

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6427506号
(P6427506)

(45) 発行日 平成30年11月21日(2018.11.21)

(24) 登録日 平成30年11月2日(2018.11.2)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 239/82	(2006.01)	C07D 239/82	C S P
C07D 491/107	(2006.01)	C07D 491/107	
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 409/04	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 403/06	

請求項の数 16 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-560617 (P2015-560617)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月26日 (2014.2.26)
 (65) 公表番号 特表2016-511262 (P2016-511262A)
 (43) 公表日 平成28年4月14日 (2016.4.14)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2014/053718
 (87) 國際公開番号 WO2014/135414
 (87) 國際公開日 平成26年9月12日 (2014.9.12)
 審査請求日 平成29年2月24日 (2017.2.24)
 (31) 優先権主張番号 13157640.7
 (32) 優先日 平成25年3月4日 (2013.3.4)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

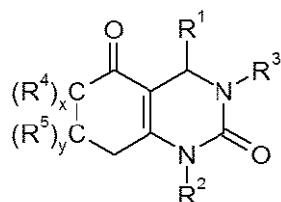
(54) 【発明の名称】置換二環式ジヒドロピリミジノン及び好中球エラスターーゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物

【化 1】



10

1

(式中、

R¹は、フェニルであるか又は1つ、2つ若しくは3つの環構成要素がN、O又はSからなる群から独立に選択される元素により置き換えられている5若しくは6員ヘテロアリールであって、各環は、ハロゲン、O₂N-、NC-、H₂N-、HO-、R¹⁻¹、R¹⁻¹O-、R¹⁻²、R¹⁻³S-、R¹⁻³(O)S-及びR¹⁻³(O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく、

R¹⁻¹は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキル-からなる群から独立に選択され、

R¹⁻²は、HO-C₁₋₆-アルキル-又はR¹⁻¹-O-C₁₋₆-アルキル-であり、

20

$R^{1\cdot 3}$ は、H、 HO^- 、 $R^{1\cdot 1}$ 及び $R^{1\cdot 2}$ からなる群から独立に選択され、
 R^2 は、フェニルであるか又は1つ又は2つの環構成要素がN、O又はSからなる群から独立に選択される元素により置き換えられている5若しくは6員ヘテロアリールであり、各環は、ハロゲン、 $C_{1\cdot 4}$ -アルキル-、 $C_{1\cdot 4}$ -ハロアルキル-及び $C_{1\cdot 4}$ -アルキル-O-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよくな。

R^3 は、

$R^{3\cdot 1}$ -、

$R^{3\cdot 2}(O)C$ -、

$R^{3\cdot 2}O(O)C$ -、

$R^{3\cdot 2}O(O)C-A$ -、

$R^{3\cdot 2}S$ -、 $R^{3\cdot 2}(O)S$ -、 $R^{3\cdot 2}(O)_2S$ -、

$(R^{3\cdot 2})_2N(O)C$ -、及び

$(R^{3\cdot 2})_2N(O)C-A$ -

からなる群から独立に選択される残基であり、

$R^{3\cdot 1}$ は、それが $R^{3\cdot 1\cdot 1}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよい、H、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $C_{1\cdot 6}$ -アルキル- $C_{3\cdot 6}$ -シクロアルキル-及び $C_{3\cdot 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\cdot 6}$ -アルキル-からなる群から独立に選択され、

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ は、 HO^- 、ハロゲン、 NC -、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 及び $R^{3\cdot 7}$ からなる群から選択され、或いは

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ は、フェニル並びにN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つの環構成要素を含む4員複素環から独立に選択される環を表し、或いは

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ は、N、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの環構成要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環を表し、

環のそれぞれは、 HO^- 、 $O=$ 、ハロゲン、 NC -、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)C$ -、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 及び $R^{3\cdot 7}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3\cdot 8}$ であり、

$R^{3\cdot 2}$ は、 $R^{3\cdot 1}$ 、フェニル、N、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つの環構成要素を含む4員複素環から独立に選択され、或いはN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの環構成要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、 HO^- 、 $O=$ 、 NC -、ハロゲン、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)C$ -、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 、 $R^{3\cdot 7}$ 、フェニル及びN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの環構成要素を含む5若しくは6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、 HO^- 、 $O=$ 、 NC -、ハロゲン、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)C$ -、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 及び $R^{3\cdot 7}$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3\cdot 8}$ であり、

或いは2つの $R^{3\cdot 2}$ はともに、窒素に加えてN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの環構成要素を含んでいてもよい、3、4、5若しくは6員単環式又は6、7、8、9若しくは10員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、 HO^- 、 F 、 $O=$ 、 NC -、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)C$ -、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 、 $R^{3\cdot 7}$ 、フェニル及びN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの環構成要素を含む5若しくは6員複素環又はヘテロアリール環、からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3\cdot 8}$ であり、

$R^{3\cdot 3}$ は、 $C_{1\cdot 6}$ -アルキル-、 $C_{3\cdot 6}$ -シクロアルキル-、 $C_{1\cdot 6}$ -ハロアルキル-及び $C_{3\cdot 6}$ -ハロシクロアルキル-からなる群から独立に選択され、

$R^{3\cdot 4}$ は、 $HO-C_{1\cdot 6}$ -アルキル-又は $R^{3\cdot 3}-O-C_{1\cdot 6}$ -アルキル-であり、

$R^{3\cdot 5}$ は、 H_2N -、 $R^{3\cdot 3}-HN$ -、 $(R^{3\cdot 3})_2N$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)C-HN$ -及び $R^{3\cdot 3}(O)C-(R^{3\cdot 3})N$ -からなる群から独立に選択され、

$R^{3\cdot 6}$ は、 $R^{3\cdot 3}(O)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(O)_2S$ -、 $R^{3\cdot 3}(HN)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(HN)(O)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(R^{3\cdot 3}N)(O)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(R^{3\cdot 4}N)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(R^{3\cdot 4}N)(O)S$ -、 $R^{3\cdot 3}(NC-N)S$ -及び $R^{3\cdot 3}(NC-N)(O)$

10

20

30

40

50

) S - からなる群から独立に選択され、

R^{3.7}は、HO(O)C - 、H₂N(O)C - 、R^{3.3}-O-(O)C - 、R^{3.3}-NH-(O)C - 及び(R^{3.3})₂N-(O)C - からなる群から独立に選択され、

R^{3.8}は、C₁₋₆-アルキレン又はC₁₋₆-ハロアルキレンからなる群から独立に選択され、1つ又は2つのCH₂基が互いに独立に-HN-、-(R^{3.3})N-、-(R^{3.4})N-、-(R^{3.3}(O)C-)N-、-(R^{3.4}(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-により置き換えられていてもよく、

Aは、-CH₂-、-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-であり、ハロゲン、R^{3.3}、R^{3.3}O-及びR^{3.4}からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともにR^{3.8}であり、10

R⁴は、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₆-アルキル-及びC₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択され、

或いは2つのR⁴は、ともにC₁₋₆-アルキレン又はC₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つのCH₂基を-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-により置き換えてよく、
、
xは、0、1又は2であり、

R⁵は、

ハロゲン、NC-、R^{5.1}、

HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{5.1}-O-(O)C-、R^{5.1}-NH-(O)C-、(R^{5.1})₂N-(O)C-及び

各環がハロゲン、HO-、O=、NC-、O₂N-、H₂N-、R^{5.1}、R^{5.1}O-、R^{5.1}-HN-、(R^{5.1})₂N-、R^{5.1}-(O)C-HN-、R^{5.1}-(O)C-(R^{5.1})N-、R^{5.1}-(O)S-、R^{5.1}-(O)₂S-、R^{5.1}-(HN)S-、R^{5.1}-(HN)(O)S-、R^{5.1}-(NC-N)S-、R^{5.1}-(R^{5.1}N)S-、R^{5.1}-(R^{5.1}N)(O)S-、R^{5.1}-(NC-N)(O)S-、HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{5.1}-O-(O)C-、R^{5.1}-NH-(O)C-及び(R^{5.1})₂N-(O)C-からなる群から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されていてもよい、フェニル又はN、O、S、S(O)及びS(O)₂からなる群から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの環構成要素を含む5若しくは6員複素環若しくはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、30

R^{5.1}は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択され、

或いは2つのR^{5.1}は、ともにC₁₋₆-アルキレン又はC₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つ又は2つのCH₂基が-HN-、-(C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-)N-、-(C₁₋₆-ハロアルキル-)N-、-(C₃₋₆-ハロシクロアルキル-)N-、-(HO-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-(O)C-)N-、-(C₁₋₆-ハロアルキル-(O)C-)N-、-(HO-C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-により置き換えられていてもよく、

yは、0、1又は2である)

又はその塩(ただし式1の化合物は、2,5(1H,3H)キナゾリンジオン,4,6,7,8-テトラヒドロ-4-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル(CAS登録番号:

3 0 0 8 4 9 - 9 0 - 5) ではない)。

【請求項 2】

R^1 が $R^{1\cdot c}$ であり、 $R^{1\cdot c}$ が フェニル 又は ピリジニル であり、 各環が F 、 C_1 、 NC -、 $R^{1\cdot 1}$ 、 $R^{1\cdot 1}O$ 及び $R^{1\cdot 3}(O)_2S$ - からなる群から独立に選択される 1 つ、 2 つ又は 3 つの残基により置換されていてもよく、

$R^{1\cdot 1}$ が $C_{1\cdot 6}$ - アルキル -、 $C_{3\cdot 6}$ - シクロアルキル -、 $C_{1\cdot 6}$ - ハロアルキル - 及び $C_{3\cdot 6}$ - ハロシクロアルキル - からなる群から独立に選択され、

$R^{1\cdot 2}$ が HO - $C_{1\cdot 6}$ - アルキル - 又は $R^{1\cdot 1}O$ - $C_{1\cdot 6}$ - アルキル であり、

$R^{1\cdot 3}$ が H 、 HO -、 $R^{1\cdot 1}$ 及び $R^{1\cdot 2}$ からなる群から独立に選択される、

請求項 1 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

10

【請求項 3】

R^1 が $R^{1\cdot h}$ であり、 $R^{1\cdot h}$ が フェニル 又は ピリジニル であり、 各環が NC -、 $Me(O)_2S$ 及び $Et(O)_2S$ からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの残基により置換されていてもよい、 請求項 1 に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 4】

R^2 が $R^{2\cdot b}$ であり、 $R^{2\cdot b}$ が フェニル 又は 1 つ又は 2 つの環構成要素が N により置き換えられている 6 員ヘテロアリール であり、 各環が ハロゲン、 $C_{1\cdot 4}$ - アルキル - 及び $C_{1\cdot 4}$ - ハロアルキル - からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されていてもよい、 請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 5】

R^2 が $R^{2\cdot g}$ であり、 $R^{2\cdot g}$ が、 F_3C - 及び F_2HC - から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、 フェニル 又は ピリジニル である、 請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。

20

【請求項 6】

A が A^b であり、 A^b が、 F 、 Me 、 Et 、 $i-Pr$ 、 MeO 、 EtO 、 $HOCH_2O$ - 及び $MeOCH_2$ - からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されていてもよい、 $-CH_2-$ である、 請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。

【請求項 7】

R^4 が $R^{4\cdot a}$ であり、 $R^{4\cdot a}$ が フッ素、 $C_{1\cdot 6}$ - アルキル -、 $C_{3\cdot 6}$ - シクロアルキル -、 $C_{1\cdot 6}$ - ハロアルキル -、 $C_{3\cdot 6}$ - ハロシクロアルキル -、 HO - $C_{1\cdot 6}$ - アルキル - 及び $C_{1\cdot 6}$ - アルキル - O - $C_{1\cdot 6}$ - アルキル - からなる群から独立に選択される、 又は 2 つの $R^{4\cdot a}$ がともに $C_{1\cdot 6}$ - アルキレン 若しくは $C_{1\cdot 6}$ - ハロアルキレン であり、 1 つの CH_2 - 基を $-O-$ により置き換えてよい、 請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。

30

【請求項 8】

R^3 が

$R^{3\cdot 1}$ -、

$R^{3\cdot 2}O(O)C$ - 又は $R^{3\cdot 2}O(O)C-CH_2$ -、

$R^{3\cdot 2}(O)_2S$ -、

$(R^{3\cdot 2})_2N(O)C$ - 及び $(R^{3\cdot 2})_2N(O)C-CH_2$ -

40

からなる群から独立に選択される残基であり、

$R^{3\cdot 1}$ が、 それが $R^{3\cdot 1\cdot 1}$ から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよい、 H 、 $R^{3\cdot 3}$ 、 $R^{3\cdot 4}$ 、 $C_{1\cdot 6}$ - アルキル -、 $C_{3\cdot 6}$ - シクロアルキル - 及び $C_{3\cdot 6}$ - シクロアルキル -、 $C_{1\cdot 6}$ - アルキル - からなる群から独立に選択され、

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ が HO -、 ハロゲン、 NC -、 $R^{3\cdot 3}O$ -、 $R^{3\cdot 5}$ 、 $R^{3\cdot 6}$ 及び $R^{3\cdot 7}$ からなる群から選択され、 或いは

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ が、 フェニル 並びに N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される 1 つの 環構成要素 を含む 4 員複素環から独立に選択される 環 からなる群から選択され、 或いは

50

$R^{3.1.1}$ が、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される 1 つ、 2 つ又は 3 つの 環構成要素 を含む 5 又は 6 員複素環又はヘテロアリール環を表し、 環のそれぞれが $HO-$ 、 $O=$ 、 ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよく、 或いは 2 つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.2}$ が、 $R^{3.1}$ 、 フェニルから独立に選択され、 或いは N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される 1 つ、 2 つ若しくは 3 つの 環構成要素 を含む 5 又は 6 員複素環又はヘテロアリール環であり、 各環が $HO-$ 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよく、 或いは 2 つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、 10

或いは 2 つの $R^{3.2}$ がともに、 窒素に加えて N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの 環構成要素 を含んでいてもよい、 5 若しくは 6 員单環式又は 8、 9 若しくは 10 員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、 $HO-$ 、 F 、 $O=$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及び $R^{3.6}$ からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよく、 又は 2 つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.3}$ が $C_{1-6}-アルキル$ 、 $C_{3-6}-シクロアルキル$ 、 $C_{1-6}-ハロアルキル$ 、 $C_{3-6}-ハロシクロアルキル$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.4}$ が $HO-C_{1-6}-アルキル$ 又は $R^{3.3}-O-C_{1-6}-アルキル$ であり、 20

$R^{3.5}$ が H_2N 、 $R^{3.3}-HN$ 、 $(R^{3.3})_2N$ 及び $R^{3.3}-(O)C-HN$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.6}$ が $R^{3.3}-(O)S$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S$ 、 $R^{3.3}(HN)S$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S$ 及び $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.7}$ が $HO(O)C$ 、 $H_2N(O)C$ 、 $R^{3.3}-O-(O)C$ 、 $R^{3.3}-NH-(O)C$ 及び $(R^{3.3})_2N-(O)C$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.8}$ が $C_{1-6}-アルキレン$ 及び $C_{1-6}-ハロアルキレン$ からなる群から独立に選択され、 1 つ又は 2 つの CH_2 基が互いに独立に $-HN$ 、 $-(R^{3.3})N$ 、 $-(R^{3.4})N$ 、 $-(R^{3.3}(O)C)N$ 、 $-(R^{3.4}(O)C)N$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)$ 又は $-S(O)_2$ により置き換えられていてもよい、 請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。 30

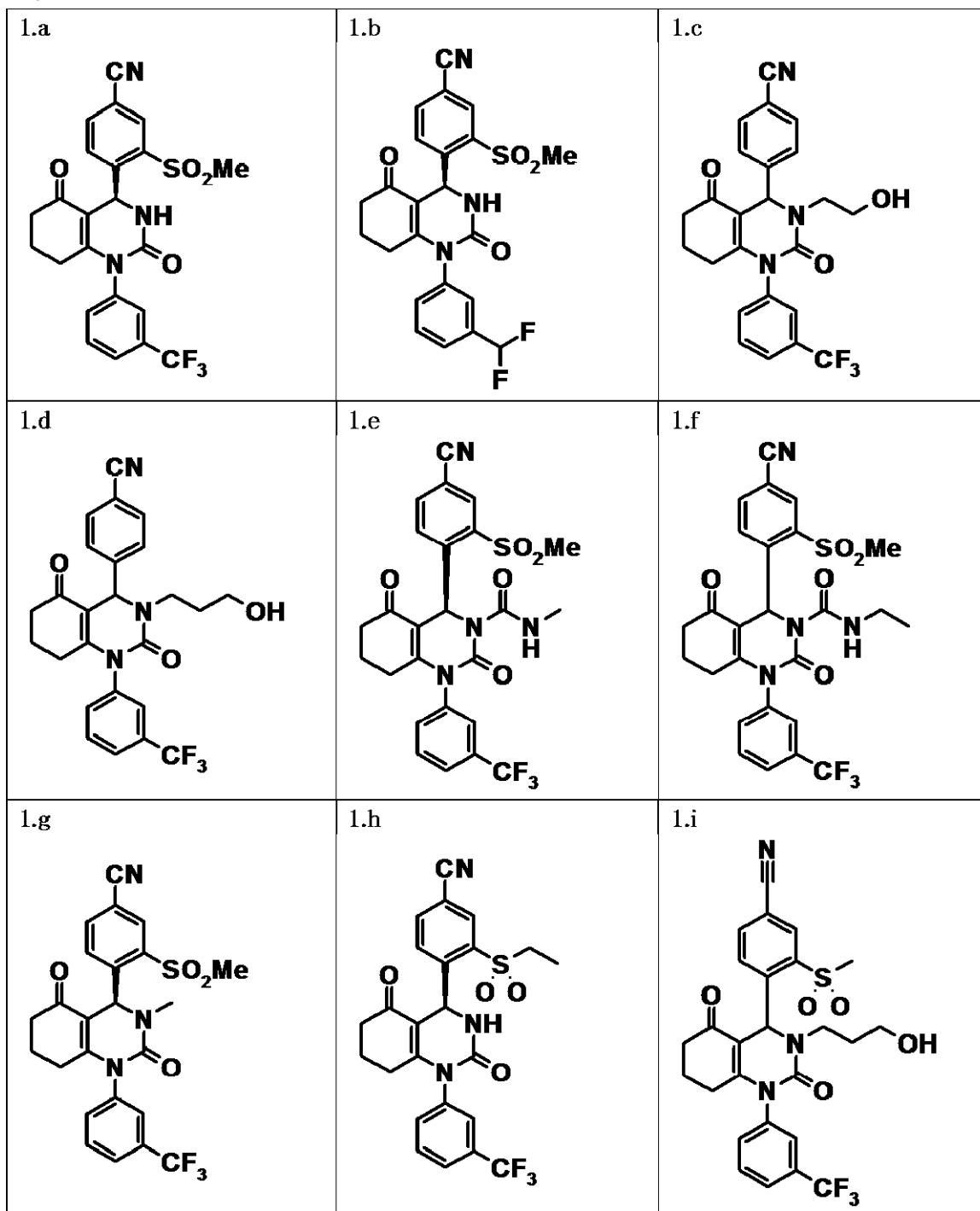
【請求項 9】

R^3 が $HO(O)C-H_2C$ 、 $MeO(O)C-H_2C$ 、 $H_2N(O)C-H_2C$ 、 $MeHN(O)C-H_2C$ 、 $Me_2N(O)C-H_2C$ 、 モルホリニル $(O)C-H_2C$ 、 アゼチジニル $(O)C-H_2C$ 、 ピロリジニル $(O)C-H_2C$ 、 $MeHN(O)C$ 、 $EtHN(O)C$ 、 $HO(CH_2)_2HN(O)C$ 、 $HO(CH_2)_3HN(O)C$ 、 $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C$ 、 $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C$ 、 $Et(O)_2S$ 及び $Me(O)_2S$ からなる群から独立に選択される、 請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物又はその塩。 40

【請求項 10】

化合物 1 . a ~ 1 . m からなる群から選択される、 請求項 1 に記載の式 1 の化合物。

【化2】

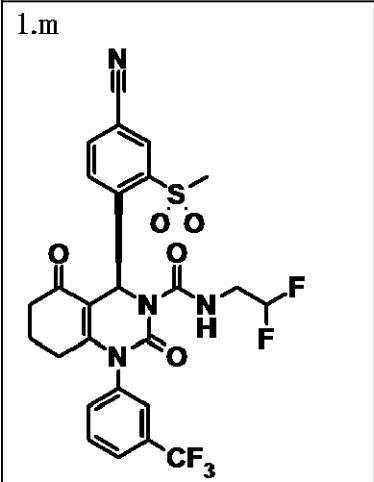
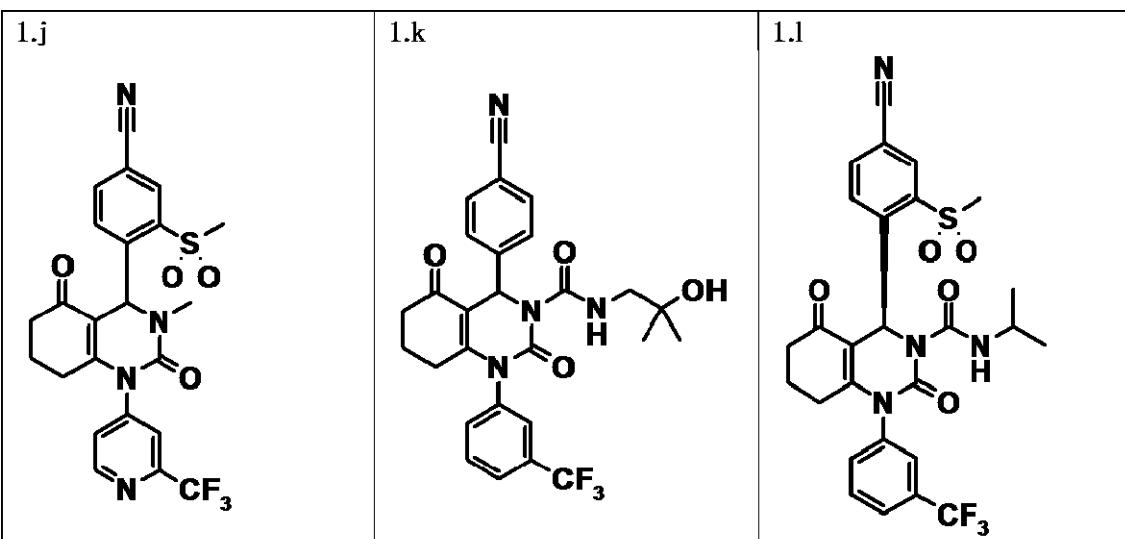


10

20

30

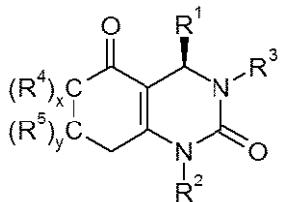
40



【請求項 1 1】

式 1 の配置が式 1

【化 3】



1'

である、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 1 2】

医薬品の製造のための、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物の使用。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の 1 つ若しくは複数の化合物又はその薬学的に活性な塩を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 4】

喘息及びアレルギー性疾患、消化管炎症性疾患、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性細菌による感染並びに関節リウマチから成る群から選択される疾患の治療のため、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

好中球エラスター阻害薬が治療効果を有する疾患の治療又は防止のための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1から10までのいずれか1項に記載の式1の化合物に加えて、ベータミメティック、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4拮抗薬、EGFR阻害薬、カテプシンC阻害薬、CRTTH2阻害薬、5-LO阻害薬、ヒスタミン受容体拮抗薬及びSYK阻害薬からなる群から選択される薬学的に活性な化合物を含むが、2又は3種の活性物質の組合せも含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

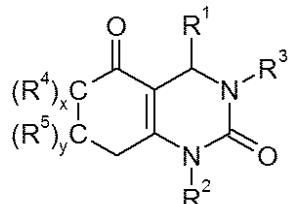
【技術分野】

10

【0001】

本発明は、式1の置換二環式ジヒドロピリミジノン

【化1】



1

20

及び好中球エラスター活性の阻害薬としてのそれらの使用、それを含む医薬組成物、並びに肺、胃腸及び泌尿生殖器疾患、皮膚及び眼の炎症性疾患並びに他の自己免疫及びアレルギー性障害、同種移植片拒絶反応、並びに腫瘍性疾患の治療及び/又は防止のための薬剤としてそれを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

以下の参考文献は、単環式ジヒドロピリミジノンコアを有する好中球エラスター阻害薬を記載している：GB2392910、WO04024700、WO05082864、WO05082863、DE102006031314、US100010024、WO10115548、WO09080199、DE102007061766、WO06136857、WO06082412、WO12002502。

30

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

【0003】

以下の参考文献は、本明細書で前述したもの以外のコア構造を有する好中球エラスター阻害薬を記載している：WO04020412、WO04020410、WO03053930、WO10078953、WO09135599、DE102009004197、WO11110858、WO11110859、WO09060158、WO09037413、WO04024701、WO13018804、US130065913、WO13018804、WO12002502。

40

好中球エラスターの様々な阻害薬に関するレビューについては、P. Sjo (Future Med. Chem. 2012, 4, 651-660) を参照のこと。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

好中球エラスターは、29kDaのセリンプロテアーゼである。好中球エラスターは、骨髓前駆細胞において発現し、末梢血顆粒球の顆粒に高濃度で貯蔵され、細胞の活性化により放出される。NEの基質には細胞外マトリックスの主要な要素であるエラスチン

50

、フィプロネクチン、ラミニン、コラーゲン及びプロテオグリカンが属する。好中球エラスターゼ活性は、ECMの分解をもたらし、単球及び血管平滑筋細胞の移動及び走化性を増加させ、凝固及び線維素溶解経路の構成要素(PAI-1及びTFPI)に直接影響を及ぼす。好中球エラスターゼの活性の増大は、いくつかの臓器の慢性炎症性及び線維性疾患に関連する。したがって、好中球エラスターゼの阻害薬は、COPD、特発性肺線維症及び他の線維性疾患、癌、急性肺損傷、急性呼吸促迫症候群、気管支拡張症、囊胞性線維症、アルファ1-アンチトリプシン欠乏症並びにその他のような種々の疾患の治療に重要な役割を有する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

10

生理学的に許容される塩を含む、本発明による化合物は、好中球エラスターゼの阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイにおける半数阻害濃度(IC_{50})により判断するとき、好ましい阻害効力を示す。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、好中球セリンプロテアーゼであるプロテイナーゼ3の阻害薬としてさらに有効であり、酵素阻害アッセイにおける半数阻害濃度(IC_{50})により判断するとき、好ましい阻害効力を示す。第2の好中球セリンプロテアーゼに対するこの阻害活性は、薬理学的効力に対して有益であり得る。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、例えば、T. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320)に記載されている、血漿又は全血アッセイにおける半数有効濃度(EC_{50})により判断するとき、好ましい阻害効力を示す。

【0006】

20

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、例えば、Tremblay et al. (Chest 2002, 121, 582-588)又はT. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320)に記載されている、例えば、マウス、ラット又はハムスターにおけるヒト好中球エラスターゼ誘発性肺損傷のモデルにおける半数有効量(ED_{50})により判断するとき、好ましいin vivo効力を示す。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、例えば、Mitsuhashi et al. (Br. J. Pharmacol. 1999, 126, 1147-1152)に記載されている、例えば、ハムスターにおけるLPS/FMLP誘発性肺損傷のモデルにおける半数有効量(ED_{50})により判断するとき、好ましいin vivo効力を示す。

【0007】

30

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29 and references thereinに記載されている代謝安定性に関するin vitroミクロソームアッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29 and references thereinに記載されている代謝安定性に関するin vitro肝細胞アッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

40

in vitro試験系における代謝安定性の改善は、in vivoクリアランス(CL)の減少につながると予想される。その理由は、肝臓における代謝変換が減少するからである。薬物動態式 $CL/F_{oral} = \text{用量} / AUC$ (F_{oral} : 経口生物学的利用能、AUC: 曲線下面積)に基づいて、in vivoクリアランスの減少は、薬物のより高い用量標準化全身曝露(AUC)につながると予想される。

【0008】

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di

50

(Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26 and references thereinに記載されている透過性に関する *in vitro Caco-2* 細胞層法において好ましい透過性を示す。経口薬については、透過性の改善は、腸管に吸収される薬物の割合がより高いことにつながり、それに伴って、より高い用量標準化全身曝露 (AUC) につながると予想される。

【0009】

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26 and 27 and references thereinに記載されている *in vitro Caco-2* 又は M D C K 細胞層法において好ましい、すなわち低い排出比 (流入方向の透過率で割った排出方向の透過率) を示す。経口薬については、排出比の改善、すなわち低下は、腸管に吸収される薬物の割合がより高いことにつながり、それに伴って、より高い用量標準化全身曝露 (AUC) につながると予想される。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 25 and references thereinに記載されている動的又は熱力学的溶解度法において好ましい水溶解度を示す。経口薬については、水溶解度の改善は、腸管に吸収される薬物の割合がより高いことにつながり、より高い用量標準化全身曝露 (AUC) をもたらすと予想される。

【0010】

比較的により高い用量標準化全身曝露 (AUC) は、次のようないくつかの点で有益であり得る。(1) 有効性のために特定の全身曝露 (AUC) が達成される必要がある場合、薬物をより低い量で投与することができる。用量がより低いことは、より少ない副作用をもたらす可能性がある、患者に対する薬物負荷 (親薬物及びその代謝物) がより低いこと、及び製剤の生産費用がより低いことなどの利点がある。(2) 比較的により高い用量標準化全身曝露 (AUC) は、同じ用量を適用する場合、薬物の有効性の増大又はその作用の持続時間の延長をもたらし得る。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、好ましい代謝安定性、好ましい透過性、好ましい排出比及び好ましい水溶解度を示す。したがって、本発明のいくつかの化合物は、経口投与後に好ましい薬物動態 (PK) 特性、特に好ましい全身曝露 (曲線下面積、AUC) を示し、したがって、*in vivo* で好ましい有効性をもたらすと予想される。

【0011】

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、好ましい薬物動態 (PK) 特性を示す。PK 特性は、前臨床動物種、例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、モルモット、ミニブタ、カニクイザル、アカゲザルにおいて測定することができる。化合物の PK 特性は、例えば、次のパラメーター、平均滞留時間 (MRT)、消失半減期 ($t_{1/2}$)、分布容積 (V_D)、曲線下面積 (AUC)、クリアランス (CL) 及び経口投与後の生物学的利用能 (F_{oral}) により記述することができる。

本発明の化合物及びその代謝物は、Benigni et al. (Chem. Rev. 2011, 11, 2507-2536) に記載されている変異原性及び癌原性に関する警告部分構造をもたらすヒドラジン下部構造を欠いている。したがって、本発明の化合物は、遺伝毒性能が低く、親化合物、代謝物及び/又は不純物の遺伝毒性を理由とする開発時の失敗のリスクが低いという利点を有し得る。

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 32 and references thereinに記載されている CYP アイソザイム阻害に関する *in vitro* アッセイにおいて対応

10

20

30

40

50

するシトクロムP450(CYP)アイソザイムの好ましい阻害を示す。CYPアイソザイムの阻害の低下は、併用投与薬物の正常な代謝又は薬物動態挙動による1つの薬物の妨害である望ましくない薬物-薬物相互作用のリスクの低減につながると予想される。

【0012】

生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 34 and references thereinに記載されているパッチクランプアッセイにおいてhERGチャンネルの好ましい、すなわち、低い阻害を示す。

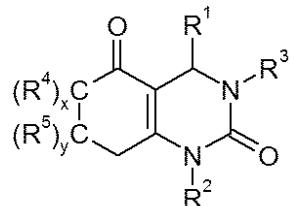
【発明を実施するための形態】

10

【0013】

式1の化合物

【化2】



1

20

(式中、

R¹は、フェニルであるか又は5若しくは6員ヘテロアリールであって、1つ、2つ若しくは3つの要素がN、O及びSからなる群から独立に選択される要素により置き換えられており、好ましくはフェニル又はピリジニルであり、各環は、ハロゲン、O₂N-、N C-、H₂N-、HO-、R¹¹¹、R¹¹²O-、R¹¹³、R¹¹³S-、R¹¹³(O)S-及びR¹¹³(O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく、

R¹¹¹は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

R¹¹²は、HO-C₁₋₆-アルキル-又はR¹¹¹-O-C₁₋₆-アルキル-であり、

30

R¹¹³は、H、HO-、R¹¹¹及びR¹¹²、好ましくはR¹¹¹からなる群から独立に選択され、

R²は、フェニルであるか又は5若しくは6員ヘテロアリールであって、1つ又は2つの要素がN、O及びSからなる群から独立に選択される要素により置き換えられており、好ましくはフェニル又はピリジニルであり、各環は、ハロゲン、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-ハロアルキル-及びC₁₋₄-アルキル-O-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよく、

【0014】

R³は、

R³¹¹-、

R³¹²(O)C-、

R³¹²O(O)C-、

R³¹²O(O)C-A-、好ましくはR³¹²O(O)C-CH₂-、

R³¹²S-、R³¹²(O)S-、R³¹²(O)₂S-、好ましくはR³¹²(O)₂S-、

(R³¹²)₂N(O)C-、及び

(R³¹²)₂N(O)C-A-、好ましくは(R³¹²)₂N(O)C-CH₂-

40

からなる群から独立に選択される残基であり、

R³¹¹は、それがR³¹¹¹-から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよい、H、R³¹³、R³¹⁴、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-及びC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択され、

50

$R^{3.1.1}$ は、 HO^- 、ハロゲン、 NC^- 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ からなる群から選択され、或いは

$R^{3.1.1}$ は、フェニル並びにN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つの要素を含む4員複素環から独立に選択される環を表し、或いは

$R^{3.1.1}$ は、N、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環を表し、

環のそれぞれは、 HO^- 、 $O=$ 、ハロゲン、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.2}$ は、 $R^{3.1}$ 、フェニル、N、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つの要素を含む4員複素環から独立に選択され、或いはN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、 HO^- 、 $O=$ 、 NC^- 、ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3.8}$ であり、

或いは2つの $R^{3.2}$ はともに、窒素に加えてN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの要素を含んでいてもよい、3、4、5若しくは6員単環式又は6、7、8、9若しくは10員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、 HO^- 、 F 、 $O=$ 、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ 、フェニル、N、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5若しくは6員複素環又はヘテロアリール環からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3.8}$ であり、

【0015】

$R^{3.3}$ は、 $C_{1-6}-アルキル$ 、 $C_{3-6}-シクロアルキル$ 、 $C_{1-6}-ハロアルキル$ 及び $C_{3-6}-ハロシクロアルキル$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.4}$ は、 $HO-C_{1-6}-アルキル$ 又は $R^{3.3}-O-C_{1-6}-アルキル$ であり、

$R^{3.5}$ は、 H_2N 、 $R^{3.3}-HN$ 、 $(R^{3.3})_2N$ 、 $R^{3.3}-(O)C-HN$ 及び $R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.6}$ は、 $R^{3.3}-(O)S$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S$ 、 $R^{3.3}(HN)S$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$ 、 $R^{3.3}(NC-N)S$ 及び $R^{3.3}(NC-N)(O)S$ からなる群から独立に選択され、

$R^{3.7}$ は、 $HO(O)C$ 、 $H_2N(O)C$ 、 $R^{3.3}-O-(O)C$ 、 $R^{3.3}-NH-(O)C$ 及び $(R^{3.3})_2N-(O)C$ からなる群から独立に選択され、

【0016】

$R^{3.8}$ は、独立に $C_{1-6}-アルキレン$ 又は $C_{1-6}-ハロアルキレン$ であって、1つ又は2つの CH_2 基が互いに独立に $-HN$ 、 $-(R^{3.3})N$ 、 $-(R^{3.4})N$ 、 $-(R^{3.3}(O)C)N$ 、 $-(R^{3.4}(O)C)N$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 及び $-S(O)_2$ により置き換えられていてもよく、

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり、ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ 及び $R^{3.4}$ からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともに $R^{3.8}$ であり、

R^4 は、ハロゲン、 $C_{1-6}-アルキル$ 、 $C_{3-6}-シクロアルキル$ 、 $C_{1-6}-ハロアルキル$ 、 $C_{3-6}-ハロシクロアルキル$ 、 $HO-C_{1-6}-アルキル$ 及び $C_{1-6}-アルキル-O-C_{1-6}-アルキル$ からなる群から独立に選択され、好ましくはメチルであり、

或いは2つの R^4 は、ともに $C_{1-6}-アルキレン$ 又は $C_{1-6}-ハロアルキレン$ であって、1つの CH_2 基を $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2$ により置き換えてよ

10

20

30

40

50

<、

x は、0、1 又は 2、好ましくは 0 であり、

R⁵ は、ハロゲン、NC-、R^{5.1}、HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{5.1}-O-(O)-C-、R^{5.1}-NH-(O)C-、(R^{5.1})₂N-(O)C-、

各環がハロゲン、HO-、O=、NC-、O₂N-、H₂N-、R^{5.1}、R^{5.1}O-、R^{5.1}-HN-、(R^{5.1})₂N-、R^{5.1}-(O)C-HN-、R^{5.1}-(O)C-(R^{5.1})N-、R^{5.1}-(O)S-、R^{5.1}-(O)₂S-、R^{5.1}-(HN)S-、R^{5.1}-(HN)(O)S-、R^{5.1}-(NC-N)S-、R^{5.1}-(R^{5.1}N)S-、R^{5.1}-(R^{5.1}N)(O)S-、R^{5.1}-(NC-N)S-、R^{5.1}-(NC-N)(O)S-、HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{5.1}-O-(O)C-、R^{5.1}-NH-(O)C- 及び (R^{5.1})₂N-(O)C- からなる群から独立に選択される 1 つ、2 つ若しくは 3 つの置換基により置換されていてもよい、フェニル又は N、O、S、S(O) 及び S(O)₂ からなる群から独立に選択される 1 つ、2 つ若しくは 3 つの要素を含む 5 若しくは 6 員複素環若しくはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、

R^{5.1} は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル、HO-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル- 及び C₃₋₆-ハロシクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル- からなる群から独立に選択され、或いは 2 つの R^{5.1} は、ともに C₁₋₆-アルキレン又は C₁₋₆-ハロアルキレンであり、1 つ又は 2 つの CH₂ 基が -HN-、-(C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-ハロアルキル-)N-、-(C₃₋₆-ハロシクロアルキル-)N-、-(HO-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-(O)C-)N-、-(C₁₋₆-ハロアルキル-(O)C-)N-、-(HO-C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)- 及び -S(O)₂- により置き換えられていてもよく、

y は、0、1 又は 2、好ましくは 0 である)

又はその塩。

【0017】

使用する用語及び定義

本明細書で具体的に定義しない用語は、開示及び文脈に照らして当業者によりそれらに付与される意味を付与すべきである。しかし、本明細書で用いているように、それに反する事が示されない限り、以下の用語は、示す意味を有し、以下の慣例が順守される。

【0018】

下文で定義する基、遊離基又は部分において、炭素原子の数は、しばしば基に先行して明記され、例えば、C₁₋₆-アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基又は遊離基を意味する。

【0019】

一般的に HO、H₂N、S(O)、S(O)₂、NC(シアノ)、HOOC、F₃C 又は同類のもののような単一の基において、当業者は、基それ自体の自由原子価から分子への遊離基結合点(单数又は複数)を見る事ができる。2 つ以上のサブグループを含む複合基については、最終命名サブグループが遊離基結合点であり、例えば、置換基「アリール-C₁₋₃-アルキル-」は、C₁₋₃-アルキル-基に結合しているアリール基を意味し、その後者が、該置換基が結合するコア又は基に結合する。

【0020】

10

20

30

40

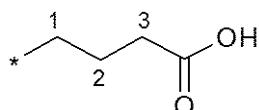
50

本発明の化合物を化学名の形で且つ式として示す場合に、不一致がある場合、式が優先するものとする。定義された通りにコア分子に連結する結合を示すためにアスタリスクを部分式に用いることができる。

【0021】

例えば、「3-カルボキシプロピル基」という用語は、以下の置換基を表す。

【化3】

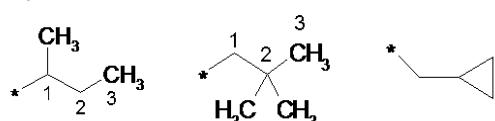


10

式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している。「1-メチルプロピル-」、「2,2-ジメチルプロピル-」又は「シクロプロピルメチル-」基という用語は、以下の置換基を表す。

【0022】

【化4】



20

定義された通りにコア分子に連結する結合を示すためにアスタリスクを部分式に用いることができる。

以下の用語の多くは、式又は基の定義に繰り返し用いることができ、それぞれの場合に、互いに独立に上文で示した意味の1つを有する。

「置換された」という用語は、本明細書で用いているように、指定された原子上の1つ又は複数の水素が表示された基からの選択物により置き換えられていることを意味し、ただし、指定された原子の通常の原子価が超過されず、置換が安定化合物をもたらすものである。

本明細書で用いる「防止(prevention)」、「予防(prophylaxis)」、「予防的治療(prophylactic treatment)」又は「防止的治療(preventive treatment)」という表現は、同義であり、とりわけ前記状態又は対応する既往歴の高いリスク、例えば、糖尿病若しくは肥満などの代謝障害又は本明細書で述べた他の障害を発現する高いリスクを有する患者における、上文で述べた状態を発現するリスクが低下するという意味で理解すべきである。したがって、「疾患の防止」という表現は、本明細書で用いているように疾患の臨床的発症の前の疾患を発現するリスクのある個人の管理及び介護を意味する。防止の目的は、疾患、状態又は障害の発現に対抗することであり、症状又は合併症の発症を防止又は遅延させるための及び関連する疾患、状態又は障害の発現を防止又は遅延させるための活性化合物の投与を含む。前記防止的治療の成功は、防止的治療を施さない同等の患者集団と比較して、この状態のリスクのある患者集団内の前記状態の発生率の低下により統計的に反映される。

【0023】

「治療」又は「療法」という表現は、特定の兆候の症状を軽減するための対症療法或いはその状態及び重症度によってこれが可能であり得る限り、状態を逆転若しくは部分的に逆転させるため又は兆候の進行を遅らせるための原因治療を含む、顕性、急性又は慢性型の1つ又は複数の前記状態を既に発現した患者の治療処置を意味する。したがって、「疾患の治療」という表現は、本明細書で用いているように疾患、状態又は障害を発現した患者の管理及び介護を意味する。治療の目的は、疾患、状態又は障害に対抗することである。治療は、疾患、状態又は障害に関連する症状又は合併症を軽減するためだけでなく、疾患、状態又は障害を消失させる又は制御するためにも活性化合物を投与することを含む。

30

40

50

【0024】

特に示さない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して、所定の化学式又は化学名は、互変異性体並びにすべての立体、光学及び幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）並びにそのラセミ体並びに別個の鏡像異性体の種々の割合の混合物、ジアステレオマーの混合物又はそのような異性体及び鏡像異性体が存在する場合の前述の形態のいずれかの混合物、並びに薬学的に許容されるその塩を含む塩及び遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物を含む例えは水和物などのその溶媒和物を含むものとする。

【0025】

本発明の化合物のすべての異性体（とりわけすべての立体異性体、例えは、すべてのキラル、鏡像異性、ジアステレオ異性及びラセミ体、すべての互変異性及びすべての幾何異性体）は、特定の異性体が特に示されない限り、本発明により意図される。明らかに、薬理学的により強力且つ／又はより有効である異性体が好ましい。

本発明の化合物は、少なくとも1つの非対称的に置換された炭素原子を含み、したがって、純粋な鏡像異性体として又は両鏡像異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物として単離することができることは、十分に理解されるであろう。本発明の化合物のいくつかは、複数のステレオジエン中心、すなわち、複数の非対称的に置換された炭素又は硫黄原子を含み、したがって、純粋なジアステレオマーとして又は光学活性若しくはラセミ体の両方のジアステレオマー混合物として単離することができることは、十分に理解されるであろう。

【0026】

本発明は、すべての考えられる立体異性体、特に、例えは、実質的に純粋な形態の、濃縮された形態の（例えは、あらゆる又はすべての他の望ましくない鏡像異性体及び／又はジアステレオマーを実質的に含まない）かつ／又はラセミ体並びにその塩を含む、あらゆる混合比の本明細書で述べるジアステレオマー及び鏡像異性体を予期する。

一般的に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に公知の合成原理により、例えは、対応する混合物の分離により、立体化学的に純粋な出発物質を用いることにより、且つ／又は立体選択合成により得ることができる。ラセミ体の分割による、或いは例えは、光学活性出発物質から開始する合成による且つ／又はキラル試薬を用いることによるなどの、光学活性体を調製する方法は、当技術分野で公知である。

【0027】

鏡像異性的に純粋な本発明の化合物又は中間体は、不斉合成により、例えは、公知の方法により（例えは、クロマトグラフ分離又は結晶化により）分離することができる適切なジアステレオ異性化合物若しくは中間体の調製及びその後の分離により、且つ／又はキラル出発物質、キラル触媒若しくはキラル補助剤などのキラル試薬を用いることにより、調製することができる。

さらに、キラル固定相上の対応するラセミ混合物のクロマトグラフ分離による、又は適切な分割剤を用いたラセミ混合物の分割による、例えは、光学的に活性な酸若しくは塩基によるラセミ化合物のジアステレオ異性塩の形成、塩のその後の分割及び塩からの所望の化合物の放出による、又は光学活性キラル補助試薬による対応するラセミ化合物の誘導体化、その後のジアステレオマーの分離及びキラル補助基の除去による、又はラセミ体の動的分割による（例えは、酵素的分割による）、適切な条件下での鏡像結晶の集塊からのエナンチオ選択的結晶化による、又は光学活性キラル補助剤の存在下での適切な溶媒からの（分別）晶出によるなどの、対応するラセミ混合物から鏡像異性的に純粋な化合物を調製する方法は、当業者に公知である。

ハロゲンという用語は、一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0028】

本明細書で用いているように「プロドラッグ」という用語は、（i）それを使用可能若しくは活性型に変換する体内の代謝過程の後にその作用を発揮する薬物の不活性型、又は（ii）それ自体は活性でない（すなわち、不活性前駆体）が、薬理学的に活性な代謝物

10

20

30

40

50

を生じる物質を意味する。

【0029】

「プロドラッグ」又は「プロドラッグ誘導体」という用語は、その薬理作用（単数又は複数）を示す前に少なくともある程度の生体内変化を受ける親化合物又は活性原薬の共有結合誘導体、担体又は前駆体を意味する。そのようなプロドラッグは、代謝により切断可能な又は他の状態に変換可能な基を有し、例えば、血液中の加水分解により又はチオエーテル基の場合のように酸化による活性化により *in vivo* で速やかに変換されて、親化合物を生じる。最も一般的なプロドラッグは、親化合物のエステル及びアミド類似体を含む。プロドラッグは、化学的安定性の改善、患者受容及び遵守の改善、生物学的利用能の改善、作用の持続時間の延長、臓器選択性の改善、製剤の改善（例えば、水溶性の増加）及び／又は副作用（例えば、毒性）の低減などの目的で製剤化される。一般的に、プロドラッグ自体は、弱い生物学的活性を有するか、又は全く有さず、通常の条件下で安定である。プロドラッグは、それぞれがそれらの全体として参照により本明細書に組み込まれる、A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs" ; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan(ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396; Burger's Medicinal and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982 ; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987に記載されているような、当技術分野で公知の方法を用いて親化合物から容易に調製することができる。
10

【0030】

「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当なベネフィット／リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、それらの使用目的に有効であり、さらに可能な場合、両性イオンである、本発明の化合物のプロドラッグを意味する。
20

【0031】

「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴うことなく、妥当なベネフィット／リスク比に見合ってヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適する化合物、材料、組成物及び／又は剤形に言及するために本明細書で用いる。
30

【0032】

本明細書で用いているように、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸又は塩基塩を作製することにより修飾されている、開示した化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の鉛又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩などを含むが、これらに限定されない。例えば、そのような塩は、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、2,2'-イミノビス(エタノール)、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2''-トリロトリス-(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-ショウノウ-10-スルホン
40

酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクタル酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ビログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアノ酸、p - トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸に由来する塩を含む。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛及び同類のもののような金属の陽イオンを用いて形成することができる(Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照)。

(0 0 3 3)

本発明の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法により塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般的に、そのような塩は、遊離酸又は塩基形のこれらの化合物を水中或いはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール若しくはアセトニトリル又はそれらの混合物のような有機希釀剤中で十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。

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

【 0 0 3 4 】

n が $2 \sim n$ の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わされた「 C_{1-n} - アルキル」という用語は、 $1 \sim n$ 個の C 原子を有する非環式飽和分枝又は線状炭化水素遊離基を意味する。例えば、 C_{1-5} - アルキルという用語は、遊離基 H_3C - 、 H_3C - CH_2 - 、 H_3C - CH_2 - CH_2 - 、 H_3C - $CH(CH_3)$ - 、 H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - 、 H_3C - CH_2 - $CH(CH_3)$ - 、 H_3C - $CH(CH_3)$ - CH_2 - 、 H_3C - $C(CH_3)_2$ - 、 H_3C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - 、 H_3C - CH_2 - CH_2 - $CH(CH_3)$ - 、 H_3C - CH_2 - $CH(CH_3)$ - CH_2 - 、 H_3C - $CH(CH_3)$ - CH_2 - CH_2 - 、 H_3C - $C(CH_3)_2$ - 、 H_3C - $CH(CH_3)$ - $CH(CH_3)$ - 及び H_3C - CH_2 - $CH(CH_2CH_3)$ - を含む。

〔 0 0 3 5 〕

n が 2 ~ n の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わされた「 C_{1-n} - アルキレン」という用語は、1 ~ n 個の炭素原子を有する非環式直又は分枝鎖 2 価アルキル遊離基を意味する。例えば、 C_{1-4} - アルキレンという用語は、- CH_2 - 、- CH_2-CH_2 - 、- $CH(CH_3)$ - 、- $CH_2-CH_2-CH_2$ - 、- $C(CH_3)_2$ - 、- $CH(CH_2CH_3)$ - 、- $CH(CH_3)-CH_2$ - 、- $CH_2-CH(CH_3)$ - 、- $CH_2-CH_2-CH_2$ - 、- $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ - 、- $CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ - 、- $CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ - 、- $CH_2-C(CH_3)_2$ - 、- $C(CH_3)_2-CH_2$ - 、- $CH(CH_3)-CH(CH_3)$ - 、- $CH_2-CH(CH_2CH_3)$ - 、- $CH(CH(CH_3))_2$ - 及び - $C(CH_3)(CH_2CH_3)$ - を含む。

【 0 0 3 6 】

n が 4 ~ n の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わされた「 C_{3-n} - シクロアルキル」という用語は、3 ~ n 個の C 原子を有する環式飽和非分枝炭化水素遊離基を意味する。例えば、 C_{3-7} - シクロアルキルという用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキサノール、シクロヘキシル及びシクロヘキサノールを含む。

【0037】

「アルキル」、「アルキレン」又は「シクロアルキル」基（飽和又は不飽和）に付加された「ハロ」という用語は、1つ又は複数の水素原子が、フッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素から選択され、特に好ましくはフッ素であるハロゲン原子により置き換えられている、そのようなアルキル又はシクロアルキル基である。例は、 $\text{H}_2\text{FC}-$ 、 $\text{HF}_2\text{C}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ を含む。

単独又は他の遊離基と組み合わされている、本明細書で用いている「アリール」という用語は、芳香族、飽和又は不飽和であり得る第2の5又は6員炭素環基にさらに縮合されてもよい6個の炭素原子を含む炭素環式芳香族単環基を意味する。アリールは、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルを含むが、これらに限定されない。

10

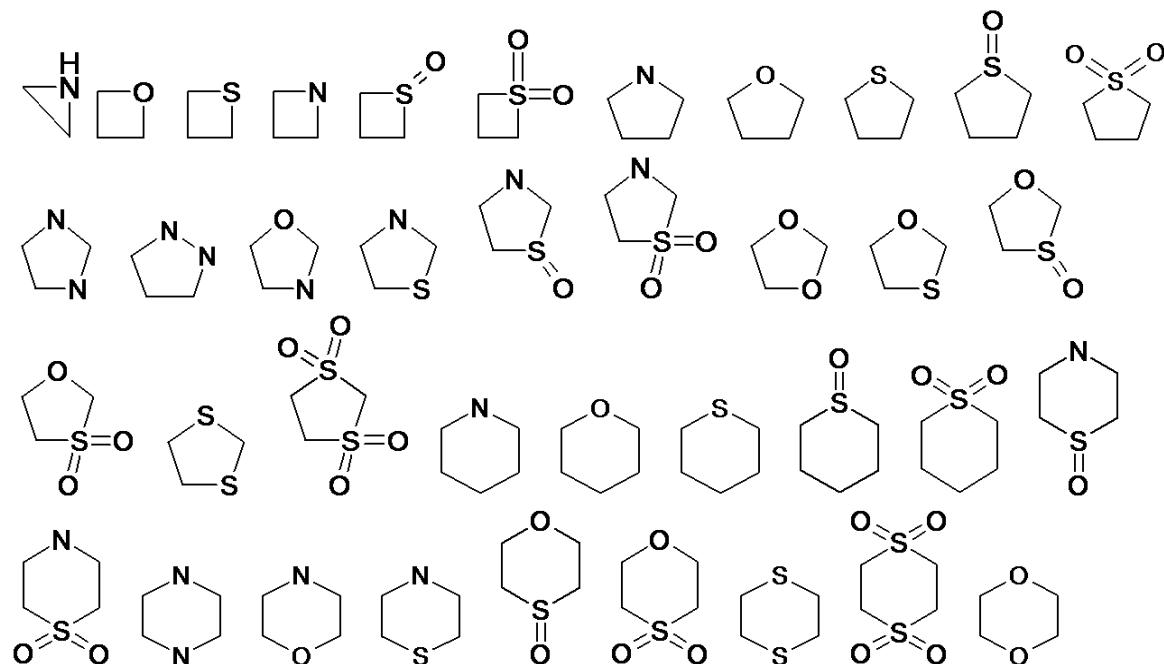
【0038】

「ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロ原子のどれも芳香環の一部でない、3～14個の環原子からなる、N、O、S、S(O)又はS(O)₂からなる群から選択される1つ又は複数の要素を含む芳香環系を含む飽和又は不飽和单又は多環系を意味する。「ヘテロシクリル」という用語は、すべての可能な異性体を含むものとし、したがって、「ヘテロシクリル」という用語は、各形態のものが、適切な原子価が維持されている限り、あらゆる原子に共有結合により結合され得るため、遊離基として示されていない以下の具体例としての構造を含む。

【0039】

20

【化5】

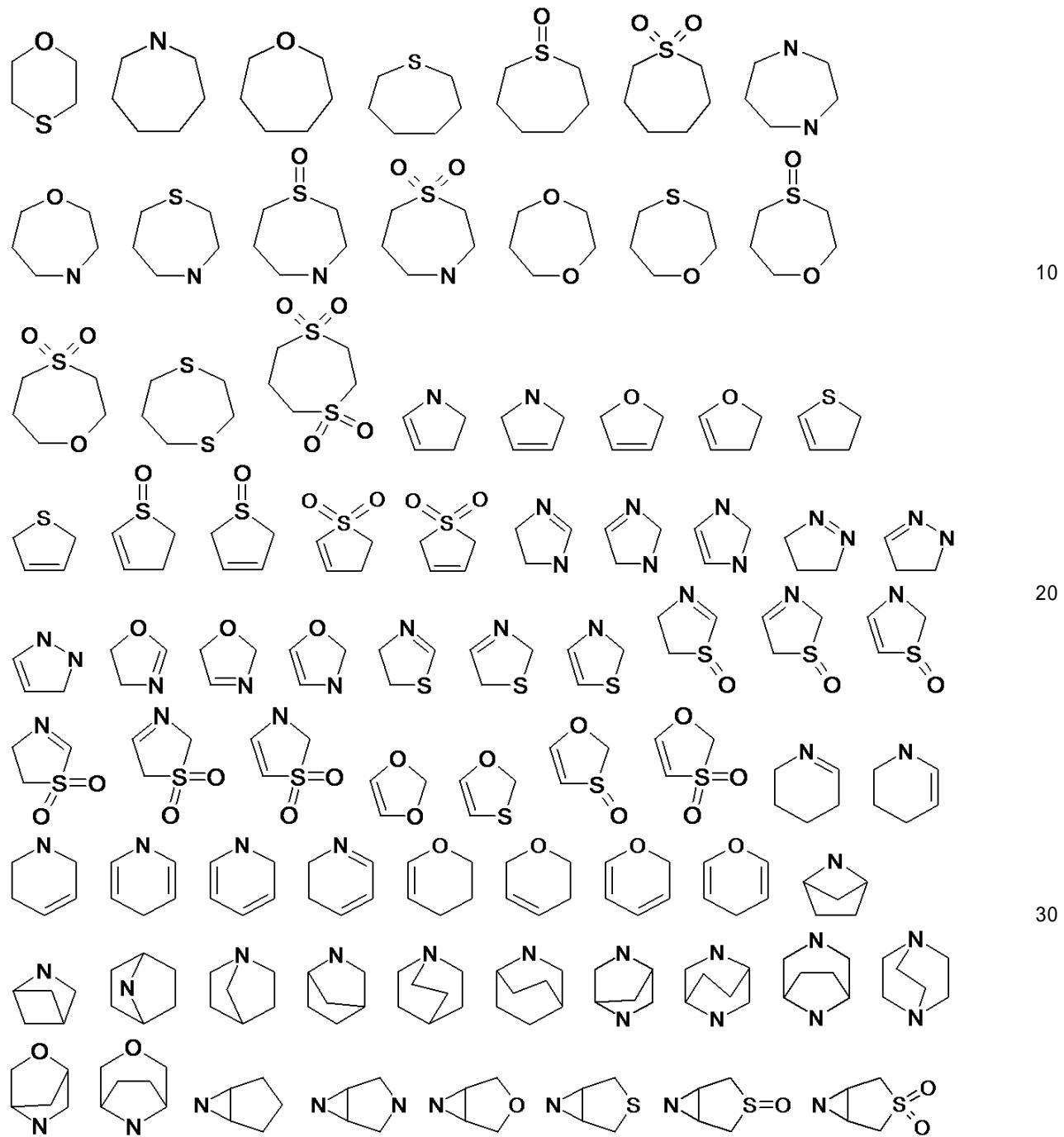


30

【0040】

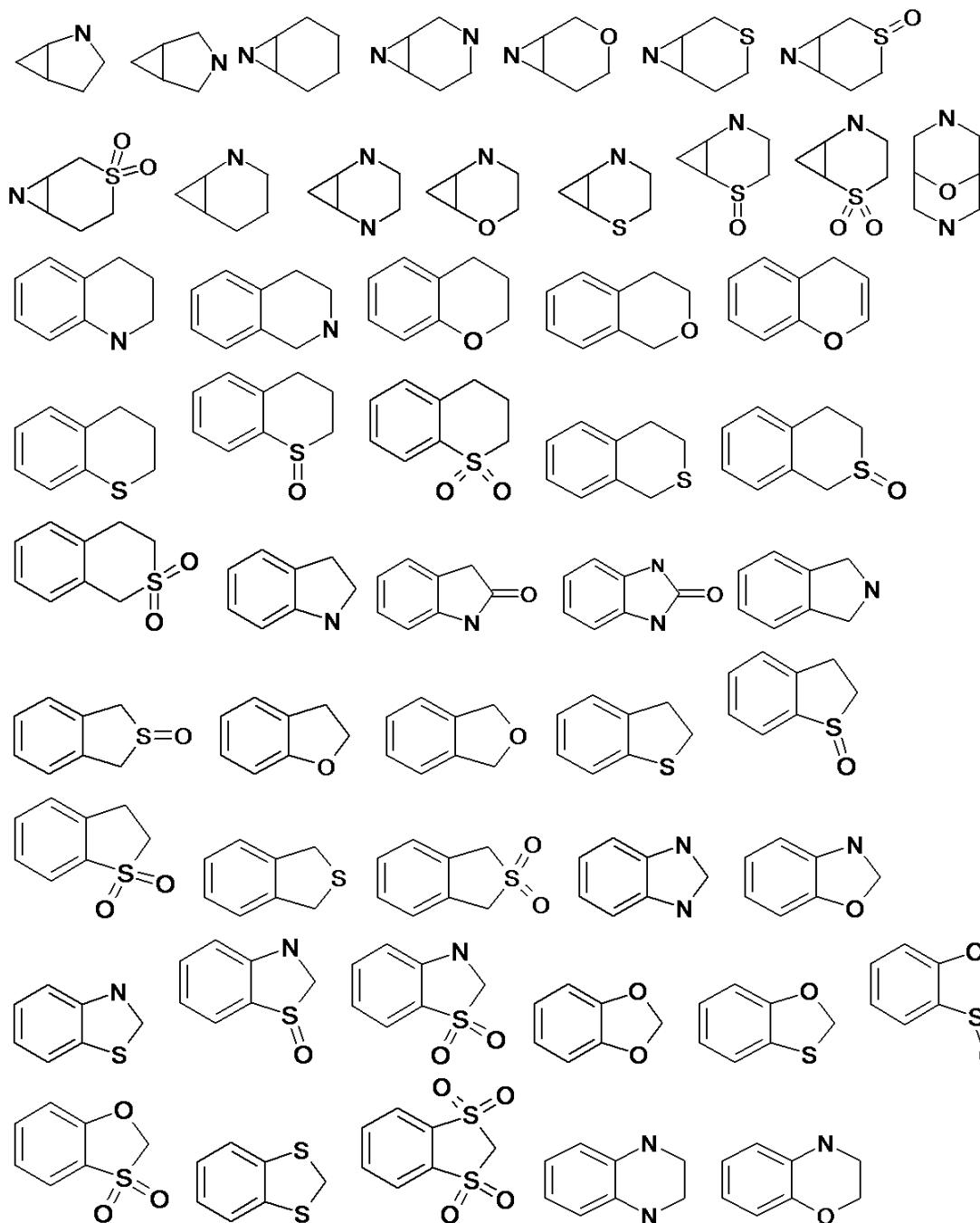
40

【化6】



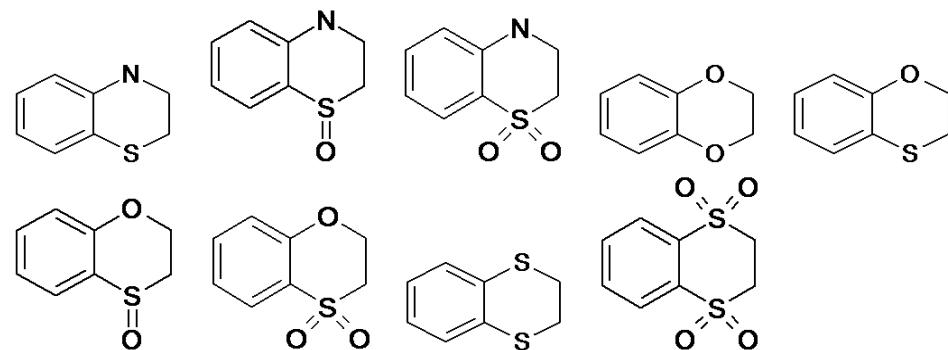
【0041】

【化7】



【0042】

【化8】



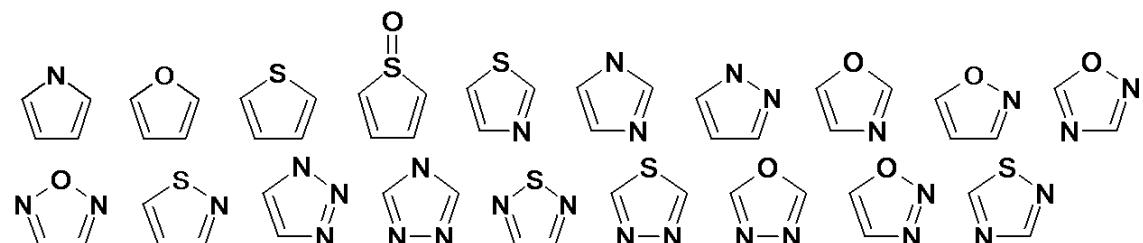
【0043】

50

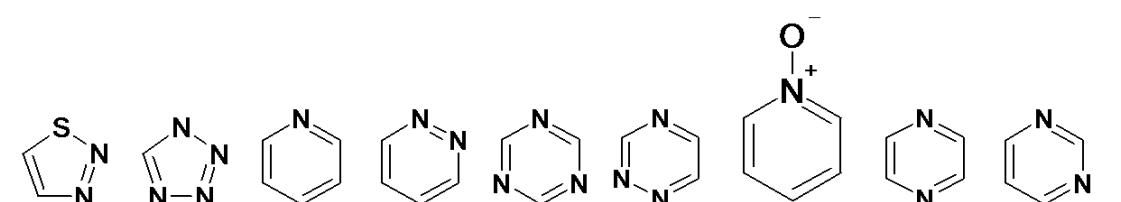
「ヘテロアリール」という用語は、ヘテロ原子の少なくとも1つが芳香環の一部である、5~14個の環原子からなる、N、O、S、S(O)又はS(O)₂から選択される1つ又は複数の要素を含む単又は多環系を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、すべての可能な異性体を含むものとし、したがって、「ヘテロアリール」という用語は、各形態のものが、適切な原子価が維持されている限り、あらゆる原子に共有結合により結合され得るため、遊離基として示されていない以下の具体例としての構造を含む。

【0044】

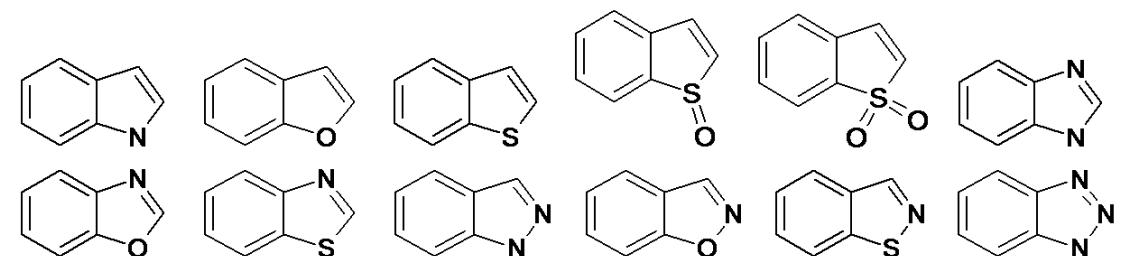
【化9】



10

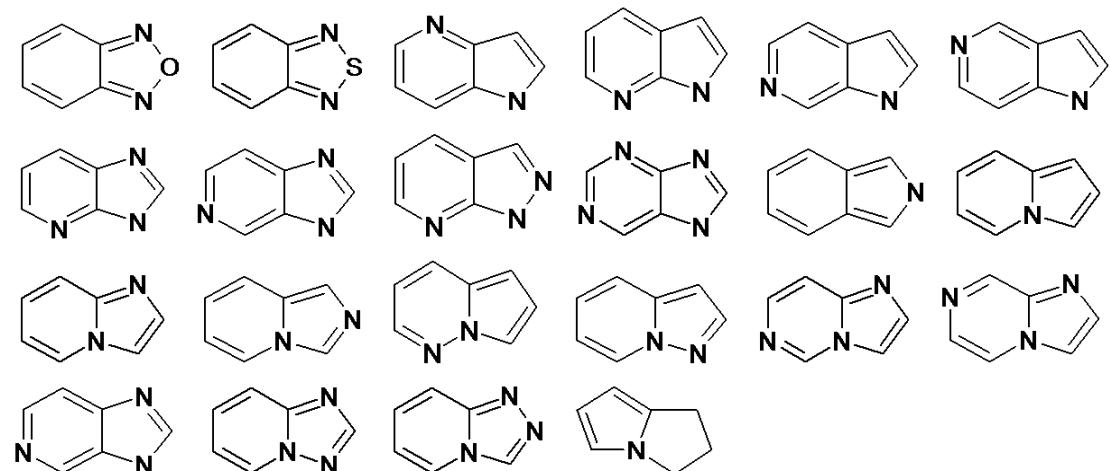


20



【0045】

【化10】



30

40

【0046】

好みしい実施形態

好みしいのは、R¹がR^{1-a}であり、R^{1-a}がフェニル又はピリジニルであり、各環がハロゲン、O₂N-、NC-、H₂N-、HO-、R¹⁻¹、R¹⁻¹O-、R¹⁻²、R¹⁻³S-、R¹⁻³(O)S-及びR¹⁻³(O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

特に好みしいのは、R¹がR^{1-a}であり、R^{1-a}がフェニルであり、これがハロゲン、O₂

50

N -、 NC -、 H₂N -、 HO -、 R^{1·1}、 R^{1·1}O -、 R^{1·2}、 R^{1·3}S -、 R^{1·3}(O)S -及びR^{1·3}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

【0047】

特に好ましいのは、R¹がR^{1·a}であり、R^{1·a}がピリジニルであり、これがハロゲン、O₂N -、NC -、H₂N -、HO -、R^{1·1}、R^{1·1}O -、R^{1·2}、R^{1·3}S -、R^{1·3}(O)S -及びR^{1·3}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R¹がR^{1·b}であり、R^{1·b}がフェニル又はピリジニルであり、各環がハロゲン、NC -、R^{1·1}、R^{1·3}(O)S -及びR^{1·3}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。
10

好ましいのは、R¹がR^{1·c}であり、R^{1·c}がフェニル又はピリジニルであり、各環がハロゲン、NC -、R^{1·1}、R^{1·1}O -及びR^{1·1}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

【0048】

好ましいのは、R¹がR^{1·d}であり、R^{1·d}がフェニル又はピリジニルであり、各環がF、C1、NC -、R^{1·1}及びR^{1·3}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R¹がR^{1·e}であり、R^{1·e}がフェニル又はピリジニルであり、各環がF、C1、NC -、R^{1·1}、R^{1·1}O -及びR^{1·1}(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。
20

好ましいのは、R¹がR^{1·f}であり、R^{1·f}がフェニル又はピリジニルであり、各環がF、C1、NC -、Me、Et、i-Pr、t-Bu、シクロプロピル、Me(O)₂S -、Et(O)₂S -、i-Pr(O)₂S -、t-Bu(O)₂S -及びシクロプロピル(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

【0049】

好ましいのは、R¹がR^{1·g}であり、R^{1·g}がフェニル又はピリジニルであり、各環がF、C1、NC -、Me、MeO -、Me(O)₂S -及びEt(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。
30

好ましいのは、R¹がR^{1·h}であり、R^{1·h}がフェニル又はピリジニルであり、各環がNC -、Me(O)₂S -及びEt(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

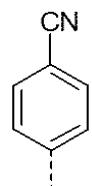
好ましいのは、R¹がR^{1·i}であり、R^{1·i}がフェニルであり、これがNC -、Me(O)₂S -及びEt(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R¹がR^{1·j}であり、R^{1·j}がピリジニルであり、これがNC -及びMe(O)₂S -からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。
40

【0050】

好ましいのは、R¹がR^{1·k}であり、R^{1·k}が

【化11】

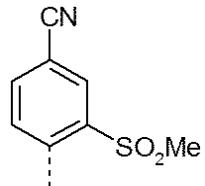


である、式1の上記の化合物である。

【0051】

好ましいのは、R¹がR^{1-m}であり、R^{1-m}が

【化12】



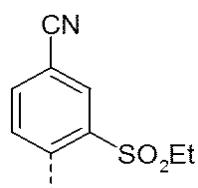
10

である、式1の上記の化合物である。

【0052】

好ましいのは、R¹がR¹⁻ⁿであり、R¹⁻ⁿが

【化13】



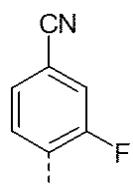
20

である、式1の上記の化合物である。

【0053】

好ましいのは、R¹がR^{1-o}であり、R^{1-o}が

【化14】



30

である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR^{2-a}であり、R^{2-a}がフェニル又は6員ヘテロアリールであり、1つ又は2つの要素がN、O及びSから独立に選択される要素により置き換えられており、各環がハロゲン、C₁₋₄-アルキル-、C₁₋₄-ハロアルキル-及びC₁₋₄-アルキル-O-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR^{2-b}であり、R^{2-b}がフェニル又は6員ヘテロアリールであり、1つ又は2つの要素がNにより置き換えられており、各環がハロゲン、C₁₋₄-アルキル-及びC₁₋₄-ハロアルキル-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

40

【0054】

好ましいのは、R²がR^{2-c}であり、R^{2-c}がフェニル又はピリジニルであり、それがハロゲン、C₁₋₄-アルキル-及びC₁₋₄-ハロアルキル-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR^{2-d}であり、R^{2-d}がフェニル又はピリジニルであり、それがF-、F₃C-、F₂H C-及びF H₂C-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

【0055】

特に好ましいのは、R²がR^{2-d}であり、R^{2-d}がフェニル又はピリジニルであり、それがF-、F₃C-及びF₂H C-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換

50

基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR^{2-e}であり、R^{2-e}がフェニルであり、これがF-、F₃C-及びF₂HC-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

特に好ましいのは、R²がR^{2-e}であり、R^{2-e}がフェニルであり、これがF-及びF₃C-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

【0056】

好ましいのは、R²がR^{2-f}であり、R^{2-f}がピリジニルであり、これがF-、F₃C-及びF₂HC-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。10

特に好ましいのは、R²がR^{2-f}であり、R^{2-f}がピリジニルであり、これがF-及びF₃C-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR^{2-g}であり、R^{2-g}がフェニル又はピリジニルであり、それがF₃C-、F₂HC-及びFH₂C-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

特に好ましいのは、R²がR^{2-g}であり、R^{2-g}がフェニル又はピリジニルであり、それがF₃C-及びF₂HC-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。20

【0057】

好ましいのは、R²がR^{2-h}であり、R^{2-h}がフェニルであり、これがF₃C-、F₂HC-及びFH₂C-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

特に好ましいのは、R²がR^{2-h}であり、R^{2-h}がフェニルであり、これがF₃C-及びF₂HC-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R²がR²⁻ⁱであり、R²⁻ⁱがピリジニルであり、これがF₃C-、F₂HC-及びFH₂C-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。30

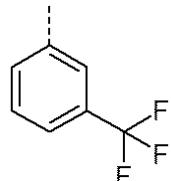
特に好ましいのは、R²がR²⁻ⁱであり、R²⁻ⁱがピリジニルであり、これがF₃C-及びF₂HC-からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。

本発明の好ましい実施形態において、R²は、式1の化合物によるR²の連結に対してメタ位の上記の置換基を有する上記の環の1つである。

【0058】

好ましいのは、R²がR^{2-j}であり、R^{2-j}が

【化15】



である、式1の上記の化合物である。

【0059】

好ましいのは、R²がR^{2-k}であり、R^{2-k}が

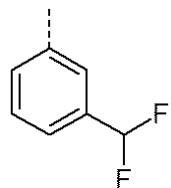
10

20

30

40

【化16】



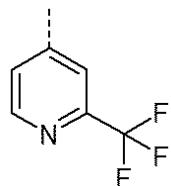
である、式1の上記の化合物である。

【0060】

好ましいのは、R²がR^{2-m}であり、R^{2-m}が

10

【化17】



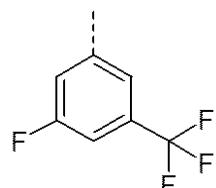
である、式1の上記の化合物である。

【0061】

好ましいのは、R²がR²⁻ⁿであり、R²⁻ⁿが

20

【化18】



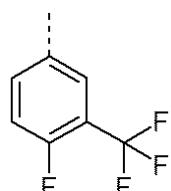
である、式1の上記の化合物である。

【0062】

好ましいのは、R²がR^{2-o}であり、R^{2-o}が

30

【化19】



である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R³がR^{3-a}であり、R^{3-a}が

R³⁻¹-、

40

R³⁻²O(O)C-、

R³⁻²O(O)C-C₂H₂-、

R³⁻²(O)₂S-、

(R³⁻²)₂N(O)C-、及び

(R³⁻²)₂N(O)C-C₂H₂-

である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R³がR^{3-b}であり、R^{3-b}が

R³⁻¹-、

50

R³⁻²O(O)C-、

R³⁻²(O)₂S-、

$(R^{3.2})_2N(O)C-$ 、及び
 $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$
 である、式1の上記の化合物である。

【0063】

好ましいのは、 R^3 が $R^{3.c}$ であり、 $R^{3.c}$ が $HO(O)C-H_2C-$ 、 $MeO(O)C-H_2C-$ 、 $H_2N(O)C-H_2C-$ 、 $MeHN(O)C-H_2C-$ 、 $Me_2N(O)C-H_2C-$ 、モルホリニル- $(O)C-H_2C-$ 、アゼチジニル- $(O)C-H_2C-$ 、ピロリジニル- $(O)C-H_2C-$ 、 $MeHN(O)C-$ 、 $EtHN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_3HN(O)C-$ 、 $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $Et(O)_2S-$ 及び $Me(O)_2S-$ からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。
 10

【0064】

好ましいのは、 R^3 が $R^{3.d}$ であり、 $R^{3.d}$ が $HO(O)C-H_2C-$ 、 $MeO(O)C-H_2C-$ 、 $H_2N(O)C-H_2C-$ 、 $MeHN(O)C-H_2C-$ 、 $Me_2N(O)C-H_2C-$ 、モルホリニル- $(O)C-H_2C-$ 、アゼチジニル- $(O)C-H_2C-$ 及びピロリジニル- $(O)C-H_2C-$ からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

【0065】

好ましいのは、 R^3 が $R^{3.e}$ であり、 $R^{3.e}$ が $MeHN(O)C-$ 、 $EtHN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_3HN(O)C-$ 、 $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$ 、 $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$ 及び $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$ からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。
 20

好ましいのは、 R^3 が表 R^3-R^3 、 $R^{3.2}$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ 、 $R^{3.8}$ （存在する場合）に関する本発明の実施形態の例（E#）1～54から選択される、式1の上記の化合物である。

【0066】

【表1】

表1 R³-本発明の実施形態

E#	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
1.	R ^{3.1.a}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
2.	R ^{3.1.b}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
3.	R ^{3.1.c}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
4.	R ^{3.1.d}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
5.	H							
6.	Me							
7.	NC-CH ₂ -							
8.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
9.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
10.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.c}						
11.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
12.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.h}						
13.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
14.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
15.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
16.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
17.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.h}						
18.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
19.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
20.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	R ^{3.2.c}						
21.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
22.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	Me;						
23.	R ^{3.2} (O) ₂ S-	R ^{3.2.h}						
24.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
25.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
26.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.c}						

10

20

30

40

27.	$R^{3.2}HN(O)C-$	$R^{3.2.d}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
28.	$R^{3.2}HN(O)C-$	$R^{3.2.h}$						
29.	$R^{3.2}HN(O)C-$	H						
30.	$R^{3.2}HN(O)C-$	Me						
31.	$R^{3.2}HN(O)C-$	Et						
32.	$R^{3.2}HN(O)C-$	シクロ-Pr						
33.	$R^{3.2}HN(O)C-$	イソ-Pr						
34.	$R^{3.2}HN(O)C-$	$HO(CH_2)_2-$						
35.	$R^{3.2}HN(O)C-$	$HO(CMe_2)CH_2$ -						
36.	$R^{3.2}HN(O)C-$	$HO(CH_2)_3-$						
37.	$R^{3.2}HN(O)C-$	F_2CH-CH_2-						
38.	$R^{3.2}HN(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.a}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
39.	$R^{3.2}HN(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.b}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$				
40.	$R^{3.2}HN(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.c}$						
41.	$R^{3.2}HN(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.d}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
42.	$R^{3.2}HN(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.h}$						
43.	$(R^{3.2})_2N(O)C-$	$R^{3.2.a}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
44.	$(R^{3.2})_2N(O)C-$	$R^{3.2.b}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$				
45.	$(R^{3.2})_2N(O)C-$	$R^{3.2.e}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
46.	$(R^{3.2})_2N(O)C-$	$R^{3.2.f}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
47.	$(R^{3.2})_2N(O)C-$	$R^{3.2.g}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
48.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.a}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
49.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.b}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$				
50.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.c}$						
51.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.d}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
52.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.e}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
53.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.f}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$
54.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.g}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$

【 0 0 6 7 】

好ましいのは、 $R^{3.1}$ が $R^{3.1.a}$ であり、 $R^{3.1.a}$ がH、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル-及び C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル-から選択され、これらのそれぞれが $R^{3.1.1}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されてもよく、 $R^{3.1.1}$ が $HO-$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 $R^{3.1}$ が $R^{3.1.b}$ であり、 $R^{3.1.b}$ がH、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル-及び C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル-から選択される、式1の上記の化合物である。

10

20

30

40

50

【0068】

好ましいのは、 $R^{3.1}$ が $R^{3.1.c}$ であり、 $R^{3.1.c}$ がH、 $R^{3.4}$ 及び $R^{3.1.1}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル-から選択され、

$R^{3.1.1}$ がフェニル、N、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つの要素を含む4員複素環からなる群から独立に選択される環であるか、或いは

$R^{3.1.1}$ がN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環を表し、環のそれが HO^- 、 $O=$ 、ハロゲン、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともに $R^{3.8}$ である、式1の上記の化合物である。 10

【0069】

好ましいのは、 $R^{3.1}$ が $R^{3.1.d}$ であり、 $R^{3.1.d}$ がH、 $R^{3.4}$ 及び、 $R^{3.1.1}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、 C_{1-6} -アルキル-から選択され、

$R^{3.1.1}$ がフェニル並びにN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環であり、

環のそれが HO^- 、 $O=$ 、ハロゲン、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよい、式1の上記の化合物である。 20

【0070】

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.a}$ であり、 $R^{3.2.a}$ が $R^{3.1.a}$ である、式1の上記の化合物である。

【0071】

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.b}$ であり、 $R^{3.2.b}$ が $R^{3.1.b}$ である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.c}$ であり、 $R^{3.2.c}$ がフェニルである、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.d}$ であり、 $R^{3.2.d}$ がN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環が HO^- 、 $O=$ 、ハロゲン、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともに $R^{3.8}$ である、式1の上記の化合物である。 30

【0072】

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.e}$ であり、2つの $R^{3.2.e}$ がともに、窒素に加えてN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ又は2つの要素を含んでいてもよい3、4、5若しくは6員单環式又は6、7、8、9若しくは10員二環式複素環若しくは複素環であり、 HO^- 、 F 、 $O=$ 、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及び $R^{3.6}$ から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともに $R^{3.8}$ である、式1の上記の化合物である。 40

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.f}$ であり、2つの $R^{3.2.f}$ がともに、窒素に加えてN、O、S、S(O)及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ又は2つの要素を含んでいてもよい3、4、5又は6員複素環又はヘテロアリール環であり、 HO^- 、 F 、 $O=$ 、 NC^- 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O^-$ 、 $R^{3.3}-(O)C^-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及び $R^{3.6}$ から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともに $R^{3.8}$ である、式1の上記の化合物である。

【0073】

好ましいのは、 $R^{3.2}$ が $R^{3.2.g}$ であり、2つの $R^{3.2.g}$ がともに、窒素に加えてN、O

50

、S、S(O)及びS(O)₂から独立に選択される1つ又は2つの要素を含んでいてもよい6、7、8、9又は10員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、HO-、F、O=、NC-、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.7}及びR^{3.6}から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともにR^{3.8}である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R^{3.2}がR^{3.2.h}であり、R^{3.2.h}がH、Me、Et、n-Pr、i-Pr及びシクロプロピルから選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R^{3.2}がR^{3.2.i}であり、R^{3.2.i}がH、Me、Et、i-Pr、シクロプロピル、HO(CH₂)₂-、HO(CMe₂)(CH₂)-及びHO(CH₂)₃-から選択される、式1の上記の化合物である。 10

好ましいのは、R^{3.3}がR^{3.3.a}であり、R^{3.3.a}がMe、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、t-Bu、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、F₃C-、F₂HC-、F₃C-CH₂-、F₂HC-CH₂-及びFH₂C-CH₂-から選択される、式1の上記の化合物である。

【0074】

好ましいのは、R^{3.4}がR^{3.4.a}であり、R^{3.4.a}がHO-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-CH₂-、R^{3.3.a}O-CH₂-、R^{3.3.a}O-CH₂-CH₂-及びR^{3.3.a}O-CH₂-CH₂-CH₂-から選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R^{3.4}がR^{3.4.b}であり、R^{3.4.b}がHO-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-CH₂-、MeO-CH₂-、MeO-CH₂-CH₂-、MeO-CH₂-CH₂-CH₂-、EtO-CH₂-EtO-CH₂-CH₂-及びEtO-CH₂-CH₂-CH₂-から選択される、式1の上記の化合物である。 20

【0075】

好ましいのは、R^{3.5}がR^{3.5.a}であり、R^{3.5.a}がH₂N-、R^{3.3.a}HN-、(R^{3.3.a})₂N-、R^{3.3.a}(O)C-HN-及びR^{3.3.a}-(O)C-(R^{3.3.a})Nから選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R^{3.5}がR^{3.5.b}であり、R^{3.5.b}がH₂N-、MeHN-、(Me)₂N-、EtHN-、(Et)₂N-、Et(Me)N-、i-PrHN-、(i-Pr)(Me)N-、t-BuHN-、(t-Bu)(Me)N-、Me(O)C-HN-、Et(O)C-HN-、n-Pr(O)C-HN-、i-Pr(O)C-HN-、t-Bu(O)C-HN-、Me(O)C-(Me)N-、Et(O)C-(Me)N-、n-Pr(O)C-(Me)N-、i-Pr(O)C-(Me)N-及びt-Bu(O)C-(Me)N-から選択される、式1の上記の化合物である。 30

【0076】

好ましいのは、R^{3.6}がR^{3.6.a}であり、R^{3.6.a}がR^{3.3.a}(O)S-、R^{3.3.a}(O)₂S-、R^{3.3.a}(HN)S-、R^{3.3.a}(HN)(O)S-、R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)S-、R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)(O)S-、R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)S-、R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)(O)S-、R^{3.3.a}(NC-N)S-及びR^{3.3.a}(NC-N)(O)S-から選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R^{3.6}がR^{3.6.b}であり、R^{3.6.b}がMe(O)S-、Et(O)S-、i-Pr(O)S-、Me(O)₂S-、Et(O)₂S-、i-Pr(O)₂S-、Me(HN)S-、Et(HN)S-、i-Pr(HN)S-、Me(HN)(O)S-、Et(HN)(O)S-、i-Pr(HN)(O)S-、Me(MeN)S-、Et(MeN)S-、i-Pr(MeN)S-、Me(MeN)(O)S-、Et(MeN)(O)S-、i-Pr(MeN)(O)S-、Me(HOCH₂CH₂N)S-、Et(HOCH₂CH₂N)S-、i-Pr(HOCH₂CH₂N)S-、Me(HOCH₂CH₂N)(O)S-、Et(HOCH₂CH₂N)(O)S-、Me(MeOCH₂CH₂N)S-、Et(MeOCH₂CH₂N)S-、i-Pr(MeOCH₂CH₂N)S-、Me(MeOCH₂CH₂N)(O)S-、Et(MeOCH₂CH₂N)(O)S-及びi-Pr(MeOCH₂CH₂N)(O)S-から選択される、式 40

10

20

30

40

50

1の上記の化合物である。

【0077】

好ましいのは、 $R^{3.7}$ が $R^{3.7.a}$ であり、 $R^{3.7.a}$ が $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{3.3.a}O(O)C-$ 、 $R^{3.3.a}NH(O)C-$ 及び $(R^{3.3.a})_2N(O)C-$ から選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 $R^{3.7}$ が $R^{3.7.b}$ であり、 $R^{3.7.b}$ が $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $MeO(O)C-$ 、 $EtO(O)C-$ 、 $i-PrO(O)C-$ 、 $t-BuO(O)C-$ 、 $MeNH(O)C-$ 、 $EtNH(O)C-$ 、 $i-PrNH(O)C-$ 、 $t-BuNH(O)C-$ 、 $(Me)_2N(O)C-$ 、 $(Et)_2N(O)C-$ 、 $(i-Pr)(Me)N(O)C-$ 、 $(t-Bu)(Me)N(O)C-$ 、 $Et(Me)N(O)C-$ 、 $i-Pr(Me)N(O)C-$ 及び $t-Bu(Me)N(O)C-$ から選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 $R^{3.8}$ が $R^{3.8.a}$ であり、 $R^{3.8.a}$ が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、1つ又は2つの CH_2 基が $-HN-$ 、 $-MeN-$ 、 $-EtN-$ 、 $-(Me(O)C-)N-$ 、 $-(Et(O)C-)N-$ 、 $-(MeO(O)C-)N-$ 、 $-(EtO(O)C-)N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ により置き換えられてもよい、式1の上記の化合物である。

【0078】

好ましいのは、 $R^{3.8}$ が $R^{3.8.b}$ であり、 $R^{3.8.b}$ が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、1つ又は2つの CH_2 基が $-HN-$ 、 $-MeN-$ 、 $-EtN-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ により置き換えられてもよい、式1の上記の化合物である。

【0079】

好ましいのは、 A が A^a であり、 A^a が $-CH_2-$ であり、ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 及び $R^{3.4}$ からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基により置換されていてもよく、又は2つの置換基がともに $-CH_2CH_2-$ である、式1の上記の化合物である。

【0080】

好ましいのは、式1の上記の化合物（式中、 R^3 は、
 $R^{3.1}-$ 、
 $R^{3.2}O(O)C-$ 又は $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$ 、
 $R^{3.2}(O)_2S-$ 、及び
 $(R^{3.2})_2N(O)C-$ 又は $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$ からなる群から独立に選択される残基であり、

$R^{3.1}$ は、それが $R^{3.1.1}-$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されてもよい、 H 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル-及び C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル-からなる群から独立に選択され、

$R^{3.1.1}$ は、 $HO-$ 、ハロゲン、 $NC-$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ からなる群から選択され、或いは

$R^{3.1.1}$ は、フェニル並びに N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つの要素を含む4員複素環から独立に選択される環を表し、或いは

$R^{3.1.1}$ は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環を表し、

$R^{3.1.1}$ について定義した環のそれぞれは、 $HO-$ 、 $O=$ 、ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されてもよく、或いは2つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.2}$ は、 $R^{3.1}$ 、フェニルからなる群から独立に選択され、或いは N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又

10

20

30

40

50

は 6 員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、HO-、O=、NC-、ハロゲン、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}及びR^{3.7}からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよく、或いは 2 つの置換基がともにR^{3.8}であり、

或いは 2 つのR^{3.2}はともに、窒素に加えてN、O、S、S(O)及びS(O)₂からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの要素を含んでいてもよい、5若しくは 6 員単環式又は 8、9若しくは 10 員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、HO-、F、O=、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.7}及びR^{3.6}からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されていてもよく、或いは 2 つの置換基は、ともにR^{3.8}であり、

R^{3.3}は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキル-からなる群から独立に選択され、

R^{3.4}は、HO-C₁₋₆-アルキル-又はR^{3.3}-O-C₁₋₆-アルキル-であり、

R^{3.5}は、H₂N-、R^{3.3}-HN-、(R^{3.3})₂N-及びR^{3.3}-(O)C-HNからなる群から独立に選択され、

R^{3.6}は、R^{3.3}-(O)S-、R^{3.3}-(O)₂S-、R^{3.3}(HN)S-、R^{3.3}(HN)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.4}N)S-及びR^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-からなる群から独立に選択され、

R^{3.7}は、HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{3.3}-O-(O)C-、R^{3.3}-NH-(O)C-及び(R^{3.3})₂N-(O)C-からなる群から独立に選択され、

R^{3.8}は、C₁₋₆-アルキレン及びC₁₋₆-ハロアルキレンからなる群から独立に選択され、1つ又は2つのCH₂基が互いに独立に-HN-、-(R^{3.3})N-、-(R^{3.4})N-、-(R^{3.3}(O)C-)N-、-(R^{3.4}(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-により置き換えられていてもよい)

又はその塩である。

【0081】

好ましいのは、AがA^bであり、A^bが、F、Me、Et、i-Pr、MeO、EtO、HOCH₂O-及びMeOCH₂-からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されていてもよい、-CH₂-である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、AがA^cであり、A^cが、F及びMeから独立に選択される置換基により置換されていてもよい、-CH₂-である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、AがA^dであり、A^dが-CH₂-である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R⁴がR^{4-a}であり、R^{4-a}がフッ素、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₆-アルキル-及びC₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択される、又は2つのR^{4-a}がともにC₁₋₆-アルキレン若しくはC₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つのCH₂-基を-O-により置き換えてよい、式1の上記の化合物である。

【0082】

好ましいのは、R⁴がR^{4-b}であり、R^{4-b}がフッ素、C₁₋₄-アルキル-、C₃₋₄-シクロアルキル-、C₁₋₄-ハロアルキル-、C₃₋₄-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル-及びC₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-からなる群から独立に選択される、又は2つのR^{4-b}がともにC₁₋₆-アルキレン若しくはC₁₋₆-ハロアルキレンである、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R⁴がR^{4-c}であり、R^{4-c}がフッ素、C₁₋₄-アルキル-、C₃₋₄-シクロアルキル-、C₁₋₄-ハロアルキル-、C₃₋₄-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₄-アルキル-及びC₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル-からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、R⁴がR^{4-d}であり、R^{4-d}がフッ素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-及びHO-CH₂CH₂CH₂-からなる群から

10

20

30

40

50

独立に選択される、式1の上記の化合物である。

【0083】

好ましいのは、 R^4 が R^{4-e} であり、 R^{4-e} がフッ素又はメチルである、式1の上記の化合物である。

特に好ましいのは、 R^4 が R^{4-e} であり、 R^{4-e} がメチルである、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 x が2であり、 R^4 が R^{4-f} であり、 R^{4-f} が互いに独立に C_{1-4} -アルキル-を表す、式1の上記の化合物である。

特に好ましいのは、 x が2であり、 R^4 がメチルである、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 x が x^a であり、 x^a が0又は1である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 x が x^b であり、 x^b が0である、式1の上記の化合物である。

【0084】

好ましいのは、 R^5 が R^{5-a} であり、 R^{5-a} が

フッ素、 $NC-$ 、 R^{5-1} 、

$HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{5-1}-O-(O)C-$ 、 $R^{5-1}-NH-(O)C-$ 、 $(R^{5-1})_2N-(O)C-$ 、

各環がハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 O_2N- 、 H_2N- 、 R^{5-1} 及び $R^{5-1}O-$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの置換基で置換されていてよい、フェニル又はN、O、S、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの要素を含む5若しくは6員複素環若しくはヘテロアリール環

からなる群から独立に選択され、

R^{5-1} が R^{5-1-a} であり、 R^{5-1-a} が C_{1-6} -アルキル-、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルキル-、 C_{1-6} -ハロアルキル-、 C_{3-6} -ハロシクロアルキル-、 $HO-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{1-6} -アルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{3-6} -シクロアルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{1-6} -ハロアルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-及び C_{3-6} -ハロシクロアルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-からなる群から選択され、又は2つの R^{5-1-a} がともに C_{1-6} -アルキレン若しくは C_{1-6} -ハロアルキレンであり、1つの CH_2 基が $-HN-$ 、 $- (C_{1-6}-$ アルキル- $)N-$ 、 $- (C_{3-6}-$ シクロアルキル- $)N-$ 、 $- (HO-C_{1-6}-$ アルキル- $)N-$ 、 $- (C_{1-6}-$ アルキル- $(O)C-$ 、 $- (C_{3-6}-$ シクロアルキル- $(O)C-$ 、 $- (HO-C_{1-6}-$ アルキル- $(O)C-$ 、 $- (C_{1-6}-$ アルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル- $)N-$ 、 $- (C_{1-6}-$ アルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル- $(O)C-$ 、 $- (O)N-$ 、 $- O-$ 、 $- S-$ 、 $- S(O)-$ 又は $- S(O)_2-$ により置き換えられている、式1の上記の化合物である。

【0085】

好ましいのは、 R^5 が R^{5-b} であり、 R^{5-b} がフッ素、 R^{5-1} 、 $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{5-1}-O-(O)C-$ 、 $R^{5-1}-NH-(O)C-$ 及び $(R^{5-1})_2N-(O)C-$ からなる群から独立に選択され、 R^{5-1} が R^{5-1-b} であり、 R^{5-1-b} が C_{1-6} -アルキル-、 C_{3-6} -シクロアルキル-、 C_{1-6} -ハロアルキル-、 C_{3-6} -ハロシクロアルキル-、 $HO-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{1-6} -アルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{1-6} -アルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-、 C_{3-6} -ハロシクロアルキル- $O-C_{1-6}$ -アルキル-からなる群から独立に選択され、又は2つの R^{5-1} がともに C_{1-6} -アルキレン若しくは C_{1-6} -ハロアルキレンであり、1つの CH_2 基が $-O-$ により置き換えられていてよい、式1の上記の化合物である。

【0086】

好ましいのは、 R^5 が R^{5-c} であり、 R^{5-c} が R^{5-1} 、 $HO(O)C-$ 及び $H_2N(O)C-$ からなる群から独立に選択され、 R^{5-1} が R^{5-1-c} であり、 R^{5-1-c} がメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、イソブチル、シクロブチル、 $tert$ -ブチル、 F_3C- 、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2CH_2-$ 、 CH_3-O-CH_2- 、 $CH_3-O-CH_2CH_2-$ 及び $CH_3-O-CH_2CH_2CH_2-$

H_2 - からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

【0087】

好ましいのは、 R^5 が $R^{5.c}$ であり、 $R^{5.c}$ が $R^{5.1}$ 、 $HO(O)C$ - 及び $H_2N(O)C$ - からなる群から独立に選択され、 $R^{5.1}$ が $R^{5.1.d}$ であり、 $R^{5.1.d}$ がメチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n - プチル、イソブチル、シクロブチル、 t e r t - ブチル及び F_3C - からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^5 が $R^{5.d}$ であり、 $R^{5.d}$ が $MeO(O)C$ - 、 $HO(O)C$ - 、 Ph 、 $H_2N(O)C$ - 、チオフェン-2-イル、 Me 及び F_3C - からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^5 が $R^{5.e}$ であり、 $R^{5.e}$ が $MeO(O)C$ - 、 $HO(O)C$ - 、 $H_2N(O)C$ - 及び Me - からなる群から独立に選択される、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 y が2であり、 R^5 が $R^{5.f}$ であり、 $R^{5.f}$ が互いに独立に他の C_{1-4} - アルキル - を表す、式1の上記の化合物である。

【0089】

特に好ましいのは、 y が2であり、 $R^{5.f}$ がメチルである、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 y が y^a であり、 y^a が0又は1である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 y が y^b であり、 y^b が0である、式1の上記の化合物である。

【0090】

好ましいのは、式1の上記の化合物(式中、

R^1 は、 $R^{1.c}$ であり、 $R^{1.c}$ は、フェニル又はピリジルであり、各環は、ハロゲン、 N C - 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.1}O$ - 及び $R^{1.1}(O)_2S$ - からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよく、

R^2 は、 $R^{2.b}$ であり、 $R^{2.b}$ は、フェニルであるか又は6員ヘテロアリールであって、1つ又は2つの要素が N により置き換えられており、各環は、ハロゲン、 C_{1-4} - アルキル - 及び C_{1-4} - ハロアルキル - からなる群から独立に選択される1つ又は2つの置換基により置換されていてもよく、

R^3 は、

$R^{3.1}$ - 、

$R^{3.2}O(O)C$ - 、

$R^{3.2}(O)_2S$ - 、及び

$(R^{3.2})_2N(O)C$ - 又は $(R^{3.2})_2N(O)C - CH_2$ -

からなる群から独立に選択される残基であり、

$R^{3.1}$ は、それそれが $R^{3.1.1}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよい、 H 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} - アルキル - C_{3-6} - シクロアルキル - 及び C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-6} - アルキル - からなる群から独立に選択され、

$R^{3.1.1}$ は、 HO - 、ハロゲン、 NC - 、 $R^{3.3}O$ - 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ からなる群から選択され、或いは

$R^{3.1.1}$ は、フェニル並びに N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つの要素を含む4員複素環から独立に選択される環を表し、或いは

$R^{3.1.1}$ は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの要素を含む5又は6員複素環又はヘテロアリール環を表し、環のそれぞれは、 HO - 、 $O =$ 、ハロゲン、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ - 、 $R^{3.3} - (O)C$ - 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及び $R^{3.7}$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基が、ともに $R^{3.8}$ であり、

【0091】

$R^{3.2}$ は、 $R^{3.1}$ 、フェニルからなる群から独立に選択され、或いは N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの要素を含む5又

10

20

30

40

50

は6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、HO-、O=、NC-、ハロゲン、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}、R^{3.7}からなる群から独立に選択される1若しくは2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともにR^{3.8}であり、

或いは2つのR^{3.2}はともに、窒素に加えてN、O、S、S(O)及びS(O)₂からなる群から独立に選択される1つ又は2つの要素を含んでいてもよい、5若しくは6員単環式又は8、9若しくは10員二環式複素環又はヘテロアリール環であり、HO-、F、O=、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.7}及びR^{3.6}からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの置換基で置換されていてもよく、或いは2つの置換基は、ともにR^{3.8}であり、

R^{3.3}は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキル-からなる群から独立に選択され、

R^{3.4}は、HO-C₁₋₆-アルキル-又はR^{3.3}-O-C₁₋₆-アルキル-であり、

R^{3.5}は、H₂N-、R^{3.3}-HN-、(R^{3.3})₂N-及びR^{3.3}-(O)C-HN-からなる群から独立に選択され、

R^{3.6}は、R^{3.3}-(O)S-、R^{3.3}-(O)₂S-、R^{3.3}(HN)S-、R^{3.3}(HN)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.4}N)S-及びR^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-からなる群から独立に選択され、

R^{3.7}は、HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{3.3}-O-(O)C-、R^{3.3}-NH-(O)C-及び(R^{3.3})₂N-(O)C-からなる群から独立に選択され、

R^{3.8}は、C₁₋₆-アルキレン又はC₁₋₆-ハロアルキレンからなる群から独立に選択され、1つ又は2つのCH₂基が互いに独立に-HN-、-(R^{3.3})N-、-(R^{3.4})N-、-(R^{3.3}(O)C-)N-、-(R^{3.4}(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-及び-S(O)₂-により置き換えられていてもよく、

R⁴は、R^{4.a}であり、R^{4.a}は、フッ素、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₆-アルキル-及びC₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択され、或いは2つのR^{4.a}は、ともにC₁₋₆-アルキレン又はC₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つのCH₂基を-O-により置き換えていてもよく、

xは、0、1又は2、好ましくは0であり、

【0092】

R⁵は、R^{5.a}であり、R^{5.a}は、

フッ素、NC-、R^{5.1}、

HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{5.1}-O-(O)C-、R^{5.1}-NH-(O)C-、(R^{5.1})₂N-(O)C-、

各環がハロゲン、HO-、O=、NC-、O₂N-、H₂N-、R^{5.1}及びR^{5.1}O-からなる群から独立に選択される1つ、2つ若しくは3つの置換基により置換されていてもよい、フェニル又はN、O、S、S(O)及びS(O)₂からなる群から独立に選択される1つ若しくは2つの要素を含む5若しくは6員複素環若しくはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、

R^{5.1}は、R^{5.1.a}であり、R^{5.1.a}は、C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-、C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、HO-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、C₁₋₆-ハロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-及びC₃₋₆-ハロシクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-からなる群から独立に選択され、又は2つのR^{5.1.a}は、ともにC₁₋₆-アルキレン若しくはC₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つのCH₂基が-HN-、-(C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-)N-、-(HO-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、-(C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、(HO-C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、(C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-)N-、

10

20

30

40

50

(O)C-)N-、 -O-、 -S-、 -S(O)- 又は -S(O)₂- により置き換えられていてもよく、

y は、 0、 1 又は 2、 好ましくは 0 である]
又はその塩である。

【0093】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

R¹は、 R^{1·g}であり、 R^{1·g}は、フェニル又はピリジニルであり、各環がF、C1、N C-、Me、MeO-、Me(O)₂S- 及びEt(O)₂S- からなる群から独立に選択される1つ、2つ又は3つの残基により置換されていてもよく、

R²は、 R^{2·d}であり、 R^{2·d}は、フェニル又はピリジニルであり、それそれがフッ素、 C F₃- 及び C F₂H- からなる群から独立に選択される1つ又2つの置換基により置換されていてもよく、

R³は、表R³- 本発明の実施形態の例(E #) 1 ~ 5 4 から選択され、

R⁴は、 R^{4·b}であり、 R^{4·b}は、フッ素、 C₁₋₄-アルキル-、 C₃₋₄-シクロアルキル-、 C₁₋₄-ハロアルキル-、 C₃₋₄-ハロシクロアルキル-、 HO-C₁₋₄-アルキル- 及び C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル- からなる群から独立に選択され、又は2つの R^{4·b}は、ともに C₁₋₆-アルキレン若しくは C₁₋₆-ハロアルキレンであり、

x は、 0、 1 又は 2、 好ましくは 0 であり、

R⁵は、 R^{5·b}であり、 R^{5·b}は、フッ素、 R^{5·1}、 HO(O)C-、 H₂N(O)C-、 R^{5·1}-O-(O)C-、 R^{5·1}-NH-(O)C- 及び (R^{5·1})₂N-(O)C- からなる群から独立に選択され、

R^{5·1}は、 R^{5·1·b}であり、 R^{5·1·b}は、 C₁₋₆-アルキル-、 C₃₋₆-シクロアルキル-、 C₁₋₆-ハロアルキル-、 C₃₋₆-ハロシクロアルキル-、 HO-C₁₋₆-アルキル-、 C₁₋₆-アルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、 C₃₋₆-シクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル-、 C₁₋₆-ハロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル- 及び C₃₋₆-ハロシクロアルキル-O-C₁₋₆-アルキル- からなる群から独立に選択され、又は2つの R^{5·1}は、ともに C₁₋₆-アルキレン若しくは C₁₋₆-ハロアルキレンであり、1つの C H₂基が -O- により置き換えられていてもよく、

y は、 0、 1 又は 2、 好ましくは 0 である]

又はその塩である。

【0094】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

R¹は、 R^{1·h}であり、 R^{1·h}は、フェニル又はピリジニルであり、各環がNC-、Me (O)₂S 及びEt(O)₂S からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、R¹が R^{1·i} であり、 R^{1·i} がフェニルであり、NC-、Me(O)₂S- 及びEt(O)₂S- からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、R¹は、 R^{1·j} であり、 R^{1·j} がピリジニルであり、NC- 及びMe(O)₂S- からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

R²は、 R^{2·d} であり、 R^{2·d} は、フェニル又はピリジニルであり、それそれがF-、F₃C- 及び F₂H C- からなる群から独立に選択される1つ又2つの置換基により置換されていてもよく、

R³は、表R³- 本発明の実施形態の例(E #) 1 ~ 5 4 から選択され、

R⁴は、 R^{4·c} であり、 R^{4·c} は、フッ素、 C₁₋₄-アルキル-、 C₃₋₄-シクロアルキル-、 C₁₋₄-ハロアルキル-、 C₃₋₄-ハロシクロアルキル-、 HO-C₁₋₄-アルキル- 及び C₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル- からなる群から独立に選択され、

x は、 0、 1 又は 2、 好ましくは 0 であり、

R⁵は、 R^{5·c} であり、 R^{5·c} は、 R^{5·1}、 HO(O)C-、 H₂N(O)C- からなる群

10

20

30

40

50

から独立に選択され、

$R^{5\cdot 1}$ は、 $R^{5\cdot 1\cdot c}$ であり、 $R^{5\cdot 1\cdot c}$ は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、 F_3C - 、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2CH_2-$ 、 CH_3-O-CH_2- 、 $CH_3-O-CH_2CH_2-$ 及び $CH_3-O-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、

y は、0、1又は2、好ましくは0である】

又はその塩である。

【0095】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

10

R^1 は、 $R^{1\cdot h}$ であり、 $R^{1\cdot h}$ は、フェニル又はピリジニルであり、各環が $NC-$ 、 Me (O)₂S及びEt (O)₂Sからなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 が $R^{1\cdot i}$ であり、 $R^{1\cdot i}$ がフェニルであり、 $NC-$ 、 Me (O)₂S-及びEt (O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 は、 $R^{1\cdot j}$ であり、 $R^{1\cdot j}$ がピリジニルであり、 $NC-$ 及び Me (O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

R^2 は、 $R^{2\cdot d}$ であり、 $R^{2\cdot d}$ は、フェニル又はピリジニルであり、それぞれが $F-$ 、 F_3C- 及び F_2HC- からなる群から独立に選択される1つ又2つの置換基により置換されていてもよく、

20

【0096】

R^3 は、表 R^3 -本発明の実施形態の例から選択される例(E#)2、4、5、6、7、8、12、13、17、22、23、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、43、44、48、53の1つであり、

R^4 は、 $R^{4\cdot d}$ であり、 $R^{4\cdot d}$ は、フッ素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 及び $HO-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、

30

x は、0、1又は2、好ましくは0であり、

R^5 は、 $R^{5\cdot c}$ であり、 $R^{5\cdot c}$ は、 $R^{5\cdot 1}$ 、 $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ からなる群から独立に選択され、

$R^{5\cdot 1}$ は、 $R^{5\cdot 1\cdot c}$ であり、 $R^{5\cdot 1\cdot c}$ は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert-ブチル、 F_3C - 、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2CH_2-$ 、 CH_3-O-CH_2- 、 $CH_3-O-CH_2CH_2-$ 及び $CH_3-O-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、

y は、 y^a であり、 y^a は、0又は1、好ましくは0である】

又はその塩である。

40

【0097】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

R^1 は、 $R^{1\cdot h}$ であり、 $R^{1\cdot h}$ は、フェニル又はピリジニルであり、各環が $NC-$ 、 Me (O)₂S及びEt (O)₂Sからなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 が $R^{1\cdot i}$ であり、 $R^{1\cdot i}$ がフェニルであり、 $NC-$ 、 Me (O)₂S-及びEt (O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されていてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 は、 $R^{1\cdot j}$ であり、 $R^{1\cdot j}$ がピリジニルであり、 $NC-$ 及び Me (O)₂S-からなる群から独立に選択される1つ又は2

50

つの残基により置換されてもよく、

R^2 は、 R^{2-d} であり、 R^{2-d} は、フェニル又はピリジニルであり、それぞれが F^- 、 F_3C^- 及び F_2HC^- からなる群から独立に選択される1つ又2つの置換基により置換されてもよく、

R^3 は、表 R^3 -本発明の実施形態の例から選択される例(E#)2、4、5、6、7、8、12、13、17、22、23、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、43、44、48、53の1つであり、

R^4 は、 R^{4-f} であり、 R^{4-f} は、フッ素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、イソブチル、シクロブチル、 $tert$ -ブチル、 $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2CH_2-$ 及び $HO-CH_2CH_2CH_2-$ からなる群から独立に選択され、
10

x は、0、1又は2、好ましくは0であり、

R^5 は、 R^{5-e} であり、 R^{5-e} は、 R^{5-1} 、 $MeO(O)C^-$ 、 $HO(O)C^-$ 、 $H_2N(O)C^-$ 及び Me^- からなる群から独立に選択され、

y は、 y^a であり、 y^a は、0又は1、好ましくは0である]
又はその塩である。

【0098】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

R^1 は、 R^{1-h} であり、 R^{1-h} は、フェニル又はピリジニルであり、各環が NC^- 、 $Me(O)_2S$ 及び $Et(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、
20

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 が R^{1-i} であり、 R^{1-i} がフェニルであり、 NC^- 、 $Me(O)_2S$ 及び $Et(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 は、 R^{1-j} であり、 R^{1-j} がピリジニルであり、 NC^- 及び $Me(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、

R^2 は、 R^{2-g} であり、 R^{2-g} は、フェニル又はピリジニルであり、それぞれが F_3C^- 及び F_2HC^- からなる群から独立に選択される置換基により置換されてもよく、

R^3 は、表 R^3 -本発明の実施形態の例から選択される例(E#)2、4、5、6、7、8、18、22、23、24、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、41、42、48、53の1つであり、
30

R^4 は、メチルであり、

x は、0、1又は2、好ましくは0であり、

R^5 は、 R^{5-e} であり、 R^{5-e} は、 $MeO(O)C^-$ 、 $HO(O)C^-$ 、 $H_2N(O)C^-$ 及び Me^- からなる群から独立に選択され、

y は、 y^a であり、 y^a は、0又は1、好ましくは0である]
又はその塩である。

【0099】

好ましいのは、式1の化合物(式中、

R^1 は、 R^{1-h} であり、 R^{1-h} は、フェニル又はピリジニルであり、各環が NC^- 、 $Me(O)_2S$ 及び $Et(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、
40

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 が R^{1-i} であり、 R^{1-i} がフェニルであり、 NC^- 、 $Me(O)_2S$ 及び $Et(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、

特に好ましいのは、式1の上記の化合物であって、 R^1 は、 R^{1-j} であり、 R^{1-j} がピリジニルであり、 NC^- 及び $Me(O)_2S$ からなる群から独立に選択される1つ又は2つの残基により置換されてもよく、

R^2 は、 R^{2-g} であり、 R^{2-g} は、フェニル又はピリジニルであり、それぞれが F_3C^- 及
50

び F_2HC - からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよく、
 R^3 は、表 R^3 - 本発明の実施形態の例から選択される例 (E #) 5、6、7、22、2
9、30、31、32、33、34、35、36、37 の 1 つであり、
 x は、 x^b であり、 x^b は、0 であり、
 y は、 y^b であり、 y^b は、0 である)

又はその塩である。

【0100】

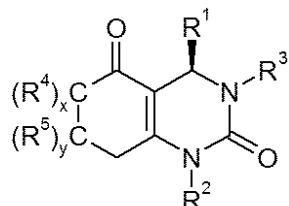
好ましいのは、式 1 の化合物 (式中、 R^1 は、 R^{1-c} であり、 R^{1-c} は、フェニル又はビ
リジニルであり、各環が F 、 C_1 、 NC - 、 R^{1-1} 、 $R^{1-1}O$ - 及び $R^{1-3}(O)_2S$ - から
なる群から独立に選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの残基により置換されていてもよく、
 R^{1-1} は、 C_{1-6} - アルキル - 、 C_{3-6} - シクロアルキル - 、 C_{1-6} - ハロアルキル - 及び
 C_{3-6} - ハロシクロアルキル - からなる群から独立に選択され、
 R^{1-2} は、 HO - C_{1-6} - アルキル - 又は $R^{1-1}-O-C_{1-6}$ - アルキルであり、
 R^{1-3} は、 H 、 HO - 、 R^{1-1} 及び R^{1-2} からなる群から独立に選択される)

又はその塩である。

【0101】

本発明の上記の実施形態のすべてのうちの好ましいものは、式 1 の配置が式 1'

【化 20】



1'

による、式 1 の化合物

又はその塩である。

【0102】

調製

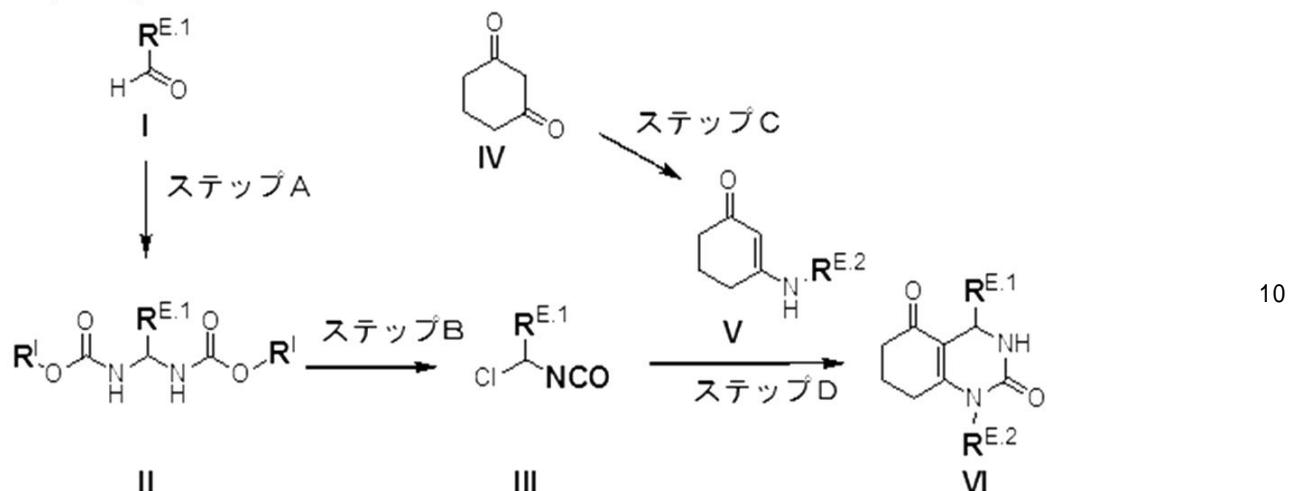
本発明による化合物及びそれの中間体は、当業者に公知であり、有機合成の文献に記
載されている合成方法を用いて得ることができる。下文でより十分に説明する調製方法と
同様の方法で、特に実験の項で述べるように化合物を得ることが好ましい。場合によって
、反応ステップを実施する順序を変更することができる。当業者に公知であるが、詳細に
記載されていない反応方法の変形形態も用いることができる。本発明による化合物を調製
する一般的な方法は、以下のスキームを研究する当業者には明らかになるであろう。出発
物質は、商業的に入手でき、或いは文献若しくは本明細書に記載されている方法により調
製することができるか、又は同様若しくは類似の方法で調製することができる。出発物質
又は中間体における官能基はいずれも、通常の保護基を用いて保護することができる。これ
らの保護基は、当業者によく知られている方法を用いて一連の反応における適切な段階
で再び切断することができる。

【0103】

本発明の化合物 V I は、スキーム 1 に示す合成経路を用いて得ることができる。 R^1 、 R^{E-1} 、 R^{E-2} は、上文及び下文で定義した意味を有する。

【化 2 1】

スキーム1



[0 1 0 4]

中間体II（ステップA、中間体I 中間体II）は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378)又はポーランド共和国特許出願公開第2004/369318号に記載されているように、溶融物として溶媒なしに又はベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、クロロホルム、無水酢酸若しくはそれらの混合物などの適切な溶媒中で強ブレンステッド又はルイス酸、例えば、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸、アンバーリスト15、テトラフルオロホウ酸、トリフルオロ酢酸又はトリフッ化ホウ素の存在下で脂肪族又は芳香族アルデヒドIをカルバメート、例えば、メチルカルバメート、エチルカルバメート（ウレタン）又はベンジルカルバメートとともに加熱することにより調製することができる。反応は、1～24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、それぞれ室温から160までの温度又は溶媒の沸点である。好ましくは反応は、反応物としての溶融エチルカルバメート及び触媒量の濃硫酸を用いてさらなる溶媒を用いずに140～160の温度で行わせる。

[0 1 0 5]

塩素化（ステップB、中間体II 中間体III）は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378)及びSinitsa et al. (J. Org. Chem. USSR 1978, 14, 1107)に記載されているように有機溶媒、例えば、ベンゼン又はトルエン中で中間体IIを塩素化剤、例えば、五塩化リン、塩化ホスホリル又は塩化スルフリルとともに加熱することにより行わせることができる。反応は、1～24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、50から150までである。

或いは、中間体 I I I は、Jochims et al. (Chem. Ber. 1982, 115, 860-870) に記載されているように例えば、臭素化剤、例えば、N - プロモスクシンイミドを用いて、脂肪族イソシアネート、例えば、ベンジルイソシアネートの - ハロゲン化により調製することができる。イソシアネートは、米国特許第 6 2 0 7 6 6 5 号及び Charalambides et al. (Synth. Commun. 2007, 37, 1037-1044) に記載されているようにアミン前駆体をホスゲンと反応させることにより合成することができる。

[0 1 0 6]

中間体V（ステップC、中間体IV 中間体V）は、Ali et al. (Aust. J. Chem. 2005, 58, 870-876)及びScott et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 1947-1955)に記載されているようにシクロヘキサン-1,3-ジオン(IV)とアミンとの直接縮合により調製することができ、適切な溶媒、例えば、ベンゼン又はトルエン中で還流下で共沸により水を除去してもよい。

或いは、中間体Vは、Chen et al. (Synth. Commun. 2010, 40, 2506-2510) 及びTietche et al. (J. Heterocyclic Chem. 2002, 39, 965-973) に記載されているように触媒、例えば、イッテルビウムトリフレート [Yb(OTf)₃] 又は酸、例えば、塩化水素若

しくはp-トルエンスルホン酸の存在下でシクロヘキサン-1,3-ジオン(IV)を脂肪族又は芳香族アミンと反応させることにより調製することができ、これは、溶媒、例えば、水、酢酸、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン中であってもよい。反応は、1~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、室温から120までであり、最も好ましくは室温である。

【0107】

或いは、中間体Vは、Mariano et al. (J. Org. Chem. 1984, 49, 220-228)に記載されているようにアミンを、シクロヘキサン-1,3-ジオンから調製することができる3-クロロ-2-シクロヘキセン-1-オンと反応させることにより調製することができる。

【0108】

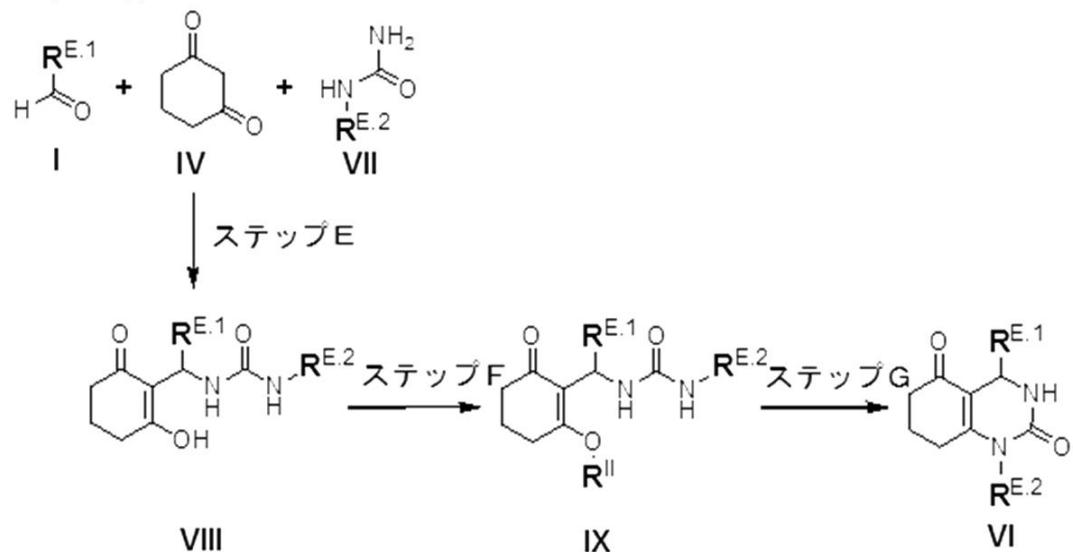
本発明による化合物(ステップD、中間体III 本発明の化合物VI)は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378)及びVovk et al. (Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 709-715)及びKushnir et al. (Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1727-1732)に記載されているように有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン又はトルエン中で中間体IIIを中間体Vと反応させることにより調製することができる。反応は、1~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から100までである。

【0109】

本発明の化合物VIは、スキーム2に示す合成経路を用いて別法により得ることができる。R^{E.1}、R^{E.1}、R^{E.2}は、上文及び下文で定義した意味を有する。

【化22】

スキーム2



【0110】

中間体VIは、Zhu et al. (Heterocycles 2005, 65, 133-142)に記載されている手順に従ってアセトニトリルとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合物中でルイス酸としての塩化トリメチルシリルの存在下でアルデヒドIをシクロヘキサン-1,3-ジオン(IV)及び置換尿素VIと反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、室温から100までである。或いは、とりわけKappe et al. (Org. React. 2004, 63, 1-116)に記載されているように、他のブレンステップ又はルイス酸、例えば、HCl、H₂SO₄、クエン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、パラ-トルエンスルホン酸、H₃PO₄、ポリリン酸、Me₃SiI、LiBr、KHSO₄、Al₂O₃、HBF₄、BF₃·Et₂O、FeCl₂、SnCl₂又はSiO₂を触媒として用いることができ、反応は、他の有機溶媒、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムプロミド、酢酸アセテート(acetic acetate)、tert-ブチルメチルエーテル、クロロホルム中又は水中で行わせることができる。或いは、米国特許出願公開第2011/34433号に記載さ

10

20

30

40

50

れでいるように適切な触媒は、リン酸トリエチル及び五酸化リンを 50 で一夜加熱することにより調製することができる。

【0111】

エノールVIIのアルキル化（ステップF、中間体VII 中間体IX）は、有機溶媒中、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド又はトルエン中で塩基、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン、ピリジン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウム又はグリニヤール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下でエノールVIIを適切なアルキル化試薬、例えば、ヨウ化メチル、臭化エチル、硫酸ジエチル、ジアゾメタン又はトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートと反応させることにより実施することができる。反応は、1~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、室温から100までである。

【0112】

或いは、エノールVIIは、それを適切なスルホニル化試薬、例えば、メタンスルホニルクロリド又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることによりそれをスルホニレート、例えば、その対応するメタンスルホニレート、パラ-トルエンスルホニレート又はトリフルオロメタンスルホニレートに変換することにより活性化することができる、これは、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル又はジクロロメタン中塩基、例えば、ピリジン、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下でもよい。

【0113】

或いは、エノールVIIは、国際公開第11094953号に記載されているようにクロロホルム中でPOCl₃を用いてそれをその対応する塩化ビニルに変換することにより活性化することができる。

【0114】

環化（ステップG、中間体IX 本発明の化合物VI）は、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル中でエノールエーテルIXを適切な塩基、例えば、ナトリウム若しくはカリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム又はリチウムジイソプロピルアミドと反応させることにより達成することができる。或いは、Zanatta et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 3174-3184)に記載されているように上記の塩基の代わりにパラ-トルエンスルホン酸を用いることができる。

【0115】

本発明による化合物X、XI、XII、XIII及びXIVは、スキーム3に示す合成経路により得ることができる。R^{III}、R^{IV}、R^V、R^{E-1}、R^{E-2}、R^{E-3}は、上文及び下文で定義した意味を有する。

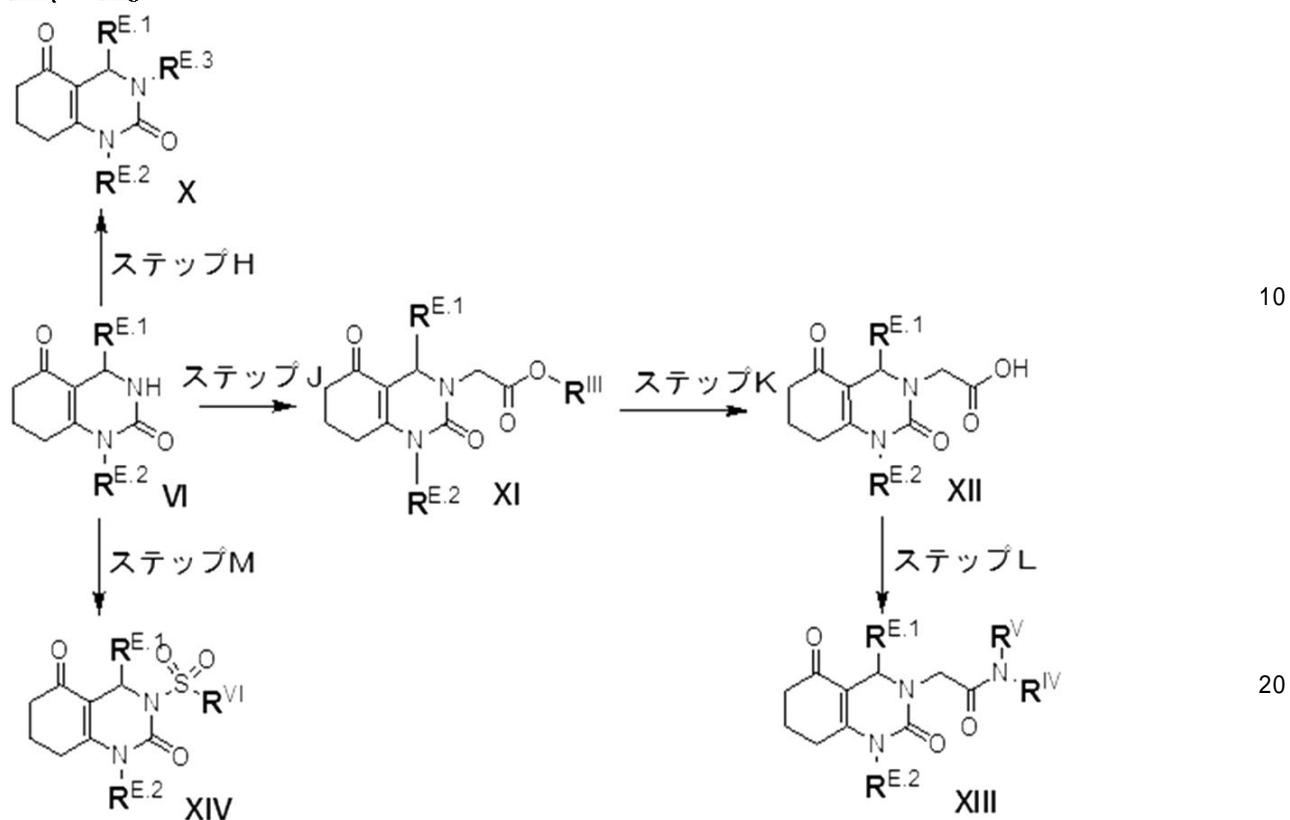
10

20

30

【化23】

スキーム3



【0116】

本発明の化合物X（ステップH、本発明の化合物VI、本発明の化合物X、R^{E.3}=アルキル又は置換アルキル）は、国際公開第04024700号に記載されているように有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン又はトルエン中で適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウム又はグリニヤール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物VIをアルキル化剤、例えば、硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、ハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル又はアルキルスルホニレート、例えば、ベンジルトシレートと反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から100までである。

本発明の化合物XI（ステップJ、本発明の化合物VI、本発明の化合物XI）は、適切なハロ酢酸アルキル、例えば、プロモ酢酸メチルをアルキル化剤として用いて本発明の化合物X（ステップH、本発明の化合物VI、本発明の化合物X）と同様に調製することができる。

【0117】

本発明の化合物XII（ステップK、本発明の化合物XI、本発明の化合物XII）は、国際公開第04024700号に記載されているように適切な溶媒、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル又はそれらの混合物中で適切な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドの存在下で本発明の化合物XIを水と反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から100までである。

アミドカップリング（ステップL、本発明の化合物XII、本発明の化合物XIII）

50

は、有機溶媒、例えば、N - メチル - 2 - ピロリジン、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド又はそれらの混合物中で塩基、例えば、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン又はN - メチルモルホリンの存在下でアミドカッティング試薬、例えば、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル)ウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) 又はN , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HB TU) の存在下でカルボン酸中間体XIIをアミンR^{IV}NH₂又はR^{IV}R^VNHと反応させることにより達成することができる。反応は、1 ~ 72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から 50 までであり、最も好ましくは室温である。

【0118】

10

本発明の化合物XIV (ステップM、本発明の化合物VI 本発明の化合物XIV、R^{VI} = アルキル又はアリール)は、国際公開第07137874号に記載されているように有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1 , 4 - ジオキサン又はジクロロメタン中で塩基、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert - ブチルリチウム又はグリニヤール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物VIをスルホニル化剤、例えば、メタンスルホニルクロリド又はパラ - トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより調製することができる。反応は、1 ~ 72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から室温までである。

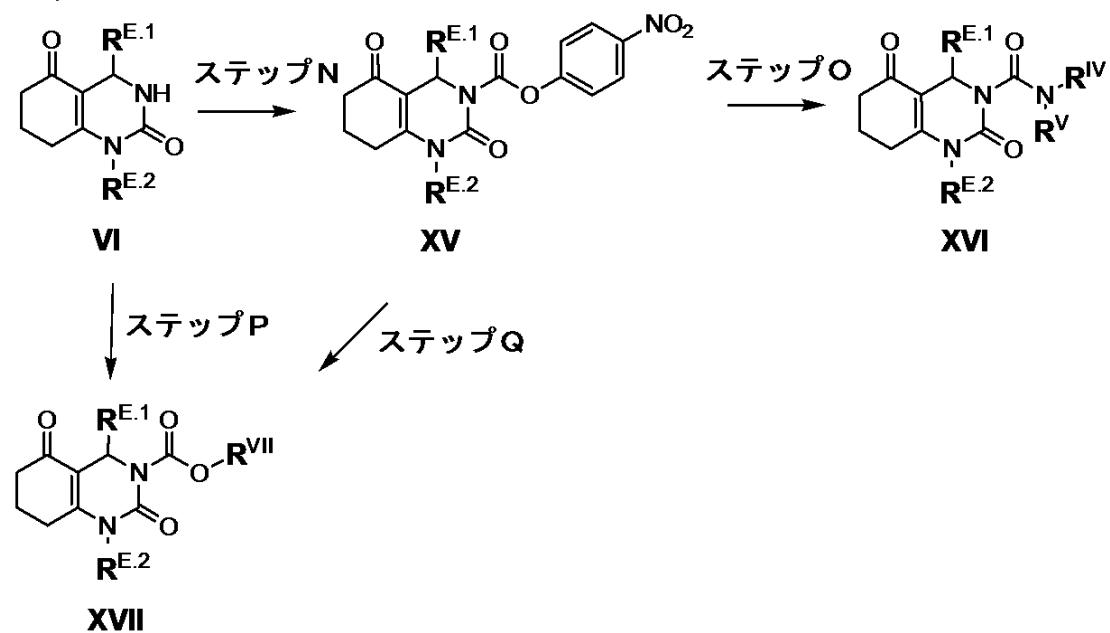
20

【0119】

本発明による化合物XVI及びXVIIは、スキーム4に示す合成経路により得ることができる。R^{IV}、R^V、R^{VI}、R^{E-1}、R^{E-2}は、上文及び下文で定義した意味を有する。

【化24】

スキーム4



【0120】

中間体XV (ステップN、本発明の化合物VI 本発明の化合物XV)は、国際公開第09080199号に記載されているように有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はN , N - ジメチルホルムアミド中で塩基、例えば、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン又はN - メチルモルホリンの存在下で、触媒、例えば、4 - ジメチルアミノピリジンが存在していてもよい条件下で本発明の化合物VIをクロロギ酸4 - ニトロフェニルと反応させることにより調製することができる。反応は、1 ~ 24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から 50 まで

50

あり、最も好ましくは室温である。

【0121】

本発明の化合物XVI(ステップO、中間体XV 本発明の化合物XVI)は、国際公開第09080199号に記載されているように有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン又はN,N-ジメチルホルムアミド中で中間体XVをアミンR^{1V}NH₂又はR^{1V}R^VNHと反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から50まであり、最も好ましくは室温である。

【0122】

本発明の化合物XVII(ステップP、本発明の化合物VI 本発明の化合物XVII)は、国際公開第07046513号又は特開第2000273087号に記載されているように有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン又はトルエン中で適切な塩基、例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウム又はグリニヤール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物VIを適切なクロロギ酸エステルC₁C₀₂R^{VII}、例えば、クロロギ酸メチル又はクロロギ酸ベンジルと反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から100までである。

10

20

【0123】

或いは、本発明の化合物XVII(ステップQ、中間体XV 本発明の化合物XVII)は、国際公開第03101917号又は国際公開第11085211号に記載されているように有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン又はジメチルスルホキシド中で適切な塩基、例えば、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド又はナトリウムヘキサメチルジシラジドの存在下で中間体XVを適切なアルコール、例えば、メタノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、2,2-ジメチル-1-プロパノール又はベンジルアルコールと反応させることにより調製することができる。反応は、1~72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から100まであり、最も好ましくは室温である。

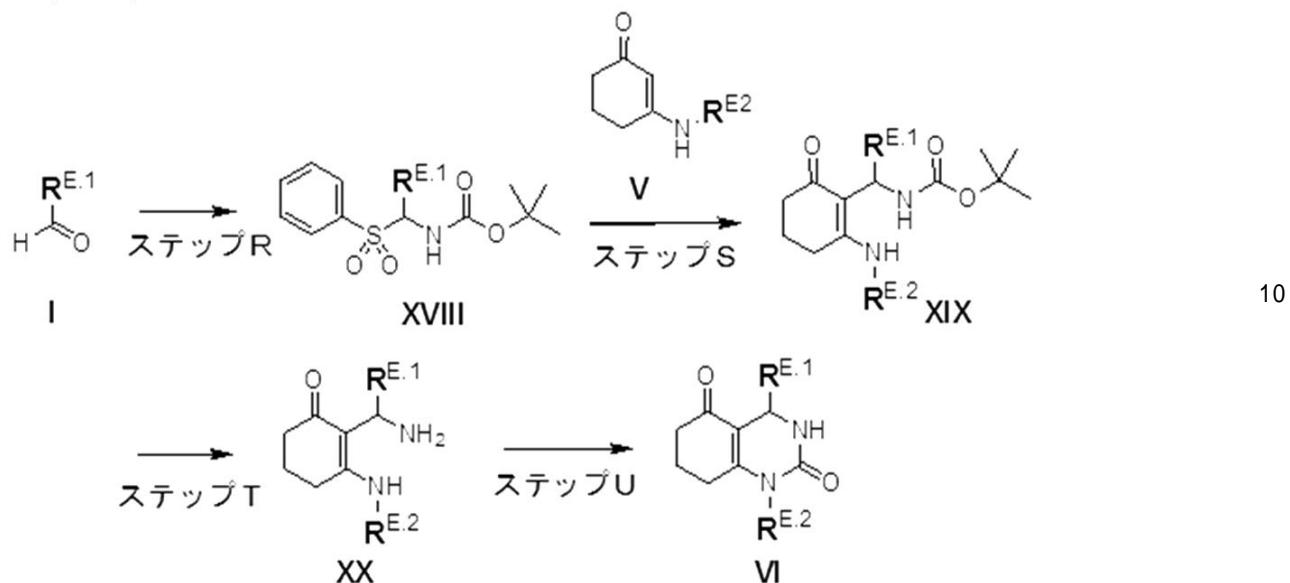
30

【0124】

スキーム1に示した合成経路に加えて、本発明の化合物VIは、スキーム5に示す合成経路を用いることによっても得ることができる。R^{E-1}、R^{E-2}は、上文及び下文で定義した意味を有する。

【化25】

スキーム5



【0125】

中間体 XVII (ステップ R、中間体 I 中間体 XVII) は、Best et al. (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18193-18196) 又は Yang et al. (Org. Synth. 2009, 86, 11-17) に記載されているように適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール又は溶媒の混合物、例えば、テトラヒドロフラン及び水中で適切な酸、例えば、ギ酸の存在下で芳香族アルデヒド I を適切なスルフィネート、例えば、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム及び適切なカルバメート、例えば、カルバミン酸メチル又はカルバミン酸 *tert*-ブチルと反応させることにより調製することができる。或いは、Reingruber et al. (Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 1019-1024) 又は国際公開第 06136305 号に記載されているように適切なルイス酸、例えば、塩化トリメチルシリルを酸として用いることができ、アセトニトリル又はトルエンを溶媒として用いることができる。反応は、1 ~ 6 日以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から 50 まであり、最も好ましくは室温である。

【0126】

中間体 XIX (ステップ S、中間体 XVII 中間体 XIX) は、本発明の化合物 V I の調製 (スキーム 1、ステップ D、中間体 III 中間体 V I) について述べた方法と同様に、適切な有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン又は 2 - メチルテトラヒドロフラン中で適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム又はナトリウム *tert*-ブトキシドの存在下で中間体 XVII を中間体 V と反応させることにより調製することができる。反応は、1 ~ 24 時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から 50 まであり、最も好ましくは室温である。

中間体 XX (ステップ T、中間体 XIX 中間体 XX) は、適切な溶媒、例えば、1,4 - ジオキサン中で中間体 XIX を適切な酸、例えば、塩化水素と反応させることにより調製することができる。反応は、1 ~ 72 時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から室温まであり、最も好ましくは室温である。

【0127】

本発明の化合物 V I (ステップ U、中間体 XX 本発明の化合物 V I) は、Csutortoki et al. (Tetrahedron Lett. 2011, 67, 8564-8571) 又は国際公開第 111042145 号に記載されているように適切な溶媒、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン又はトルエン中で適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、N, N - デイソプロピルエチルアミン、ピリジン又は炭酸ナトリウムの存在下で中間体 XX を適切な試薬、例えば、ホスゲン、トリホスゲン又はカルボニルジイミダゾールと反応させることにより調製することができ

20

30

30

40

50

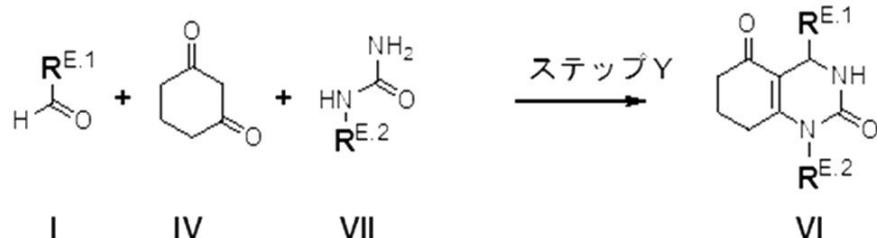
る。反応は、1～72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0から50までであり、最も好ましくは室温である。

【0128】

スキーム2に示した合成経路に加えて、本発明の化合物VIは、スキーム6に示す合成経路を用いることによっても得ることができる。R^{E.1}、R^{E.2}は、上文及び下文で定義した意味を有する。

【化26】

スキーム6



【0129】

本発明の化合物VI（ステップY、出発物質I、IV及びVII 本発明の化合物VI）は、国際公開第09080199号及び国際公開第05082864号に記載されている手順に従って適切な溶媒、例えば、tert-ブチルメチルエーテル中でアルデヒド、適切な1,3-ジオンIV及び非置換又は一置換尿素VIIを、五酸化リンと適切なリン酸トリアルキル、例えば、リン酸トリエチルとの混合物を50で一夜反応させることにより調製した試薬と反応させることにより調製することができる。反応は、1～72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、室温から用いる溶媒の沸点までである。

前置き

室温は、約20の温度を意味する。原則として、¹H NMRスペクトル及び/又は質量スペクトルは、調製された化合物について得られた。立体中心における固有の立体配置とともに示された化合物は、純粋な異性体として単離されている。

【0130】

示された保持時間は、以下の条件下で測定される（TFA：トリフルオロ酢酸、DEA：ジエチルアミン、scCO₂：超臨界二酸化炭素）。

【表2】

方法の名称:	V001_006			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	4.8	60
1.6	0	100	4.8	60
1.85	0	100	4.8	60
1.9	95	5	4.8	60

10

20

30

40

方法の名称:	V011_S01			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

10

方法の名称:	V012_S01			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

20

方法の名称:	W018_S01			
カラム:	Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 2.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	97	3	4	60
0.15	97	3	3	60
2.15	0	100	3	60
2.20	0	100	4,5	60
2.40	0	100	4,5	60

30

方法の名称:	X012_S01			
カラム:	Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

40

50

方法の名称:		X018_S01		
カラム:		Sunfire C18, 2.1 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

10

方法の名称:		Z002_002		
カラム:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	50	50	2.2	60
0.05	50	50	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

20

方法の名称:		Z003_001		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒% [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

30

方法の名称:		Z003_004		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒% [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

40

方法の名称:		Z005_001		
カラム:		Stablebond C18, 3 x 30 mm, 1.8 µm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [メタノール]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

10

方法の名称:		Z011_S03		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法の名称:		Z012_S04		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

方法の名称:		Z017_S04		
カラム:		Stablebond C18, 3 x 30 mm, 1.8 µm		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

40

50

方法の名称:	Z018_S04			
カラム:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒	溶媒%	溶媒%	流量	温度
時間[分]	[H ₂ O,0.1%TFA]	[アセトニトリル]	[ml/分]	[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法の名称:	001_CA03			
カラム:	Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒	溶媒%	溶媒%	流量	温度
時間[分]	[H ₂ O,0.1%TFA]	[アセトニトリル]	[ml/分]	[°C]
0.0	98	2	2.5	60.0
1.5	0	100	2.5	60.0
1.8	0	100	2.5	60.0

20

方法の名称:	001_CA04			
カラム:	XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒	溶媒%	溶媒%	流量	温度
時間[分]	[H ₂ O,0.1%NH ₃]	[アセトニトリル]	[ml/分]	[°C]
0.0	80.0	20.0	2.0	60.0
1.7	0.0	100.0	2.0	60.0
2.5	0.0	100.0	2.0	60.0

30

方法の名称:	004_CA01			
カラム:	Sunfire C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μ m			
カラム供給業者:	Waters			
勾配/溶媒	溶媒%	溶媒%	流量	温度
時間[分]	[H ₂ O,0.1%TFA]	[アセトニトリル]	[ml/分]	[°C]
0.0	98.0	2.0	2.5	60.0
1.5	0.0	100.0	2.5	60.0
1.8	0.0	100.0	2.5	60.0

40

方法の名称:		004_CA05			
カラム:		XBridge C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μ m			
カラム供給業者:		Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0	
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0	
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0	

10

方法の名称:		LADH_20_MeOH DEA			
カラム:		Chiralpak ADH 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [MeOH,0.2% DE A]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧[バール]
10分	20	80	4	40	100

20

方法の名称:		LASH_20_IPROP DEA			
カラム:		Chiralpak ASH 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [イソ-PrOH, 0.2% DEA]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧[バール]
10分	20	80	4	40	100

30

方法の名称:		LIA_25_IPROP DEA			
カラム:		Chiralpak IA 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [イソ-PrOH, 0.2% DEA]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧[バール]
10分	25	75	4	40	150

40

方法の名称:		LIB_20_MeOH DEA			
カラム:		Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [MeOH, 0.2% DEA]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [°C]	背圧[バール]
10分	20	80	4	40	150

方法の名称:		LIB_30_MeOH DEA			
カラム:		Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [MeOH,0.2% DE A]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}$ C]	背圧[パール]
10分	30	70	4	40	150

方法の名称:		LIB_20_IPROP DEA			
カラム:		Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [イソ-PrOH, 0.2% DEA]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}$ C]	背圧[パール]
10分	20	80	4	40	150

方法の名称:		LIC_20_MeOH DEA			
カラム:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [MeOH,0.2% DE A]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}$ C]	背圧[パール]
10分	20	80	4	40	100

方法の名称:		LIC_25_IPROP DEA			
カラム:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μ m			
カラム供給業者:		Daicel			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [イソ-PrOH, 0.2% DEA]	溶媒% [scCO ₂]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}$ C]	背圧[パール]
10分	25	75	4	40	100

方法の名称:		001_CA07			
カラム:		SunFire C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 μ m			
カラム供給業者:		Waters			
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [$^{\circ}$ C]	
0.0	95	5	1.5	60.0	
0.75	0	100	1.5	60.0	
0.85	0	100	1.5	60.0	

方法の名称:		002_CA03		
カラム:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	2.0	60.0
0.90	0	100	2.0	60.0
1.1	0	100	2.0	60.0

10

方法の名称:		005_CA01		
カラム:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

20

方法の名称:		X012_S01		
カラム:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 μ m		
カラム供給業者:		Waters		
勾配/溶媒 時間[分]	溶媒% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶媒% [アセトニトリル]	流量 [ml/分]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

30

【 0 1 3 1 】

絶対配置の帰属

例 18 A の絶対配置は、X 線構造解析により (S) に明確に帰属された。この (S) - 鏡像異性体 (例 18 A) は、それぞれ 4.8 nM (例 18 A) 及び 2.509 nM (例 18 B) の測定 $I C_{50}$ 値からわかるように、(R) - 鏡像異性体 (例 18 B) より好中球エラスターーゼの阻害に関して著しく強力である。述べたすべての他の鏡像異性体の絶対配置は、同様に例 18 A、すなわち、好中球エラスターーゼの阻害に関してより強力な鏡像異性体 (ユートマー) に帰属された。すなわち、より低い $I C_{50}$ 値を有する鏡像異性体は、例 18 A と同じ絶対配置を有すると指定された。明らかに、この状況においては「絶対配置」という用語は、それらが個々の置換パターンに依存するので立体記述語 (R) 又は (S) を意味するのではなく、立体中心に結合している置換基の 3 次元配向を意味する。

40

【 0 1 3 2 】

出発物質の合成

特に示さない限り、すべての出発物質は、市販されており、それらが供給業者から得られたままで用いる。

50

【0133】

以下の出発物質は、以下に引用した文献に記載されている通りに調製した。

3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 2 - エノン : Aust. J. Chem. 2005, 58, 870-876、1 - ブロモ - 4 - (クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゼン : Synlett 2006, 3, 375-378

【0134】

以下の出発物質の合成は、以下に引用した文献に以前に記載された。

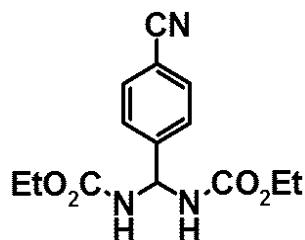
5, 5 -ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 2 - エノン : Org. Lett. 2000, 2, 1109-1112、1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 : 国際公開第09135599号、1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 : 国際公開第09135599号。 10

【0135】

中間体の合成

中間体 1

【化27】



20

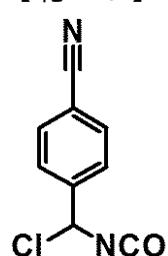
ジエチル(4 -シアノフェニル)メチレンジカルバメート

塩化カルシウムを満たした乾燥管及び窒素用入口を備えた3頸丸底フラスコ中で4 - ホルミルベンゾニトリル(25.0 g、191 mmol)及びカルバミン酸エチル(37.4 g、419 mmol)を145 °Cで加熱する。フラスコを窒素の気流でバージし、濃硫酸(約200 μL、約3 mmol)を1滴ずつ徐々に加える。7時間後に固化反応混合物を室温に冷却し、破碎し、水と十分に混合し、乾燥する。収量: 53.0 g、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 314、HPLC保持時間: 0.88分(V011_S01) 30

【0136】

中間体 2

【化28】



30

4 - (クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゾニトリル

五塩化リン(83.3 g、400 mmol)をベンゼン(200 mL)中ジエチル(4 -シアノフェニル)メチレンジカルバメート(中間体1、53.0 g、182 mmol)の懸濁液に加え、混合物を2時間加熱還流する。ベンゼンを蒸発させ、混合物を減圧下で蒸留により精製する。第1の画分(約40、約0.01ミリバール)を捨てる。第2の画分(約110、約0.6ミリバール)を収集する。収量: 28.4 g、ESI質量スペクトル: [M + MeOH - HCl + H]⁺ = 189、HPLC保持時間: 0.65分(Z003_004)

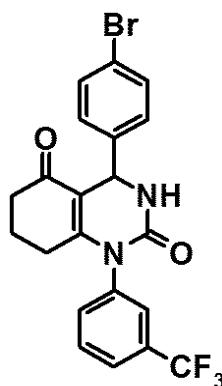
【0137】

中間体 3

40

50

【化29】



10

4-(4-プロモフェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5(1H,6H)-ジノン

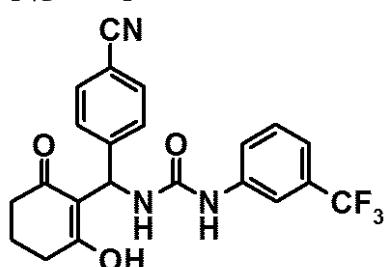
ジクロロメタン(30mL)中1-プロモ-4-(クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゼン(4.25g, 17.24mmol)の溶液をジクロロメタン(60mL)中3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ-2-エノン(4.00g, 15.67mmol)の溶液に加え、得られた混合物を3時間加熱還流し、室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール勾配100:0~98:2)により精製する。収量：5.10g、ESI質量スペクトル：[$(^{79}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 465$ 、[$(^{81}\text{Br})-\text{M}+\text{H}]^+ = 467$ 、HPLC保持時間：1.44分(V001_Z006)

20

【0138】

中間体4

【化30】



30

1-(4-(4-シアノフェニル)(2-ヒドロキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

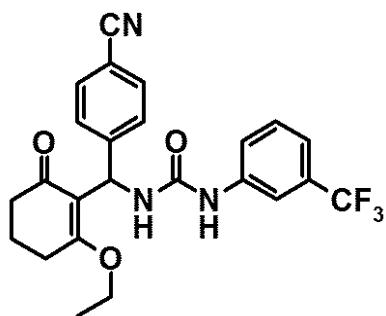
塩化トリメチルシリル(50.7mL, 400mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)及びアセトニトリル(150mL)の混合物中シクロヘキサン-1,3-ジオン(11.2g, 100mmol)、4-ホルミルベンゾニトリル(13.8g, 105mmol)及び1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(20.4g, 100mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を水と氷の混合物(2L)に注加し、2時間攪拌した。混合物をろ過し、沈殿物を減圧下で乾燥する。収量：41.9g、ESI質量スペクトル：[M+H]⁺ = 430、HPLC保持時間：0.91分(Z018_Z04)

40

【0139】

中間体5

【化31】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

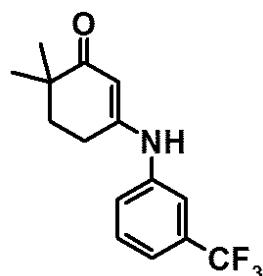
N, N - ディソプロピルエチルアミン (9.41 mL, 54.0 mmol) をジクロロメタン (200 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4, 10.00 g, 23.29 mmol) の懸濁液に加える。トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (8.85 g, 46.6 mmol) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。混合物を水で 3 回洗浄し、次いで減圧下で濃縮する。収量: 10.08 g、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 458、HPLC 保持時間: 0.98 分 (Z018_Z04)

20

【0140】

中間体 6

【化32】



30

6, 6 - ディメチル - 3 - (3 - トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン

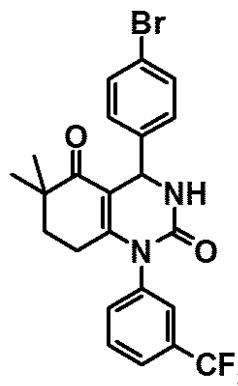
4, 4 - ディメチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (563 mg, 4.02 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) アニリン (500 μL, 645 mg, 4.02 mmol)、イッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (12.5 mg, 20 μmol, 0.5 mol %) 及び N, N - ディメチルホルムアミド (2.5 mL) の混合物を室温で一夜攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をろ過する。沈殿物を水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量: 654 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 284、HPLC 保持時間: 1.18 分 (Z005_001)

40

【0141】

中間体 7

【化33】



10

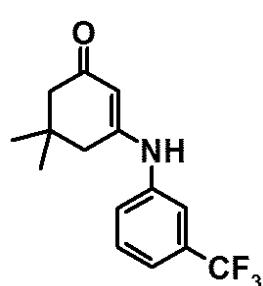
4 - (4 - ブロモフェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン

ジクロロメタン (5 mL) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (569 mg 、 2.31 mmol) の溶液をジクロロメタン (15 mL) 中 6 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 6 、 654 mg 、 2.31 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を 4 時間加熱還流し、室温で一夜攪拌する。 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼンの他の一部 (283 mg 、 1.15 mmol) を加え、混合物を 24 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、すべての揮発性物質を蒸発させる。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 90 : 10 ~ 60 : 40) により精製する。収量 : 372 mg 、 ESI 質量スペクトル : [(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 493 、 [(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 495 、 HPLC 保持時間 : 1.37 分 (Z005_001)

【0142】

中間体 8

【化34】



30

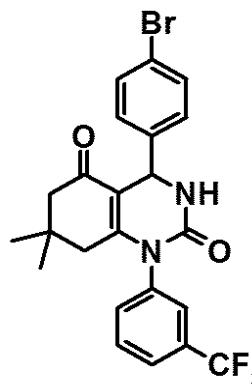
5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン

表題化合物は、 5 , 5 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1.13 g 、 8.04 mmol) を出発物質として用いて 6 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 6) と同様に調製する。収量 : 1.73 g 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 284 、 HPLC 保持時間 : 1.18 分 (Z005_001)

【0143】

中間体 9

【化 3 5】

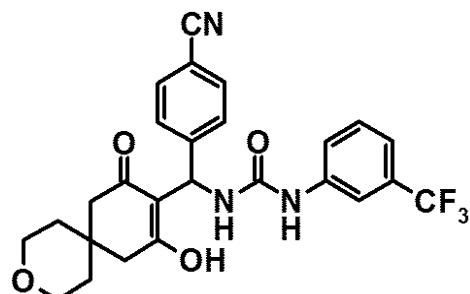


4 - (4 - ブロモフェニル) - 7 , 7 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 - (1 H , 6 H) - ジオンジクロロメタン (5 mL) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (435 mg, 1.77 mmol) の溶液をジクロロメタン (15 mL) 中 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 8, 500 mg, 1.77 mmol) の溶液に加え、混合物を一夜加熱還流する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 90 : 10 ~ 60 : 40) により精製する。収量 : 389 mg、ESI質量スペクトル : [(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 493, [(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 495、HPLC 保持時間 : 1.38 分 (Z002_002)

【 0 1 4 4 】

中間体 1 0

【化 3 6】



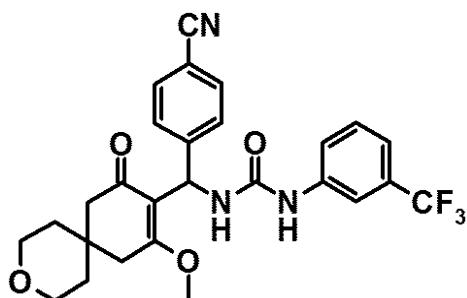
1 - ((4 - シアノフェニル) (8 - ヒドロキシ - 10 - オキソ - 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカ - 8 - エン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

塩化トリメチルシリル (275 μ L、2.17 mmol) を N, N - デミチルホルムアミド (1.5 mL) 及びアセトニトリル (2.5 mL) の混合物中 3 - オキサスピロ [5.5] ウンデカン - 8, 10 - ジオン (360 mg、1.98 mmol)、4 - ホルミルベンゾニトリル (259 mg、1.98 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (403 mg、1.98 mmol) の溶液に加え、混合物を 50 °C で 1 時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加した。沈殿物をろ過し、減圧下で乾燥する。収量: 712 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 500、HPLC 保持時間: 1.12 分 (V012 S01)

〔 0 1 4 5 〕

中間体 1 1

【化37】



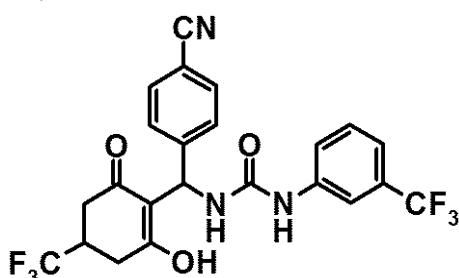
1 - ((4 - シアノフェニル) (8 - メトキシ - 10 - オキソ - 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカ - 8 - エン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 10

トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (320 g, 2.16 mmol) をジクロロメタン (20 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (8 - ヒドロキシ - 10 - オキソ - 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカ - 8 - エン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 10, 712 mg, 1.43 mmol) 及び N , N - デイソプロビルエチルアミン (490 μ L, 2.81 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 30 分間攪拌し、水で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 380 mg、ESI質量スペクトル： [M + H]⁺ = 514、HPLC 保持時間： 1.18 分 (V012_S01)

【0146】

中間体 12

【化38】



30

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

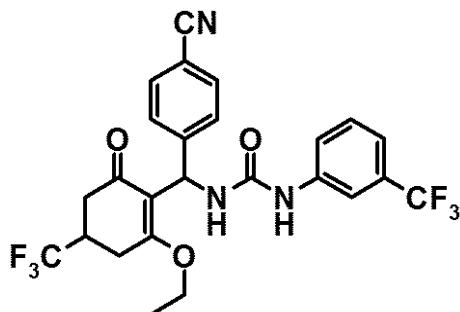
塩化トリメチルシリル (775 μ L, 6.11 mmol) を N , N - デミチルホルムアミド (4.3 mL) 及びアセトニトリル (8.3 mL) の混合物中 5 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1.00 g, 5.55 mmol) 、 4 - ホルミルベンゾニトリル (728 mg, 5.55 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1.13 mg, 5.55 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。沈殿物をろ過し、減圧下で乾燥する。収量： 2.38 g、ESI質量スペクトル： [M + H]⁺ = 498、HPLC 保持時間： 0.75 分 (V011_S01)

40

【0147】

中間体 13

【化39】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (1 . 8 2 g, 9 . 5 7 mmol) をジクロロメタン (3 0 mL) 中 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 2 mL, 1 1 . 0 mmol) 及び 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 12, 2 . 3 8 g, 4 . 7 9 mmol) の混合物に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水で 3 回洗浄する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量 : 1 . 6 6 g, E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 5 2

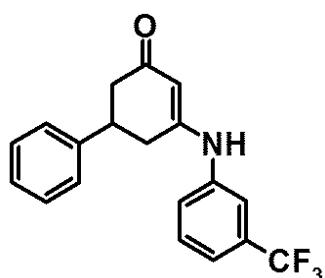
20

5, H P L C 保持時間 : 1 . 2 5 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

【0148】

中間体 14

【化40】



30

5 - フェニル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン

5 - フェニルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 5 1 g, 8 . 0 4 mmol) 、 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (1 . 0 0 mL, 1 . 2 9 g, 8 . 0 4 mmol) 、 イッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (2 5 mg, 4 0 μ mol, 0 . 5 mol %) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 mL) の混合物を室温で一夜攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をろ過する。沈殿物を N , N - ジメチルホルムアミド、メタノール及び数滴の水性アンモニアの混合物に溶解する。水を加え、沈殿物をろ過する。収量 : 1 . 5 1 g, E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 3 3 2, H P

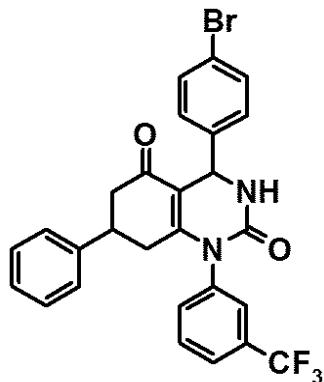
40

L C 保持時間 : 1 . 0 9 分 (Z 0 0 3 _ 0 0 1)

【0149】

中間体 15

【化41】



10

4-(4-プロモフェニル)-7-フェニル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5(1H,6H)-ジオン

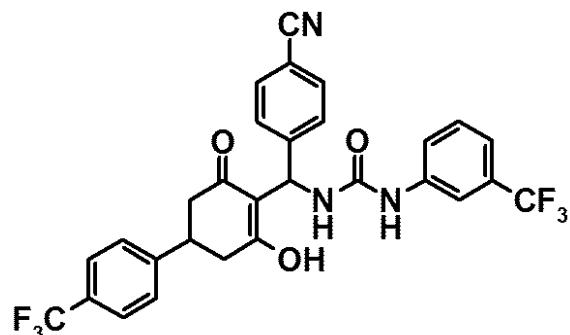
ジクロロメタン(3mL)中1-プロモ-4-(クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゼン(201mg、0.815mmol)の溶液をジクロロメタン(7mL)中5-フェニル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ-2-エノン(中間体14、270mg、0.815mmol)の溶液に加え、混合物を4時間加熱還流し、室温に冷却する。2日後に、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配90:10~60:40)により精製する。収量: 195mg、ESI質量スペクトル: [({⁷⁹Br})-M+H]⁺=541、[({⁸¹Br})-M+H]⁺=543、HPLC保持時間: 1.42分、1.44分(ジアステレオマーの1:1混合物)(Z002_002)

20

【0150】

中間体16

【化42】



30

1-((4-シアノフェニル)(2-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

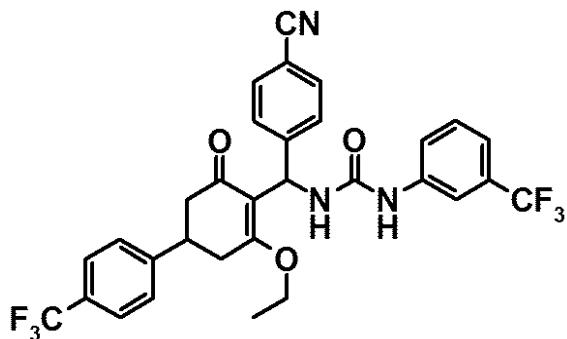
表題化合物は、5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(500mg、1.95mmol)を出発物質として用いて1-((4-シアノフェニル)(2-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体12)と同様に調製する。収量: 930mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=574、HPLC保持時間: 0.85分(V011_S01)

40

【0151】

中間体17

【化43】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

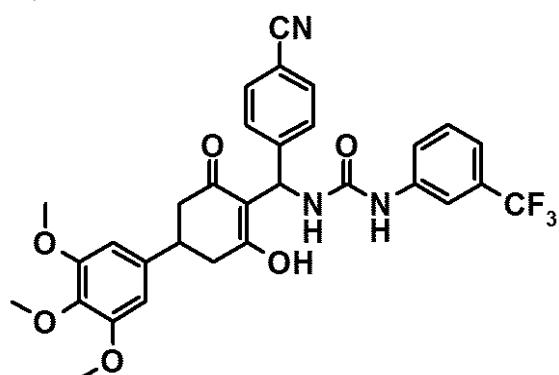
表題化合物は、 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 16 、 930 mg 、 1.62 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 13) と同様に調製する。収量： 825 mg 、 ESI 質量スペクトル： [M + H] ⁺ = 602 、 HPLC 保持時間： 1.37 分 (V011 — S01)

20

【0152】

中間体 18

【化44】



30

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

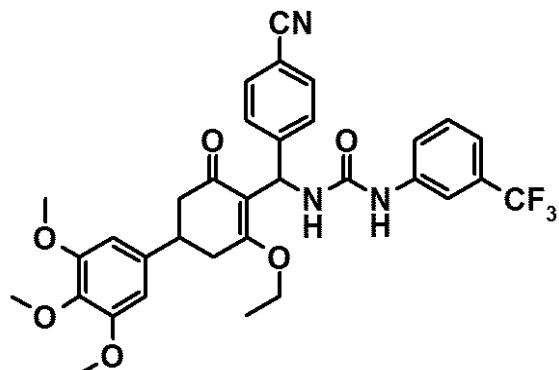
表題化合物は、 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (300 mg 、 1.08 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 12) と同様に調製する。収量： 590 mg 、 ESI 質量スペクトル： [M + H] ⁺ = 596 、 HPLC 保持時間： 0.76 分 (V011 — S01)

40

【0153】

中間体 19

【化45】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

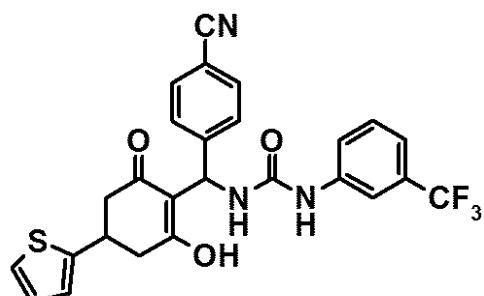
表題化合物は、1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素(中間体18、680mg、1.14mmol)を出発物質として用いて1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素(中間体13)と同様に調製する。収量：684mg、ESI質量スペクトル： $[M + H]^+ = 624$ 、HPLC保持時間：1.27分(V011—S01)

20

【0154】

中間体20

【化46】



30

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) メチル) 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

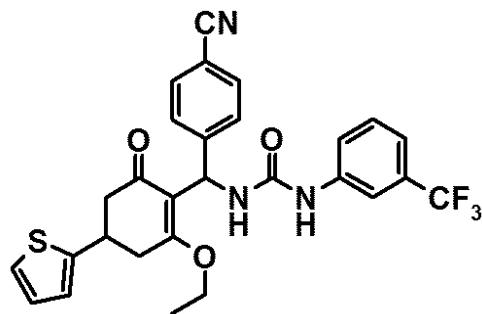
塩化トリメチルシリル(216 μ L、1.70mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.2mL)及びアセトニトリル(2.3mL)の混合物中5 - (チオフェン - 2 - イル)シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン(300mg、1.54mmol)、4 - ホルミルベンゾニトリル(202mg、1.54mmol)及び1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素(315mg、1.54mmol)の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、水と氷の混合物に注加する。沈殿物をろ過し、減圧下で乾燥する。収量：444mg、ESI質量スペクトル： $[M + H]^+ = 512$ 、HPLC保持時間：0.75分(V011—S01)

40

【0155】

中間体21

【化47】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

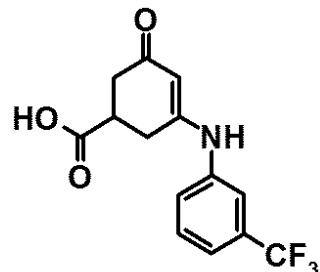
表題化合物は、 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 20、 444 mg、 0.87 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 13) と同様に調製する。収量： 507 mg、 E S I 質量スペクトル： [M + H]⁺ = 540 、 H P L C 保持時間： 1.29 分 (V011_S01)

20

【0156】

中間体 22

【化48】



30

5 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸

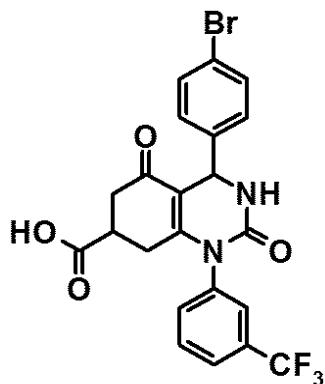
3, 5 - ジオキソシクロヘキサンカルボン酸 (1.00 g、 6.41 mmol) 、 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (880 μL、 1.14 g、 4.05 mmol) 、 イツテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (20 mg、 32 μmol、 0.5 mol %) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) の混合物を室温で一夜攪拌する。水及び水性水酸化ナトリウムを加え、混合物をジエチルエーテルで洗浄する。有機層を捨て、水層を水性塩化水素で酸性化し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を N a₂ S O₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量： 1.30 g、 E S I 質量スペクトル： [M + H]⁺ = 300 、 H P L C 保持時間： 1.08 分 (V001_006)

40

【0157】

中間体 23

【化49】



10

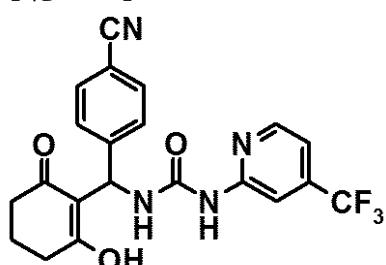
4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 7 - カルボン酸ジクロロメタン (5 mL) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (1 . 0 7 g 、 4 . 3 4 mmol) の溶液をジクロロメタン (1 5 mL) 中 5 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸 (中間体 22 、 1 . 3 0 g 、 4 . 3 4 mmol) の溶液に加え、混合物を 3 時間加熱還流する。水及び水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物をジエチルエーテルで洗浄する。有機層を捨て、水層を水性塩化水素で酸性化し、ジエチルエーテルで 2 回抽出する。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量： 770 mg 、 ESI 質量スペクトル： $[(^{79}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 509$ 、 $[(^{81}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 511$ 、 HPLC 保持時間： 1 . 2 5 分、 1 . 3 5 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (V 0 0 1 _ 0 0 6)

20

【0158】

中間体 24

【化50】



30

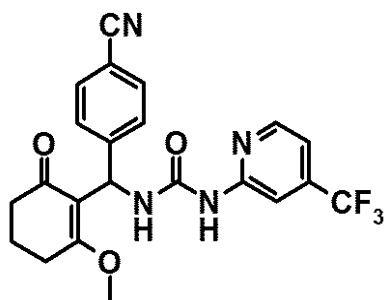
1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 塩化トリメチルシリル (1 2 5 μL 、 0 . 9 8 2 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (6 7 0 μL) 及びアセトニトリル (1 . 2 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 0 0 mg 、 0 . 8 9 2 mmol) 、 4 - ホルミルベンゾニトリル (1 1 7 mg 、 0 . 8 9 2 mmol) 及び 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 (1 8 3 mg 、 0 . 8 9 2 mmol) の溶液に加え、混合物を 50 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量： 2 9 3 mg 、 ESI 質量スペクトル： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 431$ 、 HPLC 保持時間： 0 . 6 3 分 (V 0 0 1 _ S 0 1)

40

【0159】

中間体 25

【化51】



1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 10

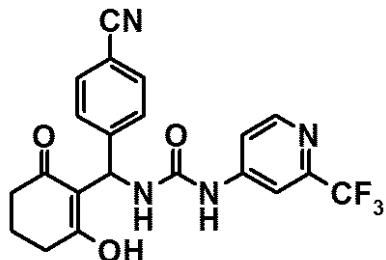
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (185 mg、1.25 mmol) を N, N - ジイソプロピルエチルアミン (210 μ L、1.21 mmol) 及び 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 (中間体 24、264 mg、0.613 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水で抽出する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量：200 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 445、HPLC 保持時間：1.08 分 (V001_S01)

【0160】

中間体 26

20

【化52】



1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) 尿素 30

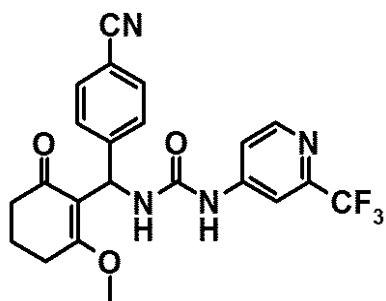
塩化トリメチルシリル (187 μ L、1.47 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 及びアセトニトリル (1.8 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (150 mg、1.34 mmol)、4 - ホルミルベンゾニトリル (175 mg、1.34 mmol) 及び 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) 尿素 (274 mg、1.34 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量：410 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 431、HPLC 保持時間：0.60 分 (V011_S01)

【0161】

40

中間体 27

【化53】



50

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) 尿素

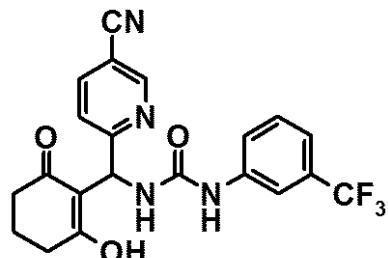
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (47 mg, 0.318 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中 N, N - デイソプロピルエチルアミン (72 μ L, 0.412 mmol) 及び 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) 尿素 (中間体 26, 90 mg, 0.209 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水で 3 回抽出する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量: 100 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 445、HPLC 保持時間: 1.05 分 (V012_S01)

10

【0162】

中間体 28

【化54】



20

1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

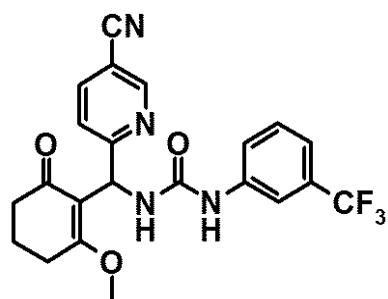
塩化トリメチルシリル (125 μ L, 0.98 mmol) を N, N - デメチルホルムアミド (670 μ L) 及びアセトニトリル (1.2 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (100 mg, 0.89 mmol) 、 6 - ホルミルニコチノニトリル (118 mg, 0.89 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (182 mg, 0.89 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量: 330 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 431、HPLC 保持時間: 0.63 分 (V011_S01)

30

【0163】

中間体 29

【化55】



40

1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

表題化合物は、 1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 28, 330 mg, 0.767 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 (中間体 25) と同様に調製する。収量: 203 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 445、HPLC

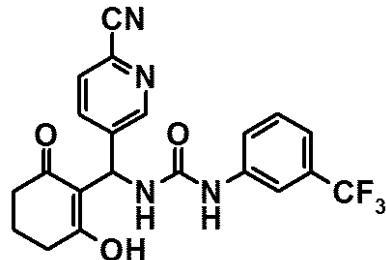
50

保持時間：1.05分(V011_S01)

【0164】

中間体30

【化56】



10

1 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

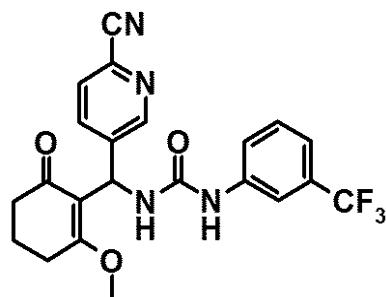
塩化トリメチルシリル (125 μ L、0.982 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (670 μ L) 及びアセトニトリル (1.2 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (100 mg、0.892 mmol) 、 5 - ホルミルピコリノニトリル (118 mg、0.892 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (183 mg、0.829 mmol) の溶液に加え、混合物を 50 °C で 1 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量：346 mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 431、HPLC 保持時間：0.67分(V011_S01)

20

【0165】

中間体31

【化57】



30

1 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

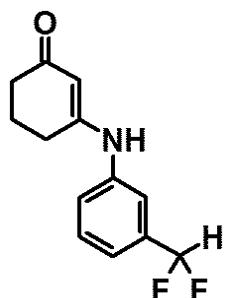
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (121 mg、0.82 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中 N , N - デイソプロピルエチルアミン (276 μ L、1.58 mmol) 及び 1 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体30、346 mg、0.804 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートの他の一部 (121 mg、0.82 mmol) を加える。1時間後に混合物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量：300 mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 445、HPLC 保持時間：1.09分(V011_S01)

40

【0166】

中間体32

【化58】



3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン

10

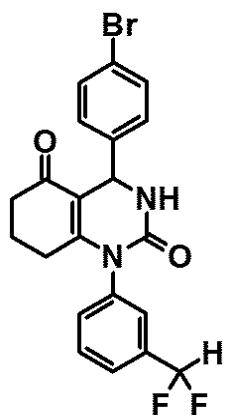
シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (2 . 0 0 g 、 1 7 . 8 4 m m o l) 、 3 - (ジフルオロメチル) アニリン (2 . 5 5 g 、 1 7 . 8 2 m m o l) 及びイッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (1 1 1 m g 、 1 7 8 μ m o l 、 1 . 0 m o l %) の混合物を室温で 2 時間攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をジクロロメタンで 2 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 ~ 酢酸エチル) により精製する。収量 : 2 . 7 6 g 、 E S I 質量スペクトル : [$\text{M} + \text{H}$]⁺ = 2 3 7 、 H P L C 保持時間 : 0 . 4 0 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

【0167】

中間体 3 3

20

【化59】



4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン

30

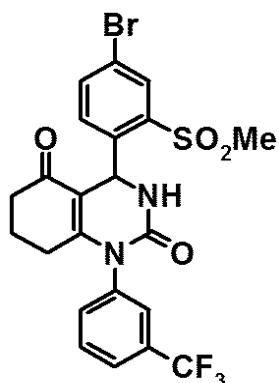
ジクロロメタン (2 . 5 m L) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (4 0 0 m g 、 1 . 6 2 m m o l) の溶液をジクロロメタン (2 . 5 m L) 中 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 3 2 、 3 8 5 m g 、 1 . 6 2 m m o l) の溶液に加える。混合物を 2 時間加熱還流し、室温に冷却する。水を加え、混合物をジクロロメタンで 2 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 0 : 2 0 ~ 酢酸エチル) により精製する。収量 : 3 5 0 m g 、 E S I 質量スペクトル : [(⁷⁹Br) - $\text{M} + \text{H}$]⁺ = 4 4 7 、 [(⁸¹Br) - $\text{M} + \text{H}$]⁺ = 4 4 9 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 1 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

40

【0168】

中間体 3 4

【化60】



10

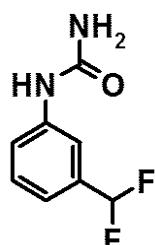
4 - (4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン

リン酸トリエチル (4 0 0 μ L 、 4 2 8 m g 、 2 . 3 5 m m o l) 及び五酸化リン (2 1 6 m g 、 1 . 5 2 m m o l) の混合物を 5 0 で一夜加熱し、 t e r t - ブチルメチルエーテル (1 0 m L) で希釈する。シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (3 2 0 m g 、 2 . 8 5 m m o l) 、 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ベンズアルデヒド (5 0 0 m g 、 1 . 9 0 m m o l) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (3 8 8 m g 、 1 . 9 0 m m o l) を加え、混合物を一夜加熱還流し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 H P L C (Agilent ZORBAX (商標) S B - C₁₈ 、水、 0 . 1 5 % ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 8 0 m g 、 E S I 質量スペクトル : [(⁷⁹ Br) - M + H] ⁺ = 5 4 3 、 [(⁸¹ Br) - M + H] ⁺ = 5 4 5 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 6 分 (Z 0 1 7 _ S 0 4)

【0169】

中間体 35

【化61】



30

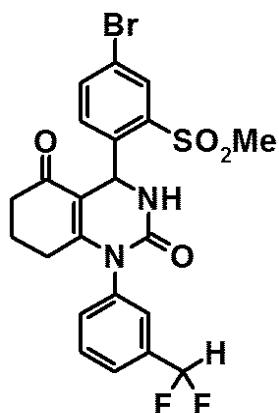
1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) 尿素

水 (1 0 m L) を氷酢酸 (6 m L) 中 3 - (ジフルオロメチル) アニリン (2 . 0 0 g 、 1 3 . 9 7 m m o l) の混合物に 1 滴ずつ加える。水 (1 0 m L) 中シアン酸ナトリウム (1 . 0 0 g 、 1 5 . 3 8 m m o l) の溶液を 1 滴ずつ加え、混合物を室温で 4 時間攪拌する。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量 : 1 . 8 0 g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] ⁺ = 1 8 7 、 H P L C 保持時間 : 0 . 7 0 分 (Z 0 1 2 _ S 0 4)

【0170】

中間体 36

【化62】



10

4 - (4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン

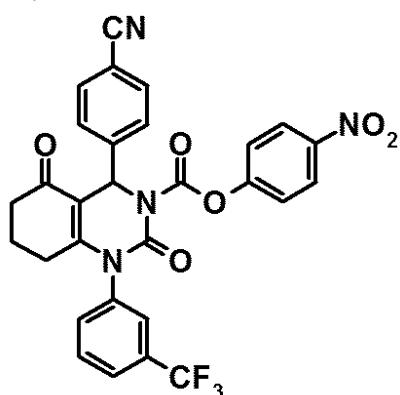
表題化合物は、 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 35 、 707 mg 、 3.80 mmol) を出発物質として 4 - (4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 34) と同様に調製する。収量 : 319 mg 、 ESI 質量スペクトル : [(⁷⁹ Br) - M + H] ⁺ = 525 、 [(⁸¹ Br) - M + H] ⁺ = 527 、 HPLC 保持時間 : 1.01 分 (Z017_S04)

20

【0171】

中間体 37

【化63】



30

4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

N , N - デイソプロピルエチルアミン (1.65 mL 、 9.72 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (59 mg 、 0.49 mmol) をジクロロメタン (6 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 、 1.00 g 、 2.43 mmol) の溶液に加え、混合物を氷浴中で冷却する。ジクロロメタン (2 mL) 中クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (540 mg 、 2.67 mmol) の溶液を加え、混合物を室温に加温する。3時間後にクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (980 mg 、 4.86 mmol) 及び N , N - デイソプロピルエチルアミン (830 μL 、 4.86 mmol) の他の一部を加え、混合物を一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィーにより2回精製する (第1の精製 : シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 100 : 0 ~ 70 : 30 、 第2の精製 : シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 100 : 0 ~ 70 : 30)

40

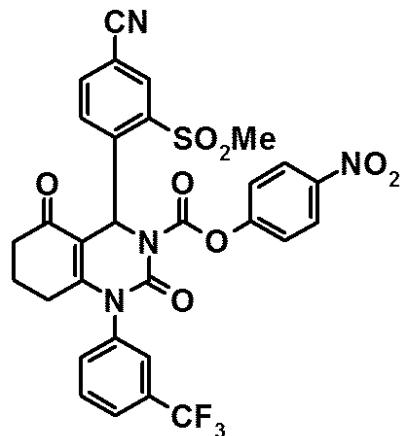
50

勾配 100 : 0 ~ 50 : 50)。収量: 374 mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 577、HPLC保持時間: 0.92分(Z018_S04)

【0172】

中間体38

【化64】



10

4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

20

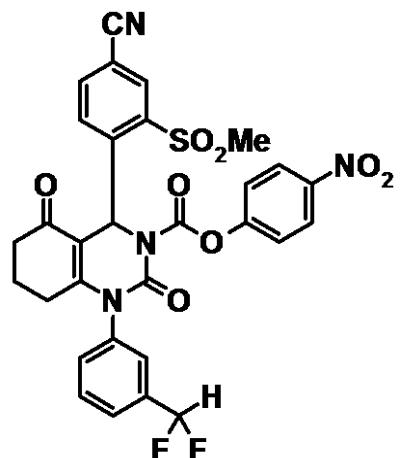
マイクロ波容器にトルエン (3 mL) 中 4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 18 、 50 mg 、 0.10 mmol) 、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (31 mg 、 0.15 mmol) 及びスパチュラ一杯の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合物を入れる。トリエチルアミン (0.1 mL) を加え、混合物をマイクロ波で 150 で 10 分間加熱する。クロロギ酸 4 - ニトロフェニルの他の一部 (31 mg 、 0.15 mmol) を加え、混合物を再び 150 で 20 分間加熱する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物を逆相 HPLC (Agilent ZORBAX (商標) SB-C₁₈ 、水、 0.15% ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 32 mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 655、HPLC 保持時間: 1.10分(Z018_S04)

30

【0173】

中間体39

【化65】



40

4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (デフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

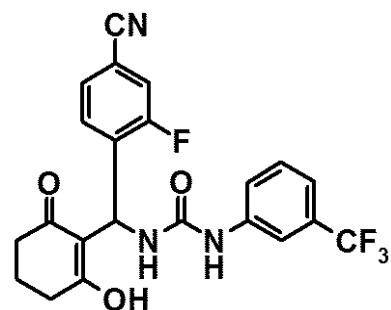
50

表題化合物は、4-(1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例19、100mg、0.212mmol)を出発物質として用いて4-ニトロフェニル4-(4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキシレート(中間体38)と同様に調製し、生成物を分取HPLCにより精製する(第1の精製: Waters Sun Fire(商標)-C₁₈、水、0.1%ギ酸中アセトニトリルの勾配、第2の精製: Agilent ZORBAX(商標)SB-C₁₈、水、0.15%ギ酸中アセトニトリルの勾配)。収量: 16mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=637、HPLC保持時間: 1.06分(Z017_S04) 10

【0174】

中間体40

【化66】



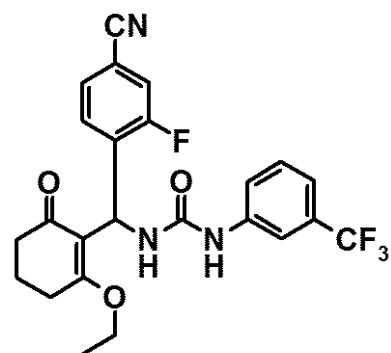
1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(2-ヒドロキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

塩化トリメチルシリル(ジクロロメタン中1M、4.90mL、4.90mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)及びアセトニトリル(2.0mL)の混合物中シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.50g、4.46mmol)、3-フルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル(0.67g、4.46mmol)及び1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(0.91g、4.46mmol)の溶液に加える。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで氷水に注加する。混合物を室温で一夜攪拌し、沈殿物をろ過し、乾燥する。収量: 1.8g、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=448、HPLC保持時間: 1.02分(Z018_S04) 30

【0175】

中間体41

【化67】



1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(2-エトキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

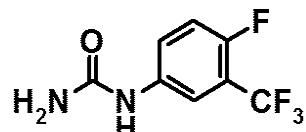
トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート(1.60g、8.42mmol)をジクロロメタン(15mL)中1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(2-ヒド 50

ロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 40 、 1.80 g 、 4.02 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1.60 mL 、 9.2 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。水を加え、相を分離する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量 : 1.82 g 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 476 、 HPLC 保持時間 : 1.11 分 (Z018_S04)

【 0176 】

中間体 42

【 化 68 】



10

1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

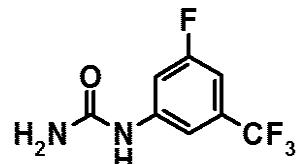
水 (2.5 mL) を氷酢酸 (1.5 mL) 中 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (500 mg 、 2.79 mmol) の混合物に徐々に加える。水 (2.5 mL) 中シアン酸ナトリウム (200 mg 、 3.07 mmol) の溶液を徐々に加え、混合物を室温で 4 時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮する。収量 : 588 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 223 、 HPLC 保持時間 : 0.87 分 (Z018_S04)

20

【 0177 】

中間体 43

【 化 69 】



1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

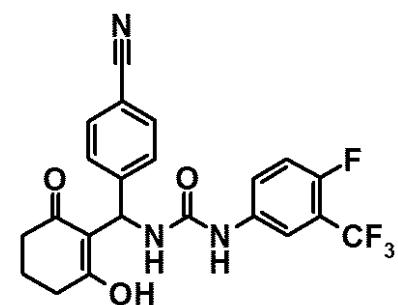
表題化合物は、 5 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (1.00 g 、 5.58 mmol) を出発物質として用いて 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 42) と同様に調製する。収量 : 630 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 223 、 HPLC 保持時間 : 0.91 分 (Z018_S04)

30

【 0178 】

中間体 44

【 化 70 】



40

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

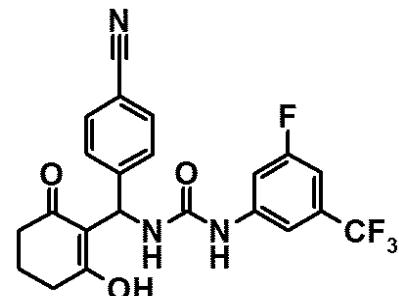
リン酸トリエチル (620 μL 、 3.66 mmol) 及び五酸化リン (346 mg 、 2.44 mmol) の混合物を 50 ℃ で一夜加熱し、 tert - プチルメチルエーテル (7 mL) で希釈する。シクロヘキサン - 1,3 - ジオン (513 mg 、 4.57 mmol) 、 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (677 mg 、 3.50

0.5 mmol) 及び 4 - ホルミルベンゾニトリル (400 mg、3.05 mmol) を加え、混合物を 55 °C で 3 時間加熱する。すべての揮発性物質を減圧下で除去する。残留物をメタノールに溶解し、混合物を逆相 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：551 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 448、HPLC 保持時間：1.04 分 (Z018_S04)

【0179】

中間体 45

【化71】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

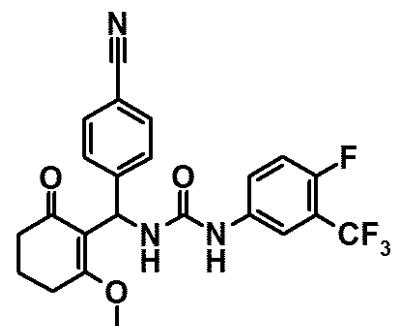
表題化合物は、1 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 43、630 mg、1.99 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 44) と同様に調製する。収量：378 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 448、HPLC 保持時間：1.07 分 (Z018_S04)

20

【0180】

中間体 46

【化72】



30

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

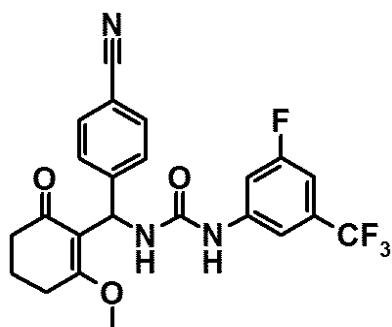
N, N - デイソプロピルエチルアミン (450 μL、2.59 mmol) 及びトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (331 mg、2.24 mmol) をジクロロメタン (4.0 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 44、500 mg、1.12 mmol) の混合物に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。ジクロロメタン (20 mL) を加え、相を分離する。有機層を水で 3 回洗浄し、減圧下で濃縮する。収量：567 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 462、HPLC 保持時間：1.09 分 (Z018_S04)

40

【0181】

中間体 47

【化73】



10

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

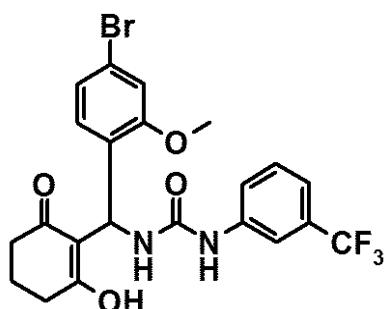
表題化合物は、 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 45 、 378 mg 、 0.85 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 46) と同様に調製する。収量： 367 mg 、 E S I 質量スペクトル： [M + H] ⁺ = 462 、 H P L C 保持時間： 1.11 分 (Z018_S04)

【0182】

20

中間体 48

【化74】



30

1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

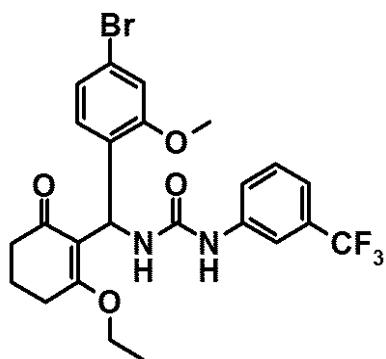
N , N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 及びアセトニトリル (3.0 mL) 中シクロヘキサン - 1,3 - ジオン (700 mg 、 6.24 mmol) 、 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (1.35 g 、 6.28 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1.27 g 、 6.24 mmol) の混合物を室温で 20 分間攪拌する。塩化トリメチルシリル (ジクロロメタン中 1M 、 9.0 mL 、 9.0 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌し、氷水に注加する。混合物を 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 H P L C (Waters Xbridge (商標) - C₁₈ 、水、 0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 900 mg 、 E S I 質量スペクトル： [(⁷⁹Br) - M + H] ⁺ = 513 、 [(⁸¹Br) - M + H] ⁺ = 515 、 H P L C 保持時間： 0.68 分 (Z011_S03)

40

【0183】

中間体 49

【化75】



10

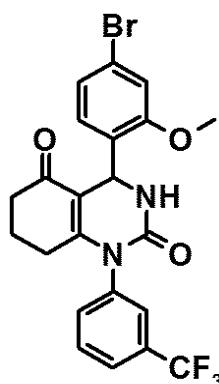
1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素

表題化合物は、1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 48、900 mg、1.75 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 41) と同様に調製する。収量：910 mg、E S I 質量スペクトル：[(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 541、[(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 543、H P L C 保持時間：0.92 分 (Z01 1_S03)

【0184】

中間体 50

【化76】



30

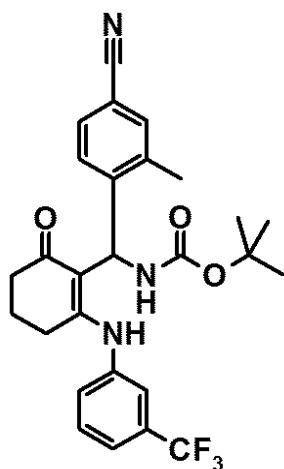
4 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン

ナトリウム t e r t - プトキシド (175 mg、1.82 mmol) をアセトニトリル (4 mL) 中 1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 49、760 mg、1.40 mmol) の溶液に加え、混合物を超音波浴中で 20 分間振とうする。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相H P L C (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH_3 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：41 mg、E S I 質量スペクトル：[(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 495、[(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 497、H P L C 保持時間：0.96 分 (Z011_S03)

【0185】

中間体 51

【化77】



10

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチルカルバメート

ステップ 1 :

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバメート

ギ酸 (3 . 3 mL 、 88 mmol) をテトラヒドロフラン (7 mL) 及び水 (18 mL) の混合物中カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 61 g 、 13 . 8 mmol) 、 4 - ホルミル - 3 - メチルベンゾニトリル (2 . 00 g 、 13 . 8 mmol) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (2 . 26 g 、 13 . 8 mmol) の混合物に加え、混合物を室温で 4 日間攪拌する。テトラヒドロフランを減圧下で除去する。沈殿物をろ過し、乾燥する。

収量 : 3 . 77 g

【0186】

ステップ 2 :

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチルカルバメート

水素化ナトリウム (鉛油中 60 % 、 150 mg 、 3 . 75 mmol) を tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバメート (ステップ 1 、 1 . 88 g 、 3 . 41 mmol) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に少しづつ加え、混合物を室温で 30 分間攪拌する。 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (869 mg 、 3 . 41 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。相を分離し、有機層を減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge C₁₈ 、水、 0 . 1 % TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 1 . 57 g 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 500 、 HPLC 保持時間 : 0 . 79 分 (X012_S01)

【0187】

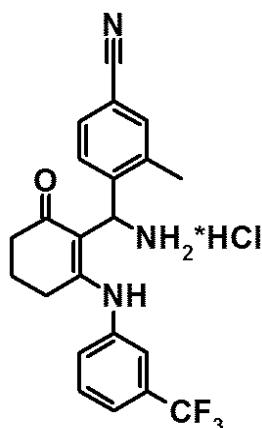
中間体 5 2

20

30

40

【化78】



10

4 - (アミノ(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - メチルベンゾニトリル塩酸塩

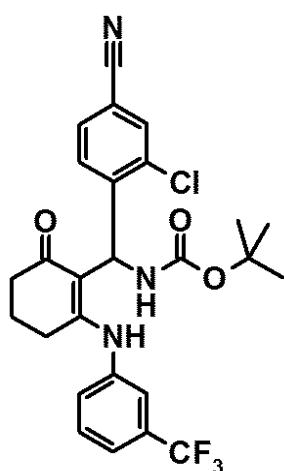
塩化水素(1, 4 - デオキサン中4M、5.50mL、22.0mmol)を1, 4 - デオキサン(10mL)中tert - ブチル(4 - シアノ - 2 - メチルフェニル)(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート(中間体51、1.57g、3.14mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をtert - ブチルメチルエーテルで処理する。沈殿物をろ過し、乾燥する。収量：1.18g、ESI質量スペクトル： $[M + H]^+ = 400$ 、HPLC保持時間：0.56分(X012S01)

20

【0188】

中間体53

【化79】



30

tert - ブチル(2 - クロロ - 4 - シアノフェニル)(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート

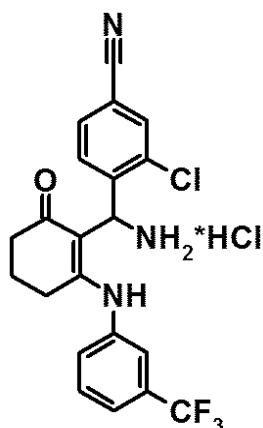
40

表題化合物は、3 - クロロ - 4 - ホルミルベンゾニトリル(500mg、6.04mmol)を出発物質として用いてtert - ブチル(4 - シアノ - 2 - メチルフェニル)(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート(中間体51)と同様に調製する。収量：1.05g、ESI質量スペクトル： $[M + H]^+ = 520$ 、HPLC保持時間：0.81分(X012S01)

【0189】

中間体54

【化 8 0】



10

4 - (アミノ(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - クロロベンゾニトリル塩酸塩

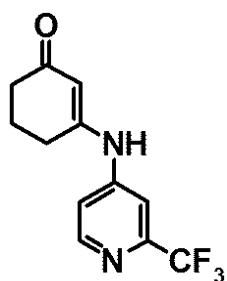
塩化水素(1, 4 - ジオキサン中4 M、4.0 mL、16.2 mmol)を1, 4 - ジオキサン(5 mL)中tert - ブチル(2 - クロロ - 4 - シアノフェニル)(6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート(中間体53、1.05 g、2.02 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をtert - ブチルメチルエーテルで処理する。沈殿物をろ過し、乾燥する。収量：690 mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 420、HPLC保持時間：0.57分(X012_S01)

20

【0190】

中間体55

【化 8 1】



30

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

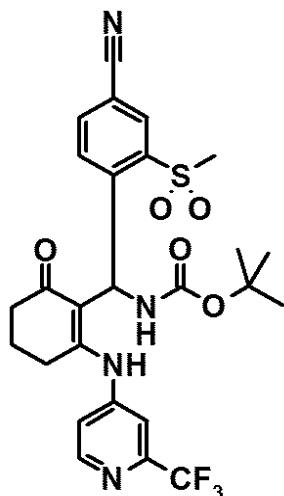
シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン(2.00 g、17.8 mmol)、4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルピリジン(2.89 g、17.8 mmol)及び冰酢酸(10 mL)の混合物を130 °Cで4時間加熱する。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で3回抽出する。相を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン / メタノール勾配95 : 5)により精製する。収量：940 mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 257、HPLC保持時間：0.80分(V011_S01)

40

【0191】

中間体56

【化 8 2】



10

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) (6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イルアミノ) シキロヘキサ - 1 - エニル) メチルカルバメート

ステップ 1 :

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバメート

20

ギ酸 (4 . 1 mL、 109 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (48 mL) の混合物中カルバミン酸 tert - ブチル (2 . 00 g、 17 . 1 mmol) 、 4 - ホルミル - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (3 . 57 g、 17 . 1 mmol) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (2 . 80 g、 17 . 1 mmol) の混合物に加え、混合物を室温で 5 日間攪拌する。水 (60 mL) を加え、沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥する。収量 : 5 . 00 g

【0192】

ステップ 2 :

tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) (6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イルアミノ) シキロヘキサ - 1 - エニル) メチルカルバメート

30

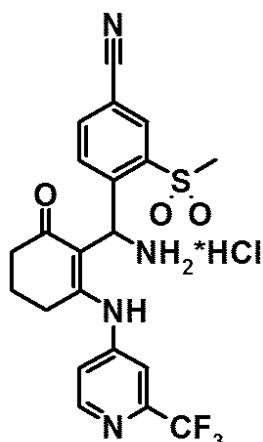
水素化ナトリウム (鉛油中 60 %、 153 mg、 3 . 84 mmol) を tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバメート (ステップ 1、 1 . 60 g、 純度 90 % に基づく 3 . 20 mmol) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物に少しづつ加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イルアミノ) シキロヘキサ - 2 - エノン (中間体 55、 940 mg、 3 . 70 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌する。水を加え、相を分離する。有機層を水で洗浄し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッショクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール勾配 95 : 1 ~ 97 : 3) により精製する。収量 : 2 . 10 g、 E S I 質量スペクトル : [M + H] + = 565、 H P L C 保持時間 : 0 . 67 分 (X012_S02)

40

【0193】

中間体 57

【化83】



10

4 - (アミノ(6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - (メチルスルホニル)ベンゾニトリル塩酸塩

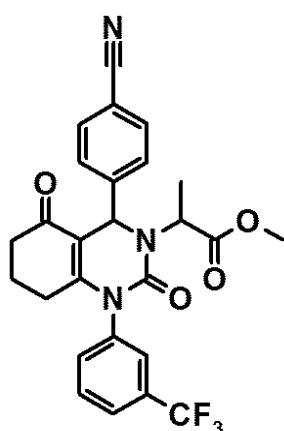
塩化水素(1, 4 - ジオキサン中4M、4.7mL、18.6mmol)をアセトニトリル(15mL)中tert-ブチル(4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル)フェニル)(6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート(中間体56、2.10g、3.72mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をアセトニトリルから再結晶する。収量：970mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 465、HPLC保持時間：0.45分(X012_S01)

20

【0194】

中間体58

【化84】



30

メチル2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - イル)プロパノエート

40

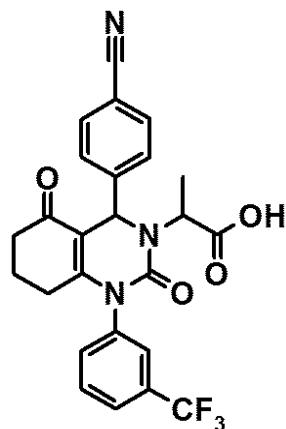
炭酸セシウム(713mg、2.19mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル)ベンゾニトリル(例1、300mg、0.73mmol)及び2 - プロモプロパン酸メチル(244mg、1.46mmol)の溶液に加え、混合物を50℃で6時間、室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機層を水及びブライントで抽出し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量：353mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 498、HPLC保持時間：0.97分(Z018_S04)

【0195】

50

中間体 5 9

【化 8 5】



10

2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) プロパン酸

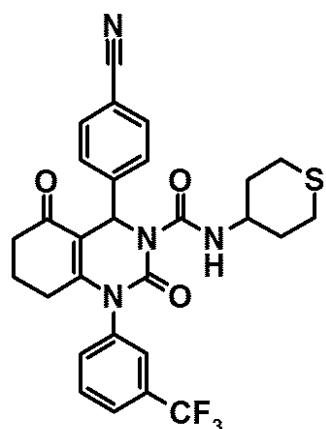
水性水酸化リチウム (2 M 、 1 . 0 6 mL 、 2 . 1 2 mmol) をメチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) プロパンオート (中間体 5 8 、 3 5 0 mg 、 0 . 7 0 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水及びジクロロメタンを加え、相を分離する。有機層を捨て、水層を水性塩化水素 (1 M) で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量 : 2 7 4 mg 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] $^+$ = 4 8 4 、 H P L C 保持時間 : 0 . 9 0 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

20

【 0 1 9 6 】

中間体 6 0

【化 8 6】



30

4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - アミン (7 6 mg 、 0 . 6 5 mmol) をアセトニトリル (6 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 3 7 、 2 2 0 mg 、 0 . 3 2 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、残留物を逆相 H P L C (W a t e r s SunFire (商標) - C ₁₈ 、 水、 0 . 1 % T F A 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 1 6 8 mg 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] $^+$ = 5 5 5 、

40

50

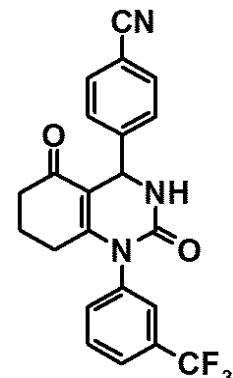
H P L C 保持時間 : 1 . 1 9 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

【 0 1 9 7 】

例の合成

(例 1)

【 化 8 7 】



10

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オ ク タ ヒ ド ロ キ ナ ゾ リ ン - 4 - イ ル) ベンゾニトリル

方法 A :

アルゴン霧囲気中で、N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中 4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 3 、 5 . 1 0 g 、 1 0 . 9 6 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (1 . 5 0 g 、 1 2 . 8 m m o l) 及びテトラキス (ト リ フ ェ ニ ル ホスフィン) パラジウム (0) (6 0 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の混合物を 9 0 ° で 2 時間加熱する。水を加え、混合物をろ過する。沈殿物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール勾配 1 0 0 : 0 ~ 9 8 : 2) により精製する。収量 : 2 . 4 0 g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] + = 4 1 2 、 H P L C 保持時間 : 1 . 2 9 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

20

【 0 1 9 8 】

方法 B :

ジクロロメタン (1 5 m L) 中 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゾニトリル (中間体 2 、 2 . 2 0 g 、 1 1 . 4 m m o l) の溶液を 3 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル ア ミ ノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (2 . 2 4 g 、 8 . 7 8 m m o l) の溶液に加え、混合物を 4 時間加熱還流する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / �酢酸エチル勾配 8 0 : 2 0 ~ 4 0 : 6 0) により精製する。収量 : 5 5 0 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] + = 4 1 2 、 H P L C 保持時間 : 1 . 2 9 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

30

【 0 1 9 9 】

方法 C :

ナトリウム t e r t - プトキシド (2 . 5 5 g 、 2 6 . 5 m m o l) を 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) 尿素 (中間体 5 、 1 0 . 1 g 、 2 2 . 1 m m o l) 及びアセトニトリル (1 0 0 m L) の混合物に加える。2 0 分後に混合物をろ過し、沈殿物をアセトニトリル及びメチル t e r t - プチルエーテルで洗浄する。沈殿物を水 (3 0 0 m L) と混合し、懸濁液を 1 時間攪拌する。沈殿物を再びろ過し、減圧下で乾燥する。収量 : 5 . 2 4 g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] + = 4 1 2 、 H P L C 保持時間 : 0 . 8 8 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

40

【 0 2 0 0 】

例 1 A 及び 1 B : 1 の鏡像異性体

ラセミ 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 1 ,

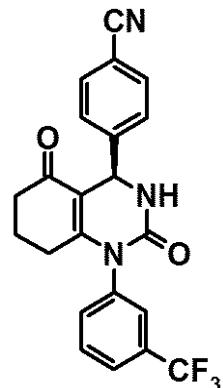
50

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例1、260mg、462mmol)の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー(Daicel Chiralpak ADH、2×10mm×250mm、5μm、超臨界CO₂中15%MeOH+0.2%ジエチルアミン、40、背圧120バル)により分離する。

【0201】

(例1A)

【化88】



10

(R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)heptan-4-yl)benzonitrile

20

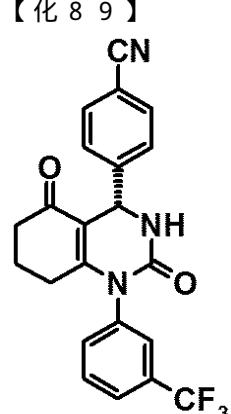
収量: 75mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=412、HPLC保持時間:

3.45分(後期溶出鏡像異性体)(I_ADH_20_MeOH DEA)

【0202】

(例1B)

【化89】



30

(S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)heptan-4-yl)benzonitrile

収量: 75mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=412、HPLC保持時間:

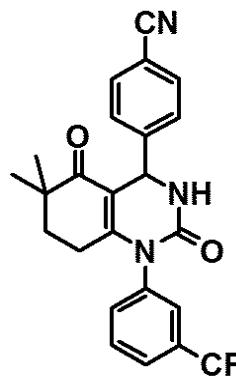
40

3.02分(早期溶出鏡像異性体)(I_ADH_20_MeOH DEA)

【0203】

(例2)

【化 9 0】



10

4 - (6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

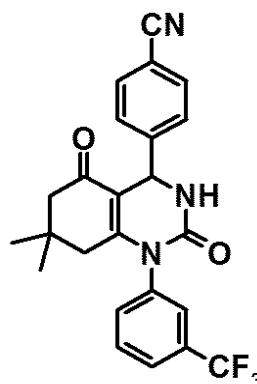
アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中4-(4-プロモフェニル)-6,6-ジメチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5(1H,6H)-ジオン(中間体7、372 mg、0.754 mmol)、シアノ化亜鉛(110 mg、0.937 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50 mg、43 μ mol)の混合物を110 °Cで一夜加熱する。水を加え、混合物をろ過する。沈殿物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配80:20~60:40)により精製する。収量: 220 mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 440、HPLC保持時間: 1.26分(Z005_001)

20

【 0 2 0 4 】

(例3)

【化 9 1】



30

4 - (7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

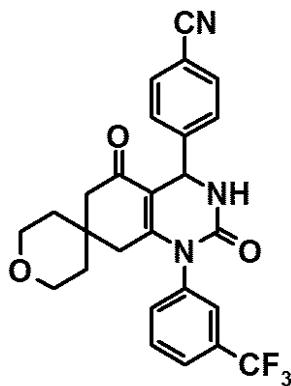
10

表題化合物は、4-(4-ブロモフェニル)-7,7-ジメチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5-(1H,6H)-ジオン(中間体9、389mg、0.789mmol)を出発物質として用いて4-(6,6-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例2)と同様に調製する。収量:125mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=440、HPLC保持時間:1.22分(Z005 001)

(0 2 0 5)

(例4)

【化92】



10

4-(2',5'-ジオキソ-1'--(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,2',3,3',4',5,5',6,6',8'-デカヒドロ-1'H-スピロ[ピラン-4,7'-キナゾリン]-4'-イル)ベンゾニトリル

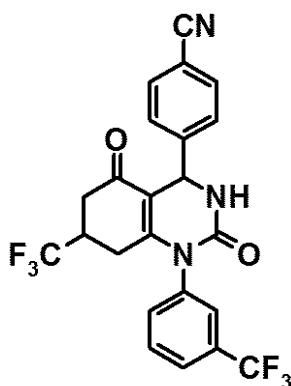
カリウムtert-ブトキシド(49mg、0.44mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中1-((4-シアノフェニル)(8-メトキシ-10-オキソ-3-オキサスピロ[5.5]ウンデカ-8-エン-9-イル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体11、224mg、0.44mmol)の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、次いで逆相HPLC(Waters Xbridge (商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 21mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 482、HPLC保持時間: 1.04分(V011_S01)

20

【0206】

(例5)

【化93】



30

4-(2,5-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

40

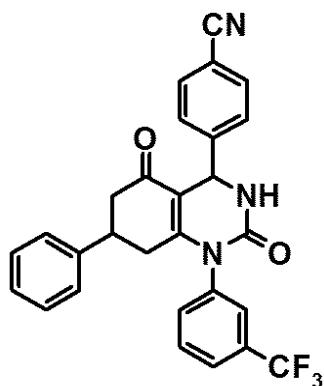
ナトリウムtert-ブトキシド(364mg、3.79mmol)をアセトニトリル(19mL)中1-((4-シアノフェニル)(2-エトキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体13、1.66g、3.16mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge (商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 90mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 480、HPLC保持時間: 1.17分(V011_S01)

【0207】

(例6)

50

【化94】



10

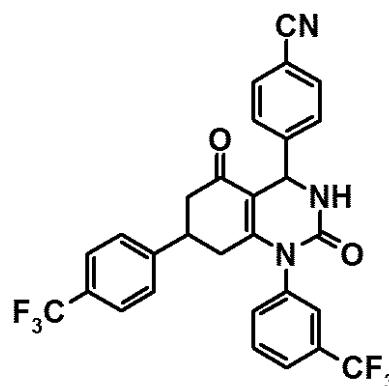
4 - (2 , 5 - ジオキソ - 7 - フェニル - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

表題化合物は、4 - (4 - ブロモフェニル) - 7 - フェニル - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 15 、 287 mg 、 0.53 mmol) を出発物質として用いて 4 - (6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 2) と同様に調製する。収量 : 82 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H] ⁺ = 488 、 HPLC 保持時間 : 1.13 分、 1.50 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (Z003_001)

【0208】

(例 7)

【化95】



30

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 7 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

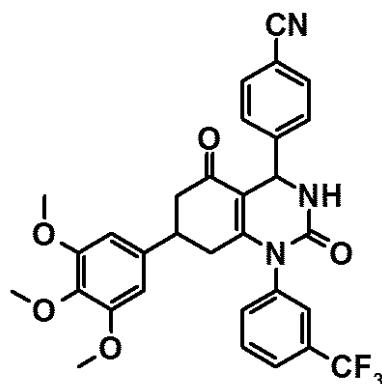
ナトリウム *tert* - ブトキシド (211 mg 、 2.19 mmol) をアセトニトリル (12 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 17 、 825 mg 、 1.37 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配 100 : 0 ~ 0 : 1000) により精製する。収量 : 135 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H] ⁺ = 556 、 HPLC 保持時間 : 1.27 分、 1.29 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (V011_S01)

50

【0209】

(例8)

【化96】



10

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 7 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

ナトリウム *tert* - ブトキシド (126 mg, 1.32 mmol) をアセトニトリル (8 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 19, 684 mg, 1.10 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC (Waters X bridge (商標) - C_{18} 、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 190 mg、ESI 質量スペクトル： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 578$ 、HPLC 保持時間： 1.13 分、1.14 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (V011_S01)

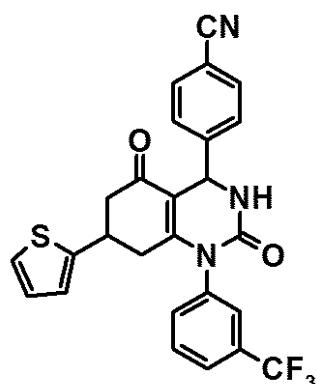
20

【0210】

(例9)

【化97】

30



40

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 7 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

ナトリウム *tert* - ブトキシド (108 mg, 1.13 mmol) をアセトニトリル (6 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 21, 507 mg, 0.94 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC により 2 回精製する (第 1 の

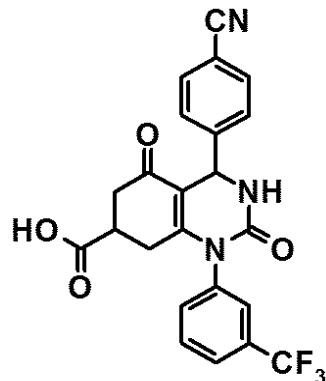
50

精製: Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配、第2の精製: Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配)。収量: 31 mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 494、HPLC 保持時間: 1.18分、1.20分 (ジアステレオマーの1:1混合物) (V011_S01)

【0211】

(例10)

【化98】



10

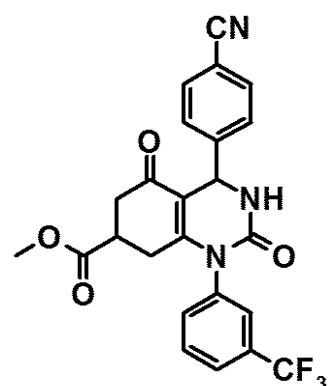
4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン酸アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中4-(4-ブロモフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン酸(中間体23、760 mg、1.49 mmol)、シアノ化亜鉛(300 mg、2.56 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(170 mg、0.15 mmol)の混合物を110℃で一夜加熱する。水を加え、混合物をろ過する。沈殿物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール勾配100:0~99:1)により精製する。収量: 210 mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 456、HPLC 保持時間: 0.61分、0.64分 (ジアステレオマーの1:1混合物) (V011_S01)

20

【0212】

(例11)

【化99】



30

メチル4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン

40

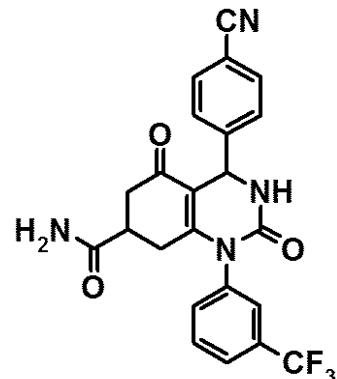
50

酸(例10、70mg、0.154mmol)及び塩化水素(メタノール中1.3M、1.0mL、1.3mmol)の混合物を50で72時間攪拌する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量:11mg、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=470、HPLC保持時間:1.19分、1.21分(ジアステレオマーの1:1混合物)(V001_006)

【0213】

(例12)

【化100】



10

4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボレート(50mg、0.16mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(60μL、0.34mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)中4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン酸(例10、70mg、0.154mmol)の溶液に加える。10分後に水性アンモニア(35%、0.5mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌する。水を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機層を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中メタノールの勾配)により精製する。収量:15mg、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=455、HPLC保持時間:1.02分(V001_006)

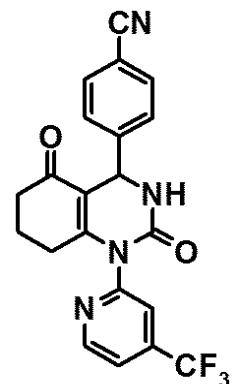
20

30

【0214】

(例13)

【化101】



40

4-(2,5-ジオキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

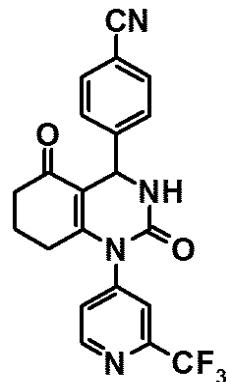
50

カリウムtert-ブトキシド(47mg、0.421mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中1-((4-シアノフェニル)(2-メトキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)尿素(中間体25、200mg、0.405mmol)の溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 9mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=413、HPLC保持時間: 1.02分(V012_S01)

【0215】

(例14)

【化102】



10

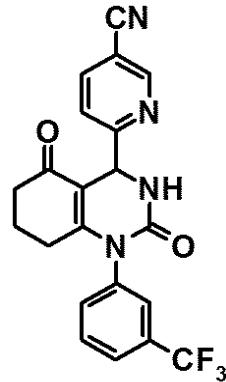
4-(2,5-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル
カリウムtert-ブトキシド(15.8mg、0.140mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中1-((4-シアノフェニル)(2-メトキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)尿素(中間体27、60mg、0.135mmol)の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、次いで逆相HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 9mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺=413、HPLC保持時間: 1.01分(V012_S01)

30

【0216】

(例15)

【化103】



40

6-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ニコチノニトリル
カリウムtert-ブトキシド(53mg、0.475mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中1-((5-シアノピリジン-2-イル)(2-メトキシ-6-

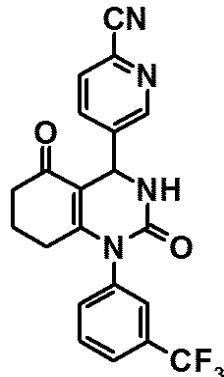
50

- オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 29 、 203mg 、 0.458mmol) の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、カリウム *tert* - ブトキシドの他の一部 (26mg 、 0.23mmol) を加える。 30 分後に、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈ 、水、 0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 5mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 413 、 HPLC 保持時間 : 1.02 分 (V011—S01)

〔 0 2 1 7 〕

(例16)

【化 1 0 4 】



5 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ピコリノニトリル

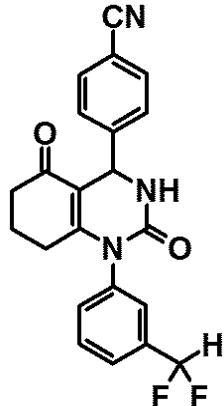
カリウムtert-ブトキシド(63mg、0.56mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中1-(6-シアノピリジン-3-イル)(2-メトキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体31、240mg、0.54mmol)の溶液に加える。混合物を室温で30分間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。

収量: 3.0 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 413$ 、HPLC保持時間: 1.02分 (V0111_S01)

【 0 2 1 8 】

(例 17)

【化105】



4 - (1 - (3 - ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

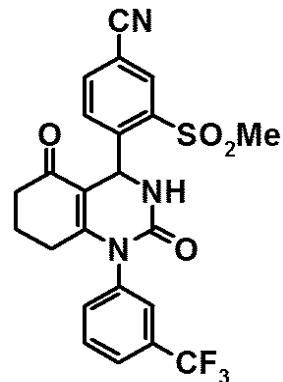
アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中4-(4-プロモフェニル)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5(1H,6H)-ジオン(中間体33、75 mg、0.168 mmol)

1)、シアノ化亜鉛 (34 mg、0.290 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (20 mg、17 μ mol) の混合物を110 °で2時間加熱し、室温に冷却する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配100:0~0:100)により精製する。収量: 30 mg、ESI質量スペクトル $[\text{M} + \text{H}]^+ = 394$ 、HPLC保持時間: 0.53分 (X012_S01)

【0219】

(例18)

【化106】



10

4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中4-(4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5 (1 H, 6 H)-ジオン(中間体34)、シアノ化亜鉛 (22 mg、0.191 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (17 mg、15 μ mol) の混合物を110 °で一夜加熱する。水を加え、混合物をろ過する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配80:20~50:50)により精製する。収量: 47 mg、ESI質量スペクトル $[\text{M} + \text{H}]^+ = 490$ 、HPLC保持時間: 0.98分 (Z012_S04)

【0220】

例18A及び18B: 例18の鏡像異性体

ラセミ4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18、40 mg、82 μ mol)の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー(Daicel Chiralpak IB、10 mm × 250 mm、5 μ m、超臨界CO₂中20%MeOH + 0.2%ジエチルアミン、40 °、背圧120バール)により分離する。

【0221】

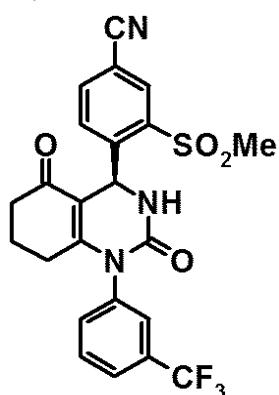
(例18A)

30

40

40

【化107】



10

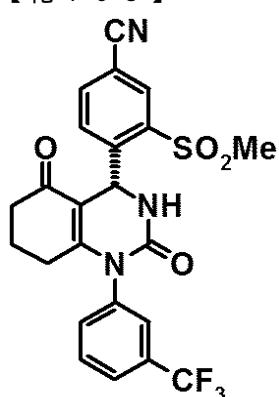
(S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-oxo-4-phenylbutyl)-2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1H-quinolin-3-yl 2-methoxyethyl sulfone
ホニル)ベンゾニトリル

収量：14mg、ESI質量スペクトル：[M+H]⁺=490、保持時間：1.99分（早期溶出鏡像異性体）(IIB-20-MeOH-DEA)

【0222】

(例18B)

【化108】



20

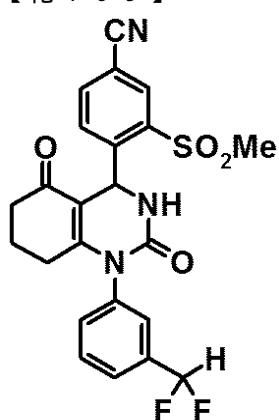
(R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4-oxo-4-phenylbutyl)-2,3,4,5,6,7,8-octahidro-1H-quinolin-3-yl 2-methoxyethyl sulfone
ホニル)ベンゾニトリル

収量：9mg、ESI質量スペクトル：[M+H]⁺=490、保持時間：2.66分
(後期溶出鏡像異性体)(IIB-20-MeOH-DEA)

【0223】

(例19)

【化109】



40

50

4 - (1 - (3 - ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 ,
5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベン
ゾニトリル

表題化合物は、4-(4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3,4,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,5(1H,6H)-ジオン(中間体36)を出発物質として用いて4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18)と同様に調製する。収量: 185mg、ESI質量スペクトル $[M + H]^+ = 472$ 、HPLC保持時間: 0.93分(Z012-S04)

10

【 0 2 2 4 】

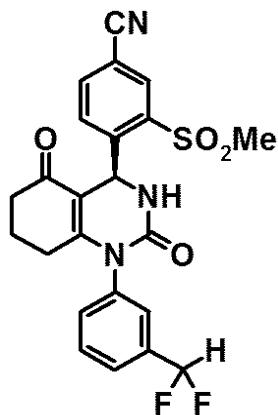
例 19 A 及び 19 B : 例 19 の鏡像異性体

ラセミ4-(1-(3-ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例19、130mg、0.276mmol)の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー(Daicel Chiralpak IB、10mm×250mm、5μm、超臨界CO₂中15%MeOH+0.2%ジエチルアミン、40℃、背圧120バール)により分離する。

【 0 2 2 5 】

(例 19A)

〔化 1 1 0 〕



20

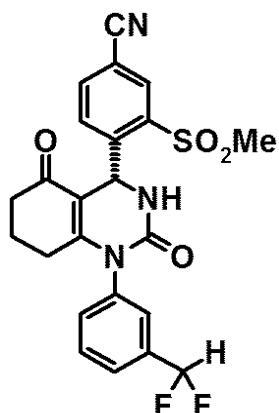
(S)-4-(1-(3-ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

収量: 4.7 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 472$ 、保持時間: 4.93 分 (早期溶出鏡像異性体) (I—I B—20—I P R O P—D E A)

【 0 2 2 6 】

(例 19B)

【化111】



10

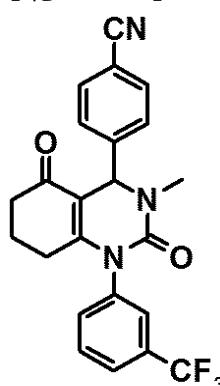
(R)-4-(1-(3-(3-ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

収量: 50 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 472$ 、保持時間: 5.55分(後期溶出鏡像異性体) (IIB_20_IPROP_DEA)

【0227】

(例20)

【化112】



20

4-(1-(3-(3-トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

リチウムジイソプロピルアミド(テトラヒドロフラン中2.0 M、265 μ L、0.53 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例1、200 mg、0.486 mmol)の溶液に0で加える。ヨウ化メチル(40 μ L、0.64 mmol)を加え、混合物を1時間攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物を逆相HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 50 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 426$ 、HPLC保持時間: 1.29分(V001_006)

40

【0228】

例20A及び20B: 例20の鏡像異性体

ラセミ4-(1-(3-(3-トリフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例20、70 mg、165 μ mol)の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー(Daicel Chiralpak IC、10 mm x 250 mm、5 μ m、超臨界CO₂中20%MeOH + 0.2%ジエチルアミン、40、背圧12

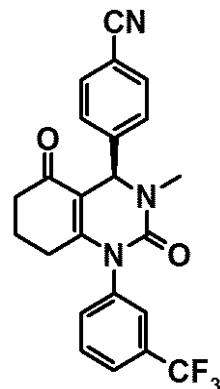
50

0 バール) により分離する。

【0229】

(例20A)

【化113】



10

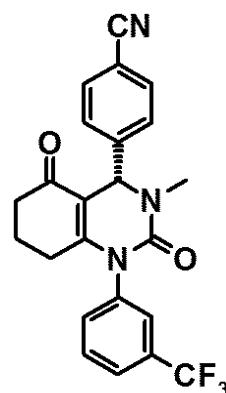
(R)-4-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2,5-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,4-dihydroquinolin-4-yl)benzonitrile

収量: 28 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 426$ 、保持時間: 3.76 分(早期溶出鏡像異性体) (IIC_20_MeOH_DEA)

【0230】

(例20B)

【化114】



30

(S)-4-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2,5-dioxo-2,3-dihydro-1H-1,4-dihydroquinolin-4-yl)benzonitrile

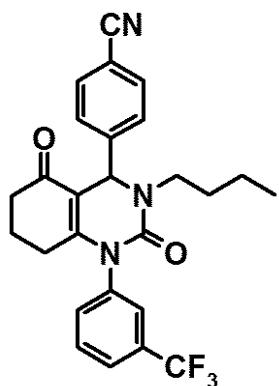
収量: 29 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 426$ 、保持時間: 4.93 分(後期溶出鏡像異性体) (IIC_20_MeOH_DEA)

【0231】

(例21)

40

【化115】



10

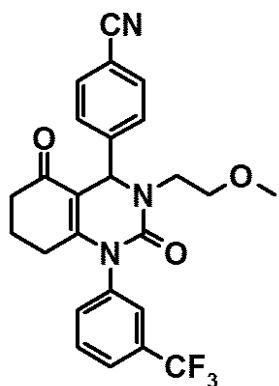
4 - (3 - ブチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル
 リチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2 . 0 M 、 135 μ L 、 0 . 2 7 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 、 100 mg 、 0 . 243 mmol) の溶液に 0 で加える。ヨウ化 n - ブチル (30 μ L 、 0 . 264 mmol) を加え、混合物を室温に加温し、2時間攪拌する。ヨウ化 n - ブチルの他の一部 (15 μ L 、 0 . 132 mmol) を加え、混合物を一夜攪拌し、逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈ 、水、 0 . 1 % TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。收量 : 28 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 468 、 HPLC 保持時間 : 1 . 47 分 (V001_006)

20

【0232】

(例 22)

【化116】



30

4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

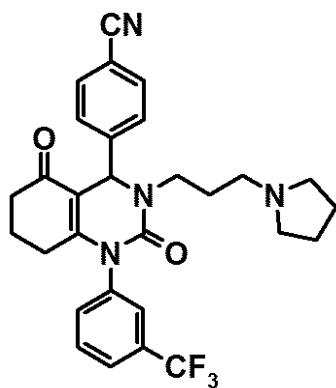
40

表題化合物は、 1 - ブロモ - 2 - メトキシメタンをアルキル化剤として用いて 4 - (3 - ブチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 21) と同様に調製する。收量 : 15 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 470 、 HPLC 保持時間 : 1 . 33 分 (V001_006)

【0233】

(例 23)

【化117】



10

4 - (1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 2 , 5 - ジ オ キ ソ - 3 - (3 - (ピ ロ リ ジ ネ - 1 - イ ル) プ ロ ピ ル - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オ ク タ ヒ ド ロ キ ナ ゾ リ ネ - 4 - イ ル) ベンゾニトリル

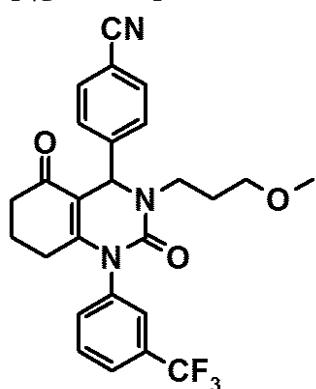
第1のフラスコ中で、リチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中2.0M、135μL、0.27mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（3mL）中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル（例1、100mg、0.243mmol）の溶液に0で加える（溶液A）。他のフラスコ中で、リチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中2.0M、135μL、0.27mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（2mL）中1-(3-プロモプロピル)ピロリジンヒドロプロミド（70mg、0.256mmol）の溶液に加える（溶液B）。次いでこの溶液を溶液Aに加え、得られた混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相HPLC（Waters Xbridge（商標）-C₁₈、水、0.1%TFA中メタノールの勾配）により精製する。収量：15mg、ESI質量スペクトル：[M+H]⁺ = 523、HPLC保持時間：1.15分（V001—006）

【化118】

(例24)

30

【化118】



40

4 - (1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 3 - (3 - メ ツ キ シ プ ロ ピ ル) - 2 , 5 - ジ オ キ ソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オ ク タ ヒ ド ロ キ ナ ゾ リ ネ - 4 - イ ル) ベンゾニトリル

アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド（2mL）中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-ベンゾニトリル（例1、50mg、0.091mmol）及び1-プロモ-3-メトキシプロパン（15mg、0.10mmol）の混合物をリチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中2.0M、55μL、0.

50

11 mmol)で処理する。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで逆相HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 4mg、ESI質量スペクトル [M + H]⁺ = 484、HPLC 保持時間: 0.86分 (X018-S01)

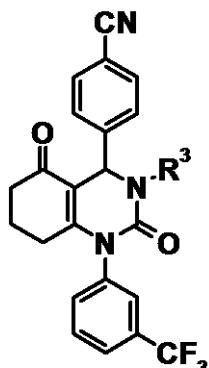
〔 0 2 3 5 〕

以下の表2の例は、1-ブロモ-3-メトキシプロパンの代わりに適切なハロゲン化アルキルをアルキル化剤として用いて4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-メトキシプロピル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例24)と同様に調製する。

〔 0 2 3 6 〕

【表3】

表2

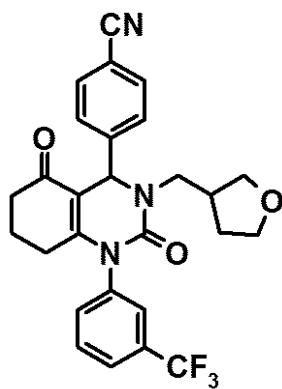


例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
24.1		506	1.73	W018_S01
24.2		506	0.81	X018_S01
24.3		506	0.82	X018_S01

〔 0 2 3 7 〕

(例25)

【化 1 1 9】



4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((テト

ラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

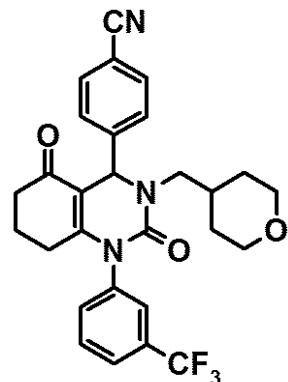
炭酸カリウム (67 mg、0.486 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル) ベンゾニトリル (例1、100 mg、0.243 mmol) の溶液に加える。3-(ブロモメチル) テトラヒドロフラン (60 mg、0.365 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌し、逆相HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 12 mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 496、HPLC保持時間: 0.91分 (Z011_S03)

10

【0238】

(例26)

【化120】



20

4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

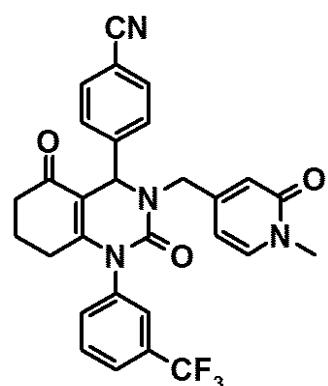
表題化合物は、4-(ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピランをアルキル化剤として用い、反応混合物を室温で2日間攪拌して4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例25) と同様に調製する。収量: 24 mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 510、HPLC保持時間: 0.92分 (Z011_S03)

30

【0239】

(例27)

【化121】



40

4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

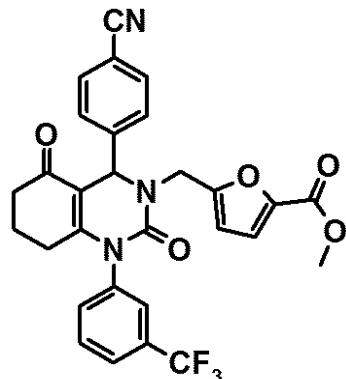
50

表題化合物は、4-(クロロメチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンをアルキル化剤として用い、反応混合物を室温で24時間攪拌して4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル(例25)と同様に調製する。収量: 60mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 533、HPLC保持時間: 0.84分(Z011-S03)

[0 2 4 0]

(例28)

【化 1 2 2】



10

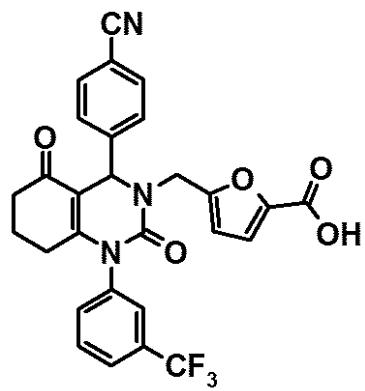
メチル 5 - ((4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) フラン - 2 - カルボキシレート

表題化合物は、メチル 5 - (クロロメチル) フラン - 2 - カルボキシレートをアルキル化剤として用い、反応混合物を室温で 5 日間攪拌して 4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 25) と同様に調製する。収量: 50 mg, ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 550, HPLC 保持時間: 0.94 分 (Z011-S03)

【 0 2 4 1 】

(例29)

【化 1 2 3】



30

5 - ((4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) フラン - 2 - カルボン酸

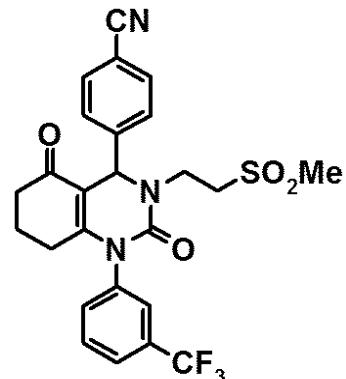
水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M、100 μL、100 μmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) 中メチル 5 - ((4 - (4 - シアノフェニル) - 2,5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,5,6,7,8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - イル)メチル) フラン - 2 - カルボキシレート (例 2.8, 2.5 mg)

、 $45\text{ }\mu\text{mol}$) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液の他の一部 (4M、 $100\text{ }\mu\text{L}$ 、 $400\text{ }\mu\text{mol}$) を加え、攪拌を一夜継続する。混合物を塩化水素水溶液 (1M、 $100\text{ }\mu\text{L}$ 、 $100\text{ }\mu\text{mol}$) で酸性化し、逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 11mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 536、HPLC 保持時間: 0.91分 (Z018-S04)

【 0 2 4 2 】

(例30)

【化 1 2 4】



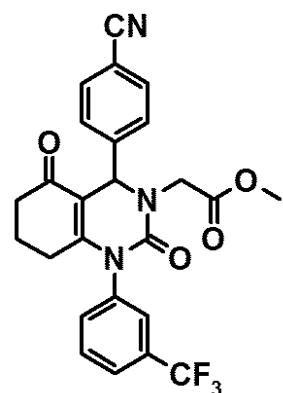
4 - (3 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

炭酸カリウム (67 mg、0.486 mmol) 及び 1 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) エタン (68 mg、0.365 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中 4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1、100 mg、0.243 mmol) の溶液に加える。混合物を 50 °C で 3 日間加熱し、次いで逆相 HPLC により精製する (第 1 の精製: Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配、第 2 の精製: Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配)。収量: 2 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 518、HPLC 保持時間: 0.86 分 (Z011 S03)

[0 2 4 3]

(例31)

【化 1 2 5 】



メチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート

N, N -ジメチルホルムアミド (10 mL) 及びアセトニトリル (30 mL) の混合物中 4 - (2, 5 -ジオキソ -1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 -オクタヒドロキナゾリン -4 -イル) ベンゾニトリル (例 1、3.56 g、6.12 mmol) の溶液を氷浴中で 0 に冷却する。温度を 5 以下に維持しながらリチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2.0 M、6.7 mL、13.4 mmol) を加える。温度を 10 以下に維持しながらプロモ酢酸メチルを 1 滴ずつ加える。1.5 時間後に氷浴を除去し、攪拌を一夜継続する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 1.87 g、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 484、HPLC 保持時間: 0.95 分 (Z018_S04) 10

【0244】

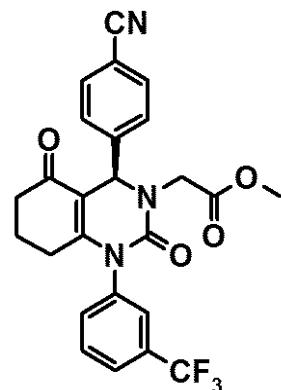
例 31A 及び 31B: 例 31 の鏡像異性体

ラセミメチル 2 - (4 - (4 -シアノフェニル) -2, 5 -ジオキソ -1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 2, 5, 6, 7, 8 -ヘキサヒドロキナゾリン -3 (4 H) -イル) アセテート (例 31、220 mg、0.46 mmol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IC、10 mm × 250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中 25% イソ - PrOH + 0.2% ジエチルアミン、40、背圧 120 バール) により分離する。

【0245】

(例 31A)

【化 126】



(R) -メチル 2 - (4 - (4 -シアノフェニル) -2, 5 -ジオキソ -1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 2, 5, 6, 7, 8 -ヘキサヒドロキナゾリン -3 (4 H) -イル) アセテート

収量: 30 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 484、保持時間: 6.66 分 (早期溶出鏡像異性体) (I_IC_25_IPROP DEA)

【0246】

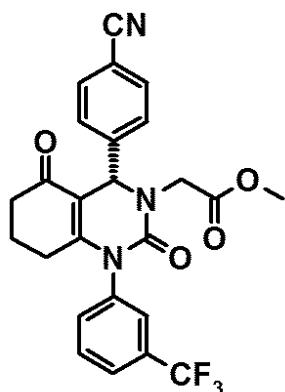
(例 31B)

10

20

30

【化127】



10

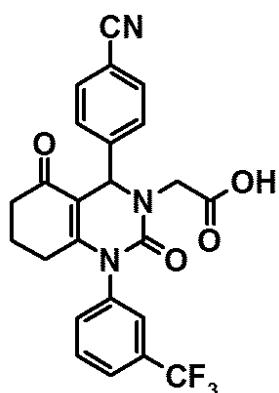
(S)-メチル2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)アセテート

収量: 30 mg、ESI質量スペクトル: $[M + H]^+ = 484$ 、保持時間: 9.33分(後期溶出鏡像異性体) (I_IC_25_I_PROP_DEA)

【0247】

(例32)

【化128】



20

2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸

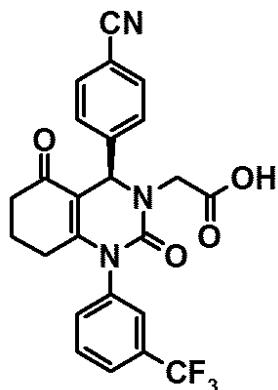
水酸化ナトリウム水溶液(1M、7.27mL、7.27mmol)を1,4-ジオキサン(15mL)中メチル2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)アセテート(例31、1.76g、3.64mmol)の溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌する。水(80mL)を加え、混合物をジエチルエーテルで2回抽出する。有機層を捨て、水相を水性塩化水素(1M)で酸性化し、ジエチルエーテルで3回抽出する。合わせた有機層を水及び飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、減圧下で濃縮する。収量: 1.69g、ESI質量スペクトル $[M + H]^+ = 470$ 、保持時間: 0.88分(Z018_S04)

40

【0248】

(例32A)

【化 1 2 9 】



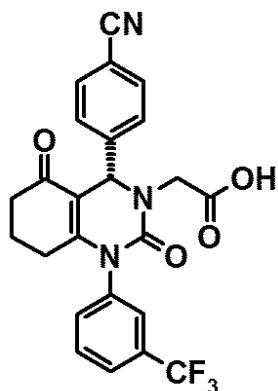
(R)-2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸

表題化合物は、(R)-メチル2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)アセテート(例31A、30mg、62μmol)を出発物質として用いて2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸(例32)と同様に調製する。収量:27mg、ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 470$ 、保持時間:1.09分(V001-006)

【 0 2 4 9 】

(例32B)

【化 1 3 0】



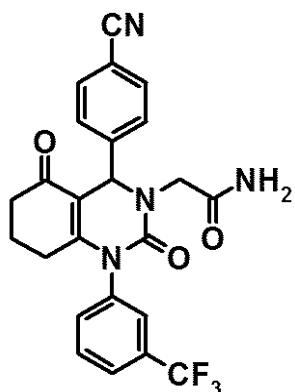
(S)-2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸

表題化合物は、(S)-メチル2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)アセテート(例31B、30mg、62μmol)を出発物質として用いて2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸(例32)と同様に調製する。収量:23mg、ESI質量スペクトル $[M+H]^+$ =470、保持時間:1.09分(V001-006)

【 0 2 5 0 】

(例 3 3)

【化131】



10

2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセトアミド

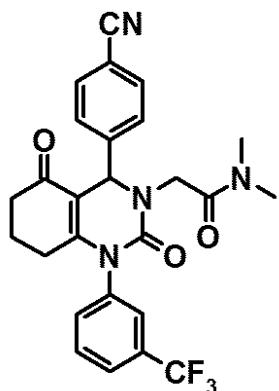
O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (38 mg 、 100 μ mol) 及びトリエチルアミン (70 μ L 、 500 μ mol) を N , N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (例 32 、 47 mg 、 100 μ mol) の溶液に加える。20分後にアンモニア (1 , 4 - ジオキサン中 0.5 M 、 200 μ L 、 100 μ mol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈ 、水、 0.1 % NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 29 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 469 、 HPLC 保持時間： 0.84 分 (Z018_S04)

20

【0251】

(例 34)

【化132】



30

2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

40

表題化合物は、ジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2.0 M 、 0.5 mL 、 1.0 mmol) をアミンとして用いて 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセトアミド (例 33) と同様に調製する。収量： 32 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 497 、 HPLC 保持時間： 1.62 分 (Z011_S03)

【0252】

例 34 A 及び 34 B : 例 34 の鏡像異性体

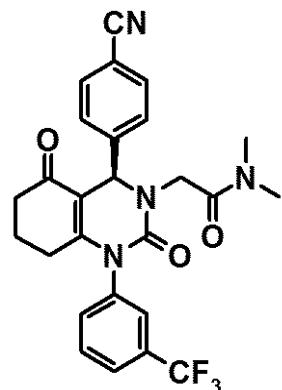
50

ラセミ 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド (例 34 、 147 mg 、 0.296 mmol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiral pak IA 、 10 mm × 250 mm 、 5 μm 、 超臨界 CO₂ 中 25% イソ - PrOH + 0.2% ジエチルアミン 、 40 °C 、 背圧 120 バール) により分離する。

【 0253 】

(例 34 A)

【 化 133 】



10

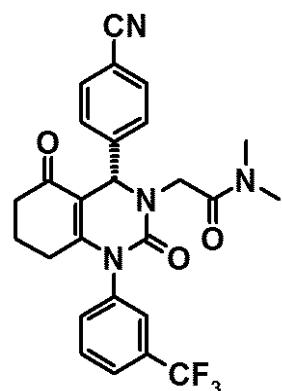
(R) - 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

収量 : 51 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 497 、 保持時間 : 1.8 分
(早期溶出鏡像異性体) (IIA_25_IPROP_DEA)

【 0254 】

(例 34 B)

【 化 134 】



20

(S) - 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

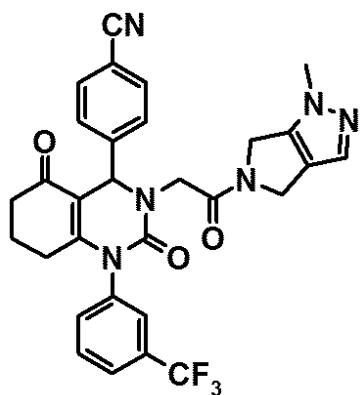
収量 : 53 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 497 、 保持時間 : 2.8 分
(後期溶出鏡像異性体) (IIA_25_IPROP_DEA)

【 0255 】

(例 35)

40

【化135】



10

4 - (3 - (2 - (1 - メチルピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H , 4 H , 6 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボレート (161 mg 、 0.50 mmol) 及びトリエチルアミン (210 μ L 、 1.51 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (例 32 、 235 mg 、 0.50 mmol) の混合物に加える。5 分後に N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール (123 mg 、 1.00 mmol) の溶液を加え、混合物を一夜攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈ 、水、 0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 86 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 575 、 HPLC 保持時間： 0.86 分 (Z011_S03)

20

【0256】

例 35A 及び 35B : 例 35 の鏡像異性体

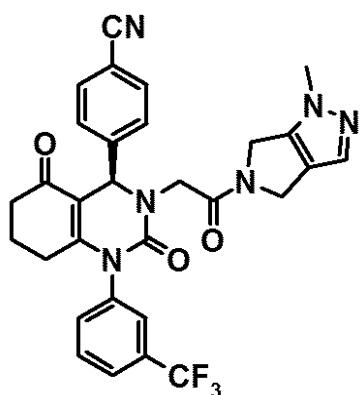
ラセミ 4 - (3 - (2 - (1 - メチルピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H , 4 H , 6 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 35 、 86 mg 、 0.150 mmol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak AS - H 、 10 mm × 250 mm 、 5 μ m 、超臨界 CO₂ 中 20% イソ - PrOH + 0.2% ジエチルアミン、 40 、背圧 120 バール) により分離する。

30

【0257】

(例 35A)

【化136】



40

50

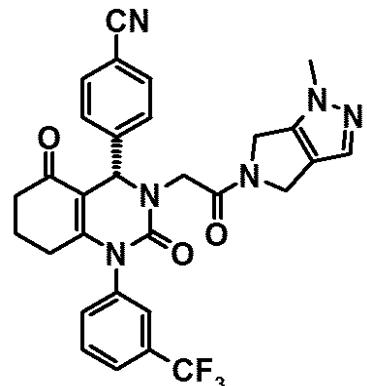
(R)-4-(3-(2-(1-メチルピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)-2-オキソエチル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

収量: 27mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 575、保持時間: 2.3分(早期溶出鏡像異性体) (IASH_20_IPROP_DEA)

【0258】

(例35B)

【化137】



10

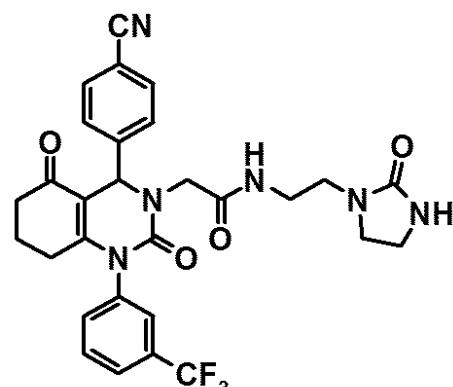
(S)-4-(3-(2-(1-メチルピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)-2-オキソエチル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

収量: 28mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 575、保持時間: 2.9分(後期溶出鏡像異性体) (IASH_20_IPROP_DEA)

【0259】

(例36)

【化138】



30

2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)アセトアミド

O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(38mg、100μmol)及びトリエチルアミン(35μL、250μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸(例32、47mg、100μmol)の溶液に加える。30分後にN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)中1-(2-アミノエチル)イミダゾリジン-2-オン(

40

50

18 mg、0.140 mmol) 及びトリエチルアミン(35 μ L、250 μ mol(μ L))の溶液を加え、混合物を室温で一夜攪拌し、分取HPLC(Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。收量: 25 mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 581、HPLC保持時間: 0.97分(001_CAO4)

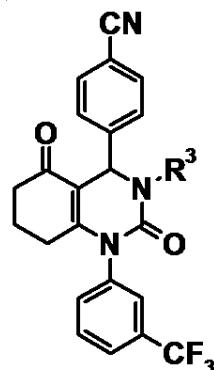
【0260】

以下の表3の例は、1-(2-アミノエチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに適切なアミンを出発物質として用いて2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)アセトアミド(例36)と同様に調製する。 10

【0261】

【表4】

表3



10

例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
36.1		483	1.09	004_CA01
36.2		509	1.14	004_CA01
36.3		523	1.21	004_CA01
36.4		523	1.23	004_CA01
36.5		527	0.70	004_CA05
36.6		535	0.77	004_CA05
36.7		537	1.27	004_CA01

20

30

40

36.8		539	0.85	Z018_S04
36.9		539	1.10	004_CA01
36.10		540	0.85	004_CA01
36.11		541	1.18	004_CA01
36.12		541	1.17	004_CA01
36.13		541	1.33	004_CA01
36.14		541	0.69	004_CA05
36.15		549	1.22	004_CA01
36.16		549	1.27	004_CA01
36.17		549	1.28	004_CA01

10

20

30

40

36.18		551	0.77	004_CA05
36.19		551	1.33	004_CA01
36.20		552	1.01	004_CA01
36.21		552	0.65	004_CA05
36.22		553	1.11	004_CA01
36.23		553	0.73	004_CA05
36.24		553	0.73	004_CA05
36.25		553	0.69	004_CA05
36.26		554	1.02	004_CA01
36.27		555	1.19	004_CA01

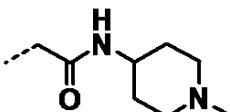
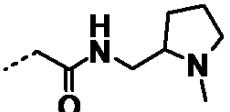
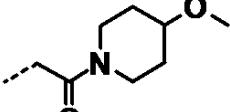
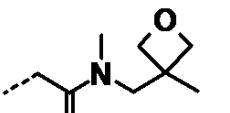
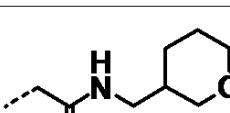
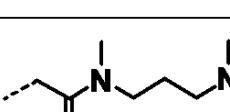
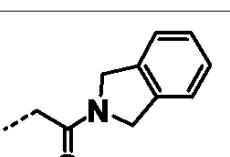
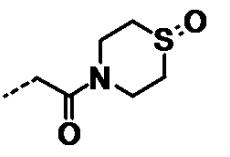
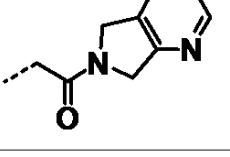
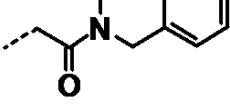
10

20

30

40

36.28		555	1.24	004_CA01
36.29		559	0.99	004_CA01
36.30		563	0.86	004_CA01
36.31		563	1.06	004_CA01
36.32		563	1.11	004_CA01
36.33		563	1.09	004_CA01
36.34		563	1.33	004_CA01
36.35		565	1.07	004_CA01
36.36		566	1.01	004_CA01
36.37		566	0.67	004_CA05

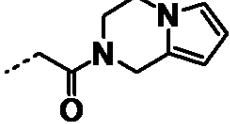
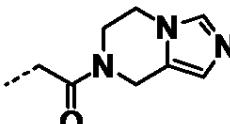
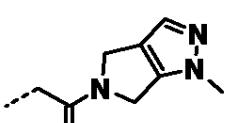
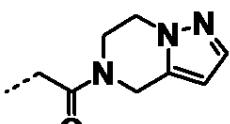
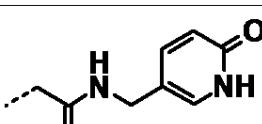
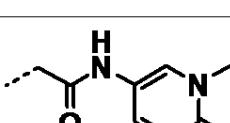
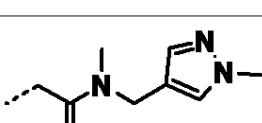
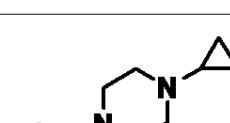
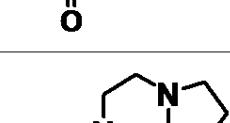
36.38		566	0.86	004_CA01
36.39		566	0.87	004_CA01
36.40		567	1.19	004_CA01
36.41		567	1.15	004_CA01
36.42		567	0.73	004_CA05
36.43		568	0.87	004_CA01
36.44		571	1.30	004_CA01
36.45		571	1.03	004_CA01
36.46		572	1.03	004_CA01
36.47		573	1.32	004_CA01

10

20

30

40

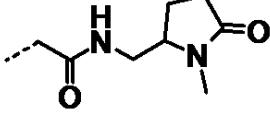
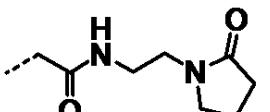
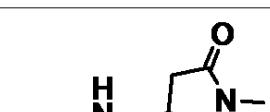
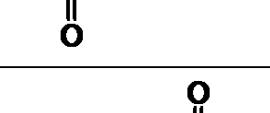
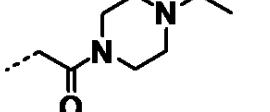
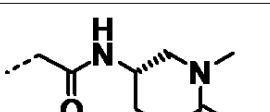
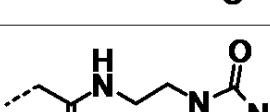
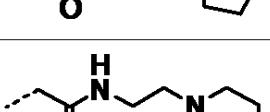
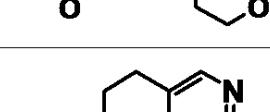
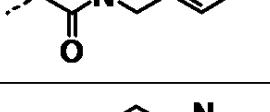
36.48		574	1.28	004_CA01
36.49		575	0.88	004_CA01
36.50		575	1.11	004_CA01
36.51		575	0.72	004_CA05
36.52		576	0.98	004_CA01
36.53		576	1.04	004_CA01
36.54		577	0.89	Z018_S04
36.55		578	0.88	004_CA01
36.56		578	0.87	004_CA01

10

20

30

40

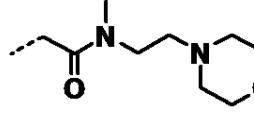
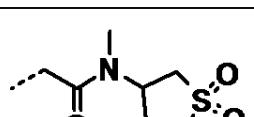
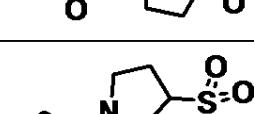
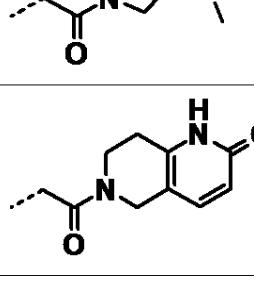
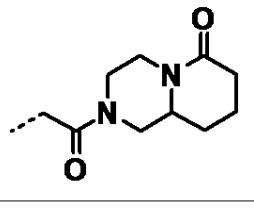
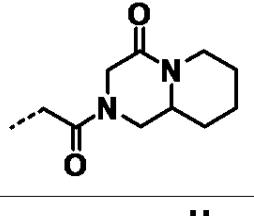
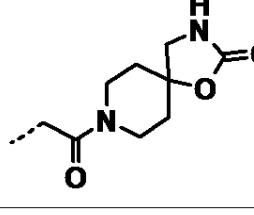
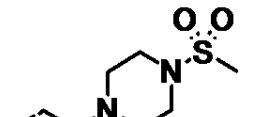
36.57		580	1.03	004_CA01
36.58		580	1.06	004_CA01
36.59		580	1.03	004_CA01
36.60		580	1.07	004_CA01
36.61		580	1.03	004_CA01
36.62		581	1.02	004_CA01
36.63		582	0.68	004_CA05
36.64		586	0.88	004_CA01
36.65		590	1.17	004_CA01
36.66		592	0.86	004_CA01

10

20

30

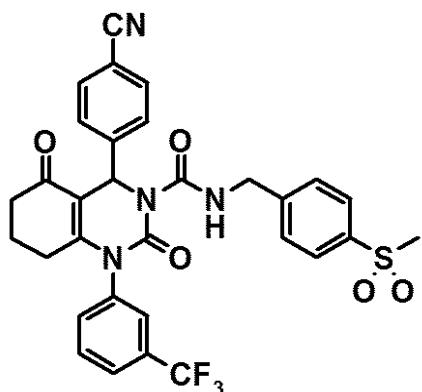
40

36.67		594	0.70	004_CA05
36.68		596	0.87	004_CA01
36.69		601	1.14	004_CA01
36.70		601	1.10	004_CA01
36.71		602	1.02	004_CA01
36.72		606	1.10	004_CA01
36.73		606	1.15	004_CA01
36.74		608	1.07	004_CA01
36.75		616	0.72	004_CA05

【 0 2 6 2 】

(例37)

【化 1 3 9】



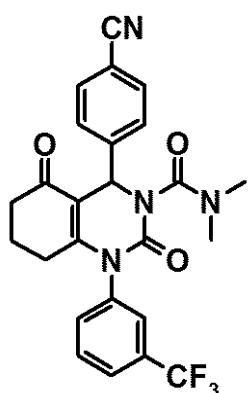
4 - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 2 , 5 - ジ
オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキ
サヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

アセトニトリル (5 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 37、200 mg、0.347 mmol) 及び (4 - (メチルスルホニル) フェニル) メタンアミン (193 mg、1.04 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：92 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 623、HPLC 保持時間：0.66 分 (X012-S01)

【 0 2 6 3 】

(例 3 8)

【化 1 4 0 】



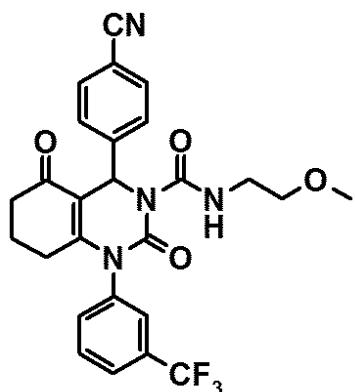
4 - (4 - シアノフェニル) - N , N - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

アセトニトリル(1.5mL)中4-ニトロフェニル4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキシレート(中間体37、51mg、8μmol)及びジメチルアミン(テトラヒドロフラン中2.0M、220μL、440μmol)の混合物を室温で30分間攪拌し、分取HPLC(Waters Xbridge C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量:14mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=483、HPLC保持時間:1.03分(Z018 S04)

(0 2 6 4)

(例39)

【化141】



10

4 - (4 - シアノフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

アセトニトリル (1 . 5 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 37 、 58 mg 、 100 μ mol) の溶液をアセトニトリル (0 . 5 mL) 中 2 - メトキシエタンアミン (43 μ L 、 500 μ mol) の溶液に加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0 . 1 % NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 33 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 513 、 HPLC 保持時間 : 0 . 98 分 (Z018_S04)

20

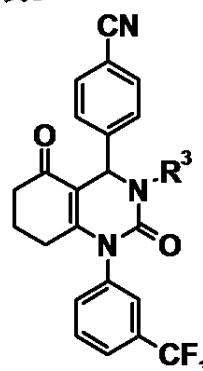
【0265】

以下の表 4 の例は、 2 - メトキシエタンアミンの代わりに適切なアミンを出発物質として用いて 4 - (4 - シアノフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 39) と同様に調製する。

【0266】

【表5】

表4



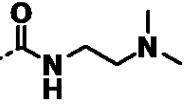
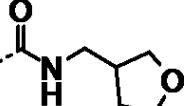
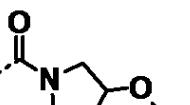
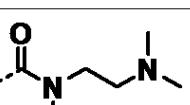
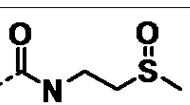
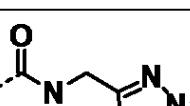
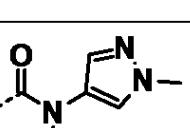
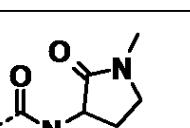
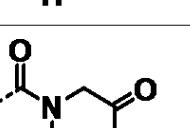
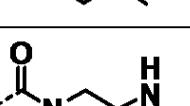
10

例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
39.1		469	1.24	004_CA01
39.2		497	1.36	004_CA01
39.3		499	1.12	004_CA01
39.4		511	1.08	004_CA01
39.5		511	1.19	004_CA01
39.6		513	1.14	004_CA01
39.7		525	1.16	004_CA01

20

30

40

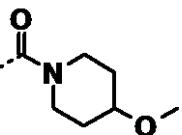
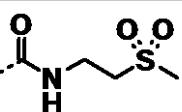
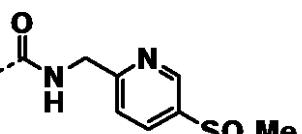
39.8		526	0.87	004_CA01
39.9		539	1.24	004_CA01
39.10		539	1.19	004_CA01
39.11		540	0.87	004_CA01
39.12		545	1.07	004_CA01
39.13		549	1.21	004_CA01
39.14		549	1.14	004_CA01
39.15		552	1.16	004_CA01
39.16		552	1.08	004_CA01
39.17		552	1.09	004_CA01

10

20

30

40

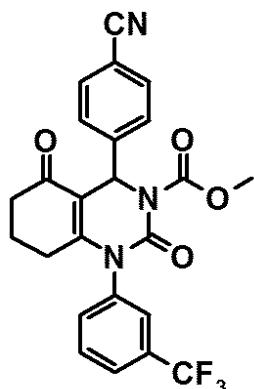
39.18		553	1.20	004_CA01
39.19		561	1.16	004_CA01
39.20		624	1.20	004_CA01

10

【0267】

(例40)

【化142】



20

メチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

30

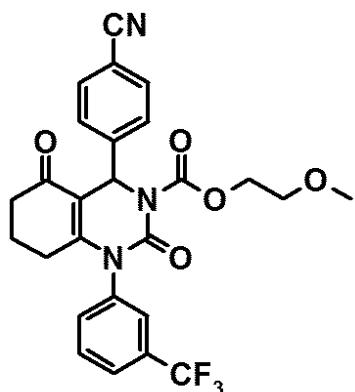
テトラヒドロフラン (0 . 8 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 、 60 mg 、 0 . 146 mmol) の溶液をテトラヒドロフラン (0 . 5 mL) 中水素化ナトリウム (鉛油中 60 % 、 7 mg 、 0 . 17 mmol) の懸濁液に加える。 20 分後にクロロギ酸メチル (11 μ L 、 0 . 15 mmol) を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水素化ナトリウムの他の一部 (鉛油中 60 % 、 3 mg 、 0 . 07 mmol) を加える。 2 時間後に混合物を水及び N , N - デミチルホルムアミドで希釈し、次いで分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、 0 . 1 % NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。 収量 : 8 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 470 、 HPLC 保持時間 : 1 . 14 分 (V011_S01)

40

【0268】

(例41)

【化143】



10

2 - メトキシエチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

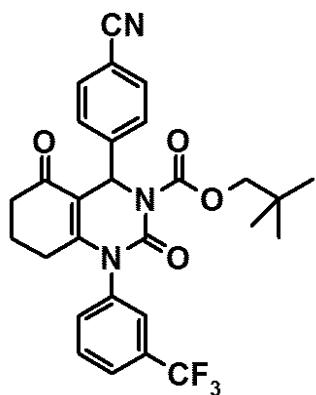
乾燥テトラヒドロフラン (500 μL) 中 2 - メトキシエタノール (7 μL, 89 μm o l) の溶液を -78 °C で冷却し、水素化ナトリウム (鉛油中 60 %, 9 mg, 0.14 mmol) で処理する。30分後に 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 37, 50 mg, 87 μmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。水を加え、混合物を分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 8 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 514 、HPLC 保持時間 : 0.64 分 (X012_S01)

20

【0269】

(例42)

【化144】



30

ネオペンチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート

40

乾燥テトラヒドロフラン (1 mL) 中 2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール (9 mg, 0.10 mmol) の溶液を -78 °C で冷却し、水素化ナトリウム (鉛油中 60 %, 5 mg, 0.11 mmol) で処理する。20分後にテトラヒドロフラン (1 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 37, 60 mg, 0.10 mmol) の溶液を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌する。2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノールの他の一部 (9 mg, 0.10 mmol) を加え、混合物を一夜攪拌する。2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノールの他の一部 (18 mg, 0.20 mmol) を加え、混合物を 50 °C で 2 時間加熱する。

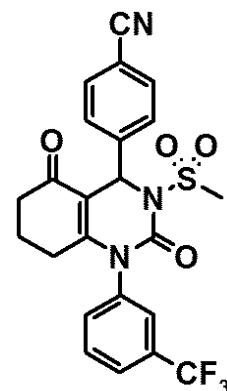
50

水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー（勾配シクロヘキサン～シクロヘキサン／酢酸エチル 1 : 1）により精製する。収量：12 mg、ESI質量スペクトル：[M + H]⁺ = 526、HPLC保持時間：0.76分（X012 S01）

〔 0 2 7 0 〕

(例 4 3)

【化 1 4 5 】



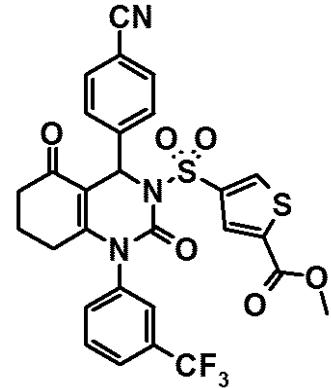
4 - (3 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

水素化ナトリウム（鉱油中 6.0 %、6 mg、0.15 mmol）及びトリエチルアミン（2.6 μ L、1.82 μ mol）をテトラヒドロフラン（600 μ L）中 4-（2,5-ジオキソ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル）ベンゾニトリル（例 1、2.5 mg、6.1 μ mol）の溶液に加え、混合物を室温で 15 分間攪拌する。塩化メタンスルホニル（6 μ L、0.07 mmol）を加え、混合物を 2.5 時間攪拌し、分取 HPLC（Waters Xbridge（商標）-C₁₈、水、0.1% NH₃中アセトニトリルの勾配）により精製する。収量：1.3 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 490、HPLC 保持時間：0.95 分（Z018 S04）

【 0 2 7 1 】

(例 4 4)

【化 1 4 6】



メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル (Cyanophenyl/cyanophenyl)) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - カルボキシレート

水素化ナトリウム（鉱油中 6.0 %、10 mg、0.26 mmol）をテトラヒドロフラン（1.5 mL）及び N,N-ジメチルホルムアミド（150 μL）の混合物中 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,

6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル(例1、41mg、100μmol)の溶液に加える。混合物を5分間攪拌し、テトラヒドロフラン(0.5mL)中メチル4-(クロロスルホニル)チオフェン-2-カルボキシレート(48mg、200mmol)の溶液に加える。混合物を45で一夜攪拌し、分取HPLC(Waters SunFire(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 24mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=616、HPLC保持時間: 1.30分(001_CAO4)

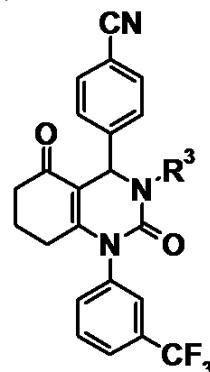
【0272】

以下の表5の例は、適切な塩化スルホニルを出発物質として用いてメチル4-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシレート(例44)と同様に調製する。
10

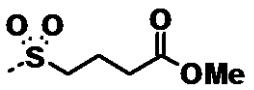
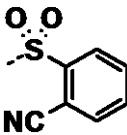
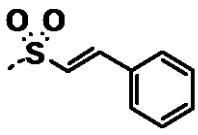
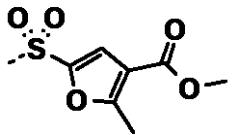
【0273】

【表 6】

表5



例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
44.1		504	1.30	001_CA03
44.2		518	1.01	Z018_S04
44.3		532	1.40	001_CA03
44.4		542	1.25	002_CA04
44.5		552	1.30	002_CA04
44.6		553	1.29	001_CA03
44.7		556	1.26	001_CA03
44.8		566	1.38	001_CA03
44.9		568	1.25	001_CA03

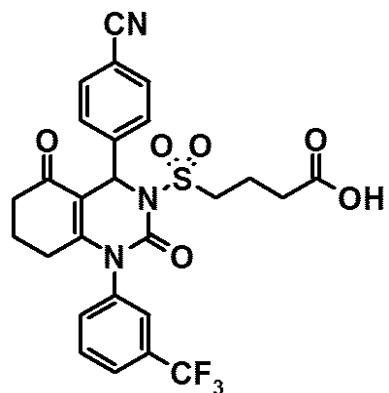
44.10		576	1.31	001_CA03
44.11		577	1.33	001_CA03
44.12		578	1.42	001_CA03
44.13		614	1.39	001_CA03

10

【0274】

(例45)

【化147】



20

4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) ブタン酸

水 (2 0 0 m L) 中水酸化リチウム (2 m g 、 8 4 μ m o l) の溶液を 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) ブタノエート (例 4 4 . 1 0 、 1 9 m g 、 3 3 μ m o l) の溶液に加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、分取 H P L C (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、 0 . 1 % T F A 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 6 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 5 6 2 、 H P L C 保持時間 : 0 . 9 1 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

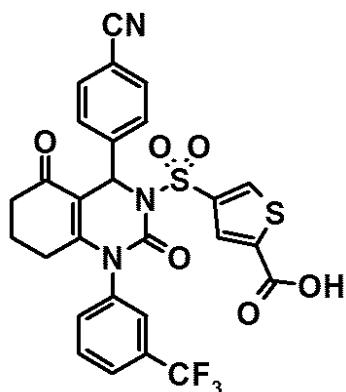
30

【0275】

(例46)

40

【化148】



10

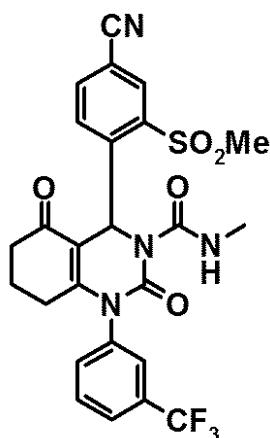
4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - カルボン酸

表題化合物は、メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (例 44 、 22 mg 、 36 μ mol) を出発物質として用いて 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) ブタン酸 (例 45) と同様に調製する。収量 : 9 mg 、 E S I 質量スペクトル [M + H] ⁺ = 602 、 H P L C 保持時間 : 0.94 分 (Z018_S04)

【0276】

(例 47)

【化149】



30

4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2.0 M 、 69 μ L 、 138 μ mol) をアセトニトリル (1 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 38 、 30 mg 、 46 μ mol) の溶液に加える。混合物を室温で 20 分間攪拌し、逆相 H P L C (Agilent ZORBA X (商標) S B - C₁₈ 、水、 0.15% ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 22 mg 、 E S I 質量スペクトル [M + H] ⁺ = 547 、 H P L C 保持時間 : 1.01 分 (Z017_S04)

【0277】

50

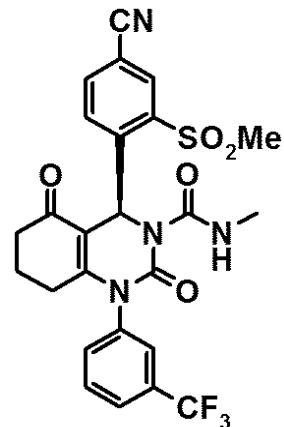
例 47 A 及び 47 B : 例 47 の鏡像異性体

ラセミ 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 47、50 mg、91 μ mol 1) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daiichi Chiral pak IB、10 mm \times 250 mm、5 μ m、超臨界CO₂中30%MeOH + 0.2%ジエチルアミン、40、背圧120バール) により分離する。

【0278】

(例 47 A)

【化 150】



10

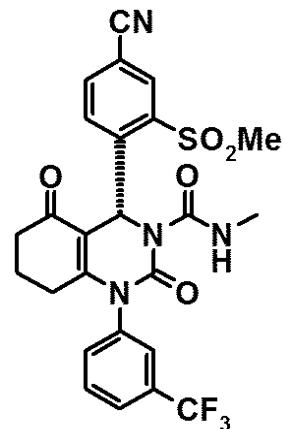
(S) - 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

収量 : 22 mg、ESI質量スペクトル : [M + H]⁺ = 547、保持時間 : 1.28 分 (早期溶出鏡像異性体) (IB_30_MeOH_DEA)

【0279】

(例 47 B)

【化 151】



30

(R) - 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

収量 : 22 mg、ESI質量スペクトル : [M + H]⁺ = 547、保持時間 : 2.29 分 (後期溶出鏡像異性体) (IB_30_MeOH_DEA)

【0280】

以下の表 6 の例は、適切なアミンを出発物質として用いて 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオ

40

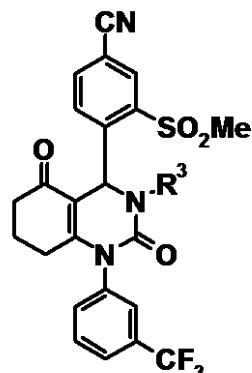
50

ロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 4 7) と同様に調製する。

【 0 2 8 1 】

【表 7 】

表6



10

例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
47.1		561	1.06	Z017_S04
47.2		577	0.95	Z017_S04
47.3		591	0.97	Z017_S04
47.4		639	0.97	Z017_S04

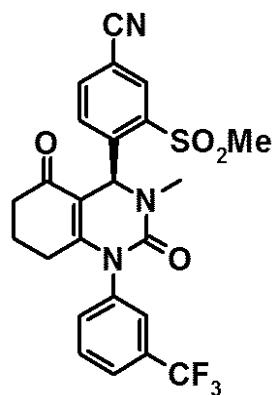
20

30

【 0 2 8 2 】

(例 4 8)

【 化 1 5 2 】



40

(S) - 4 - (3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 -

50

(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

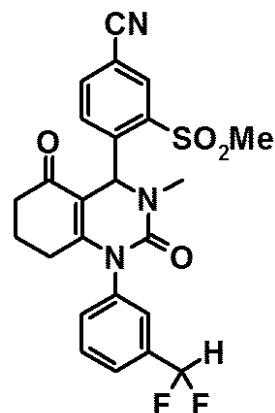
リチウムジイソプロピルアミド(テトラヒドロフラン中1.8M、62μL、0.11mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中(S)-4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18A、50mg、0.10mmol)の溶液に加える。ヨウ化メチル(8μL、0.13mmol)を加え、混合物を1時間攪拌する。水を加え、混合物を逆相HPLC(Agilent ZORBAX(商標)SB-C₁₈、水、0.15%ギ酸中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量:20mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=504、HPLC保持時間:1.04分(Z017_S04)

10

【0283】

(例49)

【化153】



20

4-(1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-メチル-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

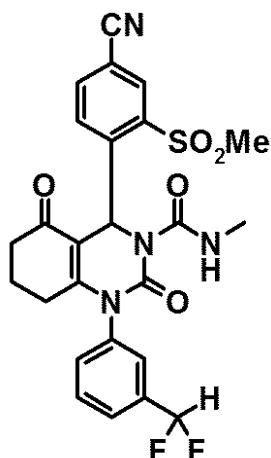
表題化合物は、4-(1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例19、60mg、0.13mmol)を出発物質として用いて(S)-4-(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例48)と同様に調製する。収量:20mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=486、HPLC保持時間:0.99分(Z017_S04)

30

【0284】

(例50)

【化154】



10

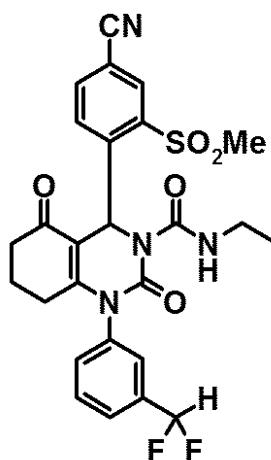
4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

表題化合物は、4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 39、1 20 6 mg、25 μmol) を出発物質として用いて 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 47) と同様に調製する。収量：9 mg、ESI質量スペクトル [M + H] ⁺ = 529、HPLC 保持時間：0.97分 (Z017_S04)

【0285】

(例 51)

【化155】



30

4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - N - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

表題化合物は、4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 39、3 44 mg、53 μmol) を出発物質として用い、メチルアミンをエチルアミンで置き換えて 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサ 40

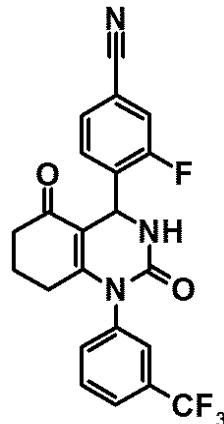
50

ヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 4 7) と同様に調製する。收量 : 1 0 m g 、 E S I 質量スペクトル $[M + H]^+ = 5 4 3$ 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 2 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

【 0 2 8 6 】

(例 5 2)

【 化 1 5 6 】



10

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オ ク タ ヒ ド ロ キ ナ ゾ リ ネ - 4 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ ベンゾニ ト リ ル

20

ナトリウム t e r t - プトキシド (0 . 5 1 g 、 5 . 3 1 m m o l) をアセトニトリル (6 m L) 中 1 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) 尿素 (中間体 4 1 、 1 . 8 2 g 、 3 . 8 3 m m o l) の溶液に加え、混合物を超音波浴中で 2 0 分間振とうする。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 H P L C (Waters SunFire (商標) - C₁₈ 、水、 0 . 1 % ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。收量 : 6 9 5 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M + H]^+ = 4 3 0$ 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 1 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

30

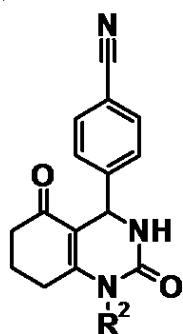
【 0 2 8 7 】

以下の表 7 の例は、表に示すような適切な出発物質を用い、ナトリウム t e r t - プトキシドの代わりにカリウム t e r t - プトキシドを塩基として用いて 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オ ク タ ヒ ド ロ キ ナ ゾ リ ネ - 4 - イ ル) - 3 - フ ル オ ロ ベンゾニ ト リ ル (例 5 2) と同様に調製する。

【 0 2 8 8 】

【表8】

表7



10

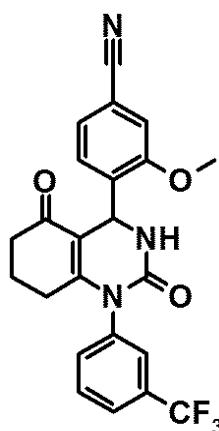
例	出発物質	R ²	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
52.1	中間体44		430	1.01	Z017_S04
52.2	中間体44.1		430	1.03	Z018_S04

20

【0289】

(例53)

【化157】



30

4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メトキシベンゾニトリル

アルゴン雰囲気中で、N, N - デミチルホルムアミド (1 mL) 中 4 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3, 4, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2, 5 (1 H, 6 H) - ジオン (中間体50、21 mg、4.2 μmol)、シアノ化銅 (I) (10 mg、0.11 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 mg、4 μmol) の混合物を 140 °C で一夜加熱する。混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、逆相 HPLC (Water

40

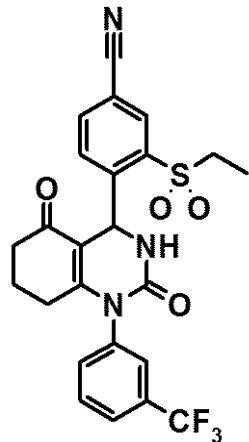
50

s Sun Fire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 4 mg、ESI質量スペクトル: [M + H]⁺ = 442、HPLC 保持時間: 0.87分 (Z011-S03)

【 0 2 9 0 】

(例 5 4)

【化 1 5 8 】



4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (エチルスルホニル)
ベンゾニトリル

リン酸トリエチル (4.6 mL, 26.9 mmol) 及び五酸化リン (2.54 g, 17.9 mmol) の混合物を 50 ℃ で一夜加熱し、tert-ブチルメチルエーテル (45 mL) で希釈する。シクロヘキサン-1,3-ジオン (3.77 g, 33.6 mmol)、3-(エチルスルホニル)-4-ホルミルベンゾニトリル (5.00 g, 22.4 mmol) 及び 1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (4.57 g, 22.4 mmol) を加え、混合物を 4 時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC (Agilent ZORBAX (商標) SB-C₁₈、水、0.15% ギ酸中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 930 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 504、HPLC 保持時間: 1.02 分 (Z017_S04)

[0 2 9 1]

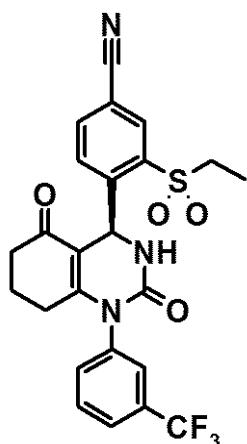
例 5.4.A 及び 5.4.B：例 5.4 の鏡像異性体

ラセミ 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (エチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 5.4 、 6.5 mg 、 0.13 mmol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB 、 10 mm × 250 mm 、 5 μm 、超臨界 CO₂ 中 20% MeOH 、 40 °C 、背圧 120 バル) により分離する。

[0 2 9 2]

(例 5.4.A)

【化159】



10

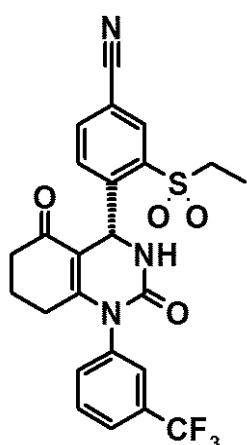
(S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(ethylsulfonyl)butyl)-2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalen-1-yl trifluoromethylbenzylcyanoether

収量：27mg、ESI質量スペクトル $[M + H]^+ = 504$ 、保持時間：2.13分
(早期溶出鏡像異性体) (IIB-20-MeOH-DEA)

【0293】

(例54B)

【化160】



20

(R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(ethylsulfonyl)butyl)-2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalen-1-yl trifluoromethylbenzylcyanoether

収量：28mg、ESI質量スペクトル $[M + H]^+ = 504$ 、保持時間：3.33分
(後期溶出鏡像異性体) (IIB-20-MeOH-DEA)

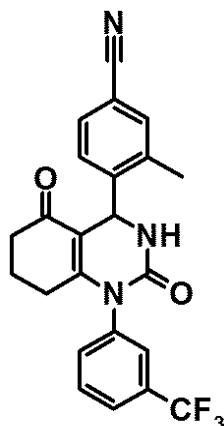
【0294】

(例55)

30

40

【化 1 6 1】

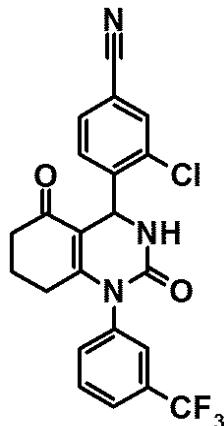


4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリルアセトニトリル (10 mL) 中 4 - (アミノ (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - メチルベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 52 、 1.06 g 、 2.43 mmol) 、 1,1 - カルボニルジイミダゾール (4.95 mg 、 3.05 mmol) 及びトリエチルアミン (6.85 μ L 、 4.87 mmol) の混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。相を分離し、有機層を減圧下で濃縮する。残留物を分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量： 364 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 426 、 HPLC 保持時間： 0.65 分 (X012 S01)

【 0 2 9 5 】

(例 5 6)

【化 1 6 2】



3 - クロロ - 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル
表題化合物は、4 - (アミノ (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - クロロベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 54 、 620 mg 、 1.36 mmol) を出発物質として用いて 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル (例 55) と同様に調製する。収量 : 191 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 446 、 HPLC 保持時間 : 0.65 分 (X012_S01)

【 0 2 9 6 】

(例 5 7)

10

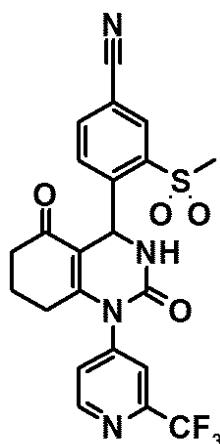
20

30

40

50

【化163】



10

4-(2,5-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

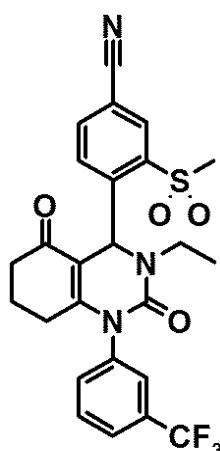
アセトニトリル(15mL)中4-(アミノ(6-オキソ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イルアミノ)シクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル塩酸塩(中間体57、970mg、1.94mmol)、1,1-カルボニルジイミダゾール(392mg、2.42mmol)及びトリエチルアミン(68μL、0.48mmol)の混合物を室温で1時間攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をイソプロパノールで処理する。沈殿物をろ過し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥する。収量：800mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺ = 491、HPLC保持時間：0.55分(X012_S02)

20

【0297】

(例58)

【化164】



30

4-(3-エチル-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

臭化エチル(18μL、0.25mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18、60mg、0.12mmol)及び炭酸セシウム(80mg、0.25mmol)の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、分取HPLC(Waters Xbridge (商標)-C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量：18mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺ = 518、HPLC保持時間：0.81分(004_CAO5)

40

50

【0298】

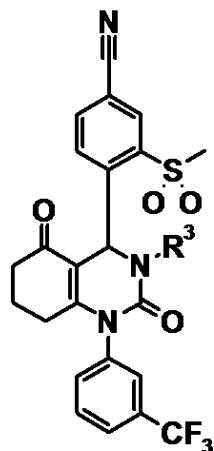
以下の表8の例は、表に示す適切なアルキルハロゲン化物及び精製方法（方法A：Waters Xbridge（商標）-C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配、方法B：Waters Xbridge（商標）-C₁₈、水、0.1%TFA中メタノールの勾配、方法C：Waters SunFire（商標）-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配）を用いて4-(3-エチル-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル（例58）と同様に調製する。

【0299】

10

【表9】

表8



20

例	R ³	精製方法	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
58.1		A	548	0.79	004_CA05
58.2		B	548	1.01	Z018_S04
58.3		C	554	1.11	Z018_S04
58.4		A	562	0.80	004_CA05
58.5		C	588	1.09	Z018_S04
58.6		A	602	0.83	004_CA05

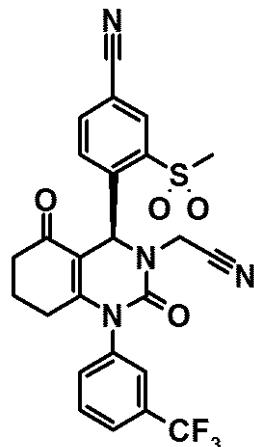
30

40

【0300】

50

(例 5 9)
【化 1 6 5】



10

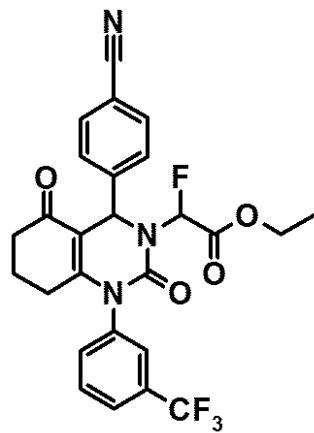
(S)-4-(3-(シアノメチル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム（鉱油中 6.0%、11 mg、0.28 mmol）をテトラヒドロフラン（3 mL）中（S）-4-（2,5-ジオキソ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル）-3-（メチルスルホニル）ベンゾニトリル（例 1.8 A、50 mg、0.10 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。2-ヨードアセトニトリル（7 μ L、0.10 mmol）を加え、混合物を一夜攪拌する。2-ヨードアセトニトリルの他の一部（7 μ L、0.10 mmol）を加え、混合物を一夜攪拌する。2-ヨードアセトニトリルの他の一部（14 μ L、0.20 mmol）を加え、混合物を 2 時間攪拌し、水で希釈し、分取 HPLC（Waters SunFire（商標）-C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配）により精製する。収量：6 mg、ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 529、HPLC 保持時間：1.05 分（Z018-S04）

[0 3 0 1]

(例 6 0)

【化 1 6 6 】



30

エチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 - フルオロアセテート

テトラヒドロフラン (4 mL) 中 4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1, 200 mg, 0.49 mmol) の溶液を氷浴中で冷却する。リチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2 M, 270 μ L, 0.54

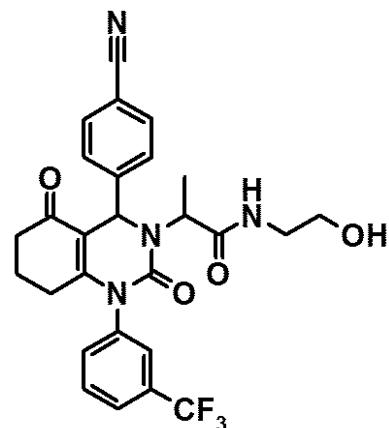
50

mmol)を加え、混合物を15分間攪拌する。エチル2-ブロモ-2-フルオロアセトート(135mg、0.73mmol)を加え、混合物を室温に加温し、一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量:70mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=516、HPLC保持時間:0.67分(X012_S01)

〔 0 3 0 2 〕

(例 6 1)

【化 1 6 7】



10

20

2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) プロパンアミド

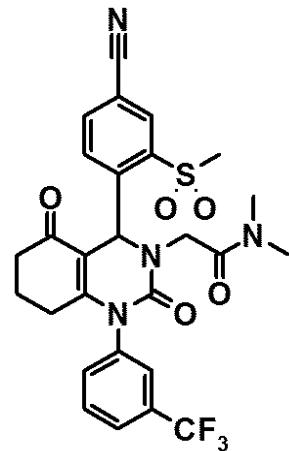
トリエチルアミン (55 μ L、0.40 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド中 2 - (4 - (4 -シアノフェニル) -2,5 -ジオキソ -1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) -1,2,5,6,7,8 -ヘキサヒドロキナゾリン -3 (4 H) -イル) プロパン酸 (中間体 59、50 mg、0.10 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 10 分間攪拌する。N, N, N', N' -テトラメチル -O - (ベンゾトリアゾール -1 -イル) ウロニウムテトラフルオロボレート (33 mg、0.10 mmol) を加え、混合物を 15 分間攪拌する。エタノールアミン (15 μ L、0.25 mmL) を加え、混合物を 1 時間攪拌し、N, N -ジメチルホルムアミドで希釈し、分取 HPLC (Water SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：39 mg、ESI質量スペクトル [M + H]⁺ = 527、HPLC 保持時間：0.86 分 (Z018_S04)

30

【 0 3 0 3 】

(例 6 2)

【化 1 6 8 】



40

50

2 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

ステップ 1 :

2 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸

プロモ酢酸 *tert* - ブチル (200 μ L, 1.35 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 18, 440 mg, 0.90 mmol) 及び炭酸セシウム (440 mg, 1.35 mmol) の混合物に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌する。プロモ酢酸 *tert* - ブチルの他の一部 (200 μ L, 1.35 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。相を分離し、有機層を減圧下で濃縮する。残留物をアセトニトリル (3 mL) に溶解し、混合物をトリフルオロ酢酸 (10 mL, 123 mmol) で処理し、室温で 6 時間攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をさらなる精製なしで次のステップに直接用いる。收量 : 460 mg

【 0304 】

ステップ 2 :

2 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

トリエチルアミン (50 μ L, 0.36 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中 2 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (ステップ 1, 25 mg, 45 μ mol) の溶液に加え、混合物を室温で 5 分間攪拌する。N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボレート (15 mg, 0.05 mmol) を加え、混合物を 5 分間攪拌する。ジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M, 0.12 mL, 0.24 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。收量 : 22 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 575、HPLC 保持時間 : 1.02 分 (Z018_S04)

【 0305 】

以下の表 9 の例は、適切なアミンを試薬として用いて 2 - (4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド (例 62) と同様に調製し、生成物を分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。

【 0306 】

10

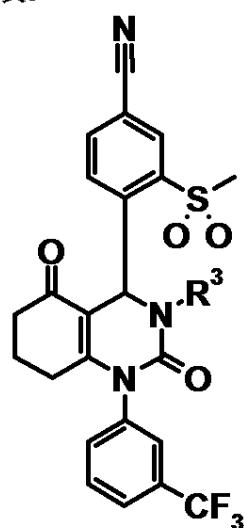
20

30

40

【表10】

表9



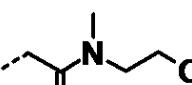
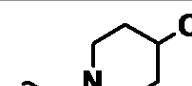
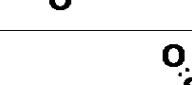
例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
62.1		587	0.84	005_CA01
62.2		601	0.88	005_CA01
62.3		605	0.78	005_CA01
62.4		613	0.90	005_CA01
62.5		617	0.83	005_CA01

10

20

30

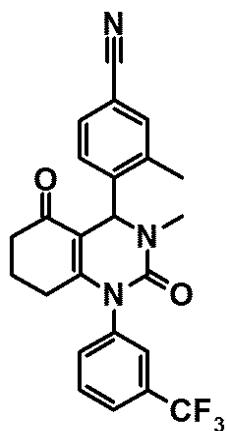
40

62.6		619	0.86	005_CA01
62.7		619	0.86	005_CA01
62.8		645	0.88	005_CA01
62.9		655	0.82	005_CA01
62.10		616	0.72	004_CA05

【 0 3 0 7 】

(例 6 3)

【化 1 6 9】



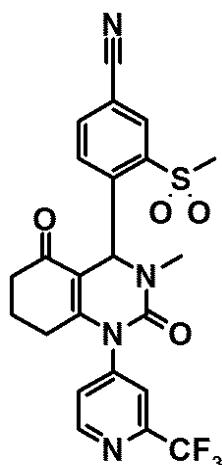
3 - メチル - 4 - (3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

水素化ナトリウム（鉱油中 6.0%、6 mg、0.16 mmol）をアセトニトリル（3 mL）中 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル（例 5.5、6.0 mg、0.13 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。ヨウ化メチル（1.6 μL、0.26 mmol）を加え、混合物を一夜攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）で希釈し、分取 HPLC (Waters X bridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：1.3 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 440、HPLC 保持時間：0.65 分 (X012_S01)

【0308】

(例64)

【化170】



10

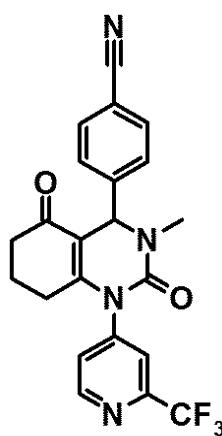
4 - (3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフォルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル

炭酸セシウム (265 mg 、 0.82 mmol) 及びヨウ化メチル (51 μ L 、 0.82 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフォルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 57 、 200 mg 、 0.41 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。酢酸エチルを加え、混合物を水で 3 回抽出する。有機層を Mg_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール勾配 99 : 1 ~ 97 : 3) により精製する。収量 : 134 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 505 、 HPLC 保持時間 : 0.60 分 (X012_S02)

【0309】

(例65)

【化171】



30

4 - (3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフォルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

炭酸セシウム (39 mg 、 0.12 mmol) 及びヨウ化メチル (6 μ L 、 0.10 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフォルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 14 、 25 mg 、 61 μ mol)

40

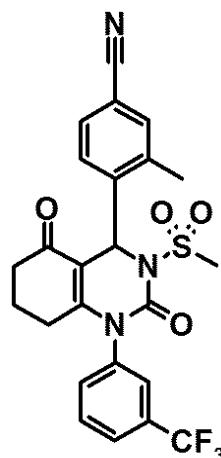
50

) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、アセトニトリルで希釈し、分取 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 13 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 427、HPLC 保持時間: 1.02 分 (Z018-S04)

[0 3 1 0]

(例 6 6)

【化 1 7 2 】



10

3 - メチル - 4 - (3 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

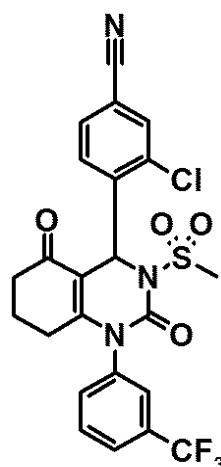
水素化ナトリウム（鉱油中 60%、15 mg、0.38 mmol）をテトラヒドロフラン（3 mL）中 4-（2,5-ジオキソ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル）-3-メチルベンゾニトリル（例 55、60 mg、0.13 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。塩化メタンスルホニル（22 μ L、0.28 mmol）を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水素化ナトリウム（鉱油中 60%、5 mg、0.13 mmol）及び塩化メタンスルホニル（10 μ L、0.13 mmol）の他の一部を加え、混合物を 1 時間攪拌し、分取 HPLC（Waters Xbridge（商標）-C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配）により精製する。収量：28 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 504、HPLC 保持時間：0.71 分（X012 S01）

30

[0 3 1 1]

(例 6.7)

【化 173】



40

3 - クロロ - 4 - (3 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフ

50

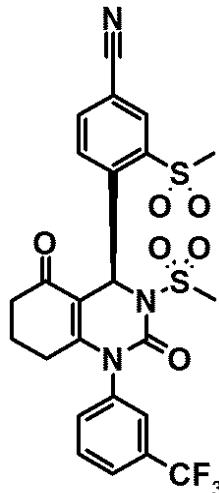
ルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム（鉱油中 6.0%、14 mg、0.36 mmol）をテトラヒドロフラン（3 mL）中 3-クロロ-4-（2,5-ジオキソ-1-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル）ベンゾニトリル（例 5.6、6.0 mg、0.13 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。塩化メタンスルホニル（2.1 μ L、0.27 mmol）を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。相を分離し、有機相を減圧下で濃縮する。残留物を分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：4.0 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 524、HPLC 保持時間：0.70 分 (X 012—S01) 10

【 0 3 1 2 】

(例 6 8)

【化 1 7 4 】



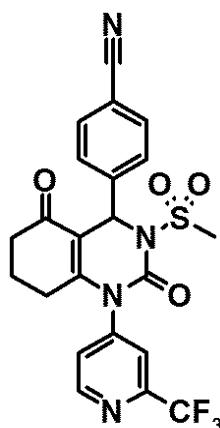
(S)-3-(メチルスルホニル)-4-(3-(メチルスルホニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

(S)-4-(2,5-ジオキソ-1-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18A、50mg、0.10mmol)を水素化ナトリウム(鉱油中60%、11mg、0.29mmol)及びテトラヒドロフラン(3mL)の懸濁液に加え、混合物を室温で10分間攪拌する。塩化メタンスルホニル(16μL、0.22mol)を加え、混合物を50℃で2時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水(0.5mL)で希釈し、分取HPLC(Waters Xbridge(商標)-C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 37mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 568、HPLC保持時間: 0.81分(005_CAO

1)

10313

【化175】



10

4 - (3 - (メチルスルホニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

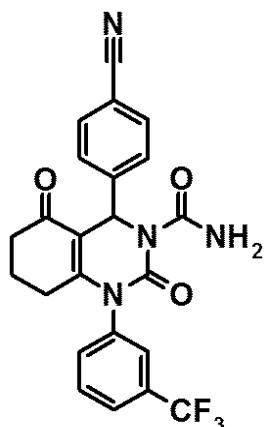
4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 14 、 40 mg 、 97 μmol) を水素化ナトリウム (鉛油中 60% 、 15 mg 、 0.19 mmol) 及びテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に加え、混合物を室温で 3 分間攪拌する。塩化メタンスルホニル (15 μL 、 0.19 mmol) を加え、混合物を 50 度で 1 時間加熱する。混合物を室温に冷却し、水、アセトニトリル及び酢酸で希釈し、逆相 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈ 、水、 0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 32 mg 、 ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 491 、 HPLC 保持時間 : 1.01 分 (Z018_S04)

20

【0314】

(例 70)

【化176】



30

4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - カルボキサミド

40

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (51 μL 、 0.30 mmol) 及び炭酸アンモニウム (22 mg 、 0.24 mmol) をアセトニトリル (2 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - カルボキシレート (中間体 37 、 40 mg 、 59 μmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌し、分取 HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈ 、水、 0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 12 mg 、 ESI 質量スペクトル [

50

$M + H]^+ = 455$ 、HPLC 保持時間：1.05分 (Z018_S04)

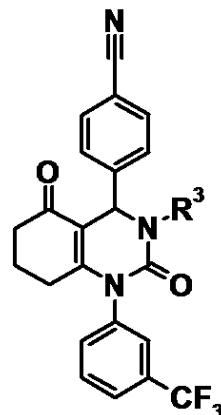
【0315】

以下の表10の例は、適切なアミンを用いて4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド(例70)と同様に調製する。

【0316】

【表11】

表10



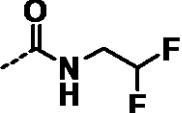
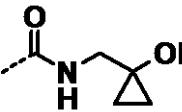
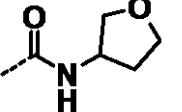
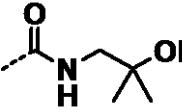
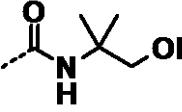
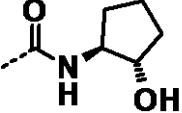
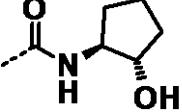
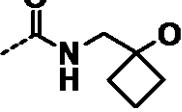
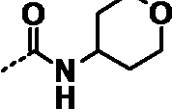
10

例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
70.1		483	0.94	005_CA01
70.2		494	0.87	005_CA01
70.3		495	0.95	005_CA01
70.4		497	0.99	005_CA01
70.5		509	0.99	005_CA01

20

30

40

70.6		519	0.93	005_CA01
70.7		525	0.86	005_CA01
70.8		525	0.89	005_CA01
70.9		527	0.87	005_CA01
70.10		527	0.90	005_CA01
70.11		539	0.90	005_CA01
70.12		539	0.90	005_CA01
70.13		539	0.89	005_CA01
70.14		539	0.91	005_CA01

10

20

30

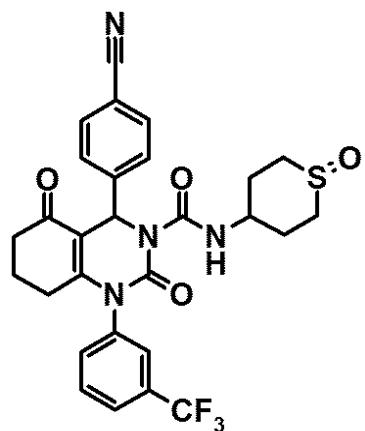
40

70.15		539	0.85	005_CA01
70.16		541	0.89	005_CA01
70.17		553	0.93	005_CA01
70.18		559	1.05	Z018_S04
70.19		573	0.85	005_CA01
70.20		587	0.86	005_CA01

【0 3 1 7】

(例 71)

【化 1 7 7】



4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - N - (1 - オキソ - ヘキサヒドロ - 1
⁴ - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2
, 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド
エタノール (10 mL) 中 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - N - (テ
トラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニ
ル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

10

20

30

40

50

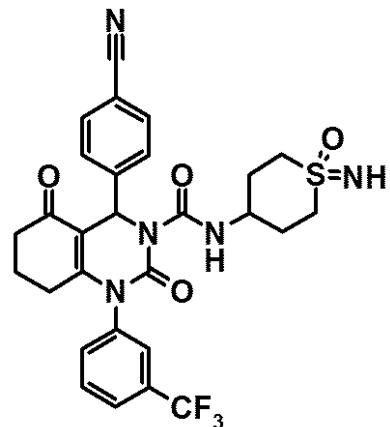
(中間体60、131mg、0.24mmol)の溶液をアセトン／ドライアイス浴により-78に冷却する。水性過酸化水素(1M、50μL、0.05mmol)を加え、混合物を-78で30分間攪拌する。メチルトリオキソレニウム(VII)(1mg、4μmol)を加え、混合物を-78で2時間攪拌する。水性アスコルビン酸ナトリウム(10%、30mL)及び水(30mL)を加え、沈殿物をろ過し、分取HPLC(Waters Xbridge - C₁₈、水、0.1%NH₃中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 22mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=571、HPLC保持時間: 0.51分(004_CAO7)

【0318】

(例72)

10

【化178】



20

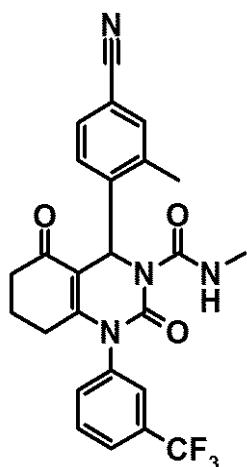
4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-N-(1-イミノ-1-オキソ-ヘキサヒドロ-1⁶-チオピラン-4-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド
4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-N-(1-オキソ-ヘキサヒドロ-1⁴-チオピラン-4-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド(例71、67mg、0.12mmol)をジクロロメタン(1.0mL)中O-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン(25mg、0.12mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、逆相HPLC(Waters SunFire - C₁₈、水、0.1%TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 18mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=586、HPLC保持時間: 0.92分(Z018_S04)

30

【0319】

(例73)

【化 1 7 9 】



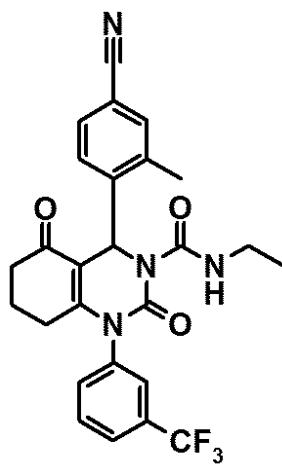
4 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (88 μ L, 0.51 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (48 mg, 0.39 mmol) 及びクロロギ酸 4-ニトロフェニル (78 mg, 0.39 mmol) をアセトニトリル (1.5 mL) 中 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル (例 55, 55 mg, 0.13 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2M, 97 μ L, 0.19 mmol) を加え、混合物を室温で一夜攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 35 mg、ESI質量スペクトル [M + H]⁺ = 483、HPLC 保持時間: 0.74 分 (X012_S01)

【 0 3 2 0 】

(例 7 4)

【化 1 8 0 】



4 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - N - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

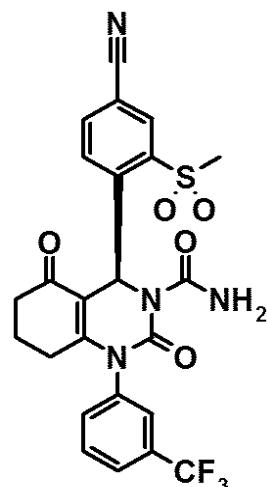
表題化合物は、メチルアミンの代わりにエチルアミンを試薬として用いて 4 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 73) と同様に調製する。収量 : 45 mg 、 ESI 質量スペクトル

[M + H]⁺ = 497、HPLC 保持時間: 0.77分 (X012_S01)

【0321】

(例75)

【化181】



10

(S)-4-(4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド

20

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52 μL、0.30 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(13 mg、0.11 mmol)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(22 mg、0.11 mmol)をアセトニトリル(2 mL)中(S)-4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18A、50 mg、0.10 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。4-ジメチルアミノピリジン(13 mg、0.11 mmol)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(22 mg、0.11 mmol)の他の一部を加え、混合物を一夜攪拌する。炭酸アンモニウム(29 mg、0.31 mmol)を加え、混合物を一夜攪拌する。水を加え、混合物を逆相HPLC (Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量: 19 mg、ESI質量スペクトル [M + H]⁺ = 533、HPLC 保持時間: 1.02分 (Z018_S04)

30

【0322】

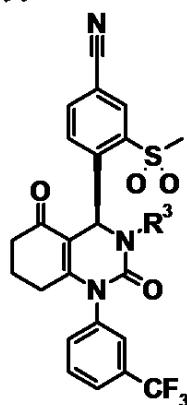
以下の表11の例は、適切なアミンを試薬として、また表に示す精製方法(方法A: Waters Xbridge (商標) - フェニル、水、0.1% TFA中メタノールの勾配、方法B: Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA中アセトニトリルの勾配)を用いて(S)-4-(4-シアノ-2-(メチルスルホニル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド(例75)と同様に調製する。

40

【0323】

【表 1 2 】

表11



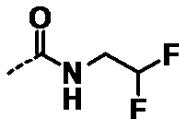
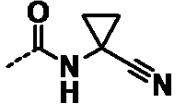
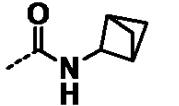
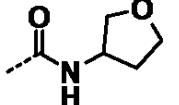
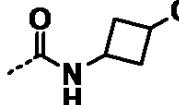
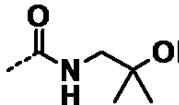
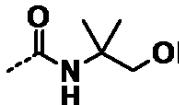
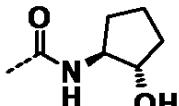
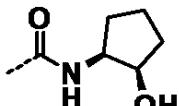
10

例	R ³	精製方法	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
75.1		A	572	1.02	Z018_S04
75.2		B	573	0.77	002_CA03
75.3		B	575	0.80	002_CA03
75.4		B	586	1.06	Z018_S04
75.5		B	589	1.02	Z018_S04
75.6		A	591	1.05	Z018_S04

20

30

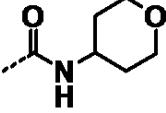
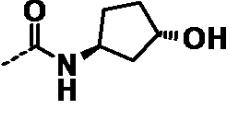
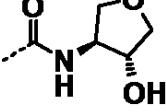
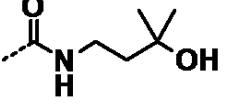
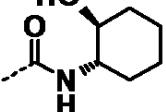
40

75.7		B	597	0.77	002_CA03
75.8		B	598	1.05	Z018_S04
75.9		B	599	1.17	Z018_S04
75.10		A	603	1.03	Z018_S04
75.11		B	603	0.99	Z018_S04
75.12		A	605	1.02	Z018_S04
75.13		A	605	1.03	Z018_S04
75.14		A	617	1.04	Z018_S04
75.15		A	617	1.04	Z018_S04

10

20

30

75.16		B	617	0.74	002_CA03
75.17		B	617	1.01	Z018_S04
75.18		B	619	0.98	Z018_S04
75.19		A	619	1.04	Z018_S04
75.20		B	631	0.76	002_CA03

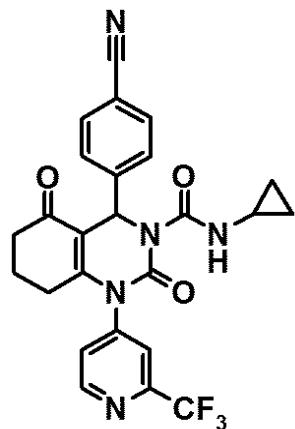
10

20

【0 3 2 4】

(例 7 6)

【化 1 8 2】



30

4 - (4 - シアノフェニル) - N - シクロプロピル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - カルボキサミド

40

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (66 μ L、0.39 mmol) 、4 - ジメチルアミノピリジン (13 mg、0.11 mmol) 及びクロロギ酸4 - ニトロフェニル (21 mg、0.11 mmol) をアセトニトリル (3 mL) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 14、40 mg、97 μ mol) の溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌する。シクロプロピルアミン (20 μ L、0.29 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、逆相HPLC (Water s SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量：20 mg、ESI質量スペクトル [M + H]⁺ = 496、HPLC 保持時間：1.08分 (Z018_S04)

50

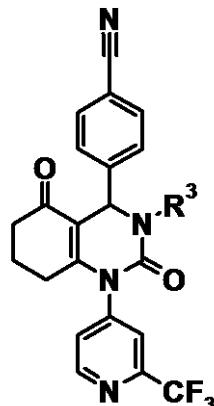
【0325】

以下の表12の例は、適切なアミンを試薬として用いて4-(4-シアノフェニル)-N-シクロプロピル-2,5-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-カルボキサミド(例76)と同様に調製する。

【0326】

【表13】

表12



10

例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
76.1		470	1.03	Z018_S04
76.2		484	1.08	Z018_S04
76.3		498	1.12	Z018_S04
76.4		528	1.01	Z018_S04

20

30

40

【実施例】

【0327】

本発明の他の特徴及び利点は、本発明の原理を例として示す以下のより詳細な実施例から明らかになる。

【0328】

ヒト好中球エラスターーゼアッセイ

材料：ヒト好中球エラスターーゼをCalbiochem(カタログ番号：324681)から、エラスターーゼ基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMCをBachem(カタログ番号：I-1270)から購入した。他のすべての材料は、最高の品質等級の市販のものであった。

50

【0329】

以下の緩衝液を用いた。化合物緩衝液：100 mM トリス、500 mM NaCl、pH 7.5 に調整；アッセイ緩衝液：100 mM トリス、500 mM NaCl、pH 7.5 に調整、0.01% BSA を含む。

【0330】

アッセイ条件：試験化合物は、DMSO で、その後、化合物緩衝液で前希釈した（最終 5% DMSO）。5 μ L のこれらの化合物希釈物を黒色 384 ウエル OptiPlate (Perkin Elmer、カタログ番号：6007270) で 10 μ L の好中球エラスターーゼ（アッセイ緩衝液中 9 ng/ml）と混合し、室温で 15 分間インキュベートした。その後、アッセイ緩衝液中 10 μ L 基質溶液を加え（最終濃度 250 μ M）、プレートを室温で 60 分間インキュベートする。酵素の不活性化後、蛍光強度を 380 nm 励起及び 460 nm 発光波長で測定した。10

【0331】

各プレートは、高値対照 (DMSO + 酵素 + 基質) を含むウエル及び低値対照 (DMSO + 不活性化酵素 + 基質) を含むウエルを含んでいる。IC₅₀ 値は、可変勾配を有するシグモイド濃度反応曲線を用いて推定した。低値の平均を 0%、高値の平均を 100% とした。好中球エラスターーゼアッセイにおける選択した化合物の IC₅₀ 値を表 13 に示す。

【0332】

【表14】

表13

例	IC ₅₀ [nM]	
1	28.5	10
1A	9.5	
1B	6565	
2	44.9	
3	68.3	
4	109.5	
5	65.8	
6	47.6	
7	212.0	
8	26.3	
9	41.7	
10	48.5	
11	39.4	20
12	43.4	
13	110.4	
14	70.3	
15	52.1	
16	54.1	
17	23.2	
18	8.5	
18A	4.8	
18B	2509	30
19	10.7	
19A	7.3	
19B	1660	
20	7.3	
20A	2.2	
20B	1335	
21	19.4	
22	8.7	
23	10.7	40

24	6.4
24.1	6.6
24.2	9.8
24.3	11.1
25	8.6
26	11.8
27	10.8
28	29.0
29	13.7
30	4.0
31	18.4
31A	7.6
31B	7015
32	12.0
32A	4.6
32B	1410
33	9.6
34	3.1
34A	1.5
34B	570.5
35	1.7
35A	< 1
35B	26.8
36	8.2
36.1	6.4
36.2	13.1
36.3	20.8
36.4	2.4
36.5	13.5
36.6	1.2
36.7	3.4
36.8	2.1
36.9	10.6
36.10	20.0
36.11	5.1
36.12	6.6

10

20

30

40

36.13	20.5
36.14	8.1
36.15	17.5
36.16	3.6
36.17	5.5
36.18	4.0
36.19	10.2
36.20	11.4
36.21	2.1
36.22	6.8
36.23	2.1
36.24	10.1
36.25	1.7
36.26	17.8
36.27	7.8
36.28	4.4
36.29	9.5
36.30	5.9
36.31	7.8
36.32	14.0
36.33	17.1
36.34	10.7
36.35	7.0
36.36	7.9
36.37	4.2
36.38	16.9
36.39	26.3
36.40	3.1
36.41	7.4
36.42	9.9
36.43	12.1
36.44	9.3
36.45	2.1
36.46	1.2
36.47	13.8
36.48	6.2

10

20

30

40

36.49	2.6
36.50	1.7
36.51	1.7
36.52	11.7
36.53	10.7
36.54	2.9
36.55	21.6
36.56	8.0
36.57	10.4
36.58	10.0
36.59	8.6
36.60	3.7
36.61	12.7
36.62	8.2
36.63	13.9
36.64	5.6
36.65	16.2
36.66	5.8
36.67	4.2
36.68	8.7
36.69	3.1
36.70	2.3
36.71	2.2
36.72	3.7
36.73	35.5
36.74	2.1
36.75	2.4
37	< 1
38	67.1
39	1.0
39.1	1.2
39.2	1.0
39.3	< 1
39.4	13.4
39.5	< 1

10

20

30

40

39.6	< 1
39.7	63.3
39.8	1.4
39.9	< 1
39.10	54.8
39.11	23.2
39.12	< 1
39.13	1.0
39.14	15.0
39.15	< 1
39.16	46.9
39.17	< 1
39.18	79.1
39.19	< 1
39.20	< 1
40	9.0
41	9.1
42	88.7
43	4.0
44	22.0
44.1	5.1
44.2	3.0
44.3	5.1
44.4	15.6
44.5	34.9
44.6	22.3
44.7	15.9
44.8	9.0
44.9	3.4
44.10	5.2
44.11	11.4
44.12	106.5
44.13	27.3

10

20

30

40

45	3.4
46	21.5
47	< 1
47A	< 1
47B	94
47.1	< 1
47.2	< 1
47.3	< 1
47.4	< 1
48	1.0
49	1.3
50	< 1
51	< 1
52	26.7
52.1	19.3
52.2	13.8
53	34.0
54	7.5
54A	3.2
54B	1869
55	18.7
56	34.0
57	73.2
58	1.3
58.1	1.0
58.2	1.2
58.3	3.1
58.4	1.3
58.5	1.9
58.6	< 1
59	1.8
60	21.6
61	6.6
62	1.2

10

20

30

40

62.1	< 1
62.2	< 1
62.3	1.3
62.4	< 1
62.5	1.0
62.6	< 1
62.7	< 1
62.8	1.6
62.9	1.4
62.10	2.4
63	7.9
64	3.6
65	22.6
66	2.0
67	6.7
68	< 1
69	23.8
70	6.0
70.1	< 1
70.2	< 1
70.3	< 1
70.4	1.4
70.5	1.4
70.6	< 1
70.7	1.4
70.8	< 1
70.9	1.7
70.10	2.4
70.11	< 1
70.12	< 1
70.13	2.1
70.14	< 1
70.15	< 1

10

20

30

40

70.16	1.1
70.17	1.1
70.18	< 1
70.19	< 1
70.20	< 1
71	< 1
72	< 1
73	< 1
74	< 1
75	< 1
75.1	< 1
75.2	< 1
75.3	< 1
75.4	< 1
75.5	< 1
75.6	< 1
75.7	< 1
75.8	< 1
75.9	< 1
75.10	< 1
75.11	< 1
75.12	< 1
75.13	< 1
75.14	< 1
75.15	< 1
75.16	< 1
75.17	< 1
75.18	< 1
75.19	< 1
75.20	< 1
76	1.7
76.1	4.4
76.2	1.2
76.3	1.9
76.4	5.5

10

20

30

40

【0333】

ヒト血漿における好中球エラスター α 阻害活性の検出のためのアッセイ

ヒト健常ドナーから得られたクエン酸処理血液をザイモサン懸濁液と混合し、室温でインキュベートする。これにより、好中球の刺激及び好中球エラスター α の血漿中への放出がもたらされる。刺激された血液を遠心分離して、好中球エラスター α 富化血漿を得る。

【0334】

ザイモサン希釈標準溶液の調製：

50

ザイモサン (100mg) を生理食塩水 (0.9%、10mL) と混合し、4 で最長 1 週間保存する (注: ザイモサンは、生理食塩水に溶解せず、懸濁液として用いられる)。

【0335】

全血刺激 :

1つの45mL血液試料をクエン酸塩 (3.13%、5mL) を含む50mL管に採取し、管を緩やかに4回反転させる。

血液試料を採取した直後に、ザイモサン希釈標準溶液 (5mL) を加える。

ザイモサン希釈標準溶液の添加後に、管に蓋をし、緩やかに混合し、20 rpmの振とう機上で22 で15分間インキュベートする。

10

インキュベーション時間の後に10mL部分試料を作製する。

Jouan遠心分離機で15mL管を4 で800gで15分間遠心分離する。

血漿を採取し、1~5mL部分試料を作製する。

血漿を-80 で保存する。

【0336】

様々な濃度の好中球エラスター阻害薬を血漿とともにインキュベートする。その後、ヒト好中球アッセイについて述べたのと同様の方法で蛍光発生基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Bachemカタログ番号I-1270、基質濃度: 250 μM、pH 7.5、25 mMトリス緩衝液、250 mM NaCl) を用いて酵素活性を測定する。用量反応曲線を作成して、阻害薬のEC₅₀を計算する。データの解析は、バックグラウンド蛍光を差し引いた後の媒体対照の蛍光と比較した試験化合物の存在下での蛍光の割合の計算により行い、好中球エラスター酵素の阻害薬は、100%対照(無阻害)と0%対照(完全阻害)との間の値をもたらす。選択した化合物のヒト血漿シフトは、以下の式を用いて計算することができる。

20

ヒト血漿シフト = (ヒト血漿アッセイにおけるEC₅₀) / (ヒト好中球エラスター阻害アッセイにおけるIC₅₀)

【0337】

上述のヒト血漿アッセイにおける選択した化合物のEC₅₀値を表14に示す。

【表15】

表14

例	EC ₅₀ [μM]	
39.8	0.006	10
39.19	0.009	
39.3	0.006	
18A	0.003	
19A	0.002	
47A	0.001	
54A	0.001	
75.7	0.001	
75.3	0.001	
75.16	0.001	
70.9	0.015	20
75	< 0.001	
68	0.001	
64	0.001	
58.2	0.003	
47.1	0.001	
48	0.001	

【0338】

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性の測定のためのアッセイ

試験化合物の代謝分解を、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて37℃でアッセイする。1時点当たり100μlの最終インキュベーション容積は、トリス緩衝液pH7.6(0.1M)、塩化マグネシウム(5mM)、ミクロソームタンパク質(1mg/ml)及び1μMの最終濃度の試験化合物を含む。37℃での短いプレインキュベーション期間の後、反応を、ベータ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型(NADPH、1mM)の添加により開始させ、種々の時点の後に部分試料をアセトニトリル中に移すことにより終結させる。さらに、NADPH非依存的分解を、NADPHを用いずに最終時点に終了させるインキュベーションにおいてモニターする。NADPH非依存的インキュベーションの後の残存試験化合物[%]は、パラメーターc(対照)(代謝安定性)により反映される。クエンチしたインキュベーション物を遠心分離(10000g、5分)によりペレット化する。上清の部分試料をLC-MS/MSにより親化合物についてアッセイする。半減期($t_{1/2}$ INVITRO)は、濃度-時間プロファイルの半対数プロットの勾配により決定する。固有クリアランス(CL_INTRINSIC)は、インキュベーション物におけるタンパク質の量を考慮することにより以下のように計算する。

$$CL_INTRINSIC [\mu l / 分 / mg \text{タンパク質}] = (ln 2 / (\text{半減期} [\text{分}]))$$

$$* \text{タンパク質含量} [mg / ml]) * 1000$$

10

20

30

40

50

【0339】

上述の代謝安定性アッセイにおける選択した化合物の半減期 ($t_{1/2}$ INVITRO) 値を表15に示す。

【表16】

表15

例	$t_{1/2}$ INVITRO[分]	
140	>130	10
39.19	>130	
39.3	>130	
18A	>130	
19A	>130	
47A	>130	
54A	>130	
75.7	>130	
75.3	>130	
75.16	>130	
70.9	>130	20
75	>130	
68	>130	
64	>130	
58.2	>130	
48	>130	
		30

【0340】

ヒト肝細胞を用いた代謝安定性の測定のためのアッセイ

試験化合物の代謝分解を、ヒト肝細胞懸濁液においてアッセイする。ヒト肝細胞（一般的に冷凍保存された）を5%種血清を含む適切な緩衝システム（例えば、ダルベッコの修正イーグル培地 + 3.5 μ g グルカゴン / 500 mL、2.5 mg インスリン / 500 mL 及び 3.75 mg / 500 mL ヒドロコルチゾン）中でインキュベートする。インキュベーター（37、10% CO₂）中で（一般的に）30分のプレインキュベーションの後に、5 μ l の試験化合物溶液（80 μ M；培地で 1:25 に希釈した DMSO 中 2 mM 保存溶液からの）を 395 μ l 肝細胞懸濁液に加える（0.25~5 * 10⁶細胞 / mL の範囲、一般的に 1 * 10⁶細胞 / mL の細胞密度；試験化合物の最終濃度 1 μ M、最終 DMSO 濃度 0.05%）。細胞を 6 時間インキュベートし（インキュベーター、回転振とう機）、0、0.5、1、2、4 及び 6 時間目に試料（25 μ l）を採取する。試料をアセトニトリル中に移し、遠心分離（5分）によりペレット化する。上清を新たな 96 ディープウエルプレートに移し、窒素中で蒸発させ、再懸濁する。親化合物の減少を LC-MS / MS により分析する。固有クリアランス CL_{INTRINSIC} を以下のように計算する。

10

20

30

40

50

$$C_L_{\text{INTRINSIC}} = \text{用量} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + c_{\text{last}} / k)^* \\ 1000 / 60$$

(C_0 : インキュベーション物中の初期濃度 [μM]、 CD : 生細胞の細胞密度 [10^6 細胞 / mL]、 AUD : データ下面積 [$\mu M^*時$]、 c_{last} : 最終データポイントの濃度 [μM]、 k : 親化合物の減少の回帰直線の勾配 [時^{-1}])

【0341】

計算 $in\ vitro$ 肝固有クリアランスは、以下のように肝臓モデル（完全攪拌モデル（well stirred model））を用いることにより固有 $in\ vivo$ 肝クリアランスにスケールアップし、肝 $in\ vivo$ 血液クリアランス（ CL ）を予測するために用いることができる。

$$CL_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [mL/\text{分}/kg] = (CL_{\text{INTRINSIC}} [\mu L/\text{分}/10^6\text{細胞}]^* \text{肝細胞充実度} [10^6\text{細胞}/g\text{肝臓}]^* \text{肝臓因子} [g/kg\text{体重}]) / 1000$$

$$CL [mL/\text{分}/kg] = CL_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [mL/\text{分}/kg]^* \text{肝血流量} [mL/\text{分}/kg] / (CL_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [mL/\text{分}/kg] + \text{肝血流量} [mL/\text{分}/kg])$$

$$Q_h [\%] = CL [mL/\text{分}/kg] / \text{肝血流量} [mL/\text{分}/kg] \\ (\text{肝細胞充実度、ヒト: } 120^* 10^6\text{細胞}/g\text{肝臓}; \text{肝臓因子、ヒト: } 25.7\text{g}/kg\text{体重}; \text{血流量、ヒト: } 21\text{mL}/(\text{分}^* kg))$$

【0342】

上述の代謝安定性アッセイにおける選択した化合物の予測されたヒト肝 $in\ vivo$ 血液クリアランス（ CL ）を表16に示す。

【表17】

表16

例	CL[mL/分/kg]
140	4
39.19	0
18A	0
19A	0
47A	0
54A	2
75.7	0
75.3	0
75.16	0
70.9	0
68	0
64	0
48	3
58.2	3

10

20

30

40

50

【0343】

ヒトC A C O - 2 細胞を横切る薬物の輸送の測定のためのアッセイ

該アッセイは、細胞膜を通過する化合物の能力、経口吸收の程度並びに化合物が取り込み及び／又は排出輸送により能動的に輸送されるかどうかに関する情報を提供する。極性融合性ヒト癌を横切る透過性の測定のために、透過性フィルター支持体上に成長させた結腸癌腫細胞2 (C a c o - 2) 細胞単層を *in vitro* 吸収モデルとして用いる。

【0344】

C a c o - 2 単層を横切る化合物の見かけの透過係数 (P E) は、頂端側から基底側への (A B) (吸収) 及び基底側から頂端側への (B A) (分泌) 輸送方向で測定する (pH 7.2、37)。C a c o - 2 細胞上に発現する排出及び取込みトランスポーターにより媒介される受動透過性並びに能動輸送メカニズムの両方による、 A B 透過性 (P E A B) は、腸から血液中への薬物の吸収を、 B A 透過性 (P E B A) は、血液から腸内への薬物の分泌を意味する。化合物は、 A B 透過性を、公知の *in vitro* 透過性及びヒトにおける経口吸収を有する参照化合物の A B 透過性と比較することによって、透過性／吸収クラスに帰属される。両方の輸送方向の同じ又は同様な透過性は、受動透過を示し、一定方向の透過性は、さらなる能動輸送メカニズムを暗示する。 P E A B より高い P E B A は、頂端側排出トランスポーター (P - g p のような) 及び／又は基底側取込みトランスポーターの関与を示唆し、 P E B A 透過性より高い P E A B は、頂端側取込みトランスポーター (P e p T 1 のような) 及び／又は基底側排出トランスポーター (M R P 3 のような) の関与を示唆する。能動輸送は濃度依存的に飽和性である。

10

20

【0345】

C a c o - 2 細胞 (1 ~ 2 * 1 0 ⁵ 細胞 / c m ² 面積) をフィルターインサート (C o s t a r トランスウェルポリカーボネート又は P E T フィルター、孔径 0.4 μ m) 上に播種し、 10 ~ 25 日間培養 (D M E M)。化合物を適切な溶媒 (D M S O のような、 1 ~ 20 mM 保存溶液) に溶解する。保存溶液を H T P - 4 緩衝液 (1 2 8 . 1 3 mM N a C l 、 5 . 3 6 mM K C l 、 1 mM M g S O ₄ 、 1 . 8 mM C a C l ₂ 、 4 . 1 7 mM N a H C O ₃ 、 1 . 1 9 mM N a ₂ H P O ₄ × 7 H ₂ O 、 0 . 4 1 mM N a H ₂ P O ₄ × H ₂ O 、 1 5 mM ヘペス、 2 0 mM グルコース、 pH 7.2) で希釈して、輸送溶液を調製する (一般的に 10 μ M 化合物、最終 D M S O 0.5 %)。輸送溶液 (T L) は、 A - B 又は B - A 透過性をそれぞれ測定するために頂端側又は基底側ドナー側に加える (3 つのフィルター複製物)。レシーバー側は、 2 % B S A を添加した H T P - 4 緩衝液を含んでいる。試料は、 L C - M S / M S 又はシンチレーション計数法による濃度測定のためにドナー側から実験の開始及び終了時に、レシーバー側からも 2 時間までの様々な時間間隔で採取する。試料採取したレシーバー容積は、新たなレシーバーにより取り替える。

30

【0346】

上述の C a c o - 2 薬物輸送アッセイにおける選択した化合物の見かけの透過係数 (P E A B 及び P E B A) 並びに排出比 (P E B A / P E A B) を表 17 に示す。

【表18】

表17

例	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	排出比
140	0.0000242	0.0000874	3.6
39.8	0.0000164	0.0000807	4.9
39.3	0.0000128	0.0000765	6.0
18A	0.0000209	0.0000882	4.2
19A	0.0000114	0.0000767	6.7
47A	0.00000986	0.0000535	5.4
54A	0.000026	0.0000617	2.4
75.7	0.0000084	0.0000906	10.8
75.3	0.0000228	0.0000853	3.7
70.9	0.0000303	0.0000961	3.2
64	0.0000171	0.0000757	4.4
47.1	0.000015	0.000081	5.4
48	0.000060	0.000098	1.6
米国特許出願公開第2011/0034433号に開示されている例38	0.0000002	0.0000028	17.1

10

20

30

【0347】

ジヒドロピリミジノン窒素においてカルバモイル (R - NH - C(=O) -) 置換基を有する米国特許出願公開第2011/0034433号に開示されている二環式例38と比較して、ジヒドロピリミジノン窒素においてカルバモイル (R - NH - C(=O) -) 置換基を有する本発明の多くの例は、AB透過性の改善及び/又は排出比の低下を示している。

【0348】

水溶解度の測定のためのアッセイ

化合物の水溶解度は、水性緩衝液 (2.5%DMSOを含む)に溶解する量をアセトニトリル/水 (1/1) 溶液に溶解する量と比較することにより測定する。10mM DMSO保存溶液から開始して、部分試料をそれぞれアセトニトリル/水 (1/1) 及びMcIlvaine緩衝液pH 6.8で希釈する。24時間の振とうの後、溶液又は懸濁液をろ過し、LC-UVにより分析する。緩衝液に溶解した量をアセトニトリル/水 (1/1) 溶液に溶解した量と比較する。溶解度は、2.5%のDMSO濃度において0.001~0.125mg/mlの範囲で測定する。化合物の90%以上が緩衝液に溶解した場合、値に「>」の印を付ける。

40

【0349】

上述の溶解度アッセイにおける選択した化合物の水溶解度を表18に示す。

【表19】

表18

例	水溶解度[mg/mL]	
140	0.053	10
39.8	0.098	
39.19	0.009	
39.3	0.006	
18A	0.078	
19A	0.092	
47A	0.086	
54A	0.059	
75.7	0.005	
75.3	0.009	
75.16	0.066	20
70.9	0.012	
75	0.079	
68	0.057	
64	0.008	
58.2	0.056	
47.1	0.073	

【0350】

シトクロムP450 2C9の阻害の測定のためのアッセイ

試験化合物によるジクロフェナクのシトクロムP450 2C9アイソエンザイム触媒ヒドロキシル化の阻害を、ヒト肝ミクロソームを用いて37℃でアッセイする。すべてのアッセイは、96ウエルプレートにおいてロボットシステムで実施する。最終インキュベーション容積は、2連でトリス緩衝液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、ヒト肝ミクロソーム(0.1mg/ml)、ジクロフェナク(10μM)及び5種の濃度の試験化合物又は不含有化合物(高対照)(例えば、最高濃度10~50μMとそれに続く連続1:4希釈物)を含む。短いプレインキュベーション期間の後、反応を、補因子(NADPH、1mM)を用いて開始させ、インキュベーション物を8℃に冷却し、その後、1容のアセトニトリルを加えることにより停止させる。内部標準溶液-通常形成する代謝物の安定同位体-をインキュベーション物のクエンチの後に加える。分析対象物(=形成した代謝物)及び内部標準のピーク面積をLC-MS/MSにより測定する。これらのインキュベーション物中の分析対象物と内部標準との得られたピーク面積比を試験化合物不含有での対照活性と比較する。アッセイの実行のそれぞれにおいて、陽性対照阻害薬(スルファフェナゾール)のIC₅₀を測定する。実験に基づくIC₅₀値は、以下の式による最小二乗回帰により計算する。

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

(I = 阻害薬濃度、 S = 勾配因子、 B = バックグラウンド活性)

【 0 3 5 1 】

反応の阻害が試験化合物の最低濃度で既に > 50 % である場合、 IC_{50} に「 < 供試最低濃度」 (通常 < 0.4 μM) を割り当てる。反応の阻害が試験化合物の最高濃度で依然として < 50 % である場合、 IC_{50} に「 > 供試最高濃度」 (通常 > 50 μM) を割り当てる。

【 0 3 5 2 】

シトクロム P 450 2C19 の阻害の測定のためのアッセイ

試験化合物によるメフェニトインのシトクロム P 450 2C19 アイソエンザイム触媒ヒドロキシル化の阻害を、ヒト肝ミクロソームを用いて 37 でアッセイする。すべてのアッセイは、96 ウエルプレートにおいてロボットシステムで実施する。最終インキュベーション容積は、2 連でトリス緩衝液 (0.1 M) 、 MgCl₂ (5 mM) 、ヒト肝ミクロソーム (0.5 mg / ml) 、 (S) - メフェニトイン (70 μM) 及び 5 種の濃度の試験化合物又は不含有化合物 (高対照) (例えば、最高濃度 10 ~ 50 μM とそれに続く連続 1 : 4 希釀物) を含む。短いプレインキュベーション期間の後、反応を、補因子 (NADPH、1 mM) を用いて開始させ、インキュベーション物を 8 に冷却し、その後、1 容のアセトニトリルを加えることにより停止させる。内部標準溶液 - 通常形成する代謝物の安定同位体 - をインキュベーション物のクエンチの後に加える。分析対象物 (= 形成した代謝物) 及び内部標準のピーク面積を LC - MS / MS により測定する。これらのインキュベーション物中の分析対象物と内部標準との得られたピーク面積比を試験化合物不含有での対照活性と比較する。アッセイの実行のそれぞれにおいて、陽性対照阻害薬 (トラニルシプロミン) の IC_{50} を測定する。実験に基づく IC_{50} 値は、以下の式による最小二乗回帰により計算する。

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

(I = 阻害薬濃度、 S = 勾配因子、 B = バックグラウンド活性)

【 0 3 5 3 】

反応の阻害が試験化合物の最低濃度で既に > 50 % である場合、 IC_{50} に「 < 供試最低濃度」 (通常 < 0.4 μM) を割り当てる。反応の阻害が試験化合物の最高濃度で依然として < 50 % である場合、 IC_{50} に「 > 供試最高濃度」 (通常 > 50 μM) を割り当てる。

【 0 3 5 4 】

併用

一般式 1 の化合物は、それら単独で又は本発明による式 1 の他の活性物質と組み合わせて用いることができる。一般式 1 の化合物は、他の薬理学的に活性な物質と併用することもできる。これらは、2 - アドレナリン受容体拮抗薬 (短時間及び長時間作用性) 、抗コリン作用薬 (短時間及び長時間作用性) 、抗炎症ステロイド (経口及び局所コルチコステロイド) 、クロモグリケート、メチルキサンチン、解離型グルココルチコイドミメティック、PDE3 阻害薬、PDE4 阻害薬、PDE7 阻害薬、LTD4 拮抗薬、EGFR 阻害薬、ドバミン作動薬、PAF 拮抗薬、リポキシン A4 誘導体、FPR1 調節薬、LTB4 受容体 (BLT1、BLT2) 拮抗薬、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H4 受容体拮抗薬、二重ヒスタミン H1 / H3 受容体拮抗薬、PI3 キナーゼ阻害薬、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK 又はITK のような非受容体チロシンキナーゼの阻害薬、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3 又はSAP のような MAP キナーゼの阻害薬、例えば、IKK2 キナーゼ阻害薬、iNOS 阻害薬、MRP4 阻害薬のような NF - B シグナル伝達経路の阻害薬、例えば、5 - リポキシゲナーゼ (5 - LO) 阻害薬、cPLA2 阻害薬、ロイコトリエン A4 ヒドロラーゼ阻害薬又はFLAP 阻害薬、MMP9 阻害薬、MMP12 阻害薬のようなロイコトリエン生合成阻害薬、非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) 、カテプシン C (又はDPP4 / ジペプチジルアミノペプチダーゼ I) 阻害薬、CRTH2 拮抗薬、DPP1 受容体調節薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、CCR3 拮抗薬、CCR4 拮抗薬、CC

10

20

30

40

50

R 1 拮抗薬、CCR 5 拮抗薬、CCR 6 拮抗薬、CCR 7 拮抗薬、CCR 8 拮抗薬、CCR 9 拮抗薬、CCR 30 拮抗薬、CXCR 3 拮抗薬、CXCR 4 拮抗薬、CXCR 2 拮抗薬、CXCR 1 拮抗薬、CXCR 5 拮抗薬、CXCR 6 拮抗薬、CX3CR3 拮抗薬、ニューロキニン(NK 1、NK 2)拮抗薬、スフィンゴシン1-リン酸受容体調節薬、フィンゴシン1-リン酸リアーゼ阻害薬、例えば、A2a作動薬のようなアデノシン受容体調節薬、例えば、P2X7阻害薬のようなプリン作動性受容体の調節薬、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)活性剤、プラジキニン(BK 1、BK 2)拮抗薬、TACE阻害薬、PPARガンマ調節薬、ローキナーゼ阻害薬、インターロイキン1-ベータ変換酵素(ICE)阻害薬、トル様受容体(TLR)調節薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、VLA-4拮抗薬、ICAM-1阻害薬、SHIP作動薬、GABAa受容体拮抗薬、ENaC阻害薬、プロスタシン阻害薬、メラノコルチニン受容体(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)調節薬、CGRP拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、TNF拮抗薬、抗TNF抗体、抗GM-CSF抗体、抗CD46抗体、抗IL-1抗体、抗IL-2抗体、抗IL-4抗体、抗IL-5抗体、抗IL-13抗体、抗IL-4/IL-13抗体、抗TSLP抗体、抗OX40抗体、粘膜調節剤(mucoregulator)、免疫療法薬、気道の腫脹に対する化合物、咳に対する化合物、VEGF阻害薬を含むが、2又は3種の活性物質の組合せも含む。
10

【0355】

好ましいのは、ベータミメティック、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、LTD4拮抗薬、EGFR阻害薬、カテプシンC阻害薬、CRTTH2阻害薬、5-LO阻害薬、ヒスタミン受容体拮抗薬及びSYK阻害薬、とりわけカテプシンC阻害薬であるが、2又は3種の活性物質の組合せ、すなわち、
20

ベータミメティックとコルチコステロイド、PDE4阻害薬、CRTTH2阻害薬又はLTD4拮抗薬、

抗コリン作動薬とベータミメティック、コルチコステロイド、PDE4阻害薬、CRTTH2阻害薬又はLTD4拮抗薬、

コルチコステロイドとPDE4阻害薬、CRTTH2阻害薬又はLTD4拮抗薬、

PDE4阻害薬とCRTTH2阻害薬又はLTD4拮抗薬

CRTTH2阻害薬とLTD4拮抗薬

の組合せも好ましい。
30

【0356】

適応症

本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、医薬としての、特に好中球エラスターーゼの阻害薬としての活性を有し、したがって、以下の治療に用いることができる。

【0357】

1. 気道：間欠性及び持続性並びにすべての重症度の気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性(アスピリン及びNSAID誘発性)及びダスト誘発性喘息を含み、気道過敏性の他の原因の喘息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性及び好酸球増加性気管支炎を含む気管支炎；気腫；アルファ1-アンチトリプシン欠乏症；気管支拡張症；囊胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺及び関連疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化性肺胞隔炎、特発性間質性肺炎、抗腫瘍療法並びに結核並びにアスペルギルス症及び他の真菌感染を含む慢性感染を複雑化する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎及び血栓性障害並びに肺高血圧；気道の炎症及び分泌状態に関連する慢性咳並びに医原性咳の治療を含む鎮咳活性；薬剤性鼻炎を含む急性及び慢性鼻炎並びに血管運動性鼻炎；神経性鼻炎を含む通年性及び季節性アレルギー性鼻炎(枯草熱)；鼻たけ；感冒を含む急性ウイルス感染並びにRSウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)及びアデノウイルスによる感染；急性肺損傷；急性呼吸促迫症候群を含む気道の閉塞性疾患；
40

【0358】

2. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎又は他の湿疹性皮膚病、及び遅延型

50

過敏性反応；植物性及び光線性皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚類肉腫、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚好酸球增多、円形脱毛症、男性型脱毛、スイート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性及び非感染性蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌及び他の異形成病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

3. 眼：眼瞼炎；通年性及び春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部及び後部ぶどう膜炎；脈絡膜炎；網膜を侵す自己免疫、変性又は炎症性障害：交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌及び細菌を含む感染；

【0359】

10

4. 泌尿生殖器：間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性及び慢性（間質性）膀胱炎を含む膀胱炎並びにハナー潰瘍；急性及び慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎及び卵管炎；外陰腫炎；ペイローニ病；勃起不全（男性及び女性）；

5. 同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚若しくは角膜の移植の後又は輸血の後の急性及び慢性；或いは慢性移植片対宿主病；

6. 関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーヴス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、高リン脂質症候群及びセザリー症候群を含む他の自己免疫及びアレルギー性障害；

【0360】

20

7. 腫瘍学：前立腺、乳腺、肺、卵巣、脾臓、腸及び結腸、胃、皮膚及び脳腫瘍を含む一般的癌並びにホジキン及びホジキンリンパ腫などの、骨髄（白血病を含む）及びリンパ増殖系を侵す悪性腫瘍の治療；転移性疾患及び腫瘍再発並びに腫瘍随伴症候群の防止及び治療を含む；並びに

8. 感染症：生殖器疣、尋常性疣、足底疣、B型肝炎、C型肝炎、単純ペルペスウイルス、伝染性軟屬腫、痘瘡、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガウイルス（CMV）、水痘帶状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザなどのウイルス疾患；結核及び鳥型結核菌、ハンセン病などの細菌性疾患；真菌病、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスティス・カリニ、クリプトスボリジウム、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染及びリーシュマニア症などの他の感染症。

上述の疾患及び状態の治療のために、治療上有効な用量は、一般的に本発明の化合物の投与当たり約0.01mg～約100mg/kg体重、好ましくは投与当たり約0.1mg～約20mg/kg体重である。例えば、70kgの人への投与については、用量範囲は、本発明の化合物の投与当たり約0.7mg～約7000mg、好ましくは投与当たり約0.7mg～約1400mgとなる。最適の投与レベル及びパターンを決定するためにある程度の常用用量の最適化が必要であり得る。有効成分は、1日1～6回投与することができる。

【0361】

30

実際の薬学的に有効な量又は治療用量は、もちろん患者の年齢及び体重、投与経路並びに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に依存する。いずれにせよ、有効成分は、患者の固有の状態に基づいて薬学的に有効な量が送達されることを可能にする用量及び方法で投与されるものとする。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 8
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 H
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 1
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D	498/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 0 5
A 6 1 K	31/527 (2006.01)	C 0 7 D 487/10
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 2 0
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	C 0 7 D 498/10 Z N A A
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/527
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
		A 6 1 P 31/04
		A 6 1 P 29/00 1 0 1
		A 6 1 P 19/02
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 43/00 1 2 1
		A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慶

(72)発明者 グナム クリストチャン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハツツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ウースト トルステン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7

3 ベーリンガー イングルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

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

(72)発明者 ルドルフ クラウス

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

(72)発明者 ヘッシュ ホルガー

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

(72)発明者 リース ウーヴェ ヨルク

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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 0 6 5 0 3 (JP, A)

特表2 0 1 1 - 5 1 9 8 8 0 (JP, A)

特表2 0 1 0 - 5 1 5 7 6 3 (JP, A)

国際公開第2 0 0 9 / 0 6 0 1 5 8 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 0 8 2 8 6 4 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 0 2 1 5 1 2 (WO, A 1)

REGISTRY (STN) [online], 2 0 0 0 年, 300849-90-5

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 9 / 8 2

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 ~ 1 2

C 0 7 D 4 0 3 / 0 6 ~ 1 2

C 0 7 D 4 0 5 / 0 6 ~ 1 2

C 0 7 D 4 0 9 / 0 4 ~ 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 ~ 1 0

C 0 7 D 4 9 1 / 1 0 7

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4 ~ 1 0

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7 ~ 5 4 1

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 7 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0 ~ 0 6

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 P 3 7 / 0 8

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)