTA00B)により、無細胞上清から測定した。

【 0 3 8 7 】

ヒト全血のLPS刺激

全血を、ヘパリン添加ヴァキュテイナー(Becton Dickinson)を用いて静脈穿刺により採取し、等容量のRPMI1640組織培養培地(Sigma)で希釈した。100  $\mu$ Lを、V底96ウェル組織培養処理プレートに植えた。100  $\mu$ LのRPMI1640培地中の阻害剤の添加の2時間後に、血液を、100ng/mlの最終濃度のLPS (E coli 005:B5株、Sigma)で刺激し、37  $^{\circ}$ Cにて5% CO<sub>2</sub>中で6時間インキュベートした。TNF- $\alpha$ のレベルを、サンドイッチELISA (R&D Systems #QTA00B)により、無細胞上清から測定した。

【 0 3 8 8 】

IC50の値は、以下のような3つの範囲の1つに割り当てた：

範囲A： IC50 < 100nM

範囲B： 100nM < IC50 < 1000nM

範囲C： IC50 > 1000nM

【 0 3 8 9 】

10

20

30

【表 1 - 1】

結果の表

実施例	p38 MAPKa に 対する阻害剤活性	THP-1 TNFα 放出に 対する阻害剤活性	ヒト全血 TNFα 放出に 対する阻害剤活性
1	B	C	NT
2	B	C	NT
3	B	C	C
4	B	C	NT
5	B	C	NT
6	B	C	NT
7	A	C	NT
8	A	B	NT
9	A	B	C
10	A	B	NT
11	A	B	C
12	A	B	NT
13	A	A	NT
14	A	A	NT
15	A	A	C
16	A	A	NT
17	A	A	NT
18	A	A	NT
19	A	A	C
20	A	A	B
21	A	A	C
22	A	A	B
23	A	B	NT
24	A	B	NT
25	A	B	C
26	A	B	NT
27	B	B	C
28	A	A	NT

【 0 3 9 0 】

【表 1 - 2】

29	A	B	NT
30	A	A	NT
31	A	A	NT
32	A	A	NT
33	A	A	NT
34	B	C	NT
35	B	C	NT
36	A	A	C
37	A	B	NT
38	A	A	C
39	A	B	NT
40	A	A	NT
41	B	A	C
42	A	A	B
43	A	A	NT
44	B	A	NT
45	A	A	NT
46	B	A	B
47	A	A	B
48	A	A	C
49	A	B	C
50	A	A	NT
51	A	A	NT
52	A	A	B
53	A	A	B
54	A	A	NT
55	B	A	NT
56	B	C	NT
57	B	A	B
58	B	A	B
59	B	A	B
60	B	A	NT
61	B	A	NT

10

20

30

40

【 0 3 9 1 】

【表 1 - 3】

62	B	B	NT
63	C	A	NT
64	C	B	NT
65	B	A	NT
66	B	B	NT
67	B	B	C
68	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT
70	NT	NT	NT
71	A	C	NT
72	A	NT	NT
73	A	NT	NT
74	A	NT	NT
75	B	NT	NT
76	B	NT	NT
77	A	NT	NT
78	B	NT	NT
79	B	NT	NT
80	A	NT	NT
81	B	NT	NT
82	A	NT	NT
83	A	NT	NT
84	A	NT	NT
85	A	NT	NT
86	C	NT	NT
87	B	NT	NT
88	A	NT	NT
89	A	NT	NT
90	A	NT	NT
91	A	NT	NT
92	A	NT	NT
93	A	NT	NT
94	A	NT	NT

10

20

30

40

【 0 3 9 2 】

【表 1 - 4】

95	A	NT	NT
96	A	NT	NT
97	A	NT	NT
98	A	NT	NT
99	A	NT	NT
100	A	NT	NT
101	A	NT	NT
102	A	NT	NT
103	A	NT	NT
104	A	NT	NT
105	B	NT	NT
106	A	NT	NT
107	A	NT	NT
108	A	NT	NT
109	A	NT	NT
110	B	NT	NT
111	B	NT	NT
112	NT	NT	NT
113	NT	NT	NT
114	NT	NT	NT
115	NT	NT	NT
116	A	NT	NT
117	A	NT	NT
118	A	NT	NT

## 【0393】

## 破砕細胞カルボキシエステラーゼアッセイ

R<sub>1</sub>がエステル基である本発明のいずれの所定の化合物は、細胞内エステラーゼにより加水分解されるという要件を満たすかについて、以下のアッセイにおいて試験することにより試験して決定できる。

## 【0394】

## 細胞抽出物の調製

U937又はHut78腫瘍細胞(約10<sup>9</sup>)を、4容量のダルベッコのPBS (約1リットル)中で洗浄し、4℃、525 gにて10分間、ペレットにした。これを2回繰り返し、最終の細胞ペレットを、35 mlの冷ホモジナイズバッファー(Trizma 10 mM, NaCl 130 mM, CaCl<sub>2</sub> 0.5 mM 25℃にてpH 7.0)に再懸濁した。ホモジネートを、窒素キャビテーション(700 psi、4℃にて50分間)により調製した。ホモジネートを氷上に維持し、最終濃度：

ロイペプチン	1 μM
アプロチニン	0.1 μM
E64	8 μM
ペプスタチン	1.5 μM
ベスタチン	162 μM
キモスタチン	33 μM

の阻害剤のカクテルを補った。

細胞ホモジネートを、525 gで10分間の遠心分離により清澄にした後に、得られた上清

を、エステラーゼ活性の供給源として用い、必要になるまで-80℃にて貯蔵した。

【0395】

エステル切断の測定

対応するカルボン酸へのエステルの加水分解は、上記のようにして調製した細胞抽出物を用いて測定できる。このために、細胞抽出物(約30 µg / 0.5 mlの全アッセイ容量)を、37℃にて、Tris-HCl 25 mM、125 mM NaClバッファー、25℃にてpH 7.5中でインキュベートした。ゼロ時間に、エステル(基質)を、2.5 µMの最終濃度で加え、試料を37℃にて適切な時間(通常、0又は80分)インキュベートした。反応を、3×容量のアセトニトリルの添加により停止した。ゼロ時間の試料のために、アセトニトリルをエステル化合物の前に加えた。12000 gで5分間の遠心分離の後に、試料をエステル及びその対応するカルボン酸について、室温にてLCMS (Sciex API 3000, HP1100バイナリポンプ, CTC PAL)により分析した。クロマトグラフィーは、AceCN (75 × 2.1mm)カラム、及び水/0.1%ギ酸中の5～95%アセトニトリルの移動相に基づいた。

10

【0396】

加水分解の速度は、pg/mL/分で表す。

表1は、多くの異なるリンカー化学により種々の細胞内酵素阻害剤にコンジュゲートされた多くのアミノ酸エステルモチーフが、細胞内カルボキシエステラーゼにより、対応する酸に全て加水分解されることを示すデータを表す。

【0397】

【表 2】

アミノ酸エステルコンジュゲートの構造	R	リンカー	加水分解速度範囲 U937細胞(pg/mL/分)	アミノ酸エステル コンジュゲートの 調製
		~CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O~	100-1000	WO2006117552
		~(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O~~CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> ~	1000-50000	WO2006117548
		~CH <sub>2</sub> ~~CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> ~	>50000	WO2006117549
		~CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O~	>50000	WO2006117567
		~CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O~	1000-50000	WO2006117567
		~CH <sub>2</sub> ~	1000-50000	WO2006117567
		~CO~	>50000	WO2006117567
		~CH <sub>2</sub> ~~CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> ~	>50000	WO2006117549
		~CH <sub>2</sub> ~~CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> ~	>50000	WO2006117549

表 1

10

20

30



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 19/02	

- (72)発明者 モファット, デビッド, チャールズ, フェストウス  
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アピンドン、ミルトン  
パーク 9 2
- (72)発明者 ピンタット, ステファン  
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アピンドン、ミルトン  
パーク 9 2
- (72)発明者 デイビス, スティーブン  
イギリス、オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールワイ、アピンドン、ミルトン  
パーク 9 2

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 2 6 0 6 8 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 6 / 1 1 7 5 6 7 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
- C 0 7 D 2 1 3 / 7 3  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 8 ~ 5 3 7 7  
A 6 1 P 1 / 0 4  
A 6 1 P 3 / 1 0  
A 6 1 P 1 1 / 0 0 ~ 0 6  
A 6 1 P 1 7 / 0 6  
A 6 1 P 1 9 / 0 2  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
A 6 1 P 3 7 / 0 2 ~ 0 6  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )